

# 血浆组蛋白预测脓毒症患者的预后价值

卢年芳<sup>1</sup> 姜利<sup>2</sup> 朱波<sup>2</sup> 杨德刚<sup>3</sup> 郑瑞强<sup>4</sup> 邵俊<sup>4</sup> 席修明<sup>2</sup>

<sup>1</sup>国家电网公司北京电力医院重症医学科 100073; <sup>2</sup>首都医科大学附属北京复兴医院重症医学科 100038; <sup>3</sup>中国康复研究中心脊柱脊髓神经功能重建科,首都医科大学康复医学院,北京 100068; <sup>4</sup>扬州大学附属江苏省苏北人民医院重症医学科,江苏扬州 225001  
通信作者:席修明, Email: xxm2937@sina.com

**【摘要】** 目的 探讨血浆组蛋白预测脓毒症患者预后的应用价值。方法 选择2016年5月至2018年6月扬州大学附属江苏省苏北人民医院重症医学科(ICU)收治的脓毒症患者作为研究对象,并选择同期性别、年龄匹配的健康体检者作为健康对照。收集患者入ICU 24 h内血浆组蛋白、肌钙蛋白I(cTnI)、N末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、序贯器官衰竭评分(SOFA)、血乳酸(Lac)、降钙素原(PCT)、升压药物使用、ICU住院时间、ICU预后等指标。根据ICU预后将患者分为存活组和死亡组,比较两组患者各项指标的差异;并进行二元多因素Logistic回归分析,找出患者死亡的独立危险因素;对组蛋白与cTnI、NT-proBNP、PCT、Lac水平进行相关性分析;采用受试者工作特征曲线(ROC)分析血浆组蛋白、cTnI、NT-proBNP、PCT、Lac对患者预后的预测价值。根据组蛋白预测预后的最佳截断值分组,比较两组患者各种指标的差异。结果 ①共纳入93例脓毒症患者,ICU死亡29例,病死率为31.2%。②与健康对照组比较,脓毒症组组蛋白、cTnI、NT-proBNP显著升高。且死亡组组蛋白、cTnI较存活组进一步升高;此外,死亡组SOFA评分、升压药物使用率也较存活组显著升高[组蛋白(mg/L):0.33(0.28, 0.45)比0.22(0.17, 0.29), cTnI( $\mu$ g/L):0.25 $\pm$ 0.13比0.20 $\pm$ 0.08, SOFA(分):11(8, 12)比9(8, 11),升压药物使用率:93.1%(27/29)比68.8%(44/64),均 $P<0.05$ ]。将两组间差异有统计学意义的指标纳入二元多因素Logistic回归分析显示,影响患者预后的独立危险因素为升压药物使用[优势比(OR)=5.277,  $P=0.043$ ]和高组蛋白水平(OR=79.244,  $P=0.036$ )。③组蛋白与cTnI( $r=0.577$ ,  $P=0.000$ )和SOFA评分( $r=0.469$ ,  $P=0.000$ )呈中等程度正相关,与NT-proBNP( $r=0.349$ ,  $P=0.001$ )和Lac呈弱相关( $r=0.357$ ,  $P=0.000$ ),而与PCT无相关性( $r=0.133$ ,  $P=0.205$ )。④ROC曲线分析显示,组蛋白预测患者预后的ROC曲线下面积(AUC)为0.769( $P=0.000$ ),其最佳截断值为0.30 mg/L时敏感度为72.4%,特异度为81.2%;SOFA评分预测患者预后的AUC为0.653( $P=0.018$ ),其最佳截断值为10.50分时敏感度为58.6%,特异度为70.3%;而cTnI、NT-proBNP、Lac、PCT等预测患者预后的意义不大。⑤与组蛋白 $<0.30$  mg/L组比较,组蛋白 $\geq 0.3$  mg/L组SOFA评分、升压药物使用率、cTnI、NT-proBNP、Lac、PCT、ICU病死率明显升高[SOFA(分):11(10, 12)比9(8, 10),升压药物使用率:84.8%(28/33)比76.7%(46/60),cTnI( $\mu$ g/L):0.28(0.19, 0.32)比0.18(0.12, 0.22), NT-proBNP(ng/L):3 624.0(2 800.0, 5 260.0)比2 512.0(1 361.8, 3 590.8), Lac(mmol/L):2.25(1.85, 3.50)比1.60(1.25, 2.35), PCT( $\mu$ g/L):2.10(1.30, 4.03)比1.60(1.26, 2.33), ICU病死率:48.5%(16/33)比21.7%(13/60),均 $P<0.05$ ],而ICU住院时间差异无统计学意义。结论 脓症患者ICU病死率的独立危险因素为高组蛋白水平和升压药物的使用;血浆组蛋白能很好地预测脓毒症患者的预后。

**【关键词】** 组蛋白; 脓毒症; 心肌肌钙蛋白; N末端脑钠肽前体; 危险因素

基金项目:国家科技支撑计划项目(2012BAI11B05)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.06.003

