

• 短篇论著 •

4 项指标在急性呼吸窘迫综合征患者严重程度和预后评估中的价值*

高 敏¹, 吴 艺¹, 高守君¹, 郝丽琴²

1. 雅安市人民医院急诊科, 四川雅安 625000; 2. 雅安市第四人民医院老年科, 四川雅安 625000

摘 要:目的 分析 4 项指标对急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者严重程度和预后的评估价值。方法 选择 2018 年 1 月至 2021 年 1 月雅安市人民医院收治的 94 例 ARDS 患者, 根据病情严重程度分为轻度组 45 例、中度组 26 例、重度组 23 例, 根据患者治疗后生存情况分为生存组 64 例和死亡组 30 例。比较各组血清白细胞介素-8(IL-8)、C 反应蛋白(CRP)、高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)及 N 末端 B 型脑钠肽前体(NT-proBNP)水平。结果 重度组 IL-8、CRP、HMGB1、NT-proBNP 水平高于中度组、轻度组, 中度组 IL-8、CRP、HMGB1、NT-proBNP 水平高于轻度组, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 与生存组相比, 死亡组 IL-8、CRP、HMGB1、NT-proBNP 水平较高, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论 炎症因子 IL-8、CRP、HMGB1 和 NT-proBNP 水平可作为判断 ARDS 严重程度和评估患者预后的指标。

关键词:急性呼吸窘迫综合征; 炎症因子; N 末端 B 型脑钠肽前体; 病情; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.18.025 **中图法分类号:**R441.8

文章编号:1673-4130(2022)18-2298-04 **文献标志码:**A

急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是呼吸系统的重症疾病, 其病因为肺内外多种因素, 如烧伤、休克、严重感染等损伤肺泡上皮细胞及肺毛细血管内皮细胞, 进而导致肺泡水肿及弥漫性肺间质纤维化等^[1-2]。即使近些年医疗技术不断进步、呼吸支持技术持续发展, ARDS 病死率依然接近 40%^[3-4]。有学者认为, 对 ARDS 患者病情进行准确的评估有利于对该病患者的针对性治疗, 以改善预后, 因此寻找反映 ARDS 病情和预后的临床标志物成为临床研究的热点^[5-6]。本研究以 94 例 ARDS 患者作为研究对象, 探讨白细胞介素-8(IL-8)、C 反应蛋白(CRP)、高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)及 N 末端 B 型脑钠肽前体(NT-proBNP)水平判断 ARDS 病情严重程度及预后的价值, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 1 月至 2021 年 1 月雅安市人民医院收治的 94 例 ARDS 患者作为研究对象, 根据德国重症医学会制定的 ARDS 诊断标准^[7]将患者以病情严重程度分为轻度组 45 例、中度组 26 例、重度组 23 例。其中轻度组男 24 例、女 21 例, 年龄 32~74 岁、平均(58.47±12.83)岁, 体质量指数(BMI) 18~27 kg/m²、平均(22.65±3.26) kg/m²; 中度组男 14 例、女 12 例, 年龄 29~71 岁、平均(57.86±11.97)

岁, BMI 18~27 kg/m²、平均(22.41±3.74) kg/m²; 重度组男 11 例、女 12 例, 年龄 33~75 岁、平均(58.19±12.02)岁, BMI 18~26 kg/m²、平均(22.39±3.09) kg/m²。3 组性别、年龄、BMI 比较差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。纳入标准: (1)符合 ARDS 相关诊断标准^[7]; (2)年龄≥18 岁; (3)发病时间<24 h。排除标准: (1)合并严重肝肾功能不全; (2)患有恶性肿瘤; (3)妊娠或哺乳期妇女; (4)合并免疫系统疾病或心脏基础疾病; (5)合并严重精神或心理障碍难以配合研究。研究已获得雅安市人民医院伦理委员会批准, 患者及家属对本研究知情同意。

1.2 方法 患者入院后进入重症监护室, 监测心电图, 根据病情使用呼吸机正压通气, 使用抗菌药物治疗感染, 给予肠内营养支持治疗, 并维持水、电解质和酸碱内环境稳定。根据患者入院后 1 个月生存情况将其分为生存组 64 例和死亡组 30 例。

1.3 观察指标 (1)不同严重程度 ARDS 患者血清炎症因子及 NT-proBNP 水平: 患者进入重症监护室后第 1 天抽取 4 mL 静脉血, 离心处理后取上清液, 使用酶联免疫吸附试验检测轻度组、中度组和重度组血清 IL-8、CRP、HMGB1、NT-proBNP 水平。(2)不同预后 ARDS 患者血清炎症因子及 NT-proBNP 水平: 于患者入院后即刻检测生存组和死亡组 IL-8、CRP、

