

• 论 著 •

感染性休克患者血清 NFL、sNRG-1 水平与疾病转归的关系*

黄清平¹, 王 波², 林芳崇¹, 云天奇¹

1. 海南医学院第二附属医院急诊科, 海南海口 570311; 2. 海南省人民医院/海南医学院
附属海南医院急诊科, 海南海口 570311

摘 要:目的 探讨感染性休克患者血清神经丝蛋白轻链(NFL)、可溶性神经调节蛋白-1(sNRG-1)水平与疾病转归的关系。方法 选择 2019 年 1 月至 2022 年 5 月海南医学院第二附属医院收治的 121 例感染性休克患者作为研究对象, 根据疾病转归情况将其分为死亡组(42 例)和生存组(79 例)。所有患者入院后 24 h 内采用酶联免疫吸附试验检测血清 NFL、sNRG-1 水平。分析比较各组血清 NFL、sNRG-1 水平差异, 采用受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 NFL、sNRG-1 对感染性休克患者疾病转归的预测价值, 多因素 Logistic 回归分析影响感染性休克患者疾病转归的相关因素。结果 死亡组血清 NFL 水平均明显高于生存组($P<0.05$), sNRG-1 水平明显低于生存组($P<0.05$)。ROC 曲线分析显示, 血清 NFL 预测感染性休克患者疾病转归的曲线下面积(AUC)为 0.775, 最佳截断值为 2.36 pg/mL, 灵敏度及特异度分别为 92.83%、53.16%; 血清 sNRG-1 预测感染性休克患者疾病转归的 AUC 为 0.859, 最佳截断值为 2.17 ng/L, 灵敏度及特异度分别为 92.83%、65.82%; 血清 NFL 联合 sNRG-1 预测感染性休克患者疾病转归的 AUC 为 0.919, 灵敏度及特异度分别为 85.71%、86.08%。多因素 Logistic 回归分析发现, 血清 NFL、sNRG-1 水平, 以及序贯器官功能衰竭(SOFA)评分、急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分均为影响感染性休克患者疾病转归的独立危险因素($P<0.05$)。结论 血清 NFL、sNRG-1 水平检测在感染性休克患者疾病转归预测中均具有重要意义, 二者联合检测对感染性休克患者疾病转归具有更高的预测价值。

关键词:感染性休克; 神经丝蛋白轻链; 可溶性神经调节蛋白-1; 疾病转归

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.18.016 **中图法分类号:**R459.7

文章编号:1673-4130(2023)18-2258-04 **文献标志码:**A

Relationship between serum NFL, sNRG-1 levels and disease outcome in patients with septic shock*

HUANG Qingping¹, WANG Bo², LIN Fangchong¹, YUN Tianqi¹

1. Department of Emergency, the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou, Hainan 570311, China; 2. Department of Emergency, Hainan General Hospital/Hainan Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou, Hainan 570311, China

Abstract: **Objective** To explore the relationship between serum neurofilament protein light chain (NFL), soluble neuroregulatory protein-1 (sNRG-1) levels and disease outcome in patients with septic shock. **Methods** Totally 121 patients with septic shock admitted to the hospital from January 2019 to May 2022 were selected and divided into death group (42 cases) and survival group (79 cases) according to the outcome of the disease. The levels of serum NFL and sNRG-1 were measured by enzyme-linked immunosorbent assay within 24 hours after admission. The differences in serum NFL and sNRG-1 levels among the groups were analyzed and compared, and the predictive value of serum NFL and sNRG-1 on the disease outcome of patients with septic shock was evaluated by receiver operating characteristic (ROC) curve. Multivariate Logistic regression was used to analyze the related factors affecting the disease outcome of patients with septic shock. **Results** The level of serum NFL in the death group was higher than that in the survival group ($P<0.05$), and the level of sNRG-1 was lower than that in the survival group ($P<0.05$). The area under the curve (AUC) of serum NFL predicting the disease outcome of patients with septic shock was 0.775, the cut-off value was 2.36 pg/mL, and the sensitivity and specificity were 92.83% and 53.16%. The AUC of serum sNRG-1 in predicting the disease outcome of patients with septic shock was 0.859, the cut-off value was 2.17 ng/L, and the sensitivity and specificity were 92.83% and 65.82%. The AUC of serum NFL combined with sNRG-

* 基金项目: 海南省卫生健康行业科研项目(20A200541)。

作者简介: 黄清平, 男, 主治医师, 主要从事急救医学方向研究。

1 in predicting the disease outcome of patients with septic shock was 0.919, and the sensitivity and specificity were 85.71% and 86.08%. Serum NFL, sNRG-1, SOFA score, APACHE II score were all independent risk factors affecting the disease outcome of patients with infectious shock ($P < 0.05$). **Conclusion** The levels of serum NFL and sNRG-1 are of great significance in the prediction of disease outcome in patients with septic shock, and the combination of serum NFL and sNRG-1 has better predictive value for the disease outcome in patients with septic shock.

