

α -淀粉酶与呼吸机相关性肺炎患者炎症反应的交互作用及预后预测价值

刘烨星 彭延增 虎于丁 刘超

河北医科大学第二医院重症医学科, 石家庄 050000

通信作者: 刘超, Email: 524902444@qq.com

【摘要】目的 探讨 α -淀粉酶 (α -AMS) 与呼吸机相关性肺炎 (VAP) 患者炎症反应的交互作用及预后的预测价值。**方法** 采用前瞻性队列研究方法, 选择 2020 年 6 月至 2023 年 6 月于河北医科大学第二医院重症监护病房 (ICU) 收治的机械通气患者, 根据是否发生 VAP 将患者分为 VAP 组和非 VAP 组; 再根据急性生理学与慢性健康状况评分 II (APACHE II) 将 VAP 患者分为轻度组 (APACHE II 评分 < 10 分)、中度组 (APACHE II 评分 10 ~ 20 分)、重度组 (APACHE II 评分 > 20 分)。所有患者均维持 28 d 跟踪随访。另选择同期于本院进行健康体检的健康受试者作为健康对照组。收集所有受试者的性别、年龄、机械通气方式、机械通气时间、基础疾病、药物使用情况、实验室检查指标等基线资料。分析比较所有受试者血清 α -AMS 及白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C-反应蛋白 (CRP) 等炎症因子水平; 采用 Pearson 法分析血清 α -AMS 与炎症因子水平的相关性; 采用 Logistic 回归分析 VAP 患者预后不良的影响因素; 绘制受试者工作特征曲线 (ROC 曲线) 评价 α -AMS 对 VAP 患者预后不良的预测价值。**结果** 共纳入 100 例机械通气患者, 其中 VAP 组 60 例, 非 VAP 组 40 例。VAP 患者中, 轻度组 24 例, 中度组 20 例, 重度组 16 例; 28 d 存活 44 例, 28 d 死亡 16 例。此外, 纳入本院同期健康体检者 100 例作为健康对照组。VAP 组患者血清 α -AMS、IL-6、TNF- α 、CRP 水平均明显高于非 VAP 组和健康对照组, 而非 VAP 组患者血清 α -AMS、IL-6、TNF- α 、CRP 水平均明显高于健康对照组; 不同病情严重程度各组 VAP 患者血清 α -AMS、IL-6、TNF- α 、CRP 水平及 APACHE II 评分比较差异均有统计学意义, 其中重度组上述指标水平明显高于中度组和轻度组, 中度 VAP 组上述指标水平明显高于轻度组。Pearson 相关性分析表明, VAP 患者血清 α -AMS 与 IL-6、TNF- α 、CRP、APACHE II 评分均呈明显正相关 (r 值分别为 0.404、0.392、0.493、0.493, 均 $P < 0.01$)。单因素分析显示, 年龄、机械通气方式、糖尿病、通气时间、通气体位、预防性使用抗菌药物及血清 α -AMS、IL-6、TNF- α 、CRP、APACHE II 评分与 VAP 患者预后存在一定相关性 (均 $P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示, 年龄 [优势比 (OR) = 1.340, 95% 可信区间 (95%CI) 为 1.119 ~ 1.605]、气管切开 (OR = 3.050, 95%CI 为 1.016 ~ 9.157)、糖尿病 (OR = 1.379, 95%CI 为 1.102 ~ 1.724)、通气时间 ≥ 7 d (OR = 2.557, 95%CI 为 1.163 ~ 5.623) 及血清 α -AMS (OR = 1.428, 95%CI 为 1.098 ~ 1.856)、IL-6 (OR = 1.543, 95%CI 为 1.005 ~ 2.371)、TNF- α (OR = 2.228, 95%CI 为 1.107 ~ 4.485)、CRP (OR = 1.252, 95%CI 为 1.131 ~ 1.387)、APACHE II 评分 (OR = 1.422, 95%CI 为 1.033 ~ 1.957) 是 VAP 患者 28 d 预后的独立影响因素 (均 $P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示, 血清 α -AMS、IL-6、TNF- α 、CRP 对 VAP 患者预后均有一定预测效能, 其中 α -AMS 最佳截断值对应的敏感度为 81.3%、特异度为 75.0%, ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.791, 明显高于炎症因子 IL-6、TNF- α 、CRP ($P < 0.05$); 联合参数诊断效能均明显优于对应单独参数 ($P < 0.05$), 其中联合参数的诊断效能最高, 在最佳临界点对应的 AUC 为 0.868 (95%CI 为 0.798 ~ 0.938), 敏感度为 87.5%, 特异度为 79.5%。**结论** 机械通气患者发生 VAP 感染可导致外周血 α -AMS 及炎症因子水平升高, α -AMS 与重症 VAP 患者炎症因子水平存在一定交互作用, 与患者病情严重程度和预后密切相关, 对患者预后预测具有重要意义。

