

• 论 著 •

血浆 Gas6 水平预测新生儿急性呼吸窘迫综合征的预后价值

杨 辉, 林秋玉, 陈永照, 邢凯慧, 张素丽

海南省妇女儿童医学中心儿科, 海南海口 570000

摘 要: **目的** 探讨血浆生长停滞特异性基因 6 (Gas6) 水平预测新生儿急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 的预后价值。 **方法** 选取 2016 年 1 月至 2019 年 5 月海南省妇女儿童医学中心收治的 96 例患 ARDS 的新生儿为研究对象, 根据患儿生存情况分为存活组 (70 例) 和死亡组 (26 例)。采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测新生儿 ARDS 第 1 天、第 3 天血浆 Gas6 水平, 并记录第 1 天、第 3 天急性生理与慢性健康状况评分 II (APACHE II 评分) 及肺损伤评分 (LIS 评分)。采用受试者工作特征曲线 (ROC 曲线) 分析第 1 天、第 3 天血浆 Gas6 水平、APACHE II 评分及 LIS 评分预测新生儿 ARDS 死亡的价值。采用 Pearson 相关分析新生儿 ARDS 血浆 Gas6 水平与 APACHE II 评分、LIS 评分的相关性。 **结果** 死亡组第 1 天、第 3 天血浆 Gas6 水平、APACHE II 评分及 LIS 评分均明显高于存活组 ($P < 0.05$)。ROC 曲线显示, 第 1 天血浆 Gas6 水平预测新生儿 ARDS 死亡的曲线下面积 (AUC) 最大 [$AUC(95\%CI) = 0.896(0.837 \sim 0.957)$], 其最佳临界值为 14.20 ng/mL, 灵敏度和特异度分别为 89.7% 和 84.0%。Pearson 相关分析显示, 第 1 天、第 3 天血浆 Gas6 水平与 APACHE II 评分、LIS 评分均呈正相关 ($P < 0.01$)。 **结论** 血浆 Gas6 水平升高与新生儿 ARDS 预后不良相关, 第 1 天血浆 Gas6 水平对新生儿 ARDS 预后评估有较高的价值。

关键词: 急性呼吸窘迫综合征; 新生儿; 生长停滞特异性基因 6; 预后评估

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.03.020

中图法分类号: R725.6

文章编号: 1673-4130(2021)03-0339-05

文献标志码: A

Prognostic value of plasma Gas6 level in predicting neonatal acute respiratory distress syndrome

YANG Hui, LIN Qiuyu, CHEN Yongzhao, XING Kaihui, ZHANG Suli

Department of Pediatrics, Hainan Women's and Children's Medical

Center, Haikou, Hainan 570000, China

Abstract: **Objective** To explore the prognostic value of plasma growth arrest specific gene 6 (Gas6) levels in predicting neonatal acute respiratory distress syndrome (ARDS). **Methods** A total of 96 neonates with ARDS who were admitted from January 2016 to May 2019 from Hainan Women's and Children's Medical Center were selected as the research objects, and they were divided into survival group (70 cases) and death group (26 cases) according to their survival status. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect plasma Gas6 levels on the 1st and 3rd day of ARDS in neonates, and the Acute Physiological and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) and Lung Injury Score (LIS) were recorded on the 1st and 3rd day. The receiver operating characteristic curve (ROC curve) was used to analyze the value of plasma Gas6 level, APACHE II score and LIS score on the 1st and 3rd day in predicting the neonatal ARDS death. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between the plasma Gas6 level of neonatal ARDS and the APACHE II score and LIS score. **Results** The plasma Gas6 level, APACHE II score and LIS score of the death group were significantly higher than those of the survival group on the 1st and 3rd day ($P < 0.05$). The ROC curve showed that the area under the curve (AUC) of plasma Gas6 level on the 1st day predicting the death of neonates with ARDS was the largest [$AUC(95\%CI) = 0.896(0.837 \sim 0.957)$], and its best cut-off value was 14.20 ng/mL, the sensitivity and specificity were 89.7% and 84.0%. Pearson correlation analysis showed that plasma Gas6 level on the 1st and 3rd day were positively correlated with APACHE II score and LIS score ($P < 0.01$). **Conclusion** The increase of plasma Gas6 level is associated with poor prognosis of neonatal ARDS. The level of plasma Gas6 on the 1st day is of high value in the prognosis evaluation of neonatal

作者简介: 杨辉, 男, 主治医师, 主要从事临床儿科疾病研究。

本文引用格式: 杨辉, 林秋玉, 陈永照, 等. 血浆 Gas6 水平预测新生儿急性呼吸窘迫综合征的预后价值[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(3): 339-343.

