

血管内皮 - 钙黏蛋白在脓毒症患者病情严重程度评估中的价值

连洁¹ 谈滕² 陈隆望¹ 赵光举¹ 洪广亮¹ 卢中秋¹

¹温州医科大学附属第一医院急诊科,温州市急危重病与救援医学重点实验室,浙江温州 325000; ²台州恩泽医疗中心感染科,浙江台州 317000

通信作者:卢中秋, Email: lzq640815@163.com

【摘要】 **目的** 探讨血管内皮 - 钙黏蛋白(VE-cad)在脓毒症患者病情严重程度中的评估价值。**方法** 采用前瞻性研究,选择2015年6月1日至2017年11月1日温州医科大学附属第一医院急诊病区收治的85例脓毒症患者,记录患者的性别、年龄、既往史、首发感染部位、受累器官数量、实验室指标、急性生理学与慢性健康状况评分Ⅱ(APACHE Ⅱ)、简化急性生理学评分Ⅱ(SAPS Ⅱ)、序贯器官衰竭评分(SOFA)、总住院时间、急诊重症监护病房(EICU)住院时间及入院28 d和住院期间生存情况,检测患者入院24 h内血浆VE-cad水平。根据患者病情进展分为脓毒症组和脓毒性休克组;根据患者是否伴有多器官功能障碍综合征(MODS)分为MODS组和非MODS组。分析并比较各组患者及不同28 d预后患者上述指标的差异。绘制受试者工作特征曲线(ROC曲线),评估VE-cad对脓毒症患者病情严重程度的评估价值。**结果** 共纳入85例患者,以呼吸道感染为主;其中38例为脓毒症,47例为脓毒性休克;39例发生MODS,46例未发生MODS;患者入院28 d内存活64例,死亡21例。与脓毒症组相比,脓毒性休克组患者受累器官数量多[个:3(2, 4)比1(0, 2)], APACHE Ⅱ评分[分:13(10, 21)比7(5, 12)], SAPS Ⅱ评分[分:35(31, 55)比7(5, 12)], SOFA评分[分:7.0(5.0, 10.0)比3.0(0, 5.0)], 血乳酸[Lac (mmol/L): 3.5(2.4, 6.2)比1.9(1.2, 2.2)], C-反应蛋白[CRP (mg/L): 90.0(58.1, 90.0)比50.5(38.0, 90.0)], VE-cad水平[mg/L: 1.427(1.141, 2.150)比1.195(0.901, 1.688)]均明显升高,而血小板计数[PLT ($\times 10^9/L$): 113.4 \pm 67.2比202.5 \pm 109.5]、血红蛋白(Hb)水平(g/L: 106.3 \pm 36.3比118.6 \pm 18.0)均明显降低(均 $P < 0.05$)。与非MODS组相比,MODS组患者APACHE Ⅱ评分[分:14(10, 22)比8(6, 13)], SAPS Ⅱ评分[分:36(32, 56)比29(24, 35)], SOFA评分[分:7.9 \pm 3.9比4.0 \pm 3.8]、住院病死率[53.8%(21/39)比0%(0/46)]、Lac [mmol/L: 3.1(2.3, 6.3)比2.1(1.4, 4.6)]和VE-cad水平[mg/L: 1.427(1.156, 1.937)比1.195(0.897, 1.776)]均明显升高, EICU住院时间明显延长[d: 6(3, 12)比3(0, 7)], 而PLT水平明显降低($\times 10^9/L$: 118.2 \pm 80.0比182.5 \pm 104.0, 均 $P < 0.05$)。与死亡组相比,存活组受累器官数量少[个:2(1, 3)比3(1, 5)], APACHE Ⅱ评分[分:9(6, 13)比21(13, 25)], SAPS Ⅱ评分[分:31(25, 36)比55(35, 63)], SOFA评分[分:4.7 \pm 3.7比8.9 \pm 4.5]均明显降低, EICU住院时间明显缩短[d: 4(1, 8)比8(3, 15), 均 $P < 0.05$]。ROC曲线分析显示, VE-cad、SOFA评分及二者联合评估脓毒症患者病情严重程度的ROC曲线下面积(AUC)分别为0.632 [95%可信区间(95%CI)为0.513~0.750]、0.830(95%CI为0.744~0.916)和0.856(95%CI为0.779~0.933);当VE-cad截断值为1.240 mg/L时,敏感度为68.1%,特异度为55.3%;VE-cad联合SOFA评分评估的敏感度为85.1%,特异度为73.7%。**结论** VE-cad对脓毒症患者病情严重程度有一定评估价值, VE-cad联合SOFA评分的评估价值优于VE-cad单项指标。

【关键词】 脓毒症; 脓毒性休克; 血管内皮 - 钙黏蛋白; 血管内皮损伤

基金项目:浙江省“十三五”中医药重点专科(2019-1);浙江省重点研发计划项目(2021C03072)

临床试验注册:中国临床试验注册中心, ChiCTR 2100052657

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210927-01408

Value of vascular endothelial-cadherin in evaluating the severity of patients with sepsis

