

引用本文:包志远,李从圣,杨静,等.血清抑瘤素 M 联合组蛋白 H4 在脓毒症诊断及预后评估中的意义[J].安徽医药, 2024, 28(5): 949-952. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2024.05.021.

◇临床医学◇



血清抑瘤素 M 联合组蛋白 H4 在脓毒症诊断及预后评估中的意义

包志远,李从圣,杨静,胡承志,丁斌,聂开政,倪嫫

作者单位:合肥市第一人民医院急诊科,安徽 合肥 230001

通信作者:李从圣,男,主任医师,硕士生导师,研究方向为心脏急重症及脓毒症,Email:lcs2008@yeah.net

基金项目:安徽省医学会急诊分会临床研究项目(Ky2021008);合肥市卫健委应用医学重点项目(合卫科教(2019)172号)

摘要 目的 探讨血清抑瘤素 M(OSM)联合组蛋白 H4 在脓毒症诊断及预后评估中的意义。**方法** 选择 2020 年 9 月至 2021 年 8 月合肥市第一人民医院 41 例脓毒症病人为研究对象,使用酶联免疫吸附(ELISA)法测定脓毒症病人血清中抑瘤素 M 及组蛋白 H4 水平,选取年龄、性别相似的健康者 40 例为健康对照组;依据脓毒症病人 28 d 预后分为生存组和死亡组,使用统计软件分析临床资料,比较两组血清抑瘤素 M 及组蛋白 H4 的差异。**结果** 脓毒症组、脓毒性休克组病人血清 OSM[55.49 (41.96, 63.09) ng/L、108.03 (58.22, 86.44) ng/L 比 40.85 (27.92, 51.26) ng/L] 及 H4[29.93 (25.09, 31.74) μ g/L、34.81 (28.03, 36.16) μ g/L 比 25.85 (22.50, 28.23) μ g/L] 水平均高于健康对照组($P<0.05$)。与脓毒症组相比,脓毒性休克组中血清 OSM 及 H4 水平更高($P<0.05$);ROC 曲线分析,H4、OSM 及二者联合对脓毒症的诊断的 AUC 为 0.79、0.76、0.83,两者联合效能高于两者单独检测;与存活组相比,死亡组病人血清 OSM[108.98 (53.59, 103.32) ng/L 比 52.01 (42.26, 62.05) ng/L] 和 H4[36.94 (29.96, 40.58) μ g/L 比 27.45 (25.37, 28.59) μ g/L] 水平更高($P<0.05$)。OSM、H4 及联合分别绘制 ROC 曲线计算 AUC 分别为 0.76 (0.61, 0.92)、0.82 (0.69, 0.95) 和 0.89 (0.79, 0.99)。**结论** 抑瘤素 M 和组蛋白 H4 能用于对脓毒症早期诊断和预后评估,两者联合对脓毒症病人诊断效能及近期预后评估的能力有所提升。

关键词 脓毒症; 抑瘤素 M; 组蛋白 H4; 预后

Significance of serum oncostatin M combined with histone H4 in the diagnosis and prognostic evaluation of sepsis

BAO Zhiyuan, LI Congsheng, YANG Jing, HU Chengzhi, DING Bin, NIE Kaizheng, NI Hua

Author Affiliation: Emergency Department, The First People's Hospital of Hefei, Hefei, Anhui 230001, China

