

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.30.002

脓毒症血浆 PAF 与皮质醇水平相关性及对预后评估的意义*

陶 杨¹,程鹏雁²,马 渝¹

(1. 重庆市急救医疗中心 ICU 400014; 2. 重庆医科大学附属第一医院重症医学科 400016)

摘要:目的 探讨脓毒症患者血浆血小板活化因子(PAF)与皮质醇(Cor)水平的相关性,以及二者与患者预后的关系。方法 选择2012年4月至2013年8月期间由重庆市急救医疗中心ICU收治的脓毒症患者102例为脓毒症组,健康志愿者40例为对照组。按脓毒症患者住院期间的预后情况,将其分为存活组及死亡组,比较对照组、脓毒症存活组及死亡组患者血浆PAF及Cor水平,比较脓毒症存活组及死亡组患者急性生理和慢性健康评分II(APACHE II),分析对照组、脓毒症存活组及死亡组患者血浆PAF与Cor水平的相关性。结果 脓毒症存活组及死亡组患者血浆PAF、Cor水平较对照组均明显增高($P < 0.05$),脓毒症死亡组患者血浆PAF、Cor水平及APACHE II较存活组明显增高($P < 0.05$);对照组血浆PAF与Cor水平相关性不显著($P > 0.05$),而脓毒症存活组及死亡组患者血浆PAF与Cor水平均呈正相关($P < 0.05$);受试者工作特征(ROC)曲线分析显示,PAF、Cor及APACHE II可作为脓毒症患者住院期间死亡的预测指标(曲线下面积分别为0.708、0.715、0.787)。结论 脓毒症患者血浆PAF与Cor水平呈正相关,二者对评估患者住院期间的预后情况具有一定指导意义。

关键词:脓毒症;血小板活化因子;氢化可的松;相关性;预后

中图分类号:R541

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)30-3988-03

The correlation of plasma PAF with cortisol and their roles in the estimating of sepsis prognosis*

Tao Yang¹, Cheng Pengyan², Ma Yu¹

(1. Department of ICU, Chongqing Emergency Medical Center, Chongqing 400014, China; 2. Department of Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation of platelet activating factor(PAF) with cortisol(Cor), as well as their relationship with patients after sepsis prognosis. Methods 102 patients with sepsis admitted in the ICU of Chongqing Emergency Medical Center from April 2012 to August 2013 were enrolled into sepsis group, and 40 cases of volunteers served as control group. All the patients were divided into survival group and non-survival group, according to their prognosis during hospitalization. Plasma PAF and Cor level in control group, survival group and non-survival group were compared with each other, and acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) in survival group and non-survival group were compared. The correlations of plasma PAF with Cor level in control group, survival group and non-survival group were analyzed, respectively. Results Plasma PAF and Cor level in survival group and non-survival group were significantly higher than that in control group ($P < 0.05$). Plasma PAF, Cor level and APACHE II scores were higher in non-survival group than that in survival group ($P < 0.05$). The correlation of plasma PAF with Cor level in control group was not significant ($P > 0.05$), while the plasma PAF level positively correlated with Cor level in survival group and non-survival group ($P < 0.05$). Curves of receiver operating characteristics(ROC) showed that PAF, Cor and APACHE II score could be used as predictors of mortality during hospitalization (Area = 0.708, 0.715, 0.787). Conclusion The plasma PAF level positively correlates with Cor level in patient with sepsis. PAF, Cor and APACHE II score have certain guiding significance for the assessment of prognosis during hospitalization in patients with sepsis.

