

• 论著 •

基于血清 1-磷酸鞘氨醇、微小 RNA-155-5p、可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白构建脓毒症患者发生脓毒性休克的列线图预测模型

刘琳¹ 刘英超¹ 田金静¹ 宫继斌² 路秀芳¹¹聊城市第二人民医院检验科,聊城 252600; ²聊城市第二人民医院重症医学科,聊城 252600

通信作者:路秀芳, Email: luxiufang163@163.com

【摘要】 目的 基于血清 1-磷酸鞘氨醇(S1P)、微小 RNA-155-5p(miR-155-5p)、可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白(sST2)构建脓症患者继发脓毒性休克的列线图预测模型,并评估其预测价值。**方法** 采用前瞻性观察性研究方法,选择 2022 年 1 月至 2025 年 1 月就诊于聊城市第二人民医院的 400 例脓症患者为研究对象,根据 7:3 的比例将患者随机分为建模集和验证集。收集患者一般资料;于患者入院时进行动脉血气、血常规、肝肾功能、炎症指标测定,采用酶联免疫吸附试验测定血清 S1P、sST2 水平,采用实时荧光定量反转录-聚合酶链反应测定血清 miR-155-5p 表达,并评估疾病严重程度及器官衰竭程度。以是否发生脓毒性休克将患者分为脓毒症组和脓毒性休克组。多因素 Logistic 回归分析筛选脓症患者发生脓毒性休克的影响因素,并构建列线图预测模型,采用 Bootstrap 法重复抽样、受试者工作特征曲线(ROC 曲线)、校准曲线、决策曲线分析对模型进行验证与评估。**结果** 共纳入 400 例脓症患者,建模集 280 例患者中有 94 例(33.6%)发生脓毒性休克;验证集 120 例患者中有 44 例(36.7%)发生脓毒性休克。建模集与验证集患者一般资料比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。在建模集中,与脓毒症组相比,脓毒性休克组年龄 >65 岁的比例(60.6%比 45.2%)、乳酸(mmol/L: 1.84 ± 0.31 比 1.72 ± 0.25)、降钙素原[PCT($\mu\text{g/L}$): 11.23 ± 3.15 比 8.54 ± 2.57]、白细胞介素-6[IL-6(ng/L): 138.37 ± 36.12 比 112.54 ± 31.73]、序贯器官衰竭评分[SOFA(分): 10.34 ± 3.15 比 8.26 ± 2.83]、急性生理学与慢性健康状况评分 II[APACHE II(分): 26.43 ± 6.32 比 23.57 ± 5.29]、sST2($\mu\text{g/L}$: 615.73 ± 117.85 比 473.68 ± 84.37)、miR-155-5p(miR-155-5p/U6: 1.74 ± 0.36 比 1.35 ± 0.28)均升高, S1P 水平降低($\mu\text{g/L}$: 67.38 ± 18.31 比 87.54 ± 24.67),差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,年龄 >65 岁[优势比(OR)=1.425, 95% 置信区间(95%CI)为 1.050~1.935]、乳酸升高(OR =1.538, 95%CI 为 1.023~2.312)、PCT 升高(OR =1.624, 95%CI 为 1.049~2.514)、SOFA 评分升高(OR =1.674, 95%CI 为 1.107~2.531)、APACHE II 评分升高(OR =2.547, 95%CI 为 1.460~4.440)、S1P 降低(OR =0.615, 95%CI 为 0.405~0.934)、sST2 升高(OR =2.017, 95%CI 为 1.270~3.203)、miR-155-5p 升高(OR =1.628, 95%CI 为 1.072~2.472)是脓症患者发生脓毒性休克的独立影响因素(均 $P<0.05$)。以上述影响因素构建列线图预测模型,ROC 曲线分析显示该预测模型的曲线下面积(AUC)为 0.865(95%CI 为 0.819~0.903),验证集 AUC 为 0.841(95%CI 为 0.793~0.882);建模集和验证集的模型校准度均较好,并具有较高的净收益与阈值概率。**结论** 基于血清 S1P、sST2、miR-155-5p 构建脓症患者发生脓毒性休克列线图预测模型具有较好预测效果,可为临床治疗决策提供依据。

【关键词】 脓毒症;脓毒性休克;1-磷酸鞘氨醇;微小 RNA-155-5p;可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白;列线图

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20260205-00074

Construct a nomogram prediction model for septic shock in patients with sepsis based on serum sphingosine-1-phosphate, microRNA-155-5p and soluble suppression of tumorigenicity 2 protein

Liu Lin¹, Liu Yingchao¹, Tian Jinjing¹, Gong Jibin², Lu Xiufang¹¹Department of Laboratory, Liaocheng Second People's Hospital, Liaocheng 252600, China; ²Department of Critical Care Medicine, Liaocheng Second People's Hospital, Liaocheng 252600, China

Corresponding author: Lu Xiufang, Email: luxiufang163@163.com

【Abstract】 Objective To establish a nomogram prediction model for septic shock in patients with sepsis based on serum sphingosine-1-phosphate (S1P), microRNA-155-5p (miR-155-5p) and soluble suppression of tumorigenicity 2 protein (sST2), and evaluate its predictive value. **Methods** A prospective observational study was conducted. A total of 400 patients with sepsis admitted to Liaocheng Second People's Hospital from January 2022 to January 2025 were enrolled. The patients were randomly divided into the training set and the validation set at a ratio of 7:3. General clinical data were collected. Arterial blood gas analysis, routine blood test, liver and renal function tests, and inflammatory indicators were measured upon admission. Enzyme linked immunosorbent assay was used to measure serum