Abstract Objective To explore the significance of serum oncostatin M(OSM) combined with serum histone H4 in the diagnosis and prognostic evaluation of sepsis. **Methods** Forty-one patients with sepsis treated in The First People's Hospital of Hefei from September 2020 to August 2021 were selected as the study subjects. The serum levels of OSM and histone H4 in sepsis patients were measured by ELISA. Forty healthy people with corresponding age and sex were selected as the control group. The patients were assigned into survival group and death group according to the 28-day prognosis. The clinical data were analyzed with statistical software, and the differences in OSM and histone H4 were compared between the two groups. **Results** The levels of serum OSM [55.49 (41.96, 63.09) ng/L, 108.03 (58.22, 86.44) ng/L vs. 40.85 (27.92, 51.26) ng/L] and H4 [29.93 (25.09, 31.74) μ g/L, 34.81 (28.03, 36.16) μ g/L vs. 25.85 (22.50, 28.23) μ g/L] in sepsis group and septic shock group were higher than those in control group ($P<0.05$). Compared with sepsis group, the levels of serum OSM and H4 in septic shock group were higher ($P<0.05$); ROC curve analysis results showed that the AUCs of H4, OSM and their combination in the diagnosis of sepsis were 0.79, 0.76, and 0.83, respectively, and their combined efficacy was higher than that of both alone. Compared with the survival group, the patients in the death group had higher serum OSM [108.98 (53.59, 103.32) ng/L vs. 52.01 (42.26, 62.05) ng/L] and H4 levels [36.94 (29.96, 40.58) μ g/L vs. 27.45 (25.37, 28.59) μ g/L] ($P<0.05$). The AUC values of OSM, H4 and the combination respectively were 0.76 (0.61, 0.92), 0.82 (0.69, 0.95) and 0.89 (0.79, 0.99). **Conclusion** Oncostatin M and histone H4 can be used for the early diagnosis and prognostic evaluation of sepsis, and the combination of them can improve the diagnostic efficacy and short-term prognostic evaluation of sepsis patients.

Keywords Sepsis; Oncostatin M; Histone H4; Prognosis

脓毒症是由宿主对感染反应失调而引起的危及生命的器官功能障碍^[1]。美国一项研究表明,每

年有近 200 万例脓毒症新发病例,其中近两成病人会随后在医院死亡^[2]。脓毒症激活宿主的免疫反

应,引起炎症风暴和异常免疫反应。炎症风暴进一步诱导细胞功能障碍和细胞凋亡,导致器官功能障碍或病人死亡^[3]。脓毒症的早期诊断及治疗十分重要,有研究表明随着脓毒症治疗时间每推迟 1 h 其病死率都会明显增高^[4]。抑瘤素 M (oncostatin M, OSM) 是白细胞介素 (IL)-6 细胞因子家族的成员,也是炎症反应的重要生物标志物,参与脓毒症的发生发展^[5-6],我们的前期研究表明,OSM 可以作为脓毒症的一种生物标志物,并在脓毒症的诊断及预后评估中提供相应的价值^[7]。胞外组蛋白 H4 是真核生物中一类高度保守的带正电荷核蛋白,是一种新型的炎症反应生物标志物^[8],研究发现血浆组蛋白 H4 浓度与脓毒症病人严重程度相关,可作为判断脓毒症预后的指标^[9-10];最新研究表明血浆组蛋白 H4 水平对脓毒症心肌病的发生具有一定的预测价值^[11]。本研究旨在探讨血清抑瘤素 M 联合胞外组蛋白 H4 诊断脓毒症的价值及在预后中的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 前瞻性选择 2020 年 9 月至 2021 年 8 月合肥市第一人民医院新发脓毒症病人中选择符合以下条件病人 41 例。纳入标准:(1)符合 2016 年制定的脓毒症 3.0 诊断标准;(2)病人或其近亲属知情同意,签署知情同意书。排除标准:(1)非自愿参加者;(2)年龄过小者(小于 18 岁)及孕产妇;(3)入院资料不完整;(4)合并恶性肿瘤、血液系统及免疫缺陷疾病者;(5)入院前使用抗生素及严重心、肝、肾疾病病人及使用抗凝剂或激素的病人。纳入病人根据研究需要分为脓毒症组及脓毒性休克组;脓毒性休克组标准:脓毒症病人中进行充分液体复苏后仍须使用血管升压药维持血压 ≥ 65 mmHg 或血乳酸 > 2 mmol/L 的病人。选取同期年龄、性别相似的体检中心健康者 40 例组成健康对照组。本研究由合肥市第一人民医院伦理委员会审批通过[伦研批第 2019(21)号]。

