

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2024. 01. 016

论著 · 临床

老年脓毒症相关性脑病患者血清 UCH-L1、TNAP 的表达及其临床意义

谭小田, 谢柏梅, 王新平, 卫国, 路晓艳



基金项目: 陕西省科学技术厅项目(2021JM-247)

作者单位: 710054 西安, 空军军医大学空军第 986 医院老年病科

通信作者: 王新平, E-mail: wxping1632023@163.com

【摘要】 目的 探索血清泛素羧基末端水解酶-L1 (UCH-L1)、组织非特异性碱性磷酸酶(TNAP) 在老年脓毒症相关性脑病(SAE) 患者中的表达及临床意义。方法 选取 2019 年 3 月—2021 年 3 月空军军医大学空军第 986 医院老年病科诊治老年脓毒症患者 177 例为研究对象, 根据是否合并 SAE 分为 SAE 组($n=80$) 和非 SAE 组($n=97$)。根据 28 d 内的生存情况, 将 SAE 组分为生存亚组($n=48$) 和死亡亚组($n=32$)。采用酶联免疫吸附实验检测血清 UCH-L1、TNAP 的表达; 指标之间的相关性采用 Pearson 相关分析; 多因素 Logistic 回归分析影响 SAE 患者死亡预后的因素; 受试者工作特征曲线分析血清 UCH-L1、TNAP 及联合对 SAE 患者死亡预后的评估价值。结果 SAE 组血清 UCH-L1、TNAP、C 反应蛋白、降钙素原、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、SOFA 评分、APACHE II 评分均高于非 SAE 组($t/P=14.268 / <0.001, 18.872 / <0.001, 4.607 / <0.001, 11.589 / <0.001, 7.689 / <0.001, 7.572 / <0.001, 8.177 / <0.001$)。SAE 患者血清 UCH-L1、TNAP 水平与降钙素原、C 反应蛋白、NSE、SOFA 评分、APACHE II 评分呈明显正相关($r/P=0.547 / <0.001, 0.661 / <0.001, 0.602 / <0.001, 0.514 / <0.001, 0.498 / <0.001; 0.477 / <0.001, 0.529 / <0.001, 0.632 / <0.001, 0.607 / <0.001, 0.474 / <0.001$)。死亡亚组 SAE 患者血清降钙素原、C 反应蛋白、NSE、UCH-L1、TNAP、APACHE II 评分、SOFA 评分均高于生存亚组($t/P=7.586 / <0.001, 3.311 / <0.001, 6.735 / <0.001, 13.569 / <0.001, 11.592 / <0.001, 5.205 / <0.001, 12.180 / <0.001$); 血清 NSE、UCH-L1、TNAP、APACHE II 评分及 SOFA 评分升高是影响 SAE 患者死亡预后的独立危险因素 [$OR(95\% CI) = 1.868(1.323 \sim 2.638), 1.840(1.193 \sim 2.838), 1.578(1.122 \sim 2.219), 1.659(1.119 \sim 2.576), 1.606(1.105 \sim 2.336)$]; 血清 UCH-L1、TNAP 及二者联合评估 SAE 患者死亡预后的 AUC 分别为 0.848、0.813、0.904, 二者联合优于各自单独评估价值($Z/P=3.864 / <0.003, 4.270 / <0.001$)。结论 SAE 患者血清 UCH-L1、TNAP 表达升高, 两者与病情严重程度有关, 血清 UCH-L1、TNAP 联合对老年 SAE 患者死亡预后具有较高的评估价值。

【关键词】 脓毒症相关性脑病; 泛素羧基末端水解酶-L1; 组织非特异性碱性磷酸酶; 预后**【中图分类号】** R631.2; R747.9**【文献标识码】** A

The expression and clinical significance of serum UCH-L1 and TNAP in elderly patients with sepsis associated encephalopathy Tan Xiaotian, Xie Baimei, Wang Xinping, Wei Guo, Lu Xiaoyan. Department of Geriatric, Air Force Medical University Air Force 986th Hospital, Shaanxi Province, Xi'an 710054, China

Corresponding author: Wang Xinping, E-mail: wxping1632023@163.com

Funding program: Shaanxi Provincial Department of Science and Technology Project (2021JM-247)