ARDS.

Key words:acute respiratory distress syndrome; neonatal; growth arrest specific gene 6; prognosis evaluation

新生儿急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是一种严重威胁新生儿生命的呼吸危重症,以低氧血症、双肺弥散性透光度下降、炎性渗出伴肺顺应性下降为主要临床表现,其病死率约为 30%^[1]。生长停滞特异性基因 6(Gas6)是一种 Gas6 基因编码的蛋白分子,参与细胞的吞噬、信号转导、增殖及凋亡等生物学过程^[2]。有研究发现,Gas6 在炎症反应、内环境稳态、心血管疾病及急性肺损伤发病过程中发挥着重要作用,并且很可能成为治疗这些疾病的靶点之一^[3-4]。本研究通过检测新生儿 ARDS 血浆 Gas6 水平变化,分析其对新生儿 ARDS 预后评估的价值,旨在为新生儿 ARDS 的救治提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月至 2019 年 5 月海南省妇女儿童医学中心收治的 96 例患 ARDS 的新生儿为研究对象,其中早产儿 28 例,足月儿 68 例;男性 60 例,女性 36 例;胎龄 34~40 周,平均(37.60±1.30)周。纳入标准:(1)符合《“新生儿急性呼吸窘迫综合征”蒙特勒标准(2017 年版)》诊断标准^[5];(2)经影像学检查并结合临床病史、症状及体征确诊;(3)急性起病,重症监护室机械通气时间≥72 h,胎龄>34 周。排除标准:(1)肺外严重感染;(2)原发性肺泡表面活性物质缺乏、先天性心脏病、先天性代谢紊乱;(3)肺和胸壁的畸形及其他严重的先天畸形。本研究经海南省妇女儿童医学中心伦理委员会通过,并与患儿家属签署知情同意书。将新生儿诊断为 ARDS 作为研究起点,患儿痊愈出院或死亡作为研究终点,将其分为存活组(70 例)和死亡组(26 例)。死亡组和存活组的性别、胎龄、出生体质量、病因、母亲年龄、多胎及剖宫产情况比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。评估新生儿确诊 ARDS 第 1 天、第 3 天急性生理与慢性健康状况评分Ⅱ(APACHEⅡ评分)、肺损伤评分(LIS 评分)情况,并记录患儿的胎龄、性别、出生体质量、病因及母亲的基本情况。

1.2 方法 所有新生儿分别于确诊 ARDS 第 1 天、第 3 天采集空腹静脉血 3 mL 置于抗凝剂的离心管中,3 500 r/min 离心 10 min,分离血浆,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血浆 Gas6 水平,试剂盒均购自 R&D 公司,具体的方法按照说明书进行标准操作。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件分析数据,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两独立样本均数的比较采用两独立样本 t 检验。计数资料以率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。绘制受试者工作特征曲线(ROC

曲线),分析血浆 Gas6 水平、APACHEⅡ评分、LIS 评分预测新生儿 ARDS 死亡的价值,曲线下面积(AUC)比较采用 Z 检验。相关性采用 Pearson 相关分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 死亡组和存活组一般资料比较

项目	存活组 ($n=70$)	死亡组 ($n=26$)	χ^2/t	P
胎龄($\bar{x}\pm s$,周)	37.50±1.40	37.80±1.50	0.604	0.618
出生体质量($\bar{x}\pm s$,g)	2 840±210	2 860±230	0.713	0.546
母亲年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	29.20±4.30	30.40±5.20	1.109	0.246
性别[男性, n (%)]	42(60.0)	18(69.2)	0.689	0.406
病因[n (%)]			0.113	0.738
窒息	27(38.6)	11(42.3)		
胎粪吸入综合征	18(25.7)	7(26.9)		
肺炎	15(21.4)	5(19.2)		
败血症	10(14.3)	3(11.5)		
多胎[n (%)]	44(62.9)	18(69.2)	0.337	0.562
剖宫产[n (%)]	41(58.6)	13(50.0)	0.566	0.452

