

# MASP 家族表达水平与脓毒症患者不良预后风险的相关性\*

冼丽娜<sup>1</sup> 邓小彦<sup>1</sup> 陈伟<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的:**对甘露聚糖结合凝集素相关丝氨酸蛋白酶(mannan-binding lectin associated serine proteases, MASP)家族表达水平与脓毒症患者预后风险的相关性进行分析。**方法:**将 2018 年 1 月—2022 年 12 月于海南医学院第一附属医院诊治的 113 例脓毒症患者纳入研究,所有患者入院后均予补液、抗感染等规范化治疗,根据患者纳入研究 28 d 内是否死亡,将患者分为死亡组及存活组,比较两组患者一般临床资料及实验室指标,采用多因素 logistic 回归模型分析影响患者预后的因素,并对 MASP 家族表达水平与急性生理与慢性健康评分(acute physiology and chronic health evaluation,APACHE II)评分相关性进行分析。**结果:**死亡组患者 APACHE II 评分[(27.17±2.89)分]、白细胞[(15.34±2.11)×10<sup>9</sup>/L]、超敏 C 反应蛋白[(26.19±3.87)mg/L]、MASP-1[(4 076.48±114.78)ng/L]、MASP-2[(58.75±6.31)ng/L]及 MASP-3[(349.86±61.37)ng/L]水平显著高于存活组[(25.51±2.36)分,(14.23±1.64)×10<sup>9</sup>/L,(28.36±3.92)mg/L,(3 848.65±89.24)ng/L,(48.22±3.54)ng/L,(216.93±54.74)ng/L],差异有统计学意义(均  $P<0.05$ );白蛋白水平[(20.34±2.34)g/L]显著低于存活组[(24.78±2.61)g/L],差异有统计学意义( $P<0.001$ );多因素 logistic 回归分析示,高 MASP-1 水平( $OR=1.019, P=0.019, 95\%CI: 1.003\sim 1.036$ )、MASP-2( $OR=1.557, P=0.019, 95\%CI: 1.078\sim 2.306$ )及 MASP-3( $OR=1.033, P=0.047, 95\%CI: 1.000\sim 1.066$ )水平是影响患者预后的独立危险因素;Pearson 相关分析示:MASP-1、MASP-2 及 MASP-3 水平与 APACHE II 评分呈正相关( $R=0.792, 0.763, 0.511$ ,均  $P<0.001$ )。**结论:**MASP 家族表达水平升高与脓毒症患者不良预后呈显著正相关。

**[关键词]** 脓毒症;甘露聚糖结合凝集素相关丝氨酸蛋白酶;表达水平;不良预后;相关性

**DOI:**10.13201/j.issn.1009-5918.2024.01.004

**[中图分类号]** R459.7 **[文献标志码]** A

## Correlation between MASP family expression levels and risk of poor prognosis in patients with sepsis

XIAN Lina DENG Xiaoyan CHEN Wei

(Department of Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou, 570102, China)

Corresponding author: XIAN Lina, E-mail: xlnicu123@163.com

**Abstract Objective:** To analyze the correlation between the expression level of mannan-binding lectin associated serine proteases(MASP) family and the risk of poor prognosis of patients with sepsis. **Methods:** One hundred and thirteen patients with sepsis diagnosed and treated in the First Affiliated Hospital of Hainan Medical College from January 2018 to December 2022 were included in the study. All patients were given standardized treatment such as fluid infusion and anti-infection after admission. According to whether the patients died within 28 days, they were divided into death group and survival group. Comparing the general clinical data and laboratory indexes such as MASP family expression levels of the two groups, and the multivariate logistic regression model was used to analyze the factors affecting the prognosis of the patients and the correlation between the expression level of MASP family and acute physiology and chronic health evaluation(APACHE II) score. **Results:** The level of APACHE II score, white blood cell, hypersensitive C-reactive protein, MASP-1, MASP-2 and MASP-3 in the death group were significantly higher than that in the survival group (27.17±2.89) scores, (15.34±2.11)×10<sup>9</sup>/L, (26.19±3.87)mg/L, (4 076.48±114.78)ng/L, (58.75±6.31)ng/L, (349.86±61.37)ng/L vs. (25.51±2.36) scores, (14.23±1.64)×10<sup>9</sup>/L, (28.36±3.92)mg/L, (3 848.65±89.24)ng/L, (48.22±3.54)ng/L, (216.93±54.74)ng/L, all  $P<0.05$ . While the level of albumin in the death group were significantly lower than those in the survival group(20.34±2.34)g/L vs. (24.78±2.61)g/L,  $P<0.001$ . Multivariate logistic regression analysis showed that the high level of MASP-1( $OR=1.019, P=0.019, 95\%CI: 1.003-1.036$ ), MASP-2( $OR=1.557, P=0.019, 95\%CI: 1.078-2.306$ ) and MASP-3( $OR=1.033, P=0.047, 95\%CI: 1.000-1.066$ )

