

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

陈艳青 黄潇 孔桂青 刘晓立 田焕焕 吕冰洁 宁方玉 王涛 郝东

滨州医学院附属医院重症医学科, 山东滨州 256603

通信作者: 郝东, Email: sdbzzbh@163.com

【摘要】目的 探讨高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1)、血管性血友病因子 (vWF) 等细胞因子对脓毒症患者病情严重程度及预后的预测价值。**方法** 以 2019 年 1 月至 6 月入住滨州医学院附属医院重症医学科年龄 ≥ 18 岁且符合 Sepsis-3 诊断标准的脓毒症及脓毒性休克患者作为研究对象; 以同期健康体检者作为对照。记录患者的基本信息及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); 于确诊后 24 h 内取静脉血, 采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 测定血清 HMGB1、vWF、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-10 (IL-10)、可溶性血栓调节蛋白 (sTM)、血管内皮生长因子受体 2 (VEGFR-2)、血管生成素-2 (Ang-2) 等细胞因子水平。比较脓毒症患者、脓毒性休克患者、健康体检者, 以及 28 d 死亡患者与存活患者各指标的差异; 采用 Spearman 等级相关法分析各细胞因子与 APACHE II 和 SOFA 评分的相关性; 绘制受试者工作特征曲线 (ROC), 评估细胞因子对脓毒症/脓毒性休克患者预后的预测价值; 用 Logistic 回归分析患者 28 d 死亡的危险因素。**结果** 入选脓毒症患者 11 例, 脓毒性休克患者 25 例, 健康体检者 30 例; 脓毒症/脓毒性休克患者中 28 d 死亡 15 例, 存活 21 例。脓毒症患者血清 TNF- α 、IL-10、HMGB1、vWF、sTM、VEGFR-2 均较健康对照组明显升高; 脓毒性休克组 TNF- α 、IL-10、HMGB1、vWF、sTM 较脓毒症组进一步升高, 而 Ang-2 水平则显著下降。脓毒症/脓毒性休克死亡者 TNF- α 、IL-10、HMGB1、vWF、sTM 均明显高于存活者, 而 Ang-2 低于存活者。Spearman 相关分析显示, 脓毒症/脓毒性休克患者入组时 HMGB1、TNF- α 、sTM、IL-10、vWF 均与 APACHE II 评分呈正相关 (r 值分别为 0.652、0.666、0.445、0.430、0.355, 均 $P < 0.05$), 且 HMGB1、TNF- α 与 SOFA 评分也呈正相关 (r 值分别为 0.433、0.479, 均 $P < 0.05$); 而 Ang-2 与 APACHE II 和 SOFA 评分均呈负相关 (r 值分别为 -0.519、-0.440, 均 $P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示, HMGB1、vWF、IL-10、sTM 对脓毒症/脓毒性休克患者 28 d 死亡的预测价值均高于 APACHE II 评分 [ROC 曲线下面积 (AUC) 和 95% 可信区间 (95% CI): 0.946(0.870 ~ 1.000)、0.902(0.790 ~ 1.000)、0.877(0.745 ~ 1.000)、0.868(0.734 ~ 1.000) 比 0.846(0.700 ~ 0.991)]。Logistic 回归分析显示, APACHE II 评分、vWF、sTM、IL-10 是脓毒症/脓毒性休克患者 28 d 死亡的独立危险因素 (β 值分别为 4.731、0.407、-7.058、-0.887, 均 $P < 0.05$)。**结论** HMGB1、vWF、IL-10、sTM 等细胞因子均可判断脓毒症患者病情严重程度及预后。

【关键词】 脓毒症; 脓毒性休克; 细胞因子; 内皮细胞

基金项目: 山东省高等学校科技计划项目 (J12LL06)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200428-00346

Significance of high mobility group box 1, von Willebrand factor and other cytokines in the evaluation of severity and prognosis of sepsis patients

Chen Yanqing, Huang Xiao, Kong Guiqing, Liu Xiaoli, Tian Huanhuan, Lyu Bingjie, Ning Fangyu, Wang Tao, Hao Dong

Department of Critical Care Medicine, Binzhou Medical University Hospital, Binzhou 256603, Shandong, China

