



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2025.02.014

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.02.014

· 论著 ·

# 脓毒症患者血清 cereblon 表达与炎症因子水平及预后的相关性分析

任艳艳 金兆辰 杨宏锋

**[摘要]** **目的** 探讨脓毒症患者血清 cereblon (CRBN) 水平与炎症因子及预后的关系。**方法** 选取脓毒症患者 142 例为脓毒症组,另选取同期健康体检者 142 例为对照组。收集所有受试者的一般资料、血清 CRBN、炎症因子[肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、IL-6、C 反应蛋白 (CRP)] 水平及脓毒症组患者的感染类型、急性生理与慢性健康评定量表 II (APACHE II) 评分并分组进行比较。根据 28 d 生存情况将脓毒症组患者分为生存组 (100 例) 和死亡组 (42 例)。相关性分析采用 Pearson 或 Spearman 相关分析。采用 Cox 回归分析评估影响脓毒症患者预后的相关因素;采用受试者工作特征 (ROC) 曲线评估血清 CRBN、炎症因子及 APACHE II 评分对脓毒症患者预后的预测价值。**结果** 与对照组相比,脓毒症组血清 CRBN 及炎症因子水平均升高 ( $P < 0.05$ )。Pearson 相关分析结果显示,脓毒症患者血清 CRBN 与 TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 CRP 均呈正相关;Spearman 相关分析结果显示,脓毒症患者血清 CRBN 与 APACHE II 评分呈正相关 ( $P < 0.05$ )。与生存组相比,死亡组血清 CRBN、炎症因子水平及 APACHE II 评分均升高 ( $P < 0.05$ )。Cox 回归分析结果显示,CRBN、CRP 及 APACHE II 评分均是影响脓毒症患者预后的危险因素 ( $P < 0.05$ )。ROC 曲线分析结果显示,血清 CRBN 单独预测脓毒症患者预后的曲线下面积 (AUC) 明显高于 TNF- $\alpha$ 、IL-6、CRP 单独预测;CRBN 联合 APACHE II 评分预测脓毒症患者预后的 AUC 明显高于 TNF- $\alpha$  联合 APACHE II 评分、IL-6 联合 APACHE II 评分、CRP 联合 APACHE II 评分 ( $P < 0.05$ )。**结论** 脓毒症患者血清 CRBN 水平较高,与炎症因子显著相关,CRBN 与 APACHE II 评分联合可能更有助于临床评估脓毒症患者预后。

**[关键词]** 脓毒症; Cereblon; 炎症因子; 预后

**[中图分类号]** R459.7 **[文献标识码]** A

脓毒症是 ICU 常见的一种综合征,其病情变化多样,死亡率高,因此,寻找与脓毒症病理变化相关,且可快速评估脓毒症患者预后的标志物至关重要<sup>[1-3]</sup>。既往研究显示,脓毒症病变进程与凝血功能异常、氧化应激、机体感染、内皮细胞损伤、炎症反应等有关<sup>[4,5]</sup>。cereblon (CRBN) 为 E3 泛素连接酶的底物受体,在脓毒症中呈高表达,且 CRBN 可能通过促进炎症反应进而影响脓毒症发展过程<sup>[6]</sup>。肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、IL-6、C 反应蛋白 (CRP) 是评估机体感染常用的炎症指标,均参与脓毒症的发生及病情进展<sup>[7]</sup>。但 CRBN 在脓毒症患者中的水平及其与预后的关系尚不明确。因此,本文通过测定 CRBN 在脓毒症患者血清中的水平,旨在分析其与炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6、CRP 及预后

