

• 论 著 •

血清 NLRP3、HMG-1、IL-10 表达水平与脓毒症患者病情及预后的关系探究*

李楠,江娜[△],宁可娟,张明明,缙豪兵,侯永生,同亚妮
兵器工业五二一医院重症医学科,陕西西安 710065

摘要:**目的** 研究脓毒症患者血清核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NLRP3)、高迁移率族蛋白 1(HMG-1)、白细胞介素-10(IL-10)的表达水平状况及与病情和预后结局的相关性。**方法** 选取该院于 2022 年 1—12 月收治的 180 例脓毒症患者作为脓毒症组,180 例健康志愿者作为对照组。检测血清 NLRP3、HMG-1、IL-10 表达水平,分析对比三者在对对照组、脓毒症组血清中的表达水平差异及与病情程度的关系。脓毒症患者入院后均行疾病针对性措施治疗,根据 28 d 预后进行预后分组,比较不同预后结局患者的 NLRP3、HMG-1、IL-10 表达水平及预测脓毒症患者预后结局的效能,以及 NLRP3、HMG-1、IL-10 不同表达水平患者 28 d 的生存率,明确脓毒症患者预后结局的影响因素。**结果** 脓毒症组血清 NLRP3、HMG-1、IL-10 表达水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。随着病情的加重,脓毒症患者血清 NLRP3、HMG-1、IL-10 表达水平逐渐升高,脓毒性休克患者表达水平高于重度脓毒症患者,重度脓毒症患者表达水平高于轻度脓毒症患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。死亡组血清 NLRP3、HMG-1、IL-10 表达水平高于生存组,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 分析发现,脓毒性休克、快速脓毒症相关序贯器官衰竭评分、急性生理学与慢性健康状况评分系统 II 评分、降钙素原、NLRP3、HMG-1、IL-10 是影响脓毒症患者预后结局的独立危险因素($P<0.05$)。受试者工作特征曲线分析 NLRP3、HMG-1、IL-10 预测脓毒症患者预后结局的效能发现,血清 NLRP3、HMG-1、IL-10 联合预测脓毒症患者预后结局曲线下面积为 0.943,高于单一指标预测。血清 NLRP3、HMG-1、IL-10 在脓毒症中呈正相关($P<0.05$)。NLRP3、HMG-1、IL-10 高表达组患者生存率低于 NLRP3、HMG-1、IL-10 低表达组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** NLRP3、HMG-1、IL-10 高表达于脓毒症患者中,三者可能经促进炎症和细胞凋亡促进病情进展,导致预后不良,与患者病情和预后死亡相关,可作为临床评估脓毒症患者预后的敏感指标。

关键词:核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3; 高迁移率族蛋白 1; 白细胞介素-10; 脓毒症
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.22.006 **中图法分类号:**R459.7
文章编号:1673-4130(2023)22-2716-08 **文献标志码:**A

The relationship between serum NLRP3, HMG-1, IL-10 expression levels and the condition and prognosis of patients with sepsis*
LI Nan, JIANG Na[△], NING Kejuan, ZHANG Mingming, GOU Haobing, HOU Yongsheng, TONG Yani
Department of Critical Care Medicine, 521 Hospital of Ordnance Industry, Xi'an, Shaanxi 710065, China

Abstract: Objective To study the expression levels of nucleotide binding oligomeric domain like receptor protein 3 (NLRP3), high mobility group protein 1 (HMG-1), and interleukin-10 (IL-10) in serum of patients with sepsis, and their correlation with disease condition and prognosis. **Methods** One hundred and eighty patients with sepsis admitted to 521 Hospital of Ordnance Industry from January to December 2022 were selected as the sepsis group, and 180 healthy volunteers were selected as the control group. Detect the expression levels of serum NLRP3, HMG-1, and IL-10, analyze and compare the expression differences of the three in the serum of the normal group and sepsis group, and their relationship with the severity of the disease. After admission, sepsis patients were treated with disease specific measures. Prognostic groups were divided based on the 28 day prognosis. The expression of NLRP3, HMG-1, and IL-10 levels in patients with different prognostic outcomes were compared, as well as the effectiveness of predicting the prognosis of sepsis patients. The 28 day survival rate of patients with different expression levels was also determined to determine the influencing fac-

* 基金项目:陕西省医学科学研究项目(2019JM3114)。
作者简介:李楠,女,主治医师,主要从事重症医学方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail:1404621761@qq.com。

tors of the prognosis of sepsis patients. **Results** The serum expression levels of NLRP3, HMG-1, and IL-10 in the sepsis group were higher than those in the normal group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). As the condition worsens, the serum expression levels of NLRP3, HMG-1, and IL-10 in sepsis patients gradually increase, the expression level in patients with septic shock is higher than that in patients with severe sepsis, and the expression level in patients with severe sepsis is higher than that in patients with mild sepsis, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The serum expression levels of NLRP3, HMG-1, and IL-10 in the death group were higher than those in the survival group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Multivariate logistic analysis showed that septic shock, sequential organ failure assessment with repidsepsis score, acute physiology and chronic health evaluation II score, pro Calcitonin, NLRP3, HMG-1, IL-10 were independent risk factors affecting the prognosis of sepsis patients ($P < 0.05$). The receiver operating characteristic curve analysis showed that the efficacy of NLRP3, HMG-1, and IL-10 in predicting the prognosis of sepsis patients showed that the area under curve of the combination of serum NLRP3, HMG-1, and IL-10 in predicting the prognosis of sepsis patients was 0.943, higher than that predicted by a single indicator. Serum NLRP3, HMG-1, and IL-10 were positively correlated in sepsis ($P < 0.05$). The survival rate of patients with high expression of NLRP3, HMG-1, and IL-10 was lower than that of patients with low expression of NLRP3, HMG-1, and IL-10, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** NLRP3, HMG-1 and IL-10 are highly expressed in sepsis, and they may promote the progression of the disease through promoting inflammation and apoptosis, leading to poor prognosis. They are related to the disease and prognostic death of patients, and can be used as sensitive indicators for clinical evaluation of the prognosis of patients with sepsis.