【Abstract】 Objective To explore the expression and clinical significance of serum ubiquitin carboxyl terminal hydrolase-L1 (UCH-L1) and tissue non-specific alkaline phosphatase (TNAP) in elderly patients with sepsis associated encephalopathy (SAE). **Methods** One hundred and seventy-seven elderly patients with sepsis treated in the Department of Geriatrics at the Air Force 986th Hospital of the Air Force Medical University from March 2019 to March 2021 were selected as the research subjects. They were divided into SAE group ($n=80$) and non-SAE group ($n=97$) based on whether they were combined with SAE. According to the survival status within 28 days, the SAE group was divided into survival subgroup ($n=48$) and death subgroup ($n=32$). Enzyme linked immunosorbent assay was used to detect the expression of serum UCH-L1 and TNAP. The correlation between indicators was analyzed using Pearson correlation analysis. Multivariate logistic regression analysis of factors affecting the prognosis of death in SAE patients. The evaluation value of serum UCH-L1, TNAP, and their com-

combination in predicting the mortality prognosis of SAE patients by analyzing the working characteristic curve of the subjects. **Results** Serum UCH-L1, TNAP, C-reactive protein, procalcitonin, neuron specific enolase (NSE), SOFA score and APACHE II score in SAE group were higher than those in non SAE group ($t/P = 14.268 / < 0.001, 18.872 / < 0.001, 4.607 / < 0.001, 11.589 / < 0.001, 7.689 / < 0.001, 7.572 / < 0.001, 8.177 / < 0.001$). The serum UCH-L1 and TNAP levels in SAE patients were significantly positively correlated with procalcitonin, C-reactive protein, NSE, SOFA score, and APACHE II score ($r/P = 0.547 / < 0.001, 0.661 / < 0.001, 0.602 / < 0.001, 0.514 / < 0.001, 0.498 / < 0.001; 0.477 / < 0.001, 0.529 / < 0.001, 0.632 / < 0.001, 0.607 / < 0.001, 0.474 / < 0.001$). The serum procalcitonin, C-reactive protein, NSE, UCH-L1, TNAP, APACHE II score, and SOFA score of SAE patients in the death subgroup were higher than those in the survival subgroup ($t/P = 7.586 / < 0.001, 3.311 / 0.001, 6.735 / < 0.001, 13.569 / < 0.001, 11.592 / < 0.001, 5.205 / < 0.001, 12.180 / < 0.001$). Elevated serum NSE, UCH-L1, TNAP, APACHE II scores, and SOFA scores are independent risk factors affecting the prognosis of SAE patients [$OR (95\% CI) = 1.868 (1.323 - 2.638), 1.840 (1.193 - 2.838), 1.578 (1.122 - 2.219), 1.659 (1.119 - 2.576), 1.606 (1.105 - 2.336)$]. The AUC of serum UCH-L1, TNAP, and their combined evaluation of mortality prognosis in SAE patients were 0.848, 0.813, and 0.904, respectively. The combination of the two was superior to their respective individual evaluation values ($Z/P = 3.864 / 0.003, 4.270 / < 0.001$). **Conclusion** The expression of serum UCH-L1 and TNAP is elevated in SAE patients, which is related to the severity of the condition. The combination of serum UCH-L1 and TNAP has high evaluation value for the prognosis of death in elderly SAE patients.

【Key words】 Sepsis related encephalopathy; Ubiquitin carboxyl terminal hydrolase L1; Tissue non-specific alkaline phosphatase; Prognosis

脓毒症相关性脑病 (sepsis-associated encephalopathy, SAE) 是继发于中枢神经系统以外的感染引起的弥漫性脑功能损伤, 表现为昏迷、谵妄等意识障碍, 患者病死率较高^[1-2]。泛素羧基末端水解酶-L1 (ubiquitin carboxyl terminal hydrolase-L1, UCH-L1) 是一种半胱氨酸水解酶, 具有稳定泛素单体、抑制泛素单体降解的功能^[3]。研究发现, 在新生儿缺血缺氧性脑病、脑梗死等疾病中, 受损的神经元能够释放 UCH-L1 经血脑屏障进入外周血被检测到, 是理想的脑损伤生物标志物^[4-5]。组织非特异性碱性磷酸酶 (tissue non-specific alkaline phosphatase, TNAP) 属于碱性磷酸酶家族成员, 通过糖基磷脂酰肌醇结构域结合细胞膜, 发挥磷酸酶的生物学作用。研究发现, 在脓毒症、脑卒中等疾病中, 脑微血管内皮细胞的损伤能够释放 TNAP 入血被检测到^[6]。目前 SAE 患者血清中 UCH-L1、TNAP 的表达及临床意义尚不清楚。本研究通过检测 SAE 患者血清 UCH-L1、TNAP 的表达, 探讨两者临床意义, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2019 年 3 月—2021 年 3 月空军军医大学空军第 986 医院老年病科诊治老年脓毒症患者 177 例为研究对象, 根据是否合并 SAE 分为 SAE 组 ($n = 80$) 和非 SAE 组 ($n = 97$)。SAE 组: 男 42 例, 女 38 例; 年龄 60 ~ 84 (71.55 ± 6.87) 岁; 体质指数 19.41 ~ 28.72 (21.83 ± 2.70) kg/m²; 受教育年限 2 ~ 11 (5.13 ± 1.41) 年; 合并症: 高血压史 23 例, 糖尿病

