

论著·临床研究

血浆 presepsin 水平在首发精神分裂症合并感染者中的表达及临床意义*

宋广辉¹, 黄 猛^{1△}, 黄 飞², 栾兴伟¹, 杨佳锦³

(1. 青岛大学附属医院检验科, 山东青岛 266071; 2. 青岛市精神卫生中心精神七科, 山东青岛 266034; 3. 中南大学湘雅二医院检验科, 湖南长沙 410000)

摘 要:目的 探讨血浆可溶性白细胞分化抗原 14 亚型(sCD14-ST, presepsin)对首发精神分裂症伴感染者的诊断价值及临床意义。方法 采用前瞻性研究,选取 2016 年 3 月至 2017 年 3 月青岛市精神卫生中心就诊的首发精神分裂组患者 507 例及首发精神分裂症合并感染患者 85 例,同时选择 67 例体检健康者作为健康对照组,测定各组患者血浆 presepsin 的表达,并分析其与 C 反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)的相关性。ROC 曲线分析血浆 presepsin 鉴别诊断首发精神分裂症合并感染的灵敏度和特异度。结果 首发精神分裂症合并感染组患者血浆 presepsin 中位数(四分位数)水平为 1 536(937, 4 124) pg/mL,明显高于首发精神分裂症组[204(103, 369) pg/mL, $Z=26.814, P<0.05$]和健康对照组[147(59, 312) pg/mL, $Z=39.733, P<0.05$]。首发精神分裂症合并感染组患者血浆 presepsin 水平与 ESR 无相关性($r=0.062, P>0.05$),与 CRP 呈正相关($r=0.531, P<0.05$)。ROC 曲线显示血浆 presepsin 水平对首发精神分裂症合并感染患者的鉴别诊断最佳截断值为 352 pg/mL,曲线下面积为 0.962(95%CI: 0.928~0.983),诊断首发精神分裂症合并感染的灵敏度为 98.82%,特异度为 92.31%,阳性预测值为 91.4%(95%CI: 83.0%~96.5%),阴性预测值为 97.8%(95%CI: 96.2%~98.9%)。结论 血浆 presepsin 可作为鉴别首发精神分裂症合并感染的一个有效指标,能够提高首发精神分裂症合并感染的早期诊断。

关键词:可溶性白细胞分化抗原 14 亚型; 精神分裂症; 感染

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.21.013

中图法分类号:R749.3; R446.6

文章编号:1673-4130(2018)21-2641-04

文献标识码:A

Expression and clinical significance of plasma presepsin level in first-episode schizophrenic patients with bacterial infection*

SONG Guanghui¹, HUANG Meng^{1△}, HUANG Fei², LUAN Xingwei¹, YANG Jiajin³

(1. Department of Clinical Laboratory, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao, Shandong 266071, China; 2. Department of the Seventh Psychiatry, Mental Health Center of Qingdao, Qingdao, Shandong 266034, China; 3. Department of Clinical Laboratory, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan 410000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the diagnostic value and clinical significance of plasma soluble leukocyte differentiation antigen 14 (sCD14-ST, presepsin) in first-episode schizophrenia with bacterial infection. **Methods** Using a prospective study, 507 patients with first-episode schizophrenia and 85 patients with first-episode schizophrenia complicated with infection were selected from Mental Health Center of Qingdao from March 2016 to March 2017. At the same time, 67 healthy people were selected as healthy control group. The expression of presepsin in plasma of each group was measured, and its correlation with C-reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) was analyzed. ROC curve was used to analyze the sensitivity and specificity of plasma presepsin in differential diagnosis of first-episode schizophrenia complicated with infection. **Results** The median plasma presepsin (quartile spacing) in the first-episode schizophrenia with infection group was 1 536 (937, 4 124) pg/mL, which was significantly higher than that in the first-episode schizophrenia group [204 (103, 369) pg/mL, $Z=26.814, P<0.05$] and the healthy control group [147(59, 312) pg/

