·经验交流·

HMGB1、suPAR、WBC、PCT 在创伤脓毒症中的早期诊断及预后评估价值

周鑫 徐炎松 孙远松 尹纯林 姜大同 李贺
安徽医科大学第二附属医院急诊外科，合肥 230601
通信作者：李贺，Email:422600897@qq.com
基金项目：中国初级卫生保健基金会医路“格”新 - 液体治疗科研基金项目
DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2021.08.018

随着社会的发展，创伤的发生率日益增多，据统计创伤为我国 45 岁以下人口的第一致死原因，严重多发伤可引起广泛组织损害，诱发机体多种炎性细胞及因子，从而对患者器官功能产生损伤性的影响 [1-2]。脓毒症是创伤患者死亡的一个重要原因，病死率高达 25% 以上 [3-4]，其发病机制与过度激活的炎症反应及抗炎反应密切相关 [5]。虽然血培养是脓毒症诊断的金标准，但其耗时长，阳性率低，且治疗期间易受抗菌药物的影响 [6-7]。但进行及早的诊断及科学干预是缓解脓毒症及改善预后的重点。本研究通过对严重多发伤患者血清 HMGB1、suPAR、WBC、PCT 动态监测，研究其与脓毒症早期预测及预后的关系。运用受试者工作特征曲线（ROC）分析 HMGB1、suPAR、WBC、PCT 单独及联合检测诊断严重多发伤患者发生脓毒症的效能，旨在为临床诊治创伤患者提供诊断价值较高及预测预后的细胞因子。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 10 月至 2020 年 3 月安徽医科大学第二附属医院急诊外科收治 114 例严重多发伤患者（ISS ≥ 16），根据 2016 年美国重症医学会（SCCM）与欧洲重症医学会（ESICM）联合发布脓毒症 3.0 诊断标准 [8]。脓毒症：有临床感染，且伴器官功能衰竭，qSOFA ≥ 2 分；脓毒性休克：脓毒症患者充分液体复苏后，①需血管收缩药，以维持 MAP ≥ 65 mmHg; ②血清乳酸浓度 > 2 mmol/L。根据患者有无发生脓毒症，将患者分为 Sepsis 组和非 Sepsis 组，其中轻症组 Sepsis 组 71 例，非 Sepsis 组 43 例；并根据脓毒症患者有无出现脓毒性休克，将患者分为 Shock 组和非 Shock 组，其中 Shock 组 34 例，非 Shock 组 37 例（表 1 及表 2）。本研究经安徽医科大学第二附属医院伦理委员会批准（YX2020-087），所有纳入患者及其家属均签署知情同意书并愿意配合。

表 1 Sepsis 组和非 Sepsis 组患者的一般临床资料

一般资料	Sepsis 组	非 Sepsis 组	t/χ^2 值	P 值
年龄	54.65 ± 10.85	52.12 ± 10.57	-1.219	0.225
性别（男 / 女）	42/29	27/16	0.229	0.700
ISS	25.73 ± 11.27	20.16 ± 8.54	8.461	< 0.001
致伤因素				
交通伤	59	38		
坠落伤	8	3		
挤压伤	2	2		
其他	2	0	2.067	0.116

表 2 Shock 组和非 Shock 组患者的一般临床资料

一般资料	Shock 组	非 Shock 组	t/χ^2 值	P 值
年龄（岁）	59.34 ± 12.47	56.29 ± 9.84	-1.476	0.153
性别（男 / 女）	23/13	19/16	0.677	0.411
ISS	28.51 ± 13.74	22.19 ± 11.35	10.108	< 0.001

1.2 入选及排除标准

（1）入选标准：①伤前健康，无恶性肿瘤、高血压、糖尿病等基础疾病；②损伤严重度评分 ISS ≥ 16 分的严重创伤患者；③由单一因素造成的两个以上解剖部位的损伤；④住院时间 > 7 d；⑤年龄 ≥ 18 岁；⑥伤后入院时间 <12 h。（2）排除标准：①有血液或免疫系统疾病，长期口服药物的有基础疾病的患者；②住院时间小于 7 d；③怀孕或哺乳期妇女、儿童等。

