

脓毒症患者血液激活素 a, CRP, HMGB1 和 vWF 表达水平及临床意义

李炳奇, 叶俊伟, 梅喜平, 冯辉斌

(鄂东医疗集团黄石市中心医院 / 湖北理工学院附属医院重症医学科, 湖北黄石 435000)

摘要: **目的** 探讨脓毒症患者血液激活素 a(Activin-A)、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、高迁移率族蛋白 B1(high mobility group protein B1, HMGB1) 和血管性血友病因子 (von willebrand factor, vWF) 水平变化及临床意义。**方法** 选取 2019 年 1 月 ~ 2020 年 5 月鄂东医疗集团黄石市中心医院收治的 87 例脓毒症患者, 根据病情严重程度分为脓毒症组 ($n=29$) 和脓毒性休克组 ($n=58$), 根据 28 天预后情况分为死亡组 ($n=36$) 和存活组 ($n=51$)。另选取同期 53 例健康体检者为对照组。比较各组血清 Activin-A, CRP, HMGB1 和 vWF 水平, 分析血清 Activin-A, CRP, HMGB1 和 vWF 水平与脓毒症患者病情严重程度和不良预后的关系。**结果** 脓毒性休克组血清 Activin-A, CRP, HMGB1 和 vWF 水平明显高于脓毒症组和对照组 ($Z=-8.935\sim-3.558$, 均 $P<0.001$), 脓毒症组明显高于对照组 ($Z=-7.347\sim-5.950$, 均 $P<0.05$), 差异具有统计学意义。Spearman 相关性分析显示, 脓毒症患者血清 Activin-A, CRP, HMGB1, vWF 水平与急性生理与慢性健康评分系统 II (APACHE II) 评分、脓毒症相关的序贯器官衰竭评估 (SOFA) 呈正相关, 差异具有统计学意义 ($r_{\text{APACHE II}}=0.396\sim0.450$, 均 $P<0.000$; $r_{\text{SOFA}}=0.381\sim0.442$, 均 $P<0.05$)。多因素 Logistics 回归分析显示, APACHE II 评分、SOFA 评分、Activin-A, CRP, HMGB1, vWF 为脓毒症患者不良预后独立影响因素 ($P<0.05$)。Activin-A+CRP+HMGB1+vWF 预测不良预后的 AUC 明显大于 APACHE II 评分、SOFA 评分以及 Activin-A, CRP, HMGB1 和 vWF 单独与两两预测, 差异具有统计学意义 (均 $P<0.05$)。**结论** 脓毒症患者血清 Activin-A, CRP, HMGB1, vWF 水平明显提升, 与病情严重程度和不良预后相关, 联合检测可提升不良预后预测价值。

关键词: 脓毒症; 激活素 a; C 反应蛋白; 高迁移率族蛋白 B1; 血管性血友病因子

中图分类号: R631; R446.112 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2022) 01-097-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2022.01.020

Blood Activin A, CRP, HMGB1 and vWF Expression Levels and Clinical Significance in Patients with Sepsis

LI Bing-qi, YE Jun-wei, MEI Xi-ping, FENG Hui-bin

(Department of Intensive Care, Huangshi Central Hospital / Affiliated Hospital of Hubei Institute of Technology of Eastern Hubei Medical Group, Hubei Huangshi 435000, China)

Abstract: Objective To investigate the changes of blood Activin-A, C-reactive protein (CRP), high mobility group protein B1 (HMGB1) and von willebrand factor (vWF) levels in sepsis patients and their clinical significance. **Methods** 87 patients with sepsis treated in Huangshi Central Hospital of Erdong Medical Group from January 2019 to May 2020 were selected and divided into sepsis group ($n=29$) and septic shock group ($n=58$) according to the severity of the disease. They were divided into death group ($n=36$) and survival group ($n=51$) according to the 28d prognosis, and another 53 healthy medical examiners were selected as the control group during the same period. The levels of serum activin-A, CRP, HMGB1 and vWF were compared, and the relationship between the levels of serum Activin-A, CRP, HMGB1 and the severity of sepsis and poor prognosis was analyzed. **Results** Serum Activin-A, CRP, HMGB1 and vWF levels were significantly higher in the septic shock group than in the sepsis group and the control group ($Z=-8.935\sim-3.558$, all $P<0.001$), and the sepsis group was significantly higher than the control group, with statistically significant differences ($Z=-7.347\sim-5.950$, all $P<0.05$). Spearman correlation analysis showed that serum Activin-A, CRP, HMGB1 and vWF levels were positively correlated with acute physiology and chronic health evaluation scoring system II (APACHE II) scores and sepsis-related organ failure assessment (SOFA) associated with sepsis in patients with sepsis, with statistically significant differences ($r_{\text{APACHE II}}=0.396\sim0.450$, all $P<0.000$; $r_{\text{SOFA}}=0.381\sim0.442$, all $P<0.05$).

