

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.16.012

文章编号: 1005-8982(2016)16-0057-06

论著

可溶性髓样细胞触发受体 1 在尿源性脓毒血症患者中的临床意义

王涛, 陈海平, 张瑜, 吴大力

(南方医科大学第五附属医院 泌尿外科, 广东 广州 510900)

摘要: **目的** 初步探讨可溶性髓样细胞触发受体 1(sTREM-1)对泌尿外科腔镜手术后尿源性脓毒血症患者的早期诊断、预后评估价值。**方法** 回顾性分析 2008 年 1 月 - 2015 年 12 月南方医科大学第五附属医院收治的 74 例泌尿外科腔镜手术后尿源性脓毒血症患者(观察组)的临床资料。随机同期选取 74 例未发生尿源性脓毒血症的手术患者作为对照组,分析两组患者血清 C 反应蛋白(CRP)、血清降钙素原(PCT)、sTREM-1 和尿液 sTREM-1 浓度的变化。通过 Person 法分析 sTREM-1 与尿源性脓毒血症死亡患者生存时间的相关性,应用 Cox 比例风险模型分析与尿源性脓毒血症患者死亡相关的危险因素,ROC 曲线下面积判断血清 CRP、PCT、sTREM-1 和尿液 sTREM-1 的诊断效能。**结果** 观察组在术后 30 d 内有 22 例死亡,病死率 29.7%;观察患者组血清 CRP、PCT 浓度在术后 1 d、3 d 和 7 d 明显高于对照组,观察组患者血、尿 sTREM-1 浓度在术前、术后 1 h、1 d、3 d 和 7 d 明显高于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);血 sTREM-1 诊断敏感性和特异性高于 CRP、PCT;血 sTREM-1 和尿 sTREM-1 浓度是影响尿源性脓毒血症患者的独立危险因素,与预后呈负相关。**结论** 血、尿 sTREM-1 的检测有助于泌尿外科腔镜手术后尿源性脓毒血症的早期诊断,血、尿 sTREM-1 的浓度水平是影响尿源性脓毒血症患者预后的独立危险因素。

关键词: 尿源性脓毒血症;可溶性髓样细胞触发受体 1;早期诊断;预后

中图分类号: R691.3

文献标识码: A

Clinical significance of sTREM-1 for patients with urine-derived sepsis

Tao Wang, Hai-ping Cheng, Yu Zhang, Da-li Wu

(Department of Urology, the Fifth Affiliated Hospital of Southern Medical University Guangdong, Guangzhou, Guangdong 510900, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the value of sTREM-1 in the early diagnosis and prognosis of patients with urosepsis after urologic endoscopy surgery. **Methods** One hundred and forty-eight patients, who were treated in Department of Urology, the Fifth Affiliated Hospital of Southern Medical University from January 2008 to December 2015, were divided into observation and control groups according to the infection status. Serum and urine levels of sTREM-1, and serum levels of PCT and CRP were analyzed retrospectively. Indicators including CRP, PCT and sTREM-1 were managed by receiver operating characteristic. The risk factors were analyzed by Cox proportional hazards analysis. The relevance between sTREM-1 and survival time of patients with urosepsis was analyzed by Person. **Results** Twenty-two patients died in the observation group, and the fatality rate was 29.7%. The serum levels of PCT and CRP increased at 1 d, 3 d and 7 d after the operation in the observation group, while the serum and urine levels of sTREM-1 increased at pre-operation, 1 h, 1 d, 3 d and 7 d. The sensitivity and specificity of sTREM-1 were higher than CRP, PCT. Serum and urine levels of sTREM-1 were independent risk factors for the

prognosis of urosepsis, and were negative correlated with the prognosis. **Conclusions** The detections of serum and urine levels of *sTREM-1* help the early diagnosis of urosepsis after urologic endoscopy surgery, and are independent risk factors for urosepsis.

