

可溶性 CD14 亚型及降钙素原在类风湿性关节炎 全身性细菌感染中的作用

赵伊婷¹, 何云², 梁静¹, 冉建³

1. 新疆医科大学第六附属医院检验科, 新疆 乌鲁木齐 830002;
2. 新疆医科大学第六附属医院运动医学科, 新疆 乌鲁木齐 830002;
3. 新疆医科大学第六附属医院创伤骨科, 新疆 乌鲁木齐 830002

摘要: **目的** 探究类风湿性关节炎(RA)全身性细菌感染患者可溶性 CD14 亚型(sCD14-ST)及降钙素原(PCT)的表达及临床意义。**方法** 收集新疆医科大学第六附属医院 2018 年 1 月至 2019 年 1 月确诊为 RA 的患者 136 例作为研究对象,分别采用临床疾病活动指数(CDAI)、以 CRP 计算的疾病活动程度评分 28(DAS-28CRP)、以红细胞沉降率计算的疾病活动程度评分 28(DAS-28ESR)对 RA 患者疾病活动程度及序贯器官衰竭评分(SOFA)评分对 RA 患者感染严重程度进行评价,对其评分所需的临床资料进行统计,采用电化学发光法对 PCT 进行检测,采用酶联免疫吸附测定(ELISA)法对 sCD14-ST 进行检测。**结果** RA 患者感染部位以肺部感染为主(63.79%),感染病原菌以革兰阳性菌感染为主(56.90%);sCD14-ST、PCT 水平感染组均高于非感染组与健康对照组,非感染组均高于健康对照组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$);外周血 sCD14-ST 与疾病活动评分(CDAI、DAS28-CRP、DAS28-ESR)及 SOFA 存在正相关关系($P < 0.05$),PCT 浓度与 SOFA 无显著相关性($P > 0.05$);sCD14-ST、PCT 对 RA 患者发生感染具有诊断价值,其截断值分别为 238 ng/L 和 0.5 $\mu\text{g/L}$ 。**结论** sCD14-ST、PCT 水平变化对 RA 患者发生细菌感染诊断具有一定价值,可作为 RA 患者早期感染的炎症标志物。

关键词: 可溶性 CD14 亚型; 降钙素原; 类风湿性关节炎; 细菌感染

中图分类号: R593.22 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2021)06-0795-04

Role of sCD14-ST and PCT in systemic bacterial infection of rheumatoid arthritis

ZHAO Yi-ting*, HE Yun, LIANG Jing, RAN Jian

* Department of Laboratory, the Sixth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830002, China

Abstract: Objective To investigate the expressions and clinical significance of soluble CD14 subtype (sCD14-ST) and procalcitonin (PCT) in patients with rheumatoid arthritis (RA) and systemic bacterial infection. **Methods** A total of 136 patients diagnosed with RA in the Sixth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from January 2018 to January 2019 were selected as the research objects. Crohn's disease activity index (CDAI), Disease Activity Score 28 (DSA28) based on C-reactive protein (DSA28-CRP), DSA28 based on erythrocyte sedimentation rate (DSA28-ESR) were used to evaluate the disease activity of RA patients, and sequential organ failure assessment (SOFA) score was used to evaluate the infection severity of RA patients. The levels of PCT and sCD14-ST were respectively detected by electrochemiluminescence and ELISA. **Results** The sites of infection in RA patients were mainly pulmonary infection (63.79%), and Gram-positive bacteria (56.90%) were the main pathogens. The concentrations of sCD14-ST and PCT in infection group were significantly higher than those in non-infected group and healthy group ($P < 0.05$). The sCD14-ST was positively correlated with CDAI, DAS28-CRP, DAS28-ESR and SOFA score ($P < 0.05$). There was no significant correlation between PCT concentration and SOFA score ($P > 0.05$). Both sCD14-ST and PCT have diagnostic value for infection in RA patients, and their cut-off values were 238 ng/L and 0.5 $\mu\text{g/L}$, respectively. **Conclusion** The changes of sCD14-ST and PCT levels have certain value in the diagnosis of bacterial infection in RA patients and can be used as an inflammatory marker for early infection of RA patients.