Corresponding author: Hao Dong, Email: sdbzzbh@163.com

【Abstract】Objective To explore the value of high mobility group box 1 (HMGB1), von Willebrand factor (vWF) and other cytokines in predicting the severity and prognosis of sepsis patients. **Methods** Patients with sepsis and septic shock who ≥ 18 years old and met the Sepsis-3 diagnostic criteria admitted to the department of critical care medicine of Binzhou Medical University Hospital from January to June 2019 were taken as the research objects. The healthy individuals for regular health examination in the same period were taken as the control. The basic information, acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) and sequential organ failure assessment (SOFA) scores were recorded. The venous blood was taken within 24 hours after the patients were diagnosed. The levels of HMGB1, vWF, tumour necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-10 (IL-10), soluble thrombomodulin (sTM), vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR-2), angiopoietin-2 (Ang-2) and other cytokines in serum were determined by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). Differences among patients with sepsis, septic shock, healthy physical examinees, and patients who died in 28-day and those who survived, were compared. Spearman rank correlation method was used to analyze the correlation among each cytokine and APACHE II, SOFA scores. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to evaluate the predictive value of cytokines on the prognosis of patients with sepsis/septic shock. Logistic regression was used to analyze the risk factors of 28-day death. **Results** Eleven patients with sepsis, 25 patients with

septic shock and 30 healthy individuals were enrolled. Among the patients with sepsis/septic shock, 15 died in 28-day and 21 survived. The serum levels of TNF- α , IL-10, HMGB1, vWF, sTM and VEGFR-2 in patients with sepsis were significantly higher than those in the healthy control group. The levels of TNF- α , IL-10, HMGB1, vWF, sTM in septic shock group were higher than those in the sepsis group, while the Ang-2 level decreased significantly. The serum levels of TNF- α , IL-10, HMGB1, vWF and sTM in the death group were higher than those in the survival group, while Ang-2 was lower than the survival group. Spearman correlation analysis showed that HMGB1, TNF- α , sTM, IL-10, vWF were positively correlated with APACHE II score when patients with sepsis/septic shock were enrolled (r values were 0.652, 0.666, 0.445, 0.430 and 0.355, respectively, all $P < 0.05$), and HMGB1, TNF- α also positively correlated with SOFA score (r values were 0.433, 0.479, both $P < 0.05$). Ang-2 was negatively correlated with APACHE II and SOFA scores (r values were -0.519, -0.440, both $P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the predictive value of HMGB1, vWF, IL-10, sTM for 28-day death in patients with sepsis/septic shock were higher than the APACHE II score [the area under ROC curve (AUC) and 95% confidence interval (95%CI): 0.946 (0.870-1.000), 0.902 (0.790-1.000), 0.877 (0.745-1.000), 0.868 (0.734-1.000) vs. 0.846 (0.700-0.991)]. Logistic regression analysis showed that APACHE II score, vWF, sTM, and IL-10 were independent risk factors for 28-day death in patients with sepsis/septic shock (β values were 4.731, 0.407, -7.058, -0.887, all $P < 0.05$). **Conclusion** HMGB1, vWF, IL-10, sTM and other cytokines all can be used to evaluate the severity and prognosis of sepsis patients.

【Key words】 Sepsis; Septic shock; Cytokine; Endothelium

Fund program: Science and Technology Research Program for Colleges and Universities in Shandong Province of China (J12LL06)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200428-00346

脓毒症是宿主对感染反应失调而导致的危及生命的器官功能障碍^[1],是重症医学科常见综合征之一,因其高发病率及高病死率,引起了学者们的关注。早期识别并采取积极的治疗措施对脓毒症患者的预后至关重要。近些年来,脓症患者体内免疫炎症紊乱的理论已逐渐引起医学界的重视,有研究表明,脓毒症早期患者体内存在以炎症因子为主的“炎症风暴”,而晚期则是以抗炎因子为主的免疫抑制^[2]。本研究旨在探讨脓症患者体内不同细胞因子改变对病情严重程度及预后的判断价值。