## Prediction value of plasma histone in prognosis of sepsis patients

Lu Nianfang<sup>1</sup>, Jiang Li<sup>2</sup>, Zhu Bo<sup>2</sup>, Yang Degang<sup>3</sup>, Zheng Ruiqiang<sup>4</sup>, Shao Jun<sup>4</sup>, Xi Xiuming<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Critical Care Medicine, Beijing Electric Power Hospital, Beijing 100073, China; <sup>2</sup>Department of Critical Care Medicine, Fuxing Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China; <sup>3</sup>Department of Spinal and Neural Functional Reconstruction, China Rehabilitation Research Center, School of Rehabilitation Medicine, Capital Medical University, Beijing 100068, China; <sup>4</sup>Department of Critical Care Medicine, Subei People's Hospital of Jiangsu Province, Yangzhou University, Yangzhou 225001, Jiangsu, China

Corresponding author: Xi Xiuming, Email: xxm2937@sina.com

**【Abstract】** **Objective** To explore the value of plasma histones in predicting the prognosis of sepsis patients. **Methods** The patients with sepsis admitted to intensive care unit (ICU) of Subei People's Hospital of Jiangsu Province Affiliated to Yangzhou University from May 2016 to June 2018 were enrolled as the research subjects, and healthy volunteers were selected as healthy control at the same period. The plasma levels of histones, cardiac troponin I (cTnI), N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), sequential organ failure assessment (SOFA) score, lactate (Lac), procalcitonin (PCT) on admission 24 hours, and use of vasoconstrictor agents, the length of ICU stay and ICU mortality were recorded. The patients were divided into survival group and death group according to the prognosis, and the differences of each index between the two groups were compared. Multivariate binary Logistic regression analysis

was carried out to identify the independent risk factors of death. The correlation between histone and the levels of cTnI, NT-proBNP, PCT and Lac was analyzed. The value of plasma histone, cTnI, NT-proBNP, PCT and Lac in predicting the prognosis of patients was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. According to the threshold value of histone in predicting prognosis, the patients were divided into two groups, and the differences of various indicators between the two groups were compared. **Results** ① A total of 93 sepsis patients were included, with 29 cases of ICU death, and the mortality was 31.2%. ② Compared with the healthy control group, histones, cTnI, NT-proBNP were significant increased, besides, histones, cTnI in the death group were further increased compared with the survival group; in addition, SOFA, proportion of vasoconstrictor use were also significant higher than those in the survival group [histones (mg/L): 0.33 (0.28, 0.45) vs. 0.22 (0.17, 0.29), cTnI ( $\mu\text{g/L}$ ):  $0.25 \pm 0.13$  vs.  $0.20 \pm 0.08$ , SOFA: 11 (8, 12) vs. 9 (8, 11), the rate of vasopressor use: 93.1% (27/29) vs. 68.8% (44/64), all  $P < 0.05$ ]. Statistically significant indicators between the two groups were included in multivariate binary Logistic regression analysis. The result showed that the independent risk factors affecting the prognosis of patients were the rate of vasopressor use [odds ratio (OR) = 5.277,  $P = 0.043$ ] and the level of histone (OR = 79.244,  $P = 0.036$ ). ③ The plasma histone level were positively correlated with cTnI ( $r = 0.577$ ,  $P = 0.000$ ), SOFA ( $r = 0.469$ ,  $P = 0.000$ ), NT-proBNP ( $r = 0.349$ ,  $P = 0.001$ ) and Lac ( $r = 0.357$ ,  $P = 0.000$ ), while there was no significant correlation between histone and PCT ( $r = 0.133$ ,  $P = 0.205$ ). ④ ROC curve analysis showed that the area under ROC curve (AUC) of histone predicting prognosis was 0.769 ( $P = 0.000$ ); when the cut-off point was 0.30 mg/L, the sensitivity and specificity were 72.4% and 81.2% respectively. The AUC of SOFA score was 0.653 ( $P = 0.018$ ), and the sensitivity and specificity were 58.6% and 70.3% respectively when the cut-off point was 10.50; while cTnI, NT-proBNP, Lac and PCT had little value in predicting the prognosis of patients. ⑤ Compared with the group with histone level lower than 0.3 mg/L, the group with histones level greater than 0.3 mg/L had higher SOFA score, more doses of vasopressor, higher cTnI, NT-proBNP, Lac and PCT levels, and higher ICU mortality [SOFA: 11 (10, 12) vs. 9 (8, 10), use of vasopressor: 84.8% (28/33) vs. 76.7% (46/60), cTnI ( $\mu\text{g/L}$ ): 0.28 (0.19, 0.32) vs. 0.18 (0.12, 0.22), NT-proBNP (ng/L): 3 624.0 (2 800.0, 5 260.0) vs. 2 512.0 (1 361.8, 3 590.8), Lac (mmol/L): 2.25 (1.85, 3.50) vs. 1.60 (1.25, 2.35), PCT ( $\mu\text{g/L}$ ): 2.10 (1.30, 4.03) vs. 1.60 (1.26, 2.33), ICU mortality: 48.5% (16/33) vs. 21.7% (13/60), all  $P < 0.05$ ], while no statistical difference in the length of ICU stay was found. **Conclusions** The independent risk factors for ICU mortality of sepsis patients were high histone level and the use of vasopressor. Plasma histone can be regarded as an indicator in predicting the prognosis of patients with sepsis.

