可溶性髓细胞触发受体-1 与多发伤的相关性

余 娇*，梁显泉**
（贵州医科大学 急诊教研室，贵州 贵阳 550004）

［摘 要］**目的**：检测人血浆可溶性髓样细胞触发受体-1（sTREM-1）、降钙素原（PCT）和肿瘤坏死因子-α（TNF-α）水平，评价 sTREM-1 对多发伤合并脓毒症的诊断价值。**方法**：69 例多发伤患者，根据损伤严重度评分（ISS）分为严重创伤组及非严重创伤组，按脓毒症诊断标准分为脓毒症组及非脓毒症组，根据入院 28 d 治疗结局分为存活组和死亡组；收集所有患者入院 1 h 内的血浆，检测 sTREM-1、PCT、TNF-α 水平，分析 sTREM-1、PCT 及 TNF-α 与 ISS 评分的相关性，采用受试者工作特征曲线（ROC）分析血浆 sTREM-1、PCT 及 TNF-α 水平对多发伤合并脓毒血症早期诊断灵敏度和特异性。**结果**：严重创伤组 sTREM-1、PCT 及 TNF-α 均高于非严重创伤组（$P<0.05$），脓毒症组 sTREM-1、PCT 及 TNF-α 均高于非脓毒症组（$P<0.05$），血浆 sTREM-1 与 ISS 评分变化呈正相关（$r=0.759$，$P=0.000$）；诊断创伤合并脓毒症的 ROC 曲线下面积依次为 sTREM-l 0.819（95% *CI* 0.693 ~ 0.945）、PCT 0.756（95% *CI* 0.611 ~ 0.901）、TNF-α0.576（95% *CI* 0.407 ~ 0.746），差异有统计学意义（$P<0.05$）；sTREM-l、PCT、TNF-α 的敏感性分别为 83.3%、72.2%、61.1%，特异性分别为 77.8%、70.3%、63.0%；患者入院后 1 h 检测的 sTREM-1 水平，死亡组高于存活组（$P<0.05$）。**结论**：sTREM-1 对多发伤后并发脓毒症的早期预测价值优于 PCT、TNF-α。

［关键词］脓毒症；降钙素原；肿瘤坏死因子 α；可溶性髓系细胞触发受体-1；多发伤
［中图分类号］R602 ［文献标识码］A ［文章编号］1000-2707（2016）08-0956-04
DOI：10.19367/j.cnki.1000-2707.2016.08.022

Correlation Research on Soluble Triggering Receptor Expressing in Myeloid Cells-1（Strem-1）and Multiple Traumas

YU Jiao, LIANG Xianquan
（*Teaching Division of Emergency Medicine, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China*）

［**Abstract**］ **Objective**: To investigate soluble triggering receptor expressing on myeloid cells-1 (sTREM-1), PCT, and TNF-α levels of patients, to investigate complicating sepsis and the efficacy of sTREM-1 in prognosis of multiple traumas. **Methods**: According to ISS scoring, 69 patients were divided into the severe traumatic group and non-severe traumatic group. According to diagnostic criteria for sepsis, patients were divided into sepsis group and non-sepsis group. Moreover, according to 28-day prognosis results, further divided into the survival group and death group. Collecting plasma of all patients within 1 hour they were admitted to hospital and tested sTREM-1, PCT and TNF-α levels. Correlations of ISS score with STREM-1, PCT and TNF-α were analyzed respectively. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to figure out the sensitivity and specificity of sTREM-1, PCT and TNF-α levels in early diagnosis of multiple traumas, especially the complicate sepsis. **Results**: sTREM-1, PCT and TNF-α in the severe traumatic group were higher than the non-severe traumatic group, and differences had statistical significance ($P<0.05$). sTREM-1, PCT and TNF-α

* 贵州医科大学 2012 级硕士研究生，现工作单位为贵阳市妇幼保健院
** 通信作者 E-mail：liangxianquan9699@126.com
网络出版时间：2016 - 08 - 23 网络出版地址：http://www.cnki.net/kcms/detail/52.5012.R.20160823.1343.014.html

in the sepsis group were higher than the non-sepsis group, and differences had statistical significance ($P<0.05$). sTREM-1 in plasma showed a positive correlation with ISS, and the correlation coefficient (rs) was 0.759 , P = 0.000. Areas under ROC curves for diagnosing complex sepsis were respectively 0.819(95% *CI* 0.693 ~ 0.945) for sTREM, 0.756 (95% *CI* 0.611 ~ 0.901) for PCT and 0.576 (95% *CI* 0.407 ~ 0.746) for TNF-α. All of the three indexes had statistical significance ($P<0.05$). The sensitivity degrees of sTREM-l, PCT and TNF-α were respectively 83.3% , 72.2% and 61.1% , and the specificity of sTREM-l, PCT and TNF-α were respectively 77.8% , 70.3% and 63.0% . The sTREM-1 levels in plasma collected from patients in the death group 1 hour after they were admitted were higher than the survival group, and the difference between them had statistical significance($P<0.05$). **Conclusion**: sTREM-1 had greater predictive values be used as early-warning indexes for the occurrence of complicated sepsis after multiple traumas.