Key words: nucleotide binding oligomerization domain like receptor protein 3; high mobility group protein 1; interleukin-10; sepsis

脓毒症是一种临床上较常见的继发于创伤、烧伤、手术、感染等的全身炎症综合征,随着病情的加重,可导致患者脏器功能障碍、休克,死亡率较高,调查显示,大约 20%~50% 的脓毒症患者全因死亡,预后大多不良^[1-2]。近年来,世界范围内脓毒症的发病率和死亡率呈逐年升高趋势,多数患者预后不良,严重影响着患者的生命安全,因此如何早期评估患者病情和预后转归格外重要^[3]。有研究发现^[4],炎症贯穿脓毒症整个发展过程,核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NLRP3)是细胞内模式识别受体,在机体受到外界刺激后 NLRP3 被激活,经募集炎症因子,促进细胞凋亡。高迁移率族蛋白 1(HMG-1)与脓毒症炎症反应状态相关,可诱导单核细胞、巨噬细胞游离至细胞外,对细胞核内 DNA 结合蛋白具有活化作用,其表达水平升高往往标志着脓毒症患者局部炎症级联^[5]。白细胞介素-10(IL-10)属于一种抗炎症发生介质,具有抑制炎症性介质分泌,增强免疫球蛋白功能的作用,有研究发现^[6],在促炎因子过度分泌下,机体免疫系统失衡,而 IL-10 为维持抗炎和促炎平衡而大量合成,进而表现为高表达于脓毒症患者外周血中。虽然目前部分研究已经证实 NLRP3、HMG-1、IL-10 均与脓毒症发生有关,但有关三者与患者预后的研究较少,鉴于此,本文为了探讨三者对患者预后的影响,分析了血清 NLRP3、HMG-1、IL-10 与脓毒症患者预后的关

系,为临床上脓毒症的诊治提供依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 1—12 月于本院就诊的 180 例脓毒症患者作为脓毒症组,其中男 92 例,女 88 例,年龄 35~77 岁,平均(56.95±9.87)岁,疾病严重程度:轻度 78 例,重度 50 例,脓毒性休克 52 例;另选同期于本院体检的体检健康者 180 例作为对照组,其中男 100 例,女 80 例,年龄 34~76 岁,平均(57.23±10.15)岁。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。研究对象均知情本次研究,签署了知情同意书,且获得医院伦理委员会批准。

纳入标准:(1)脓毒症组符合文献[7]中相关标准,即存在原发感染或者菌血症,同时具备以下其中两项即可确诊,①体温异常($< 36\text{ }^{\circ}\text{C}$ 或 $> 38.5\text{ }^{\circ}\text{C}$);②呼吸频率改变(> 40 次/分钟);③心率改变(< 100 次/分钟或 > 180 次/分钟);④白细胞计数 $> 19.5 \times 10^9\text{ L}$ 或 $< 5.0 \times 10^9\text{ L}$ 。(2)疾病严重程度评价标准:无器官衰竭定义为轻度脓毒症,伴有多器官衰竭、低血压或组织灌注不良定义为重度脓毒症;经足量液体复苏干预后仍存在难以纠正的持续性低血压定义为脓毒性休克。(3)对照组体检正常,自愿参与。

排除标准:(1)自身免疫缺陷者;(2)有血液系统严重病变者;(3)心血管、脑血管病变者;(4)非脓毒症

导致死亡者；(5)长时间持续服用免疫抑制剂者；(5)恶性肿瘤者；(6)沟通、精神异常者。

1.2 方法

1.2.1 血清 NLRP3、HMG-1、IL-10 表达水平检测 在所有研究对象入组后,抽取 3 mL 空腹静脉血,分离血清,使用美谷分子仪器(上海)有限公司的 SpectraMax Mini 多功能酶标仪利用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 NLRP3、HMG-1、IL-10 表达水平。取血清 NLRP3 ELISA 试剂盒、HMG-1 ELISA 试剂盒、IL-10 ELISA 试剂盒复温处理,分别设置样品孔、标准品孔、空白对照组孔,将 100 μ L 标准品溶液、样品、蒸馏水加入酶标板的样品孔、标准品孔、空白对照组孔内,样品孔、标准品孔分别加入酶标液 50 μ L,封板,恒温环境下孵育 120 min,清洗反应板,加入 NLRP3、HMG-1、IL-10 抗体工作液、加 50 μ L 显色剂 A、50 μ L 显色剂 B,室温下 10 min,加入 50 μ L 终止液,在波长为 450 mm 处测定获得的吸光度值(A 值),做标准曲线绘制,获得获得血清 NLRP3、HMG-1、IL-10 表达水平。NLRP3 ELISA 试剂盒(参考区间 286.90 $\pm$ 20.50 ng/mL)、HMG-1 ELISA 试剂盒(参考区间 5.10 $\pm$ 1.00 ng/L)、IL-10 ELISA 试剂盒(参考区间 38.6 $\pm$ 10.6 μ g/L)及相关试剂均由北京义翘神州科技股份有限公司(Sino Biological Inc.)提供。