收集病人的临床资料,包括年龄,性别,白细胞,降钙素原(PCT),C 反应蛋白,IL-6 等相关信息,计算病人急性生理和慢性健康状况评分 II (APACHE II) 及序贯器官衰竭评分(SOFA),根据病

2.3 脓毒症预后效能分析 在死亡组与存活组中,PCT、IL-6、OSM、SOFA 评分、APACHE II 评分死亡组均高于存活组,差异有统计学意义($P < 0.05$),年龄、性别差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.4 血清 OSM 及组蛋白 H4 对脓毒症预后 ROC 曲线分析 以血清 OSM 和 H4 两种指标及联合指标分别绘制 ROC 曲线发现:当 OSM 的截断值为 65.55 ng/L 时,其 AUC 为 0.76(0.61, 0.92),脓毒症病人预后的

人 28 d 的不同转归分为生存组和死亡组。

1.2 血清 OSM 及 H4 检测 病人入院后 24 h 内采集外周静脉血,EDTA 抗凝,3 000 r/min 离心 5 min,取上层血清,-80 °C 冰箱内保存,避免反复冻融。采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定病人血清中 OSM 及 H4 水平,试剂盒均由江苏晶美生物科技有限公司提供,使用严格按照说明书执行。

1.3 统计学方法 统计分析使用 SPSS 21.0 软件进行。计量资料行正态性检验,正态分布的定量资料以用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验;非正态分布的定量资料以中位数(第 25、第 75 百分位数),即 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组比较采用 Mann-Whitney U 检验,多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验,两两比较采用 Nemenyi 检验。计数资料采用例(%)进行统计描述,数据分析采用 χ^2 检验。绘制 ROC 曲线,评估 OSM 及 H4 对脓毒症的诊断及各因素对脓毒症预后的判断价值,使用 MedCalc 20.0 软件采用 Delong 检验进行 ROC 下 AUC 比较;采用约登指数找出 OSM 及 H4 对脓毒症 28 d 病死率的最佳预测阈值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料对比 健康对照组与脓毒症组、脓毒性休克组在年龄、性别构成比方面差异无统计学意义($P > 0.05$),脓毒症组、脓毒性休克组血清 OSM 及 H4 水平均高于健康对照组,差异有统计学意义($Z = -2.82, -2.30, P < 0.05; -4.42, -4.40, P < 0.05$)。脓毒症组与脓毒性休克组血清 OSM 及 H4 之间差异有统计学意义($Z = -2.56, -2.30, P < 0.05$)。见表 1。

2.2 血清 OSM 及组蛋白 H4 对脓毒症诊断 ROC 曲线分析 按照绘制的 ROC 曲线,利用 AUC 大小比较血清中两种指标对脓毒症组和非脓毒症组的诊断价值,结果发现 OSM 和 H4 的曲线下面积分别为 0.78、0.76,灵敏度分别为 63.4%、87.8%,特异度分别为 80.5%、61.0%。两种指标联合曲线下面积为 0.83,灵敏度为 80.5%,特异度为 73.2%。表明两种指标联合时对脓毒症病人的诊断价值有所提高。

灵敏度为 66.7%,特异度为 95.0%;当 H4 的截断值为 28.97 $\mu\text{g/L}$ 时,其 AUC 为 0.82(0.69, 0.95),灵敏度为 81%,特异度为 80%。两种指标联合 AUC 为 0.89(0.79, 0.99),灵敏度为 71.4%,特异度为 95%。使用 Delong 检验,对三者 AUC 进行两两比较,均差异无统计学意义(OSM 与 H4 比较 $Z = 0.57, P = 0.569$,OSM 与联合对比 $Z = 1.74, P = 0.081$,H4 与联合对比 $Z = 1.45, P = 0.146$)。

