

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.03.008

脓毒症专题

# 血清 NETs 相关标志物对脓毒性休克患者多器官功能衰竭的预测价值

陈聂 赵姝月 杨德建 晏东 戴忠红

基金项目: 四川省科技计划项目(2023JDR0209)

作者单位: 611230 四川省崇州市人民医院重症医学科

通信作者: 戴忠红 E-mail: 83336517@qq.com



**【摘要】** 目的 探讨脓毒性休克患者血清中性粒细胞胞外诱捕网(NETs)相关标志物水平及其对多器官功能障碍综合征(MODS)发生风险的预测价值。方法 前瞻性选取2023年5月—2025年5月崇州市人民医院重症医学科收治的脓毒性休克患者212例作为研究对象,根据患者住院期间是否发生MODS分为MODS组86例和非MODS组126例。采用酶联免疫吸附试验检测血清循环游离DNA(cfDNA)、瓜氨酸化组蛋白H3(CitH3)、髓过氧化物酶(MPO)、中性粒细胞弹性蛋白酶(NE)水平;采用Pearson相关性检验分析血清NETs标志物与MODS程度的相关性;多因素Logistic回归分析脓毒性休克患者发生MODS的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线评价血清NETs相关标志物预测脓毒性休克患者发生MODS的效能。结果 MODS组患者年龄、合并糖尿病比例、混合感染比例、入院后首次确诊脓毒性休克时急性生理与慢性健康评估II(APACHE II)评分、序贯器官衰竭评估(SOFA)评分及cfDNA、CitH3、MPO、NE水平均高于非MODS组( $t/P=2.342/0.020, 4.707/0.030, 4.046/<0.001, 4.222/<0.001, 5.131/<0.001, 3.630/<0.001, 3.512/0.001, 3.728/<0.001, 3.210/0.002$ );合并糖尿病、混合感染、APACHE II评分高、SOFA评分高、cfDNA高、CitH3高、MPO高、NE高是脓毒性休克患者发生MODS的独立危险因素[ $OR(95\%CI)=2.187(1.007\sim 4.750), 2.123(1.031\sim 4.373), 1.178(1.055\sim 1.315), 1.615(1.226\sim 2.127), 1.010(1.001\sim 1.020), 1.035(1.014\sim 1.056), 1.045(1.022\sim 1.067), 1.012(1.004\sim 1.035)$ ];血清cfDNA、CitH3、MPO、NE水平单独及四者联合预测脓毒性休克患者发生MODS的曲线下面积(AUC)分别为0.628、0.642、0.610、0.600、0.806,四者联合预测的效能高于四者单独检测( $Z/P=4.056/<0.001, 3.816/<0.001, 4.720/<0.001, 4.814/<0.001$ )。结论 血清cfDNA、CitH3、MPO、NE等NETs标志物水平在发生MODS的脓毒性休克患者中显著升高,且均为脓毒性休克患者发生MODS的独立危险因素,NETs标志物的联合检测为临床早期预测脓毒性休克患者MODS的发生风险提供了新的思路。

**【关键词】** 脓毒性休克;多器官功能障碍综合征;中性粒细胞胞外诱捕网;预测价值**【中图分类号】** R631<sup>+</sup>.4;R446.11**【文献标识码】** A

**Predictive value of serum NETs-related markers for multiple organ dysfunction in patients with septic shock** Chen Nie, Zhao Shuyue, Yang Dejian, Yan Dong, Dai Zhonghong. Intensive Care Unit, Chongzhou People's Hospital, Sichuan, Chongzhou 611230, China

Funding program: Sichuan Province Science and Technology Project (2023JDR0209)

Corresponding author: Dai Zhonghong, E-mail: 83336517@qq.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the characteristics of serum neutrophil extracellular traps (NETs) in patients with septic shock and their predictive value for the risk of developing multiple organ dysfunction syndrome (MODS). **Methods** This prospective observational study included 212 patients with septic shock treated at our hospital between May 2023 and May 2025. The patients were divided into a MODS group and a non-MODS group based on whether MODS occurred during hospitalization. Basic clinical characteristics, septic shock features, treatment details, and serum NETs markers at admission were collected and compared between the two groups. Multivariate logistic regression analysis was used to identify independent factors associated with MODS in septic shock patients. The predictive efficacy of individual and combined NETs markers for MODS in septic shock patients was evaluated using receiver operating characteristic (ROC) curves and the area under the curve (AUC). **Results** The MODS group had higher age, proportion of diabetes comorbidity, proportion of mixed infections, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) scores at the first diagnosis of septic shock after

