

## 外周血 suPAR 在恶性血液病化疗后中性粒细胞缺乏伴发热患者中的意义

蒲业迪 邓琦 崔蕊 袁婷 张蕊 齐瑶 马立 李玉明

**The clinical value of soluble urokinase plasminogen activation receptor in febrile neutropenic patients with hematological malignancies after chemotherapy** Pu Yedi, Deng Qi, Cui Rui, Yuan Ting, Zhang Rui, Qi Yao, Ma Li, Li Yuming  
Corresponding author: Deng Qi, Department of Hematology, Tianjin First Center Hospital, Tianjin 300192, China. Email: kachydeng@hotmail.com

恶性血液病化疗后粒细胞缺乏(粒缺)伴感染是导致患者死亡的主要原因之一。粒缺伴感染表现多样且进展迅速,传统炎性标志物C反应蛋白(CRP)的特异性不高<sup>[1]</sup>,血清降钙素原(PCT)虽然是目前较为经典的标志物,但其在粒缺患者发热72 h后才逐渐升高<sup>[2]</sup>,造成诊断延迟。诊断延迟常导致粒缺伴感染患者感染相关死亡率高,因此早期精确的诊断对粒缺伴感染患者的预后至关重要<sup>[3-4]</sup>。可溶性尿激酶原纤溶酶原激活物受体(suPAR)是新型的炎性标志物,在细菌和病毒感染中表达升高,尤其是在急性期升高尤为显著,在许多感染性疾病中具有早期诊断意义<sup>[5-7]</sup>。本研究中,我们探讨suPAR在恶性血液病患者化疗后粒缺合并感染早期诊断及预测中的价值。

### 病例与方法

1. 病例:选取2016年10月至2017年1月我科住院的恶性血液病化疗后粒缺患者28例,粒缺及发热定义参照《中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南(2016年版)》<sup>[3]</sup>。以20例健康志愿者作为健康对照。

2. 实验方法:全部患者分别在化疗后粒缺未发热、发热12 h内、24 h、48 h及96 h采集外周血标本,健康对照组一次性留取外周血标本待测。采用酶联免疫吸附试验(ELISA法)测定suPAR水平,电化学发光法检测PCT水平。并依据suPAR的下降水平早期停用抗生素,观察其抗感染疗效。

3. 统计学处理:采用SPSS 17.0统计学软件进行数据处理,不符合正态分布的计量资料以中位数(第一四分位数~第三四分位数)表示,组间比较采用Mann-Whitney *U*检验,

符合正态分布的以均数±标准差表示,组间比较采用*t*检验。以*P* < 0.05为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 患者一般情况及临床资料:28例恶性血液病化疗后粒缺伴发热患者中,男18例,女10例,中位年龄为48(28~76)岁。其中急性髓系白血病(AML)15例、急性淋巴细胞白血病(ALL)3例、多发性骨髓瘤(MM)4例、骨髓增生异常综合征(MDS)4例、非霍奇金淋巴瘤(NHL)2例。20例健康对照中,男12例、女8例,中位年龄44(26~68)岁。

2. 病例组化疗后未发热时与健康对照血清suPAR和PCT比较:病例组化疗后未发热时suPAR表达水平为(595.94 ± 122.67) ng/L,健康对照组suPAR表达水平为(542.63 ± 140.04) ng/L,差异无统计学意义(*t* = 1.399, *P* = 0.168)。病例组化疗后未发热时PCT表达水平为0.10(0.07~0.16) μg/L,健康对照组的PCT为0.09(0.07~0.16) μg/L,差异无统计学意义(*z* = 0.723, *P* = 0.470)。

3. 发热不同时间血清suPAR和PCT的表达情况:粒缺患者在发热12 h内外周血suPAR水平为2 459.17(1 604.22~4 083.13) ng/L,高于未发热时水平[580.44(378.35~634.57) ng/L](*z* = 14.215, *P* < 0.001);发热24 h时suPAR水平为8 645.75(3 617.32~17 983.15) ng/L,高于发热12 h内结果(*z* = 24.367, *P* < 0.001)。发热12 h内患者PCT水平为0.17(0.07~0.48) μg/L,与未发热时[0.10(0.07~0.16) μg/L]比较,差异无统计学意义(*z* = 0.577, *P* = 0.564);发热24 h时PCT水平为8.46(1.33~10.40) μg/L,高于未发热及发热12 h内水平(*z* = 5.465, *P* < 0.001)。

