



## 前蛋白转化酶枯草溶菌素9作为评价食管病变内镜下黏膜下剥离术后患者感染状况的新标志物

邹燕婷, 宁柳心, 马丽黎, 蔡瑜, 张顺财, 徐蓓莉

引用本文:

邹燕婷, 宁柳心, 马丽黎, 蔡瑜, 张顺财, 徐蓓莉. 前蛋白转化酶枯草溶菌素9作为评价食管病变内镜下黏膜下剥离术后患者感染状况的新标志物[J]. 中国临床医学, 2022, 29(3): 431-436.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20220016>

### 您可能感兴趣的其他文章

#### Articles you may be interested in

#### PCSK9对急性胰腺炎局部并发症及不良预后事件的预测价值

Predictive value of PCSK9 for local complications and clinical prognosis in acute pancreatitis

中国临床医学. 2019, 26(3): 413-419 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20190152>

#### PCSK9抑制剂在冠状动脉粥样硬化性心脏病治疗中的研究进展

Research progress of PCSK9 inhibitors in coronary atherosclerotic heart disease

中国临床医学. 2021, 28(3): 523-529 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20210202>

#### 胃癌非根治性ESD切除对追加腹腔镜胃癌根治术围手术期并发症的影响

Effect of non-curative ESD on perioperative complications after additional laparoscopy for early gastric cancer

中国临床医学. 2022, 29(1): 47-52 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20212198>

#### 血清炎症标志物连续监测联合序贯器官衰竭评分对肺部感染所致脓毒症患者预后的评估价值

Evaluation of the prognosis of pneumonia induced sepsis by continuous detection of serum inflammatory markers combined with sequential organ failure assessment score

中国临床医学. 2021, 28(3): 364-369 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20202056>

#### 术中输注复方氨基酸对胃癌根治术患者苏醒质量的影响

Effect of intra-operative amino acid infusion on recovery quality in patients undergoing open radical gastrectomy

中国临床医学. 2022, 29(1): 69-73 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20210570>

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20220016

· 短篇论著 ·

## 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 作为评价食管病变内镜下黏膜下剥离术后患者感染状况的新标志物



邹燕婷<sup>1</sup>, 宁柳心<sup>1</sup>, 马丽黎<sup>2</sup>, 蔡瑜<sup>1</sup>, 张顺财<sup>1</sup>, 徐蓓莉<sup>1\*</sup>

1. 复旦大学附属中山医院消化科, 上海 200032

2. 复旦大学附属中山医院内镜中心, 上海 200032

**引用本文** 邹燕婷, 宁柳心, 马丽黎, 等. 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 作为评价食管病变内镜下黏膜下剥离术后患者感染状况的新标志物 [J]. 中国临床医学, 2022, 29(3): 431-436. ZOU Y T, NING L X, MA L L, et al. Serum proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 as a new marker in evaluating the infectious status of patients after endoscopic submucosal dissection for esophageal neoplasm[J]. Chinese Journal of Clinical Medicine, 2022, 29(3): 431-436.

**[摘要]** **目的** 探讨前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 作为食管病变内镜下黏膜下剥离术 (endoscopic submucosal dissection, ESD) 术后早期感染预测指标的价值。**方法** 纳入 2017 年 3 月至 2017 年 10 月复旦大学附属中山医院收治的 65 例浅表肿物行食管 ESD 患者。术后监测患者体温, 定义体温  $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$  为 ESD 后发热, 对体温  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  的患者进行血培养。同时检测患者血液中的 PCSK9、脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 和其他标志物如白细胞计数 (white blood cell, WBC)、C-反应蛋白 (C-reaction protein, CRP) 和白介素 6 (interleukin 6, IL-6) 等。**结果** 37 例患者出现发热, 其中 12 例患者接受血培养, 其中 1 例显示阳性结果。血 PCSK9、LPS、WBC、CRP 和 IL-6 均在发热组增加; 与  $37.5^{\circ}\text{C} \leq \text{体温} < 38^{\circ}\text{C}$  的患者相比, 在体温  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  的患者中, 只有 PCSK9 和 IL-6 显著增加。体温  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  的患者 PCSK9 平均水平为  $(355.29 \pm 56.17)$  ng/mL, 而  $37.5^{\circ}\text{C} \leq \text{体温} < 38^{\circ}\text{C}$  患者的平均 PCSK9 水平为  $(304.19 \pm 60.91)$  ng/mL ( $P=0.020$ )。在体温  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  的患者中, 血 PCSK9 和 LPS 水平正相关 ( $r=0.720, P=0.011$ )。**结论** PCSK9 可作为食管 ESD 患者术后感染的早期敏感生物标志物。

