

论著·临床研究

吡啶胺 2,3- 双加氧酶作为小儿先天性心脏病术后 全身炎症反应综合征诊断标志物的价值

王欣 李宗琥 温昱鹏 常诚

(天津市儿童医院外科, 天津 300134)

[摘要] **目的** 探讨吡啶胺 2,3- 双加氧酶 (IDO) 作为小儿先天性心脏病 (简称先心病) 体外循环术后全身炎症反应综合征 (SIRS) 早期诊断标志物的价值。**方法** 选取 2012 年 5 月至 2016 年 1 月行体外循环手术的先心病患儿 90 例, 按照术后是否发生 SIRS 分为 SIRS 组 ($n=43$) 和对照组 (未发生 SIRS, $n=47$)。收集患儿术前、术中、术后不同时间点外周血, 测定并比较两组血清 IDO、白细胞介素-6 (IL-6)、C-反应蛋白 (CRP) 浓度。利用 ROC 曲线分析各指标的诊断效能。**结果** SIRS 组血清 CRP 水平在术后 72 h, IL-6 水平在转机中及术后 72 h 高于对照组; 血清 IDO 水平在术后 24 h 及 72 h 高于对照组。IDO 在术后 24 h 对 SIRS 有诊断意义, 其 ROC 曲线下面积为 0.793, 特异性为 100%, 敏感性为 58.14%。CRP、IL-6 及 IDO 在术后 72 h 对 SIRS 均有诊断意义, 其中 IDO 诊断效能最高, 其 ROC 曲线下面积为 0.927, 特异性为 95.74%, 敏感性为 76.74%。**结论** 小儿先心病术后 IL-6、CRP 及 IDO 对诊断 SIRS 均有一定意义, 其中 IDO 诊断效能最高, 可更早、更准确预测小儿先心病术后 SIRS 的发生。

[中国当代儿科杂志, 2018, 20(1): 28-31]

[关键词] 吡啶胺 2,3- 双加氧酶; 全身炎症反应综合征; 先天性心脏病; 体外循环; 儿童

Value of indoleamine 2,3-dioxygenase in diagnosis of systemic inflammatory response syndrome after cardiopulmonary bypass in children with congenital heart disease

WANG Xin, LI Zong-Xiao, WEN Yu-Peng, CHANG Cheng. Department of Pediatric Surgery, Tianjin Children's Hospital, Tianjin 300134, China (Chang C, Email: 13502185827@163.com)

Abstract: Objective To study the value of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) in the early diagnosis of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) after cardiopulmonary bypass in children with congenital heart disease. **Methods** A total of 90 children with congenital heart disease who underwent cardiopulmonary bypass surgery between May 2012 and January 2016 were enrolled. According to the presence or absence of SIRS after surgery, they were divided into SIRS group ($n=43$) and control group ($n=47$). Peripheral blood samples were collected before surgery, during surgery, and after surgery. Serum levels of IDO, C-reactive protein (CRP), and interleukin-6 (IL-6) were measured and compared between the two groups. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate their diagnostic efficiency. **Results** Compared with the control group, the SIRS group had higher serum CRP levels at 72 hours after surgery, higher IL-6 levels during surgery and at 72 hours after surgery, and higher IDO levels at 24 and 72 hours after surgery. IDO had a certain value in the diagnosis of SIRS at 24 hours after surgery with an area under the ROC curve (AUC) of 0.793, a specificity of 100%, and a sensitivity of 58.14%. CRP, IL-6, and IDO had a certain value in the diagnosis of SIRS at 72 hours after surgery. IDO had the highest diagnostic efficiency with an AUC of 0.927, a specificity of 95.74%, and a sensitivity of 76.74% at 72 hours after surgery. **Conclusions** IL-6, CRP, and IDO have a certain value in the diagnosis of SIRS after surgery for congenital heart disease, and IDO has a higher diagnostic efficiency. IDO can predict the development of SIRS in children after surgery for congenital heart disease earlier.

[Chin J Contemp Pediatr, 2018, 20(1): 28-31]

Key words: Indoleamine 2,3-dioxygenase; Systemic inflammatory response syndrome; Congenital heart disease; Cardiopulmonary bypass; Child

