

著低于对照组,说明脂联素可以减低肾脏 TGF- β 1 的表达。Li 等发现与种植载有 β -半乳糖苷酶基因腺病毒的粥样硬化腹主动脉相比,种植载有脂联素基因腺病毒的动脉粥样硬化腹主动脉,血管壁 ICAM-1 mRNA 表达显著降低。说明脂联素可以减低 ICAM-1 的表达。

本实验糖尿病组血清脂联素水平均低于正常对照组,糖尿病 8 周组血清脂联素水平低于糖尿病 4 周组。血清 ADPN 水平与 TGF- β 1、collagen IV、ICAM-1 在肾脏组织中表达呈负相关。推测,随着糖尿病肾脏病变的进展,血清脂联素水平在逐渐减少,脂联素下调 TGF- β 1 基因表达和抑制 NF- κ B 信号通路的作用减弱,继而 collagen IV 沉积,ICAM-1 表达增加,炎性细胞迁移、聚集,导致了糖尿病肾脏纤维化的发生。

参考文献

1 Yan S, Li J, Li S, *et al.* The expanding burden of cardiometabolic risk

in China: the China Health and Nutrition Survey [J]. *Obesity Reviews*, 2012, 13(9): 810-821

2 胡珀,宋丽君,王飏,等.聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂的临床研究进展[J].中国新药与临床杂志,2012,31(1):1-6

3 Hills CE, Squires PE. The role of TGF- β and epithelial-to-mesenchymal transition in diabetic nephropathy[J]. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 2011, 22(3): 131-139

4 Lan HY. Transforming growth factor- β /Smad signalling in diabetic nephropathy[J]. *Clinical and Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2012, 39(8): 731-738

5 王卓平,姚伟峰,钱铁镭,等.尿视黄醇结合蛋白和转铁蛋白及 IV 型胶原检测在糖尿病肾病早期诊断中的应用价值[J].新乡医学院学报,2014,32(10):823-824

6 赵贞,吴金玉. IV 型胶原在糖尿病肾病中的作用[J].深圳中西医结合杂志,2009,19(2):121-123

7 毛拓华,李竞,刘梦江,等.抑制 NF- κ B 对糖尿病大鼠肾组织 ICAM-1 表达的影响[J].中国中西医结合肾病杂志,2009,10(8):688-691

(收稿日期:2015-04-30)

(修回日期:2015-05-19)

血清 Cys C、 β_2 -MG 在感染性休克早期集束化治疗中的临床研究

陈国祥 李志波 李彦德 汤忠明 麦志伟 叶观宇

摘要 目的 探讨血清 Cys C、 β_2 -MG 在感染性休克早期集束化治疗中的临床应用。方法 随机选取成人综合 ICU 感染性休克患者 60 例。予以早期集束化治疗。于集束化治疗前、治疗后 6h、入 ICU1、2、3、4、5 天分别检测血清 Cys C、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)浓度并分别记录各时间点 APACHE II 评分。根据患者 28 天转归分为存活组与死亡组,两组不同时间点相关指标进行比较。本组内各时间点相关指标与集束化治疗前进行比较。分别将两组内血清 Cys C、 β_2 -MG 浓度与 APACHE II 评分进行相关分析。结果 存活组 APACHE II 评分血清 Cys C、 β_2 -MG 随着病情好转下降,死亡组则呈升高趋势。经 Pearson 相关分析,APACHE II 评分与血清 Cys C、 β_2 -MG 浓度呈正相关。结论 血清 Cys C、 β_2 -MG 浓度可作为感染性休克治疗效果及预后的评价指标,与 APACHE II 评分结合,能更准确地评估感染性休克病情的严重程度及预后。

关键词 胱抑素 β_2 -微球蛋白 急性生理学和慢性健康状况评分系统 II 感染性休克

中图分类号 R5 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.12.022

Clinical Study of Cys C and β_2 -MG in the Early Bundle Treatment for Septic Shock. Chen Guoxiang, Li Zhibo, Li Yande, *et al.* Intensive Care Unit of Zhongshan Hospital Affiliated Guangdong Medical College, Guangdong 528415, China