Keywords: urosepsis; *sTREM-1*; early diagnosis; prognosis

泌尿系统感染导致的尿源性脓毒血症占脓毒血症中的 9% ~ 31%^[1-2],文献报道,其常发生于泌尿外科腔镜手术及尿路梗阻患者,病死率高达 20% ~ 40%^[3]。因此,尿源性脓毒血症的早期确诊和针对性治疗是提高患者存活率的关键^[4],临床工作中常用的脓毒血症检测指标是血清降钙素原(Procalcitonin, PCT)、C 反应蛋白(C reactive protein, CRP),囿于其敏感性、特异性的差强人意,对早期尿源性脓毒血症的诊断价值有限。髓样细胞触发受体 1 (triggering receptor expressed on myeloid cells-1, TREM-1) 是免疫球蛋白超家族中的一员,主要表达于中性粒细胞等炎症细胞表面,可溶性髓样细胞触发受体 1 (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1, sTREM-1) 是 TREM-1 溶解于血液、尿液等体液并发挥促进急性炎症反应作用的存在形式。相关研究证实肺炎、化脓性关节炎等感染性疾病患者的体液中 sTREM-1 浓度增高,与感染严重程度和疾病转归密切相关,但有关 sTREM-1 在尿源性脓毒血症患者血清、尿液中的表达及其早期诊断、预后判断价值的报道较少。为此,笔者回顾性分析南方医科大学第五附属医院泌尿外科 74 例泌尿外科腔镜手术后尿源性脓毒血症患者的临床资料,观察患者血清、尿液 sTREM-1 的浓度变化,初步探讨血、尿 sTREM-1 对泌尿外科腔镜手术后尿源性脓毒血症的早期诊断及预后评估价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2008 年 1 月 -2015 年 12 月于本科收治的 74 例泌尿外科腔镜手术后尿源性脓毒血症患者(观察组)的临床资料为回顾性分析的研究对象。其中,男性 41 例,女性 33 例,平均年龄(57.3 ± 6.5)岁。原发疾病史:经皮肾镜碎石取石术 17 例,输尿管镜碎石取石术 6 例,输尿管镜手术 9 例,经尿道前列腺电切术 25 例,经尿道膀胱肿瘤电切术 6 例,其他 11 例。所有患者符合《严重脓毒症和脓毒症休克管理指南》2012 版全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)诊断标准^[5]中的

至少 2 项指标。SIRS 诊断标准:①体温 $>38^{\circ}\text{C}$ 或 $<36^{\circ}\text{C}$;②心率 >90 次/min;③呼吸频率 >20 次/min 或动脉血二氧化碳分压 <32 mmHg 或机械通气;④白细胞计数 $>12 \times 10^9/\text{L}$ 或 $<4 \times 10^9/\text{L}$,或幼稚细胞比例 $>10\%$ 。74 例尿源性脓毒血症患者中段尿细菌培养:细菌培养阴性 7 例,大肠埃希菌 26 例,粪球菌 5 例,白色念珠菌感染,7 例,肺炎克雷伯菌 7 例,其他细菌 10 例,2 种或 2 种以上细菌 12 例。随机选取同时期本科行腔镜手术、但未发生尿源性脓毒血症的 74 例患者作为对照组。

1.2 方法

回顾性分析两组患者的血清 sTREM-1、CRP、PCT 和尿液 sTREM-1 的浓度变化,其中血清、尿液 sTREM-1 的浓度检测采用双抗体夹心酶联免疫吸附法;血清 CRP、PCT 的浓度检测分别采用 Beckman 全自动生化分析仪、化学发光免疫分析法。血清和尿液采样时间:入院 24 h 内、术后 1 h、1 d、3 d 和 7 d。根据患者术前的健康情况,计算患者入院 24 h 内的急性生理与慢性健康状况评分(acute physiology and chronic health evaluation, APACHE II)。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 16.0 统计软件进行数据分析,计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,用 *t* 检验;采用重复测量数据方差分析比较两组患者血清 sTREM-1、CRP、PCT 和尿液 sTREM-1 浓度的总体差异;计数资料用率或%表示,用 χ^2 检验;采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析患者血清、尿液 sTREM-1 浓度、血清 CRP 浓度、血清 PCT 浓度对尿源性脓毒血症的诊断价值;采用 Person 法分析分析 sTREM-1 与尿源性脓毒血症死亡患者生存时间的相关性;应用 Cox 比例风险模型分析与尿源性脓毒血症患者死亡相关的危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的一般情况比较

