

• 论 著 •

血清 suPAR、PBEF、VE-Cad 水平与脓毒症所致 ARDS 患者病情、部分炎性反应指标及预后的关系*

吴莎莎, 杨 帅, 沈 超, 王宗强, 吴红栋[△]

珠海市人民医院/暨南大学附属珠海医院急诊医学部, 广东珠海 519000

摘 要:目的 探讨脓毒症所致急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者血清可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体(suPAR)、前 B 细胞克隆增强因子(PBEF)、血管内皮钙黏蛋白(VE-Cad)水平与病情和其他几项炎性反应指标的关系,分析影响脓毒症所致 ARDS 患者预后的危险因素。方法 80 例脓毒症所致 ARDS 患者纳入 ARDS 组,178 例未发生 ARDS 的脓毒症患者纳入对照组,检测所有患者血清 suPAR、PBEF、VE-Cad、C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、白细胞介素-6(IL-6)水平,进行急性生理与慢性健康状况 II (APACHE II)评分、序贯器官衰竭评估(SOFA)评分。分析 ARDS 患者血清 suPAR、PBEF、VE-Cad 与 APACHE II 评分、SOFA 评分、CRP、PCT、IL-6 的相关性。追踪 ARDS 组患者临床结局,对影响脓毒症所致 ARDS 患者预后的因素进行多因素 Logistic 回归分析。结果 ARDS 组 APACHE II 评分、SOFA 评分及血清 suPAR、PBEF、VE-Cad、CRP、PCT、IL-6 水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。血清 suPAR、PBEF、VE-Cad 水平在轻度、中度、重度 ARDS 患者间依次升高,两两比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。ARDS 组血清 suPAR、PBEF、VE-Cad 水平与 APACHE II 评分、SOFA 评分及 CRP、PCT、IL-6 水平均呈正相关($P < 0.05$)。ARDS 组死亡 31 例,存活 49 例,死亡组血清 suPAR、PBEF、VE-Cad 水平高于存活组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,ARDS 分级(重度)、高 APACHE II 评分及高水平 CRP、PCT、suPAR、PBEF、VE-Cad 是脓毒症所致 ARDS 患者不良预后的危险因素($P < 0.05$)。结论 脓毒症所致 ARDS 患者血清 suPAR、PBEF、VE-Cad 水平升高,suPAR、PBEF、VE-Cad 与病情严重程度、CRP、PCT、IL-6 和预后有关,可为脓毒症所致 ARDS 患者预后评估提供参考。

关键词:脓毒症; 急性呼吸窘迫综合征; 可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体; 前 B 细胞克隆增强因子; 血管内皮钙黏蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.10.009

中图法分类号:R446.11+2

文章编号:1673-4130(2021)10-1189-06

文献标志码:A

Analysis of the relationship between serum suPAR, PBEF and VE-Cad levels and the disease status, other inflammatory indexes and prognosis of ARDS patients caused by sepsis*

WU Shasha, YANG Shuai, SHEN Chao, WANG Zongqiang, WU Hongdong[△]

Department of Emergency Medicine, Zhuhai People's Hospital/Zhuhai Hospital

Affiliated to Jinan University, Zhuhai, Guangdong 519000, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR), pre-B cell colony-enhancing factor (PBEF), vascular endothelial cadherine (VE-Cad) levels and disease status and other inflammatory indicators in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) caused by sepsis, and to analyze the risk factors affecting the prognosis of patients with ARDS caused by sepsis. **Methods** A total of 80 sepsis patients with ARDS were recruited in ARDS group, and 178 sepsis patients without ARDS were recruited in control group. Serum suPAR, PBEF, VE-Cad, C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT) and interleukin-6 (IL-6) levels were detected, and acute physiological and chronic health evaluation II (APACHE II) score, sequential organ failure assessment (SOFA) score were evaluated. The correlations between serum suPAR, PBEF, VE-Cad and APACHE II, SOFA, CRP, PCT, IL-6 in patients with ARDS were analyzed. To track the clinical outcome of patients with ARDS, Logistic regression analysis was conducted to analyze the risk factors affecting on prognosis of patients with ARDS caused by sep-