1.2.2 预后结局评价 脓毒症患者入院后均行常规抗脓毒症治疗,统计 28 d 短期预后状况,根据患者预后状况分为生存组、死亡组两组。

1.3 指标观察 (1)对比 NLRP3、HMG-1、IL-10 在对照组、脓毒症组血清中的表达水平比较,并分析不同病程脓毒症患者血清 NLRP3、HMG-1、IL-10 表达水平的差异；(2)统计生存组、死亡组患者的临床资料,包括性别、年龄、血培养结果、有无合并症、感染部位、感染部位个数、有无脓毒性休克、器官功能障碍、病原菌类型、机械通气、快速脓毒症相关序贯器官衰竭(qSOFA)评分^[8]、急性生理学与慢性健康状况评分系统Ⅱ(APACHEⅡ)评分^[9]、实验室指标(白细胞计数、血小板计数、降钙素原、总胆红素、丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、血肌酐、活化部分凝血酶时间、凝血酶原时间)等,明确脓毒症患者预后结局的影响因素；(3)比较不同预后患者血清 NLRP3、HMG-1、IL-10 表达水平的差异；(4)分析血清 NLRP3、HMG-1、IL-10 表达水平预测脓毒症患者预后结

局的效能,分析不同表达水平患者 28 d 生存率；(6)分析 NLRP3、HMG-1、IL-10 之间在脓毒症中的关系。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计学软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较用 LSD- t 法;不符合正态分布的计量资料以中位数和四分位数 $[M(P_{25}\sim P_{75})]$ 表示,两组间比较采用 Mann-Whitney 检验,多组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验,两两比较采用 Tamhane's T^2 检验。计数资料采用例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;NLRP3、HMG-1、IL-10 之间相关性采用 Pearson 相关性分析,影响脓毒症患者预后结局的因素分析采用多因素 Logistic 回归模型分析,血清 NLRP3、HMG-1、IL-10 对脓毒症患者预后的预测价值采用受试者工作特征(ROC)曲线分析。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 NLRP3、HMG-1、IL-10 在对照组、脓毒症组血清中的表达水平比较 脓毒症组血清 NLRP3、HMG-1、IL-10 水平较对照组显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 NLRP3、HMG-1、IL-10 在对照组、脓毒症组血清中的表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	NLRP3(ng/mL)	HMG-1(ng/L)	IL-10(μ g/L)
对照组	180	310.54 $\pm$ 40.32	6.12 $\pm$ 0.43	28.47 $\pm$ 7.05
脓毒症组	180	435.64 $\pm$ 60.97	43.56 $\pm$ 6.12	56.13 $\pm$ 6.14
<i>t</i>		22.960	81.880	39.690
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 血清 NLRP3、HMG-1、IL-10 表达水平在不同病情脓毒症患者中的比较 经分析不同病情患者血清 NLRP3、HMG-1、IL-10 表达水平发现,病情越重血清 NLRP3、HMG-1、IL-10 表达水平越高,脓毒性休克患者血清 NLRP3、HMG-1、IL-10 表达水平高于重度患者高于轻度患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 不同预后脓毒症患者临床资料比较 与生存组比较,死亡组血培养阳性率、有合并症、感染部位个数 ≥ 3 个、脓毒性休克、器官功能障碍 ≥ 2 种、机械通气占比升高,qSOFA 评分、APACHEⅡ 评分、降钙素原、活化部分凝血酶时间、凝血酶原时间升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 2 血清 NLRP3、HMG-1、IL-10 表达水平在不同病情脓毒症患者中的比较($\bar{x}\pm s$)

病情程度	<i>n</i>	NLRP3(ng/mL)	HMG-1(ng/L)	IL-10(μ g/L)
轻度	78	343.94 $\pm$ 32.15	31.67 $\pm$ 4.98	40.96 $\pm$ 4.65
重度	50	413.47 $\pm$ 48.77*	40.32 $\pm$ 3.54*	53.56 $\pm$ 5.34*

续表 2 血清 NLRP3、HMG-1、IL-10 表达水平在不同病情脓毒症患者中的比较($\bar{x}\pm s$)

病情程度	<i>n</i>	NLRP3(ng/mL)	HMG-1(ng/L)	IL-10(μ g/L)
脓毒性休克	52	487.86 $\pm$ 67.98 ^{* #}	51.78 $\pm$ 3.64 ^{* #}	62.45 $\pm$ 7.87 ^{* #}
轻度 <i>vs.</i> 重度 <i>t/P</i>		9.728/ <0.001	10.670/ <0.001	14.110/ <0.001
轻度 <i>vs.</i> 脓毒性休克 <i>t/P</i>		16.200/ <0.001	24.990/ <0.001	19.550/ <0.001
重度 <i>vs.</i> 脓毒性休克 <i>t/P</i>		6.328/ <0.001	16.110/ <0.001	6.650/ <0.001
<i>F/P</i>		24.300/ <0.001	32.985/ <0.001	29.325/ <0.001

注:与轻度比较,^{*} $P<0.05$;与重度比较,[#] $P<0.05$ 。

表 3 不同预后脓毒症患者临床资料比较[*n/n* 或($\bar{x}\pm s$)或 *n/n/n*]

