

血清淀粉样蛋白 A 和生长分化因子 15 水平与老年脓毒症患者病情严重程度及预后的相关性

葛迎晓,茹倩影,王华,张丹凤,李锦伟
(上海市同仁医院老年科,上海 200335)

【摘要】目的:探讨血清淀粉样蛋白 A(SAA)和生长分化因子 15(GDF-15)水平与老年脓毒症患者病情严重程度及预后的相关性。**方法:**选取 80 例老年脓毒症患者为研究对象,根据病情分为脓毒症组($n=36$)和脓毒性休克组($n=44$);根据 28 d 生存情况分为生存组($n=58$)和死亡组($n=22$);另选取同期 60 名健康老年体检志愿者为对照组。比较各组对象血清学指标[SAA、GDF-15、白细胞计数(WBC)和中性粒细胞计数(NEU)水平]及老年脓毒症不同病情严重程度序贯性器官衰竭评分(SOFA)和急性生理学及慢性健康状况 II(APACHE II)评分;Spearman 相关性分析脓毒症患者血清学指标与 SOFA 及 APACHE II 评分的相关性;多因素 Logistic 回归分析影响老年脓毒症患者 28 d 死亡的因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析对老年脓毒症患者 28 d 死亡的预测价值。**结果:**与对照组相比,脓毒性休克组和脓毒症组患者 SAA、GDF-15、WBC 和 NEU 水平升高($P<0.05$);与脓毒症组相比,脓毒性休克组患者 SOFA 评分、APACHE II 评分、SAA、GDF-15、WBC 和 NEU 水平升高($P<0.05$)。Spearman 相关性分析显示,SAA、GDF-15 水平与 SOFA 评分($r=0.784, r=0.816, P<0.05$)及 APACHE II 评分($r=0.757, r=0.793, P<0.05$)均呈正相关关系。与生存组相比,死亡组 SOFA 评分、APACHE II 评分、SAA、GDF-15、WBC 和 NEU 水平升高($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,SAA($OR=1.551, P=0.003$)和 GDF-15($OR=1.826, P=0.001$)是老年脓毒症患者 28 d 死亡的独立危险因素。ROC 曲线分析显示,SAA、GDF-15 预测老年脓毒症患者 28 d 死亡的曲线下面积(AUC)分别为 0.774、0.806,二者联合预测的 AUC 为 0.853。**结论:**血清 SAA、GDF-15 水平与老年脓毒症患者病情严重程度正相关,二者联合检测对患者 28 d 死亡结局有较高预测价值。

【关键词】淀粉样蛋白 A;生长分化因子 15;脓毒症;病情严重程度;预后

【中图分类号】 R459.7 **【文献标志码】** A

Correlation between serum amyloid A protein and growth differentiation factor-15 levels and the severity and prognosis of elderly patients with sepsis

GE Ying-xiao, RU Qian-ying, WANG Hua, ZHANG Dan-feng, LI Jin-wei
(Department of Geriatrics, Tongren Hospital, Shanghai 200335, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the correlation between serum amyloid A protein (SAA) and growth differentiation factor-15 (GDF-15) levels and the severity and prognosis of elderly patients with sepsis. **Methods:** 80 elderly patients with sepsis were selected as the research subjects. According to the severity of sepsis, they were divided into sepsis group ($n=36$) and septic shock group ($n=44$). According to the 28-day survival, the patients were divided into survival group ($n=58$) and death group ($n=22$). At the same time, healthy elderly people were selected as the control group ($n=60$). The serum indicators of SAA, GDF-15, white blood cell count (WBC), and neutrophil count (NEU) levels among different groups of subjects were compared, as well as the sequential organ failure score (SOFA) and acute physiology and chronic health status II (APACHE II) scores for different severity levels of sepsis. Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation between serum indicators and SOFA and APACHE II scores in sepsis patients, multivariate Logistic regression was used to analyze the factors affecting 28 day mortality in elderly sepsis patients, the predictive value of Receiver Operating Characteristic (ROC) curve was used to analyze the 28 day mortality in elderly sepsis patients. **Results:** Compared with the control group, the levels of SAA, GDF-15, WBC and NEU in septic shock group and sepsis group were increased ($P<0.05$). Compared with the sepsis group, the SOFA score, APACHE II score, SAA, GDF-15, WBC and NEU levels in the septic shock group were increased ($P<0.05$).

