

可溶性基质裂解素 2 及急性生理与慢性健康状况评分Ⅱ可评估老年急性呼吸窘迫综合征患者的预后*

李娟¹ 朱莺莺² 刘莉莉^{1*}, 山东泰安 271000

¹ 山东省泰山医院重症医学科

² 泰安市中心医院重症医学科

摘要 目的:探讨血清可溶性基质裂解素 2 (sST2) 及急性生理与慢性健康状况评估 (APACHE II) 评分对老年急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 患者肺损伤程度及预后的评估价值。方法:选取 2018 年 1 月-2019 年 10 月在山东省泰山医院接受治疗的 106 例 ARDS 患者,根据患者病情严重程度分为重度组 (36 例)、中度组 (38 例) 和轻度组 (32 例),根据患者 28 d 后的预后分为存活组 (62 例)、死亡组 (44 例)。比较各组患者的临床资料、氧合指数 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)、C 反应蛋白 (CRP)、降钙素原 (PCT)、血清 sST2 水平及 APACHE II 评分,进行 Pearson 相关性分析,采用受试者工作特征曲线 (ROC) 分析血清 sST2 水平及 APACHE II 评分对老年 ARDS 患者预后的评估价值。结果:重度组患者的血清 sST2 水平、APACHE II 评分等指标明显高于中度组和轻度组,且中度组高于轻度组 (P 均 < 0.05)。死亡组患者的血清 sST2 水平、APACHE II 评分等指标高于存活组 (P 均 < 0.05)。Pearson 分析显示,ARDS 患者血清 sST2 水平与 CRP、PCT 水平、肺损伤评分、APACHE II 评分呈正相关,与 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 呈负相关 (P 均 < 0.05);ARDS 患者的 APACHE II 评分与年龄、CRP、PCT、肺损伤评分、sST2 呈正相关,与 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 呈负相关 (P 均 < 0.05)。ROC 曲线分析显示,血清 sST2 水平及 APACHE II 评分对老年 ARDS 患者预后有一定的评估价值,曲线下面积分别为 0.749、0.796。联合应用后评估价值可得到进一步提升,其敏感度、特异性、约登指数分别为 0.886、0.677、0.563。结论:血清 sST2 水平及 APACHE II 评分对老年 ARDS 患者肺损伤程度及预后有较高的评估价值。

关键词 急性呼吸窘迫综合征; 可溶性基质裂解素 2; 急性生理与慢性健康状况评估; 肺损伤; 预后
中图分类号 R563.8 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20210309

Soluble suppression of tumorigenicity 2 and acute physiology and chronic health evaluation II can be used to evaluate the prognosis of elderly patients with acute respiratory distress syndrome LI Juan¹, ZHU Ying-ying², LIU Li-li^{1*}. ¹Department of Critical Medicine, Taishan Hospital, Taian 271000, China; ²Department of Critical Medicine, Taian Central Hospital

Corresponding author: LIU Li-li, E-mail: liu36552888@163.com

Abstract Objective: To investigate the predictive value of serum soluble suppression of tumorigenicity 2 (sST2) and acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score on the degree of lung injury and prognosis in elderly patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS). Methods: A total of 106 patients with ARDS who were treated in Taishan Hospital, Shandong Province from January 2018 to October 2019 were selected, and they were divided into severe group (36 cases), moderate group (38 cases) and mild group (32 cases) according to the severity of the disease. In addition, they were divided into survival group (62 cases) and death group (44 cases) according to the prognosis of patients after 28 days. The clinical data, oxygenation index ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), sST2 and APACHE II score in each group were analyzed. Pearson was used for correlation analysis. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of serum sST2 and APACHE II score for the prognosis of elderly patients with ARDS. Results: The sST2, APACHE II score and other indicators in severe group were significantly higher than those in moderate group and mild group (all $P < 0.05$), and the above indexes in moderate group were significantly higher than those in the mild group (all $P < 0.05$). The sST2, APACHE II score and other indicators in the death group were significantly higher than those in the survival group (all $P < 0.05$). Pearson analysis showed that serum sST2 was positively correlated with CRP, PCT, lung injury score and APACHE II score, and negatively with $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ($P < 0.05$). The APACHE II score in patients with ARDS was positively correlated with age, CRP, PCT, lung injury score and sST2, and negatively correlated with $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ($P < 0.05$). The ROC curve analysis showed that serum sST2 and APACHE II score had a high predictive value for the prognosis of elderly patients with ARDS, and the areas under the curve were 0.749 and 0.796, respectively. After combined application, the predictive value could be further improved, the sensitivity, specificity

* 基金项目: 山东省中医药科技发展计划项目 (No:2017-187)

* 通信作者: 刘莉莉, E-mail: liu36552888@163.com, 山东省泰安市泰山区天外村街 3 号

and Youden index were 0.886, 0.677 and 0.563, respectively. Conclusion: Serum sST2 and APACHE II score have a high predictive value for the lung injury and prognosis of elderly patients with ARDS.