4. suPAR与感染转归:依据感染的转归将粒缺发热患者分为感染好转组(20例)和感染进展组(8例)。感染进展组8例患者suPAR水平持续升高,均感染进展,其中4例死亡。比较发热12 h内患者suPAR和PCT表达水平,结果显示,感染进展组血清suPAR水平12 717.50(3 402.39~16 936.25) ng/L高于好转组2 069.13(1 465.16~2 694.84) ng/L(*z* = -2.848, *P* = 0.004);感染进展组血清PCT水平[0.22(0.12~1.32) μg/L]与好转组[0.14(0.06~0.37) μg/L]比较差异无统计学意义(*z* = -1.578, *P* = 0.115)。

5. suPAR动态监测对抗感染治疗的指导意义:我们动态观察了感染好转组20例患者化疗后粒缺发热≤12 h及24、48、96 h的suPAR水平,如图1。其中12例患者根据体温、感染的症状体征控制、suPAR水平下降>50%,在粒缺尚未恢

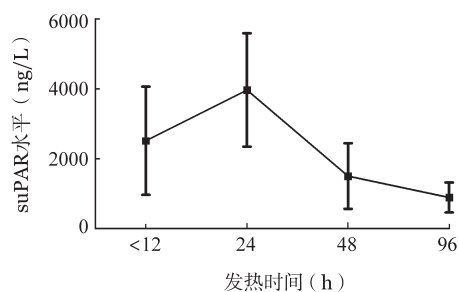
DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.12.013

基金项目:天津市卫生局科技基金攻关项目(15KG135);天津市科委青年基金(15JCQNJC45500)

作者单位:300192 天津市第一中心医院血液科

通信作者:邓琦, Email: kachydeng@hotmail.com

复时停用抗生素,未出现因感染进展导致的死亡。



suPAR:可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体

图1 血液病化疗后粒细胞缺乏伴发热好转患者suPAR水平的动态变化

## 讨 论

感染是恶性血液病患者化疗后粒缺期最常见的并发症。粒缺患者免疫力低下,感染相关死亡率极高,因此粒缺感染的早期诊断十分关键,临床工作中需要寻找诊断和预测感染发生的更早、更敏感的标志物。

suPAR 是尿激酶型纤溶酶原激活物受体(Urokinase plasminogen activator receptor, uPAR)的可溶形式,存在于血液、血清、尿液及脑脊液等体液中,通常在活化的免疫细胞表面表达,包括中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞及巨噬细胞,在细胞的黏附、迁移和渗出中起重要作用<sup>[8-9]</sup>,在脓毒症、全身炎症反应综合征、感染性休克、恶性肿瘤等疾病中的表达明显升高<sup>[10-12]</sup>,并且高表达的suPAR与疾病不良预后相关,可作为评价疾病严重程度的标志物<sup>[13-16]</sup>。

血清suPAR作为新型的标志物,具有较高特异度和敏感度<sup>[17]</sup>,在许多炎性疾病、感染性疾病及免疫抑制状态中表达均升高,对疾病转归过程有负向作用。Haastrup等<sup>[18]</sup>报道了suPAR在恶性血液病造血干细胞移植患者中表达情况,移植前suPAR高于健康对照组,在预处理尤其是应用抗人胸腺细胞球蛋白(ATG)期间显著升高,随访结果显示移植相关死亡率与该阶段suPAR高表达呈正相关。Kaya等<sup>[2]</sup>首次研究了suPAR在预测血液病粒缺后出现感染的价值,指出suPAR是具有高敏感度的重要炎性标志物。但是,Backes等<sup>[19]</sup>强调suPAR在脓毒血症中的诊断价值较低,而预测疾病转归和严重程度意义更显著。

我们的研究结果显示粒缺患者化疗后未发热时血清suPAR与健康对照差异无统计学意义;而发热12h内血清suPAR水平已显著高于未发热时,此时血清PCT尚未升高;发热24h血清suPAR水平进一步升高,而此时血清PCT水平才高于未发热时。提示血清suPAR水平比血清PCT能够更早地预示细菌感染的存在。