基金项目: 上海市长宁区医疗卫生科研专项(CNKW2024Y03)
作者简介: 葛迎晓(1984—),男,硕士,主治医师。E-mail:402284282@qq.com
通讯作者: 茹倩影。E-mail:rqy1246@shtrhospital.com

Spearman correlation analysis showed that SAA and GDF-15 levels were positively correlated with SOFA score ($r=0.784, r=0.816, P<0.05$) and APACHE II score ($r=0.757, r=0.793, P<0.05$). Compared with the survival group, the SOFA score, APACHE II score, SAA, GDF-15, WBC and NEU levels in the death group were increased ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that SAA ($OR=1.551, P=0.003$) and GDF-15 ($OR=1.826, P=0.001$) were independent risk factors for 28-day death in elderly patients with sepsis. ROC curve analysis showed that the area under curve (AUC) of SAA for predicting 28-day mortality was 0.774, the AUC of GDF-15 was 0.806, and the AUC of the combined prediction was increased to 0.853. **Conclusion:** Serum SAA and GDF-15 levels are positively correlated with the severity of sepsis in elderly patients, and the combination of the two has a high predictive value for the 28-day prognosis of patients.

【Key words】 Amyloid A; Growth differentiation factor 15; Sepsis; Severity of the disease; Prognosis

脓毒症是由感染引发的全身性炎症反应综合征,是导致重症患者死亡的主要原因之一^[1]。全球范围内,脓毒症发病率逐年攀升,老年人群因生理机能下降、免疫功能衰减及多病共存等特点,脓毒症发病率与死亡率明显高于其他年龄群体^[2]。据统计,老年脓毒症患者住院死亡率高达 30%~50%,存活者常伴随长期功能衰退,严重影响生活质量^[3]。早期评估病情严重程度、精准风险分层及预测预后对于改善老年脓毒症患者的临床结局至关重要。传统生物标志物如 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原虽被广泛应用,但在反映疾病动态进展、器官损伤特异性及预后预测价值方面仍存在局限性,亟需探索更具敏感性和特异性的新型生物标志物。血清淀粉样蛋白 A (serum amyloid A protein, SAA) 是一种急性期反应蛋白,其水平在感染、创伤等炎症状态下迅速升高,且与炎症程度正相关。近期研究^[4]表明, SAA 在细菌性感染中的诊断效能优于 CRP,并可能通过调控炎症信号通路参与脓毒症相关器官损伤的病理过程。生长分化因子 15 (growth differentiation factor-15, GDF-15) 作为一种应激反应细胞因子,在氧化应激、组织缺氧及免疫调节中发挥重要作用。多项研究^[5-7]显示, GDF-15 在脓毒症患者中显著升高,且与内皮功能障碍、多器官衰竭及死亡风险密切相关。然而,现有研究多聚焦于普通成人人群,针对老年脓毒症患者这一高危亚群, SAA 与 GDF-15 的动态变化规律及其与疾病严重程度、预后的关联尚未明确,二者联合应用的临床价值亦缺乏系统评估。本研究旨在探讨 SAA 和 GDF-15 水平与老年脓毒症患者病情严重程度及预后的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2022 年 8 月至 2024 年 8 月上海市同仁医院收治的 80 例老年脓毒症患者为研究对象,根据病情分为脓毒症组($n=36$)和脓毒性休克组($n=44$);根据 28 d 生存情况分为生存组($n=58$)和死亡组($n=22$);另选取同期 60 名健康老年体检志愿者为对

