Dải Phân Bố Kích Thước Bạch Cầu Mono: Chỉ Số Mới Của Sepsis-2 Và Sepsis-3 Ở Bệnh Nhân Cấp Cứu Có Nguy Cơ Cao

Elliott D. Crouser, MD[1]; Joseph E. Parrillo, MD[2]; Christopher W. Seymour, MD[3]; Derek C. Angus, MD, MPH[3]; Keri Bicking, PharmD2; Vincent G. Esguerra, MD[1]; Octavia M. Peck-Palmer, PhD[4]; Robert T. Magari, PhD[5]; Mark W. Julian, MS[1]; Jennifer M. Kleven, MD[2]; Paarth J. Raj, DO[2]; Gabrielle Procopio, PharmD[2]; Diana Careaga, BS[5]; Liliana Tejidor, PhD[5]

[1]Khoa hô hấp, chăm sóc y tế cấp cứu và giấc ngủ, khoa nội, Trung tâm y tế Wexner thuộc Đại học bang Ohio, Columbus, OH.
[2]Bệnh viện Tim Mạch, Trung tâm Y tế Đại học Hackensack, Hackensack, NJ.
[3]Trung tâm CRISMA, Khoa Y học Chăm sóc cấp cứu, Đại học Y khoa Pittsburgh, PA.
[4]Khoa Bệnh học, Đại học Y khoa Pittsburgh, PA
[5]Beckman Coulter, Inc., Miami, FL
Nội dung số bổ sung có sẵn cho bài viết này. Các trích dẫn URL trực tiếp xuất hiện trong văn bản in và được cung cấp trong các phiên bản HTML và PDF của bài viết này trên trang web của tạp chí (http://journals.lww.com/ccmjournal). Được hỗ trợ, một phần, bởi một khoản trợ cấp từ Beckman Coulter.

Drs.Crouser, Parrillo, Bicking, Peck-Palmer, Julian Julian, Kleven, các viện nghiên cứu Raj, và Procopio, nhận được tài trợ từ Beckman Coulter. Viện nghiên cứu của Dr.Crouser nhận được tài trợ từ Quỹ Nghiên cứu Sarcoidosis và Viện Y tế Quốc gia (NIH), nhận tài trợ từ Atyr Pharmaceutica (tư vấn), và cho biết rằng ông đã thiết kế thử nghiệm phối hợp với Beckman Coulter. Dr.Parrillo nhận được tài trợ từ Viện Tim, Phổi và Máu Quốc gia - Mạng lưới Suy tim NIH, phí tư vấn cho một số công việc được thực hiện và Asahi-Kasei America (tư vấn). Viện nghiên cứu của Dr.Seymour của chúng tôi đã nhận được tài trợ từ NIH và nhận được hỗ trợ cho nghiên cứu bài viết từ NIH. Drs.Seymour, Angus và Esguerra đã nhận được tài trợ từ Beckman Coulter. Tiến sĩ. Dr.Esguerra đã được ghi nhận cho người thuyết trình vì đã trình bày dữ liệu liên quan đến nghiên cứu thí điểm cho khán giả quốc tế tại Brussels và Hồng Kông. Viện nghiên cứu Dr.Peck-Palmer nhận được tài trợ từ Roche Diagnostics. Dr.Magari cho biết anh và cộng sự của mình là nhân viên của Beckman Coulter. Tiến sĩ. Careaga và Tejidor cho biết họ là nhân viên của Beckman Coulter.

Để biết thông tin liên quan đến bài viết này, E-mail: elliott.crouser@osumc.edu.

Bản quyền © 2019 Các tác giả. Được xuất bản bởi Wolters Kluwer Health,Inc. thay mặt Hiệp hội Y học Chăm sóc Quan trọng và Wolters Kluwer Health, Inc. Đây là một bài viết truy cập mở được phân phối theo các điều khoản của Giấy phép Creative Commons Ghi công-Không Thương mại-Không phái sinh 4.0 (CCBY-NC-ND), nơi được phép tải xuống và chia sẻ tác phẩm miễn là nó được trích dẫn chính xác. Tác phẩm không thể được thay đổi trong bất kỳ cách nào hoặc được sử dụng thương mại mà không có sự cho phép của tạp chí.

Mục tiêu: hầu hết các bệnh nhân nhiễm khuẩn ban đầu gặp phải ở khoa cấp cứu, nơi mà việc chẩn đoán nhiễm trùng huyết thường bị trì hoãn, một phần là do thiếu các dấu ấn sinh học có hiệu quả trong việc chẩn đoán. Nghiên cứu này đánh giá khả năng chẩn đoán chính xác của chỉ số dải phân bố kích thước bạch cầu mono trong máu ngoại vi đơn thuần và kết với số lượng WBC cho việc chẩn đoán nhiễm trùng huyết sớm ở khoa cấp cứu.

Thiết kế nghiên cứu: một nghiên cứu mù, quan sát, tiến cứu được hội đồng xét duyệt phê chuẩn và được thực hiện trong khoảng thời gian từ tháng 4/2017 đến tháng 1/2018.

Sắp xếp: Đối tượng được ghi danh từ các khoa cấp cứu tại ba trung tâm của Hoa Kỳ.

Bệnh nhân: người trưởng thành, tuổi từ 18-39, có kết quả công thức máu được thực hiện tại khoa cấp cứu và những người này nhập viện ít nhất 12h. Tổng số 2212 bệnh nhân được sàng lọc trong đó có 2158 đối tượng được ghi danh và phân loại theo tiêu chí nhiễm trùng huyết-2 (Sepsis-2), trong đó gồm nhóm chứng (n = 1088), nhóm có hội chứng phản ứng viêm toàn thân (n = 441),

nhiễm trùng (n = 244) và nhiễm trùng huyết (n = 385) và phân loại theo tiêu chí nhiễm trùng huyết-3 (Sepsis-3), nhóm chứng (n = 1529), nhiễm trùng (n = 386) và nhiễm trùng huyết (n = 243).

Các phép đo và kết quả chính: Dải phân bố kích thước bạch cầu mono lớn hơn 20.0 U phân biệt nhiễm trùng huyết từ tất cả các tình trạng khác dựa trên các tiêu chí của Sepsis-2 (diện tích dưới đường cong 0.79; 95% CI 0.76 – 0.82) hoặc Sepsis-3 (diện tích dưới đường cong 0.73; 95% CI 0.69 – 0.76). Các giá trị tiên đoán âm cho kết quả dải phân bố kích thước bạch cầu mono nhỏ hơn hoặc bằng 20 U đối với Sepsis-2 và Sepsis-3 lần lượt là 93% và 94%. Dải phân bố kích thước bạch cầu mono lớn hơn 20.0 U kết hợp với số lượng WBC bất thường giúp cải thiện hơn nữa trong việc phát hiện dựa trên tiêu chí Sepsis-2 (diện tích dưới đường cong 0.85; 95% CI 0.83 – 0.88) và như được phản ánh bởi tỉ số khả dĩ và phân tích giá trị gia tăng. WBC bình thường và dải phân bố kích thước bạch cầu mono suy ra xác suất nhiễm trùng huyết thấp hơn sáu lần.