基金项目: 湖北省卫健委联合基金 WJ2019H461。

作者简介: 李炳奇 (1985-), 男, 硕士, 主治医师, 研究方向: 脓毒症, 感染性休克, 多脏器功能衰竭, E-mail: 2967939793@qq.com。

通讯作者: 叶俊伟 (1987-), 男, 硕士, 主治医师, 研究方向: 脓毒症, 感染性休克, 多脏器功能衰竭, E-mail: 954215006@qq.com。

Multifactor Logistic regression analysis showed that APACHE II score, SOFA score, Activin-A, CRP, HMGB1 and vWF were independent factors influencing poor prognosis in patients with sepsis ($P < 0.05$). ROC curve showed that the AUC of Activin-A+CRP+HMGB1+vWF in predicting poor prognosis was significantly higher than APACHE II score and SOFA score, as well as Activin-A, CRP, HMGB1, vWF alone and two predictions, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The levels of serum Activin-A, CRP, HMGB1 and vWF in patients with sepsis were significantly increased, which was related to the severity of the disease and poor prognosis. Combined detection can improve the predictive value of poor prognosis.

Keywords: sepsis; Activin-A; C-reactive protein; high mobility group protein B1; von willebrand factor

脓毒症导致危及生命安全的器官功能损害, 严重威胁患者生命健康^[1]。据报道显示^[2], 目前临床主要通过急性生理与慢性健康评分系统 II (acute physiology and chronic health evaluation scoring system II, APACHE II) 评分与脓毒症相关的序贯器官衰竭评估 (sepsis-related organ failure assessment, SOFA) 评分评估患者病情严重程度及预后, 但评分系统使用过程中难免受主观或客观因素的影响, 评估价值有限。近年来有关研究显示, 炎症反应和血管内皮细胞 (vascular endothelial cell, VEC) 损伤在脓毒症发生和发展中发挥重要作用^[3]。激活素 a (Activin-A) 具有调节细胞增殖、分化、凋亡、损伤修复等作用, 近年研究发现其还可根据细胞成熟、激活、空间环境发挥促炎或抗炎作用^[4]。C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 为临床常用炎症观测指标, 当机体组织受损或出现感染时可急剧升高^[5]。高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group protein B1, HMGB1) 可刺激多种炎性介质生成和释放, 增强机体炎症反应^[6]。VEC 损伤时可大量释放血管性血友病因子 (von willebrand factor, vWF) 入血, 被认为是 VEC 损伤标志物^[7]。本研究就分析脓毒症患者血清 Activin-A, CRP, HMGB1 和 vWF 水平变化, 探讨其与脓毒症病情严重程度和预后的关系。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2019 年 1 月~2020 年 5 月鄂东医疗集团黄石市中心医院收治的 87 例脓毒症患者, 其中男性 42 例, 女性 45 例; 年龄 31~82(59.09 ± 12.15) 岁; 根据病情严重程度分为两组: 脓毒症组 29 例, 其中男性 14 例, 女性 15 例; 年龄 35~77(57.34 ± 13.20) 岁; 脓毒性休克组 58 例, 其中男性 28 例, 女性 30 例; 年龄 31~82(59.97 ± 11.61) 岁。纳入标准: ①符合《中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南 (2018)》^[8] 诊断标准; ②患者及家属均知情研究; ③临床资料完整者; ④年龄 ≥ 18 岁; ⑤入组前未行液体复苏等特殊治疗者。排除标准: ①免疫系统疾病或长期服用免疫抑制剂者; ②精神严重障碍者; ③妊娠及哺乳期妇女; ④各种疾病终末期; ⑤原发性肝肾等脏器功能不全者; ⑥放弃治疗者。另选取同期 53 例健康体检者为对照组, 其中男性 26 例, 女性 27 例;

