

联合检测血清高迁移率族蛋白 B1、可溶性髓系细胞触发受体-1 对脓毒症并发急性肾损伤有预测价值

赵春艳¹ 吴锋¹ 张林²

湖北省松滋市人民医院 ¹ 医学检验科; ² 肾内科, 湖北松滋 434200

摘要 目的:探究联合检测血清高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)、可溶性髓系细胞触发受体-1(sTREM-1)对脓毒症并发急性肾损伤(AKI)的诊断价值。方法:选取 120 例脓毒症患者,分为 AKI 组 47 例与非 AKI 组 73 例。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测 2 组血清肌酐、C 反应蛋白、胱抑素 C、HMGB1、sTREM-1 水平;检测 2 组血清白细胞计数、血红蛋白水平;采用分光光度法检测 2 组乳酸水平;使用免疫比浊法检测 2 组白蛋白水平。2 组均进行序贯器官衰竭评分(SOFA)、急性生理与慢性健康状况评估(APACHE II)评分。比较 2 组以上指标,采用单因素分析和多因素 Logistic 回归分析脓毒症患者并发 AKI 的独立影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线,评估各指标对预后的预测价值。结果:血肌酐、胱抑素 C、乳酸、HMGB1、sTREM-1 水平、SOFA 评分、APACHE II 评分为脓毒症患者并发 AKI 的独立危险因素(P 均 <0.05)。HMGB1 联合 sTREM-1 诊断脓毒症 AKI 的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.879,优于 HMGB1、sTREM-1 单独诊断(AUC 分别为 0.778、0.823)。结论:血清 HMGB1、sTREM-1 是脓毒症患者并发 AKI 的独立危险因素,联合检测 HMGB1、sTREM-1 对于诊断脓毒症并发 AKI 的价值优于单独检测,可作为评估该类患者病情的敏感指标。

关键词 血清高迁移率族蛋白 B1; 可溶性髓系细胞触发受体-1; 脓毒症; 急性肾损伤

中图分类号 R515.3;R691.6

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20240407

Combined detection of serum high mobility group box 1 and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 has predictive value in sepsis complicated with acute kidney injury ZHAO Chun-yan¹, WU Feng¹, ZHANG Lin².

¹Department of Clinical Laboratory; ²Department of Nephrology, Songzi People's Hospital of Hubei Province, Hubei Songzi 434200, China

Corresponding author: ZHAO Chun-yan, E-mail: gexieyi930216429@163.com

Abstract Objective: To explore the diagnostic value of serum high mobility group box 1 (HMGB1) and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) in sepsis complicated with acute kidney injury (AKI). Method: A total of 120 patients with sepsis were divided into AKI group (47 cases) and non-AKI group (73 cases). Serum creatinine, C-reactive protein, cystatin C, HMGB1 and sTREM-1 levels in 2 groups were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Serum white blood cell count and hemoglobin level were detected in 2 groups. The lactic acid level of the two groups was detected by spectrophotometry. The levels of albumin in 2 groups were detected by immunoturbidimetry. Sequential organ failure score (SOFA) and Acute Physiological and Chronic Health status Assessment (APACHEII) scores were performed in both groups. The two groups of indicators were compared, and univariate analysis and multivariate Logistic regression were used to analyze the independent influencing factors of patients with sepsis complicated with AKI. Receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted to evaluate the predictive value of each indicator. Results: Serum creatinine, cystatin C, lactic acid, HMGB1, sTREM-1, SOFA score and APACHE II score were independent risk factors for AKI in sepsis patients (all $P < 0.05$). The area under ROC curve (AUC) of HMGB1 combined with sTREM-1 in diagnosing septic AKI was 0.879, which was better than that of HMGB1 and sTREM-1 alone (AUC was 0.778 and 0.823, respectively). Conclusions: Serum HMGB1 and sTREM-1 are independent risk factors for AKI in patients with sepsis. Combined detection of HMGB1 and sTREM-1 is superior to single detection in the diagnosis of AKI in patients with sepsis, and can be used as sensitive indicators to evaluate the condition of these patients.

