

血管外肺水指数、血管生成素-2 在脓毒症合并急性呼吸窘迫综合征患者预后评估中的价值*

十堰市太和医院(湖北医药学院附属医院) 李昌盛 常婵 戴河柳¹ 郭辉 肖敏*, 十堰 442000

摘要 目的:探讨血管外肺水指数(EVLWI)、血清血管生成素-2(Ang-2)水平对脓毒症合并急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者预后的评估价值。方法:选取脓毒症合并 ARDS 患者 67 例,根据住院期间是否死亡分为死亡组(31 例)和存活组(36 例),比较 2 组性别、年龄、呼气末正压通气(PEEP)、心输出指数(CI)、EVLWI、血清 Ang-2 水平等指标,采用受试者工作特征曲线(ROC)评估 EVLWI、血清 Ang-2 水平预测预后的价值。结果:死亡组患者 EVLWI 和血清 Ang-2 水平分别为 (14.13 ± 5.21) mL/kg 和 (410.01 ± 89.39) ng/L,明显高于存活组(均 $P < 0.05$);EVLWI 和血清 Ang-2 水平呈正相关($r = 0.321, P < 0.05$);Logistic 回归分析结果显示 EVLWI 和血清 Ang-2 水平是脓毒症合并 ARDS 患者死亡的危险因素($OR = 2.499$ 和 $1.589, P < 0.05$);EVLWI 和血清 Ang-2 水平判断患者预后的 ROC 曲线下面积分别为 0.834 和 0.745 ($P < 0.05$),其中 EVLWI 截断值为 12.91 mL/kg 时,灵敏度和特异度分别为 61.30% 和 91.67%,血清 Ang-2 截断值为 291.85 ng/L 时,灵敏度和特异度分别为 58.02% 和 82.38%。结论: EVLWI、血清 Ang-2 水平在脓毒症合并 ARDS 患者预后评估中有一定的价值,且两者有一定的相关性。

关键词 血管外肺水指数; 血管生成素-2; 脓毒症; 急性呼吸窘迫综合征

中图分类号 R563.8 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20180507

Value of EVLWI and Ang-2 in predicting prognosis of sepsis complicated with ARDS LI Chang-sheng, CHANG Chan, DAI He-liu, GUO Hui, XIAO Min*. Taihe Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, China

Abstract Objective: To investigate the value of extravascular lung water index (EVLWI) and serum angiopoietin-2 (Ang-2) in predicting the prognosis of sepsis complicated with acute respiratory distress syndrome (ARDS). Methods: Sixty-seven patients with sepsis and ARDS were divided into the death group ($n = 31$) and the survival group ($n = 36$). The gender, age, end expiratory pressure (PEEP), cardiac output index (CI), EVLWI and serum Ang-2 were compared between the two groups. The receiver operating characteristic curve (ROC) was used to assess the prognostic predictive value of EVLWI and serum Ang-2. Results: EVLWI and serum Ang-2 in the death group were (14.13 ± 5.21) mL/kg and (410.01 ± 89.39) ng/L, which were significantly higher than those in the survival group (all $P < 0.05$). There was a positive correlation between EVLWI and serum Ang-2 ($r = 0.321, P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that EVLWI and serum Ang-2 were the risk factors of mortality in patients with sepsis complicated with ARDS ($OR = 2.499$ and $1.589, P < 0.05$). The area of ROC of EVLWI and serum Ang-2 to judge the prognosis of patients was 0.834 and 0.745 respectively ($P < 0.05$). EVLWI cutoff value was 12.91 mL/kg, and the sensitivity and specificity were 61.30% and 91.67% respectively. The serum Ang-2 cutoff value was 291.85 ng/L, and the sensitivity and specificity were 58.02% and 82.38% respectively. Conclusion: EVLWI and serum Ang-2 have some values in evaluating the prognosis of sepsis complicated with ARDS, and they are correlated.