**[Key words]** Histones; Sepsis; Cardiac troponin; N-terminal pro-brain natriuretic peptide; Risk factor

**Fund program:** Ministry of Science and Technology of the People's Republic of China (2012BAI11B05)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.06.003

脓毒症患者一旦出现脓毒性休克,病死率明显增加<sup>[1-2]</sup>。早期评估病情是降低脓毒症病死率的关键。传统评估方法如急性生理学与慢性健康状况评分 II (APACHE II) 和序贯器官衰竭评分 (SOFA) 虽科学、客观,但耗时耗力,急诊应用受到一定程度的限制。因此,寻找一种快捷的生物学标志物成为研究热点。

组蛋白与 DNA 组装后形成的核小体是真核生物染色质的基本结构单元。正常情况下,核小体在循环血液中表达极低<sup>[3]</sup>,但在细胞凋亡的最后阶段,核小体会从细胞中释放,导致组蛋白水平升高<sup>[4-5]</sup>。脓毒症时感染会导致全身靶器官损伤、组蛋白释放,参与脓毒症的发生发展<sup>[6-7]</sup>。

Kalbitz 等<sup>[8]</sup>发现,脓毒性休克小鼠血中组蛋白水平明显升高,并且与心肌损伤程度呈正相关。Alhamdi 等<sup>[9-10]</sup>发现,给小鼠静脉注射组蛋白后会出现脓毒症症状、心功能障碍;而输注组蛋白抗体能有效降低脓毒症小鼠的死亡率。

临床研究显示,先天性心脏病术后患者血中组蛋白水平与 N 末端脑钠肽前体 (NT-proBNP)、降钙素原 (PCT) 和 C-反应蛋白 (CRP) 呈显著相关,与

术后机械通气时间和重症医学科 (ICU) 住院时间显著相关<sup>[11]</sup>。说明组蛋白在脓毒症的发生发展中起到重要作用,是脓毒症治疗的潜在靶点。

本研究通过分析脓症患者血浆组蛋白与其他血浆参数以及预后指标的关系,旨在评价组蛋白对脓症患者病情评估的临床意义,从而为脓毒症患者的临床治疗和基础研究提供理论依据。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象:**采用前瞻性研究方法,选择 2016 年 5 月至 2018 年 6 月扬州大学附属江苏省苏北人民医院 ICU 收治的脓症患者以及同期 10 例健康志愿者作为研究对象。

**1.1.1 入选标准:**符合脓毒症 Sepsis-3 诊断标准。

**1.1.2 排除标准:**① 既往有慢性心功能不全病史者;② 有局限性心室壁运动异常者(可能存在急性或既往心肌梗死);③ 既往有扩张型心肌病或梗阻性肥厚型心肌病病史者;④ 既往有心脏瓣膜疾病者;⑤ 年龄 < 18 岁或 > 80 岁,妊娠;心房颤动(房颤)患者;⑥ 住院时间 < 24 h。

**1.1.3 伦理学:**本研究符合医学伦理学标准,经医院伦理委员会批准(审批号:2015-11),并获得患者

知情同意。

**1.2 基础治疗:** 所有患者均按照 2016 年“拯救脓毒症战役”(SSC)指南给予抗感染、液体复苏;必要时给予血管活性药物和机械通气辅助呼吸以及各器官对症支持治疗。

**1.3 指标检测:** 入 ICU 尽可能早(24 h)使用抗凝管收集患者血液,离心取上清液于 -80 °C 冰箱保存,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测心肌肌钙蛋白 I(cTnI)、NT-proBNP、组蛋白水平。同时记录患者的性别、年龄、体重指数(BMI)、既往疾病、SOFA 评分、疾病种类、感染部位、升压药物使用情况、PCT、血乳酸(Lac)、ICU 住院时间及 ICU 预后等资料。并根据患者预后分组进行分析。

**1.4 统计学方法:** 使用 SPSS 22.0 软件进行统计学处理。计数资料以频数、构成比或百分比表示,两组间比较采用  $\chi^2$  检验;符合正态分布的计量资料以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验;不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[ $M(Q_L, Q_U)$ ]表示,组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验。采用 Spearman 相关分析血浆组蛋白与 cTnI、NT-proBNP、PCT 的线性相关性;采用受试者工作特征曲线(ROC)评估血浆组蛋白、cTnI、NT-proBNP、PCT 和 Lac 对脓毒症患者死亡的预测价值,评价指标为 ROC 曲线下面积(AUC)和 95% 可信区间(95%CI);影响脓症患者预后的风险因素采用多因素二分类 Logistic 回归分析,评价指标为优势比(OR)。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 基本情况(表 1~2):** 共纳入 158 例脓症患者,有 65 例因各种原因被排除,最终入选 93 例,其中感染性休克患者 71 例,脓毒症非休克患者 22 例;ICU 死亡 29 例,存活 64 例。脓症患者性别、年龄与健康者差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ );脓症患者前 3 位感染部位分别为呼吸道、胃肠道和泌尿系统。死亡组与存活组性别、年龄、各部位感染情况差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。