Abstract Objective To study the cilinical application of Cys C and β_2 -MG in the early bundle treatment for septic shock. **Methods** Sixty cases treated by early bundle were selected randomly. The Cys C and β_2 -MG concentration were respectively tested before bundle treatment and after 6 hours and after entering ICU the first day, the second day, the third day, the fourth day, the fifth day. The APACHE II score were recorded respectively in different time point. There were divided into survival group and death group according to 28d outcome. The related indexes in different time point between the two groups were compared and also the indexes within the groups were

基金项目:广东省中山市科技计划项目(20132A039)

作者单位:528415 广东医学院附属中山医院重症医学科

compared with the indexes before bundle treatment. Correlation analysis were respectively studied between Cys C and β_2 - MG concentration and APACHE II scores within the two groups. **Results** APACHE II score, Cys C and β_2 - MG concentration declined with the improvement of the disease in the survival group and it was opposite in the death group. It were obtained with Pearson correlation analysis that APACHE II scores correlated positively to Cys C and β_2 - MG concentration. **Conclusion** Cys C and β_2 - MG concentration can be the index which evaluate therapeutic effect and prognosis of septic shock and can more accurately evaluate the severity and prognosis of septic shock combined with APACHE II score.

Key words Cystatin C; β_2 - microglobulin; APACHE II score; Septic shock

如何判断脓毒症的治疗效果及预测患者的预后是目前危重症病医学研究的热点。本研究采取前瞻性研究,通过观察感染性休克患者血清胱抑素(Cys C)、 β_2 - 微球蛋白(β_2 - MG)水平,评价其在判断脓毒性休克早期集束化治疗效果及在脓毒性休克发生、发展和判断预后的应用价值。

资料与方法

1. 研究设计:本项目采取前瞻性研究,随机选取 2013 年 6 月~2014 年 5 月入住广东医学院附属中山医院成人综合 ICU 感染性休克患者 60 例。排除标准:①慢性肾脏病;②患者本科治疗时间 <24h 者;③甲状腺功能亢进或减低者;④全身水肿及严重肥胖患者;⑤恶性肿瘤;⑥自身免疫性疾病。入住 ICU 诊断为感染性休克即根据《严重全身性感染与感染性休克治疗指南 2012》予以早期集束化治疗:包括 1h 内广谱抗生素的使用、6h 内早期目标导向治疗(EGDT)、积极控制血糖、机械通气的使用、激素的应用等。于集束化治疗前(T_0)、治疗后 6h(T_6h)、入 ICU1 天(T_1 天)、2 天(T_2 天)、3 天(T_3 天)、4 天(T_4 天)、5 天(T_5 天)分别留取标本检测血清 Cys C、 β_2 - MG 等指标并分别记录各时间点 APACHE II 评分。根据患者 28 天转归分为存活组与死亡组,两组不同时间点相关指标进行比较。本组内各时间点相关指标与集束化治疗前(T_0)进行比较。分别将两组内血清 Cys C、 β_2 - MG 浓度与 APACHE II 评分进行相关分析。本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准,所有治疗和检测获得患者或家属知情同意。

2. 临床资料:60 例患者均符合感染性休克的诊断标准。男性 38 例,女性 22 例,平均年龄 55.8 ± 9.1 岁。肺部感染 37 例,胆道感染 8 例,腹腔感染 6 例,泌尿系感染 6 例,软组织感染合并肺部感染 2 例,颅内感染 1 例。

3. 检测指标及方法:按时间点留取静脉血 4ml,注入含 EDTA 二钾的试管中,混匀,离心(3000r/min) 10min,分离血浆在 -70℃ 冰箱保存,应用 AU5821 生化分析仪采用胶乳增强免疫比浊法测量血浆 Cys C 浓度及 β_2 - MG 浓度,试剂为广州科方生物技术有限公司生产,Cys C 参考范围为 0~1.16mg/L, β_2 - MG 参考范围为 1.0~3.0mg/L。

4. 治疗方法:两组均按照 2012 年《严重感染和感染性休克治疗指南》予以早期集束化治疗:包括 1h 内广谱抗生素的使用、6h 内早期目标导向治疗(EGDT)、积极控制血糖、机械通气的使用、激素的应用等。

