

· 论著 · 感染及脓毒症 ·

血清 8-羟基脱氧鸟苷对脓毒症患者病情进展及预后的预测价值

陈潇荣¹ 蒋丹蔚² 唐亚慧¹ 徐畅³ 支绍册¹ 洪广亮¹ 卢中秋¹ 赵光举¹

¹温州医科大学附属第一医院急诊科,温州市急危重病与救援医学重点实验室,温州 325000;²温州医科大学附属第二医院、育英儿童医院急诊科,温州 325000;³中国科学院大学宁波华美医院重症监护病房,宁波 315000

通信作者:赵光举,Email:zgj_0523@126.com

【摘要】 **目的** 探讨血清 8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG)对脓毒症患者病情进展及预后预测的作用。 **方法** 采用前瞻性观察性研究方法。2015 年 4 月—2016 年 7 月,温州医科大学附属第一医院急诊科收治 124 例符合入选标准的脓毒症患者,其中男 79 例、女 45 例,年龄(62±15)岁。计算所有患者入院第 2 天及入院时脓毒症相关性器官功能衰竭评价(SOFA)评分及二者的差值 ΔSOFA 评分,并将患者分为 ΔSOFA 评分<2 分的非进展组(101 例)和 ΔSOFA 评分≥2 分的进展组(23 例)。根据患者住院期间存活情况将患者分为生存组(85 例)和死亡组(39 例)。分别比较非进展组与进展组及生存组与死亡组患者性别、年龄、住急诊重症监护病房(ICU)天数、是否吸烟、有无高血压、有无糖尿病,入院时血清白细胞计数、C 反应蛋白及降钙素原,入院 24 h 内血清 8-OHdG。采用多因素 logistic 回归分析筛选 124 例脓毒症患者病情进展和住院期间死亡的独立危险因素并根据独立危险因素,绘制受试者操作特征(ROC)曲线,计算曲线下面积(AUC)和最佳阈值及最佳阈值下的敏感度、特异度。根据住院期间死亡 ROC 曲线中的最佳阈值将患者分为高 8-OHdG 组(35 例)和低 8-OHdG 组(89 例),比较 2 组患者性别、年龄、入院时 SOFA 评分、入院第 2 天 SOFA 评分和 ΔSOFA 评分,采用 Kaplan-Meier 法分析 2 组患者入院 90 d 内存活率差异。对数据行独立样本 *t* 检验、Mann-Whitney *U* 检验、 χ^2 检验、Log-rank 检验。 **结果** 非进展组和进展组患者性别、年龄、住急诊 ICU 天数、吸烟情况、合并高血压情况、合并糖尿病情况及入院时血清白细胞计数、C 反应蛋白、降钙素原均相近($P>0.05$)。进展组患者入院 24 h 内血清 8-OHdG 水平明显高于非进展组($Z=-2.31, P<0.05$)。多因素 logistic 回归分析显示,入院 24 h 内血清 8-OHdG 为 124 例脓毒症患者病情进展的独立危险因素(比值比=1.06,95% 置信区间为 1.01~1.11, $P<0.05$)。入院 24 h 内血清 8-OHdG 预测 124 例脓毒症患者住院期间病情进展的 ROC 的 AUC 为 0.65(95% 置信区间为 0.52~0.79, $P<0.05$),最佳阈值为 32.88 ng/mL,最佳阈值下的敏感度、特异度分别为 52.2%、79.2%。生存组和死亡组患者性别、年龄、住急诊 ICU 天数、吸烟情况、合并高血压情况、合并糖尿病情况及入院时血清白细胞计数、C 反应蛋白和降钙素原均相近($P>0.05$)。死亡组患者入院 24 h 内血清 8-OHdG 水平明显高于存活组($Z=-2.37, P<0.05$)。多因素 logistic 回归分析显示,入院 24 h 内血清 8-OHdG 为 124 例脓毒症患者住院期间死亡的独立危险因素(比值比=1.04,95% 置信区间为 1.00~1.09, $P<0.05$)。入院 24 h 内血清 8-OHdG 水平预测 124 例脓毒症患者住院期间死亡的 ROC 的 AUC 为 0.63(95% 置信区间为 0.52~0.75, $P<0.05$),最佳阈值为 32.43 ng/mL,最佳阈值下的敏感度、特异度分别为 51.3%、84.7%。高 8-OHdG 组与低 8-OHdG 组患者性别和年龄均相近($P>0.05$),高 8-OHdG 组患者入院时 SOFA 评分、入院第 2 天 SOFA 评分、ΔSOFA 评分均明显高于低 8-OHdG 组(Z 值分别为 -2.49、-3.01、-2.64, $P<0.05$ 或 $P<0.01$)。低 8-OHdG 组患者入院 90 d 内存活率明显高于高

DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20210910-00311

本文引用格式:陈潇荣,蒋丹蔚,唐亚慧,等.血清 8-羟基脱氧鸟苷对脓毒症患者病情进展及预后的预测价值[J].中华烧伤与创面修复杂志,2022,38(3):207-214. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20210910-00311.

Chen XR, Jiang DW, Tang YH, et al. Predictive values of serum 8-hydroxydeoxyguanosine on disease progression and prognosis of patients with sepsis[J]. Chin J Burns Wounds, 2022, 38(3): 207-214. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20210910-00311.