1.3 研究方法

所有患者入院后第 1、3、5 天采取静脉血约 5 mL, 发生脓毒症的患者于初次出现脓毒症当日再次采血 , 血液样本经 4 000 r/min 离心 7 min 分离出血清，将血清置于 EP 管中，-80℃冰箱统一保存，检测 HMGB-1、suPAR、WBC、PCT 等指标。HMGB-1 酶联免疫分析试剂购自德国 IBL 公司，进行酶联免疫分析，严格按照说明书进行操作；使用双抗体夹心酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测血清 (suPA R) 水平，试剂盒购自杭州江莱生物研究所，操作流程依说明

书进行。采用罗氏 E601 电化学发光分析仪检测血清 PCT 水平，使用罗氏配套试剂和标准品。全血中 WBC 由全自动血细胞分析仪 XFA6100 及配套试剂检测，由北京普朗医疗提供。

1.4　统计学方法

本研究所涉及的数据处理使用 SPSS 23.0 软件，计量资料用均数 ± 标准差（Mean ± SD）表示，两组间比较采用成组 t 检验，计数资料采用 χ^2 检验，多因素分析采用二分类 Logistic 回归法，诊断效果分析采用受试者工作特征曲线（ROC），以 P <0.05 为差异有统计学意义。

2　结果

严重多发伤后，Sepsis 组患者第 1、3、5 天的 HMGB1、SuPAR、WBC、PCT 水平均明显高于非 Sepsis 组，差异有统计学意义（P <0.05）。见表 3。

表 3　Sepsis 组和非 Sepsis 组各指标的动态检测结果

检测因子	入院时间	Sepsiss 组	非 Sepsiss 组	t 值	P 值
HMGB1(ng/mL)	1 d	10.72 ± 4.32	7.02 ± 3.06	-4.914	0.017
	3 d	20.97 ± 7.53	11.63 ± 3.77	-7.571	＜ 0.001
	5 d	22.09 ± 7.64	12.19 ± 3.99	-7.865	＜ 0.001
suPAR(ng/l)	1 d	7.07 ± 2.95	3.46 ± 1.66	-7.328	＜ 0.001
	3 d	6.96 ± 3.04	3.07 ± 1.49	-7.836	＜ 0.001
	5 d	9.12 ± 3.75	2.51 ± 1.27	-11.151	＜ 0.001
WBC(10^9/L)	1 d	16.30 ± 5.52	14.11 ± 4.29	-2.220	0.035
	3 d	15.64 ± 5.43	13.61 ± 5.08	-2.011	0.038
	5 d	14.71 ± 5.49	12.61 ± 3.86	-2.193	0.035
PCT(ng/mL)	1 d	6.61 ± 2.17	3.33 ± 1.23	-9.168	＜ 0.001
	3 d	6.21 ± 2.36	2.17 ± 0.97	-10.700	＜ 0.001
	5 d	7.57 ± 2.91	1.75 ± 0.71	-12.881	＜ 0.001