Keywords: Soluble CD14 subtype; Procalcitonin; Rheumatoid arthritis; Bacterial infection

Fund program: Supported by Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region (2019D01C244)

近年来随着医疗技术的不断进步,各种新药不断被开发,类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)患者的预后情况已经大大改善,但细菌感染仍是造成RA患者死亡的重要原因之一^[1-2]。细菌感染的早期诊断具有重要的临床意义,常规的实验室急性期炎症指标如白细胞计数、C反应蛋白(CRP)等特异性较差,且受到RA活性的影响,波动性较大^[3-4]。对病原菌进行培养虽可对细菌进行准确诊断,却存在时效性差等问题。也有一些临床评分如疾病活动程度评分28(disease activity score, DAS28)、临床疾病活动指数(clinical disease activity index, CDAI)、序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)等可在一定程度上反映病程及感染严重程度,但其统计较为复杂,不利于临床医生使用^[5-7]。寻找非侵入性的、成本低廉的、可准确反映RA感染状态的临床指标具有重要价值。降钙素原(procalcitonin, PCT)、可溶性CD14亚型(soluble CD14 subtype, sCD14-ST)是近年来发现的可特异性反映全身性细菌感染状态的炎症指标,已被证明在多种疾病细菌感染的鉴别中具有作用^[8-10]。本研究通过对RA感染患者PCT及sCD14-ST水平的改变及其对疾病感染的诊断价值进行研究。现将结果报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 收集新疆医科大学第六附属医院2016年6月至2019年6月确诊为RA的患者136例作为研究对象。纳入标准为:(1)符合文献中RA的诊断标准确诊为RA的患者^[11];(2)无乙型肝炎、丙型肝炎、艾滋病及恶性肿瘤等疾病;(3)患者依从性良好,对本研究知情同意。纳入对象根据是否发生感染分为感染组及非感染组,感染组58例,男18例,女40例,年龄(59.2 ± 8.6)岁;非感染组78例,男24例,女54例,年龄(58.7 ± 7.2)岁;另纳入20名健康体检者作为健康对照组,男9例,女11例,年龄(54.8 ± 7.5)岁。三组性别、年龄差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经医院伦理委员会审核通过。

1.2 疾病活动、严重程度评分 分别采用CDAI、用CRP计算的DAS28(DAS28-CRP)、用红细胞沉降率(ESR)计算的(DAS28-ESR)对RA患者疾病活动程度及SOFA评分对RA患者感染严重程度进行评价,对其评分所需的临床资料如肿胀关节计数、压痛关节计数、视觉模拟评分、医师对患者的总体评分以及实

实验室测得的CRP、ESR结果等进行统计并得出相应分数。

1.3 sCD14-ST、PCT的检测 按照临床操作规程,无菌条件下抽取研究对象静脉血2 ml,静置20 min后,3 000 r/min离心15 min后取上清液置于-80℃冰箱备用。PCT的检测采用电化学发光法,结果由全自动生化仪(Roche Cobas,美国)自动得出,sCD14-ST的检测采用酶联免疫吸附测定(ELISA)法,按照试剂盒说明书中规定的步骤进行,并在全自动酶标仪(BioTek,美国)中对结果进行读取。

1.4 统计学方法 使用Graphpad 6.0进行统计分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用SNK法;计数资料以例数或率表示,比较采用 χ^2 检验;相关性采用Pearson直线相关分析;计算sCD14-ST、PCT的诊断效能(灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值)。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组RA患者临床特征及药物治疗情况比较 RA发生感染和未发生感染患者的患病时间、RA分期、RA分级、药物治疗情况比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表1 两组RA患者一般资料