的关系,为脓毒症预后的评估提供新思路。

## 对象与方法

1. 对象:选取 2019 年 6 月 ~ 2022 年 5 月本院诊治的脓毒症患者 142 例为脓毒症组,其中男 75 例,女 67 例,年龄 42 ~ 69 岁,平均年龄 ( $54.26 \pm 9.47$ ) 岁; BMI  $18.14 \sim 24.52 \text{ kg/m}^2$ ,平均 BMI ( $21.60 \pm 2.18$ )  $\text{kg/m}^2$ ; 泌尿道感染 15 例,血行性感染 28 例,腹部感染 43 例,肺部感染 56 例。纳入标准:(1) 均符合脓毒症诊断标准<sup>[8]</sup>;(2) 住院时间  $> 24 \text{ h}$ ;(3) 近期无严重外伤及手术。排除标准:(1) 合并肿瘤、血液系统疾病、慢性肝肾功能障碍;(2) 合并心力衰竭或心脑血管疾病;(3) 妊娠或哺乳期;(4) 合并丙型肝炎、结核等传染病;(5) 入院前 3 个月内接受糖皮质激素、免疫抑制剂治疗;(6) 近 6 个月内有心肺复苏手术史。纳入同期年龄、性别匹配的我院健康体检者 142 例为对照组,其中男 81 例,女 61 例,年龄 42 ~ 69 岁,平均年龄 ( $53.93 \pm 9.11$ ) 岁;

基金项目:镇江市科学技术局市重点研发计划项目 (SH2019066)

作者单位:212000 江苏镇江,江苏大学附属人民医院 镇江第一人民医院重症医学科

通讯作者:杨宏锋, E-mail: feng102220@163.com

BMI 18.22 ~ 24.57 kg/m<sup>2</sup>, 平均 BMI (21.65 ± 2.24) kg/m<sup>2</sup>; 肝肾功能均正常, 无感染、肿瘤、血液、免疫系统疾病, 非妊娠或哺乳期。两组受试者年龄、性别及 BMI 比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。本研究已获得我院伦理委员会审核批准 (2019-0514), 所有受试者或家属均知情同意。

2. 方法: 收集所有受试者的一般资料 (年龄、性别、BMI) 和脓毒症组患者的感染类型及入院 24 h 内急性生理与慢性健康评定量表 II (APACHE II) 评分。采集脓毒症患者发病后 12 h 内、健康者体检当日 4 ~ 5 ml 外周血用于检测血清 CRBN、TNF- $\alpha$ 、IL-6、CRP 水平。对所有脓毒症患者随访 28 d, 按生存情况将其分为生存组 (100 例) 和死亡组 (42 例)。

3. 统计学处理: 应用 SPSS 25.0 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  $t$  检验。采用 *Pearson* 或 *Spearman* 相关分析评估脓毒症患者血清 CRBN 与炎症因子及 APACHE II 评分的相关性; 采用 *Cox* 回归分析评估影响脓毒症患者预后的相关因素; 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线评估血清 CRBN、炎症因子及 APACHE II 评分对脓毒症患者预后的预测价值。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

结 果

1. 脓毒症组和对照组受试者血清 CRBN 和炎症因子水平比较: 与对照组相比, 脓毒症组受试者血清 CRBN 及炎症因子水平均升高 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 脓毒症组和对照组受试者血清 CRBN 和炎症因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	CRBN (ng/ml)	TNF- $\alpha$ (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)	CRP (mg/L)
对照组	142	1.18 ± 0.39	15.23 ± 5.08	21.46 ± 7.15	6.23 ± 1.94
脓毒症组	142	4.33 ± 1.47	28.31 ± 9.44	54.95 ± 18.32	21.85 ± 7.09
$t$ 值		24.681	14.540	20.293	25.322
$P$ 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2. 脓毒症患者血清 CRBN 与炎症因子、APACHE II 评分的相关性: *Pearson* 相关分析结果显示, 脓毒症患者血清 CRBN 与 TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 CRP 均呈正相关 ( $r = 0.586, 0.588, 0.619, P < 0.05$ ); *Spearman* 相关分析结果显示, 脓毒症患者血清 CRBN 与 APACHE II 评分呈正相关 ( $r = 0.597, P < 0.05$ )。

3. 生存组和死亡组患者血清 CRBN、炎症因子水平及 APACHE II 评分比较: 与生存组相比, 死亡组患者血清 CRBN、炎症因子水平及 APACHE II 评分均升高 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

