

巨噬细胞移动抑制因子与脓毒性心肌损伤相关指标的关联分析及预后预测价值

郭文 马龙 王毅 赵祖义 于湘友

新疆医科大学第一附属医院重症医学科, 乌鲁木齐 830054

通信作者: 于湘友, Email: yu2796@163.com

【摘要】 目的 探讨巨噬细胞移动抑制因子(MIF)与脓毒性心肌损伤(SIMI)的关联及其对脓毒症患者预后的预测价值。**方法** 采用前瞻性观察性研究方法,选择2024年7月至2025年6月新疆医科大学第一附属医院重症医学科收治的63例成人脓毒症患者作为研究对象,按照患者入院首日心肌肌钙蛋白I(cTnI)水平分为SIMI组(cTnI $\geq$ 0.04 μ g/L)与脓毒症非心肌损伤组(cTnI $<$ 0.04 μ g/L)。收集脓毒症患者人口学资料、入院相关评分和实验室指标,检测患者入重症监护病房(ICU)24 h内MIF、白细胞介素-18(IL-18)等指标,并记录患者入ICU 24 h内急性生理学与慢性健康状况评分II(APACHE II)、序贯器官衰竭评分(SOFA)、氧合指数、超声心动图指标等。比较两组患者的临床资料;采用Pearson或Spearman秩相关法分析指标间的相关性。绘制受试者工作特征曲线(ROC曲线),评价MIF、IL-18及二者联合对脓毒症患者28 d死亡的预测效能;采用多因素Logistic回归分析筛选脓毒症患者28 d死亡的独立危险因素,构建列线图模型,通过ROC曲线、校准曲线及临床决策曲线分析(DCA)评价模型的区分度、校准度及临床实用性。**结果** 最终共纳入63例脓毒症患者,其中23例发生SIMI(SIMI组),40例未发生心肌损伤(非SIMI组)。SIMI组患者APACHE II评分、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、N末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、cTnI、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、IL-18、MIF均高于非SIMI组(均 $P<0.05$);两组人口学资料、其他实验室指标及超声心动图指标差异均无统计学意义。相关性分析显示,脓毒症患者MIF及下游炎症因子IL-18与APACHE II评分均呈正相关(r 值分别为0.523、0.556,均 $P<0.05$);超声心动图指标中,MIF与左室射血分数(LVEF)呈负相关($r=-0.265$, $P<0.05$),而与左心室后壁舒张期末厚度、左心房舒张期末内径均无相关性(均 $P>0.05$)。ROC曲线分析显示,MIF和IL-18对脓毒症患者28 d死亡均有一定预测价值[ROC曲线下面积(AUC)及95%置信区间(95%CI)分别为0.745(0.563~0.933)、0.751(0.614~0.892)];二者联合预测的AUC可达0.784(95%CI为0.629~0.940),敏感度为78.6%,特异度为79.6%。多因素Logistic回归分析显示,SOFA评分升高[优势比(OR)=1.381, 95%CI为1.067~1.787, $P=0.014$]、IL-18升高(OR=1.000, 95%CI为1.000~1.001, $P=0.023$)、MIF升高(OR=1.000, 95%CI为1.000~1.000, $P=0.036$)及氧合指数降低(OR=0.989, 95%CI为0.978~1.000, $P=0.046$)为脓毒症患者28 d死亡的独立危险因素;基于上述变量构建脓毒症患者28 d死亡风险列线图模型。ROC曲线分析显示,列线图模型预测脓毒症患者28 d死亡的AUC为0.894(95%CI为0.766~1.000);进一步分析显示,模型C指数达0.894,校准曲线及DCA曲线提示模型具有良好的区分度、校准度与临床实用性。**结论** MIF可作为早期识别SIMI的敏感生物标志物,MIF与IL-18联合检测能够提升对脓毒症患者预后的预测效能。

【关键词】 脓毒症; 脓毒性心肌损伤; 心肌肌钙蛋白; 巨噬细胞移动抑制因子; 白细胞介素-18

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20260106-00010

Correlation analysis of macrophage migration inhibitory factor with related markers of septic myocardial injury and its prognostic predictive value

Guo Wen, Ma Long, Wang Yi, Zhao Zuyi, Yu Xiangyou

Department of Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China

Corresponding author: Yu Xiangyou, Email: yu2796@163.com

【Abstract】 Objective To explore the association between macrophage migration inhibitory factor (MIF) and sepsis-induced myocardial injury (SIMI), as well as its predictive value for the prognosis of septic patients. **Methods** A prospective observational study was conducted. Sixty-three adult patients with confirmed sepsis admitted to the department of critical care medicine of The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from July 2024 to June 2025 were consecutively enrolled. According to the cardiac troponin I (cTnI) level on the first day of admission, the patients were divided into SIMI group (cTnI $\geq$ 0.04 μ g/L) and sepsis without myocardial injury group (cTnI $<$ 0.04 μ g/L). The demographic data, admission-related scores, and laboratory indicators of septic patients, measured indicators such as MIF and interleukin-18 (IL-18) within 24 hours of patients' admission to the intensive care unit (ICU) were collected, and the indicators such as Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score, Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score, oxygenation index, and echocardiographic indicators within 24 hours of patients' admission to the ICU were recorded. The clinical data of the two groups of patients were compared. The