项目	生存组(<i>n</i> =113)	死亡组(<i>n</i> =67)	χ^2/t	<i>P</i>
性别(男/女)	55/58	37/30	0.722	0.395
年龄(岁)	57.53 $\pm$ 6.45	57.54 $\pm$ 5.12	0.011	0.991
血培养结果(阳性/阴性)	10/103	27/40	25.474	<0.001
合并症(有/无)	28/85	40/27	21.823	<0.001
感染部位个数(1/2/ ≥ 3 个)	28/53/32	10/10/47	30.990	<0.001
脓毒性休克(有/无)	12/101	30/37	27.431	<0.001
器官功能障碍(无/1种/ ≥ 2 种)	30/49/34	22/12/33	12.770	0.002
病原菌类型(G ⁻ 菌/G ⁺ 菌/真菌)	50/40/23	32/10/25	11.000	0.004
机械通气(有/无)	30/83	38/29	16.285	<0.001
SOFA 评分(分)	6.23 $\pm$ 0.97	9.15 $\pm$ 1.43	16.300	<0.001
APACHE II 评分(分)	17.34 $\pm$ 1.34	24.76 $\pm$ 2.42	26.490	<0.001
白细胞计数($\times 10^9$ /L)	9.58 $\pm$ 1.32	9.56 $\pm$ 1.47	0.094	0.925
血小板计数($\times 10^9$ /L)	136.44 $\pm$ 35.23	136.62 $\pm$ 32.31	0.034	0.973
降钙素原(ng/mL)	9.13 $\pm$ 1.14	34.32 $\pm$ 4.35	58.370	<0.001
总胆红素(μ mol/L)	21.77 $\pm$ 3.54	21.42 $\pm$ 3.28	0.657	0.511
天门冬氨酸氨基转移酶(U/L)	22.24 $\pm$ 2.12	21.98 $\pm$ 2.31	0.769	0.443
丙氨酸氨基转移酶(U/L)	32.54 $\pm$ 3.26	33.11 $\pm$ 3.45	1.110	0.269
血肌酐(μ mol/L)	121.43 $\pm$ 18.94	121.11 $\pm$ 19.23	0.109	0.913
活化部分凝血酶时间(s)	44.67 $\pm$ 4.19	55.43 $\pm$ 5.67	14.560	<0.001
凝血酶原时间(s)	15.32 $\pm$ 1.97	24.21 $\pm$ 4.25	19.070	<0.001

2.4 不同预后脓毒症患者血清 NLRP3、HMG-1、IL-10 的表达水平差异分析 死亡组血清 NLRP3、HMG-1、IL-10 较生存组患者显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 4 不同预后脓毒症患者血清 NLRP3、HMG-1、IL-10 的表达水平差异分析($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	NLRP3(ng/mL)	HMG-1(ng/L)	IL-10(μ g/L)
生存组	113	311.23 $\pm$ 43.97	28.11 $\pm$ 2.23	38.47 $\pm$ 7.05
死亡组	67	524.67 $\pm$ 87.45	54.53 $\pm$ 5.76	65.13 $\pm$ 6.14
<i>t</i>		21.750	43.620	25.700
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.5 脓毒症患者预后结局的影响因素分析 以脓毒

症患者预后结局作为因变量(生存=0,死亡=1),将血培养阳性、有无合并症、感染部位个数、有无脓毒性休克、器官功能障碍状况、有无机械通气、qSOFA 评分、APACHE II 评分、降钙素原、活化部分凝血酶时间、凝血酶原时间、NLRP3、HMG-1、IL-10 作为自变量,进行多因素 Logistic 分析,结果发现,脓毒症患者预后结局受脓毒性休克、qSOFA 评分、APACHE II 评分、降钙素原、NLRP3、HMG-1、IL-10 等因素的影响,是导致患者预后结局不良的独立危险因素($P<0.05$)。见表 5。

2.6 血清 NLRP3、HMG-1、IL-10 预测脓毒症患者预后结局的效能分析 ROC 曲线显示,血清 NLRP3、HMG-1、IL-10 预测脓毒症患者预后的曲线下面积

(AUC)分别为 0.811、0.875、0.830,三者联合预测 优。见表 6。
AUC 为 0.910,与单一指标相比,三者联合预测效更

表 5 脓毒症患者预后结局的影响因素分析

项目	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
脓毒性休克	1.225	0.712	12.321	<0.001	4.897	2.341~4.532
qSOFA 评分	1.310	0.663	14.536	<0.001	5.342	3.334~10.432
APACHE II 评分	1.209	0.687	11.090	<0.001	4.009	2.809~8.909
降钙素原	1.078	0.563	13.242	<0.001	4.352	2.341~7.803
NLRP3	1.241	0.710	10.332	<0.001	3.425	1.096~6.573
HMG-1	0.897	0.574	13.078	<0.001	5.003	3.241~8.907
IL-10	1.023	0.782	12.113	<0.001	4.532	2.113~7.865

表 6 血清 NLRP3、HMG-1、IL-10 预测脓毒症患者预后结局的效能分析

指标	AUC	95%CI	P	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)
NLRP3	0.810	0.768~0.879	<0.001	489.53 ng/mL	82.11	77.85
HMG-1	0.879	0.823~0.900	<0.001	44.53 ng/L	89.09	80.92
IL-10	0.843	0.800~0.896	<0.001	58.93 μ g/L	85.64	79.09
三者联合预测	0.943	0.823~0.967	<0.001	—	94.53	90.87

注:—表示无数据。

2.7 血清 NLRP3、HMG-1、IL-10 之间的相关性分析
经分析脓毒症患者血清 NLRP3、HMG-1、IL-10 之间的相关性发现,三者在脓毒症中呈正相关($r=0.453$ 、 0.460 、 0.472 , $P<0.05$)。见图 1。