年龄 25~86(60.32 ± 11.86) 岁; 两组一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究经伦理委员会批准。

1.2 仪器与试剂 多普勒超声诊断仪 (深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司, 型号: DCN2S), 全自动生化分析仪 (美国贝克曼库尔特有限公司, 型号: AU5800), Activin-A 试剂盒 (上海广锐生物科技有限公司, 货号: elisa2013-10050), CRP 试剂盒 (上海广锐生物科技有限公司, 货号: GRZ13-118), HMGB1 试剂盒 (上海西格生物科技有限公司, 货号: XG-E99197), vWF 试剂盒 (上海瓦兰生物科技有限公司, 货号: ABE10100)。

1.3 方法 收集脓毒症患者基线资料, 包括性别、年龄、吸烟史、饮酒史、感染部位、并发性病、体温、心率、平均动脉压 (mean arterial pressure, MAP)、中心静脉压 (central venous pressure, CVP)、休克指数 (脉搏/收缩压)、APACHE II 评分和 SOFA 评分, 于确诊后 24h 内采集 5ml 静脉血, 3 000r/min 离心 15min, 半径 10cm, 全自动生化分析仪测定血乳酸 (blood lactic acid, BLA)、降钙素原 (procalcitonin, PCT) 和清蛋白 (albumin, Alb) 水平, 酶联吸附法测定血清 Activin-A, CRP, HMGB1 和 vWF 水平。采集对照组 5ml 清晨空腹静脉血, 同脓毒症患者测定血清 Activin-A, CRP, HMGB1 和 vWF 水平。所有脓毒症患者均根据《中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南 (2018)》^[8] 接受治疗, 随访 28 天, 根据预后情况分为死亡组 ($n=36$) 和存活组 ($n=51$)。

1.4 统计学分析 选用 SPSS27.0 统计学软件, 计数资料以 $n(\%)$ 表示, χ^2 检验; 正态分布且方差齐计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间 t 检验。偏态分布或方差不齐计量资料以中位数 (四分位间距 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示, 两组间 Z 检验, 多组间 H 检验, 组间两两比较 Bonferroni 法校正。相关性采用 Spearman 相关性分析。多因素 Logistics 回归分析脓毒症患者不良预后影响因素。ROC 曲线分析指标对脓毒症患者预后的预测价值, 曲线下面积 (area under curve, AUC) 采用 Z 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脓毒性休克组、脓毒症组和对照组血清

Activin-A, CRP, HMGB1, vWF 水平比较 见表1。脓毒性休克组、脓毒症组、对照组血清 Activin-A, CRP, HMGB1 和 vWF 水平比较, 差异具有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。脓毒性休克组血清 Activin-A, CRP, HMGB1 和 vWF 水平明显高于脓毒症组 ($Z = -3.558, -3.678, -4.178$ 和 -3.863 , 均 $P < 0.001$)

和对照组 ($Z = -8.302, -8.726, -8.935, -8.023$, 均 $P < 0.001$), 差异具有统计学意义。脓毒症组血清 Activin-A, CRP, HMGB1 和 vWF 水平明显高于对照组, 差异具有统计学意义 ($Z = -6.210, -7.347, -7.356$ 和 -5.950 , 均 $P < 0.001$)。

表1 脓毒性休克组、脓毒症组和对照组血清 Activin-A, CRP, HMGB1 和 vWF 水平比较 [M(P₂₅,P₇₅)]

项目	对照组 (n=53)	脓毒性休克组 (n=58)	脓毒症组 (n=29)	H	P
Activin-A(ng/ml)	0.14(0.12, 0.18)	0.39(0.35, 0.46)	0.27(0.22, 0.42)	83.259	< 0.05
CRP(mg/L)	6.56(4.50, 9.14)	55.64(43.22, 67.88)	36.85(22.69, 55.23)	97.175	< 0.05
HMGB1(ng/L)	108.48(86.22, 123.91)	207.59(194.79, 225.53)	171.67(161.53, 183.43)	102.012	< 0.05
vWF(μg/L)	28.29(20.77, 34.91)	82.94(68.37, 103.29)	51.00(38.77, 67.28)	78.847	< 0.05