Lian Jie¹, Tan Meng², Chen Longwang¹, Zhao Guangju¹, Hong Guangliang¹, Lu Zhongqiu¹

¹Department of Emergency, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou Key Laboratory of Emergency and Disaster Medicine, Wenzhou 325000, Zhejiang, China; ²Department of Infection, Taizhou Enze Medical Center, Taizhou 317000, Zhejiang, China

Corresponding author: Lu Zhongqiu, Email: lzq640815@163.com

【Abstract】 **Objective** To explore the value of vascular endothelial-cadherin (VE-cad) in evaluating the severity of sepsis. **Methods** A prospective study was conducted to select 85 patients with sepsis treated in the emergency ward of the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University from June 1, 2015 to November 1, 2017. The gender, age, medical history, first infection site, number of affected organs, laboratory indexes, acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II), simplified acute physiology score II (SAPS II), sequential organ failure assessment (SOFA) and the total length of stay, emergency intensive care unit (EICU) length of stay, 28-day at admission and survival during

hospitalization were measured, and the VE-cad level within 24 hours at admission was measured. The patients were divided into sepsis group and septic shock group according to the progress of the disease. The patients were divided into multiple organ dysfunction syndrome (MODS) group and non MODS group according to whether they were accompanied by MODS. The differences of the above indexes in patients with different disease progression, MODS and different prognosis were analyzed and compared. The receiver operator characteristic curve (ROC curve) was drawn to evaluate the value of VE-cad in evaluating the severity of sepsis. **Results** A total of 85 patients were included, mainly respiratory tract infection. Among them, 38 cases were sepsis and 47 cases were septic shock, 39 cases had MODS, 46 cases had no MODS, 64 cases survived and 21 cases died within 28 days after admission. Compared with sepsis group, the number of affected organs in septic shock group was greater [3 (2, 4) vs. 1 (0, 2)], APACHE II score [13 (10, 21) vs. 7 (5, 12)], SAPS II score [35 (31, 55) vs. 7 (5, 12)], SOFA score [7.0 (5.0, 10.0) vs. 3.0 (0, 5.0)], blood lactic acid [Lac (mmol/L): 3.5 (2.4, 6.2) vs. 1.9 (1.2, 2.2)], C-reactive protein [CRP (mg/L): 90.0 (58.1, 90.0) vs. 50.5 (38.0, 90.0)] and VE-cad levels [mg/L: 1.427 (1.141, 2.150) vs. 1.195 (0.901, 1.688)] were significantly increased, while platelet count [PLT ($\times 10^9/L$): 113.4 \pm 67.2 vs. 202.5 \pm 109.5] and hemoglobin (Hb) levels (g/L: 106.3 \pm 36.3 vs. 118.6 \pm 18.0) were significantly decreased (all $P < 0.05$). Compared with non MODS group, APACHE II score [14 (10, 22) vs. 8 (6, 13)], SAPS II score [36 (32, 56) vs. 29 (24, 35)], SOFA score (7.9 \pm 3.9 vs. 4.0 \pm 3.8), in-hospital mortality [53.8% (21/39) vs. 0% (0/46)], Lac [mmol/L: 3.1 (2.3, 6.3) vs. 2.1 (1.4, 4.6)] and VE-cad levels [mg/L: 1.427 (1.156, 1.937) vs. 1.195 (0.897, 1.776)] in MODS group were significantly higher, the length of stay in EICU was significantly longer [days: 6 (3, 12) vs. 3 (0, 7)], and the PLT level was significantly lower ($\times 10^9/L$: 118.2 \pm 80.0 vs. 182.5 \pm 104.0, all $P < 0.05$). Compared with the death group, the number of affected organs in the survival group was fewer [2 (1, 3) vs. 3 (1, 5)], APACHE II score [9 (6, 13) vs. 21 (13, 25)], SAPS II score [31 (25, 36) vs. 55 (35, 63)] and SOFA score (4.7 \pm 3.7 vs. 8.9 \pm 4.5) were significantly reduced, and the length of stay in EICU [days: 4 (1, 8) vs. 8 (3, 15)] was significantly shorter (all $P < 0.05$). ROC curve analysis showed that area under the ROC curve (AUC) of VE-cad, SOFA score and VE-cad combined with SOFA score in evaluating the severity of sepsis were 0.632 [95% confidence interval (95%CI) was 0.513–0.750], 0.830 (95%CI was 0.744–0.916) and 0.856 (95%CI was 0.779–0.933), respectively. When the cut-off value of VE-cad was 1.240 mg/L, the sensitivity was 68.1% and the specificity was 55.3%, the sensitivity of VE-cad combined with SOFA score was 85.1%, the specificity was 73.7%. **Conclusion** VE-cad has a certain evaluation value for the severity of sepsis, and the evaluation value of VE-cad combined with SOFA score is better than that of VE-cad single index.