* 基金项目: 青岛大学附属医院博士启动基金项目(QDFYBSJJ2014058); 青岛大学附属医院青年基金资助项目(QDFYQNJJ2014063)。

作者简介: 宋广辉, 男, 主管技师, 主要从事临床生化检验研究。 △ 通信作者, E-mail: jfjhuangchao@163.com。

本文引用格式: 宋广辉, 黄猛, 黄飞, 等. 血浆 presepsin 水平在首发精神分裂症合并感染者中的表达及临床意义[J]. 国际检验医学杂志,

mL, $Z=39.733, P<0.05$]. There was no correlation between the plasma presepsin level and ESR ($r=0.062, P>0.05$) in the first-episode schizophrenia with infection group, but positive correlation with CRP ($r=0.531, P<0.05$). ROC curve showed that the best cut-off value of plasma presepsin level for differential diagnosis of first-episode schizophrenia with infection was 352 pg/mL, and the area under the curve was 0.962 (95%CI: 0.928–0.983). The sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value were 98.82%, 92.31%, 91.4% (95%CI: 83.0%–96.5%) and 97.8% (95%CI: 96.2%–98.9%) respectively. **Conclusion** Plasma presepsin can be used as an effective index to differentiate the first-episode schizophrenia with infection, and can improve the early diagnosis of the first-episode schizophrenia with infection.

Key words: soluble leukocyte differentiation antigen 14 subtype; schizophrenia; infection

精神分裂症是一种病因不明,常伴有感知、思维、情感及行为等方面障碍为主要临床表现的重型精神疾病,严重影响了患者的社会功能和生活质量^[1-2]。研究表明,病原体感染、中枢神经系统的免疫激活及免疫异常可能在精神分裂症的发病机制中发挥了重要作用,而精神分裂症患者本身的血清 C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、降钙素原(PCT)水平要明显高于健康人,这一血清学的改变与感染相似,临床上难以用这些指标将两者区分^[3-6]。血浆可溶性白细胞分化抗原 14 亚型(sCD14-ST, presepsin)是近年被发现的一种炎症早期诊断的敏感指标^[7-8]。研究证实血浆 presepsin 在炎症的早期诊断和预后评估方面要优于红细胞沉降率(ESR)、CRP、IL-6 及 PCT 等传统的生物学指标^[7-10]。本研究通过分析比较精神分裂症患者及精神分裂症合并感染者血浆 presepsin 表达变化,探讨其在鉴别诊断精神分裂症与精神分裂症合并感染中的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用前瞻性研究,按照临床诊断性试验研究对象的选取原则,选择 2016 年 3 至 2017 年 3 月在青岛市精神卫生中心就诊的 592 例首发未治疗精神分裂症患者,男 228 例,女 364 例。将研究对象分为 2 组,首发精神分裂症组 507 例,年龄为(36.5±8.5)岁,男 193 例,女 314 例;首发精神分裂症合并感染组 85 例,年龄为(38.3±10.1)岁,男 33 例,女 52 例,其中革兰阳性菌感染者 56 例,革兰阴性菌感染者 18 例,混合菌感染者 11 例。体检健康者为健康对照组,有 67 例,年龄为(38.2±10.5)岁,男 25 例,女 42 例。3 组研究对象的年龄、性别构成组间差异无统计学意义($P>0.05$),各组受试者具有良好的可比性。纳入标准:(1)符合《美国精神障碍诊断与统计手册》第 4 版(DSM-IV)精神分裂症的诊断标准;(2)符合阳性与阴性症状量表(PANSS)总分标准的阳性和阴性症状患者;(3)入院就诊时均未进行任何抗精神病药物治疗。排除标准:(1)患有其他精神疾病或神经系统疾病者;(2)妊娠期或哺乳期患者;(3)既往有药物、酒精或其他精神活性物质滥用史;(4)自身免疫性或其他变态反应疾病;(5)内分泌等其他重大疾病。健

康对照组为同时期本院体检证实为表观健康的志愿者;所有研究对象均通过青岛市精神卫生中心伦理委员会的审核批准并知情同意。

1.2 试剂与仪器 诊断为精神分裂症患者在接受治疗前,抽取静脉血 2 mL 于乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K₂)抗凝管中,3 000 r/min 离心 10 min,4 h 内使用 PATHFAST 分析仪(日本三菱化工公司)测定其血浆 presepsin 水平;以 Siemens BN II 系统(德国西门子诊断公司)测定 CRP 水平;采用魏氏法检测,按常规进行操作和结果判定。