admission, Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) scores, and serum levels of circulating free DNA (cfDNA), citrullinated histone H3 (CitH3), myeloperoxidase (MPO), and neutrophil elastase (NE) compared to the non-MODS group ( $t/\chi^2/P = 2.342/0.020, 4.707/0.030, 4.222/<0.001, 5.131/<0.001, 3.630/<0.001, 3.512/0.001, 3.728/<0.001, 3.210/0.002$ ). Diabetes comorbidity, mixed infections, higher APACHE II scores, higher SOFA scores, and elevated serum levels of cfDNA, CitH3, MPO, and NE were identified as risk factors for MODS in septic shock patients [ $OR(95\%CI)=2.187(1.007-4.750), 2.123(1.031-4.373), 1.178(1.055-1.315), 1.615(1.226-2.127), 1.010(1.001-1.020), 1.035(1.014-1.056), 1.045(1.022-1.067), 1.012(1.004-1.035)$ ]. The AUCs for serum cfDNA, CitH3, MPO, NE, and their combination in predicting MODS risk in septic shock patients were 0.628, 0.642, 0.610, 0.600, and 0.806, respectively. The combined prediction of the four NETs markers demonstrated the highest efficacy ( $\zeta=4.056, 3.816, 4.720, 4.814, all P<0.001$ ). **Conclusion** Serum levels of NETs markers, including cfDNA, CitH3, MPO, and NE, are significantly elevated in septic shock patients who develop MODS and are independent risk factors for MODS. The combined detection of NETs markers provides a new approach for the early clinical prediction of MODS risk in septic shock patients.

**【Key words】** Septic shock; Multiple organ dysfunction syndrome; Neutrophil extracellular traps; Prognostic value

脓毒性休克是由感染引发的全身炎症反应综合征,属于临床常见急危重症,其 30 d 病死率显著高于普通脓毒症患者及无感染人群<sup>[1-2]</sup>。多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)是脓毒性休克常见且严重的并发症,合并 MODS 的患者病死率可超过 60%<sup>[3-4]</sup>。尽管急性生理和慢性健康评估 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II) 评分、序贯器官衰竭评估(sequential organ failure assessment, SOFA) 评分等系统能在一定程度上反映脓毒性休克患者的病情严重程度,但其对 MODS 的早期预测价值有限<sup>[5-6]</sup>。中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs) 是中性粒细胞受刺激后释放的网状结构,NETs 在脓毒症进程中不仅发挥抗菌作用,也可能介导组织损伤与器官功能障碍<sup>[7-9]</sup>。然而,血清 NETs 相关标志物对脓毒性休克患者发生 MODS 的预测价值尚不明确,本研究对其进行探讨,以期临床早期识别 MODS 高危患者提供新的方法与依据,报道如下。

### 1 资料与方法

1.1 临床资料 前瞻性选取 2023 年 5 月—2025 年 5 月崇州市人民医院重症医学科收治的脓毒性休克患者 212 例作为研究对象,根据患者住院期间是否发生 MODS 分为 MODS 组 86 例和非 MODS 组 126 例。与非 MODS 组比较,MODS 组年龄大、合并糖尿病比例高 ( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ); 2 组其他临床资料比较,差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ ),见表 1。本研究已获得医院伦理委员会批准(2023-068-21),患者和/或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①符合 Sepsis3.0 中脓毒性休克的诊断标准<sup>[10]</sup>: 存在明确感染源,SOFA 评分 $\geq 2$ 分,收缩压 $\leq 90$  mmHg 或平均动脉压(MAP) $\leq$

表 1 非 MODS 组与 MODS 组脓毒性休克患者临床资料比较  
Tab.1 Comparison of clinical data of patients in the MODS group in the non-MODS group