Key words Acute respiratory distress syndrome; Soluble suppression of tumorigenicity 2; Acute Physiology and Chronic Health evaluation II; Lung injury; Prognosis

急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 是常见的危急重症, 目前临床上根据氧合指数 (oxygenation index, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) 对 ARDS 患者的病情严重程度进行分层, 但在评估患者预后方面尚无达成共识的预测模型^[1]。急性生理与慢性健康状况评估 (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II) 评分与 ARDS 患者的病情严重程度相关^[2]。可溶性基质裂解素 2 (soluble suppression of tumorigenicity 2, sST2) 是白细胞介素-33 (interleukin-33, IL-33) 的诱骗受体, 广泛存在于心脏、肺脏、肾脏、淋巴组织中。相关研究显示, sST2 可用于评估慢性阻塞性肺疾病急性加重、急性心力衰竭等危急重症患者的预后^[3,4]。本研究旨在探讨血清 sST2 水平及 APACHE II 评分对老年 ARDS 患者肺损伤程度及预后的评估价值。

资料与方法

一般资料 选取 2018 年 1 月-2019 年 10 月在山东省泰山医院接受治疗的 106 例 ARDS 患者, 疾病的诊断标准参考 2012 年 ARDS 柏林定义^[5], 纳入标准: ①年龄 > 60 岁; ②病例资料和随访资料完整。排除标准: ①可用心力衰竭或体液超负荷解释的呼吸衰竭; ②存在急性冠脉综合征、急性心力衰竭等疾病; ③肺栓塞、间质性肺病; ④合并有恶性肿瘤; ⑤入院后存活时间 < 48 h 者; ⑥合并自身免疫性疾病。本研究经山东省泰山医院伦理委员会的批准, 患者或家属对本次研究知情并签署同意书。

根据患者病情严重程度进行分组, 具体标准参照 2012 年 ARDS 柏林定义^[6], 重度组 (36 例): 呼气末正压 $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$ 时, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$, 中度组 (38 例): 呼气末正压 $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$ 时, $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$, 轻度组 (32 例): 持续气道正压或呼气末正压 $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$ 时, $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ 。另根据患者 28 d 后的预后情况分为存活组 (62 例) 和死亡组 (44 例)。

方法

1. 临床资料收集。统计所有患者的性别、年龄、体重指数、合并基础疾病情况, 收集并记录所有患者的 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 、C 反应蛋白 (CRP)、降钙素原 (PCT)

的水平。

2. 血清 sST2 检测。在患者入院后抽取静脉血 5 mL, 以 3 000 转/min, 离心 10 min, 离心完成后提取上层血清, 采用酶联免疫吸附法 (试剂盒购自上海雅吉生物科技有限公司) 检测血清 sST2 水平, 严格遵循试剂盒说明书进行检测操作。

3. 肺损伤评分及 APACHE II 评分。记录所有患者的肺损伤评分及 APACHE II 评分, 其中肺损伤评分主要参考 X 线胸片表现、呼吸末正压、低氧血症、肺顺应性为主, 每项均根据严重程度给予 0 ~ 4 分的分值, 肺损伤评分 = 各个方面分值之和/4^[2]。APACHE II 评分主要包括急性生理评分、年龄评分及慢性健康评分, 得分越高代表病情越严重^[2]。

统计学分析 采用 SPSS 22.0 统计学软件。符合正态分布的计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 *t* 检验 (2 组) 或者单因素方差分析 (多组), 采用 LSD-*t* 检验多组间的多重比较; 计数资料以百分数 (%) 表示, 采用卡方检验。血清 sST2 水平及 APACHE II 评分与其他指标间的相关性采用 Pearson 分析, 血清 sST2 水平及 APACHE II 评分对老年 ARDS 患者预后的评估价值采用受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic curves, ROC) 进行分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

