



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.12.011

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.12.011>

· 论著 ·

不同病情评分脓毒症患者血清正五聚蛋白 3、肝素结合蛋白、生长激素释放肽水平变化及对预后不良风险的预测效能

王灿 申立静 董旭 李岩涛 董妍 刘君君 高媛媛

【摘要】 目的 探讨不同病情评分脓毒症患者血清正五聚蛋白 3 (PTX-3)、肝素结合蛋白 (HBP)、生长激素释放肽 (Ghrelin) 水平变化及对预后不良风险的预测效能。**方法** 根据快速器官功能障碍 (qSOFA) 评分将 103 例脓毒症患者分为低病情评分组 (59 例) 及高病情评分组 (44 例); 根据预后情况将其分为预后良好组 (73 例) 和预后不良组 (30 例)。分组比较各组患者一般临床资料、入院时凝血功能指标及血清 PTX-3、HBP、Ghrelin 表达水平。相关性分析采用 *Spearman* 相关分析。采用多因素 *logistic* 回归分析评估脓毒症患者预后不良的危险因素。采用受试者工作特征 (ROC) 曲线评估相关因素对脓毒症患者预后不良的预测价值。**结果** 高病情评分组患者凝血功能指标及血清 PTX-3、HBP 表达水平均高于低病情评分组, Ghrelin 表达水平低于低病情评分组 ($P < 0.05$)。预后不良组患者凝血功能指标及血清 PTX-3、HBP 表达水平均高于预后良好组, Ghrelin 表达水平低于预后良好组 ($P < 0.05$)。 *Spearman* 相关分析结果显示, 脓毒症患者血清 PTX-3 及 HBP 与预后不良均呈正相关, 血清 Ghrelin 与预后不良呈负相关 ($P < 0.001$)。多因素 *logistic* 回归分析结果显示, 血清 PTX-3 及 HBP 水平增高、Ghrelin 水平降低均是脓毒症患者预后不良的独立危险因素 ($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示, 血清 PTX-3、HBP、Ghrelin 及三者联合对脓毒症患者预后不良均具有一定的预测价值, 其中三者联合的预测价值最大 ($P < 0.05$)。**结论** 病情评分较高及预后较差的脓毒症患者血清 PTX-3、HBP 水平较高, Ghrelin 水平较低, 且 PTX-3、HBP、Ghrelin 均是预测脓毒症患者不良预后的有效血清学指标, 具有一定临床价值。

【关键词】 脓毒症; 正五聚蛋白 3; 肝素结合蛋白; 生长激素释放肽; 危险因素**【中图分类号】** R631**【文献标识码】** A

脓毒症是由病原菌侵袭后炎症介质大量释放引起的全身性、感染性炎症反应综合征^[1]。脓毒症患者起病严重程度及症状不尽相同, 其中免疫功能、病原菌侵袭能力及炎症间平衡紊乱是影响其病情严重程度的重要因素^[2]。此外, 脓毒症症状较重者可能合并炎症因子风暴, 进而引起多器官功能衰竭或休克, 死亡风险也会显著增高^[3]。因此, 如何早期诊断并预测脓毒症患者预后具有重要意义^[4]。快速器官功能障碍 (qSOFA) 评分是评价脓毒症患者病情的主观评分系统, 更适用于急危重症脓毒症患者抢救前的快速评估^[5]。此外, 正五聚蛋白 (PTX-3)、肝素结合蛋白 (HBP)、生长激素

释放肽 (Ghrelin) 等指标在脓毒症患者的诊断中也被发现具有一定价值, 但上述指标是否具有预后预测价值尚不明晰^[6]。基于此, 本研究旨在探讨不同病情评分脓毒症患者血清 PTX-3、HBP、Ghrelin 水平变化及对预后不良风险的预测效能。

对象与方法

1. 对象: 回顾性纳入 2021 年 1 月 ~ 2023 年 1 月在我院接受治疗的 103 例脓毒症患者, 其中男 58 例、女 45 例, 年龄 29 ~ 63 岁, 平均年龄 (46.1 ± 15.4) 岁。纳入标准: (1) 均符合《中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南 (2018)》^[7] 中脓毒症的诊断标准; (2) 存在发热、寒战等脓毒症症状; (3) 通过血培养明确病原菌类型及药敏特征; (4) 入院前未接受过抗生素、糖皮质激素治疗; (5) 各项临床资料及实验室检验结果完整可取; (6) 院内临床结局及出院后临床转归明确。排除

项目基金: 河北省中医药管理局科研计划项目 (2020103)

作者单位: 050000 石家庄, 河北省中医院重症医学科 (王灿、申立静、董旭、李岩涛、董妍), 产科 (高媛媛); 华北石油二部医院护理部 (刘君君)