**表 1 脓症患者与健康体检者性别、年龄比较**

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 [岁, $M(Q_L, Q_U)$ ]
		男性	女性	
健康对照组	10	7	3	67.5(58.2, 74.5)
脓毒症组	93	59	34	70.0(58.5, 75.0)
存活组	64	41	23	69.5(58.2, 75.0)
死亡组	29	18	11	70.0(57.0, 77.5)

**表 2 死亡组与存活组脓症患者各部位感染情况比较**

组别	例数 (例)	感染部位(例)						
		呼吸 道	泌尿 系统	肝胆 感染	胃肠 道	皮肤软 组织	中枢 神经	其他
全体患者	93	48	12	11	16	4	2	3
存活组	64	34	10	7	11	3	1	1
死亡组	29	14	2	4	5	1	1	2
$\chi^2$ 值		0.188	0.688	0.002	0.000	0.000	0.337	0.087
P 值		0.665	0.407	0.961	1.000	1.000	0.529	0.769

**2.2 存活组与死亡组患者各项指标比较(表 3~4):** 死亡组与存活组患者 BMI、PCT 和 Lac 水平及 ICU 住院时间差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。死亡组 SOFA 评分、升压药物使用率明显高于存活组(均  $P < 0.05$ )。与健康对照组相比,脓毒症组血浆组蛋白、cTnI 和 NT-proBNP 水平均明显升高(均  $P < 0.05$ );且死亡组组蛋白、cTnI 水平较存活组进一步升高(均  $P < 0.05$ )。

**表 4 脓症患者与健康体检者血浆组蛋白、cTnI 和 NT-proBNP 水平比较 [ $M(Q_L, Q_U)$  或  $\bar{x} \pm s$ ]**

组别	例数 (例)	组蛋白 (mg/L)	cTnI ( $\mu$ g/L)	NT-proBNP (ng/L)
健康对照组	10	0.09(0.07, 0.10)	0.05 $\pm$ 0.01	255.0( 237.5, 280.5)
脓毒症组	93	0.27(0.20, 0.34) <sup>a</sup>	0.21 $\pm$ 0.01 <sup>a</sup>	2814.0(2275.0, 4540.5) <sup>a</sup>
存活组	64	0.22(0.17, 0.29)	0.20 $\pm$ 0.08	2530.5(1361.8, 4515.8)
死亡组	29	0.33(0.28, 0.45) <sup>b</sup>	0.25 $\pm$ 0.13 <sup>c</sup>	2851.0(2588.0, 5200.0)

注: cTnI 为心肌肌钙蛋白 I, NT-proBNP 为 N 末端脑钠肽前体;与健康对照组比较, <sup>a</sup> $P < 0.01$ ;与存活组比较, <sup>b</sup> $P < 0.01$ , <sup>c</sup> $P < 0.05$

**2.3 患者预后影响因素的二分类 Logistic 回归分析(表 5):** 将死亡组与存活组间差异有统计学意义的指标,如 SOFA 评分、血浆组蛋白、cTnI、升压药物使用率纳入多因素二分类 Logistic 回归分析,结果显示,影响患者预后的独立危险因素分别为升压药物使用和高组蛋白水平(均  $P < 0.05$ )。

**表 3 存活组与死亡组脓症患者基本资料比较**

组别	例数 (例)	BMI [kg/m <sup>2</sup> , $M(Q_L, Q_U)$ ]	SOFA [分, $M(Q_L, Q_U)$ ]	升压药物使用 [例(%)]	PCT [ $\mu$ g/L, $M(Q_L, Q_U)$ ]	Lac [mmol/L, $M(Q_L, Q_U)$ ]	ICU 住院时间 [d, $M(Q_L, Q_U)$ ]
存活组	64	22.0(20.2, 23.0)	9(8, 11)	44(68.8)	1.60(1.30, 2.40)	1.90(1.35, 2.78)	11.0(7.2, 14.0)
死亡组	29	22.0(21.0, 23.0)	11(8, 12)	27(93.1)	2.10(1.15, 4.03)	1.95(1.38, 2.88)	12.0(6.5, 15.5)
Z/ $\chi^2$ 值		-0.468	-2.384	6.554	-1.237	-0.706	-0.653
P 值		0.640	0.017	0.010	0.216	0.480	0.514

注: BMI 为体重指数, SOFA 为序贯器官衰竭评分, PCT 为降钙素原, Lac 为血乳酸, ICU 为重症医学科

表5 脓毒症患者预后影响因素的 Logistic 回归分析

因素	$\beta$ 值	$s_e$	$\chi^2$ 值	P值	OR值	95%CI
组蛋白	4.373	2.087	4.389	0.036	79.244	1.326 ~ 4737.409
升压药物使用	1.663	0.821	4.109	0.043	5.277	1.057 ~ 26.357
常数	-5.002	1.435	12.156	0.000	0.007	

注: OR为优势比, 95%CI为95%可信区间; 空白代表无此项

**2.4 血浆组蛋白与脓毒症其他参数的相关性:** 组蛋白与 cTnI、SOFA 评分、NT-proBNP、Lac 均呈正相关( $r$  值分别为 0.577、0.469、0.349、0.357,  $P$  值分别为 0.000、0.000、0.001、0.000), 而与 PCT 无相关性( $r=0.133, P=0.205$ )。