表 1 健康对照组与脓毒症组、脓毒性休克组一般资料比较

组别	例数	年龄[岁, $M(P_{25}, P_{75})$]	性别(男)/%	OSM/[ng/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	H4/[μ g/L, $M(P_{25}, P_{75})$]
健康对照组	40	71.1(65.0, 79.0)	58.5	40.85(27.92, 51.26)	25.85(22.50, 28.23)
脓毒症组	21	72.1(62.0, 81.0)	61.9	55.49(41.96, 63.09) ^①	29.93(25.09, 31.74) ^①
脓毒症休克组	20	75.4(66.8, 86.8)	50.0	108.03(58.22, 86.44) ^{①②}	34.81(28.03, 36.16) ^{①②}
$Z(\chi^2)$ 值		4.11	(1.76)	23.70	19.66
P 值		0.128	0.185	<0.001	<0.001

注: OSM 为抑瘤素 M。

①与健康对照组相比, $P<0.05$ 。②与脓毒症组相比, $P<0.05$ 。

3 讨论

脓毒症作为全球病死率较高的一种疾病, 得到医学界的普遍关注, 针对其发病机制进行了多种研究。目前, 针对脓毒症的早期诊断提出过多种标志物, 如: PCT、IL-6、CRP、CD64 等, 但这些生物标志物存在或多或少的缺陷, 因此寻找更加灵敏的生物标志物一直是脓毒症研究的热门课题。OSM 作为 IL-6 细胞因子家族的一员^[12], 可在多种炎症性疾病中发挥重要作用。研究显示 OSM 是上皮细胞的一个重要信号, 作为趋化因子诱导或介导中性粒细胞重新聚集, 最终导致严重炎症的发生; 同时它还与血管通透性增加有关, 可能导致内皮屏障损伤; 并且在严重感染期间, OSM 还可促进成纤维细胞的激活导致多器官功能障碍^[13]。研究表明抑瘤素 M 可调节促炎细胞因子, 在脓毒症的炎症信号传导中发挥重要作用^[6]。本研究显示 OSM 水平在脓毒症休克、脓毒症病人及健康对照组差异有统计学意义 ($P<0.05$), 表明 OSM 作为一种炎症介质参与炎症的发生发展, 可能与增加病人血管通透性, 促进炎症介质聚集有关, 随着疾病严重程度的加重, OSM 表达更加活跃, 参与组织损伤加重炎症反应; ROC 曲线表明 OSM 对脓毒症的诊断具有一定价值。OSM 在死亡组及存活组中分别为 108.98(53.59, 103.32) ng/L 和 52.01(42.26, 62.05) ng/L, 两者差异有统计学意义。相关研究^[14]表明, OSM 参与炎症的发生发展, 当 OSM 浓度升高时可以加重机体的组织损伤, OSM 浓度的增高往往提示预后不良。我们的研究也证

明这一点。通过绘制 ROC 曲线计算 AUC 值为 0.76 (0.61, 0.92), 提示 OSM 对脓毒症预后具有预测价值, 我们的前期研究也表明这一点^[7]。组蛋白是一种核内结构蛋白, 血液中含量极低, 当细胞凋亡时, 染色质降解, 核内组蛋白释放, 因此称为细胞外组蛋白^[15-16]。生理状态下, 细胞外组蛋白可被机体水解、吞噬, 只有炎症状态下, 大量细胞外组蛋白进入血液, 超过机体分解能力, 血液中的浓度才会显著上升^[17-19]。有研究证实, 脓毒症病人发生凝血功能异常, 与胞外组蛋白相关, 且在所有组蛋白亚型中组蛋白 H4 的亚型作用最强^[20-21]。本研究发现脓毒症与脓毒性休克病人 H4 水平较健康对照组明显升高 [29.93(25.09, 31.74) μ g/L、34.81(28.03, 36.16) μ g/L 和 25.85(22.50, 28.23) μ g/L], 差异有统计学意义 ($P<0.05$), Lu 等^[10]的研究发现 H4 水平的升高往往提示预后不良。本研究也表明随着严重程度的增加, H4 的浓度也在增高, 这可能与炎症时发生细胞凋亡有关, 当疾病加重时, 细胞凋亡增加, H4 浓度随之增高。通过 ROC 曲线计算 AUC 为 0.76, 表明 H4 水平对于脓毒症的诊断具有一定的意义。同时比较脓毒症病人死亡组与存活组 H4 水平发现, 死亡组病人的 H4 水平均明显高于存活组病人 [36.94(29.96, 40.58) μ g/L 和 27.45(25.37, 28.59) μ g/L], 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。通过 ROC 曲线计算 AUC 为 0.82(0.69, 0.95), 表明 H4 对脓毒症病人的预后具有提示作用。这可能与 H4 反应机体体内感染程度有关, 重症病人体内 H4 浓度增高, 且高浓度 H4