项目	非 MODS 组 (n=126)	MODS 组 (n=86)	t/ $\chi^2$ 值	P 值	
性别[例(%)]	男	65(51.59)	48(55.81)	0.367	0.545
	女	61(48.41)	38(44.19)		
年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	54.77 $\pm$ 8.92	57.70 $\pm$ 8.97	2.342	0.020	
BMI( $\bar{x}\pm s$ ,kg/m <sup>2</sup> )	22.39 $\pm$ 1.30	22.31 $\pm$ 1.30	0.431	0.667	
病程( $\bar{x}\pm s$ ,d)	5.67 $\pm$ 2.12	6.23 $\pm$ 1.56	1.945	0.058	
诱因 [例(%)]	肺部感染	68(53.97)	48(55.81)	1.892	0.389
	腹腔感染	30(23.81)	25(29.07)		
	其他	28(22.22)	13(15.12)		
基础病史 [例(%)]	高血压	46(36.51)	35(40.70)	0.380	0.538
	糖尿病	27(21.43)	30(34.88)	4.707	0.030
	冠心病	21(16.67)	18(20.93)	0.619	0.431
吸烟史	40(31.75)	32(37.21)	0.785	0.375	
饮酒史	35(27.78)	28(32.56)	0.543	0.461	

65 mmHg 或收缩压较基线下降 $\geq 40$  mmHg,需使用去甲肾上腺素(或等效血管活性药物)维持 MAP $\geq 65$  mmHg 动脉血乳酸 $>2$  mmol/L; ②年龄 $>18$  岁。(2) 排除标准: ①合并恶性肿瘤; ②合并慢性肾功能衰竭,入院前已行规律透析治疗; ③合并自身免疫性疾病; ④入院前 1 个月内有重大创伤或手术史; ⑤因外伤、烧伤等非感染因素导致休克; ⑥妊娠或哺乳期女性。

### 1.3 观测指标与方法

1.3.1 脓毒性休克病情及治疗情况收集: 记录患者感染部位(肺部、腹腔、泌尿系统、血液等)、致病菌种类(革兰阴性/阳性菌、真菌、病毒),是否混合感染( $\geq 2$  种病原体感染)、入院后首次确诊脓毒性休克时的 APACHE II 评分(包含急性生理学评分、年龄评分和慢性健康状况评分 3 个部分,总分 0~71 分,分值越高表示病情越严重)和 SOFA 评分(从呼吸、凝血、肝脏、心血管、神经、肾脏 6 个方面对器官功能进行评估,总

分 0~24 分,分数越高表示器官衰竭越严重)、血管活性药物(多巴胺、去甲肾上腺素、肾上腺素)、机械通气时间。

1.3.2 血清 NETs 标志物检测:于入院 24 h 内采集患者肘静脉血 5 ml,离心留取血清,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清循环游离 DNA(cfDNA)、瓜氨酸化组蛋白 H3(CitH3)、髓过氧化物酶(MPO)、中性粒细胞弹性蛋白酶(NE)水平。ELISA 试剂盒均购自上海江莱生物科技有限公司(货号 JL58240、JL48343、JL11580、JL12352),严格按照试剂盒说明书进行操作。使用 Spectra Max Mini 多功能酶标仪在 450 nm 波长下测定吸光度值,根据标准曲线计算各标志物的浓度。

1.3.3 MODS 评估:根据改良版 MODS 评分,基于肺、肾、肝、心血管、血液、中枢神经 6 个器官系统功能障碍诊断标准,每个器官按功能障碍程度评 0~4 分,总分  $\geq 4$  分可诊断 MODS<sup>[11]</sup>。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件统计分析数据。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验;采用 Pearson 相关性检验分析血清 NETs 标志物与 MODS 程度的相关性;多因素 Logistic 回归分析脓毒性休克患者发生 MODS 的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 NETs 相关标志物预测脓毒性休克患者发生 MODS 的效能。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2 组脓毒性休克患者病情及治疗情况比较 MODS 组混合感染比例、入院后首次确诊脓毒性休克时 APACHE II 评分及 SOFA 评分均高于非 MODS 组( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。2 组其他脓毒性休克病情及治疗情况比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 2。

2.2 2 组血清 NETs 标志物水平比较 MODS 组患者血清 cfDNA、CitH3、MPO 及 NE 水平均高于非 MODS 组患者( $P < 0.001$ ),见表 3。

2.3 血清 NETs 标志物与 MODS 程度的相关性分析 Pearson 相关性检验表明,脓毒性休克患者血清

cfDNA、CitH3、MPO、NE 水平均与 APACHE II 评分、SOFA 评分呈正相关( $P < 0.01$ ),见表 4。

2.4 多因素 Logistic 回归分析脓毒性休克患者发生 MODS 的影响因素 以脓毒性休克患者发生 MODS 为因变量,以上述结果中  $P < 0.05$  项目为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:合并糖尿病、混合感染、APACHE II 评分高、SOFA 评分高、cfDNA 高、CitH3 高、MPO 高、NE 高是脓毒性休克患者发生 MODS 的独立危险因素( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),见表 5。

