

乌司他丁辅助治疗的脓毒症患者 HLE、mCD14 水平变化及早期检测 HLE、mCD14 水平对治疗反应性的评估价值^Δ

曾聪慧*, 师艳艳, 谢志军, 高亚敏#, 于丹丹(喀什地区第一人民医院药学部, 新疆 喀什 844000)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)06-0705-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.06.015



摘要 目的:探讨乌司他丁辅助治疗脓毒症时,患者血人白细胞弹性蛋白酶(HLE)、单核细胞表面脂多糖受体(mCD14)水平变化,以及早期检测血 HLE、mCD14 水平对治疗反应性的评估价值。方法:选取 2020—2022 年该院脓毒症患者 196 例,均在经典常规治疗方案基础上加用乌司他丁治疗,根据治疗效果分为反应良好组(38 例)、反应差组(158 例)。治疗前后检测两组患者血 HLE、mCD14 水平。通过电子病历系统收集患者资料,根据最邻近匹配法对两组进行 1:1 匹配。分析乌司他丁辅助治疗脓毒症患者的治疗反应性影响因素并建立预测模型,通过受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析早期检测血 HLE、mCD14 水平对治疗反应性的评估价值。结果:两组患者治疗后的血 HLE 水平低于治疗前,mCD14 水平高于治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$)。反应差组患者倾向性评分匹配后的严重程度和治疗前后降钙素原(PCT)水平、C 反应蛋白(CRP)水平、HLE 水平高于反应良好组,治疗前后 mCD14 水平低于反应良好组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。对于乌司他丁辅助治疗脓毒症患者,严重程度和治疗前 PCT、CRP、HLE 水平是治疗反应性的危险因素,治疗前 mCD14 水平是治疗反应性的保护因素($P<0.05$);建立联合预测模型, $P=1/[1+1/\exp(0.826\times\text{严重程度}+0.941\times\text{治疗前 PCT 水平}+0.694\times\text{治疗前 CRP 水平}+1.112\times\text{治疗前 HLE 水平}-0.963\times\text{治疗前 mCD14 水平}-3.968)]$,有较好的校准能力;治疗前 HLE、mCD14 水平预测治疗反应性的药时曲线下面积(AUC)分别为 0.777、0.779,而联合预测模型预测治疗反应性的 AUC 为 0.947,高于 HLE、mCD14 单独评估的 AUC,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:采用乌司他丁辅助治疗脓毒症,患者血 HLE 水平降低,mCD14 水平升高;血 HLE 水平降低、mCD14 水平升高与治疗反应性密切相关,联合检测可进一步提升预测价值。

关键词 脓毒症;乌司他丁;人白细胞弹性蛋白酶;单核细胞表面脂多糖受体

Changes of HLE and mCD14 Levels in Patients with Sepsis Receiving Adjuvant Treatment of Ulinastatin and Value of Early Detection of HLE and mCD14 Levels in Treatment Responsiveness^Δ

ZENG Conghui, SHI Yanyan, XIE Zhijun, GAO Yamin, YU Dandan (Dept. of Pharmacy, the First People's Hospital of Kashgar, Xinjiang Kashgar 844000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the changes of human leukocyte elastase (HLE) and monocyte-surface lipopolysaccharide receptor (mCD14) levels in patients with sepsis receiving adjuvant treatment of ulinastatin, and the value of early detection of serum HLE and mCD14 levels in treatment responsiveness. **METHODS:** A total of 196 patients with sepsis admitted into this hospital from 2020 to 2022 were selected and given ulinastatin based on classical conventional therapeutic regimen, which were divided into good-response group (38 cases) and poor-response group (158 cases) according to different therapeutic effect. The serum HLE and mCD14 levels of two groups were detected before and after treatment. Clinical data were collected by the electronic medical record system, and both groups were matched 1:1 according to the nearest matching method. Influencing factors of treatment responsiveness of ulinastatin in adjuvant treatment of sepsis were analyzed and the predictive model was established, the value of early detection of serum HLE and mCD14 levels in treatment responsiveness was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **RESULTS:** The serum HLE level was lower and the mCD14 level was higher in both groups after treatment than those before treatment, with statistically significant differences ($P<0.05$). The severity in the poor-response group