1 资料与方法

1.1 病例纳入及排除标准:选择2019年1月至6月入住本院重症医学科的脓毒症及脓毒性休克患者作为研究对象,以同期健康体检者作为对照。

1.1.1 纳入标准:①符合2016年国际脓毒症和脓毒性休克诊断标准^[1];②年龄 ≥ 18 岁。

1.1.2 排除标准:①长期服用免疫抑制剂或免疫功能低下者;②各种疾病终末期,不可复苏的临终状态;③已入选其他研究者;④孕妇、哺乳期妇女、智力或精神严重障碍者。

1.1.3 剔除标准:家属放弃治疗;资料不完整者。

1.2 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,获得医院伦理委员会的批准(审批号:2018-034-01),所有治疗及检测均获得过患者家属的知情同意。

1.3 检测指标及方法:记录患者基本信息(性别、年龄、感染部位)、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)。于确诊24 h内取静脉血,常规检测白蛋白(Alb)、降钙素原

(PCT)、血乳酸(Lac);非抗凝血标本离心收集上清液于-70℃保存,用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-10(IL-10)、高迁移率族蛋白B1(HMGB1)、血管性血友病因子(vWF)、可溶性血栓调节蛋白(sTM)、血管内皮生长因子受体2(VEGFR-2)、血管生成素-2(Ang-2)水平,严格按照试剂盒(武汉华美有限公司)使用说明书操作。随访患者28 d预后。

1.4 统计学处理:使用SPSS 19.0软件分析数据。计量资料均不符合正态分布,以中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]表示,组间比较用Mann-Whitney U 检验;计数资料采用 χ^2 检验。相关性采用Spearman等级相关分析。绘制细胞因子预测脓毒症/脓毒性休克患者28 d预后的受试者工作特征曲线(ROC)。使用Logistic回归分析患者28 d死亡的危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组基本情况(表1):入选脓症患者11例,脓毒性休克患者25例,同期健康体检者30例。3组性别、年龄差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。脓毒性休克组Lac、APACHE II和SOFA评分明显高于脓毒症组(均 $P < 0.05$),而两组间感染部位、Alb、PCT、28 d病死率差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.2 各组细胞因子水平(表2):脓毒症组及脓毒性休克组TNF- α 、IL-10、HMGB1、vWF、sTM、VEGFR-2等细胞因子均明显高于健康对照组(均 $P < 0.05$)。与脓毒症组相比,脓毒性休克组TNF- α 、IL-10、HMGB1、sTM进一步升高,而Ang-2明显降低(均 $P < 0.05$)。

表1 各组研究对象基线资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄 [岁, $M(Q_L, Q_U)$]	感染部位(例)			
		男性	女性		肺部	腹腔	肝胆系统	其他
健康对照组	30	15	15	64.0(58.0, 74.0)				
脓毒症组	11	8	3	61.0(48.0, 74.0)	3	5	2	1
脓毒性休克组	25	18	7	65.0(61.0, 80.5)	3	11	5	6

组别	例数	APACHE II [分, $M(Q_L, Q_U)$]	SOFA [分, $M(Q_L, Q_U)$]	Alb [g/L, $M(Q_L, Q_U)$]
脓毒症组	11	16.0(9.5, 22.0)	7.0(4.0, 9.5)	25.7(24.0, 31.0)
脓毒性休克组	25	22.0(18.0, 29.5) ^a	11.0(9.5, 13.5) ^a	24.6(20.8, 28.4)

组别	例数	PCT [μg/L, $M(Q_L, Q_U)$]	Lac [mmol/L, $M(Q_L, Q_U)$]	28 d 病死率 [% (例)]
脓毒症组	11	6.0(2.0, 17.4)	1.8(1.6, 2.6)	18.2(2)
脓毒性休克组	25	34.0(1.7, 99.5)	4.2(3.3, 11.1) ^a	52.0(13)

注: APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分 II, SOFA 为序贯器官衰竭评分, Alb 为白蛋白, PCT 为降钙素原, Lac 为乳酸; 与脓毒症组比较, ^a $P < 0.05$; 空白代表无此项