2.8 脓毒症患者 28 d 生存状况分析
根据 ROC 曲线分析,将脓毒症患者分为两组,结果发现,NLRP3、HMG-1、IL-10 高表达组患者较低表达组生存率明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见图 2、表 7。

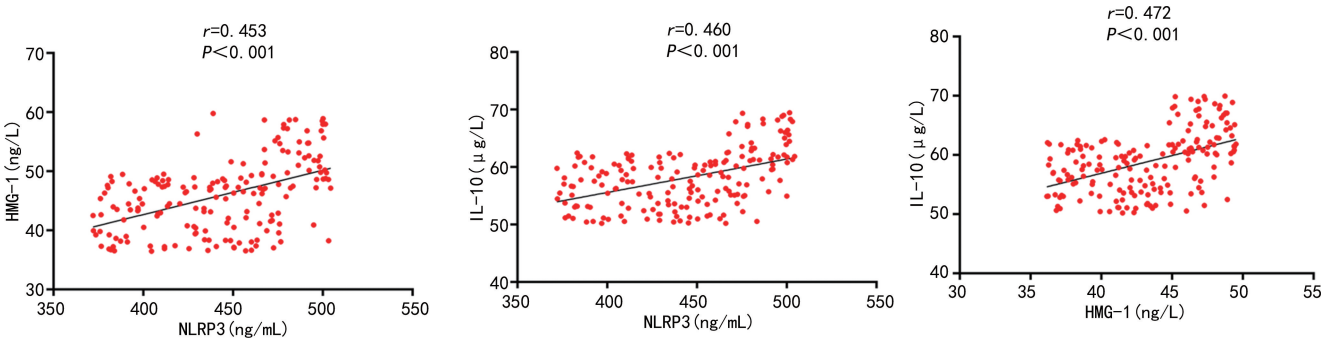


图 1 血清 NLRP3、HMG-1、IL-10 之间的相关性分析图

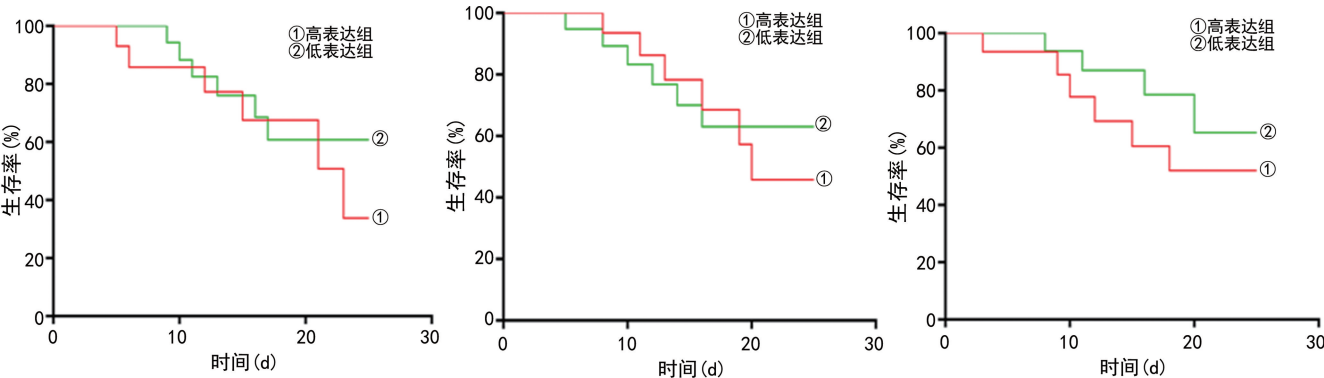


图 2 生存曲线图

表 7 脓毒症患者 28 d 生存状况分析[n(%)]				
项目	n	生存率	χ^2	P
NLRP3				
高表达组(≥ 489.53 ng/mL)	69	31(44.93)	15.257	<0.001
低表达组(<489.53 ng/mL)	111	82(73.87)		
HMG-1				
高表达组(≥ 44.53 ng/L)	87	45(51.72)	7.895	0.005
低表达组(<44.53 ng/L)	93	67(72.04)		
IL-10				
高表达组(≥ 58.93 μ g/L)	93	49(52.68)	8.383	0.004
低表达组(<58.93 μ g/L)	87	64(73.56)		

3 讨 论

多种内源性因子表达水平异常所致的全身炎症反应是脓毒症发生的重要病理机制,在疾病发生初期,炎症诱导全身应激,诱导淋巴细胞、单核巨噬细胞分泌毒素,随着病程的延长,病情逐渐加重,机体产生进阶反应,最终导致组织损伤、脏器功能障碍、脓毒性休克的发生^[10-12]。目前脓毒症已经成为临床上感染致死的主要原因,脓毒症的发生给患者、社会产生巨大负担,因此早期评估患者病情和预后对改善预后影响巨大。

