血浆和肽素水平联合氧合指数及肺血管通透性指数可预测急性呼吸窘迫综合征患者的预后

黎秋香* 　王成存　谢五菊　秦玉春　许振浪,海南儋州　571799

海南西部中心医院呼吸内科

摘要　目的：探讨血浆和肽素(Copeptin)联合氧合指数(OI)及肺血管通透性指数(PVPI)预测急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者预后的价值。方法：选择 2017 年 1 月至 2019 年 12 月海南西部中心医院呼吸内科收治的 112 例 ARDS 患者,收集患者的性别、年龄、体重指数、基础疾病、病因、心率、呼吸频率、动脉血氧分压、动脉血二氧化碳分压、呼气末正压及 OI 等基线值。根据 ARDS 患者住院 28 d 生存情况分为存活组和死亡组;根据 ARDS 患者 OI 分为轻度组(200 mmHg < OI≤300 mmHg)、中度组(l00 mmHg < OI≤200 mmHg)和重度组(OI≤l00 mmHg)。采用酶联免疫吸附法检测患者血浆 Copeptin 水平,并测定 OI 及 PVPI。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血浆 Copeptin 水平联合 OI 及 PVPI 预测 ARDS 患者死亡的价值;采用 Pearson 相关法分析 ARDS 患者血浆 Copeptin 水平与 OI 及 PVPI 的相关性。结果：死亡组患者血浆 Copeptin 水平及 PVPI 明显高于存活组,OI 明显低于存活组,差异有统计学意义(P 均 <0.001)。随着 ARDS 患者病情加重,血浆 Copeptin 水平及 PVPI 升高,而 OI 减低(P 均 <0.001)。ROC 曲线分析显示,血浆 Copeptin 水平联合 OI 及 PVPI 预测 ARDS 患者死亡的曲线下面积(AUC)明显高于三者单独预测(AUC：0.896 vs 0.824、0.780、0.797),其敏感度和特异度均较高,分别为 90.5%、83.7%。相关分析显示,ARDS 死亡患者血浆 Copeptin 水平与 OI 呈负相关($r = -0.603, P < 0.001$),与 PVPI 呈正相关($r = 0.662, P < 0.001$)。结论：血浆 Copeptin 水平、OI 及 PVPI 与 ARDS 患者病情严重程度及预后有关,三者联合检测对预测 ARDS 患者的预后有重要意义。

关键词　急性呼吸窘迫综合征;和肽素;氧合指数;肺血管通透性指数;预后

中图分类号　R563.8　　　**文献标识码**　A　　　DOI　10.11768/nkjwzzzz20210512

Plasma copeptin level combined with oxygenation index and pulmonary vascular permeability index may predict the prognosis of patients with acute respiratory distress syndrome

LI Qiu-xiang *, *WANG Cheng-cun*, *XIE Wu-ju*, *QIN Yu-chun*, *XU Zhen-lang*. *Department of Respiratory Diseases*, *Hainan West Central Hospital*, *Hainan Danzhou 571799*, *China*
Corresponding author：*LI Qiu-xiang*, *E-mail*：*18876649612@ 163. com*

Abstract　Objective：To explore the prognostic value of plasma peptide level combined with oxygenation index (OI) and pulmonary vascular permeability index (PVPI) in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS). Methods：Totally, 120 patients with ARDS admitted to Department of Respiratory Diseases, Hainan West Central Hospital from January 2017 to December 2019 were selected. The baseline values of sex, age, body mass index, basic diseases, etiology, heart rate, respiratory rate, arterial oxygen partial pressure, arterial carbon dioxide partial pressure, positive end expiratory pressure and oxygenation index (OI) were collected. According to the 28-day survival, ARDS patients were divided into survival group and death group. According to OI, the ARDS patients were divided into mild group (200 mmHg < OI ≤ 300 mmHg), moderate group (100 mmHg < OI ≤ 200 mmHg), and severe group (OI ≤100 mmHg). Enzyme linked immunosorbent assay was used to detect the level of plasma copeptin, and the scores of OI and PVPI were measured. The ROC curve was drawn and the value of plasma copeptin level combined with OI and PVPI in predicting the death of ARDS patients was analyzed. Pearson correlation method was used to analyze the correlation between plasma copeptin level and OI and PVPI in ARDS patients. Results：The levels of copeptin and PVPI in the death group were significantly higher than those in the survival group, and OI in the death group was significantly lower than that in the survival group (P all < 0.001). With the aggravation of ARDS, the level of copeptin and PVPI increased, and OI decreased (P all < 0.001). The ROC curve analysis showed that the area under the ROC curve (AUC) of patients with ARDS predicted by copeptin combined with OI and PVPI was significantly greater than that predicted by the three alone (AUC：0.896 vs 0.824, 0.780, 0.797), and the sensitivity and specificity were higher, 90.5% and 83.7%, respectively. Correlation analysis showed that plasma copeptin level in the dead patients with ARDS was negatively correlated with OI ($r = -0.603$, $P < 0.001$), while plasma copeptin level was positively