**[关键词]** 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9; 内镜下黏膜下剥离术; 食管病变; 感染

**[中图分类号]** R 571 **[文献标志码]** A

### Serum proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 as a new marker in evaluating the infectious status of patients after endoscopic submucosal dissection for esophageal neoplasm

ZOU Yan-ting<sup>1</sup>, NING Liu-xin<sup>1</sup>, MA Li-li<sup>2</sup>, CAI Yu<sup>1</sup>, ZHANG Shun-cai<sup>1</sup>, XU Bei-li<sup>1\*</sup>

1. Department of Gastroenterology & Hepatology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

2. Endoscopy Center, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

**[Abstract]** **Objective** To explore the value of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) as a predictor of early infectious status after endoscopic submucosal dissection (ESD) for esophageal neoplasm. **Methods** A total of 65 patients who had undergone esophageal ESD for superficial neoplasm in Zhongshan Hospital, Fudan University from March to October 2017 were enrolled. Their body temperature (BT) was monitored and post-ESD fever was defined as  $\text{BT} \geq 37.5^{\circ}\text{C}$ . Blood culture was taken in the patients who had  $\text{BT} \geq 38^{\circ}\text{C}$ . An investigation was made of PCSK9, lipopolysaccharide (LPS) and other markers such as white blood cell (WBC), C-reaction protein (CRP) and interleukin-6 (IL-6). **Results** It was found that 37/65 patients developed a fever, and 12/37 received blood culture, with one showing a positive result. Serum PCSK9, LPS, WBC, CRP and IL-6 all increased in the fever cohort; however, only PCSK9 and IL-6 increased significantly in those who had  $\text{BT} \geq 38^{\circ}\text{C}$  when compared with those who had  $37.5^{\circ}\text{C} \leq \text{BT} < 38^{\circ}\text{C}$ . The mean levels of PCSK9 were  $(355.29 \pm 56.17)$  ng/mL in the patients of  $\text{BT} \geq 38^{\circ}\text{C}$ , versus  $(304.19 \pm 60.91)$

**[收稿日期]** 2022-01-04 **[接受日期]** 2022-04-05

**[基金项目]** 国家自然科学基金 (82000575), 上海市科学技术委员会科研计划项目 (19ZR1409400). Supported by National Natural Science Foundation of China (82000575), Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (19ZR1409400).

**[作者简介]** 邹燕婷, 博士, 住院医师. E-mail: zou.yanting@zs-hospital.sh.cn

\*通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-64041990, E-mail: xu.beili@zs-hospital.sh.cn

ng/mL in the patients of  $37.5^{\circ}\text{C} \leq \text{BT} < 38^{\circ}\text{C}$  ( $P=0.020$ ). A positive correlation plus a linear regression relationship was observed between the levels of serum PCSK9 and LPS in those who had  $\text{BT} \geq 38^{\circ}\text{C}$  ( $r=0.720$ ;  $P=0.011$ ). **Conclusions** PCSK9 could serve as an early and sensitive biomarker in detecting the infectious status of a patient during the perioperative period of esophageal ESD.

**[Key Words]** proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; endoscopic submucosal dissection; esophageal neoplasm; infectious

内镜下黏膜下剥离术 (endoscopic submucosal dissection, ESD) 是一种微创手术, 住院时间短, 广泛应用于胃肠道浅表肿瘤性病变。然而, 由于手术过程中缺损的黏膜暴露于胃肠道菌群中, 可能会出现菌血症和 (或) 内毒素血症。发热可能是手术感染的第 1 个临床症状。美国胃肠内镜协会 (ASGE) 建议 ESD 手术期间不需常规使用抗生素预防感染, 因为菌血症发生较少且一般持续时间较短<sup>[1]</sup>。尽管菌血症的发生率较低, 但这种情况可能会引发感染性心内膜炎等严重感染, 导致严重后果。因此, 依靠血清标志物及早发现细菌感染并评估其严重程度是极其重要的。