[收稿日期] 2017-07-14; [接受日期] 2017-09-16

[基金项目] 国家自然科学基金 (81600073); 天津市卫生局科技基金 (2015KY12, 2014KZ127)。

[作者简介] 王欣, 女, 硕士, 主治医师。

[通信作者] 常诚, 男, 主任医师。

小儿全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)常出现在心脏手术或体外循环及手术的双重打击之后,其特征与成人不同,2005 年国际小儿脓毒症共识会议对其做出了独立的描述,包括体温或白细胞的异常、呼吸频率及心率的异常^[1]。炎症反应可能会进一步损害到肺、心肌、肾脏、肝脏、肠和大脑等器官的功能,最终导致多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)^[2]。因此,尽早对 SIRS 作出诊断并及时给予治疗对降低患儿心脏术后并发症、改善预后至关重要^[3]。目前,针对小儿 SIRS 早期诊断标志物的研究较少^[4],常借鉴白细胞介素-6(IL-6)、C-反应蛋白(CRP)等相关指标的检测协助诊断,以至诊断不及时,且缺乏敏感性和特异性^[5-6]。目前有研究显示,吡哆胺 2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)在炎症反应及免疫过程中扮演重要角色,敏感性强,特异性好^[7]。然而其是否可以作为小儿

心脏术后 SIRS 的早期诊断标记物尚无报道。本研究探讨 IDO 在小儿心脏术后的表达及其作为术后 SIRS 早期诊断标记物的可能性,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2012 年 5 月至 2016 年 1 月在我院行心脏手术的 90 例先天性心脏病(简称先心病)患儿为研究对象。患儿中位年龄 60 个月(范围:8~135 个月)。其中男性 41 例,女性 49 例;体重 20.3 kg(范围 7.1~29.1 kg)。90 例患儿中,房间隔缺损 31 例,室间隔缺损 45 例,房室间隔缺损 14 例。根据 SIRS 诊断标准^[8]及患儿术后是否发生 SIRS 分为两组:SIRS 组(43 例)和对照组(47 例)。对照组为同期与 SIRS 组年龄、体重、性别、心功能等相似的手术患儿但未发生 SIRS 者。两组患儿一般资料见表 1。

表 1 两组患儿的一般资料

组别	n	中位年龄 (月)	性别(例)	体重(kg) [P ₅₀ (P ₂₅ , P ₇₅)]	先心病类型(例)		
			男/女		ASD	VSD	AVSD
对照组	47	59	23/24	20.2(7.3, 30.5)	18	20	9
SIRS 组	43	64	18/25	20.1(7.1, 30.5)	13	25	5
$\chi^2(Z)$ 值		(-0.085)	0.453	(-0.113)		2.332	
P 值		0.953	0.501	0.910		0.312	

注:[ASD] 房间隔缺损;[VSD] 室间隔缺损;[AVSD] 房室间隔缺损。

病例纳入及排除标准:纳入心功能 I ~ II 级(NYHA 标准),且术前常规检查均无异常及手术禁忌的患儿;SIRS 诊断符合国际小儿脓毒症共识标准^[8];排除术前感染及血清 CRP 升高的患儿。本研究经我院伦理委员会批准,患儿家属均知情同意。

1.2 标本收集及指标检测

采集麻醉前、转机中(转机后 15~30 min 内)、术后 24 h、术后 72 h 4 个时间点的外周血标本。取外周血 5 mL,促凝管保存。血液标本采集后 30 min 内,离心 10 min(3000 r/min),分离血清,收集于冷冻管内,-70℃保存。采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定 IDO、IL-6 浓度(上海酶联 ELISA 试剂盒)。采用全自动生化分析仪测定 CRP 浓度。

1.3 统计学分析

数据结果采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。正态分布的计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两独立样本 *t* 检验;偏态分布的计量资料用中位数和四分位数间距[P₅₀(P₂₅, P₇₅)]表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。绘制 ROC 曲线,计算曲线下面积(AUC),评估血浆 IDO 作为诊断标记物的特异性和敏感性。组间 AUC 的比较采用 *Z* 检验。*P* < 0.05 示有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 CRP、IL-6 及 IDO 的比较

SIRS 组血清 CRP 水平在术后 72 h 明显高于对照组(表 2);SIRS 组血清 IL-6 水平在转机中

及术后 72 h 均明显高于对照组（表 3）；SIRS 组血清 IDO 在术后 24 h 及 72 h 的表达明显高于对照组（表 4）。

表 2 SIRS 组和对照组 CRP 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$, mg/L)

组别	n	麻醉前	转机中	术后 24 h	术后 72 h
对照组	47	4.3 ± 1.2	4.1 ± 1.7	74.7 ± 14.9	82.3 ± 24.0
SIRS 组	43	4.3 ± 1.3	4.8 ± 1.6	77.9 ± 16.0	104.3 ± 28.0
t 值		0.203	-0.537	-0.949	-3.938
P 值		0.839	0.593	0.344	<0.001

表 3 SIRS 组和对照组 IL-6 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)

组别	n	麻醉前	转机中	术后 24 h	术后 72 h
对照组	47	8.3 ± 3.2	9.9 ± 2.9	59.5 ± 12.3	164.7 ± 39.3
SIRS 组	43	8.7 ± 2.9	7.9 ± 1.6	63.4 ± 10.0	188.1 ± 34.2
t 值		-0.596	4.052	-1.638	2.875
P 值		0.555	<0.001	0.108	0.006