\*基金项目:海南省卫生健康行业科研项目(No:21A200050)

<sup>1</sup>海南医学院第一附属医院重症医学科(海口,570102)

通信作者:冼丽娜,E-mail:xlnicu123@163.com

were independent risk factors which affecting the prognosis of patients. Pearson correlation analysis showed that the levels of MASP-1, MASP-2 and MASP-3 were positively correlated with APACHE II score ( $R = 0.792, 0.763, 0.511$ , all  $P < 0.001$ ). **Conclusion:** The increased expression of MASP family is positively correlated with poor prognosis in patients with sepsis.

**Key words** sepsis; mannan-binding lectin associated serine proteases; expression level; adverse prognosis; relativity

脓毒症是创伤常见并发症,为感染引起的全身炎症反应综合征,是现代重症监护室死亡及医疗保健费用增加的重要原因之一<sup>[1]</sup>。随着抗生素、液体复苏及多器官支持治疗的及时应用,脓毒症的病死率有所下降,但支持治疗对脓毒症患者的预后影响有限,仍有较高的改善空间。2017 年全球疾病负担报告显示,全球每年约 4890 万例脓毒症患者,其中死亡率为 22.5%,占全球总死亡人数的近 20%<sup>[2-4]</sup>。生物标志物可提供超出使用其他指标可获得的信息,因此有助于为临床决策提供信息,改善患者管理,已被用于评估脓毒症患者的感染诊断、预后和治疗指导等方面<sup>[5]</sup>。甘露聚糖结合凝集素相关丝氨酸蛋白酶(mannan-binding lectin associated serine proteases, MASP)在血清中以单一多条肽链所组成的酶原存在,可中和病原微生物,防御感染,在补体系统激活及机体免疫防御等方面发挥重要的作用<sup>[6]</sup>。国外一项在重症监护病房进行了一项前瞻性观察性研究高 MASP 水平与预后不良风险有关<sup>[7]</sup>。但目前国内相关研究较少,故基于此,本研究旨在对脓毒症患者 MASP 家族表达水平与预后的相关性进行分析,以便为临床早期评估提供新的切入点,改善患者预后。

## 1 资料及方法

### 1.1 一般资料

纳入 2018 年 1 月—2022 年 12 月我院重症医学科(intensive care unit, ICU)收治的脓毒症患者 113 例。其中男 69 例,女 44 例;根据患者 28 d 内是否死亡,将患者分为死亡组(34 例)和存活组(79 例)。本研究通过海南医学院第一附属医院伦理委员会审核批准(No:20180103007),且患者家属均知情并签署知情同意书。

纳入标准:①符合《中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)》<sup>[8]</sup> 诊断标准的脓毒症患者;②入组 72 h 内未死亡患者;③年龄为 18~80 岁;④临床资料完整。排除标准:①合并肺癌、肝癌等恶性肿瘤者;②合并血液系统及自身免疫系统疾病患者;③孕妇或哺乳期妇女;④中途终止治疗者;⑤严重精神-神经系统疾病不能配合者;⑥临床资料不完整者。

### 1.2 方法

所有纳入研究的患者均以进入 ICU 病房为观察起点,收集患者年龄、性别等一般资料,并对患者白细胞(white blood cell, WBC)、MASP 家族表达