【Key words】 Sepsis; Septic shock; Vascular endothelial-cadherin; Vascular endothelial injury

Fund program: Key Specialty of Traditional Chinese Medicine of Zhejiang Province in the 13th Five-Year Plan Period (2019-1); Key R&D Program Projects of Zhejiang Province (2021C03072)

Trial Registration: Chinese Clinical Trial Registry, ChiCTR 2100052657

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210927-01408

脓毒症是临床常见病,病情危重,具有发病急、病情进展快、病死率高等特点。据统计,2017年全球共有近4890万例脓毒症病例,其中脓毒症相关死亡病例估计为1100万例,占该年死亡人数的19.7%^[1]。近年来,虽然包括容量复苏、早期经验性抗感染治疗、应用血管活性药物在内的标准化治疗措施在不断进步,但脓毒症患者的救治情况仍未得到明显改善,已经成为临床治疗危重病患者所面临的突出难题。既往有研究表明,脓毒症时炎症和氧化应激导致血管内皮细胞损伤、毛细血管渗漏,从而引起循环血容量下降、组织水肿和器官损伤,发生危及生命的器官衰竭^[2-6]。血管内皮-钙黏蛋白(vascular endothelial-cadherin, VE-cad)是内皮黏附连接的主要细胞间黏附分子。质膜上VE-cad的含量可以直接调节黏附连接的强度,从而影响内皮屏障功能和血管通透性。质膜上VE-cad表达的显著下调与脓毒症诱导的内皮细胞高渗透性一致。因此,VE-cad可能是早期反映内皮细胞损伤程度的重要指标^[7-10]。但VE-cad评估脓症患者病情严重程度的研究尚不多见,因此,研究VE-cad表达水平对

脓症患者病情严重程度的评估价值十分必要。

1 资料与方法

1.1 研究对象:采用前瞻性研究方法,选择2015年6月1日至2017年11月1日温州医科大学附属第一医院急诊病区收治的脓毒症确诊患者85例。

1.1.1 诊断标准:脓毒症及脓毒性休克的诊断依据2016年发布的《第三版脓毒症与脓毒性休克定义的国际共识》中脓毒症和脓毒性休克的诊断标准。

1.1.2 排除标准:①合并肿瘤、血液系统疾病等对VE-cad水平有影响疾病的患者;②病史不详细,重要临床资料不能提供者;③不同意加入本研究的患者;④未成年人。

1.1.3 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,经过温州医科大学附属第一医院临床研究伦理委员会审批(审批号:2021-R111),并通过中国临床试验注册中心注册(注册号:ChiCTR 2100052657),所有治疗和检测均获得患者或家属知情同意,签署知情同意书。

1.2 观察指标:①基本情况:性别、年龄、既往史、首发感染部位、受累器官数量等;②实验室指标:白细胞计数(white blood cell count, WBC)、中性粒

细胞比例(neutrophils ratio, NEU%)、血小板计数(platelet count, PLT)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、血乳酸(lactic acid, Lac)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)等入院 24 h 内的最差值;③ 疾病严重程度评分:急性生理学与慢性健康状况评分 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)、简化急性生理学评分 II (simplified acute physiology score II, SAPS II)、序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA);④ 预后相关指标:总住院时间、急诊重症监护病房(emergency intensive care unit, EICU)住院时间、入院 28 d 预后和住院病死率。

1.3 研究分组:① 根据患者病情进展分为脓毒症组和脓毒性休克组;② 根据患者是否伴有多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)分为 MODS 组和非 MODS 组;③ 根据患者入院 28 d 预后分为存活组和死亡组。

1.4 VE-cad 检测:取患者入院后 24 h 内静脉血于乙二胺四乙酸(ethylenediamine tetracetic acid, EDTA)抗凝,离心取血浆于 -80 °C 存放。采用酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒检测 VE-cad 水平。

1.5 统计学处理:采用 SPSS 21.0 统计软件对数

据进行分析。计量资料呈正态分布且方差齐者以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本 *t* 检验;呈非正态分布且方差不齐者以中位数(四分位数) [$M(Q_L, Q_U)$]表示,采用非参数检验。计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验。绘制受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC 曲线),并计算 ROC 曲线下面积(area under the ROC curve, AUC),评估各指标的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料:共纳入 85 例患者,其中男性 60 例,女性 25 例;平均年龄(57.7 ± 16.5)岁;呼吸道感染 20 例,泌尿道感染 9 例,消化道感染 14 例,中枢神经系统感染 9 例,皮肤及软组织感染 16 例,其他部位感染(包括感染部位不明)15 例;23 例有吸烟史,17 例有饮酒史;38 例为脓毒症,47 例为脓毒性休克;39 例发生 MODS,46 例未发生 MODS;入院 28 d 内存活 64 例,死亡 21 例。

2.2 脓毒性休克组与脓毒症组的临床资料比较(表 1):与脓毒症组相比,脓毒性休克组患者受累器官数量增多,APACHE II 评分、SAPS II 评分、SOFA 评分及 CRP、Lac、VE-cad 水平均明显升高,而 Hb 和 PLT 水平均明显降低(均 $P < 0.05$)。