levels of S1P and sST2. Real-time fluorescence quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction was applied to detect the expression of serum miR-155-5p. Disease severity and organ dysfunction were also assessed. Patients were divided into sepsis group and septic shock group according to the occurrence of septic shock. Multivariate Logistic regression analysis was performed to screen independent influencing factors for septic shock, and a nomogram prediction model was constructed. Bootstrap resampling, receiver operator characteristic curve (ROC curve), calibration curve and decision curve analysis were used to validate and evaluate the model. **Results** A total of 400 patients with sepsis were enrolled. Septic shock developed in 94 (33.6%) of the 280 patients in the training set and 44 (36.7%) of the 120 patients in the validation set. There were no statistically significant differences in baseline clinical characteristics between the training set and the validation set (all $P>0.05$). In the training set, compared with the sepsis group, the septic shock group had a higher proportion of patients aged over 65 years (60.6% vs. 45.2%), and increased levels of lactic acid (mmol/L: 1.84 ± 0.31 vs. 1.72 ± 0.25), procalcitonin [PCT ($\mu\text{g/L}$): 11.23 ± 3.15 vs. 8.54 ± 2.57], interleukin-6 [IL-6 (ng/L): 138.37 ± 36.12 vs. 112.54 ± 31.73], Sequential Organ Failure Assessment (SOFA: 10.34 ± 3.15 vs. 8.26 ± 2.83), Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II: 26.43 ± 6.32 vs. 23.57 ± 5.29), sST2 ($\mu\text{g/L}$: 615.73 ± 117.85 vs. 473.68 ± 84.37) and miR-155-5p (miR-155-5p/U6: 1.74 ± 0.36 vs. 1.35 ± 0.28), the level of S1P was significantly decreased ($\mu\text{g/L}$: 67.38 ± 18.31 vs. 87.54 ± 24.67), all differences were statistically significant (all $P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis indicated that age over 65 years old [odds ratio (OR)=1.425, 95% confidence interval (95%CI) was 1.050–1.935], elevated lactic acid (OR=1.538, 95%CI was 1.023–2.312), elevated PCT (OR=1.624, 95%CI was 1.049–2.514), higher SOFA score (OR=1.674, 95%CI was 1.107–2.531), higher APACHE II score (OR=2.547, 95%CI was 1.460–4.440), decreased S1P (OR=0.615, 95%CI was 0.405–0.934), elevated sST2 (OR=2.017, 95%CI was 1.270–3.203) and elevated miR-155-5p (OR=1.628, 95%CI was 1.072–2.472) were independent influencing factors for septic shock in sepsis patients (all $P<0.05$). A nomogram was established based on the above factors. ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) was 0.865 (95%CI was 0.819–0.903) in the training set and 0.841 (95%CI was 0.793–0.882) in the validation set. The model presented good calibration, favourable net clinical benefit and acceptable threshold probability in both sets. **Conclusion** The nomogram prediction model established based on serum S1P, sST2 and miR-155-5p has good predictive performance for septic shock in patients with sepsis, which can provide a reference for clinical decision-making.

【Key words】 Sepsis; Septic shock; Sphingosine-1-phosphate; MicroRNA-155-5p; Soluble suppression of tumorigenicity 2 protein; Nomogram

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20260205-00074

脓毒症是指宿主因微生物感染出现的反应失调,进而引发危及生命的器官功能障碍,其高发病率和病死率给社会医疗及个人生活带来了较大的负担^[1]。脓毒症发生之后导致的器官功能障碍和组织灌注不足易引发脓毒性休克等严重并发症,进而损害各器官功能^[2]。目前,临床上常用的检测脓毒症进展的生物标志物,如降钙素原(procalcitonin, PCT),无法充分反映脓毒症向脓毒性休克进展的过程和病情严重程度,缺乏作为治疗靶点的潜力,且单一使用的特异度较低^[3]。因此,寻找脓毒症新的有效预测指标和模型,有利于早期诊断以及个性化治疗。

1-磷酸鞘氨醇(sphingosine-1-phosphate, S1P)在人体内普遍表达,参与免疫系统的运输和激活^[4]。研究发现,脓症患者血浆 S1P 水平降低,并随着脓症严重程度的增加进一步降低^[5]。可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白(soluble suppression of tumorigenicity 2 protein, sST2)参与炎症相关的病理生理过程。相关研究表明, sST2 随脓症患者病情严重程度的增加而升高,是脓症患者预后的影响因素^[6]。微小 RNA 是重要的调控因子,其中微小

RNA-155-5p (microRNA-155-5p, miR-155-5p) 在脓症患者中表达水平升高,对早期病情诊断具有重要意义^[7]。由此可知, S1P、sST2、miR-155-5p 分别从脓毒性休克的三大病理核心环节,即循环屏障损伤、心肌功能障碍、免疫炎症失调参与疾病进展,推测三者可能协同促进脓毒症向脓毒性休克进展。因此,本研究基于 S1P、sST2、miR-155-5p 构建列线图预测模型,旨在为临床早期预测脓症患者发生脓毒性休克的风险提供有效参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象:采用前瞻性观察性研究方法,选择 2022 年 1 月至 2025 年 1 月在本医院就诊的 400 例脓症患者为研究对象。

1.1.1 纳入标准:①符合脓毒症 3.0 诊断标准^[8];②预期住院时间超过 3 d;③年龄>18 岁;④受试者本人及家属知情同意。

1.1.2 排除标准:①存在慢性、不可逆性重要器官功能衰竭;②合并肿瘤;③妊娠或哺乳期女性;④存在精神障碍,无法配合完成研究者;⑤近 3 个月接受过免疫抑制剂治疗,可能影响 S1P、sST2、miR-155-5p 水平。

1.1.3 剔除标准:① 关键研究指标检测结果缺失、无法补充;② 患者中途自动退出、转院。

1.2 伦理学:本研究遵循《赫尔辛基宣言》伦理原则,并经过医院伦理委员会的批准认可(审批号:2021-47),所有患者及其家属均签署知情同意书。

1.3 研究方法

1.3.1 样本量计算:根据公式计算样本量。 $N = Z^2 \times [P \times (1-P)] / E^2$ 。式中, N 为样本量; Z 为统计量,置信度为 95% 时 $Z=1.96$,置信度为 90% 时 $Z=1.64$; P 为概率值(基于预试验结果定义为 30%); E 为误差值(控制在 5% 以内)。最终确定样本量至少为 323 例,为方便研究,采用向上取整,最终纳入 400 例患者。

1.3.2 检测指标:由经过统一培训的研究人员对患者数据进行采集。数据采用双人双录法,完成后交叉核对纠错,以减少偏倚。

1.3.2.1 一般资料收集:于患者入院时收集性别、年龄、民族、合并症(高血压、糖尿病、冠心病、慢性阻塞性肺疾病、脑血管疾病)、感染部位、体质指数(body mass index, BMI)等资料。

