

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.09.021

◆ 校庆约稿 ◆



周皓岚

## 专家简介

周皓岚(1977-),男,副主任医师,巴中市中医院副院长。2000年毕业于川北医学院。巴中市医学会副会长,巴州区医学会会长,巴中市肝胆胰外科专委会副主任委员。主要从事腔镜微创治疗肝胆胰脾疾病方面的工作和研究。获巴中市科技进步奖2项,在核心期刊发表论文5篇,承担四川省中管局课题1项。2020年获得“巴中市抗击新冠肺炎疫情先进个人”“巴中市抗击新冠肺炎疫情优秀共产党员”荣誉称号。

# 普外科脓毒症患者血清新喋呤水平与临床预后的关系

周皓岚<sup>1,2</sup>,付英<sup>1</sup>,黄元庆<sup>2</sup>

(巴中市中医院,1.普外科;2.重症医学科,四川巴中 636000)

**【摘要】目的:**探讨新喋呤在普外科脓毒症患者中的表达水平及其与临床预后的关系。**方法:**选择174例感染患者为研究对象,按是否患脓毒症分为脓毒症组( $n=73$ )和非脓毒症组( $n=101$ )。比较两组患者血清新喋呤水平、血常规及生化指标,分析各指标与临床预后的关系。**结果:**与非脓毒症组比较,脓毒症组WBC、NEU、血糖、ALT、CRP、PCT、Crea及新喋呤水平增高( $P<0.05$ )。脓毒症组血清新喋呤水平与WBC、NEU、Crea、CRP、PCT和SOFA评分呈正相关( $P<0.05$ )。脓毒症组以血清新喋呤水平 $\geq 83.1$  nmol/L为诊断界值,预测脓毒症30d内死亡的ROC曲线下AUC为0.688( $P=0.023$ )。回归分析显示,年龄 $\geq 60$ 岁( $r=2.236, P=0.038$ )、新喋呤 $\geq 83.1$  nmol/L( $r=3.464, P=0.017$ )及SOFA $\geq 3$ ( $r=3.793, P=0.014$ )是脓毒症30d内死亡的独立危险因素。**结论:**普外科感染患者中,血清新喋呤水平在脓毒症患者中增高,且与炎症反应、肾脏受损及临床病情严重程度呈正相关, $\geq 83.1$  nmol/L的脓毒症患者住院30d死亡率增加。

**【关键词】**新喋呤;普外科;感染;脓毒

**【中图分类号】**R631 **【文献标志码】**A

## Correlation of serum level of neopterin and clinical prognosis in septic patients in general surgery

ZHOU Hao-lan<sup>1,2</sup>, FU Ying<sup>1</sup>, HUANG Yuan-qing<sup>2</sup>

(1. Department of General Surgery, 2. Intensive Care Unit, Bazhong Hospital of Traditional Chinese Medicine, Bazhong 636000, Sichuan, China)

**【Abstract】Objective:** To explore the serum level of neopterin in sepsis in general surgery department and its associations with clinical prognosis. **Methods:** A total of 174 patients with infection-induced sepsis were divided into sepsis group ( $n=73$ ) and non sepsis group ( $n=101$ ). Serum concentration of, blood routine and biochemical parameters were assessed between the two groups, then correlations between serum neopterin and these parameters were studied. **Results:** The serum level of WBC, NEU, glucose, ALT, CRP, PCT, Crea, and neopterin in sepsis group were higher than those in non sepsis group ( $P<0.05$ ). The serum neopterin level in sepsis group was positively correlated with WBC, NEU, Crea, CRP, PCT, and SOFA score ( $P<0.05$ ). The ROC curve revealed an area under the curve (AUC) of 0.688 ( $P=0.023$ ) for predicting 30 d mortality with serum level of neopterin  $\geq 83.1$  nmol/L. In the Cox regression analysis, age  $\geq 60$  years ( $r=2.236, P=0.038$ ), serum level of neopterin  $\geq 83.1$  nmol/L ( $r=3.464, P=0.017$ ), and SOFA  $\geq 3$  ( $r=3.793, P=0.014$ ) were independent risk factors of 30 d hospital mortality. **Conclusion:** The level of serum neopterin in patients with infection-induced sepsis in general surgery department is elevated, and is positively associated with inflammatory response, kidney inju-

作者简介:周皓岚。E-mail:331014654@qq.com

通讯作者:黄元庆。E-mail:956730471@qq.com

ry, and severity of disease. Serum neopterin  $\geq 83.1$  nmol/L is an independent risk factor of 30 d in-hospital mortality for sepsis.

