

重症急性胰腺炎并发脓毒症患者血清 HMGB1、IL-6 及 STAT3 的表达水平与预后相关性研究

曾文驰 陈鸣娣 董宏裕 江国栋 黎焯基 (通讯作者)

广东医科大学附属第二医院重症医学科 广东 湛江 524000

【摘要】目的：探讨重症急性胰腺炎（SAP）并发脓毒症患者血清中高迁移率族蛋白 B1（HMGB1）、白细胞介素-6（IL-6）及信号转导与转录激活因子 3（STAT3）水平与临床预后的相关性。方法：前瞻性纳入 2022 年 9 月至 2023 年 9 月收治的 84 例 SAP 合并脓毒症患者，根据脓毒性休克诊断标准分为普通脓毒症组（58 例）和脓毒症休克组（26 例）。采用 ELISA 法检测两组患者入院 24 小时内血清 HMGB1、IL-6 及 STAT3 水平，比较组间差异并分析 28 天内病死率。结果：脓毒症休克组的血清 HMGB1、IL-6 和 STAT3 水平分别为 81.16 ± 15.62 ng/mL、 142.16 ± 29.45 pg/mL、 1.76 ± 0.41 pg/mL，较普通组分别升高 1.78、1.39 和 1.52 倍（ $P < 0.01$ ）。脓毒症休克组患者 28 天内病死率为 42.31%（11/26），显著高于普通组的 20.69%（12/58）（ $\chi^2 = 5.307$ ， $P = 0.011$ ）。结论：HMGB1/IL-6/STAT3 信号通路激活程度与 SAP 合并脓毒症患者的病情严重程度及不良预后显著相关，联合检测可能为早期识别高危患者提供生物标志物组合。

【关键词】脓毒症；重症急性胰腺炎；高迁移率族蛋白 B1；白细胞介素 6；STAT3 转录因子

DOI:10.12417/2811-051X.25.11.009

Expression Levels of Serum HMGB1, IL-6, and STAT3 in Patients with Severe Acute Pancreatitis Complicated by Sepsis and Their Correlation with Prognosis

Wencheng Zeng, Mingdi Chen, Hongyu Dong, Guodong Jiang, Chaoji Li (corresponding author)

Department of Critical Care Medicine, Second Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang, Guangdong 524000

Abstract: Objective: This study aims to examine the relationship between the levels of serum high mobility group protein B1 (HMGB1), interleukin-6 (IL-6), and signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) with the clinical prognosis of the patients suffering from severe acute pancreatitis (SAP) complicated by sepsis. Methods: A prospective cohort of eighty-four patients diagnosed with SAP and concurrent sepsis, admitted between September 2022 and September 2023, was analyzed. Participants were categorized into the ordinary sepsis group (58 patients) and the septic shock group (26 patients) based on the diagnostic criteria for septic shock. The enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) technique was employed to measure the serum levels of HMGB1, IL-6, and STAT3 in serum within 24 hours of admission. Comparative analysis was conducted between the groups, focusing on the differences in these biomarkers and their association with 28-day mortality rates. Results: The serum levels of HMGB1, IL-6, and STAT3 in the septic shock group were found to be 81.16 ± 15.62 ng/mL, 142.16 ± 29.45 pg/mL, and 1.76 ± 0.41 pg/mL, respectively, representing increases of 1.78, 1.39, and 1.52 times, respectively, compared to the ordinary sepsis group ($P < 0.01$). The 28-day mortality rate in the septic shock group was 42.31% (11/26), which was significantly higher than the 20.69% (12/58) observed in the general group ($\chi^2 = 5.307$, $P = 0.011$). Conclusion: The activation levels of HMGB1 and the IL-6/STAT3 signaling pathway were significantly correlated with disease severity and poor prognosis in patients with severe acute pancreatitis (SAP) combined with sepsis. The combined assay may serve as a set of biomarkers for the early identification of high-risk patients.

Keywords: Sepsis; Severe acute pancreatitis; High mobility group box 1 protein; Interleukin-6; Signal transducer and activator of transcription 3.