表 2 脓毒症死亡组和存活组一般资料比较

指标	存活组($n=20$)	死亡组($n=21$)	$Z(\chi^2)$ 值	P 值
年龄[岁, $M(P_{25}, P_{75})$]	71.2(64.3, 81.0)	76.1(68.5, 86.5)	-1.38	0.166
性别(男)/%	52.4	60.0	(0.02)	0.890
PCT/[ng/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	11.30(1.39, 12.19)	25.95(9.2, 26.10)	-2.71	0.007
IL-6/[μ g/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	226.58(101.48, 299.18)	1 514.92(365.35, 2 142.75)	-4.36	<0.001
APACHE II/[分, $M(P_{25}, P_{75})$]	17.80(13.00, 23.25)	23.95(18.50, 31.50)	-2.64	0.008
SOFA/[分, $M(P_{25}, P_{75})$]	5.65(3.25, 8.00)	11.57(8.50, 14.5)	-3.64	<0.001
OSM/[ng/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	52.01(42.26, 62.05)	108.98(53.59, 103.32)	-2.90	0.004
H4/[μ g/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	27.45(25.37, 28.59)	36.94(29.96, 40.58)	-3.55	<0.001

注: PCT 为降钙素原, IL-6 为白细胞介素 6, APACHE II 为急性生理和慢性健康状况评分 II, SOFA 为序贯器官衰竭评分, OSM 为抑瘤素 M。

同时影响病人的凝血功能,共同加重机体损伤。本研究也表明,H4浓度增高提示预后不良,与既往的研究相符合。

脓毒症中不同的生物标志物具有不同的作用,单一生物标志因其作用机制的特点往往只能显示某一方面的原因,两个或两个以上生物标志物的联合往往能从不同方向反应相关疾病发生时生理状态的改变,对疾病的诊断或预后等方面有更大的价值。目前国内关于OSM联合H4在脓毒症诊断及预后评估中作用的研究较少,通过绘制ROC曲线表明,两者联合后不管在脓毒症的诊断还是预后均有不同程度的提高,这可能与两者通过不同方面反应机体在感染时生理状态有关,因此两者联合可以对脓毒症诊断提供更有效的判断,也更加有效的预测脓毒症的预后。本研究中,我们进一步通过Delong检验对OSM、H4及两者联合的ROC曲线AUC进行两两比较,发现两者差异无统计学意义,这可能与研究纳入的样本量较小有关。同时因为实验条件的限制也并未就OSM及H4的动态水平进行观察,有待在今后的研究中进一步完善。

