

• 论著 •

基于血清 GDF11 和 KLRB1 构建预测脓毒性休克患者 28 d 死亡的列线图模型

桑珍珍¹ 庞秀艳¹ 崔杰¹ 王维峰¹ 饶欣²¹沧州市中心医院急诊科, 沧州 061001; ²河北省沧州中西医结合医院感染科, 沧州 061001

通信作者: 桑珍珍, Email: sangzhenzhen@126.com

【摘要】 目的 观察脓毒性休克患者血清生长分化因子 11(GDF11)和杀伤细胞凝集素样受体 B1(KLRB1)的变化,构建脓毒性休克患者 28 d 死亡列线图模型,并分析其预测价值。**方法** 采用前瞻性观察性研究方法,选择 2023 年 9 月至 2025 年 3 月入住沧州市中心医院急诊重症监护病房(ICU)的脓毒性休克患者作为脓毒性休克组;选择同期急诊普通病房的脓毒症患者作为脓毒症组,同期健康体检者作为对照组。于研究对象入院或体检当天采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 GDF11 和 KLRB1 水平。根据脓毒性休克患者 28 d 生存状况分为生存组和死亡组。收集患者性别、年龄、既往史、感染部位、病情严重程度、是否机械通气或血液净化,以及感染指标、生化指标、凝血功能指标、血乳酸(Lac);比较不同预后两组脓毒性休克患者临床资料;采用多因素 Logistic 回归分析筛选脓毒性休克患者 28 d 死亡危险因素,并进行双变量 Pearson 相关性分析。基于脓毒性休克患者 28 d 死亡危险因素构建列线图模型,采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)、Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验、校准曲线对列线图模型的区分度及校准度进行评价,采用临床决策曲线分析(DCA)评估模型的临床实用性。**结果** 最终急诊 ICU 168 例患者纳入脓毒性休克组,急诊普通病房 40 例患者纳入脓毒症组,40 例健康体检者纳入对照组。与健康对照组比较,脓毒症组和脓毒性休克组患者血清 GDF11 水平显著升高($\mu\text{g/L}$: 13.09 ± 3.51 、 19.28 ± 5.36 比 4.17 ± 0.92 , 均 $P < 0.05$),血清 KLRB1 水平显著降低(ng/L : 57.36 ± 11.28 、 45.52 ± 9.07 比 84.19 ± 17.16 , 均 $P < 0.05$),以脓毒性休克组变化更为显著(均 $P < 0.05$)。168 例脓毒性休克患者中,28 d 生存 96 例,死亡 72 例。与生存组比较,死亡组患者血清 GDF11 水平显著升高($\mu\text{g/L}$: 24.24 ± 4.81 比 15.56 ± 4.62 , $P < 0.05$),血清 KLRB1 水平显著降低(ng/L : 28.53 ± 8.69 比 58.26 ± 9.45 , $P < 0.05$);两组序贯器官衰竭评分(SOFA)、急性生理学与慢性健康状况评分 II(APACHE II)、降钙素原(PCT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、D-二聚体、Lac 差异亦有统计学意义。多因素 Logistic 回归分析显示,SOFA 评分[优势比(OR)=1.96, 95% 置信区间(95%CI)为 1.38 ~ 3.65], Lac(OR =1.38, 95%CI 为 1.09 ~ 2.01)、GDF11(OR =1.54, 95%CI 为 1.21 ~ 2.33)、KLRB1(OR =0.64, 95%CI 为 0.41 ~ 0.78)是脓毒性休克患者 28 d 死亡独立危险因素(均 $P < 0.05$)。双变量 Pearson 相关性分析显示,SOFA 评分与 Lac、GDF11 呈显著正相关(r 值分别为 0.37、0.58, 均 $P < 0.05$),与 KLRB1 呈显著负相关($r=-0.72$, $P < 0.05$)。基于脓毒性休克患者 28 d 死亡危险因素构建列线图模型。ROC 曲线分析显示,列线图模型预测脓毒性休克患者 28 d 死亡的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.963(95%CI 为 0.929 ~ 0.990),表明该模型具有较好的区分度和判别能力;Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验($\chi^2=9.578$, $P=0.295$)和校准曲线提示该模型预测值与实际值之间具有较好的一致性;DCA 显示,该模型预测脓毒性休克患者入院 28 d 死亡是合理的,患者净收益高。**结论** 脓毒性休克患者血清 GDF11 水平显著升高, KLRB1 水平显著降低;基于 GDF11、KLRB1 构建的列线图模型能够更准确地评估脓毒性休克患者 28 d 死亡。

【关键词】 生长分化因子 11; 杀伤细胞凝集素样受体 B1; 脓毒性休克; 预后; 列线图**基金项目:** 河北省医学科学研究课题计划项目(20251508)**临床试验注册:** 中国临床试验注册中心(ChiCTR2500102934)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20250416-00367

A nomogram model for predicting the 28-day death of patients with septic shock based on serum growth differentiation factor 11 and killer cell lectin-like receptor B1 was constructedSang Zhenzhen¹, Pang Xiuyan¹, Cui Jie¹, Wang Weifeng¹, Rao Xin²¹Department of Emergency, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou 061001, China; ²Department of Infectious Diseases, Cangzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese Medicine and Western Medicine, Cangzhou 061001, China