在目前的研究<sup>[2-4]</sup>中, 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 被证明是感染期间先天性免疫应答的关键调节因子, PCSK9 在感染性休克中被证实快速上调。在肠源性内毒素血症肝硬化大鼠中, 肝脏 PCSK9 表达明显增加<sup>[5]</sup>。在盲肠结扎穿刺诱导的脓毒症小鼠中, PCSK9 过表达也会加剧 IL-6 的产生<sup>[3]</sup>。因食管具有壁薄、易出血、靠近重要器官和动脉的特征, 食管 ESD 比胃和结直肠病变更困难, 风险更大, 术后感染状态的监测非常重要。本研究旨在评估 PCSK9 对食管 ESD 后早期感染和感染严重程度的预测价值。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017 年 3 月 1 日至 2017 年 10 月 30 日在复旦大学附属中山医院被诊断为食管浅表病变并接受 ESD 治疗的 65 例患者。排除标准: (1) 在过去 7 d 内以任何理由使用抗生素; (2) 在 ESD 手术期间出现任何其他感染迹象; (3) 患有慢性非传染性炎症性疾病, 如自身免疫性疾病、炎症性肠病; (4) 在 ESD 前 1 d 体温高于  $37^{\circ}\text{C}$ ; (5) 出现内镜下治疗引起的并发症, 如穿孔或大

出血等; (6) 患有高脂血症。本研究通过复旦大学附属中山医院伦理委员会批准 (Y2016-156)。

ESD 的手术指征: 食管的高级别上皮内瘤变或超声内镜证实侵入深度仅限于食管黏膜层的肿瘤, 且由 CT 证实无淋巴结或远处转移。

1.2 ESD 手术过程 在病灶外缘 5 mm 处进行电凝标记 (APC300, ERBE), 向黏膜下组织注射少量生理盐水、肾上腺素、靛胭脂 (10 : 1 : 5) 配制的液体, 以抬起病变。使用钩刀 (KD-620LR, 奥林巴斯) 或绝缘头刀 (KD-611L, IT2, 奥林巴斯) 进行黏膜切开及黏膜下剥离, 同时使用凝固器 (FD-410LR, 奥林巴斯) 止血。

1.3 围手术期管理 住院期间监测感染性和出血性并发症。在围手术期, 如果没有观察到感染的临床迹象, 则不使用预防性抗生素。ESD 后评估手术时间、伤口大小和体温。计算从电凝标记到创面凝固完成的时间。将切除的标本放置于软木板上平整拉开, 用大头针固定, 取标本最大的长度和宽度计算伤口区域。如果同时切除  $\geq 2$  个病灶, 则将其总数作为一个区域处理。

所有患者 ESD 后每日监测体温, 达到  $37.5^{\circ}\text{C}$  及以上为发热标准, 体温  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  时进行血培养。术前及术后第 1 天上午检测外周血白细胞计数 (white blood cell, WBC)、中性粒细胞计数、C-反应蛋白 (CRP)、血沉 (erythrocyte sedimentation rate, ESR)、IL-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 等促炎因子及血清脂多糖、PCSK9 水平, 评估炎症反应, 并同时检测肝肾功能等。如果患者术后第 2 天没有胸痛、呼吸困难等症状, 则开始流质饮食。

1.4 血培养 当体温达到  $38^{\circ}\text{C}$  时, 抽取 2 套静脉血行需氧菌、厌氧菌及真菌培养以评估感染情况。血液样本在  $35^{\circ}\text{C}$  下培养 3 d, 如果有细菌生长, 则行微生物鉴定及抗生素敏感试验。

1.5 ELISA 检测血清 LPS 和 PCSK9 采集血液样本置于含有促凝剂的采血管中, 30 min 内 1 000 r/min 离心 15 min, 收取上层血清保存于 -80℃。根据说明书, 使用 ELISA 分别测定血清 LPS (武汉华美) 和 PCSK9 (R&D systems DPC900) 水平。

1.6 统计学处理 采用 SPSS 23.0 或 GraphPad Prism 6.0 进行统计分析。数据以  $\bar{x} \pm s$  或  $M (P_{25}, P_{75})$  进行汇总。组间差异根据数据分布情况通过 Student's *t* 检验、配对样本 *t* 检验、单因素方差分析、秩和检验确定。采用 Pearson 相关系数评估血清 PCSK9 与 LPS 水平的关系。检验水准 ( $\alpha$ ) 为 0.05。