表 1 不同病情进展两组脓毒症患者的临床资料比较

组别	例数 (例)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	男性 [例(%)]	吸烟史 [例(%)]	饮酒史 [例(%)]	高血压 [例(%)]	糖尿病 [例(%)]	WBC ($\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$)	NEU% [$\times 10^9/L, M(Q_L, Q_U)$]
总体	85	57.7 ± 16.5	60 (70.6)	23 (27.1)	17 (20.0)	18 (21.2)	28 (32.9)	15.2 ± 7.7	74.1 (14.4, 88.3)
脓毒性休克组	47	58.1 ± 15.0	35 (74.5)	13 (27.7)	12 (25.5)	11 (23.4)	13 (27.7)	16.5 ± 7.8	77.7 (13.1, 92.0)
脓毒症组	38	57.2 ± 18.3	25 (65.8)	10 (26.3)	5 (13.2)	7 (18.4)	15 (39.5)	13.6 ± 7.4	71.7 (16.0, 84.4)
<i>t</i> / χ^2 Z 值		-0.24	0.76	0.02	2.01	1.33	0.31	-1.74	-0.48
<i>P</i> 值		0.812	0.474	1.000	0.183	0.606	0.353	0.085	0.630
组别	例数 (例)	Hb (g/L, $\bar{x} \pm s$)	PLT ($\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$)	CRP [mg/L, $M(Q_L, Q_U)$]	PCT [mg/L, $M(Q_L, Q_U)$]	Lac [mmol/L, $M(Q_L, Q_U)$]	VE-cad [mg/L, $M(Q_L, Q_U)$]	受累器官数 [个, $M(Q_L, Q_U)$]	
总体	85	111.7 ± 30.2	152.7 ± 98.4	90.0 (45.4, 90.0)	3.8 (0.9, 28.4)	3.0 (1.9, 5.6)	1.376 (1.033, 1.840)	2 (1, 3)	
脓毒性休克组	47	106.3 ± 36.3	113.4 ± 67.2	90.0 (58.1, 90.0)	6.5 (1.7, 38.5)	3.5 (2.4, 6.2)	1.427 (1.141, 2.150)	3 (2, 4)	
脓毒症组	38	118.6 ± 18.0	202.5 ± 109.5	50.5 (38.0, 90.0)	3.8 (0.3, 18.9)	1.9 (1.2, 2.2)	1.195 (0.901, 1.688)	1 (0, 2)	
<i>t</i> / <i>Z</i> 值		2.03	4.59	-2.09	-1.66	-2.83	-2.08	-4.51	
<i>P</i> 值		0.046	0.000	0.036	0.096	0.005	0.038	0.000	
组别	例数 (例)	SOFA 评分 [分, $M(Q_L, Q_U)$]	APACHE II 评分 [分, $M(Q_L, Q_U)$]	SAPS II 评分 [分, $M(Q_L, Q_U)$]	总住院时间 [d, $M(Q_L, Q_U)$]	EICU 住院时间 [d, $M(Q_L, Q_U)$]	住院病死率 [% (例)]		
总体	85	5.0 (3.0, 8.5)	11 (7, 18)	33 (27, 41)	11 (7, 18)	4 (2, 9)	24.7 (21)		
脓毒性休克组	47	7.0 (5.0, 10.0)	13 (10, 21)	35 (31, 55)	10 (6, 18)	5 (2, 9)	31.9 (15)		
脓毒症组	38	3.0 (0, 5.0)	7 (5, 12)	7 (5, 12)	13 (8, 21)	3 (0, 13)	15.8 (6)		
<i>Z</i> / χ^2 值		-5.24	-4.06	-3.85	-1.30	-1.78	2.94		
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.193	0.075	0.129		

注:WBC 为白细胞计数, NEU% 为中性粒细胞比例, Hb 为血红蛋白, PLT 为血小板计数, CRP 为 C-反应蛋白, PCT 为降钙素原, Lac 为血乳酸, VE-cad 为血管内皮-钙黏蛋白, SOFA 为序贯器官衰竭评分, APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分 II, SAPS II 为简化急性生理学评分 II, EICU 为急诊重症监护病房

2.3 MODS组与非MODS组的临床资料比较(表2): 与非MODS组相比,MODS组患者APACHE II评分、SAPS II评分、SOFA评分、住院病死率及Lac、VE-cad水平均明显升高,PLT水平明显降低,EICU住院时间明显延长(均 $P < 0.05$)。

2.4 存活组与死亡组的临床资料比较(表3): 与死亡组相比,存活组患者APACHE II评分、SOFA评分、SAPS II评分均明显降低,受累器官数量明显减少,EICU住院时间明显缩短,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