Corresponding author: Sang Zhenzhen, Email: sangzhenzhen@126.com

【Abstract】 Objective To observe change in serum growth differentiation factor 11 (GDF11) and killer cell lectin-like receptor B1 (KLRB1), to construct a nomogram model for 28-day death in patients with septic shock, and to explore its predictive value. **Methods** A prospective observational study was conducted. The patients with septic shock admitted to the emergency intensive care unit (ICU) of Cangzhou Central Hospital from September 2023 to March 2025 were selected as the septic shock group, the patients with sepsis admitted to the emergency general ward during the same period were selected as the sepsis group, and healthy individuals undergoing physical examination during the

same period were selected as the control group. On the day of hospital admission or physical examination for the research subjects, the levels of serum GDF11 and KLRB1 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The patients with septic shock were divided into survival and death groups based on their 28-day survival status. The patients' gender, age, past medical history, infection site, severity of illness, mechanical ventilation, blood purification, infection indicators, biochemical indicators, coagulation function indicators, and blood lactic acid (Lac) were collected. The clinical data of the patients with septic shock between the two groups with different prognoses were compared. Multivariate Logistic regression analysis was used to screen the risk factors for 28-day death in patients with septic shock, and bivariate Pearson correlation analysis was conducted. A nomogram model was constructed based on the risk factors for 28-day death in patients with septic shock. The discrimination and calibration of the nomogram model were evaluated using the receiver operator characteristic curve (ROC curve), Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test, and calibration curve. The clinical utility of the model was evaluated using clinical decision curve analysis (DCA). **Results** A total of 168 patients in the emergency ICU were enrolled in the septic shock group, 40 patients in the emergency general ward were enrolled in the sepsis group, and 40 healthy individuals were enrolled in the control group. Compared with the healthy control group, the serum GDF11 levels in the sepsis and septic shock groups were significantly increased ($\mu\text{g/L}$: 13.09 ± 3.51 , 19.28 ± 5.36 vs. 4.17 ± 0.92 , both $P < 0.05$), and the serum KLRB1 levels were significantly decreased (ng/L : 57.36 ± 11.28 , 45.52 ± 9.07 vs. 84.19 ± 17.16 , both $P < 0.05$), with more significant changes in the septic shock group (both $P < 0.05$). Among the 168 patients with septic shock, 96 survived and 72 died within 28 days. Compared with the survival group, the serum GDF11 level in the death group was significantly increased ($\mu\text{g/L}$: 24.24 ± 4.81 vs. 15.56 ± 4.62 , $P < 0.05$), and the serum KLRB1 level was significantly decreased (ng/L : 28.53 ± 8.69 vs. 58.26 ± 9.45 , $P < 0.05$). There were also statistically significant differences in sequential organ failure assessment (SOFA) score, acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score, procalcitonin (PCT), activated partial thromboplastin time (APTT), D-dimer, and Lac between the two groups. Multivariate Logistic regression analysis showed that SOFA score [odds ratio (OR) = 1.96, 95% confidence interval (95%CI) was 1.38–3.65], Lac (OR = 1.38, 95%CI was 1.09–2.01), GDF11 (OR = 1.54, 95%CI was 1.21–2.33) and KLRB1 (OR = 0.64, 95%CI was 0.41–0.78) were independent risk factors for 28-day death in patients with septic shock (all $P < 0.05$). Bivariate Pearson correlation analysis showed that SOFA score was significantly positively correlated with Lac and GDF11 (r value was 0.37 and 0.58, respectively, both $P < 0.05$), and significantly negatively correlated with KLRB1 ($r = -0.72$, $P < 0.05$). A nomogram model was constructed based on the risk factors for 28-day death in patients with septic shock. ROC curve analysis showed that the area under the ROC curve (AUC) of the nomogram model for predicting 28-day death in patients with septic shock was 0.963 (95%CI was 0.929–0.990), indicating that the model had good discrimination and predictive ability. The Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test ($\chi^2 = 9.578$, $P = 0.295$) and calibration curve indicated that the predicted values of the model were in good agreement with the actual values. DCA indicated that the model provided a high net benefit for clinical decision-making. **Conclusions** The serum GDF11 level was significantly increased and the KLRB1 level was significantly decreased in patients with septic shock. The nomogram model based on GDF11 and KLRB1 could more accurately evaluate the 28-day death of patients with septic shock.

【Key words】 Growth differentiation factor 11; Killer cell lectin-like receptor B1; Septic shock; Prognosis; Nomogram

Fund program: Medical Science Research Project of Hebei Province (20251508)

Trial Registration: Chinese Clinical Trial Registry (ChiCTR2500102934)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20250416-00367

脓毒症是由感染和宿主反应失调引起的危及生命的器官功能障碍,是危重患者主要死亡原因^[1]。脓毒症 3.0(Sepsis-3)诊断标准提倡将序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment,SOFA)作为评估器官功能障碍和确定病情严重程度的可靠指标^[1],但 SOFA 评分的广泛标准限制了其具体治疗的适用性。脓毒症生物标志物可以提供其他测试无法获得的数据,有助于临床判断患者的预后。然而,目前尚未明确鉴定出可以在临床实践中常规使用的具有足够的特异性或敏感性的生物标志物^[2]。生长分化因子 11(growth differentiation factor 11, GDF11)是近年发现的转化生长因子 β 家族成员之一,参与炎症反应、氧化应激、细胞凋亡等病理生理过程^[3],在急性炎症性疾病中起到调节作用^[4-6]。杀伤细胞凝集