## 2 结果

2.1 一般资料分析 结果 (表 1) 显示: 共纳入患者 65 例, 中位年龄为 57 岁, 53.85% 为男性。围手术期患者肝肾功能无明显改变。所有靶病灶均进行完整切除, 侧切缘和基底缘均未发现肿瘤浸润。病理诊断为高级别上皮内瘤变、鳞状细胞癌或腺癌, 局限于 SM1 (<200  $\mu\text{m}$ )。中位手术时间为 47.0 (36.0, 59.5) min, 平均切除病灶面积为 (9.23  $\pm$  4.65)  $\text{cm}^2$ 。

ESD 后第 1 天出现发热者 37 例, 体温达 38℃ 者 12 例, 其中 1 例最高体温达 39℃, 血培养脆弱拟杆菌阳性, 对常用抗生素敏感, 且该患者术后

PCSK9 水平最高。WBC 最高  $24.15 \times 10^9/\text{L}$ 、中性粒细胞计数最高  $21 \times 10^9/\text{L}$ 、血清 PCSK9 最高水平 461.67 ng/mL、IL-6 最高水平为 86.3 pg/mL。体温 37.5~37.9℃ 的患者根据症状、化验结果等确定是否给予抗生素治疗, 12 例体温达到 38℃ 的患者均给予抗生素治疗, 所有发热患者体温均在 2 d 内恢复正常。

表 1 所有患者的一般资料分析

指标	结果
年龄/岁	57(53, 61)
性别 $n(\%)$	
男	35(53.85)
女	30(46.15)
创面大小/ $\text{cm}^2$	9.23 $\pm$ 4.65
手术时间/min	47.0(36.0, 59.5)
病理类型 $n(\%)$	
高级别上皮内瘤变	32(49.23)
鳞状细胞癌	30(46.15)
腺癌	3(4.62)
术后最高体温 $n(\%)$	
<37.5℃	28(43.08)
37.5~37.9℃	25(38.46)
$\geq 38^\circ\text{C}$	12(18.46)
血培养阳性 $n(\%)$	1(1.54)

2.2 ESD 前后炎症相关指标的比较 结果 (表 2) 显示: 术后 WBC、中性粒细胞计数、CRP、IL-6 均较 ESD 前明显升高。而 ESR、TNF- $\alpha$  无明显差异。

表 2 ESD 前后炎症相关指标的比较

指标	ESD 前	ESD 后	<i>P</i> 值
白细胞计数/ $(\times 10^9 \cdot \text{L}^{-1})$	6.19 $\pm$ 1.26	11.04 $\pm$ 3.26	<0.001
中性粒细胞计数/ $(\times 10^9 \cdot \text{L}^{-1})$	3.97 $\pm$ 1.02	9.15 $\pm$ 3.04	<0.001
C-反应蛋白/ $(\text{mg} \cdot \text{L}^{-1})$	1.20 (0.55, 2.10)	8.80 (3.10, 14.65)	<0.001
白介素 6/ $(\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1})$	1.0 (1.0, 2.4)	8.6 (4.9, 27.1)	<0.001
血沉/ $(\text{mm} \cdot \text{h}^{-1})$	9.0 (6.0, 16.0)	11.0 (5.5, 18.5)	0.059
肿瘤坏死因子 $\alpha$ / $(\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1})$	5.30 (4.60, 6.25)	5.70 (4.20, 6.55)	0.757

2.3 ESD 后血清 LPS 和 PCSK9 水平升高 进一步检测 ESD 前后第 1 天的血清 LPS 和 PCSK9 水平 (图 1) 发现, 术后患者血清 LPS 水平明显升高 [(233.69  $\pm$  43.79) pg/mL vs (269.29  $\pm$  52.11) pg/mL,  $P < 0.001$ ]。同时 PCSK9 水平也明显升高 [(230.97  $\pm$  37.14) ng/mL vs (301.24  $\pm$  60.92) ng/mL,  $P < 0.001$ ]。

2.4 与体温相关的炎症标志物的分层分析 为

明确炎症标志物与体温升高的相关性, 将患者按术后体温高低分组后进行比较, 结果 (表 3) 发现: 与体温 <37.5℃ 组相比, 体温  $\geq 37.5^\circ\text{C}$  组术后的 WBC、中性粒细胞计数、CRP、IL-6、LPS、PCSK9 水平明显更高。

