

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.03.012

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20221027.1152.012.html\(2022-10-28\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20221027.1152.012.html(2022-10-28))

血清 TNF- α 、SAA 在脓毒症休克预后评估中的价值分析*

刘向龙¹, 陈剑明², 杨玲³, 郝翠英¹, 刘莎¹, 张质彬¹

(1. 河北省张家口市第一医院急救中心, 河北张家口 075041; 2. 首都医科大学附属北京中医院, 北京 100069; 3. 张家口市第二医院手术室, 河北张家口 075031)

[摘要] **目的** 研究血清淀粉样蛋白 A(SAA)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 在脓毒症休克患者预后评估中的价值。**方法** 选取 2020 年 5 月至 2021 年 5 月河北省张家口市第一医院收治的脓毒症休克患者 100 例纳入脓毒症休克组。根据患者 28 d 生存情况分为预后良好组(63 例)和预后不良组(37 例), 同期选取在该院接受治疗的脓毒症患者 86 例纳入脓毒症组, 健康体检者 100 例纳入对照组。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清中 SAA、TNF- α 水平。采用 Pearson 相关系数分析 SAA 与 TNF- α 的相关性。采用受试者工作特征(ROC)曲线评价血清中 TNF- α 、SAA 水平对脓毒症休克患者预后不良的预测价值。采用 logistic 回归分析脓毒症休克患者预后不良的危险因素。**结果** 脓毒症组血清中 TNF- α 、SAA 水平高于对照组, 脓毒症休克组血清中 TNF- α 、SAA 水平高于脓毒症组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。预后不良组急性生理学与慢性健康状况评分 II(APACHE II)评分、序贯器官衰竭估计(SOFA)评分、血清中 TNF- α 水平、SAA 水平高于预后良好组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Pearson 相关系数分析显示, 脓毒症休克患者血清中 SAA 与 TNF- α 水平呈正相关($r = 0.726, P < 0.05$)。ROC 曲线显示, 血清中 TNF- α 、SAA 水平预测脓毒症休克患者预后不良的曲线下面积(AUC)分别为 0.769、0.852, 两者联合预测的 AUC 为 0.900。logistic 回归分析显示, TNF- α 高水平、SAA 高水平是影响脓毒症休克患者预后的危险因素($P < 0.05$)。**结论** 血清 TNF- α 、SAA 水平在脓毒症休克预后不良患者中上调, 两者可预估脓毒症休克患者 28 d 预后情况。

[关键词] 脓毒症; 脓毒症休克; 淀粉样蛋白 A; 肿瘤坏死因子 α ; 预后

[中图分类号] R541 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)03-0374-05

The value of serum TNF- α and SAA in the prognosis evaluation of septic shock*

LIU Xianglong¹, CHEN Jianming², YANG Ling³, HAO Cuiying¹, LIU Sha¹, ZHANG Zhibin¹

(1. Emergency Center, Zhangjiakou First Hospital, Zhangjiakou, Hebei 075041, China; 2. Beijing Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100069, China; 3. Operating Room, the Second Hospital of Zhangjiakou, Zhangjiakou, Hebei 075031, China)

[Abstract] **Objective** To study the value of serum amyloid A (SAA) and tumor necrosis factor alpha (TNF- α) in the prognosis evaluation of patients with septic shock. **Methods** A total of 100 patients with septic shock admitted to Zhangjiakou First Hospital from May 2020 to May 2021 were enrolled into the septic shock group. Patients were divided into the good prognosis group (63 cases) and the poor prognosis group (37 cases) according to their 28-day survival. During the same period, 86 patients with sepsis who received treatment in this hospital were included in the sepsis group, and 100 healthy people in the control group. The levels of SAA and TNF- α in serum were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Pearson correlation coefficient was used to analyze the correlation between SAA and TNF- α . Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the predictive value of serum TNF- α and SAA levels for poor prognosis in patients with septic shock. Logistic regression analysis was used to analyze the risk factors for poor prognosis in patients with septic shock. **Results** The serum levels of TNF- α and SAA in the sepsis group were higher than those in the control group, and the serum levels of TNF- α and SAA in the septic shock group were higher than those in the sepsis group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The serum APACHE II