1.3.2.2 实验室指标检测:于患者入院时空腹状态下采集外周静脉血 10 mL,部分全血样本用全自动血细胞分析仪检测白细胞计数(white blood cell count, WBC)、血小板计数(platelet count, PLT)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、红细胞计数(red blood cell count, RBC),其余血样低温离心取上清, $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 分装保存待检。全自动生化分析仪检测乳酸、丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、血清肌酐(serum creatinine, SCr)、尿素(Urea)水平;免疫荧光检测仪检测 PCT 水平;全自动特定蛋白分析仪检测 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平;酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)、S1P、sST2 水平。另外,采集动脉血,使用血气分析仪检测氧合指数。检测过程严格按照试剂盒使用说明书及仪器使用规范进行,以减少偏倚。

1.3.2.3 血清 miR-155-5p 表达量检测:取患者入院时部分血清样本,提取总 RNA,以质量合格的 RNA ($A_{260}/_{280}=1.8 \sim 2.0$) 为模板,使用反转录试剂盒合成第一链 cDNA,并以第一链 cDNA 为模板,进行实时荧光定量反转录-聚合酶链反应扩增,以 U6 为内参

基因,用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算出 miR-155-5p 的相对表达量。引物序列由 Primer Premier 5 软件设计,生工生物工程(上海)股份有限公司合成。miR-155-5p 引物序列:正向 5'-ACGCTCAGTTAATGCTAATCGTGATA-3',反向 5'-ATTCCATGTTGTCCACTGTCTCTGA-3';U6 引物序列:正向 5'-CTCGCTTCGGCAGCACAA-3',反向 5'-AACGCTTCACGAATTTGCGTA-3'。

1.3.2.4 疾病严重程度及器官衰竭程度评估:根据急性生理学与慢性健康状况评分 II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, APACHE II) 从急性生理学、年龄、慢性健康状况三部分评估患者疾病严重程度,分值越高,表明患者病情越严重。根据序贯器官衰竭评分(Sequential Organ Failure Assessment, SOFA)对各器官功能进行评估,分值越高,表明器官功能障碍越严重。由 2 名经过统一培训的重症专科医师独立评分,若结果不一致时,两人共同复阅病历确定最终数值,以降低人为误差。

1.3.3 研究分组:根据 7:3 的比例将所有患者随机分为建模集和验证集;再以患者住院期间是否继发脓毒性休克^[9],将患者分为脓毒性休克组和脓毒症组。

1.4 统计学方法:使用 SPSS 25.0 软件进行数据分析。计量资料进行 Shapiro-Wilk 检验均呈正态分布,以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料以例数或百分比表示,两组之间比较采用 χ^2 检验。用多因素 Logistic 回归分析影响脓毒症继发脓毒性休克的因素;使用 rms 程序包构建脓症患者发生脓毒性休克的列线图预测模型,并用 Bootstrap 法重复抽样进行内部验证。采用受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC 曲线)评估模型的区分度;决策曲线分析评估模型的净收益;校准曲线评估模型预测概率与观察结果之间的一致性。检测水准 α 值取双侧 0.05。

2 结果

2.1 建模集与验证集一般资料比较:如表 1 所示,建模集和验证集分别纳入 280 例、120 例脓毒症患者,其中,建模集有 94 例患者发生脓毒性休克,发病率为 33.6%,验证集有 44 例患者发生脓毒性休克,发病率为 36.7%。建模集与验证集患者性别、年龄、合并症、感染部位、各项实验室指标及病情严重程度评分等比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

表 1 建模集与验证集脓毒症患者一般资料比较

指标	建模集 (280 例)	验证集 (120 例)	统计量值	P 值	指标	建模集 (280 例)	验证集 (120 例)	统计量值	P 值
性别〔例(%)〕			$\chi^2=0.804$	0.370	血气分析($\bar{x} \pm s$)				
男性	145 (51.8)	68 (56.7)			氧合指数(mmHg)	242.65 ± 26.37	244.74 ± 23.51	$t=0.750$	0.454
女性	135 (48.2)	52 (43.3)			乳酸(mmol/L)	1.76 ± 0.28	1.72 ± 0.24	$t=1.365$	0.173
年龄〔例(%)〕			$\chi^2=0.688$	0.407	血常规($\bar{x} \pm s$)				
≤65 岁	139 (49.6)	65 (54.2)			WBC($\times 10^9/L$)	12.32 ± 1.95	12.11 ± 1.83	$t=1.005$	0.315
>65 岁	141 (50.4)	55 (45.8)			RBC($\times 10^9/L$)	3.10 ± 0.78	3.15 ± 0.75	$t=0.594$	0.553
BMI〔例(%)〕			$\chi^2=0.143$	0.705	Hb(g/L)	101.49 ± 14.58	102.54 ± 15.11	$t=0.653$	0.514
≤26 kg/m ²	169 (60.4)	70 (58.3)			PLT($\times 10^9/L$)	111.26 ± 20.12	113.75 ± 21.08	$t=1.118$	0.264
>26 kg/m ²	111 (39.6)	50 (41.7)			肝肾功能($\bar{x} \pm s$)				
民族〔例(%)〕			$\chi^2=1.363$	0.243	ALT(U/L)	160.42 ± 30.63	165.83 ± 28.74	$t=1.649$	0.100
汉族	251 (89.6)	112 (93.3)			AST(U/L)	89.20 ± 18.45	88.14 ± 21.35	$t=0.502$	0.616
少数民族	29 (10.4)	8 (6.7)			SCr(μmol/L)	139.42 ± 24.56	141.28 ± 23.17	$t=0.706$	0.481
合并症〔例(%)〕					Urea(mmol/L)	9.59 ± 2.36	9.43 ± 2.51	$t=0.610$	0.543
高血压	67 (23.9)	34 (28.3)	$\chi^2=0.863$	0.353	炎症指标($\bar{x} \pm s$)				
糖尿病	42 (15.0)	14 (11.7)	$\chi^2=0.775$	0.379	PCT(μg/L)	9.44 ± 2.84	9.28 ± 2.35	$t=0.543$	0.588
冠心病	55 (19.6)	21 (17.5)	$\chi^2=0.251$	0.617	IL-6(ng/L)	121.21 ± 35.74	124.35 ± 38.52	$t=0.786$	0.432
慢性阻塞性肺疾病	23 (8.2)	14 (11.7)	$\chi^2=1.193$	0.275	IL-10(ng/L)	22.73 ± 3.28	22.24 ± 3.64	$t=1.324$	0.186
脑血管疾病	24 (8.6)	11 (9.2)	$\chi^2=0.037$	0.847	CRP(mg/L)	30.23 ± 8.01	29.37 ± 6.52	$t=1.038$	0.300
感染部位〔例(%)〕			$\chi^2=2.432$	0.657	SOFA(分, $\bar{x} \pm s$)	8.96 ± 2.65	8.54 ± 2.73	$t=1.439$	0.151
呼吸系统	134 (47.9)	52 (43.3)			APACHE II(分, $\bar{x} \pm s$)	24.53 ± 5.11	23.87 ± 4.78	$t=1.207$	0.228
泌尿系统	88 (31.4)	35 (29.2)			S1P(μg/L, $\bar{x} \pm s$)	80.77 ± 22.63	78.43 ± 21.62	$t=0.960$	0.337
胆道	29 (10.4)	15 (12.5)			sST2(μg/L, $\bar{x} \pm s$)	521.37 ± 95.48	515.64 ± 98.76	$t=0.544$	0.586
血流	20 (7.1)	12 (10.0)			miR-155-5p				
其他	9 (3.2)	6 (5.0)			(miR-155-5p/U6, $\bar{x} \pm s$)	1.48 ± 0.34	1.51 ± 0.37	$t=0.787$	0.432