[**Key words**] sepsis; procalcitonin; tumor necrosis factor α; soluble triggering receptor-1; multiple traumas

多发伤是指在同一个伤因的打击下,人体同时或相继有两个或两个以上解剖部位的组织或器官受到严重创伤,其中一个单独创伤也会危及到患者生命[1]。我国每年约有十多万人死于多发伤,而且高发人群主要集中在 40 岁以下的青壮年[2-3]。脓毒症是多发伤后常见的并发症,创伤之后并发感染导致的死亡人数占总死亡人数的 78%。目前采用超敏 C 反应蛋白和降钙素原(procalcitonin, PCT)预测脓毒症,存在敏感度及特异度较低、误诊率较高等缺点[4]。临床上亟需一种适用度更高的特异性生物化学标志物用于多发伤并脓毒血症的早期诊断,以期提高患者生存率。可溶性髓样细胞触发受体-1(soluble triggering receptor expressed on myeloid cell-1,sTREM-1)水平在发生感染性疾病时会明显升高,与其他反映炎症的指标相比具有一定的优越性[5-6]。本研究以多发伤患者为对象,研究 sTREM-1、PCT、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)及损伤严重度评分与多发伤的相关性,观察 sTREM-1、PCT 及 TNF-α 对多发伤合并脓毒症的早期诊断价值。

1　材料与方法

1.1　对象及分组

收集 2014 年 3 月 ~12 月收治的 69 例多发伤患者,纳入标准: 18 ~60 岁,受伤至进入重症监护病房(ICU)的时间 <24 h,在 ICU 住院时间 >48 h;排除妊娠、呼吸系统疾病、糖尿病、心血管疾病、人类免疫缺陷获得综合征(HIV)以及免疫抑制状态等情况。受伤前身体健康,无肝炎、结核、免疫系统疾病、恶性肿瘤等慢性病史,近 1 月无感染史。根据患者伤情,按损伤严重度评分(injury severity score,ISS)分值分为非严重创伤组 24 例(34.8%)和严重创伤组 45 例(65.2%)[7-8];根据国际脓毒症定义会议(2001 年)对脓毒症的定义和诊断标准,结合患者的临床表现、感染灶、病原学、影像学等结果,将所有患者分为脓毒症组 23 例(33%)、非脓毒症组 46 例(67%);根据入组患者 28 d 死亡情况分为存活组 61 例(88.4%)和死亡组 8 例(11.6%)。

1.2　方法

根据 ISS 定义,在头颈部、面部、体表、胸部、四肢及骨盆、腹部及盆腔 6 个分区中,取 3 个最大简明创伤评分(AIS)值求取平方和,分值为 1 ~75 分,将≥16 分的患者归为严重创伤。脓毒症根据国际脓毒症会议诊断标准(2001 年版)以及 2012 年严重脓毒症和脓毒性休克的治疗指南诊断,临床上证实感染并且伴有全身炎症反应综合征(SIRS)的表现[9-10]。感染依据:(**1**)有明确的感染灶患者,病原微生物的检查呈阳性;(**2**)无明确感染灶、并且病原微生物学检查呈阴性的患者,根据典型感染临床表现、体征以及对正规抗生素治疗有效果等判定。全身炎症反应综合征(临床表现中出现了以下 2 项或 2 项以上者):(**1**)体温 >38 ℃或者 <36 ℃;(**2**)心率 >90 次/min,(**3**)呼吸频率 >20 次/min 或者 $PaCO_2$ <32 mmHg,(**4**)白细胞计数 >12×10^9/L 或者 <4×10^9/L、或未成熟粒细胞 >10%(需除外其他原因引起的白细胞异常)。患者

入住 ICU 1 h 内抽取外周血分离血清，采用 ELISA 法测定血清中 sTREM-1、PCT、TNF-α 水平，试剂盒分别购于美国 R&D Systems 和北京晶美生物公司。

1.3 观察指标

记录患者性别、年龄、受伤原因、主要受伤部位以及既往健康情况，同时记录各项生命体征，吸入的氧浓度以及氧流量，血气分析结果，三大常规检查结果，各项生化检查指标结果以及心电图检查等，进行 ISS 评分。分别记录严重创伤组、非严重创伤组、脓毒症组、非脓毒症组、死亡组及非自死亡组的 sTREM-1、PCT 及 TNF-α 水平，并进行对比分析。