5. 统计学方法:应用 SPSS 11.5 软件对数据进行统计学处理,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两两间比较采用 t 检验,两组资料相关性用 *Pearson* 相关分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 相关指标变化情况:存活组 APACHE II 评分、血清 Cys C、 β_2 - MG 浓度随着病情好转下降,死亡组则呈升高趋势,与存活组比较,APACHE II 评分于 T_1 天、血清 Cys C 浓度于 T_2 天、血清 β_2 - MG 浓度于 T_3 天开始差异有统计学意义($P < 0.05$,表 1~表 3)。

表 1 存活组与死亡组脓毒症患者不同时间点 APACHE II 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	APACHE II 评分					
		T_0	T_6h	T_1 天	T_2 天	T_3 天	T_4 天
存活组	32	22.35 $\pm$ 4.12	20.10 $\pm$ 5.22	19.60 $\pm$ 5.78	15.20 $\pm$ 4.78**	15.20 $\pm$ 4.78**	11.50 $\pm$ 3.66**
死亡组	28	24.58 $\pm$ 6.25	22.60 $\pm$ 6.14	23.10 $\pm$ 7.52#	25.30 $\pm$ 5.27**	27.60 $\pm$ 6.15**	29.30 $\pm$ 6.56**

与本组 T_0 比较,* $P < 0.05$;与存活组比较,# $P < 0.05$

2. APACHE II 评分与血清 Cys C 浓度及血清 β_2 - MG 浓度的相关性:经 *Pearson* 相关分析,病例组中 APACHE II 评分与血清 Cys C 浓度及 β_2 - MG 浓度呈正相关(r 分别为 0.462、0.33, P 均 < 0.01 ,表 2,表 3)。

讨 论

脓毒症是导致急性肾损伤和多器官功能障碍或

衰竭的常见原因,急性肾损伤在脓毒症和 MODS 的发生、发展中起关键性作用,脓毒症并发急性肾衰竭的病死率为 74.5%^[1]。临床评价肾脏疾病进展和严重程度一般以肾功能为参考,目前常用的指标为血清肌酐、尿素氮、内生肌酐清除率,但由于受年龄、性别、身高、肌肉量、膳食结构、机体疾病状况、药物以及肾小管对肌酐的分泌等影响,使这些指标不能满足要

表2 存活组与死亡组脓毒症患者不同时间点血清 Cys C 浓度比较 (mg/L)

组别	n	CysC						
		T ₀	T ₆ h	T ₁ 天	T ₂ 天	T ₃ 天	T ₄ 天	T ₅ 天
存活组	32	1.98 ± 0.43	1.48 ± 0.31	1.41 ± 0.52 *	1.25 ± 0.33 *	1.21 ± 0.27 *	1.18 ± 0.34 *	1.20 ± 0.24 *
死亡组	28	1.88 ± 0.39	1.65 ± 0.47	2.21 ± 0.15 #	2.87 ± 0.51 **	3.23 ± 0.11 **	4.01 ± 0.27 **	4.63 ± 0.38 **

与本组 T₀ 比较, * $P < 0.05$; 与存活组比较, # $P < 0.05$

表3 存活组与死亡组脓毒症患者不同时间点血清 β_2 - MG 浓度比较 (mg/L)

组别	n	β_2 - MG						
		T ₀	T ₆ h	T ₁ 天	T ₂ 天	T ₃ 天	T ₄ 天	T ₅ 天
存活组	32	6.78 ± 0.28	6.12 ± 0.53	5.54 ± 0.75	4.78 ± 0.145 *	4.26 ± 0.29 *	4.24 ± 0.36 *	3.15 ± 0.22 *
死亡组	28	5.12 ± 0.75	6.68 ± 0.17	7.17 ± 0.63 *	7.56 ± 0.38 *	8.11 ± 0.45 **	10.51 ± 0.18 **	11.32 ± 0.27 **