* 基金项目:2018 年度广东省医学科研基金立项项目(A20183371)。

作者简介:吴莎莎,女,主治医师,主要从事脓毒症研究。 [△] 通信作者, E-mail: wuhongdong1970@163.com。

本文引用格式:吴莎莎,杨帅,沈超,等.血清 suPAR、PBEF、VE-Cad 水平与脓毒症所致 ARDS 患者病情、部分炎性反应指标及预后的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(10): 1189-1194.

sis. **Results** The serum suPAR, PBEF, VE-Cad, CRP, PCT and IL-6 levels, APACHE II score, SOFA score in ARDS group were higher than those in control group ($P<0.05$). The levels of serum suPAR, PBEF and VE-Cad increased successively among mild, moderate and severe ARDS patients ($P<0.05$). Serum suPAR, PBEF, VE-Cad levels in ARDS group positively correlated with APACHE II score, SOFA score, CRP, PCT and IL-6 levels ($P<0.05$). In ARDS group, 31 cases died, and 49 cases survived, serum suPAR, PBEF, VE-Cad levels in death group were higher than those in survival group ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that ARDS grade (severe), high APACHE II score, high levels of CRP, PCT, suPAR, PBEF, VE-Cad were the risk factors of poor prognosis in patients with ARDS caused by sepsis ($P<0.05$). **Conclusion** Serum suPAR, PBEF and VE-Cad levels increased in patients with ARDS caused by sepsis. suPAR, PBEF and VE-Cad related to the severity of the disease status, CRP, PCT, IL-6 and prognosis, which could provide reference for the prognosis assessment of patients with ARDS caused by sepsis.

Key words: sepsis; acute respiratory distress syndrome; soluble urokinase plasminogen activator receptor; pre-B cell colony-enhancing factor; vascular endothelial cadherin

脓毒症是临床常见的急危重症,全球每年新增约 3 150 万例脓毒症患者,530 万例患者面临死亡威胁^[1]。随着老龄化、肿瘤发病率增加、侵入性操作增加,我国脓毒症发病率和病死率呈逐年增加趋势^[2]。脓毒症可导致多器官受累,其中急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是脓毒症常见并发症之一,可明显加重患者病情,增加患者病死率^[3]。炎症瀑布反应、氧化应激诱导的肺泡-毛细血管内皮屏障通透性破坏是 ARDS 的主要病理基础。可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体(suPAR)属于纤溶酶原激活物系统,被认为是一种稳定的炎症标志物,参与感染、慢性疾病、肿瘤等多种疾病发病过程^[4]。前 B 细胞克隆增强因子(PBEF)是一种新型促炎因子,可激活下游炎性反应通路,促使炎症因子释放,破坏肺泡上皮和肺毛细血管内皮细胞结构和功能,导致急性肺损伤^[5]。血管内皮钙黏蛋白(VE-Cad)是参与内皮细胞连接的最重要黏附分子,在维持血管内皮细胞结构和完整性方面具有重要作用^[6]。本研究拟探讨 suPAR、PBEF、VE-Cad 水平与脓毒症所致 ARDS 患者病情、其他几项炎性反应指标和预后的关系,旨在为临床病情评估、预后预测提