表 2 非 MODS 组与 MODS 组脓毒性休克患者病情及治疗情况比较

Tab.2 Comparison of the conditions and treatment characteristics of patients in the non-MODS group and MODS group

项 目	非 MODS 组 (n=126)	MODS 组 (n=86)	$\chi^2/Z$ 值	P 值
感染部位[例(%)]				
肺部	68(53.97)	48(55.81)	0.070	0.791
腹腔	56(44.44)	40(46.51)	0.088	0.767
泌尿系统	22(17.46)	13(15.12)	0.204	0.652
血液	26(20.63)	18(20.93)	0.003	0.958
致病菌种类[例(%)]				
革兰阴性菌	62(49.21)	46(53.49)	0.375	0.540
革兰阳性菌	44(34.92)	29(33.72)	0.033	0.857
真菌	23(18.25)	15(17.44)	0.023	0.880
病毒	22(17.46)	15(17.44)	0.000	0.997
混合感染	40(31.75)	39(45.35)	4.046	0.044
APACHEII评分( $\bar{x} \pm s$ ,分)	19.85 $\pm$ 3.21	21.92 $\pm$ 3.90	4.222	<0.001
SOFA 评分( $\bar{x} \pm s$ ,分)	5.92 $\pm$ 1.02	6.95 $\pm$ 1.90	5.131	<0.001
血管活性药物[例(%)]				
多巴胺	92(73.02)	68(79.07)	1.012	0.314
去甲肾上腺素	74(58.73)	56(65.12)	0.879	0.349
肾上腺素	32(25.40)	20(23.26)	0.127	0.722
机械通气时间( $\bar{x} \pm s$ ,d)	6.09 $\pm$ 1.04	5.92 $\pm$ 1.05	1.156	0.249

表 4 血清 NETs 标志物与 MODS 程度的相关性分析

Tab.4 Correlation analysis between serum NETs markers and the degree of MODS

指 标	APACHE II 评分		SOFA 评分	
	r 值	P 值	r 值	P 值
cfDNA	0.535	<0.001	0.578	<0.001
CitH3	0.423	<0.001	0.559	<0.001
MPO	0.411	<0.001	0.601	<0.001
NE	0.397	<0.001	0.424	<0.001

表 3 非 MODS 组与 MODS 组脓毒性休克患者血清 NETs 标志物水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.3 Comparison of serum NETs marker levels in non-MODS group and MODS group

组 别	例数	cfDNA( $\mu$ g/L)	CitH3( ng/L)	MPO( $\mu$ g/L)	NE( $\mu$ g/L)
非 MODS 组	126	85.69 $\pm$ 32.74	37.64 $\pm$ 16.15	40.25 $\pm$ 13.21	23.95 $\pm$ 13.82
MODS 组	86	105.16 $\pm$ 45.34	46.22 $\pm$ 19.25	50.99 $\pm$ 28.12	31.67 $\pm$ 21.21
t/P 值		3.630/ $<0.001$	3.512/0.001	3.728/ $<0.001$	3.210/0.002

2.5 血清 NETs 相关标志物预测脓毒性休克患者发生 MODS 的价值 绘制血清 NETs 标志物预测脓毒性休克患者发生 MODS 的 ROC 曲线,并计算曲线下面积 (AUC) 结果显示:血清 cfDNA、CitH3、MPO、NE 水平单独及四者联合预测脓毒性休克患者发生 MODS 的 AUC 分别为 0.628、0.642、0.610、0.600、0.806,四者联合预测的效能最高 ( $Z/P = 4.056 / < 0.001, 3.816 / < 0.001, 4.720 / < 0.001, 4.814 / < 0.001$ ) ,见表 6、图 1。

表 5 多因素 Logistic 回归分析脓毒性休克患者发生 MODS 的影响因素

Tab.5 Multivariate Logistic regression analysis of the impact of MODS in patients with septic shock