水平等实验室指标进行检查。所有患者均予补液、抗感染等对症治疗,并根据患者病情需要调整治疗方案。根据患者 28 d 内是否死亡,将患者分为死亡组及存活组,比较两组患者一般资料及实验室指标,采用多因素 logistic 回归模型对影响脓毒症患者预后的因素进行分析,并应用 Pearson 相关分析对 MASP 家族表达水平与急性生理与慢性健康评分(acute physiology and chronic health evaluation, APACHE II)评分间的相关性进行分析。

### 1.3 观察指标

**1.3.1 一般资料** 采用电子病例系统收集两组患者的年龄、性别、体质指数(body mass index, BMI)、基础疾病、感染部位、机械通气比例及 APACHE II。APACHE II 评分满分 71 分,分值越高病情越重。

**1.3.2 实验室指标** 所有患者均于纳入研究后急诊抽取肘静脉血 3 mL,采用血细胞分析仪(BC-6800PLUS,深圳迈瑞)检测患者 WBC 及血小板(platelet, PLT)水平;入组次日抽取患者空腹静脉血 5 mL,静置凝固后,以 3 000 r/min 的速度离心 15 min,取血清进行检测,采用免疫比浊法检测超敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)水平;使用全自动生化分析仪(ADVIA Chemistry XPT, SIEMENS)对白蛋白(albumin, ALB)、血肌酐(serum creatinine, Scr)水平进行检测;采用酶联免疫荧光(ELIXIR 公司,加拿大)分析法测定 MASP 家族 MASP-1、MASP-2 及 MASP-3 表达水平,所有操作严格按照说明书要求完成。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计数资料以例(%)表示, $\chi^2$  检验比较两组间差异。计量资料以  $\bar{X} \pm S$  表示,独立样本  $t$  检验比较组间差异。将单因素分析有统计学差异的指标纳入多因素 logistic 回归模型,对影响预后的因素进行分析,并应用 Pearson 相关分析对 MASP 家族表达水平与 APACHE II 评分间的相关性进行分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者基线资料的比较

存活组患者 APACHE II 评分、WBC、hs-CRP、MASP-1、MASP-2 及 MASP-3 显著低于死亡组,均差

异有统计学意义( $P < 0.05$ );ALB 显著高于死亡组,差异有统计学意义( $P < 0.001$ );而两组患者其他资料均差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ ),见表 1。

## 2.2 影响患者预后的多因素 logistic 回归分析

多因素 logistic 回归分析示,高 MASP-1 水平

( $OR = 1.019, P = 0.019, 95\% CI: 1.003 \sim 1.036$ )、MASP-2( $OR = 1.557, P = 0.019, 95\% CI: 1.078 \sim 2.306$ )及 MASP-3( $OR = 1.033, P = 0.047, 95\% CI: 1.000 \sim 1.066$ )水平是影响患者预后的独立危险因素,见表 2。

表 1 两组患者基线资料的比较

一般资料	死亡组(34 例)	存活组(79 例)	$t/\chi^2$	$\bar{X} \pm S$ $P$
年龄/岁	61.83±3.47	60.62±3.21	1.793	0.076
性别/例(%)			0.272	0.602
男	22(64.71)	47(59.49)		
女	12(35.29)	32(40.51)		
BMI/(kg/m <sup>2</sup> )	22.29±2.86	22.76±2.91	0.791	0.430
感染部位/例(%)			2.105	0.551
呼吸系统	9(26.47)	25(31.65)		
泌尿系统	4(11.76)	7(8.86)		
消化系统	15(44.12)	32(40.51)		
其他	6(17.65)	15(18.99)		
基础疾病/例(%)				
糖尿病	2(5.88)	4(5.06)	0.032	0.859
慢性阻塞性肺疾病	1(2.94)	1(1.27)	0.384	0.536
慢性肾脏病	1(2.94)	2(2.53)	0.015	0.901
脑梗死	2(5.88)	5(6.33)	0.008	0.928
高血压	1(2.94)	2(2.53)	0.015	0.901
心力衰竭	3(8.82)	8(10.13)	0.046	0.830
冠心病	4(11.76)	12(15.19)	0.229	0.632
APACHE II 评分/分	27.17±2.89	25.51±2.36	3.200	0.002
机械通气/例(%)	28(82.34)	54(68.35)	2.340	0.126
WBC/( $\times 10^9/L$ )	15.34±2.11	14.23±1.64	3.699	<0.001
PLT/( $\times 10^9/L$ )	145.14±16.72	151.21±20.58	1.517	0.132
ALB/(g/L)	20.34±2.34	24.78±2.61	8.547	<0.001
Scr/( $\mu\text{mol/L}$ )	103.38±12.67	107.53±14.27	1.465	0.146
hs-CRP/(mg/L)	26.19±3.87	28.36±3.92	2.709	0.008
MASP-1/(ng/L)	4 076.48±114.78	3 848.65±89.24	11.389	<0.001
MASP-2/(ng/L)	58.75±6.31	48.22±3.54	11.299	<0.001
MASP-3/(ng/L)	349.86±61.37	216.93±54.74	11.411	<0.001