素样受体 B1(killer cell lectin-like receptor subfamily B1,KLRB1)是一种在自然杀伤细胞和某些 T 细胞表面表达的蛋白质,参与免疫调节,可能在脓毒症免疫紊乱中发挥重要作用^[7-8]。然而目前关于 GDF11 和 KLRB1 在脓毒症中作用的研究尚少。基于此,本研究拟通过检测脓毒症患者血清 GDF11 和 KLRB1 水平,构建列线图模型,并探讨其对脓毒性休克患者 28 d 死亡的预测价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象:采用前瞻性观察性研究方法,选择 2023 年 9 月至 2025 年 3 月在沧州市中心医院急诊重症监护病房(intensive care unit, ICU)住院的脓毒性休克患者作为脓毒性休克组;选择同期急诊普通病房的脓毒症患者作为脓毒症组,同期健康体检者

作为对照组。本研究符合医学伦理学标准,并通过了沧州市中心医院伦理委员会的审核批准(审批号:2024-269-01),并在中国临床试验注册中心完成注册(注册号:ChiCTR2500102934),研究对象或家属对本研究内容均知情同意。

1.1.1 纳入标准:① 年龄>18 岁;② 符合 Sepsis-3 诊断标准^[9];③ 住院时间>72 h。

1.1.2 排除标准:① 入院前已诊断为脓毒症,且于当地医院治疗后转入本科;② 未遵医嘱治疗,自动出院,电话随访失联。

1.2 血清 GDF11 和 KLRB1 水平检测:脓毒症患者入院后立即由急诊 ICU、急诊普通病房护士取静脉血 5 mL(健康对照者于晨起 07:00 至 09:00 取血),以 3 000 r/min(离心半径 10 cm)速度离心 10 min,提取上清液,保存于-80℃冰箱。采用酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunoadsorbent assay, ELISA)检测血清 GDF11 和 KLRB1 水平。检测方法按照试剂盒说明书进行。

1.3 观察指标及方法:收集患者的性别、年龄、既往史、感染部位、病情严重程度〔SOFA 评分、急性生理学及慢性健康状况评分 II(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)〕、是否机械通气或血液净化〔连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)〕,以及感染指标〔白细胞计数(white blood cell count, WBC)、降钙素原(procalcitonin, PCT)〕、生化指标〔总胆红素(total bilirubin, TBil)、血肌酐(serum creatinine, SCr)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、白蛋白(albumin, Alb)〕、凝血功能指标〔凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、D-二聚体〕、血乳酸(lactic acid, Lac)。脓毒症及脓毒性休克患者参照 2021 年国际脓毒症和脓毒性休克管理指南进行液体复苏、清除感染灶、抗感染、器官功能支持等对症治疗^[9]。根据脓毒性休克患者 28 d 预后分组。

1.4 统计学方法:应用 SPSS 27.0 软件分析数据。正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,两组间比较采用 *t* 检验;非正态分布的计量资料以中位数(四分位数)〔 $M(Q_1, Q_3)$ 〕表示,多组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验,两组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料以率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析筛选脓毒性休克患者 28 d 死亡

危险因素;采用双变量 Pearson 相关性检验分析死亡危险因素之间的相关性;基于 28 d 死亡危险因素,采用 R 软件(version 4.3.1)构建列线图模型;绘制受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC 曲线),采用 ROC 曲线下面积(area under the ROC curve, AUC)评估模型的预测效能,采用 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验评价模型的准确性,绘制校准曲线评估模型的校准度,采用临床决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)评价模型的临床实用性。检验水准取双侧 α 值 0.05。

2 结 果

2.1 不同程度脓毒症患者与健康体检者一般资料及血清 GDF11 和 KLRB1 水平比较(表 1):最终急诊 ICU 168 例患者纳入脓毒性休克组,急诊普通病房 40 例患者纳入脓毒症组,40 例健康体检者纳入对照组。3 组研究对象的性别、年龄差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);与健康对照组比较,脓毒症组和脓毒性休克组患者血清 GDF11 水平显著升高,而血清 KLRB1 水平显著降低,以脓毒性休克组变化更为显著(均 $P<0.05$)。

表 1 各组研究对象一般资料及血清 GDF11、KLRB1 水平比较				
组别	例数 (例)	性别〔例(%)〕		年龄 〔岁, $M(Q_1, Q_3)$ 〕
		男性	女性	
健康对照组	40	20	20	68(53, 74)
脓毒症组	40	22	18	65(55, 78)
脓毒性休克组	168	86	82	67(53, 76)
χ^2/H 值		0.325		0.213
<i>P</i> 值		0.850		0.807
组别	例数 (例)	GDF11 ($\mu\text{g/L}, \bar{x}\pm s$)		KLRB1 ($\text{ng/L}, \bar{x}\pm s$)
健康对照组	40	4.17±0.92		84.19±17.16
脓毒症组	40	13.09±3.51		57.36±11.28
脓毒性休克组	168	19.28±5.36		45.52±9.07
<i>F</i> 值		128.420		35.401
<i>P</i> 值		<0.001		<0.001