---

* 通信作者：黎秋香,E-mail：l18876649612@163.com,海南省儋州市那大伏波东路 2 号

correlated with PVPI（$r = 0.662$，$P < 0.001$）. Conclusion：The level of copeptin, OI and PVPI are related to the severity and prognosis of patients with ARDS, and the combined detection of the three is of great significance for prognosis prediction of ARDS patients.

　　Key words　Acute respiratory distress syndrome；Copeptin；Oxygenation index；Pulmonary vascular permeability index；Prognosis prediction

　　急性呼吸窘迫综合征（acute respiratory distress syndrome，ARDS）起病急骤，病死率极高，对患者生命健康造成极大的威胁[1]。血浆和肽素（Copeptin）水平在呼吸系统急重症中明显升高，可较好地反映患者的病情严重程度及预后[2]。氧合指数（oxygenation index，OI）是临床上用于判断 ARDS 患者肺损伤程度的重要指标[3]。肺血管通透性指数（pulmonary vascular permeability index，PVPI）可动态反映肺血管通透性及肺功能状态，在判断 ARDS 患者病情及指导临床治疗中具有重要的临床价值[4]。本研究探讨血浆 Copeptin 联合 OI 及 PVPI 预测 ARDS 患者预后的价值。

资料与方法

　　一般资料　选取 2017 年 1 月至 2019 年 12 月海南西部中心医院呼吸内科收治的 ARDS 患者 112 例，男性 74 例，女性 38 例，年龄 30～79 岁，平均年龄（54.36 ± 10.40）岁。所有患者均符合 2012 年 ARDS 柏林标准[5]，且能配合本次研究。排除合并恶性肿瘤、血液系统疾病、自身免疫性疾病、慢性阻塞性肺疾病及心源性肺水肿等患者。本研究经医院伦理委员会批准，患者或家属知情并签署同意书。

　　方法　采用回顾性研究方法，收集患者一般资料，包括年龄、性别、体重指数、病因、呼吸频率、心率、动脉血氧分压（PaO_2）、动脉血二氧化碳分压（$PaCO_2$）、呼气末正压及 OI 等。根据 ARDS 患者住院 28 d 生存情况，将其分为存活组（72 例）和死亡组（40 例）。所有 ARDS 患者均于发病当天应用 PICCO 监测仪进行血液动力学监测，采用经肺热稀释法测定 PVPI；采用动脉血气分析仪测定血氧分压并计算 OI（PaO_2/吸入氧浓度），根据 OI 对 ARDS 患者进行分组：ARDS 轻度组 22 例（200 mmHg < OI ≤ 300 mmHg），ARDS 中度组 42 例（l00 mmHg < OI ≤ 200 mmHg），ARDS 重度组 48 例（OI ≤ l00 mmHg）。

　　所有 ARDS 患者均于发病当天抽取静脉血 3 mL 置于 EDTA 抗凝管中，3 500 转/min，离心 10 min 分离血浆于微量离心管，-70℃ 低温冰箱保存待测。血浆 Copeptin 水平采用酶联免疫吸附法检测，试剂盒由美国 R&D 公司提供，严格按照试剂盒说明书进行操作。

　　统计学分析　采用 SPSS 20.0 统计学软件进行分析，计量资料以（$\bar{x} ± s$）表示，多组间比较采用单因素方差分析，组内两两比较采用 SNK-q 检验；两独立样本均数的比较采用 t 检验。计数资料以百分数（%）表示，组间比较采用 χ^2 检验。绘制受试者工作特征（receiver operating characteristic，ROC）曲线分析血浆 Copeptin 水平联合 OI 及 PVPI 预测 ARDS 患者死亡的价值。曲线下面积（area under cure，AUC）比较采用 Z 检验，相关性分析采用 Pearson 相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结　果