8-OHdG 组($\chi^2=14.57, P<0.01$)。 **结论** 早期血清 8-OHdG 水平是脓毒症患者病情进展及预后的独立危险因素, 预测患者病情进展及预后的能力有限。患者血清 8-OHdG 水平越高, 入院 90 d 内死亡风险越大。

【关键词】 脓毒症; 预后; 病情进展; 8-羟基脱氧鸟苷; 脓毒症相关性器官功能衰竭评价评分

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81871583、81772112); 浙江省重点研发计划(2021C03072); 温州市科技计划(Y20190086)

Predictive values of serum 8-hydroxydeoxyguanosine on disease progression and prognosis of patients with sepsis

Chen Xiaorong¹, Jiang Danwei², Tang Yahui¹, Xu Chang³, Zhi Shaoce¹, Hong Guangliang¹, Lu Zhongqiu¹, Zhao Guangju¹

¹Department of Emergency, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou Key Laboratory of Emergency and Disaster Medicine, Wenzhou 325000, China; ²Department of Emergency, the Second Affiliated Hospital and Yuying Children's Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, China; ³Department of Intensive Care Unit, Hua Mei Hospital, University of Chinese Academy of Science, Ningbo 315000, China

Corresponding author: Zhao Guangju, Email: zgj_0523@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the values of serum 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) in predicting disease progression and prognosis of patients with sepsis. **Methods** The prospective observational research methods were used. A total of 124 patients with sepsis who met the inclusion criteria were admitted to the Department of Emergency of the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University from April 2015 to July 2016, including 79 males and 45 females, aged (62±15) years. The sepsis-related organ failure assessment (SOFA) scores of all patients on admission and on the second day of admission and their difference (Δ SOFA) were calculated. The patients were divided into non-progression group with Δ SOFA score <2 ($n=101$) and progression group with Δ SOFA score ≥ 2 ($n=23$), and according to the survival during hospitalization, the patients were divided into survival group ($n=85$) and death group ($n=39$). Data of patients between non-progression group and progression group, survival group and death group were compared, including the gender, age, days in emergency intensive care unit (ICU), smoking, hypertension, diabetes mellitus, serum white blood cell count, serum C-reactive protein, and serum procalcitonin on admission, and serum 8-OHdG within 24 h of admission. The multivariate logistic regression analysis was used to screen the independent risk factors of disease progression and death during hospitalization in 124 patients with sepsis, the receiver's operating characteristic (ROC) curves were drawn according to the independent risk factors, and the area under the curve (AUC), the best threshold, and the sensitivity and specificity under the best threshold were calculated. The patients were divided into high 8-OHdG group ($n=35$) and low 8-OHdG group ($n=89$) according to the best threshold in ROC curve of death during hospitalization. The data including the gender, age, SOFA score on admission, SOFA score on the second day of admission, and Δ SOFA score of patients in the two groups were compared. The survival rates of patients within 90 d of admission in the two groups were compared by the Kaplan-Meier method. Data were statistically analyzed with independent sample t test, Mann-Whitney U test, chi-square test, and Log-rank test. **Results** The gender, age, days in emergency ICU, smoking, complicated with hypertension, complicated with diabetes mellitus, serum white blood cell count, serum C-reactive protein, and serum procalcitonin on admission of patients in non-progression group and progression group were similar ($P>0.05$). The serum 8-OHdG within 24 h of admission of patients in progression group was significantly higher than that in non-progression group ($Z=-2.31, P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that the serum 8-OHdG within 24 h of admission was the independent risk factor for disease progression of 124 patients with sepsis (odds ratio=1.06, with 95% confidence interval of 1.01–1.11, $P<0.05$). The AUC under the ROC curve of serum 8-OHdG within 24 h of admission to predict disease progression of 124 patients with sepsis was 0.65 (with 95% confidence interval of 0.52–0.79, $P<0.05$), the optimal threshold was 32.88 ng/mL, and the sensitivity and specificity under the optimal threshold was 52.2% and 79.2%, respectively. The gender, age, days in emergency ICU, smoking, complicated with hypertension, complicated with diabetes mellitus, and serum white blood cell count, serum C-reactive protein, and serum procalcitonin on admission of patients in survival group and death group were similar ($P>0.05$). The serum 8-OHdG within 24 h of admission of patients in death group was significantly higher than that in survival group ($Z=-2.37, P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that the serum

8-OHdG within 24 h of admission was the independent risk factor for death of 124 patients with sepsis (odds ratio=1.04, with 95% confidence interval of 1.00–1.09, $P<0.05$). The AUC under the ROC curve of serum 8-OHdG within 24 h of admission to predict death of patients during hospitalization was 0.63 (with 95% confidence interval of 0.52–0.75, $P<0.05$), the optimal threshold was 32.43 ng/mL, the sensitivity and specificity under the optimal threshold was 51.3% and 84.7%, respectively. The gender and age of patients in high 8-OHdG group and low 8-OHdG group were similar ($P>0.05$). The SOFA score on admission, SOFA score on the second day of admission, and Δ SOFA score of patients in high 8-OHdG group were significantly higher than those in low 8-OHdG group (with Z values of -2.49 , -3.01 , and -2.64 , respectively, $P<0.05$ or $P<0.01$). The survival rate within 90 d of admission of patients in low 8-OHdG group was significantly higher than that in high 8-OHdG group ($\chi^2=14.57$, $P<0.01$). **Conclusions** Serum 8-OHdG level is an independent risk factor for disease progression and death in sepsis patients with limited ability for predicting disease progression and prognosis of sepsis of patients. The patients with higher serum 8-OHdG level have higher death risk within 90 d of admission.