^Δ 基金项目:新疆维吾尔自治区药学会科研基金资助项目(No. YXH202213)

* 主管药师。研究方向:呼吸与重症临床药学服务与研究。E-mail:awarqa@163.com

通信作者:主任药师。研究方向:医院药学。E-mail:2291968340@qq.com

after propensity score matching, procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP) and HLE levels in the poor-response group before and after treatment were higher than those in the good-response group, while the mCD14 level in the poor-response group before and after treatment was lower than that in the good-response group, with statistically significant differences ($P<0.05$). The severity, PCT, CRP and HLE levels before treatment were the risk factors of treatment responsiveness of ulinastatin for the adjuvant treatment of sepsis patients, and the mCD14 level before treatment was a protective factor for the treatment responsiveness ($P<0.05$); a joint prediction model was established, $P=1/[1+1/\exp(0.826\times\text{severity}+0.941\times\text{PCT before treatment}+0.694\times\text{CRP before treatment}+1.112\times\text{HLE before treatment}-0.963\times\text{mCD14 before treatment}-3.968)]$, with good calibration ability; the drug-time area under the curve (AUC) for the prediction of treatment responsiveness by the HLE and mCD14 levels before treatment was respectively 0.777 and 0.779, while the AUC for the prediction of treatment responsiveness by the combined prediction model was 0.947, which was higher than the AUC for HLE and mCD14 assessed individually, with statistically significant differences ($P<0.05$). CONCLUSIONS: The application of ulinastatin in the adjuvant treatment of sepsis can decrease the serum HLE level and elevate mCD14 level, the decrease in blood HLE levels and the increase in mCD14 levels are closely related to treatment response, and the combined detection of these markers can further enhance their predictive value.

KEYWORDS Sepsis; Ulinastatin; Human leucocyte elastase; Monocyte-surface lipopolysaccharide receptor

脓毒症是人体对感染反应失调而造成的一种器官功能障碍综合症,目前主要采用病因治疗、支持治疗及免疫调理治疗,但效果仍不甚理想。近年来不断有研究提出,乌司他丁具有抑制炎症介质释放、改善免疫功能等多种作用,其辅助治疗脓毒症可获得良好效果^[1-2]。但根据临床经验来看,仍有部分患者未获得预期治疗效果,如何早期评估该类患者治疗反应性,指导临床个体化完善治疗方案是临床亟需解决的问题之一。人白细胞弹性蛋白酶(HLE)是多形核白细胞在炎症刺激下释放的破坏性丝氨酸蛋白酶,其能加重器官组织的损伤,参与脓毒症等多种炎症性疾病的发生、发展过程^[3]。单核细胞表面脂多糖受体(mCD14)是细菌细胞壁碎片的识别受体,其水平升高可增强对细菌细胞壁碎片的识别能力^[4-5]。有研究结果显示,脓毒症患者外周血 mCD14 水平降低,且与疾病转归有关^[6]。本研究旨在探讨脓毒症患者采用乌司他丁辅助治疗前后血 HLE、mCD14 水平变化以及早期检测血 HLE、mCD14 水平对治疗反应性的评估价值,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究经我院伦理委员会审核批准同意后实施(伦理批号:KY20191218346),选取 2020—2022 年我院脓毒症患者 196 例。(1)纳入标准:根据《中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)》^[7]中相关诊断标准确诊,即有临床感染证据,体温 $>38\text{ }^{\circ}\text{C}$ 或 $<35.6\text{ }^{\circ}\text{C}$,心率 $>90\text{ 次/min}$,呼吸频率 $>20\text{ 次/min}$ 或需机械通气,顽固性低血压,12 h 内至少 1 个脏器有功能不全表现;年龄 >18 岁;患者、家属知情研究内容,签署同意书。(2)排除标准:有器官移植病史;有风湿等免疫系统疾病;有血液疾病;有血小板减少病史;入院前 3 个月内有免疫抑制剂、糖皮质激素、化疗史;哺乳期及妊娠期女性;急诊重症监护室住院时间 $<24\text{ h}$ 。根据治疗效果,将患者分为反应良好组