结果 (表 4、图 2) 显示: 12 例体温  $\geq 38^\circ\text{C}$  的患者均进行血培养, 最终只有 1 例阳性 (PCSK9 461.67 ng/mL、IL-6 6.0 pg/mL、LPS 340.00 pg/mL)。

为明确感染情况,将发热队列分为  $37.5^{\circ}\text{C} \leq \text{体温} < 38^{\circ}\text{C}$  组和  $\text{体温} \geq 38^{\circ}\text{C}$  组。 $\text{体温} \geq 38^{\circ}\text{C}$  组 WBC、中性粒细胞计数均高于  $37.5^{\circ}\text{C} \leq \text{体温} < 38^{\circ}\text{C}$  组,但差异无统计学意义,而血清 PCSK9 和 IL-6 升高 ( $P < 0.05$ )。 $\text{体温} \geq 38^{\circ}\text{C}$  组 PCSK9、IL-6 的均值和中位数分别为 ( $355.29 \pm 56.17$ )  $\text{ng/mL}$ 、 $31.8$  ( $13.3, 45.6$ )  $\text{pg/mL}$ ,  $37.5^{\circ}\text{C} \leq \text{体温} < 38^{\circ}\text{C}$  组为 ( $304.19 \pm 60.91$ )  $\text{ng/mL}$ 、 $10.2$  ( $5.0, 16.4$ )  $\text{pg/mL}$  ( $P = 0.020$ ,  $P = 0.017$ )。

2.5  $\text{体温} \geq 38^{\circ}\text{C}$  患者血清 PCSK9 与 LPS 正相关 结果 (图 3) 显示:对于  $\text{体温} \geq 38^{\circ}\text{C}$  患者,ESD 术后血清 PCSK9 与 LPS 水平的相关系数为  $0.720$  ( $P = 0.011$ )。

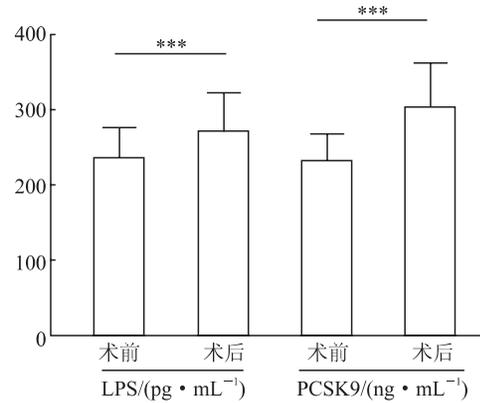


图 1 ESD 前后患者血清 LPS 和 PCSK9 水平的变化  
LPS:脂多糖,PCSK9:前蛋白转化酶枯草溶菌素 9;  
\*\*\* $P < 0.001$ 。

表 3 不同体温组炎症标记水平的比较

指标	体温 $< 37.5^{\circ}\text{C}$ 组 ( $n = 28$ )	体温 $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ 组 ( $n = 37$ )	$P$ 值
白细胞计数/ $(\times 10^9 \cdot \text{L}^{-1})$	$10.00 \pm 2.79$	$11.83 \pm 3.40$	0.024
中性粒细胞计数/ $(\times 10^9 \cdot \text{L}^{-1})$	$8.18 \pm 2.44$	$9.89 \pm 3.24$	0.022
CRP/ $(\text{mg} \cdot \text{L}^{-1})$	$4.45$ (1.95, 9.83)	$11.00$ (5.10, 16.35)	0.019
IL-6/ $(\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1})$	$5.7$ (3.2, 9.8)	$12.0$ (6.1, 34.7)	0.015
LPS/ $(\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1})$	$251.53 \pm 55.03$	$282.73 \pm 46.10$	0.016
PCSK9/ $(\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1})$	$275.44 \pm 47.08$	$320.76 \pm 63.45$	0.002