* 基金项目: 四川省医学科研课题(S18030)。

HMGB1、NT-proBNP 水平。(3)分析血清炎症因子及 NT-proBNP 水平与 ARDS 病情严重程度的相关性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件处理数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用方差分析;以受试者工作特征(ROC)曲线分析血清炎症因子及 NT-proBNP 水平预测 ARDS 患者死亡的价值;相关性分析行 Spearman 相关。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组血清炎症因子及 NT-proBNP 水平比较 3 组 IL-8、CRP、HMGB1、NT-proBNP 水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 生存组与死亡组血清炎症因子及 NT-proBNP 水平比较 与生存组相比,死亡组 IL-8、CRP、HMGB1、NT-proBNP 水平较高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 血清炎症因子及 NT-proBNP 水平预测 ARDS

患者死亡的 ROC 曲线分析 IL-8 ≥ 125.960 ng/L、CRP ≥ 17.049 mg/L、HMGB1 ≥ 30.439 μ g/L、NT-proBNP ≥ 3972.770 ng/L 是预测 ARDS 患者死亡的最佳截断值,且差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见图 1、表 3。

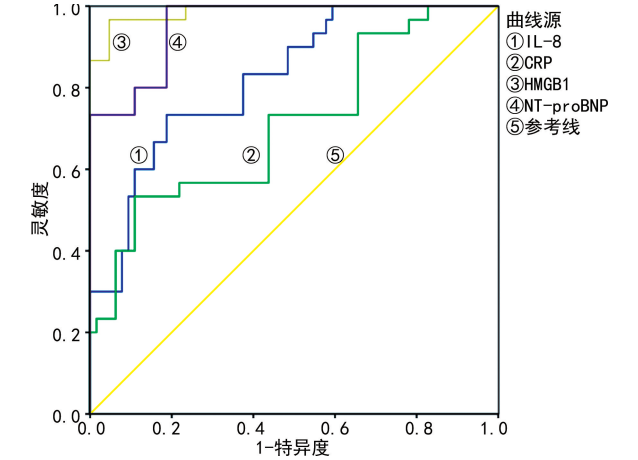


图 1 血清炎症因子及 NT-proBNP 水平预测 ARDS 患者死亡的 ROC 曲线

表 1 3 组血清炎症因子及 NT-proBNP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-8(ng/L)	CRP(mg/L)	HMGB1(μ g/L)	NT-proBNP(ng/L)
轻度组	45	116.39 $\pm$ 32.48	16.26 $\pm$ 3.58	18.27 $\pm$ 7.36	1582.47 $\pm$ 584.26
中度组	26	126.95 $\pm$ 37.63 ^a	18.92 $\pm$ 4.77 ^a	29.73 $\pm$ 8.29 ^a	2419.71 $\pm$ 782.59 ^a
重度组	23	131.08 $\pm$ 35.57 ^{ab}	21.75 $\pm$ 4.19 ^{ab}	40.98 $\pm$ 11.25 ^{ab}	4386.65 $\pm$ 1185.92 ^{ab}
<i>F</i>		5.375	49.304	53.644	89.051
<i>P</i>		0.005	<0.001	<0.001	<0.001

注:与轻度组相比,^a $P < 0.05$;与中度组相比,^b $P < 0.05$ 。

表 2 生存组与死亡组血清炎症因子及 NT-proBNP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-8(ng/L)	CRP(mg/L)	HMGB1(μ g/L)	NT-proBNP(ng/L)
生存组	64	116.18 $\pm$ 33.20	17.58 $\pm$ 3.49	22.05 $\pm$ 7.80	1397.65 $\pm$ 399.52
死亡组	30	137.26 $\pm$ 38.09	19.96 $\pm$ 4.12	37.55 $\pm$ 9.51	4852.24 $\pm$ 975.02
<i>t</i>		2.736	2.907	8.363	24.414
<i>P</i>		0.008	0.005	<0.001	<0.001

表 3 血清炎症因子及 NT-proBNP 水平预测 ARDS 患者死亡的 ROC 曲线分析

指标	曲线下面积	标准误	<i>P</i>	曲线下面积的 95%CI	最佳截断值	灵敏度	特异度
IL-8	0.822	0.044	<0.001	0.735~0.909	125.960 ng/L	0.733	0.912
CRP	0.709	0.059	0.001	0.593~0.926	17.049 mg/L	0.733	0.562
HMGB1	0.988	0.009	<0.001	0.970~1.000	30.439 μ g/L	0.867	0.969
NT-proBNP	0.955	0.019	<0.001	0.919~0.992	3972.770 ng/L	0.733	0.891

