

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.02.018

❖ 临床研究 ❖

# 血清 NT-proBNP、HMGB1 及 sTREM-1 水平在脓毒症急性肺损伤预后评估中的价值

王晓林, 李静, 范志强, 佟庆, 黄艳丽

(秦皇岛市第一医院内科 ICU, 河北 秦皇岛 066000)

**【摘要】目的:** 分析血清 N 末端脑钠肽前体 (NT-proBNP)、高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1)、可溶性髓系细胞触发受体-1 (sICAM-1) 水平与在脓毒症急性肺损伤 (ALI) 预后评估中的价值。**方法:** 选取 104 例脓毒症 ALI 患者为研究对象 (ALI 组), 以肺部超声评分 (LUS) 将其分为轻度组 ( $n=50$ )、中度组 ( $n=36$ )、重度组 ( $n=18$ ); 另选取 80 例单纯性脓毒症患者为对照组。采用酶联免疫吸附法检测血清 NT-proBNP、HMGB1、sICAM-1 水平, 以脓毒症 ALI 患者 28 d 预后情况将其分为生存组和死亡组, 绘制受试者工作特征曲线 (ROC) 评估 NT-proBNP、HMGB1、sICAM-1 及联合预测预后的价值。**结果:** 脓毒症 ALI 组 NT-proBNP、HMGB1、sTREM-1 水平均高于对照组 ( $P<0.05$ ); 不同严重程度的脓毒症 ALI 组患者 NT-proBNP、HMGB1、sTREM-1 值比较, 差异均有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 且均表现为脓毒症 ALI 轻度组患者 < 中度组 < 重度组 ( $P<0.05$ ); Spearman 相关性分析显示, NT-proBNP、HMGB1、sTREM-1 与严重程度正相关 ( $P<0.05$ ); 生存组 NT-proBNP、HMGB1、sTREM-1 水平均低于死亡组 ( $P<0.05$ ), 三者联合检测预测预后的曲线下面积高于单一指标预测。**结论:** 脓毒症 ALI 患者血清 NT-proBNP、HMGB1、sTREM-1 水平较高, 三者联合检测对于预后有较高的评估价值。

**【关键词】** 脓毒症; 急性肺损伤; NT-proBNP; HMGB1; sTREM-1; 预后

**【中图分类号】** R563.1; R446.1 **【文献标志码】** A

## Evaluation value of serum NT-proBNP, HMGB1 and sTREM-1 in prognosis of sepsis-induced acute lung injury

WANG Xiao-lin, LI Jing, FAN Zhi-qiang, TONG Qing, HUANG Yan-li

(Department of Internal Medicine ICU, First Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao 066000, Hebei, China)

**【Abstract】Objective:** To analyze the evaluation value of serum N-terminal pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP), high mobility group protein B1 (HMGB1) and soluble intracellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) in prognosis of sepsis-induced acute lung injury (ALI). **Methods:** A total of 104 patients with sepsis-induced ALI were enrolled as the observation objects (ALI group). According to lung ultrasound score (LUS), they were divided into mild group ( $n=50$ ), moderate group ( $n=36$ ) and severe group ( $n=18$ ). A total of 80 patients only with sepsis were enrolled as control group. The levels of serum NT-proBNP, HMGB1 and sICAM-1 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). According to 28 d prognosis, patients with sepsis-induced ALI were divided into survival group and death group. The prognostic value of NT-proBNP, HMGB1, sICAM-1 and combined detection was evaluated by receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results:** The levels of NT-proBNP, HMGB1 and sTREM-1 in sepsis-ALI group were higher than those in control group ( $P<0.05$ ), and the differences among mild group, moderate group and severe group were also statistically significant ( $P<0.05$ ), and the severe group was greater than the moderate and mild groups, the moderate group was greater than the mild group ( $P<0.05$ ). Spearman correlation analysis showed that NT-proBNP, HMGB1 and sTREM-1 were positively correlated with disease severity ( $P<0.05$ ). The levels of NT-proBNP, HMGB1 and sTREM-1 in survival group were lower than those in death group ( $P<0.05$ ). The area under the curve (AUC) of NT-proBNP combined with HMGB1 and sTREM-1 for predicting prognosis was greater than that of single index. **Conclusion:** The levels of serum NT-proBNP, HMGB1 and sTREM-1 are high in patients with sepsis-induced ALI, and combined detection of the three indexes has high evaluation value for prognosis.