供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 7 月至 2020 年 6 月本院收治的 80 例脓毒症所致 ARDS 患者纳入 ARDS 组。纳入标准:(1)脓毒症诊断参考《中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)》^[3];(2)ARDS 诊断按照欧洲危重病医学会拟定的 ARDS 诊断标准进行^[7];(3)入住重症监护病房(ICU)治疗,住院时间大于 72 h。排除标准:(1)心力衰竭或液体过负荷引起的呼吸衰竭,肺挫伤、严重烧伤、重症胰腺炎等其他因素引起的 ARDS;(2)合并肺癌、肺栓塞、肺结核、慢性阻塞性肺疾病等肺部疾病;(3)合并血液系统、免疫系统疾病。另选择同期本院收治的 178 例住院期间未发生 ARDS 的脓毒症患者纳入对照组,均排除肺部相关疾病,包括呼吸衰竭、肺癌、肺栓塞、肺结核、慢性阻塞性肺疾病等。两组研究对象一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究所有研究对象或其直系亲属均签署知情同意书,且本研究获得本院医学伦理委员会批准。

表 1 ARDS 组与对照组一般资料比较

组别	n	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	性别[n(%)]		基础疾病[n(%)]			
			男	女	糖尿病	高血压	冠心病	高脂血症
ARDS 组	80	52.73±4.35	49(61.25)	31(38.75)	42(52.50)	46(57.50)	23(28.75)	38(47.50)
对照组	178	52.03±4.11	101(56.74)	77(43.26)	93(52.25)	99(55.61)	43(24.16)	56(31.46)
t/ χ^2		1.242	0.461		0.083	0.079	0.612	2.491
P		0.215	0.497		0.773	0.778	0.434	0.114

组别	n	感染类型[n(%)]				脓毒症分级[n(%)]	
		泌尿系统感染	导管相关血流感染	腹腔感染	其他	一般脓毒症	脓毒症休克
ARDS 组	80	46(57.50)	53(66.25)	28(35.00)	12(15.00)	40(50.00)	40(50.00)
对照组	178	98(55.06)	102(57.30)	50(28.09)	36(20.22)	95(53.37)	83(46.63)
t/ χ^2		0.380	1.842	1.250	0.995	0.163	
P		0.538	0.175	0.264	0.319	0.686	

1.2 方法 所有研究对象于入院当天上午空腹状态下采集外周静脉血 5 mL,注入真空采血管,经 3 000 r/min 离心 10 min(离心半径 10 cm),分离血清保存于-80 ℃超低温冰箱。快速解冻血清标本,采用 ALISEI 全自动酶标仪应用酶联免疫吸附试验法检测血清 suPAR、PBEF、VE-Cad 水平,试剂盒购自北京科美东雅生物技术有限公司。双抗体夹心酶联免疫吸附试验法检测血清 C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、白细胞介素-6(IL-6)水平,试剂盒购自上海蓝基生物科技有限公司,仪器为 Model 550 酶标仪,仪器购自美国伯乐生命医学产品有限公司。所有操作均按试剂盒说明书严格执行。

1.3 观察指标 比较 ARDS 组与对照组入住 ICU 24 h 内序贯器官衰竭评估(SOFA)评分、急性生理与慢性健康状况 II (APACHE II)评分,以及 suPAR、PBEF、VE-Cad、CRP、PCT、IL-6 水平。根据入院 24 h 氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$),对 ARDS 组患者进行 ARDS 分级,分为轻度($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$: 201~300 mm Hg)、中度($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$: 101~<201 mm Hg)、重度($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$: <101 mm Hg)^[7],比较不同

ARDS 分级患者的血清 suPAR、PBEF、VE-Cad 水平。追踪脓毒症所致 ARDS 患者入院 28 d 内预后情况,分为生存组和死亡组,并对脓毒症所致 ARDS 患者预后进行单因素分析及多因素 Logistic 回归分析。