Kaya等<sup>[2]</sup>的研究指出随着抗感染治疗后感染的控制,suPAR随之降至初始水平。另外,Şirinoğlu等<sup>[20]</sup>报道,suPAR高表达与高死亡率呈正相关,评价预后的价值优于PCT。本研究我们发现,与PCT相比,感染进展组患者的suPAR水平明显高于感染好转组,这表明高表达suPAR与疾病转归相

关,suPAR水平越高,感染情况越严重,疾病预后差,提示suPAR可用于感染严重程度的判断。在本实验中,尚未发现PCT水平与感染预后存在相关性。

我们动态监测了suPAR水平的变化,对于早期出现suPAR显著下降的患者,我们选择短疗程抗感染治疗,并未影响患者的预后。该结论仍需进行大样本临床研究验证。

## 参 考 文 献

- [1] Kofoed K, Andersen O, Kronborg G, et al. Use of plasma C-reactive protein, procalcitonin, neutrophils, macrophage migration inhibitory factor, soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in combination to diagnose infections: a prospective study[J]. Crit Care, 2007, 11(2):R38. DOI: 10.1186/cc5723.
- [2] Kaya S, Köksal I, Menteşe A, et al. The significance of serum urokinase plasminogen activation receptor (suPAR) in the diagnosis and follow-up of febrile neutropenic patients with hematologic malignancies [J]. Int J Infect Dis, 2013, 17(11):e1056-1059. DOI: 10.1016/j.ijid.2013.04.004.
- [3] 中华医学会血液学分会, 中国医师协会血液科医师分会. 中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南(2016年版)[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(5): 353-359. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.05.001.
- [4] Baskaran ND, Gan GG, Adeeba K, et al. Bacteremia in patients with febrile neutropenia after chemotherapy at a university medical center in Malaysia [J]. Int J Infect Dis, 2007, 11(6): 513-517. DOI: 10.1016/j.ijid.2007.02.002.
- [5] Rabna P, Andersen A, Wejse C, et al. High mortality risk among individuals assumed to be TB-negative can be predicted using a simple test [J]. Trop Med Int Health, 2009, 14(9):986-994. DOI: 10.1111/j.1365-3156.2009.02328.x.
- [6] Wittenhagen P, Kronborg G, Weis N, et al. The plasma level of soluble urokinase receptor is elevated in patients with Streptococcus pneumoniae bacteraemia and predicts mortality [J]. Clin Microbiol Infect, 2004, 10(5):409-415. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2004.00850.x.
- [7] Mõlkänen T, Ruotsalainen E, Thorball CW, et al. Elevated soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) predicts mortality in Staphylococcus aureus bacteremia [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2011, 30(11):1417-1424. DOI: 10.1007/s10096-011-1236-8.
- [8] Thunø M, Macho B, Eugen-Olsen J. suPAR: the molecular crystal ball [J]. Dis Markers, 2009, 27(3):157-172. DOI: 10.3233/DMA-2009-0657.
- [9] Castellino FJ, Ploplis VA. Structure and function of the plasminogen/plasmin system [J]. Thromb Haemost, 2005, 93(4):647-654. DOI: 10.1160/TH04-12-0842.
- [10] Eugen-Olsen J, Gustafson P, Sidenius N, et al. The serum level of soluble urokinase receptor is elevated in tuberculosis patients and predicts mortality during treatment: a community study from Guinea-Bissau [J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2002, 6(8):686-692.
- [11] Koch A, Voigt S, Kruschinski C, et al. Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor is stably elevated during the first week of treatment in the intensive care unit and