CRP:C-反应蛋白;IL-6:白介素 6;LPS:脂多糖;PCSK9:前蛋白转化酶枯草溶菌素 9。

表 4 发热组炎症标记物的分层分析

指标	$37.5^{\circ}\text{C} \leq \text{体温} < 38^{\circ}\text{C}$ 组 ( $n = 25$ )	体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 组 ( $n = 12$ )	$P$ 值
白细胞计数/ $(\times 10^9 \cdot \text{L}^{-1})$	$11.39 \pm 3.40$	$12.75 \pm 3.34$	0.259
中性粒细胞计数/ $(\times 10^9 \cdot \text{L}^{-1})$	$9.33 \pm 3.22$	$11.05 \pm 3.07$	0.133
CRP/ $(\text{mg} \cdot \text{L}^{-1})$	$10.25$ (4.80, 15.85)	$14.65$ (9.43, 23.68)	0.380
LPS/ $(\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1})$	$286.99 \pm 46.94$	$273.86 \pm 44.94$	0.425
PCSK9/ $(\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1})$	$304.19 \pm 60.91$	$355.29 \pm 56.17$	0.020
IL-6/ $(\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1})$	$10.2$ (5.0, 16.4)	$31.8$ (13.3, 45.6)	0.017

CRP:C-反应蛋白;LPS:脂多糖;PCSK9:前蛋白转化酶枯草溶菌素 9;IL-6:白介素 6。

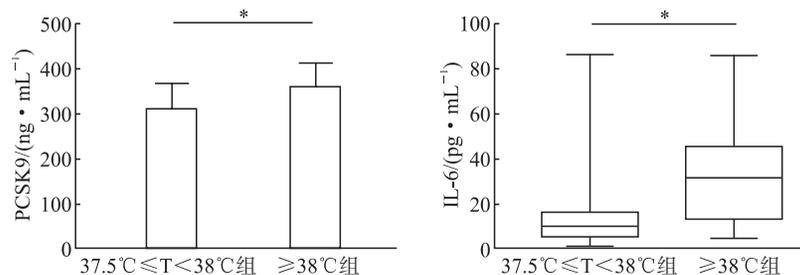


图 2  $37.5^{\circ}\text{C} \leq \text{体温} < 38^{\circ}\text{C}$  组与  $\text{体温} \geq 38^{\circ}\text{C}$  组患者术后血清 PCSK9 和 IL-6 水平  
PCSK9:前蛋白转化酶枯草溶菌素 9;IL-6:白介素 6;T:体温; \* $P < 0.05$ 。

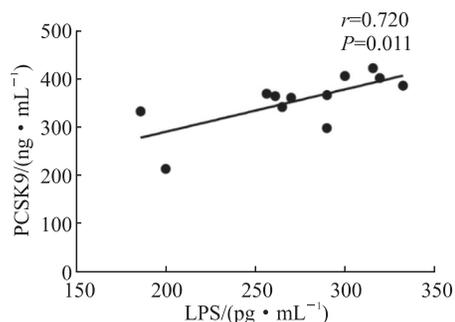


图3 体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 患者ESD术后血清PCSK9与LPS水平的相关性

LPS:脂多糖;PCSK9:前蛋白转化酶枯草溶菌素9。

### 3 讨论

本研究率先探讨血清PCSK9水平在检测ESD后早期感染的价值。根据ASGE指南<sup>[6]</sup>,在食管扩张、静脉曲张硬化治疗、内镜下逆行胰胆管造影术和超声内镜引导下细针穿刺活检中,提倡适当预防性使用抗生素,其他内镜下黏膜切除术或ESD不需要常规的围手术期抗生素预防。术后菌血症的发生率很低,食管近1%<sup>[7]</sup>、胃2%~4%<sup>[8-9]</sup>、结直肠0~2.5%<sup>[10-11]</sup>,而术后内毒素血症可能与炎症反应有关<sup>[9]</sup>。ESD手术后出现不同程度的发热,临床医生很难确定是否由感染引起。由于血培养所需时间较长且阳性率较低,炎症标志物如CRP、ESR和降钙素原被广泛应用。然而,其局限性在一定程度上仍然存在。CRP在许多非感染性疾病中也有升高<sup>[12]</sup>;而ESR半衰期长,在评估慢性炎症方便作用较大<sup>[13]</sup>;降钙素原广泛用于评估全身性感染,特别是败血症,但其在局部感染的评估方面可能作用较为有限<sup>[14]</sup>。因此,需要一种新的生物标志物来帮助识别是否存在ESD术后感染及其严重程度。