NLRP3 属于一种与机体先天免疫相关的蛋白质,主要在巨噬细胞、树突细胞、单核细胞中表达,参与机体先天免疫应答,NLRP3 激活后其末端效应结构域经募集半胱氨酸蛋白酶-1 和凋亡相关基因,形成炎症小体,诱导炎症和细胞凋亡^[13-15]。有研究显示^[16-17],在脓毒症发生后 NLRP3 活性增加,炎症小体活化,通过促进炎症介质分泌而刺激器官炎症级联。在本研究中分析脓毒症患者与健康志愿者血清 NLRP3 表达水平的差异显示,与健康者比较,脓毒症患者血清 NLRP3 表达水平明显升高,且随着患者病情的加重,NLRP3 高表达逐渐加剧,此结果提示着,NLRP3 可能参与脓毒症的发生进展,机制可能为脓毒症发生后,机体免疫系统为抵抗外界侵袭,免疫细胞活性增加,从而导致大量 NLRP3 释放,过量的 NLRP3 通过促进炎症介质释放诱导疾病恶化,此结果与上述报道结果保持一致。NLRP3 经通过扩大炎症反应和促进细胞凋亡促进脓毒症进展,动物研究证实^[18],在敲除 NLRP3 基因后,脓毒症小鼠炎症反应被抑制,免疫力显著提高,生存率升高。本研究进一步分析 NLRP3 与脓毒症患者预后结局的相关性,结果发现,预后死亡的患者血清 NLRP3 表达处于较高水平,高表达的患者生存率较低,此结果提示着,NLRP3 与脓毒症患者预后相关,分析其原因可能与病情越来越严重,NLRP3 所介导的免疫炎症更加强烈,对免疫细胞

凋亡的影响越来越大,进而导致不良预后相关。

HMG-1 作为 HMG 家族中含量最多的蛋白,内含 219 个氨基酸残基,广泛分布于淋巴结、心、肝、肾、脑等组织中,定位于细胞核^[19-20]。既往有报道显示^[21],脂多糖和炎症介质可刺激巨噬细胞产生 HMG-1 的蛋白质,在内毒素的致病过程中可能具有潜在作用,认为在内毒素攻击后 8 h,HMG-1 在外周血中的含量明显升高,且随着内毒素攻击程度的加剧而逐渐升高,被称为脓毒症的晚期介质。马伟科等^[22]在其报道中显示,HMG-1 分泌量与脓毒症炎症反应程度呈正相关。另外随着临床上对 HMG-1 在脓毒症中的作用发现,在脓毒症发生早期,肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎性介质的过度释放,经活化细胞核内 DNA 结合蛋白,诱导 HMG-1 合成分泌,HMG-1 又反向诱导 TNF- α 分泌,从而形成恶性循环^[23-24]。在本研究中分析血清 HMG-1 在脓毒症中的表达水平及与患者预后结局的关系发现,脓毒症患者血清 HMG-1 表达水平显著高于健康者,且以病情较严重的脓毒性休克患者表达水平最高,进一步明确 HMG-1 与患者预后结局的关系,结果显示,预后死亡患者血清 HMG-1 表达水平明显升高,HMG-1 高表达水平是导致患者预后死亡的危险因素,此结果提示着 HMG-1 可能参与脓毒症的发生进展及转归,分析其原因可能与在内毒素和 TNF- α 等炎性介质的刺激下,HMG-1 分泌增加,而对于预后死亡的患者来说,病情较严重,体内内毒素表达水平和炎症反应程度明显高于存活患者,因此导致 HMG-1 处于较高水平相关。

IL-10 是一种常见的抗炎相关因子,主要由调节性 T 细胞、B 细胞、巨噬细胞分泌,具有抑制炎症级联的作用,有研究显示^[25-26],脓毒症同时存在免疫抑制和炎症激活,而在此过程中 IL-10 为了平衡机体抗炎/抑炎和免疫应答平衡,大量分泌 IL-10 在抵抗机体感染中具有重要作用。闫雪梅^[27]研究发现,脓毒症患者血清 IL-10 处于异常高表达水平状态,其研究认为,发生此现象的原因可能为脓毒症发生后,患者血管内皮损伤,炎症相关因子出现失控释放,促炎、抗炎失衡有关。另外有报道称^[28-29],IL-10 参与脓毒症整个发生过程。本研究显示,随着病情的加重脓毒症患者血清 IL-10 表达水平逐渐升高,以脓毒性休克患者表达最高,此结果与王婷等^[30]报道结果一致。本研究进一步分析 IL-10 与脓毒症患者预后的关系,结果显示,死亡组血清 IL-10 水平较生存组患者显著升高,且 IL-10 升高是影响脓毒症患者预后结局的重要因素之一,此结果提示 IL-10 可能参与脓毒症的发生进展及预后转归过程,分析 IL-10 在死亡患者血清中升高的机制可能为脓毒症发生后,为抑制促炎介质过度释放所致的免疫抑制 IL-10 合成增加,IL-10 过量升高抑制机

体清除致病菌能力,甚至引起免疫麻痹,增加全身感染风险,进而导致死亡。

本研究进一步经多因素 Logistic 分析发现,患者预后结局不良除了受脓毒性休克、qSOFA 评分、APACHE II 评分、降钙素原的影响外,NLRP3、HMGB-1、IL-10 升高同样是导致患者预后结局不良的独立危险因素,且三者在脓毒症中呈正相关,本研究推测,NLRP3、HMGB-1、IL-10 可能在某一共同机制中参与脓毒症的进展和转归,但其具体机制尚不知晓,还需后续研究进一步深入挖掘。另外本研究结果显示,NLRP3、HMGB-1、IL-10 联合预测脓症患者预后结局的价值最优,优于单一指标,提示临床可根据血清 NLRP3、HMGB-1、IL-10 表达水平早期预测患者预后。并根据 ROC 曲线分析所获得的最佳截断值进行分组,根据 NLRP3、HMGB-1、IL-10 表达水平高低分为高表达水平和低表达水平两组,比较两组存活率,结果显示,高表达水平患者生存率较低,此结果进一步说明了 NLRP3、HMGB-1、IL-10 表达水平越高患者生存率越低,死亡率越高,与患者预后相关。

综上所述,NLRP3、HMGB-1、IL-10 高表达水平于脓毒症中,三者可能经促进炎症和细胞凋亡促进病情进展,导致预后不良,与患者病情和预后死亡相关,可作为临床评估脓症患者预后的敏感指标。

参考文献

[1] 苑俊,陈实,吴亚运,等. 脓毒症急性胃肠损伤 28 d 死亡风险列线图模型的建立与验证[J]. 安徽医学,2022,43(8): 873-880.