* 基金项目: 中国博士后面上基金项目(2019M650774)。 作者简介: 刘向龙(1983-), 副主任护师, 学士, 主要从事急危重症临床护理方面的研究。

score, Sequential Organ Failure Estimate (SOFA) score, TNF- α level and SAA level in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Pearson correlation coefficient analysis showed that SAA was positively correlated with TNF- α in patients with septic shock ($r = 0.726, P < 0.05$). The ROC curve showed that the areas under the curve (AUC) of serum TNF- α and SAA levels for predicting poor prognosis in patients with septic shock were 0.769 and 0.852, respectively, and the combined predicted AUC was 0.900. Logistic regression analysis showed that high levels of TNF- α and SAA were risk factors for poor prognosis in patients with septic shock ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum TNF- α and SAA levels are up-regulated in patients with poor prognosis in septic shock, and they can predict the 28-day prognosis of patients with septic shock.

[Key words] sepsis; septic shock; amyloid A; tumor necrosis factor alpha; prognosis

脓毒症是因感染引起机体反应失调,进而威胁生命的器官功能障碍。脓毒症休克是脓毒症合并严重细胞代谢紊乱^[1],它是脓毒症最严重的疾病程度,会导致患者的免疫功能紊乱,机体微循环出现严重障碍,血管调节功能失调,严重威胁患者健康^[2]。报道显示,脓毒症休克是引起危重患者晚期死亡的主要原因之一,平均致死率可达 40%^[3]。近年来,寻找简单、可靠的早期生物学指标,早期预估脓毒症休克预后成为临床研究热点。血清淀粉样蛋白 A(SAA)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)是临床上常用的炎症检测指标。SAA 可参与机体感染、炎症刺激时的调控过程,与脓毒症严重程度密切相关^[4]。王玉华等^[5]研究显示,SAA 在脓毒症休克中呈高表达,是脓毒症休克预后不良的危险因素。TNF- α 是促炎因子,可加重机体炎症。ZHUANG 等^[6]研究显示,SAA 可增强脓毒症心肌细胞中 TNF- α 表达上升。基于此,本研究探讨 TNF- α 、SAA 在脓毒症休克不同预后患者中的表达及其对脓毒症休克预后评估的价值,以早期预估脓毒症休克患者预后,为临床及时调整治疗方案提供帮助。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 5 月至 2021 年 5 月河北省张家口市第一医院收治的脓毒症休克患者 100 例纳入脓毒症休克组,其中男 59 例,女 41 例;年龄 50~85 岁,平均(62.85 \pm 8.27)岁。脓毒症休克组纳入标准:(1)符合《2012 国际严重脓毒症及脓毒性休克诊疗指南》中关于脓毒症休克的诊断标准^[7];(2)组织灌注出现不良反应;(3)患者配合本次随访试验。脓毒症休克组排除标准:(1)合并血液疾病、免疫系统疾病、高血压、糖尿病;(2)合并严重肝、肾功能障碍;(3)长期使用糖皮质激素、免疫抑制剂;(4)合并病毒感染。收集脓毒症休克组患者的一般资料,包括感染部位、入住重症监护室 24 h 内急性生理学与慢性健康状况评估 II (APACHE II)、序贯器官衰竭估计(SOFA)评分。同期选取河北省张家口市第一医院接受治疗的脓毒症患者 86 例纳入脓毒症组,其中男 52 例,女 34 例;年龄

45~80 岁,平均(63.08 \pm 11.34)岁。脓毒症组纳入标准:(1)符合《中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)》中关于脓毒症的诊断标准^[8];(2)住院时间 \geq 3 d。脓毒症组排除标准:同脓毒症休克组。同期选取河北省张家口市第一医院健康体检者 100 例纳入对照组,其中男 58 例,女 42 例;年龄 44~84 岁,平均(63.62 \pm 11.08)岁。脓毒症休克组、脓毒症组、对照组的年龄、性别比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经河北省张家口市第一医院伦理委员会批准同意。