【 Key words 】 Sepsis; Prognosis; Disease progression; 8-hydroxydeoxyguanosine; Sepsis-related organ failure assessment score

Fund program: General Program of National Natural Science Foundation of China (81871583, 81772112); Key Research and Development Planning Project of Zhejiang Province of China (2021C03072); Wenzhou Municipal Science and Technology Project (Y20190086)

脓毒症是指宿主对感染的反应失调所产生的危及生命的器官功能损伤。脓毒症进一步发展可导致脓毒性休克、MOF,最终导致死亡^[1]。在全球范围内,每年仍约有 530 万人死于脓毒症,脓毒症目前仍是危重病临床救治的重点和难点^[2]。关于脓毒症病理生理学机制的研究表明,脓毒症状态下机体活性氮产生过多,且清除能力下降,引起氧化应激,一方面直接引起组织细胞和器官损伤,另一方面可加剧炎症反应和免疫麻痹,是脓毒症预后不良的重要原因^[3-6]。鉴于此,近期包括应用维生素 C 在内的抗氧化治疗越发受到重视,但其临床效用仍有争议^[7]。究其原因,关键是对脓毒症机体,特别是细胞内氧化损伤的认识和评估尚存不足。

8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG)是氧自由基攻击人 DNA 中鸟嘌呤碱基第 8 位碳原子后,由 DNA 内切酶切除损伤的碱基后所产生^[8-9]。8-OHdG 形成后在人体内不会被进一步代谢,并能在血液、尿液中被检测到,是细胞内 DNA 氧化损伤的重要标志物^[10-11]。目前,8-OHdG 在职业暴露、肿瘤、心血管疾病、神经退行性疾病中已被用于评估氧化状态和预后^[12-15]。本研究在检测脓症患者血清 8-OHdG 水平基础上,分析其在预测脓症患者病情进展和预后中的作用,以期对脓毒症患者的氧化损伤评估和抗氧化治疗提供依据。

1 对象与方法

本研究为前瞻性观察性研究,经温州医科大学附属第一医院伦理委员会批准(批号:2014066),患者本人或其直系亲属签署知情同意书。

1.1 入选标准

纳入标准:(1)年龄 >18 岁且 <90 岁;(2)住院时间 >24 h;(3)符合脓毒症 3.0 诊断标准^[16]。排除标准:患有严重影响 8-OHdG 结果的疾病,如肿瘤、肝硬化、慢性心衰、终末期肾病、神经退行性疾病及长期免疫治疗者^[17-18]。

1.2 临床资料和分组

2015 年 4 月—2016 年 7 月温州医科大学附属第一医院急诊 ICU 收治 124 例符合入选标准的脓症患者,其中男 79 例、女 45 例,年龄(62 ± 15)岁,吸烟者 32 例,既往合并高血压 62 例、糖尿病 38 例,肺部感染 24 例、胃肠道感染 34 例、泌尿道感染 23 例、颅内感染 6 例、皮肤软组织感染 19 例、其他感染(包括感染灶不明者)18 例。计算所有患者入院第 2 天及入院时脓毒症相关性器官功能衰竭评价(SOFA)评分及二者的差值 Δ SOFA 评分,并根据 Δ SOFA 评分进行分组, Δ SOFA 评分 <2 分为非进展组(101 例), Δ SOFA 评分 ≥ 2 分为进展组(23 例)^[19-20]。根据患者住院期间存活情况,将患者分为生存组(85 例)和死亡组(39 例)。

1.3 统计指标

记录生存组、死亡组及进展组、非进展组患者以下临床资料:(1)一般资料,包括性别、年龄、住急诊 ICU 天数、是否吸烟、有无高血压、有无糖尿病;(2)生化指标,包括入院时血清白细胞计数、C 反应蛋白及降钙素原,正常范围分别为($3.5\sim 9.5$) $\times 10^9/L$ 、 $1.04\sim 1.55$ mmol/L、 $0\sim 0.5$ ng/mL。

于患者入院 24 h 内抽取静脉血 2 mL 于乙二胺四乙酸抗凝管内,2 h 内在离心机中以 $2\ 400\times g$ 离心

5 min 后取上清液, ELISA 法测定血清 8-OHdG 水平(正常范围为 0.94~60.00 ng/mL), 操作步骤严格按照试剂盒(英国 Abcam 公司)说明书进行。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 23.0 统计软件进行数据分析。计量资料数据中符合正态分布和方差齐性者以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用独立样本 *t* 检验; 不符合正态分布及方差齐性者, 以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示, 采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料以频数(百分比)表示, 采用 χ^2 检验。采用多因素 logistic 回归分析进一步分析组间有明显差异的指标对病情进展及住院期间死亡的影响。对病情进展及住院期间死亡的预测效果采用受试者操作特征(ROC)曲线分析, 计算曲线下面积(AUC)最佳阈值及最佳阈值下的敏感度、特异度。根据住院期间死亡的 ROC 曲线中的最佳阈值将患者分为高 8-OHdG 组和低 8-OHdG 组, 根据数据情况采用前述统计方法比较 2 组患者性别、年龄、入院时 SOFA 评分、入院第 2 天 SOFA 评分和 Δ SOFA 评分; 采用 Kaplan-Meier 法分析 2 组患者入院 90 d 内存活率差异, 对数据行 Log-rank 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 进展组与非进展组患者临床资料比较