**2.5 各指标预测脓毒症患者预后的 ROC 曲线分析(表6; 图1):** 组蛋白预测 ICU 脓毒症患者预后的 AUC 为 0.769 ( $P<0.01$ ), 最佳截断值为 0.30 mg/L 时敏感度为 72.4%, 特异度为 81.2%; SOFA 评分预测脓毒症患者预后的 AUC 为 0.653 ( $P<0.05$ ), 最佳截断值为 10.50 分时敏感度为 58.6%, 特异度为 70.3%; 而 cTnI、NT-proBNP、Lac、PCT 等预测患者预后的意义不大(均  $P>0.05$ )。

表6 各指标预测脓毒症患者预后的价值

指标	AUC	95%CI	P值	最佳截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)
组蛋白	0.769	0.667 ~ 0.871	0.000	0.30	72.4	81.2
cTnI	0.611	0.486 ~ 0.737	0.087	0.15	89.7	34.4
NT-proBNP	0.624	0.513 ~ 0.735	0.055	2152.5	100.0	34.4
Lac	0.546	0.422 ~ 0.669	0.481	1.77	69.0	46.9
PCT	0.580	0.439 ~ 0.722	0.217	2.57	44.8	79.7
SOFA	0.653	0.523 ~ 0.784	0.018	10.50	58.6	70.3

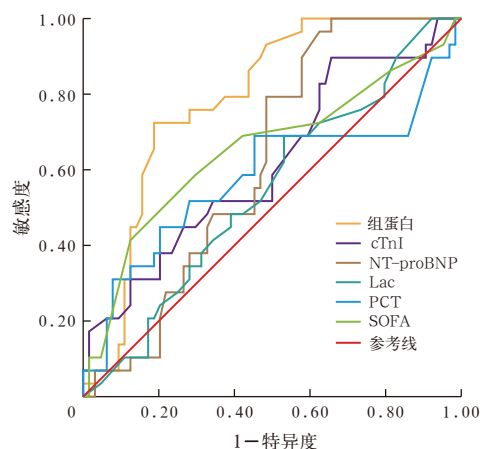
注: cTnI 为心肌肌钙蛋白 I, NT-proBNP 为 N 末端脑钠肽前体, Lac 为血乳酸, PCT 为降钙素原, SOFA 为序贯器官衰竭评分, AUC 为受试者工作特征曲线下面积, 95%CI 为 95% 可信区间

**2.6 不同组蛋白水平患者各项指标比较(表7):** 按组蛋白预测预后最佳截断值将患者分为组蛋白  $<0.3$  mg/L 组 (60 例) 和组蛋白  $\geq 0.3$  mg/L 组 (33 例)。与组蛋白  $<0.3$  mg/L 组相比, 组蛋白  $\geq 0.3$  mg/L 组 SOFA 评分、升压药物使用率、cTnI、NT-proBNP、Lac、PCT 水平及 ICU 病死率明显升高(均  $P<0.05$ ), 而 ICU 住院时间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

表7 组蛋白  $\geq 0.3$  mg/L 组与组蛋白  $<0.3$  mg/L 组脓毒症患者各项指标比较

组蛋白分组	例数 (例)	SOFA [分, $M(Q_1, Q_3)$ ]	升压药物使用 [例(%)]	cTnI [ $\mu$ g/L, $M(Q_1, Q_3)$ ]	NT-proBNP [ng/L, $M(Q_1, Q_3)$ ]	Lac [mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$ ]	PCT [ $\mu$ g/L, $M(Q_1, Q_3)$ ]	ICU 死亡 [例(%)]	ICU 住院时间 [d, $M(Q_1, Q_3)$ ]
$\geq 0.3$ mg/L 组	33	11(10, 12)	28(84.8)	0.28(0.19, 0.32)	3624.0(2800.0, 5260.0)	2.25(1.85, 3.50)	2.10(1.30, 4.03)	16(48.5)	11.0(6.0, 15.5)
$<0.3$ mg/L 组	60	9(8, 10)	46(76.7)	0.18(0.12, 0.22)	2512.0(1361.8, 3590.8)	1.60(1.25, 2.35)	1.60(1.26, 2.33)	13(21.7)	11.0(8.0, 14.0)
Z/ $\chi^2$ 值		-4.296	0.877	-4.951	-3.554	-3.103	-2.018	7.136	-0.330
P 值		0.000	0.020	0.000	0.000	0.002	0.044	0.010	0.741

注: SOFA 为序贯器官衰竭评分, cTnI 为心肌肌钙蛋白 I, NT-proBNP 为 N 末端脑钠肽前体, Lac 为血乳酸, PCT 为降钙素原, ICU 为重症医学科



注: cTnI 为心肌肌钙蛋白 I, NT-proBNP 为 N 末端脑钠肽前体, Lac 为血乳酸, PCT 为降钙素原, SOFA 为序贯器官衰竭评分, ROC 曲线为受试者工作特征曲线