注: BMI 为体质指数, WBC 为白细胞计数, RBC 为红细胞计数, Hb 为血红蛋白, PLT 为血小板计数, ALT 为丙氨酸转氨酶, AST 为天门冬氨酸转氨酶, SCr 为血清肌酐, Urea 为尿素, PCT 为降钙素原, IL-6 为白细胞介素-6, IL-10 为白细胞介素-10, CRP 为 C-反应蛋白, SOFA 为序贯器官衰竭评分, APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分 II, S1P 为 1-磷酸鞘氨醇, sST2 为可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白, miR-155-5p 为微小 RNA-155-5p; 1 mmHg=0.133 kPa

2.2 脓毒症患者发生脓毒性休克的单因素分析:如表 2 所示,脓毒症组与脓毒性休克组患者性别、合并症、感染部位、血常规、肝肾功能指标等一般资料比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$),但脓毒性休克组年龄>65 岁患者比例、乳酸、PCT、IL-6、SOFA 评分、APACHE II 评分、sST2、miR-155-5p 均高于脓毒症组, S1P 水平低于脓毒症组(均 $P<0.05$)。

2.3 多因素 Logistic 回归分析影响脓毒症继发脓毒性休克的因素:对单因素分析中差异有统计学意义的因素进行共线性分析,其方差膨胀因子均小于 10,不存在共线性。因此将年龄、乳酸、PCT、IL-6、SOFA 评分、APACHE II 评分、S1P、sST2、miR-155-5p 作为自变量,以脓毒症患者是否发生脓毒性休克作为因变量进行多因素 Logistic 回归分析,表 3 结果显示,年龄>65 岁以及乳酸、PCT、SOFA 评分、APACHE II 评分、sST2、miR-155-5p 升高是脓毒症患者发生脓毒性休克的独立危险因素, S1P 水平升高是独立保护因素(均 $P<0.05$)。

2.4 脓毒症患者发生脓毒性休克的预测模型构

建:基于脓毒症继发脓毒性休克的影响因素构建列线图预测模型,见图 1。每个影响因素对应一条刻度线,年龄>65 岁患者为 20 分,血清乳酸每增加 0.2 mmol/L 则增加 8 分, PCT 每增加 2 μg/L 则增加 7 分, SOFA 评分每增加 2 分则增加 9 分, APACHE II 评分每增加 4 分则增加 10 分, S1P 水平每降低 10 μg/L 则增加 7 分, sST2 水平每增加 50 μg/L 则增加 5 分, miR-155-5p 表达量每增加 0.2 则增加 6 分;各影响因素得分相加获得总分,即可对应得到脓毒性休克发生的预测概率。

2.5 列线图预测模型的评价:ROC 曲线显示(表 4;图 2),建模集与验证集模型预测的曲线下面积(area under the curve, AUC)均>0.8,且两者结果相近,提示模型具有良好的区分度与稳定的预测效能。校准曲线显示(图 3),在建模集和验证集中模型校正曲线与理想曲线较为接近,预测概率与实际发生率具有较好的吻合度,即模型的校准度较好。决策曲线分析显示(图 4),在建模集和验证集中该模型具有较高的净收益与阈值概率。

