

血清 HMGB1、sTREM-1、HSP70 水平 对老年脓毒症病情及预后评估价值

杜晓彬, 王方方, 杨耀峰

(平顶山市第一人民医院 急诊医学科, 河南 平顶山 467000)

摘要: **目的** 探究血清高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1)、可溶性髓样细胞触发受体-1 (sTREM-1)、热休克蛋白 70 (HSP70) 水平对老年脓毒症病情及预后评估价值。**方法** 选取 2022 年 3 月至 2023 年 1 月于平顶山市第一人民医院诊治的 80 例老年脓毒症患者为研究组, 另选取同期 80 例健康体检者为对照组。比较两组入院时血清 HMGB1、sTREM-1、HSP70 水平, 比较不同病情程度入院时血清 HMGB1、sTREM-1、HSP70 水平, 采用 Spearman 分析相关性, 比较 30 d 后不同结局患者入院时血清 HMGB1、sTREM-1、HSP70 水平, 绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线评估预测效能, 分析各指标不同水平患者 30 d 后不良结局的危险度。**结果** 研究组入院时血清 HMGB1、sTREM-1 水平高于对照组, HSP70 水平低于对照组 ($P<0.05$); 不同病情程度入院时血清 HMGB1、sTREM-1 水平比较: A 级患者<B 级患者<C 级患者 ($P<0.05$), HSP70 水平比较: A 级患者>B 级患者>C 级患者 ($P<0.05$); 入院时血清 HMGB1、sTREM-1 水平与病情程度呈正相关, HSP70 水平与病情程度呈负相关 ($P<0.05$); 病死患者血清 HMGB1、sTREM-1 水平高于生存患者, HSP70 水平低于生存患者 ($P<0.05$); 血清 HMGB1、sTREM-1、HSP70 水平联合预测预后结局的曲线下面积 (AUC) 为 0.915, 最佳敏感度、特异度为 92.00%、92.73% ($P<0.05$); 入院时血清 HMGB1、sTREM-1、HSP70 高水平患者病死危险度为低水平的 12.897、3.306、0.366 倍 ($P<0.05$)。**结论** 血清 HMGB1、sTREM-1、HSP70 水平与老年脓毒症病情程度及预后转归密切相关, 可作为临床判断病情程度、评估转归情况的辅助指标。

关键词: 高迁移率族蛋白 B1; 可溶性髓样细胞触发受体-1; 热休克蛋白 70; 脓毒症; 预后

中图分类号: R459.7

脓毒症属全身炎症反应综合征, 主要因感染引起, 临床特点为高发病率、高致死率^[1]。国内外数据显示, 全球每年约有 3 150 万新增病例, 严重脓毒症患者为 1 940 万例, 死亡患者高达 530 万例, 目前我国脓毒症患者数量也呈逐年递增趋势^[2-4]。该疾病患者多伴有低灌注、低血压及多器官功能不全等症状, 甚至可发展为多器官功能障碍综合征^[5]。研究发现, 高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 是 HMG 家族内重要成员, 可参与脓毒症发展过程中多个环节^[6]; 可溶性髓样细胞触发受体-1 (sTREM-1) 属免疫球蛋白, 其主要通过触发炎症、放大体内炎症反应, 参与多种感染性疾病进程^[7]; 热休克蛋白 70 (HSP70) 是抗凋亡蛋白, 可抑制体内炎症反应, 是现今临床诊断脓毒症的新型指标^[8]。本研究选取于平顶山市第一人民医院诊治的 80 例老年脓毒症患者为研究对象, 进而探究血清 HMGB1、sTREM-1、HSP70 水平与老年脓毒症病情的相关性及预后评估价值, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2022 年 3 月至 2023 年 1 月于平顶山市第一人民医院诊治的 80 例老年脓毒症患者为研究组, 另选取同期 80 例健康体检者为对照组。其中研究组男 42 例, 女 38 例, 年龄 67~78 岁, 平均 (72.16 ± 2.52) 岁; 对照组男 45 例, 女 35 例, 年龄 66~78 岁, 平均 (72.32 ± 2.69) 岁。两组一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准: 符合《中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南》^[4] (2018) 内关于脓毒症的诊断标准。**排除标准:** 免疫功能缺陷患者; 先天肝肾功能不全患者; 恶性肿瘤患者; 血液系统疾病患者; 传染性疾病患者; 近 3 个月内接受过激素或免疫抑制剂治疗患者; 精神疾病患者; 新冠感染患者; 脑死亡患者。