图1 不同指标预测脓毒症患者预后的 ROC 曲线

### 3 讨论

组蛋白是真核细胞中与 DNA 结合形成染色质的一类特殊蛋白。本研究显示, 脓毒症患者血浆组蛋白水平明显高于健康志愿者。脓毒症引起血浆组蛋白升高的机制目前还不十分明确。有研究表明, 脓毒症时中性粒细胞会释放细胞外诱捕网, 中性粒细胞细胞外诱捕网是由 DNA、细胞颗粒蛋白和组蛋白组成的复合物, 其是先天抗微生物免疫的重要组成部分<sup>[12]</sup>。同时, 脓毒症亦会引起大量细胞凋亡和坏死, 从而释放大量核小体, 其中核小体的主要成分则为组蛋白<sup>[5, 12]</sup>。

**3.1 脓毒症患者血浆组蛋白与 cTnI 的相关性:** 本研究显示, 脓毒症患者组蛋白与 cTnI 的变化趋势呈中等程度正相关。cTnI 是国际公认的心肌损伤标志物, 当心肌细胞发生损伤时, 细肌丝降解, 可导致 cTnI 释放入血, 血浆 cTnI 水平增高。脓毒症及脓毒性休克患者 cTnI 水平会出现不同程度的升高<sup>[13-14]</sup>。Favory 和 Nevierie<sup>[15]</sup> 提出脓毒症引起血浆肌钙蛋白水平增高是由于脓毒症病程中各种因素引起的心肌细胞微创损伤所致。有研究表明, 脓毒症导致循环组蛋白升高, 而组蛋白会对心肌细胞造成损伤, 从而导致肌钙蛋白水平升高<sup>[8]</sup>。然而脓毒症时血浆肌

钙蛋白水平的升高往往不能由某单一因素来解释,其升高与细胞因子、氧自由基、内毒素等综合因素对心肌细胞的损伤有关。

**3.2 脓毒症患者血浆组蛋白与 NT-proBNP 的相关性:** NT-proBNP 是脑钠肽前体进一步分解形成的神经激素, NT-proBNP 比脑钠肽(BNP)半衰期长,体外稳定性更高,易于检测,因此,检测 NT-proBNP 较 BNP 有更好的准确性,正因为如此,NT-proBNP 已广泛用于对心力衰竭的判断及对患者预后的评估。脓毒症时炎症因子如肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素(IL)等大量释放不仅可导致心肌收缩功能障碍,引起心功能不全,这些炎症因子还会引起心脏舒张功能障碍,增加室壁张力,导致 NT-proBNP 释放。有研究表明,NT-proBNP 与脓毒症相关的心功能抑制相关<sup>[16]</sup>,血浆 NT-proBNP 水平还可以作为判定脓毒症患者预后的生物学标志物,其升高提示不良预后风险明显增加<sup>[17]</sup>。本研究显示,脓毒症患者血 NT-proBNP 水平较健康者明显升高,而循环组蛋白水平与 NT-proBNP 呈正相关,但相关程度偏弱,分析原因:NT-proBNP 和血肌钙蛋白的升高机制比较复杂,其升高均不能由单纯的某一因素去解释,同时,一些交叉因素会导致两者同时升高,脓毒症时 NT-proBNP 水平升高主要与心室壁张力增高有关,组蛋白升高主要与各种因素引起的心肌损伤有关。

**3.3 脓毒症患者血浆组蛋白与 PCT 的相关性:** 本研究显示,死亡组与存活组 PCT 差异无统计学意义,组蛋白与 PCT 无明显相关性。PCT 是一个常用的监测细菌性感染的生物学标志物。有研究表明,脓毒症患者 PCT 水平明显高于非脓毒症患者,细菌性脓毒症患者 PCT 水平显著高于非细菌性脓毒症患者。除细菌感染外,肿瘤、慢性炎症、自身免疫性疾病、甲状腺疾病、肝脏疾病、心肺复苏术后等都可能影响 PCT 的检测结果。正因为 PCT 与组蛋白升高的机制不完全相同,从而导致两者无明显相关性。

**3.4 脓毒症患者血浆组蛋白与 Lac 的相关性:** 本研究显示,血浆组蛋白与 Lac 有相关性,但相关程度不高,为弱相关。Lac 是重症患者监测的重要指标之一。有研究表明,高乳酸血症可以作为判断患者预后的重要指标,Lac 水平越高,患者病情越重,预后越差,并认为 Lac 水平可以反映重症患者早期器官功能障碍<sup>[18-19]</sup>。但也有人提出质疑,认为患者基础状态不同,且 Lac 水平受很多因素的影响,如肝肾功能和用药情况的影响,故单纯 Lac 水平并不能特

性反映危重患者的预后<sup>[20]</sup>。这一结论似乎与近年来提出的乳酸清除率这一概念相吻合。乳酸清除率是机体在特定时间内乳酸清除的能力。有研究证实,监测乳酸清除率较 Lac 水平对患者预后的判断更具有特异性,尤其对于重症患者疾病早期。同时,以乳酸清除率作为目标导向治疗,对于降低脓毒症患者 28 d 病死率更具意义<sup>[21-22]</sup>。遗憾的是,本研究未对血浆组蛋白和乳酸清除率之间的关系行进一步研究,亦未对组蛋白清除率和血乳酸清除率进一步研究。