2.2 脓毒症患者血清 Activin-A, CRP, HMGB1 和 vWF 水平与 APACHE II, SOFA 评分的相关性 Spearman 相关性分析显示, 脓毒症患者血清 Activin-A, CRP, HMGB1, vWF 水平与 APACHE II, SOFA 评分呈正相关, 差异具有统计学意义 (APACHE II 评分: $r_s = 0.450, 0.396, 0.420, 0.445$, 均 $P = 0.000$;

SOFA 评分: $r_s = 0.442, 0.381, 0.395, 0.434$, 均 $P = 0.000$)。

2.3 不同预后脓毒症患者血清 Activin-A, CRP, HMGB1 和 vWF 水平比较 见表2。死亡组血清 Activin-A, CRP, HMGB1 和 vWF 水平明显高于存活组, 差异具有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

表2 不同预后脓毒症患者血清 Activin-A, CRP, HMGB1, vWF 水平比较 [M(P₂₅,P₇₅)]

项目	死亡组 (n=36)	存活组 (n=51)	Z	P
Activin-A(ng/ml)	0.45(0.40, 0.50)	0.32(0.26, 0.37)	-4.936	0.000
CRP(mg/L)	65.92(58.94, 73.83)	40.99(36.13, 53.93)	-4.382	0.000
HMGB1(ng/L)	221.17(209.17, 231.00)	184.81(169.05, 203.47)	-4.757	0.000
vWF(μg/L)	95.48(84.09, 119.66)	61.06(49.93, 76.53)	-4.705	0.000

2.4 死亡组与存活组基础资料比较 见表3。死亡组 MAP, 休克指数, BLA, APACHE II 评分, SOFA 评分明显高于存活组, 差异具有统计学意义

(均 $P < 0.05$), 性别、吸烟史、饮酒史、感染部位、并发症、年龄、体温、心率、CVP, PCT 及 Alb 两两比较, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

表3 死亡组与存活组基线资料比较

类别	死亡组 (n=36)	存活组 (n=51)	t/Z	P
MAP(mmHg)	65.91 ± 11.14	61.05 ± 10.84	2.036	0.045
SOFA 评分 (分)	10.39 ± 3.95	7.45 ± 3.58	3.611	0.001
休克指数	1.11(0.80, 1.71)	0.83(0.70, 1.09)	-2.319	0.020
BLA(mmol/L)	2.85(1.52, 7.75)	1.98(1.41, 2.69)	-2.116	0.034
APACHE II 评分 (分)	26.00(20.25, 32.75)	20.00(16.00, 22.00)	-3.942	0.000

2.5 脓毒症患者不良预后影响因素的多因素 Logistics 回归分析 见表4。以 MAP, 休克指数、BLA, APACHE II 评分、SOFA 评分、Activin-A, CRP, HMGB1 和 vWF 为自变量, 脓毒症患者预后为因变量 (是=1, 否=0), 多因素 Logistics 回归分析显示, APACHE II 评分、SOFA 评分、Activin-A, CRP, HMGB1 和 vWF 为脓毒症患者不良预后独立影响因素 ($P < 0.05$)。

及 APACHE II, SOFA 评分对脓毒症患者不良预后的预测价值 见表5。ROC 曲线显示, Activin-A+CRP+HMGB1+vWF 预测不良预后的 AUC 明显大于 APACHE II 评分、SOFA 评分及 Activin-A, CRP, HMGB1, vWF 单独与两两预测, 差异具有统计学意义 ($Z = 3.005, 3.757, 1.999, 3.291, 2.861, 3.146, 2.905, 2.835, 2.657, 2.203$ 和 1.956 , $P = 0.003, 0.000, 0.046, 0.001, 0.004, 0.002, 0.004, 0.005, 0.008, 0.028$ 和 0.048)。