Kết luận: Giá trị dải phân bố kích thước bạch cầu mono lớn hơn 20.0 U có hiệu quả để phát hiện nhiễm trùng huyết, dựa trên tiêu chí Sepsis-2 và Sepsis-3, trong giai đoạn cấp cứu ban đầu. Cùng với WBC, dải phân bố kích thước bạch cầu mono được dự đoán thêm để tăng cường ra các quyết định y khoa trong quá trình quản lý nhiễm trùng huyết sớm ở khoa cấp cứu (Crit Care Med 2019; 47:1018–1025).

Từ khóa: dấu ấn sinh học; phát hiện; chẩn đoán; đánh giá suy đa tạng; hội chứng đáp ứng viêm hệ thống; đếm số lượng bạch cầu.

Nhiễm trùng huyết là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong tại bệnh viện và là gánh nặng tài chính lớn đối với các hệ thống chăm sóc sức khỏe trên toàn thế giới (1-3). Các can thiệp y tế ban đầu cho phần lớn bệnh nhân nhiễm trùng huyết xảy ra ở khoa cấp cứu (ED) (4). Sự chậm trễ trong việc chẩn đoán và điều trị nhiễm trùng huyết là rất phổ biến trong môi trường chăm sóc cấp cứu do thiếu phương tiện phát hiện.

Sự chậm trễ về thời gian trong quá trình can thiệp nhiễm trùng huyết ở giai đoạn sớm nhất của bệnh có sự tương quan mạnh với kết quả lâm sàng bất lợi và chi phí y tế cao hơn (5-8). Do đó những quy trình và dấu ấn sinh học mới được đề xuất để tăng cường phát hiện sớm nhiễm trùng huyết trong khoa cấp cứu (9). Đáng tiếc rằng các dấu ấn sinh học hiện tại có nhiều hạn chế trong việc phát hiện nhiễm trùng huyết sớm do chúng không thể phân biệt chính xác nhiễm trùng huyết với các tình trạng phổ biến khác gặp phải trong khoa cấp cứu (9,11).

Do nhiễm trùng tiến triển ở mức độ nghiêm trọng, dấu hiệu lâm sàng của đáp ứng miễn dịch của cơ thể trở nên rõ ràng, chẳng hạn như sốt, nhịp tim nhanh, nhịp tim nhanh và tăng số lượng WBC, gọi chung là hội chứng đáp ứng viêm toàn thân (SIRS). Trong quá trình chuyển sang nhiễm trùng huyết, bạch cầu cũng tăng kích thước (12, 13). Một nghiên cứu khả thi được thực hiện lại tại một trung tâm nghiên cứu đơn lẻ cho thấy những thay đổi cấp tính về kích thước bạch cầu đơn nhân, được gọi là dải phân bố kích thước bạch cầu mono (MDW), có thể phân biệt tốt nhất nhiễm trùng huyết (ví dụ, so với thay đổi thể tích bạch cầu trung tính) với các bệnh cấp tính khác trong ED và đề xuất thêm rằng sử dụng kết hợp của MDW và WBC để phát hiện nhiễm trùng huyết sớm là vượt trội so với MDW hoặc WBC đơn lẻ(14). Dựa trên những kết quả sơ bộ đáng khích lệ này được phát triển thêm trong một nghiên cứu thử nghiệm thứ hai đã thiết lập giá trị ngưỡng MDW tối ưu cho nhiễm trùng huyết (xem Bổ sung kỹ thuật số, Nội dung số bổ sung 1, http://links.lww.com/CCM/E574), chúng tôi tìm kiếm để đánh giá ứng dụng của MDW đơn lẻ và

kết hợp với WBC để phát hiện nhiễm trùng huyết sớm trong ED trong một thử nghiệm lâm sàng đa diện lớn.

PHƯƠNG PHÁP

Ghi danh bệnh nhân

Nghiên cứu này, được đăng ký với ClinicalTrials.gov (NCT03145428) và được chấp thuận bởi Hội đồng xét duyệt phương Tây (Western Institutional Review Board) (mã quy trình C03747; Puyallup, WA), trong đó có sự đồng thuận, nghiên cứu tiến cứu mù, được thực hiện tại 3 trung tâm bao gồm Trung tâm y tế đại học Hackensack (Hackensack, NJ), Trung tâm y tế Wexner đại học bang Ohio (Columbus, OH), và Trung tâm Y tế Đại học Pittsburgh Bệnh viện Shadyside (Pittsburgh, PA). Đối tượng tham gia nghiên cứu là người trưởng thành, tuổi từ 18-89, có đánh giá công thức máu khi nhập viện vào khoa cấp cứu. Tiêu chí loại trừ bao gồm: mẫu máu không đầy đủ (ví dụ: được phân tích> 2 giờ sau khi thu thập), chuyển khoa ED trong vòng 12 giờ, bị chuyển khỏi ED trong vòng 12 giờ (nghĩa là dữ liệu không đầy đủ cho phân loại nhiễm trùng huyết), tù nhân và đã ghi danh nghiên cứu trước đó. Dựa trên một thử nghiệm khả thi có thiết kế tương tự (14), chúng tôi ước tính rằng cần tối thiểu 250 bệnh nhân nhiễm trùng huyết cho độ nhạy mục tiêu là 75% với giới hạn thấp hơn của 95% two-sided CI 2 phía là 65% và 90% (15). Tổng số đối tượng ED được chọn phụ thuộc vào tỷ lệ nhiễm trùng huyết trong thử nghiệm.

Xác định số lượng tế bào bạch cầu

Tất cả các mẫu máu được phân tích trên máy phân tích UniCel DxH 800 (Beckman Coulter, Inc., Brea, CA) với phần mềm Phiên bản 3.0 trong vòng 2 giờ sau khi lấy mẫu. Thiết bị này đo số lượng tế bào cụ thể và phân loại tế bào trong một nhóm các tế bào (Hình. 1, Bổ sung kỹ thuật số Nội dung 2, http://links.lww.com/CCM/E575; chú thích, Nội dung số Bổ sung 1, http://links.lww.com/CCM/E574).

Xác nhận giá trị ngưỡng MDW để phát hiện nhiễm trùng huyết

Giá trị ngưỡng MDW tối ưu để phát hiện nhiễm trùng huyết (nghĩa là> 20.0U) trước đây đã được thiết lập trong một nghiên cứu thí điểm độc lập được thực hiện tại các địa điểm nói trên với 505 đối tượng (không ai trong số đó được đưa vào nghiên cứu hiện tại), trong đó 67 người mắc theo tiêu chuẩn Sepsis-2. Thông tin chi tiết hơn liên quan đến nhân khẩu học nghiên cứu thí điểm và phân lớp Sepsis-2 và Sepsis-3 được cung cấp trong **Bảng 1** (Nội dung số bổ sung 3, http://links.lww.com/CCM/E576), **Bảng 2** (Nội dung số bổ sung 4, http://links.lww.com/CCM/E577) và **Bảng 3** (Nội dung số bổ sung 5, http://links.lww.com/CCM/E578). MDW lớn hơn 20.0 cho thấy độ nhạy và độ đặc hiệu tối ưu cho Sepsis-2 và Sepsis-3 (**Bảng 4**, Bổ sung nội dung số 6, http://links.lww.com/CCM/E579 và **Bảng 5**, Nội dung số bổ sung 7, http://links.lww.com/CCM/
E580) và diện tích dưới đường cong (AUC) (**Hình 2**, Nội dung số bổ sung 8, http://links.lww.com/CCM/E581/CCM/E574 và **Hình 3**, Nội dung số bổ sung 9, http://links.lww.com/CCM/E582-legend, Nội dung số bổ sung 1, http://links.lww.com/CCM/E574) . Lưu ý rằng nghiên cứu thí điểm này khác với nghiên cứu khả thi nói trên (14) và nghiên cứu hiện tại. Cụ thể, không có đối tượng nghiên cứu thí điểm nào được đưa vào nghiên cứu hiện tại.

