

· 论著 ·

急性呼吸窘迫综合征患者血浆血管生成素 2 水平及其对预后的诊断价值

钟明媚 张琳 王璠 彭松 张金 宣国平

【摘要】目的 探讨急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 患者血管生成素 2 (Ang-2) 的水平变化与肺损伤程度和预后的关系及其临床意义。**方法** 采用前瞻性观察性研究方法,选择安徽医科大学第三附属医院重症医学科 2012 年 1 月至 2014 年 3 月收治的 ARDS 患者 53 例,按 ARDS 柏林定义分为轻度 (15 例)、中度 (22 例)、重度 (16 例) 3 组,按 28 d 转归分为生存组 (29 例) 和死亡组 (24 例)。以同期 20 例非 ARDS 患者作为对照。记录患者入院 24 h 内急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分、序贯器官衰竭评分 (SOFA)、氧合指数 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)、肺损伤评分 (LIS),检测血浆 Ang-2、白细胞介素 -6 (IL-6)、C-反应蛋白 (CRP) 水平。采用单因素和多因素 logistic 回归方法分析影响 ARDS 预后的危险因素;绘制受试者工作特征曲线 (ROC),评价 Ang-2 在预测 ARDS 中的价值。**结果** 与非 ARDS 组比较,ARDS 组 APACHE II、SOFA、LIS 评分明显升高, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 明显降低,病死率明显增加,血浆 Ang-2、IL-6、CRP 水平明显升高 [APACHE II (分): 20.7 ± 5.0 比 14.1 ± 5.3 , SOFA (分): 7.7 ± 3.5 比 3.5 ± 2.1 , LIS (分): 1.69 ± 0.71 比 0.28 ± 0.27 , $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (mmHg, $1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$): 159.5 ± 61.3 比 394.0 ± 63.2 , 病死率: 45.3% (24/53) 比 20.0% (4/20), Ang-2 ($\mu\text{g/L}$): 4.73 (2.59, 6.99) 比 1.22 (0.61, 1.52), IL-6 (ng/L): 56.50 (27.15, 139.90) 比 13.05 (4.38, 15.55), CRP (mg/L): 95.75 (41.74, 189.72) 比 10.56 (3.92, 21.36), $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$], 且随病情加重,各指标逐渐恶化。相关分析显示,血浆 Ang-2 与 IL-6 ($r = 0.468$, $P = 0.000$)、CRP ($r = 0.492$, $P = 0.000$)、APACHE II 评分 ($r = 0.560$, $P = 0.000$)、SOFA 评分 ($r = 0.508$, $P = 0.000$)、LIS 评分 ($r = 0.588$, $P = 0.000$) 均呈明显正相关;与 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 呈明显负相关 ($r = -0.648$, $P = 0.000$)。对单因素分析中有统计学意义的 APACHE II 评分、LIS 评分、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 、Ang-2 和 IL-6 进行多因素 logistic 回归分析发现,入院时 APACHE II 评分高 [估计值比值比 (OR) = 1.316, 95% 可信区间 (95% CI) = 1.040 ~ 1.633, $P = 0.022$] 和血浆 Ang-2 水平升高 (OR = 1.287, 95% CI = 1.041 ~ 1.760, $P = 0.038$) 是 ARDS 死亡的独立危险因素。Ang-2 预测 ARDS 的 ROC 曲线下面积为 0.964, 最佳临界值为 1.79 $\mu\text{g/L}$ 时的特异度为 90.0%, 敏感度为 92.5%, 高于 APACHE II 评分、SOFA 评分及 IL-6 的预测价值。**结论** ARDS 患者血浆 Ang-2 水平显著升高, 可以作为肺损伤病情严重程度判断和预后评估的辅助指标。

【关键词】 急性呼吸窘迫综合征; 血管生成素 2; 白细胞介素 -6; 肺损伤评分; 预后

The levels of angiopoietin-2 in patients with acute respiratory distress syndrome and its value on prognosis Zhong Mingmei*, Zhang Lin, Wang Fan, Peng Song, Zhang Jin, Xuan Guoping. *Department of Critical Care Medicine, Third Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230061, Anhui, China

Corresponding author: Zhang Lin, Email: 200520zhl@sina.com

【Abstract】Objective To approach the correlation between angiopoietin-2 (Ang-2) levels and degree of lung injury and prognosis and its clinical significance in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS). **Methods** A prospective observation was conducted. Fifty-three ARDS patients admitted to Department of Critical Care Medicine of Third Affiliated Hospital of Anhui Medical University from January 2012 to March 2014 were enrolled. According to the criteria of the Berlin Definition of ARDS, the patients were divided into mild group ($n = 15$), moderate group ($n = 22$) and severe group ($n = 16$). Meanwhile, ARDS patients were further divided into survival group ($n = 29$) and non-survival group ($n = 24$) according to 28-day outcomes. Twenty cases of non-ARDS patients were served as control. The acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score, sequential organ failure assessment (SOFA) score, oxygenation index ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), lung injury score (LIS) were recorded