　　死亡组和存活组一般资料比较　死亡组呼气末正压明显高于存活组（$P < 0.05$）。2 组患者性别、年龄、体重指数、病因、呼吸频率、心率、动脉血 PaO_2 及 $PaCO_2$ 比较，差异无统计学意义（P 均 > 0.05）。见表 1。

　　死亡组和存活组血浆 Copeptin 水平、OI 及 PVPI 比较　死亡组患者血浆 Copeptin 水平及 PVPI 明显高于存活组，OI 明显低于存活组（P 均 < 0.001），见表 2。

　　不同严重程度 ARDS 患者血浆 Copeptin 水平、OI 及 PVPI 比较　随着病情加重，ARDS 患者血浆 Copeptin 水平及 PVPI 逐渐升高，OI 逐渐减低，差异有统计学意义（P 均 < 0.001）。重度组患者血浆 Copeptin 水平及 PVPI 明显高于中度组和轻度组，OI 明显低于中度组和轻度组（P 均 < 0.001），见表 3。

　　血浆 Copeptin 水平联合 OI 及 PVPI 预测 ARDS 患者死亡的价值　血浆 Copeptin 水平、OI 及 PVPI 预测 ARDS 患者死亡的最佳截断值分别为 10.40 ng/mL、131.72 mmHg、2.36，三者联合预测 ARDS 患者死亡的 AUC（95% CI）为 0.896（0.845～0.960），明显高于单项 Copeptin、OI、PVPI，差异有统计学意义（$Z = 4.190, 5.206, 4.917, P < 0.05$），其敏感度和特异度为 90.5% 和 83.7%，见表 4。

　　血浆 Copeptin 水平与 OI 及 PVPI 的相关性分析　Pearson 相关分析显示，死亡组患者血浆 Copeptin 水

表 1　死亡组和存活组患者一般资料比较

项目	存活组($n=72$)	死亡组($n=40$)	χ^2/t 值	P 值
男性[例(%)]	46(63.9)	28(70.0)	0.428	0.513
年龄(岁,$\bar{x}\pm s$)	54.15 ± 10.27	54.80 ± 10.46	1.173	0.216
体重指数(kg/m², $\bar{x}\pm s$)	23.35 ± 2.28	23.16 ± 2.14	0.735	0.502
病因[例(%)]			0.113	0.737
严重感染	37(51.4)	22(55.0)		
重症肺炎	19(26.4)	8(20.0)		
多发伤	8(11.1)	6(15.0)		
胰腺炎	5(6.9)	3(7.5)		
肺挫伤	3(4.2)	1(2.5)		
呼吸频率(次/min,$\bar{x}\pm s$)	24.68 ± 4.65	25.53 ± 5.30	0.827	0.358
心率(次/min,$\bar{x}\pm s$)	104.25 ± 14.53	105.47 ± 16.36	0.105	0.254
PaO_2(mmHg,$\bar{x}\pm s$)	81.62 ± 25.74	78.85 ± 23.42	1.156	0.240
$PaCO_2$(mmHg,$\bar{x}\pm s$)	39.70 ± 7.62	38.60 ± 7.28	0.974	0.261
呼气末正压(cmH₂O,$\bar{x}\pm s$)	8.62 ± 2.05	12.84 ± 3.16	6.658	<0.001

表 2　死亡组和存活组患者血浆 Copeptin 水平、OI 及 PVPI 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例	Copeptin(ng/mL)	OI(mmHg)	PVPI
存活组	72	6.95 ± 1.78	163.25 ± 27.20	1.58 ± 0.50
死亡组	40	15.84 ± 4.30	118.70 ± 16.85	2.92 ± 1.14
t 值		12.665	7.402	7.725
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

表 3　不同严重程度 ARDS 患者血浆 Copeptin 水平、OI 及 PVPI 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例	Copeptin(ng/mL)	OI(mmHg)	PVPI
轻度组	22	5.82 ± 1.50	235.73 ± 34.68	1.36 ± 0.41
中度组	42	10.26 ± 2.87	139.60 ± 20.72	2.02 ± 0.85
重度组	48	15.37 ± 4.12	84.62 ± 13.58	3.24 ± 1.21
F 值		7.862	9.316	6.108
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