【关键词】 α -淀粉酶; 呼吸机相关性肺炎; 炎症反应; 预后

基金项目: 河北省医学科学研究项目 (20241515)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20240409-00321

Interaction of α -amylase and inflammatory response in patients with ventilator-associated pneumonia and their prognostic value

Liu Yexing, Peng Yanzeng, Hu Yuding, Liu Chao

Department of Critical Care Medicine, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei, China

Corresponding author: Liu Chao, Email: 524902444@qq.com

【Abstract】Objective To investigate the interaction between α -amylase (α -AMS) and inflammatory response in patients with ventilator-associated pneumonia (VAP) and their predictive value for prognosis. **Methods** A prospective cohort study was conducted. Patients with mechanical ventilation who were treated in the intensive care unit (ICU) of the Second Hospital of Hebei Medical University from June 2020 to June 2023 were enrolled, and the patients were divided into VAP group and non-VAP group according to whether VAP occurred. VAP patients were stratified

into mild [acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) < 10 scores], moderate (APACHE II were 10–20 scores), and severe (APACHE II > 20 scores) groups based on the APACHE II. All patients were followed up for 28 days. In addition, healthy subjects who underwent health examination in our hospital at the same time were selected as the healthy control group. Baseline data including gender, age, mechanical ventilation mode, mechanical ventilation time, underlying diseases, drug use, and laboratory test indicators were collected. The serum levels of α -AMS, interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), C-reactive protein (CRP) and other inflammatory factors were analyzed and compared. Pearson correlation analysis was performed to analyze the correlation between serum α -AMS and inflammatory factors. Logistic regression was used to analyze the influencing factors of poor prognosis in patients with VAP. The receiver operator characteristic curve (ROC curve) was plotted to evaluate the predictive value of α -AMS on the poor prognosis of patients with VAP. **Results** A total of 100 mechanically ventilated patients were enrolled, including 60 cases in the VAP group and 40 cases in the non-VAP group. Among the patients with VAP, there were 24 cases in the mild group, 20 cases in the moderate group, and 16 cases in the severe group. A total of 44 patients survived at 28 days, while 16 died. Additionally, 100 healthy individuals were included as the healthy control group. Serum levels of α -AMS, IL-6, TNF- α and CRP in the VAP group were significantly higher than those in the non-VAP group and the healthy control group, while the levels of α -AMS, IL-6, TNF- α and CRP in the non-VAP group were significantly higher than those in the healthy control group. There were statistically significant differences in serum α -AMS, IL-6, TNF- α , CRP levels and APACHE II scores among VAP patients with different disease severities, and the levels of the above indicators in the severe group were significantly higher than those in the moderate group and mild group, and the levels of the above indicators in the moderate VAP group were significantly higher than those in the mild group. Pearson correlation analysis showed that serum α -AMS was positively correlated with IL-6, TNF- α , CRP, and APACHE II scores (r values were 0.404, 0.392 and 0.493, 0.493, all $P < 0.01$). Univariate analysis showed that age, mechanical ventilation, diabetes mellitus, ventilation time, ventilation position, prophylactic use of antimicrobial drugs, and serum α -AMS, IL-6, TNF- α , CRP, and APACHE II scores were correlated with the prognosis of VAP patients (all $P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis identified age [odds ratio (OR) = 1.340, 95% confidence interval (95%CI) was 1.119–1.605], tracheostomy (OR = 3.050, 95%CI was 1.016–9.157), diabetes mellitus (OR = 1.379, 95%CI was 1.102–1.724), and ventilation time ≥ 7 days (OR = 2.557, 95%CI was 1.163–5.623) and serum α -AMS (OR = 1.428, 95%CI was 1.098–1.856), IL-6 (OR = 1.543, 95%CI was 1.005–2.371), TNF- α (OR = 2.228, 95%CI was 1.107–4.485), CRP (OR = 1.252, 95%CI was 1.131–1.387), APACHE II scores (OR = 1.422, 95%CI was 1.033–1.957) were independent influencing factors for the 28-day prognosis of patients with VAP (all $P < 0.05$). ROC curve analysis demonstrated that serum α -AMS, IL-6, TNF- α and CRP exhibited significant predictive performance on the prognosis of patients with VAP. The best cut-off value for α -AMS had a sensitivity of 81.3%, specificity of 75.0%, and an area under the ROC curve (AUC) of 0.791, which was significantly higher than those of inflammatory markers IL-6, TNF- α , and CRP ($P < 0.05$). The combined parameter diagnostic performance was significantly better than those of individual parameters ($P < 0.05$), with the highest diagnostic performance when combined, corresponding to an AUC of 0.868 (95%CI was 0.798–0.938), sensitivity of 87.5%, and specificity of 79.5%. **Conclusions** VAP in mechanically ventilated patients can lead to an increase in the levels of peripheral blood α -AMS and inflammatory factors, and there is an interaction between α -AMS and inflammatory markers in severe VAP patients. These markers are closely related to the severity of the disease and prognosis and have significant implications for predicting patient outcomes.