1.3 统计学处理 本研究数据采用 SPSS20.0 统计学软件进行分析,Shapiro-wilk 法用于数据的正态性检验;正态分布计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析,后续组间两两比较采用 LSD-*t* 检验;非正态分布的计量资料以中位数及四分位数[M(P_{25}, P_{75})]表示,独立样本比较采用 Mann-Whitney *U* 检验,多组间血 presepsin 水平比较采用 Kruskal-Wallis *H* 检验,后续组间两两比较采用 Bonferroni 检验。抗感染治疗前后血浆 presepsin、CRP 和 ESR 采用 Mann-Whitney *U* 检验。Medcalc 软件制作 ROC 曲线并确定 ROC 曲线下面积(AUC)、最佳截断点、诊断灵敏度和特异度。

2 结果

2.1 各组患者血浆 presepsin、ESR、CRP 的表达变化 与健康对照组相比,首发精神分裂症组、首发精神分裂症合并感染组患者血浆 presepsin、CRP 表达水平明显升高($Z=26.814, 39.733, 21.452, 29.387$, 均 $P<0.05$);且首发精神分裂症合并感染组血浆 presepsin、CRP 水平显著高于首发精神分裂症组($Z=9.167, P<0.01$)。首发精神分裂症组与健康对照组患者 ESR 比较,差异无统计学意义($P>0.05$),结果见表 1。

2.2 不同组别间血浆 presepsin 水平与 ESR、CRP 的相关性 首发精神分裂症组的血浆 presepsin 水平与 ESR、CRP 无相关性($r=0.030, 0.126$, 均 $P>0.05$);首发精神分裂症合并感染组血浆 presepsin 水平与 ESR 也无相关性($r=0.062, P>0.05$),与 CRP 呈正相关($r=0.531, P<0.05$)。

表 1 各组血浆 presepsin、ESR、CRP 的检测
结果[M(P₂₅, P₇₅)]

组别	n	血浆 presepsin (pg/mL)	CRP(mg/L)	ESR(mm/h)
健康对照组	67	147(59,312)	4.08(3.81,5.42)	6(4,8)
首发精神分裂症组	507	204(103,369)	7.09(6.87,12.97)	8(6,11)
首发精神分裂症 合并感染组	85	1 536(937,4 124)	21.53(16.46,81.26)	54(21,93)
H		42.81	51.70	57.12
P		<0.05	<0.05	<0.05

2.3 有效抗感染治疗后首发精神分裂症合并感染组血浆 presepsin、CRP 和 ESR 的表达变化 首发精神分裂症合并感染组患者经过 7~14 d 抗菌药物治疗后,84 例患者有效;抗感染治疗后血浆 presepsin、CRP、ESR 水平明显降低($Z=16.58、13.72、18.65$,均 $P<0.05$),结果见表 2。

表 2 效抗感染治疗首发精神分裂症合并感染组血浆 presepsin、CRP 和 ESR 的检测结果[M(P₂₅, P₇₅)]

时间	n	血浆 presepsin(pg/mL)	CRP (mg/L)	ESR (mm/h)
抗感染前	85	1 536(937,4 124)	21.53(16.46,81.26)	54(21,93)
抗感染后	84	267(189,613)	9.58(6.18,18.55)	13(9,22)
Z		16.58	13.72	2.98
P		<0.05	<0.05	<0.05

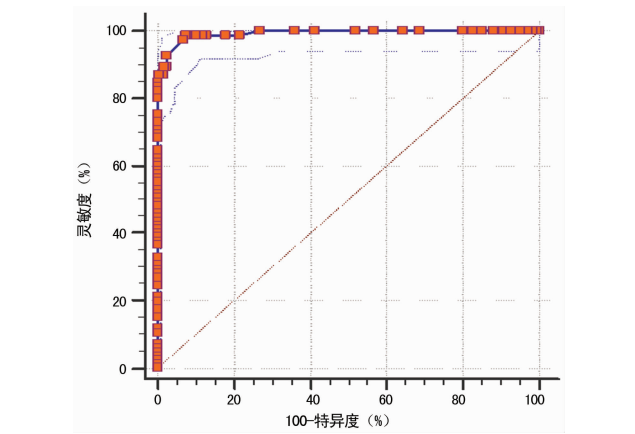


图 1 血浆 presepsin 鉴别首发精神分裂症合并感染的 ROC 曲线图

2.4 血浆 presepsin 对首发精神分裂症合并感染的诊断价值 利用 AUC 大小比较血浆 presepsin 水平对首发精神分裂症合并感染患者的鉴别诊断价值,得出有意义血浆 presepsin 水平的最佳截断点。选择 Youden 指数(灵敏度+特异度最大时)0.911(95% CI:0.852~0.935)的血浆 presepsin 水平 352 pg/mL 作为最佳截断值,AUC 为 0.993(95% CI:0.982~0.998),诊断首发精神分裂症合并感染的灵敏度为 98.82%,特异度为 92.31%,阳性预测值为 91.4%