74 例对照组患者中男性 38 例,女性 36 例,平均年龄(54.6 ± 5.8)岁,经皮肾镜碎石取石术 21 例,

输尿管镜碎石取石术 5 例,输尿管镜手术 6 例,经尿道前列腺电切术 27 例,经尿道膀胱肿瘤电切术 5 例,其他 10 例,两组患者在年龄、性别、手术史的构成比无明显差异。观察组术前 WBC、APACHE II 评分高于对照组;观察组术后细菌血培养阳性例数(67 例)要高于对照组(18 例),差异有统计学意义($\chi^2=18.77, P=0.000$),观察组在术后 30 d 内有 22 例死亡,病死率 29.7%,明显高于对照组 2.7%(2/74),差异有统计学意义($\chi^2=14.54, P=0.000$)。见表 1。

2.2 两组患者血清 CRP、PCT、sTREM-1 和尿液 sTREM-1 浓度变化

两组血清 CRP 浓度在均在术后 1 h 开始增高,术后 3 d 达到峰值,随后逐渐降低,术后 7 d 仍高于

正常水平,观察组血清 CRP 浓度在术后 1 d、3 d 和 7 d 高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组血清 PCT 浓度在术后 1 d 到达峰值,随后逐渐回落,但术后 3 d 和 7 d 仍然高于术前水平;对照组血清 PCT 浓度在术后 1 h 达到峰值,术后 7 d 已低于术前水平,观察组血清 PCT 浓度在术后 1 d、3 d 和 7 d 高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组血清 sTREM-1 浓度在 5 个采样点均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组血清 sTREM-1 浓度在术后 7 d 内均处于较高浓度水平,对照组在术后 3 d 基本恢复至正常水平。两组患者尿液中 sTREM-1 浓度的变化趋势基本与血清 sTREM-1 浓度的变化相似。见表 2。

表 1 两组患者的一般情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	男	女	年龄 / 岁	经皮肾镜碎石取石术	输尿管镜碎石取石术	输尿管镜手术	经尿道前列腺电切术
观察组	41	33	57.3 ± 6.5	17	6	9	25
对照组	38	36	54.6 ± 5.8	21	5	6	27
t/χ^2 值	0.24		2.67		1.33		
P 值	0.6211		0.081		0.932		

组别	经尿道膀胱肿瘤电切术	其他	术前 WBC ($\times 10^9/L$)	术前 APACHE II 评分	术后细菌血培养阳性 / 例	术后 30 d 内死亡 / 例
观察组	6	11	18.5 ± 3.7	17.7 ± 4.5	67	22
对照组	5	10	13.1 ± 2.9	14.2 ± 3.0	18	2
t/χ^2 值		1.33	9.88	5.58	18.77	14.54
P 值		0.932	0.000	0.000	0.000	0.000