通讯作者: 申立静, E-mail: teight06736@21cn.com

标准:(1)合并心血管系统、代谢系统基础疾病;(2)合并造血系统或自身免疫性疾病;(3)合并恶性肿瘤;(4)妊娠期。本研究经我院伦理委员会审核批准。

2. 方法:收集患者的一般资料及入院时凝血功能指标[凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)]、血清 PTX-3、HBP、Ghrelin 表达水平。采用 qSOFA 评分在患者入院时对其病情进行快速评估,其中呼吸频率 ≥ 22 次/分、格拉斯哥昏迷评分 ≤ 13 分、收缩压 ≤ 100 mmHg 时分别记 1 分,未满足则记 0 分。根据 qSOFA 评分将所有患者分为低病情评分组(0~1 分,59 例)及高病情评分组(2~3 分,44 例)。根据患者住院治疗期间脓毒症是否得到控制、出院后 3 个月内是否再次发生脓毒症或脓毒症相关性死亡将所有患者分为预后良好组(73 例)和预后不良组(30 例)。

3. 统计学处理:应用 SPSS 23.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法。采用 Spearman 相关分析评估相关指标与脓毒症患者预后不良的相关性。采用多因素 logistic 回归分析评估脓毒症患者预后不良的危险因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估相关因素对脓毒症患者预后不良的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

1. 不同病情评分组患者一般临床资料、凝血功能指标及血清 PTX-3、HBP、Ghrelin 表达水平比较:两组患者一般临床资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。高病情评分组凝血功能指标及血清 PTX-3、HBP 表达水平均高于低病情评分组,Ghrelin 表达水平低于低病情评分组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 不同病情评分组患者一般临床资料及血清 PTX-3、HBP、Ghrelin 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	入院前病程 (d)	住院时间 (d)	PTX-3 (ng/ml)	HBP (ng/ml)	Ghrelin (μg/L)	PT (s)	APTT (s)	TT (s)
高病情评分组	44	28/16	46.5 ± 16.2	22.58 ± 4.22	5.42 ± 3.22	12.35 ± 6.63	37.06 ± 12.02	86.41 ± 26.65	3.56 ± 2.32	29.14 ± 2.47	47.68 ± 3.41	23.67 ± 2.14
低病情评分组	59	30/29	45.8 ± 15.7	22.89 ± 5.01	5.01 ± 3.41	12.02 ± 5.95	27.56 ± 8.73	69.43 ± 18.41	5.89 ± 2.51	24.89 ± 2.68	43.52 ± 2.35	21.14 ± 1.68
χ^2/t 值		1.676	1.425	0.678	0.987	0.432	4.647	3.825	4.794	8.230	7.328	6.722
P 值		0.196	0.232	0.779	0.673	0.882	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 不同预后组患者一般临床资料及血清 PTX-3、HBP、Ghrelin 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	入院前病程 (d)	住院时间 (d)	PTX-3 (ng/ml)	HBP (ng/ml)	Ghrelin (μg/L)	PT (s)	APTT (s)	TT (s)
预后不良组	30	19/11	47.1 ± 13.9	22.03 ± 4.81	6.02 ± 2.56	13.23 ± 4.58	39.72 ± 10.47	94.68 ± 27.49	3.22 ± 1.55	29.85 ± 2.31	48.16 ± 3.62	24.15 ± 2.14
预后良好组	73	39/34	46.2 ± 15.3	22.94 ± 5.12	5.45 ± 3.61	12.74 ± 6.44	28.23 ± 9.89	69.33 ± 18.59	5.57 ± 2.77	25.41 ± 2.78	44.12 ± 2.35	21.42 ± 1.68
χ^2/t 值		0.849	1.754	1.523	1.397	1.486	5.250	5.413	4.361	7.715	6.714	6.901
P 值		0.357	0.155	0.187	0.201	0.198	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2. 不同预后组患者一般临床资料、凝血功能指标及血清 PTX-3、HBP、Ghrelin 表达水平比较:两组患者一般临床资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。预后不良组患凝血功能指标及血清 PTX-3、HBP 表达水平均高于预后良好组,Ghrelin 表达水平低于预后良好组($P < 0.05$)。见表 2。

3. 血清 PTX-3、HBP、Ghrelin 与脓毒症患者预后不良的相关性:Spearman 相关分析结果显示,脓毒症患者血清 PTX-3($r = 0.475$)及 HBP($r = 0.430$)与预后不良均呈正相关,血清 Ghrelin($r = -0.411$)与预后不良呈负相关性($P < 0.001$)。