2.6 血清 Activin-A, CRP, HMGB1 和 vWF 水平

表4 脓毒症患者不良预后影响因素的多因素Logistics回归分析

变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR (95%CI)
MAP	0.035	0.027	1.634	0.201	1.035(0.982 ~ 1.092)
休克指数	0.883	0.624	1.999	0.157	2.418(1.711 ~ 4.223)
BLA	0.028	0.029	0.958	0.328	1.028(0.972 ~ 1.088)
APACHE II评分	0.123	0.045	7.429	0.006	1.131(1.035 ~ 1.236)
SOFA评分	0.202	0.072	7.916	0.005	1.224(1.063 ~ 1.410)
Activin-A	0.617	0.063	5.293	0.021	1.212(1.081 ~ 1.228)
CRP	0.044	0.014	9.981	0.002	1.045(1.017 ~ 1.075)
HMGB1	0.034	0.014	5.492	0.019	1.034(1.006 ~ 1.064)
vWF	0.022	0.008	7.573	0.006	1.023(1.006 ~ 1.039)

表5 血清Activin-A, CRP, HMGB1, vWF水平及APACHE II, SOFA评分对脓毒症患者不良预后的预测价值

指标	AUC (95%CI)	约登指数	截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)	准确度 (%)
APACHE II评分	0.839(0.744-0.909)	0.593	24分	75.00	84.31	80.46
SOFA评分	0.714(0.607-0.806)	0.364	10分	63.89	72.55	68.97
Activin-A	0.766(0.663-0.850)	0.451	0.38ng/ml	66.67	78.43	73.56
CRP	0.777(0.675-0.859)	0.413	56.66mg/L	80.56	60.78	68.96
HMGB1	0.804(0.706-0.882)	0.534	207.09ng/L	75.00	78.43	77.01
vWF	0.815(0.717-0.890)	0.538	82.68 μ g/L	69.44	84.31	78.16
Activin-A+CRP	0.769(0.667-0.853)	0.652	0.51	75.00	90.20	83.91
Activin-A+HMGB1	0.829(0.734-0.901)	0.574	0.42	75.00	82.35	79.31
Activin-A+vWF	0.861(0.771-0.926)	0.621	0.47	77.78	84.31	81.61
CRP+HMGB1	0.856(0.764-0.922)	0.624	0.53	72.22	90.20	82.76
HMGB1+vWF	0.898(0.814-0.952)	0.654	0.40	88.89	76.47	81.61
Activin-A+CRP+HMGB1+vWF	0.940(0.867-0.979)	0.732	0.33	88.89	85.16	86.70

3 讨论

脓毒症是临床常见危重症,随着研究的深入,针对脓毒症导致的多器官功能、多系统损害的支持治疗取得较好进展,但其病死率仍然较高,在脓毒症时为35.5%,发展为脓毒性休克后超过50%,早期识别诊断可降低脓毒症发展为脓毒性休克的几率,由此可见早期判断脓毒症严重性和预后具有重要价值^[2]。近年来有关脓毒症患者体内免疫炎症紊乱理论得到了医学界广泛认可,研究发现,脓毒症早期存在以炎症因子为主的炎症风暴,晚期存在以抗炎因子为主的免疫抑制,因此从炎症反应方向判断患者病情严重程度和预后是可行的^[9]。此外,循环功能障碍为脓毒症特征性功能障碍,而VEC功能障碍在循环功能障碍中扮演重要角色。

Activin-A为转化生长因子- β 超家族一员,可由多种细胞产生和分泌,具备广泛生物学活性,近年研究发现,Activin-A在组织再生、分化、修复、炎症恢复等方面有重要调节作用^[10]。巨噬细胞为机体产生Activin-A主要细胞之一,研究通过刺激腹腔巨噬细胞发现,在肿瘤坏死因子- α 、白介素-1 β 水平上调的同时,Activin-A表达也明显提升,进一步研究发现Activin-A可促进肿瘤坏死因子- α 、