史 11 例; 感染部位: 肺部 40 例, 尿路 22 例, 血液 18 例。非 SAE 组: 男 50 例, 女 47 例; 年龄 60 ~ 85 (71.88 ± 6.76) 岁; 体质指数 20.11 ~ 27.64 (22.17 ± 2.85) kg/m²; 受教育年限 2 ~ 10 (4.96 ± 1.70) 年; 合并症: 高血压史 25 例, 糖尿病史 13 例; 感染部位: 肺部 50 例, 尿路 27 例, 血液 20 例。2 组性别、年龄、体质指数、受教育年限、高血压史、糖尿病史及感染部位比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究已经获得医院伦理委员会批准 (SF2019-M0107), 患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①患者年龄 ≥ 60 岁, 脓毒症的诊断符合脓毒症 3.0 标准^[7]; ②根据脓毒症患者意识状态、颅脑磁共振及脑电图等检查对 SAE 进行诊断, 同时排除中枢神经系统感染、颅脑肿瘤、电解质紊乱及安眠药等因素引起的意识障碍; ③临床资料完整。(2) 排除标准: ①合并脑血管意外、颅脑外伤等; ②合并肝性脑病、糖尿病酮症酸中毒等; ③妊娠、哺乳期女性; ④合并免疫性疾病或长期使用激素等免疫抑制剂者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 UCH-L1、TNAP 水平检测: 老年脓毒症患者入院后第 1 天清晨采集空腹肘静脉血 5 ml, 室温静置 1 h, 离心收集上层血清。采用酶联免疫吸附方法 (双抗体夹心法) 检测血清 UCH-L1、TNAP 水平。人 UCH-L1 ELISA 试剂盒购自上海心语生物科技公司, 货号 XYU-H01627。人 TNAP ELISA 试剂盒购自重庆

智选生物科技公司,货号 ZX19454。操作步骤严格按照试剂盒说明书进行,终止显色后酶标仪(美国 BioTEK 公司,型号 ELX808)检测各孔 OD450 值,根据标准品孔的 OD 值绘制标准曲线,计算样品浓度值。

1.3.2 SAE 相关指标检测:患者入院 24 h 内急性生理学与慢性健康状况评价 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II) 评分(包括心率、平均动脉压、体温、呼吸频率、血钠、血钾、意识状态等方面,分值 0~71 分,分值越高,病情越重),序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)(包括呼吸系统、循环系统、神经系统、凝血功能及肝肾功能等,分值范围 0~24 分,分值越高,病情越重);白细胞计数,神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)(酶联免疫吸附法),降钙素原(放射免疫法),C 反应蛋白(放射免疫法)。根据 SAE 患者 28 d 内生存情况,将 SAE 患者分为生存亚组($n=48$)和死亡亚组($n=32$)。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 22.0 统计软件及 GraphPad 8.0 统计软件进行数据统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组比较采用独立样本 t 检验;计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。Pearson 相关分析 SAE 患者血清 UCH-L1、TNAP 水平与临床参数相关性;Logistic 回归分析影响 SAE 患者死亡预后的因素;受试者工作特征曲线(ROC)分析比较联合预测因子及单独使用时对 SAE 患者死亡预后的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 UCH-L1、TNAP 比较 SAE 组血清 UCH-L1、TNAP 水平高于非 SAE 组,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 1。

表 1 非 SAE 组与 SAE 组患者血清 UCH-L1、TNAP 比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

Tab.1 Comparison of serum UCH-L1 and TNAP levels between non SAE group and SAE group patients

项目	例数	UCH-L1	TNAP
非 SAE 组	97	2.81 ± 1.21	2.26 ± 1.54
SAE 组	80	5.25 ± 1.00	36.32 ± 1.27
t 值		14.268	18.872
P 值		<0.001	<0.001