Tổng hợp dữ liệu

Truy cập hồ sơ bệnh án bị hạn chế cho người trung gian độc lập, người nhập thông tin lâm sàng theo một số ẩn danh phù hợp với chính sách lưu trữ dữ liệu và phân tích do Institutional Review Board đã được phê duyệt, sao cho các thành viên của nhóm nghiên cứu không xác định được danh tính của các đối tượng nghiên cứu. Một điều phối viên của hệ thống trung gian làm việc trong nghiên cứu này (**Hình 4**, Nội dung số bổ sung 10, http://links.lww.com/CCM/E583; legend, Nội dung số bổ sung 1, http://links.lww.com/CCM/E574).

Phân loại lâm sàng của các bệnh nhân khoa cấp cứu (ED)

Các đối tượng nghiên cứu được phân loại dựa trên các tiêu chí của Sepsis-2 (16), chẳng hạn như không SIRS (nghĩa là không hoặc một tiêu chí SIRS [tiêu chí SIRS như sau: WBC > 12.000 hoặc <4.000 hoặc > 10% bạch cầu đũa; mạch > 90; nhịp thở > 20; và nhiệt độ < 96,8°F hoặc > 100,4°F]) và không bị nhiễm trùng, có SIRS (>= tiêu chuẩn 2 SIRS), nhiễm trùng huyết (nhiễm trùng cộng với SIRS) (bao gồm nhiễm trùng huyết [không có suy nội tạng], nhiễm trùng huyết nghiêm trọng [nhiễm trùng huyết với một hoặc nhiều suy tạng] và sốc nhiễm trùng [nhiễm trùng huyết với tụt huyết áp dai dẳng]), và nhiễm trùng nhưng không có nhiễm trùng huyết (ví dụ, không hoặc một tiêu chí SIRS), và dựa trên tiêu chí Sepsis-3 (17), dưới dạng kiểm soát, nhiễm trùng và nhiễm trùng huyết (dựa trên tiêu chí Đánh giá suy tạng tuần tự SOFA (điểm SOFA hoặc SOFA [**Bảng 6**, Nội dung số bổ sung 11, http://links.lww.com/CCM/E584])]). Sự hiện diện của nhiễm trùng được xác định dựa trên đánh giá biểu đồ hồi cứu của các xét nghiệm được thực hiện và dữ liệu lâm sàng có sẵn trong vòng 12 giờ đầu tiên của khi nhập khoa cấp cứu. Nếu không có chỉ định nào cho nhiễm trùng được bắt đầu trong vòng 12 giờ, bệnh nhân được phân loại là người không bị nhiễm bệnh bởi nhóm đánh giá. Kết quả xét nghiệm được trích xuất từ các hồ sơ 7-10 ngày sau đó, bao gồm nuôi cấy, xét nghiệm phân tử (ví dụ: phản ứng chuỗi polymerase và kháng nguyên), hình ảnh liên quan và bệnh lý mô (kết quả xét nghiệm, đặc biệt là nuôi cấy, thường được báo cáo vài ngày sau khi nhập viện). Để xác nhận nhiễm trùng huyết hiện diện khi nhập viện, các tiêu chí nhiễm trùng huyết phải được đáp ứng trong vòng 12 giờ kể từ khi có kết quả CBC ban đầu ở những bệnh nhân nghi ngờ nhiễm trùng (do được bắt đầu bằng cách bắt đầu chẩn đoán nhiễm trùng) và phân loại lâm sàng thích hợp đã được kiểm chứng từ dữ liệu hồ sơ y tế điện tử được trích xuất bởi ít nhất hai nhà điều tra độc lập tại mỗi địa điểm. Sự bất hòa được phân xử bởi một bác sĩ độc lập thứ ba.

Phương pháp thống kê

Thống kê mô tả chung và biểu đồ hộp được tính cho các biến quần thể tế bào. Khả năng chẩn đoán được đánh giá theo AUC, độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương (PPV) và giá trị tiên đoán âm (NPV) cùng với 95% độ tin cậy. Thống kê điểm số được dùng để tính toán CI cho độ nhạy, độ đặc hiệu, PPV, NPV.

Ba cách tiếp cận độc lập được sử dụng để chứng minh giá trị gia tăng của MDW so với riêng WBC: 1) sự khác biệt nằm ở diện tích dưới đường cong (AUC): được tính toán bằng mô hình hồi quy đơn biến với WBC và hồi quy hai biến với cả WBC và MDW, giống như dự đoán, sử dụng trạng thái nhiễm trùng huyết như một đáp ứng. So sánh AUC cùng với CI của chúng được tính toán theo mô tả của DeLong và cộng sự (18); 2) Phân tích đường cong quyết định: số dương tính thật (TP) và dương tính giả (FP) được tính toán theo 2 mô hình (WBC đơn lẻ và WBC kết hợp MDW). Lợi ích ròng cho một xác suất nhất định (p, $0 \leq p \leq 1$) được tính toán theo công thức:

$$\text{Lợi ích ròng} = \frac{\text{TP}}{\text{n}} - \frac{\text{FP}}{\text{n}}\left(\frac{\text{p}}{1-\text{p}}\right)$$

Trong đó n là tổng số đối tượng và p là ngưỡng xác suất. Đường cong quyết định (lợi ích ròng với ngưỡng xác suất) được vẽ cho từng mô hình và so sánh với các mô hình khác (19,20); và 3) Xác suất dự đoán sau cho xét nghiệm nhiễm trùng huyết: Xác suất trước nghiệm pháp tùy thuộc vào tình trạng bệnh lý/lâm sàng của từng bệnh nhân nằm trong tiêu chí bao gồm/loại trừ của xét nghiệm.

Xác suất trước xét nghiệm trung bình (P_0) là tỷ lệ nhiễm trùng huyết trong thử nghiệm được tính như sau

$$P_0 = \frac{TP + FN}{TP + FN + TN + FP}$$

Xác suất sau xét nghiệm (P_1) được tính toán dựa trên tỉ số khả dĩ (LR+) và xác suất dự đoán trước

$$P_1 = \frac{P_0 \times LR+}{(1 - P_0 + P_0 \times LR+)}$$

Tỉ số khả dĩ dương tính được tính từ WBC (dải bất thường WBC > $12x10^3$/µL hoặc WBC < $4x10^3$/µL) và WBC kết hợp MDV (dải bất thường: MDW > 20). Chương trình thống kê SAS 9.4 (Viện SAS, Cary, NC) được sử dụng cho phân tích dữ liệu.