表 2 两组患者血清 CRP、PCT、sTREM-1 和尿液 sTREM-1 浓度变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	术前	1 h	1 d	3 d	7 d	F 值	P 值
观察组							
CRP	5.06 ± 0.84	20.7 ± 3.28	61.6 ± 6.53 [†]	127.2 ± 10.80 [†]	76.7 ± 8.13 [†]	68.653 [†]	0.000 [†]
PCT	0.39 ± 0.08	2.28 ± 0.37	4.51 ± 0.63 [†]	3.48 ± 0.49 [†]	2.97 ± 0.44 [†]	128.481 [†]	0.000 [†]
sTREM-1(血)	1.33 ± 0.26 [†]	2.62 ± 0.34 [†]	5.71 ± 0.65 [†]	4.82 ± 0.57 [†]	4.55 ± 0.49 [†]	253.289 [†]	0.000 [†]
sTREM-1(尿)	0.41 ± 0.13 [†]	0.82 ± 0.19 [†]	1.37 ± 0.35 [†]	1.26 ± 0.22 [†]	1.24 ± 0.25 [†]	4.697 [†]	0.010 [†]
对照组							
CRP	4.85 ± 0.77	21.6 ± 3.55	37.39 ± 6.91	57.4 ± 5.91	18.5 ± 4.33	-	-
PCT	0.35 ± 0.07	2.36 ± 0.32	1.74 ± 0.23	0.64 ± 0.15	0.26 ± 0.09	-	-
sTREM-1(血)	0.58 ± 0.14	0.85 ± 0.18	0.59 ± 0.11	0.27 ± 0.06	0.27 ± 0.05	-	-
sTREM-1(尿)	0.17 ± 0.06	0.32 ± 0.10	0.28 ± 0.09	0.15 ± 0.04	0.14 ± 0.06	-	-

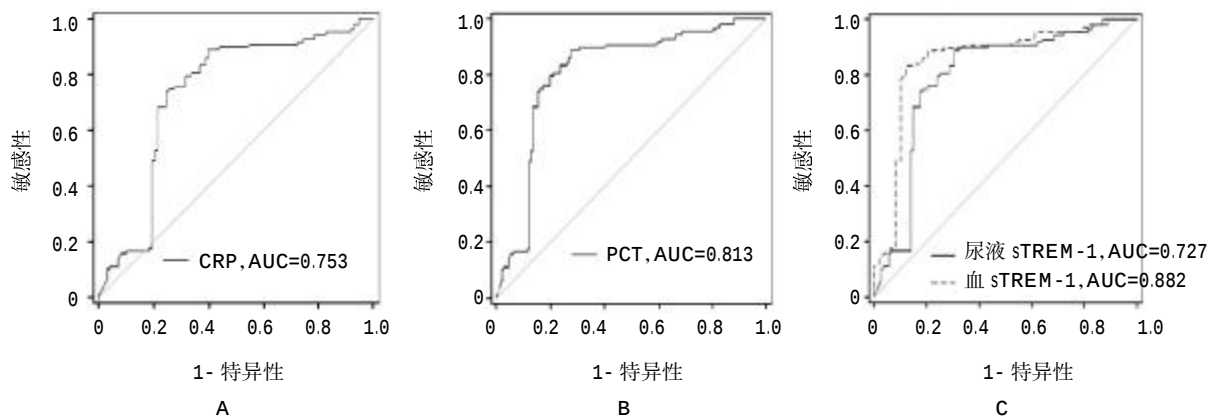
注:† 与对照组比较, $P<0.05$

2.3 血清 CRP、PCT、sTREM-1 和尿 sTREM-1 浓度对泌尿外科腔镜手术后尿源性脓毒血症的诊断价值分析

采用 ROC 曲线分析血清 CRP、PCT、sTREM-1 和尿液 sTREM-1 浓度对尿源性脓毒血症患者严重程度的诊断有效性,血清 CRP 的 ROC 曲线下面积(area under the curve,AUC)为 0.753,敏感性和特异性分别为 0.797 和 0.784,最佳阈值浓度为 64.8 mg/L;血清 PCT 的 AUC 为 0.813,敏感性和特异性分别为 0.825 和 0.726,最佳阈值浓度为 3.41 μ g/L;血 sTREM-1 的 AUC 为 0.882,敏感性和特异性分别为 0.864 和 0.875,最佳阈值浓度为 2.76 μ g/L;尿 sTREM-1 的 AUC 为 0.727,敏感性和特异性分别为 0.761 和 0.824,最佳阈值浓度为 1.24 μ g/L。见图 1。