Key words Extravascular lung water index; Angiopoietin-2; Sepsis; Acute respiratory distress syndrome

脓毒症伴急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)患者病死率高,如何准确评估患者病情成为临床研究新热点^[1,2]。血管外肺水指数(extravascular lung water index, EVLWI)是肺毛细血管损伤检测指标,而血管生成素-2(Angiogenin-2, Ang-2)是生长因子 Ang 家族的一员,对毛

细血管新生具有重要影响^[3]。本文分析 EVLWI、血清 Ang-2 水平在脓毒症合并 ARDS 患者预后评估中的价值,报道如下。

资料与方法

一般资料 采用前瞻性研究方法,选取 2015 年 2 月~2017 年 6 月在十堰市太和医院治疗的脓毒症合并 ARDS 患者 67 例,根据住院期间是否死亡分为死亡组(31 例)和存活组(36 例),纳入标准:①

* 基金项目:2010 年湖北省自然科学基金项目(No:2010CDB09103)

¹湖北医药学院附属东风医院

* 通信作者:肖敏, E-mail:thyxiaomin@163.com

诊断符合脓毒症与脓毒症休克国际处理指南(2016版)中的标准;②年龄≥18岁。排除标准:①合并有恶性肿瘤、心脏瓣膜病、风湿、结核病、活动性出血等疾病;②放弃治疗者。本研究经过医院伦理委员会批准,且患者或直系亲属均签属知情同意书。

方法 收集患者性别、年龄、感染部位等临床资料。根据患者症状对患者进行胸腔中心静脉导管或颈内静脉留置操作,并行常规右股穿刺操作,检测患者呼气末正压通气(PEEP)、心输出指数(CI)、EVLWI等指标。同时抽取患者空腹静脉血5 mL,肝素抗凝,3 000 r/min 离心,选用ELISA法检测患者血清Ang-2水平,试剂盒由上海晶抗生物工程有限公司提供,操作严格按照说明书进行。采用受试者工

作特征曲线(ROC)评估EVLWI、血清Ang-2水平预测预后的价值。

统计学处理 采用SPSS19.0统计软件,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较使用 t 检验,计数资料用百分数(%)表示,使用 χ^2 检验,相关性采用Pearson相关分析,采用受试者工作特征(ROC)曲线评估诊断价值,多因素分析采用Logistic回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

临床资料 2组患者性别、年龄、体重指数等比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$);死亡组患者EVLWI和血清Ang-2水平明显高于存活组(均 $P < 0.05$),见表1。

表 1 2组临床资料比较													
组别	例	性别(例)		年龄 (岁)	体重指数 (kg/m ²)	感染来源			PEEP (mmH ₂ O)	EVLWI (mL/kg)	PVPI (%)	CI [L/(min·m ²)]	Ang-2 (ng/L)
		男	女			肺部	腹部	其他					
死亡组	31	17	14	61.0±9.3	23.1±3.2	15	10	6	5.5±0.9	14.1±5.2	2.4±0.8	4.0±1.2	410.0±89.4
存活组	36	21	15	60.1±10.0	22.9±3.2	17	11	8	5.3±0.9	9.3±3.1*	2.3±1.0	3.9±1.2	301.5±98.4*

注:与死亡组比较,* $P < 0.05$

相关分析 经分析,显示EVLWI和血清Ang-2水平呈正相关($r = 0.321, P < 0.05$),见图1。

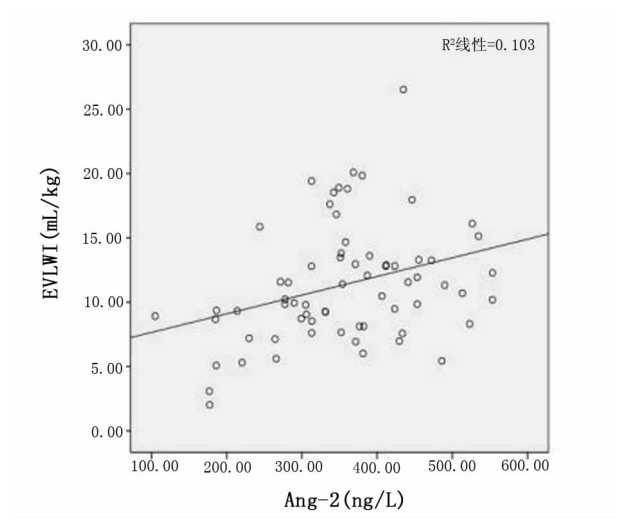


图1 EVLWI与血清Ang-2相关性

多因素分析 将EVLWI、血清Ang-2作为自变量,以脓毒症合并ARDS患者预后作为因变量进行Logistic回归分析,结果显示EVLWI和血清Ang-2水平是脓毒症合并ARDS患者死亡的危险因素($OR = 2.499$ 和 $1.589, P < 0.05$),见表2。