1.4 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据处理及统计分析,呈正态分布、方差齐的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,多组间中的两两比较采用 SNK-*q* 检验,两独立样本均数比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;Pearson 相关分析 suPAR、PBEF、VE-Cad 与 APACHE II 评分、SOFA 评分、CRP、IL-6、PCT 之间的相关性;对影响脓毒症所致 ARDS 患者预后的因素进行多因素 Logistic 回归分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ARDS 组与对照组各项评分及指标比较 ARDS 组 APACHE II 评分、SOFA 评分及血清 suPAR、PBEF、VE-Cad、CRP、PCT、IL-6 水平均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 ARDS 组与对照组各项评分及指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	APACHE II 评分 (分)	SOFA 评分 (分)	suPAR (ng/mL)	PBEF (ng/mL)	VE-Cad (ng/mL)	CRP (mg/L)	PCT (ng/mL)	IL-6 (ng/L)
ARDS 组	80	23.68±6.15	15.35±4.21	14.26±7.95	9.12±2.13	6.32±3.85	42.12±6.35	13.26±4.13	321.45±50.01
对照组	178	15.43±3.98	10.05±2.18	6.12±2.07	4.16±1.17	3.43±0.67	32.26±4.76	10.15±1.42	213.34±24.07
<i>t</i>		12.886	13.307	21.685	24.055	21.519	13.768	13.822	28.538
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同 ARDS 分级患者血清 suPAR、PBEF、VE-Cad 水平比较 ARDS 组不同 ARDS 分级患者的血清 suPAR、PBEF、VE-Cad 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。血清 suPAR、PBEF、VE-Cad 水平在轻度、中度、重度患者间依次升高,两两比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 不同 ARDS 分级患者血清 suPAR、PBEF、VE-Cad 水平比较($\bar{x}\pm s$, ng/mL)

ARDS 分级	<i>n</i>	suPAR	PBEF	VE-Cad
轻度	15	9.02±2.35	7.35±0.25	3.65±0.24
中度	25	12.03±6.32 [*]	8.83±2.01 [*]	5.12±2.35 [*]
重度	40	17.62±4.35 ^{*#}	9.97±1.16 ^{*#}	8.07±2.01 ^{*#}
<i>F</i>		21.438	19.977	35.128
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与轻度比较,^{*} $P<0.05$;与中度比较,[#] $P<0.05$ 。

2.3 血清 suPAR、PBEF、VE-Cad 水平与其他几项炎症反应指标及评分的相关性 ARDS 组血清 su-

PAR、PBEF、VE-Cad 水平与 APACHE II 评分、SOFA 评分及 CRP、PCT、IL-6 水平均呈正相关($P<0.05$)。见表 4。

2.4 影响脓毒症所致 ARDS 患者预后的单因素分析 80 例脓毒症所致 ARDS 患者入院 28 d 内死亡 31 例(38.75%),存活 49 例(61.25%)。两组年龄、性别、体质量指数、基础疾病、感染部位比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。死亡组 APACHE II 评分、SOFA 评分、脓毒症休克比例及血清 suPAR、PBEF、VE-Cad、CRP、PCT、IL-6 水平高于存活组,机械通气时间、ICU 住院时间长于存活组,脏器衰竭个数多于存活组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。死亡组 ARDS 分级以重度为主,存活组以轻度、中度为主,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 5。

2.5 影响脓毒症所致 ARDS 患者预后的多因素 Logistic 回归分析 以脓毒症所致 ARDS 患者 28 d 存活情况为因变量(赋值:0=存活,1=死亡),以脓毒症分级(赋值:0=严重脓毒症,1=脓毒症休克)、机械通气时间、ICU 住院时间、脏器衰竭个数、APACHE II

评分、SOFA 评分、ARDS 分级(赋值:1=轻度,2=中度,3=重度)、suPAR、PBEF、VE-Cad、CRP、PCT、IL-6 为自变量,建立 Logistic 回归模型。结果显示 ARDS 分级(重度)、高 APACHE II 评分及高水平 CRP、PCT、suPAR、PBEF、VE-Cad 是脓毒症所致 ARDS 患者不良预后的危险因素($P<0.05$),见表 6。