表2 有无MODS两组脓毒症患者的临床资料比较

组别	例数 (例)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	男性 [例(%)]	吸烟史 [例(%)]	饮酒史 [例(%)]	高血压 [例(%)]	糖尿病 [例(%)]	WBC ($\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$)	NEU% [$\times 10^9/L, M(Q_L, Q_U)$]
总体	85	57.7 ± 16.5	60 (70.6)	23 (27.1)	17 (20.0)	18 (21.2)	28 (32.9)	15.2 ± 7.7	74.1 (14.4, 88.3)
MODS组	39	57.5 ± 16.0	31 (79.5)	10 (25.6)	8 (20.5)	10 (25.6)	15 (38.5)	16.9 ± 8.0	81.1 (13.2, 92.0)
非MODS组	46	57.8 ± 17.0	29 (63.0)	13 (28.3)	9 (19.6)	8 (17.4)	13 (28.3)	13.7 ± 7.2	71.7 (16.2, 85.6)
$t/\chi^2/Z$ 值		0.09	2.75	0.07	0.01	0.99	0.86	-1.95	-0.60
P值		0.925	0.151	0.812	1.000	0.360	0.429	0.055	0.548
组别	例数 (例)	Hb (g/L, $\bar{x} \pm s$)	PLT ($\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$)	CRP [mg/L, $M(Q_L, Q_U)$]	PCT [mg/L, $M(Q_L, Q_U)$]	Lac [mmol/L, $M(Q_L, Q_U)$]	VE-cad [mg/L, $M(Q_L, Q_U)$]		
总体	85	111.7 ± 30.2	152.7 ± 98.4	90.0 (45.4, 90.0)	3.8 (0.9, 28.4)	3.0 (1.9, 5.6)	1.376 (1.033, 1.840)		
MODS组	39	107.0 ± 39.0	118.2 ± 80.0	90.0 (50.0, 90.0)	3.2 (1.8, 24.7)	3.1 (2.3, 6.3)	1.427 (1.156, 1.937)		
非MODS组	46	115.8 ± 19.2	182.5 ± 104.0	67.4 (42.3, 90.0)	3.9 (0.8, 33.1)	2.1 (1.4, 4.6)	1.195 (0.897, 1.776)		
t/Z 值		1.27	3.20	-0.61	-0.24	-2.02	-2.20		
P值		0.209	0.002	0.543	0.811	0.043	0.028		
组别	例数 (例)	SOFA评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	APACHE II评分 [分, $M(Q_L, Q_U)$]	SAPS II评分 [分, $M(Q_L, Q_U)$]	总住院时间 [d, $M(Q_L, Q_U)$]	EICU住院时间 [d, $M(Q_L, Q_U)$]	住院病死率 [% (例)]		
总体	85	5.8 ± 4.3	11 (7, 18)	33 (27, 41)	11 (7, 18)	4 (2, 9)	24.7 (21)		
MODS组	39	7.9 ± 3.9	14 (10, 22)	36 (32, 56)	10 (7, 16)	6 (3, 12)	53.8 (21)		
非MODS组	46	4.0 ± 3.8	8 (6, 13)	29 (24, 35)	14 (7, 20)	3 (0, 7)	0 (0)		
$t/Z/\chi^2$ 值		-4.76	-4.07	-3.84	-1.55	-2.46	32.90		
P值		0.000	0.000	0.000	0.122	0.014	0.000		

注:MODS为多器官功能障碍综合征,WBC为白细胞计数,NEU%为中性粒细胞比例,Hb为血红蛋白,PLT为血小板计数,CRP为C-反应蛋白,PCT为降钙素原,Lac为血乳酸,VE-cad为血管内皮-钙黏蛋白,SOFA为序贯器官衰竭评分,APACHE II为急性生理学与慢性健康状况评分II,SAPS II为简化急性生理学评分II,EICU为急诊重症监护病房

