

- [8] DE SLOOVERE M M W, SMET D D, BAERT F J, et al. Analytical and diagnostic performance of two automated fecal calprotectin immunoassays for detection of inflammatory bowel disease[J]. Clin Chem Lab Med, 2017, 55(9):1435-1446.
- [9] 吴开春, 梁洁, 冉志华, 等. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018 年·北京)[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(9):796-813.
- [10] HE D G, CHEN X J, HUANG J N, et al. Increased risk of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease patients with post-inflammatory polyps: a systematic review and meta-analysis[J]. World J Gastrointest Oncol, 2022, 14(1):348-361.
- [11] MALA A, FOTEINOIANNPOULOU K, KOUTROUBAKIS I E. Solid extraintestinal malignancies in patients with inflammatory bowel disease[J]. World J Gastrointest Oncol, 2021, 13(12):1956-1980.
- [12] WEINGARDEN A R, RUBIN S, GUBATAN J. Immune checkpoint inhibitor-mediated colitis in gastrointestinal malignancies and inflammatory bowel disease[J]. World J Gastrointest Oncol, 2021, 13(8):772-798.
- [13] LIN L, WYNESS S P, JENSEN R, et al. Comparison of next-generation assays for fecal calprotectin vs the phical assay[J]. Am J Clin Pathol, 2022, 157(2):252-256.
- [14] WIJNANDS A M, DE JONG M E, LUTGENS M, et al. Prognostic factors for advanced colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis[J]. Gastroenterology, 2021, 160(5):1584-1598.
- [15] MAJUMDER S, SHIVAJI U N, KASTURI R, et al. Inflammatory bowel disease-related colorectal cancer: past, present and future perspectives[J]. World J Gastrointest Oncol, 2022, 14(3):547-567.
- [16] GUILLO L, ABREU M, PANACCIONE R, et al. End-points for extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease trials: the extra consensus from the international organization for the study of inflammatory bowel diseases[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2022, 7(3):254-261.
- [17] XIANG B J, JIANG M, SUN M J, et al. Optimal range of fecal calprotectin for predicting mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Visc Med, 2021, 37(5):338-348.
- [18] SHIMIZU H, EBANA R, KUDO T, et al. Both fecal calprotectin and fecal immunochemical tests are useful in children with inflammatory bowel disease[J]. J Gastroenterol, 2022, 57(5):344-356.

(收稿日期:2023-02-07 修回日期:2023-07-30)

• 短篇论著 •

肌联素在脓毒症患者外周血中的表达水平及临床意义

杨雨贝, 马春茂[△]

四川省彭州市人民医院急诊科, 四川成都 611930

摘要:目的 探讨肌联素在脓毒症患者外周血中的表达水平及临床意义。方法 以 122 例脓毒症患者为研究对象, 60 例同期体检健康者为对照组。依据脓毒症患者病情严重程度, 将脓毒症患者分为脓毒症组(42 例)、严重脓毒症组(40 例)和脓毒性休克组(40 例)。依据患者治疗 30 d 后预后转归, 分为生存组(91 例)和死亡组(31 例)。采用酶联免疫吸附试验法检测外周血肌联素、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及内毒素水平。采用受试者工作特征曲线分析肌联素对脓毒症预后的评估价值。结果 与对照组比较, 脓毒症组外周血肌联素水平明显降低, 而炎性细胞因子 IL-1 β 和 TNF- α 水平显著升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。脓毒症休克组、严重脓毒症组、脓毒症组间外周血肌联素水平依次降低, 而外周血 IL-1 β 、TNF- α 及内毒素水平依次升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。与生存组比较, 死亡组外周血肌联素水平显著降低, 而外周血 IL-1 β 、TNF- α 、内毒素、急性生理学及慢性健康状况评价 II (APACHE II) 评分及序贯器官衰竭评估(SOFA)评分水平显著升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。脓毒症患者外周血肌联素与 IL-1 β 、TNF- α 、内毒素、APACHE II 评分及 SOFA 评分水平呈负相关($r_1 = -0.415, P_1 = 0.030; r_2 = -0.438, P_2 = 0.027; r_3 = -0.510, P_3 = 0.020; r_4 = -0.564, P_4 = 0.011; r_5 = -0.620, P_5 = 0.005$)。外周血肌联素对区分脓毒症患者生存与死亡的曲线下面积(AUC)为 0.773(95%CI: 0.670~0.877), 灵敏度和特异度分别为 73.83% 和 75.40%, 其准确度不亚于 SOFA 评分(AUC: 0.784; 95%CI: 0.708~0.859)。结论 脓毒症患者外周血肌联素水平显著降低, 其可作为评估脓毒症患者预后的有效血清学指标。