Key words: septic shock; neurofilament protein light chain; soluble neuroregulatory protein-1; disease outcome

感染性休克作为一种复杂的临床综合征,发病后病情进展较快,若未及时诊断与治疗容易导致患者病情加重而出现死亡,目前数据显示,感染性休克病死率在 30%~70%,已成为我国重症医学领域研究的重点^[1-2]。神经丝蛋白轻链(NFL)作为中间丝蛋白家族成员之一,主要在维持神经细胞形态、促进有髓鞘的轴突再生中发挥重要作用^[3],既往相关研究发现,血清 NFL 水平在急性缺血性脑卒中等疾病中升高,并且可作为评估患者疾病发生、预后的有效指标^[4-5]。可溶性神经调节蛋白-1(sNRG-1)作为神经调节蛋白-1(NRG-1)的一种可溶形式,目前主要在神经系统疾病中发挥作用^[6]。但目前有关于血清 NFL、sNRG-1 与感染性休克患者疾病转归的研究尚不清楚。因此,本次研究主要分析感染性休克患者血清 NFL、sNRG-1 水平与疾病转归的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1 月至 2022 年 5 月海南医学院第二附属医院收治的 121 例感染性休克患者作为研究对象,其中男 63 例,女 58 例;年龄 20~85 岁,平均(64.55±6.44)岁。根据患者疾病转归情况将其分为死亡组(42 例)、生存组(79 例)。纳入标准:(1)符合感染性休克的诊断标准^[7];(2)休克 6 h 内入院者。排除标准:(1)伴有重要脏器功能损伤;(2)合并心脑血管疾病、血液系统疾病、严重感染性疾病、自身免疫性疾病及恶性肿瘤;(3)在外院接受治疗超过 24 h,且入院时生命体征平稳;(4)入院时间小于 24 h;(5)妊娠期女性和儿童;(6)临床资料不全。本研究已获海南医学院第二附属医院伦理委员会批准,并获得患者及家属的知情同意。

1.2 方法 (1)资料收集:入院后收集患者性别、年龄、体质指数、住院时间及降钙素原(PCT)、白细胞计数(WBC)、C 反应蛋白(CRP)、急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II)评分、序贯器官功能衰竭(SOFA)评分等资料。(2)血清 NFL、sNRG-1 检测:所有纳入对象入院后均抽取外周静脉血 4 mL 送检,按照 3 000 r/min 离心 15 min 后使用 1.5 mL PE 管取上清液,存放至-80℃冰箱内于保存,并在 24 h 内采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测患者血清 NFL、sNRG-1 水平。本研究所有试剂盒及检验设备均由瑞士罗氏公司生产与提供,严格按照试剂盒说

明书进行操作。

1.3 统计学处理 运用 SPSS24.0 软件进行数据统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料用百分比描述,采用 χ^2 检验;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 NFL、sNRG-1 对感染性休克患者疾病转归的预测价值,多因素 Logistic 回归分析影响感染性休克患者疾病转归的相关因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 死亡组、生存组基本资料比较 死亡组、生存组患者的性别、年龄、体质指数比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);死亡组患者住院时间长于生存组($P < 0.05$),PCT、WBC、CRP、APACHE II 评分、SOFA 评分均明显高于生存组($P < 0.05$),见表 1。

表 1 死亡组、生存组患者入院时基本资料比较
(n/n 或 $\bar{x} \pm s$)