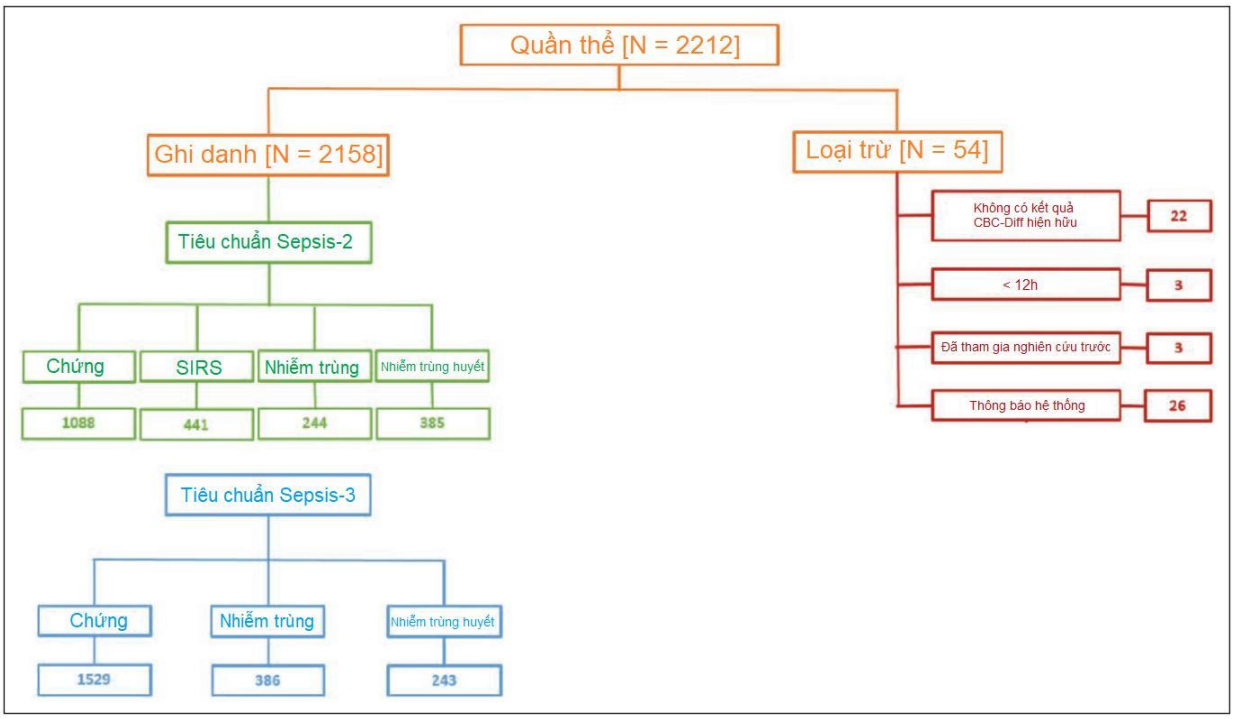
KẾT QUẢ

Nhân khẩu học của bệnh nhân

Như được hiển thị trong **Hình 1**, 2.212 bệnh nhân đã được sàng lọc, trong đó 54 bệnh nhân bị loại do thu thập mẫu không đảm bảo, đăng ký ở nghiên cứu trước, tình trạng tù nhân hoặc lỗi sàng lọc. Do đó, 2.158 cuối cùng đã được ghi danh, trong đó 385 bệnh nhân đáp ứng chẩn đoán Sepsis-2 (tỷ lệ lưu hành 17,8%) và 243 bệnh nhân đáp ứng tiêu chí Sepsis-3 (tỷ lệ lưu hành 11,3%). Nhân khẩu học của bệnh nhân và các tình trạng y tế có sẵn có khả năng dẫn đến nhiễm trùng huyết được cung cấp trong **Bảng 1** và chi tiết về các nguyên nhân nhiễm trùng có thể xảy ra của nhiễm trùng huyết được cung cấp trong **Bảng 7** (Nội dung số bổ sung 12, http://links.lww.com/CCM/E585) và **Bảng 8** (Nội dung số bổ sung 15,http://links.lww.com/CCM/E588). Trong số 385 bệnh nhân Sepsis - 2 (74% nhiễm trùng huyết, 22% nhiễm trùng huyết nặng và 4% sốc nhiễm trùng), 86% đã thực hiện nuôi cấy vi khuẩn, trong đó 43% dương tính.

MDW dùng cho phát hiện nhiễm trùng huyết

Các giá trị MDW, được biểu thị dưới dạng ô vuông (**Hình 2**), cao hơn đáng kể trong nhóm nhiễm trùng huyết, bất kể tiêu chí nhiễm trùng huyết nào được sử dụng. Phân tích các đường cong ROC cho Sepsis-2 và Sepsis-3 được hiển thị lần lượt trong **Hình 3**, **A** và **B**. Hiệu suất MDW trong phát hiện nhiễm trùng huyết không chia theo giới tính (**Hình 5**, Nội dung số bổ sung 13, http://links.lww.com/CCM/E586; huyền thoại, Nội dung số bổ sung 1, http://links.lww.com/CCM/E574).



Hình 1. Sơ đồ mô tả sàng lọc bệnh nhân và ghi danh. Nghiên cứu được thực hiện trong khoảng thời gian từ tháng 4 năm 2017 đến tháng 1 năm 2018. Trong số tất cả các đối tượng được sàng lọc, 2,5% đã bị loại trừ vì nhiều lý do, như đã lưu ý trước đó, như vậy 97,5% đối tượng được sàng lọc đã đăng ký vào nghiên cứu. CBC = công thức máu toàn phần, SIRS = hội chứng đáp ứng viêm hệ thống.

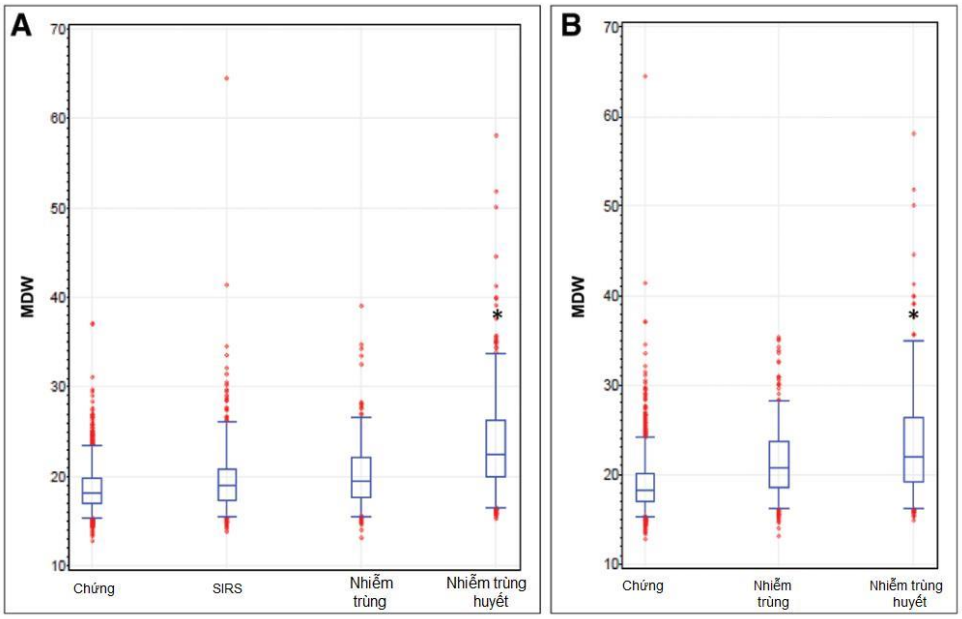
BẢNG 1. Nhân khẩu học của bệnh nhân theo tiêu chí Sepsis-2