关键词:肌联素; 脓毒症; 肌肉因子; 预后; 序贯器官衰竭评估评分

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.16.026

中图法分类号:R459.7

文章编号:1673-4130(2023)16-2045-04

文献标志码:A

脓毒症是宿主对感染反应失调引起的危及生命的急性器官功能障碍, 近年来, 其发病率和病死率逐

年升高,全球每年约有 50 万患者死于脓毒症及相关并发症^[1]。严重的脓毒症可通过激活全身炎症及凝血系统,导致微血管血流动力学紊乱,引起休克^[2]。急性心、肺、肾等器官损伤是脓毒症的常见并发症,进一步增加了患者病死率,有研究显示,急诊及重症监护病房脓毒症患者的病死率已超过心肌梗死,成为患者主要的死亡原因之一^[3]。因此,运用血清学指标早期正确诊断和评估脓毒症的严重程度,通过个体化治疗改善患者预后,是临床研究的重点。肌联素也称为 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 15,大量表达于骨骼肌组织中,其具有抗炎、调节代谢及保护器官缺血再灌注损伤的作用^[4-5]。有研究显示,血清肌联素可用于糖尿病的早期诊断,同时与急性心肌梗死患者冠脉病变的严重程度呈负相关,提示肌联素可能具有疾病诊断及病情评估的价值^[6-7]。肌联素在脓症患者外周血中表达水平如何,目前尚无相关研究报道。因此,本研究旨在探讨肌联素在脓症患者外周血中的表达水平,并分析其在脓毒症诊疗中的临床运用价值。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 1 月至 2022 年 6 月四川省彭州市人民医院收治的脓症患者 122 例为研究对象,其中男性 68 例,女性 54 例,年龄 18~78 岁,中位年龄 56.3 岁。依据脓症患者病情严重程度,将脓症患者分为脓毒症组 42 例、严重脓毒症组 40 例和脓毒性休克组 40 例。根据患者治疗 30 d 后预后转归,分为生存组(91 例)和死亡组(31 例)。纳入标准:(1)年龄≥18 岁;(2)所有患者均满足脓毒症国际共识指南^[8];(3)自愿参与本研究并签署知情同意书。排除标准:(1)入院 24 h 内死亡的患者;(2)合并自身免疫性疾病、恶性肿瘤及近期骨骼肌损伤的患者;(3)近期服用免疫抑制剂的患者;(4)存在严重精神疾患的患者。同时选取 60 例同期体检健康者为对照组,其中男性 34 例,女性 26 例,年龄 20~77 岁,中位年龄 55.8 岁。本研究经本院伦理委员会批准并征得患者及家属知情同意。

1.2 方法

1.2.1 收集临床资料 收集患者临床资料包括性别、年龄、体重指数、脓毒症感染病因、基础疾病等,记录患者入院 24 h 内急性生理学与慢性健康状况评价 II (APACHE II)评分和序贯器官衰竭评估(SOFA)评分。入院后对脓症患者根据国际脓毒症诊治指南推荐的治疗方案如早期复苏、补液、使用抗菌药物、机械通气及血液净化等治疗。

1.2.2 外周血肌联素水平检测 取各组外周静脉血 4 mL,经 3 000 r/min 离心 10 min,取上清,采用酶联

免疫吸附试验(ELISA)法检测肌联素水平,试剂盒购自上海恒远生物科技公司。简要步骤如下,设立空白孔,将稀释好的标准品加入反应孔,随后加入生物素标记的抗体,经震荡、温育、洗涤后,加入底物,最后加入终止液,在 450 nm 波长测定各孔吸光度(A 值)。