2.3 细胞因子与危重病评分的相关性(表3): 脓毒症/脓毒性休克患者 HMGB1、TNF- α 、sTM、IL-10、vWF 均与 APACHE II 评分呈正相关, 且 HMGB1、TNF- α 与 SOFA 评分也呈正相关(均 $P < 0.05$); 而 Ang-2 与 APACHE II、SOFA 评分呈负相关(均 $P < 0.05$)。

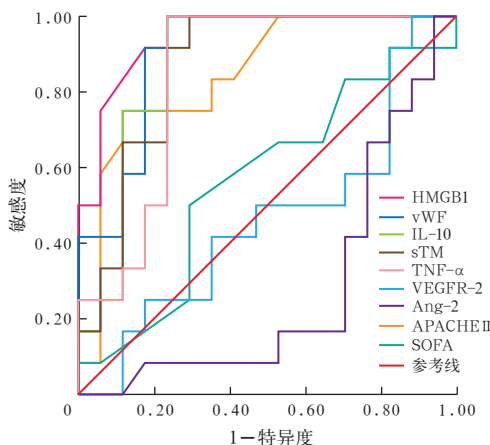
2.4 不同 28 d 预后两组患者细胞因子比较(表4): 脓毒症/脓毒性休克患者 28 d 死亡 15 例, 存活 21 例。与存活组相比, 死亡组 TNF- α 、IL-10、HMGB1、vWF、sTM 明显升高, Ang-2 明显降低(均 $P < 0.05$); 而两组间 VEGFR-2 差异无统计学意义。

2.5 细胞因子、危重病评分预测脓毒症/脓毒性休克患者 28 d 死亡的价值(图1; 表5): HMGB1、vWF、IL-10、sTM 预测脓毒症/脓毒性休克患者 28 d 死亡的 ROC 曲线下面积(AUC)均大于 APACHE II 评分, 提示上述 4 个细胞因子对脓毒症/脓毒性休克患者预后具有较高的预测价值。

表3 脓毒症/脓毒性休克患者入组时外周血细胞因子与 APACHE II、SOFA 评分的相关性

细胞因子	APACHE II 评分		SOFA 评分	
	r 值	P 值	r 值	P 值
HMGB1	0.652	0.000	0.433	0.012
TNF- α	0.666	0.000	0.479	0.003
sTM	0.445	0.006	0.203	0.236
IL-10	0.430	0.014	0.286	0.112
vWF	0.355	0.036	0.302	0.078
VEGFR-2	-0.018	0.919	0.006	0.972
Ang-2	-0.519	0.002	-0.440	0.010

注: HMGB1 为高迁移率族蛋白 B1, TNF- α 为肿瘤坏死因子- α , sTM 为可溶性血栓调节蛋白, IL-10 为白细胞介素-10, vWF 为血管性血友病因子, VEGFR-2 为血管内皮生长因子受体 2, Ang-2 为血管生成素-2, APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分 II, SOFA 为序贯器官衰竭评分



注: HMGB1 为高迁移率族蛋白 B1, vWF 为血管性血友病因子, IL-10 为白细胞介素-10, sTM 为可溶性血栓调节蛋白, TNF- α 为肿瘤坏死因子- α , VEGFR-2 为血管内皮生长因子受体 2, Ang-2 为血管生成素-2, APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分 II, 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 细胞因子、危重病评分预测脓毒症/脓毒性休克患者 28 d 死亡的 ROC 曲线

表2 各组研究对象外周血细胞因子水平比较 [$M(Q_L, Q_U)$]

组别	例数 (例)	TNF- α (ng/L)	IL-10 (ng/L)	HMGB1 (ng/L)	vWF (μg/L)	sTM (μg/L)	VEGFR-2 (μg/L)	Ang-2 (ng/L)
健康对照组	30	14.6(12.8, 18.0)	2.7(2.2, 4.1)	108.5(106.3, 110.8)	29.5(28.9, 30.0)	1.2(1.1, 1.3)	0.2(0.1, 0.4)	546.8(480.0, 808.4)
脓毒症组	11	23.0(21.8, 28.1) ^a	26.1(24.2, 34.5) ^a	199.9(192.9, 214.2) ^a	75.0(63.3, 105.5) ^a	3.5(3.2, 4.1) ^a	1.3(0.8, 1.8) ^a	781.6(706.1, 871.8) ^a
脓毒性休克组	25	32.1(25.3, 33.1) ^{ab}	47.8(31.7, 84.5) ^{ab}	237.7(198.8, 243.3) ^{ab}	115.2(61.9, 142.8) ^a	5.2(4.1, 6.0) ^{ab}	1.1(0.6, 1.7) ^a	489.6(469.1, 607.6) ^b