2.2 2 组 SAE 相关指标比较 SAE 组血清 C 反应蛋白、降钙素原、NSE、SOFA 评分、APACHE II 评分均高于非 SAE 组,差异具有统计学意义(P 均 < 0.01),见表 2。

表 2 非 SAE 组与 SAE 组患者相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison of relevant indicators between non SAE group and SAE group patients

项目	非 SAE 组 ($n=97$)	SAE 组 ($n=80$)	t 值	P 值
白细胞计数($\times 10^9/\text{L}$)	14.13 ± 2.58	14.58 ± 2.62	1.147	0.253
C 反应蛋白(mg/L)	120.14 ± 30.04	142.55 ± 34.66	4.607	<0.001
降钙素原($\mu\text{g/L}$)	0.87 ± 0.14	1.14 ± 0.17	11.589	<0.001
NSE($\mu\text{g/L}$)	13.30 ± 3.24	17.24 ± 3.57	7.689	<0.001
SOFA 评分(分)	6.31 ± 2.04	8.69 ± 2.13	7.572	<0.001
APACHE II 评分(分)	14.27 ± 4.75	20.89 ± 6.02	8.177	<0.001

2.3 SAE 患者血清 UCH-L1、TNAP 水平与 SAE 相关指标的相关性 Pearson 相关分析结果显示,SAE 患者血清 UCH-L1、TNAP 水平与降钙素原、C 反应蛋白、NSE、SOFA 评分、APACHE II 评分呈正相关(P 均 < 0.01),见表 3。

表 3 SAE 患者血清 UCH-L1、TNAP 水平与 SAE 相关指标的相关性

Tab.3 Correlation between serum UCH-L1, TNAP levels and SAE related indicators in SAE patients

指标	UCH-L1		TNAP	
	r 值	P 值	r 值	P 值
白细胞计数	0.126	0.512	0.201	0.466
降钙素原	0.547	<0.001	0.477	<0.001
C 反应蛋白	0.661	<0.001	0.529	<0.001
NSE	0.602	<0.001	0.632	<0.001
APACHE II 评分	0.514	<0.001	0.607	<0.001
SOFA 评分	0.498	<0.001	0.474	<0.001

2.4 2 亚组 SAE 患者临床资料比较 死亡亚组 SAE 患者血清降钙素原、C 反应蛋白、NSE、UCH-L1、TNAP、APACHE II 评分、SOFA 评分均高于生存亚组($P < 0.05$),见表 4。

2.5 影响 SAE 患者死亡预后的多因素 Logistic 回归分析 以 SAE 患者预后为因变量(1 = 死亡,0 = 生存),以 C 反应蛋白、降钙素原、NSE、APACHE II 评分、SOFA 评分及血清 UCH-L1、TNAP 为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:APACHE II 评分、SOFA 评分、血清 NSE、UCH-L1、TNAP 水平升高是影响 SAE 患者死亡预后的独立危险因素($P < 0.01$),见表 5。

2.6 血清 UCH-L1、TNAP 及二者联合对 SAE 患者死亡预后的评估价值 绘制血清 UCH-L1、TNAP 及二者联合对 SAE 患者死亡预后的评估价值 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 UCH-L1、TNAP 及二者联合评估 SAE 患者死亡预后的 AUC 分

表 4 生存亚组及死亡亚组患者临床资料比较

Tab. 4 Comparison of clinical data between survival subgroup and death subgroup patients

因素	生存亚组 (n=48)	死亡亚组 (n=32)	t/ χ^2 值	P 值
性别(男/女)	25/24	18/14	0.213	0.645
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	71.89 \pm 6.72	72.05 \pm 5.98	0.109	0.904
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	21.73 \pm 2.65	21.98 \pm 2.76	0.407	0.685
受教育年限($\bar{x} \pm s$, 年)	5.21 \pm 1.40	5.02 \pm 1.51	0.576	0.566
高血压史 [例(%)]	13(27.08)	10(31.25)	0.163	0.687
糖尿病史 [例(%)]	6(12.50)	5(15.63)	0.158	0.691
感染部位				
肺部	25(52.08)	15(46.88)	0.386	0.824
[例(%)]				
尿路	12(25.00)	10(31.25)		
血液	11(22.92)	7(21.87)		
CRP($\bar{x} \pm s$, mg/L)	131.68 \pm 38.76	158.86 \pm 31.26	3.311	0.001
降钙素原($\bar{x} \pm s$, μ g/L)	1.03 \pm 0.14	1.31 \pm 0.19	7.586	<0.001
WBC($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9$ /L)	14.21 \pm 2.75	15.13 \pm 2.54	1.511	0.135
NSE($\bar{x} \pm s$, μ g/L)	15.07 \pm 3.36	20.50 \pm 3.78	6.735	<0.001
APACHE II 评分($\bar{x} \pm s$, 分)	18.04 \pm 5.82	25.17 \pm 6.27	5.205	<0.001
SOFA 评分($\bar{x} \pm s$, 分)	6.45 \pm 1.65	12.15 \pm 2.54	12.180	<0.001
UCH-L1($\bar{x} \pm s$, μ g/L)	3.91 \pm 0.98	7.26 \pm 1.22	13.569	<0.001
TNAP($\bar{x} \pm s$, μ g/L)	5.01 \pm 1.13	8.29 \pm 1.39	11.592	<0.001