注:GDF11 为生长分化因子 11, KLRB1 为杀伤细胞凝集素样受体 B1

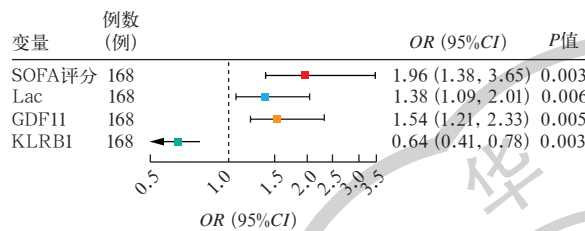
2.2 不同 28 d 预后脓毒性休克患者临床资料比较(表 2):168 例脓毒性休克患者中,28 d 生存 96 例,死亡 72 例。两组患者性别、年龄、既往史、感染部位、机械通气及 CRRT 情况差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),说明基线资料均衡;与生存组比较,死亡组患者 SOFA 评分、APACHE II 评分、PCT、D-二聚体、Lac、GDF11 更高, KLRB1 更低, APTT 更长,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。

表 2 不同 28 d 预后两组脓毒性休克患者临床资料比较

变量	全体 (n=168)	生存组 (n=96)	死亡组 (n=72)	$\chi^2/Z/t$ 值	P 值
性别〔例(%)〕				0.040	0.841
男性	86 (51.19)	48 (50.00)	38 (52.78)		
女性	82 (48.81)	48 (50.00)	34 (47.22)		
年龄〔岁, $M(Q_1, Q_3)$ 〕	67 (53, 76)	65 (46, 74)	68 (50, 77)	3 019.000	0.157
既往史〔例(%)〕					
高血压				<0.001	0.999
无	82 (48.81)	47 (48.96)	35 (48.61)		
有	86 (51.19)	49 (51.04)	37 (51.39)		
冠心病				0.803	0.370
无	117 (69.64)	70 (72.92)	47 (65.28)		
有	51 (30.36)	26 (27.08)	25 (34.72)		
脑卒中				0.222	0.637
无	121 (72.02)	71 (73.96)	50 (69.44)		
有	47 (27.98)	25 (26.04)	22 (30.56)		
糖尿病				1.673	0.196
无	111 (66.07)	59 (61.46)	52 (72.22)		
有	57 (33.93)	37 (38.54)	20 (27.78)		
感染部位〔例(%)〕					
肺部或胸腔感染				0.001	0.982
无	106 (63.10)	60 (62.50)	46 (63.89)		
有	62 (36.90)	36 (37.50)	26 (36.11)		
腹腔感染				1.453	0.228
无	101 (60.12)	62 (64.58)	39 (54.17)		
有	67 (39.88)	34 (35.42)	33 (45.83)		
泌尿系感染				1.643	0.219
无	155 (92.26)	44 (45.83)	41 (56.94)		
有	13 (7.74)	52 (54.17)	31 (43.06)		
导管相关感染				<0.001	0.999
无	162 (96.43)	93 (96.88)	69 (95.83)		
有	6 (3.57)	3 (3.12)	3 (4.17)		
其他部位感染				<0.001	0.999
无	148 (88.10)	85 (88.54)	63 (87.50)		
有	20 (11.90)	11 (11.46)	9 (12.50)		
病情严重程度评分〔分, $M(Q_1, Q_3)$ 〕					
SOFA 评分	9.00 (6.00, 12.00)	7.00 (5.00, 9.00)	12.00 (8.75, 13.00)	1 582.318	<0.001
APACHE II 评分	24 (22, 26)	24 (22, 25)	25 (24, 27)	1 753.005	<0.001
机械通气〔例(%)〕				1.078	0.299
无	38 (22.62)	25 (26.04)	13 (18.06)		
有	130 (77.38)	71 (73.96)	59 (81.94)		
CRRT〔例(%)〕				0.014	0.907
无	110 (65.48)	62 (64.58)	48 (66.67)		
有	58 (34.52)	34 (35.42)	24 (33.33)		
实验室指标					
WBC [$\times 10^9/L, M(Q_1, Q_3)$]	11.11 (6.84, 18.11)	10.41 (6.84, 17.44)	11.54 (7.02, 18.44)	3 244.526	0.499
PCT [$\mu g/L, M(Q_1, Q_3)$]	8.02 (1.67, 35.66)	5.96 (0.92, 38.63)	10.43 (2.28, 28.00)	2 177.953	<0.001
TBil [$\mu mol/L, M(Q_1, Q_3)$]	317.20 (187.93, 544.64)	306.09 (186.05, 466.32)	334.31 (205.20, 701.44)	2 950.531	0.106
SCr [$\mu mol/L, M(Q_1, Q_3)$]	152.50 (92.75, 251.18)	135.00 (85.75, 242.25)	171.00 (103.75, 264.00)	3 001.526	0.146
BUN [$mmol/L, M(Q_1, Q_3)$]	13.6 (9.34, 20.62)	13.34 (9.25, 18.65)	14.85 (9.93, 22.48)	3 046.347	0.189
Alb (g/L, $\bar{x} \pm s$)	31.99 \pm 5.93	31.23 \pm 5.74	33.01 \pm 6.06	-1.932	0.055
PT [s, $M(Q_1, Q_3)$]	14.30 (12.88, 16.52)	13.95 (12.88, 15.70)	14.90 (12.93, 18.02)	2 975.476	0.123
APTT [s, $M(Q_1, Q_3)$]	34.00 (29.20, 38.88)	33.25 (28.37, 37.3)	35.75 (30.05, 42.02)	2 779.539	0.030
D-二聚体 [mg/L, $M(Q_1, Q_3)$]	4.86 (1.91, 10.33)	3.91 (1.31, 8.79)	5.76 (2.92, 12.47)	2 782.557	0.031
Lac [$mmol/L, M(Q_1, Q_3)$]	2.90 (1.54, 4.91)	2.25 (1.48, 3.80)	3.90 (2.00, 7.55)	2 197.785	<0.001
GDF11 ($\mu g/L, \bar{x} \pm s$)	19.28 \pm 5.36	15.56 \pm 4.62	24.24 \pm 4.81	140.631	<0.001
KLRB1 (ng/L, $\bar{x} \pm s$)	45.52 \pm 9.07	58.26 \pm 9.45	28.53 \pm 8.69	331.731	<0.001