2.4 血清炎症因子及 NT-proBNP 水平与 ARDS 病情严重程度的相关性 ARDS 患者的血清炎症因子

及 NT-proBNP 水平与 ARDS 病情严重程度均呈正相关($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 血清炎症因子及 NT-proBNP 水平与 ARDS 病情严重程度的相关性

ARDS 病情严重程度	IL-8		CRP		HMGB1		NT-proBNP	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
轻度	0.522	0.002	0.482	0.005	0.493	0.004	0.476	0.004
中度	0.498	0.004	0.493	0.005	0.589	<0.001	0.436	0.006
重度	0.541	0.002	0.537	0.004	0.442	0.005	0.481	0.004

3 讨 论

随着医疗行业的发展,肺保护性通气策略、肺复张等治疗方法的提出,临床对 ARDS 的诊疗水平逐渐提高,患者治疗后的成功率也有了一定提升^[8-11]。但由于缺乏有效的治疗手段和监测指标,导致其致死率仍较高^[12]。目前已有研究证实 NT-proBNP 对诊断急性呼吸衰竭有较好的价值,NT-proBNP 同 ARDS 病情的严重程度也表现出一定的相关性^[7],本研究将进一步研究炎症因子 IL-8、CRP、HMGB1 和 NT-proBNP 水平在判断 ARDS 严重程度和预后评估中的价值。

本研究结果显示,轻、中、重 3 组 IL-8、CRP、HMGB1、NT-proBNP 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$),此外,与生存组相比,死亡组 IL-8、CRP、HMGB1、NT-proBNP 水平均较高,提示 IL-8、CRP、HMGB1、NT-proBNP 对于 ARDS 病情严重程度和预后的评估有一定价值。HMGB1 作为是一种高度保守的核蛋白,过去临床研究中的关注点主要在于 HMGB1 核蛋白的作用,直到 HMGB1 在脓毒症中作为一种炎症介质参与发病,其晚期促炎作用逐渐被人们认识,HMGB1 因此成为近些年临床研究的热点之一^[12]。研究显示,HMGB1 可导致肺部炎症反应,表现为肺出血、肺泡充血、炎症细胞因子表达水平升高等^[13]。ARDS 患者由于机体受损,HMGB1 以非典型方式到达细胞外,通过与特定受体结合,如晚期糖基化终产物受体(RAGE)等,进而诱导靶细胞释放黏附分子、趋化因子和炎症因子,引起炎症反应,导致机体损伤^[14]。有学者研究发现,在 ARDS 的病情进展中,HMGB1 起到重要作用,HMGB1 与多种炎症因子相互作用,可加重炎症反应,进而加重肺部受损,导致病情加重、疾病进展^[15]。王冉等^[16]通过研究血清标志物在 100 例 ARDS 患者疾病进展和预后中的预测价值,发现在众多血清标志物中,HMGB1 预测 ARDS 发生的灵敏度和特异度最高,其结论与本研究结果相似。

本研究结果显示,ARDS 患者的血清炎症因子及

NT-proBNP 水平与 ARDS 病情严重程度呈正相关,经 ROC 曲线分析证实,IL-8 ≥ 125.960 ng/L、CRP ≥ 17.049 mg/L、HMGB1 ≥ 30.439 μ g/L、NT-proBNP $\geq 3\,972.770$ ng/L 是预测 ARDS 患者死亡的最佳截断值,提示以上指标可用于判断 ARDS 病情严重程度和预后。IL-8 对细胞间黏附分子和中性粒细胞表面细胞因子受体的表达具有调节作用,通过促进细胞间的相互作用加重局部炎症反应,逐渐损伤肺泡毛细血管膜,既往研究中对血清 IL-8 水平的研究较多,部分动物实验及临床试验都显示该指标水平可反映肺组织的损伤程度,桑智慧等^[17]研究显示,患者血清和呼出气冷凝液中 IL-8 水平均随着 ARDS 患者病情加重而升高,此外,死亡患者 IL-8 水平明显较高。CRP 是一种急性期蛋白,主要由肝脏合成,因心脑血管事件、手术、创伤和感染等对机体造成损伤时,其表达水平可明显提高^[18]。NT-proBNP 因具备较好的稳定性、长半衰期和简单的检测方式,受到临床研究的广泛关注,研究显示,IL-8 和肿瘤坏死因子- α 等炎症因子可刺激脑钠肽(BNP)基因转录,导致 NT-proBNP 水平升高^[19]。

IL-8、CRP、HMGB1、NT-proBNP 水平与 ARDS 病情严重程度均呈正相关,此外 IL-8 ≥ 125.960 ng/L、CRP ≥ 17.049 mg/L、HMGB1 ≥ 30.439 μ g/L、NT-proBNP $\geq 3\,972.770$ ng/L 是预测 ARDS 患者死亡的最佳截断值,临床可将其用于判断 ARDS 的严重程度或预测预后。

参考文献

[1] GOLIGHER E C,TOMLINSON G,HAJAGE D,et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome and posterior probability of mortality benefit in a post hoc bayesian analysis of a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2018, 320 (21): 2251-2259.