作者简介：曾文驰，广东湛江，女，本科，主治医师，研究方向：重症循环。

通讯作者：黎焯基，男，广东湛江，硕士，主任医师，研究方向：重症感染。

基金项目：湛江市科技计划项目；项目编号：2022A01122。

重症急性胰腺炎（severe acute pancreatitis,SAP）并发脓毒症是临床病死率超过 30%的危重症^[1]，其核心病理机制涉及全身性炎症反应综合征与免疫抑制的动态失衡,其中炎症因子的过度释放是核心机制^[2]。高迁移率族蛋白 B1（HMGB1）和白细胞介素-6（IL-6）作为晚期炎症核心介质，在脓毒症中发挥关键作用^[3]。HMGB1 可以通过与 TLR4（Toll 样受体 4）结合，激活 NF- κ B 信号通路，导致 IL-6 等促炎因子的释放，IL-6 则经 IL-6R/gp130 复合体介导 STAT3 二聚化及核转位，共同加剧器官功能障碍^[4,5]。然而，HMGB1、IL-6 及 STAT3 在 SAP 并发脓毒症中的具体作用及其与预后的关系尚未完全明确。本研究纳入 SAP 并发脓毒症患者队列，通过酶联免疫吸附法（ELISA）定量血清 HMGB1、IL-6 及 STAT3 水平，结合 28 天预后分析，旨在阐明 SAP 并发脓毒症患者血清中 HMGB1、IL-6 及 STAT3 的表达水平与病情严重程度及预后的相关性。研究结果为脓毒症精准分型及靶向 STAT3 信号干预提供新证据。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

本研究为前瞻性队列研究，于 2022 年 9 月至 2024 年 9 月连续纳入符合标准的 84 例急性胰腺炎合并脓毒症患者。研究对象中位年龄 59 岁（范围:28-74 岁），男性 45 例（53.57%），女性 39 例（46.43%）。纳入标准：①符合《中国急诊重症胰腺炎急诊诊治专家共识（2022 版）》中 SAP 诊断标准及脓毒症诊断标准；②年龄 18-80 岁；③患者或法定代理人签署书面知情同意书。排除标准：①合并实体/血液系统恶性肿瘤或其它终末期器官功能衰竭；②自身免疫性疾病活动期；③免疫抑制状态（HIV 感染、长期糖皮质激素/免疫抑制剂使用）；④妊娠或哺乳期女性；⑤严重神经精神疾病。根据脓毒性休克发生情况，将患者分为普通脓毒症组（58 例）和脓毒性休克组（26 例），分组依据参照《国际脓毒症与脓毒性休克管理指南（2021）》。

1.2 方法

所有入组患者入院后即建立标准化病例报告表，系统采集人口学特征（性别、年龄、BMI）、基础疾病（高血压、糖尿病、冠心病）及吸烟、饮酒史等基线数据。病情评估严格遵循《脓毒症与脓毒性休克国际指南（SSC 2021）》，采用 APACHE II 评分（入院 24 小时内完成）。

实验室检测方面，于重症急性胰腺炎并发脓毒症确诊后 24 小时内采集空腹外周静脉血 3 mL，使用 Beckman Coulter Allegra X-30R 离心机（3000 r/min，半径 15 cm，15 分钟）分离血清，分装后立即保存于-80℃超低温冰箱，避免反复冻融。蛋白浓度检测采用双抗体夹心 ELISA 法，严格按说明书进行标准曲线绘制及质控品验证，批内变异系数均<5%。

所有患者均依据《拯救脓毒症运动指南（SSC 2021）》实

施集束化治疗：①机械通气采用肺保护性策略；②广谱抗生素在血培养采样后 1 小时内启动，并根据降钙素原（PCT）动态监测进行降阶梯治疗；③液体复苏以动态血流动力学监测（PiCCO）指导，维持 SVV $\leq$ 13%。治疗期间每日记录 SOFA 评分，预后终点定义为 28 天内全因死亡率，分组为存活组与死亡组。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 26.0（IBM Corp.）进行数据分析。计量资料经 Kolmogorov-Smirnov 检验评估正态性，方差齐性通过 Levene 检验确认。正态分布数据以均值 $\pm$ 标准差表示，非正态数据以中位数（四分位距）描述。正态且方差齐性数据，两组间采用独立样本 t 检验（Student's t-test），多组间用单因素 ANOVA。非正态/方差不齐数据，采用 Mann-Whitney U 检验（两组）或 Kruskal-Wallis H 检验（多组）。分类变量使用卡方检验（ χ^2 ）或 Fisher 精确检验（理论频数<5 时）。双侧 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