1.2.3 外周血细胞因子白细胞介素-1β(IL-1β)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)及内毒素的检测 取各组外周静脉血 3 mL,经 3 000 r/min 离心 10 min,取上清,采用 ELISA 法检测 IL-1β、TNF-α 及内毒素水平,具体操作依据试剂盒说明书(上海碧云天生物技术公司)。

1.3 统计学处理 采用统计软件 SPSS19.0 进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 进行相关性分析,运用 Graphpad 软件绘制受试者工作特征(ROC)曲线,计算曲线下面积(AUC)、最佳临界值、灵敏度及特异性, *P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脓毒症组与对照组外周血肌联素及相关炎性细胞因子水平比较 与对照组比较,脓毒症组外周血肌联素水平明显降低,而炎性细胞因子 IL-1β 和 TNF-α 水平显著升高,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 1。

表 1 脓毒症组与对照组外周血肌联素及相关炎性细胞因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	肌联素(ng/mL)	IL-1β(pg/mL)	TNF-α(pg/mL)
对照组	60	258.3 ± 45.2	14.7 ± 4.6	19.3 ± 4.0
脓毒症组	122	143.2 ± 31.7	38.2 ± 5.8	41.1 ± 5.1
<i>t</i>		19.90	27.42	29.00
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同严重程度脓毒症组患者外周血肌联素、IL-1β、TNF-α 及内毒素水平比较 脓毒症休克组外周血肌联素水平低于严重脓毒症组、脓毒症组,严重脓毒症组外周血肌联素水平低于脓毒症组,差异有统计学意义(*P* < 0.05);脓毒症休克组外周血 IL-1β、TNF-α 及内毒素水平显著高于严重脓毒症组、脓毒症组,严重脓毒症组外周血 IL-1β、TNF-α 及内毒素水平显著高于脓毒症组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 2。

2.3 不同预后脓毒症组外周血肌联素及相关指标比较 与生存组比较,死亡组外周血肌联素水平显著降低,而外周血 IL-1β、TNF-α、内毒素、APACHE II 评分及 SOFA 评分水平显著升高,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 3。

2.4 相关性分析 脓症患者外周血肌联素与 IL-1β、TNF-α、内毒素、APACHE II 评分及 SOFA 评分

水平呈负相关($r_1 = -0.415, P_1 = 0.030; r_2 = -0.564, P_4 = 0.011; r_5 = -0.620, P_5 = 0.005$)。
 $-0.438, P_2 = 0.027; r_3 = -0.510, P_3 = 0.020; r_4 =$

表 2 不同严重程度脓毒症组患者外周血肌联素、IL-1β、TNF-α 及内毒素水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	肌联素(ng/mL)	IL-1β(pg/mL)	TNF-α(pg/mL)	内毒素(EU)
脓毒症组	42	158.3±24.1	34.7±4.5	37.4±4.8	1.1±0.3
严重脓毒症组	40	140.8±28.5 ^①	38.1±4.1 ^①	40.6±3.7 ^①	1.8±0.4 ^①
脓毒症休克组	40	123.2±27.9 ^{①②}	42.3±4.8 ^{①②}	43.4±4.9 ^{①②}	2.5±0.6 ^{①②}
<i>F</i>		13.79	29.59	18.22	114.5
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与脓毒症组比较,^① $P<0.05$;与严重脓毒症组比较,^② $P<0.05$ 。

表 3 不同预后脓毒症组外周血肌联素及相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	肌联素 (ng/mL)	IL-1β (pg/mL)	TNF-α (pg/mL)	内毒素 (EU)	APACHE II 评分 (分)	SOFA 评分 (分)
生存组	91	148.3±29.2	37.7±4.8	40.4±4.5	1.7±0.6	18.5±4.3	8.3±1.8
死亡组	31	125.8±31.9	41.9±5.3	44.1±3.9	2.4±0.7	25.6±5.8	12.4±3.1
<i>t</i>		3.62	4.10	4.08	5.37	7.23	8.97
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.5 ROC 曲线分析 SOFA 评分是评估脓毒症患者预后的经典指标,ROC 曲线分析显示,SOFA 评分和外周血肌联素对区分脓毒症患者生存与死亡的 AUC 分别为 0.784(95%CI:0.708~0.859)和 0.773(95%CI:0.670~0.877),灵敏度分别 75.71%和 73.83%,特异度分别为 76.74%和 75.40%,最佳临界值分别为 11.3 分和 128.4 ng/mL。SOFA 评分在评估脓毒症预后的准确率较外周血肌联素稍高,但差异无统计学意义($Z=0.853, P=0.327$)。见图 1。