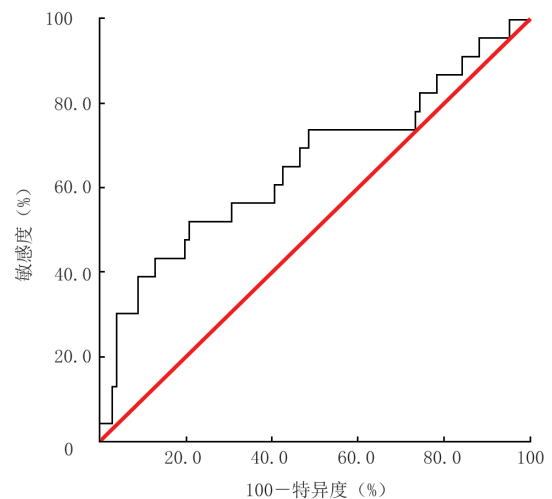
非进展组和进展组患者性别、年龄、住急诊 ICU 天数、吸烟情况、合并高血压情况、合并糖尿病情况及入院时血清白细胞计数、C 反应蛋白、降钙素原均相近 ($P > 0.05$)。进展组患者入院 24 h 内血清 8-OHdG 水平明显高于非进展组 ($P < 0.05$)。

见表 1。

2.2 血清 8-OHdG 水平对脓毒症患者病情进展的预测价值

多因素 logistic 回归分析显示, 入院 24 h 内血清 8-OHdG 为脓毒症患者病情进展的独立危险因素 ($\beta = 0.06$, $Wald = 5.40$, 比值比 = 1.06, 95% 置信区间为 1.01~1.11, $P = 0.020$)。

入院 24 h 内血清 8-OHdG 预测 124 例脓毒症患者住院期间病情进展的 ROC 的 AUC 为 0.65 (95% 置信区间为 0.52~0.79, $P = 0.021$), 最佳阈值为 32.88 ng/mL, 最佳阈值下的敏感度、特异度分别为 52.2%、79.2%。见图 1。



注: 图中直线为参考线, 曲线为入院 24 h 内血清 8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG)水平

图 1 入院 24 h 内血清 8-OHdG 水平预测 124 例脓毒症患者病情进展的受试者操作特征曲线

2.3 生存组与死亡组患者临床资料比较

生存组和死亡组患者性别、年龄、住急诊 ICU 天

表 1 进展与非进展脓毒症患者临床资料比较

组别	例数	性别[例(%)]		年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	住急诊 ICU 天数[d, $M(Q_1, Q_3)$]	吸烟[例(%)]	高血压[例(%)]
		男	女				
非进展组	101	61(60.4)	40(39.6)	64±13	5(3.9)	25(24.8)	47(46.5)
进展组	23	18(78.3)	5(21.7)	61±18	7(2.16)	7(30.4)	15(65.2)
统计量值		$\chi^2 = 2.59$		$t = -0.45$	$Z = -0.96$	$\chi^2 = 0.32$	$\chi^2 = 2.62$
P 值		0.108		0.655	0.340	0.574	0.106
组别	例数	糖尿病[例(%)]	入院时血清白细胞计数 [$\times 10^9/L, M(Q_1, Q_3)$]	入院时血清 CRP[mg/L, $M(Q_1, Q_3)$]	入院时血清降钙素原 [ng/L, $M(Q_1, Q_3)$]	入院 24 h 内血清 8-OHdG [ng/mL, $M(Q_1, Q_3)$]	
非进展组	101	31(30.7)	16.9(12.2, 22.7)	90(67, 90)	24.8(2.8, 80.5)	24.6(18.3, 32.2)	
进展组	23	7(30.4)	15.2(11.2, 19.8)	90(53, 90)	29.4(2.0, 100.0)	33.2(19.6, 40.6)	
统计量值		$\chi^2 = 0.01$	$Z = -1.02$	$Z = -0.87$	$Z = -0.30$	$Z = -2.31$	
P 值		0.981	0.310	0.385	0.764	0.021	

注: 将入院第 2 天与入院时脓毒症相关性器官功能衰竭评价评分的差值 < 2 、 ≥ 2 分的患者分别纳入非进展组、进展组; ICU 为重症监护病房, CRP 为 C 反应蛋白, 8-OHdG 为 8-羟基脱氧鸟苷

数、吸烟情况、合并高血压情况、合并糖尿病情况及入院时血清白细胞计数、C 反应蛋白和降钙素原均相近 ($P>0.05$)。死亡组患者入院 24 h 内血清 8-OHdG 水平明显高于生存组 ($P<0.05$)。见表 2。

2.4 血清 8-OHdG 水平对患者住院期间死亡的预测效果

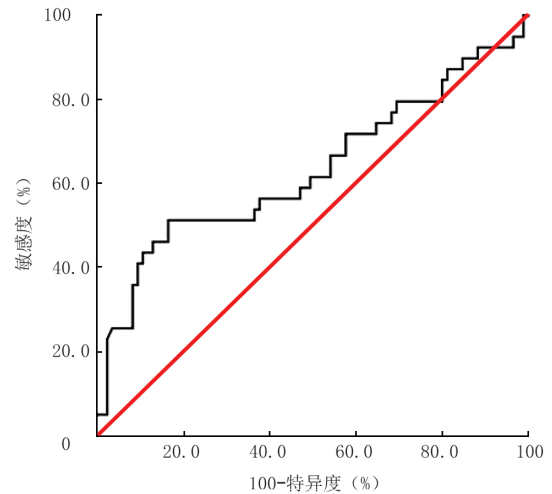
多因素 logistic 回归分析显示,入院 24 h 内血清 8-OHdG 为 124 例脓毒症患者住院期间死亡的独立危险因素 ($\beta=0.04$, $Wald=4.74$, 比值比=1.04, 95% 置信区间为 1.00~1.09, $P=0.030$)。

入院 24 h 内血清 8-OHdG 水平预测 124 例脓毒症患者住院期间死亡的 ROC 的 AUC 为 0.63 (95% 置信区间为 0.52~0.75, $P=0.018$), 最佳阈值为 32.43 ng/mL, 最佳阈值下的敏感度、特异度分别为 51.3%、84.7%。见图 2。