表3 不同预后两组脓毒症患者的临床资料比较

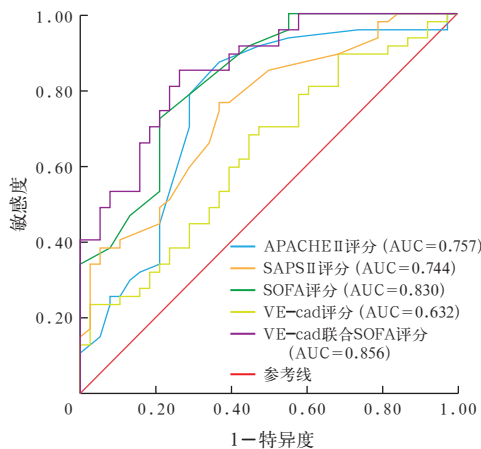
组别	例数 (例)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	男性 [例(%)]	吸烟史 [例(%)]	饮酒史 [例(%)]	高血压 [例(%)]	糖尿病 [例(%)]	WBC ($\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$)	NEU% [$\times 10^9/L, M(Q_L, Q_U)$]
总体	85	57.7 ± 16.5	60 (70.6)	23 (27.1)	17 (20.0)	18 (21.2)	28 (32.9)	15.2 ± 7.7	74.1 (14.4, 88.3)
存活组	64	57.2 ± 16.2	42 (65.6)	18 (28.1)	12 (18.8)	14 (21.9)	18 (28.1)	14.7 ± 7.9	74.9 (15.9, 87.4)
死亡组	21	59.1 ± 17.6	18 (85.7)	5 (23.8)	5 (23.8)	4 (19.0)	10 (47.6)	16.9 ± 7.1	20.4 (13.2, 90.3)
$t/\chi^2/Z$ 值		-0.47	3.07	0.15	0.25	2.72	0.08	-1.15	-0.26
P值		0.639	0.101	0.784	0.754	1.000	0.115	0.253	0.796
组别	例数 (例)	Hb (g/L, $\bar{x} \pm s$)	PLT ($\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$)	CRP [mg/L, $M(Q_L, Q_U)$]	PCT [mg/L, $M(Q_L, Q_U)$]	Lac [mmol/L, $M(Q_L, Q_U)$]	VE-cad [mg/L, $M(Q_L, Q_U)$]	受累器官数 [个, $M(Q_L, Q_U)$]	
总体	85	111.7 ± 30.2	152.7 ± 98.4	90.0 (45.4, 90.0)	3.8 (0.9, 28.4)	3.0 (1.9, 5.6)	1.376 (1.033, 1.840)	2 (1, 3)	
存活组	64	113.8 ± 23.1	156.7 ± 105.0	90.0 (48.6, 90.0)	5.5 (1.2, 5.0)	2.9 (1.5, 5.0)	1.368 (1.018, 1.809)	2 (1, 3)	
死亡组	21	105.5 ± 45.6	140.6 ± 76.2	89.2 (34.4, 90.0)	2.2 (0.5, 9.0)	3.0 (2.2, 8.9)	1.402 (1.068, 2.039)	3 (1, 5)	
t/Z 值		-0.80	-0.64	-1.03	-1.72	-1.30	-0.50	-2.87	
P值		0.434	0.521	0.304	0.085	0.192	0.618	0.004	
组别	例数 (例)	SOFA评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	APACHE II评分 [分, $M(Q_L, Q_U)$]	SAPS II评分 [分, $M(Q_L, Q_U)$]	总住院时间 [d, $M(Q_L, Q_U)$]	EICU住院时间 [d, $M(Q_L, Q_U)$]	住院病死率 [% (例)]		
总体	85	5.8 ± 4.3	11 (7, 18)	33 (27, 41)	11 (7, 18)	4 (2, 9)	24.7 (21)		
存活组	64	4.7 ± 3.7	9 (6, 13)	31 (25, 36)	13 (9, 20)	4 (1, 8)	31.9 (15)		
死亡组	21	8.9 ± 4.5	21 (13, 25)	55 (35, 63)	9 (4, 15)	8 (3, 15)	15.8 (6)		
$t/Z/\chi^2$ 值		-3.80	-4.96	-4.45	-2.34	-2.27	2.94		
P值		0.000	0.000	0.000	0.019	0.023	0.129		

注:WBC为白细胞计数,NEU%为中性粒细胞比例,Hb为血红蛋白,PLT为血小板计数,CRP为C-反应蛋白,PCT为降钙素原,Lac为血乳酸,VE-cad为血管内皮-钙黏蛋白,SOFA为序贯器官衰竭评分,APACHE II为急性生理学与慢性健康状况评分II,SAPS II为简化急性生理学评分II,EICU为急诊重症监护病房

2.5 ROC 曲线分析(表 4; 图 1): VE-cad 对脓毒症患者病情严重程度有一定评估价值,但差于 SOFA 评分单独评估($Z=2.723, P=0.0065$); VE-cad 联合 SOFA 评分的评估价值明显优于 VE-cad 单独评估($Z=3.800, P=0.0001$),与 SOFA 评分单独评估比较差异无统计学意义($Z=1.161, P=0.2455$)。

指标	AUC	P 值	95%CI	截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)
APACHE II 评分	0.757	<0.010	0.647~0.866	8	87.2	63.2
SAPS II 评分	0.744	<0.010	0.640~0.848	30	76.6	63.2
SOFA 评分	0.830	<0.010	0.744~0.916	5	72.3	78.9
VE-cad	0.632	0.038	0.513~0.750	1.240	68.1	55.3
VE-cad 联合 SOFA 评分	0.856	<0.010	0.779~0.933	0.489	85.1	73.7

注: VE-cad 为血管内皮 - 钙黏蛋白, SOFA 为序贯器官衰竭评分, APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分 II, SAPS II 为简化急性生理学评分 II, AUC 为受试者工作特征曲线下面积, 95%CI 为 95% 可信区间



注: VE-cad 为血管内皮 - 钙黏蛋白, APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分 II, SOFA 为序贯器官衰竭评分, SAPS II 为简化急性生理学评分 II, ROC 曲线为受试者工作特征曲线, AUC 为 ROC 曲线下面积

图 1 VE-cad、APACHE II 评分、SOFA 评分、SAPS II 评分及 VE-cad 联合 SOFA 评分评估脓毒症患者病情严重程度的 ROC 曲线

3 讨论

脓毒症进一步发展可致脓毒性休克及 MODS, 是危重病患者死亡的主要原因。脓毒症时内皮细胞功能紊乱, 内皮细胞、白细胞与血小板之间相互作用、凝血系统激活、炎症反应、血液流动性和黏滞性改变等共同导致微循环系统障碍, 组织灌注不足、细胞缺氧, 进一步导致 MODS^[11-14]。VE-cad 是内皮细胞黏附连接的主要跨膜蛋白, 由 1 个胞内区尾部、1 个跨膜结构域、5 个胞外结构域组成, 仅在内皮