表 2 建模集中是否发生脓毒性休克两组脓毒症患者一般资料比较

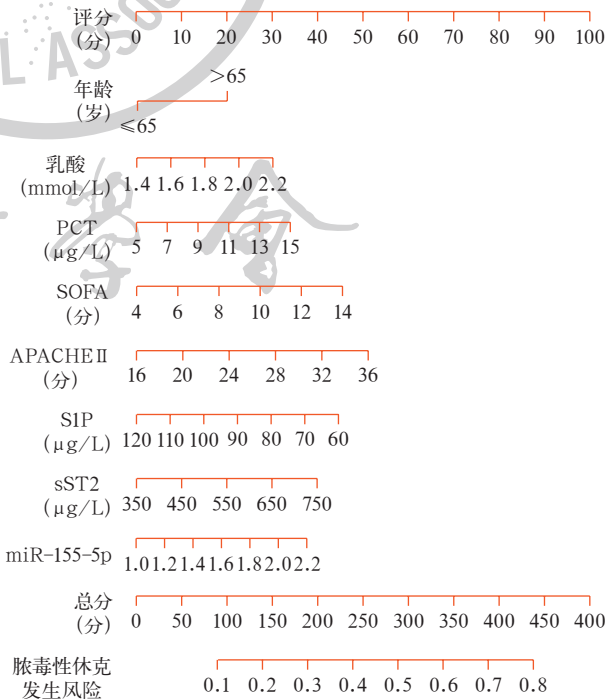
指标	脓毒症组 (186 例)	脓毒性休克组 (94 例)	统计量值	P 值	指标	脓毒症组 (186 例)	脓毒性休克组 (94 例)	统计量值	P 值
性别〔例(%)〕			$\chi^2=1.198$	0.274	血气分析($\bar{x}\pm s$)				
男性	92(49.5)	53(56.4)			氧合指数(mmHg)	241.28±25.87	245.37±26.14	$t=1.245$	0.214
女性	94(50.5)	41(53.6)			乳酸(mmol/L)	1.72±0.25	1.84±0.31	$t=3.492$	0.001
年龄〔例(%)〕			$\chi^2=5.983$	0.014	血常规($\bar{x}\pm s$)				
≤65 岁	102(54.8)	37(39.4)			WBC($\times 10^9/L$)	12.27±1.86	12.43±2.04	$t=0.658$	0.511
>65 岁	84(45.2)	57(60.6)			RBC($\times 10^9/L$)	3.12±0.83	3.07±0.75	$t=0.491$	0.624
BMI〔例(%)〕			$\chi^2=1.501$	0.221	Hb(g/L)	102.47±15.67	99.54±12.36	$t=1.581$	0.115
≤26 kg/m ²	117(62.9)	52(55.3)			PLT($\times 10^9/L$)	112.73±21.65	108.36±18.47	$t=1.673$	0.095
>26 kg/m ²	69(37.1)	42(44.7)			肝肾功能($\bar{x}\pm s$)				
民族〔例(%)〕			$\chi^2=1.291$	0.256	ALT(U/L)	158.87±28.65	163.48±31.72	$t=1.226$	0.221
汉族	164(88.2)	87(92.6)			AST(U/L)	88.12±16.23	91.34±19.65	$t=1.458$	0.146
少数民族	22(11.8)	7(7.4)			SCr(μmol/L)	138.17±23.84	142.34±26.12	$t=1.528$	0.128
合并症〔例(%)〕					Urea(mmol/L)	9.47±2.18	9.84±2.54	$t=1.268$	0.206
高血压	42(22.6)	25(26.6)	$\chi^2=0.553$	0.457	炎症指标($\bar{x}\pm s$)				
糖尿病	27(14.5)	15(16.0)	$\chi^2=0.102$	0.750	PCT(μg/L)	8.54±2.57	11.23±3.15	$t=7.653$	<0.001
冠心病	34(18.3)	21(22.3)	$\chi^2=0.652$	0.419	IL-6(ng/L)	112.54±31.73	138.37±36.12	$t=6.136$	<0.001
慢性阻塞性肺疾病	14(7.5)	9(9.6)	$\chi^2=0.347$	0.556	IL-10(ng/L)	22.54±3.16	23.12±3.45	$t=1.406$	0.161
脑血管疾病	18(9.7)	6(6.4)	$\chi^2=0.865$	0.352	CRP(mg/L)	29.73±7.15	31.21±8.62	$t=1.524$	0.129
感染部位〔例(%)〕			$\chi^2=3.347$	0.502	SOFA(分, $\bar{x}\pm s$)	8.26±2.83	10.34±3.15	$t=5.589$	<0.001
呼吸系统	89(47.8)	45(47.9)			APACHE II(分, $\bar{x}\pm s$)	23.57±5.29	26.43±6.32	$t=3.996$	<0.001
泌尿系统	62(33.3)	26(27.6)			S1P(μg/L, $\bar{x}\pm s$)	87.54±24.67	67.38±18.31	$t=7.005$	<0.001
胆道	18(9.7)	11(11.7)			sST2(μg/L, $\bar{x}\pm s$)	473.68±84.37	615.73±117.85	$t=11.588$	<0.001
血流	12(6.5)	8(8.5)			miR-155-5p (miR-155-5p/U6, $\bar{x}\pm s$)	1.35±0.28	1.74±0.36	$t=10.613$	<0.001
其他	5(2.7)	4(4.3)							

注: BMI 为体质指数, WBC 为白细胞计数, RBC 为红细胞计数, Hb 为血红蛋白, PLT 为血小板计数, ALT 为丙氨酸转氨酶, AST 为天冬氨酸转氨酶, SCr 为血清肌酐, Urea 为尿素, PCT 为降钙素原, IL-6 为白细胞介素-6, IL-10 为白细胞介素-10, CRP 为 C-反应蛋白, SOFA 为序贯器官衰竭评分, APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分 II, S1P 为 1-磷酸鞘氨醇, sST2 为可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白, miR-155-5p 为微小 RNA-155-5p; 1 mmHg=0.133 kPa

表 3 多因素 Logistic 回归分析影响脓毒症
患者继发脓毒性休克的因素

自变量	β 值	s_{β}	χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
年龄>65 岁	0.354	0.156	5.154	0.023	1.425	1.050~1.935
乳酸(每增加 0.2 mmol/L)	0.430	0.208	4.283	0.038	1.538	1.023~2.312
PCT(每增加 2 μg/L)	0.485	0.223	4.728	0.030	1.624	1.049~2.514
IL-6(每增加 10 ng/L)	0.434	0.257	2.848	0.091	1.543	0.932~2.553
SOFA 评分 (每增加 2 分)	0.515	0.211	5.962	0.015	1.674	1.107~2.531
APACHE II 评分 (每增加 4 分)	0.935	0.284	10.837	0.001	2.547	1.460~4.440
S1P(每增加 10 μg/L)	-0.486	0.213	5.209	0.022	0.615	0.405~0.934
sST2(每增加 50 μg/L)	0.702	0.236	8.838	0.003	2.017	1.270~3.203
miR-155-5p (每增加 0.2)	0.487	0.213	5.235	0.022	1.628	1.072~2.472
常量	-5.367	0.431	12.364	<0.001		

注: PCT 为降钙素原, IL-6 为白细胞介素-6, SOFA 为序贯器官衰竭评分, APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分 II, S1P 为 1-磷酸鞘氨醇, sST2 为可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白, miR-155-5p 为微小 RNA-155-5p, OR 为优势比, 95%CI 为 95% 置信区间; 空白代表无此项