2 结 果

2.1 死亡组和存活组血浆 Gas6 水平、APACHEⅡ评分、LIS 评分比较 死亡组第 1 天、第 3 天血浆 Gas6 水平、APACHEⅡ评分、LIS 评分均明显高于存活组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.2 血浆 Gas6 水平、APACHEⅡ评分、LIS 评分预测新生儿 ARDS 死亡的价值 ROC 曲线显示,第 1 天 Gas6、APACHEⅡ评分、LIS 评分预测新生儿 ARDS 死亡的最佳临界值分别为 14.20 ng/mL、16.40 分、1.10 分,第 3 天 Gas6、APACHEⅡ评分、LIS 评分预测新生儿 ARDS 死亡的最佳临界值分别为 18.50 ng/mL、17.80 分、1.42 分。其中第 1 天血浆 Gas6 水平预测新生儿 ARDS 死亡 AUC 最大[AUC(95%CI)=0.896(0.837~0.957)],明显高于 APACHEⅡ评分[AUC(95%CI)=0.784(0.725~0.843)]及 LIS 评分[AUC(95%CI)=0.697(0.642~0.753)],差异有统计学意义($Z=7.184,8.325$,均 $P<0.05$),其灵敏度和特异度分别为 89.7%和 84.0%。见表 3。

2.3 血浆 Gas6 水平与 APACHEⅡ评分、LIS 评分的相关性分析 Pearson 相关分析显示,新生儿 ARDS 第 1 天血浆 Gas6 水平与 APACHEⅡ评分呈正相关($r=0.814,P<0.01$),第 1 天血浆 Gas6 水平与 LIS 评分呈正相关($r=0.763,P<0.01$);第 3 天血浆 Gas6 水平与 APACHEⅡ评分呈正相关($r=$

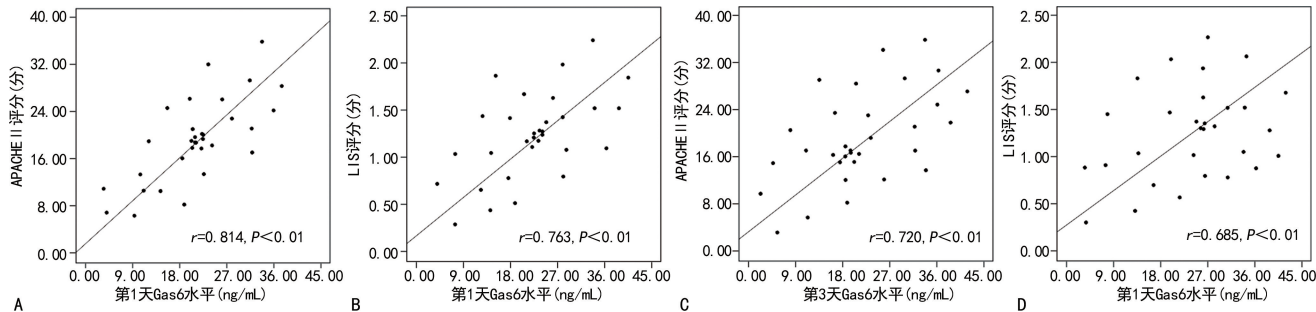
0.720, $P<0.01$),第 3 天血浆 Gas6 水平与 LIS 评分呈正相关($r=0.685, P<0.01$)。见图 1。

表 2 死亡组和存活组血浆 Gas6 水平、APACHE II 评分、LIS 评分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	Gas6 水平(ng/mL)		APACHE II 评分(分)		LIS 评分(分)	
		第 1 天	第 3 天	第 1 天	第 3 天	第 1 天	第 3 天
存活组	70	9.50±4.26	10.20±4.80	14.20±3.40	13.80±3.70	0.75±0.30	0.66±0.24
死亡组	26	21.83±8.72	30.42±9.65	21.60±5.20	23.40±5.80	1.42±0.53	1.98±0.70
t		8.425	11.604	4.340	9.216	3.914	6.837
P		<0.001	<0.001	0.006	<0.001	0.015	<0.001

表 3 血浆 Gas6 水平、APACHE II 评分、LIS 评分预测新生儿 ARDS 死亡的价值

时间	指标	最佳临界值	AUC(95%CI)	灵敏度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)	阳性似然比	阴性似然比
第 1 天	Gas6 水平	14.20 ng/mL	0.896(0.837~0.957)	89.7	84.0	86.5	87.3	5.606	0.123
	APACHE II 评分	16.40 分	0.784(0.725~0.843)	79.0	74.2	76.8	77.2	3.062	0.283
	LIS 评分	1.10 分	0.697(0.642~0.753)	67.8	70.5	71.3	66.4	2.298	0.457
第 3 天	Gas6 水平	18.50 ng/mL	0.824(0.767~0.882)	82.0	78.5	81.6	79.0	3.814	0.229
	APACHE II 评分	17.80 分	0.762(0.706~0.821)	77.5	73.0	74.8	76.4	2.870	0.308
	LIS 评分	1.42 分	0.735(0.674~0.792)	71.0	74.6	71.8	74.2	2.795	0.389