4. 影响脓毒症患者预后的相关因素分析: 以 28d

表 2 生存组和死亡组患者血清 CRBN、炎症因子水平及 APACHE II 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	CRBN (ng/ml)	TNF- $\alpha$ (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)	CRP (mg/L)	APACHE II 评分(分)
生存组	100	3.45 ± 1.15	24.52 ± 7.28	45.38 ± 13.87	18.20 ± 4.67	21.22 ± 4.08
死亡组	42	6.43 ± 2.14	37.33 ± 11.72	77.74 ± 23.50	30.55 ± 7.84	31.80 ± 6.20
$t$ 值		10.742	7.903	10.199	11.618	11.990
$P$ 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

生存情况作为因变量, 以表 2 中差异有统计学意义的指标为自变量, 进行 *Cox* 回归分析, 结果显示 CRBN、CRP 及 APACHE II 评分均是影响脓毒症患者预后的危险因素 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 影响脓毒症患者预后的 *Cox* 回归分析结果

因素	$B$ 值	$S.E.$	Wald 值	$P$ 值	HR 值	95% CI
CRBN	0.960	0.229	17.592	<0.001	2.613	1.668 ~ 4.093
TNF- $\alpha$	0.452	0.245	3.409	0.065	1.572	0.973 ~ 2.541
IL-6	0.392	0.261	2.256	0.133	1.480	0.887 ~ 2.468
CRP	0.745	0.195	14.607	<0.001	2.107	1.438 ~ 3.088
APACHE II 评分	1.103	0.249	19.608	<0.001	3.012	1.849 ~ 4.907

5. 血清 CRBN、炎症因子及 APACHE II 评分对脓毒症患者预后的预测价值: ROC 曲线分析显示, 血清 CRBN 单独预测脓毒症患者预后的曲线下面积 (*AUC*) 明显高于 TNF- $\alpha$ 、IL-6、CRP 单独预测 ( $Z = 2.622, 2.682, 2.070, P = 0.009, 0.007, 0.039$ ), 但与 APACHE II 评分预测的 *AUC* 比较差异无统计学意义 ( $Z = 0.209, P = 0.834$ )。CRBN 联合 APACHE II 评分预测脓毒症患者预后的 *AUC* 明显高于 TNF- $\alpha$  联合 APACHE II 评分、IL-6 联合 APACHE II 评分、CRP 联合 APACHE II 评分 ( $Z = 2.382, 2.422, 1.991, P = 0.017, 0.015, 0.047$ )。见表 4。

表 4 血清 CRBN、炎症因子及 APACHE II 评分单独及联合对脓毒症患者预后的预测价值

指标	$AUC$	95% CI	最佳 截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)
TNF- $\alpha$	0.675	0.573 ~ 0.778	29.83 pg/ml	50.00	82.00
IL-6	0.696	0.598 ~ 0.793	61.05 pg/ml	69.05	64.00
CRP	0.757	0.665 ~ 0.850	26.95 mg/L	57.14	85.00
CRBN	0.855	0.772 ~ 0.939	5.63 ng/ml	71.43	99.00
APACHE II 评分	0.868	0.794 ~ 0.943	25 分	78.57	86.00
TNF- $\alpha$ 联合 APACHE II 评分	0.874	0.806 ~ 0.941	—	88.10	75.00
IL-6 联合 APACHE II 评分	0.889	0.821 ~ 0.957	—	80.95	88.00
CRP 联合 APACHE II 评分	0.892	0.818 ~ 0.966	—	80.95	96.00
CRBN 联合 APACHE II 评分	0.955	0.914 ~ 0.996	—	95.24	89.00