Đặc điểm nhân khẩu học	Tóm tắt Nhân khẩu học theo nhóm Chứng	Hội chứng đáp ứng viêm hệ thống	Nhiễm trùng	Nhiễm trùng huyết
Tổng	1088	441	244	385
Tuổi, trung bình (thấp nhất – cao nhất)	60 (18-89)	59 (18-89)	63 (21-89)	61 (18-89)
Giới tính nam (%)	529 (49)	202 (46)	107 (44)	195 (51)
Chủng tộc				
Da trắng	731	318	181	260
Da đen hoặc Mỹ gốc Phi	247	90	40	82
Mỹ gốc Ấn hoặc người Alaska bản địa	1	0	1	2
Người Hawaii bản địa hoặc người đảo Thái Bình Dương khác	2	0	0	0
Châu Á	28	9	5	11
Không cung cấp	79	24	17	30

Hiệu suất của MDW khi kết hợp với các biến lâm sàng thường dùng

Từ khi MDW và WBC được báo cáo đồng thời là các thành phần của CBC với bách phân bạch cầu, chúng tôi đã đánh giá hiệu năng của MDW song song với WBC trong việc phát hiện nhiễm trùng huyết. Khi cả hai chỉ số MDW và WBC nằm ngoài dải bình thường của chúng, việc phát

hiện Sepsis-2 được tăng cường đáng kể, như được phản ánh bởi 1) So sánh đường cong ROC (AUC cho WBC và MDW bất thường so sánh với riêng WBC bất thường: 0.85 [95% CI, 0.83–0.88] với 0.79 [95% CI, 0.76–0.82]; $p < 0.05$) (**Hình 3C**); 2) Mô hình WBC kết hợp MDW cho thấy lợi ích vượt trội khi so sánh với WBC riêng lẻ đặc biệt khi nguy cơ nhiễm trùng huyết nằm trong khoảng 5 – 80%, như đã thấy ở quần thể bệnh nhân ED (**Hình 3D**). Tương tự, xác suất trước xét nghiệm của Sepsis-3 trong quần thể bệnh nhân ED là 11,3%, MDW đã thêm các giá trị gia tăng cho WBC để phát hiện Sepsis-3 dựa trên sự khác biệt các đường cong (**Hình 6**, Nội dung số bổ sung 14, http://links.lww.com/CCM/E587; chú thích, Nội dung số bổ sung 1, http://links.lww.com/CCM/E574); và 3) Kết quả WBC bất thường làm tăng xác suất bệnh nhân mắc hoặc phát triển nhiễm trùng huyết lên 44,7% khi xác suất trước đó là 17,8% (tỷ lệ nhiễm trùng huyết trong nghiên cứu lâm sàng), với chỉ số LR + là 3,7 (LR + = độ nhạy/1− độ đặc hiệu). Xác suất dự đoán sau tăng lên 63,5% khi cả WBC và MDW đều bất thường, với chỉ số LR + là 8,0. Ngược lại, xét nghiệm WBC bình thường có liên quan đến nguy cơ nhiễm trùng huyết 7,9% và, khi cả WBC và MDW đều bình thường, tiếp tục giảm xuống còn 2,9% (thấp hơn sáu lần so với xác suất trước). Cuối cùng, so với các tiêu chí SIRS bất thường, hiệu suất kết hợp của các tiêu chí MDW và SIRS bất thường đã làm tăng chỉ số LR + cho nhiễm trùng huyết từ 12.3 lên 36.8 (**Bảng 2**).



Hình 2. Các biểu đồ hộp cho dải phân bố kích thước bạch cầu mono (MDW) phù hợp với tiêu chí Sepsis-2 và Sepsis-3. A, Biểu diễn biểu đồ hộp của các giá trị MDW hiển thị giá trị cao hơn đáng kể cho bệnh nhân đáp ứng tiêu chí Sepsis-2 so với tất cả các quần thể bệnh nhân thuộc khoa cấp cứu (ED) khác. B, MDW cao hơn hẳn so với các tiêu chí Sepsis-3 so với các nhóm bệnh nhân ED khác (* p <0,05 so với từng nhóm khác). SIRS = hội chứng đáp ứng viêm hệ thống.

Khả năng dự đoán của MDW cho nhiễm trùng biến chứng nhiễm trùng huyết

Biến chứng sau 72h được xác định dựa trên kết quả từ người đánh giá duy nhất (chẩn đoán 72h không được đánh giá). Trong số 379 bệnh nhân có biểu hiện nhiễm trùng (không nhiễm trùng huyết) với ED dựa trên tiêu chí Sepsis-3, theo đánh giá của người đánh giá A, 63 bệnh nhân đã

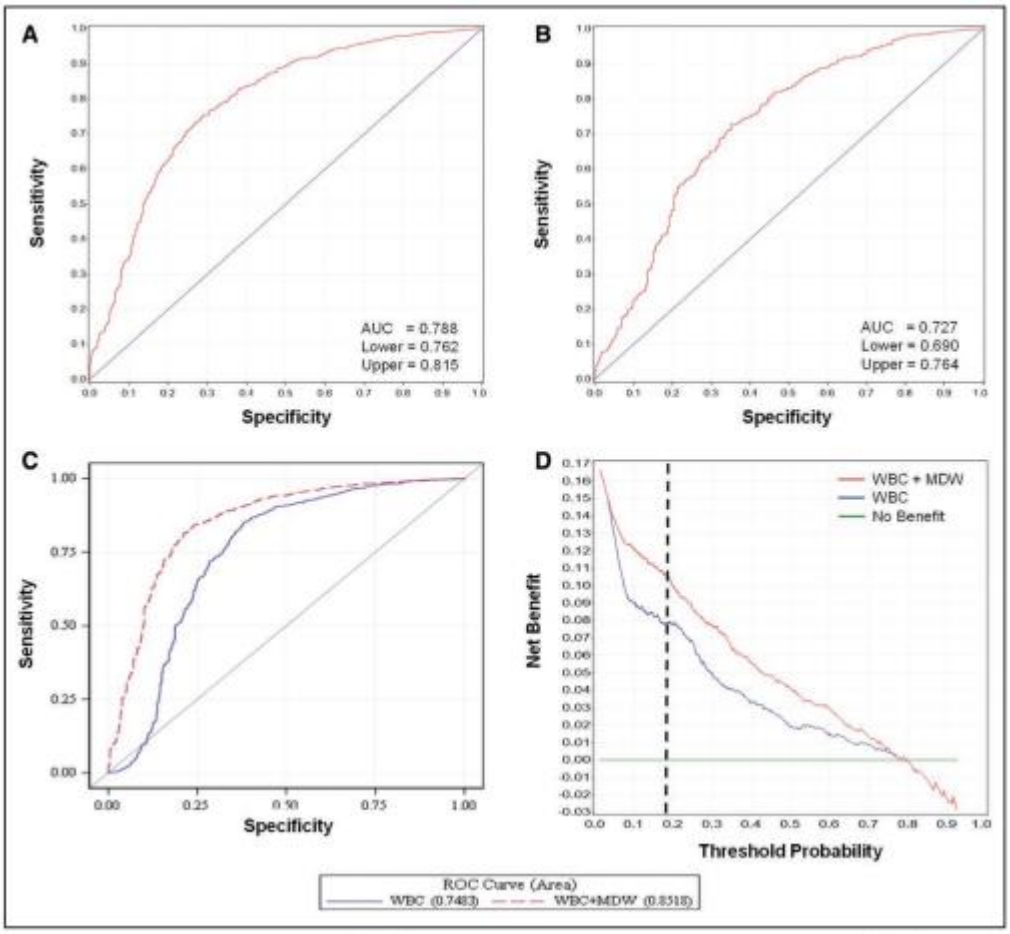
tiến triển nhiễm trùng huyết trong vòng 72 giờ. Tổng cộng có 221 bệnh nhân có MDW lớn hơn 20.0 và 45 trong số những bệnh nhân này (20%) đã tiến triển thành Sepsis-3 trong vòng 72 giờ. Ngược lại, chỉ có 18 trong 158 bệnh nhân (11%) xuất hiện nhiễm trùng và MDW nhỏ hơn hoặc bằng 20.0 U tiến triển thành Sepsis-3 trong vòng 72 giờ. Đáng chú ý, sự tiến triển từ nhiễm trùng (tức là không có bằng chứng nhiễm trùng huyết trong 12 giờ đầu nhập viện) đến nhiễm trùng huyết trong vòng 12 - 72 giờ nhập viện được dự đoán bởi MDW tăng ở 71% bệnh nhân (45/63).