根据脓毒症休克患者 28 d 生存情况,另将其分为预后良好组(63 例)和预后不良组(37 例)。预后良好标准:患者经治疗 28 d 后,炎症、组织灌注、血流动力学、器官功能有明显好转或恢复正常。预后不良标准:患者经治疗 28 d 后,上述指标未见好转或患者发生死亡。

1.2 方法

1.2.1 样品采集

脓毒症休克组、脓毒症组于住院第 2 天清晨空腹时采取静脉血 4~5 mL,对照组体检当天采取静脉血 4~5 mL,离心(3 500 r/min, 5 min),留上清液,冻存于-80 $^{\circ}$ C 冰箱中,待测。

1.2.2 检测血清中 SAA、TNF- α 水平

采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清中 SAA、TNF- α 水平。根据标准液吸光度结果与标准液浓度绘制标准曲线,得出方程。采用酶标仪在 450 nm 波长处测定 SAA、TNF- α 吸光度值,测定 3 次取平均值,根据方程,计算 SAA、TNF- α 水平。SAA ELISA 试剂盒购于美国 abcam 公司,货号 ab100635; TNF- α ELISA 试剂盒购于美国 abcam 公司,货号 ab181421。

1.3 统计学处理

采用统计学软件 SPSS 25.0 对数据进行分析。计数资料以频数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;采用 Pearson 相关系数分

析 SAA 与 TNF- α 的相关性。血清中 TNF- α 、SAA 水平及联合检测对脓毒症休克患者预后不良的预测价值采用受试者工作特征(ROC)曲线评价。将结果有统计学意义的因素纳入多因素 logistic 回归模型,以确定影响脓毒症休克患者预后的危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组、脓毒症组血清 TNF- α 、SAA 水平比较

脓毒症组血清中 TNF- α 、SAA 水平高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 对照组、脓毒症组血清中 TNF- α 、SAA 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	TNF- α ($\mu\text{g/L}$)	SAA(mg/L)
对照组	100	3.28 \pm 0.82	2.48 \pm 0.71
脓毒症组	86	84.62 \pm 14.65	122.68 \pm 19.64
<i>t</i>		55.446	61.182
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 脓毒症组和脓毒症休克组血清中 TNF- α 、SAA 水平比较

脓毒症休克组血清中 TNF- α 、SAA 水平高于脓毒症组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 脓毒症组和脓毒症休克组血清中 TNF- α 、SAA 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	TNF- α ($\mu\text{g/L}$)	SAA(mg/L)
脓毒症组	86	84.62 \pm 14.65	122.68 \pm 19.64
脓毒症休克组	100	126.18 \pm 22.37	228.74 \pm 34.62
<i>t</i>		14.724	25.138
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.3 预后良好组和预后不良组患者一般资料分析

预后良好组和预后不良组年龄、性别、感染部位比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。预后不良组 APACHE II、SOFA 评分高于预后良好组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 3 预后良好组和预后不良组患者一般资料比较

项目	预后良好组(<i>n</i> =63)	预后不良组(<i>n</i> =37)	χ^2/t	<i>P</i>
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	62.27 \pm 8.38	63.15 \pm 8.05	0.514	0.608
男/女(<i>n/n</i>)	38/25	21/16	0.122	0.727
感染部位(<i>n</i>)			0.167	0.997
肺部感染	23	14		
胆系感染	16	9		
泌尿系感染	9	6		
重症胰腺炎	10	5		
其他	5	3		
APACHE II 评分($\bar{x} \pm s$,分)	12.03 \pm 2.88	22.06 \pm 3.61	15.287	<0.001
SOFA 评分($\bar{x} \pm s$,分)	4.02 \pm 0.97	9.88 \pm 1.86	20.711	<0.001

2.4 预后良好组和预后不良组血清中 TNF- α 、SAA 水平

预后不良组血清中 TNF- α 、SAA 水平高于预后良好组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