注: TNF- α 为肿瘤坏死因子- α , IL-10 为白细胞介素-10, HMGB1 为高迁移率族蛋白 B1, vWF 为血管性血友病因子, sTM 为可溶性血栓调节蛋白, VEGFR-2 为血管内皮生长因子受体 2, Ang-2 为血管生成素-2; 与健康对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与脓毒症组比较, ^b $P < 0.05$

表4 不同 28 d 预后两组脓毒症/脓毒性休克患者外周血细胞因子水平比较 [$M(Q_L, Q_U)$]

组别	例数 (例)	TNF- α (ng/L)	IL-10 (ng/L)	HMGB1 (ng/L)	vWF (μg/L)	sTM (μg/L)	VEGFR-2 (μg/L)	Ang-2 (ng/L)
存活组	21	24.0(21.9, 28.8)	26.8(23.7, 38.5)	198.4(192.9, 219.6)	69.7(56.6, 90.9)	3.7(3.0, 4.7)	1.3(0.8, 1.6)	736.9(497.8, 799.3)
死亡组	15	32.3(32.0, 33.8) ^a	49.0(42.7, 84.2) ^a	240.9(236.6, 224.8) ^a	132.7(112.2, 154.5) ^a	5.5(5.0, 6.3) ^a	1.1(0.6, 1.7)	489.2(469.7, 591.1) ^a

注: TNF- α 为肿瘤坏死因子- α , IL-10 为白细胞介素-10, HMGB1 为高迁移率族蛋白 B1, vWF 为血管性血友病因子, sTM 为可溶性血栓调节蛋白, VEGFR-2 为血管内皮生长因子受体 2, Ang-2 为血管生成素-2; 与存活组比较, ^a $P < 0.05$

表5 细胞因子、危重病评分对脓毒症/脓毒性休克患者28d死亡的预测价值

指标	AUC	95%CI	敏感度 (%)	特异度 (%)	截断值
HMGB1	0.946	0.870 ~ 1.000	100	76	214.2
vWF	0.902	0.790 ~ 1.000	100	76	80.0
IL-10	0.877	0.745 ~ 1.000	100	78	36.6
sTM	0.868	0.734 ~ 1.000	100	72	4.1
TNF-α	0.843	0.693 ~ 0.993	100	78	28.5
VEGFR-2	0.461	0.241 ~ 0.681	93	24	0.6
Ang-2	0.277	0.084 ~ 0.470	17	29	607.6
APACHE II	0.846	0.700 ~ 0.991	75	88	22.5
SOFA	0.564	0.346 ~ 0.781	50	71	10.5

注: HMGB1 为高迁移率族蛋白 B1, vWF 为血管性血友病因子, IL-10 为白细胞介素 -10, sTM 为可溶性血栓调节蛋白, TNF-α 为肿瘤坏死因子 -α, VEGFR-2 为血管内皮生长因子受体 2, Ang-2 为血管生成素 -2, APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分 II, 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 脓毒症/脓毒性休克患者 28 d 死亡危险因素(表 6): 将 APACHE II、vWF、sTM、IL-10、HMGB1、Ang-2 作为自变量, 28 d 死亡作为因变量, 进行 Logistic 回归分析显示, APACHE II、vWF、sTM、IL-10 是脓毒症/脓毒性休克患者 28 d 死亡的独立危险因素(均 $P < 0.05$)。

表6 脓毒症/脓毒性休克患者28d死亡危险因素的 Logistic 回归分析

变量	β 值	s _e	95%CI	P 值
APACHE II	4.731	2.786	-1.385 ~ 7.213	0.020
vWF	0.407	0.520	-0.939 ~ 1.083	0.004
sTM	-7.058	12.755	-43.148 ~ 14.048	0.016
IL-10	-0.887	0.930	-2.264 ~ 1.531	0.023
HMGB1	12.964	4.238	-0.481 ~ 13.488	0.144
Ang-2	1.086	0.365	-0.029 ~ 1.216	0.250