4. 脓毒症患者预后不良的危险因素分析:多因素 logistic 回归分析结果显示,血清 PTX-3 及 HBP 水平增高、Ghrelin 水平降低均是脓毒症患者预后不良的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 脓毒症患者预后不良危险因素的多因素 logistic 回归分析

因素	β 值	$S.E$	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95% CI
PTX-3	0.094	0.031	9.566	0.002	1.099	1.035 ~ 1.167
HBP	0.058	0.018	10.140	0.001	1.060	1.023 ~ 1.099
Ghrelin	-0.391	0.152	6.592	0.010	0.677	0.502 ~ 0.912

5. 相关因素对脓毒症患者预后不良的预测价值:ROC 曲线分析结果显示,血清 PTX-3、HBP、Ghrelin 及三者联合对脓毒症患者预后不良均具有一定的预测价值,其中三者联合的预测价值最大($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 相关因素对脓毒症患者预后不良的 ROC 曲线分析结果

指标	曲线下面积	95% CI	P 值	最佳截断值	敏感度(%)	特异度(%)
PTX-3	0.801	0.705 ~ 0.897	<0.001	32.59 ng/ml	83.33	69.86
HBP	0.770	0.672 ~ 0.867	<0.001	99.37 ng/ml	43.33	97.26
Ghrelin	0.763	0.669 ~ 0.857	<0.001	3.49 μg/L	76.67	71.23
三者联合	0.904	0.846 ~ 0.963	<0.001	-	96.67	79.45

讨 论

脓毒症是临床常见的由于病原菌感染引起的全身炎症反应综合征,由于个体免疫功能水平差异或病原菌特性,病情发展速度较快,休克及多器官功能衰竭的发生率也较高^[8]。qSOFA 评分由于其便捷性成为临床常用脓毒症病情评估手段^[3]。免疫功能及炎症水平变化是预测脓毒症患者临床转归及预后的重要因素,但传统血清学指标单一应用常无法满足临床需求,因此寻找新的血清学指标对于预测不同病情脓毒症患者预后具有重要临床意义^[9]。

PTX-3 是一种 PTX 家族的分泌蛋白,主要由 IL-1 β 等炎症因子刺激下的内皮细胞、单核-巨噬细胞产生,也被认为是固有体液免疫的重要组成部分^[10-11]。HBP 通常由病原菌激活的中性粒细胞囊泡释放,会造成血管内皮细胞及中性粒细胞发生黏附作用,是评价患者感染的敏感指标^[12-13]。Ghrelin 在胃肠功能的调节功、生长激素的释放及心血管系统的保护中发挥重要生物学功能,近年来也被发现在免疫组织及细胞中广泛表达,可能参与机体免疫炎症反应调控^[14]。本研究发现高病情评分组及预后不良组脓毒症患者血清 PTX-3 及 HBP 表达水平均显著升高,而 Ghrelin 表达水平则显著降低。进一步通过 Spearman 相关分析、多因素 logistic 回归分析结果发现,PTX-3、HBP 及 Ghrelin 均是脓毒症患者预后不良的危险因素。分析其原因,由于脓毒症患者整个病程中均存在持续性全身炎症反应激活及免疫功能降低,二者会相互影响并最终表现为免疫-炎症过度激活或紊乱^[15]。一方面,在病原体的刺激下,炎症因子的持续性产生会引起 T 细胞、单核-吞噬细胞等免疫细胞的成熟,分化受抑制,进而无法介导有效的免疫应答。另一方面,持续存在于血液循环系统的病原菌会加剧免疫抑制状态并导致患者不良预后^[16]。在这一免疫-炎症反应过程中,PTX-3 作为多种病原菌引起的特异性感染因子,其表达水平显著增加。PTX-3 表达水平在病情严重脓毒症患者中的显著升高与疾病初期免疫系统识别病原体并激活补体通路、释放炎症因子信号等均相关^[17]。此外,病原菌菌体本身及释放的内毒素、外毒素均会强烈刺激患者循环血中性粒细胞,进而导致 HBP 表达水平显著升高。而 HBP 的释放往往伴随着级联放大炎症反应及炎症细胞对周围组织、器官的趋化浸润作用^[18]。Ghrelin 虽然本身并非炎症介质,但具有抑制 ILs 等中早期促炎性细胞因子表达、调节机体炎症-免疫水平、防止级联放大炎症反应的出现,因此 Ghrelin 的升高可能对于脓毒症患者而言具有积极保护作用^[19]。PTX-3、HBP、