(95% CI:83.0%~96.5%),阴性预测值为 97.8%(95% CI:96.2%~98.9%),见图 1。

3 讨论

精神分裂症的发病机制至今尚未完全明确。目前的研究显示,免疫功能障碍及炎症反应与精神分裂症密切相关。炎症反应系统和体内多种炎症相关的细胞因子在精神分裂症发病过程中似乎起着重要的作用。众多的研究证据表明,精神分裂症患者免疫系统处于活化状态,其精神病理与调节免疫反应及介导炎症反应的细胞因子水平呈正相关。通过研究一些炎症标记物、急性时相蛋白及促炎性细胞因子等证实,炎症反应和免疫反应可能在精神分裂症中的发病机制已经成为近年来国内外的研究热点。presepsin 即可溶性 CD14 亚型,是 sCD14 在血浆中被组织蛋白酶 D 等蛋白酶切割后剩下的 N 端片段,其相对分子质量约为 13 000^[10],为 2004 年发现的一种新型诊断脓毒血症特异度的生物学标志物。在生理状态下健康人中血浆 presepsin 水平极低,机体细菌感染 2 h 后其表达水平迅速升高^[11-12]。研究表明,血浆 presepsin 对脓毒血症的早期鉴别诊断、预后评估等都要优于传统的炎症标志物如 CRP、IL-6、PCT 等^[4-5,7,9-10]。研究显示精神分裂症患者机体内免疫反应出现异常应答,一些研究学者推测免疫异常反应及炎症反应可能在精神分裂症的发病过程中发挥重要作用,尤其是在炎症过程中发挥重要作用的白细胞介素类物质,其可以诱导 CRP 在炎症急性期显著表达,但目前尚缺少足够的证据支持炎症因子参与了精神分裂症的发病机制。因此,可以通过分析血浆 presepsin 水平,判断首发未服药精神分裂者患者是否存在炎症状态;为进一步探讨炎症状态是否增加了精神分裂症的易感性,本研究检测了首发未服用治疗药物的精神分裂症患者血浆 presepsin 的表达水平,排除了药源性以及其他感染性原因导致血浆 presepsin 的变化,结果显示首发精神分裂症组血浆 presepsin 水平明显高于健康对照组($P<0.05$),提示精神分裂症患者的免疫系统处于激活状态。血浆 presepsin 是细菌等病原体感染后的细胞吞噬作用,而并非单纯的炎症反应。因此,血浆 presepsin 在精神分裂症患者高表达的原因,以及是否与精神分裂症发病存在关联仍需进一步研究。

精神分裂症患者是一个特殊的群体,当患者合并感染,表现为发热、多关节痛、不适及一些炎性标志物,如白细胞计数和分类、ESR 和 CRP 增高。精神分裂症本身炎症状态的存在,以及认知功能损害影响患者对疾病一般的临床症状的表述,导致精神科医生难以及时发现感染性疾病的发生。因此,早期正确鉴别是否合并感染对精神分裂症患者病情评估、抗菌药物使用指导及预后评估具有重要意义。目前,血浆 presepsin 水平与精神分裂症以及患者合并感染的研究尚

未见报道,本研究测定了精神分裂症患者血浆 pre-sepsin 的表达变化,与 CRP、ESR 进行比较,进一步探讨血浆 presepsin 在预测精神分裂症患者发生机制及合并感染中的作用。本研究结果显示,首发精神分裂者合并感染组血浆 presepsin 表达显著高于健康对照组和首发精神分裂症组(均 $P<0.05$);经过 7~14 d 有效抗感染治疗后首发精神分裂症合并感染组患者血浆 presepsin 水平明显降低($P<0.05$),这表明血浆 presepsin 能够有效区分首发精神分裂症合并感染患者。本研究中 ESR、CRP 在首发精神分裂症及合并感染组患者中表达的差异也具有统计学意义(均 $P<0.05$),但由于 ESR、CRP 在炎症、创伤、应激及外科手术等疾病中也会明显升高,且 CRP、ESR 在非特异性和特异性炎症诊断时的灵敏度和特异度跨度比较大,二者不能单独用来鉴别首发精神分裂症患者合并感染发生及感染的严重程度。本研究中以血浆 pre-sepsin 水平 352 pg/mL 为最佳截断点,绘制 ROC 曲线可将首发精神分裂症与合并感染的患者区分出来。研究表明,与 CRP、ESR 等炎性指标相比,血浆 pre-sepsin 具有明显的优势,其在机体感染 2 h 后迅速升高,3 h 以后达高峰,然后逐渐下降,在患者合并感染早期就能作出明确诊断^[11-12]。