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.11.008

基金项目:安徽省自然科学基金 (1208085QH142)

作者单位: 230061 合肥,安徽医科大学第三附属医院 (合肥市第一人民医院) 重症医学科 (钟明媚、张琳、彭松、张金、宣国平), 医务部 (王璠)

通信作者: 张琳, Email: 200520zhl@sina.com

within 24 hours after admission. And the plasma levels of Ang-2, interleukin-6 (IL-6) and C-reaction protein (CRP) were measured. The independent risk factors of ARDS were analyzed by univariate and multivariable logistic regression. Receiver operating characteristic curve (ROC) was plotted to evaluate the value of Ang-2 in predicting ARDS. **Results** Compared with non-ARDS group, APACHE II score, SOFA score, LIS score, mortality were significantly increased, PaO₂/FiO₂ was significantly decreased, and plasma Ang-2, IL-6, CRP were significantly elevated [APACHE II score : 20.7 ± 5.0 vs. 14.1 ± 5.3, SOFA score : 7.7 ± 3.5 vs. 3.5 ± 2.1, LIS score : 1.69 ± 0.71 vs. 0.28 ± 0.27, PaO₂/FiO₂ (mmHg, 1 mmHg = 0.133 kPa) : 159.5 ± 61.3 vs. 394.0 ± 63.2, mortality : 45.3% (24/53) vs. 20.0% (4/20), Ang-2 (μg/L) : 4.73 (2.59, 6.99) vs. 1.22 (0.61, 1.52), IL-6 (ng/L) : 56.50 (27.15, 139.90) vs. 13.05 (4.38, 15.55), CRP (mg/L) : 95.75 (41.74, 189.72) vs. 10.56 (3.92, 21.36), *P* < 0.05 or *P* < 0.01]. Each index increased or decreased more significantly with the aggravation of the disease. It was shown by correlation analysis that the plasma levels of Ang-2 was significantly positive correlated with IL-6 (*r* = 0.468, *P* = 0.000), CRP (*r* = 0.492, *P* = 0.000), APACHE II score (*r* = 0.560, *P* = 0.000), SOFA score (*r* = 0.508, *P* = 0.000) and LIS score (*r* = 0.588, *P* = 0.000), significantly negatively correlated with PaO₂/FiO₂ (*r* = -0.685, *P* = 0.000). Factors, APACHE II score, LIS score, PaO₂/FiO₂, Ang-2 and IL-6 founded statistical significance in univariate analysis were analyzed using multivariable logistic regression. High APACHE II score at admission [odds ratio (OR) = 1.316, 95% confidence interval (95%CI) = 1.040-1.633, *P* = 0.022] and increased plasma Ang-2 levels (OR = 1.287, 95%CI = 1.041-1.760, *P* = 0.038) were the independent prognostic factors for the 28-day mortality in ARDS. The area under the ROC curve of Ang-2 was 0.964, the optimal critical value of Ang-2 was 1.79 μg/L, the specificity was 90.0%, and sensitivity was 92.5%. Plasma levels of Ang-2 was better in predicting ARDS than APACHE II score, SOFA score and IL-6. **Conclusions** The plasma level of Ang-2 was significantly increased in patients with ARDS. The plasma level of Ang-2 was correlated with the severity of acute lung injury and had important prognosis evaluation.

【Key words】 Acute respiratory distress syndrome ; Angiopoietin-2 ; Interleukin-6 ; Lung injury score ; Outcome

急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 以肺容积减少、肺顺应性降低、严重的通气/血流比例失调为病理生理特征,临床上表现为顽固性低氧血症及难治性急性呼吸衰竭^[1-2],尽管随着呼吸支持技术的不断进步,ARDS 病死率已有所下降,但仍高达 40% 左右^[3-4]。ARDS 可由肺内因素 (如肺炎、误吸) 或肺外因素 (如脓毒症、休克、急性胰腺炎、严重创伤) 等引起^[5]。尽管不同因素所致 ARDS 有不同的流行病学特点,预后也存在差异,但均表现为肺血管内皮和肺泡上皮屏障的通透性增加,导致大量蛋白性液体在肺泡内积聚,引起肺水肿^[6-7]。近 10 年来,许多实验室和研究中心报道了多种生物标志物与 ARDS 具有相关性,但均未能得到广泛的验证,目前尚未有合适的生物标志物推荐用于临床 ARDS 的诊断。因此,若能寻找一种反映肺泡壁损伤程度或肺泡壁通透性的指标将对 ARDS 的诊断和预后判断具有一定的临床意义。

血管生成素 (Ang) 是一组分泌型内皮细胞特异性生长因子,包括 Ang-1/-2/-3/-4 4 个亚型,在血管生成、胚胎发育、肿瘤生成、创伤修复等方面起着重要作用。Ang-2 主要由内皮细胞分泌,作用于内皮细胞特异性受体 Tie-2,其过表达可破坏血管形成,导致血管通透性增高,引起血管渗漏^[8]。有研究表明,血循环 Ang-2 与肺血管渗漏性水肿及急性