休克组急性胰腺炎合并脓毒症患者的年龄、重症胰腺炎病程及 APACHE II 评分均显著高于普通组（P<0.05），且 28 天病死率高达 42.31%（普通组为 20.69%），差异具有统计学意义（P<0.01）。两组在性别分布、BMI、烟酒史及合并症发生率等方面均无显著差异（P<0.05）。具体数据详见表 1。

表 1 一般资料对照

	普通组（n=58）	休克组	检验值	P
男	31(53.45)	14(53.85)	0.003	0.925
女	27(46.55)	12(46.15)		
中位年龄	56	64	2.310	0.008
BMI	23.06 $\pm$ 4.15	23.50 $\pm$ 3.86	0.417	0.516
吸烟	14(24.14)	8(30.77)	0.400	0.431
饮酒	17(29.31)	9(34.62)	0.281	0.274
高血压	8(13.79)	5(19.23)	0.311	0.194
糖尿病	6(10.34)	7(26.92)	3.164	0.071
冠心病	4(6.90)	3(11.54)	0.195	0.421
胰腺炎病程	2.79 $\pm$ 0.16	3.28 $\pm$ 0.59	3.169	0.001
APACHE II 评分	16.52 $\pm$ 4.18	19.40 $\pm$ 4.24	2.491	0.004
28 天内死亡数	12（20.69%）	11（42.31%）	5.307	0.011

休克组患者血清中 HMGB1、IL-6 及 STAT3 表达水平均显著高于普通组，差异具有统计学意义（P<0.01），具体数据详

见表2。

表2 两组患者血清 HMGB1、IL-6 和 STAT3 表达水平的比较结果 ($\bar{X} \pm s$)

指标	普通组 (n=58)	休克组 (n=26)	t	P
HMGB1(ng/mL)	45.69±10.43	81.16±15.62	11.614	<0.001
IL-6(pg/mL)	101.92±24.13	142.16±29.45	5.069	<0.001
STAT3(pg/mL)	1.16±0.43	1.76±0.41	6.198	<0.001

根据患者是否在 28 天内死亡, 将患者分为死亡组与存活组, 比较两组间血清 HMGB1、IL-6 和 STAT3 的表达水平, 结果显示死亡组的 HMGB1、IL-6 和 STAT3 的表达水平均显著高于存活组, 差异具有统计学意义 ($P<0.01$) 具体数据详见表 3。

表3 死亡组和存活组血清 HMGB1、IL-6 和 STAT3 比较($\bar{X} \pm s$)

指标	存活组 (n=61)	死亡组 (n=23)	t	P
HMGB1(ng/mL)	43.06±12.61	72.64±14.11	6.431	<0.001
IL-6(pg/mL)	94.64±24.13	125.61±26.12	4.021	<0.001
STAT3(pg/mL)	1.35±0.21	1.59±0.26	5.361	<0.001

如表 4 所示, 血清 HMGB1、IL-6 和 STAT3 水平对重症急性胰腺炎合并脓毒症患者 28 天死亡的预测价值。以 HMGB1、IL-6 和 STAT3 水平为检验变量, 以 28 天内死亡的发生为状态变量 (发生=1, 未发生=0) 绘制 ROC 曲线, 结果显示, 血清 HMGB1、IL-6 和 STAT3 预测 28 天内患者死亡发生的 AUC 分别为 0.865、0.841 和 0.766。

表4 血清 HMGB1、IL-6 和 STAT3 水平对 SAP 合并脓毒症患者 28 天死亡的预测价值

指标	截断值	AUC	95%CI	敏感度(%)	特异度(%)
HMGB1(ng/mL)	65.5	0.865	0.804~0.932	72.63	89.42
IL-6(pg/mL)	141.09	0.841	0.739~0.820	57.81	92.96
STAT3(pg/mL)	1.58	0.766	0.673~0.719	54.96	82.67