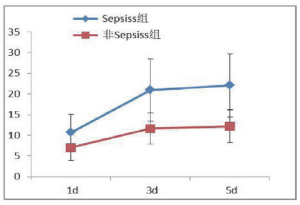

图 1　Sepsis 组和非 Sepsis 组 HMGB1 动态比较

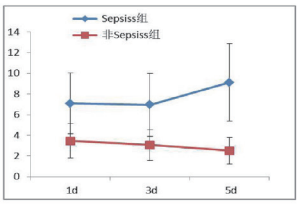

图 2　Sepsis 组和非 Sepsis 组 suPAR 动态比较

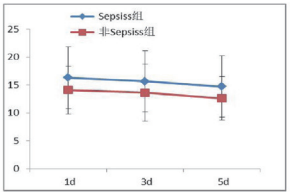

图 3　Sepsis 组和非 Sepsis 组 WBC 动态比较

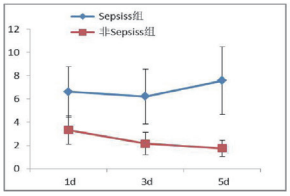

图 4　Sepsis 组和非 Sepsis 组 PCT 动态比较

表 4 中，取第 1 d Sepsis 组和非 Sepsis 组患者各指标进行统计分析，HMGB1、suPAR、WBC、PCT 各指标的截断点分别为 8.43 ng/mL、6.07 ng/L、17.53 × 10^9/L 、4.07 ng/mL，单独诊断的灵敏度分别为 69.01%、84.51%、43.66%、84.51%，特异度分别为 76.74%、83.72%、83.72%、88.37%；联合诊断 suPAR+WBC+PCT 的灵敏度为 88.37%，特异度为 95.35%，单指标以 PCT（AUC 0.902）诊断效能最佳，HMGB1+SuPAR+PCT（AUC 0.970）联合诊断效果更佳 (图 5)。

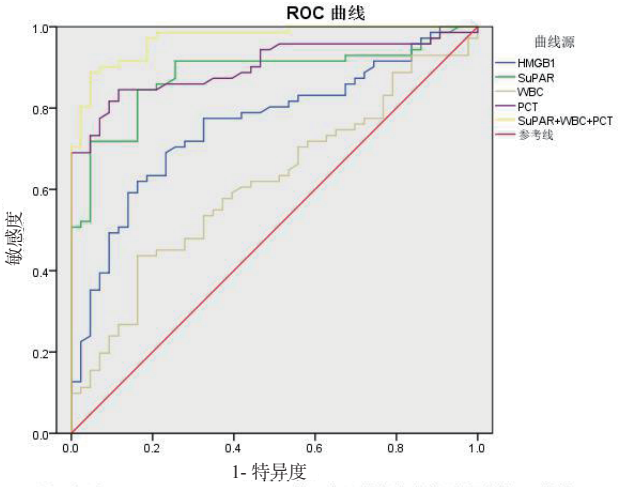

图 5　血清 HMGB1、suPAR、WBC、PCT 第 1d 水平诊断多发伤脓毒症的 ROC 曲线

表 4　各指标第 1 d 多发伤脓毒症诊断的危险因素分析

检测因子	Sensitivity(%)	Specificity(%)	Cut-off point	Youden index	*AUC*
HMGB1	69.01	76.74	8.43	0.4567	0.760
suPAR	84.51	83.72	6.07	0.6823	0.881
WBC	43.66	83.72	17.53	0.2738	0.613
PCT	84.51	88.37	4.07	0.7288	0.902
suPAR+WBC+PCT	88.37	95.35	—	0.8408	0.970

发生脓毒症的患者于初次出现脓毒症当日再次采血检测 HMGB-1、suPAR、WBC 及 PCT 等指标（表 5），发现 Shock 组各指标明显高于非 Shock 组，差异有统计学意义（P <0.05），见表 5。

表 5　Shock 组和非 Shock 组初次出现脓毒症当天各指标结果比较

检测因子	HMGB1 (ng/mL)	suPAR (ng/l)	WBC (10^9/L)	PCT (ng/mL)
Shock 组（34 人）	47.66 ± 11.52	15.02 ± 3.22	19.11 ± 4.69	11.02 ± 2.90
非 Shock 组（37 人）	33.54 ± 11.22	10.44 ± 3.12	15.06 ± 3.96	8.14 ± 2.67
t 值	-5.231	-6.066	-3.939	-4.357
P 值	＜ 0.01	＜ 0.01	＜ 0.01	＜ 0.01

HMGB1、suPAR、WBC、PCT 各指标截断点为 40.79 ng/mL、12.43 ng/L、16.65 × 10^9/L 、9.14 ng/mL，单独预测脓毒性休克的灵敏度分别为 73.53%、79.41%、70.59%、

79.41%，特异度分别为 75.68%、75.68%、72.97%、72.97%；HMGB1+SuPAR+PCT 联合预测脓毒症性休克的灵敏度为 94.12%，特异度为 83.78，单指标以 suPAR（AUC 0.848）预测效能最佳，HMGB1+SuPAR+PCT（AUC 0.930）联合预测效果较单指标更佳，见表 6，图 6,。