**3.5 血浆组蛋白等各指标对脓毒症患者病死率的预测价值:** 本研究显示,组蛋白和 SOFA 评分预测脓毒症患者 ICU 预后具有显著意义,且组蛋白的预测价值高于 SOFA 评分;而 cTnI、NT-proBNP、Lac、PCT 等预测患者预后的意义不大。APACHE II 和 SOFA 评分是目前国际上最常用的两个反映危重病患者病情程度的评分系统,其分值越高,表明患者病情越严重<sup>[23-24]</sup>。本研究显示,组蛋白与 SOFA 评分呈中等程度相关。循环组蛋白水平越高,患者 SOFA 评分、使用升血压药物比例、cTnI、NT-proBNP、Lac、PCT、ICU 病死率越高。而以上指标均与患者病情严重程度和预后有一定的相关性,进一步说明循环组蛋白与患者的病情严重程度及预后相关。与组蛋白 <0.30 mg/L 组相比,组蛋白  $\geq$ 0.30 mg/L 组 ICU 住院时间差异无统计学意义,考虑原因为:患者 ICU 住院时间影响因素较多,除患者危重状态会影响 ICU 住院时间外,亦存在社会因素的干扰,如符合转出标准的患者,由于普通病房没有床位而不能及时转出,因费用问题放弃治疗等。

本研究符合入选条件的 93 例患者中 ICU 死亡 29 例,病死率为 31.2%,与国内外报道 30%~50% 一致<sup>[25-27]</sup>。本研究显示,脓毒症死亡组 SOFA 评分、升压药物使用率、血浆组蛋白、cTnI 均较存活组明显升高。将以上指标纳入二元多因素 Logistic 回归分析显示,血浆组蛋白和升压药物使用是评价脓毒症患者预后的独立危险因素。由此推测,血浆组蛋白可以作为脓毒症患者不良预后的生化指标之一,其水平越高,提示患者病情越重。

综上所述,脓毒症会导致血浆组蛋白水平升高,且其升高程度与 cTnI 水平呈正相关,与反映患者疾病危重状态的 SOFA 评分呈正相关,与脓毒症患者预后相关。血浆组蛋白可以作为评估脓毒症患者预后的一个新的脓毒症标志物。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] 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): 801–810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [2] Prescott HC, Angus DC. Enhancing recovery from sepsis: a review [J]. *JAMA*, 2018, 319 (1): 62–75. DOI: 10.1001/jama.2017.17687.
- [3] Holdenrieder S, Stieber P, Bodenmüller H, et al. Nucleosomes in serum as a marker for cell death [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2001, 39 (7): 596–605. DOI: 10.1515/CCLM.2001.095.
- [4] van Nieuwenhuijze AE, van Lopik T, Smeenk RJ, et al. Time between onset of apoptosis and release of nucleosomes from apoptotic cells: putative implications for systemic lupus erythematosus [J]. *Ann Rheum Dis*, 2003, 62 (1): 10–14. DOI: 10.1136/ard.62.1.10.
- [5] Holdenrieder S, Stieber P. Clinical use of circulating nucleosomes [J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2009, 46 (1): 1–24. DOI: 10.1080/10408360802485875.
- [6] Xu J, Zhang X, Pelayo R, et al. Extracellular histones are major mediators of death in sepsis [J]. *Nat Med*, 2009, 15 (11): 1318–1321. DOI: 10.1038/nm.2053.
- [7] Fuchs TA, Bhandari AA, Wagner DD. Histones induce rapid and profound thrombocytopenia in mice [J]. *Blood*, 2011, 118 (13): 3708–3714. DOI: 10.1182/blood-2011-01-332676.
- [8] Kalbitz M, Grailer JJ, Fattahi F, et al. Role of extracellular histones in the cardiomyopathy of sepsis [J]. *FASEB J*, 2015, 29 (5): 2185–2193. DOI: 10.1096/fj.14-268730.
- [9] Alhamdi Y, Zi M, Abrams ST, et al. Circulating histone concentrations differentially affect the predominance of left or right ventricular dysfunction in critical illness [J]. *Crit Care Med*, 2016, 44 (5): e278–288. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001413.
- [10] Alhamdi Y, Abrams ST, Cheng Z, et al. Circulating histones are major mediators of cardiac injury in patients with sepsis [J]. *Crit Care Med*, 2015, 43 (10): 2094–2103. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001162.
- [11] Gao H, Zhang N, Lu F, et al. Circulating histones for predicting prognosis after cardiac surgery: a prospective study [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2016, 23 (5): 681–687. DOI: 10.1093/icvts/ivw198.
- [12] Zeerleder S, Stephan F, Emonts M, et al. Circulating nucleosomes and severity of illness in children suffering from meningococcal sepsis treated with protein C [J]. *Crit Care Med*, 2012, 40 (12): 3224–3329. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318265695f.
- [13] Wang J, Ji W, Xu Z, et al. Clinical significance of plasma levels of brain natriuretic peptide and cardiac troponin T in patients with sepsis [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11 (1): 154–156. DOI: 10.3892/etm.2015.2863.
- [14] Yang Z, Qdaisat A, Hu Z, et al. Cardiac troponin is a predictor of septic shock mortality in cancer patients in an emergency department: a retrospective cohort study [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (4): e0153492. DOI: 10.1371/journal.pone.0153492.
- [15] Favory R, Neviere R. Significance and interpretation of elevated troponin in septic patients [J]. *Crit Care*, 2006, 10 (4): 224. DOI: 10.1186/cc4991.
- [16] Papayannopoulos V, Zychlinsky A. NETs: a new strategy for using old weapons [J]. *Trends Immunol*, 2009, 30 (11): 513–521. DOI: 10.1016/j.it.2009.07.011.
- [17] Charpentier J, Luyt CE, Fulla Y, et al. Brain natriuretic peptide: a marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis [J]. *Crit Care Med*, 2004, 32 (3): 660–665. DOI: 10.1097/01.CCM.0000114827.93410.D8.
- [18] Casserly B, Phillips GS, Schorr C, et al. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database [J]. *Crit Care Med*, 2015, 43 (3): 567–573. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000742.
- [19] Frenzen FS, Kutschan U, Meiswinkel N, et al. Admission lactate predicts poor prognosis independently of the CRB/CURB-65 scores in community-acquired pneumonia [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2018, 24 (3): 306.e1–306.e6. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.07.007.
- [20] Kang HE, Park DW. Lactate as a biomarker for sepsis prognosis? [J]. *Infect Chemother*, 2016, 48 (3): 252–253. DOI: 10.3947/ic.2016.48.3.252.
- [21] Bolvardi E, Malmir J, Reihani H, et al. The role of lactate clearance as a predictor of organ dysfunction and mortality in patients with severe sepsis [J]. *Mater Sociomed*, 2016, 28 (1): 57–60. DOI: 10.5455/msm.2016.28.57-60.
- [22] Gu WJ, Zhang Z, Bakker J. Early lactate clearance-guided therapy in patients with sepsis: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials [J]. *Intensive Care Med*, 2015, 41 (10): 1862–1863. DOI: 10.1007/s00134-015-3955-2.
- [23] Naqvi IH, Mahmood K, Ziaullah S, et al. Better prognostic marker in ICU: APACHE II, SOFA or SAP II! [J]. *Pak J Med Sci*, 2016, 32 (5): 1146–1151. DOI: 10.12669/pjms.325.10080.
- [24] Challa SN, Mohan A, Harikrishna J, et al. Performance of APACHE II and SOFA scoring systems in patients with sepsis and related syndromes admitted to medical intensive care unit (MICU) [J]. *J Assoc Physicians India*, 2016, 64 (1): 71.
- [25] Cheng B, Xie G, Yao S, et al. Epidemiology of severe sepsis in critically ill surgical patients in ten university hospitals in China [J]. *Crit Care Med*, 2007, 35 (11): 2538–2546. DOI: 10.1097/01.CCM.0000284492.30800.00.
- [26] Tanriover MD, Guven GS, Sen D, et al. Epidemiology and outcome of sepsis in a tertiary-care hospital in a developing country [J]. *Epidemiol Infect*, 2006, 134 (2): 315–322. DOI: 10.1017/S0950268805004978.
- [27] Wang HE, Shapiro NI, Angus DC, et al. National estimates of severe sepsis in United States emergency departments [J]. *Crit Care Med*, 2007, 35 (8): 1928–1936. DOI: 10.1097/01.CCM.0000277043.85378.C1.