2.5 高 8-OHdG 组与低 8-OHdG 组患者临床资料比较

高 8-OHdG 组与低 8-OHdG 组患者性别和年龄相近 ($P>0.05$), 高 8-OHdG 组患者入院时 SOFA 评分、入院第 2 天 SOFA 评分、 Δ SOFA 评分均明显高于低 8-OHdG 组 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。见表 3。

2.6 高 8-OHdG 组与低 8-OHdG 组患者生存分析
低 8-OHdG 组患者入院 90 d 内存活率明显高于



注:图中直线为参考线,曲线为入院 24 h 内血清 8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG)水平

图 2 入院 24 h 内血清 8-OHdG 水平预测 124 例脓毒症患者住院期间死亡的受试者操作特征曲线

高 8-OHdG 组 ($\chi^2=14.57$, $P<0.001$), 见图 3。

3 讨论

氧化应激是指机体内环境改变导致活性氧和活性氮产生过多而不能有效清除,最终导致机体损伤^[21]。脓毒症患者线粒体电子传递链损伤,中性粒细胞和巨噬细胞呼吸爆发,黄嘌呤/次黄嘌呤氧化酶

表 2 生存与死亡脓毒症患者临床资料比较

组别	例数	性别[例(%)]		年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	住急诊 ICU 天数[d, $M(Q_1, Q_3)$]	吸烟[例(%)]	高血压[例(%)]
		男	女				
生存组	85	54(63.5)	31(36.5)	61±14	5(3, 9)	23(27.1)	38(44.7)
死亡组	39	25(64.1)	14(35.9)	65±15	5(2, 12)	9(23.1)	24(61.5)
统计量值		$\chi^2<0.01$		$t=-1.93$	$Z=-0.26$	$\chi^2=0.22$	$\chi^2=3.03$
P 值		0.951		0.055	0.798	0.683	0.082

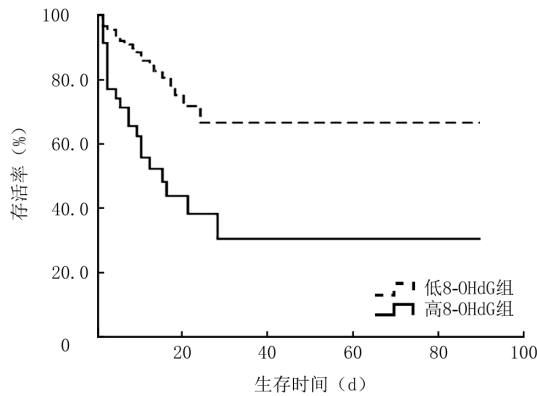
组别	例数	糖尿病[例(%)]	入院时血清白细胞计数 [$\times 10^9/L, M(Q_1, Q_3)$]	入院时血清 CRP [mg/L, $M(Q_1, Q_3)$]	入院时血清降钙素原 [ng/L, $M(Q_1, Q_3)$]	入院 24 h 内血清 8-OHdG [ng/mL, $M(Q_1, Q_3)$]
生存组	85	29(34.1)	17.8(11.7, 22.5)	90(64, 90)	26.7(2.7, 80.1)	24.6(18.3, 30.1)
死亡组	39	9(23.1)	14.6(11.9, 22.1)	90(65, 90)	23.1(2.9, 100.0)	32.6(20.5, 40.3)
统计量值		$\chi^2=1.53$	$Z=-0.47$	$Z=-0.38$	$Z=-0.67$	$Z=-2.37$
P 值		0.216	0.638	0.706	0.503	0.018

注:ICU 为重症监护病房,CRP 为 C 反应蛋白,8-OHdG 为 8-羟基脱氧鸟苷

表 3 高 8-OHdG 与低 8-OHdG 脓毒症患者临床资料比较

组别	例数	性别[例(%)]		年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	入院时 SOFA 评分 [分, $M(Q_1, Q_3)$]	入院第 2 天 SOFA 评分 [分, $M(Q_1, Q_3)$]	Δ SOFA 评分[分, $M(Q_1, Q_3)$]
		男	女				
高 8-OHdG 组	35	26(74.3)	9(25.7)	65±15	9(6, 12)	9(6, 14)	0(-1, 2)
低 8-OHdG 组	89	53(59.6)	36(40.4)	61±14	7(5, 10)	7(5, 9)	-1(-1, 0)
统计量值		$\chi^2=2.36$		$t=1.19$	$Z=-2.49$	$Z=-3.01$	$Z=-2.64$
P 值		0.125		0.237	0.013	0.003	0.008

注:8-OHdG 为 8-羟基脱氧鸟苷,SOFA 为脓毒症相关性器官功能衰竭评价, Δ SOFA 评分为入院第 2 天 SOFA 评分与入院时 SOFA 评分的差值



注:低 8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG)组和高 8-OHdG 组患者例数分别为 89、35 例

图 3 Kaplan-Meier 分析显示,低 8-OHdG 组患者入院 90 d 内存活率明显高于高 8-OHdG 组($P < 0.01$)

活化等过程产生大量氧自由基,激活核因子 κ B 等炎症信号通路,表达 TNF- α 、IL-6 等多种炎症介质,参与炎症反应^[22-24]。因此,氧化应激作为脓毒症发生的重要机制,与脓毒症病情严重程度及预后密切相关^[25-26]。脓毒症抗氧化治疗对部分患者有一定的疗效,有研究显示,脓症患者应用抗氧化剂后,氧自由基对蛋白质、脂质和 DNA 的损伤程度降低^[27-28]。近年也有研究探讨应用维生素 C 等抗氧化措施对脓毒症的治疗效果^[29-30]。