项目	感染组 (n=58)	非感染组 (n=78)	$t/z/\chi^2$ 值	P值
患病时间(年, $\bar{x} \pm s$)	6.8 ± 2.5	6.4 ± 2.1	1.01	0.31
RA分期(I/II/III/IV,例)	8/18/15/17	12/21/25/20	0.85	0.84
RA分级(1/2/3/4,例)	11/33/10/4	15/40/14/9	0.96	0.81
药物治疗[例(%)]				
甲氨蝶呤	35(60.34)	52(66.67)	0.58	0.45
泼尼松龙	10(17.24)	15(19.23)	0.09	0.77
他克莫司	6(10.34)	8(10.26)	0.01	0.98
生物制剂	12(20.69)	18(23.08)	0.11	0.74

2.2 RA患者感染部位及病原菌分布 RA患者感染部位以肺部感染为主(63.79%),感染病原菌以革兰阳性菌感染为主(56.90%)。见表2。

2.3 研究对象血浆炎症指标比较 sCD14-ST、PCT感染组水平均高于非感染组与健康组,非感染组水平高于健康对照组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

2.4 sCD14-ST、PCT与RA疾病活动程度、感染严重程度相关性比较 感染组患者的外周血sCD14-ST浓度与疾病活动评分(CDAI、DAS28-CRP、DAS28-ESR)

及疾病严重程度评分(SOFA)均呈现出一定程度的相关性($P < 0.05$); PCT浓度与疾病活动评分(CDAI、DAS28-CRP、DAS28-ESR)呈现出一定程度的相关性($P < 0.05$),与严重程度评分(SOFA)无明显相关性($P > 0.05$)。见表4。

2.5 sCD14-ST、PCT对RA感染的诊断价值评价
选择约登指数最大时sCD14-ST、PCT的浓度作为截断值,并得出其灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值,结果显示两指标对RA感染的诊断均有较高灵敏度,在特异度上sCD14-ST高于PCT。见表5。

表2 感染组58例RA患者感染部位及病原菌分布

指标	例数	构成比(%)	
感染部位	肺部感染	37	63.79
	口腔感染	6	10.34
	皮肤感染	3	5.17
	尿路感染	5	8.62
	其他感染	7	12.08
病原菌	革兰阳性菌	33	56.90
	革兰阴性菌	15	25.86
	混合感染	10	17.24

表3 三组血浆sCD14-ST、PCT水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	sCD14-ST(ng/L)	PCT($\mu\text{g/L}$)
感染组	58	593.6 \pm 253.1 ^{ab}	3.51 \pm 0.66 ^{ab}
非感染组	78	286.1 \pm 172.3 ^a	0.42 \pm 0.12 ^a
健康对照组	20	58.7 \pm 18.4	0.21 \pm 0.06

注:与非感染组比较,^a $P < 0.05$;与健康对照组比较,^b $P < 0.05$ 。

表4 感染组患者sCD14-ST、PCT与RA疾病活动程度、严重程度相关性

指标		sCD14-ST		PCT	
		r值	P值	r值	P值
疾病活动评分	CDAI	0.296	0.014	0.235	0.044
	DAS28-CRP	0.313	0.021	0.217	0.025
	DAS28-ESR	0.284	0.034	0.288	0.037
感染严重程度评分	SOFA	0.326	0.031	0.105	0.108

表5 sCD14-ST、PCT对RA感染的诊断价值评价

指标	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	阳性预测值	阴性预测值
sCD14-ST	238 ng/L	87.35	75.29	0.723	0.901
PCT	0.5 $\mu\text{g/L}$	83.21	55.87	0.882	0.786

3 讨论

自身的免疫状态改变、合并症的影响和免疫抑制药物的使用可能是造成RA患者对细菌感染易感性增加的原因^[12]。有学者提出RA患者免疫系统的过早衰老降低了其对微生物感染的抑制作用^[13]。而许多慢性病如糖尿病、慢性肺病、肾病等疾病相关的功能障碍及吸烟等生活方式均会增加发生感染的风