表 5 影响 SAE 患者死亡预后的多因素 Logistic 回归分析

Tab. 5 Multivariate logistic regression analysis affecting the mortality prognosis of SAE patients

变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
C 反应蛋白高	0.246	0.208	1.399	0.348	1.279	0.851 ~ 1.923
降钙素原高	0.378	0.251	2.268	0.261	1.461	0.892 ~ 2.387
NSE 高	0.625	0.176	12.611	<0.001	1.868	1.323 ~ 2.638
APACHE II 评分高	0.566	0.232	6.694	<0.001	1.659	1.119 ~ 2.576
SOFA 评分高	0.474	0.191	6.159	<0.001	1.606	1.105 ~ 2.336
UCH-L1 高	0.610	0.221	7.619	<0.001	1.840	1.193 ~ 2.838
TNAP 高	0.456	0.174	6.868	<0.001	1.578	1.122 ~ 2.219

别为 0.848、0.813、0.904,二者联合优于各自单独评估价值(并用 DeLong 法对其差异进行比较)($Z/P = 3.864/0.003$ 、 $4.270/ <0.001$),见表 6、图 1。

表 6 血清 UCH-L1、TNAP 及二者联合对 SAE 患者死亡预后的评估价值

Tab. 6 Evaluation value of serum UCH-L1, TNAP, and their combination in predicting mortality prognosis in SAE patients

指标	最佳截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	约登指数
UCH-L1	7.35 μ g/L	0.848	0.801 ~ 0.879	0.703	0.812	0.515
TNAP	8.31 μ g/L	0.813	0.762 ~ 0.858	0.628	0.831	0.459
二者联合		0.904	0.873 ~ 0.951	0.810	0.753	0.563

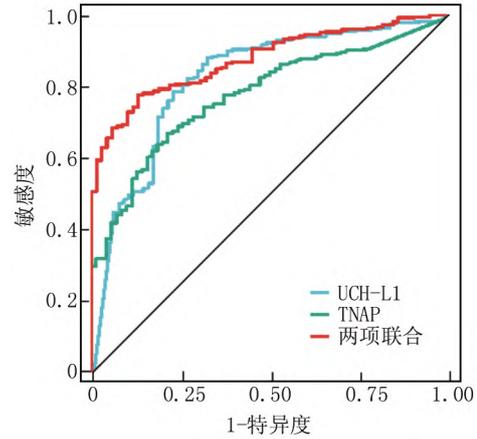


图 1 ROC 曲线分析血清 UCH-L1、TNAP 及联合对 SAE 患者死亡预后的评估价值

Fig. 1 ROC curve analysis of serum UCH-L1, TNAP, and their combined evaluation value for mortality prognosis in SAE patients

3 讨论

临床上,SAE 的诊断主要依靠临床症状、脑电图及磁共振等,但不同患者临床表现及辅助检查不尽相同,尚无明确的量化的 SAE 诊断标准。相较于昂贵且耗时的辅助检查及神经精神检查,血清生物标志物具有价格低廉、监测简便、客观性强等优点,是理想的诊断 SAE、评估病情程度及评估预后的方法。目前认为,SAE 的发生与神经炎症反应、血管病变和代谢障碍等因素导致的组织缺血有关^[8]。深入研究 SAE 疾病机制,寻找能够评估 SAE 预后的血清生物标志物,对于疾病早期诊断,积极予以干预治疗,降低患者病死率具有重要的临床意义。