注: APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分 II, vWF 为血管性血友病因子, sTM 为可溶性血栓调节蛋白, IL-10 为白细胞介素 -10, HMGB1 为高迁移率族蛋白 B1, Ang-2 为血管生成素 -2, 95%CI 为 95% 可信区间

3 讨论

在脓毒症发生发展中存在着复杂的免疫炎症反应, 如 TNF-α、IL-10 等炎性因子会发生不同的变化, 故监测其变化有助于明确诊断及协助治疗。目前, PCT、C-反应蛋白(CRP)等炎性指标已应用于临床^[3], 但其诊断及判断预后的价值有限。

HMGB1 是细胞核内的一种非组蛋白, 是脓毒症患者体内一种关键性晚期促炎因子, 对脓毒症诊断及预后具有重要意义, 且与 SOFA 评分显著相关。安曙光等^[4]研究发现, 脓症患者血清 HMGB1 水平明显升高, 并且随着病情加重进一步升高, 同时

CD4⁺/CD8⁺T 淋巴细胞比值显著低于健康组。Ueno 等^[5]发现, 脓症患者体内有 HMGB1 特异性抗体, 存活者外周血中具有高滴度, 进而认为抗 HMGB1 抗体为保护性抗体。Ren 等^[6]发现, 向脓毒症小鼠脑室中注射 HMGB1 拮抗剂后, 脑损伤和细胞凋亡显著改善, 并可进一步改善运动功能紊乱和记忆学习功能损伤。本研究也显示, 脓毒症及脓毒性休克患者外周血 HMGB1 明显高于健康者, 且死亡者高于存活者, 同时 HMGB1 预测患者 28 d 死亡的 AUC 大于 APACHE II 评分, 而 APACHE II 评分是临床上公认的可评估患者病情程度的指标。并且 HMGB1 作为一种重要的炎性介质和预警信号参与了脓毒症的发病过程, 已成为脓毒症免疫调理治疗的新靶点^[7]。

TNF-α 可启动炎症级联反应, 并通过增加免疫细胞凋亡而抑制脓毒症患者的免疫反应^[8], 在脓毒症早期的“炎症风暴”中具有枢纽作用。多项研究表明, 脓毒症/脓毒性休克患者 TNF-α 水平高于健康者, 且随着病情加重而升高^[9-10], 与本研究结果一致, 提示可将 TNF-α 用于对脓毒症的诊断及预后判断。IL-10 是一种主要由辅助性 T 细胞 2(Th2) 产生的抗炎因子, 能够抑制 TNF-α、IL-6、γ-干扰素等促炎因子的释放, 在脓毒症发生发展中具有重要的作用。Silva 等^[11]研究证实, 脓症患者 IL-10 水平较非脓毒症组显著升高, 与本研究结果一致, IL-10 的升高考虑为对抗炎性因子的结果, 但过高抗炎因子水平引起的免疫抑制是重症及死亡患者炎性因子进一步升高的原因之一。

脓毒症发生时, 内皮细胞表面模式识别受体被病原微生物等外源性或内源性损伤因素激活, 并引发机体大量炎性介质释放, 而后者可进一步对内皮细胞产生损伤, 造成内皮细胞功能及结构异常, 引起血管内皮通透性增加, 最终导致机体器官功能障碍^[12-13]。因此, 内皮损伤相关标志物的变化也一定程度上可以反映病情严重程度, 故内皮损伤机制及内皮损伤标志物成为近 20 年的研究热点。vWF 作为内皮标志物之一, 其水平高低可反映内皮细胞的损伤程度。研究显示, 脓症患者外周血 vWF 升高及 ADAMTS-13(vWF 的因子裂解蛋白酶)降低与病情严重程度相关^[14-16], 这与本研究中死亡患者 vWF 水平较高及 vWF 对脓毒症/脓毒性休克患者 28 d 死亡具有较高预测价值的结论一致。血栓调节蛋白(TM)是内皮细胞合成的一种能与凝血酶结合的抗凝蛋白, 内皮损伤后, TM 大量释放入血即成为 sTM。