表 2 影响患者预后的多因素 logistic 回归分析

变量	$\beta$	SE	Wald	P	OR	95%CI
APACHE II 评分	0.191	0.242	0.619	0.431	1.210	0.752~1.946
WBC	0.040	0.346	0.013	0.908	0.961	0.488~1.892
ALB	0.286	0.207	1.913	0.167	0.751	0.501~1.127
hs-CRP	0.039	0.167	0.054	0.816	0.962	0.693~1.334
MASP-1	0.019	0.008	5.537	0.019	1.019	1.003~1.036
MASP-2	0.456	0.194	5.521	0.019	1.577	1.078~2.306
MASP-3	0.032	0.016	3.947	0.047	1.033	1.000~1.066

注:以预后为自变量,1=死亡;0=存活;因变量为 APACHE II 评分、WBC、ALB、hs-CRP、MASP-1、MASP-2、MASP-3 均为连续变量。

### 2.3 MASP 家族表达水平与 APACHE II 评分的相关性分析

相关性分析示, MASP-1、MASP-2 及 MASP-3 水平与 APACHE II 评分水平呈正相关(均  $P < 0.001$ ), 见表 3。

表 3 MASP 家族表达水平与 APACHE II 评分的相关性分析

MASP 家族	APACHE II	
	R	P
MASP-1	0.792	<0.001
MASP-2	0.763	<0.001
MASP-3	0.511	<0.001

### 3 讨论

脓毒症是一种常见且严重的疾病, 可导致死亡率增高而生活质量降低下降<sup>[4,9-10]</sup>。脓毒症生物标志物协助临床诊断、评估及选择合适的治疗方案, 若有生物标志物可以准确诊断脓毒症, 则可以给予更及时和适当的抗生素治疗, 并避免不必要的抗生素。同样, 生物标志物可以帮助医生监测治疗决策的有效性, 并在必要时调整治疗<sup>[5]</sup>, 目前关于脓毒症生物标志物的探索仍在进行。

本研究显示, 高 MASP-1、MASP-2 及 MASP-3 水平是影响患者预后的独立危险因素。进一步对 MASP 家族表达水平与 APACHE II 评分相关性进行分析, 结果显示 MASP 水平与 APACHE II 评分呈显著正相关, 即 MASP-1、MASP-2 及 MASP-3 表达水平越高, APACHE II 评分越高, 预后越差, 提示 MASP 家族表达水平升高, 与患者预后不佳相关, 可作为早期评估、干预指标。