ROC曲线分析 EVLWI和血清Ang-2水平判断患者预后的ROC曲线下面积分别为0.834和0.745($P < 0.05$),其中EVLWI截断值为12.91 mL/kg

表 2 多因素分析					
指标	β	SE	Wald	P	OR(95% CI)
EVLWI	0.916	0.234	5.016	0.023	2.499 (1.324~6.108)
血清Ang-2	0.463	0.106	4.112	0.036	1.589 (1.067~4.084)
常数	-8.234	1.344	6.081	0.012	-

时,灵敏度和特异度分别为61.30%和91.67%,血清Ang-2截断值为291.85 ng/L时,灵敏度和特异度分别为58.02%和82.38%,见图2。

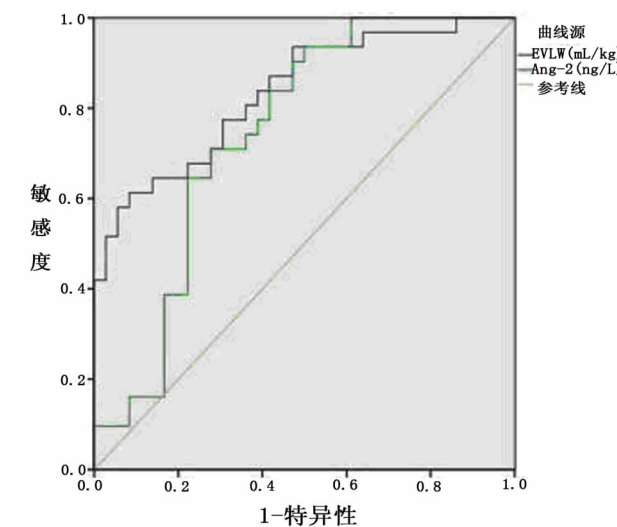


图2 ROC曲线

讨论

传统的脓毒症合并 ARDS 预后评估主要通过氧合指数及慢性健康状况评分系统等来完成,这些指标敏感度、特异度并不高,容易受客观因素影响^[4]。脓毒症合并 ARDS 患者存在普遍的血管内皮损伤,患者血管通透性增强,肺部氧交换能力不足,导致患者氧供及氧需失衡,增加局部组织氧负载,促使肺部毛细血管弥漫性损伤严重,临床特征以肺水肿、肺不张、严重通气障碍等为主,并可能存在其他脏器功能障碍^[5]。

Ang-2 是内皮细胞合成的一种重要因子,位于染色体 8p21 上,具有 496 个氨基酸。Ang-2 主要由血管内皮细胞合成,肿瘤细胞、平滑肌细胞内也可见其表达。Ang-2 可通过作用 ASPK/JNK 路径来刺激动脉平滑肌细胞增殖^[6,7]。此外,脐静脉内皮细胞培养实验发现,Ang-2 可诱导胞外信号调节激酶 1/2 磷酸化,而这一磷酸化过程是细胞增殖的必要条件。Ang-2 的促胞外信号调节激酶 1/2 磷酸化效应具有浓度特征^[8]。本研究中,死亡组患者 Ang-2 水平明显高于存活组,表明死亡组患者存在普遍的血管新生情况,这与患者肺部毛细血管损伤程度密切相关。有研究发现,血浆 Ang-2 水平与脓毒症合并 ARDS 患者 28 d 病死率有关,其机制可能与患者毛细血管渗漏增强有关,患者早期 Ang-2 水平上升越高,其肺部急性损伤越重^[9]。