表 4 血清 suPAR、PBEF、VE-Cad 与其他几项炎症反应指标及评分的相关性

指标	suPAR		PBEF		VE-Cad	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
APACHE II 评分	0.503	0.015	0.531	0.007	0.513	0.011
SOFA 评分	0.511	0.013	0.594	0.002	0.557	0.005
IL-6	0.495	0.021	0.513	0.011	0.527	0.009
CRP	0.503	0.015	0.521	0.010	0.502	0.019
PCT	0.475	0.029	0.489	0.027	0.495	0.025

表 5 影响脓毒症所致 ARDS 患者预后的单因素分析

组别	<i>n</i>	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	性别[<i>n</i> (%)]		体质指数 ($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	基础疾病[<i>n</i> (%)]			
			男	女		糖尿病	高血压	冠心病	高脂血症
死亡组	31	53.12±3.53	20(64.52)	11(35.48)	24.12±3.26	19(61.29)	20(64.52)	9(29.03)	17(54.84)
存活组	49	52.49±4.43	17(35.48)	32(65.31)	24.02±3.17	23(46.94)	26(53.06)	14(28.57)	21(42.86)
<i>t</i> / χ^2		0.424		0.228	0.136	1.568	1.020	0.002	1.093
<i>P</i>		0.673		0.633	0.892	0.210	0.313	0.965	0.296

组别	<i>n</i>	感染类型[<i>n</i> (%)]				脓毒症分级[<i>n</i> (%)]		ARDS 分级[<i>n</i> (%)]		
		泌尿系统感染	导管相关血流感染	腹腔感染	其他	一般脓毒症	脓毒症休克	轻度	中度	重度
死亡组	31	20(64.52)	23(74.19)	11(35.48)	4(12.90)	10(32.26)	21(67.74)	3(9.68)	6(19.35)	22(70.97)
存活组	49	26(53.06)	30(61.22)	17(34.69)	8(16.33)	30(61.22)	19(38.78)	12(24.49)	19(38.78)	18(36.73)
<i>t</i> / χ^2		1.020	1.428	0.005	0.175		6.373		8.964	
<i>P</i>		0.313	0.232	0.942	0.676		0.012		0.011	

组别	<i>n</i>	机械通气时间 ($\bar{x}\pm s$,d)	ICU 住院时间 ($\bar{x}\pm s$,d)	脏器衰竭个数 ($\bar{x}\pm s$,个)	suPAR ($\bar{x}\pm s$,ng/mL)	PBEF ($\bar{x}\pm s$,ng/mL)
死亡组	31	5.12±1.26	11.24±2.35	2.42±0.32	15.35±4.05	10.42±0.75
存活组	49	3.15±0.76	9.65±2.11	1.98±0.20	13.57±2.43	8.30±1.21
<i>t</i> / χ^2		8.734	3.142	7.589	2.46	8.739
<i>P</i>		<0.001	0.002	<0.001	0.016	<0.001

组别	<i>n</i>	VE-Cad ($\bar{x}\pm s$,ng/mL)	APACHE II 评分 ($\bar{x}\pm s$,分)	SOFA 评分 ($\bar{x}\pm s$,分)	CRP ($\bar{x}\pm s$,mg/L)	PCT ($\bar{x}\pm s$,ng/mL)	IL-6 ($\bar{x}\pm s$,ng/L)
死亡组	31	9.05±1.09	26.72±3.06	17.53±2.01	46.28±2.03	14.90±2.46	352.43±18.94
存活组	49	4.59±1.17	21.76±4.19	13.97±2.71	39.49±3.49	12.22±2.43	301.85±30.49
<i>t</i> / χ^2		17.049	5.706	6.295	9.819	4.783	8.309
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 6 影响脓毒症所致 ARDS 患者预后的多因素 Logistic 回归分析

因素	β	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	<i>P</i>
CRP	0.435	0.167	6.785	1.545(1.425~1.635)	0.009
PCT	0.338	0.136	6.177	1.402(1.342~1.543)	0.010
ARDS 分级	0.602	0.183	10.822	1.826(1.725~2.035)	0.003