correlation between indicators was analyzed by using Pearson or Spearman rank correlation method. A receiver operator characteristic curve (ROC curve) was drawn to evaluate the predictive performance of MIF, IL-18, and their combination for 28-day death in septic patients. Multivariate Logistic regression analysis was used to screen independent risk factors for 28-day death in septic patients, and a nomogram model was constructed. The discrimination, calibration, and clinical utility of the model were evaluated using ROC curve, calibration curve, and decision curve analysis (DCA). **Results** A total of 63 septic patients were finally enrolled in the study, including 23 patients in the SIMI group and 40 patients in the non-SIMI group. The APACHE II score, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), cTnI, MB isoenzyme of creatine kinase (CK-MB), IL-18, and MIF were all higher in the SIMI group compared to the non-SIMI group (all $P < 0.05$). There were no statistically significant differences in demographic data, other laboratory indicators, and echocardiographic parameters between the two groups. Correlation analysis revealed a positive correlation between MIF and downstream inflammatory factor IL-18 and APACHE II score in septic patients (r values were 0.523 and 0.556, respectively, both $P < 0.05$). Among echocardiographic indicators, MIF was negatively correlated with left ventricular ejection fraction (LVEF; $r = -0.265$, $P < 0.05$), while there was no significant correlation between MIF and left ventricular posterior wall thickness at end-diastole or left atrial diameter at end-diastole (both $P > 0.05$). ROC curve analysis revealed that both MIF and IL-18 possessed predictive value for 28-day death in septic patients [the area under the ROC curve (AUC) and 95% confidence interval (95%CI) were 0.745 (0.563–0.933) and 0.751 (0.614–0.892), respectively], and the combined prediction of the two had an AUC of 0.784 (95%CI was 0.629–0.940), with a sensitivity of 78.6% and a specificity of 79.6%. Multivariate Logistic regression analysis revealed that an elevated SOFA score [odds ratio (OR)=1.381, 95%CI was 1.067–1.787, $P=0.014$], increased IL-18 (OR=1.000, 95%CI was 1.000–1.001, $P=0.023$), elevated MIF (OR=1.000, 95%CI was 1.000–1.000, $P=0.036$), and decreased oxygenation index (OR=0.989, 95%CI was 0.978–1.000, $P=0.046$) were independent risk factors for 28-day death in patients with sepsis. Based on these variables, a nomogram model for predicting 28-day death in septic patients was constructed. ROC curve analysis indicated that the AUC of the nomogram model for predicting 28-day death in septic patients was 0.894 (95%CI was 0.766–1.000). Further analysis revealed that the model's C-index reached 0.894, and both the calibration curve and DCA curve suggested good discriminatory power, calibration capability and clinical utility of the model. **Conclusion** MIF can serve as a sensitive biomarker for early identification of SIMI, and the combined detection of MIF and IL-18 can enhance the predictive efficacy of prognosis for sepsis patients.

【Key words】 Sepsis; Sepsis-induced myocardial injury; Cardiac troponin; Macrophage migration inhibitory factor; Interleukin-18

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20260106-00010

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,是全球重症监护病房(intensive care unit, ICU)患者死亡的首要原因^[1]。脓毒性心肌损伤(sepsis-induced myocardial injury, SIMI)是脓毒症常见且病死率极高的严重并发症,其发病机制可能涉及过度炎症反应、线粒体功能障碍、细胞凋亡、氧化应激等多重病理过程,而脓毒症全身炎症反应导致的心肌收缩或舒张功能异常被称为脓毒性心肌病(septic cardiomyopathy, SCM)^[2]。研究表明,43%的脓毒症患者存在心肌肌钙蛋白(cardiac troponin, cTn)升高,提示并发心肌损伤^[3]。因为SCM被认为具有可逆性,所以在射血分数尚未下降之前,更早地识别心肌损伤及功能障碍显得尤为重要^[4]。cTn可在超声尚未显现功能改变前即显著升高,提示微灶性心肌细胞坏死可作为超声无法识别的早期心肌损伤标志^[5]。因此,早期准确评估与诊断对于挽救SCM患者的生命尤为重要。

巨噬细胞移动抑制因子(macrophage migration inhibition factor, MIF)是固有免疫系统的关键介质,在急性全身炎症刺激下迅速释放入血^[6-7],提示其

兼具“炎症强度传感器”与“早期预警分子”的双重属性。最初, MIF被识别为活化T细胞产生的细胞因子,但近年来发现其是一种由多种参与免疫反应和生理过程的其他细胞类型分泌的多效性关键细胞因子。多项研究结果表明,脓毒症患者MIF水平高于其他全身炎症人群^[8-10],这一差异恰恰为SIMI的早期识别提供了契机,但MIF在SIMI人群中的相关研究鲜有报道。本研究旨在通过检测SIMI患者血清MIF及传统炎症指标,探讨二者联合检测对SIMI的早期识别价值及对预后结局的预测价值。

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2024年7月至2025年6月新疆医科大学第一附属医院重症医学中心收治的63例成人脓毒症患者。

1.1.1 纳入标准: ①符合Sepsis-3诊断标准;②年龄 ≥ 18 周岁;③诊断脓毒症后24 h内收住ICU。

1.1.2 排除标准: ①妊娠期及哺乳期妇女;②存在冠心病、心肌梗死、高血压心脏病、肺动脉高压等慢性心功能不全病史;③休克类型为非感染性休克;④免疫功能受损,如人类免疫缺陷病毒感染、接受

免疫抑制剂治疗;⑤ ICU 住院时间不足 24 h;⑥ 存在慢性肾功能衰竭,脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)持续高于 35 $\mu\text{g/L}$;⑦ 近期(7 d)病史有以下导致心脏标志物升高的原因:心胸手术、心脏外按压、急性冠脉综合征、除颤、心肺复苏等。