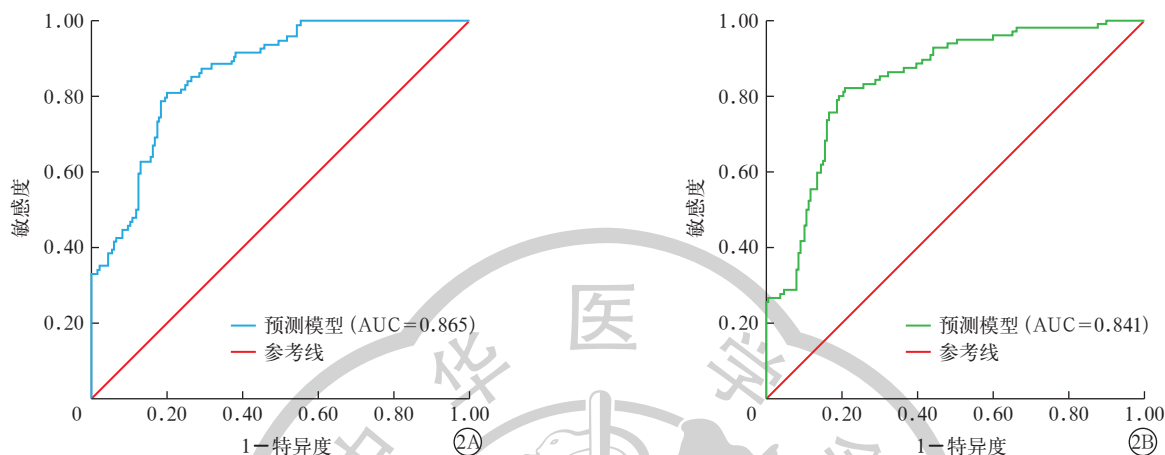
注: PCT 为降钙素原, SOFA 为序贯器官衰竭评分, APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分 II, S1P 为 1-磷酸鞘氨醇, sST2 为可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白, miR-155-5p 为微小 RNA-155-5p

图 1 脓症患者发生脓毒性休克的列线图预测模型

表 4 脓毒症患者发生脓毒性休克预测模型的预测价值

模型	AUC	95%CI	敏感度 (%)	特异度 (%)	约登指数	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)
建模集预测模型	0.865	0.819 ~ 0.903	80.85	80.11	0.610	67.23	89.23
验证集预测模型	0.841	0.793 ~ 0.882	81.91	79.03	0.610	69.30	88.31

注: AUC 为曲线下面积, 95%CI 为 95% 置信区间



注: ROC 曲线为受试者工作特征曲线, AUC 为曲线下面积

图 2 建模集(A)和验证集(B)中脓毒症患者发生脓毒性休克预测模型的 ROC 曲线

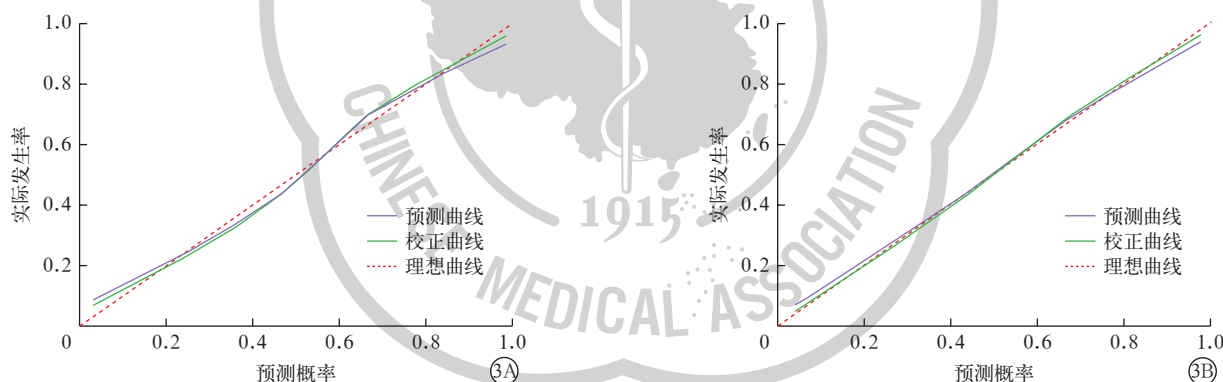


图 3 建模集(A)和验证集(B)中脓毒症患者发生脓毒性休克预测模型的校准曲线

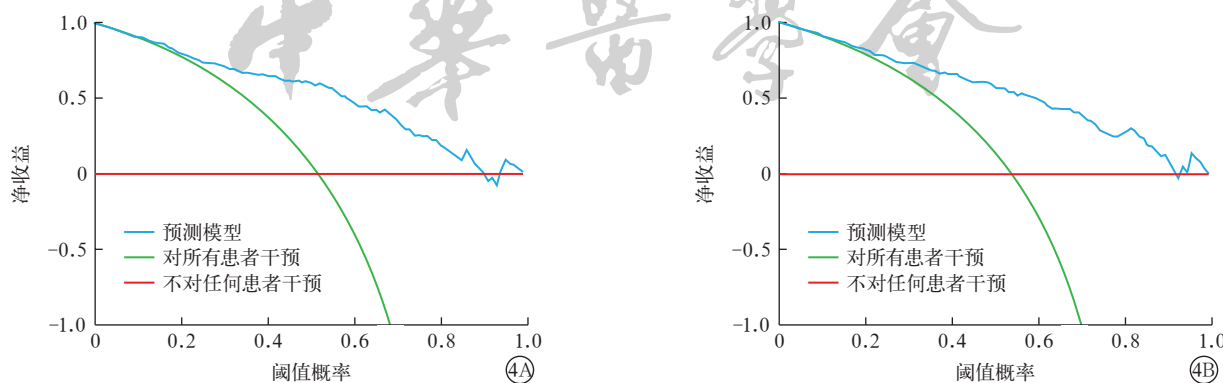


图 4 建模集(A)和验证集(B)中脓毒症患者发生脓毒性休克预测模型的决策曲线分析

3 讨论

脓毒症患者若出现组织灌注不足、器官功能障碍或低血压,意味着病情发展为较严重的阶段,部分患者可能进展为脓毒性休克。脓毒性休克是由

微生物及其毒素引起的休克,在此过程中,炎症介质的“瀑布式”释放、内皮功能障碍、微循环血栓形成等可进一步加重病情的恶化^[10]。在我国,脓毒症患者发生的脓毒性休克是临床常见的危重症,与慢

性疾病发病率增加、人口老龄化等因素相关,其发病率呈逐年上升趋势^[11]。发生脓毒性休克的患者即使经过积极的治疗,其死亡风险仍然居高不下,幸存者也可能出现长期器官功能障碍、认知功能下降等后遗症,严重影响生活质量^[12]。因此,深入研究脓毒症及脓毒性休克的发病机制,寻找有效的早期诊断和治疗方法,对于降低其发病率和病死率意义重大。