注:A表示第1天血浆 Gas6 水平与 APACHE II 评分相关性散点图,B表示第1天血浆 Gas6 水平与 LIS 评分相关性散点图,C表示第3天血浆 Gas6 水平与 APACHE II 评分相关性散点图,D表示第3天血浆 Gas6 水平与 LIS 评分相关性散点图。

图 1 血浆 Gas6 水平与 APACHE II 评分、LIS 评分的相关性散点图

3 讨论

新生儿 ARDS 是新生儿常见且复杂的炎症性肺疾病,其病因及发病机制复杂,与各种病理因素导致的继发性肺表面活性物质缺乏及全身炎症反应有关^[6]。目前,新生儿 ARDS 的治疗缺乏特效手段,仍以呼吸支持、肺表面活性物质替代、体外膜肺氧合治疗、营养支持及液体管理等对症及综合治疗为主,其治疗难度较大,病死率仍然较高。因此,如何早期预测新生儿 ARDS 的预后,进而针对其进行综合治疗,对提高患儿的预后及降低病死率具有重要意义。研究表明,在新生儿 ARDS 发病的早期存在着不同程度的肺部炎症反应,炎症细胞、促炎因子等通过复杂网络引起“瀑布式”级联炎症反应,导致肺泡上皮细胞及血管内皮细胞受损,进而引起肺表面活性物质的数量与功能均发生变化,最终诱发新生儿 ARDS^[7]。Gas6 由生长停滞特异性基因编码而成,属于生长停滞特异

性基因家族的重要一员,能够与 TAM 受体家族分子之一的 Axl 受体结合并活化 Axl 信号通路,参与肿瘤细胞的增殖、凋亡、分化等过程^[8]。HAPPONEN 等^[9]研究发现,在肝脏缺血/再灌注损伤中,Gas6 对全身性损伤具有保护作用,并可增强肝细胞的存活,其通过 Gas6 下调核因子- κ B 通路的表达,从而抑制体内炎症。HAPPONEN 等^[10]的另一个研究表明,Gas6 通过促进内皮细胞与白细胞、血小板形成复合物,介导白细胞与内皮细胞发生黏附及白细胞向血管外渗,促进炎症发生。

本研究显示,新生儿 ARDS 死亡组第 1 天、第 3 天血浆 Gas6 水平、APACHE II 评分、LIS 评分均明显高于存活组,提示血浆 Gas6 水平变化与新生儿 ARDS 的病情严重程度有关,血浆 Gas6 水平升高的患儿预后较差,发生死亡的风险较高。分析其原因可能是死亡组患儿病情进展较快,肺血管内皮损伤程度

增加,通透性改变,肺水肿严重程度增加,大量炎症细胞的活化和炎症因子的释放,导致血浆 Gas6 水平明显升高。钟俊等^[11]研究发现,血浆 Gas6 水平在重症脓毒症合并急性肺损伤患者中高表达,其与患者病情严重程度相关,对重症脓毒症合并急性肺损伤具有良好的临床预测价值。但卞佳兰等^[12]研究认为, Gas6 能够有效减轻脓毒症所致的肺损伤,对脓毒症合并急性肺损伤小鼠具有保护作用,其分子作用机制可能与抑制炎症反应及清除凋亡细胞有关。Gas6 蛋白在炎症中的作用结果不同,可能与研究环境和研究人群不同有关。APACHE II 评分是目前国内外较为认可的关于危重症疾病的评价体系,其分值越高表明患者的状态越差,死亡的可能性越大,能够准确、科学、客观地评估危重患者的预后^[13]。LIS 评分是目前评价急性肺损伤严重程度的有效工具,可用于确诊和进行高危 ARDS 患者的分层,已广泛应用于临床^[14]。本研究相关分析显示,新生儿 ARDS 第 1 天、第 3 天血浆 Gas6 水平与 APACHE II 评分、LIS 评分均呈正相关,这进一步提示血浆 Gas6 水平变化与 ARDS 患者病情严重程度密切相关。YEH 等^[15]研究表明,血浆 Gas6 水平升高与急性肺损伤的发展明显相关, Gas6 在炎症发生中对内皮细胞的活化起重要作用,参与急性肺损伤的发病过程。本研究应用 ROC 曲线分析,结果显示,第 1 天血浆 Gas6 水平的最佳临界值为 14.20 ng/mL 时,其预测新生儿 ARDS 患者死亡的 AUC 最大,灵敏度和特异度分别为 89.7% 和 84.0%。说明第 1 天血浆 Gas6 水平对预测新生儿 ARDS 预后具有较高的临床价值。但是这些研究仍处于初步探索阶段, Gas6 发挥作用的具体分子机制仍有待进一步探究,其在临床上的应用是否能推广也需要更多的临床研究进一步证实。