综上所述,脓毒症病人中血清H4、OSM水平明显升高,对脓毒症的诊断及预后具有提示意义,且两者联合可以提高对脓毒症的诊断及在预后评估中的价值。

参考文献

- [1] 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): 801-810.
- [2] FRANK CE, BUCHMAN TG, SIMPSON SQ, et al. Sepsis among medicare beneficiaries: 4. precoronavirus disease 2019 update January 2012-February 2020[J]. Crit Care Med, 2021, 49(12): 2058-2069.
- [3] FAJGENBAUM DC, JUNE CH. Cytokine storm [J]. N Engl J Med, 2020, 383(23): 2255-2273.
- [4] UFFEN JW, OOSTERHEERT JJ, SCHWEITZER VA, et al. Interventions for rapid recognition and treatment of sepsis in the emergency department: a narrative review[J]. Clinical Microbiology and Infection, 2021, 27(2): 192-203.
- [5] RICHARDS CD. The enigmatic cytokine oncostatin m and roles in disease [J]. ISRN Inflamm, 2013, 2013: 512103. DOI: 10.1155/2013/512103
- [6] YOUNG PY, MUELLER TF, SIS B, et al. Oncostatin M plays a critical role in survival after acute intestinal ischemia: reperfusion injury [J]. Surgical Infections, 2020, 21(9): 799-806.
- [7] 包志远, 李从圣, 张琳, 等. 抑瘤素 M 在脓毒症诊断及预后评估中的作用 [J]. 中国急救医学, 2022, 42(7): 580-584.
- [8] KÖKER IH, GULTEPE BS, KIREMITÇİ S, et al. Can serum histone H4 levels predict mucosal healing in Crohn's disease? [J]. Prz Gastroenterol, 2021, 16(2): 127-131.
- [9] LI Y, WAN D, LUO X, et al. Circulating histones in sepsis: potential outcome predictors and therapeutic targets [J]. Front Immunol, 2021, 12: 650184. DOI: 10.3389/fimmu.2021.650184.
- [10] LU NF, JIANG L, ZHU B, et al. Elevated plasma histone H4 level predicts increased risk of mortality in patients with sepsis [J]. Ann Palliat Med, 2020, 9(3): 1084-1091.
- [11] 商娜, 郭树彬, 刘慧珍, 等. 脓毒症心肌病患者组蛋白 H4 的变化及预测价值 [J]. 中华急诊医学杂志, 2022, 31(2): 197-202.
- [12] HEINRICH PC, BEHRMANN I, HAAN S, et al. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation [J]. Biochem J, 2003, 374(Pt 1): 1-20.
- [13] LEI J, WANG L, LI Q, et al. Identification of RAGE and OSM as new prognosis biomarkers of severe pneumonia [J]. Can Respir J, 2022, 2022: 3854191. DOI: 10.1155/2022/3854191.
- [14] POTHOVEN KL, SCHLEIMER RP. The barrier hypothesis and oncostatin M: restoration of epithelial barrier function as a novel therapeutic strategy for the treatment of type 2 inflammatory disease [J/OL]. Tissue Barriers, 2017, 5(3): e1341367. DOI: 10.1080/21688370.2017.1341367.
- [15] CAMPOS EI, REINBERG D. Histones: annotating chromatin [J]. Annual Review of Genetics, 2009, 43(1): 559-599.
- [16] FYODOROV DV, ZHOU BR, SKOULTCHI AI, et al. Emerging roles of linker histones in regulating chromatin structure and function [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2018, 19(3): 192-206.
- [17] MOHAMMAD RM, MUQBIL I, LOWE L, et al. Broad targeting of resistance to apoptosis in cancer [J]. Semin Cancer Biol, 2015, 35(Suppl): S78.
- [18] ALLAM R, SCHERBAUM CR, DARISIPUDI MN, et al. Histones from dying renal cells aggravate kidney injury via TLR2 and TLR4 [J]. J Am Soc Nephrol, 2012, 23(8): 1375-1388.
- [19] SILVESTRE-ROIG C, BRASTER Q, WICHAPONG K, et al. Externalized histone H4 orchestrates chronic inflammation by inducing lytic cell death [J]. Nature, 2019, 569(7755): 236-240.
- [20] SEMERARO F, AMMOLLO CT, MORRISSEY JH, et al. Extracellular histones promote thrombin generation through platelet-dependent mechanisms: involvement of platelet TLR2 and TLR4 [J]. Blood, 2011, 118(7): 1952-1961.
- [21] FRYDMAN GH, TESSIER SN, WONG KHK, et al. Megakaryocytes contain extranuclear histones and may be a source of platelet-associated histones during sepsis [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 4621.

(收稿日期: 2022-11-22, 修回日期: 2023-01-11)