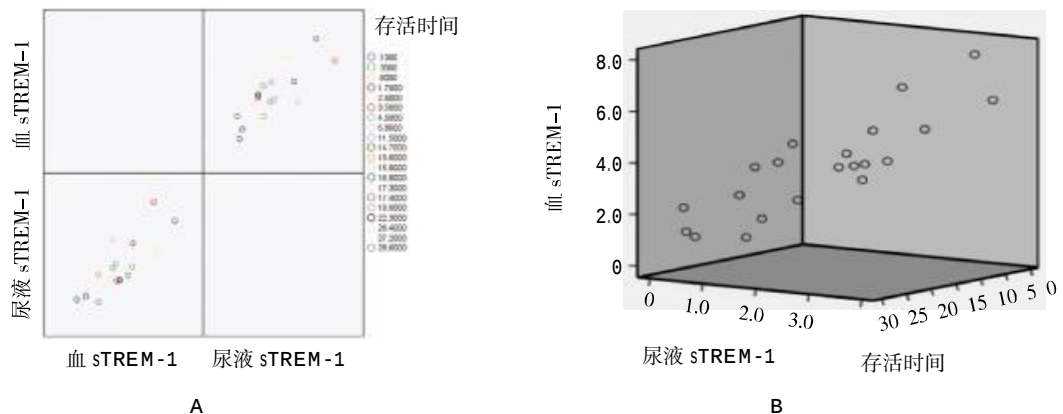
2.4 泌尿外科腔镜手术后尿源性脓毒血症患者死亡危险因素评估

74 例泌尿外科腔镜手术后尿源性脓毒血症患者术后 30 d 内死亡 22 例,病死率 29.7%,平均存活时间为 11.6 d,22 例死亡患者血清 CRP、PCT、sTREM-1 和尿液 sTREM-1 的峰值浓度分别为 (155.6 ± 11.7) mg/L、 (6.28 ± 0.86) μ g/L、 (4.64 ± 0.61) μ g/L、 (1.57 ± 0.38) μ g/L,明显高于未死亡患者血清 CRP (124.6 ± 8.65) 、PCT (3.77 ± 0.52) 、sTREM-1 (2.19 ± 0.32) 和尿液 sTREM-1 (0.56 ± 0.13) 的峰值浓度,差异有统计学意义($P < 0.05$)。通过 Cox 比例风险模型分析与尿源性脓毒血症患者死亡相关的危险因素,血 sTREM-1 和尿 sTREM-1 浓度为独立危险因素。患者血清、尿液 sTREM-1 浓度与尿源性脓毒血症死亡患者生存时间的相关性分析结果显示,患者血清 sTREM-1 峰值浓度($r = -0.651$, $P < 0.01$)、尿液 sTREM-1 峰值浓度($r = -0.568$, $P < 0.01$)与预后均呈负相关。见图 2 和表 3。



A: CRP, AUC=0.753; B: PCT, AUC=0.813; C: 血 sTREM-1 和尿液 sTREM-1, AUC 分别为 0.882 和 0.727

图 1 血清 CRP、PCT、sTREM-1 和尿液 sTREM-1 的 ROC 曲线



A: 血、尿 sTREM-1 浓度的高低与患者生存期的关系; B: 22 例尿源性脓毒血症死亡患者的生存期分析

图 2 患者血清、尿液 sTREM-1 浓度与尿源性脓毒血症死亡患者生存时间的相关性

表 3 Cox 比例风险模型分析与尿源性脓毒血症患者死亡相关的危险因素

变量因素	回归系数 r	标准误差	Wald χ^2	P 值	危险度	95%CI	
						下限	上限
性别	-0.607	1.045	0.328	0.569	0.557	0.069	5.265
年龄	1.829	0.627	8.750	0.064	0.672	0.294	3.652
CRP	-0.658	0.165	9.038	0.124	0.735	0.217	5.484
PCT	0.735	0.402	1.116	0.261	2.09	0.741	5.003
血 sTREM-1	0.766	0.215	11.937	0.0001	2.437	1.158	5.351
尿 sTREM-1	1.632	0.641	4.135	0.0105	1.878	1.266	7.815
APACHE II 评分	0.725	0.855	0.896	0.367	0.758	0.440	9.118