白介素-1 β 、白介素-6等炎症因子表达,增强炎症反应^[11]。但也有研究发现,Activin-A在心脏疾病中具有重要的抗炎作用,可抑制炎症避免动脉粥样硬化,提示Activin-A具有促炎与抗炎功能^[12]。Lee等^[13]研究显示,血清Activin-A水平可随着脓毒症病情严重程度升高而升高。本研究结果显示,对照组、脓毒症组、脓毒性休克组血清Activin-A水平逐渐提升,与APACHE II, SOFA评分呈正相关,APACHE II和SOFA评分是临床公认可评估脓毒症病情程度指标,说明脓毒症患者血清Activin-A水平明显提升,且与病情程度相关,与上述报道一致,推测与Activin-A在脓毒症患者中促炎作用更具优势有关。本研究结果显示,死亡组血清Activin-A水平明显高于存活组,为不良预后独立影响因素,分析是Activin-A在多种组织细胞中以旁分泌和自分泌发挥作用,而脓毒症患者机体多种细胞紊乱可激活产生大量Activin-A,同时随着炎症反应加重,血管内皮通透性增加,渗漏大量Activin-A,因此血清Activin-A水平越高患者预后越差。

CRP是一种急性炎症蛋白,主要由肝脏产生,也可由腺细胞、淋巴细胞、内皮细胞、巨噬细胞和肌肉细胞产生,生理状态下表达极低,在组织创伤、

感染后可短时间内急剧升高,可加强吞噬细胞的吞噬作用和激活补体以清除损伤、坏死、凋亡组织细胞和入侵病原体,在机体天然免疫过程中扮演重要角色^[14]。研究发现^[15],CRP通常于感染后2h开始提升,并于24~48h达顶峰,感染控制后1~2天迅速降低,但病毒感染时大多为轻微升高或正常,因此CRP还有助于鉴别病毒与细菌感染。袁鼎山等^[16]分析不同脓毒症患者预后发现,CRP与病情严重程度和不良预后呈正相关。本研究结果显示,对照组、脓毒症组、脓毒性休克组血清CRP水平逐渐提升,与APACHE II,SOFA评分呈正相关,说明脓毒症患者血清CRP水平明显提升,且与病情程度相关。结果显示,死亡组血清CRP水平明显高于存活组,为不良预后独立影响因素,说明血清CRP水平越高患者预后越差,分析是CRP在富集巨噬细胞的同时也会诱导其产生炎症因子损伤组织器官,同时还会抑制T淋巴细胞和自然杀伤细胞,降低局部免疫力,导致感染持续复制,加重患者病情,降低预后^[14]。

HMGB1是一种非组蛋白核蛋白,广泛分布于心、肝、肾、肺、脑、淋巴等组织中,由坏死细胞、活化单核/巨噬细胞主动或被动释放,胞外HMGB1可结合Toll样受体2、Toll样受体4、晚期糖基化终末产物等相应胞膜受体,通过胞内信号传导发挥生物学效应^[17]。DENG等^[18]通过内毒素建立内毒素血症模型发现大量HMGB1分泌,且随着刺激时间的延长出现脓毒症症状,中和细胞外HMGB1表达能抑制脓毒症进展,说明HMGB1在脓毒症发生发展中发挥重要作用。安曙光等^[19]研究发现,脓毒症血清中HMGB1表达明显提升,CD4⁺/CD8⁺明显降低,且随着病情加重而变化,提示HMGB1高表达可引起脓毒症患者细胞免疫功能紊乱。REN等^[20]对脓毒症小鼠脑室注射HMGB1拮抗剂后发现小鼠脑细胞凋亡显著改善,学习、记忆、运动功能明显提升,提示HMGB1参与了脓毒症发病过程。本研究结果显示,对照组、脓毒症组、脓毒性休克组血清HMGB1水平逐渐提升,与APACHE II,SOFA评分呈正相关,为不良预后独立影响因素,符合上述研究报道。分析是胞外HMGB1结合晚期糖基化终末产物受体后可磷酸化促分裂原活化蛋白激酶,引起活化蛋白-1和核因子- κ B核内转移,启动炎症级联反应,恶化炎症反应,加重患者病情,影响预后^[21]。

VEC为血管内皮薄层上皮细胞,生理状态下,VEC具备高度生物活性,参与机体多种生理过程,可根据细胞外环境变化而做出相应反应。脓毒症发生时病原微生物等内外源性损伤因素可激活VEC表面模式识别受体,激活VEC并释放大炎症性介质,

