

Syndecan-1 诱导脓毒症低白蛋白血症的临床研究

沈华¹,王延媛¹,马爽¹,南勇¹,石斌²,刘鸿翔¹

1.南京医科大学上海松江临床医学院急诊危重病科,上海 201600;

2.同济大学附属杨浦医院急诊科,上海 200090

【摘要】 目的 研究 Syndecan-1 在诱导脓毒症低白蛋白血症中的临床意义。方法 选取南京医科大学上海松江临床医学院急诊危重病科于 2019 年 3~9 月收治的 15 例脓毒症患者为观察组,同期收治的 10 例非脓毒症患者为对照组。测定并比较两组患者入院时和治疗 72 h 后的血清白蛋白及 Syndecan-1 浓度,以及治疗 72 h 后的 α_1 -抗胰蛋白酶清除率。结果 两组患者入院时的血清白蛋白浓度比较差异无统计学意义($P>0.05$);观察组患者入院治疗 72 h 后的血清白蛋白浓度为 (25.22 ± 1.45) g/L,明显低于其入院时的 (31.31 ± 2.73) g/L,也明显低于对照组入院治疗 72 h 后的 (31.93 ± 1.15) g/L,差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组患者入院时的血清 Syndecan-1 浓度为 (1.24 ± 0.14) ng/mL,明显高于对照组的 (0.20 ± 0.05) ng/mL,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组患者入院治疗 72 h 后的血清 Syndecan-1 浓度为 (3.03 ± 1.22) ng/mL,明显高于其入院时的 (1.24 ± 0.14) ng/mL,也明显高于对照组入院治疗 72 h 后的 (0.23 ± 0.07) ng/mL,差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组患者入院治疗 72 h 后的 α_1 -抗胰蛋白酶清除率为 (67.38 ± 4.16) mL/d,明显高于对照组的 (20.28 ± 1.41) mL/d,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 脓毒症低白蛋白血症是临床常见问题,Syndecan-1 诱导的肠道蛋白丢失是促进脓毒症低白蛋白血症的重要途径,有望成为今后的治疗靶点。

【关键词】 Syndecan-1; 脓毒症; 低白蛋白血症; 肠道; α_1 -抗胰蛋白酶

【中图分类号】 R631 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)20-2609-04

Clinical study of Syndecan-1 induced hypoalbuminemia in sepsis. SHEN Hua¹, WANG Yan-yuan¹, MA Shuang¹, NAN Yong¹, SHI Bin², LIU Hong-xiang¹. 1. Department of Emergency & Critical Care, Shanghai Songjiang Clinical Medical College of Nanjing Medical University, Shanghai 201600, CHINA; 2. Department of Emergency, Yangpu Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200090, CHINA

【Abstract】 Objective To study the clinical significance of Syndecan-1 induced hypoalbuminemia in sepsis. **Methods** A total of 15 patients with sepsis, who admitted to Department of Emergency & Critical Care of Shanghai Songjiang Clinical Medical College of Nanjing Medical University from March to September 2019, were selected as the observation group, and 10 non-sepsis patients who were admitted at the same period as the control group. Serum albumin and Syndecan-1 were measured at the time of admission and after 72 hours of hospitalization, and α_1 -antitrypsin clearance rate was measured 72 hours after admission. **Results** There was no significant difference in serum albumin concentration at the time of admission between the two groups ($P>0.05$); the concentration of serum albumin in the observation group after 72 hours of admission was (25.22 ± 1.45) g/L, which was significantly lower than (31.31 ± 2.73) g/L at admission and (31.93 ± 1.15) g/L in the control group after 72 hours admission ($P<0.05$). The concentration of serum Syndecan-1 in the observation group at the time of admission was (1.24 ± 0.14) ng/mL, which was significantly higher than (0.20 ± 0.05) ng/mL of the control group ($P<0.05$); the serum concentration of Syndecan-1 in the observation group was (3.03 ± 1.22) ng/mL after admission, which was significantly higher than (1.24 ± 0.14) ng/mL at admission and (0.23 ± 0.07) ng/mL in the control group after 72 hours of admission ($P<0.05$). The clearance rate of α_1 -antitrypsin in the observation group was (67.38 ± 4.16) mL/d, which was significantly higher than (20.28 ± 1.41) mL/d of the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Hypoalbuminemia in sepsis is a common clinical problem. Syndecan-1-induced intestinal protein loss is an important pathway of hypoalbuminemia in sepsis and is expected to be a therapeutic target in the future.