1.1.3 伦理学:本研究符合《赫尔辛基宣言》要求,并经过新疆医科大学第一附属医院伦理委员会伦理审查(审批号:K202406-35),同时对参与本研究的所有患者或家属均进行知情同意书的签署授权。

1.2 资料收集:收集患者性别、年龄、ICU 住院时间,以及入 ICU 24 h 内急性生理学与慢性健康状况评分 II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II, APACHE II)、序贯器官衰竭评分(Sequential Organ Failure Assessment, SOFA)和实验室指标[白细胞计数(white blood cell count, WBC)、血小板计数(platelet count, PLT)、中性粒细胞比例(percentage of neutrophil)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、球蛋白(globulin, GLB)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、血肌酐(serum creatinine, SCr)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、白蛋白(albumin, Alb)、N 末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)、血乳酸(lactic acid, Lac)、cTnI、肌酸激酶同工酶(MB isoenzyme of creatine kinase, CK-MB)、炎症因子、MIF],并计算 Alb/GLB 比值和氧合指数;记录患者入 ICU 24 h 内超声心动图指标。根据患者入 ICU 首日 cTnI 分组, cTnI $\geq 0.04 \mu\text{g/L}$ 患者纳入 SIMI 组, cTnI $< 0.04 \mu\text{g/L}$ 患者纳入脓毒症非心肌损伤组^[11];同时记录患者 28 d 预后。

1.3 统计学方法:应用 SPSS 23.0 与 R 4.3.1 软件进行统计学分析。计量资料先经 Shapiro-Wilk 法进行正态性检验:符合正态分布者以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布者以中位数(四分位数)[$M(Q_1, Q_3)$]表示,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数(百分比)表示,组间比较采用 χ^2 检验。在相关性分析中,符合正态分布的变量采用 Pearson 相关分析,非正态分布的变量采用 Spearman 秩相关分析。绘制受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC 曲线),评价 MIF、IL-18 及二者联合对脓毒症患者 28 d 死亡的预测效能,计算 ROC 曲线下面积(area under the ROC curve, AUC)及

其 95% 置信区间(95% confidence interval, 95%CI),并依据约登指数确定最佳截断值及相应的敏感度、特异度。以是否 28 d 死亡作为因变量,将单因素分析中差异有统计学意义的指标纳入多因素 Logistic 回归模型,筛选脓毒症患者 28 d 死亡的独立危险因素,并计算各因素的优势比(odds ratio, OR)及其 95%CI。基于多因素 Logistic 回归分析筛选出的独立危险因素,构建预测 28 d 死亡风险的列线图模型;以列线图模型的预测概率绘制 ROC 曲线,以一致性指数 C 指数评价模型的区分度;采用校准曲线评价模型的校准度,校准曲线越贴近理想对角线,表示预测概率与实际发生概率的一致性越好;进一步绘制临床决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)曲线,以不同阈值概率下的净获益评价模型的临床实用性。所有检验均为双侧检验, α 值取 0.05。

2 结果

2.1 基线资料比较(表 1):最终共纳入 63 例脓毒症患者,其中 SIMI 组 23 例(占 37%),非 SIMI 组 40 例(占 63%)。两组患者性别、年龄、基础生命体征及常规实验室指标差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),具有可比性。与非 SIMI 组比较, SIMI 组患者 APACHE II 评分升高($P < 0.05$),提示病情更加危重。两组肝脏及心肌损伤标志物差异亦有统计学意义,其中 SIMI 组患者 ALT、AST、NT-proBNP、cTnI、CK-MB 均高于非 SIMI 组(均 $P < 0.05$)。SIMI 组患者 28 d 病死率高于非 SIMI 组($P < 0.05$),提示该人群预后更差。

2.2 超声心动图指标比较(表 2):所有患者均在入 ICU 24 h 内完善超声心动图检查,两组超声心动图指标左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)差异无统计学意义($P > 0.05$);两组患者左心室后壁舒张期末厚度和左心房舒张期末内径亦在正常参考值范围内,且组间比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.3 MIF 及下游炎症指标比较(表 3):SIMI 组患者炎症因子呈高表达状态,白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、IL-18 及 MIF 均高于非 SIMI 组(均 $P < 0.05$);两组患者 IL-6 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.4 MIF 与超声心动图指标的相关性:脓毒症患者 MIF 与 LVEF 呈负相关($r = -0.265$, $P = 0.036$),方向与预期一致,提示 MIF 作为促炎因子可能在 SIMI 的病理过程中发挥一定作用;MIF 与左心室后壁舒张期末厚度、左心房舒张期末内径无相关性(r 值分别为 0.145、0.230, P 值分别为 0.258、0.070)。