临床指标	生存组($n=79$)	死亡组($n=42$)	χ^2/t	P
性别(男/女)	43/36	20/22	0.510	0.475
年龄(岁)	64.05±6.14	65.10±6.69	-0.868	0.387
体质指数(kg/m ²)	23.32±1.14	23.11±1.03	0.997	0.321
住院时间(d)	14.11±1.25	17.45±2.36	-10.195	<0.001
PCT(μg/L)	5.63±1.17	11.66±2.74	-16.917	<0.001
WBC($\times 10^9/L$)	9.65±1.47	14.74±2.85	-12.983	<0.001
CRP(mg/L)	118.52±20.14	162.33±24.58	-10.535	<0.001
APACHE II 评分(分)	19.66±4.36	27.74±6.63	-8.053	<0.001
SOFA 评分(分)	5.66±1.16	10.15±2.47	-13.611	<0.001

2.2 死亡组、生存组患者血清 NFL、sNRG-1 水平比较 死亡组患者血清 NFL 水平明显高于生存组, sNRG-1 水平明显低于生存组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 死亡组、生存组患者血清 NFL、sNRG-1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	NFL(pg/mL)	sNRG-1(ng/L)
死亡组	42	4.10±1.33	0.88±0.14
生存组	79	1.02±0.42	3.24±0.86
t		14.601	-23.887
P		<0.001	<0.001

2.3 血清 NFL、sNRG-1 对感染性休克患者疾病转

归的预测价值 血清 NFL 预测感染性休克患者疾病转归的曲线下面积 (AUC) 为 0.775, 最佳截断值为 2.36 pg/mL, 灵敏度及特异度分别为 92.83%、53.16%; 血清 sNRG-1 预测感染性休克患者疾病转归的 AUC 为 0.859, 最佳截断值为 2.17 ng/L, 灵敏度及特异度分别为 92.83%、65.82%; 血清 NFL 联合 sNRG-1 预测感染性休克患者疾病转归的 AUC 为 0.919, 灵敏度及特异度分别为 85.71%、86.08%。见表 3、图 1。

表 3 血清 NFL、sNRG-1 对感染性休克患者疾病转归的预测价值					
指标	AUC	95%CI	最佳截断值	灵敏度 (%)	特异度 (%)
NFL	0.775	0.726~0.830	2.36 pg/mL	92.83	53.16
sNRG-1	0.859	0.807~0.910	2.17 ng/L	92.83	65.82
NFL 联合 sNRG-1	0.919	0.876~0.962	—	85.71	86.08

注:—表示此项无数据。

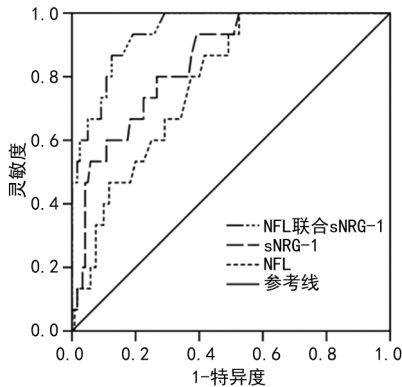


图 1 血清 NFL、sNRG-1 对感染性休克患者疾病转归的预测 ROC 曲线

2.4 感染性休克患者疾病转归的多因素 Logistic 回归分析 本研究以感染性休克患者疾病转归情况(赋值:好转=0, 恶化=1)为因变量, 以有血清 NFL、sNRG-1 及 PCT、WBC、CRP、APACHE II 评分、SOFA 评分等指标为自变量进行多因素 Logistic 回归分析发现, 血清 NFL、sNRG-1 水平及 SOFA 评分、APACHE II 评分均为影响感染性休克患者疾病转归的独立危险因素($P<0.05$)。见表 4。

表 4 感染性休克患者疾病转归的多因素 Logistic 回归分析					
变量	回归系数	标准误	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
SOFA 评分	1.114	0.254	19.235	<0.001	3.047(1.852~5.012)
APACHE II 评分	1.321	0.336	15.457	<0.001	3.747(1.940~7.240)
NFL	1.417	0.365	15.071	<0.001	4.125(2.017~8.435)
sNRG-1	1.296	0.296	10.711	0.001	3.655(1.682~7.942)

注:APACHE II 评分赋值 <22.5 分为 0, ≥ 22.5 分为 1; SOFA 评分赋值 <7.2 分为 0, ≥ 7.2 分为 1; NFL 赋值 ≤ 2.36 pg/mL 为 0, > 2.36 pg/mL 为 1; sNRG-1 赋值 ≥ 2.17 ng/L 为 0, < 2.17 ng/L 为 1。