MASP-1 是一种兼具补体和凝血的多功能丝氨酸蛋白酶, 可切割纤维蛋白原、因子 XⅢ、凝血酶活化纤维蛋白溶解抑制剂和凝血酶原, 促进血液凝固和凝血<sup>[11]</sup>。而脓症患者本身处于高凝状态, 随着 MASP-1 水平升高, 进一步使患者体内的凝血系统恶化, 增加弥漫性血管内溶血, 加重患者病情, 增加患者死亡风险<sup>[12]</sup>。MASP-1 还能从高分子量激肽原中去除强效的致水肿剂缓激肽, 而脓症患者血管通透性病理性增加是危及生命的重要功能障碍, 在感染或损伤期间, MASP-1 可以通过增强免疫系统的可溶性和细胞成分的外渗来帮助消除微生物和/或组织碎片, 其水肿形成和补体凝集素途径激活同时存在<sup>[13]</sup>。此外, 它还可以激活内皮细胞, 触发白细胞介素 IL-6 和 IL-8 的产生, 并上调内皮 E-选择素的表达, 进一步加重炎症, 导致患者预后不佳<sup>[14-15]</sup>。本研究结果显示, 死亡组患者体内 MASP-1 水平显著升高, 为预后不良的独立危险因素, 这与任晓庆等<sup>[13]</sup>研究结果一致, 认为 MASP-1

升高与脓症患者预后不佳有关。

MASP-2 可与甘露糖结合凝集素等结合形成复合物, 为天然免疫系统中的关键分子, 还与 C 反应蛋白具有同样的应激元件-肝细胞核因子 4 $\alpha$ , 当机体感染时, MASP-2 参与机体抗感染机制, 并与炎症因子具协同效应, 发挥趋化、调理及杀伤病原体的作用, 参与机体对病原体的防御与清除<sup>[16]</sup>。而过度的炎症反应可增加感染所致的死亡风险, 研究显示, 多种病毒可结合 MASP-2, 导致补体过度活化, 加重原有感染损伤<sup>[17]</sup>。这与本研究结果一致, 本研究显示死亡组患者体内 MASP-2 水平显著升高, 且为患者预后不良的独立危险因素。

MASP-3 是近年来新被发现的 MASP 家族成员, 是联系补体凝集素途径和旁路途径活化的重要组成部分<sup>[18]</sup>, 最近被证明参与激活第三补体途径, 即替代途径, 这是一种促进 C3b 形成的扩增环<sup>[19]</sup>, 参与 D 因子活化, 而 D 因子是补体旁路途径过程中活化的关键酶<sup>[20]</sup>。MASP-3 补体激活是炎症反应重要组成部分, 参与自身免疫性疾病在内的多种炎症性疾病的发展, 此外, 补体系统在宿主防御中起着重要作用<sup>[21]</sup>。本研究显示, 患者体内 MASP-3 水平显著升高, 且为预后不佳的独立危险因素, 提示 MASP-3 水平高的患者其体内炎症反应可能更重, 导致患者预后不佳。但 Kristensen 等<sup>[7]</sup>的研究显示, 与对照组患者相比, 休克患者 MASP-1、MASP-3 显著降低, 而 MASP-2 无明显变化。而 Kristensen 等<sup>[7]</sup>认为出现这种现象的原因可能与过度炎症状态下补体消耗的生物学机制等非排他性理论相关。此外, 还有一种理论认为, 消耗是补体在坏死和感染组织中沉积的结果。

此外, 本研究还对既往常规脓毒症预后不良的相关预测指标进行分析, 结果显示, 死亡组患者 APACHE II 评分、WBC、hs-CRP 水平均显著高于存活组, 而 ALB 显著低于存活组, 但多因素回归分析则差异无统计学意义。这可能与 MASP 家族表达水平对预后更有影响相关。综上, 本研究结果显示, MASP 家族表达水平升高, 与患者预后不良有关, 可作为脓症患者预后的评估指标, 可提示临床因素早期干预, 积极观察。但本研究仍存在一定不足, 首先, 本研究年脓症患者收治较少, 故在患者 28 d 诊疗过程中, 可能存在诊疗水平的混杂, 使结果具有一定局限性。此外, 本研究数据仅对入科即刻及数据对患者预后进行评估, 可能存在选择性偏移。且本研究未进行长期随访, 故 MASP 对患者远期预后的影响未进行观察。应进一步完善亚组分析, 并进一步行多中心、大样本的长期动态观察进一步对 MASP 的预测价值进行分析。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