肺损伤 (ALI) / ARDS 严重程度相关^[9-10]。本研究通过检测临床患者血浆 Ang-2 浓度,探讨 Ang-2 在 ARDS 诊断及预后判断中的意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象:采用前瞻性观察性临床研究方法,选择安徽医科大学第三附属医院重症医学科 2012 年 1 月至 2014 年 3 月收治的 ARDS 患者,ARDS 诊断符合 2012 年的柏林定义^[11]。排除标准:① 年龄 < 18 岁;② 住院时间 < 24 h;③ 孕妇、恶性肿瘤患者;④ 严重免疫功能低下、免疫缺陷和抑制患者;⑤ 慢性肺部疾病导致的急性呼吸衰竭,如慢性阻塞性肺疾病急性加重期、肺结核活动期、支气管扩张、支气管哮喘、间质性肺病等。最终共入选 53 例 ARDS 患者,其中男性 35 例,女性 18 例;平均年龄 (59.2 ± 17.4) 岁;肺部感染 16 例,腹腔感染 11 例 (急性腹膜炎 8 例,急性化脓性胆管炎 3 例),多发伤合并肺挫伤 6 例,重症急性胰腺炎 5 例,脓毒症 5 例,严重失血性休克 4 例,溺水 2 例,农药中毒 2 例,急性蜂窝织炎 1 例,化脓性脑膜炎 1 例。同时收集 20 例非 ARDS 住院患者作为对照组,男性 14 例,女性 6 例;平均年龄 (64.8 ± 16.1) 岁;急性心肌梗死 4 例,心肺复苏术后 2 例,脑梗死 4 例,胃穿孔修补术后 2 例,消化道出血 3 例,药物中毒 3 例,低血糖昏迷 2 例。

本研究符合本院伦理委员会制定的各项伦理学标准,并通过批准,相关治疗前按规定签署患方知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 资料收集:收集入选患者的性别、年龄、原发疾病等临床资料;入院 24 h 内取动、静脉血送检血气分析、血常规、血生化,测定 C- 反应蛋白(CRP)水平,并记录患者急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分、序贯器官衰竭评分(SOFA)、氧合指数(PaO₂/FiO₂)、肺损伤评分(LIS)。

1.2.2 分组:按患者氧合状态分为轻、中、重度 3 组。PaO₂/FiO₂ 201 ~ 300 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 且呼气末正压(PEEP)或持续气道正压(CPAP) ≤ 5 cmH₂O (1 cmH₂O=0.098 kPa) 15 例为轻度组; PaO₂/FiO₂ 101 ~ 200 mmHg, 且 PEEP ≥ 5 cmH₂O 22 例为中度组; PaO₂/FiO₂ ≤ 100 mmHg, 且 PEEP ≥ 10 cmH₂O 16 例为重度组。根据 28 d 转归将 ARDS 患者分为生存组和死亡组。

1.2.3 检测指标及方法:采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血浆 Ang-2 水平,化学发光免疫法测定白细胞介素-6(IL-6)水平。统计 28 d 预后。

1.3 统计学方法:应用 SPSS 19.0 软件分析数据。先进行正态性检验,符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验;非正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[*M*(*Q*_L, *Q*_U)]表示,采用 Mann-Whitney *U* 检验;计数资料行 Pearson χ^2 检验。Ang-2 与各指标间的相关性采用 Pearson 相关性分析法。将单因素分析中筛选出的多个混杂因素进行多因素 logistic 回归,分析影响 ARDS 预后的危险因素,用相对危险度的估计值比值比(OR)及 95% 可信区间(95%CI)表示该因素

与预后相关的联系强度。绘制受试者工作特征曲线(ROC),评价 Ang-2 在预测 ARDS 中的价值。*P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料(表 1): ARDS 组与非 ARDS 组患者性别、年龄差异无统计学意义;与非 ARDS 组比较,ARDS 组具有较高的 APACHE II、SOFA、LIS 评分,较低的 PaO₂/FiO₂,且病死率明显增高(*P* < 0.05 或 *P* < 0.01)。不同程度 ARDS 组间比较显示,随病情加重,APACHE II、SOFA、LIS 评分及病死率逐渐升高,PaO₂/FiO₂ 逐渐降低(*P* < 0.05 或 *P* < 0.01)。

2.2 血浆 Ang-2、IL-6、CRP 水平(表 2): ARDS 组血浆 Ang-2、IL-6、CRP 水平均较非 ARDS 组明显升高(均 *P* < 0.01)。Ang-2、IL-6 随 ARDS 缺氧程度加重逐渐升高(*P* < 0.05 或 *P* < 0.01),但 CRP 仅在轻、重度 ARDS 间有统计学差异(*P* < 0.01)。