Key words: sepsis; platelet activating factor; hydrocortisone; correlation; prognosis

脓毒症是ICU患者的主要死亡原因之一,对其发病机制的探讨一直是重症医学领域的研究热点。目前认为其发病机制主要是病原体引发机体失控的炎症反应,多种炎症细胞及炎症介质参与构成脓毒症错综复杂的炎症网络。血小板活化因子(platelet activating factor, PAF)作为体内重要的炎症脂质介质,其在脓毒症的发生发展中起到重要作用,已知糖皮质激素可通过抑制病理情况下PAF合成所需关键酶磷脂酶A2(phospholipase A2, PLA2)的活性而减少PAF的合成^[1-2]。脓毒症尤其是重症脓毒症患者普遍存在肾上腺皮质功能不全,这与患者的不良预后相关^[3-4]。发生肾上腺皮质功能不全的患者通常伴有内源性糖皮质激素即皮质醇(cortisol, Cor)绝对或相

对不足。脓毒症患者血浆PAF与Cor水平有怎样的关系,二者对脓毒症患者的预后评估是否具有指导意义,以上问题的研究报道较为少见。因此,本研究旨在通过检测脓毒症患者血浆PAF及Cor浓度,探讨二者的相关性及其与患者预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2012年4月至2013年8月期间由重庆市急救医疗中心ICU收治的脓毒症诊断成立48h以内的102例患者纳入脓毒症组,男62例,女40例,年龄19~88岁,平均(53.51±14.51)岁。所有患者均为细菌感染,病因:肺部感染50例,尿路感染16例,腹腔感染10例,血行性感染18例,其他部位感染8例。按照患者住院期间的预后情况分为存活组及

* 基金项目:重庆市卫生局资助项目(2011-1-104)。 作者简介:陶杨(1980—),主治医师,硕士,主要从事脓毒症研究。 △ 通讯作者,

E-mail: yr7964@sina.com

表 1 存活组与死亡组一般情况及各项观察指标比较[M(Q1,Q3)]

组别	年龄(̄x±s,岁)	性别(男/女)	PAF(ng/L)	Cor(μg/L)	APACHE II(分)
对照组(n=40)	52.38±12.39	24/16	836.23(718.87,879.92)	224.05(166.90,268.75)	—
存活组(n=76)	54.29±15.35	47/29	1 269.50(928.88,1607.40)	332.00(227.65,396.13)	20.00(16.00,24.00)
死亡组(n=26)	51.23±11.71	15/11	2 320.90(1 198.00,3 966.70)	409.98(352.67,571.76)	25.50(24.00,30.00)
P	0.572	0.929	0.000	0.000	0.000

—:此项无数据。

表 2 3 组患者血浆 PAF 与 Cor 水平的相关性分析[M(Q1,Q3)]

组别	PAF(ng/L)	Cor(μg/L)	r	P
对照组(n=40)	836.23(718.87,879.92)	224.05(166.90,268.75)	-0.139	0.392
存活组(n=76)	1 269.50(928.88,1 607.40)	332.00(227.65,396.13)	0.584	0.000
死亡组(n=26)	2 320.90(1 198.00,3 966.70)	409.98(352.67,571.76)	0.733	0.000

死亡组。其中,存活组 76 例,男 47 例,女 29 例,年龄(54.29±15.35)岁;死亡组 26 例,男 15 例,女 11 例,年龄(51.23±11.71)岁。同时 40 例健康志愿者被纳入对照组,男 24 例,女 16 例,年龄 26~79 岁,平均(52.38±12.39)岁。本研究经重庆市急救医疗中心伦理委员会批准,并获得患者本人或其家属知情同意。

1.2 入选标准与排除标准 入选标准:脓毒症的诊断符合 2001 年美国胸科医师协会/危重病医学会(ACCP/SCCM)的脓毒症诊断标准^[5]。排除标准:既往有内分泌疾病史、肿瘤或其他免疫性疾病史、原发或继发性肾上腺疾病史、3 个月内激素使用史、过敏或哮喘发作史;慢性肝肾功能不全;急性冠脉综合征;脑梗死;在妊娠及哺乳期;年龄小于 18 岁者以及入住 ICU 不满 24 h 患者。