Key words High mobility group box 1; Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1; Sepsis; Acute kidney injury

脓毒症是机体对真菌、细菌或者病毒感染的反应失调,进而引发多器官功能障碍,直接危及患者生命^[1,2]。急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是脓毒症患者常见并发症,可增加患者预后不良风险^[3,4]。寻找可及时反映脓毒症患者并发 AKI 的生物标志物,对改善患者预后具有重要价值。血肌酐(Scr)水平及尿量等易受其他因素影响,且敏感性较差,早期识别 AKI 存在一定难度。高迁移率族蛋白 B1(high mobility group box 1, HMGB1)是参与脓毒症发生与发展的一种新型促炎性因子,在炎症反应中通过受体介导起关键调控作用,其含量与序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)显著相关^[5]。可溶性髓系细胞触发受体-1(soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1, sTREM-1)是一种新发现的 AKI 早期标志物,其水平变化明显早于 Scr 等传统肾功能指标,可促进细菌感染性炎症反应,对判断患者是否为细菌感染有一定使用价值^[6]。本研究探究 HMGB1、sTREM-1 水平对脓毒症患者并发 AKI 的诊断价值。

资料与方法

1. 一般资料:选取松滋市人民医院 2020 年 2 月-2021 年 6 月收治的脓毒症患者 120 例(男 65, 女 55),年龄 30~72 岁,平均(58.9 ± 15.8)岁。纳入标准:①符合 2016 年国际脓毒症会议关于脓毒症的诊断标准^[7]:明显感染部位和感染症状,且全身多脏器功能 SOFA 评分 ≥ 2 分;②年龄 >18 岁;③住院 >24 h 者。排除标准:①其他原因导致 AKI 者;②慢性肾病及肾衰竭者;③长期服用免疫抑制剂者;④孕妇或哺乳期者;⑤精神障碍或患有神经系统疾病者。本研究已获医院医学伦理委员会审批通过(批号:HP-020-06),所有患者均知情并签署知情同意书。

2. AKI 诊断标准:AKI 诊断及分期标准参照改善全球肾脏病预后组织 2012 年发布的 AKI 指南^[8]:①48 h 内 Scr 升高 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$;②7 d 内 Scr 升高至 ≥ 1.5 倍基础 Scr;③持续 6 h 尿量 $<0.5 \text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{h})$,以上 3 条符合任 1 条即可诊断为 AKI。其中的基础 Scr 值选取患者过去 3 个月内 Scr 最低值或按照中国人肾脏疾病饮食矫正公式计算所得值^[9]。AKI 分期标准^[8]为:I 期:Scr 48 h 内升高 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$,或升高 $1.5 \sim <2$ 倍,持续 6 h 以上尿量 $<0.5 \text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{h})$;II 期:Scr 升高 $\geq 2 \sim <3$ 倍,持续 12 h 以上尿量 $<0.5 \text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{h})$;III 期:Scr 升

高 ≥ 3 倍,或 $\geq 354 \mu\text{mol/L}$,或开始替代治疗,持续 24 h 以上尿量 $<0.3 \text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 或无尿 12 h。将患者分为 AKI 组 47 例和非 AKI 组 73 例。

3. 临床资料收集:①基本信息:性别、年龄、体重指数(body mass index, BMI)、高血压、糖尿病、脑血管疾病、机械通气情况、多部位感染情况;②入院时实验室检查指标:抽取外周静脉血 5 mL,采用酶联免疫吸附法检测血清 Scr、C 反应蛋白(CRP)、胱抑素 C(Cys-C)、HMGB1、sTREM-1 水平;采用血常规仪检测血清白细胞计数(WBC)、血红蛋白(Hb)水平;采用分光光度法检测乳酸(Lac)水平;使用免疫比浊法检测白蛋白(Alb)水平;③入院 24 h 进行 SOFA 评分和急性生理功能与慢性健康状况评估(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)评分(取最高值为评分最终值)^[10]。

4. 统计学分析:采用 SPSS 19.0 统计学软件。连续性变量进行正态性检验,符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以百分数(%)表示,采用 χ^2 检验。利用单因素和多因素 Logistic 回归分析脓毒症患者并发 AKI 的危险因素,曲线拟合分析明确血清 HMGB1、sTREM-1 与脓毒症患者并发 AKI 的关系,通过分析阈值效应,找到截断值。以受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线下面积(area under the curve, AUC)评估各指标预测价值,采用 Spearman 法分析血清 HMGB1、sTREM-1 与其他指标的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1. 临床资料比较:AKI 组患者血 Scr、Cys-C、Lac、CRP、HMGB1、sTREM-1 水平、SOFA 评分、APACHE II 评分明显高于非 AKI 组患者(P 均 <0.05);2 组患者性别、年龄、BMI 等其他临床资料比较,差异无统计学意义,见表 1。