改变VEC结构和功能,增加血管内皮通透性,最终引起机体器官功能障碍^[22]。vWF是一种以单体形式形成,经糖基化、多聚化、原肽切除等胞内过程后形成的多聚糖蛋白,生理状态下大部分由VEC合成,其余由巨噬细胞合成,为血管基底膜黏附与血小板主要黏附蛋白,当VEC受损时其中vWF则会释放入血管内皮和血液,因此血清中vWF表达可反映血管内皮受损程度^[23]。PEETERMANS等^[24]研究发现,脓毒症外周血患者血管性血友病因子裂解酶水平明显降低,vWF水平明显提升,与病情严重程度和预后相关,与本研究脓毒症患者血清vWF水平随着病情严重程度加重、预后不良而提升结论一致,分析不仅与血清vWF水平高低可反映内皮功能障碍情况有关,还可能与vWF可促进凝血因子VIII释放,紊乱凝血功能,导致多器官功能不全有关^[25]。本研究结果显示,Activin-A+CRP+HMGB1+vWF预测不良预后的AUC明显大于APACHE II,SOFA评分、Activin-A,CRP,HMGB1,vWF单独和两两预测,说明联合检测Activin-A,CRP,HMGB1,vWF水平可替代APACHE II,SOFA评分预测,方便评估患者病情和预后。本研究可能存在研究样本量不足的问题,后续研究中需要扩大研究样本量进行深入研究。

参考文献:

- [1] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)[J]. the Journal of the American Medical Association, 2016, 315(8): 801-810.
- [2] XIE Jianfeng, WANG Hongliang, KANG Yan, et al. The epidemiology of sepsis in Chinese ICUs: a national cross-sectional survey[J]. Critical Care Medicine, 2020, 48(3): e209-e218.
- [3] DICKSON K, LEHMANN C. Inflammatory response to different toxins in experimental sepsis models[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2019, 20(18): 4341.
- [4] 梅毅,胡选义,杨思远. 激活素A的调控作用[J]. 医学综述, 2019, 25(5):856-861.
MEI Yi, HU Xuanyi, YANG Siyuan. Regulation function of activin-A[J]. Medical Recapitulate, 2019, 25(5):856-861.
- [5] 姜晓月,张文静,查才军,等. C反应蛋白单体在炎症-血栓网络中作用的研究进展[J]. 国际免疫学杂志, 2021, 44(3):351-354.
JIANG Xiaoyue, ZHANG Wenjing, CHA Caijun, et al. Progress of monomeric C-reactive protein in the inflammatory-thrombotic network[J]. International Journal of Immunology, 2021, 43(3):351-354.
- [6] JIN Juan, GONG Jianguang, ZHAO Li, et al. Inhibition of high mobility group box 1 (HMGB1) attenuates podocyte apoptosis and epithelial-mesenchymal transition by regulating autophagy flux[J]. Journal of