注: SOFA 为序贯器官衰竭评分, APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分 II, CRRT 为连续性肾脏替代治疗, WBC 为白细胞计数, PCT 为降钙素原, TBil 为总胆红素, SCr 为血肌酐, BUN 为血尿素氮, Alb 为白蛋白, PT 为凝血酶原时间, APTT 为活化部分凝血活酶时间, Lac 为血乳酸, GDF11 为生长分化因子 11, KLRB1 为杀伤细胞凝集素样受体 B1

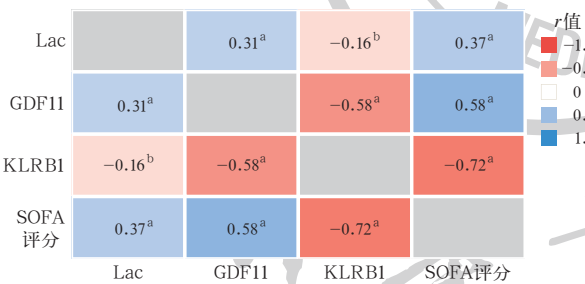
2.3 脓毒性休克患者 28 d 死亡危险因素的多因素 Logistic 回归分析(图 1):以脓毒性休克患者 28 d 预后作为因变量(存活=0,死亡=1),以单因素分析中两组间差异有统计学意义的 8 项指标(SOFA 评分、APACHE II 评分、PCT、APTT、D-二聚体、Lac、GDF11、KLRB1)作为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,高水平 SOFA 评分、Lac、GDF11 及低水平 KLRB1 是脓毒性休克患者 28 d 死亡的独立危险因素(均 $P<0.05$)。



注:SOFA 为序贯器官衰竭评分,Lac 为血乳酸,GDF11 为生长分化因子 11,KLRB1 为杀伤细胞凝集素样受体 B1,OR 为优势比,95%CI 为 95% 置信区间

图 1 脓毒性休克患者 28 d 死亡危险因素的多因素 Logistic 回归分析

2.4 脓毒性休克患者 28 d 死亡危险因素之间的相关性分析(图 2;表 3):脓毒性休克患者 SOFA 评分与 Lac、GDF11 呈显著正相关,与 KLRB1 呈显著负相关(均 $P<0.05$)。



注:Lac 为血乳酸,GDF11 为生长分化因子 11,KLRB1 为杀伤细胞凝集素样受体 B1,SOFA 为序贯器官衰竭评分;^a $P<0.05$

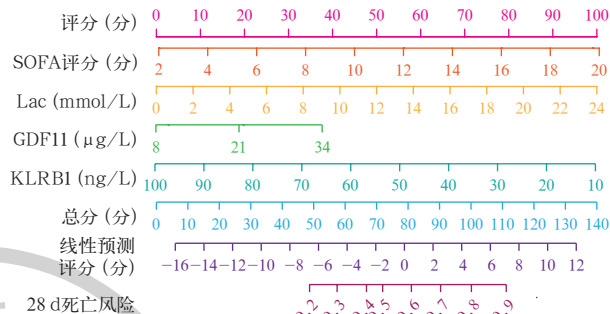
图 2 脓毒性休克患者 28 d 死亡危险因素的相关性分析热图

表 3 脓毒性休克患者 28 d 死亡危险因素的相关性分析

变量 1	变量 2	r 值	95%CI	t 值	P 值
Lac	GDF11	0.31	0.17 ~ 0.44	4.27	<0.001
Lac	KLRB1	-0.16	-0.30 ~ -0.01	-2.05	0.042
Lac	SOFA 评分	0.37	0.23 ~ 0.49	5.10	<0.001
GDF11	KLRB1	-0.58	-0.67 ~ -0.47	-9.11	<0.001
GDF11	SOFA 评分	0.58	0.47 ~ 0.67	9.12	<0.001
KLRB1	SOFA 评分	-0.72	-0.78 ~ -0.64	-13.27	<0.001

注:Lac 为血乳酸,GDF11 为生长分化因子 11,KLRB1 为杀伤细胞凝集素样受体 B1,SOFA 为序贯器官衰竭评分,95%CI 为 95% 置信区间

2.5 列线图模型构建(图 3):基于多因素 Logistic 回归分析结果,将 SOFA 评分、Lac、GDF11、KLRB1 这 4 个指标纳入列线图模型,并绘制列线图,以预测脓毒性休克患者 28 d 死亡风险。