**【Key words】** Sepsis; Acute lung injury; NT-proBNP; HMGB1; sTREM-1; Prognosis

脓毒症是由细菌、病毒等感染引起的全身性炎症反应, 可引起多个组织、器官损伤, 严重的炎症反

基金项目: 河北省秦皇岛市科学技术研究与发展计划项目 (201902A195)

作者简介: 王晓林 (1982 - ), 男, 硕士, 副主任医师。E-mail: wangxiaolin0126@163.com

通讯作者: 黄艳丽。E-mail: Yanli816180@Sina.com

应可导致免疫系统损伤,最终可致器官功能衰竭,甚至患者休克或死亡<sup>[1]</sup>。在众多器官组织中,肺部为脓毒症较易受损的器官之一,脓毒症进展后可引起急性肺损伤(acute lung injury,ALI)<sup>[2]</sup>。脓毒症引起的急性肺损伤是以炎症反应为基础,若可以有效预测脓毒症后发生急性肺损伤并加以治疗,将有助于阻止病情进一步发展,减轻患者的负担。高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group protein,HMGB1)是由巨噬细胞分泌的一种核蛋白,广泛分布于全身组织,在脓毒症、肿瘤、关节炎等多种疾病进程中有着重要的作用,作为炎症因子与脓症患者临床结局有关<sup>[3]</sup>。N 末端脑钠肽前体(N-terminal B-type natriuretic peptide precursor,NT-proBNP)在临床上通常用来判断心力衰竭的严重程度,而在肺疾病、脓毒症的诊断和预后预测有重要意义<sup>[4-5]</sup>。可溶性髓系细胞触发受体-1(soluble triggering receptor expresses on myeloid cell-1,sTREM-1)是脓毒症中可用来诊断、预测预后的指标之一<sup>[6]</sup>。但三者联合在脓毒症 ALI 预后评估中的应用价值尚不清楚。本研究欲探讨三者联合在脓毒症 ALI 预后评估中的应用价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2021 年 6 月至 2023 年 6 月于秦皇岛市第一医院收治的 104 例脓毒症 ALI 患者为研究对象(ALI 组)。其中男性 63 例,女性 41 例;年龄(52.41±9.74)岁;体质量(70.12±5.04)kg。根据肺部超声评分(lung ultrasound scoring,LUS)<sup>[7]</sup>分组,总分为 36 分,其中 12~16 分为轻度组( $n=50$ );17~25 分为中度组( $n=36$ );26~36 分为重度组( $n=18$ )。另选取同期入院治疗的 80 例单纯脓毒症患者为对照组,其中男性 48 例,女性 32 例;年龄(52.67±10.12)岁;体质量(69.75±4.87)kg。纳入标准:(1)脓毒症诊断符合《中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)》<sup>[8]</sup>标准;(2)ALI 诊断符合《急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征诊断和治疗指南(2006)》<sup>[9]</sup>标准;(3)急性肺损伤患者胸部 X 线片可见双肺存在阴影,出现低氧血症;(4)体温超过 38℃,且氧合指数低于 300 mmHg;(5)年龄 18~75 岁;(6)微生物培养,显示存在细菌感染;(7)脓毒症感染发病在 72 h 内。排除标准:(1)脓毒症休克患者;(2)肺水肿、慢性阻塞性肺部疾病等非脓毒症引起的肺部疾病;(3)合并肿瘤;(4)肝、肾功能严重不足者;(5)免疫功能缺陷;(6)不愿配合治疗或意识不清者。本研究符合《赫尔辛基宣言》要求,并通过医学伦理审核。两组患者一般资料比较,差异无统