表 1 是否发生心肌损伤两组脓毒症患者人口统计学和临床特征比较

变量	全体 (63 例)	非 SIMI 组 (40 例)	SIMI 组 (23 例)	统计量值	P 值
性别 [例 (%)]				$\chi^2=0.776$	0.378
男性	32 (51)	22 (55)	10 (43)		
女性	31 (49)	18 (45)	13 (57)		
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	56.87 $\pm$ 15.68	54.55 $\pm$ 15.51	60.91 $\pm$ 15.48	$t=-1.569$	0.122
APACHE II 评分 [分, $M(Q_1, Q_3)$]	17.00 (13.00, 23.00)	15.50 (12.25, 18.00)	20.00 (16.00, 25.00)	$Z=-2.746$	0.006
SOFA 评分 [分, $M(Q_1, Q_3)$]	8.00 (5.00, 11.00)	7.00 (5.00, 9.75)	9.00 (5.00, 12.00)	$Z=-1.563$	0.118
ICU 住院时间 [d, $M(Q_1, Q_3)$]	12.00 (7.00, 22.00)	12.50 (8.25, 22.00)	11.00 (6.00, 20.00)	$Z=-0.837$	0.403
WBC [$\times 10^9/L$, $M(Q_1, Q_3)$]	14.00 (11.47, 19.06)	14.18 (11.60, 18.25)	13.88 (11.39, 19.91)	$Z=-0.014$	0.989
PLT [$\times 10^9/L$, $M(Q_1, Q_3)$]	185.00 (120.00, 266.00)	203.00 (118.50, 291.75)	151.00 (122.00, 220.00)	$Z=-0.750$	0.453
NEUT% ($\bar{x} \pm s$)	0.884 $\pm$ 0.061	0.887 $\pm$ 0.064	0.879 $\pm$ 0.056	$t=0.542$	0.590
Hb [g/L, $M(Q_1, Q_3)$]					
入 ICU 1 d	124.00 (102.00, 140.00)	127.00 (108.25, 137.75)	107.00 (93.00, 142.00)	$Z=-1.064$	0.287
入 ICU 2 d	109.00 (87.00, 130.00)	112.50 (97.25, 133.50)	100.00 (84.00, 121.00)	$Z=-1.478$	0.139
GLB (g/L, $\bar{x} \pm s$)	32.62 $\pm$ 6.17	32.74 $\pm$ 6.16	32.42 $\pm$ 6.33	$t=0.199$	0.843
TBil [$\mu\text{mol/L}$, $M(Q_1, Q_3)$]	21.00 (15.53, 32.16)	21.21 (16.00, 29.06)	20.08 (14.67, 41.25)	$Z=-0.757$	0.449
ALT [U/L, $M(Q_1, Q_3)$]	24.23 (18.00, 50.70)	21.00 (16.07, 35.83)	41.00 (23.43, 109.00)	$Z=-2.749$	0.006
AST [U/L, $M(Q_1, Q_3)$]	41.00 (25.65, 68.60)	36.03 (24.06, 53.00)	68.60 (34.35, 104.00)	$Z=-2.898$	0.004
SCr [$\mu\text{mol/L}$, $M(Q_1, Q_3)$]					
入 ICU 1 d	82.00 (53.10, 126.00)	73.50 (47.31, 118.18)	95.93 (61.60, 164.12)	$Z=-1.492$	0.136
入 ICU 2 d	71.00 (56.00, 117.00)	66.50 (52.76, 113.80)	84.00 (56.57, 130.00)	$Z=-1.221$	0.222
BUN [mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	16.75 (8.70, 34.57)	16.10 (5.83, 29.75)	20.00 (9.60, 46.00)	$Z=-1.692$	0.091
Alb [g/L, $M(Q_1, Q_3)$]	32.06 (27.97, 35.00)	32.00 (28.54, 34.69)	32.71 (26.34, 35.64)	$Z=-0.121$	0.903
Alb/GLB 比值 [$M(Q_1, Q_3)$]	0.95 (0.85, 1.10)	0.98 (0.83, 1.11)	0.94 (0.85, 0.97)	$Z=-0.671$	0.502
NT-proBNP [ng/L, $M(Q_1, Q_3)$]	753.00 (278.00, 3 920.00)	561.50 (154.00, 1 367.50)	1 900.00 (732.00, 9 200.00)	$Z=-2.556$	0.011
PCT [$\mu\text{g/L}$, $M(Q_1, Q_3)$]	1.29 (0.19, 15.40)	0.75 (0.12, 30.62)	1.83 (0.35, 12.10)	$Z=-0.935$	0.350
Lac [mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	1.70 (1.30, 3.10)	1.60 (1.22, 2.68)	1.70 (1.30, 3.30)	$Z=-1.338$	0.181
cTnI [$\mu\text{g/L}$, $M(Q_1, Q_3)$]	0.02 (0.01, 0.08)	0.01 (0.01, 0.02)	0.20 (0.06, 0.77)	$Z=-6.624$	<0.001
CK-MB [U/L, $M(Q_1, Q_3)$]	102.40 (38.31, 535.00)	54.08 (25.81, 165.08)	462.00 (119.00, 1 556.00)	$Z=-3.666$	<0.001
氧合指数 [mmHg, $M(Q_1, Q_3)$]	280.00 (235.00, 332.00)	293.00 (245.75, 346.00)	256.00 (197.00, 318.00)	$Z=-1.321$	0.187
28 d 预后 [例 (%)]				$\chi^2=5.992$	0.014
存活	49 (78)	35 (88)	14 (61)		
死亡	14 (22)	5 (12)	9 (39)		

注:SIMI 为脓毒性心肌损伤,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,ICU 为重症监护病房,WBC 为白细胞计数,PLT 为血小板计数,NEUT% 为中性粒细胞比例,Hb 为血红蛋白,GLB 为球蛋白,TBil 为总胆红素,ALT 为丙氨酸转氨酶,AST 为天冬氨酸转氨酶,SCr 为血肌酐,BUN 为血尿素氮,Alb 为白蛋白,NT-proBNP 为 N 末端脑钠肽前体,PCT 为降钙素原,Lac 为血乳酸,cTnI 为心肌肌钙蛋白 I,CK-MB 为肌酸激酶同工酶;1 mmHg=0.133 kPa

表 2 是否发生心肌损伤两组脓毒症患者超声心动图指标比较 [$M(Q_1, Q_3)$]