表 4 预后良好组和预后不良组血清中 TNF- α 、SAA 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	TNF- α ($\mu\text{g/L}$)	SAA(mg/L)
预后良好组	63	119.67 \pm 18.89	184.49 \pm 32.94
预后不良组	37	186.37 \pm 31.26	258.82 \pm 45.56
<i>t</i>		13.318	9.428
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.5 分析脓毒症休克患者 SAA 与 TNF- α 的相关性

Pearson 相关系数分析显示,血清中 SAA 与 TNF- α 水平呈正相关($r=0.726$, $P < 0.05$),见图 1。

2.6 血清中 TNF- α 、SAA 及联合水平对脓毒症休克患者预后不良的预测价值

ROC 曲线显示,血清中 TNF- α 水平预测脓毒症休克患者预后不良的曲线下面积(AUC)为 0.769 [95%置信区间(95%CI)=0.670~0.867],截断值为 142.64 $\mu\text{g/L}$,其敏感度、特异度分别为 67.60%、82.30%;血清中 SAA 水平预测脓毒症休克患者预后不良的 AUC 为 0.852(95%CI=0.771~0.932),截断值为 216.88 mg/L,其敏感度、特异度分别为 78.40%、80.60%;两者联合预测脓毒症休克患者预后不良的 AUC 为 0.900(95%CI=0.836~0.963),其敏感度、特异度分别为 78.40%、85.50%。见图 2。

2.7 血清 SAA、TNF- α 水平与脓毒症休克患者预后不良关系分析

以脓毒症休克患者是否发生预后不良为因变量,以入院时 APACHE II 评分、SOFA 评分、TNF- α 水

平、SAA 水平为自变量进行二元 logistic 回归分析,结果显示,血清中 TNF- α 、SAA 水平升高是影响脓毒

症休克患者预后的危险因素($P < 0.05$),见表 5。

表 5 影响脓毒症休克患者预后不良的多因素分析

项目	B	SE	Wald	P	OR	95%CI
入院时 APACHE II 评分	0.083	0.222	0.141	0.707	1.087	0.703~1.679
SOFA 评分	0.187	0.208	0.810	0.368	1.206	0.802~1.813
TNF- α	0.695	0.211	10.854	0.001	2.004	1.325~3.030
SAA	0.762	0.216	12.437	<0.001	2.142	1.403~3.271