2.3 各指标的相关性分析(表 3;图 1): Ang-2 与 IL-6、CRP 及 APACHE II、SOFA、LIS 评分均呈显著正相关,与 PaO₂/FiO₂ 呈显著负相关(均 *P* < 0.01); IL-6 与 CRP 及 APACHE II、SOFA、LIS 评分均呈显著正相关,与 PaO₂/FiO₂ 呈显著负相关(*P* < 0.05 或 *P* < 0.01); CRP 与 APACHE II、SOFA 评分呈显著正相关,与 PaO₂/FiO₂ 呈显著负相关(*P* < 0.05 或 *P* < 0.01)。

表 2 不同程度 ARDS 患者与非 ARDS 患者血浆 Ang-2、IL-6、CRP 水平比较[*M*(*Q*_L, *Q*_U)]

组别	例数(例)	Ang-2 (μg/L)	IL-6 (ng/L)	CRP (mg/L)
非 ARDS 组	20	1.22 (0.61, 1.52)	13.05 (4.38, 15.55)	10.56 (3.92, 21.36)
ARDS 组	53	4.73 (2.59, 6.99) ^a	56.50 (27.15, 139.90) ^a	95.75 (41.74, 189.72) ^a
轻度 ARDS	15	2.13 (1.56, 3.16)	39.80 (18.50, 63.70)	69.54 (23.46, 103.32)
中度 ARDS	22	4.74 (3.15, 6.50) ^b	48.90 (27.30, 139.15) ^b	97.99 (44.66, 209.09)
重度 ARDS	16	7.80 (6.43, 12.19) ^{cd}	133.10 (61.20, 241.58) ^{ce}	149.62 (54.84, 222.85) ^c

注: ARDS 为急性呼吸窘迫综合征, Ang-2 为血管紧张素 2, IL-6 为白细胞介素-6, CRP 为 C- 反应蛋白; 与非 ARDS 组比较, ^a*P* < 0.01; 与轻度 ARDS 比较, ^b*P* < 0.05, ^c*P* < 0.01; 与中度 ARDS 比较, ^d*P* < 0.01, ^e*P* < 0.05

表 1 不同程度 ARDS 患者与非 ARDS 患者基本临床资料比较

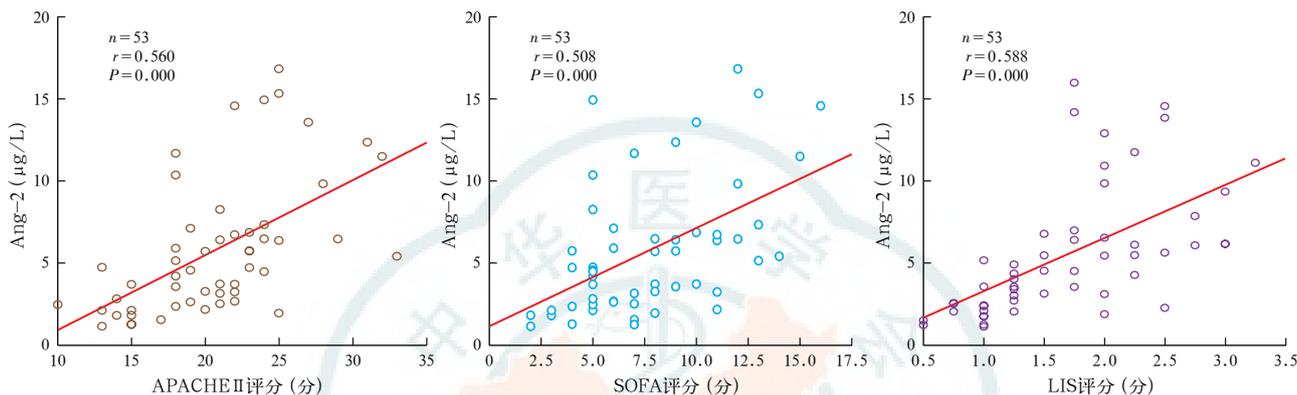
组别	例数(例)	性别(例)		年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	APACHE II(分, $\bar{x} \pm s$)	SOFA(分, $\bar{x} \pm s$)	PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	LIS(分, $\bar{x} \pm s$)	病死率[% (例)]
		男性	女性						
非 ARDS 组	20	14	6	64.8 ± 16.1	14.1 ± 5.3	3.5 ± 2.1	394.0 ± 63.2	0.28 ± 0.27	20.0 (4)
ARDS 组	53	35	18	59.2 ± 17.4	20.7 ± 5.0 ^a	7.7 ± 3.5 ^a	159.5 ± 61.3 ^a	1.69 ± 0.71 ^a	45.3 (24) ^b
轻度 ARDS	15	10	5	63.3 ± 18.6	17.4 ± 3.4	5.5 ± 2.3	238.5 ± 25.2	0.95 ± 0.25	26.7 (4)
中度 ARDS	22	15	7	57.5 ± 16.7	20.4 ± 5.0	7.7 ± 3.3 ^c	156.0 ± 26.5 ^d	1.66 ± 0.48 ^d	45.5 (10)
重度 ARDS	16	10	6	57.8 ± 17.8	24.1 ± 4.3 ^{ce}	9.9 ± 3.4 ^{ce}	90.3 ± 8.1 ^{ef}	2.42 ± 0.47 ^{ef}	62.5 (10) ^d