续表 6 影响脓毒症所致 ARDS 患者预后的多因素 Logistic 回归分析

因素	β	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	P
APACHE II 评分	0.724	0.201	12.974	2.063(1.956~2.351)	<0.001
suPAR	0.695	0.167	17.320	2.004(1.934~2.257)	<0.001
PBEF	0.703	0.198	12.606	2.020(1.905~2.208)	0.001
VE-Cad	0.687	0.183	14.093	1.988(1.835~2.146)	<0.001

3 讨 论

脓毒症是一种常见的致命疾病,脓毒症所致 ARDS 会明显增加患者住院时间^[8]。目前,缺乏有效的预防和救治措施,临床治疗以对症支持治疗为主,尽管近年来对 ARDS 相关分子机制研究不断深入,对 ARDS 患者的通气策略不断改进,但是其病死率仍居高不下^[9]。目前,临床对脓毒症所致 ARDS 患者的病情和预后的评估通常参考 APACHE II 评分、SOFA 评分及临床症状等因素,但均存在一定主观性,依赖医生经验,因此评估难度较大。由于脓毒症介导的炎症瀑布反应、氧化应激反应,可诱导肺泡-毛细血管内皮屏障通透性改变并导致呼吸系统损伤,进而造成 ARDS,因此,与炎症反应和内皮功能相关的指标可能具有评估脓毒症所致 ARDS 病情和预后的功能。

suPAR 是尿激酶型纤维酶原激活物受体的可溶形式,通过与配体尿激酶型纤溶酶原激活物结合介导纤溶酶原活化、信号转导、黏附转移细胞等^[10]。本研究发现,suPAR 水平在脓毒症所致 ARDS 患者中明显升高,且随着 ARDS 分级的升高而升高,与 APACHE II 评分、SOFA 评分及 CRP、PCT、IL-6 水平呈正相关。CHEN 等^[11]研究指出 suPAR 与脓毒症所致 ARDS 患者 APACHE II 评分、SOFA 评分及 CRP、TNF- α 、IL-1 β 、IL-8 水平呈正相关,suPAR 是脓毒症所致 ARDS 的独立预测因子。结合本研究结果,说明 suPAR 参与脓毒症患者肺损伤过程,推测 suPAR 参与脓毒症所致 ARDS 可能的机制为在炎症反应刺激下,小气道上皮细胞中 suPAR 呈高表达,suPAR 表达增加促使大量炎症反应细胞释放,并驱使单核细胞、T 淋巴细胞、中性粒细胞等在肺部浸润,加重肺部炎症反应损伤。其次,血管外纤维蛋白沉积和纤溶异常是 ARDS 主要表现,suPAR 可能通过促使肺纤维化参与 ARDS 病情进展。WANG 等^[12]报道显示,suPAR 高表达还可能诱导气道上皮细胞发生间质转化形成成纤维细胞或肌成纤维细胞,促使慢性非阻塞性肺疾病患者肺纤维化进程。GEBOERS 等^[13]也报道,suPAR 通过复杂分子信号通路、基因表达模式参与小气道纤维化和肺气肿等发病机制。

PBEF 是一种具有多种生物学作用的细胞因子,PBEF 表达可激活下游炎症因子和趋化因子表达,扩大炎症反应,并能抑制中性粒细胞凋亡,延长炎症反应时间,进而破坏肺泡-毛细血管屏障,导致急性肺损