2. 单因素和多因素 Logistic 分析:以脓毒症患者是否并发 AKI 为因变量,以表 1 中 $P < 0.05$ 的影响因素作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,Scr、Cys-C、Lac、HMGB1、sTREM-1 水平、SOFA 评分、APACHE II 评分均为脓毒症患者并发 AKI 的独立危险因素,见表 2。

3. 血清 HMGB1、sTREM-1 与临床指标的相关性:经 Spearman 相关性分析,脓毒症患者血清 HMGB1、sTREM-1 与 Scr、Cys-C、Lac、SOFA 评分、APACHE II 评分均呈正相关,见表 3。

表 1 2 组患者临床资料比较

变量	AKI 组(<i>n</i> = 47)	非 AKI 组(<i>n</i> = 73)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
男性[例(%)]	27(57.45)	38(52.05)	0.335	0.563
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	56.28 $\pm$ 15.39	60.55 $\pm$ 16.47	1.422	0.158
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	27.16 $\pm$ 6.84	28.53 $\pm$ 7.26	1.032	0.304
高血压[例(%)]	14(29.79)	25(34.25)	0.259	0.611
糖尿病[例(%)]	12(25.53)	27(36.99)	1.710	0.191
脑血管疾病[例(%)]	7(14.89)	19(26.03)	2.088	0.148
Scr(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	137.25 $\pm$ 30.13	110.68 $\pm$ 27.96	4.929	<0.001
Cys-C(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	1.86 $\pm$ 0.42	1.54 $\pm$ 0.38	4.320	<0.001
Lac(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.59 $\pm$ 0.67	2.32 $\pm$ 0.62	2.256	0.026
WBC($\times 10^9$ /L, $\bar{x} \pm s$)	12.51 $\pm$ 3.19	11.72 $\pm$ 2.85	1.414	0.160
CRP(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	15.68 $\pm$ 4.31	13.95 $\pm$ 4.26	2.162	0.033
Hb(g/L, $\bar{x} \pm s$)	82.36 $\pm$ 22.41	80.36 $\pm$ 20.79	0.499	0.619
Alb(g/L, $\bar{x} \pm s$)	29.25 $\pm$ 9.14	26.67 $\pm$ 8.51	1.575	0.118
HMGB1(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)	13.96 $\pm$ 3.81	8.54 $\pm$ 2.63	9.221	<0.001
sTREM-1(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)	105.28 $\pm$ 25.79	87.66 $\pm$ 21.25	4.074	<0.001
SOFA 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	10.24 $\pm$ 2.89	6.35 $\pm$ 1.97	8.771	<0.001
APACHE II 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	20.53 $\pm$ 4.37	16.85 $\pm$ 4.16	4.638	<0.001
多部位感染[例(%)]	12(25.53)	13(17.81)	1.034	0.309
机械通气[例(%)]	31(65.96)	44(60.27)	0.394	0.530

表 2 脓毒症患者并发 AKI 单因素和多因素 Logistic 分析

自变量	单因素 Logistic 分析			多因素 Logistic 分析		
	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i> 值	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i> 值	<i>P</i> 值
Scr	1.213	1.117 ~ 2.508	<0.001	1.188	1.024 ~ 2.356	0.025
Cys-C	2.018	1.426 ~ 3.335	<0.001	1.952	1.368 ~ 3.154	0.011
Lac	1.957	1.414 ~ 2.566	0.026	1.867	1.246 ~ 2.372	0.028
CRP	1.897	1.236 ~ 3.352	0.033	1.868	1.115 ~ 3.271	0.052
HMGB1	3.316	2.882 ~ 4.017	<0.001	3.155	2.728 ~ 3.954	<0.001
sTREM-1	2.625	1.722 ~ 3.480	<0.001	2.319	1.478 ~ 3.289	0.005
SOFA 评分	1.474	1.291 ~ 2.113	<0.001	1.311	1.022 ~ 1.954	0.003
APACHE II 评分	2.361	1.973 ~ 2.817	<0.001	2.104	1.840 ~ 2.775	0.001