注: ARDS 为急性呼吸窘迫综合征, APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分系统 II, SOFA 为序贯器官衰竭评分, PaO₂/FiO₂ 为氧合指数, LIS 为肺损伤评分; 1 mmHg = 0.133 kPa; 与非 ARDS 组比较, ^a*P* < 0.01, ^b*P* < 0.05; 与轻度 ARDS 比较, ^c*P* < 0.05, ^d*P* < 0.01; 与中度 ARDS 比较, ^e*P* < 0.05, ^f*P* < 0.01

表 3 ARDS 患者各指标相关性分析

指标	IL-6		CRP		PaO ₂ /FiO ₂		APACHE II		SOFA		LIS	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
Ang-2	0.468	0.000	0.492	0.000	-0.648	0.000	0.560	0.000	0.508	0.000	0.588	0.000
IL-6			0.547	0.000	-0.480	0.000	0.422	0.002	0.303	0.027	0.317	0.021
CRP	0.547	0.000			-0.366	0.007	0.406	0.003	0.334	0.015	0.249	0.072

注: ARDS 为急性呼吸窘迫综合征, Ang-2 为血管紧张素 2, IL-6 为白细胞介素 -6, CRP 为 C-反应蛋白, PaO₂/FiO₂ 为氧合指数, APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分系统 II, SOFA 为序贯器官衰竭评分, LIS 为肺损伤评分; 空白代表无此项



注: ARDS 为急性呼吸窘迫综合征, Ang-2 为血管紧张素 2, APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分系统 II, SOFA 为序贯器官衰竭评分, LIS 为肺损伤评分

图 1 ARDS 患者血浆 Ang-2 水平与 APACHE II、SOFA、LIS 评分的相关性

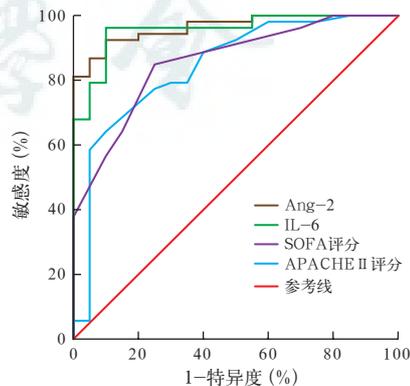
2.4 ARDS 患者死亡危险因素的单因素和多因素 logistic 回归分析(表 4):根据 28 d 转归将 ARDS 患者分为生存组 29 例和死亡组 24 例,单因素分析结果显示,两组间 APACHE II 评分、PaO₂/FiO₂、LIS 评分、Ang-2 和 IL-6 比较差异均有统计学意义(P<0.05 或 P<0.01)。对有统计学意义的指标进行多因素 logistic 回归分析后发现,入院时 APACHE II 评分高和血浆 Ang-2 水平升高是 ARDS 患者死亡的独立危险因素(均 P<0.05)。

表 4 ARDS 患者死亡危险因素单因素分析和多因素 logistic 回归分析结果

变量	单因素			多因素		
	OR 值	95%CI	P 值	OR 值	95%CI	P 值
年龄	1.035	0.999 ~ 1.072	0.056			
男性	0.630	0.203 ~ 1.951	0.423			
APACHE II	1.373	1.138 ~ 1.656	0.001	1.316	1.040 ~ 1.633	0.022
SOFA	1.179	0.995 ~ 1.397	0.058			
PaO ₂ /FiO ₂	0.987	0.977 ~ 0.997	0.014	1.024	0.997 ~ 1.051	0.083
LIS	3.960	1.530 ~ 10.251	0.005	5.152	0.657 ~ 40.428	0.119
Ang-2	1.426	1.138 ~ 1.787	0.002	1.287	1.041 ~ 1.760	0.038
IL-6	1.007	1.000 ~ 1.014	0.046	1.003	0.994 ~ 1.012	0.547
CRP	1.007	1.000 ~ 1.014	0.065			

注: ARDS 为急性呼吸窘迫综合征, APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分系统 II, SOFA 为序贯器官衰竭评分, PaO₂/FiO₂ 为氧合指数, LIS 为肺损伤评分, Ang-2 为血管生成素 2, IL-6 为白细胞介素 -6, CRP 为 C-反应蛋白, OR 为估计值比值比, 95%CI 为 95%可信区间; 空白代表无此项

2.5 Ang-2 对 ARDS 诊断价值的验证(图 2;表 5):ROC 曲线分析显示, Ang-2 预测 ARDS 发生的准确性较 APACHE II 评分、SOFA 评分及 IL-6 高, ROC 曲线下面积(AUC)为 0.964。当 Ang-2 的最佳临界值为 1.79 µg/L 时,特异度为 90.0%,敏感度为 92.5%。因此,血浆 Ang-2 水平能准确预测 ARDS,并且优于当前所使用的 APACHE II 评分、SOFA 评分和 IL-6。