DNA 对氧化损伤极为敏感。在人淋巴细胞中,过氧化氢作用于细胞 1~6 h 即可检测到 DNA 氧化损伤^[31]。在动物实验中,将小牛胸腺 DNA 暴露于 2-氨基丙烷产生的氧自由基缓冲液中 1 h,8-OHdG 水平即明显升高^[32]。临床研究表明,8-OHdG 作为 DNA 氧化损伤标志物在房颤的早期诊断、乳腺癌病情严重程度的预测及心血管疾病的预后预测中有广泛应用^[13-15]。

预测脓毒症病情进展并开展针对性治疗,是改善脓症患者预后的重要措施。但迄今,用于脓症患者病情进展的早期预警标志物较鲜见。本研究显示,进展组患者入院 24 h 内血清 8-OHdG 水平明显高于非进展组,且入院 24 h 内血清 8-OHdG 为患者病情进展的独立危险因素。ROC 曲线分析显示,入院 24 h 内血清 8-OHdG 预测 124 例脓症患者住院期间病情进展的 AUC 为 0.65,这说明血清 8-OHdG 水平能对脓症患者病情进展有一定的预测作用。脓症患者体内广泛存在氧化应激、炎症反应、细胞凋亡和坏死^[33]。研究表明,小鼠巨噬细胞在高糖作用后,细胞活性氧和活性氮水平升高,进而使血清 8-OHdG 水平明显升高,且与 TNF- α 、

IL-1 及趋化因子 10 的变化一致^[34]。另外,在严重脓毒症或脓毒性休克患者中,随着血清 8-OHdG 水平的升高,细胞凋亡和坏死增加^[35]。临床研究表明,与健康志愿者相比,慢性心力衰竭患者血清中 8-OHdG 含量明显增高,且心力衰竭越严重,8-OHdG 含量越高^[36]。也有研究显示,血清 8-OHdG 水平能预测慢性阻塞性肺疾病患者病情进展^[37]。由此可见,细胞内氧化应激标志物血清 8-OHdG 与炎症反应、细胞凋亡和坏死密切相关,并能预测脓毒症病情进展。另外,血清 8-OHdG 也能预测社区获得性肺炎患者的预后^[38]。有研究者检测脓症患者血清 8-OHdG 等 DNA 氧化损伤产物,结果表明,死亡组患者血清 8-OHdG 等 DNA 氧化损伤产物浓度明显高于存活组^[39]。本研究结果显示,因脓毒症死亡的患者入院 24 h 内血清 8-OHdG 水平明显高于存活患者,且入院 24 h 内血清 8-OHdG 为患者住院期间死亡的独立危险因素。ROC 曲线分析显示,入院 24 h 内血清 8-OHdG 预测 124 例脓症患者住院期间死亡的 AUC 为 0.63,这说明入院血清 8-OHdG 水平能在一定程度上预测脓症患者预后。为进一步探讨入院早期血清 8-OHdG 水平对脓症患者入院 90 d 内存活率的预测作用,将患者分为高 8-OHdG 组和低 8-OHdG 组,结果显示高 8-OHdG 组入院时 SOFA 评分、入院第 2 天 SOFA、 Δ SOFA 评分均明显高于低 8-OHdG 组,入院 90 d 内存活率明显低于低 8-OHdG 组。这说明高 8-OHdG 组患者入院时病情更重,入院 90 d 内死亡风险更大。

本研究存在一定局限性:本研究为单中心的研究,患者数量相对较少,研究的结论有待多中心、大样本的临床研究进一步验证。另外,本研究的目的是探讨早期血清 8-OHdG 对脓毒症患者的预测价值,但未动态监测脓症患者血清 8-OHdG 水平,而动态监测可能有助于了解脓毒症不同阶段氧化损伤情况。

综上所述,血清 8-OHdG 作为细胞内氧化损伤标志物,能早期预测脓症患者病情进展及预后,早期血清 8-OHdG 较高患者入院 90 d 内死亡风险更大。但其在指导脓毒症抗氧化治疗中的作用值得进一步研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 陈潇荣:研究相关人员的工作分配及文章撰写;蒋丹蔚、唐亚慧:数据整理和分析;徐畅、支绍册、洪广亮:病例收集和汇总;卢中秋、赵光举:提供研究思路、数据处理方法等的指导