(收稿日期: 2019-04-03)

## • 科研新闻速递 •

## 基于心血管 MRI 指导稳定型心绞痛患者的血运重建

对于稳定型心绞痛患者,通常使用两种策略来指导血运重建:一种涉及心肌灌注心血管磁共振成像(MRI),另一种涉及有创血管造影和血流储备分数(FFR)的测量。最近有学者进行了一项基于心血管 MRI 与基于 FFR 指导心绞痛患者治疗的非劣效性研究。研究人员将 918 例有 2 种或以上心血管危险因素(或平板运动试验阳性)的典型心绞痛患者随机分为两组,分别基于心血管 MRI 或基于 FFR 结果来指导治疗。心血管 MRI 提示至少 6% 的心肌缺血或 FFR ≤ 0.8 时推荐进行血运重建。主要评价指标为复合结局,包括:1 年内死亡、非致死性心肌梗死或靶血管血运重建。非劣效性差异为 6% 以内的风险差异。结果显示:心血管 MRI 组 454 例患者中有 184 例(40.5%)、FFR 组 464 例患者中有 213 例(45.9%)符合推荐血运重建的标准( $P=0.11$ )。心血管 MRI 组接受血运重建的患者要少于 FFR 组(35.7% 比 45.0%,  $P=0.005$ )。心血管 MRI 组 421 例患者中有 15 例发生了主要复合结局(3.6%),FFR 组 430 例患者中有 16 例(3.7%),两组风险差异为  $-0.2%$  [95% 可信区间(95%CI) =  $-2.7 \sim 2.4$ ],符合非劣效性标准。12 个月内无心绞痛患者比例在两组之间差异无统计学意义(心血管 MRI 组为 49.2%, FFR 组为 43.8%,  $P=0.21$ )。研究人员据此得出结论:在患有稳定型心绞痛和冠状动脉疾病危险因素的患者中,与 FFR 相比,基于心血管 MRI 指导下的冠状动脉血运重建发生率较低,并且在主要不良心脏事件方面不劣于以 FFR 指导。

罗红敏,编译自《N Engl J Med》,2019,380:2418–2428