不同病情严重程度的 ARDS 患者相关指标的比较 单因素方差分析显示, 3 组患者的性别、年龄、体重指数、高血压、糖尿病等指标比较, 差异无统计学意义 (P 均 > 0.05), 3 组患者的 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 、CRP、PCT、sST2、APACHE II 评分及肺损伤评分指标比较, 差异有统计学意义 (P 均 < 0.05); LSD-*t* 检验显示, 重度组患者的 CRP、PCT、sST2、肺损伤评分及 APACHE II 评分指标高于中度组和轻度组, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 低于中度组和轻度组 (P 均 < 0.05)。而中度组患者的 CRP、PCT、sST2、肺损伤评分及 APACHE II 评分指标高于轻度组, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 低于轻度组 (P 均 < 0.05), 见表 1。

不同预后情况的 ARDS 患者相关指标的比较 2 组患者的性别、体重指数、高血压及糖尿病指标比

较,差异无统计学意义(P 均 >0.05)。与存活组比较,死亡组患者的年龄、CRP、PCT、sST2、肺损伤评分及 APACHE II 评分指标明显更高,PaO₂/FiO₂ 更低(P 均 <0.05),见表 2。

表 1 不同病情严重程度的 ARDS 患者相关指标的比较

组别	性别 [男(%)]	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	体重指数 (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	高血压 [例(%)]	糖尿病 [例(%)]	PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg, $\bar{x} \pm s$)
轻度组($n=32$)	18(56.25)	65.39 $\pm$ 3.68	21.26 $\pm$ 2.53	7(21.88)	5(15.63)	242.51 $\pm$ 28.35
中度组($n=38$)	24(63.16)	66.98 $\pm$ 4.52	20.97 $\pm$ 2.12	8(21.05)	5(13.16)	158.63 $\pm$ 33.82 [#]
重度组($n=36$)	20(55.56)	67.42 $\pm$ 5.28	20.52 $\pm$ 1.87	10(27.78)	8(22.22)	85.97 $\pm$ 8.56 ^{*#}
F/χ^2 值	0.535	1.826	1.008	0.538	1.137	306.316
P 值	0.765	0.166	0.369	0.764	0.566	0.000

组别	CRP (mg/L, $\bar{x} \pm s$)	PCT (ng/mL, $\bar{x} \pm s$)	肺损伤评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	sST2 (pg/mL, $\bar{x} \pm ss$)	APACHE II 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)
轻度组($n=32$)	105.65 $\pm$ 20.37	2.54 $\pm$ 1.21	1.38 $\pm$ 0.24	865.35 $\pm$ 106.34	17.68 $\pm$ 2.72
中度组($n=38$)	142.69 $\pm$ 30.89 [#]	4.68 $\pm$ 1.82 [#]	2.02 $\pm$ 0.33 [#]	1134.15 $\pm$ 268.54 [#]	22.68 $\pm$ 3.15 [#]
重度组($n=36$)	163.46 $\pm$ 40.85 ^{*#}	8.69 $\pm$ 3.12 ^{*#}	2.73 $\pm$ 0.22 ^{*#}	1306.58 $\pm$ 301.25 ^{*#}	27.12 $\pm$ 3.54 ^{*#}
F/χ^2 值	27.847	67.949	212.692	27.669	75.113
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

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

表 2 不同预后情况的 ARDS 患者相关指标的比较

组别	性别 [男(%)]	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	体重指数 (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	高血压 [例(%)]	糖尿病 [例(%)]	PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg, $\bar{x} \pm s$)
存活组($n=62$)	36(58.06)	64.57 $\pm$ 3.41	21.02 $\pm$ 2.61	14(22.58)	8(12.90)	178.17 $\pm$ 31.65
死亡组($n=44$)	26(59.09)	69.58 $\pm$ 5.84	20.74 $\pm$ 2.36	11(25.00)	10(22.73)	132.65 $\pm$ 18.15
F/χ^2 值	0.011	5.557	0.566	0.084	1.762	8.584
P 值	0.916	0.000	0.573	0.772	0.184	0.000

组别	CRP (mg/L, $\bar{x} \pm s$)	PCT (ng/mL, $\bar{x} \pm s$)	肺损伤评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	sST2 (pg/mL, $\bar{x} \pm s$)	APACHE II 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)
存活组($n=62$)	123.85 $\pm$ 29.84	3.86 $\pm$ 1.68	1.82 $\pm$ 0.28	1015.84 $\pm$ 243.15	21.26 $\pm$ 3.02
死亡组($n=44$)	159.29 $\pm$ 36.89	7.56 $\pm$ 2.87	2.42 $\pm$ 0.26	1246.45 $\pm$ 286.39	24.68 $\pm$ 3.43
F/χ^2 值	5.458	8.344	11.194	4.467	5.429
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