注: Ang-2 为血管生成素 2, APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分系统 II, SOFA 为序贯器官衰竭评分, IL-6 为白细胞介素 -6, ARDS 为急性呼吸窘迫综合征,

ROC 为受试者工作特征曲线

图 2 Ang-2、APACHE II、SOFA 及 IL-6 预测 ARDS 发生的 ROC 曲线

表 5 各指标对 ARDS 的诊断价值

指标	AUC	临界值	特异度 (%)	敏感度 (%)	阳性预测值	阴性预测值
Ang-2	0.964	1.79	90.0	92.5	89.7	92.7
APACHE II	0.842	18.5	90.0	64.2	94.5	49.6
SOFA	0.858	4.5	75.0	84.9	70.9	87.4
IL-6	0.957	17.4	90.0	92.5	89.7	92.7

注: ARDS 为急性呼吸窘迫综合征, Ang-2 为血管生成素 2, APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分系统 II, SOFA 为序贯器官衰竭评分, IL-6 为白细胞介素 -6, AUC 为受试者工作特征曲线下面积

3 讨论

ARDS 是多种致病因素引起的肺毛细血管内皮细胞和肺泡上皮细胞损伤,造成弥漫性肺间质及肺泡水肿,从而导致急性低氧性呼吸功能不全或衰竭。肺血管内皮细胞受损、脱落及功能障碍是导致 ARDS 急性肺水肿发生的结构性基础^[12],肺血管内皮损伤程度增加,通透性改变,肺水肿严重程度也就随之增加。因此,寻找一种反映内皮细胞损伤程度或肺泡壁通透性的指标具有一定的临床意义。

Ang-Tie2 系统在血管生成、维持血管稳定性以及炎症反应方面发挥重要作用^[13]。Ang-1 由多种细胞分泌,通过旁分泌作用于内皮细胞 Tie-2 受体,产生激动作用,进而维持内皮细胞稳定性^[14]。Ang-2 是由血管内皮细胞分泌,作用于内皮细胞特异性受体 Tie-2,进而拮抗 Ang-1 与 Tie-2 结合,导致血管通透性增高,引起血管渗漏^[15]。静息状态下的血管内皮细胞少量表达 Ang-2,但在受到外来刺激后,内皮细胞激活,Ang-2 合成明显增加,因此,Ang-2 成为内皮激活和功能失调的潜在标志。有研究发现,Ang-2 与炎症细胞因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-6 之间呈正相关,因此,较高水平的 Ang-2 亦反映了一种促炎症反应状态^[16-17]。Parikh 等^[18]研究显示,Ang-2 是脓毒症相关肺损伤时内皮屏障破坏的重要介质;Ricciuto 等^[19]研究显示,严重脓毒症血循环 Ang-2 明显增高,过度增高的 Ang-2 对肺高通透性具有重要的病理作用。进一步研究发现,无论是脓毒症还是非脓毒症所致的 ALI/ARDS,血循环 Ang-2 均与肺血管渗漏性水肿及严重程度相关^[20-21]。本研究结果显示,ARDS 患者血浆 Ang-2 水平明显高于非 ARDS 组,且与 ARDS 的严重程度密切相关,其增加量与 APACHE II 评分、LIS 评分呈正相关,表明肺损伤程度愈严重,血浆中 Ang-2 分泌越多,内皮细胞功能障碍越明显。因此,Ang-2 在 ARDS 肺功能障碍的发展过程中发挥重要作用。

同时,在 ARDS 疾病发展过程中伴随大量炎症细胞的活化和炎症因子的释放^[22-23],IL-6 是一种主要的前炎症因子,具有广泛的生物学活性,可以促进其他炎症介质的释放。Ang-2 可上调细胞黏附分子的表达,刺激多形核白细胞 (PMN) 和单核细胞黏附,Ang-2 缺乏的大鼠在氧中毒诱导的肺损伤中肺部 PMN 浸润减少,肺部血管渗漏减轻^[24]。而全身给予 Ang-2 蛋白能够诱导肺部 PMN 浸润和血管渗漏,并加重大鼠肺损伤^[25]。本研究结果表明,随着 ARDS 缺氧程度的增加,血中 IL-6 水平明显增加,且血浆 Ang-2 变化与 IL-6 具有明显的一致性,提示 Ang-2 在 ARDS 炎症反应中亦具有重要作用。