(38 例)与反应差组(158 例)。

1.2 方法

参照《中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)》^[7],对所有患者采用经典常规治疗方案,包括原发疾病的对症治疗、初始复苏、抗感染、补液、机械通气、营养支持、免疫调节等;同时给予乌司他丁注射液(规格:2 mL:10 万 U)10 万 U 溶于 0.9%氯化钠注射液 500 mL,静脉滴注,每次滴注 1~2 h,1 日 1~3 次,连续给药 7 d。治疗 7 d 评估治疗反应性:(1)心率恢复至正常水平;(2)体温恢复至 $36\sim38\text{ }^{\circ}\text{C}$;(3)自主呼吸频率 $<20\text{ 次/min}$;(4)白细胞计数为 $(4\sim12)\times10^9/\text{L}$ 。至少 3 项指标符合上述标准为反应性良好,否则为反应性差。

1.3 观察指标

(1)比较倾向性匹配评分后两组患者的基本情况及血 HLE、mCD14 水平。(2)分析乌司他丁辅助治疗脓毒症患者的治疗反应性影响因素,并建立预测模型。(3)治疗前 HLE、mCD14 水平及联合预测模型对乌司他丁辅助治疗脓毒症患者的治疗反应性的预测价值。

1.4 统计学方法

采用 SPSS (25.0 for Windows) 统计软件进行数据分析。采用倾向性匹配分析法,按照 1:1 比例匹配两组患者资料。采用 Kolmogorov-Smirnov 检验评估计量资料正态性,服从正态分布采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 Bartlett 检验评估方差齐性,方差齐则两两间比较采用独立样本 t 检验。计数资料以例(%)表示,二分类资料采用 χ^2 检验,有序变量采用秩和检验。采用二元 Logistic 回归分析乌司他丁辅助治疗脓毒症患者的治疗反应性的独立影响因素,并建立预测模型。采用受试者工作特征曲线(ROC)分析治疗前 HLE、mCD14 水平及联合预测模型对乌司他丁辅助治疗脓毒症患者的治疗反应性的预测价值。均采用双侧检验,以 $\alpha=0.05$ 为检验水准, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 倾向性评分匹配后两组患者基本情况及治疗前后血 HLE、mCD14 水平比较

两组患者治疗后的血 HLE 水平低于治疗前,mCD14 水平

高于治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$)。反应差组患者 1:1 倾向性匹配后的严重程度和治疗前后 PCT、CRP、HLE 水平高于反应良好组,治疗前后 mCD14 水平低于反应良好组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 倾向性评分匹配后两组患者基本情况及治疗前后血 HLE、mCD14 水平比较