变量	$\beta$ 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
年龄大	0.038	0.022	3.095	0.079	1.039	0.996~1.084
合并糖尿病	0.782	0.396	3.910	0.048	2.187	1.007~4.750
混合感染	0.753	0.369	4.170	0.041	2.123	1.031~4.373
APACHE II 评分高	0.164	0.056	8.531	0.003	1.178	1.055~1.315
SOFA 评分高	0.479	0.141	11.630	0.001	1.615	1.226~2.127
cfDNA 高	0.010	0.005	4.593	0.032	1.010	1.001~1.020
CitH3 高	0.034	0.011	10.426	0.001	1.035	1.014~1.056
MPO 高	0.044	0.011	15.736	<0.001	1.045	1.022~1.067
NE 高	0.012	0.004	8.566	0.002	1.012	1.004~1.035

表 6 血清 NETs 相关标志物预测脓毒性休克患者发生 MODS 的价值

Tab.6 Comparison of serum NETs markers predicting the risk of MODS in patients with septic shock

指标	最佳截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	Youden 指数
cfDNA	92.50 $\mu\text{g/L}$	0.628	0.550~0.707	0.686	0.571	0.257
CitH3	41.30 $\text{ng/L}$	0.642	0.563~0.720	0.709	0.556	0.265
MPO	45.80 $\mu\text{g/L}$	0.610	0.529~0.690	0.663	0.587	0.250
NE	27.50 $\mu\text{g/L}$	0.600	0.523~0.677	0.651	0.564	0.215
四项联合		0.806	0.742~0.871	0.814	0.691	0.505

### 3 讨论

本研究发现,发生 MODS 的脓毒性休克患者血清 cfDNA、CitH3、MPO、NE 等 NETs 标志物水平均显著高于非 MODS 组,多因素 Logistic 回归分析表明,这些标志物是脓毒性休克患者发生 MODS 的独立危险因素,提示血清 NETs 标志物水平变化与脓毒性休克患者发生 MODS 密切相关。血清 cfDNA 作为 NETs 的主要成分之一,其水平升高可能反映了体内 NETs 的大量生成和释放。NETs 通过释放 cfDNA 和组蛋白等成分直接驱动全身炎症反应和器官损伤<sup>[12]</sup>。在脓毒性休克患者中,血浆 cfDNA 水平与其他 NETs 标志物水平均显著升高,且与 SOFA 评分呈正相关<sup>[13]</sup>。与本研究结

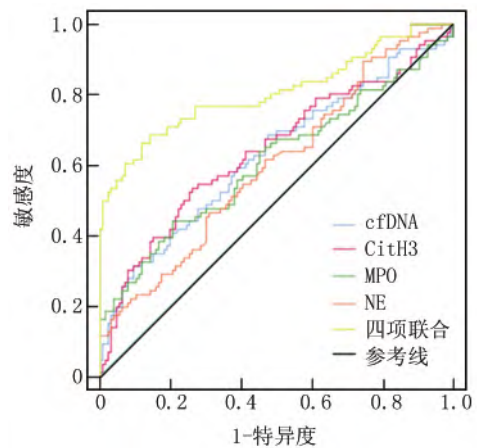


图 1 血清 NETs 标志物预测脓毒性休克患者发生 MODS 的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum NETs markers predicting the risk of MODS in patients with septic shock

果类似,Charoensappakit 等<sup>[14]</sup>通过 Meta 分析发现 cfDNA 对脓毒症预后具有较高预测价值,其独立预测脓症患者死亡风险的 AUC (95%CI) 为 0.76 (0.64~0.87)。此外,死亡的脓症患者 cfDNA 水平较存活者提高近 5 倍,且持续高水平的 cfDNA 提示 MODS 迁延和不良结局<sup>[15]</sup>。CitH3 是 NETs 中重要的修饰蛋白,在发生脓毒症时中性粒细胞受到炎症反应刺激并导致蛋白精氨酸脱亚氨酶 4 (PAD4) 被激活,促使组蛋白 H3 发生瓜氨酸化修饰、形成 CitH3 并随 NETs 释放到细胞外<sup>[16]</sup>。Dong 等<sup>[17]</sup>指出高水平的 CitH3 不仅直接参与了 NETs 的形成和结构稳定,还可诱导肿瘤坏死因子  $\alpha$ 、白介素 1 $\beta$  等促炎因子产生并加重组织和器官损伤。此外,既往研究也指出 CitH3 可通过 ERK/MMP-9 通路加重急性肺损伤、下调紧密连接蛋白损害肠黏膜屏障并加剧肠缺血再灌注损伤<sup>[18]</sup>。在脓毒性休克患者体内,MPO 引起的氧化应激直接破坏细胞膜完整性、引起线粒体功能障碍并导致器官功能衰竭<sup>[19]</sup>。在脓症患者中,MPO 衍生的活性氧 (ROS) 也会加剧内皮屏障破坏并促进微血管渗漏,最终增加患者 MODS 风险<sup>[20]</sup>。Zhang 等<sup>[21]</sup>也指出 MPO 还可通过激活核因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 等炎症信号通路,促进炎症细胞因子的表达和释放并进一步加剧炎症反应,最终导致脓毒性休克患者不良预后风险增加。NE 作为丝氨酸蛋白酶可直接降解弹性蛋白、胶原蛋白等多种细胞外基质成分<sup>[22]</sup>。在脓症患者中中性粒细胞活化释放的 NE 通过破坏细胞外基质损害肺组织的正常结构和功能<sup>[23-25]</sup>。Tan 等<sup>[26]</sup>指出 NE 还能通过刺激巨噬细胞释放促炎性细胞因子,在缺血再灌注损伤中发挥