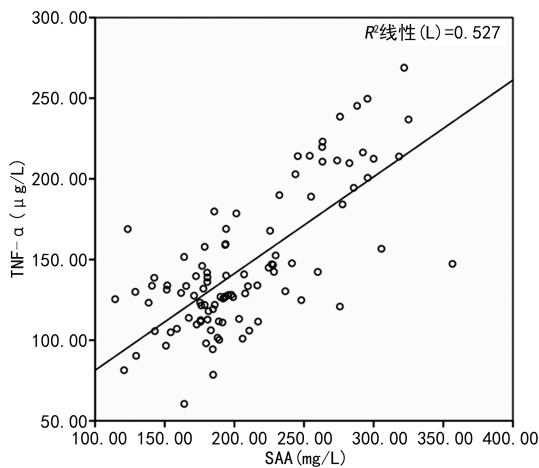


图 1 脓毒症休克预后不良患者 SAA 与 TNF- α 的相关性

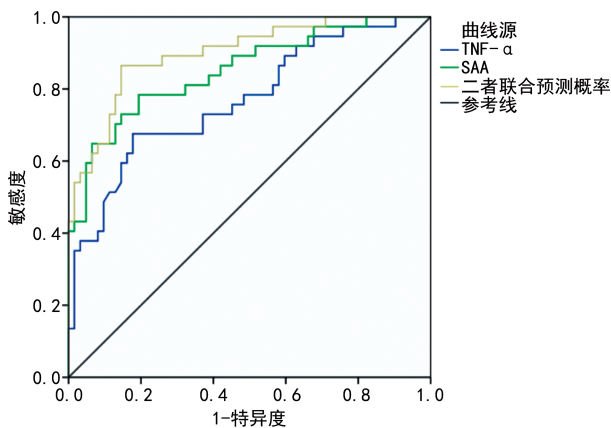


图 2 血清中 TNF- α 、SAA 及联合水平对脓毒症休克患者预后不良 ROC 曲线

3 讨论

脓毒症休克以低氧血症、全身性炎症及多器官功能障碍为主要特点,由各种感染引起急性循环衰竭、组织器官灌注不足,进而造成细胞代谢紊乱^[9-10]。脓毒症休克因其发病率高,致死率高,已经成为医院重症监护室患者病死的重要原因。因此,寻找可预估患者预后的生物指标对降低致死率具有重要意义。本研究发现,脓毒症休克组血清中 TNF- α 、SAA 水平明显高于脓毒症组、对照组,表明 TNF- α 、SAA 可能参与脓毒症休克的发生。

SAA 是存在于血液中的急性时相反应蛋白,参与

免疫应答、炎症防御和脂质代谢过程^[11]。肝细胞、巨噬细胞等受到感染产生的炎症细胞因子刺激时,会产生 SAA,SAA 可与机体高密度脂蛋白(HDL)结合,发挥促炎作用^[12]。据报道,健康人体内 SAA 水平较低,当机体受到病毒或细胞感染后,体内 TNF- α 、白细胞介素-6 等促炎因子会诱导分泌 SAA,使得 SAA 水平在 3~6 h 内迅速上升^[13]。SAA 长时间保持高水平可诱发淀粉样变并沉积内脏器官,造成机体发生严重的慢性炎症性疾病并发症^[14]。SAA 可通过多种信号通路参与机体炎症反应过程,从而参与各种感染性疾病的病情进程。FACCI 等^[15]研究显示,SAA 是 Toll 样受体 4(TLR4)和 TLR2 的内源性配体,SAA 可通过结合 TLR 参与免疫调节。本研究结果显示,预后不良组血清中 SAA 水平明显高于预后良好组,血清中 SAA 水平预测脓毒症休克预后不良的 AUC 为 0.852,其敏感度、特异度分别为 78.40%、80.60%,提示 SAA 可能影响脓毒症休克患者预后,且 SAA 有助于预估脓毒症休克预后不良。

TNF- α 是多功能细胞因子。当炎症发生时,TNF- α 可通过促进基质金属蛋白酶表达增加,从而促进纤维细胞增生,促进炎症反应发生^[16]。黄尚书等^[17]研究显示,TNF- α 在急性胰腺炎中可通过激活各种炎性细胞而产生各种炎性介质,诱导细胞坏死或自溶,最终引起组织出血坏死。有研究显示,在脓毒症早期,TNF- α 可作用于巨噬细胞、嗜中性粒细胞等,诱导炎性细胞聚集和外渗,还会增加血管通透性,导致机体发生肺水肿和出血^[18]。本研究显示,预后不良组血清中 TNF- α 水平明显高于预后良好组,血清中 TNF- α 水平预测脓毒症休克预后不良的 AUC 为 0.769,其敏感度、特异度分别为 67.60%、82.30%,提示血清 TNF- α 可能参与脓毒症休克患者预后不良发生,且血清 TNF- α 有助于临床上预估脓毒症休克预后不良。本研究,血清中 SAA 与 TNF- α 水平呈正相关,ROC 曲线显示,TNF- α 联合 SAA 预测脓毒症休克患者预后不良的 AUC 为 0.900,其敏感度、特异度分别为 78.40%、85.50%,其中两者联合诊断的 AUC 值高于 TNF- α 单独诊断的 AUC,提示血清中 SAA

联合 TNF- α 可预估脓毒症休克预后不良。logistic 回归分析显示,血清中 TNF- α 、SAA 水平升高是影响脓毒症休克患者预后的危险因素,提示脓毒症休克患者入院时应监测血清 TNF- α 、SAA 水平,以预估患者预后,及早改进治疗方案,降低脓毒症休克患者的死亡风险。