项目	特征	反应差组($n=34$)	反应良好组($n=34$)	$\chi^2/\text{t}/Z$	P
性别/例(%)	男性	23 (67.65)	24 (70.59)	0.069	0.793
	女性	11 (32.35)	10 (29.41)		
年龄/ $(\bar{x}\pm s, \text{岁})$		60.01 \pm 5.99	59.12 \pm 6.02	0.611	0.543
体重指数/ $(\bar{x}\pm s, \text{kg}/\text{m}^2)$		23.69 \pm 5.59	24.10 \pm 5.83	0.296	0.768
基础疾病/例(%)	糖尿病	6 (17.65)	5 (14.71)	0.109	0.742
	高血压	14 (41.18)	11 (32.35)	0.569	0.451
	慢性肾衰竭	2 (5.88)	1 (2.94)	0.000	1.000
	慢性肝病	3 (8.82)	2 (5.88)	0.000	1.000
	慢性阻塞性肺疾病	3 (8.82)	2 (5.88)	0.000	1.000
	恶性肿瘤	8 (23.53)	6 (17.65)	0.360	0.549
	消化系统	15 (44.12)	16 (47.06)	0.521	0.972
	呼吸系统	12 (35.29)	11 (32.35)		
主要感染部位/例(%)	泌尿系统	4 (11.76)	5 (14.71)		
	皮肤软组织	2 (5.88)	1 (2.94)		
	血流感染	1 (2.94)	1 (2.94)		
慢性生理与急性健康评分系统评分/ $(\bar{x}\pm s, \text{分})$		22.57 \pm 3.29	21.93 \pm 3.30	0.801	0.426
序贯器官衰竭评估评分/ $(\bar{x}\pm s, \text{分})$		8.41 \pm 2.25	7.83 \pm 2.46	1.014	0.314
严重程度	脓毒症	7 (20.59)	13 (38.24)	2.261	0.024
	严重脓毒症	9 (26.47)	13 (38.24)		
	脓毒症休克	18 (52.94)	8 (23.53)		
降钙素原(PCT)/ $(\bar{x}\pm s, \mu\text{g}/\text{L})$	治疗前	18.89 \pm 4.11	14.02 \pm 4.25	4.803	<0.001
	治疗后	5.03 \pm 1.03	2.52 \pm 0.99	10.245	<0.001
C 反应蛋白(CRP)/ $(\bar{x}\pm s, \text{mg}/\text{L})$	治疗前	107.96 \pm 20.03	89.99 \pm 21.15	3.597	0.001
	治疗后	22.69 \pm 7.52	15.97 \pm 7.35	3.726	<0.001
HLE/ $(\bar{x}\pm s, \mu\text{g}/\text{L})$	治疗前	183.72 \pm 34.35	153.81 \pm 32.02	3.720	<0.001
	治疗后	55.98 \pm 11.24	43.37 \pm 10.98	4.680	<0.001
mCD14($\bar{x}\pm s$)	治疗前	23.26 \pm 5.20	28.59 \pm 5.13	4.255	<0.001
	治疗后	44.89 \pm 9.85	56.13 \pm 10.02	4.665	<0.001

2.2 乌司他丁辅助治疗脓毒症患者的治疗反应性影响因素分析

以治疗反应性作为因变量,以严重程度和治疗前 PCT、CRP、HLE、mCD14 水平作为自变量,具体赋值见表 2。纳入二元 Logistic 多因素回归分析,结果显示,严重程度和治疗前 PCT、CRP、HLE 水平是乌司他丁辅助治疗脓毒症患者的治疗反应性的危险因素,治疗前 mCD14 水平是治疗反应性的保护因素($P<0.05$),见表 3。根据 Logistic 回归分析结果建立治疗反应性的联合预测模型, $P=1/[1+1/\exp(0.826\times \text{严重程度}+0.941\times \text{治疗前 PCT 水平}+0.694\times \text{治疗前 CRP 水平}+1.112\times \text{治$

疗前 HLE 水平 $-0.963\times \text{治疗前 mCD14 水平}-3.968)$]。Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验显示,联合预测模型预测值与实际值的差异无统计学意义($\chi^2=0.537, P=0.302$),有较好的校准能力。

表 2 赋值

变量	项目	赋值
因变量	治疗反应性	反应良好=0,反应差=1
自变量	严重程度	脓毒症=1,严重脓毒症=2,脓毒症休克=3
	治疗前 PCT 水平	实际值
	治疗前 CRP 水平	实际值
	治疗前 HLE 水平	实际值
	治疗前 mCD14 水平	实际值

表 3 乌司他丁辅助治疗脓毒症患者的治疗反应性的影响因素

因素	β	$S. E.$	Wald χ^2	P	OR	95%CI
严重程度	0.826	0.321	6.615	0.032	2.283	1.157~4.506
治疗前 PCT 水平	0.941	0.352	7.142	0.025	2.562	1.541~4.259
治疗前 CRP 水平	0.694	0.319	4.726	0.040	2.001	1.325~3.021
治疗前 HLE 水平	1.112	0.358	9.652	0.004	3.041	1.821~5.709
治疗前 mCD14 水平	-0.963	0.304	10.026	<0.001	0.382	0.236~0.618
常数项	-3.968					