表 4　血浆 Copeptin 水平联合 OI 及 PVPI 预测 ARDS 患者死亡的价值

项目	最佳截断值	AUC(95%CI)	敏感度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)
Copeptin	10.40 ng/mL	0.824(0.764~0.885)	83.7	77.0	80.4	79.5
OI	131.72 mmHg	0.780(0.722~0.838)	79.2	72.7	75.0	77.3
PVPI	2.36	0.797(0.736~0.857)	82.0	74.5	76.2	79.7
三者联合	–	0.896(0.845~0.960)	90.5	83.7	86.2	88.4

平与 OI 呈负相关($r=-0.603,P<0.001$);与 PV-PI 呈正相关($r=0.662,P<0.001$)。存活组患者血浆 Copeptin 水平与 OI 及 PVPI 无明显相关性($r=-0.104,P=0.373;r=0.127,P=0.318$)。

讨 论

　　ARDS 是由肺泡上皮组织和肺毛细血管内皮细胞受到损伤从而引起肺组织发生弥漫性水肿的症状。Copeptin 是精氨酸加压素原羧基末端的一部分,可反映机体的炎症反应和应激水平,在脓毒血症、多发伤中明显升高,对重症感染患者的早期诊断和预后判断具有很高的临床价值[6]。OI 是指呼吸

治疗中的一个目标,是使器官组织可以得到足够的氧气,以便进行氧合作用获得能源的一个重要指数,在 ARDS 患者病情评估中具有非常重要的参考价值[7]。PVPI 是血管外肺水与肺内血容积的比值,能客观反映肺泡毛细血管的通透性,是反映肺损伤严重程度的敏感指标,与 ARDS 患者的预后有关[8]。

　　本研究显示,死亡组患者血浆 Copeptin 水平及 PVPI 均明显高于存活组,OI 明显低于存活组;随着 ARDS 患者病情加重,血浆 Copeptin 水平及 PVPI 升高,重度组升高最明显,说明血浆 Copeptin 水平及 PVPI 与 ARDS 患者的病情严重程度有关,ARDS 患者病情越严重,血浆 Copeptin 水平及 PVPI 越高,发

生死亡的风险较高。Lin 等[9]研究发现,ARDS 患者血浆 Copeptin 水平明显高于对照组,对 ARDS 诊断及预后预测具有一定价值,可作为 ARDS 患者短期死亡率的预测指标。Chen 等[10]报道 OI 与 ARDS 病情严重程度有关,OI 低是 ARDS 患者死亡的独立危险因素,可作为评估 ARDS 严重程度的重要指标。另有研究认为,PVPI 高水平与 ARDS 患者肺损伤严重程度及预后较差有关,是评估 ARDS 患者病情严重程度的重要指标[11]。本研究应用 ROC 曲线分析显示,血浆 Copeptin 水平≥10.40 ng/mL 时,其预测 ARDS 患者死亡的敏感度和特异度相对较好,其曲线下面积大于 0.8,提示 Copeptin 可能是预测 ARDS 患者死亡的良好指标;而 OI 的曲线下面积相对较低,提示单项 OI 的应用价值有限。Koch 等[12]认为,Copeptin 是升压素原的裂解产物之一,可有效预测急重症患者病情恶化,对判断急重症患者疗效及预后方面具有良好的应用价值。本研究中 Copeptin、OI 及 PVPI 三者联合预测 ARDS 患者死亡的曲线下面积明显高于单独预测,相关分析显示,ARDS 死亡患者血浆 Copeptin 水平与 PVPI 呈正相关,与 OI 呈负相关,提示血浆 Copeptin 水平联合 OI 及 PVPI 对预测 ARDS 患者预后具有较好的临床价值,有助于指导临床治疗,为早期制定临床干预策略提供有效依据。

参 考 文 献

1　Dres M,Austin PC,Pham T,et al. Acute respiratory distress syndrome cases volume and ICU mortality in medical patients[J]. Crit Care Med,2018,46(1):e33-e40.

2　Popovic M,Blum CA,Christ-Crain M. Copeptin levels upon corticosteroid treatment in acute community-acquired pneumonia[J]. J Investig Med,2019,67(2):e1[Epub].

3　Yadav B,Bansal A,Jayashree M. Clinical profile and predictors of outcome of pediatric acute respiratory distress syndrome in a PICU:a prospective observational study[J]. Pediatr Crit Care Med,2019,20(6):e263-e273.