UCH-L1 又称为蛋白基因产物 9.5,丰富表达于脑组织,具有高度的组织特异性。研究发现,在外伤性脑损伤、脑卒中等疾病中,血清 UCH-L1 的水平明显升高,并与脑损伤严重程度有关,是评估患者预后的重要生物学指标^[9-10]。本研究中,SAE 组患者血清 UCH-L1 水平升高,与既往学者报道结果一致^[11]。但本研究中血清 UCH-L1 水平略高于既往报道,可能与本研究中患者年龄较大,脓毒症病情较为严重有关。UCH-L1 是大脑组织中含量较高的蛋白质之一,存在于神经元的细胞质中,SAE 发生时神经元损伤,神经元轴突完整性的丧失均会导致 UCH-L1 释放入血,导致血清 UCH-L1 水平升高。本研究中,血清 UCH-L1 水平与患者病情严重程度有关,提示 UCH-L1 有助于反映 SAE 患者病情程度。研究表明,脓毒症时细菌脂多糖能够刺激机体单核巨噬细胞,导致大量促炎细胞因子白介

素 6、白介素 10 等表达升高,促炎细胞因子具有神经毒性,诱导神经元凋亡,引起 UCH-L1 的大量释放,导致神经元完整性丧失^[12]。尚有研究表明,UCH-L1 的表达升高能够通过促进肿瘤坏死因子- α 等促炎因子的分泌,激活神经元中核因子 κ B 信号通路,加重神经元损伤^[13-14]。这与本研究中 SAE 患者血清 UCH-L1 与炎性标志物降钙素原、C 反应蛋白及神经损伤标志物 NSE 水平呈正相关的结果一致。本研究中,血清 UCH-L1 升高是影响 SAE 患者生存预后的独立危险因素,提示检测血清 UCH-L1 水平有助于评估 SAE 患者临床预后。其原因可能是血清 UCH-L1 水平较高的 SAE 患者全身炎性反应及神经损伤程度较为严重,导致患者临床预后较差。既往研究证实,脑卒中等疾病引起的神经系统损伤时,在症状出现后 36 min 内,血清 UCH-L1 和神经胶质原纤维酸性蛋白快速升高至正常水平的 10 倍,并且与神经系统损伤的严重程度具有良好的相关性^[15]。因此,血清 UCH-L1 可能是一种理想的评估 SAE 患者预后的血清标志物。

TNAP 属于磷酸酶家族成员,广泛表达于骨骼、肝脏、肠道等多种人体组织中。近年来发现,脑微血管上皮细胞中 TNAP 高度表达,具有维持脑微血管内皮细胞完整性,在调节细胞因子和代谢物质穿过血脑屏障的进出方面发挥重要作用^[16-17]。本研究中,SAE 组患者血清 TNAP 水平升高,提示 TNAP 可能参与 SAE 疾病发生。分析其原因,SAE 发生时,大量炎性因子损伤脑微血管内皮细胞,导致 TNAP 释放入血增加。有学者在脓毒症小鼠动物模型中发现,神经系统持续炎性反应能够招募大量中性粒细胞浸润黏附脑微血管内皮细胞,并释放弹性蛋白酶,降解基底膜和细胞外基质,导致脑微血管完整性的丧失, TNAP 释放入血,导致血清 TNAP 水平升高^[18]。本研究中,血清 TNAP 水平与 SOFA 评分、APACHE II 评分呈正相关,提示血清 TNAP 水平能够反映 SAE 患者病情严重程度。有学者报道,血清 TNAP 水平升高能够促进趋化因子受体 2 阳性的单核细胞向大脑组织中浸润和活化,同时分泌大量促炎性细胞因子,导致小胶质细胞和星形胶质细胞过度激活,引起 SAE 患者学习和记忆等认知功能障碍^[19-20]。本研究中也证实,SAE 患者血清 TNAP 与炎性标志物降钙素原、C 反应蛋白呈正相关,这与既往研究报道一致^[16,21],进一步证实 TNAP 能够加重机体炎性反应,促进 SAE 病情进展。本研究中,血清 TNAP 是影响 SAE 患者生存预后的独立危险因素,血清 TNAP 是潜在的 SAE 预后相关生物标志物。研究表明,血清 TNAP 水平升高能够通过激活转化生长因子-