重要作用。结合既往研究及本研究结果可知,血清 NETs 标志物 cfDNA、CitH3、MPO、NE 水平升高与脓毒性休克患者 MODS 的发生密切相关,其内在机制可能涉及炎症反应的加剧、组织和细胞的损伤以及凝血功能的紊乱等多个方面。NETs 标志物不仅反映了脓毒性休克患者体内 NETs 的生成和释放情况,还在 MODS 的发生发展过程中发挥着重要的作用。

为了进一步验证 NETs 标志物对脓毒性休克患者 MODS 风险的预测价值,ROC 曲线分析提示 cfDNA、CitH3、MPO、NE 独立预测脓毒性休克患者发生 MODS 风险的 AUC 均大于 0.6,其中 4 项联合预测的 AUC (95%CI) 为 0.806 (0.742~0.871),显著高于各标志物单独预测,进一步提示联合检测能够提高对脓毒性休克患者 MODS 的预测效能。与既往相似研究对比,本研究中各指标预测脓毒性休克患者 MODS 风险的价值更高,可为临床早期识别 MODS 高风险患者提供有力的辅助诊断依据,有助于临床为脓毒性休克患者制定更合理的治疗方案以改善预后<sup>[27-32]</sup>。

本研究仍存在一定局限性,为单中心研究,可能受到单一医院的患者来源、医疗水平、治疗方案等因素的影响导致结果存在一定的局限性。其次,本研究仅观察了脓毒性休克患者住院期间 MODS 发生风险,未评估血清 NETs 标志物对脓毒性休克患者远期预后的影响。后续研究可开展多中心、大样本的临床研究,使研究结果更具推广价值;并延长 MODS 患者随访时间,进一步探讨血清 NETs 标志物与患者长期生存、生活质量等远期预后指标之间的关系。

#### 4 结 论

本研究发现合并 MODS 的脓毒性休克患者血清中 cfDNA、CitH3、MPO、NE 等 NETs 标志物水平较非 MODS 组均显著升高。进一步分析发现,这 4 项 NETs 标志物水平均与患者 APACHE II 评分、SOFA 评分呈正相关,提示其水平变化与脓毒性休克患者病情严重程度及器官损伤程度密切相关。多因素 Logistic 回归分析进一步证实 cfDNA、CitH3、MPO、NE 均为脓毒性休克患者发生 MODS 的独立危险因素,上述 NETs 标志物的联合检测能更精准评估患者 MODS 发生风险,为临床早期识别高风险患者、及时制定个体化干预方案以改善预后提供了新的思路与客观依据。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

陈晨:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;赵妹月:提出研究思路,数据获取;杨德建、晏东:研究构思,统计分析;戴忠红:修订论文、论文终审