照组。本研究经医院伦理委员会批准,所有参与者或其家属签署知情同意书。纳入标准:(1)符合《脓毒症与感染性休克定义国际共识(Sepsis-3.0)》^[8]诊断标准;(2)年龄 ≥ 60 岁;(3)发病时间 ≤ 24 h;(4)入院后 24 h 内完成血清标本采集。排除标准:(1)合并恶性肿瘤、自身免疫性疾病、终末期肾功能不全;(2)入组前 7 d 内接受免疫抑制剂或糖皮质激素治疗;(3)临床资料不全或失访。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集 包括年龄、性别、基础疾病、感染部位、序贯性器官衰竭评分(sequential organ failure score, SOFA)、急性生理学与慢性健康状况评分 II (acute physiology and chronic health score II, APACHE II) 及 28 d 预后(生存状态)。

1.2.2 血清指标检测 采集空腹静脉血 5 mL, 3 000 r/min 离心 10 min 分离血清, $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存待测。采用酶联免疫吸附法检测血清 SAA、GDF-15 水平。其他实验室指标包括白细胞计数(white blood cell count, WBC)、中性粒细胞计数(neutrophil count, NEU)等,由医院检验科完成。

1.3 观察指标

(1)老年脓毒症不同病情严重程度患者的一般资料;(2)血清 SAA、GDF-15 水平与老年脓毒症病情严重程度的相关性;(3)老年脓毒症不同预后患者的一般资料;(4)影响老年脓毒症患者 28 d 死亡的因素;(5)血清 SAA 和 GDF-15 对老年脓毒症患者 28 d 死亡的预测效能。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 26.0 软件对数据进行处理与分析。计量资料符合正态分布且方差齐性,以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较行独立样本 t 检验或单因素方差分析;计数资料以[$n(\%)$]表示,组间比较行独立样本 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法;相关性采用 Spearman 相关分析;影响因素采用多因素 Logistic 回归分析;预测效能采用受试者工作特征(ROC)曲线分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 老年脓毒症不同病情严重程度患者一般资料比较

与对照组相比,脓毒性休克组和脓毒症组患者

SAA、GDF-15、WBC 和 NEU 水平升高($P<0.05$);与脓毒症组相比,脓毒性休克组患者 SOFA 评分、APACHE II 评分、SAA、GDF-15、WBC 和 NEU 水平平均升高($P<0.05$)。见表 1。

表 1 老年脓毒症不同病情严重程度患者一般资料比较[$\bar{x}\pm s, n(\%)$]

资料	脓毒性休克组($n=44$)	脓毒症组($n=36$)	对照组($n=60$)	$F/t/\chi^2$ 值	P 值
年龄(岁)	71.25±6.88	70.38±7.59	71.51±8.03	0.618	0.573
性别				0.989	0.610
男	28(63.64)	19(52.78)	36(60.00)		
女	16(36.36)	17(47.22)	24(40.00)		
高血压	23(52.27)	18(50.00)	29(48.33)	0.158	0.924
糖尿病	8(18.18)	5(13.89)	7(11.67)	0.886	0.642
慢性肾病	4(9.09)	3(8.33)	4(6.67)	0.221	0.895
感染部位				1.533	0.836
肺部	16(36.36)	14(38.89)	—		
胃肠道	11(25.00)	8(22.22)	—		
泌尿系统	6(13.64)	6(16.67)	—		
重症急性胰腺炎	7(15.91)	3(8.33)	—		
其他	4(9.09)	5(13.89)	—		
SOFA 评分(分)	10.15±2.74	8.981.46	—	2.306	0.024
APACHE II 评分(分)	23.58±5.33	14.96±4.17	—	7.918	<0.001
SAA(mg/L)	236.56±30.73 ^{①②}	148.69±15.48 ^①	4.26±1.30	20.109	<0.001
GDF-15(μ g/L)	5.83±1.02 ^{①②}	3.69±0.93 ^①	0.51±0.04	13.246	<0.001
WBC($\times 10^9$ /L)	19.53±4.17 ^{①②}	14.61±3.38 ^①	6.67±1.79	9.747	<0.001
NEU($\times 10^9$ /L)	15.62±3.09 ^{①②}	13.34±2.66 ^①	3.25±0.78	16.456	<0.001