【Key words】 Syndecan-1; Sepsis; Hypoalbuminemia; Intestine; α_1 -antitrypsin

脓毒症因其病情凶险、发展迅速、病死率高而受到临床医生极高关注。有研究显示低白蛋白血症是脓毒症患者预后不良的一个重要预测因子^[1],在临床观察中,许多脓毒症患者在感染后数天内血清白蛋白水平出现明显下降,可达 10~20 g/L,如此快速的下降

很难单独用白蛋白合成减少来解释,因为通常血清白蛋白的半衰期为 17~20 d。研究发现,消化道是感染时白蛋白丢失的重要部位,正常人白蛋白经肠道丢失量仅占正常转运量的 10%,而脓毒症患者的白蛋白丢失量在肠道黏膜损害、通透性增加后可占体内白蛋白总

基金项目:上海市松江区科学技术攻关项目(编号:2017sjkjjg37)

通讯作者:刘鸿翔,E-mail:snakerjnyy@163.com;石斌,E-mail:joysb1969@sina.com

量的 60%^[2]。近年来,Syndecan-1 在蛋白丢失性肠病中维持小肠上皮屏障功能及在脓毒症中维持血管内皮完整性从而减少脏器功能受损的研究中越来越得到重视^[3-5]。因此,本研究通过测定 Syndecan-1 及 α_1 抗胰蛋白酶清除率,以探讨其在脓毒症低白蛋白血症中的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 3~9 月南京医科大学上海松江临床医学院急诊危重病科收治的 15 例脓毒症患者作为观察组。所有患者符合 2016 年脓毒症和脓毒性休克国际会议(Sepsis 3.0)的诊断标准^[6]。其中男性 11 例,女性 4 例;年龄 31~88 岁,平均(65.8±15.3)岁;感染部位来源于肺部感染 7 例,胆管感染 3 例,软组织感染 2 例,腹腔感染 2 例,泌尿道感染 1 例。另选取同期收治的 10 例非脓毒症患者作为对照组,其中男性 8 例,女性 2 例;年龄 56~79 岁,平均(68.2±4.3)岁;慢性阻塞性肺病急性加重 7 例,脑梗死 3 例。

1.2 研究方法 两组患者在入院时及治疗 72 h 后分别采集静脉血 5 mL,置于无抗凝剂的真空采血管内,静置 0.5 h 后在 4°C、3 000 r/min 的条件下离心 10 min,取上层血清,-80°C 保存。粪便标本根据文献^[7]进行采集处理,取上清液,-80°C 保存。采用 ELISA 法检测血清 Syndecan-1、 α_1 抗胰蛋白酶浓度和粪便 α_1 抗胰蛋白酶浓度。ELISA 试剂盒由武汉云克隆科技股份有限公司提供,严格按照试剂盒的要求进行操作。

1.3 观察指标 比较两组患者入院时及治疗 72 h 后血清白蛋白及 Syndecan-1 浓度,以及治疗 72 h 后的 α_1 抗胰蛋白酶清除率。 α_1 抗胰蛋白酶清除率=粪便 α_1 抗胰蛋白酶×粪便总量/血清 α_1 抗胰蛋白酶^[8]。

1.4 统计学方法 应用 SPSS10.0 软件进行数据统计学分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,组内比较采用配对 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的血清白蛋白水平比较 两组患者入院时的血清白蛋白水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);观察组患者入院治疗 72 h 后的血清白蛋白水平明显下降,与对照组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。但对照组患者入院时及入院治疗 72 h 后的血清白蛋白水平无明显改变,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组患者入院时及入院治疗 72 h 后的血清白蛋白水平比较($\bar{x}\pm s$, g/L)