【Key words】 Neopterin; General surgery department; Infection; Sepsis

全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)是由外科感染、烧伤、手术损伤、胰腺炎等各种原因诱发的临床危重状态,脓毒症指由感染引起的SIRS,是导致感染和重症患者死亡的主要原因,其发生率呈逐年上升趋势<sup>[1]</sup>。内毒素介导的单核巨噬细胞系统激活以及由此释放的白细胞介素1(interleukin-1, IL-1)和肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )是脓毒性休克发病机制的关键环节。单核/巨噬细胞是创伤、休克、败血症后机体内环境平衡的强有力的保护细胞,可通过摄取和杀伤,释放大量参与宿主防御机制的介质发挥作用。因此,监测巨噬细胞释放的特异性生物蛋白可以了解机体免疫状态,并为制定治疗策略及预测并发症提供参考信息。新喋呤是一种喋啶衍生物,被认为是细胞免疫的生化标志物,在脓毒症、手术和严重创伤患者中由单核巨噬细胞释放到血浆中,血清新喋呤水平升高可以说明手术创伤引起免疫反应和单核细胞的激活。外科手术前血清新喋呤高水平增高及术后长时期高水平并持续上升也与术后并发脓毒症有关。本研究通过检测普外科感染病人血清新喋呤水平,借以探讨其对判断脓毒症患者预后的价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择2018年1月至2019年8月巴中市中医医院普外科收治的174例感染患者为研究对象。其中男性98例,女性76例;平均年龄( $53.8 \pm 10.5$ )岁。按是否患脓毒症分为脓毒症组( $n = 73$ )和非脓毒症组( $n = 101$ )。脓毒症的诊断参照标准参照专家共识,脓毒症严重程度的评估用SOFA评分<sup>[2]</sup>。排除标准:(1)既往有严重肝、肾功能不全、慢性呼吸衰竭;(2)急性胰腺炎;(3)严重开放性腹部损伤。两组患者性别、年龄、是否手术治疗、感染原发部位及合并症等一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表1。

### 1.2 方法

1.2.1 标本采集 患者入院采静脉血送常规及生化检查。因感染入院者以入院时标本所测值纳入分析。若入院时未确诊感染,住院后确诊或住院后出现感染以确诊感染时的血标本所测值纳入分析。

1.2.2 指标检测 包括白细胞(WBC)、中性粒细胞(NEU)、血小板(PLT)、血糖、淀粉酶、白蛋白(ALB)、血钙、C反应蛋白(CRP)、谷丙转氨酶(ALT)、血肌酐(Src)、尿素氮(BUN)、新喋呤。其

中,新喋呤水平采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清中,试剂盒由上海朗顿生物科技有限公司提供,操作按说明书进行;其余指标采用血生化检测仪检测。

表1 两组患者一般资料比较[ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ]

项目	脓毒症组 ( $n = 73$ )	非脓毒症组 ( $n = 101$ )	$\chi^2/t$ 值	$P$ 值
男性	40(62.5)	58(57.4)	0.418	0.518
年龄(岁)	$52.5 \pm 10.1$	$54.8 \pm 9.4$	-1.544	0.125
手术治疗	56(76.7)	70(69.3)	1.163	0.281
感染原发部位			3.710	0.447
腹腔感染	39(53.4)	40(39.6)		
胃肠道	8(11.0)	17(16.8)		
呼吸道	12(16.4)	22(21.8)		
泌尿道	3(4.1)	6(5.9)		
不确定	11(15.1)	16(15.8)		
糖尿病	14(19.2)	19(18.8)	0.002	0.952
高血压	18(24.7)	17(16.8)	1.615	0.204
冠心病	12(16.4)	15(14.8)	0.081	0.775
COPD	13(17.8)	17(16.8)	0.028	0.866

### 1.3 统计学分析

采用SPSS 20.0软件对数据进行分析与处理。符合正态分布的计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用独立样本 $t$ 检验,不符合正态分布的计量资料以中位数(M)表示,采用非参数秩和检验;计数资料以[ $n(\%)$ ]表示,采用 $\chi^2$ 检验;相关性采用Spearman相关分析或COX回归分析;以受试者工作特征曲线(ROC曲线)评估预后诊断价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者血常规及生化指标比较

脓毒症组WBC、NEU、血糖、Src、ALT、CRP、PCT及新喋呤水平高于非脓毒症组( $P < 0.05$ );两组患者其余指标比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表2。