1.3 检测指标及方法 所有患者于激素治疗前,入 ICU 24 h 内,8:00 时刻留取静脉抗凝血 3 mL,4 ℃离心分离血浆,分装冻存于 -80 ℃冰箱,健康志愿者的标本采集及处理同前。分别用酶联免疫吸附法及放射免疫法检测血浆 PAF 及 Cor 水平,操作严格按照试剂盒(分别购自武汉优尔生公司和北京北方生物技术研究所)说明书进行,计算患者入住 ICU 24 h 内的急性生理和慢性健康评分(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II),记录患者住院期间的预后情况。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析。正态分布的计量资料以 ̄x±s 表示,非正态分布以 M(Q1,Q3)表示。计量资料正态分布且方差齐者,两组间比较采用 t 检验;多组间比较采用单因素方差分析。非正态分布或方差不齐者,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;多组间比较使 Kruskal-Wallis H 检验,两两比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料采用 χ² 检验;相关分析采用 Spearman 相关分析。构建受试者工作特征(ROC)曲线,比较各种指标对脓毒症患者预后的判断能力,ROC 曲线下面积比较使用 MedCalc 软件,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组、脓毒症存活组及死亡组一般情况、血浆 PAF 和 Cor 水平比较 如表 1 所示,对照组、脓毒症存活组及死亡组患者年龄构成比差异无统计学意义(F=0.560,P=0.572),性别构成差异无统计学意义(χ²=0.147,P=0.929)。各组患者血浆 PAF 及 Cor 水平差异有统计学意义(H=69.56,38.73,P=0.000)。其中,脓毒症存活组及死亡组患者血浆 PAF、Cor 水平较对照组均明显增高(Z=-7.499,-4.815 及 -6.181,-5.197,P=0.000),脓毒症死亡组患者血浆 PAF、Cor 水平较存活组明显增高(Z=-3.152,-3.256,P=0.002、

0.001)。脓毒症死亡组患者 APACHE II 评分高于存活组(Z=-4.360,P=0.000)。

2.2 对照组、脓毒症存活组及死亡组患者血浆 PAF 与 Cor 水平的相关性分析 如表 2 所示,Spearman 相关分析显示,对照组血浆 PAF 与 Cor 水平相关性不显著(r=-0.139,P=0.392),而脓毒症存活组及死亡组患者血浆 PAF 与 Cor 水平均呈正相关(r=0.584,0.733,P=0.000)。

2.3 脓毒症患者预后的 ROC 曲线分析 脓毒症患者入 ICU 时血浆 PAF、Cor 水平及 APACHE II 的 ROC 曲线分析(图 1)显示,三者对预测患者住院期间的死亡情况均有一定意义(曲线下面积分别为 PAF:0.708,95% CI:0.582~0.834,P=0.002;Cor:0.715,95% CI:0.592~0.837,P=0.001;APACHE II:0.787,95% CI:0.700~0.874,P=0.000)。以 PAF≥2 152.2 ng/L,Cor≥351.61 μg/L,APACHE II≥23.5 分为截分值,PAF、Cor、APACHE II 预测脓毒症患者住院期间死亡的灵敏度和特异度分别为 53.8%、80.8%、80.8% 和 86.8%、64.5%、72.4%。PAF、Cor 及 APACHE II 评分的 ROC 曲线下面积比较差异无统计学意义(P>0.05)。