组别	例数	入院时	入院治疗 72 h 后	t 值	P 值
对照组	10	32.34±1.34	31.93±1.15	0.57	>0.05
观察组	15	31.31±2.73	25.22±1.45	7.39	<0.05
t 值		0.92	9.86		
P 值		>0.05	<0.05		

2.2 两组患者的血清 Syndecan-1 水平比较 观察组患者入院时的血清 Syndecan-1 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组患者入院治疗 72 h 后的血清 Syndecan-1 水平明显上升,与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。但对照组患者入院时及入院治疗 72 h 后的血清 Syndecan-1 水平无明显改变,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 2 两组患者入院时及入院治疗 72 h 后的血清 Syndecan-1 水平比较($\bar{x}\pm s$, ng/mL)

组别	例数	入院时	入院治疗 72 h 后	t 值	P 值
对照组	10	0.2±0.05	0.23±0.07	0.43	>0.05
观察组	15	1.24±0.14	3.03±1.22	3.71	<0.05
t 值		15.88	4.60		
P 值		<0.05	<0.05		

2.3 两组患者的 α_1 抗胰蛋白酶清除率比较 观察组患者入院治疗 72 h 后的血清 α_1 抗胰蛋白酶浓度明显低于对照组,粪便 α_1 抗胰蛋白酶浓度明显高于对照组,差异均具有统计学意义($P<0.05$),见表 3。计算观察组患者入院治疗 72 h 后的 α_1 抗胰蛋白酶清除率为(67.38±4.16) mL/d, 明显高于对照组的(20.28±1.41) mL/d, 差异具有统计学意义($t=26.36, P<0.05$)。

表 3 两组患者入院治疗 72 h 后的血清和粪便 α_1 抗胰蛋白酶水平比较($\bar{x}\pm s$, ng/mL)

组别	例数	血清 α_1 -AT	粪便 α_1 -AT
对照组	10	3 373.82±66.95	341.57±16.98
观察组	15	3 028.38±131.51	679.29±45.33
t 值		5.26	17.03
P 值		<0.05	<0.05

3 讨论

本研究结果显示脓毒症患者的血清白蛋白水平在入院治疗 72 h 后相较于入院时下降幅度达 20%, 血清 Syndecan-1 浓度明显升高, 肠道 α_1 抗胰蛋白酶清除率显著增加。由此提示低白蛋白血症在脓毒症发展的早期阶段就可以发生, Syndecan-1 介导的肠屏障功能受损所致的肠道通透性增高可能是脓毒症患者发生血清白蛋白快速丢失的原因之一。

Syndecan-1 是表达于上皮细胞的跨膜糖蛋白, 通过硫酸乙酰肝素(HS)侧链结合细胞外配体, 参与细胞及细胞外基质、细胞与细胞间的黏附, 从而维持正常上皮形态结构稳定性^[9]。在生理状态下, Syndecan-1 胞外段可在脱落酶(sheddase)作用下从细胞表面水解脱落形成可溶性效应分子并被吸收进入血, 通常仅有少量发生脱落。而在脓毒症的病理状态下, Syndecan-1 则被各种介质如细胞因子或活性氧裂解^[10]。已有较多研究显示 Syndecan-1 的大量降解脱落与脓毒症的严重程度相关^[11-13], 因此其被认为是脓毒症的生物标记物^[14]。

目前用于解释脓毒症低白蛋白血症的主流观点是血管外白蛋白重分布理论,其依据是基于脓毒症状态下异常升高的毛细血管渗漏率(TER)^[15]。然而事实上由于正常间质白蛋白为血清白蛋白水平的70%,TER的增加不一定会导致血清白蛋白的大幅下降。另外,血管外空间应该有达到饱和的程度,但持续地输注白蛋白通常不能完全纠正患者的低白蛋白水平^[16]。因此,脓毒症患者在短期内发生血清白蛋白水平快速下降的现象说明除了TER增加以外,还存在其他丢失途径。