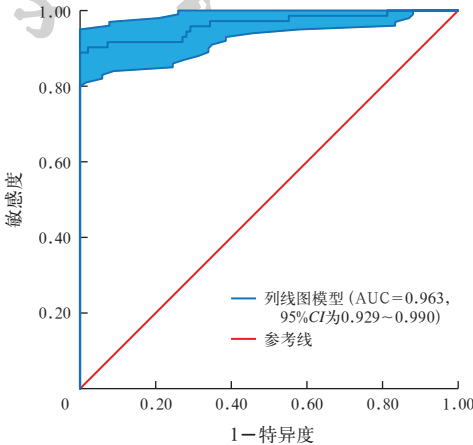
注:SOFA 为序贯器官衰竭评分,Lac 为血乳酸,GDF11 为生长分化因子 11,KLRB1 为杀伤细胞凝集素样受体 B1

图 3 脓毒性休克患者 28 d 死亡风险列线图模型

2.6 列线图模型的评价:ROC 曲线分析显示(图 4),列线图模型预测脓毒性休克患者 28 d 死亡的 AUC 为 0.963[95% 置信区间(95% confidence interval,95%CI)为 0.929 ~ 0.990],表明列线图模型对于脓毒性休克患者 28 d 死亡具有良好的区分度和判别能力。

Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验显示, $\chi^2=9.578$,自由度=8, $P=0.295$,提示拟合程度良好;校正曲线亦提示(图 5),列线图模型对脓毒性休克患者 28 d 死亡风险的预测概率与实际概率之间具有较好的一致性。

DCA 分析显示(图 6),当高风险阈值概率在灰色曲线与蓝色曲线(0.13 ~ 0.92)之间时,列线图模型预测脓毒性休克患者 28 d 死亡是合理的,表明患者净收益高。



注:ROC 曲线为受试者工作特征曲线,AUC 为 ROC 曲线下面积,95%CI 为 95% 置信区间

图 4 列线图模型预测脓毒性休克患者 28 d 死亡的 ROC 曲线

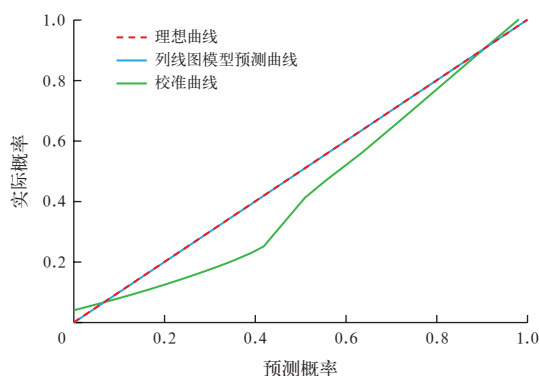


图5 列线图模型预测脓毒性休克患者 28 d 死亡的校准曲线

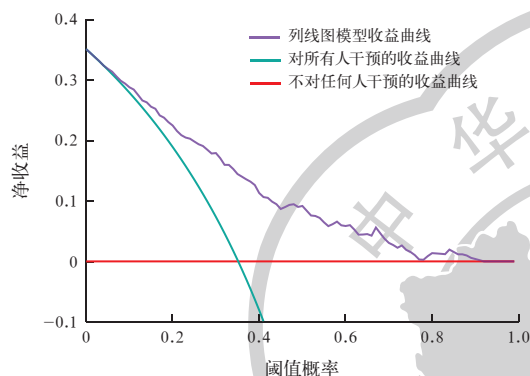


图6 列线图模型预测脓毒性休克患者 28 d 死亡的临床决策曲线

3 讨论

近年来,脓毒症病死率较前有所下降,但脓毒性休克仍是患者主要死亡原因之一。脓毒症的核心病理生理特征表现为宿主对感染的免疫应答失调,这种失调可进一步引发免疫稳态破坏,导致脓毒症相关免疫抑制状态^[10-11]。于秋霜等^[12]研究发现,多种免疫细胞表型可能对脓毒症具有保护作用,尤其是B细胞活化因子受体/CD38高表达型与脓毒症28d病死率呈负相关。谢晶等^[13]研究发现,三素修复核酸外切酶1(three prime repair exonuclease 1, TREX1)作为细胞质中的一种核酸外切酶,参与脓毒症免疫调控,防治过度炎症反应。由于脓毒性休克的病理生理机制复杂,预测预后的相关指标不易获得,因此在临床上难以早期预测预后。本研究旨在寻找脓毒症潜在生物标志物,并构建列线图模型,为临床上脓毒性休克的救治提供参考。

Wu等^[14]报告,在使用盲肠结扎穿孔术(cecum ligation and puncture, CLP)诱导的脓毒症小鼠模型和脂多糖诱导的肺微血管内皮细胞模型中, GDF11可通过激活去乙酰化酶1/还原型辅酶Ⅱ氧化酶4信号通路抑制铁死亡,从而减轻脓毒症诱导的肺微血管内皮屏障损伤。Xu等^[15]报告,在脓毒症小鼠和人正