EVLWI 是目前较为理想的肺功能检测指标,具有无创、经济、精确、简便以及可连续检测的特征^[10]。EVLWI 反应人体肺血管外总液体量,正常人群 EVLWI 值为 3~7 mL/kg。高表达的 EVLWI 提示患者肺间质液体含量增高,患者可能伴不同程度通透性肺水肿。高 EVLWI 是临床 ARDS 的重要临床特征。本组研究中,死亡组患者 EVLWI 明显高于存活组,这表明死亡组患者肺水肿症状更为严重,患者肺部功能损伤更严重。脓毒症合并 ARDS 患者伴有的感染症状可促使大量炎症介质(包括脂类介质、反应性氧代谢物、肽类物质等)释放,并诱发广泛血管扩张,同时损伤肺泡-毛细血管膜,诱使血管通透性增强,毛细血管内液体大量渗出至肺泡或间质内,最终诱发肺水肿,导致 EVLWI 的升高^[11]。相关性研究发现,EVLWI 和 Ang-2 水平呈正相关,这可能与患者肺部炎症诱导 EVLWI 增高,损伤肺部功

能并导致肺部血氧供应不足,促使 Ang-2 应激性合成有关^[12]。还有研究发现,含有炎症介质的血小板、粒细胞进入肺循环后,可损伤肺泡毛细血管,并以此促进血管新生^[13]。

ROC 曲线显示,EVLWI 和 Ang-2 判断患者预后的 ROC 曲线下面积分别为 0.834 和 0.745 ($P < 0.05$),其中 EVLWI 截断值为 12.91 mL/kg 时,灵敏度和特异度分别为 61.30% 和 91.67%,Ang-2 截断值为 291.85 ng/L 时,灵敏度和特异度分别为 58.02% 和 82.38%,提示 EVLWI 和 Ang-2 水平对脓毒症合并 ARDS 患者的死亡具有一定预测价值。

参考文献

- 1 江利冰,李瑞杰,张斌,等. 2016 年脓毒症与脓毒性休克处理国际指南[J]. 中华急诊医学杂志,2017,26(3):263-266.
- 2 孙荣青,王恺,李菲菲,等. 正五聚蛋白 3 联合血管外肺水指数评估脓毒症患者病情严重程度及预后的价值研究[J]. 中华危重病急救医学,2015,27(1):48-53.
- 3 韦廷求,韦树旺,黄宏坤,等. 外周血管阻力指数联合降钙素原对脓毒症早期诊断的价值[J]. 中华危重病急救医学,2016,28(10):921-926.
- 4 Kim WY, Hong SB. Sepsis and acute respiratory distress syndrome: recent update[J]. Uberg Respir Dis (Seoul), 2016, 79(2):53-57.
- 5 李旭成,张栋,张军,等. 脓毒症心力衰竭患者血清心肌钙蛋白 I 的相关性及五参汤治疗的临床疗效观察[J]. 中国中西医结合急救杂志,2017,24(1):10-13.
- 6 孙力超,张国强. 促血管生成素(Ang)——一种新的脓毒症血清标志物[J]. 中华急诊医学杂志,2015,24(2):128-132.
- 7 胡雪珍,龚裕强,杨鹏,等. 血管外肺水指数和肺血管通透性指数评估重症患者急性呼吸窘迫综合征程度的可靠性[J]. 中华麻醉学杂志,2016,36(1):88-91.
- 8 朱金源,王晓红,杨晓军,等. 血管外肺水指数和肺血管通透性指数的动态变化对急性呼吸窘迫综合征患者预后的影响[J]. 中华医学杂志,2015,95(39):3163-3167.
- 9 崔广清,孙卫和,冒秀宏,等. 血管外肺水指数变化对早期急性呼吸窘迫综合征患者预后的评价[J]. 实用医学杂志,2016,32(1):76-78.
- 10 Sun R, Li Y, Chen W, et al. Total ginsenosides synergize with ulinastatin against septic acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(6):7385-7390.
- 11 王娜,李培兰. 脓毒症合并急性肾损伤的危险因素及预后分析[J]. 内科急危重症杂志,2018,24(3):198-200,209.
- 12 丁小山,吴亚军. 乌司他丁辅助高容量血液滤过对脓毒症患者血清 TLR4、NT-proBNP 水平的影响[J]. 内科急危重症杂志,2018,24(2):143-145.
- 13 万林骏,廖俊进,万晓红,等. 严重脓毒症和感染性休克患者早期复苏时器官功能障碍的回顾性分析[J]. 中华危重病急救医学,2016,28(5):418-422.

(2017-10-09 收稿 2018-03-23 修回)