3 讨论

泌尿系统结石、肿瘤是泌尿系统常见的疾病,由于腔镜手术具有创伤小、患者恢复快等优点,被广泛应用于泌尿外科手术^[6]。多数泌尿系结石常为感染性结石,有研究发现,不同成分的结石均含有大量的细菌内毒素,其中鸟粪石、碳酸磷灰石含量最多^[7],结石导致泌尿系统梗阻、尿液潴留,为泌尿道中细菌逆行入血创造有利条件^[8],从而引起尿源性脓毒血症。文献报道,尿源性脓毒血症的发生与手术方式、手术通道、结石类型、术前合并症、术中灌注压及灌注液量等有关^[9]。尿源性脓毒血症的病死率波动为 20%~40%,本研究中 74 例尿源性脓毒血症患者术后 30 d 内死亡 22 例,病死率 29.7%,死亡原因多为 SIRS 引起的多器官功能衰竭。

尿源性脓毒血症是已经存在潜在感染下进行手术引发的一种特殊脓毒血症,发病隐匿、发展迅速,导致脓毒症休克、死亡,早期进行有效的诊治是降低其病死率的关键^[10]。临床工作中常用的脓毒血症检测指标主要有 CRP、PCT、血细菌培养等。血细菌培养是诊断脓毒血症的重要指标,本研究中术后细菌血培养阳性率高达 90.5%(67/74),但仍有 7 例患者血培养细菌阴性,加之血培养操作复杂、耗时久,对脓毒血症的早期诊断价值有限。PCT 是一种由 116 氨基酸形成的多肽,MULLER 等^[11]研究发现,脓毒血症时,体内神经内分泌细胞参与 PCT 的合成、分泌,血清 PCT 的浓度可反应病情严重程度及评估预后。当机体受到感染、外伤等刺激后,血清 CRP 水平异常升高,临床常将 CRP 作为炎症标志物。然而,有学者^[12]发现,CRP、PCT 的诊断敏感性、特异性较低,本研究中发现观察组患者血清 CRP、PCT 在术后 1 d 以后才与对照组差异有统计学意义;而且 CRP 的诊断敏

感性、特异性分别仅为 0.797、0.784,PCT 的诊断敏感性、特异性分别为 0.825、0.726,CRP、PCT 的最佳阈值浓度分别为 64.8 mg/L、3.41 μg/L。而观察组患者血清 sTREM-1 浓度在术前、术后 1 h 已经高于正常水平,血 sTREM-1 的诊断敏感性和特异性分别为 0.864、0.875。虽然尿 sTREM-1 的诊断敏感性、特异性分别仅为 0.761、0.824,但尿液采集相对于抽血检测,具有易操作、依从性好等优势,加之能区分尿源性与非尿源性脓毒血症。因此,血、尿 sTREM-1 的浓度检测均有助于尿源性脓毒血症的早期诊断。Cox 比例风险模型结果也显示 CRP、PCT 不是影响尿源性脓毒血症患者预后的独立危险因素,因此,血清 CRP、PCT 水平对尿源性脓毒血症的早期诊断以及评估患者预后的临床价值有一定的局限性。