BODE等^[3]的研究显示Syndecan-1基因敲除小鼠的基础肠道蛋白渗漏较野生组增加,并且更容易受到肿瘤坏死因子- α 联合诱导蛋白丢失的影响。同样,敲除人肠上皮细胞Syndecan-1后也能导致基础蛋白渗漏水平和细胞因子诱导的蛋白渗漏增加。随着同位素标记技术的发展,证实了血浆白蛋白从肠道大量丢失是导致炎症性肠病合并低蛋白血症的主要原因^[17]。由此推测白蛋白经肠道丢失是脓毒症低白蛋白血症一个可预期的研究靶点。 α_1 抗胰蛋白酶是肝脏合成的一种糖蛋白,与白蛋白分子量相似,并且具有总血清蛋白质的5%,由于它的抗蛋白水解酶的活性,很少被肠道激酶分解,因此主要以原形从粪便中排出。目前 α_1 抗胰蛋白酶清除率是临幊上用于评价肠道蛋白丢失的最佳实验室检查,其敏感性为58%,特异性为80%^[18]。本实验结果发现脓毒症患者的血清Syndecan-1浓度在入院治疗72 h后比对照组升高十余倍, α_1 抗胰蛋白酶清除率升高2.3倍,同时血清白蛋白水平出现快速下降。由此提示在脓毒症状态下,患者的肠道上皮细胞Syndecan-1脱落增加,影响了细胞间的黏附,使肠道黏膜的屏障功能受到损害,肠道通透性增高从而促进了白蛋白的经肠道过多丢失。

本研究结果还发现脓毒症患者的血清Syndecan-1浓度在疾病早期就出现升高,并且随着疾病的进程其浓度呈现出明显上升趋势。有研究显示,在脓毒症致急性肺损伤的小鼠模型中,小鼠的血清Syndecan-1浓度在造模后3 h即可明显升高并在24 h内维持一个较高的水平^[19]。IKEDA等^[20]的研究显示在脓毒症患者中,血清Syndecan-1浓度在入院第一天就明显升高,并且与乳酸和白介素1 β 水平存在显著相关性。这些数据表明在脓毒症的初期,Syndecan-1水平在全身炎症反应过程中起着重要作用。目前仅有少数血清标志物能反映重症患者肠黏膜损伤的情况,如D-乳酸、瓜氨酸等^[21-22],但反映脓毒症肠道通透性异常的早期指标却十分匮乏。有理由相信作为维持肠道上皮屏障功能的重要分子,Syndecan-1将会成为比较理想的预测指标^[23],值得进一步的深入研究。

本研究还存在某些不足之处:(1)由于是小型临床

试验,样本数相对偏小;(2)未探讨在不同严重程度的脓毒症状态下,Syndecan-1和血清白蛋白水平的变化趋势;(3)未进一步探讨脓毒症患者病情改善后的Syndecan-1及 α_1 抗胰蛋白酶清除率的变化情况;(4)未探讨脓毒症细胞因子与Syndecan-1之间的关系。鉴于本次研究是对于Syndecan-1与脓毒症低白蛋白血症的初步探讨,以上问题将在今后的临幊研究中加以进一步明确。

综上所述,脓毒症低白蛋白血症是临幊治疗中的常见问题,需要引起足够的重视。Syndecan-1对于维护肠道上皮细胞间的稳定和肠黏膜屏障功能十分重要,其诱导的肠道蛋白丢失是引起脓毒症低白蛋白血症的重要途径,今后的研究可将其作为治疗靶点,及早干预从而降低脓毒症低白蛋白血症的发生,改善预后。