- predicts mortality in critically ill patients[J]. Crit Care, 2011, 15 (1):R63. DOI: 10.1186/cc10037.
- [12] Huttunen R, Syrjänen J, Vuento R, et al. Plasma level of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor as a predictor of disease severity and case fatality in patients with bacteraemia: a prospective cohort study[J]. J Intern Med, 2011, 270(1):32-40. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2011.02363.x.
- [13] Ostergaard C, Benfield T, Lundgren JD, et al. Soluble urokinase receptor is elevated in cerebrospinal fluid from patients with purulent meningitis and is associated with fatal outcome [J]. Scand J Infect Dis, 2004, 36(1):14-19.
- [14] Kofoed K, Eugen-Olsen J, Petersen J, et al. Predicting mortality in patients with systemic inflammatory response syndrome: an evaluation of two prognostic models, two soluble receptors, and a macrophage migration inhibitory factor [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2008, 27 (5):375- 383. DOI: 10.1007/s10096-007-0447-5.
- [15] Ostrowski SR, Ullum H, Goka BQ, et al. Plasma concentrations of soluble urokinase- type plasminogen activator receptor are increased in patients with malaria and are associated with a poor clinical or a fatal outcome[J]. J Infect Dis, 2005, 191 (8):1331-1341. DOI: 10.1086/428854.
- [16] Sidenius N, Sier CF, Ullum H, et al. Serum level of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor is a strong and independent predictor of survival in human immunodeficiency virus infection[J]. Blood, 2000, 96(13):4091-4095.
- [17] Dupuy AM, Philippart F, Péan Y, et al. Role of biomarkers in the management of antibiotic therapy: an expert panel review: I- currently available biomarkers for clinical use in acute infections [J]. Ann Intensive Care, 2013, 3 (1):22. DOI: 10.1186/2110-5820-3-22.
- [18] Haastrup E, Andersen J, Ostrowski SR, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor during allogeneic stem cell transplantation [J]. Scand J Immunol, 2011, 73 (4):325- 329. DOI: 10.1111/j.1365-3083.2011.02511.x.
- [19] Backes Y, van der Sluijs KF, Mackie DP, et al. Usefulness of suPAR as a biological marker in patients with systemic inflammation or infection: a systematic review [J]. Intensive Care Med, 2012, 38(9):1418-1428. DOI: 10.1007/s00134-012-2613-1.
- [20] Şirinoğlu M, Soysal A, Karaaslan A, et al. The diagnostic value of soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) compared to C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) in children with systemic inflammatory response syndrome (SIRS) [J]. J Infect Chemother, 2017, 23 (1):17- 22. DOI: 10.1016/j.jiac.2016.08.015.

(收稿日期:2017-03-26)

(本文编辑:刘爽)

## 地中海贫血合并获得性骨髓衰竭 12 例 临床诊断及治疗转归

范斯斌 施均 聂能 邵英起 黄振东 张静 黄金波 李星鑫 葛美丽 郑以州

**Diagnosis and therapeutic outcomes of 12 cases thalassemia with concomitant acquired bone marrow failure** Fan Sibin, Shi Jun, Nie Neng, Shao Yingqi, Huang Zhendong, Zhang Jing, Huang Jinbo, Li Xingxin, Ge Meili, Zheng Yizhou

Corresponding author: Shi Jun, Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, CAMS & PUMC, The State Key Laboratory of Experimental Hematology, Tianjin 300020, China. Email: shijun@ihcams.ac.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.12.014

基金项目:国家自然科学基金(81370606);天津市临床医学研究中心科技重大专项(15ZXLCYSY00010)

作者单位:300020 天津,中国医学科学院、北京协和医学院血液学研究所、血液病医院;实验血液学国家重点实验室

通信作者:施均,Email:shijun@ihcams.ac.cn

地中海贫血(地贫)是一类血红蛋白编码基因突变或缺失导致珠蛋白 $\alpha$ 或 $\beta$ 肽链合成不足或缺如的慢性溶血性贫血,多伴阳性家族史。获得性骨髓衰竭(aBMF)是一组以骨髓造血细胞增生减低和外周血全血细胞减少为特征且不伴有异常细胞浸润和网状纤维增多的骨髓造血功能衰竭性疾病。两者在发病机制、临床表现、实验室检查、诊疗方式上各有特点,多数情况下单独发病,临床易于辨识,诊断难度小。本文12例患者为地贫合并aBMF,兼具地贫、aBMF临床特点,但又非两者的简单叠加,极易被忽视。因此我们回顾性分析此类患者诊疗特色,凝练诊治要点,为今后的临床诊治工作提供思路。

### 病例与方法

1. 病例:2009年8月至2016年9月间中国医学科学院血液病医院就诊的地贫合并aBMF患者共12例,收集患者就诊期间血常规、生化检测、贫血四项、血清铁蛋白、阵发性睡眠