常支气管上皮细胞株 BEAS-2B 模型中, GDF11 可通过抑制 Toll 样受体 2/ 高迁移率族蛋白 B1/ 核转录因子- κ B (Toll-like receptor 2/high-mobility group protein B1/nuclear factor- κ B, TLR2/HMGB1/NF- κ B) 信号通路发挥肺保护作用,从而降低肺炎症和细胞凋亡水平。Wang 等^[16]报告, GDF11 可通过抑制 NOD 样受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 炎症小体激活,减轻溃疡性结肠炎。Duan 等^[17]报告, GDF11 通过靶向转化生长因子 β 受体 1/ 信号转导分子 SMAD2 (transforming growth factor β receptor 1/mothers against decapentaplegic homolog 2, TGF β R1/SMAD2) 通路调节巨噬细胞 M1 和 M2 极化,减轻严重急性胰腺炎。由此可见, GDF11 在脓毒症时会反应性升高。KLRB1 通常也被称为 CD161, 是一种 C 型凝集素样受体,主要在自然杀伤细胞、部分 T 细胞和先天淋巴细胞中表达,其生物学作用涉及免疫调节、细胞识别和信号转导^[18-19]。KLRB1 标志着一个促炎亚群,参与感染期间的早期保护和炎症反应,并在鼻黏膜免疫细胞群中被公认可有效限制新型冠状病毒感染^[20]。有研究显示, KLRB1-RNA 表达升高是新型冠状病毒感染的保护因素,表明鼻咽黏膜中存在强大的免疫反应,能够控制病毒复制并减轻严重疾病后果^[21]。有研究表明, KLRB1 通过调控免疫细胞功能,影响炎症性疾病进展,在过度炎症状态下,其表达上调可能抑制免疫病理损伤,在预后较好与较差的脓毒症患者之间存在差异表达^[22]。Qian 等^[23]报告, KLRB1 在调节免疫反应和减轻脓毒症炎症方面具有潜在作用,在脓毒症诱导的急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 小鼠肺部观察到 KLRB1 表达下调;在脓毒症诱导的老年 ARDS 患者中, KLRB1 基因表达水平显著降低,表明 KLRB1 有可能作为预测脓毒症诱导的老年 ARDS 患者预后的生物标志物。由此可见, KLRB1 作为机体的保护因子参与感染性疾病的炎症/免疫反应,可能是预测脓毒性休克患者短期预后的潜在分子生物标志物。

本研究观察了脓毒症时血清 GDF11 和 KLRB1 水平的变化,并构建了列线图模型以预测脓毒性休克患者 28 d 死亡。结果显示,脓毒症组和脓毒性休克组患者血清 GDF11 水平较健康对照组显著升高,血清 KLRB1 水平较健康对照组显著降低,以脓毒性休克组变化更为显著;死亡组脓毒性休克患者血清 GDF11 水平显著高于生存组,血清 KLRB1 水平显著低于生存组。表明脓毒症时 GDF11 水平升高,且

与病情严重程度成正比,而 GDF11 是机体的反应性保护因素。这类似于,心力衰竭时血清脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)水平升高,是心脏通过释放 BNP 自救,所以临床上心力衰竭患者 BNP 升高时,反而应用重组人脑利钠肽。脓毒症早期机体内高水平的 KLRB1 激活免疫反应,对抗病原体;而随着病情加重,脓毒性休克免疫系统麻痹时, KLRB1 水平明显下降,与预后不良明显相关。本研究结合 GDF11 和 KLRB1 这两种新型脓毒症潜在生物标志物构建列线图模型,结果显示,该模型能够更准确地评估脓毒性休克患者 28 d 不良预后。

如前文所述, GDF11 通过调节炎症反应与脓毒症器官损伤密切相关, KLRB1 介导免疫细胞的功能失调与脓毒症免疫抑制密切相关。然而,大多数研究局限于单一分子,或仅关注细胞表面的 GDF11 与 KLRB1 表达,鲜见同时探讨血清 GDF11 与 KLRB1 在脓毒症中的联合价值及其潜在关联。同时检测血清 GDF11 和 KLRB1 可构建比单独指标更优异的预后预测模型。本研究表明, GDF11 和 KLRB1 可能共同参与了脓毒症炎症/免疫紊乱的不同侧面,联合检测有助于临床医生更全面地评估患者的炎症/免疫状态,为实现脓毒症的精准炎症/免疫调理治疗提供了新的潜在靶点和评估工具。

综上所述,基于 GDF11 和 KLRB1 构建的列线图模型对脓毒性休克患者 28 d 不良预后具有预测价值,高水平 GDF11 和低水平 KLRB1 与脓毒性休克死亡风险之间存在关联。但本研究采用的是单中心数据,样本量偏小,这可能导致研究结果出现偏倚,存在局限性。因此,未来需要开展大样本量研究进一步验证。另外,本研究提示 KLRB1 与脓毒性休克患者免疫抑制相关,有必要就此开展深入研究,旨在挖掘其临床转化潜力,推动脓毒症防治手段的进步。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 桑珍珍:设计实验,分析数据,文章撰写;庞秀艳、崔杰:实验实施,采集数据;王维峰:统计分析;饶欣:技术及材料支持