### 2.2 新喋呤与血常规、生化指标及临床指标的相关性

相关分析显示,两组患者血清新喋呤水平与WBC、NEU、Src、CRP、和PCT呈正相关( $P < 0.05$ ),且脓毒症组患者血清新喋呤水平与SOFA呈正相关( $P < 0.05$ ),非脓毒症组患者血清新喋呤水平与Src、CRP呈正相关( $P < 0.05$ )。见表3。

表 2 两组患者血常规及生化指标的比较 ( $\bar{x} \pm s, M$ )

指标	脓毒症组 (n=73)	非脓毒症组 (n=101)	t/Z 值	P 值
WBC ( $\times 10^9/L$ )	14.2 ± 5.6	12.0 ± 6.4	2.356	0.020
NEU ( $\times 10^9/L$ )	10.7 ± 5.1	9.0 ± 5.6	2.051	0.042
PLT ( $\times 10^9/L$ )	246.7 ± 72.4	228.9 ± 79.7	1.510	0.133
血淀粉酶 (U/L)	229.5 ± 47.7	240.4 ± 61.5	-1.264	0.208
血糖 (mmol/L)	9.2 ± 3.3	7.1 ± 2.5	-4.570	<0.001
ALT (U/L)	125.2 ± 15.6	42.6 ± 12.3	39.025	<0.001
ALB (g/L)	35.8 ± 4.2	36.8 ± 5.3	-1.337	0.183
CRP (mg/L)	164.8 ± 8.5	88.3 ± 7.6	62.332	<0.001
PCT ( $\mu g/L$ )	8.7 (3.6, 20.9)	3.5 (1.6, 8.4)	6.539	<0.001
血钙 (mmol/L)	2.4 ± 0.8	2.3 ± 0.5	1.03	0.313
BUN (mmol/L)	5.7 (2.3, 11.2)	6.0 (2.6, 17.2)	1.321	0.186
Scr ( $\mu mol/L$ )	100.3 ± 28.1	87.3 ± 16.8	3.805	<0.001
新喋呤 (nmol/L)	70.3 ± 7.6	34.8 ± 7.1	31.598	<0.001

表 3 新喋呤与血常规、生化指标及临床指标的相关性

指标	所有感染患者		脓毒症组		非脓毒症组	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
WBC	0.248	0.013	0.293	0.038	0.235	0.091
NEU	0.265	<0.001	0.237	0.042	0.256	0.129
Scr	0.351	<0.001	0.302	<0.001	0.324	<0.001
CRP	0.48	0.007	0.377	0.049	0.341	0.005
PCT	0.386	0.005	0.365	0.004	0.32	0.142
SOFA	-	-	0.37	0.001	-	-

### 2.3 血清新喋呤水平对脓毒症患者死亡的预测价值

73 例脓毒症组患者中死亡 39 例 (53.4%)。ROC 曲线分析显示,血清新喋呤水平预测死亡的曲线下面积 AUC 为 0.688 ( $P=0.023$ )。以 Youden 指数最大值选择截断值为 83.1 nmol/L,敏感性和特异性分别为 81.4% 和 82.3%,阳性预测值和阴性预测值分别为 70.2% 和 73.5%。

### 2.4 脓毒症患者中不同血清新喋呤水平死亡率比较

以 83.1 nmol/L 为截断值,将脓毒症组患者分为 < 83.1 nmol/L 组 ( $n=45$ ) 和  $\geq 83.1$  nmol/L 组 ( $n=28$ )。Kaplan-Meier 显示,血清新喋呤水平  $\geq 83.1$  nmol/L 组住院死亡率高于 < 83.1 nmol/L 组,Log-rank 检验示两条生存曲线差异有统计学意义 ( $\chi^2=4.064, P=0.044$ )。见图 1。

### 2.5 脓毒症组患者死亡危险因素的 COX 回归分析

经 Kaplan-Meier 筛选,年龄  $\geq 60$  岁、新喋呤  $\geq 83.1$  nmol/L、Scr  $\geq 110 \mu mol/L$ 、PCT  $\geq 8.7 \mu g/L$ 、SOFA  $\geq 3$  为与脓毒症死亡有关的因素。COX 回归分析显示,年龄  $\geq 60$  岁 ( $r=2.236, P=0.038$ )、新喋

呤  $\geq 83.1$  nmol/L ( $r=3.464, P=0.017$ ) 及 SOFA  $\geq 3$  ( $r=3.793, P=0.014$ ) 是脓毒症死亡的独立危险因素。见表 4。