① $P<0.001$,与对照组比较;② $P<0.001$,与脓毒症组比较。

2.2 血清 SAA、GDF-15 水平与老年脓毒症病情严重程度的相关性

Spearman 相关性分析显示,SAA、GDF-15 水平与 SOFA 评分($r=0.784, r=0.816, P<0.001$)、APACHE II 评分($r=0.757, r=0.793, P<0.001$)均呈正相关关系,且与 WBC($r=0.392, r=0.454, P<0.001$)和 NEU($r=0.421, r=0.403, P<0.001$)均呈中等正相关关系。

2.3 老年脓毒症不同预后患者一般资料比较

与生存组相比,死亡组患者 SOFA 评分、A-PACHE II 评分、SAA、GDF-15、WBC 和 NEU 水平升高($P<0.05$)。两组患者年龄、性别、基础疾病及感染部位分布比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.4 影响老年脓毒症患者 28 d 死亡的因素

多因素 Logistic 回归分析显示,SAA($OR=1.551, P=0.003$)和 GDF-15($OR=1.826, P=0.001$)是老年脓毒症患者 28 d 死亡的独立危险因素。见表 3。

表 2 老年脓毒症不同预后患者一般资料比较[$\bar{x}\pm s, n(\%)$]

资料	死亡组($n=22$)	生存组($n=58$)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁)	70.23±7.14	71.08±6.69	0.498	0.620
性别			0.221	0.638
男	12(54.55)	35(60.34)		
女	10(45.45)	23(39.66)		
高血压	9(40.91)	32(55.17)	1.299	0.254
糖尿病	6(27.27)	7(12.07)	2.709	0.171
慢性肾病	4(18.18)	3(5.17)	3.381	0.086
感染部位			0.664	0.958
肺部	8(36.36)	22(37.93)		
胃肠道	5(22.73)	14(24.14)		
泌尿系统	4(18.18)	8(13.79)		
重症急性胰腺炎	2(9.09)	8(13.79)		
其他	3(13.64)	6(10.35)		
SOFA 评分(分)	11.84±3.47	8.75±2.14	4.808	<0.001
APACHE II 评分(分)	25.41±3.69	17.53±3.27	9.288	<0.001
SAA(mg/L)	239.11±43.74	181.05±32.18	6.502	<0.001
GDF-15(μ g/L)	5.97±1.18	4.45±1.26	4.900	<0.001
WBC($\times 10^9$ /L)	18.85±4.09	16.74±3.73	2.200	0.031
NEU($\times 10^9$ /L)	16.80±4.56	13.76±4.19	2.828	0.006

表 3 影响老年脓毒症患者 28 d 死亡的因素						
因素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
SAA	0.439	0.147	8.919	0.003	1.551	1.163~2.069
GDF-15	0.602	0.188	10.254	0.001	1.826	1.263~2.639

2.5 血清 SAA 和 GDF-15 对老年脓毒症患者 28 d 死亡的预测效能

ROC 曲线分析显示,SAA、GDF-15 老年脓毒症患者 28 d 死亡均有预测价值($P<0.05$),二者联合预测的效能更高。见表 4 及图 1。

表 4 血清 SAA、GDF-15 及二者联合对老年脓毒症患者 28 d 预后的预测价值						
指标	截断值	AUC 值	P 值	95%CI	敏感度(%)	特异度(%)
SAA	216.94 mg/L	0.774	0.001	0.667~0.860	68.18	89.66
GDF-15	5.36 μ g/L	0.806	0.001	0.702~0.886	86.36	74.14
二者联合	—	0.853	0.001	0.757~0.923	77.27	84.48