[2] 王子文,张林娜,徐猛,等. 肺部感染并发脓症患者入院 28d 内死亡预测模型的构建[J]. 山东医药,2023,63(3): 37-43.

[3] 汪浪,张智琪,沈雪,等. 老年脓症患者临床特征及预后影响因素[J]. 中国感染控制杂志,2022,21(4):377-383.

[4] 韩雪妹. ROS 与脓毒症 NLRP3 活化的关系及其调控机制[J]. 海南医学,2022,33(14):1871-1874.

[5] KARAKIKE E, ADAMI M E, LADA M, et al. Late Peaks of HMGB1 and sepsis outcome: evidence for synergy with chronic inflammatory disorders[J]. Shock, 2019, 52(3): 334-339.

[6] ZENG Y, WU D, ZHUO X, et al. Effects of continuous blood purification without heparin on streml-1, NSE, and IL-10 levels in patients with sepsis[J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2022, 68(4):178-187.

[7] EVANS L, RHODES A, ALHAZZANI W, et al. Surviving sepsis campaign; international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021[J]. Intensive Care Med, 2021, 47(11):1181-1247.

[8] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et

al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock(septic 3)[J]. JAMA, 2016, 315(8):801-810.

[9] 刘慧琳,傅义程,郝靖欣,等. 血清降钙素原水平和 APACHE II 评分对老年脓症患者预后的预测价值分析[J]. 中华危重病急救医学,2023,35(1):56-60.

[10] HERNÁNDEZ G, OSPINA-TASCÓN G A, DAMIANI L P, et al. Effect of a resuscitation strategy targeting peripheral perfusion status vs. serum lactate levels on 28-day mortality among patients with septic shock: the AN-DROMEDA-SHOCK randomized clinical trial[J]. JAMA, 2019, 321(7):654-664.

[11] HE Y, XU J, SHANG X, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with ICU-acquired infections in sepsis: a retrospective cohort study[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12(1):962470.

[12] 晋正敏,朱琴,龙云霞. 严重脓毒症/脓毒症休克患者预后的高危因素[J/CD]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2020, 13(5):607-611.

[13] 吴俊东,耿智隆,杨勇丽,等. NLRP3 炎症小体激活机制及其在脓毒症中的作用[J]. 医学综述,2021,27(3):459-464.

[14] 叶云虹,王念,聂诗雨,等. NLRP3 炎症小体、高迁移率族蛋白 B1 与内皮细胞特异性分子-1 诊断脓毒症合并急性呼吸窘迫综合征的临床价值[J]. 中国医刊,2022,57(5): 512-516.

[15] 欧海燕,段娅娟,陈兰. 外周血单核细胞 NLRP3 炎症小体对脓毒症急性肺损伤患者病情严重程度的诊断价值[J]. 实用医学杂志,2020,36(3):380-384.

[16] 李楠,穆叶赛·尼加提,刘米莉,等. 外周血单核细胞 CHOP、NLRP3、S100 A8/A9 mRNA 表达水平与脓症患者炎症反应和预后的关系分析[J]. 现代生物医学进展,2022,22(24):4679-4685.

[17] 陈泳祥,梁俊文,严建威. 脓症患者外周血单核细胞 NLRP3 炎症小体的表达研究[J]. 临床急诊杂志,2019, 20(4):292-297.

[18] 翟延评,何耀军,潘嘉宇,等. Casp-8 通过调控 NLRP3 炎症小体介导的细胞焦亡减轻脓毒症引起的急性肺损伤[J]. 东南大学学报(医学版),2023,42(1):64-71.

[19] 郑晓晶,胡周全,虎琼华,等. 脓毒症休克患者外周血 HMGB1 及 PCT 水平与疾病严重程度及预后的关系[J]. 西部医学,2022,34(10):1517-1521.

[20] 李炳奇,叶俊伟,梅喜平,等. 脓症患者血液激活素 a、CRP、HMGB1 和 vWF 表达水平及临床意义[J]. 现代检验医学杂志,2022,37(1):97-102.

[21] 赵立新,王琳,于四方,等. 脓症患者血清 HMGB1 水平与免疫指标、心肌损伤的相关性分析[J]. 重庆医学, 2021,50(19):3289-3293.

[22] 马伟科,杨卫国,林燕鸿,等. 血清 miR-122a 表达、HMGB1 水平对脓毒症并发肝损伤患儿预后的预测效能[J]. 山东医药,2021,61(18):20-24. (下转第 2727 页)

21(6):899-902.

[4] BERAZA N. Fibrosis and the intestinal microbiome; a focus on chronic liver disease[J]. Curr Opin Pharmacol, 2019, 49(1):76-81.

[5] LIN CY, ADHIKARY P, CHENG K. Cellular protein markers, therapeutics, and drug delivery strategies in the treatment of diabetes-associated liver fibrosis[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2021, 174(1):127-139.

[6] 蒋骁, 周锋盛, 周昊, 等. 超声引导下经皮穿刺活检肝脏局灶性病变并发症的影响因素[J]. 临床超声医学杂志, 2019, 21(12):944-947.