表 3 脓毒症患者血清 HMGB1、sTREM-1 与临床指标的相关性分析

指标	统计值	Scr	Cys-C	Lac	SOFA 评分	APACHE II 评分
HMGB1	<i>r</i> 值	0.875	0.706	0.653	0.774	0.783
	<i>P</i> 值	0.003	0.028	0.043	0.008	0.007
sTREM-1	<i>r</i> 值	0.718	0.694	0.648	0.795	0.852
	<i>P</i> 值	0.025	0.036	0.046	0.006	0.004

4. 血清 HMGB1、sTREM-1 及两者联合检测对 AKI 的诊断效能:ROC 曲线分析显示,血清 HMGB1、sTREM-1 诊断脓毒症患者并发 AKI 的最佳截断值分别为 10.79 pg/mL、95.45s ng/mL,两者联合的诊断效能最佳,其 *AUC* 为 0.879,灵敏度为 89.0%,特异性为 89.8%,高于血清 HMGB1、sTREM-1 单独评估的诊断效能,见表 4,图 1。

5. 建立风险预测模型及模型评价:根据多因素

Logistic 回归分析结果构建脓毒症患者并发 AKI 的风险预测模型,*P* 为模型预测概率,取值 0 ~ 1。建立的预测模型如下:Logit(*P*) = -5.319 + 0.172(Scr) + 0.669(Cys-C) +0.624(Lac) + 1.149(HMGB1) + 0.841(sTREM-1) + 0.271(SOFA 评分) + 0.744(APACHE II 评分)。根据预测概率 *P* 与脓毒症患者并发 AKI 关系建立 ROC 曲线,见图 2。曲线下面积为 0.824,95% *CI* 为 (0.746,0.889),表明预测模

表 4 各指标诊断效能比较

变量	AUC	最佳截断值	灵敏度(%)	特异性(%)	Youden 指数	P 值
HMGB1	0.778	10.79 pg/mL	0.810	0.705	0.595	<0.001
sTREM-1	0.823	95.45 ng/mL	0.845	0.768	0.613	<0.001
两指标联合	0.879	—	0.890	0.898	0.788	<0.001

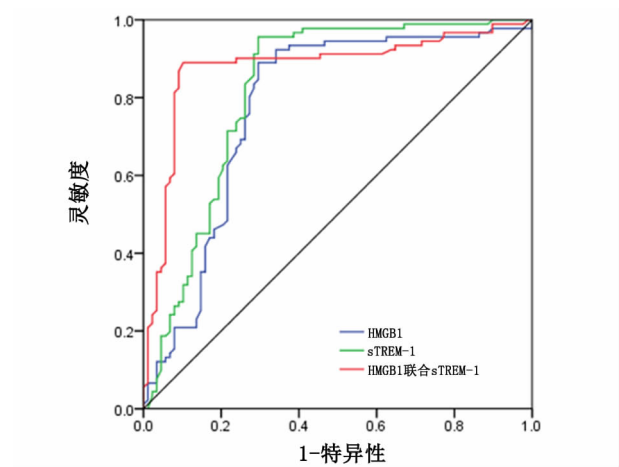


图 1 血清 HMGB1、sTREM-1 预估发生 AKI 的 ROC 曲线

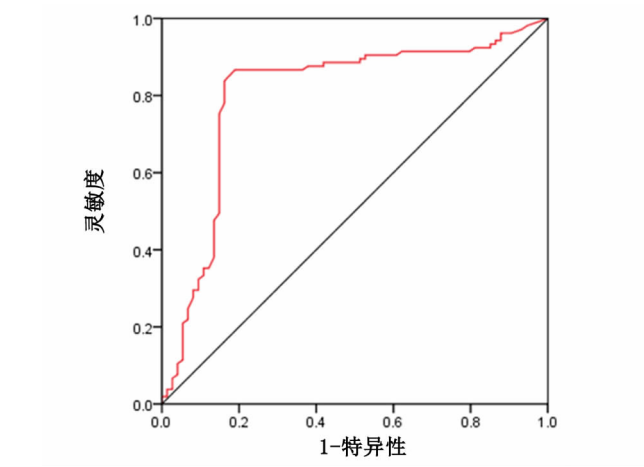


图 2 脓毒症患者并发 AKI 的风险预测模型 ROC 曲线

型具有较高的诊断价值。模型校准曲线如图 3 所示,模型 C-index 值为 0.803 (95% CI: 0.785 ~ 0.860),校准图中实际曲线与理想曲线较为贴合,表明该预测模型在预测脓毒症患者并发 AKI 的风险值上表现出良好的一致性。