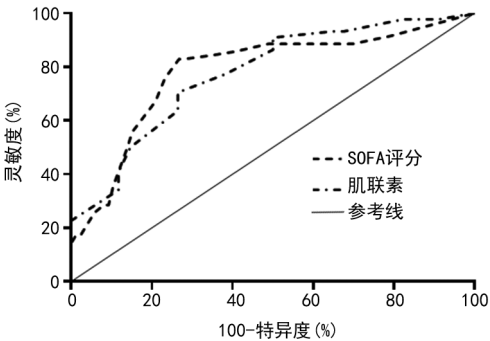


图 1 ROC 曲线分析

3 讨 论

脓毒症是临床常见的感染性疾病,严重威胁患者日常生活质量与健康。如能在脓毒症早期及时诊断,及早进行有效治疗,可显著提高治疗效果,降低脓毒症患者病死率。在脓毒症患者临床标本检测中,虽然血培养、尿培养等检测手段准确度较高,但培养时间较长,有效的临床运用受到限制。通过检测生物标志

物水平的变化,对疾病进行诊断与病情评估,是可行的方法之一。

有研究显示,骨骼肌除了控制骨骼运动以外,它还是一个内分泌器官,可产生各种内分泌因子,也称为肌肉因子,可直接作用于附近或远端器官,发挥抗炎、抗氧化、调节代谢及保护组织器官功能的作用^[9-10]。运动可促进骨骼肌分泌鸢尾素,诱导白色脂肪向棕色转变,从而改善能量代谢和葡萄糖利用^[11]。在器官缺血再灌注损伤中,鸢尾素可通过保护线粒体功能,发挥抗炎、抗氧化作用,起到抑制细胞凋亡,改善组织器官功能的作用^[12]。进一步研究显示,在脓毒症动物和患者外周血中,鸢尾素的水平显著降低,加入外源性鸢尾素,可显著改善脓毒症诱导的急性肾损伤和心肌损伤^[13-14]。肌联素作为近些年发现的肌肉因子之一,具有与鸢尾素相似的功能。前期研究发现,其可抑制脂肪细胞中脂肪生成,降低胰岛素抵抗,改善糖代谢,其水平变化可能是预测糖尿病发生及发展的有效指标^[15]。有氧运动可显著促进骨骼肌分泌肌联素,其可能通过增强肝脏及脂肪细胞脂肪酸摄取,从而减少肥胖相关疾病的风险^[16]。在心血管疾病如冠心病患者中,血清肌联素水平显著低于冠心病患者,同时血清肌联素与冠心病病情严重程度和控制情况相关^[7],提示肌联素可能是疾病诊断与病情评估的有效生化指标。本研究结果显示,与对照组比较,脓毒症组肌联素水平显著降低,同时随着脓毒症病情严重程度的增加,肌联素水平逐渐降低,提示肌联素

可能参与了脓毒症发生及发展过程。SOFA 评分是评估脓毒症患者预后的经典指标,通过 ROC 曲线进一步检测 SOFA 评分和外周血肌联素对脓毒症患者预后的评估价值,结果提示外周血肌联素对脓毒症患者预后的评估价值的准确度不亚于 SOFA 评分。肌联素是由骨骼肌分泌的肌肉因子,有研究显示,通过耐力运动促进骨骼肌分泌肌联素或外源性给予肌联素,可显著降低炎症反应的级联放大,改善炎症性疾病如糖尿病、多囊卵巢综合征的胰岛素抵抗^[15,17]。针对脓毒症患者,检测外周血肌联素水平,不仅可预测患者病情严重程度及预后,同时还可为其治疗提供新的靶点。已有研究显示,脓毒症可引起全身重要器官如肝脏、心脏及肌肉组织线粒体功能障碍,其中骨骼肌线粒体功能障碍,可抑制骨骼肌合成与分泌相关肌肉因子,如鸢尾素,导致脓毒症患者外周血中鸢尾素水平显著降低^[18]。由此推断脓毒症患者外周血肌联素水平降低的原因也可能与上述因素有关。鉴于本研究样本量相对偏少,下一步需进一步加大样本量,采取多中心联合的方式探究肌联素在脓毒症患者外周血中的水平变化及临床意义。