本研究结果显示,Ang-2 对预测 ARDS 发生的准确性较高,AUC 为 0.964,Ang-2 最佳临界值为 1.79 $\mu\text{g/L}$ 的特异度为 90.0%,敏感度为 92.5%,可见 Ang-2 水平对预测 ARDS 有意义,且优于当前所使用的评分系统和生化指标。同样,Agrawal 等^[26]研究发现,在危重患者住院期间,血浆 Ang-2 水平的升高可早期预测 ALI 的发生 ($OR=2.4,95\%CI=1.3 \sim 4.2$);由于脓毒症是 Ang-2 与 ALI 之间潜在的混杂因素(脓毒症是 ALI 的危险因素,与 Ang-2 水平升高相关),通过对脓毒症和严重脓症患者进行多因素回归分析后发现,Ang-2 升高对预测 ALI 的发生仍然具有显著意义 ($OR=2.2,95\%CI=1.2 \sim 4.0$; $OR=2.2,95\%CI=1.2 \sim 3.9$),在感染相关 ALI 中同样如此 ($OR=2.1,95\%CI=1.1 \sim 4.0$),因此可以认为,是否为脓毒症所致 ALI,其 Ang-2 水平没有实质差别。而血浆可溶性糖基化终末产物受体 (sRAGE)、血管性血友病因子 (vWF) 和 Ang-2/Ang-1 比值对 ALI 并无预测价值。

另外,本研究通过对影响 ARDS 死亡的危险因素进行多因素 logistic 回归分析显示,Ang-2 水平升高是 ARDS 死亡的独立危险因素。许多临床研究已表明,较低的 Ang-1 和较高的 Ang-2 水平与脓毒症或危重患者的不良预后相关^[27-28]。Terpstra 等^[29]通过 Meta 分析发现,Ang-2 升高与 ARDS 死亡密切相关 ($OR=6.4,95\%CI=1.3 \sim 30.4$)。Calfee 等^[30]指出,ALI 患者在治疗中通过限制液体可使 Ang-2 水平下降,从而减少内皮炎症反应和血管渗漏,改善预后。因此,Ang-2 不仅是内皮活化和损伤的标志物,而且对预后也有重要的预测价值。

综上,本研究结果提示,ARDS 患者血浆 Ang-2 水平升高是内皮细胞损伤和血管通透性增加的标

志,且与炎症介质释放密切相关。Ang-2 在 ARDS 的发生发展中起重要作用,对其预后判断也具有重要的参考意义。但是,Ang-2 引起 ARDS 的确切机制仍需进一步研究,以期临床对 ARDS 的治疗提供一定的理论指导。

参考文献

[1] Matthay MA, Ware LB, Zimmerman GA. The acute respiratory distress syndrome [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122 (8): 2731-2740.

[2] 刘军,邹桂娟,李维勤. 急性呼吸窘迫综合征的诊断新进展[J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26 (2): 70-73.

[3] Young D, Lamb SE, Shah S, et al. High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368 (9): 806-813.

[4] 李晓华,李福祥,肖贞良. 严重急性呼吸窘迫综合征的治疗策略[J]. *中国危重病急救医学*, 2013, 25 (3): 186-189.

[5] Goldman JL, Sammani S, Kempf C, et al. Pleiotropic effects of interleukin-6 in a "two-hit" murine model of acute respiratory distress syndrome [J]. *Pulm Circ*, 2014, 4 (2): 280-288.

[6] Pierrakos C, Karanikolas M, Scolletta S, et al. Acute respiratory distress syndrome: pathophysiology and therapeutic options [J]. *J Clin Med Res*, 2012, 4 (1): 7-16.

[7] Wada T, Jesmin S, Gando S, et al. The role of angiogenic factors and their soluble receptors in acute lung injury (ALI)/ acute respiratory distress syndrome (ARDS) associated with critical illness [J]. *J Inflamm (Lond)*, 2013, 10 (1): 6.

[8] Van der Heijden M, Van Nieuw Amerongen GP, Van Bezu J, et al. Opposing effects of the angiopoietins on the thrombin-induced permeability of human pulmonary microvascularendothelial cells [J]. *PLoS One*, 2011, 6 (8): e23448.

[9] 张如愿,汤耀卿. 血管生成素 2 在脓毒症和急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征中的作用[J]. *中国危重病急救医学*, 2009, 21 (10): 638-640.

[10] 冯琳琳,张玉想. Ang-2 与 ALI/ARDS 血管外肺水的关系及临床意义[J]. *中国急救医学*, 2011, 31 (1): 75-79.

[11] ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition [J]. *JAMA*, 2012, 307 (23): 2526-2533.

[12] 王小红,董晨明,张红松. 毛细血管渗漏综合征的研究进展[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2012, 19 (2): 123-125.

[13] Siner JM. A tale of two ligands: angiopoietins, the endothelium, and outcomes [J]. *Crit Care*, 2013, 17 (5): 1007.

[14] Xu YN, Zhang Z, Ma P, et al. Adenovirus-delivered angiopoietin 1 accelerates the resolution of inflammation of acute endotoxic lung injury in mice [J]. *Anesth Analg*, 2011, 112 (6): 1403-1410.

[15] 温占兵,李真玉,刘健,等. 血管生成素-2 与严重脓毒症肺毛细血管渗漏的相关性研究[J]. *天津医科大学学报*, 2013, 19 (6): 474-477.

[16] Orfanos SE, Kotanidou A, Glynos C, et al. Angiopoietin-2 is

increased in severe sepsis: correlation with inflammatory mediators [J]. *Crit Care Med*, 2007, 35 (1): 199-206.