4　Tagami T,Ong MEH. Extravascular lung water measurements in acute respiratory distress syndrome:why,how,and when? [J]. Curr Opin Crit Care,2018,24(3):209-215.

5　Ranieri VM,Rubenfeld GD,Thompson BT,et al. Acute respiratory distress syndrome:the Berlin Definition[J]. JAMA,2012,307(23):2526-2533.

6　Krychtiuk KA,Honeder MC,Lenz M,et al. Copeptin predicts mortality in critically Ⅲ patients[J]. PLoS One,2017,12(1):e0170436.

7　Munshi L,Walkey A,Goligher E,et al. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome:a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Respir Med,2019,7(2):163-172.

8　He J,Si X,Ji M,et al. Effect of rhubarb on extravascular lung water in patients with acute respiratory distress syndrome[J]. Rev Assoc Med Bras(1992),2017,63(5):435-440.

9　Lin Q,Fu F,Chen H,et al. Copeptin in the assessment of acute lung injury and cardiogenic pulmonary edema[J]. Respir Med,2012,106(9):1268-1277.

10　Chen WL,Lin WT,Kung SC,et al. The value of oxygenation saturation index in predicting the outcomes of patients with acute respiratory distress syndrome[J]. J Clin Med,2018,7(8):E205.

11　刘鸿飞,崔颖.急性呼吸窘迫综合征患者血管外肺水指数和肺血管通透性指数变化对其预后的影响[J].内科急危重症杂志,2018,24(3):261-262.

12　Koch A,Yagmur E,Hoss A,et al. Clinical relevance of copeptin plasma levels as a biomarker of disease severity and mortality in critically ill patients[J]. J Clin Lab Anal,2018,32(9):e22614.

参 考 文 献

1　Ishiguro T,Yoshii Y,Kanauchi T,et al. Re-evaluation of the etiology and clinical and radiological features of community-acquired lobar pneumonia in adults[J]. J Infect Chemother,2018,24(6):463-469.

2　中华医学会呼吸病学分会.中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016 年版)[J].中华结核和呼吸杂志,2016,39(4):253-279.

3　刘新明,侯红艳,田磊,等.重症监护病房病原菌分布及耐药性分析[J].内科急危重症杂志,2015,21(1):34-37.

4　Bonomo RA,Szabo D. Mechanisms of multidrug resistance in acinetobacter species and Pseudomonas aeruginosa[J]. Clin Infect Dis,2006,43,(suppl)2:S49-S56.

5　Dao TT,Liebenthal D,Tran TK,et al. Klebsiella pneumoniae oropharyngeal carriage in rural and urban Vietnam and the effect of alcohol consumption[J]. PLoS One,2014,9(3):e91999.

6　Lee HC,Chuang YC,Yu WL,et al. Clinical implications of hypermucoviscosity phenotype in Klebsiella pneumoniae isolates:association with invasive syndrome in patients with community-acquired bacteraemia[J]. J Intern Med,2006,259(6):606-614.

7　Cheng HY,Chen YS,Wu CY,et al. RmpA regulation of capsular polysaccharide biosynthesis in Klebsiella pneumoniae CG43[J]. J Bacteriol,2010,192(12):3144-3158.

8　Shon AS,Bajwa RP,Russo TA. Hypervirulent(hypermucoviscous)Klebsiella pneumoniae:a new and dangerous breed[J]. Virulence,2013,4(2):107-118.

9　Tan TY,Cheng Y,Ong M,et al. Performance characteristics and clinical predictive value of the string test for detection of hepato-virulent Klebsiella pneumoniae isolated from blood cultures[J]. Diagn Microbiol Infect Dis,2014,78(2):127-128.

10　Lee CR,Lee JH,Park KS,et al. Global dissemination of carbapenemase-producing klebsiella pneumoniae:epidemiology genetic context treatment options and detection methods[J]. Front Microbiol,2016,7:895.

11　Cheong HS,Chung DR,Park M,et al. Emergence of an extended-spectrum β-lactamase-producing serotype K1 Klebsiella pneumoniae ST23 strain from Asian countries[J]. Epidemiol Infect,2017,145(5):990-994.

12　Shin J,Ko KS. Comparative study of genotype and virulence in CTX-M-producing and non-extended-spectrum-β-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae isolates[J]. Antimicrob Agents Chemother,2014,58(4):2463-2467.