表 4 SIRS 组和对照组 IDO 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$, U/L)

组别	n	麻醉前	转机中	术后 24 h	术后 72 h
对照组	47	13.1 ± 2.7	31.3 ± 6.1	83.0 ± 24.6	124.7 ± 30.8
SIRS 组	43	13.0 ± 2.6	32.2 ± 5.0	116.2 ± 32.3	209.5 ± 38.3
t 值		0.199	-0.683	-5.379	-10.308
P 值		0.842	0.500	<0.001	<0.001

2.2 CRP、IL-6 及 IDO 在不同时间点诊断 SIRS 的 ROC 曲线

CRP、IL-6 及 IDO 在不同时间点对 SIRS 的诊断效能不相同，其中 IDO 在术后 24 h 即显现出对 SIRS 的诊断优势（表 5、图 1A）；在术后 72 h，3 种指标对 SIRS 诊断效能均有提高，其中 IDO 诊断价值最高（表 6、图 1B）。

表 5 术后 24 h CRP、IL-6 及 IDO 诊断效能的比较

指标	最佳阈值	曲线下面积	特异性 (%)	敏感性 (%)	Youden 指数	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)	阳性似然比	阴性似然比
CRP	65.2 mg/L	0.574	46.81	76.74	0.236	56.92	68.73	1.44	0.50
IL-6	63.6 ng/L	0.606	70.21	51.16	0.214	61.14	61.10	1.72	0.70
IDO	128.5 U/L	0.793 ^a	100	58.14	0.581	100	72.28	-	0.04

注：a 示与 CRP 及 IL-6 比较， $P < 0.05$ 。

表 6 术后 72 h CRP、IL-6 及 IDO 诊断效能的比较

指标	最佳阈值	曲线下面积	特异性 (%)	敏感性 (%)	Youden 指数	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)	阳性似然比	阴性似然比
CRP	69.1 mg/L	0.728	40.43	97.67	0.381	60.02	95.05	1.64	0.06
IL-6	139.2 ng/L	0.685	48.94	93.02	0.420	62.50	88.41	1.82	0.14
IDO	199.8 U/L	0.927 ^a	95.74	76.74	0.725	94.23	81.78	18.01	0.24