[2] PANZER A,LYNCH S,LANGELIER C,et al. Lung microbiota is related to smoking status and to development of acute respiratory distress syndrome in critically ill

- trauma patients[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2018, 1 (197):621-631.
- [3] ABBAS M, PATEL B, CHEN Q, et al. Involvement of the bufadienolides in the detection and therapy of the acute respiratory distress syndrome[J]. Lung, 2017, 195 (3): 323-332.
- [4] MOHAMMED A, ALGHETAA H, ZHOU J, et al. Protective effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol against enterotoxin-induced acute respiratory distress syndrome is mediated by modulation of microbiota[J]. Br J Pharmacol, 2020, 177(22):5078-5095.
- [5] BOS L D, SCHOUTEN L R, VUGHT L V, et al. Identification and validation of distinct biological phenotypes in patients with acute respiratory distress syndrome by cluster analysis[J]. Thorax, 2017, 72(10):876-883.
- [6] GERARD L, BIDOUL T, CASTANARES-ZAPATERO D, et al. Open lung biopsy in nonresolving acute respiratory distress syndrome commonly identifies corticosteroid-sensitive pathologies, associated with better outcome [J]. Crit Care Med, 2018, 46(6):907-914.
- [7] RUBENFELD G, CALDWELL E, SLUTSKY A S, et al. Acute respiratory distress syndrome (ARDSs): the berlin definition[J]. Polskie Archiwum Medycyny Wewntrznej, 2012, 103(5/6):319-327.
- [8] 黄慧, 朱伟旺, 李伟坚. 小牛脾提取物注射液联合应用甲泼尼龙对 ARDS 患者炎性因子及治疗效果的影响[J]. 国际呼吸杂志, 2017, 37(3):198-201.
- [9] 张军艳, 石志红. 无创机械通气联合乌司他丁治疗 ARDS 患者疗效及安全性分析[J]. 国际呼吸杂志, 2017, 37(9): 684-687.
- [10] KON Z N, BITTLE G J, PASRIJA C, et al. Venovenous versus venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for adult patients with acute respiratory distress syndrome requiring precannulation hemodynamic support: a review of the ELSO registry[J]. Ann Thorac Surg, 2017, 104(2):645-649.
- [11] ZINTER M S, ORWOLL B E, SPICER A C, et al. Incorporating inflammation into mortality risk in pediatric acute respiratory distress syndrome[J]. Crit Care Med, 2017, 45(5):858-866.
- [12] THEN E, UHLENHOPP D, LOPEZ M, et al. S3214 acute respiratory distress syndrome (ARDS) and inflammatory bowel disease (IBD): a nationwide retrospective study[J]. Am J Gastroenter, 2020, 115(1):1684-1685.
- [13] SUCHANKOVA M, DURMANOVA V, TIBENSKA E, et al. High mobility group box 1 protein in bronchoalveolar lavage fluid and correlation with other inflammatory markers in pulmonary diseases [J]. Sarcoidosis, Vasc Diffuse Lung Dis, 2018, 35(3):268-275.
- [14] SABOUR S. Lung ultrasound compared to CT in patients with acute respiratory distress syndrome: methodological issue on diagnostic accuracy and agreement[J]. Crit Care Med, 2020, 48(3):262-263.
- [15] SHEKAR K, MCAULEY D F, BRODIE D. Will not breathing on extracorporeal membrane oxygenation help one survive acute respiratory distress syndrome? [J]. Crit Care Med, 2020, 48(12):1901-1904.
- [16] 王冉, 张巧, 马千里, 等. 血清学生物标志物对急性呼吸窘迫综合征进展及预后的预测研究[J]. 第三军医大学学报, 2017, 39(19):1926-1932.
- [17] 桑智慧, 邢佳丽, 陈建荣. 急性呼吸窘迫综合征患者呼出气冷凝液和血清中 IL-8 检测的临床意义[J]. 临床急诊杂志, 2017, 18(10):735-739.
- [18] 郑伟钢, 蒋文芳. C-反应蛋白与血清白蛋白比值预测感染性休克患者发生急性呼吸窘迫综合征的价值分析[J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37(6):24-25.
- [19] GUILLAMAT-PRATS R, PUIG F, CAMPRUBÍ-RIMBLAS M, et al. Intratracheal instillation of alveolar type II cells enhances recovery from acute lung injury in rats [J]. J Heart Lung Transplant, 2018, 37(6):782-791.

(收稿日期:2021-12-20 修回日期:2022-04-28)