[Key words] α -Amylase; Ventilator-associated pneumonia; Inflammatory response; Prognosis

Fund program: Medical Science Research Project of Hebei Province (20241515)

DOI: 10.3760/ema.j.cn121430-20240409-00321

呼吸机相关性肺炎(ventilator-associated pneumonia, VAP)是重症监护病房(intensive care unit, ICU)患者常见的严重并发症之一,其发生率高、病情严重^[1]。根据全球各地的流行病学研究数据, VAP的发病率约为10%~30%,严重影响了患者的预后和生存质量^[2]。尽管目前已有许多预防和治疗VAP方面的研究,但其发病机制仍然复杂,尚未完全明确。近年来,越来越多的研究表明,炎症反应在VAP的发生发展中扮演着重要角色, α -淀粉酶(α -amylase, α -AMS)是一种重要的消化酶,其在炎症反应中可能通过调节炎症介质释放、细胞信号转导等途径影响炎症反应的程度和性质^[3-4]。另一方面,炎症反应可以促使机体释放炎症介质,如细胞因子、趋化

因子等,这些炎症介质可能影响 α -AMS的活性或表达。 α -AMS与VAP之间可能存在一定的相关性,并且可能通过调节炎症、免疫、肺部屏障和微生物菌群等多种途径参与VAP的发生发展^[5]。深入研究 α -AMS与VAP之间的关系及其机制有助于揭示VAP的发病机制,为其预防和治疗提供新的思路及靶点。然而,目前关于 α -AMS与VAP患者炎症反应及预后转归的关系尚未完全明确。因此,本研究旨在探讨 α -AMS与VAP患者炎症反应的交互作用,并评估其对患者转归的影响。通过深入研究 α -AMS在VAP发生发展过程中的作用机制,有望为VAP的预防和治疗提供新的思路及方法,从而改善患者的预后和生存质量。

1 资料与方法

1.1 研究对象:采用前瞻性队列研究方法,选择2020年6月至2023年6月于河北医科大学第二医院ICU收治的机械通气患者。

1.1.1 诊断标准:VAP的诊断参考《呼吸机相关性肺炎诊断、预防和治疗指南(2013)》^[6],包括:①胸部X线可见肺部新生或进展的浸润阴影、炎症病变;②患者发病后气管及支气管内存在脓性分泌物,白细胞计数 $<4 \times 10^9/L$ 或 $>10 \times 10^9/L$,体温 $<36^\circ\text{C}$ 或 $>38^\circ\text{C}$,以上临床表现及实验室检查同时满足至少2项;③机械通气48h后确诊发生肺炎。

1.1.2 纳入标准:①年龄为18~80周岁;②患者均给予气管切开或经口插管后行机械通气;③机械通气时间 ≥ 48 h;④VAP感染者呼吸道分泌物病原菌培养阳性;⑤临床资料及实验室检查结果完整;⑥患者或家属知情并签署同意书。