#### 参考文献

- [1] Srzic I, Neseck Adam V, Tunjic Pejak D. Sepsis definition: What's new in the treatment guidelines [J]. Acta Clin Croat, 2022, 61 ( Suppl 1 ): 67-72. DOI: 10.20471/acc.2022.61.s1.11.
- [2] 彭海伦,赵月丽,徐崇孝,等.成人脓毒症分型研究进展[J].解放军医学杂志,2023,48(9):1107-1112. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.1426.2022.0915.
- [3] Tang F, Zhao XL, Xu LY, et al. Endothelial dysfunction: Pathophysiology and therapeutic targets for sepsis-induced multiple organ dysfunction syndrome [J]. Biomed Pharmacother, 2024, 178: 117180. DOI: 10.1016/j.biopha.2024.117180.
- [4] 李晗,田李均,徐俊贤,等.早期肠内营养治疗对脓毒症及脓毒性休克治疗效果的 Meta 分析[J].肠外与肠内营养,2022,29(1):35-40. DOI: 10.16151/j.1007-810x.2022.01.007.
- [5] Tekin B, Kilic J, Taskin G, et al. The comparison of scoring systems: SOFA, APACHE-II, LODS, MODS, and SAPS-II in critically ill elderly sepsis patients [J]. J Infect Dev Ctries, 2024, 18 ( 1 ): 122-130. DOI: 10.3855/jidc.18526.
- [6] Thakur R, Naga rohith V, Arora JK. Mean SOFA score in comparison with APACHE II score in predicting mortality in surgical patients with sepsis [J]. Cureus, 2023, 15(3): e36653. DOI: 10.7759/cureus.36653.
- [7] 秦利静,畅智慧.中性粒细胞胞外诱捕网在脓毒症及其器官功能障碍中的研究进展[J].中华微生物学和免疫学杂志,2025,45(3):264-268. DOI: 10.3760/cma.j.cn112309-20231111-00130.
- [8] Shi Y, Wu D, Wang Y, et al. Treg and neutrophil extracellular trap interaction contributes to the development of immunosuppression in sepsis [J]. JCI Insight, 2024, 9(14): e180132. DOI: 10.1172/jci.insight.180132.
- [9] 程毅,叶涛.基于生物信息学鉴定脓毒症中铁死亡及中性粒细胞胞外诱捕网相关基因[J].中国处方药,2025,23(15):6-12. DOI: 10.3969/j.issn.1671-945X.2025.15.002.
- [10] 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. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [11] 肖坤,郭超,阮吉寿,等. MODS 修订评分对老年多器官功能障碍综合征患者的预后评估[J/OL].中华肺部疾病杂志:电子版,2020,13(2):183-187. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2020.02.011.
- [12] Zhang D, Guo J, Shi C, et al. MPO-DNA complexes and cf-DNA in patients with sepsis and their clinical value [J]. Biomedicines, 2024, 12(10): 2190. DOI: 10.3390/biomedicines12102190.
- [13] Dadam MN, Hien LT, Makram EM, et al. Role of cell-free DNA levels in the diagnosis and prognosis of sepsis and bacteremia: A systematic review and meta-analysis [J]. PLoS One, 2024, 19(8): e0305895. DOI: 10.1371/journal.pone.0305895.
- [14] Charoensappakit A, Sae-Khow K, Rattanaliam P, et al. Cell-free DNA as diagnostic and prognostic biomarkers for adult sepsis: A systematic review and meta-analysis [J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 19624. DOI: 10.1038/s41598-023-46663-2.
- [15] Janíková M, Pribulová N, Kmetová K, et al. Extracellular DNA and