计学意义( $P>0.05$ )。

### 1.2 方法

1.2.1 治疗方法 两组患者根据检测结果分别接受抗炎、抗感染、呼吸机通气、营养支持、限制性液体管理等常规治疗。

1.2.2 检测方法 分别在治疗前收集患者外周静脉血,离心收集上清,采用酶联免疫吸附法测定血清中 NT-proBNP、HMGB1、sTREM-1 水平。

### 1.3 预后评估

患者入院治疗 28 d 后根据生存情况,将患者分为生存组和死亡组,分别视为预后良好和预后不良,评估血清指标与脓毒症 ALI 预后的关系。

### 1.4 统计学分析

采用 SPSS 27.0 软件进行数据分析。计量资料用( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较用成组  $t$  检验,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 SNK- $q$  检验;计数资料用[ $n(\%)$ ]进行描述,组间比较用成组  $\chi^2$  检验;Spearman 相关性分析 NT-proBNP、HMGB1、sTREM-1 值与严重程度的相关性,绘制受试者工作特征曲线(ROC)分析 NT-proBNP、HMGB1、sTREM-1 预测脓毒症 ALI 预后的价值。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者 NT-proBNP、HMGB1、sTREM-1 值比较

脓毒症 ALI 组患者血清 NT-proBNP、HMGB1、sTREM-1 水平均高于对照组( $P<0.05$ )。见表 1。

| 表 1 两组患者 NT-proBNP、HMGB1、sTREM-1 值比较( $\bar{x}\pm s$ ) |                   |               |                 |
|--------------------------------------------------------|-------------------|---------------|-----------------|
| 组别                                                     | NT-proBNP (pg/mL) | HMGB1 (ng/mL) | sTREM-1 (pg/mL) |
| ALI 组( $n=104$ )                                       | 491.50±65.58      | 943.21±100.23 | 65.05±8.65      |
| 对照组( $n=80$ )                                          | 328.12±42.23      | 520.14±67.65  | 35.50±2.74      |
| $t$ 值                                                  | 19.397            | 32.480        | 29.425          |
| $P$ 值                                                  | <0.001            | <0.001        | <0.001          |

### 2.2 不同严重程度的脓毒症 ALI 患者 NT-proBNP、HMGB1、sTREM-1 值比较。

不同严重程度的脓毒症 ALI 患者 NT-proBNP、HMGB1、sTREM-1 值比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),且轻度组患者<中度组<重度组( $P<0.05$ )。见表 2。

### 2.3 脓毒症 ALI 患者严重程度与 NT-proBNP、HMGB1、sTREM-1 水平的相关性分析

Spearman 相关性分析发现,NT-proBNP、HMGB1、sTREM-1 与脓毒症 ALI 严重程度均呈正相关( $P<0.05$ )。见表 3。

表 2 不同严重程度的脓毒症 ALI 患者 NT-proBNP、HMGB1、sTREM-1 值比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别         | NT-proBNP (pg/mL)  | HMGB1 (ng/mL)         | sTREM-1 (pg/mL)  |
|------------|--------------------|-----------------------|------------------|
| 轻度组 (n=50) | 397.41 ± 47.21     | 839.08 ± 92.44        | 58.88 ± 6.05     |
| 中度组 (n=36) | 514.85 ± 68.45 *   | 935.54 ± 102.12 *     | 66.58 ± 8.33 *   |
| 重度组 (n=18) | 706.15 ± 97.74 * # | 1 247.82 ± 145.10 * # | 79.12 ± 9.62 * # |
| F 值        | 149.739            | 107.317               | 104.373          |
| P 值        | <0.001             | <0.001                | <0.001           |

\* P < 0.05, 与轻度组比较; # P < 0.05, 与中度组比较。

表 3 脓毒症 ALI 患者严重程度与 NT-proBNP、HMGB1、sTREM-1 水平的相关性分析

| 项目  | NT-proBNP (pg/mL) | HMGB1 (ng/mL) | sTREM-1 (pg/mL) |
|-----|-------------------|---------------|-----------------|
| r 值 | 0.512             | 0.436         | 0.369           |
| P 值 | <0.001            | <0.001        | <0.001          |