表 6 各指标对脓毒性休克预测的危险因素分析

检测因子	Sensitivity(%)	Specificity(%)	Cut-off point	Youden index	AUC
HMGB1	73.53	75.68	40.79	0.4921	0.803
suPAR	79.41	75.68	12.43	0.5509	0.848
WBC	70.59	72.97	16.65	0.4356	0.758
PCT	79.41	72.97	4.07	0.5238	0.800
HMGB1+SuPAR+PCT	94.12	83.78	—	0.7790	0.930

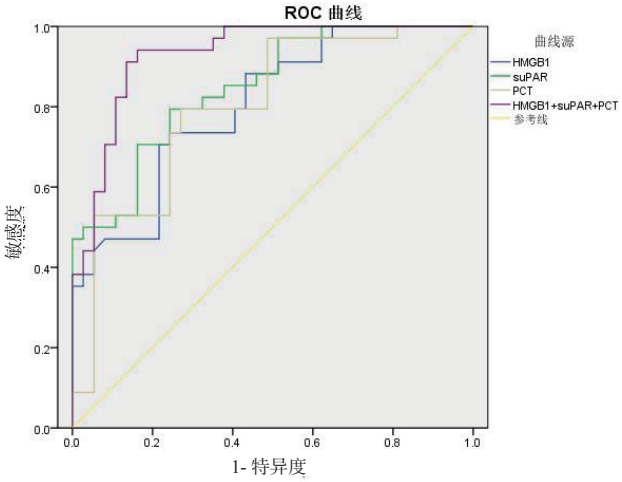

图 6 血清 HMGB1、suPAR、WBC、PCT 诊断殡毒性休克的 ROC 曲线

3 讨论

高迁移率组 box 1 (high mobility group box 1, HMGB1) 是一种核蛋白，在外源性和内源性炎症刺激下，由坏死细胞被动释放，巨噬细胞 / 单核细胞主动释放 [9]。并且其可促进巨噬细胞的迁移和炎性细胞因子的释放，这些功能与脓毒症的发生有关 [10]。与早期炎性因子如 TNF-α 相比，HMGB1 释放相对迟缓，被分泌至细胞外后可作为参与脓毒症病理生理的重要晚期炎性介质 [11,12]。有研究表明，HMGB1 水平的高低对脓毒症患者预后及病死率等有一定的指导作用 [13]。

suPAR 的前体是尿激酶型纤溶酶原激活物受体 (uPAR)，两者都是糖磷脂酰肌醇锚连蛋白家族，机体的炎症可使细胞表面的 uPAR 表达增高，经过磷脂酶或蛋白酶的水解，uPAR 从细胞表面脱落循环入血，成为 suPAR[14]。suPAR 是一种反映全身炎症反应和免疫激活的生物标志物，在疾病严重程度和不良预后中具有预测作用 [15]。它在链球菌肺炎、细菌感染、活动性结核等多种疾病中均可以升高，但在脓毒症中的升高最为明显 [16-17]。

当机体受到感染、组织损伤时 WBC 会迅速增加聚集，对入侵的病原体进行吞噬 [18]。其作为常规临床检查指标，对机体感染具有一定的指导作用，但是由于个体差异大，且 WBC 容易受精神、情绪、运动和周边环境等影响，其正常范围数值相对较宽，对于患者早期感染诊断有一定局限性 [19]。所以往往需要联合其他指标，才能对患者病情作出更准确的判断。

PCT 是降钙素前体，在机体非感染情况下由甲状腺产生，当机体出现严重全身感染时，肺、肝、肾、脑和胰腺等是 PCT 的主要来源 [20]。其在感染发生后 2 ~ 4 h 即可迅速升高 ,24 ~ 48 h 达到高峰 , 严重感染时可升高至正常值的 1 000 倍 , 且降钙素原的数值与感染严重程度呈正相关 ,, 是临床中最常应用的炎症指标之一 [21-22]。多项研究显示其较 CRP、IL-6 等标志物对脓毒症更具有诊断价值 [23-24], 且其血清水平与脓毒症患者的预后有关 [25]。