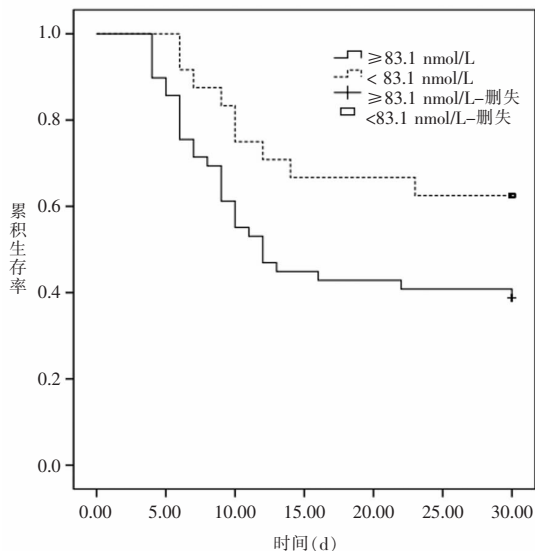


图 1 脓毒症患者中不同血清新喋呤水平死亡率的比较

表 4 脓毒症组患者死亡危险因素的 COX 回归分析

指标	$\beta$ 值	SE 值	Wald 值	Exp(B) 值	95.0% CI	P 值
年龄 $\geq 60$ (岁)	0.861	0.415	4.310	2.365	1.049 ~ 5.332	0.038
新喋呤 $\geq 83.1$ (nmol/L)	1.242	0.522	5.674	3.464	1.246 ~ 9.627	0.017
Scr $\geq 110$ ( $\mu mol/L$ )	-0.429	0.430	0.995	0.651	0.281 ~ 1.512	0.319
SOFA $\geq 3$	1.333	0.543	6.018	3.793	1.307 ~ 11.001	0.014

## 3 讨论

脓毒症发病率约占所有住院患者的 2.26%<sup>[1]</sup>。本研究显示,普外科感染患者脓毒症发生率约为 42.0%,应引起足够重视。脓毒症是全世界范围内导致患者死亡的主要原因之一,其发病机制复杂,本质是宿主对感染的全身反应失调,免疫系统中激活核因子  $\kappa B$  和中性粒细胞触发促炎和抗炎介质的释放<sup>[3]</sup>。本研究通过对比发现,脓毒症组在 WBC、NEU、血糖、ALT、CRP、PCT 及新喋呤水平等方面均高于非脓毒症的感染患者 ( $P<0.05$ ),表明脓毒症患者机体内严重的炎症反应甚至器官受损(肾脏),及早识别并提前干预尤为重要。

新喋呤由单核巨噬细胞在机体免疫反应过程中释放,被认为是细胞免疫激活的标志。既往研究<sup>[4]</sup>认为,新喋呤可用于辅助诊断早期细菌感染,将细菌感染的患者从系统性炎症或非感染性疾病中区别出来。临床研究<sup>[5]</sup>显示,感染性疾病患者血清新喋呤水平明显升高。此外,新喋呤还能反应疾病严重程度,有研究显示,在新型冠状病毒感染<sup>[6]</sup>、原发性硬

化性胆管炎<sup>[7]</sup>、神经系统感染<sup>[8]</sup>等多种疾病中,血清新喋呤水平与疾病严重程度呈正相关。在ICU患者中,新喋呤水平与APACHE II评分呈正相关<sup>[9]</sup>;在新生儿中,新喋呤水平与脓毒严重程度呈正相关<sup>[10]</sup>。因此,本研究设想血清新喋呤水平能反应脓毒症的病情严重程度及预后。本研究显示,在所有感染患者和脓毒症患者中,血清新喋呤水平与WBC、NEU、CRP、Scr和PCT呈正相关,在脓毒症患者中血清新喋呤水平还与SOFA呈正相关,说明对于血清新喋呤能反应患者机体的炎症水平,也能反应肾脏受损和临床病情严重程度。新喋呤作为免疫反应的调节因子,不仅在感染或脓毒患者中表达增加,在心力衰竭和骨折患者中亦明显增高,而且与是患者死亡的预测因素<sup>[11]</sup>。此外,在非脓毒症的感染患者中,新喋呤水平与WBC、NEU和PCT无统计学意义的相关性,进一步说明其水平增高主要与重症患者的炎症反应和器官受损相关。

对脓毒症组患者进一步分析显示,脓毒症住院30 d内死亡率为53.4%,高于其他报道<sup>[12-14]</sup>,可能与患者基础病因、诊治水平、合并症、经济水平等多种因素有关。本研究均为普外科患者,脓毒症组76.7%接受过手术治疗,是导致死亡率较高的原因。ROC曲线分析提示,脓毒症患者血清新喋呤水平是与死亡率相关,可于预测死亡风险,截断值为83.1 nmol/L,特异性和敏感性分别81.4%和82.3%。Zhang等<sup>[15]</sup>研究显示,血清新喋呤水平对急性胰腺炎住院死亡具在预测价值,AUC为0.94,敏感性和特异性分别为77.78%和95.83%,且随着时间延长这些指标的准确性持续增加。