细胞内表达, 使内皮细胞具有稳定黏附功能^[15-16]。

本研究显示, 疾病严重程度评分、受累器官数量及 Lac、CRP、PLT、Hb 水平在脓毒性休克组与脓毒症组中有明显差异, 与前期研究结果一致^[17-21]。脓毒性休克组血浆 VE-cad 水平也明显升高, 提示脓毒性休克患者内皮损伤程度更为严重。本研究根据患者有无 MODS 进一步分为 MODS 组和非 MODS 组, 结果显示, 两组间 APACHE II 评分、SAPS II 评分、SOFA 评分、EICU 住院时间、住院病死率及 Lac、PLT、VE-cad 水平比较差异均有统计学意义, MODS 组血浆 VE-cad 水平明显升高, 提示高水平 VE-cad 与脓症患者 MODS 的发生密切相关。为进一步探讨 VE-cad 水平的评估价值, 本研究绘制相关 ROC 曲线, 结果显示, VE-cad 对脓症患者病情严重程度有一定的评估价值, VE-cad 联合 SOFA 评分的评估价值明显优于 VE-cad 单独评估, 但与 SOFA 评分单独评估比较差异无统计学意义。

本研究对患者预后进行分析, 结果显示, 死亡组和存活组血浆 VE-cad 水平比较差异无统计学意义, 有待进一步扩大样本量分析。在病理状态下 VE-cad 复合体崩解后产生可溶性 VE-cad, 有研究显示, 可溶性 VE-cad 是血管内皮细胞损伤的重要标志物之一, 可溶性 VE-cad 的形成或许对脓毒症内皮细胞屏障功能障碍具有早期预测价值^[10]。Zhang 等^[22]研究表明, 与健康对照组及无严重脓症患者相比, 严重脓毒症患者的可溶性 VE-cad 水平显著升高。可溶性 VE-cad 水平与疾病严重程度评分之间存在显著线性相关性。与存活患者相比, 死亡患者的可溶性 VE-cad 水平显著升高, 内皮细胞在严重脓毒症患者的不良预后中起重要作用。Flemming 等^[8]发现, 重组 VE-cad 剂量依赖性地导致人真皮微血管内皮细胞单层中内皮屏障功能的丧失。在患有脓毒性休克并伴有毛细血管渗漏临床症状的患者中, 血清 VE-cad 水平显著增加。金属蛋白酶 ADAM10 介导的脱落是可溶性 VE-cad 释放的潜在机制。上述两项研究均提示, VE-cad 水平对脓症患者病情严重程度有评估价值, 与本文研究结果一致。而本研究中存活组和死亡组的 VE-cad 水平比较差异无统计学意义, 可能原因是样本量较少, 造成结果存在偏倚, 需进一步扩大样本量。

综上, 受累器官数量、APACHE II 评分、SAPS II 评分、SOFA 评分及 Lac、CRP、Hb、PLT、VE-cad 水平对早期评估脓症患者病情严重程度有一定价值。