参考文献

- [1] YAMAGUCHI J, KINOSHITA K, IHARA S, et al. The clinical significance of low serum arachidonic acid in sepsis patients with hypoalbuminemia [J]. Intern Med, 2018, 57(13): 1833-1840.
- [2] 韩涛, 邓秋明, 万献尧. 脓毒症患者低白蛋白血症研究进展[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(3): 228-231.
- [3] BODE L, SALVESTRINI C, PARK PW, et al. Heparan sulfate and syndecan-1 are essential in maintaining murine and human intestinal epithelial barrier function [J]. J Clin Invest, 2008, 118(1): 229-238.
- [4] SALLISALMI M, TENHUNEN J, YANG R, et al. Vascular adhesion protein-1 and syndecan-1 in septic shock [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2012, 56(3): 316-322.
- [5] JOHANSEN ME, JOHANSSON PI, OSTROWSKI SR, et al. Profound endothelial damage predicts impending organ failure and death in sepsis [J]. Semin Thromb Hemost, 2015, 41(1): 16-25.
- [6] 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.
- [7] CROSSLEY JR, ELLIOTT RB. Simple method for diagnosing protein-losing enteropathies [J]. Br Med J, 1977, 1(6058): 428-429.
- [8] PROUJANSKY R. Protein-losing enteropathy [M]//WALKER J. Pediatric gastrointestinal disease. 3rd. Hamilton: BC Becker, 2000: 89-95.
- [9] BECKER BF, JACOB M, LEIPERT S, et al. Degradation of the endothelial glycocalyx in clinical settings: searching for the sheddases [J]. Br J Clin Pharmacol, 2015, 80(3): 389-402.
- [10] VAN GOLEN RF, VAN GULIK TM, HEGER M. Mechanistic overview of reactive species-induced degradation of the endothelial glycocalyx during hepatic ischemia/reperfusion injury [J]. Free Radic Biol Med, 2012, 52(8): 1382-1402.
- [11] STEPPAN J, HOFER S, FUNKE B, et al. Sepsis and major abdominal surgery lead to flaking of the endothelial glycocalix [J]. J Surg Res, 2011, 165(1): 136-141.
- [12] SALLISALMI M, TENHUNEN J, YANG R, et al. Vascular adhesion protein-1 and syndecan-1 in septic shock [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2011, 55(3): 316-322.
- [13] OSTROWSKI SR, GAÏNI S, PEDERSEN C, et al. Sympathoadrenal activation and endothelial damage in patients with varying degrees of

SPHK1与MMP2蛋白在结肠癌组织中的表达及临床意义

赵志龙¹,雷建卫¹,张丽芳²

1.宝鸡市中心医院肿瘤外科,陕西 宝鸡 721000;

2.宝鸡市中医医院病理科,陕西 宝鸡 721000

【摘要】目的 探讨鞘氨醇激酶1(SPHK1)与基质金属蛋白酶2(MMP2)在人结肠癌组织中的表达及其与临床病理特征之间的关系。**方法** 2014年1月至2018年12月于宝鸡市中心医院行结肠癌根治术患者共201例,使用免疫组织化学法检测SPHK1蛋白与MMP2蛋白在结肠癌组织中的表达情况,使用 χ^2 检验分析其与临床各病理资料之间的关系。**结果** SPHK1蛋白在结肠癌组织中的表达率为54.7%,明显高于癌旁组织中的39.7%,差异具有统计学意义($P<0.05$);SPHK1蛋白的高表达与患者的淋巴结是否转移、T分期、组织学分化程度以及是否血管侵犯有关($P<0.05$);MMP2在结肠癌组织中的表达率为64.7%,明显高于癌旁组织中的24.4%,差异具有统计学意义($P<0.05$);MMP2蛋白的高表达与淋巴结转移与否、T分期、M分期以及血管侵犯有关($P<0.05$);SPHK1蛋白在结肠癌组织中的表达与MMP2蛋白呈正相关($r=0.352, P<0.05$)。**结论** SPHK1蛋白与MMP2蛋白在人结肠癌组织中均异常表达,且可能参与到结肠癌的侵袭与转移过程中。