β /SMAD 信号通路的传导,促进心肌纤维化及心肌肥大的发生,增加冠心病及心肌梗死患者病死率^[22]。有学者在脓毒症小鼠中发现,应用 TNAP 特异性抑制剂 SBI-425 能够抑制 $CD4^+ Foxp3^+ CD25^-$ 和 $CD8^+ Foxp3^+ CD25^-$ T 细胞亚群的浸润,恢复脑微血管上皮细胞完整性,减轻神经系统炎性反应,改善脓毒症小鼠学习、记忆等认知障碍,提高小鼠生存率^[23]。因此,以 TNAP 为靶点的治疗可能有助于改善 SAE 患者的预后。ROC 曲线分析发现,血清 UCH-L1、TNAP 联合检测对 SAE 患者死亡预后具有较高的评估价值,联合检测的敏感度和特异度分别为 0.810、0.753。临床上,医生可根据血清 UCH-L1、TNAP 水平评估 SAE 患者的预后,对于预后不良的 SAE 患者予以积极治疗,改善患者生存预后。本研究中,NSE、APACHE II 评分及 SOFA 评分升高是影响 SAE 患者死亡预后的独立因素。笔者分析,NSE 是神经元损伤的生物标志物,其水平升高不仅有助于脓毒症患者 SAE 的诊断,还能够反映神经元损伤的严重程度,有助于评估 SAE 患者的预后。APACHE II 评分及 SOFA 评分是评估脓毒症病情程度的重要评分,有助于评估中枢神经系统功能障碍,对 SAE 患者的短期预后具有较好的预测价值^[24]。

综上所述,老年 SAE 患者血清 UCH-L1、TNAP 水平升高,两者与降钙素原、C 反应蛋白、NSE、SOFA 评分、APACHE II 评分有关,均参与 SAE 疾病进展。血清 UCH-L1、TNAP 升高是影响 SAE 患者死亡预后的独立因素,基于血清 UCH-L1、TNAP 的联合预测有助于评估老年 SAE 患者的死亡预后。临床医生可根据血清 UCH-L1、TNAP 水平,结合 NSE 水平、APACHE II 评分及 SOFA 评分等指标,对 SAE 患者的预后进行风险分层,指导临床诊治。但本研究也存在不足,本研究未对 SAE 患者整个病程中血清 UCH-L1、TNAP 水平变化进行动态监测,有待今后设计严谨的前瞻性临床试验进一步研究两者的临床应用价值。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

谭小田:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;谢柏梅:提出研究思路,进行统计学分析,论文审核;王新平:实施研究过程,资料搜集整理,论文撰写;卫国:分析试验数据;路晓艳:课题设计,论文修改

参考文献

- [1] 冯颖,谢波,谈鹰,等.脓毒症相关性脑病的研究进展[J].内科急危重症杂志,2021,27(3):238-242. DOI: 10.11768/nkjwzzz20210315.
- [2] 李雪莲,冷凌涵,张丽涓,等.老年脓毒症相关性脑病患者血清外泌体 LncNEAT1 和 LncSOX2OT 表达及对临床预后评价[J].疑难