- deoxyribonuclease activity as prognostic markers in sepsis [J]. *Bio-medicines*, 2024, 12 ( 11 ): 2565. DOI: 10.3390/biomedicines12112565.
- [16] Seol SI, Oh SA, Davaanyam D, et al. Blocking peptidyl arginine deiminase 4 confers neuroprotective effect in the post-ischemic brain through both NETosis-dependent and -independent mechanisms [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2025, 13 ( 1 ): 33. DOI: 10.1186/s40478-025-01951-y.
- [17] Dong T, Ouyang W, Yu X, et al. Synergistic inhibition of CitH3 and S100A8/A9: A novel therapeutic strategy for mitigating sepsis-induced inflammation and lung injury [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2025, 39: 3946320251338661. DOI: 10.1177/03946320251338661.
- [18] Li J, Xuan R, Wu W, et al. CTRP6 suppresses neutrophil extracellular traps formation to ameliorate sepsis-induced lung injury through inactivation of ERK pathway [J]. *Allergol Immunopathol ( Madr )*, 2022, 50( 6 ): 53-59. DOI: 10.15586/aei.v50i6.677.
- [19] Lin W, Chen H, Chen X, et al. The roles of neutrophil-derived myeloperoxidase ( MPO ) in diseases: The new progress [ J ]. *Antioxidants ( Basel )*, 2024, 13 ( 1 ): 132. DOI: 10.3390/antiox13010132.
- [20] Clemen R, Minkus L, Singer D, et al. Multi-oxidant environment as a suicidal inhibitor of myeloperoxidase [J]. *Antioxidants ( Basel )*, 2023, 12( 11 ): 1936. DOI: 10.3390/antiox12111936.
- [21] Zhang Z, Niu R, Zhao L, et al. Mechanisms of neutrophil extracellular trap formation and regulation in cancers [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24( 12 ): 10265. DOI: 10.3390/ijms241210265.
- [22] Gangemi R, Bignotti M, Denardo A, et al. Identification of an exosite at the neutrophil elastase/alpha-1-antitrypsin interface [J]. *FEBS J*, 2025, 292( 8 ): 1887-1903. DOI: 10.1111/febs.17387.
- [23] 黎玉霜, 田继先. 中性粒细胞弹性蛋白酶及其抑制剂在脓毒症相关 ARDS 中作用的研究进展 [J]. *国际检验医学杂志*, 2024, 45 ( 14 ): 1761-1766. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.14.019.
- [24] 王雷, 应佑国, 夏正新, 等. 血清 eCIRP、suPAR 预测脓毒症致急性呼吸窘迫综合征患者预后的价值分析 [J]. *疑难病杂志*, 2024, 23 ( 5 ): 557-562. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.05.010.
- [25] 董运辉, 顾慧, 王红蕊, 等. NLR、PLR、PCT 对重症脓毒症患者感染性休克的预测价值 [J]. *河北医药*, 2024, 46( 24 ): 3788-3790, 3794. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2024.24.024.
- [26] Tan Y, Zuo W. Neutrophil elastase as a potential target in ischemia-reperfusion injury [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2025, 23( 4 ): 235-246. DOI: 10.2174/0115701611345395241217053615.
- [27] 贺明轶, 王春梅, 翟文亮, 等. 脓毒症休克患者预后影响因素研究 [J]. *临床军医杂志*, 2023, 51( 6 ): 570-573, 578. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2023.06.06.
- [28] 梁青, 杨晰晰, 温彬. APACHE II 评分、PAR 与老年脓毒症病情严重程度及对短期预后的预测价值 [J]. *临床误诊误治*, 2021, 34( 4 ): 64-70. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2021.04.014.
- [29] 张辉, 赵磊, 甄洁, 等. 人血白蛋白联合液体复苏对脓毒症休克并发急性呼吸窘迫综合征患者炎症因子水平及血流动力学的影响 [J]. *中国医药*, 2024, 19( 1 ): 89-92. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2024.01.019.
- [30] 张德保, 杨爱祥, 夏菲, 等. 血清 NGAL、尿液 KIM-1 及外周血 NLR、RDW 联合检测对脓毒症发生急性肾损伤的预测价值 [J]. *疑难病杂志*, 2023, 22( 9 ): 956-961. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.09.012.
- [31] 王文强, 陈美珠, 林俊杰. 血清可溶性髓样细胞触发受体-1、组蛋白 H4 与脓毒症患者病情严重程度的相关性及其对预后的评估价值 [J]. *中国当代医药*, 2023, 30( 29 ): 58-61, 66. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2023.29.014.
- [32] 李佳卓, 梁群, 姜芊竹, 等. 脓毒症心功能障碍患者中西医结合预后临床预测模型构建及验证 [J]. *中华中医药学刊*, 2024, 42 ( 12 ): 57-61. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2024.12.012.

( 收稿日期: 2025-09-29 )

作者 · 编者 · 读者

## “诊疗指南、专家共识解读”专栏征稿

近年来, 各类疾病的诊断治疗趋于规范化、标准化, 相应的诊疗指南、专家共识也层出不穷, 对该类临床诊疗指南及专家共识进行深度权威解读, 可为国内同行提供相关参考证据, 有助于临床医师更好地学习、理解并应用于临床实践, 有利于规范临床诊疗活动, 提高医疗服务水平。《疑难病杂志》近年组织策划了“中国专家共识”“指南解读”等栏目, 邀请相关专家组织了一系列专栏文章, 收到良好的效果, 文章获得较高的下载率和引用率。2026 年我刊继续面向广大专家学者进行征稿, 对最新修订的诊疗指南、专家共识进行解读, 其内容包括: 指南形成背景、指南重点内容解读、指南主要亮点等, 字数 5 000~6 000 字。稿件一经专家审定, 即可在《疑难病杂志》当期发表, 稿酬从优, 欢迎踊跃赐稿。

投稿邮箱: ynbzz@163.com

投稿系统: <https://ynbz.cbpt.cnki.net>

联系电话: ( 0311 ) 85901735