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] Póvoa P, Coelho L, Dal-Pizzol F, et al. How to use biomarkers of infection or sepsis at the bedside: guide to clinicians [J]. *Intensive Care Med*, 2023, 49 (2): 142–153. DOI: 10.1007/s00134-022-06956-y.
- [3] Machelak W, Szczepaniak A, Jacenik D, et al. The role of GDF11 during inflammation: an overview [J]. *Life Sci*, 2023, 322: 121650. DOI: 10.1016/j.lfs.2023.121650.
- [4] Deng MS, Tang RM, Xu YN, et al. GDF11 promotes osteogenic/odontogenic differentiation of dental pulp stem cells to accelerate dentin restoration via modulating SIRT3/FOXO3-mediated mitophagy [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 142 (Pt B): 113092. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.113092.
- [5] Zhao D, Wang ZH, Chen YY, et al. GDF11 alleviates cardiac ischemia/reperfusion injury by suppressing the mtDNA damage-inflammatory response axis [J]. *Eur J Pharmacol*, 2025, 993: 177392. DOI: 10.1016/j.ejphar.2025.177392.
- [6] Huang H, Wu SY, Yan YW. Growth differentiation factor 11 suppresses intrahepatic inflammation via restricting NLRP3 inflammasome activation in LPS-induced liver injury [J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2023, 69 (13): 250–255. DOI: 10.14715/cmb/2023.69.13.37.
- [7] Wang C, Chen HR, Ding JQ, et al. Candidate target genes in sepsis diagnosis and therapy: identifying hub genes with a spotlight on KLRB1 [J]. *BMC Infect Dis*, 2025, 25 (1): 409. DOI: 10.1186/s12879-025-10818-5.
- [8] Li J, Wang LT, Yu B, et al. IL7R, GZMA and CD8A serve as potential molecular biomarkers for sepsis based on bioinformatics analysis [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1445858. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1445858.
- [9] 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. DOI: 10.1007/s00134-021-06506-y.
- [10] Cajander S, Kox M, Scicluna BP, et al. Profiling the dysregulated immune response in sepsis: overcoming challenges to achieve the goal of precision medicine [J]. *Lancet Respir Med*, 2024, 12 (4): 305–322. DOI: 10.1016/S2213-2600(23)00330-2.
- [11] Liu D, Huang SY, Sun JH, et al. Sepsis-induced immunosuppression: mechanisms, diagnosis and current treatment options [J]. *Mil Med Res*, 2022, 9 (1): 56. DOI: 10.1186/s40779-022-00422-y.
- [12] 于秋霜, 李凌韵, 陶怡娜, 等. 免疫细胞与脓毒症的因果关联: 一项基于孟德尔随机化方法的研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2024, 36 (8): 821–828. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20240527-00462.
- [13] 谢晶, 李其兰, 高成钢, 等. TREX1 介导的免疫调控机制及其在脓毒症中的作用研究进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2024, 36 (8): 877–881. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20231121-01001.
- [14] Wu ZX, Xi Q, Zhao Q, et al. GDF11 overexpression alleviates sepsis-induced lung microvascular endothelial barrier damage by activating SIRT1/NOX4 signaling to inhibit ferroptosis [J]. *Shock*, 2024, 62 (2): 245–254. DOI: 10.1097/SHK.0000000000002391.
- [15] Xu HB, Qin B, Zhang J, et al. Growth differentiation factor 11 relieves acute lung injury in mice by inhibiting inflammation and apoptosis [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24 (12): 6908–6918. DOI: 10.26355/eurev_202006_21682.
- [16] Wang LJ, Wang YH, Wang ZF, et al. Growth differentiation factor 11 ameliorates experimental colitis by inhibiting NLRP3 inflammasome activation [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2018, 315 (6): G909–G920. DOI: 10.1152/ajpgi.00159.2018.
- [17] Duan FX, Wang XW, Wang HW, et al. GDF11 ameliorates severe acute pancreatitis through modulating macrophage M1 and M2 polarization by targeting the TGF β R1/SMAD-2 pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 108: 108777. DOI: 10.1016/j.intimp.2022.108777.
- [18] Kurioka A, Cosgrove C, Simoni Y, et al. CD161 defines a functionally distinct subset of pro-inflammatory natural killer cells [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 486. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00486.
- [19] Lanier LL, Chang C, Phillips JH. Human NKR-P1A. A disulfide-linked homodimer of the C-type lectin superfamily expressed by a subset of NK and T lymphocytes [J]. *J Immunol*, 1994, 153 (6): 2417–2428.
- [20] Lenart M, Górecka M, Bochenek M, et al. SARS-CoV-2 infection impairs NK cell functions via activation of the LLT1-CD161 axis [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1123155. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1123155.
- [21] García-Aranda M, Onieva M Á, Martín-García D, et al. KLRB1 expression in nasopharyngeal mucosa as a prognostic biomarker in COVID-19 patients [J]. *Sci Rep*, 2025, 15 (1): 3079. DOI: 10.1038/s41598-025-86846-7.
- [22] Lu JY, Li Q, Wu ZM, et al. Two gene set variation indexes as potential diagnostic tool for sepsis [J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12 (6): 2749–2759.
- [23] Qian GJ, Fang HW, Chen AN, et al. A hub gene signature as a therapeutic target and biomarker for sepsis and geriatric sepsis-induced ARDS concomitant with COVID-19 infection [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1257834. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1257834.

(收稿日期: 2025-04-16)

(本文编辑: 孙茜 马英)