组别	例数 (例)	LVEF	左心室后壁舒张期末厚度 (mm)	左心房舒张期末内径 (mm)
全体	63	0.610 (0.570, 0.640)	47.00 (45.00, 49.00)	33.00 (32.00, 36.00)
非 SIMI 组	40	0.615 (0.589, 0.640)	47.00 (45.00, 49.00)	33.00 (30.25, 35.00)
SIMI 组	23	0.590 (0.480, 0.640)	48.00 (45.00, 50.00)	34.00 (32.00, 37.00)
Z 值		-1.550	-0.416	-1.401
P 值		0.121	0.677	0.161

注:SIMI 为脓毒性心肌损伤,LVEF 为左室射血分数

2.5 MIF 及下游炎症因子与 APACHE II 评分的相关性:脓症患者 MIF、IL-18 与 APACHE II 评分均呈正相关 (MIF: $r=0.523$, $P<0.001$; IL-18: $r=0.556$, $P<0.001$), 表明二者可反映脓症患者整体病情严

重程度,并可能在心肌损伤的病理生理过程中发挥协同作用;而 IL-1、IL-6 与 APACHE II 评分均无线性关联 (IL-1: $r=-0.030$, $P=0.818$; IL-6: $r=0.031$, $P=0.811$), 提示这两个炎症因子的变化不能有效反映整体病情严重程度。

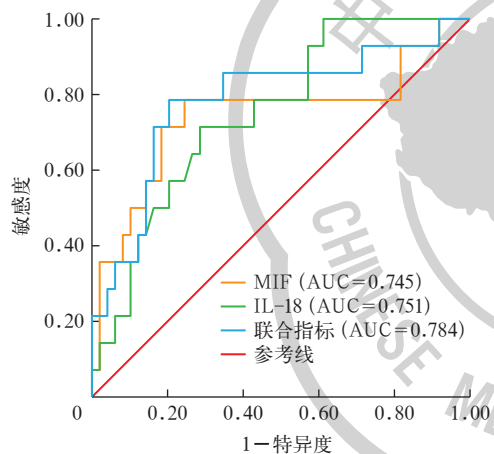
2.6 MIF 和 IL-18 在预测脓症患者 28 d 预后中的临床价值 (图 1; 表 4):ROC 曲线分析显示, MIF 预测脓症患者 28 d 死亡的 AUC 为 0.745 (95%CI 为 0.563 ~ 0.933); 当最佳截断值为 31 808.70 ng/L 时, 敏感度为 78.6%, 特异度为 75.5%; IL-18 的 AUC 为 0.751 (95%CI 为 0.614 ~ 0.892); 当最佳截断值为 6 444.88 ng/L 时, 敏感度为 71.4%, 特异度为 71.4%; 二者联合的 AUC 为 0.784 (95%CI 为 0.629 ~ 0.940), 提示联合检测对预后评估具有增量价值, 尤其适用于排除低危患者。

表 3 是否发生心肌损伤两组脓毒症患者炎症因子比较〔ng/L, $M(Q_1, Q_3)$ 〕

组别	例数(例)	IL-1	IL-6
全体	63	9.88(2.70, 19.54)	134.00(44.60, 326.00)
非 SIMI 组	40	5.52(2.38, 19.83)	106.50(41.45, 601.50)
SIMI 组	23	11.78(8.47, 19.38)	193.00(48.90, 281.00)
Z 值		-2.063	-0.500
P 值		0.039	0.617

组别	例数(例)	IL-18	MIF
全体	63	5 635.53 (3 278.91, 7 435.74)	25 556.08 (18 660.33, 38 598.87)
非 SIMI 组	40	4 264.88 (2 981.12, 7 204.10)	22 112.53 (16 761.65, 26 237.89)
SIMI 组	23	6 444.88 (5 522.89, 9 694.56)	38 598.87 (30 526.92, 54 853.56)
Z 值		-2.498	-4.326
P 值		0.012	<0.001

注:SIMI 为脓毒性心肌损伤,IL 为白细胞介素,MIF 为巨噬细胞移动抑制因子



注:MIF 为巨噬细胞移动抑制因子,IL-18 为白细胞介素-18,ROC 曲线为受试者工作特征曲线,AUC 为 ROC 曲线下面积

图 1 MIF 和 IL-18 单独或联合预测脓毒症患者 28 d 死亡的 ROC 曲线

表 4 MIF 和 IL-18 单独或联合检测对脓毒症患者 28 d 死亡的预测效能

指标	AUC	95%CI	P 值	约登指数	最佳截断值
MIF	0.745	0.563 ~ 0.933	0.001	0.541	31 808.70 ng/L
IL-18	0.751	0.614 ~ 0.892	0.004	0.429	6 444.88 ng/L
联合指标	0.784	0.629 ~ 0.940	0.005	0.582	

指标	敏感度(%)	特异度(%)	PPV(%)	NPV(%)
MIF	78.6	75.5	47.8	92.5
IL-18	71.4	71.4	41.7	89.7
联合指标	78.6	79.6	52.4	92.9

注:MIF 为巨噬细胞移动抑制因子,IL-18 为白细胞介素-18,AUC 为受试者工作特征曲线下面积,95%CI 为 95% 置信区间,PPV 为阳性预测值,NPV 为阴性预测值;空白代表无此项

2.7 多因素 Logistic 回归分析(表 5):SOFA 评分、IL-18、MIF 升高及氧合指数降低为脓毒症患者 28 d 死亡的独立危险因素(均 $P < 0.05$)。