3 讨论

SAP 常伴随胰腺或胰周组织的炎症和坏死, 死亡率高达 30%, 在疾病进展过程中常并发全身炎症反应综合征, 继而导致脓毒症、脓毒症休克、多器官障碍综合征^[6]。本研究结果显示, 与普通组相比, SAP 并发脓毒症休克组患者的血清中 HMGB1、IL-6 及 STAT3 表达水平显著升高, 且 28 天内病死率明显升高, 表明这些因子与病情严重程度及预后密切相关, 可作为评估 SAP 并发脓毒症患者预后的重要生物标志物。

IL-6 是一种重要的早期促炎因子, 主要由巨噬细胞、成纤维细胞及免疫 T、B 细胞分泌, 其水平的升高通常与疾病的严重程度和不良预后相关^[7]。在 SAP 中, 胰腺的损伤和坏死会引发全身炎症反应综合征 (SIRS), 导致 IL-6 的释放增加^[8]。脓毒症是一种由感染引起的全身性炎症反应综合征, 其特征是细胞因子风暴, 在脓毒症中, 免疫系统的过度激活和随后的免疫抑制状态都会导致 IL-6 的异常表达, 加剧了 IL-6 的升高, 并且与器官功能障碍和死亡率相关^[9]。IL-6 结合膜结合型 IL-6 受体, 形成复合物并与 gp130 受体相结合, 从而激活 Janus 激酶 (JAK)。JAK 进一步磷酸化并激活 STAT3。JAK2/STAT3 通路被激活后, 促进腺泡细胞分泌 IL-6、TGF- β 1 等炎症因子, 加剧局部和全身炎症反应, 形成 IL-6/STAT3/IL-6 的正反馈循环加速扩大炎症反应^[10,11]。此外, IL-6 可以通过核因子 κ B (NF- κ B) 信号通路促进 HMGB1 的表达和释放, 从而增强炎症反应^[12,13]。IL-6 还可以通过调节氧化应激相关的信号通路, 影响 HMGB1 的细胞内定位和释放^[14]。

作为一种标志性的晚期炎症因子, HMGB1 主要在单核细胞遭遇诸如 IL-1 (白细胞介素-1)、IL-6 (白细胞介素-6) 以及 TNF- α (肿瘤坏死因子- α) 等早期炎症因子的刺激后, 于 16 至 20 小时的时间窗口内被分泌至细胞外, 进一步激活免疫细胞, 导致一系列炎性介质的释放。反之, HMGB1 作用于其受体 RAGE, 激活下游的 NF- κ B 信号通路, 从而促进 IL-6 的产生和分泌^[15], 由此建立起一个 IL-6/HMGB1/IL-6 正反馈循环机制。这一机制不仅维持并延长了炎症反应的过程, 还导致了炎症反应级联的放大与持续性的进展, 对于机体的炎症反应调控具有深远的影响^[16]。

STAT3 是人体内一种重要的转录调节蛋白, 主要通过 JAK/STAT (Janus 激酶/信号传导及转录激活蛋白) 通路参与信号转导和调控过程。STAT3 激活导致胰腺腺泡细胞内钙超载、溶酶体酶 (如组织蛋白酶 B, CTSE) 异常释放, 加速细胞坏死, 向胞外释放 STAT3, 使血清中 STAT3 水平升高, 与疾病的严重程度成正相关, 成为疾病预后不良的指标^[17]。此外, STAT3 通路通过诱导腺泡细胞自噬流障碍和铁死亡, 加重细胞损伤。STAT3 激活促进中性粒细胞向胰腺组织浸润, 释放活性氧 (ROS) 和蛋白酶 (如 MMP-7), 加剧胰腺及远端器官 (如肺) 的损伤。

在本研究中, 休克组患者的外周血中, HMGB1、IL-6 和 STAT3 的表达水平均显著高于普通组患者, 且这种差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。这表明 HMGB1/IL-6/STAT3 循环信号通路可能在重症急性胰腺炎并发脓毒症的病理生理过程中扮演重要角色。死亡组的 HMGB1、IL-6 和 STAT3 的表达水平均显著高于存活组且这些生物标志物的表达水平与 APACHEII (急性生理与慢性健康评分 II) 评分呈现出正相关性, 这意味着它们能够反映重症急性胰腺炎并发脓毒症患者的病情严重程度。