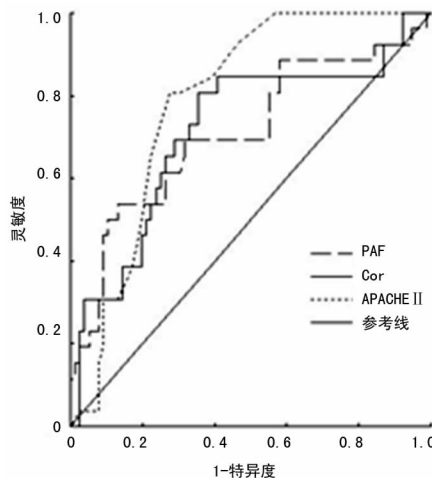


图 1 3 种方式评价脓毒症患者预后的 ROC 曲线分析

3 讨论

PAF 是参与脓毒症病理发展机制中一种较为重要的脂质介质。病理情况下通过再生修饰途径合成,PLA2 为其合成的关键酶。PAF 通过与靶细胞表面的 PAF 受体结合,激活炎症、凝血、纤溶系统,参与脓毒症的发生发展及介导脏器损伤^[1]。正常情况下,血浆 PAF 的半衰期只有数分钟,其主要通过 PAF 乙酰水解酶(PAF acetylhydrolase, PAF-AH)降解。研究发现脓毒症患者血浆 PAF-AH 活性降低^[6]。因此有研究使

用 PAF 受体拮抗剂或重组 PAF-AH, 试图通过阻断 PAF 下游通路治疗脓毒症, 但结果显示二者均不能明显改善脓症患者预后^[7-8]。而目前对于阻断脓毒症 PAF 上游通路即抑制 PAF 合成的研究尚未见报道。

本研究首次观察了脓症患者血浆 PAF 与 Cor 水平的相关性, 结果显示脓毒症存活组及死亡组患者血浆 PAF 与 Cor 水平均呈正相关。这可能与脓毒症时大量炎症介质刺激机体发生应激反应, 促进 Cor 大量分泌, 启动机体自身保护性机制有关。以往研究发现, 炎症反应时多种炎症介质可通过刺激下丘脑-垂体-肾上腺轴, 或者直接刺激肾上腺皮质而促进 Cor 分泌, 以抑制机体过度的炎症反应, 此为机体发挥自身保护性机制的重要表现^[9-10]。此外, Shimada 等^[11]在豚鼠实验模型中发现, PAF 有增强 ACTH 促进 Cor 分泌的作用。这提示 PAF 很可能像其他炎症因子一样, 通过刺激下丘脑-垂体-肾上腺轴而促进 Cor 的合成及分泌。以往使用 PAF 受体拮抗剂或重组 PAF-AH 阻断脓毒症 PAF 下游通路的尝试并未明显改善脓症患者预后, 可能还需考虑 PAF 与其他因素的相互作用关系^[7-8]。因此, 进一步探索 PAF 与 Cor 的关系及其机制可能为阻断脓毒症 PAF 通路提供新的靶点。

本研究显示, 脓毒症存活组及死亡组患者血浆 PAF 较对照组明显增高。这可能与脓毒症时 PLA2 的表达及活性增高^[12-13], 或者 PAF-AH 的活性降低有关^[6]。脓毒症存活组及死亡组患者血浆 Cor 较对照组明显增高, 这可能与脓毒症时机体应激、病原体及炎症介质的刺激等有关^[9]。

有关血浆 PAF 及 Cor 水平与脓症患者预后关系的研究较少见, 且结果各异^[13-18]。本研究显示, 住院期间死亡组患者血浆 PAF 及 Cor 水平均较存活组明显升高, 提示二者均与患者住院期间的预后相关。由于 APACHE II 评分是目前临床用于评估重症患者预后较为常用的指标, 本研究构建 ROC 曲线, 分析脓症患者血浆 PAF、Cor 水平及 APACHE II 评分在预测脓症患者住院期间预后方面的能力, 结果显示: 三者判断脓症患者住院期间死亡情况的 ROC 曲线下面积均在 0.7~0.9, 且三者的 ROC 曲线下面积比较差异无统计学意义, 提示它们在预测脓症患者住院期间预后方面具有相似的能力。