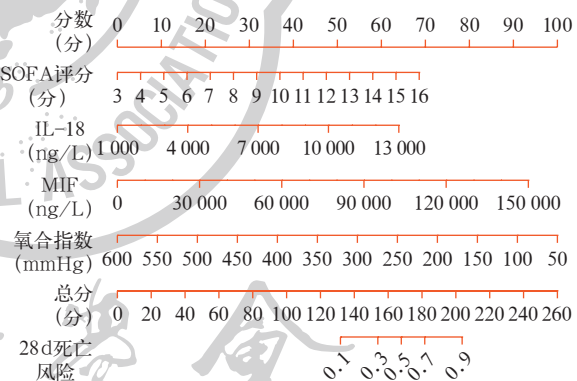
表 5 脓毒症患者 28 d 死亡危险因素的多因素 Logistic 回归分析

变量	β 值	s_e	Z 值
回归模型截距	-4.880	2.168	5.066
SOFA 评分升高	0.323	0.132	6.010
IL-18 升高	<0.001	<0.001	5.186
MIF 升高	<0.001	<0.001	4.412
氧合指数降低	-0.011	0.006	3.997

变量	P 值	OR 值	95%CI
回归模型截距	0.024	0.008	<0.001 ~ 0.532
SOFA 评分升高	0.014	1.381	1.067 ~ 1.787
IL-18 升高	0.023	1.000	1.000 ~ 1.001
MIF 升高	0.036	1.000	1.000 ~ 1.000
氧合指数降低	0.046	0.989	0.978 ~ 1.000

注:SOFA 为序贯器官衰竭评分,IL-18 为白细胞介素-18,MIF 为巨噬细胞移动抑制因子,OR 为优势比,95%CI 为 95% 置信区间

2.8 列线图模型的建立及效能评估:基于多因素 Logistic 回归分析中筛选出的变量构建列线图模型(图 2)。ROC 曲线分析显示,列线图模型预测脓毒症患者 28 d 死亡的 AUC 为 0.894(95%CI 为 0.766 ~ 1.000);进一步分析显示,模型 C 指数达 0.861,校准曲线(图 3)及 DCA 曲线(图 4)提示模型具有良好的区分度、校准度与临床实用性。



注:SOFA 为序贯器官衰竭评分,IL-18 为白细胞介素-18,MIF 为巨噬细胞移动抑制因子;1 mmHg=0.133 kPa

图 2 脓毒症患者 28 d 死亡风险的列线图

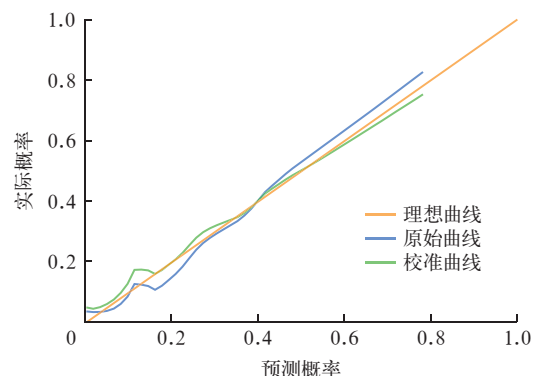
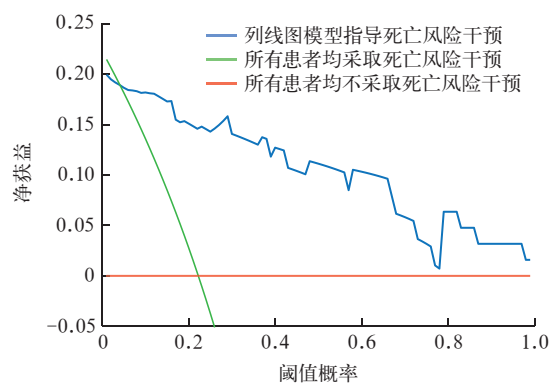


图 3 列线图模型预测脓毒症患者 28 d 死亡的校准曲线



注: DCA 为决策曲线分析

图4 列线图模型预测脓毒症患者 28 d 死亡的 DCA 曲线

3 讨论

关于 SIMI 的论述可追溯到 1947 年, Wiggers^[12] 提出失血性休克时循环中存在一种“可逆性心肌抑制因子”的假设; 1973 年一项纳入 7 项临床研究的荟萃分析证实, 脓毒症患者心排量指数与 28 d 病死率呈反向关联 ($P < 0.02$)^[13]。病理层面, Moon^[14] 于 1948 年在 10 例严重感染死亡患者心肌细胞中观察到退行性改变; Fernandes Júnior 等^[15] 回顾 10 例感染性休克尸检结果发现, 尽管 80% 的标本存在间质性心肌炎、坏死性血管炎或心肌脓肿, 但仅 20% 的病例生前出现明确的心肌抑制体征, 支持脓毒症相关性心功能障碍以功能性、可逆性变化为主, 而常规组织学改变可能滞后或不足以解释临床表现^[16]。

在脓毒症患者中, 全身炎症的最初数小时内多种细胞因子级联释放。MIF 正是这一早期风暴中的关键成员之一^[17]。最初认为 MIF 仅由垂体和 T 淋巴细胞分泌; 现已证实, 内皮细胞、嗜酸粒细胞、巨噬细胞等均可在外毒素、其他细胞因子或机械应激刺激下快速合成并分泌 MIF^[18]。MIF 通过其受体 CD74-CD44 复合物, 一方面直接放大炎症; 另一方面通过激活 NOD 样受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 炎症小体, 促进 IL-1 β 、IL-18 的成熟与释放。因此, MIF 不仅作为脓毒症早期诊断和预后评估的生物标志物受到关注, 更因其在促炎网络中的地位成为潜在的治疗靶点。推测 MIF 可能是一个早期预测 SIMI 的生物分子标志物。