参考文献

- [1] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016[J]. Crit Care Med, 2017,45(3):486-552. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002255.
- [2] Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 193(3):259-272. DOI:10.1164/rccm.201504-0781OC.
- [3] 姚咏明,张卉,童亚林. 深化对烧伤脓毒症诊断体系与治疗策略的认识[J]. 中华烧伤杂志, 2021,37(5):404-409. DOI:10.3760/cma.j.cn501120-20200703-00337.
- [4] 徐志宏,施小燕. 氧化应激参与脓毒症过程的研究进展及其对治疗的启发[J]. 中华急诊医学杂志, 2008,17(2):221-223. DOI: 10.3760/j.issn:1671-0282.2008.02.029.
- [5] Joffre J, Hellman J. Oxidative stress and endothelial dysfunction in sepsis and acute inflammation[J]. Antioxid Redox Signal, 2021, 35(15):1291-1307. DOI:10.1089/ars.2021.0027.
- [6] Weiss SL, Zhang D, Bush J, et al. Mitochondrial dysfunction is associated with an immune paralysis phenotype in pediatric sepsis[J]. Shock, 2020, 54(3): 285-293. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001486.
- [7] 宋文亮,吴健锋. 氯化可的松、维生素 C、硫酸胺联合方案在脓毒症治疗中的争议与价值[J]. 中华医学杂志, 2021,101(17): 1206-1209. DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20210107-00045.
- [8] Kasai H. Analysis of a form of oxidative DNA damage, 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, as a marker of cellular oxidative stress during carcinogenesis[J]. Mutat Res, 1997,387(3):147-163. DOI:10.1016/s1383-5742(97)00035-5.
- [9] Kawanishi S, Hiraku Y, Oikawa S. Mechanism of guanine-specific DNA damage by oxidative stress and its role in carcinogenesis and aging[J]. Mutat Res, 2001, 488(1): 65-76. DOI: 10.1016/s1383-5742(00)00059-4.
- [10] Au WW, Oberheitmann B, Harms C. Assessing DNA damage and health risk using biomarkers[J]. Mutat Res, 2002, 509(1/2): 153-163. DOI:10.1016/s0027-5107(02)00226-9.
- [11] Comparison of different methods of measuring 8-oxoguanine as a marker of oxidative DNA damage. ESCODD (European Standards Committee on Oxidative DNA Damage)[J]. Free Radic Res, 2000,32(4):333-341. DOI:10.1080/1071576000300331.
- [12] Graille M, Wild P, Sauvain JJ, et al. Urinary 8-OHdG as a biomarker for oxidative stress: a systematic literature review and meta-analysis[J]. Int J Mol Sci, 2020,21(11): 3743. DOI: 10.3390/ijms21113743.
- [13] Kroese LJ, Scheffer PG. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine and cardiovascular disease: a systematic review[J]. Curr Atheroscler Rep, 2014,16(11):452. DOI:10.1007/s11883-014-0452-y.
- [14] Moslemnezhad A, Mahjoub S, Moghadasi M. Altered plasma marker of oxidative DNA damage and total antioxidant capacity in patients with Alzheimer's disease[J]. Caspian J Intern Med, 2016,7(2):88-92.
- [15] Li J, Zhang D, Ramos KS, et al. Blood-based 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine level: a potential diagnostic biomarker for atrial fibrillation[J]. Heart Rhythm, 2021,18(2):271-277. DOI:10.1016/j.hrthm.2020.09.017.
- [16] 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.
- [17] Valavanidis A, Vlachogianni T, Fiotakis C. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG): a critical biomarker of oxidative stress and carcinogenesis[J]. J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev, 2009, 27(2): 120-139. DOI: 10.1080/10590500902885684.
- [18] Dai L, Watanabe M, Qureshi AR, et al. Serum 8-hydroxydeoxyguanosine, a marker of oxidative DNA damage, is associated with mortality independent of inflammation in chronic kidney disease[J]. Eur J Intern Med, 2019,68:60-65. DOI: 10.1016/j.ejim.2019.07.035.
- [19] Ferreira FL, Bota DP, Bross A, et al. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients[J]. JAMA, 2001, 286(14):1754-1758. DOI:10.1001/jama.286.14.1754.
- [20] Ronflé R, Lefebvre L, Duclos G, et al. Venous-to-arterial carbon dioxide partial pressure difference: predictor of septic patient prognosis depending on central venous oxygen saturation[J]. Shock, 2020, 53(6): 710-716. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001442.
- [21] Brieger K, Schiavone S, Miller FJ, et al. Reactive oxygen species: from health to disease[J]. Swiss Med Wkly, 2012, 142: w13659. DOI:10.4414/smw.2012.13659.
- [22] 王兴程,杨磊,温霄雄,等. 氧化应激在脓毒症器官功能损伤中的作用[J]. 中国急救医学, 2019,39(4):388-392. DOI:10.3969/j.issn.1002-1949.2019.04.019.
- [23] Kozlov AV, Bahrami S, Calzia E, et al. Mitochondrial dysfunction and biogenesis: do ICU patients die from mitochondrial failure? [J]. Ann Intensive Care, 2011, 1(1): 41. DOI: 10.1186/2110-5820-1-41.
- [24] Karapetsa M, Pitsika M, Goutzourelas N, et al. Oxidative status in ICU patients with septic shock[J]. Food Chem Toxicol, 2013, 61: 106-111. DOI:10.1016/j.fct.2013.03.026.
- [25] Rogobete AF, Sandesc D, Papurica M, et al. The influence of metabolic imbalances and oxidative stress on the outcome of critically ill polytrauma patients: a review[J/OL]. Burns Trauma, 2017, 5: 8[2021-09-10]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28286784/. DOI:10.1186/s41038-017-0073-0.
- [26] 邱春芳,吴健锋,裴飞,等. 血浆氧化应激因子水平与脓毒症患者预后的相关性研究[J]. 中华危重病急救医学, 2019,31(7): 847-851. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.07.010.
- [27] Aydın S, Şahin TT, Bacanlı M, et al. Resveratrol protects sepsis-induced oxidative DNA damage in liver and kidney of rats [J]. Balkan Med J, 2016, 33(6): 594-601. DOI: 10.5152/balkanmedj.2016.15516.
- [28] Prauchner CA. Oxidative stress in sepsis: pathophysiological implications justifying antioxidant co-therapy[J]. Burns, 2017, 43(3):471-485. DOI:10.1016/j.burns.2016.09.023.
- [29] Kashiouris MG, L'Heureux M, Cable CA, et al. The emerging role of vitamin C as a treatment for sepsis[J]. Nutrients, 2020, 12(2): 292. DOI:10.3390/nu12020292.
- [30] Yao R, Zhu Y, Yu Y, et al. Combination therapy of thiamine, vitamin C and hydrocortisone in treating patients with sepsis and septic shock: a meta-analysis and trial sequential analysis[J/OL]. Burns Trauma, 2021, 9: tkab040[2021-09-10]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34901285/. DOI:10.1093/burnst/tkab040.
- [31] Jaruga P, Dizdaroglu M. Repair of products of oxidative DNA base damage in human cells[J]. Nucleic Acids Res, 1996, 24(8): 1389-1394. DOI:10.1093/nar/24.8.1389.
- [32] Goto M, Ueda K, Hashimoto T, et al. A formation mechanism for 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine mediated by peroxidized 2'-deoxythymidine[J]. Free Radic Biol Med, 2008, 45(9):1318-1325. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2008.08.003.
- [33] 贾艳慧,刘佳琦,王耘川,等. 白细胞介素 17 的信号转导调控及白细胞介素 17 在脓毒症中作用的研究进展[J]. 中华烧伤杂志, 2021,