总之,血浆 Gas6 水平升高与新生儿 ARDS 的病情严重程度及预后相关,第 1 天血浆 Gas6 水平对新生儿 ARDS 预后评估具有较高的价值,有望作为新生儿 ARDS 潜在的生物学标志物和治疗新靶点。

参考文献

- [1] DE LUCA D, VAN KAAM A H, TINGAY D G, et al. The montreux definition of neonatal ARDS: biological and clinical background behind the description of a new entity [J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5(8): 657-666.
- [2] HIRSCHI K M, CHAPMAN S, HALL P, et al. Gas6 protein induces invasion and reduces inflammatory cytokines in oral squamous cell carcinoma [J]. *J Oral Pathol Med*,

- 2018, 47(8): 748-754.
- [3] 钟俊, 杨国辉, 朱涛, 等. 血浆生长抑制特异性基因 6 浓度与重症脓症患者急性肺损伤的关系 [J]. *广东医学*, 2018, 39(17): 2619-2622.
- [4] ZHAO R, LI Y, DAI W. Serum sex hormone and growth arrest-specific protein 6 levels in male patients with coronary heart disease [J]. *Asian J Androl*, 2016, 18(4): 644-649.
- [5] 中国医师协会新生儿科医师分会. “新生儿急性呼吸窘迫综合征”蒙特勒标准 (2017 年版) [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2017, 32(19): 1456-1458.
- [6] PRAMANIK A K, RANGASWAMY N, GATES T. Neonatal respiratory distress [J]. *Pediatr Clin North Am*, 2015, 62(2): 453-469.
- [7] 迟明, 梅亚波. 新生儿急性呼吸窘迫综合征研究进展 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2018, 20(9): 724-728.
- [8] WU X, MA W, ZHOU Q, et al. AXL-GAS6 expression can predict for adverse prognosis in non-small cell lung cancer with brain metastases [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2017, 143(10): 1947-1957.
- [9] HAPPONEN K E, DAHLBÄCK B. Gas6 fueling tumor-mediated thrombosis [J]. *Blood*, 2016, 127(6): 672-673.
- [10] HAPPONEN K E, TRAN S, MÖRGELIN M, et al. The Gas6-Axl protein interaction mediates endothelial uptake of platelet microparticles [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(20): 10586-10601.
- [11] 钟俊, 杨国辉, 朱涛, 等. 血浆生长抑制特异性基因 6 浓度与重症脓症患者急性肺损伤的关系 [J]. *广东医学*, 2018, 39(17): 2619-2622.
- [12] 卞佳兰, 莫清飞, 罗欢, 等. 生长停滞特异性蛋白 6 对脓毒症小鼠急性肺损伤的保护研究 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2017, 26(2): 161-167.
- [13] DEY S, KARIM H M R, YUNUS M, et al. Relationship of on admission hypocalcaemia and illness severity as measured by APACHE- II and SOFA score in intensive care patients [J]. *J Clin Diagn Res*, 2017, 11(3): UC01-UC03.
- [14] KIDA Y, OHSHIMO S, SHIME N. Optimal cutoff value for lung injury prediction score and potential confounders for identifying the risk of developing acute respiratory distress syndrome [J]. *Crit Care Med*, 2017, 45(6): e624-e625.
- [15] YEH L C, HUANG P W, HSIEH K H, et al. Elevated plasma levels of Gas6 are associated with acute lung injury in patients with severe sepsis [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2017, 243(3): 187-193.

(收稿日期: 2020-05-02 修回日期: 2020-08-17)