Tăng cường giá trị dự đoán của MDW cho nhiễm trùng liên quan đến WBC đơn lẻ

Bước đầu tiên trong việc phát hiện nhiễm trùng huyết trong quần thể bệnh nhân ED là xác định khả năng nhiễm trùng. Chúng tôi đã đánh giá lợi ích bổ sung của MDW so với WBC đơn lẻ trong việc phát hiện tất cả các bệnh nhiễm trùng trong 12 giờ đầu tiên nhập viện ED (tức là, nhiễm trùng + Sepsis-2). Chỉ dựa vào WBC bất thường (WBC ≥ 12 hoặc <4), xác suất nhiễm trùng là 36,7%. Khi cả WBC và MDW đều bất thường, xác suất nhiễm trùng tăng lên 57,6%. Ngược lại, khi WBC nằm trong phạm vi bình thường, xác suất nhiễm trùng là 12,0% và giảm xuống còn 7,9% khi cả MDW và WBC đều nằm trong phạm vi bình thường. Do đó, MDW bất thường có liên quan đến xác suất nhiễm trùng cao hơn tại thời điểm nhập viện ED.

BÀN LUẬN

Thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm này đã xác nhận kết quả của một thử nghiệm đơn trung tâm khả thi được tiến hành gần đây (14) được phát triển thêm từ một nghiên cứu tiên phong đa trung tâm(xem Bổ sung kỹ thuật số, Nội dung số bổ sung 1, http://links.lww.com/CCM/E574) chứng minh rằng MDW đơn lẻ có hiệu quả trong việc phát hiện sớm nhiễm trùng huyết trong ED bất kể tiêu chuẩn chẩn đoán nhiễm trùng huyết nào được sử dụng. Phát hiện sớm có ý nghĩa quan trọng đối với việc bắt đầu các phác đồ chăm sóc nhiễm trùng huyết tiêu chuẩn, trong đó có mối tương quan mạnh giữa điều trị chậm trễ và tỷ lệ tử vong cao hơn (8). Nghiên cứu này cho thấy thêm rằng việc kết hợp MDW vào việc ra quyết định lâm sàng có thể sẽ tăng cường lợi ích lâm sàng của WBC và các tiêu chí SIRS khác để phát hiện nhiễm trùng huyết sớm trong ED dựa trên các phân tích đường cong quyết định thống kê.



Hình 3. ứng dụng của dải phân bố kích thước bạch cầu mono (MDW) cho phát hiện Sepsis-2 và Sepsis-3. Các đường cong ROC cho MDW theo các tiêu chí Sepsis-2 (A) và Sepsis-3 (B) và so sánh WBC đơn lẻ và kết hợp với MDW để phát hiện Sepsis-2 (C). D, Một phân tích đường cong quyết định vẽ ra các lợi ích ròng của WBC và MDW để phát hiện nhiễm trùng huyết so với riêng WBC. Lưu ý rằng xác suất nhiễm trùng (ngưỡng) giả định trong nghiên cứu này là 17,8% và dự đoán lợi ích bổ sung được thêm vào được xác định bởi khoảng cách giữa hai lô được đo tại đường chấm đen. AUC = diện tích dưới đường cong.

Liên quan đến nghiên cứu trước đây, bao gồm tất cả các bệnh nhân ED, nghiên cứu này đã làm phong phú hơn các bệnh nhân ED với mức độ nghiêm trọng hơn của bệnh cấp tính, do được chấp nhận bằng cách nhập viện vào khoa cấp cứu và/hoặc bệnh viện trong ít nhất 12 giờ sau khi xét nghiệm CBC ban đầu. Khía cạnh này của thiết kế nghiên cứu là cần thiết để phân loại nhiễm trùng huyết thích hợp trong tất cả các đối tượng nghiên cứu và giải thích tỷ lệ nhiễm trùng huyết tương đối cao (17,8%) trong thử nghiệm này so với các nghiên cứu nhiễm trùng huyết ED trước đó (14, 21, 22). Cho rằng hầu hết bệnh nhân nhiễm trùng huyết nhập viện để được chăm sóc tiêu chuẩn (8) và nhiều bệnh nhân ban đầu có triệu chứng nhiễm trùng, sau đó tiến triển thành nhiễm trùng huyết, chúng tôi trình bày rằng việc phân nhóm bệnh nhân ED này là thích hợp nhất để đánh giá nhiễm trùng huyết. Nguyên tắc hướng dẫn trong quá trình xây dựng các tiêu chuẩn chẩn đoán nhiễm trùng huyết là xác định các biến đáng tin cậy và thuận tiện, theo đó các bệnh nhiễm trùng có khả năng đe dọa tính mạng dễ dàng được phát hiện trong môi trường lâm sàng. Nền tảng của tất cả các định nghĩa nhiễm trùng huyết, từ Sepsis-1 đến Sepsis-3, dựa trên việc kích hoạt phản ứng miễn dịch của vật chủ trong quá trình chuyển từ phản ứng cục bộ sang đáp ứng miễn dịch toàn thân, được biểu thị bằng cách huy động các tế bào miễn dịch lưu hành (tăng WBC) và các biểu

hiện lâm sàng, như tăng thân nhiệt, nhịp tim nhanh và nhịp tim nhanh, bao gồm các tiêu chí SIRS. SIRS phản ánh sự phóng thích có hệ thống của các cytokine điều chỉnh phản ứng miễn dịch của cơ thể đối với mầm bệnh (23, 24). Thật không may, SIRS là biểu hiện của nhiều bệnh không nhiễm trùng cấp tính khác trong ED. Thật vậy, trong thử nghiệm này, tỷ lệ mắc SIRS liên quan đến nhiễm trùng huyết tương đương với các nguyên nhân không nhiễm trùng khác của SIRS trong nhóm bệnh nhân ED. Do đó, tiêu chí SIRS có giá trị hạn chế để phát hiện nhiễm trùng huyết do độ đặc hiệu kém.