1.4 统计学方法

所有数据采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析，正态分布计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示。满足正态性和方差齐性要求时，采用单因素方差分析，否则用非参数检验。定性资料的组间比较采用 χ^2 检验。相关分析采用 *Spearman* 相关。评价各指标的诊断准确度使用受试者工作特征曲线（ROC）分析，在此基础上计算灵敏度、特异度。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 sTREM-1、PCT 及 TNF-α 水平

严重创伤组患者血浆 sTREM-1、PCT 及 TNF-α 水平明显高于非严重创伤组，差异有统计学意义（$P < 0.05$）；脓毒症组 sTREM-1、PCT 及 TNF-α 水平均高于非脓毒症组，差异有统计学意义（$P < 0.05$）；sTREM-1、PCT 在存活组患者中的表达均明显高于死亡组，差异有统计学意义（$P < 0.05$），但 TNF-α 水平差异无统计学意义（$P > 0.05$）。见表 1。

表 1　比较不同标准分组的各组血浆 sTREM-1、PCT 及 TNF-α 水平（$\bar{x} \pm s$）

Tab. 1　Comparison of sTREM-1, PCT and TNF-α levels in plasma among each group

组别	血浆炎症指标		
	sTREM-1（ng/L）	PCT（μg/L）	TNF-α（mg/L）
严重创伤组	125.18 ± 31.48	3.44 ± 2.12	222.72 ± 15.56
非严重创伤组	82.85 ± 23.56[(1)]	1.18 ± 0.69[(1)]	134.55 ± 13.40[(1)]
脓毒症组	143.26 ± 33.51	3.32 ± 2.09	210.04 ± 13.27
非脓毒症组	86.85 ± 24.13[(1)]	1.58 ± 0.71[(1)]	169.4 ± 12.82[(1)]
死亡组	144.7 ± 23.44	5.10 ± 2.51	200.9 ± 45.36
存活组	96.2 ± 30.14[(1)]	1.96 ± 1.59[(1)]	196.3 ± 42.34[(1)]

[(1)] 与同标准分组的另一组比较，$P < 0.01$

2.2 血浆 sTREM-1、PCT 及 TNF-α 水平与 ISS 评分的相关性

患者血浆 sTREM-1、PCT、TNF-α 浓度与 ISS 评分变化呈正相关（$r = 0.759$、0.696、0.632，$P < 0.05$）。

2.3 各项炎症指标 ROC 曲线下面积

ROC 曲线下 sTREM-1、PCT、TNF-α 面积分别为 0.819（95% *CI* 0.693 ~ 0.945）、0.756（95% *CI* 0.611 ~ 0.901）、0.576（95% *CI* 0.407 ~ 0.746），sTREM-1 的 ROC 曲线下面积最大，对脓毒症的诊断价值高于 PCT 和 TNF-α。

2.4 血浆 sTREM-1、PCT 及 TNF-α 诊断脓毒症时的最佳临界值、敏感性及特异性

各项炎症指标在诊断脓毒症时的敏感性、特异性及约登指数 sTREM-1 为 83.3%、77.8%、0.611，PCT 为 72.2%、70.3% 及 0.425，TNF-α 为 61.1%、63.0% 及 0.241，sTREM-1 诊断脓毒症的敏感性、特异性最高。

3 讨论

内毒素在 SIRS 发生的过程中，作为重要的触发剂，可产生一系列的细胞因子。如果炎性介质与抗炎细胞因子失去平衡，那么 SIRS 就难以及时纠正，创伤就将继续向恶性发展，从而导致难以控制的感染，诱导或加重全身多器官功能不全（MODS）。在对多发伤合并脓毒症患者的治疗过程中，一些生化指标被用于脓毒症早期预测，如 PCT、TNF-α 等。PCT 是人降钙素的前肽物质，在正常生理情况下，由甲状腺 C 细胞分泌产生，PCT 对重症感染诊断价值很高[11]，或许能够作为判断是否发生严重感染以及脓毒血症的血清学标志物。TNF-α 作为多发伤后最重要的炎性细胞因子之一，具有抗感染、抗肿瘤以及免疫调节等多种生物能效，主要由单核细胞及巨噬细胞产生。过量的 TNF 可以对机体免疫起到抑制的作用，引起机体的病理损伤。TNF 半衰期很短，而且体内细胞因子水平常常超过血浆水平，难以准确的观察到循环中细胞因子水平真实的变化。因此，需要寻求更具有优势的指标来区分多发伤患者是否合并脓毒症，并及早对进行干预治疗。

sTREM-1 是一种新型炎性反应激发受体，是免疫球蛋白超家族受体中的成员，主要表达于中性粒细胞、巨噬细胞与成熟单核细胞的表面。在革兰阳

性细菌、革兰阴性细菌或者真菌的刺激之下，髓样细胞表面的 sTREM-1 表达大幅上调，诱导多种促炎症细胞因子和趋化因子持续分泌，同时增加炎症部位的单核细胞、中性粒细胞生存时间，延长髓过氧化物酶的释放时限。