为排除相关治疗因素及对脓毒症患者及早的诊断，选取第 1 天数据进行统计分析发现，各指标对于患者早期诊断均有意义，单指标诊断中，以 PCT 诊断效能最高。联合检测可提高诊断效能，AUC 0.970，灵敏度 88.37%、特异度 95.35%。追踪脓毒症患者各指标至发生脓毒症当天，考虑继发感染导致，以发生脓毒症当天为截断点，对各指标水平统计分析，发现 Shock 组和非 Shock 组各指标差异有统计学意义，单指标以 suPAR 预测休克效能最高。联合检测可提高预后效能，AUC 0.930、灵敏度 94.12%、特异度 83.78%。患者从脓毒症至脓毒症休克的病情进展中，HMGB1、suPAR、PCT 是升高的，考虑炎症因子的升高进一步加重了机体的炎症反应，而 WBC 在脓毒性休克当日水平未见明显升高，考虑为机体免疫能力差，无法调动机体升高白细胞对抗感染。

WBC、PCT 为临床常用指标，HMGB1、suPAR 目前仍处于研究阶段，通过本研究发现，PCT 无论对于创伤患者的早期病情评估及预后均有较高的临床实用价值，但 WBC 价值较低，四个指标对严重多发伤患者脓毒症的早期诊断及预后均有一定价值，HMGB1、suPAR 作为近些年研究的热点因子，其在创伤患者的评估中有一定价值，但本研究为小样本回顾性研究，其具体效能价值有待更多的临床样本纳入研究。

HMGB1、suPAR、WBC、PCT 对严重多发伤患者的早期诊断及预后均有一定的评估价值，联合应用价值更高。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] 李军 , 李海山 , 季流 , 等 . 多发伤患者血浆内毒素与 AGI 分级的相关性研究 [J]. 中华灾害救援医学 , 2018, 6(11): 606-609. DOI:10.13919/j.issn.2095-6274.2018.11.002.

[2] Turgut K, Sarihan ME, Colak C, et al. Falls from height: a retrospective analysis[J]. World J Emerg Med, 2018, 9(1): 46-50. DOI:10.5847/wjem.j.1920-8642.2018.01.007.

[3] 杨松柳 , 金松根 , 孙国栋 , 等 . 影响重度创伤合并脓毒症患者预后的相关因素探讨 [J]. 现代中西医结合杂志 , 2018, 27(34): 3854-3856. DOI:10.3969/j.issn.1008-8849.2018.34.027.

[4] 张清 , 李春盛 . 急诊脓毒症严重程度各标记物的比较 [J]. 中华急诊医学杂志 , 2019, 17(2): 163-169. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2019.02.007.

[5] Cecconi M, Evans L, Levy M, et al. Sepsis and septic shock[J]. Lancet, 2018, 392(10141): 75-87. DOI:10.1016/s0140-6736(18)30696-2.

[6] Wu CW, Wu JY, Chen CK, et al. Does procalcitonin, C-reactive protein, or interleukin-6 test have a role in the diagnosis of severe infection in patients with febrile neutropenia? A systematic review and meta-analysis[J]. Support Care Cancer, 2015, 23(10): 2863-2872. DOI:10.1007/s00520-015-2650-8.

[7] Zambon M, Ceola M, Almeida-de-Castro R, et al. Implementation of the Surviving Sepsis Campaign guidelines for severe Sepsis and septic shock: we could go faster[J]. J Crit Care, 2008, 23(4): 455-460. DOI:10.1016/j.jcrc.2007.08.003.

[8] Townsend SR, Rivers E, Tefera L. Definitions for sepsis and septic shock[J]. JAMA, 2016, 316(4): 457. DOI:10.1001/jama.2016.6374.

[9] Wang HC, Ward MF, Fan XG, et al. Potential role of high mobility group box 1 in viral infectious diseases[J]. Viral Immunol, 2006, 19(1): 3-9. DOI:10.1089/vim.2006.19.3.