2.4 脓毒症 ALI 患者不同预后 NT-proBNP、HMGB1、sTREM-1 值比较

生存组患者血清 NT-proBNP、HMGB1、sTREM-1 水平均低于死亡组 (P < 0.05)。见表 4。

表 4 脓毒症 ALI 患者不同预后 NT-proBNP、HMGB1、sTREM-1 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别         | NT-proBNP (pg/mL) | HMGB1 (ng/mL)     | sTREM-1 (pg/mL) |
|------------|-------------------|-------------------|-----------------|
| 生存组 (n=87) | 480.15 ± 63.87    | 917.92 ± 114.54   | 63.60 ± 7.90    |
| 死亡组 (n=17) | 549.61 ± 75.40    | 1 072.66 ± 130.99 | 72.44 ± 8.89    |
| t 值        | 3.296             | 5.090             | 4.229           |
| P 值        | 0.001             | <0.001            | <0.001          |

2.5 NT-proBNP、HMGB1、sTREM-1 预测脓毒症 ALI 患者预后的价值

ROC 曲线分析显示, NT-proBNP、HMGB1、sTREM-1 三者联合检测预测脓毒症 ALI 患者预后的曲线下面积 (AUC) 高于单一指标检测 (P < 0.05)。见图 1 及表 5。

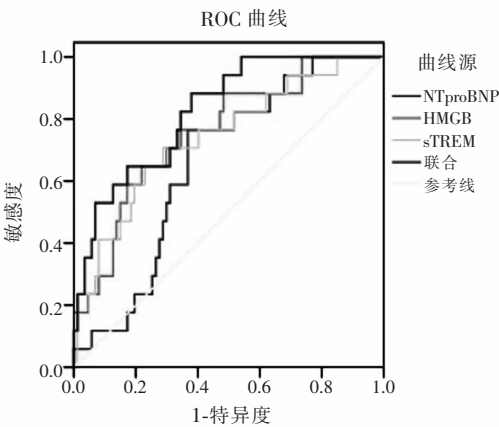


图 1 NT-proBNP、HMGB1、sTREM-1 预测脓毒症 ALI 患者预后的 ROC 曲线

表 5 分析 NT-proBNP、HMGB1、sTREM-1 预测脓毒症 ALI 患者预后的价值

| 项目        | 截断值            | AUC 值 | SE 值 | 95% CI        | P 值    | 敏感度 (%) | 特异度 (%) |
|-----------|----------------|-------|------|---------------|--------|---------|---------|
| NT-proBNP | 509.27 pg/mL   | 0.658 | 0.06 | 0.558 ~ 0.748 | 0.011  | 76.47   | 63.22   |
| HMGB1     | 1 062.44 ng/mL | 0.757 | 0.06 | 0.663 ~ 0.836 | <0.001 | 64.71   | 78.16   |
| sTREM-1   | 65.37 pg/mL    | 0.741 | 0.07 | 0.646 ~ 0.822 | <0.001 | 70.59   | 71.26   |
| 三者联合      | -              | 0.825 | 0.05 | 0.738 ~ 0.892 | <0.001 | 88.24   | 60.92   |

3 讨论

脓毒症是急重症监护室常见的危重疾病, 起因为外伤引起病毒、细菌、真菌等感染, 随后引起机体免疫系统紊乱, 诱发全身的严重感染, 甚至器官功能失调和死亡<sup>[10]</sup>。脓毒症可触发急性肺损伤、急性呼吸应激综合征, 造成呼吸困难<sup>[11]</sup>。ALI 发生时表现为肺部细胞受损引起水肿、出现低氧血症和严重的呼吸困难, 病死率较高, 当前纠正感染、补液等治疗可降低死亡率, 但患者因肺部损伤造成的功能性改变无法逆转, 严重影响后续生活<sup>[12]</sup>。