## 讨 论

CRBN 是一种广泛分布于肾脏、脑部、胰腺等部位的多功能蛋白,其可调节免疫反应,介导氧化应激反应,影响血管生成,参与炎症反应<sup>[9-10]</sup>。有关报道结果显示,CRBN 在肺纤维化中呈过表达,其可促进肺纤维化发展,因此 CRBN 可能是治疗肺纤维化的潜在靶点<sup>[11]</sup>。此外,Yang 等<sup>[12]</sup>研究发现,下调 CRBN 可通过影响核转录因子(NF)- $\kappa$ B 信号传导,调节氧化应激、内质网应激反应,减轻炎症反应,进而抑制急性肺损伤。本研究显示,脓毒症患者血清 CRBN 水平较高,与 Gil 等<sup>[6]</sup>研究结果类似,提示 CRBN 可能与脓毒症发生有关,推测 CRBN 可能通过影响有关信号传导,调节氧化应激,参与炎症反应,进而在脓毒症中发挥促进作用<sup>[5,10-11]</sup>,但其机制有待深入研究。本研究进一步发现,死亡组患者血清 CRBN 水平较生存组高,且 CRBN 是影响脓毒症患者预后的危险因素,提示 CRBN 可能与脓毒症患者预后关系紧密。

TNF- $\alpha$  不仅可直接介导原发性炎症反应,还能参与继发性炎症反应,与脓毒症疾病进展相关<sup>[13]</sup>。既往研究显示,TNF- $\alpha$  在脓毒症患者中呈高水平,与免疫功能显著相关,TNF- $\alpha$  具有辅助评估脓毒症预后的潜在价值<sup>[14]</sup>。IL-6 主要由树突状细胞等细胞分泌的一种促炎因子,其可造成机体的免疫损伤,影响免疫平衡,还可促进炎症介质释放,引起炎症级联放大效应,参与危重疾病的发病过程<sup>[15]</sup>。闫雪梅等<sup>[16]</sup>研究发现,IL-6 在脓毒症患者中水平升高,可能在脓毒症发展中起促炎作用。CRP 是与多种疾病发生相关的炎症细胞因子,在脓毒症发病中发挥促炎作用<sup>[7]</sup>。本研究中脓毒症患者血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6、CRP 水平较高,与既往研究结果相符<sup>[7,14,16]</sup>,提示 TNF- $\alpha$ 、IL-6、CRP 可能参与脓毒症疾病演变过程。进一步研究显示,死亡组脓毒症患者血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6、CRP 水平均高于生存组,提示 TNF- $\alpha$ 、IL-6、CRP 可能影响脓毒症患者预后。

本研究相关分析发现,脓毒症患者血清 CRBN 水平与 TNF- $\alpha$ 、IL-6、CRP 均呈正相关,推测 CRBN 可能通过调节 NF- $\kappa$ B 信号传导,影响炎症因子释放,进而影响脓毒症病理发展<sup>[12]</sup>。APACHE II 评分在脓毒症中较高,可辅助评估脓毒症患者病情及预后<sup>[17]</sup>。本研究中死亡组脓毒症患者 APACHE II 评分较生存组高,与齐三利等<sup>[17]</sup>研究趋势相同,且 APACHE II 评分与脓毒症患者预后独立相关,表明 APACHE II 评分可能有益于临床评估脓毒症患者预后情况。进一步分析结果发现,血清 CRBN、炎症因子及 APACHE II 评分评估脓毒症患者预后均有一定价值,但单独预测敏感度均不

高。因此,采用指标联合预测结果发现,CRBN 联合 APACHE II 评分预测脓毒症患者预后的 AUC 明显高于 TNF- $\alpha$  联合 APACHE II 评分、IL-6 联合 APACHE II 评分、CRP 联合 APACHE II 评分,敏感度和特异度均较高;且 CRBN 与 APACHE II 评分呈正相关,提示对于脓毒症患者,临床上在评估 APACHE II 评分基础上,联合检测血清 CRBN 水平可能更有利于评估患者预后。

综上所述,CRBN 在脓毒症患者血清中水平较高,与炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6、CRP 均呈正相关,且 CRBN 与 APACHE II 评分联合可能更有利于临床评估脓毒症患者预后情况。但本研究未深入研究 CRBN 调控 TNF- $\alpha$ 、IL-6、CRP 的机制,后期需进一步通过基础研究进行验证;此外,本研究样本量较小,可能影响统计学效果,后续将扩大样本进行验证。