3 讨论

感染性休克作为以低外周血管阻力和高心输出量且导致组织灌注不足为特征的急危重症, 多年来一直因病情危重、致死率高、经济负担重等特点而成为重症医学研究的重点^[8]。近年来, 感染性休克的治疗逐步规范化, 相关治疗指南得到及时更新, 这对感染性休克的防治有重要意义。另外, 寻找合适的检测指标, 早期评估感染性休克病情危重程度并给予积极治疗, 对改善预后非常重要。

NFL 是一种大量表达于有髓轴突的蛋白, 在维持轴突形态及神经传递中起重要作用, NFL 缺失可导致轴突直径减小、轴突的再生能力受限、神经传导速度减慢^[9]。既往研究发现, 神经元细胞受损后可导致脑脊液与外周血中 NFL 水平升高^[10]。而本研究通过分析发现, 死亡组血清 NFL 水平明显高于生存组($P<0.05$), 说明血清 NFL 水平与感染性休克疾病转归有关, 这与吉康等^[11]研究结果一致。本研究 ROC 曲线分析显示, 血清 NFL 评估感染性休克患者疾病转归的 AUC 为 0.775, 灵敏度及特异度分别为 92.83%、53.16%, 说明血清 NFL 对感染性休克患者疾病转归有较好的预测价值, 且当其水平超过 2.36 pg/mL 时, 提示患者病情存在恶化风险。同时, 本研究进一步分析发现, 血清 NFL 为影响感染性休克患者疾病转归的危险因素, 提示血清 NFL 对感染性休克患者疾病转归有着评估价值。有研究显示, 当炎症、神经退行性病变、创伤或血管损伤等导致中枢神经系统轴突损伤时, NFL 大量释放入脑脊液和血液中^[12]。而感染性休克伴有全身失控性炎症反应, 而伴随着促炎症细胞因子的大量产生可引起神经系统炎症反应, 进而导致脑损伤^[13-14]。因此, 本研究中感染性休克患者可导致血清 NFL 水平升高, 临床可通过检测感染性休克血清 NFL 水平及时了解患者病情变化。

NRG-1 是神经调节素家族成员之一, 具有心血管保护作用, 包括促进心肌细胞增殖、抑制心肌细胞凋亡、促进血管新生等^[15]。而 sNRG-1 作为神经调节蛋白-1 的可溶形式, 不仅具有诱导上皮细胞、神经胶质细胞、神经细胞和骨骼肌细胞的生长和分化作用, 同时也有保护心血管作用^[16]。本研究分析发现, 死亡组患者血清 sNRG-1 水平明显低于生存组($P<0.05$), 说明血清 sNRG-1 与感染性休克疾病转归有关。但伍明超^[17]研究发现, 阿尔茨海默病患者血清中 sNRG-1 水平高于血管性痴呆者。本研究 ROC 曲线分析显示, 血清 sNRG-1 评估感染性休克患者疾病转归的 AUC 为 0.859, 最佳截断值为 2.17 ng/L, 灵敏度及特异度分别为 92.83%、65.82%, 说明血清 sNRG-1 有效诊断感染性休克患者疾病转归。进一步分析发现, 血清 sNRG-1 为影响感染性休克患者疾病转归的危险因素, 证实血清 sNRG-1 对感染性休克患

者疾病转归有评估价值。有研究发现, NRG-1 与酪氨酸激酶受体结合具有调节细胞生长、抑制凋亡、促血管新生、抗炎等多层生物学效应^[18]。还有研究显示, 外源性补给 NRG-1 可抑制心肌细胞的凋亡、减轻心肌纤维化, 从而改善大鼠心功能^[19]。另外, 研究发现, NRG-1 预处理可以明显降低脓毒症大鼠循环中炎症因子水平^[20], 而感染性休克发病后由于急性微循环不足以及炎症因子的释放可导致心功能出现损伤。因此, 机体 NRG-1 水平下降提示炎症因子水平升高, 心功能受损严重。

本研究发现, 血清 NFL 联合 sNRG-1 评估感染性休克患者疾病转归的 AUC 为 0.919, 灵敏度及特异度分别为 85.71%、86.08%, 提示二者联合应用有助于对感染性休克患者预后情况的把握, 为临床及时采取积极有效的干预措施提供指导, 有助于改善患者临床结局。

综上所述, 血清 NFL、sNRG-1 水平与感染性休克患者疾病转归密切相关, 均能够作为评估患者疾病转归的有效指标, 二者联合对感染性休克患者疾病转归具有更好的预测价值。但本次研究为单中心, 纳入数据存在局限性, 可能对结论存在一定影响, 因此后续研究中将扩大样本来源进一步分析。