故血清中 sTM 水平升高可反映内皮细胞损伤程度。本研究显示,脓毒症及脓毒性休克患者,尤其死亡患者外周血 sTM 显著升高,且与 APACHE II 评分呈显著正相关。基于 sTM 在脓毒症发病过程中的重要作用,可能成为脓毒症治疗的有效靶点之一^[17]。血管内皮生长因子(VEGF)及其受体(VEGFR-2)在内皮细胞的激活和功能障碍中具有重要作用。多项研究显示,脓毒症组 VEGF 水平高于健康组,且与病情严重程度及病死率相关^[18-19]。Ang-2 主要由内皮细胞合成分泌,在受到炎症刺激时被释放入血并与 Ang-1 竞争性结合酪氨酸激酶 2(Tie2),破坏内皮细胞完整性而引起血管通透性增加。本研究显示,脓症患者血清 Ang-2 水平较健康者升高,而脓毒性休克患者反而降低,并且死亡组较存活组显著降低,这与高 Ang-2 与脓毒症病死率相关的观点矛盾。Tzepi 等^[20]研究发现,重组 Ang-2 在多重耐药铜绿假单胞菌感染小鼠中具有保护作用,并认为 Ang-2 对免疫细胞的分布和激活具有多重效应。Fang 等^[21]发现,脓毒性休克患者 Ang-2 水平较严重脓症患者显著降低,与本研究结果一致,这对 Ang-2 在脓毒症发病机制中的作用提出了挑战。

综上,脓症患者外周血中 HMGB1、vWF、sTM、IL-10 等细胞因子水平明显升高,且随病情加重而升高,ROC 曲线分析显示,上述细胞因子对脓症患者预后的预测价值高于 APACHE II 评分,故 HMGB1、vWF、sTM、IL-10 等细胞因子的升高有利于脓毒症患者的诊断及一定程度上预测预后。本研究未能动态检测脓症患者各细胞因子水平,接下来可以进行更深层次、更大样本量的研究以明确 HMGB1、vWF、Ang-2 等细胞因子对脓症患者病情严重程度及预后的意义,并为脓毒症的治疗寻找新的靶点。

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] Rello J, Valenzuela-Sánchez F, Ruiz-Rodríguez M, et al. Sepsis: a review of advances in management [J]. *Adv Ther*, 2017, 34 (11): 2393-2411. DOI: 10.1007/s12325-017-0622-8.
- [3] 杨军英, 赵建军, 雷罗春, 等. 降钙素原联合 APACHE II 评分预测老年脓症患者预后的价值 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2019, 26 (1): 34-37. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.01.009.
Yang JY, Zhao JJ, Lei LC, et al. Significance of using procalcitonin combined with acute physiology and chronic health evaluation II score to estimate prognosis of elderly patients with sepsis [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2019, 26 (1): 34-37. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.01.009.
- [4] 安曙光, 覃炳军, 卢广轩, 等. 脓症患者血清高迁移率族蛋白 B1 对调节性 T 细胞免疫功能的影响 [J]. *实用医学杂志*, 2018, 34 (17): 2912-2915. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2018.