与本组 T₀ 比较, * $P < 0.05$; 与存活组比较, # $P < 0.05$

求^[2]。血清 Cys C 为血清中分离出的一种新型半胱氨酸蛋白酶抑制剂,可自由通过肾小球滤过膜,并在近端肾小管重吸收和降解且不被肾小管分泌,被认为是一种良好的肾小球滤过率(GFR)标志物^[3]。血清 Cys C 的浓度不受炎症、恶性肿瘤、肌肉、性别以及感染等的影响,是反映肾小球受损的灵敏的标志物^[4-6]。 β_2 - MG 是由淋巴细胞、血小板、多形核白细胞产生的一种内源性低相对分子质量血清蛋白质,广泛存在于血浆、尿液、脑脊液、唾液以及初乳中,含量极微; β_2 - MG 的合成率及释放量恒定,可从肾小球自由滤过,约 99.9% 在近端肾小管重吸收,正常情况下 β_2 - MG 的排出量保持稳定水平^[6,7]。血浆 β_2 - MG 水平是反映肾小球滤过功能的敏感指标。其血浆中含量不受年龄、性别、机体肌肉组织多少等因素的影响。测定血浆中胱抑素 C、 β_2 - MG 水平比检测血清肌酐水平用于早期评价急性肾损伤更加灵敏^[8]。

本研究病例为感染性休克,需要机械通气辅助、应用血管活性药物,依据《严重全身性感染与感染性休克治疗指南(2012 年)》按照 EGDT 方案进行复苏,存活组 APACHE II 评分及血清 Cys C 浓度及 β_2 - MG 浓度较死亡组明显下降,说明 APACHE II 评分及血清 Cys C 浓度及 β_2 - MG 浓度均可提示脓毒症的预后。动态监测血清 Cys C 浓度及 β_2 - MG 浓度变化发现,随病程进展,存活组血清 Cys C 浓度及 β_2 - MG 浓度迅速下降,而死亡组呈持续升高趋势,说明血清 Cys C 浓度及 β_2 - MG 浓度的动态观察亦有利于评估病情的严重程度,对预后有一定的预测价值。本研究还发现,血清 Cys C 浓度及 β_2 - MG 浓度与 APACHE II 评分呈正相关,可反映疾病的严重程度相

关。

血清 Cys C 浓度及 β_2 - MG 浓度对于早期判定感染性休克的预后及转归具有指导意义,对于合理预防和治疗急性肾损伤,降低脓毒症器官受累率,提高感染性休克患者生存率具有重要意义,与 APACHE II 评分结合,能更准确评估感染性休克病情的严重程度及预后。

参考文献

- Sood MM, Shafer LA, Ho J, *et al.* Early reversible acute kidney injury is associated with improved survival in septic shock[J]. J Crit Care, 2014, 29(5): 711 - 717
- Ortuño - Andérez F, Cabello - Clotet N, Vidart - Simón N, *et al.* Cystatin C as an early marker of acute kidney injury in septic shock [J]. Rev Clin Esp, 2015, 215(2): 83 - 90
- Filler G, Lindsay RM. Residual renal function calculated from serum cystatin C measurements and knowledge of the weekly standard Kt/V urea [J]. Peritoneal Dialysis International, 2012, 32(1): 102 - 104
- Maruniak - Chudek I, Owsianka - Podlesny T, Wróblewska J, *et al.* Is serum cystatin C a better marker of kidney function than serum creatinine in septic newborns? [J]. Postepy Hig Med Dosw: Online, 2012, 66: 175 - 180
- Mayeur N, Rostaing L, Nogier MB, *et al.* Kinetics of plasmatic cytokines and cystatin C during and after hemodialysis in septic shock - related acute renal failure [J]. Crit Care, 2010, 14(3): R115
- Urbschat A, Obermüller N, Haferkamp A. Biomarkers of kidney injury [J]. Biomarkers, 2011, 16(Suppl 1): 22 - 30
- Dieterle F, Perentes E, Cordier A, *et al.* Urinary clusterin, cystatin C, β_2 - microglobulin and total protein as markers to detect drug - induced kidney injury [J]. Nature Biotechnology, 2010, 28(5): 463 - 469
- Evrin PE. The Serum levels and urinary excretion of β_2 - microglobulin apparently healthy subjects [J]. Scand J Clinical Lab Invest, 2007, 29: 691

(收稿日期: 2015 - 03 - 17)

(修回日期: 2015 - 05 - 20)