注：a 示与 CRP 及 IL-6 比较， $P < 0.05$ 。

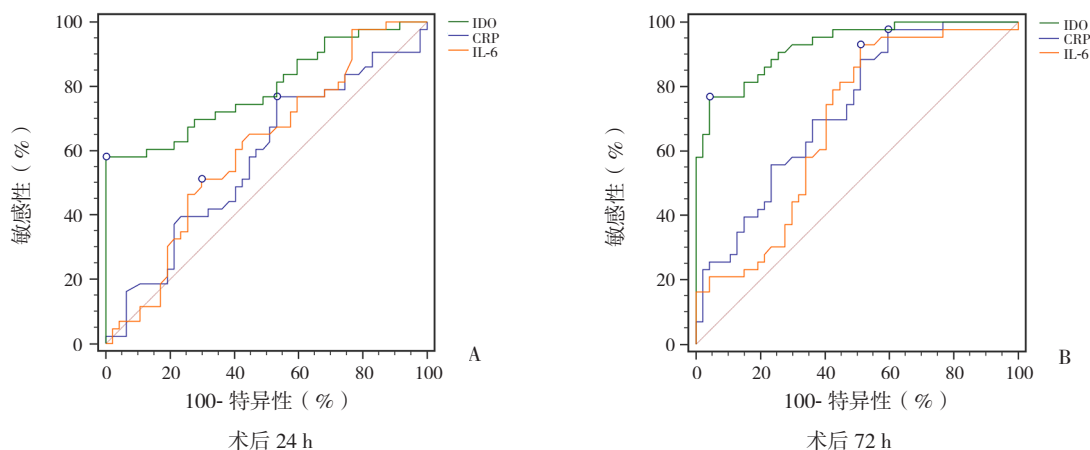


图 1 术后 24 h 及 72 h CRP、IDO、IL-6 对 SIRS 诊断的 ROC 曲线

3 讨论

SIRS 是小儿心脏术后最常见, 且对患儿预后影响最大的并发症, 其发生率约为 8.9%~22.4%^[4,9]。患者发生 SIRS 后如果得不到及时诊治, 往往会引起肺、心肌、肾、肝、小肠和脑等器官损害, 增加患儿的病死率和住院时间^[2]。目前, 国内外对小儿心脏术后 SIRS 的临床特点和诊断指标的研究较少^[10]。一项回顾性研究显示, 小儿心脏术后 SIRS 多发生在术后 72 h, 与多种危险因素相关, 特别是与体外循环时间和血浆使用量呈正相关^[1]。而术后 CRP、IL-6 等炎症指标的增高往往预示着 SIRS 的发生, 但是其敏感性和特异性差异较大, 难以作为 SIRS 早期诊断的标志物^[11]。目前, 心脏术后 SIRS 的发病机制尚不清楚, 可能涉及手术损伤、体外循环刺激及缺血再灌注损伤等导致炎症细胞的激活, 炎症介质的释放, 形成“瀑布效应”, 使得炎症介质数量不断增加, 炎症反应不断扩大, 损伤组织细胞, 形成 SIRS^[12]。因此, 若能早期诊断 SIRS, 早期干预, 阻断炎症因子大量释放, 将 SIRS 控制在轻症阶段, 势必可以减轻心脏术后严重并发症 MODS 的发生, 改善预后。

IDO 可以催化色氨酸代谢为犬尿氨酸, 从而影响着细胞功能, 其在移植免疫、炎症反应方面发挥着重要的作用, 在炎症或感染的过程中, 其表达活性也会明显增高^[7]。本研究中, SIRS 组 IDO 表达水平于术后 24 h 开始高于对照组, 同时其作为诊断指标, 其 ROC 曲线下面积为 0.793, Youden 指数 0.581, 均明显高于 IL-6 和 CRP。在术后 72 h, CRP、IL-6 及 IDO 在两组间的表达均有统计学意义, 且均有一定的诊断效能, 但 IDO 特异性和敏感性最高, 表现出了更高的诊断价值。由此可见, IDO 作为小儿心脏术后 SIRS 的早期诊断指标敏感性更高。在术后 24 h, IDO 对诊断 SIRS 的最佳阈值为 128.5 U/L, 随后持续升高, 术后 72 h 最佳阈值为 199.8 U/L, 这两个时间点的诊断效能均高于 IL-6 和 CRP, 提示持续检测 IDO 有望更早判断 SIRS 的发生。

本研究作为前期探索性试验, 纳入的病例数较少, 有些结果结论可能会有偏倚, 且本研究为

单中心研究, 缺乏地域差异, 没有人种差别, 但本研究为探讨 IDO 作为小儿先心病体外循环术后 SIRS 早期诊断标记物的可能性打下了一定基础。在未来的研究中, 我们将进一步加大样本量, 联合其他多种细胞因子进行研究, 以进一步提高其诊断特异性及敏感性。

[参 考 文 献]

- [1] Boehne M, Sasse M, Karch A, et al. Systemic inflammatory response syndrome after pediatric congenital heart surgery: Incidence, risk factors, and clinical outcome[J]. J Card Surg, 2017, 32(2): 116-125.
- [2] Durandy Y. Minimizing systemic inflammation during cardiopulmonary bypass in the pediatric population[J]. Artif Organs, 2014, 38(1): 11-18.
- [3] Träger KK, Fritzler D, Fischer G, et al. Treatment of post-cardiopulmonary bypass SIRS by hemoadsorption: a case series[J]. Int J Artif Organs, 2016, 39(3): 141-146.
- [4] Güvener M, Korun O, Demirtürk OS. Risk factors for systemic inflammatory response after congenital cardiac surgery[J]. J Card Surg, 2015, 30(1): 92-96.
- [5] Giannoudis PV, Harwood PJ, Loughenbury P, et al. Correlation between IL-6 levels and the systemic inflammatory response score: can an IL-6 cutoff predict a SIRS state?[J]. J Trauma, 2008, 65(3): 646-652.
- [6] Anderson IB, Sudhakar S, Keenan CR, et al. The elusive SIRS diagnosis[J]. J Gen Intern Med, 2013, 28(3): 470-474.
- [7] Munn DH, Mellor AL. IDO in the tumor microenvironment: inflammation, counter-regulation, and tolerance[J]. Trends Immunol, 2016, 37(3): 193-207.
- [8] Goldstein B, Giroir B, Randolph A, et al. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics[J]. Pediatr Crit Care Med, 2005, 6(1): 2-8.
- [9] Soares LC, Ribas D, Spring R, et al. Clinical profile of systemic inflammatory response after pediatric cardiac surgery with cardiopulmonary bypass[J]. Arq Bras Cardiol, 2010, 94(1): 127-133.
- [10] Balk RA. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS): where did it come from and is it still relevant today?[J]. Virulence, 2014, 5(1): 20-26.
- [11] Allan CK, Newburger JW, McGrath E, et al. The relationship between inflammatory activation and clinical outcome after infant cardiopulmonary bypass[J]. Anesth Analg, 2010, 111(5): 1244-1251.
- [12] Punjabi PP, Taylor KM. The science and practice of cardiopulmonary bypass: From cross circulation to ECMO and SIRS[J]. Glob Cardiol Sci Pract, 2013(3): 249-260.

(本文编辑: 邓芳明)