ISS 评分作为目前世界上各个国家临床上公认的并且广泛应用的一种直观、可靠、简单易行的评分方式，对多发伤患者的病情及预后判断均具有较好的应用价值。本研究结果显示 sTREM-1、PCT、TNF-α 均与 ISS 评分呈正相关，sTREM-1 与 ISS 评分的相关系数为 0.759，高于 PCT、TNF-α 的 0.696 及 0.632。提示 sTREM-1 对于早期估计多发伤患者病情严重度方面可能较 PCT、TNF-α 有优势。sTREM-1 在脓毒症组的水平明显高于非脓毒症组，考虑原因可能当机体受到病菌侵袭时，发生急性炎症，组织细胞在感染刺激下致使中性粒细胞和单核细胞表面的 sTREM-1 表达明显升高。有研究表明，当机体受到微生物感染下 sTREM-1 高度表达，非微生物感染炎症或胞内细菌感染时 sTREM-1 则不升高[12]。本研究通过 ROC 曲线研究得出的 ROC 曲线下面积为 0.819（95% *CI* 0.693 ~ 0.945），具备中等诊断效能，高于 PCT 0.756（95% *CI* 0.611 ~ 0.901）及 TNF-α 0.576（95% *CI* 0.407 ~ 0.746），提示 sTREM-1 对脓毒症的诊断有较高价值，而且其相较于 PCT 、TNF-α 是具有优势性的。当 sTREM-1 水平临界值取 84.5 ng/L 时，其灵敏度、特异度分别为 83.3%、77.8%，其敏感度及特异度均高于 PCT 、TNF-α，能更精确的鉴别多发伤患者是否合并脓毒症。该结果也是与诸多文献相吻合的。通过监测多发伤患者血浆 sTREM-1、PCT 、TNF-α 水平，发现死亡组 sTREM-1、PCT 的水平明显高于生存组，而 TNF-α 在两组间无明显差异，说明 sTREM-1、PCT 对于早期评估患者预后均有一定价值，但目前仍不清楚谁的优势更为突出，需作进一步的研究，但结合 sTREM-1 与 ISS 评分的相关性更为紧密，可能将 sTREM-1 与 ISS 联合对多发伤患者的预后作出判断会更有价值。综上，sTREM-1 作为多发伤后并发脓毒症的早期预测价值优于 PCT、TNF-α，对多发伤患者预后也具有预测作用。

4　参考文献

[1] 汪利. 严重多发伤的 ICU 监护及治疗[J]. 大家健康，2015(9)：533 - 534.

[2] 张英泽. 多发伤救治的处理原则[J]. 中华创伤杂志，2013(1)：3 - 5.

[3] Williamson K, Ramesh R, Grabinsky A. A dvances in prehospital trauma care[J]. Int J Crit Illn Inj Sci, 2011(1)：44 - 50.

[4] Kersse K, Lamkanfi M, Bertrand MJ, et al. Interaction patches of procaspase-1 caspase recruitment domains (CARDs) are differently involved inprocaspase-1 activation and receptor-interacting protein 2 (RIP2)-dependent nuclear factor kB signaling[J]. J Biol Chem, 2011(41)：35874 - 35882.

[5] 王洪霞，宋诗铎，赵华杰. 可溶性髓样细胞触发受体-1 在危重患者合并脓毒症诊断中的意义[J]. 中华传染病杂志，2011(9)：549 - 552.

[6] 曾小莉，张韶岩，郭晶，等. 可溶性髓样细胞触发受体-1 在脓毒症中的表达和临床意义[J]. 中国呼吸与危重监护杂志，2011(6)：538 - 542.

[7] Baker SP, O'Neill B, Haddon W, et al. The injury severity score：a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care[J]. J Trauma, 1974(14)：187.

[8] 孔令文，卢仁福，谭远康，等. 对钝性伤两种损伤严重度评分效果的比较及重伤值探讨[J]. 重庆医科大学学报，2014(10)：216 - 219.

[9] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS intemational sepsis definitions conference[J]. Crit Care Med, 2003(4)：1250 - 1256.

[10] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving speis campaign：international for management of severe sepsis and septic shock[J]. 2012 Intensice Care Med, 2013(39)：165 - 228.

[11] 黄平，张振洪. 龙喜雄. PCT、CRP、WBC 联合检测对儿童早期细菌感染的诊断价值[J]. 贵阳医学院学报，2013(38)：635 - 637.

[12] Bouchon A, Facchetti F, Weigand MA, et al. TREM-1 amplifies inflammation and is a crucial mediator of septic shock[J]. Nature, 2001(6832)：1103 - 1107.

(2016-02-23 收稿，2016-07-11 修回)

中文编辑：文箐颖；英文编辑：赵　毅