PCSK9是一种丝氨酸蛋白酶,可通过低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR)抑制循环中内源性脂质清除以调节高胆固醇血症<sup>[15]</sup>。LDLR可结合病原菌脂质,如革兰阴性细菌的脂多糖<sup>[16]</sup>和真菌的磷脂甘露聚糖<sup>[17]</sup>,将其从血液中清除。PCSK9在分泌进入循环之前主要在肝细胞中产生<sup>[18]</sup>,在小肠、肾脏和大脑中也有少量产生<sup>[19]</sup>。PCSK9在冠心病等动脉粥样硬化

疾病的发病中发挥重要作用<sup>[20]</sup>,此外,PCSK9在感染中也发挥一定作用。感染特别是内毒素引起的感染,可上调PCSK9的产生。PCSK9过表达可导致肝细胞LDLR降低,从而降低肝脏对病原体脂质(包括LPS)的清除率<sup>[21]</sup>。肝脏解毒功能的丧失加速了全身细菌传播,导致多器官衰竭和组织炎症,因此,PCSK9可能成为一种新的识别体内感染状态的生物标志物。

本研究发现ESD前后WBC、中性粒细胞计数、CRP、IL-6、LPS和PCSK9水平存在显著差异,均在术后明显升高。这可能与ESD引起多种不同程度的炎症反应相关。同时,术后ESR和TNF- $\alpha$ 并没有明显的升高,这可能是由于这些标志物不能反映较早期的炎症水平。

为了确定PCSK9与ESD术后感染的关系,本研究按体温区间分层分析了血清PCSK9和LPS浓度发现,65例患者中发热37例,体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 者12例。与体温 $< 37.5^{\circ}\text{C}$ 组相比,发热组血清LPS、PCSK9和IL-6水平显著升高。因此内毒素血症可能是发热的主要原因。而在体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 和 $37.5^{\circ}\text{C} \leq \text{体温} < 38^{\circ}\text{C}$ 2组中,LPS浓度无显著差异,这可能与本研究样本量不够充足有关。与LPS不同的是,血清PCSK9的水平与体温的升高保持同步。

本研究中血培养阳性患者PCSK9水平最高,提示PCSK9的快速变化可能是菌血症的可靠指标。IL-6是一种主要由巨噬细胞在识别病原体相关分子模式后迅速产生的细胞因子,表现出的变化趋势与血清PCSK9相同。在盲肠结扎穿孔术诱导的脓毒症小鼠中,血清IL-6在脓毒症早期增加,并随着穿孔修复而下降,并与PCSK9的过表达相关<sup>[22]</sup>。虽然本研究中没有发现PCSK9和IL-6之间的显著相关性,但PCSK9在早期感染中升高似乎仍然具有一定的意义。

此外,鉴于体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 组中LPS和PCSK9的平均浓度较高,进一步检测这2个指标是否存在相关性,发现其相关系数为0.720( $P=0.011$ )。因此,体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 时,PCSK9与LPS水平密切相关,这可能与细菌感染的刺激和PCSK9的增加抑制其降解有关。由于本研究样本中体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 的患者

数量有限,后续需要扩样本量进行进一步研究,以验证目前的研究结果,从而明确不同感染的严重程度 PCSK9 水平的阈值。

综上所述,本研究扩展了 PCSK9 对 ESD 后早期感染的预测作用。循环 PCSK9 水平在严重感染(如败血症)时显著升高。食管 ESD 相关内毒素血症可能与炎症反应密切相关;PCSK9 有潜力成为检测 ESD 围手术期感染状态的敏感和早期诊断标志物。