本研究最终纳入 63 例脓毒症患者, 其中 23 例发生心肌损伤, 40 例未发生心肌损伤。与非 SIMI 组相比, SIMI 组患者 MIF、IL-18 均显著升高, 且二者与 APACHE II 评分均呈显著正相关; SIMI 组患者 NT-proBNP、cTnI 均显著高于非 SIMI 组, 而两组超声心动图指标差异均无统计学意义。多因素 Logistic

回归分析显示, MIF、IL-18、SOFA 评分升高及氧合指数降低为脓毒症患者 28 d 死亡的独立危险因素; MIF 与 IL-18 单独检测对脓毒症患者预后均有预测作用, 二者联合可进一步改善预测效能。

本研究显示, 脓毒症患者 MIF 与 LVEF 呈负相关, 方向与预期一致, 提示 MIF 作为促炎因子可能在 SIMI 的病理过程中发挥一定作用; 而 MIF 与左心室后壁舒张期末厚度、左心房舒张期末内径均无相关性。这一结果符合 SIMI 的临床特征: 脓毒症相关性心功能障碍通常表现为可逆性的收缩功能抑制, 而非即刻的解剖结构重塑, 心室径改变往往晚于功能下降或需要更严重的容量/炎症负荷累积。因此, 功能指标 LVEF 较结构指标能够更敏感地捕捉到 MIF 与心肌损伤的关联。MIF 与 LVEF 呈显著负相关, 为 MIF 作为 SIMI 早期预测指标提供了初步的实证支持。Calandra 等^[19] 发现, MIF 可在心肌细胞中高表达, 通过抑制糖皮质激素信号、上调肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 与 IL-1 β , 从而加重心肌炎症。本研究在人类血浆水平验证了这一关联。IL-18 可能通过 NLRP3/天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 1 (caspase-1)/消素 D (gasdermin D, GSDMD) 通路诱导心肌细胞焦亡, 已有动物实验证实 IL-18 缺失可减小梗死面积^[8]; 本研究中观察到血 IL-18 与 cTnI 同步升高, 进一步支持其参与心肌细胞损伤过程^[19-21]。

本研究中, MIF 预测脓毒症患者 28 d 死亡的最佳截断值为 31 808.70 ng/L, IL-18 的最佳截断值为 6 444.88 ng/L, 二者联合后特异度提高至 79.6%, 并可减少假阳性。从临床实际应用角度分析, 联合检测可有效降低临床假阳性诊断率, 减少对 SIMI 低危患者的过度干预, 而且对于预测患者预后具有实际临床价值, 其增益并非体现在 AUC 的数值提升, 而是体现在诊断精准度的优化上。本研究中构建的列线图将 SOFA 评分、氧合指数、MIF 与 IL-18 整合, 可在 20%~80% 风险阈值区间内提供净获益, 有助于判断是否需要早期干预。由于本研究中 SIMI 组患者 28 d 病死率为 39%, 显著高于非 SIMI 组的 12%, 动态监测 MIF、IL-18 有助于早期识别脓毒症患者中的 SIMI 高危人群, 对 SIMI 具备辅助诊断价值, 同时二者可预测患者 28 d 死亡风险。

本研究存在样本量较小的局限性, 小样本量导致研究统计效能有限, 难以捕捉到指标间更细微的关联规律, 也可能削弱部分效应量的显现, 如 MIF 与

LVEF 仅呈弱负相关。同时,本研究为单中心连续入组设计,存在一定选择偏倚,研究结果的外推性受限于单中心的诊疗特征与患者人群特点。此外,小样本量也使本研究仅能开展观察性分析,无法进行深入的亚组分层研究,亦无法确立 MIF、IL-18 与 SIMI 的因果关系,且基于现有样本构建的预测模型缺乏外部验证,其临床适用性仍需大样本、多中心研究进一步证实。现有动物实验已证实靶向抑制 MIF 或 IL-18 可减轻心肌损伤^[22],但本研究因样本量限制,未能开展相关临床干预分析,后续需扩大样本量开展多中心研究,同时结合干预性试验,进一步验证 MIF、IL-18 在 SIMI 中的作用及临床应用价值。同时,本研究中多因素 Logistic 回归分析所得结论仅能为脓毒症预后危险因素的探索提供初步线索,其 OR 值难以直接应用于临床风险评估。后续研究需扩大样本量,根据样本量与变量数的合理比例筛选核心变量,同时将连续型炎症因子进行临床意义明确的分组(如按最佳截断值分为高低水平组),减少模型过拟合风险;亦可开展多中心外部验证,校正变量间共线性,以获得更贴近临床实际、可解读的风险关联强度,为临床预后评估提供可靠的参考依据。本研究为观察性设计,无法确立因果关系,后续研究将进一步验证 MIF 在 SIMI 中的作用。

综上所述,本研究证实 MIF 可以作为早期识别 SIMI 的敏感生物标志物, MIF 与 IL-18 联合检测能够提升对脓毒症患者预后的预测效能。MIF、IL-18 联合检测可提升 SIMI 的预测精准度,降低临床假阳性诊断率,对于 SIMI 的早期筛查、风险分层及预后评估具有重要的临床参考价值。基于 4 项独立危险因素构建的列线图模型区分度、校准度及临床实用性良好,可个体化评估脓毒症患者远期预后风险。未来仍需通过大样本、多中心临床研究及基础干预实验,进一步明确 SIMI 的发病机制,验证 MIF、IL-18 作为 SIMI 早期诊断标志物及靶向治疗靶点的临床应用潜力,为 SIMI 的早期防治、精准干预提供新的理论依据与临床思路。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 郭文: 酝酿和设计实验、实施研究、起草文章、统计分析; 马龙、王毅: 采集数据、统计分析; 赵祖义: 实施研究、采集数据; 于湘友: 分析/解释数据,对文章的知识性内容作批评性审阅,行政、技术或材料支持,指导