本研究中单因素分析结果显示,年龄、乳酸、PCT、IL-6、SOFA 评分、APACHE II 评分、S1P、sST2、miR-155-5p 等因素在脓毒症组与脓毒性休克组之间差异存在统计学意义。多因素 Logistic 回归分析结果显示,年龄>65 岁,乳酸、PCT、SOFA 评分、APACHE II 评分、sST2、miR-155-5p 升高,以及 S1P 水平降低是脓症患者发生脓毒性休克的独立影响因素。随着年龄的增加,患者免疫功能以及器官功能不断衰退,在面对严重感染时更难以维持内环境的稳定,且在感染后更难恢复,从而增加发生脓毒性休克的风险^[13]。乳酸能够反映组织灌注与缺氧情况,当氧供减少时,细胞进行无氧代谢,体内乳酸大量产生并堆积。临床上动态监测乳酸水平,能够对病情进行分层,预测患者预后^[14]。炎症指标(PCT 等)能够反映机体炎症反应的激活程度,高水平的 PCT 提示炎症反应剧烈,可能导致炎症介质的“瀑布式”释放,引发全身炎症反应综合征,促进脓毒性休克的发生^[15]。APACHE II 评分、SOFA 评分是评估患者病情严重程度和器官功能障碍程度的重要指标,评分越高,表明患者病情越严重,器官功能受损越明显,脓毒性休克的发生风险也相应增加^[16]。

S1P 是一种在细胞内外发挥重要生物学功能的脂质信号分子,在炎症和免疫反应中发挥复杂作用,一方面,其可以促进免疫细胞的迁移和归巢,增加机体免疫防御功能;另一方面,其也可以在一定程度上抑制过度的炎症反应,减轻炎症损伤^[17]。在脓毒症和脓毒性休克中,S1P 随着病情加重明显降低,可能是由于机体应激状态下,S1P 合成减少。而低水平的 S1P 无法有效维持内皮屏障的完整性,导致血管通透性升高,引发组织水肿、有效循环血量不足,最终加重炎症和器官损伤,促进循环衰竭及脓毒性休克的发生^[18]。sST2 参与机体炎症反应过程,当机体受到病原体或炎症刺激时,炎症细胞会大量表达和释放 sST2,高水平的 sST2 可抑制 IL-33 的生理活

性,加速机体炎症反应进展^[19]。在脓毒症中,sST2 水平与病情严重程度呈正相关,这可能是由于机体炎症反应失控,大量炎症介质促进了 sST2 的释放,进一步加剧炎症反应失衡,形成恶性循环,造成器官功能障碍和脓毒性休克的发生,其可以作为疾病严重程度评估的重要指标^[20]。同时,sST2 还可以竞争性结合 IL-33 激活核转录因子- κ B 信号通路,促进心肌细胞凋亡、肥大及纤维化,诱发脓毒症相关心肌功能障碍^[21]。miR-155-5p 是 miR-155 家族中的一员,在免疫调节和炎症反应中参与调控多个信号通路,如靶向抑制含 SH2 结构域的肌醇 5'-磷酸酶 1 等负调控因子的表达,激活炎症信号,释放 IL-6 等炎症介质,从而增强炎症反应^[22]。在脓毒症和脓毒性休克中,miR-155-5p 表达明显升高,可能通过过度激活炎症信号通路,导致促炎细胞因子过度释放,引发“细胞因子风暴”,进而加重器官功能损伤,增加脓毒性休克的发生风险和不良预后^[23]。我们推测,S1P 水平降低,破坏免疫稳态与血管屏障,导致机体炎症反应失控,促使炎症细胞大量表达并释放 sST2、miR-155-5p,而 sST2、miR-155-5p 的升高,阻断 IL-33 等抗炎通路、抑制炎症负向调控因子,进一步加剧炎症反应,形成恶性循环,导致机体炎症状态持续处于高水平。三者相互影响,共同推动炎症不断加重,器官功能持续受损,最终导致脓毒性休克的发生及加重,为联合建模提供了生物学依据。

列线图预测模型的构建有助于提前筛选发病风险较高的个体,及时进行预防,为精准医疗提供参考。本研究基于 S1P、sST2、miR-155-5p 构建脓症患者发生脓毒性休克的预测模型,该模型区分度良好,且与临床实际具有较高的一致性,这有助于提高临床工作效率,促进临床决策的科学化和规范化。与其他预测模型^[24]及 SOFA 评分、APACHE II 评分等经典评分相比,该模型整合了多个与脓毒性休克发生密切相关的指标,形成机制层面的互补。通过整合与脓毒症发病机制相关的 S1P、sST2、miR-155-5p 等分子指标,可提前预警休克的发生风险,实现早识别-早干预,这有助于从发病机制出发,更精准地预测脓毒性休克的发生,为临床决策提供更全面的依据,更适用于急诊与重症监护病房等场景。

综上所述,年龄>65 岁,乳酸、PCT、SOFA 评分、APACHE II 评分、sST2、miR-155-5p 升高,以及 S1P 水平降低是脓症患者发生脓毒性休克的独立

影响因素,以此构建预测模型,具有较好的区分度和准确度,有助于临床评估脓毒症患者发生脓毒性休克的风险,进而指导治疗决策。本研究不足之处在于:第一,样本量相对较小,且为单中心研究;第二,虽然纳入的指标与脓毒性休克密切相关,但仍可能存在其他未被发现的重要因素。因此,在未来的研究中,需进行多中心研究、扩大样本量、增加相关因素,对该模型进行不断地更新和完善,以提高其预测效能;同时还可借助动物模型,探讨 S1P/sST2/miR-155-5p 通路对脓毒症进展为脓毒性休克的关系,为临床靶向治疗提供参考。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 刘琳: 酝酿和设计实验,实施研究,起草文章,行政、技术或材料支持;刘英超: 实施研究、采集数据、对文章的知识性内容作批评性审阅、统计分析;田金静: 采集数据,起草文章,行政、技术或材料支持,指导,支持性贡献;宫继斌: 采集数据、对文章的知识性内容作批评性审阅、指导、支持性贡献;路秀芳: 分析/解释数据、对文章的知识性内容作批评性审阅、统计分析、指导、支持性贡献