[7] 郝雁雁, 王威雪, 王瑞萍, 等. 替诺福韦酯联合虫草胶囊治疗慢性乙型肝炎肝硬化患者血清 TGFβ1、ET-1 和 CTGF 水平变化[J]. 湖南师范大学学报:医学版, 2022, 19(1):134-137

[8] 王贵强, 王福生, 庄辉, 等. 慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)[J]. 肝脏, 2019, 24(12):6-27.

[9] 中国中西医结合学会肝病专业委员会. 肝纤维化中西医结合诊疗指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2006, 14(11):866-870.

[10] SCHEUER P J. The nomenclature of chronic hepatitis: time for a change[J]. J Hepatol, 1995, 22(1):112-114.

[11] LU M, LI J, ZHOU Y, et al. Trends in cirrhosis and mortality by age, sex, race, and antiviral treatment status among us chronic hepatitis b patients (2006—2016)[J]. J Clin Gastroenterol, 2022, 56(3):273-279.

[12] XU S, MAO Y, WU J, et al. TGF-β/Smad and JAK/STAT pathways are involved in the anti-fibrotic effects of propylene glycol alginate sodium sulphate on hepatic fibrosis[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(9):5224-5237.

[13] 岳杉杉, 彭安康, 马泽江, 等. 柚皮素通过调控 TGF-β1/smad 通路抑制肝纤维化[J]. 中国药理学通报, 2022, 38(2):248-254.

[14] 李斌, 张鹏. 血清透明质酸, IV 型胶原, 单胺氧化酶及转化生长因子 β1 联合检测对肝纤维化的诊断价值分析[J]. 实用医院临床杂志, 2019, 29(21):71-75

[15] 陈芳, 喻雪琴, 戢敏, 等. 循环血 TLR-4, TGF-β1 表达水平与 HBV 相关性肝硬化患者病情程度的相关性分析[J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(21):71-75.

[16] 徐长志, 唐奇远, 周文营, 等. 血清肝纤维化四项联合 Fibroscan 对慢性乙型肝炎肝脏纤维化的诊断价值[J]. 中国卫生检验杂志, 2018, 28(24):3006-3008.

[17] 蔡利超. 血清肝纤四项与肝功能联合检测对慢性乙型肝炎纤维化的诊断价值[J]. 河南预防医学杂志, 2019, 30(12):903-904.

[18] KAWASHIRI S Y, ORIGUCHI T, UMEDA M, et al. Association of serum levels of fibrosis-related biomarkers with disease activity in patients with IgG4-related disease [J]. Arthritis Res Ther, 2018, 20(1):277.

[19] LIAO Y, GONG J, ZHOU W, et al. Serum liver fibrosis markers discriminate significant liver inflammation in chronic hepatitis B patients with normal or near-normal alanine aminotransferase[J]. J Med Virol, 2019, 91(4):642-649.

[20] 张玉枝, 张兆波, 赵丹娜. 慢性乙型肝炎患者血清 PCPE-1 水平与肝纤维化程度的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(14):1786-1789.

[21] 张亚瑞. 血清 TGF-β1, IL-33 水平在慢性乙肝患者病情评估中的价值[J]. 河南医学研究, 2021, 30(34):6513-6516.

[22] SONG L Y, MA Y T, FANG W J, et al Inhibitory effects of oxymatrine on hepatic stellate cells activation through TGF-β/miR-195/Smad signaling pathway[J]. BMC Complement Altern Med, 2019, 19(1):138.

[23] LEE E H, PARK K I, KIM K Y, et al. Liquiritigenin inhibits hepatic fibrogenesis and TGF-β1/Smad with Hippo/YAP signal[J]. Phytomedicine, 2019, 62:152780.

[24] 吉家兴, 马俊, 李博, 等. 黄芩素通过 Smad 信号通路抑制 TGF-β1 诱导的 HSC-T6 细胞活化[J]. 中南医学科学杂志, 2020, 48(3):250-253.

(收稿日期:2023-01-12 修回日期:2023-05-26)

(上接第 2722 页)

[23] 杨静, 何浩, 谭波, 等. 血清 TLR4、MFG-E8 及 HMGB1 对脓毒症患者并发急性肾损伤的诊断价值[J]. 山东医药, 2020, 60(1):30-34.

[24] 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.

[25] 景丽丽, 张玉伟, 刘彬, 等. 血清 HMGB1、HBP、IL-10 水平预测脓毒症预后的临床价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(1):31-34.

[26] 张志坚, 董瑶瑶, 黄云帆, 等. 脓毒症患者中心静脉-动脉血二氧化碳分压差与 IL-6、IL-10 及降钙素原的关系[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2018, 13(1):33-35.

[27] 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.

[28] 何五建, 王花, 姚元滨. 血清 miR-21-3p、IL-10、TNF-α、BNP 在脓毒症心肌病患者诊断及预后评估中的价值[J]. 热带医学杂志, 2021, 21(11):1437-1440.

[29] 陈琛, 苏华. 白细胞介素-10 与严重脓毒症患者疾病预后的关系[J]. 武汉大学学报(医学版), 2018, 39(3):485-488, 492.

[30] 王婷, 韦小碗, 杨亮, 等. 脓毒症患者血清 PCT、CRP、IL-6 和 IL-10 水平检测及临床意义[J]. 陕西医学杂志, 2020, 49(11):1510-1514.

(收稿日期:2023-04-07 修回日期:2023-07-11)