讨 论

HMGB1 是一种存在于组织细胞核中的 DNA 结合蛋白,具有调节基因转录、稳定细胞结构的作用。当机体发生炎症反应时, HMGB1 从细胞核中释放入外周血循环,刺激炎症因子分泌、调节免疫应答及代谢,发挥炎症预防免疫作用^[11,12]。HMGB1 在 AKI 的发生发展中作为炎症反应的关键调控分子发挥其重要作用。陈艳青等^[13]报道, HMGB1 与脓毒症患者病情严重程度密切相关,其水平随着患者病情加重而逐渐升高。本研究发现, AKI 组患者血清 HMGB1 水平明显高于非 AKI 组, HMGB1 水平升高是脓毒症患者并发 AKI 的危险因素,提示 HMGB1 介导的炎症反应可能参与脓毒症肾损伤过程,推测可能早期肾损伤发生时, HMGB1 被释放,导致血清浓度升高,反过来 HMGB1 又与糖基化终末产物受体结合诱导氧化应激反应的发生,进而诱导炎性介质的分泌,加重肾损伤进程。故而推测其为脓毒症并发 AKI 的早期标志物^[14]。sTREM-1 可溶性形式可促进 IL-6、IL-8 等多种炎性因子的分泌^[15]。血清

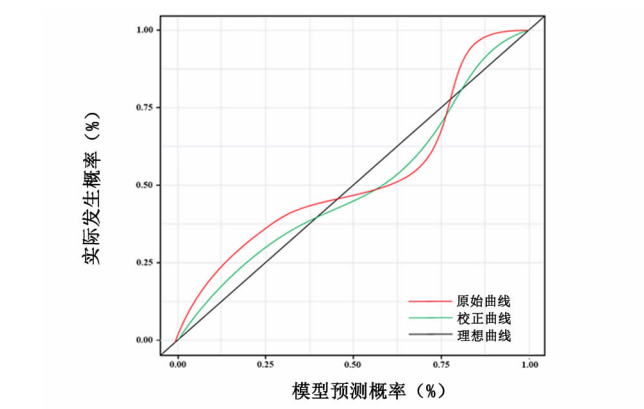


图 3 脓毒症患者并发 AKI 的风险预测模型校准曲线

sTREM-1 是脓毒症患者预后及 AKI 的发生的独立影响因素^[16]。Wu 等^[17]研究发现, sTREM-1 不仅在诊断脓毒症方面具有较高的敏感度和特异度,且在脓毒症早期 AKI 发生时也显著升高,可作为脓毒症 AKI 早期诊断新型标志物。本研究与上述结果一致。

本研究显示脓毒症患者血清 HMGB1、sTREM-1 与 Scr、Cys-C、Lac 水平、SOFA 评分、APACHE II 评分均呈正相关,说明患者血清 HMGB1、sTREM-1 表达水平与脓毒症 AKI 患者炎症反应关系密切。且血 HMGB1、sTREM-1 水平较 Scr、Cys-C、Lac 更早出现异常升高,提示 HMGB1、sTREM-1 对于早期 AKI 的诊断敏感性更高。

参 考 文 献

1 Liu AC,Patel K,Vunikili RD,et al. Sepsis in the era of data-driven medicine: personalizing risks, diagnoses, treatments and prognoses [J]. Brief Bioinform,2020,21(4):1182-1195.

2 Rose N,Matthäus-Krämer C,Schwarzkopf D,et al. Association between sepsis incidence and regional socioeconomic deprivation and health care capacity in Germany-an ecological study[J]. BMC Public Health,2021,21(1):1636.

3 Yang J,Sun BG,Min HJ,et al. Impact of acute kidney injury on long-term adverse outcomes in obstructive uropathy[J]. Sci Rep-uk,2021,11(1):23639.

4 Kellum JA,Artigas A,Gunnerson KJ,et al. Use of biomarkers to identify acute kidney injury to help detect sepsis in patients with infection [J]. Crit Care Med,2021,49(4):e360-e368.

5 王海,黎世贵.血清高迁移率族蛋白 B1 及降钙素原对创伤性脑损伤患者预后评估的价值[J]. 中国急救医学,2020,40(5):417-421.