本研究还显示,新喋呤 $\geq 83.1$  nmol/L组30 d内累计生存率低于 $< 83.1$  nmol/L组( $P < 0.05$ )。回归分析显示,新喋呤 $\geq 83.1$  nmol/L是脓毒症死亡的独立危险因素,说明新喋呤有望成为评估脓毒症疾病死亡风险的一项指标。

综上,普外科感染患者中,血清新喋呤水平在脓毒症患者中明显增高,且与炎症反应、肾脏受损及临床病情严重程度呈正相关。血清新喋呤水平 $\geq 83.1$  nmol/L是脓毒症患者住院30 d死亡的独立危险因素。本研究不足之处:由于经费的限制,仅以一次采样的结果评价血清新喋呤对脓毒血症预后的影响。动态随访血清水平的变化可能具有更高的临床价值。

## 参考文献

[1] Cecconi M, Evans L, Levy M, et al. Sepsis and septic shock[J].

Lancet,2018,392(10141):75-87.

- [2] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)[J]. *Jama*,2016,315(8):801-810.
- [3] Ai M, Lin S, Zhang M, et al. Circulineol attenuates LPS-induced inflammation in both in vivo and in vitro models via inhibiting TLR-4/NF- $\kappa$ B/IKK signaling pathway[J]. *Journal of biochemical and molecular toxicology*,2021, Doi:10.1002/jbt.22799.
- [4] Sapa A, Rak A, Wybieralska M, et al. Diagnostic usefulness of sCD163, procalcitonin and neopterin for sepsis risk assessment in critically ill patients[J]. *Adv Clin Exp Med*,2017,26(1):101-108.
- [5] Kamal ZB, Naji RE, Ali HA. Comparative Study between Neopterin and Alvarado Score in the Diagnosis of Acute Appendicitis and Its Severity[J]. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*,2021,9(B):42-47.
- [6] Ozger HS, Dizbay M, Corbacioglu SK, et al. The prognostic role of neopterin in COVID-19 patients[J]. *Journal of medical virology*, 2021,93(3):1520-1525.
- [7] Dhillon AK, Rupp C, Bergquist A, et al. Associations of neopterin and kynurenine-tryptophan ratio with survival in primary sclerosing cholangitis[J]. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*,2021,56(4):443-452.
- [8] Molero-Luis M, Casas-Alba D, Orellana G, et al. Cerebrospinal fluid neopterin as a biomarker of neuroinflammatory diseases[J]. *Scientific reports*,2020,10(1):1-9.
- [9] Girgin G, Sahin TT, Fuchs D, et al. Tryptophan degradation and serum neopterin concentrations in intensive care unit patients[J]. *Toxicol Mech Methods*,2011,21(3):231-235.
- [10] AL-Mussawi HNH, AL-Hasnawi ATN, Ashour JA, et al. Serum Levels of Neopterin and Mannose Binding Lectin in Early and Late Onset Neonatal Sepsis[J]. *International Journal*,2020,3(2):382.
- [11] Demir S, Ede H, Kaplan M, et al. Neopterin as a novel marker; well correlated with mortality and morbidity in patients with advanced systolic heart failure[J]. *Acta cardiologica*,2019,74(3):216-221.
- [12] Fu P, Xie S, Zhang X. IL-8 gene locus is associated with risk, severity and 28-day mortality of sepsis in a Chinese population[J]. *Clinical and experimental medicine*,2019,19(4):571-576.
- [13] Tanaka C, Tagami T, Kudo S, et al. Validation of sepsis-induced coagulopathy score in critically ill patients with septic shock; post hoc analysis of a nationwide multicenter observational study in Japan[J]. *International journal of hematology*,2021, Doi:10.1007/S12185-021-03152-4.
- [14] Kirkpatrick AW, Coccolini F, Ansaloni L, et al. Closed Or Open after Source Control Laparotomy for Severe Complicated Intra-Abdominal Sepsis(the COOL trial): study protocol for a randomized controlled trial[J]. *World J Emerg Surg*,2018,13(1):26.
- [15] Zhang L, Wang X, Ji X, et al. Changes of serum neopterin and its significance as biomarker in prediction the prognosis of patients with acute pancreatitis[J]. *Journal of Laboratory Medicine*,2020,44(4):205-209.