伤^[14]。目前,关于 PBEF 与 ARDS 的报道多为基础研究,缺乏临床研究。本研究发现 PBEF 在脓毒症所致 ARDS 患者中明显升高,说明 PBEF 同样参与了脓症患者急性肺损伤过程,相关分析表明,PBEF 与 CRP、PCT、IL-6 呈正相关,说明 PBEF 水平过高可能诱导炎症因子释放,发挥协同作用机制。动物研究显示,PBEF 可促使 TNF- α 、IL-1 β 等炎症因子释放,加剧 ARDS 大鼠肺组织损伤^[15]。PBEF 通过多种途径参与 ARDS 过程,PBEF 可激活下游 Toll 样受体 4、P38/促分裂素原活化蛋白激酶信号通路、转录激活因子 3 等,调控炎症反应,促使炎症介质合成,扩大炎症反应,进而诱导肺泡-毛细血管屏障通透性增加及肺泡上皮细胞凋亡,最终导致 ARDS 的发生^[5]。抑制 PBEF 可减轻肺组织氧化应激和炎症反应^[16]。

VE-Cad 是血管内皮细胞黏附连接的特异性钙黏蛋白,特异性表达于内皮细胞,具有调控血管通透性、增生、新生血管形成等作用,在维持血管内皮细胞极性和完整性方面发挥重要作用^[17]。本研究发现,VE-Cad 在脓毒症所致 ARDS 患者中也明显升高,与 APACHE II 评分、SOFA 评分呈正相关,说明 VE-Cad 同时参与了脓毒症肺损伤发病和进展。相关分析显示,VE-Cad 与炎症反应指标呈正相关,可能原因为脓毒症炎症反应过程中,炎症反应指标刺激 VE-Cad 胞内羟基末端和连环蛋白磷酸化,导致其与连环蛋白联合体解聚,破坏细胞连接,增加血管通透性,进而导致肺血管屏障受损^[18]。而抑制 VE-Cad 表达可抑制炎症反应相关蛋白、趋化因子表达,改善微血管内皮细胞通透性^[19]。以上结果提示在脓毒症炎症反应刺激下 VE-Cad 表达增加,进而诱导了 ARDS 的发生。本研究结果发现,在脓毒症所致 ARDS 患者中,死亡组 suPAR、PBEF、VE-Cad 水平高于存活组,影响脓毒症所致 ARDS 患者预后的多因素 Logistic 回归分析结果显示,高水平 suPAR、PBEF、VE-Cad 是脓毒症所致 ARDS 患者不良预后的危险因素,说明持续高水平 suPAR、PBEF、VE-Cad 可能预示着不良临床结局的发生。分析原因为 suPAR、PBEF 过度合成和释放,促使 CRP、PCT、IL-6 产生,进而介导炎症瀑布反应,在炎症反应刺激下 VE-Cad 大量合成,加剧肺血管内皮损伤,导致富含蛋白液体渗漏至肺组织间隙,引起肺水肿,影响肺通气和换气功能,PaO₂/FiO₂ 下降,进而加剧病情进展,导致不良结局发生。本研究多因

素 Logistic 回归分析显示,高 APACHE II 评分是脓毒症所致 ARDS 患者不良预后的危险因素。APACHE II 评分是评估危重病患者预后的常用敏感指标,与重症患者病死率密切相关^[20]。ARDS 分级是对 ARDS 患者病情严重程度进行分级,分级越高,病情越重,预后越差,重度 ARDS 是 ARDS 患者不良预后的危险因素^[21]。

综上所述,脓毒症所致 ARDS 患者血清 suPAR、PBEF、VE-Cad 水平均升高,高水平 suPAR、PBEF、VE-Cad 可能与患者病情加重和预后不良存在密切关系。suPAR、PBEF、VE-Cad 有望成为诊断脓毒症所致 ARDS 潜在生物学指标和临床治疗新靶点。