[1] Liu D, Huang SY, Sun JH, et al. Sepsis-induced im-

- munosuppression: mechanisms, diagnosis and current treatment options[J]. *Mil Med Res*, 2022, 9(1):56.
- [2] Seymour CW, Kennedy JN, Wang S, et al. Derivation, Validation, and Potential Treatment Implications of Novel Clinical Phenotypes for Sepsis [J]. *JAMA*, 2019, 321(20):2003-2017.
- [3] Gavelli F, Castello LM, Avanzi GC. Management of sepsis and septic shock in the emergency department[J]. *Intern Emerg Med*, 2021, 16(6):1649-1661.
- [4] Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study[J]. *Lancet*, 2020, 395(10219):200-211.
- [5] Pierrakos C, Velissaris D, Bisdorff M, et al. Biomarkers of sepsis: time for a reappraisal[J]. *Crit Care*, 2020, 24(1):287.
- [6] 程少文, 陈扬平, 张安强, 等. MBL2 与 MASPs 家族蛋白质相互作用的生物信息学分析[J]. *海南医学院学报*, 2019, 25(15):1121-1124, 1129.
- [7] Kristensen MK, Hansen MB, Madsen MB, et al. Complement Activation Is Associated With Mortality in Patients With Necrotizing Soft-Tissue Infections-A Prospective Observational Study[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:17.
- [8] 曹钰, 柴艳芬, 邓颖, 等. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)[J]. *临床急诊杂志*, 2018, 19(9):567-588.
- [9] Yan MY, Gustad LT, Nytro O. Sepsis prediction, early detection and identification using clinical text for machine learning: a systematic review[J]. *J Am Med Inform Assoc*, 2022, 29(3):559-575.
- [10] Sinapidis D, Kosmas V, Vittoros V, et al. Progression into sepsis: an individualized process varying by the interaction of comorbidities with the underlying infection[J]. *BMC Infect Dis*, 2018, 18(1):242.
- [11] Golomingi M, Kohler J, Jenny L, et al. Complement lectin pathway components MBL and MASP-1 promote haemostasis upon vessel injury in a microvascular bleeding model [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:948190.
- [12] 李旭, 马晓春. 严重感染出血障碍的认识和处理[J]. *中国实用内科杂志*, 2021, 41(6):466-469, 474.
- [13] 任晓庆, 李琪, 闫本纯, 等. MASP-1 联合血栓分子标志物对脓毒症合并 DIC 的诊断价值[J]. *中国现代医药杂志*, 2022, 24(4):43-46.
- [14] Debreczeni ML, Németh Z, Kajdácsi E, et al. MASP-1 Increases Endothelial Permeability[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:991.
- [15] Németh Z, Debreczeni ML, Kajdácsi E, et al. Cooperation of Complement MASP-1 with Other Proinflammatory Factors to Enhance the Activation of Endothelial Cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(11):9181.
- [16] 王文, 郭璐, 余雪梅, 等. 营养状态和 MASP-2 基因多态性与 COPD 并发肺部感染的关联性[J]. *中华医院感染学杂志*, 2022, 32(4):511-515.
- [17] Gao T, Zhu L, Liu H, et al. Highly pathogenic coronavirus N protein aggravates inflammation by MASP-2-mediated lectin complement pathway overactivation[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1):318.
- [18] 衣丽华, 董岩, 郑丽莎, 等. 血清 MASP-3、MBL、SDMA 对老年急性缺血性脑卒中的诊断价值[J]. *疑难病杂志*, 2022, 21(5):456-460, 474.
- [19] Rosbjerg A, Würzner R, Garred P, et al. MASP-1 and MASP-3 Bind Directly to *Aspergillus fumigatus* and Promote Complement Activation and Phagocytosis[J]. *J Innate Immun*, 2021, 13(4):211-224.
- [20] 郑林花, 张颖, 宋莎莎, 等. 血清 MASP2、MASP3 在 IgA 肾病中的作用[J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(1):77-83.
- [21] Machida T, Hayashi M, Fujita T, et al. Response to Comment on Cutting Edge: Role of MASP-3 in the Physiological Activation of Factor D of the Alternative Complement Pathway[J]. *J Immunol*, 2019, 203(12):3091-3092.

(收稿日期:2023-10-30)