2.3 治疗前 HLE、mCD14 水平及联合预测模型对治疗反应性的预测价值

绘制 ROC 曲线发现,治疗前 HLE、mCD14 水平预测乌司他丁辅助治疗脓毒症患者的治疗反应性的药时曲线下面积(AUC)分别为 0.777、0.779;联合预测模型预测治疗反应性的

AUC 为 0.947,高于 HLE、mCD14 单独评估的 AUC(Z 分别为 3.202、3.274, P 分别为 0.001、0.001),见表 4、图 1。

3 讨论

脓毒症的主要病理机制为恶性感染,常见于严重外伤、烧伤及感染的患者群体,易诱发广泛炎症反应,若未及时有效

表4 治疗前 HLE、mCD14 水平及联合预测模型对治疗反应性的预测价值

指标	AUC	95%CI	Z	P	cut-off 值	Youden 指数	敏感度/%	特异度/%
治疗前 HLE 水平	0.777	0.660~0.869	4.856	<0.001	>159.79 $\mu\text{g/L}$	0.441	82.35	61.76
治疗前 mCD14 水平	0.779	0.662~0.871	4.934	<0.001	≤ 26.95	0.500	85.29	64.71
联合预测模型	0.947	0.864~0.987	18.109	<0.001		0.794	97.06	82.35

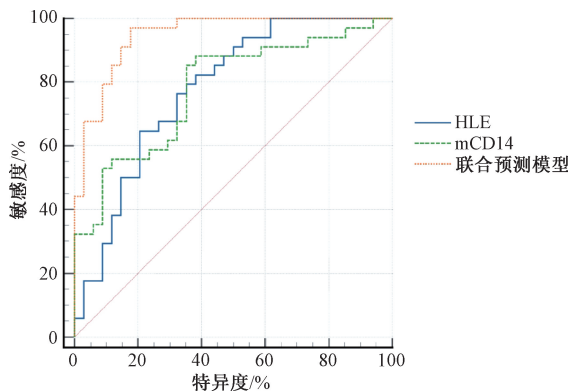


图1 治疗前 HLE、mCD14 水平及联合预测模型预测治疗反应性的 ROC 曲线

治疗可进展至多器官功能障碍综合征,增加患者病死风险^[8-9]。鉴于乌司他丁具有良好的抑酶、抗炎及改善微循环的作用,其辅助治疗脓毒症的方案被逐渐应用于临床,但仍有部分患者治疗效果欠佳,而如何早期有效预测预后并指导临床进一步完善治疗方案是亟需解决的问题之一。

目前,慢性生理与急性健康评分系统评分、序贯器官衰竭评估评分等是临床评估危重症患者病情的常用工具,尽管具有一定的指导意义,但上述量表中部分内容存在一定的主观因素,且不针对脓毒症患者,缺乏特异性。多项研究已证实,在脓毒症发病过程中,单核吞噬细胞是宿主抵御各种病原体入侵的重要防线,其能将入侵机体的病原体抗原呈递至 T 淋巴细胞,通过生成各种细胞因子启动及调节细胞免疫和体液免疫^[10-11]。mCD14 作为细菌细胞壁碎片的识别受体,其存在形式有 2 种,其一以 mCD14 形式存在,其二以游离形式分布在循环血中,既是成熟单核细胞的标志,又对机体的免疫防御机制发挥重要调节作用,当 mCD14 数量降低时,单核细胞的免疫反应能力则显著削弱^[12]。由此,本研究推测,外周血 mCD14 水平或可为临床评估乌司他丁辅助治疗脓毒症患者的治疗反应性提供参考。本研究检测发现,反应良好组患者的血 mCD14 水平高于反应差组,差异有统计学意义($P<0.05$)。分析其机制可能是乌司他丁主要通过抗级联炎症反应及改善微循环方面减轻脓毒症病情,当血 mCD14 水平较低时,单核细胞的免疫反应能力减弱,难以有效吞噬、清除体内病菌异物,而上述异物可引起机体炎症反应,甚至启动炎症因子的瀑布效应,致使乌司他丁的消耗量增加,因此,常规剂量下难以实现预期治疗效果。上述研究结果说明,血 mCD14 水平可能与乌司他丁辅助治疗脓毒症患者的治疗反应性有关,上述推测得以印证。