险^[14-16]。此外,各种免疫抑制类药物不同剂量的使用可能会使RA患者感染发生率增加4倍以上^[17]。对于可引起RA患者发生感染的高危因素进行预防是减少感染发生率的关键。

机体对病原的识别分为先天免疫和适应性免疫两个部分^[18]。机体先天免疫反应的激活依赖于免疫效应细胞,特别是单核/巨噬细胞上不同受体对病原的识别^[19-20]。CD14是单核/巨噬细胞表面组成型表达的受体之一,属于Toll样受体家族(toll-like receptor, TLR),对革兰阳性和阴性菌的配体如脂质、肽聚糖等表面分子具有良好的识别能力^[21-22]。CD14包含两种形式,膜结合CD14和sCD14,其中sCD14存在于血浆中,由mCD14脱落或细胞分泌产生。其配体sCD14-ST可被血浆中组织蛋白酶D或溶酶体中的其他蛋白酶切割,因此又被命名为Presepsin^[23-24]。本研究结果发现sCD14-ST、PCT水平与疾病活动指数均呈现一定程度的相关性,而其在感染组显著高于非感染组与健康对照组,提示两指标RA细菌感染的鉴别作用受到RA活性的影响较小。在反映感染严重程度方面,sCD14-ST与SOFA评分存在相关性要明显高于PCT与SOFA无显著相关性;诊断效能评价表明,sCD14-ST对RA感染的诊断价值具有良好的灵敏度与特异度,PCT虽然灵敏度较高,但特异性较差,显示在反映感染严重程度及诊断价值方面sCD14-ST是较PCT更为合适的检测指标。据报道,血浆sCD14-ST水平主要受到单核细胞吞噬作用的刺激,可被视为机体响应侵入性病原体先天免疫效应活化的标志^[25-26]。与非感染患者相比,sCD14-ST水平已被证明可在细菌感染患者中显著升高,且革兰阴性菌感染率高于革兰阳性菌感染率。有研究显示,腹部或尿路感染患者sCD14-ST水平高于肺部感染患者^[27]。

综上所述,sCD14-ST、PCT水平变化对RA患者发生细菌感染的诊断具有一定价值,可作为RA患者早期感染的炎症标志物,但其深入的机制仍有待进一步研究。

参考文献

[1] Mathews CJ, Weston VC, Jones A, et al. Bacterial septic arthritis in adults[J]. Lancet, 2010, 375(9717): 846-855.
 [2] Nakajima A, Inoue E, Tanaka E, et al. Mortality and cause of death in Japanese patients with rheumatoid arthritis based on a large observational cohort, IORRA[J]. Scand J Rheumatol, 2010, 39(5): 360-367.
 [3] Pretorius E, Akeredolu OO, Soma P, et al. Major involvement of bac-