BẢNG 2. Xác suất trước và sau nghiệm pháp và tỉ số khả dĩ cho Sepsis-2 dựa trên tiêu chí đáp ứng viêm hệ thống, đơn thuần và khi kết hợp với dải phân bố kích thước bạch cầu mono

Kiểm định	Tỉ số khả dĩ	Xác suất, %
Trước nghiệm pháp		17.8
Sau nghiệm pháp: kết quả dương tính		
WBC bất thường	3.72	44.7
WBC và MDW bất thường	8.01	63.5
[a] WBC, nhiệt độ, nhịp thở và nhịp tim bất thường	12.28	72.7
[a] WBC, nhiệt độ, nhịp thở, nhịp tim và MDW bất thường	36.84	88.9
Sau nghiệm pháp: kết quả âm tính		
WBC bình thường	0.39	7.9
WBC và MDW bình thường	0.14	2.9
WBC, nhiệt độ, nhịp thở và nhịp tim bình thường	0.07	1.4
WBC, nhiệt độ, nhịp thở, nhịp tim và MDW bình thường	0.01	0.3

MDW = dải phân bố kích thường bạch cầu mono.
[a]Dải bất thường: WBC (<4.0 x 10^3 hoặc > 12.0 x 10^3 µL; nhiệt độ (<96.8°F hoặc > 100.4°F); nhịp thở (>20 nhịp/phút); và nhịp tim (>90 nhịp/phút).

Khái niệm theo dõi những thay đổi trong hình thái của các tế bào miễn dịch lưu hành như một dấu hiệu sớm của nhiễm trùng đã được công nhận trước đây. Để đối phó với các tín hiệu nguy hiểm của vi khuẩn (ví dụ, nội độc tố vi khuẩn), các tế bào miễn dịch lưu hành, đặc biệt là bạch cầu đơn nhân và bạch cầu trung tính được kích hoạt nhanh chóng, do bị thay đổi kích thước và hình dạng của chúng (12, 13) và giải phóng các chemokine và cytokine theo thứ tự, tương ứng, điều động và kích hoạt các tế bào miễn dịch khác (25, 26). Một cách giải thích khác là nhiễm trùng huyết kích thích sự giải phóng các bạch cầu đơn nhân lớn hơn, chưa trưởng thành (ví dụ, monoblasts) vào tuần hoàn (27). Bất kể cơ chế nào, kích thước tế bào miễn dịch tăng lên trong các trường hợp nhiễm trùng nặng có thể xảy ra trước khi bắt đầu SIRS, như được chỉ ra bởi quan sát rằng MDW tăng dự đoán tiến triển từ nhiễm trùng khi nhập viện vào Sepsis-3 trong vòng 72 giờ 71% của thời gian.

Dấu ấn sinh học MDW được dự đoán sẽ cung cấp giá trị gia tăng cho các quy trình phát hiện nhiễm trùng huyết hiện tại. Kết quả CBC và bách phân bạch cầu được sử dụng thường xuyên ở hầu hết các bệnh nhân nhập viện vào khoa ED để sàng lọc bệnh cấp tính và hướng dẫn bác sĩ lâm sàng trong khi đưa ra chẩn đoán phân biệt, bao gồm các quyết định xác định chẩn đoán nhiễm trùng huyết. WBC được sử dụng như một tiêu chuẩn phòng thí nghiệm hiện tại để phát hiện ban đầu các bệnh nhiễm trùng nặng, trong đó WBC bất thường có độ nhạy ~ 88% để phát hiện nhiễm trùng huyết, nhưng độ đặc hiệu của nó để phát hiện nhiễm trùng huyết là thấp. Trong nghiên cứu này,

người ta đã chứng minh rằng MDW đã tăng cường hiệu quả của WBC để phát hiện nhiễm trùng huyết sớm dựa trên ba phương pháp thống kê khác nhau sau đây: 1) sự khác biệt về AUC, 2) xác suất và tỉ số khả dĩ và 3) phân tích giá trị gia tăng thống kê . Trái ngược với các dấu ấn sinh học hiện có của nhiễm trùng huyết, như procalcitonin, CRP và axit lactic, thường được sử dụng để xác nhận sự hiện diện của nhiễm trùng huyết sau khi bệnh nhân nhập viện ban đầu trong ED (28), MDW có thể được báo cáo tự động với CBC và bách phân bạch cầu để phục vụ như là phương tiện phát hiện nhiễm trùng huyết trong lúc nhập viện lần đầu vào khoa cấp cứu. Một kết quả quan trọng khác của nghiên cứu này là cho thấy việc tăng cường phát hiện nhiễm trùng huyết dựa trên chuẩn Sepsis-3 mới (17). Liên quan đến Sepsis-2, Sepsis-3 là giai đoạn nhiễm trùng hệ thống tiên tiến hơn liên quan đến suy nội tạng và nguy cơ tử vong cao hơn (29). Như được hiển thị trong Hình 3, việc phát hiện Sepsis-3 dựa trên MDW lớn hơn 20,0 U tương đương với hiệu suất của Sepsis-2 (AUC = 0,73 so với 0,79 cho Sepsis-3 so với Sepsis-2, tương ứng) Sepsis-3 có ý nghĩa quan trọng trong việc ưu tiên chăm sóc nhiễm trùng huyết cộng đồng (30). Cuối cùng, chúng tôi thừa nhận những hạn chế của nghiên cứu này. Ví dụ, bản chất của tác nhân lây nhiễm có thể có ý nghĩa quan trọng đối với phản ứng MDW. Tuy nhiên, các nghiên cứu in vitro cho thấy rất nhiều loại kháng nguyên vi khuẩn, đại diện cho các mầm bệnh khác nhau, có khả năng nhanh chóng kích hoạt monocyte (31) và nghiên cứu này bao gồm một loạt các nguyên nhân nhiễm trùng huyết, bao gồm cả vi khuẩn, virus và nấm (Bảng 3, Nội dung số bổ sung 5, http://links.lww.com/CCM/E578). Vì vậy, có khả năng MDW phát hiện phổ rộng các mầm bệnh vi khuẩn gây nhiễm trùng huyết. Một hạn chế tiềm năng khác là phân tích giá trị gia tăng của hiệu suất MDW so với chỉ riêng WBC để phát hiện nhiễm trùng huyết, không xem xét tất cả các đầu vào lâm sàng (ví dụ, các tiêu chí SIRS khác, tiền sử bệnh nhân và phát hiện kiểm tra) có khả năng phát hiện sớm nhiễm trùng huyết để cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe. Các nghiên cứu tiện ích lâm sàng có triển vọng được yêu cầu để xác nhận các dự đoán giá trị lâm sàng bổ sung được cung cấp ở đây.

KẾT LUẬN

Sự thay đổi về thể tích của bạch cầu mono trong máu ngoại vi, cụ thể là tăng MDW, xác định hiệu quả bệnh nhân nhiễm trùng và bệnh nhân nhiễm trùng có nguy cơ tiến triển nhiễm trùng huyết trong khoa cấp cứu. Cùng với WBC, là thành phần của CBC với bách phân bạch cầu, hiệu suất của MDW cải thiện hơn nữa và được dự đoán sẽ tăng cường các quyết định chăm sóc sức khỏe liên quan đến việc phát hiện và điều trị nhiễm trùng huyết trong khoa cấp cứu sớm hơn.