尽早使用相应抗体或其它阻断剂中断这些因子循环放大可能是治疗 SAP 并发脓毒症的良好策略。血清 HMGB1、IL-6 和 STAT3 预测 28 天内患者死亡发生的 AUC 分别为 0.865、0.841 和 0.766, 表明这些血清因子水平对 SAP 并发脓毒症患者预后有良好的预判价值, 有助于临床治疗方案的选择。

然而, 本研究亦存在一定的局限性。首先, 研究对象仅限

于重症急性胰腺炎合并脓毒症的患者, 而不同感染部位所导致的脓毒症, 在临床表现及病情进展方面可能存在显著差异。因此, 本研究所得出的结论是否适用于其他类型的脓毒症患者, 尚需后续更为广泛深入的研究进行验证与探讨。此外, 随着医学技术的飞速发展以及新型炎症因子的不断发现, 未来可能需要构建更加全面且深入的炎症因子检测体系, 以更精准地评估脓毒症患者的病情及预后。

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). *JAMA*. 2016;315(8):801-810.
- [2] Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, et al. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16045.
- [3] Wang H, Bloom O, Zhang M, et al. HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice. *Science*. 1999;285(5425):248-251.
- [4] Kwak MS, Lim M, Lee YJ, et al. HMGB1 Binds to Lipoteichoic Acid and Enhances TNF-alpha and IL-6 Production through HMGB1-Mediated Transfer of Lipoteichoic Acid to CD14 and TLR2. *J Innate Immun*. 2015;7(4):405-416.
- [5] Hirano T. IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer. *Int Immunol*. 2021; 33(3):127-148.
- [6] 吴红雪, 王厚清, 燕宪亮, 等. 重症急性胰腺炎合并脓毒症与病原菌特征、凝血功能及微循环障碍的相关性研究[J]. *医学研究杂志*, 2022, 51(03):108-112.
- [7] Forcina L, Franceschi C, Musarò A. The hormetic and hermetic role of IL-6. *Ageing Res Rev*. 2022;80:101697.
- [8] Kumar S, Aziz T, Kumar R, et al. Diagnostic accuracy of interleukin-6 as a biomarker for early prediction of severe acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *J Family Med Prim Care*. 2025;14(2):667-674.
- [9] Musharaf I, Nashwan AJ. Association of interleukin-6 with acute lung injury risk and disease severity in sepsis. *World J Clin Cases*. 2025;13(8):98379.
- [10] Li S, Lin J, Huang L, et al. STK31 drives tumor immune evasion through STAT3-IL-6 mediated CD8(+) T cell exhaustion. *Oncogene*. 2025.
- [11] Johnson DE, O'Keefe RA, Grandis JR. Targeting the IL-6/JAK/STAT3 signalling axis in cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(4):234-248.
- [12] Yun BH, Kim S, Chon SJ, et al. High mobility group box-1 promotes inflammation in endometriotic stromal cells through Toll-like receptor 4/nuclear factor-kappa B. *Am J Transl Res*. 2021;13(3):1400-1410.
- [13] Bolay H, Karadas Ö, Öztürk B, et al. HMGB1, NLRP3, IL-6 and ACE2 levels are elevated in COVID-19 with headache: a window to the infection-related headache mechanism. *J Headache Pain*. 2021;22(1):94.
- [14] Gao H, Zhang X, Zheng Y, et al. S100A9-induced release of interleukin (IL)-6 and IL-8 through toll-like receptor 4 (TLR4) in human periodontal ligament cells. *Mol Immunol*. 2015;67(2):223-232.
- [15] Nativel B, Marimoutou M, Thon-Hon VG, et al. Soluble HMGB1 is a novel adipokine stimulating IL-6 secretion through RAGE receptor in SW872 preadipocyte cell line: contribution to chronic inflammation in fat tissue. *PLoS One*. 2013;8(9):e76039.
- [16] Wang B, Shu Y, Wang J, et al. Coptis chinensis Franch Relies on Berberine to Alleviate Stomach Heat Syndrome through the JAK2-STAT3-NF- κ B Signaling Pathway and Amino Acid Metabolism Regulation. *Curr Pharm Des*. 2025.
- [17] Komar HM, Serpa G, Kerscher C, et al. Inhibition of Jak/STAT signaling reduces the activation of pancreatic stellate cells in vitro and limits caerulein-induced chronic pancreatitis in vivo. *Sci Rep*. 2017;7(1):1787.