参考文献

[1] Sepsis Definitions Task Force. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock

- (Sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8): 775-787. DOI: 10.1001/jama.2016.0289.
- [2] Aissaoui N, Boissier F, Chew M, et al. Sepsis-induced cardiomyopathy[J]. Eur Heart J, 2025, 46(34): 3339-3353. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaf340.
- [3] Kalla C, Raveh D, Algur D, et al. Incidence and significance of a positive troponin test in bacteremic patients without acute coronary syndrome[J]. Am J Med, 2008, 121(10): 909-915. DOI: 10.1016/j.amjmed.2008.05.037.
- [4] 庄燕, 张海东, 戴林峰, 等. 脓毒症心肌功能障碍危险因素及临床预测模型的构建[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2022, 29(3): 262-267. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2022.03.002.
- [5] Favory R, Neviere R. Significance and interpretation of elevated troponin in septic patients[J]. Crit Care, 2006, 10(4): 224. DOI: 10.1186/cc4991.
- [6] Calandra T, Roger T. Macrophage migration inhibitory factor: a regulator of innate immunity[J]. Nat Rev Immunol, 2003, 3(10): 791-800. DOI: 10.1038/nri1200.
- [7] Grieb G, Merk M, Bernhagen J, et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF): a promising biomarker[J]. Drug News Perspect, 2010, 23(4): 257-264. DOI: 10.1358/dnp.2010.23.4.1453629.
- [8] Beishuizen A, Thijs LG, Haanen C, et al. Macrophage migration inhibitory factor and hypothalamo-pituitary-adrenal function during critical illness[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(6): 2811-2816. DOI: 10.1210/jcem.86.6.7570.
- [9] Brenner T, Hofer S, Rosenhagen C, et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) and manganese superoxide dismutase (MnSOD) as early predictors for survival in patients with severe sepsis or septic shock[J]. J Surg Res, 2010, 164(1): e163-e171. DOI: 10.1016/j.jss.2010.05.004.
- [10] Meawad TE, Mansour MA, Mansour SA, et al. Functional and prognostic relevance of -173 G/C gene polymorphism of macrophage migration inhibitory factor in sepsis patients in Egyptian intensive care units[J]. East Mediterr Health J, 2015, 21(10): 762-769. DOI: 10.26719/2015.21.10.762.
- [11] 中国医师协会检验医师分会心血管专业委员会. 心肌肌钙蛋白实验室检测与临床应用中国专家共识[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(37): 2947-2961. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20210519-01166.
- [12] Wiggers CJ. Myocardial depression in shock; a survey of cardiodynamic studies[J]. Am Heart J, 1947, 33(5): 633-650. DOI: 10.1016/0002-8703(47)90079-3.
- [13] Weil MH, Shubin H. The cardiac output in bacteremic shock: a review of seven clinical studies[J]. J Infect Dis, 1973, 128(Suppl 1): S307-S312. DOI: 10.1093/infdis/128.supplement_1.s307.
- [14] Moon VH. The pathology of secondary shock[J]. Am J Pathol, 1948, 24(2): 235-273.
- [15] Fernandes Júnior CJ, Iervolino M, Neves RA, et al. The myocardium in sepsis: anatomo-pathologic aspects[J]. Arq Bras Cardiol, 1988, 50(3): 175-178.
- [16] 商娜, 刘慧珍, 王娜, 等. 脓毒性心脏病临床诊断评分体系的构建及效能评估[J]. 中华危重病急救医学, 2021, 33(12): 1409-1413. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210618-0913.
- [17] Garami A, Steiner AA, Romanovsky AA. Fever and hypothermia in systemic inflammation[J]. Handb Clin Neurol, 2018, 157: 565-597. DOI: 10.1016/B978-0-444-64074-1.00034-3.
- [18] Morand EF. New therapeutic target in inflammatory disease: macrophage migration inhibitory factor[J]. Intern Med J, 2005, 35(7): 419-426. DOI: 10.1111/j.1445-5994.2005.00853.x.
- [19] Calandra T, Bernhagen J, Metz CN, et al. MIF as a glucocorticoid-induced modulator of cytokine production[J]. Nature, 1995, 377(6544): 68-71. DOI: 10.1038/377068a0.
- [20] Matsui Y, Okamoto H, Jia N, et al. Blockade of macrophage migration inhibitory factor ameliorates experimental autoimmune myocarditis[J]. J Mol Cell Cardiol, 2004, 37(2): 557-566. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2004.05.016.
- [21] 李志宇, 崔少华, 耿立霞. 生物标志物联合检测对脓毒性心肌损伤患者早期诊断及预后评估的价值[J]. 中华危重病急救医学, 2021, 33(4): 443-448. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210128-00158.
- [22] Chagnon F, Metz CN, Bucala R, et al. Endotoxin-induced myocardial dysfunction: effects of macrophage migration inhibitory factor neutralization[J]. Circ Res, 2005, 96(10): 1095-1102. DOI: 10.1161/01.RES.0000168327.22888.4d.

(收稿日期: 2026-01-06)

(本文编辑: 孙茜)