SỰ CÔNG NHẬN

Chúng tôi ghi nhận những đóng góp đáng kể của những người sau đây: Thạc sĩ Justin Rohrbach, vì những nỗ lực của ông nhằm tạo điều kiện cho việc truyền dữ liệu và quản lý dữ liệu được mã hóa; Tiến sĩ Iris Castro, cho những nỗ lực của cô với việc theo dõi và làm việc với các nhà môi giới trung thực; Cử nhân Darla Lower,MT-ASCP, Cử nhân Justin Murphy, MT-ASCP và Bác sĩ Lydia Contis, để cung cấp giám sát và mua sắm các mẫu máu lâm sàng còn sót lại và thực hiện các quy trình chất lượng cho nghiên cứu này; Bác sĩ Raghavan Murugan, Bác sĩ Ali Al-Khafaji, và Bác sĩ David Huang, để hỗ trợ xem xét và phân loại bệnh nhân nhiễm trùng huyết; Bác sĩ JoAnna Williams, để giám sát quá trình, theo đó các mẫu máu lâm sàng không sử dụng đã được cung cấp một cách kịp thời cho nghiên cứu này; Bác sĩ John Christman và Bác sĩ Michael Samoszuk, để hỗ trợ chỉnh sửa cuối cùng của bài viết; và Michael Hill và Bác sĩ Jeffrey Caterino, để giám sát các nhà môi giới trung thực và chất lượng dữ liệu liên quan.

THAM KHẢO

1. Torio CM, Moore BJ; Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP): National Inpatient Hospital Costs: The Most Expensive Conditions by Payer. Statistical Brief 204. 2013. Available at: https://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb204-Most-Expensive-Hospital-Conditions.pdf. Accessed March 19, 2019

2. Liu V, Escobar GJ, Greene JD, et al. Hospital deaths in patients with sepsis from 2 independent cohorts. JAMA 2014; 312:90–92

3. Paoli CJ, Reynolds MA, Sinha M, et al. Epidemiology and costs of sepsis in the United States – an analysis based on timing of diagnosis and severity level. Crit Care Med 2018; 46:1889–1897

4. Wang HE, Shapiro NI, Angus DC, et al. National estimates of severe sepsis in United States emergency departments. Crit Care Med 2007; 35:1928–1936

5. Liu VX, Fielding-Singh V, Greene JD, et al. The timing of early antibiotics and hospital mortality in sepsis. Am J Respir Crit Care Med 2017; 196:856–863

6. Seymour CW, Kahn JM, Martin-Gill C, et al. Delays from first medical contact to antibiotic administration for sepsis. Crit Care Med 2017; 45:759–765

7. Jones SL, Ashton CM, Kiehne L, et al. Reductions in sepsis mortality and costs after design and implementation of a nurse-based early recognition and response program. Jt Comm J Qual Patient Saf 2015; 41:483–491

8. Pruinelli L, Westra BL, Yadav P, et al. Delay within the 3-hour surviving sepsis campaign guideline on mortality for patients with severe sepsis and septic shock. Crit Care Med 2018; 46:500–505

9. Churpek MM, Snyder A, Sokol S, et al. Investigating the impact of different suspicion of infection criteria on the accuracy of quick sepsis-related organ failure assessment, systemic inflammatory response syndrome, and early warning scores. Crit Care Med 2017; 45:1805–1812

10. Haydar S, Spanier M, Weems P, et al. Comparison of QSOFA score and SIRS criteria as screening mechanisms for emergency department sepsis. Am J Emerg Med 2017; 35:1730–1733

11. Bhattacharjee P, Edelson DP, Churpek MM. Identifying patients with sepsis on the hospital wards. Chest 2017; 151:898–907

12. Kim MJ, Cheng G, Agrawal DK. Cl- channels are expressed in human normal monocytes: A functional role in migration, adhesion and volume change. Clin Exp Immunol 2004; 138:453–459

13. Leckie MJ, Bryan SA, Khan J, et al. Automated quantitation of circulating neutrophil and eosinophil activation in asthmatic patients. Thorax 2000; 55:471–477

14. Crouser ED, Parrillo JE, Seymour C, et al. Improved early detection of sepsis in the ED with a novel monocyte distribution width biomarker. Chest 2017; 152:518–526

15. Johnson NL, Kotz S, Kemp AW. Univariate Discrete Distributions. 1992Second Edition Hooken, NJ, John Wiley & Sons.

16. Members of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee: American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 1992; 20:864–874

17. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). JAMA 2016; 315:801–810

18. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: A nonparametric approach. Biometrics 1988; 44:837–845

19. Vickers AJ, Elkin EB. Decision curve analysis: A novel method for evaluating prediction models. Med Decis Making 2006; 26:565–574

20. Moons KG, de Groot JA, Linnet K, et al. Quantifying the added value of a diagnostic test or marker. Clin Chem 2012; 58:1408–1417

21. Wang HE, Jones AR, Donnelly JP. Revised national estimates of emergency department visits for sepsis in the United States. Crit Care Med 2017; 45:1443–1449

22. Rezende E, Silva JM, Jr, Isola AM, et al. Epidemiology of severe sepsis in the emergency department and difficulties in the initial assistance. Clinics (Sao Paulo) 2008; 63:457–464

23. Skerrett SJ, Bagby GJ, Schmidt RA, et al. Antibody-mediated depletion of tumor necrosis factor-alpha impairs pulmonary host defenses to Legionella pneumophila. J Infect Dis 1997; 176:1019–1028

24. Nakane A, Okamoto M, Asano M, et al. Endogenous gamma interferon, tumor necrosis factor, and interleukin-6 in Staphylococcus aureus infection in mice. Infect Immun 1995; 63:1165–1172

25. Mukherjee R, Kanti Barman P, Kumar Thatoi P, et al. Non-classical monocytes display inflammatory features: Validation in sepsis and systemic lupus erythematous. Sci Rep 2015; 5:13886.

26. Mifsud EJ, Tan AC, Jackson DC. TLR agonists as modulators of the innate immune response and their potential as agents against infectious disease. Front Immunol 2014; 5:79.

27. Goasguen JE, Bennett JM, Bain BJ, et al. ; International Working Group on Morphology of Myelodysplastic Syndrome: Morphological evaluation of monocytes and their precursors. Haematologica 2009; 94:994–997

28. Ljungström L, Pernestig AK, Jacobsson G, et al. Diagnostic accuracy of procalcitonin, neutrophil-lymphocyte count ratio, C-reactive protein, and lactate in patients with suspected bacterial sepsis. PLoS One 2017; 12:e0181704.

29. Serafim R, Gomes JA, Salluh J, et al. A comparison of the quick-SOFA and systemic inflammatory response syndrome criteria for the diagnosis of sepsis and prediction of mortality: A systematic review and meta-analysis. Chest 2018; 153:646–655

30. Ranzani OT, Prina E, Menéndez R, et al. New sepsis definition (Sepsis-3) and community-acquired pneumonia mortality. A validation and clinical decision-making study. Am J Respir Crit Care Med 2017; 196:1287–1297

31. Vu T, Rahimian A, Stybayeva G, et al. Reconfigurable microfluidic device with integrated antibody arrays for capture, multiplexed stimulation, and cytokine profiling of human monocytes. Biomicrofluidics 2015; 9:044115.