1.3 方法

1.3.1 治疗方法 参照《Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021》^[9] 内相关治疗方案，予以患者营养支持、血管活性药物、控制感染源、液体复苏、抗感染等综合治疗，根据 30 d 后患者生存情况分为生存患者（ $n=55$ ）与病死患者（ $n=25$ ）。

1.3.2 检测方法 采集受试者入组 24 h 内清晨肘静脉血（空腹）4 mL，将血液标本放入 600A 型离心机（厂家：北京白洋）以 3 500 r/min 离心 5 min 分离血清，取上清液放置于-20℃冰箱内保存待检。采用酶标分析仪（厂家：深圳雷杜生命，型号：RT6000 型）及酶联免疫吸附法测定血清 HMGB1、sTREM-1、HSP70 水平（试剂盒：美国 BG），其实验步骤均严格按照各血清试剂盒说明书进行。

1.3.3 病情程度 参照《中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南》^[4]（2018）将不同病情程度患者分为 A（ $n=27$ ）、B（ $n=28$ ）、C（ $n=25$ ）3 个等级，其中 A 为脓毒症患者、B 为严重脓毒症患者、C 为脓毒性休克患者。

1.4 观察指标

①比较两组入院时血清 HMGB1、sTREM-1、HSP70 水平；②比较不同病情程度患者入院时血清 HMGB1、sTREM-1、HSP70 水平；③分析入院时血清 HMGB1、sTREM-1、HSP70 水平与病情程度的相关性；④比较 30 d 后不同结局患者入院时血清 HMGB1、sTREM-1、HSP70 水平；⑤采用绘制受试者工作特征（ROC）曲线评估预测效能；⑥分析各指标不同水平患者 30 d 后结局的危险度。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 22.0 对数据进行分析，计量资料以均数标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，比较用 t 检验，计数资料以百分率（%）表示，比较用 χ^2 检验，多组间比较采用单因素方差分析，两两比较采用 LSD- t 检验，采用 Spearman 分析相关性，采用 ROC 曲线评估预测效能，曲线下面积（AUC）介于 [0.5, 1] 之间，AUC 越接近于 1，诊断准确性越高；采用危险度分析不同水平各指标患者 30 d 后不良结局， $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 HMGB1、sTREM-1、HSP70 水平比较

与对照组相比，研究组血清 HMGB1、sTREM-1 水平较高，HSP70 水平较低，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）。见表 1。

表 1 两组入院时血清 HMGB1、sTREM-1、HSP70 水平比较（ $n=80, \bar{x} \pm s$ ）

组别	HMGB1/(ng/L)	sTREM-1/(pg/mL)	HSP70/(μg/L)
研究组	83.12±13.51	142.90±9.44	2.01±0.42
对照组	42.65±14.05	45.86±8.07	4.97±0.57
t	18.571	69.887	37.393
P	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同病情程度患者血清 HMGB1、sTREM-1、HSP70 水平比较

与 A 级患者相比，B 级患者、C 级患者血清 HMGB1、sTREM-1 水平较高，HSP70 水平较低，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）。见表 2。

表 2 不同病情程度患者入院时血清 HMGB1、sTREM-1、HSP70 水平比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

病情程度	n	HMGB1/(ng/L)	sTREM-1/(pg/mL)	HSP70/(μg/L)
A 级患者	27	62.11±13.34	105.45±34.73	2.62±0.31
B 级患者	28	80.05±10.72 ¹⁾	145.77±37.12 ¹⁾	1.71±0.37 ¹⁾
C 级患者	25	107.75±11.53 ¹²⁾	180.12±31.64 ¹²⁾	1.57±0.32 ¹²⁾
F		96.356	30.243	76.975
P		<0.001	<0.001	<0.001

注：1) 与 A 级患者比较， $P<0.05$ ；2) 与 B 级患者比较， $P<0.05$ 。

2.3 相关性分析

入院时血清 HMGB1、sTREM-1 水平与病情程度呈正相关，HSP70 水平与病情程度呈负相关，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）。见表 3。

表 3 相关性分析

指标	r	P
HMGB1	0.656	<0.001
sTREM-1	0.619	<0.001
HSP70	-0.592	<0.001

注：病情程度赋值为 A 级患者=1，B 级患者=2，C 级患者=3。

2.4 不同结局患者血清 HMGB1、sTREM-1、HSP70 水平比较

与生存患者相比，病死患者血清 HMGB1、sTREM-1 水平较高，HSP70 水平较低，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）。见表 4。

表 4 不同结局患者入院时血清 HMGB1、sTREM-1、HSP70 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

分类	<i>n</i>	HMGB1/(ng/L)	sTREM-1/(pg/mL)	HSP70/(μg/L)
生存	55	42.18±3.09	121.81±40.16	2.40±0.35
病死	25	77.29±3.51	189.30±41.80	1.15±0.33
<i>t</i>		45.134	6.879	15.066
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.5 ROC 分析