**利益冲突:** 所有作者声明不存在利益冲突。

### 参考文献

- [1] KHASHAB MA, CHITHADI K V, ACOSTA R D, et al. Antibiotic prophylaxis for gi endoscopy[J]. *Gastrointest Endosc*, 2015, 81(1): 81-89.
- [2] WALLEY K R, THAIN K R, RUSSELL J A, et al. Pcsk9 is a critical regulator of the innate immune response and septic shock outcome[J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(258): 258ra143.
- [3] DWIVEDI D J, GRIN P M, KHAN M, et al. Differential expression of pcsk9 modulates infection, inflammation, and coagulation in a murine model of sepsis[J]. *Shock*, 2016, 46(6): 672-680.
- [4] BOYD J H, FJELL C D, RUSSELL J A, et al. Increased plasma pcsk9 levels are associated with reduced endotoxin clearance and the development of acute organ failures during sepsis[J]. *J Innate Immun*, 2016, 8(2): 211-220.
- [5] CAI Y, LU D, ZOU Y, et al. Curcumin protects against intestinal origin endotoxemia in rat liver cirrhosis by targeting pcsk9[J]. *J Food Sci*, 2017, 82(3): 772-780.
- [6] CALDERWOOD A H, DAY L W, MUTHUSAMY V R, et al. ASGE guideline for infection control during GI endoscopy[J]. *Gastrointest Endosc*, 2018, 87(5): 1167-1179.
- [7] KAWATA N, TANAKA M, KAKUSHIMA N, et al. The low incidence of bacteremia after esophageal endoscopic submucosal dissection (ESD) obviates the need for prophylactic antibiotics in esophageal ESD[J]. *Surg Endosc*, 2016, 30(11): 5084-5090.
- [8] LI G, ZENG S, CHEN Y, et al. Bacteremia after endoscopic submucosal excavation for treating the gastric muscular layer tumors [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2015, 2015: 306938.
- [9] KATO M, KAISE M, OBATA T, et al. Bacteremia and endotoxemia after endoscopic submucosal dissection for gastric neoplasia: pilot study [J]. *Gastric Cancer*, 2012, 15(1): 15-20.
- [10] IZUMI K, OSADA T, SAKAMOTO N, et al. Frequent occurrence of fever in patients who have undergone endoscopic submucosal dissection for colorectal tumor, but bacteremia is not a significant cause [J]. *Surg Endosc*, 2014, 28(10): 2899-2904.
- [11] MIN B H, CHANG D K, KIM D U, et al. Low frequency of bacteremia after an endoscopic resection for large colorectal tumors in spite of extensive submucosal exposure [J]. *Gastrointest Endosc*, 2008, 68(1): 105-110.
- [12] MARKOZANNES G, KOUTSIOUNPA C, CIVIDINI S, et al. Global assessment of C-reactive protein and health-related outcomes: an umbrella review of evidence from observational studies and mendelian randomization studies [J]. *Eur J Epidemiol*, 2021, 36(1): 11-36.
- [13] BRAY C, BELL L N, LIANG H, et al. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein measurements and their relevance in clinical medicine [J]. *WJM*, 2016, 115(6): 317-321.
- [14] HAMADE B, HUANG D T. Procalcitonin: where are we now? [J]. *Crit Care Clin*, 2020, 36(1): 23-40.
- [15] SEIDAH N G, ABIFADEL M, PROST S, et al. The proprotein convertases in hypercholesterolemia and cardiovascular diseases: emphasis on proprotein convertase subtilisin/kexin 9 [J]. *Pharmacol Rev*, 2017, 69(1): 33-52.
- [16] TOPCHIY E, CIRSTEAN M, KONG H J, et al. Lipopolysaccharide is cleared from the circulation by hepatocytes via the low density lipoprotein receptor [J]. *Plos One*, 2016, 11(5): e155030.
- [17] KHADEMI F, MOMTAZI-BOROJENI A A, REINER Z, et al. Pcsk9 and infection: a potentially useful or dangerous association? [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(4): 2920-2927.
- [18] ZAID A, ROUBTSOVA A, ESSALMANI R, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (pcsk9): hepatocyte-specific low-density lipoprotein receptor degradation and critical role in mouse liver regeneration [J]. *Hepatology*, 2008, 48(2): 646-654.
- [19] CUI C J, LI S, LI J J. PCSK9 and its modulation [J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 440: 79-86.
- [20] KATZMANN J L, GOUNI-BERTHOLD I, LAUFS U. Pcsk9 inhibition: insights from clinical trials and future prospects [J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 595819.
- [21] ALVI S S, ANSARI I A, AHMAD M K, et al. Lycopene amends LPS induced oxidative stress and hypertriglyceridemia via modulating PCSK-9 expression and Apo-c III mediated lipoprotein lipase activity [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 96: 1082-1093.
- [22] DWIVEDI D J, GRIN P M, KHAN M, et al. Differential expression of PCSK9 modulates infection, inflammation, and coagulation in a murine model of sepsis [J]. *Shock*, 2016, 46(6): 672-680.