[17] van der Heijden M, van Nieuw Amerongen GP, Chedamni S, et al. The angiopoietin-Tie2 system as a therapeutic target in sepsis and acute lung injury [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2009, 13 (1): 39-53.

[18] Parikh SM, Mammoto T, Schultz A, et al. Excess circulating angiopoietin-2 may contribute to pulmonary vascular leak in sepsis in humans [J]. *PLoS Med*, 2006, 3 (3): e46.

[19] Ricciuto DR, dos Santos CC, Hawkes M, et al. Angiopoietin-1 and angiopoietin-2 as clinically informative prognostic biomarkers of morbidity and mortality in severe sepsis [J]. *Crit Care Med*, 2011, 39 (4): 702-710.

[20] Van der Heijden M, Van Nieuw Amerongen GP, Koolwijk P, et al. Angiopoietin-2, permeability oedema, occurrence and severity of ALI/ARDS in septic and non-septic critically ill patients [J]. *Thorax*, 2008, 63 (10): 903-909.

[21] 齐志江,李志,郝东,等. 血管生成素 2 在 EV71 感染性肺水肿中的作用研究[J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26 (2): 89-93.

[22] 徐丽艳,刘瑶,韩文文,等. 生长抑素对内毒素致小鼠急性肺损伤中炎症反应的影响和机制[J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26 (5): 315-320.

[23] 杨舟,沈锋. 戊乙奎醚联合机械通气对盐酸吸入性急性呼吸窘迫综合征大鼠炎症反应的影响[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2014, 21 (1): 50-54.

[24] Bhandari V, Choo-Wing R, Lee CG, et al. Hyperoxia causes angiopoietin 2-mediated acute lung injury and necrotic cell death [J]. *Nat Med*, 2006, 12 (11): 1286-1293.

[25] Siner JM, Bhandari V, Engle KM, et al. Elevated serum angiopoietin 2 levels are associated with increased mortality in sepsis [J]. *Shock*, 2009, 31 (4): 348-353.

[26] Agrawal A, Matthay MA, Kangelaris KN, et al. Plasma angiopoietin-2 predicts the onset of acute lung injury in critically ill patients [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187 (7): 736-742.

[27] Wada T, Jesmin S, Gando S, et al. The role of angiogenic factors and their soluble receptors in acute lung injury (ALI)/ acute respiratory distress syndrome (ARDS) associated with critical illness [J]. *J Inflamm (Lond)*, 2013, 10 (1): 6.

[28] David S, Mukherjee A, Ghosh CC, et al. Angiopoietin-2 may contribute to multiple organ dysfunction and death in sepsis [J]. *Crit Care Med*, 2012, 40 (11): 3034-3041.

[29] Terpstra ML, Aman J, van Nieuw Amerongen GP, et al. Plasma biomarkers for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. *Crit Care Med*, 2014, 42 (3): 691-700.

[30] Calfee CS, Gallagher D, Abbott J, et al. Plasma angiopoietin-2 in clinical acute lung injury: prognostic and pathogenetic significance [J]. *Crit Care Med*, 2012, 40 (6): 1731-1737.

(收稿日期: 2014-09-09)

(本文编辑:李银平)

• 科研新闻速递 •

瑞舒伐他汀并不能改善脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征患者的预后:

一项多中心随机对照双盲临床研究

在急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 时,肺部和其他器官的炎症反应可引起致命的器官衰竭。羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂 (他汀类药物) 可以调节炎症反应。以前的观察性研究显示他汀类药物能改善脓毒症患者的临床预后,因此近期有研究者进行了一项多中心随机对照双盲临床研究,推测瑞舒伐他汀治疗可改善脓毒症相关 ARDS 危重患者的临床预后。745 例脓毒症相关 ARDS 患者被随机分配到接受肠内瑞舒伐他汀或安慰剂治疗两组。主要评价指标为出院或研究开始后 60 d (如果患者仍然在卫生保健机构治疗) 的病死率。次要评价指标包括 28 d 内脱机天数 (患者存活和自主呼吸) 和 14 d 内无器官功能衰竭的天数。结果显示:与安慰剂组比较,瑞舒伐他汀组 60 d 病死率 (28.5% 比 24.9%, $P=0.21$) 和平均脱机天数 ($d: 15.1 \pm 10.8$ 比 11 ± 15.1 , $P=0.96$) 差异均无统计学意义,但无肝、肾功能衰竭的天数较少 ($d: 肝 10.8 \pm 5$ 比 11.8 ± 4.3 , $P=0.003$; 肾 10.1 ± 5.3 比 11 ± 4.7 , $P=0.01$)。由此,研究人员得出结论,瑞舒伐他汀治疗并不能改善脓毒症相关 ARDS 患者的临床预后,且有可能引起肝、肾功能损害。

喻文,罗红敏,编译自《N Engl J Med》, 2014, 370 (23): 2191-2200
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24835849>