血清 sST2 水平及 APACHE II 评分与其他指标的相关性分析 Pearson 分析显示,ARDS 患者血清 sST2 水平与血 CRP、PCT 水平、肺损伤评分及 A-PACHE II 评分呈正相关($r=0.426,0.392,0.368,0.308,P$ 均 <0.05),与 PaO₂/FiO₂ 呈负相关($r=-0.387,P<0.05$),但与年龄、体重指数无明显的相关性(P 均 >0.05);ARDS 患者的 APACHE II 评分与年龄、CRP、PCT、sST2 及肺损伤评分呈正相关($r=0.315,0.328,0.426,0.308,P$ 均 <0.05),与 PaO₂/FiO₂ 呈负相关($r=-0.374,P<0.05$),但与体重指数无明显的相关性($P>0.05$),见表 3。

血清 sST2 水平及 APACHE II 评分对老年 ARDS 患者预后的评估价值分析 ROC 曲线分析显示,血清 sST2 水平及 APACHE II 评分对老年 ARDS 患者预后有一定的评估价值,曲线下面积分别为

0.749、0.796。二者联合应用时采用并联诊断,即二者中有任何一个为阳性则可认定结果为阳性,二者都为阴性结果则为阴性。结果显示,其敏感度、特异性、约登指数分别为 0.886、0.677、0.563,见表 4、图 1。

表 3 血清 sST2 水平及 APACHE II 评分与其他指标的相关性分析

指标	sST2		APACHE II 评分	
	r 值	P 值	r 值	P 值
年龄	0.121	0.287	0.362	0.002
体重指数	0.162	0.175	0.086	0.769
PaO ₂ /FiO ₂	-0.387	0.000	-0.374	0.000
CRP	0.426	0.000	0.315	0.026
PCT	0.392	0.000	0.328	0.020
肺损伤评分	0.368	0.001	0.426	0.000
sST2	-	-	0.308	0.034
APACHE II 评分	0.308	0.034	-	-

表4 血清 sST2 水平及 APACHE II 评分对老年 ARDS 患者预后的评估价值分析

指标	曲线下面积(95% CI)	最佳截断值	敏感度	特异性	约登指数
sST2	0.749(0.655~0.844)	1116.29pg/mL	0.750	0.645	0.395
APACHE II 评分	0.796(0.708~0.885)	23.17 分	0.705	0.774	0.479
联合应用	—	取以上值	0.886	0.677	0.563

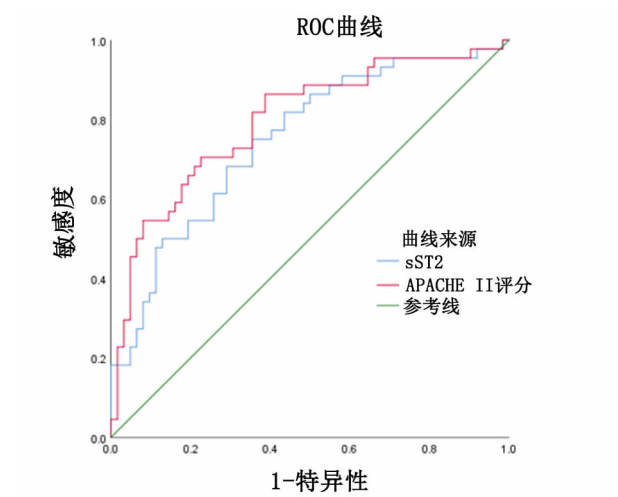


图1 血清 sST2 水平及 APACHE II 评分评估老年 ARDS 患者预后的 ROC 曲线

讨论

目前已经明确炎症反应在 ARDS 的发病中起到了关键性的作用,各种原因引起的肺泡、急性炎症反应会导致相关组织细胞受损,出现肺泡内液体转运与清除障碍^[6];机体持续的炎症反应可促进氧自由基的释放、继发脓毒症等,激活经典炎症信号核因子- κ B 通路,从而加速了相关炎症因子的分泌,进而导致 ARDS 的发生^[7]。sST2 是多种危急重症的生物标志物,也是一种炎症相关因子,参与调控机体的炎症反应。