- Diabetes, 2019, 11(10): 826-836.
- [7] RANDI A M, SMITH K E, CASTAMAN G. von willebrand factor regulation of blood vessel formation[J]. Blood, 2018, 132(2): 132-140.
- [8] 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.
- Emergency Physicans Branch of Chinese Medical Doctor Association, Shock and Sepsis Professional Committee of Chinese Research Hospital Association. Guidelines for emergency treatment of sepsis/septic shock in China (2018) [J]. Infection Inflammation Repair, 2019, 20(1): 3-22.
- [9] RELLO J, VALENZUELA-SÁNCHEZ F, RUIZ-RODRIGUEZ M, et al. Sepsis: a review of advances in management[J]. Advances in Therapy, 2017, 34(11): 2393-2411.
- [10] CHAKER A M, ZISSLER U M, POULOS N, et al. Activin-A is a pro-inflammatory regulator in type-2-driven upper airway disease[J]. International Archives of Allergy and Immunology, 2018, 176(1): 15-25.
- [11] ZHANG Xuejun, LI Yang, TAI Guixiang, et al. Effects of activin A on the activities of the mouse peritoneal macrophages[J]. Cellular & Molecular Immunology, 2005, 2(1): 63-67.
- [12] UELAND T, AUKRUST P, AAKHUS S, et al. Activin a and cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetes & Vascular Disease Research, 2012, 9(3): 234-237.
- [13] LEE J K, CHOI S M, LEE J, et al. Serum activin-A as a predictive and prognostic marker in critically ill patients with sepsis[J]. Respiriology (Carlton, Vic.), 2016, 21(5): 891-897.
- [14] YAO Zhenyu, ZHANG Yanmin, WU Haibin. Regulation of C-reactive protein conformation in inflammation[J]. Inflammation Research, 2019, 68(10): 815-823.
- [15] MOUTACHAKKIR M, LAMRANI HANCHI A, BARAOU A, et al. Immunoanalytical characteristics of C-reactive protein and high sensitivity C-reactive protein[J]. Annales de Biologie Clinique, 2017, 75(2): 225-229.
- [16] 袁鼎山, 李爱林. PCT, IL-6 及 CRP 对脓毒症的诊断价值 [J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(32): 86-90.
- YUAN Dingshan, LI Ailin. Value of PCT, IL-6 and CRP in diagnosis of sepsis[J]. China Journal of Modern Medicine, 2018, 28(32): 86-90.
- [17] 张静娇, 邓春青. 与疾病相关的 HMGB1 基因多态性研究进展 [J]. 国际生物医学工程杂志, 2019, 42(4): 357-361.
- ZHANG Jingjiao, DENG Chunqing. Research progress of HMGB1 gene polymorphism related to disease [J]. International Journal of Biomedical Engineering, 2019, 42(4): 357-361.
- [18] DENG Meihong, TANG Yiting, LI Wenbo, et al. The endotoxin delivery protein HMGB1 mediates caspase-11-Dependent lethality in sepsis[J]. Immunity, 2018, 49(4): 740-753, e3.
- [19] 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.
- AN Shuguang, QIN Bingjun, LU Guangxuan, et al. Effect of high mobility group protein B1 on the immune function of regulatory T cells [J]. The Journal of Practical Medicine, 2018, 34(17): 2912-2915.
- [20] REN Chao, TONG Yalin, LI Juncong, 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.
- [21] ZHAO Jingjing, WU Shengdi, SUN Tianle, et al. High mobility group box 1: an immune-regulatory protein[J]. Current Gene Therapy, 2019, 19(2): 100-109.
- [22] KRÜGER-GENGE A, BLOCKI A, FRANKE R P, et al. Vascular endothelial cell biology: an update[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2019, 20(18): 4411.
- [23] LANCELLOTTI S, SACCO M, BASSO M, et al. Mechanochemistry of von willebrand factor[J]. Biomolecular Concepts, 2019, 10(1): 194-208.
- [24] PEETERMANS M, MEYERS S, LIESENBORGHS L, et al. Von willebrand factor and ADAMTS13 impact on the outcome of staphylococcus aureus sepsis[J]. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2020, 18(3): 722-731.
- [25] RIETVELD I M, LIJFERING W M, CESSIE S, et al. High levels of coagulation factors and venous thrombosis risk: strongest association for factor VIII and von Willebrand factor[J]. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2019, 17(1): 99-109.
- 收稿日期: 2021-02-08
修回日期: 2021-06-08

(上接第 11 页)

- [18] 万晓龙, 赵凌宇, 董水滢. miR-15b-5p 在胃癌组织中的表达及其临床意义 [J]. 陕西医学杂志, 2017, 46(7): 973-976.
- WAN Xiaolong, ZHAO Lingyu, DONG Shuiying. Expression of miR-15b-5p in gastric cancer and its clinical significance[J]. Shaanxi Medical Journal, 2017, 46(7): 973-976.
- [19] SUN Junjun, CHEN Cuiying, YOU Cuihong, et al. The miR-15/16 cluster is involved in the regulation of vertebrate LC-PUFA biosynthesis by targeting ppar γ as demonstrated in rabbitfish *Siganus canaliculatus*[J]. Marine Biotechnology (New York, N.Y.), 2020, 22(4): 475-487.
- [20] GAN Lu, REN Hongying, WANG Junmei. Expression of serum miR-21 and the correlations with ER, PR in patients with uterine leiomyoma[J]. Maternal and Child Health Care of China, 2020, 35(3): 547-549.
- 收稿日期: 2021-04-16
修回日期: 2021-06-17