以病死患者为阳性样本，以生存患者为阴性样本绘制 ROC 曲线，其结果显示联合预测 AUC 为 0.915，且大于各单一预测指标，差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 5。

表 5 ROC 分析

诊断项目	AUC	95%CI	cut-off	敏感度/%	特异度/%	<i>P</i>
HMGB1	0.876	0.707~0.923	>65.12 ng/L	88.00	87.27	<0.001
sTREM-1	0.691	0.612~0.781	>162.95 pg/mL	72.00	69.09	<0.001
HSP70	0.672	0.608~0.763	<1.81 μg/L	68.00	67.27	<0.001
联合	0.915	0.839~0.988		92.00	92.73	<0.001

2.6 危险度分析

以入院时血清 HMGB1、sTREM-1、HSP70 水平 cut-off 值为界，将脓毒症患者分为高水平、低水平，其结果显示入院时血清 HMGB1、sTREM-1、

HSP70 高水平患者病死危险度为低水平的 12.897、3.306、0.366 倍，差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 6。

表 6 危险度分析

指标	<i>n</i>	病死(<i>n</i> =25)/例	生存(<i>n</i> =55)/例	RR(95%CI)	<i>P</i>
HMGB1					
高水平	29	22	7	12.897(4.221~39.401)	<0.001
低水平	51	3	48		
sTREM-1					
高水平	35	18	17	3.306(1.557~7.024)	0.004
低水平	45	7	38		
HSP70					
高水平	45	8	37	0.366(0.179~0.748)	0.015
低水平	35	17	18		

3 讨论

HMGB1 属非组蛋白染色质相关蛋白，具有高度保守性，可通过坏死细胞被动释放与免疫活性细胞主动分泌，进入细胞外基质后，与多种受体结合，产生趋化细胞因子，最终促使细胞迁移、炎症扩散及肿瘤细胞生长转移^[10]。研究报道，小鼠脓毒症模型与脓毒症患者体内 HMGB1 水平均呈明显升高趋势^[11]；后有学者推测使用含 HMGB1 成分拮抗剂可延长治疗脓毒症的时间窗；YANG 等^[12]研究学者，抑制脓毒症小鼠体内释放 HMGB1 发现可有效提高存活率，充分论证了这一猜想。本研究发现，脓毒症患者 HMGB1 水平高于健康体检人群 ($P<0.05$)，表明 HMGB1 可作为临床诊断疾病的辅助指标；后通过对比不同病情程度患者 HMGB1 水平发现，随病情程度加重

HMGB1 水平呈上升趋势 ($P<0.05$)，故推测 HMGB1 参与了疾病进程。分析其原因在于，HMGB1 通过抑制中性粒细胞清除细菌能力，诱导脓毒症患者器官功能障碍，继而维持体内炎症面积。研究表明，HMGB1 虽可通过多种途径，参与释放炎症因子，但目前尚未阐明该指标是以其中一途径为主或借助促炎途径相互影响等，强化体内炎症，促使疾病趋向恶性发展^[13]。

sTREM-1 主要以可溶形式存在于血液及体液中，多于机体受感染时释放^[7]。OKU 等^[14]研究发现，脓毒症患者单核巨噬细胞与中性粒细胞的髓样细胞触发受体-1 (TREM-1) 水平低于全身炎症反应患者，血浆 sTREM-1 水平高于全身炎症反应患者，并与序贯器官衰竭评分呈正相关，表明 sTREM-1 不仅优于 TREM-1，而且更能直观反映患者病情。本研究经 Spearman 分析法其结果显示，

sTREM-1 水平与病情程度呈正相关 ($P<0.05$), 表明 sTREM-1 可作为临床判断病情的重要依据。相关研究报道, sTREM-1 与降钙素原、C 反应蛋白等传统指标相比, 可敏感反映脓毒症患者病情程度及转归情况, 故根据 30 d 后患者转归情况分析入院时 sTREM-1 水平发现, 生存患者 sTREM-1 水平低于病死患者 ($P<0.05$), 且 ROC 分析其预测结果, AUC 为 0.691 (95%CI: 0.612~0.781), 最佳敏感度、特异度为 72.00%、69.09% ($P<0.05$), 证实 sTREM-1 具有良好的预测效能。其原因可能为, sTREM-1 是由蛋白水解 TREM-1 脱落产生, 其水平变化可反映体内 TREM-1 水平, 而 TREM-1 可释放促炎介质、趋化因子, 导致机体组织及细胞受到炎性损伤, 损伤组织及细胞会促使内源性炎症、致病因子增加, 使得 sTREM-1 反馈性增加^[15]。