综上所述,血清中 TNF- α 、SAA 在脓毒症休克预后不良患者中呈高表达,两者联合对脓毒症休克预后较好的预测价值。本研究为临床上预估脓毒症休克患者短期预后提供帮助,但是本研究尚未探讨 TNF- α 、SAA 如何参与脓毒症休克患者预后不良进程,后续还需做进一步研究。

参考文献

- [1] 张琼,梁哲,苑艺,等. 血清淀粉样蛋白 A 结合 qSOFA 评分对脓毒性休克的预测价值研究[J]. 临床急诊杂志,2019,20(12):971-975.
- [2] 王世伟,朱长清. 脓毒症诊治中微循环检测的应用进展[J]. 临床急诊杂志,2019,20(8):599-602.
- [3] VINCENT J L, JONES G, DAVID S, et al. Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: a systematic review and meta-analysis[J]. Crit Care, 2019, 23(1): 196-207.
- [4] YU M H, CHEN M H, HAN F, et al. Prognostic value of the biomarkers serum amyloid A and nitric oxide in patients with sepsis[J]. Int Immunopharmacol, 2018, 62(1): 287-292.
- [5] 王玉华,张国秀,胡莹莹,等. 血浆淀粉样蛋白 A 和硫化氢水平对脓毒症休克病人诊断及预后价值[J]. 安徽医药,2020,24(6):1101-1105.
- [6] ZHUANG Y T, XU D Y, WANG G Y, et al. IL-6 induced lncRNA MALAT1 enhances TNF- α expression in LPS-induced septic cardiomyocytes via activation of SAA3[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(2): 302-309.
- [7] 高戈,冯喆,常志刚,等. 2012 国际严重脓毒症及脓毒性休克诊疗指南[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(8): 501-505.
- [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] 李晗,田李均,韩旭东. 脓毒症体内外模型研究进展[J]. 中国感染与化疗杂志,2020,20(1):102-106.
- [10] DUGAR S, CHOUDHARY C, DUGGAL A. Sepsis and septic shock: guideline-based management [J]. Cleve Clin J Med, 2020, 87(1): 53-64.
- [11] 崔晓萌,陈慧勇,丁振奇,等. 血清淀粉样蛋白 A (SAA)升高的大动脉炎(TA)患者免疫炎症状态[J]. 复旦学报,2018,45(6):793-798.
- [12] 曹琳,宋晓文,任金来,等. 血清淀粉样蛋白 A 的研究进展[J]. 安徽医药,2019,23(2):221-224.
- [13] 杜莉华,李慧敏. 未足月胎膜早破患者血清 SAA、TREM-1 及 TNF- α 的变化及其意义[J]. 中国医师杂志,2021,23(4):604-606.
- [14] 戴晓勇,陈永珍,华玮,等. 血清淀粉样蛋白 A、C 反应蛋白和降钙素原在脓毒性休克中的应用价值与相关性分析[J]. 现代检验医学杂志,2019, 34(1): 47-50.
- [15] FACCI L, BARBIERATO M, ZUSSO M, et al. Serum amyloid A primes microglia for ATP-dependent interleukin-1 β release[J]. J Neuroinflamm, 2018, 15(1): 164-175.
- [16] LEI S, CHEN G, DENG L, et al. Upregulation of miR-27b facilitates apoptosis of TNF- α -stimulated fibroblast-like synoviocytes [J]. Yonsei Med J, 2019, 60(6): 585-591.
- [17] 黄尚书,罗莉芸,陈梅. 急性胰腺炎早期血清 SAA、TNF- α 的变化与新分类关系的研究[J]. 中国医药科学,2018,8(19):201-204.
- [18] 赵乙汜,张苜,余应喜. 血清白细胞介素联合监测在脓毒症严重程度及预后评估中的作用研究[J]. 重庆医科大学学报,2020,45(8):1198-1203.

(收稿日期:2021-10-28 修回日期:2022-10-09)