NT-proBNP 是心室分泌的多肽类心脏激素, 是脑利钠肽蛋白酶的底物, 通常作为评估心室功能的指标之一, 研究发现在脓毒症诱发的心功能衰竭中 NT-proBNP 分泌大量增多, 这可能与促炎因子、机械通气及使用血管活性药物有关<sup>[13]</sup>。作为一种临床诊断标志物, NT-proBNP 对脓毒症合并肺部感染、肠道感染及尿路感染患者的预后有着较高预测价值<sup>[14]</sup>。本研究发现, 脓毒症 ALI 患者血清 NT-proBNP 较单纯脓症患者高; 同时在不同程度的 ALI 患者中 NT-proBNP 存在明显差异, 随着严重程度的加重, 其水平逐次上升; 相关性分析也表明, NT-proBNP 水平与患者严重程度呈正相关。这可能是由于脓毒症患者初期感染后刺激机体释放出大量的促炎因子, 进而导致免疫系统造成紊乱, 大量的免疫细胞非正常死亡, 心功能受到影响, 心室释放出大量的 NT-proBNP; 而在此同时, 由于免疫平衡破坏, 导致肺部损伤而引起肺功能受损, 组织器官缺氧, 可能代偿性加重了心脏负荷, 最终使 NT-proBNP 进一步升高。

HMGB1 是一种染色体结合蛋白, 具有调节炎症反应、稳定细胞核结构的生物学功能, 通常由炎症细胞或坏死的细胞分泌, 并释放至细胞外液中介导炎症反应, 在脓毒症患者或脓毒症合并急性肾损伤患者中高表达<sup>[15]</sup>。HMGB1 不仅参与机体炎症反应, 还在缺血、缺氧、感染中扮演重要作用<sup>[16]</sup>。本研究也发现, 脓毒症 ALI 患者外周血中 HMGB1 水平较正常对照组高, 且在不同程度的脓毒症 ALI 患者中有明显的差异; 相关性分析显示, HMGB1 水平随着肺损伤的加重而升高, 两者正相关。Wang 等<sup>[17]</sup>发

现在脂多糖诱导的 ALI 小鼠模型肺组织中 HMGB1 水平较高,且给予重组 HMGB1 蛋白处理后,肺损伤进一步加重,表明 HMGB1 的表达水平与肺损伤程度有关。

sTREM-1 是免疫球蛋白家族中的一员,在感染所致脓毒症的形成和发展中有着十分重要的作用,其可以与配体结合引起自身结构翻转,从而暴露出磷酸化位点,磷酸化后的 sTREM-1 蛋白能够与细胞内的 DNAX 激活蛋白结合,进而引发一系列级联反应激活核因子  $\kappa$ B 通路,促进炎症反应发生和大量细胞因子释放,而过量的细胞因子又会抑制免疫功能过度活化,形成免疫抑制<sup>[18]</sup>。研究<sup>[19]</sup>报道,在脂多糖诱导的 ALI 小鼠血清中 sTREM-1、白细胞介素等细胞因子水平上调。本研究发现,脓毒症合并 ALI 患者血清 sTREM-1 水平高于对照组,进一步检测不同严重程度的 ALI 患者血清水平,结果表明 sTREM-1 水平随严重程度增加而升高,相关性分析也发现,sTREM-1 水平与肺损伤严重程度正相关。

104 例脓毒症 ALI 患者在治疗 28 d 后,87 例存活,17 例死亡,生存组血清 NT-proBNP、HMGB1、sTREM-1 低于死亡组患者,差异有统计学意义。干浩庆等<sup>[20]</sup>报道血清 NT-proBNP 对于老年脓毒症休克患者预后有一定的预测价值;罗运山等<sup>[21]</sup>报道血清 sTREM-1 可用于脓症患者预后的预测。ROC 曲线分析显示,血清 NT-proBNP、HMGB1、sTREM-1 三者联合预测脓毒症 ALI 患者预后的 AUC 高于单一指标检测。

综上,脓毒症 ALI 患者血清 NT-proBNP、HMGB1、sTREM-1 水平较高,与肺损伤严重程度正相关,三者联合检测预测脓毒症 ALI 患者预后有较高的价值。

参考文献

[1] Tang D, Wang H, Billiar TR, *et al.* Emerging mechanisms of immunocoagulation in sepsis and septic shock[J]. Trends in Immunology, 2021, 42(6): 508 – 522.

[2] Wu J, Lan Y, Wu J, *et al.* Sepsis-induced acute lung injury is alleviated by small molecules from dietary plants via pyroptosis modulation[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2023, 71(32): 12153 – 12166.