参考文献

- [1] FLEISCHMANN C, SCHERAG A, ADHIKARI N K, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193(3):259-272.
- [2] 江伟,杜斌. 中国脓毒症流行病学现状[J]. *医学研究生学报*, 2019, 32(1):5-8.
- [3] 中国医师协会急诊医师分会, 中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)[J]. *临床急诊杂志*, 2018, 19(9):567-588.
- [4] HAMIE L, DAOUD G, NEMER G, et al. suPAR, an emerging biomarker in kidney and inflammatory diseases[J]. *Postgrad Med J*, 2018, 94(1115):517-524.
- [5] 王熙宇,田时静. 前 B 细胞克隆增强因子在急性呼吸窘迫综合征中作用的研究进展[J]. *重庆医学*, 2018, 47(10):1369-1372.
- [6] SAUTEUR L, AFFOLTER M, BELTING H G. Distinct and redundant functions of Esam and VE-cadherin during vascular morphogenesis[J]. *Development*, 2017, 144(8):1554-1565.
- [7] RANIERI V M, RUBENFELD G D, THOMPSON B, et al. Acute respiratory distress syndrome the Berlin definition[J]. *JAMA*, 2012, 307(23):2526-2533.
- [8] 孙守松,张鑫雨,陈静,等. 老年脓毒症和脓毒性休克患者 30 天病死率的风险因素分析[J]. *现代生物医学进展*, 2018, 18(19):3698-3701.
- [9] 徐志育,谢晓红,朱永,等. 血清 miR-125b、miR-142-3p 表达与脓毒症预后的关系及其预测价值[J]. *疑难病杂志*, 2020, 19(7):714-718.
- [10] KHATER W S, SALAH-ELDEEN N N, KHATER M S, et al. Role of suPAR and lactic acid in diagnosing sepsis and predicting mortality in elderly patients[J]. *Eur J Microbiol Immunol (Bp)*, 2016, 6(3):178-185.

- [11] CHEN D, WU X, YANG J, et al. Serum plasminogen activator urokinase receptor predicts elevated risk of acute respiratory distress syndrome in patients with sepsis and is positively associated with disease severity, inflammation and mortality[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(4):2984-2992.
- [12] WANG Q, WANG Y, ZHANG Y, et al. The role of uPAR in epithelial-mesenchymal transition in small airway epithelium of patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Respir Res*, 2013, 14(1):67.
- [13] GEBOERS D G, DE BEER F M, TUIP-DE B A, et al. Plasma suPAR as a prognostic biological marker for ICU mortality in ARDS patients[J]. *Intensive Care Med*, 2015, 41(7):1281-1290.
- [14] SUN Z J, LEI H, ZHANG Z E. Pre-B cell colony enhancing factor (PBEF), a cytokine with multiple physiological functions[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2013, 24(5):433-442.
- [15] 刘畅,张虹,程鹏雁,等. 前 B 细胞克隆增强因子对急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征大鼠肺组织细胞黏附分子的影响[J]. *中国危重病急救医学*, 2013, 25(3):159-163.
- [16] JY H, CUI H J, TANG L J, et al. Inhibition of pre-B cell colony-enhancing factor attenuates inflammation induced by hyperoxia in EA. hy926 cells[J]. *Int J Mol Med*, 2017, 40(3):859-866.
- [17] 郑奇,桂梦岚,唐馨,等. 血清血管内皮钙黏蛋白和脓毒性休克的相关性研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(5):667-670.
- [18] FRIEDRICH E E, HONG Z G, XIONG S Q, et al. Endothelial cell Piezo1 mediates pressure-induced lung vascular hyperpermeability via disruption of adherens junctions[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(26):12980-12985.
- [19] 洪秀芳,李莉,郭冬阳,等. 芍药苷能通过调节 Src/血管内皮-钙黏蛋白通路改善心脏微血管内皮细胞通透性[J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32(1):83-87.
- [20] HUANG J S, XUAN D D, LI X J, et al. The value of APACHE II in predicting mortality after paraquat poisoning in Chinese and Korean population: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(30):e6838.
- [21] 吴爱萍,王金柱,韩芳,等. 基于柏林标准诊断的急性呼吸窘迫综合征患者预后影响因素研究[J]. *中国全科医学*, 2019, 22(18):2176-2181.

(收稿日期:2020-09-23 修回日期:2021-01-23)