- terial components in rheumatoid arthritis and its accompanying oxidative stress, systemic inflammation and hypercoagulability [J]. *Exp Biol Med* (Maywood), 2017, 242(4): 355-373.
- [4] Tsuji S, Kitatoube A, Kikuchi-Taura A, et al. Elevated soluble CD14-subtype (PRESEPSIN; P-SEP) levels in rheumatoid arthritis (RA) patients with bacterial infection [J]. *Mod Rheumatol*, 2017, 27(4): 718-720.
- [5] Lee YC, Bingham CO 3rd, Edwards RR, et al. Association between pain sensitization and disease activity in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2018, 70(2): 197-204.
- [6] Dhaon P, Das SK, Srivastava R, et al. Performances of Clinical Disease Activity Index (CDAI) and Simplified Disease Activity Index (SDAI) appear to be better than the gold standard Disease Assessment Score (DAS-28-CRP) to assess rheumatoid arthritis patients [J]. *Int J Rheum Dis*, 2018, 21(11): 1933-1939.
- [7] Accortt NA, Lesperance T, Liu M, et al. Impact of sustained remission on the risk of serious infection in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2018, 70(5): 679-684.
- [8] Dymicka-Piekarska V, Wasiluk A. Procalcitonin (PCT), contemporary indicator of infection and inflammation [J]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*, 2015, 69: 723-728.
- [9] Echeverri A, Naranjo-Escobar J, Posso-Osorio I, et al. Neutrophil CD64 expression, procalcitonin and presepsin are useful to differentiate infections from flares in SLE patients with SIRS [J]. *Lupus*, 2018, 27(7): 1130-1139.
- [10] 徐舒敏, 肖木洲, 吴芝兰, 等, 周迎春. D-DI、FDP 及降钙素原在不同细菌感染引起的脓毒血症中的诊断价值 [J]. *热带医学杂志*, 2020, 20(8): 1090-1092, 1097.
- [11] Britsemmer K, Ursum J, Gerritsen M, et al. Validation of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: slight improvement over the 1987 ACR criteria [J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(8): 1468-1470.
- [12] Doran MF, Crowson CS, Pond GR, et al. Predictors of infection in rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2002, 46(9): 2294-2300.
- [13] Listing J, Gerhold K, Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2013, 52(1): 53-61.
- [14] Strangfeld A, Eveslage M, Schneider M, et al. Treatment benefit or survival of the fittest; what drives the time-dependent decrease in serious infection rates under TNF inhibition and what does this imply for the individual patient? [J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(11): 1914-1920.
- [15] Curtis JR, Patkar N, Xie AY, et al. Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor alpha antagonists [J]. *Arthritis Rheum*, 2007, 56(4): 1125-1133.
- [16] Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet*, 2015, 386(9990): 258-265.
- [17] Richter A, Listing J, Schneider M, et al. Impact of treatment with biologic DMARDs on the risk of sepsis or mortality after serious infection in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(9): 1667-1673.
- [18] Vanaja SK, Rathinam VA, Fitzgerald KA. Mechanisms of inflammatory activation: recent advances and novel insights [J]. *Trends Cell Biol*, 2015, 25(5): 308-315.
- [19] Iwasaki A, Medzhitov R. Control of adaptive immunity by the innate immune system [J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(4): 343-353.
- [20] Müller CA, Autenrieth IB, Peschel A. Intestinal epithelial barrier and mucosal immunity [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2005, 62(12): 1297-1307.
- [21] Bas S, Gauthier BR, Spentato U, et al. CD14 is an acute-phase protein [J]. *J Immunol*, 2004, 172(7): 4470-4479.
- [22] Dziarski R. Recognition of bacterial peptidoglycan by the innate immune system [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2003, 60(9): 1793-1804.
- [23] Caironi P, Masson S, Spanuth E, et al. Compared values of presepsin (sCD14-ST) and procalcitonin as early markers of outcome in severe sepsis and septic shock: a preliminary report from the Albumin Italian Outcome Sepsis (ALBIOS) study [J]. *Crit Care*, 2013, 17 suppl 2: 35.
- [24] 陈师林, 王兰, 邓亚萍. 脓毒症早期识别及评估预后的生物标志物的研究进展 [J]. *中国医药导报*, 2019, 16(10): 52-55.
- [25] Chenevier-Gobeaux C, Borderie D, Weiss N, et al. Presepsin (sCD14-ST), an innate immune response marker in sepsis [J]. *Clin Chimica Acta*, 2015, 450: 97-103.
- [26] Arai Y, Mizugishi K, Nonomura K, et al. Phagocytosis by human monocytes is required for the secretion of presepsin [J]. *J Infect Chemother*, 2015, 21(8): 564-569.
- [27] Masson S, Caironi P, Fanizza C, et al. Erratum to: circulating presepsin (soluble CD14 subtype) as a marker of host response in patients with severe sepsis or septic shock: data from the multicenter, randomized ALBIOS trial [J]. *Intensive Care Med*, 2015, 41(9): 1736.

收稿日期: 2020-12-31 修回日期: 2021-03-06 编辑: 王国品