[3] Xue J, Suarez JS, Minaai M, *et al.* HMGB1 as a therapeutic target in disease[J]. Journal of Cellular Physiology, 2021, 236(5): 3406 – 3419.

[4] 蓝运竞, 陈兴玲, 葛利珍, 等. 热休克蛋白 27 和 N 末端脑钠肽前体水平与慢性肺源性心脏病分级及预后的关系[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(17): 85 – 90.

[5] Wang Y, Shu Z, Zhu W, *et al.* The prognostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in major burn patients

with sepsis[J]. Journal of Burn Care & Research, 2022, 43(6): 1351 – 1357.

[6] 符家传, 殷宗宝. 可溶性髓系细胞表达触发受体-1 和肾上腺髓质素前体在脓毒症患者中的诊断意义[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(6): 912 – 914, 919.

[7] 刘晓, 潘敏, 陈芳, 等. 基于 B 线的肺部超声评分定量评估肺部疾病研究进展[J]. 中国医学影像技术, 2022, 38(2): 308 – 311.

[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]. 中国急救医学, 2018, 38(9): 741 – 756.

[9] 马晓春, 王辰, 方强, 等. 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征诊断和治疗指南(2006)[J]. 中国危重病急救医学, 2006(12): 706 – 710.

[10] Stanski NL, Wong HR. Prognostic and predictive enrichment in sepsis[J]. Nature Reviews Nephrology, 2020, 16(1): 20 – 31.

[11] Quaglia M, Fanelli V, Merlotti G, *et al.* Dual role of extracellular vesicles in sepsis-associated kidney and lung injury[J]. Biomedicine, 2022, 10(10): 2448.

[12] 张宇, 卢笑晖, 连新宝. 脓毒症急性肺损伤的发生机制及治疗研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2021, 46(11): 1159 – 1164.

[13] Pandompatom G, Kashani K, Vallabhajosyula S. The role of natriuretic peptides in the management, outcomes and prognosis of sepsis and septic shock[J]. Revista Brasileira De Terapia Intensiva, 2019, 31(3): 368 – 378.

[14] 陆洋, 沈浩亮, 崔晓莉, 等. C-反应蛋白和 NT-pro BNP 对老年脓毒症患者死亡和多器官衰竭的预测价值[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(18): 4011 – 4014.

[15] Deng C, Zhao L, Yang Z, *et al.* Targeting HMGB1 for the treatment of sepsis and sepsis-induced organ injury[J]. Acta Pharmacologica Sinica, 2022, 43(3): 520 – 528.

[16] Zhan Y, Ling Y, Deng Q, *et al.* HMGB1-mediated neutrophil extracellular trap formation exacerbates intestinal ischemia/reperfusion-induced acute lung injury[J]. Journal of Immunology, 2022, 208(4): 968 – 978.

[17] Wang J, Li R, Peng Z, *et al.* HMGB1 participates in LPS-induced acute lung injury by activating the AIM2 inflammasome in macrophages and inducing polarization of M1 macrophages via TLR2, TLR4, and RAGE/NF- $\kappa$ B signaling pathways[J]. International Journal of Molecular Medicine, 2020, 45(1): 61 – 80.

[18] Pan P, Liu X, Wu L, *et al.* TREM-1 promoted apoptosis and inhibited autophagy in LPS-treated HK-2 cells through the NF- $\kappa$ B pathway[J]. International Journal of Medical Sciences, 2021, 18(1): 8 – 17.

[19] Meng Q, Wang X, Guo D, *et al.* Nano-chemically modified tetracycline-3 (nCMT-3) attenuates acute lung injury via blocking sTREM-1 release and NLRP3 inflammasome activation[J]. Shock, 2022, 57(5): 749 – 758.

[20] 干浩庆, 张海光. 老年脓毒症休克患者血清氨基末端脑钠肽前体、肌钙蛋白 I 水平及其与预后的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(23): 5760 – 5762.

[21] 罗运山, 刘易林, 邓霞梅, 等. 可溶性髓样细胞触发受体-1 清除率评估脓毒症休克患者预后的价值[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(1): 67 – 70.

(收稿日期: 2023 – 09 – 13

修回日期: 2023 – 11 – 12)