## 参 考 文 献

- [1] Lorente L, Martín MM, Ortiz-López R, et al. Association between serum sFasL concentrations and sepsis mortality [J]. Infect Dis, 2021, 53(1): 38-43.
- [2] 林文佳,黄瑾瑜,甘日志,等.重症脓毒症患者临床预后影响因素及相关指标对预后的预测效能分析[J].中国医药,2024,19(1):84-88.
- [3] 武登峰,杜云波,黄苏平.查尔森合并症指数、动脉血氨、Toll 样受体 4 水平与严重多发伤合并脓毒症患者病情的关系及其死亡风险预测价值[J].临床内科杂志,2024,41(6):393-396.
- [4] Pandey K, Malviya D, Awasthi N, et al. Comparison of neutrophil CD64 and monocytic HLA-DR with existing biomarkers for the diagnosis and prognosis of sepsis [J]. Anaesthesiol Intensive Ther, 2021, 53(4):304-311.
- [5] 张继松,王聿明,祁星,等.中性粒细胞膜脂酶相关载脂蛋白对脓毒症/脓毒性休克患者预后的预测作用[J].临床内科杂志,2021,38(10):662-665.
- [6] Gil M, Kim YK, Kim HY, et al. Cereblon deficiency confers resistance against polymicrobial sepsis by the activation of AMP activated protein kinase and heme-oxygenase-1 [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 495(1):976-981.
- [7] 王华,王莉,郭东风.脓毒症患者血浆微 RNA-146a 表达与患病风险,炎症因子水平及预后的相关性分析[J].第二军医大学学报,2020,41(2):135-140.
- [8] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315(8):775-787.
- [9] Kim YK, Chae SC, Yang HJ, et al. Cereblon deletion ameliorates lipopolysaccharide-induced proinflammatory cytokines through 5'-adenosine monophosphate-activated protein kinase/heme oxygenase-1 activation in ARPE-19 cells [J]. Immune Netw, 2020, 20(3):26-34.
- [10] Cai QQ, Gao XM, Le J, et al. Cereblon expression is a prognostic marker in newly diagnosed POEMS syndrome treated with lenalidomide plus dexamethasone [J]. Ann Hematol, 2021, 100(6):1547-1552.
- [11] Kang HJ, Lee KJ, Woo J, et al. Cereblon contributes to the development of pulmonary fibrosis via inactivation of adenosine monophosphate-activated protein kinase  $\alpha$ 1 [J]. Exp Mol Med, 2021, 53(5):885-893.
- [12] Yang H, Song Z, Hong D. CRBN knockdown mitigates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by suppression of oxidative stress and endoplasmic reticulum (ER) stress associated NF- $\kappa$ B signaling [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 123(3):9761-9769.
- [13] 陈艳青,黄潇,孔桂青,等. HMGB1 和 vWF 等细胞因子对脓毒症患者病情严重程度及预后评估的意义 [J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32(8):933-937.
- [14] 陈俊杰,全瀚文,陆俊杰,等.脓毒症患者血清 TNF- $\alpha$  与 T 淋巴细胞亚群,凝血功能及预后的关系研究 [J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(21):4126-4129.
- [15] McElvaney OJ, Curley GF, Rose-John S, et al. Interleukin-6: obstacles to targeting a complex cytokine in critical illness [J]. Lancet Respir Med, 2021, 9(6):643-654.
- [16] 闫雪梅.脓毒症患者 cf-DNA/NETs、炎症细胞亚群以及血清 IL-6、IL-10 水平变化的意义 [J]. 检验医学与临床, 2020, 17(4):537-539.
- [17] 齐三利,岳磊,朱平.血清降钙素原联合正五聚蛋白 3 预测脓毒症严重程度和预后的价值 [J]. 临床内科杂志, 2020, 37(5):346-349.

(收稿日期:2024-07-02)

(本文编辑:余晓曼)