6 杨群芳,杨秀清,温远生,等.可溶性髓系细胞触发受体-1、肺炎支原体及肺炎衣原体联合检测对早期肺炎的诊断价值分析[J]. 检验医学与临床,2020,17(12):1757-1760.

7 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):775-787.

8 KDIGO AKI Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury[J]. Kidney Int Suppl,2012,2(Suppl):138.

9 Kuno T,Numasawa Y,Mikami T,et al. Association of decreasing hemoglobin levels with the incidence of acute kidney injury after percutaneous coronary intervention;a prospective multi-center study[J].

Heart Vessels,2021,11(3):330-336.

10 许晓霞,陈坚波,钟旭军,等.不同剂量黄芪对脓毒症患者外周血 T 淋巴细胞亚群、NK 细胞、血清 PAF 水平及短期预后的影响[J]. 中华医院感染学杂志,2022,32(4):481-485.

11 Nakao S,Yamaguchi K,Iwamoto H,et al. Serum high-mobility group box 1 as a predictive marker for cytotoxic chemotherapy-induced lung injury in patients with lung cancer and interstitial lung disease[J]. Respir Med,2020,172(2):106131.

12 Wang S,Cai S,Zhang W,et al. High-mobility group box 1 protein antagonizes the immunosuppressive capacity and therapeutic effect of mesenchymal stem cells in acute kidney injury[J]. J Transl Med, 2020,18(1):175.

13 陈艳青,黄潇,孔桂青,等. 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[J]. 中华危重病急救医 学,2020,32(8):933-937.

14 庞欣,王晓蒙,庞欣欣,等. miR-92b-5p 通过靶向 HMGB1 减轻糖 尿病肾病大鼠肾损伤和炎症反应[J]. 中国病理生理杂志,2020, 36(9):1639-1646.

15 Wright SW,Lovelace-Macon L,Hantrakun V,et al. sTREM-1 predicts mortality in hospitalized patients with infection in atropical,middle- income country[J]. BMC Med,2020,18(1):159.

16 符超,王日兴,吕有凯.血清 sTREM-1、AGEs 水平与连续肾脏替 代疗法治疗脓毒症患者预后的相关性[J]. 国际检验医学杂志, 2021,42(17):2099-2104.

17 Wu DD,Li T, Ji XY. Dendritic cells in sepsis:pathological alterations and therapeutic implications [J]. J Immunol Res, 2017, 2017: 3591248.

(2022-04-22 收稿 2024-08-01 修回)

欢迎订阅 2025 年《内科急危重症杂志》

《内科急危重症杂志》于 1995 年由国家科委批准,中华人民共和国教育部主管,华中科技大学同济医学院主办,同济 医院承办。1997 年被清华全文期刊数据库收录,2001 年被中国科技信息研究所万方数据库收录,2002 年被列入国家科 技部中国科技论文统计源期刊和中国科技核心期刊。历年公布的被引用总次数呈逐年上升态势,表明本刊在学术交流 中的重要作用。

《内科急危重症杂志》是我国第一个以内科各专科及神经内科、传染科、皮肤科、ICU 等临床急危重症为主要内容的 杂志。以广大临床医师及医学院校师生和有关科研人员为主要读者对象。其宗旨和任务是刊载大内科范围急危重症医 学领域的临床诊治经验总结,以及紧密结合临床的基础研究,国内外重症监护(ICU)新进展等。设有:专家论坛、临床研 究、基础研究、诊疗经验、临床病例讨论、个案等栏目。特色是每期邀请国内著名专家就某一专题谈国内外最新诊断治 疗指南与临床治疗经验。本刊编辑部从 2014 年 6 月起,开始使用新的投稿采编系统平台。作者、读者可通过网站首页进行 投稿和稿件审理状态查询。

《内科急危重症杂志》为双月刊,大 16 开,96 页。国际刊号:ISSN1007-1042,国内统一刊号:CN42-1394/R。每册 12 元,全年 6 期 72 元,热忱欢迎广大医务工作者订阅和积极投稿。

订阅方式:全国各地邮局,邮发代号 38-223。漏订可直接与编辑部联系。

编辑部地址:武汉市解放大道 1095 号同济医院《内科急危重症杂志》编辑部

邮政编码:430030 电话:027-69378378

E-mail:nkjwzzzz@163.com 网址:http://nkjwzzzz.chmed.net