参考文献

- [1] He RR, Yue GL, Dong ML, et al. Sepsis biomarkers: advancements and clinical applications: a narrative review[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(16): 9010. DOI: 10.3390/ijms25169010.
- [2] Kommareddy A Jr, Vagha JD, Meshram RJ. Navigating the landscape of hydrocortisone administration in septic shock: current concepts and future directions[J]. *Cureus*, 2023, 15(12): e49870. DOI: 10.7759/cureus.49870.
- [3] Sui YD, Xin WN, Feng LL. Comparison of the clinical application values of PCT, hs-CRP and SAA detection in the early diagnosis of sepsis[J]. *Pak J Med Sci*, 2020, 36(7): 1683-1687. DOI: 10.12669/pjms.36.7.2544.
- [4] Bravo GÁ, Cedeño RR, Casadevall MP, et al. Sphingosine-1-phosphate (S1P) and S1P signaling pathway modulators, from current insights to future perspectives[J]. *Cells*, 2022, 11(13): 2058. DOI: 10.3390/cells11132058.
- [5] Sun GH, Wang B, Zhu HQ, et al. Role of sphingosine 1-phosphate (S1P) in sepsis-associated intestinal injury[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2023, 10: 1265398. DOI: 10.3389/fmed.2023.1265398.
- [6] Wei YJ, Xiao P, Wu BJ, et al. Significance of sTREM-1 and sST2 combined diagnosis for sepsis detection and prognosis prediction[J]. *Open Life Sci*, 2023, 18(1): 20220639. DOI: 10.1515/biol-2022-0639.
- [7] Zeng Z, Lan YY, Chen Y, et al. LncRNA GAS5 suppresses inflammatory responses by inhibiting HMGB1 release via miR-155-5p/SIRT1 axis in sepsis[J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 942: 175520. DOI: 10.1016/j.ejphar.2023.175520.
- [8] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)[J]. *中华危重病急救医学*, 2015, 27(6): 401-426. DOI: 10.3760/j.issn.2095-4352.2015.06.001.
- [9] 中国医师协会急诊医师分会. 中国急诊感染性休克临床实践指南[J]. *中国急救医学*, 2016, 36(3): 193-206. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2016.03.001.
- [10] Guo DC, Zhuang HZ, Lin J, et al. Epidemiology of sepsis in Beijing from 2012 to 2018: analysis of hospital homepage databases derived from the Beijing Public Health System[J]. *BMC Public Health*, 2022, 22(1): 2237. DOI: 10.1186/s12889-022-14725-1.
- [11] Lei SY, Li XL, Zhao HL, et al. Prevalence of sepsis among adults in China: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Public Health*, 2022, 10: 977094. DOI: 10.3389/fpubh.2022.977094.
- [12] Ford JS, Morrison JC, Kyaw M, et al. The effect of severe sepsis and septic shock management bundle (SEP-1) compliance and implementation on mortality among patients with sepsis: a systematic review[J]. *Ann Intern Med*, 2025, 178(4): 543-557. DOI: 10.7326/ANNALS-24-02426.
- [13] Shimoyama Y, Kadono N, Umegaki O. Presepsin is a more useful predictor of septic AKI and ARDS for very-old sepsis patients than for young sepsis patients in ICUs: a pilot study[J]. *BMC Res Notes*, 2024, 17(1): 53. DOI: 10.1186/s13104-024-06719-6.
- [14] 樊一春, 刘维维. 复苏前后外周灌注指数、乳酸水平变化对脓毒症休克患者预后评估的价值[J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2025, 20(2): 221-224. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6966.2025.02.018.
- [15] Liu YX, Sun QH, Long HT, et al. The value of IL-6, PCT, qSOFA, NEWS, and SIRS to predict septic shock after percutaneous nephrolithotomy[J]. *BMC Urol*, 2024, 24(1): 116. DOI: 10.1186/s12894-024-01502-y.
- [16] Liengswangwong W, Siriwanabhorn R, Leela-Amornsin S, et al. Comparison of Modified Early Warning Score (MEWS), Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II), Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), and Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) for early prediction of septic shock in diabetic patients in emergency departments[J]. *BMC Emerg Med*, 2024, 24(1): 161. DOI: 10.1186/s12873-024-01078-8.
- [17] Pérez-Jeldres T, Alvarez-Lobos M, Rivera-Nieves J. Targeting sphingosine-1-phosphate signaling in immune-mediated diseases: beyond multiple sclerosis[J]. *Drugs*, 2021, 81(9): 985-1002. DOI: 10.1007/s40265-021-01528-8. Erratum in: *Drugs*, 2021, 81(12): 1451. DOI: 10.1007/s40265-021-01577-z.
- [18] Ziegler AC, Müller T, Gräler MH. Sphingosine 1-phosphate in sepsis and beyond: Its role in disease tolerance and host defense and the impact of carrier molecules[J]. *Cell Signal*, 2021, 78: 109849. DOI: 10.1016/j.cellsig.2020.109849.
- [19] Eric S, Zaric RZ, Jevdjic J, et al. Interleukin 33, soluble suppression of tumorigenicity 2, interleukin 27, and galectin 3 as predictors for outcome in patients admitted to intensive care units[J]. *Open Med (Wars)*, 2023, 18(1): 20230859. DOI: 10.1515/med-2023-0859.
- [20] Ye XH, Wang J, Hu L, et al. The diagnostic and prognostic value of soluble ST2 in sepsis[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2024, 11: 1487443. DOI: 10.3389/fmed.2024.1487443.
- [21] Wu LX, Zhu XL, Luo C, et al. Mechanistic role of RND3-regulated IL33/ST2 signaling on cardiomyocyte senescence[J]. *Life Sci*, 2024, 348: 122701. DOI: 10.1016/j.lfs.2024.122701.
- [22] Xu YH, Zhang CY, Cai DN, et al. Exosomal miR-155-5p drives widespread macrophage M1 polarization in hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*-induced acute lung injury via the MSK1/p38-MAPK axis[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2023, 28(1): 92. DOI: 10.1186/s11658-023-00505-1.
- [23] Zheng XL, Zhang Y, Lin S, et al. Diagnostic significance of microRNAs in sepsis[J]. *PLoS One*, 2023, 18(2): e0279726. DOI: 10.1371/journal.pone.0279726.
- [24] 牛杏果, 李锦绣, 张大龙, 等. 脓毒症患者发生休克的危险因素及预测模型构建[J]. *中国医刊*, 2024, 59(12): 1333-1337. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2024.12.015.

(收稿日期: 2026-02-05)

(本文编辑: 保健媛 张耘菲)