[10] Deng M, Tang Y, Li W, et al. The endotoxin delivery protein HMGB1 mediates caspase-11-dependent lethality in sepsis[J]. Immunity, 2018, 49(4): 740-753.e7. DOI:10.1016/j.immuni.2018.08.016.

[11] 黄立锋 , 姚凤华 , 董宁 , 等 . 高迁移率族蛋白 B1 对烫伤大鼠调节性 T 细胞表型及 T 细胞功能极化的影响 [J]. 解放军医学杂志 , 2011, 36: 17-20.

[12] 胥朵 , 李建英 , 王小众 , 等 . 脓毒症大鼠肠黏膜 IL-6/STAT3 信号通路对高迁移率族蛋白表达的调控作用 [J]. 中华急诊医学杂志 , 2018, 27(12): 1360-1364. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2018.12.009.

[13] Wang HL, Liu DQ. Baicalin inhibits high-mobility group box 1 release and improves survival in experimental sepsis[J]. Shock, 2014, 41(4): 324-330. DOI:10.1097/shk.0000000000000122.

[14] Drechsler C, Hayek SS, Wei CL, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor and outcomes in patients with diabetes on hemodialysis[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2017, 12(8): 1265-1273. DOI:10.2215/cjn.10881016.

[15] Alstrup M, Meyer J, Schultz M, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) as an added predictor to existing preoperative risk assessments[J]. World J Surg, 2019, 43(3): 780-790. DOI:10.1007/s00268-018-4841-1.

[16] Thunø M, Macho B, Eugen-Olsen J. suPAR: the molecular crystal ball[J]. Dis Markers, 2009, 27(3): 157-172. DOI:10.3233/dma-2009-0657.

[17] Zeng M, Chang M, Zheng H, et al. Clinical value of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor in the diagnosis, prognosis, and therapeutic guidance of Sepsis[J]. Am J Emerg Med, 2016, 34(3): 375-380. DOI:10.1016/j.ajem.2015.11.004.

[18] 谢树锋 , 戚应静 , 冯明涛 , 等 . 血清 PCT、CRP、WBC 在脓毒症患者病情及预后评估中的应用价值 [J]. 中国当代医药 , 2018, 25(26): 54-56. DOI:10.3969/j.issn.1674-4721.2018.26.014.

[19] 李佳 , 杜艳雪 , 刘晓婷 , 等 . 血清降钙素原对细菌性脓毒血症患者生存状况的预测研究 [J]. 中华医院感染学杂志 , 2015, 25(24): 5534-5536. DOI:10.11816/cn.ni.2015-151726.

[20] Jacobs JW, Lund PK, Potts JT Jr, et al. Procalcitonin is a glycoprotein[J]. J Biol Chem, 1981, 256(6): 2803-2807. DOI:10.1016/s0021-9258(19)69685-7.

[21] 张杰 , 章雄 , 刘琰 . 脓毒症生物标志物研究进展 [J]. 中华损伤与修复杂志 (电子版), 2020, 15(4): 316-321. DOI:10.3877/cma.j.issn.1673-9450.2020.04.017.

[22] Yin WP, Li JB, Zheng XF, et al. Effect of neutrophil CD64 for diagnosing sepsis in emergency department[J]. World J Emerg Med, 2020, 11(2): 79-86. DOI:10.5847/wjem.j.1920-8642.2020.02.003.

[23] Lin CT, Lu JJ, Chen YC, et al. Diagnostic value of serum procalcitonin, lactate, and high-sensitivity C-reactive protein for predicting bacteremia in adult patients in the emergency department[J]. PeerJ, 2017, 5: e4094. DOI:10.7717/peerj.4094.

[24] Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, et al. Procalcitonin as a diagnostic test for Sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis[J]. Crit Care Med, 2006, 34(7): 1996-2003. DOI:10.1097/01.ccm.0000226413.54364.36.

[25] Arora S, Singh P, Singh PM, et al. Procalcitonin levels in survivors and nonsurvivors of sepsis: systematic review and meta-analysis[J]. Shock Augusta Ga, 2015, 43(3): 212-221. DOI:10.1097/SHK.0000000000000305.

（收稿日期：2021-03-09）

（本文编辑：何小军）