本研究表明, 脓毒症存活组及死亡组患者入 ICU 时的血浆 PAF 及 Cor 水平均较健康人明显增高, 其中死亡组增高更为显著。脓症患者入 ICU 时的血浆 PAF 及 Cor 水平与患者预后相关, 可用于指导评估患者预后。脓症患者血浆 PAF 与 Cor 水平呈明显正相关, 进一步探索其机制可能为阻断脓毒症 PAF 通路提供新的靶点。由于本研究存在小样本、单中心、入选患者病因构成不尽相同等局限, 因此上述结果还需更多大样本、多中心研究来证实。

参考文献:

- [1] Yost CC, Weyrich AS, Zimmerman GA. The platelet activating factor(PAF) signaling cascade in systemic inflammatory responses[J]. *Biochimie*, 2010, 92(6): 692-697.
- [2] Flower RJ. Eleventh gaddum memorial lecture. Lipocortin and the mechanism of action of the glucocorticoids[J]. *Br J Pharmacol*, 1988, 94(4): 987-1015.
- [3] 冀晓俊, 李昂, 段美丽, 等. 严重脓症患者肾上腺皮质功能变化的临床研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2009, 19(17): 2647-2650.

- [4] Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, et al. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review [J]. *JAMA*, 2009, 301(22): 2362-2375.
- [5] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ES-ICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference [J]. *Intensive Care Med*, 2003, 29(4): 530-538.
- [6] Claus RA, Russwurm S, Dohrn B, et al. Plasma platelet-activating factor acetylhydrolase activity in critically ill patients [J]. *Crit Care Med*, 2005, 33(6): 1416-1419.
- [7] Vincent JL, Spapen H, Bakker J, et al. Phase II multicenter clinical study of the platelet-activating factor receptor antagonist BB-882 in the treatment of sepsis [J]. *Crit Care Med*, 2000, 28(3): 638-642.
- [8] Opal S, Laterre PF, Abraham E, et al. Recombinant human platelet-activating factor acetylhydrolase for treatment of severe sepsis: results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial [J]. *Crit Care Med*, 2004, 32(2): 332-341.
- [9] Turnbull AV, Rivier CL. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action [J]. *Physiol Rev*, 1999, 79(1): 1-71.
- [10] Silverman MN, Pearce BD, Biron CA, et al. Immune modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis during viral infection [J]. *Viral Immunol*, 2005, 18(1): 41-78.
- [11] Shimada T, Hirose T, Matsumoto I, et al. Cross-regulation of cortisol secretion by adrenocorticotropin and platelet-activating factor in perfused Guinea pig adrenals [J]. *J Endocrinol*, 2007, 195(1): 29-38.
- [12] Levy R, Dana R, Hazan I, et al. Elevated cytosolic phospholipase A(2) expression and activity in human neutrophils during sepsis [J]. *Blood*, 2000, 95(2): 660-665.
- [13] Ssen J, Kald B, Tagesson C, et al. Platelet-activating factor and phospholipase A2 in patients with sth septic shock and trauma [J]. *Intensive Care Med*, 1994, 20(8): 555-561.
- [14] 边毓尧, 寿松涛. 脓症患者早期血浆皮质醇水平变化及其临床意义研究 [J]. *中国全科医学*, 2013, 16(9): 1026-1029.
- [15] 钱小顺, 李天志, 王俊锋, 等. 老年脓症患者细胞因子和皮质醇水平与预后的关系 [J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2010, 9(5): 412-413, 416.
- [16] 李艳红, 宋国维, 甘小庄, 等. 脓症患儿血清促肾上腺皮质激素、皮质醇变化及其与病情轻重及预后的关系 [J]. *中国小儿急救医学*, 2010, 17: 191-193.
- [17] Sørensen J, Kald B, Tagesson C, et al. Platelet-activating factor and phospholipase A2 in patients with septic shock and trauma [J]. *Intensive Care Med*, 1994, 20(8): 555-561.
- [18] 陶伍元, 邓柳霞, 易峰, 等. 脓症患者血清血小板活化因子水平及其临床意义 [J]. *中国医师进修杂志*, 2013, 36(9): 69-70.