- 17.023.
An SG, Qin BJ, Lu GX, et al. Effect of high mobility group protein B1 on the immune function of regulatory T cells [J]. *J Pract Med*, 2018, 34 (17): 2912-2915. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2018.17.023.
- [5] Ueno T, Ikeda T, Ikeda K, et al. HMGB-1 as a useful prognostic biomarker in sepsis-induced organ failure in patients undergoing PMX-DHP [J]. *J Surg Res*, 2011, 171 (1): 183-190. DOI: 10.1016/j.jss.2009.11.708.
- [6] Ren C, Tong YL, Li JC, et al. Early antagonism of cerebral high mobility group box-1 protein is benefit for sepsis induced brain injury [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (54): 92578-92588. DOI: 10.18632/oncotarget.21502.
- [7] 魏佳鑫, 张莹, 马晓媛, 等. 警报素高迁移率族蛋白 B1 在脓毒症中的作用 [J]. *中华危重病急救医学*, 2016, 28 (8): 761-764. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.08.021.
Wei JX, Zhang Y, Ma XY, et al. Role of alarmins high mobility group protein B1 in sepsis [J]. *Chin Crit Care Med*, 2016, 28 (8): 761-764. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.08.021.
- [8] Kothari N, Bogra J, Abbas H, et al. Tumor necrosis factor gene polymorphism results in high TNF level in sepsis and septic shock [J]. *Cytokine*, 2013, 61 (2): 676-681. DOI: 10.1016/j.cyto.2012.11.016.
- [9] Georgescu AM, Banescu C, Azamfirei R, et al. Evaluation of TNF- α genetic polymorphisms as predictors for sepsis susceptibility and progression [J]. *BMC Infect Dis*, 2020, 20 (1): 221. DOI: 10.1186/s12879-020-4910-6.
- [10] 杨建钢, 杨玉彬, 刘清华. 脓毒性休克患者早期主要炎症因子水平及其临床意义 [J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31 (6): 680-683. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.06.004.
Yang JG, Yang YB, Liu QH. Study on the levels of main inflammatory factors in septic shock and their clinical significance [J]. *Chin Crit Care Med*, 2019, 31 (6): 680-683. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.06.004.
- [11] Silva TF, Concato VM, Tomiotto-Pellissier F, et al. Reactivation of cytomegalovirus increases nitric oxide and IL-10 levels in sepsis and is associated with changes in renal parameters and worse clinical outcome [J]. *Sci Rep*, 2019, 9 (1): 9016. DOI: 10.1038/s41598-019-45390-x.
- [12] Potjo M, Theron AJ, Cockeran R, et al. Interleukin-10 and interleukin-1 receptor antagonist distinguish between patients with sepsis and the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) [J]. *Cytokine*, 2019, 120: 227-233. DOI: 10.1016/j.cyto.2019.05.015.
- [13] Schouten M, Wiersinga WJ, Levi M, et al. Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis [J]. *J Leukoc Biol*, 2008, 83 (3): 536-545. DOI: 10.1189/jlb.0607373.
- [14] Levi M, Scully M, Singer M. The role of ADAMTS-13 in the coagulopathy of sepsis [J]. *J Thromb Haemost*, 2018, 16 (4): 646-651. DOI: 10.1111/jth.13953.
- [15] Zhang Q, Li CS. Risk stratification and prognostic evaluation of endothelial cell-specific molecule1, von Willebrand factor, and a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif for sepsis in the emergency department: an observational study [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17 (6): 4527-4535. DOI: 10.3892/etm.2019.7485.
- [16] Peetermans M, Meyers S, Liesenborghs L, et al. Von Willebrand factor and ADAMTS13 impact on the outcome of *Staphylococcus aureus* sepsis [J]. *J Thromb Haemost*, 2020, 18 (3): 722-731. DOI: 10.1111/jth.14686.
- [17] Hayashi T, Suzuki K. Changes of expression of the protein C pathway components in LPS-induced endotoxemia: implication for sepsis [J]. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*, 2015, 15 (1): 2-9. DOI: 10.2174/1871529x15666150108110821.
- [18] Whitney JE, Zhang B, Koterba N, et al. Systemic endothelial activation is associated with early acute respiratory distress syndrome in children with extrapulmonary sepsis [J]. *Crit Care Med*, 2020, 48 (3): 344-352. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004091.
- [19] van der Flier M, van Leeuwen HJ, van Kessel KP, et al. Plasma vascular endothelial growth factor in severe sepsis [J]. *Shock*, 2005, 23 (1): 35-38. DOI: 10.1097/01.shk.0000150728.91155.41.
- [20] Tzepi IM, Giamarellos-Bourboulis EJ, Carrer DP, et al. Angiotensin-2 enhances survival in experimental sepsis induced by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2012, 343 (2): 278-287. DOI: 10.1124/jpet.112.195180.
- [21] Fang Y, Li C, Shao R, et al. The role of biomarkers of endothelial activation in predicting morbidity and mortality in patients with severe sepsis and septic shock in intensive care: a prospective observational study [J]. *Thromb Res*, 2018, 171: 149-154. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.09.059.

(收稿日期: 2020-04-28)