此外,研究结果证实,脓毒症患者机体处于复杂的免疫紊乱及动态失衡状态,促炎/抗炎交替出现,促炎或抗炎过度均会对机体造成严重的损伤^[13]。HLE 是一种多型核中性粒细胞的

丝氨酸蛋白酶,对免疫细胞表面上的受体有活性,能促使其降解,继而参与机体的免疫调节过程^[14]。有研究提出,通过直接或间接手段降低血 HLE 水平,可显著恢复脓毒症患者机体免疫功能,对促进病情康复具有重要作用^[15]。本研究发现,乌司他丁辅助治疗反应性差的脓毒症患者,其血清 HLE 水平普遍较高,与上述研究特征一致。分析主要原因,脓毒症发病过程中大量生成的炎症细胞因子及血小板活化因子可促进 HLE 生成,而 HLE 不仅能对机体组织造成严重的损伤,还会通过将 mCD14 从单核细胞表面分离出使其以游离形式分布在循环血内,削弱单核细胞的免疫反应能力^[16]。因此,脓毒症患者外周血 HLE 水平越高,对乌司他丁辅助治疗的获益性越不利。但也有研究结果表明,脓毒症患者的病情转归是多因素参与、共同/互相作用的结果,发生脓毒性休克是造成脓毒症患者病死率升高的独立危险因素^[17]。本研究也发现,脓毒性休克和 PCT、CRP 水平升高等均与乌司他丁辅助治疗脓毒症患者的治疗反应性有关。但进一步的多因素 Logistic 回归模型分析发现,当控制混杂因素后,血 HLE 水平升高, mCD14 水平降低,乌司他丁辅助治疗反应性差的风险均增加。此与上述研究存在一定的异同,可能原因是 HLE、mCD14 均是脓毒症发病过程的生化物质,并贯穿整个脓毒症过程,是脓毒症机制的直接、微观体现,二者水平异常时均可能造成脓毒性休克。由此说明,血 HLE、mCD14 水平可能是独立于其他指标之外的,影响乌司他丁辅助治疗脓毒症患者治疗反应性的独立因素,推测 HLE、mCD14 可进一步改善预测模型的表现。经 ROC 分析,血 HLE、mCD14 水平评估乌司他丁辅助治疗脓毒症患者治疗反应性的 AUC 分别为 0.777、0.779,对评估治疗反应性具有一定的价值;在与常规指标联合后, AUC 提升至 0.947,预测价值明显提升,证实两指标对预测乌司他丁辅助治疗脓毒症患者治疗反应性的价值不容忽视。本研究的不足之处在于单中心研究,病例选取可能存在一定偏倚,如病原学等部分可能有意义的指标未被纳入研究,仍需后期继续探讨。

综上所述,脓毒症患者使用乌司他丁辅助治疗后,血 HLE 水平降低, mCD14 水平升高;血 HLE、mCD14 水平均为治疗反应性的独立影响因素,可与常规检测指标联合,对提升治疗反应性的预测价值具有积极意义。

参考文献

- [1] CHEN F X, ZHU J D, WANG W. Ulinastatin attenuates LPS-induced inflammation and inhibits endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis in renal tubular epithelial cells via regulation of the TLR4/NF- κ B and Nrf2/HO-1 pathways [J]. Inflammation, 2021, 44(6): 2323-2332.
- [2] 朱秀琪,邵兴. 乌司他丁联合连续性肾脏替代疗法对小儿严重脓毒症免疫炎症反应氧化应激肝肾功能及预后的影响[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(11): 2533-2536.

(下转第 713 页)