Ghrelin、凝血功能等均为脓毒症患者的常见监测指标,具有独特的生物学特性和临床价值,对患者疾病的诊断、病情监测和预后判断发挥重要作用,有助于提升脓毒症患者的临床管理水平,但本研究为回顾性分析,入组患者资料来源于课题组内其他成员既往研究项目,可能存在选择或信息偏倚,且无法选择其他特殊性指标进行进一步检验,具有一定局限性。后续拟采用随机抽样以减少选择偏倚,提高数据质量;监测相应的特殊性指标并提高研究可验证性。

综上所述,本研究认为病情评分较高及预后较差的脓毒症患者血清 PTX-3、HBP 表达水平较高,Ghrelin 表达水平较低,且血清 PTX-3、HBP、Ghrelin 均是预测脓毒症患者不良预后的有效血清学指标,对于判断患者病情、评估预后均具有一定临床价值。

参 考 文 献

- [1] 许仙仙,蒋永波. 脓毒症患者早期抗生素治疗的研究进展[J]. 实用医学杂志,2023,39(10):1311-1315.
- [2] 胡英山,王晶晶,高红梅. 脓毒症相关肠道功能障碍发病机制的研究进展[J]. 天津医药,2023,51(3):333-336.
- [3] 朱鹏,余跃天,潘纯. 脓毒症相关的免疫抑制:生物标志物的监测与挑战[J]. 临床内科杂志,2021,38(9):591-593.
- [4] 余旭. 经皮氧分压/经皮二氧化碳分压比值联合乳酸检测对脓毒性休克患者预后的评估价值[J]. 临床内科杂志,2022,39(3):167-170.
- [5] 臧鑫,张月鑫,李春娟. 乳酸水平联合 qSOFA 评分对脓毒症患者预后情况的调查分析[J]. 中国医学工程,2023,31(5):115-118.
- [6] 张然,张吟. 血清 PTX3、sTREM-1、SOCS3 联合对细菌性脓毒症患者的诊断价值[J]. 中国病原生物学杂志,2023,18(4):456-459,464.
- [7] 中国医师协会急诊医师分会,中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)[J]. 感染、炎症、修复,2019,20(1):3-22.
- [8] Medhasi S, Chindamporn A, Worasilchai N. A Review: Antimicrobial Therapy for Human Pythiosis[J]. Antibiotics (Basel), 2022,11(4):450.
- [9] Kawasaki T. Update on pediatric sepsis: a review[J]. J Intensive Care, 2017,5:47.
- [10] Lee YT, Gong M, Chau A, et al. Pentraxin-3 as a marker of sepsis severity and predictor of mortality outcomes: A systematic review and meta-analysis[J]. J Infect, 2018,76(1):1-10.
- [11] 迪丽娅·阿不都卫力,刘凯,阿孜古丽·买买提吐尔逊,等. 电子支气管镜吸痰联合肺泡灌洗对重症肺炎合并呼吸衰竭患者血气指标和血清肺表面活性蛋白 D、可溶性髓样细胞触发受体-1 和正五聚蛋白-3 水平的影响[J]. 临床内科杂志,2023,40(8):561-563.
- [12] Tverring J, Vaara ST, Fisher J, et al. Heparin-binding protein (HBP) improves prediction of sepsis-related acute kidney injury[J]. Ann Intensive Care, 2017,7(1):105.
- [13] 朱洪伍,武卫东,闫新明. 肝素结合蛋白在脓毒症合并急性肾损伤中的研究进展[J]. 中国医药,2022,17(11):1747-1751.
- [14] Mathur N, Mehdi SF, Anipindi M, et al. Ghrelin as an Anti-Sepsis Peptide: Review[J]. Front Immunol, 2021,11:610363.
- [15] Yadav H, Cartin-Ceba R. Balance between Hyperinflammation and Immunosuppression in Sepsis[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2016,37(1):42-50.
- [16] Wei Q, Zhao J, Wang H, et al. Correlation Analysis of Blood Glucose Level with Inflammatory Response and Immune Indicators in Patients with Sepsis[J]. Dis Markers, 2022,2022:8779061.
- [17] Hamed S, Behnes M, Pauly D, et al. Diagnostic value of Pentraxin-3 in patients with sepsis and septic shock in accordance with latest sepsis-3 definitions[J]. BMC Infect Dis, 2017,17(1):554.
- [18] Ma H, Liu H, Wu C, et al. Diagnostic Value of Serum Heparin Binding Protein, Blood Lactic Acid Combined with hs-CRP in Sepsis and Its Relationship with Prognosis[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021,2021:5023733.
- [19] Li B, Zhang L, Zhu L, et al. HDAC5 promotes intestinal sepsis via the Ghrelin/E2F1/NF- κ B axis[J]. FASEB J, 2021,35(7):e21368.

(收稿日期:2023-09-10)

(本文编辑:余晓曼)