- 病杂志, 2023, 22 (10): 1072-1077. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2023. 09. 002.
- [3] 陈晨晖,程楠,向常清,等. 急性缺血性脑卒中患者血清神经丝蛋白轻链、泛素羧基末端水解酶 L1 表达及其预后相关性[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42 (18): 2195-2199. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2021. 18. 005.
- [4] Shahim P, Politis A, van der Merwe A, et al. Time course and diagnostic utility of NFL, tau, GFAP, and UCH-L1 in subacute and chronic TBI [J]. *Neurology*, 2020, 95 (6): 623-636. DOI: 10. 1212/WNL. 00000000000011717.
- [5] Anderson TN, Hinson HE. Damaged: Elevated GFAP and UCH-L1 as the black flag of brain injury [J]. *Resuscitation*, 2020, 154: 110-111. DOI: 10. 1016/j. resuscitation. 2020. 07. 002.
- [6] Nwafor DC, Brichacek AL, Ali A, et al. Tissue-Nonspecific alkaline phosphatase in central nervous system health and disease: A focus on brain microvascular endothelial cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (10): 1147-1156. DOI: 10. 3390/ijms22105257.
- [7] 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. DOI: 10. 1001/jama. 2016. 0287.
- [8] 李志强,周艺蕉,杨春燕. 脓毒症脑病发病机制的研究进展[J]. 医学综述, 2021, 27 (19): 3791-3795. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-2084. 2021. 19. 009.
- [9] 郭红华,桂纯宽. 血清泛素羧基末端水解酶-L1 和神经胶质原纤维酸性蛋白水平在新生儿窒息后脑损伤中的诊断价值[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36 (16): 3752-3754. DOI: 10. 19829/j. zgfybj. issn. 1001-4411. 2021. 16. 030.
- [10] Posti JP, Takala RS, Runtti H, et al. The levels of glial fibrillary acidic protein and ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 during the first week after a traumatic brain injury: Correlations with clinical and imaging findings [J]. *Neurosurgery*, 2016, 79 (3): 456-464. DOI: 10. 1227/NEU. 0000000000001226.
- [11] Wu L, Ai ML, Feng Q, et al. Serum glial fibrillary acidic protein and ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 for diagnosis of sepsis-associated encephalopathy and outcome prognostication [J]. *J Crit Care*, 2019, 52 (4): 172-179. DOI: 10. 1016/j. jere. 2019. 04. 018.
- [12] Chmielewska N, Maciejak P, Osuch B, et al. Pro-inflammatory cytokines, but not brain- and extracellular matrix-derived proteins, are increased in the plasma following electrically induced kindling of seizures [J]. *Pharmacol Rep*, 2021, 73 (2): 506-515. DOI: 10. 1007/s43440-020-00208-w.
- [13] Sun L, Zou LX, Han YC, et al. A20 overexpression exerts protective effects on podocyte injury in lupus nephritis by downregulating UCH-L1 [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234 (9): 16191-16204. DOI: 10. 1002/jcp. 28282.
- [14] Bakshi HA, Quinn GA, Nasef MM, et al. Crocin inhibits angiogenesis and metastasis in colon cancer via TNF-alpha/NF-kappaB/VEGF pathways [J]. *Cells*, 2022, 11 (9): 458-463. DOI: 10. 3390/cells11091502.
- [15] Kowalski RG, Ledreux A, Violette JE, et al. Rapid activation of neuroinflammation in stroke: Plasma and extracellular vesicles obtained on a mobile stroke unit [J]. *Stroke*, 2023, 54 (3): 52-57. DOI: 10. 1161/STROKEAHA. 122. 041422.
- [16] Wang XK, Gao C, Zhong HQ, et al. TNAP-a potential cytokine in the cerebral inflammation in spastic cerebral palsy [J]. *Front Mol Neurosci*, 2022, 15 (5): 9267-9271. DOI: 10. 3389/fnmol. 2022. 926791.
- [17] Nwafor DC, Brichacek AL, Ali A, et al. Tissue-nonspecific alkaline phosphatase in central nervous system health and disease: A focus on brain microvascular endothelial cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (10): 1123-1130. DOI: 10. 3390/ijms22105257.
- [18] Nwafor DC, Chakraborty S, Brichacek AL, et al. Loss of tissue-nonspecific alkaline phosphatase (TNAP) enzyme activity in cerebral microvessels is coupled to persistent neuroinflammation and behavioral deficits in late sepsis [J]. *Brain Behav Immun*, 2020, 84 (6): 115-131. DOI: 10. 1016/j. bbi. 2019. 11. 016.
- [19] Andonegui G, Zelinski EL, Schubert CL, et al. Targeting inflammatory monocytes in sepsis-associated encephalopathy and long-term cognitive impairment [J]. *JCI Insight*, 2018, 3 (9): 589-596. DOI: 10. 1172/jci. insight. 99364.
- [20] 王静. 脓毒症相关生物标志物的研究进展[J]. 疑难病杂志, 2023, 22 (5): 540-545. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2023. 05. 020.
- [21] 宋维,潘萌萌,韩铭欣,等. NLR 和 PCT 对成人社区获得性肺炎患者进展为脓毒症的预测价值比较[J]. 疑难病杂志, 2020, 19 (2): 118-121. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2020. 02. 003.
- [22] Cheng X, Wang L, Wen X, et al. TNAP is a novel regulator of cardiac fibrosis after myocardial infarction by mediating TGF-beta/Smads and ERK1/2 signaling pathways [J]. *EBioMedicine*, 2021, 67 (8): 1033-1040. DOI: 10. 1016/j. ebiom. 2021. 103370.
- [23] Brichacek AL, Benkovic SA, Chakraborty S, et al. Systemic inhibition of tissue-nonspecific alkaline phosphatase alters the brain-immune axis in experimental sepsis [J]. *Sci Rep*, 2019, 9 (1): 18788-18794. DOI: 10. 1038/s41598-019-55154-2.
- [24] 徐志育,谢晓红,朱永,等. 血清 miR-125b、miR-142-3p 表达与脓毒症预后的关系及其预测价值[J]. 疑难病杂志, 2020, 19 (7): 714-718. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2020. 07. 016.

(收稿日期: 2023 - 09 - 18)