- 37(7):675-680.DOI:10.3760/ema.j.cn501120-20200515-00266.
- [34] Kumar P,Swain MM,Pal A.Hyperglycemia-induced inflammation caused down-regulation of 8-oxoG-DNA glycosylase levels in murine macrophages is mediated by oxidative-nitrosative stress-dependent pathways[J].Int J Biochem Cell Biol,2016,73:82-98.DOI:10.1016/j.biocel.2016.02.006.
- [35] Bahar I,Elay G,Başkol G, et al. Increased DNA damage and increased apoptosis and necrosis in patients with severe sepsis and septic shock[J].J Crit Care,2018,43:271-275.DOI:10.1016/j.jcrc.2017.09.035.
- [36] Di Minno A,Turnu L,Porro B,et al.8-Hydroxy-2-deoxyguanosine levels and heart failure: a systematic review and meta-analysis of the literature[J].Nutr Metab Cardiovasc Dis,2017,27(3):201-208. DOI:10.1016/j.numecd.2016.10.009.
- [37] Cao P, Zhang C, Hua DX, et al. Serum 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine predicts severity and prognosis of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J].Lung,2022,200(1):31-39.DOI:10.1007/s00408-021-00507-w.
- [38] Cao LF,Cheng JY,Xu Z,et al.Serum 8-hydroxydeoxyguanosine is a potential indicator for the severity and prognosis in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort study [J]. J Immunol, 2022, 208(2): 321-327. DOI: 10.4049/jimmunol.2100711.
- [39] Lorente L, Martín MM, González-Rivero AF, et al. Association between DNA and RNA oxidative damage and mortality in septic patients[J].J Crit Care,2019,54:94-98.DOI:10.1016/j.jcrc.2019.08.008.

(收稿日期:2021-09-10)

·《Burns & Trauma》好文推荐·

肠道微生物群与脓毒症之间的相互关系

引用格式: Niu M, Chen P. Crosstalk between gut microbiota and sepsis[J/OL]. Burns Trauma, 2021, 9: tkab036[2022-03-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34712743/>. DOI: 10.1093/burnst/tkab036.

脓毒症的有效防治仍然是临床面临的巨大挑战,肠道微生物在脓毒症发病中的作用和意义日益受到关注。南方医科大学基础医学院陈鹏教授团队近期在《Burns & Trauma》发文《Crosstalk between gut microbiota and sepsis》,该文集中阐述了胃肠道生态系统与脓毒症之间的密切联系及相互影响,包括脓毒症可以加重肠道菌群失调,肠道菌群对脓毒症的进展又发挥着重要的调节作用。肠道微生物可以调节宿主的生理稳态,包括免疫系统、肠道屏障功能和疾病易感性等。因此,维持或恢复肠道内的微生态和其代谢产物组成可能是治疗或预防重症疾病的干预目标。基于微生物的粪便菌群移植和益生菌补充的治疗方法,缺乏一定的循证医学证据。该文指出新型微生物的靶向治疗将可能有助于改善脓毒症患者的治疗效果和预后。

刘双庆,编译自《Burns Trauma》,2021,9:tkab036;姚咏明,审校

·读者·作者·编者·

本刊可直接使用英文缩写的常用词汇

已被公知公认的缩略语如 ATP、CT、DNA、HBsAg、Ig、mRNA、PCR、RNA,可不加注释直接使用。对本刊常用的以下词汇,也允许在正文中图表以外处直接使用英文缩写(按首字母排序)。

脱细胞真皮基质(ADM)	重症监护病房(ICU)	动脉血氧分压(PaO ₂)
丙氨酸转氨酶(ALT)	白细胞介素(IL)	磷酸盐缓冲液(PBS)
急性呼吸窘迫综合征(ARDS)	角质形成细胞(KC)	反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)
天冬氨酸转氨酶(AST)	半数致死烧伤面积(LA50)	全身炎症反应综合征(SIRS)
集落形成单位(CFU)	内毒素/脂多糖(LPS)	超氧化物歧化酶(SOD)
细胞外基质(ECM)	丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)	动脉血氧饱和度(SaO ₂)
表皮生长因子(EGF)	最低抑菌浓度(MIC)	体表总面积(TBSA)
酶联免疫吸附测定(ELISA)	多器官功能障碍综合征(MODS)	转化生长因子(TGF)
成纤维细胞(Fb)	多器官功能衰竭(MOF)	辅助性T淋巴细胞(Th)
成纤维细胞生长因子(FGF)	一氧化氮合酶(NOS)	肿瘤坏死因子(TNF)
3-磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH)	负压伤口疗法(NPWT)	血管内皮生长因子(VEGF)
苏木精-伊红(HE)	动脉血二氧化碳分压(PaCO ₂)	负压封闭引流(VSD)

本刊编辑委员会