TREM-1 是免疫球蛋白超家族中的一员,通过表达于成熟单核-巨噬细胞、中性粒细胞等细胞表面,具有促进炎症发生的作用^[13]。sTREM-1 是 TREM-1 的可溶性形式,在机体感染过程中释放于体液,对诊断脓毒血症有一定的临床价值。GIBOT 等^[14]研究发现,sTREM-1 的对脓毒血症的诊断价值高于 CRP 和 PCT,笔者的结果也与此相似,观察组与对照组的血、尿 sTREM-1 浓度在 5 个采样点均存在差异,提示早期连续监测泌尿外科腔镜手术患者体液中的 sTREM-1 浓度可能有助于早期发现尿源性脓毒血症。同时,本研究也发现血、尿 sTREM-1 是影响尿源性脓毒血症患者预后的独立危险因素,因此,监测血、尿 sTREM-1 浓度变化可能有助于早期诊断尿源性脓毒血症以及评估患者预后。

综上所述,通过连续监测泌尿系统结石手术患者的血、尿中的 sTREM-1 浓度变化,能够早期诊断尿源性脓毒血症,血、尿 sTREM-1 的浓度水平是影

响尿源性脓毒血症患者预后的独立危险因素。

参 考 文 献:

- [1] LEVY M M, ARTIGAS A, PHILLIPS G S, et al. Outcomes of the surviving sepsis campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study[J]. *Lancet Infectious Diseases*, 2012, 12(12): 919-924.
- [2] DOGAN H S, GULIYEV F, CETINKAYA Y S, et al. Importance of microbiological evaluation in management of infectious complications following percutaneous nephrolithotomy [J]. *International Urology and Nephrology*, 2007, 39(3): 737-742.
- [3] WAGENLEHNER F M, PILATZ A, NABER K G, et al. Therapeutic challenges of urosepsis [J]. *European Journal of Clinical Investigation*, 2008, 38(2): 45-49.
- [4] 黄洁夫, 湛海伦, 刘小彭, 等. 尿源性脓毒血症的防治[J]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2012, 6(7): 1897-1899.
- [5] DELLINGER R P, LEVY M M, RHODES A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012[J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39(2): 165-228.
- [6] 张海民, 鄢阳, 许云飞, 等. 泌尿外科腔镜术后尿源性脓毒血症的预后影响因素分析[J]. *临床与病理杂志*, 2015, 35(4): 587-592.
- [7] NEGRETE-PULIDO O, GUTIERREZ-ACEVES J. Management of infectious complications in percutaneous nephrolithotomy[J]. *Journal of Endourology*, 2009, 23(10): 1757-1762.
- [8] 徐彦钢. 感染性肾结石围术期血清降钙素原、C 反应蛋白、白细胞介素 6 变化的临床价值[J]. *现代诊断与治疗*, 2015, 26(14): 3302-3303.
- [9] 钟文. 输尿管软镜碎石术临床应用及评估[D]. 广东: 南方医科大学, 2014.
- [10] 洪涛, 张显军, 王晨, 等. 降钙素原监测在经皮肾镜术后尿源性脓毒症诊治中的意义[J]. *中华医院感染学杂志*, 2015, 25(4): 744-746.
- [11] MULLER B, WHITE J C, NYLEN E S, et al. Ubiquitous expression of the calcitonin-r gene in multiple tissues in response to sepsis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(1): 396-404.
- [12] 姚远, 王伟, 周毅, 等. 血清降钙素原与 C- 反应蛋白及血常规检测诊断尿源性脓毒血症的评价[J]. *中华医院感染学杂志*, 2015, 25(20): 4659-4661.
- [13] KLESNEY-TAIT J, KECK K, LI X, et al. Transepithelial migration of neutrophils into the lung requires TREM-1[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2013, 123(1): 138-149.
- [14] GIBOT S, KOLOPP-SARDA M N, BENE M C, et al. Plasma level of a triggering receptor expressed on myeloid cells-1: its diagnostic accuracy in patients with suspected sepsis[J]. *Annals of Internal Medicine*, 2004, 141(1): 9-15.

(张蕾 编辑)