IL-33 是 IL-1 家族的成员之一,可通过与其受体跨膜型基质裂解素 2 特异性结合激活有丝分裂,激活蛋白激酶、核因子- κ B 等信号通路,诱导多种炎症因子分泌,引发机体的炎症反应^[8]。相关报道显示,IL-33 在急性肺损伤、慢性阻塞性肺疾病等呼吸系统疾病中表达增加,且对疾病的发生、发展起到重要的促进作用^[9,10]。sST2 是基质裂解素 2 的一种亚型,被视为 IL-33 的诱骗受体,其可竞争性结合 IL-33,进而减少 IL-33 与跨膜型基质裂解素 2 的结合,降低机体的炎症反应^[11]。Lee 等^[12]报道,哮喘小鼠的 IL-33 和基质裂解素 2 表达增加,其促进了小鼠的气道炎症反应,而 sST2 则可通过竞争性结合 IL-33 负向调节小鼠的气道炎症。此外,sST2 可通

过抑制核因子- κ B 信号通路激活、调节 Th2 细胞免疫等方式发挥气道保护作用^[13]。由此推测,在 ARDS 患者体内的 IL-33/跨膜型基质裂解素 2 信号通路被激活,导致大量炎症因子的释放,进而促进了机体的炎症反应,加重全身炎症反应综合征,而随着炎症反应的加重,机体会代偿性分泌 sST2 来拮抗 IL-33/跨膜型基质裂解素 2 信号通路,以降低机体的炎症反应^[14,15]。血清 sST2 水平及 APACHE II 评分对老年 ARDS 患者预后均有一定的评估价值,曲线下面积分别为 0.749、0.796,而二者联合应用后评估价值可得到进一步提升。

参考文献

- 1 段亚楠,米婷.急性呼吸窘迫综合征患者血清 IL-18 和组织因子水平与预后的关系[J].内科急危重症杂志,2020,26(2):119-121,137.
- 2 郝金香,许俊旭,梁勇,等.miR-122 联合 APACHE II 评分对 ARDS 患者预后的评估价值[J].中华危重病急救医学,2019,31(6):694-698.
- 3 汤东杰,连铭锋.血清 IL-18、IL-33 及 sST2 水平与老年女性慢性阻塞肺疾病患者急性加重的相关性[J].中国老年学杂志,2019,39(20):4987-4989.
- 4 McCarthy CP,Januzzi JL Jr. Soluble ST2 in Heart Failure[J]. Heart Fail Clin,2018,14(1):41-48.
- 5 ARDS Definition Task Force,Ranieri VM,Rubenfeld GD,et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition [J]. JAMA,2012,307(23):2526-2533.
- 6 Maiolo G,Collino F,Vasques F,et al. Reclassifying Acute Respiratory Distress Syndrome[J]. Am J Respir Crit Care Med,2018,197(12):1586-1595.
- 7 公维梅.急性呼吸窘迫综合征患者血清 Cc16 蛋白和 miRNA-122 表达及其临床意义[J].内科急危重症杂志,2020,26(1):34-37.
- 8 刘善辉,张世超,吉尚成,等.IL-33 活性调节及在疾病中的调控作用[J].生物学杂志,2017,34(3):78-81.
- 9 Tworek D,Majewski S,Szewczyk K,et al. The association between airway eosinophilic inflammation and IL-33 in stable non-atopic COPD [J]. Respir Res,2018,19(1):108.
- 10 王生成,杨祥明,蔡潇阳,等.血清 IL-33 IL-35 水平与稳定期慢性阻塞性肺疾病患者心肺功能的关系[J].河北医学,2019,25(10):1616-1620.
- 11 朱默然,许德凤,刘锦铭,等.可溶性人基质裂解素 2 在肺部炎症性疾病的作用研究进展[J].国际呼吸杂志,2016,36(10):779-781.
- 12 Lee HY,Rhee CK,Kang JY,al. Blockade of IL-33/ST2 ameliorates airway inflammation in a murine model of allergic asthma [J]. Exp Lung Res,2014,40(2):66-76.
- 13 贾丹,倪琦超,尤青海.可溶性人基质裂解素 2 和中性肽链内切酶与呼吸系统疾病的研究进展[J].中华肺部疾病杂志(电子版),2018,11(4):496-498.
- 14 Teufelberger AR,Nordengrün M,Braun H,et al. The IL-33/ST2 axis is crucial in type 2 airway responses induced by Staphylococcus aureus-derived serine protease-like protein D[J]. J Allergy Clin Immunol,2018,141(2):549-559,e7.
- 15 Wu L,Luo Z,Zheng J,et al. IL-33 Can Promote the Process of Pulmonary Fibrosis by Inducing the Imbalance Between MMP-9 and TIMP-1 [J]. Inflammation,2018,41(3):878-885.

(2020-05-07 收稿 2021-03-11 修回)