HSP 属应激蛋白, 为多种应激蛋白中最为保守的类型^[8]。邓春等^[16]学者采用脓毒症大鼠模型发现 HSP70 与心肌细胞凋亡有关, 而高水平 HSP70 虽可抑制脓毒症恶化, 但会导致心肌细胞凋亡。王俏等^[17]研究发现, 注射地塞米松可改善脓毒症大鼠模式肺部损伤, 可能是地塞米松通过上调 HSP70 表达, 改善大鼠肺部损伤。上述实验均表明高水平 HSP70 虽具有保护机体免受脓毒症侵袭, 但会导致患者多处器官发生故障, 并有可能诱发多器官衰竭, 故针对这一现象行危险度分析发现, 高水平 HSP70 患者病死危险度为低水平的 0.366 倍 ($P<0.05$), 侧面反映高水平 HSP70 是脓毒症发生发展的保护因素。

综上所述, 血清 HMGB1、sTREM-1、HSP70 水平与脓毒症病情严重程度、转归情况密切相关, 可作为临床判断病情、评估预后的重要指标。

参 考 文 献

- [1] 朱晴, 张逸雪, 刘洋, 等. 脓毒症的病理生理机制研究进展[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(16): 2551-2555.
- [2] FLEISCHMANN C, SCHERAG A, ADHIKARI NK, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. current estimates and limitations[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 193(3): 259-272.
- [3] DELLINGER RP, LEVY MM, RHODES A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe

- sepsis and septic shock: 2012[J]. Crit Care Med, 2013, 41(2): 580-637.
- [4] 中国医师协会急诊医师分会, 中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)[J]. 感染、炎症、修复, 2019, 20(1): 3-22.
- [5] 刘思齐, 杨正飞, 江山平. 铁死亡的发生机制及在脓毒症多器官功能障碍中的作用[J]. 中华急诊医学杂志, 2022, 31(11): 1558-1563.
- [6] 谭展鹏, 王媛媛, 郭世俊, 等. 清气凉营汤对脓毒症患者 HMGB1、sRAGE 及免疫功能的影响[J]. 中国中医急诊, 2021, 30(1): 71-73, 80.
- [7] 李静, 李华. 脓毒症病原学及血浆 sTREM-1 和 sCD163 水平[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(17): 2566-2569.
- [8] 刘海梅, 龙晓凤, 郑真真, 等. 血清 HSP70、sCD74 对脓毒症并发急性呼吸窘迫综合征的预测价值[J]. 山东医药, 2021, 61(22): 14-17.
- [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.
- [10] 张练, 王茂娟, 周荣, 等. 木犀草素通过调控 HMGB1 改善脓毒症小鼠模型的认知功能障碍[J]. 天津中医药大学学报, 2022, 41(3): 368-374.
- [11] DENG MH, SCOTT MJ, FAN J, et al. Location is the key to function: HMGB1 in sepsis and trauma-induced inflammation[J]. J Leukoc Biol, 2019, 106(1): 161-169.
- [12] YANG SM, LEE W, LEE BS, et al. Aloin reduces HMGB1-mediated septic responses and improves survival in septic mice by activation of the SIRT1 and PI3K/Nrf2/HO-1 signaling axis[J]. Am J Chin Med, 2019, 47(3): 613-633.
- [13] 周鑫, 徐炎松, 孙远松, 等. HMGB1、suPAR、WBC、PCT 在创伤脓毒症中的早期诊断及预后评估价值[J]. 中华急诊医学杂志, 2021, 30(8): 1015-1018.
- [14] OKU R, ODA S, NAKADA TA, et al. Differential pattern of cell-surface and soluble TREM-1 between sepsis and SIRS[J]. Cytokine, 2013, 61(1): 112-117.
- [15] 汪洋, 黄园琴, 刘晓辉, 等. 血清 H-FABP 联合 sTREM-1 对脓毒症心肌功能障碍的诊断价值[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(3): 237-241.
- [16] 邓春, 刘进言, 熊武, 等. 热休克蛋白 70 抑制大鼠脓毒症血清诱导的心肌细胞凋亡及其信号转导通路的研究[J]. 中国医师杂志, 2012, 14(8): 1050-1054, 1059.
- [17] 王俏, 朱虹, 周龙女, 等. 热休克蛋白 70 在脓毒症急性肺损伤大鼠中的表达及药物干预的研究[J]. 上海医学, 2010, 33(10): 934-937, 后插 1.

(方丽蓉 编辑)