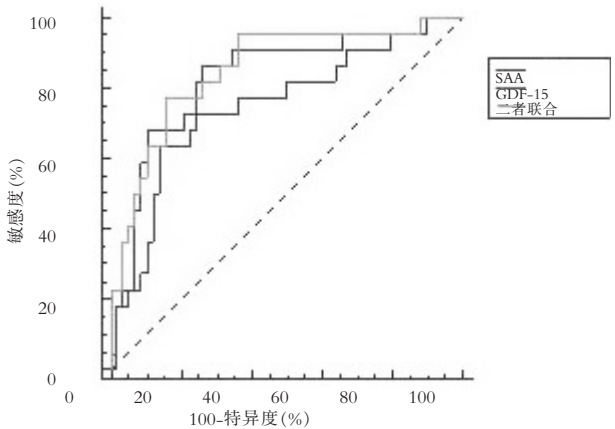


图 1 血清 SAA、GDF-15 及二者联合对老年脓毒症患者 28 d 死亡预测效能的 ROC 曲线

3 讨论

SAA 主要由肝脏合成,其表达受促炎因子直接调控,动态变化与炎症程度密切相关。生理状态下,SAA 参与胆固醇代谢和免疫调节;病理状态下,其通过结合 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLR)、清道夫受体(SR-B1)等,激活下游炎症通路,并促进淀粉样纤维沉积。既往研究^[9-10]显示,SAA 在细菌感染早期即显著升高,且与器官功能障碍程度相关。近年来研究^[11-12]发现,SAA 在脓毒症患者中的表达水平高于局部感染患者,且与脓毒性休克的发生存在潜在关联。本研究发现,血清 SAA 水平在老年脓毒症患者中升高($P<0.05$),且随着病情严重程度的增加而升高($P<0.05$),SAA 水平与 SOFA 评分正相关($P<0.05$),与 WBC、NEU 中等正相关($P<0.05$),提示其可能通过放大炎症反应参与多

器官损伤。

GDF-15 作为转化生长因子 β 超家族成员,近年来被证实与氧化应激、线粒体功能障碍及免疫失衡相关^[13]。研究^[14]表明,GDF-15 在脓毒症患者血清中显著升高,不仅可作为预后标志物,还可能通过调控巨噬细胞极化、线粒体功能障碍及凋亡信号通路参与疾病进展。研究^[15]表明,GDF-15 在脓毒症动物模型中表达上调,且与内皮损伤、线粒体功能障碍等病理机制相关,但其在老年脓毒症患者中的临床意义仍未系统阐释。本研究结果显示,老年脓毒症患者血清 GDF-15 水平高于健康对照组($P<0.05$),且与 SOFA 评分、APACHE II 评分正相关($P<0.05$),其反映了机体在脓毒症中面临的氧化应激与线粒体功能障碍。另外,本研究中死亡组血清 SAA、GDF-15 水平高于生存组($P<0.05$)。上述结果提示 SAA 与 GDF-15 有可能成为老年脓毒症患者病情评估及预后预测的新型生物标志物。值得注意的是,老年患者因基础疾病多、线粒体功能减退,可能更易触发 GDF-15 的过度表达,而持续的 GDF-15 高表达可能通过抑制巨噬细胞吞噬功能加剧免疫抑制^[16],可能是老年脓毒症患者病死率高的重要机制之一。

此外,SAA 和 GDF-15 的协同升高可能反映了老年脓毒症患者独特的病理生理特征。一方面,SAA 通过激活 TLR4 和 NF- κ B 通路加剧炎症反应^[17],GDF-15 则通过抑制巨噬细胞活性导致免疫抑制状态^[18]。二者的动态平衡可能影响疾病进展方向,早期以 SAA 主导的过度炎症反应与器官损伤相关,而后期 GDF-15 的持续升高可能标志免疫耗竭和修复能力下降。这种双相模式为临床分期干预提供了理论依据。

单一生物标志物在脓毒症评估中常存在敏感性与特异性的权衡。本研究结果显示,SAA 对老年脓毒症患者 28 d 预后的预测效能略低于 GDF-15,可能与 SAA 在非感染性炎症中亦会升高有关,其特异性存在一定局限。SAA 与 GDF-15 联合检测对 28 d 死亡风险的预测效能优于单一指标,提示其具有作为预后评估工具的潜力。这一结果与近期关于多标志物组合模型的趋势相符^[19]。联合指标的优越性可能源于二者反映不同病理过程:SAA 代表急性炎症强度,而 GDF-15 反映组织应激与修复能力,两者联合检测有助于更全面评估疾病进展风险。

综上,血清 SAA 和 GDF-15 水平与老年脓毒症患者的病情严重程度及预后密切相关,二者联合检测有望成为早期风险分层和预后评估的新型工具。

参考文献

[1] Staa VTP, Pate A, Martin GP, *et al.* Sepsis and case fatality rates and associations with deprivation, ethnicity, and clinical characteristics: population-based case-control study with linked primary care and hospital data in England[J]. *Infection*, 2024, 52(4):1469—1479.