综上所述,外周血肌联素在脓毒症患者中表达水平显著降低,其可能是评估脓毒症患者预后的可靠指标,但脓毒症患者中肌联素水平显著降低的调控机制,还有待进一步研究。

参考文献

[1] MUSHTAQ A, KAZI F. Updates in sepsis management [J]. *Lancet Infect Dis*, 2022, 22(1): 24.

[2] FONT M D, THYAGARAJAN B, KHANNA A K. Sepsis and septic shock-basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making [J]. *Med Clin North Am*, 2020, 104(4): 573-585.

[3] JACOBI J. The pathophysiology of sepsis-2021 update: part 2, organ dysfunction and assessment [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2022, 79(6): 424-436.

[4] LITTLE H C, RODRIGUEZ S, LEI X, et al. Myonectin deletion promotes adipose fat storage and reduces liver steatosis [J]. *FASEB J*, 2019, 33(7): 8666-8687.

[5] OTAKA N, SHIBATA R, OHASHI K, et al. Myonectin is an exercise-induced Myokine that protects the heart from ischemia-reperfusion injury [J]. *Circ Res*, 2018, 123(12): 1326-1338.

[6] 黎可嘉. 肌联素对 2 型糖尿病的预测价值 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2019.

[7] 郑融融, 蒋维, 张绍敏, 等. Myonectin 与急性心肌梗死患

者冠状动脉病变严重程度的相关性 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2018, 25(9): 1368-1371.

[8] LI Z, YANG Y L, ZHU Y J, et al. Circulating serum Myonectin levels in obesity and type 2 diabetes mellitus [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2021, 129(7): 528-534.

[9] WU H K, ZHANG Y, CAO C M, et al. Glucose-sensitive Myokine/cardiokine MG53 regulates systemic insulin response and metabolic homeostasis [J]. *Circulation*, 2019, 139(7): 901-914.

[10] SEVERINSEN M C K, PEDERSEN B K. Muscle-organ crosstalk: the emerging roles of Myokines [J]. *Endocr Rev*, 2020, 41(4): 594-609.

[11] KIRK B, FEEHAN J, LOMBARDI G, et al. Muscle, bone, and fat crosstalk: the biological role of myokines, osteokines, and adipokines [J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2020, 18(4): 388-400.

[12] YU Q, LI G, DING Q, et al. Irisin protects brain against ischemia/reperfusion injury through suppressing TLR4/MyD88 pathway [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2020, 49(4): 346-354.

[13] JIN Y H, LI Z Y, JIANG X Q, et al. Irisin alleviates renal injury caused by sepsis via the NF- κ B signaling pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(11): 6470-6476.

[14] LI Q, ZHANG M, ZHAO Y, et al. Irisin protects against LPS-stressed cardiac damage through inhibiting inflammation, apoptosis, and pyroptosis [J]. *Shock*, 2021, 56(6): 1009-1018.

[15] PARK T J, PARK A, KIM J, et al. Myonectin inhibits adipogenesis in 3T3-L1 preadipocytes by regulating p38 MAPK pathway [J]. *BMB Rep*, 2021, 54(2): 124-129.

[16] RAHMATI-AHMADABAD S, ROSTAMKHANI F, MEHTAHI G H, et al. Comparative effects of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous training on soleus muscle fibronectin type III domain-containing protein 5, myonectin and glucose transporter type 4 gene expressions: a study on the diabetic rat model [J]. *Mol Biol Rep*, 2021, 48(8): 6123-6129.

[17] DEMIR I, GULER A. Association of decreased myonectin levels with metabolic and hormonal disturbance in polycystic ovary syndrome [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2020, 36(11): 947-950.

[18] WEI S, BI J, YANG L, et al. Serum irisin levels are decreased in patients with sepsis, and exogenous irisin suppresses ferroptosis in the liver of septic mice [J]. *Clin Transl Med*, 2020, 10(5): e173.