参考文献

- [1] TOMÁŠKOVÁ V, MÝTNÍKOVÁ A, HORTOVÁKO HOUTKOVÁ M, et al. Prognostic value of soluble endoglin in patients with septic shock and severe COVID-19[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9:972040.
- [2] JOUFFROY R, GILBERT B, THOMAS L, et al. Association between prehospital shock index variation and 28-day mortality among patients with septic shock[J]. *BMC Emerg Med*, 2022, 22(1):87.
- [3] 李玉玉, 孙辉, 许力, 等. 视神经脊髓炎谱系病患者血清神经丝蛋白轻链水平及其临床相关性分析[J]. *中华全科医学*, 2019, 17(5):765-767.
- [4] 索一君, 鲍兵, 吴向斌. 神经丝轻链蛋白在帕金森病和非典型帕金森病中的研究进展[J]. *临床神经病学杂志*, 2020, 33(5):390-393.
- [5] 郭改艳, 王柳毅, 吴瑞, 等. 血清 NFL、pNFH 水平与急性缺血性脑卒中患者病情及预后的关系[J]. *疑难病杂志*, 2022, 21(3):252-256.
- [6] 王金东, 周田田, 陈晓芹, 等. 首发精神分裂症血清神经调节蛋白-1、脑电图 γ 活动及认知功能相关研究[J]. *中国医*

- 药导报, 2020, 17(23):57-61.
- [7] DELLINGER R P, LEVY M M, RHODES A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012[J]. *Crit Care Med*, 2013, 41(2):580-637.
- [8] 刘韶华. 感染性休克的流行病学特征及预后模型的建立: 单中心四年临床数据分析[D]. 郑州: 郑州大学, 2019.
- [9] 毛冰洁, 刘学源. 神经丝蛋白轻链与神经系统变性疾病[J]. *医学综述*, 2021, 27(24):4800-4804.
- [10] 吴纪霞, 温振东, 梁友宝, 等. 血清神经丝蛋白轻链对卒中后认知障碍的临床意义[J]. *蚌埠医学院学报*, 2021, 46(9):1187-1191.
- [11] 吉康, 文娟, 钟亮晶, 等. 急性缺血性脑卒中患者血清 NFL、Galectin-3、Netrin-1 水平变化及临床意义[J]. *标记免疫分析与临床*, 2021, 28(9):1579-1583
- [12] 马冰冰, 王凯华. 血清神经丝轻链蛋白在中枢神经系统疾病中的研究进展[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2021, 24(21):1916-1923
- [13] PANDOMPATAM G, KASHANI K, VALLABHAJO-SYULA S. The role of natriuretic peptides in the management, outcomes and prognosis of sepsis and septic shock[J]. *Rev Bras Ter Intensiva*, 2019, 31(3):368-378.
- [14] LI Y, LI H, ZHANG D. Timing of norepinephrine initiation in patients with septic shock: a systematic review and meta-analysis[J]. *Crit Care*, 2020, 24(1):488.
- [15] 祝雪莹. NRG-1 及其受体 ErbB 在心血管系统中的研究进展[J]. *中国心血管病研究*, 2018, 16(6):481-485.
- [16] JARDÉ T, CHAN W H, ROSSELLO F J, et al. Mesenchymal niche-derived neuregulin-1 drives intestinal stem cell proliferation and regeneration of damaged epithelium[J]. *Cell Stem Cell*, 2020, 27(4):646-662.
- [17] 伍明超. 血清中 NFL、T-tau、sNRG-1 联合对阿尔茨海默症的评估价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2020, 41(6):760-763.
- [18] KANG W, CHENG Y, WANG X, et al. Neuregulin-1: an underlying protective force of cardiac dysfunction in sepsis (review)[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 21(6):2311-2320.
- [19] YIN D, LIN D, XIE Y, et al. Neuregulin-1 β alleviates sepsis-induced skeletal muscle atrophy by inhibiting autophagy via AKT/mTOR signaling pathway in rats[J]. *Shock*, 2022, 57(3):397-407.
- [20] 周芹, 王龙, 王晞, 等. 神经调节蛋白-1 对脓毒症大鼠心脏功能及炎性介质的影响[J]. *中华危重病急救医学*, 2018, 30(2):140-144.

(收稿日期: 2023-01-22 修回日期: 2023-05-29)