[2] Han YY, Yang JL, Meng HM, *et al.* Clinical features and prognostic factors in elderly patients with sepsis in the emergency intensive care unit [J]. *Human Immunology*, 2024, 85(6):111092—111094.

[3] Zhang XQ, Wang JY, Guo SB. Predictive value of IL-8 for mortality risk in elderly sepsis patients of emergency department [J]. *Cytokine*, 2024, 184(8):6—14.

[4] Balayan S, Chauhan N, Chandra R, *et al.* Molecular imprinting based electrochemical biosensor for identification of serum amyloid A (SAA), a neonatal sepsis biomarker[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2022, 195:589—597.

[5] Li M, Qin YJ, Zhang XL, *et al.* A biomarker panel of C-reactive protein, procalcitonin and serum amyloid A is a predictor of sepsis in severe trauma patients[J]. *Scientific Reports*, 2024, 14(1):628.

[6] Li XY, Sun H, Zhang LY, *et al.* GDF15 attenuates sepsis-induced myocardial dysfunction by inhibiting cardiomyocytes ferroptosis via the SOCS1/GPX4 signaling pathway[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2024, 982(5):6894—6899.

[7] 李欢, 陈娟娟, 胡元慧, 等. 生长分化因子 15 和降钙素原在脓毒症中的诊断与预后价值分析[J]. *中华检验医学杂志*, 2021, 44(9):827—834.

[8] 谢维, 刘建源, 王黎霖, 等. 脓毒症早期诊断生物标志物的研究进展[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2023, 30(4):498—502.

[9] Zhang X, Dong S. Protective effect of growth differentiation factor 15 in sepsis by regulating macrophage polarization and its mechanism[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(4):9687—9707.

[10] 牛凯旋, 吴淑璐, 刘成, 等. 血清淀粉样蛋白 A 和白细胞介素-6 对脓毒症诊断及病情严重程度评估的临床价值[J]. *中华全科医学*, 2022, 20(9):1484—1487.

[11] 谭睿, 杨鹏磊, 王晶, 等. 载脂蛋白 A-I 联合血清淀粉样蛋白 A 判断脓毒症及脓毒症休克患者的病情及预后价值[J]. *中华急诊医学杂志*, 2024, 33(5):643—650.

[12] 刘向龙, 陈剑明, 杨玲, 等. 血清 TNF- α 、SAA 在脓毒症休克预后评估中的价值分析[J]. *重庆医学*, 2023, 52(3):374—378.

[13] Chen LJ, Luo SY, Liu T, *et al.* Growth differentiation factor 15 aggravates sepsis-induced cognitive and memory impairments by promoting microglial inflammatory responses and phagocytosis[J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2025, 22(1):44.

[14] 王刚, 林芳, 罗茂. 生长分化因子 15 及其特异性受体 GFRAL 信号通路[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2021, 37(4):437—448.

[15] 张新亮. 重组生长分化因子-15 通过调节巨噬细胞极化对脓毒症心肌损伤的保护作用及其机制研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2022.

[16] 李依, 周平, 邓磊. 老年脓症患者血清生长分化因子 15 水平变化及临床意义 [J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(10):2424—2427.

[17] Ye WL, Liu XR, Bai YP, *et al.* Sepsis activates the TLR4/MyD88 pathway in schwann cells to promote infiltration of macrophages, thereby impeding neuromuscular function[J]. *Shock*, 2021, 55(1):90—99.

[18] 才让, 陈学梅, 祁蕙燕, 等. 脓症患者血清 H2S、GDF-15、PTX-3 水平与凝血功能、炎症指标及病情评分的相关性分析 [J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(7):1365—1369.

[19] 王丹丹, 李筱妍, 张丽中. 血清骨形态发生蛋白 9 与生长分化因子 15 水平在脓毒症诊断及预后评估中的价值[J]. *内科急危重症杂志*, 2024, 30(4):308—312.

(收稿日期:2025—05—12 修回日期:2025—07—01)