VE-cad 水平与脓毒性休克及 MODS 发生发展有关, VE-cad 联合 SOFA 评分比 VE-cad 单独评估脓毒症患者病情严重程度更有价值,但与 SOFA 评分的评估价值无明显差异。本研究存在以下不足:① 该研究是单中心研究,样本量不够,需进一步扩大样本量并进行多中心前瞻性研究;② 未动态观察血浆 VE-cad 水平,不能深入了解其与疾病发生发展的关系;③ 仅初步检测脓症患者 VE-cad 水平并分析其与病情严重程度关系,因病例数较少,未分析其对预后的评估价值。总之,VE-cad 与内皮屏障功能破坏相关,可用于评估脓症患者病情和预后,具体机制和应用价值需开展基础和临床实验深入研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10219): 200–211. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
- [2] ADQI XIV Workgroup. The endothelium in sepsis [J]. *Shock*, 2016, 45 (3): 259–270. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000473.
- [3] 季兵, 朱建良, 马丽梅, 等. 早期集束化治疗对脓毒症及脓毒性休克患者预后的影响 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2019, 28 (2): 170–174. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2019.02.008.
- [4] Ait-Oufella H, Maury E, Lehoux S, et al. The endothelium: physiological functions and role in microcirculatory failure during severe sepsis [J]. *Intensive Care Med*, 2010, 36 (8): 1286–1298. DOI: 10.1007/s00134-010-1893-6.
- [5] 郑来赞, 陈隆望, 胡系意, 等. 姜黄素上调线粒体融合蛋白 2 减轻脓毒症小鼠急性肺损伤 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2020, 29 (1): 58–64. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2020.01.009.
- [6] Zhao GJ, Li D, Zhao Q, et al. Prognostic value of plasma tight-junction proteins for sepsis in emergency department: an observational study. *Shock* [J]. 2016, 45 (3): 326–332. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000524.
- [7] Damarla M, Parniani AR, Johnston L, et al. Mitogen-activated protein kinase-activated protein kinase 2 mediates apoptosis during lung vascular permeability by regulating movement of cleaved caspase 3 [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2014, 50 (5): 932–941. DOI: 10.1165/rcmb.2013-0361OC.
- [8] Flemming S, Burkard N, Renschler M, et al. Soluble VE-cadherin is involved in endothelial barrier breakdown in systemic inflammation and sepsis [J]. *Cardiovasc Res*, 2015, 107 (1): 32–44. DOI: 10.1093/cvr/cvv144.
- [9] Yan ZB, Wang ZG, Segev N, et al. Rab11a mediates vascular endothelial-cadherin recycling and controls endothelial barrier function [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36 (2): 339–349. DOI: 10.1161/ATVBAHA.115.306549.
- [10] Blaise S, Polena H, Vilgrain I. Soluble vascular endothelial-cadherin and auto-antibodies to human vascular endothelial-cadherin in human diseases: two new biomarkers of endothelial dysfunction [J]. *Vasc Med*, 2015, 20 (6): 557–565. DOI: 10.1177/1358863X15591201.
- [11] Moerer O, Quintel M. Sepsis in adult patients: definitions, epidemiology and economic aspects [J]. *Internist (Berl)*, 2009, 50 (7): 788, 790–794, 796–798. DOI: 10.1007/s00108-008-2285-7.
- [12] 卢中秋, 倪菁晶. 脓毒症血管内皮细胞屏障损害研究进展 [J]. *医学研究杂志*, 2020, 49 (10): 4–6, 11. DOI: 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.10.002.
- [13] Kumar P, Shen Q, Pivetti CD, et al. Molecular mechanisms of endothelial hyperpermeability: implications in inflammation [J]. *Expert Rev Mol Med*, 2009, 11: e19. DOI: 10.1017/S1462399409001112.
- [14] Spicer A, Calfee CS. Fixing the leak: targeting the vascular endothelium in sepsis [J]. *Crit Care*, 2012, 16 (6): 177. DOI: 10.1186/cc11829.
- [15] Schulz B, Pruessmeyer J, Maretzky T, et al. ADAM10 regulates endothelial permeability and T-Cell transmigration by proteolysis of vascular endothelial cadherin [J]. *Circ Res*, 2008, 102 (10): 1192–1201. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.107.169805.
- [16] Ponnuchamy B, Khalil RA. Role of ADAMs in endothelial cell permeability: cadherin shedding and leukocyte rolling [J]. *Circ Res*, 2008, 102 (10): 1139–1142. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.108.177394.
- [17] 麦振华, 钟秀明, 张媛莉, 等. 血管生成素-1 对脓毒症小鼠肺血管内皮钙黏蛋白及屏障功能的影响 [J]. *实用医学杂志*, 2014, 30 (16): 2535–2537. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2014.16.004.
- [18] 杨志明, 黄瑞文, 廖镇宇. 降钙素原、超敏 C-反应蛋白、白细胞计数对新生儿脓毒症早期诊断的临床意义 [J]. *实用检验医师杂志*, 2020, 12 (4): 217–220. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2020.04.008.
- [19] 赵倩, 谢月群, 张涛, 等. 降钙素原对脓症患者病情及预后的临床价值 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2016, 25 (7): 937–943. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2016.07.019.
- [20] 闫圣涛, 练睿, 孙力超, 等. 降钙素原和危重症评分在腹腔感染脓毒症病原学诊断及预后评估中的价值 [J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33 (7): 792–797. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200909-00621.
- [21] 马光, 洪广亮, 赵光举, 等. 脓症患者血浆 B 型尿钠肽和肌钙蛋白 I 的变化及意义 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2014, 21 (2): 99–103. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2014.02.006.
- [22] Zhang RY, Liu YY, Li L, et al. Increased levels of soluble vascular endothelial cadherin are associated with poor outcome in severe sepsis [J]. *J Int Med Res*, 2010, 38 (4): 1497–1506. DOI: 10.1177/147323001003800433.

(收稿日期: 2021-09-27)

• 读者 • 作者 • 编者 •

《中华危重病急救医学》关于统计学方法的写作要求

尽可能详细描述,补充有关统计研究设计、资料的表达与描述、统计分析方法的选择、统计结果的解释和表达等要求。应写明所用统计分析方法的具体名称(如成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析等)和统计量的具体值(如 $t=3.45$),并尽可能给出具体的 P 值(如 $P=0.023$);当涉及总体参数时,在给出显著性检验结果的同时,还应给出 95% 可信区间。对于服从偏态分布的定量资料,应采用中位数(四分位数间距或四分位数)[$M(Q_R)$ 或 $M(Q_L, Q_U)$] 方式表达,不应采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$) 方式表达。对于定量或定性资料,应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的,选用合适的统计分析方法,前者不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析,后者不应盲目套用 χ^2 检验。要避免用直线回归方程描述有明显曲线变化趋势的资料。不宜用相关分析说明两种检测方法之间吻合程度的高低。对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系作出全面、合理的解释。使用相对数时,分母不宜小于 20;要注意区分百分率与百分比的不同。统计学符号按 GB/T 3358.1-2009《统计学词汇及符号第 1 部分:一般统计术语与用于概率的术语》的有关规定书写,一律用斜体。