本研究进一步探讨血浆 presepsin 在合并感染患者中的作用,发现 57 例合并感染的首发精神分裂症患者的病原学不同,但患者血浆 presepsin 的表达水平并未出现明显差异。presepsin 是 sCD14 的降解产物,其分子结构中存在脂多糖受体,这与革兰阴性菌感染释放的脂肪酶密切相关^[11],而本研究中革兰阴性细菌感染的患者血浆 presepsin 并未明显高于其他病原体感染的患者,说明 presepsin 在体内感染过程中的机制更为复杂,其原因可能是病原体感染时激活组织蛋白酶 D 等,促进 sCD14 在体内降解为 presepsin;另一方面,感染并不是单纯的炎性反应,细菌感染的吞噬作用也会引起血浆 presepsin 的升高。

4 结 论

血浆 presepsin 是一个可以早期鉴别诊断出首发精神分裂患者合并感染非常有价值的炎性标记物。但本研究仍存在一定的局限性,首先,本研究中首发精神分裂者及合并感染患者发病时间及病程对血浆 presepsin 表达可能有一定的影响,未来的研究将在这些方面进一步深入。

参考文献

[1] REICHENBER G. The assessment of neuropsychological

functioning in schizophrenia[J]. *Dialogues Clin Neurosci*, 2010,12(3):383-392.

[2] SEEMAN M V. Identity and schizophrenia: who do I want to be? [J]. *World J Psychiatry*,2017,7(1):1-7.

[3] CRISTIANO V B,VIEIRA SZORTYKA M F,CERESER K M,et al. Postural changes in different stages of schizophrenia is associated with inflammation and pain;a cross-sectional observational study[J]. *Int J Psychiatry Clin Pract*,2017,21(2):104-111.

[4] SZORTYKA M F,CRISTIANO V B,CERESER K M,et al. Physical functional capacity and C-reactive protein in schizophrenia[J]. *Front Psychiatry*,2016,7:131.

[5] LEE E E,HONG SU-ZI,MARTIN A S,et al. Inflammation in schizophrenia: cytokine levels and their relationships to demographic and clinical variables[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*,2017,25(1):50-61.

[6] DE CAMPOS S M,BARBOSA I G,RIBEIRO-SANTOS R,et al. Procalcitonin levels in schizophrenic patients and patients with sepsis[J]. *Schizophr Res*,2015,168(1/2):575-576.

[7] SHIRAKAWA K,NAITOU K,HIROSE J,et al. The new sepsis marker, sCD14-ST, induction mechanism in the rabbit sepsis models[J]. *Critical Care*,2010,14 Suppl 2:S19.

[8] PALMIERE C,MUSSAP M,BARDY D,et al. Diagnostic value of soluble CD14 subtype (sCD14-ST) presepsin for the postmortem diagnosis of sepsis-related fatalities[J]. *Int J Legal Med*,2013,127(4):799-808.

[9] SHOZUSHIMA T,TAKAHASHI G,MATSUMOTO N,et al. Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome[J]. *J Infect Chemother*,2011,17(6):764-769.

[10] 李真玉,赵华杰,赵君,等. 血清 presepsin(sCD14-ST)对脓毒症早期诊断价值及预后意义[J]. *中华急诊医学杂志*,2016,25(7):896-902.

[11] CAIRONI P,MASSON S,SPANUTH E,et al. Compared values of presepsin(sCD14-ST)and procalcitonin as early markers of outcome in severe sepsis an septic shock: a preliminary report from the albumin italia outcomes sepsis(ALBIOS) study[J]. *Crit Care*,2013,17(Suppl 2):S35.

[12] YAEGASHI Y,SHIRAKAWA K,SATO N,et al. Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis[J]. *J Infect Chemother*,2005,11(5):234-238.