【关键词】 结肠癌;鞘氨醇激酶1;基质金属蛋白酶2;免疫组化;侵袭;转移

【中图分类号】 R735.3⁺⁵ **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2020)20—2612—05

Expression and clinical significance of SPHK1 and MMP2 in human colorectal carcinoma tissues. ZHAO Zhi-long¹, LEI Jian-wei¹, ZHANG Li-fang². 1. Department of Surgery Oncology, Baoji Central Hospital, Baoji 721000, Shaanxi, CHINA; 2. Department of Pathology, Baoji Traditional Chinese Medicine Hospital, Baoji 721000, Shaanxi, CHINA

[Abstract] **Objective** To investigate the expression of Sphingosine kinase 1 (SPHK1) and matrix metalloproteases 2 (MMP2) in human colorectal carcinoma tissues and analyze its association with clinic pathologic features.

Methods There were 201 patients who diagnosed for colon cancer collected in Baoji Central Hospital from January 2014 to December 2018. Immunohistochemistry was carried out to examine the expression of SPHK1 and MMP2 in colorectal carcinoma tissues, the relationship between them and clinical pathological data was analyzed by χ^2 test.

Results The expression rate of SPHK1 in colorectal carcinoma tissues was 54.7%, which was significantly higher than 39.7% in non-tumor tissues ($P<0.05$). The expression of SPHK1 was closely correlated with T stage, N stage, histologic differentiation and vascular invasion ($P<0.05$). The expression of MMP2 in colorectal carcinoma tissues was

通讯作者:张丽芳,E-mail:littlefang001@126.com

acute infectious disease: an observational study [J]. J Crit Care, 2015, 30(1): 90-96.

[14] SMART L, BOSIO E, MACDONALD SPJ, et al. Glycocalyx biomarker syndecan-1 is a stronger predictor of respiratory failure in patients with sepsis due to pneumonia, compared to endocan [J]. J Crit Care, 2018, 47: 93-98.

[15] LEVITT DG, LEVITT MD. Human serum albumin homeostasis: a new look at the roles of synthesis, catabolism, renal and gastrointestinal excretion, and the clinical value of serum albumin measurements [J]. Int J Gen Med, 2016, 9: 229-255.

[16] ALDERSON P, BUNN F, LEFEBVRE C, et al. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2004, 18(4): CD001208.

[17] ENGELMANN, ONDREKAN, VON PÜCKLERK, et al. Applicability of ^{99m}Tc-labeled human serum albumin scintigraphy in dogs with protein-losing enteropathy [J]. J Vet Intern Med, 2017, 31(2): 365-370.

[18] KARBACH U, EWE K, BODENSTEIN H. Alpha 1-antitrypsin, a re-

liable endogenous marker for intestinal protein loss and its application in patients with Crohn's disease [J]. Gut, 1983, 24(8): 718-723.

[19] 齐颖,李真玉,王斌,等. Wnt5a与Syndecan-1在小鼠脓毒症致急性肺损伤中的表达研究[J]. 中国急救医学, 2017, 37(1): 43-48.

[20] IKEDA M, MATSUMOTO H, OGURA H, et al. Circulating syndecan-1 predicts the development of disseminated intravascular coagulation in patients with sepsis [J]. J Crit Care, 2018, 43: 48-53.

[21] SHI H, WU B, WAN J, et al. The role of serum intestinal fatty acid binding protein levels and D-lactate levels in the diagnosis of acute intestinal ischemia [J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2015, 39(3): 373-378.

[22] SHENLJ, GUANYY, WUXP, et al. Serum citrulline as a diagnostic marker of sepsis-induced intestinal dysfunction [J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2015, 39(2): 230-236.

[23] UCHIMIDO R, SCHMIDT EP, SHAPIRO NI. The glycocalyx: a novel diagnostic and therapeutic target in sepsis [J]. Crit Care, 2019, 23(1): 16.

(收稿日期:2020-05-28)