1.1.3 排除标准:①免疫系统疾病;②合并恶性肿瘤;③肝肾功能严重损害;④严重凝血功能障碍;⑤营养不良;⑥院内感染;⑦肺结核、肺栓塞、急性呼吸窘迫综合征、肺水肿;⑧中途退出研究或失访。

1.1.4 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,所有入组对象均签署知情同意书,并经本院伦理委员会批准通过(审批号:2020-R448)。

1.2 研究分组:根据是否发生VAP将机械通气患者分为VAP组和非VAP组;再根据急性生理学及慢性健康状况评分II(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)^[7]将VAP患者分为轻度组(APACHE II评分 <10 分)、中度组(APACHE II评分10~20分)、重度组(APACHE II评分 >20 分)。另选择同期于本院进行健康体检的健康受试者作为健康对照组。

1.3 观察指标

1.3.1 基线资料:收集入组研究者的性别、年龄、机械通气方式、机械通气时间、基础疾病、药物使用情况、实验室检查指标等基线资料。

1.3.2 外周血 α -AMS及炎症因子检测:采集患者入组后外周静脉血10 mL,应用Neofuge1600R离心机在 4°C 条件下以3000 r/min离心10 min(离心半径10 cm),分离血清, -80°C 冷冻贮存。使用THERMO Multiskan FC全自动酶标仪,采用酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)测定血清 α -AMS、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、

C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平,试剂盒均购自上海酶联生物科技有限公司,操作严格按说明书进行。

1.3.3 28 d临床结局:随访VAP患者28 d临床结局,分析比较不同28 d预后两组患者的 α -AMS水平。

1.4 统计学方法:应用SPSS 24.0软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用方差分析,两两比较采用LSD- t 检验;不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]表示,两组间比较采用Z检验。计数资料以例数(%)表示,采用 χ^2 检验。采用Pearson法分析血清 α -AMS与炎症因子的相关性;采用Logistic回归分析VAP患者预后不良的影响因素;绘制受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC曲线)评价 α -AMS对VAP患者预后不良的预测价值。检验水准 α 值取双侧0.05。

2 结果

2.1 一般资料:共纳入100例机械通气患者,其中VAP组60例,非VAP组40例。VAP患者中,轻度组24例,中度组20例,重度组16例;28 d存活44例,28 d死亡16例。此外,纳入本院同期健康体检者100例作为健康对照组。健康对照组与机械通气患者的性别、年龄、体质量指数(body mass index, BMI)比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$;表1);VAP组与非VAP组的性别、年龄、BMI、基础疾病等一般资料比较差异亦无统计学意义(均 $P>0.05$;表1)。

表1 健康对照组与机械通气患者的一般资料比较

指标	VAP组 (n=60)	非VAP组 (n=40)	健康对照组 (n=100)	χ^2/F 值	P值
性别[例(%)]				1.074	0.585
男性	38(63.3)	23(57.5)	55(55.0)		
女性	22(36.7)	17(42.5)	45(45.0)		
年龄[例(%)]				0.109	0.947
<60 岁	25(41.7)	16(40.0)	43(43.0)		
≥ 60 岁	35(58.3)	24(60.0)	57(57.0)		
BMI($\text{kg}/\text{m}^2, \bar{x} \pm s$)	24.6 \pm 3.6	24.3 \pm 3.2	24.0 \pm 3.5	0.567	0.568
基础疾病[例(%)]					
肺部肿瘤术后	4(6.7)	2(5.0)		0.118	0.731
急性呼吸窘迫综合征	10(16.7)	7(17.5)		0.012	0.914
急性肺损伤	16(26.7)	13(32.5)		0.535	0.464
慢性阻塞性肺疾病	7(11.7)	5(12.5)		0.016	0.900
大型手术后	3(5.0)	1(2.5)		0.391	0.532
严重外伤	5(8.3)	3(7.5)		0.023	0.880
重症炎症	15(25.0)	9(22.5)		0.082	0.774

注:VAP为呼吸机相关性肺炎,BMI为体质量指数;空白代表无此项

2.2 血清 α-AMS 及炎症因子比较: VAP 组患者血清 α-AMS、IL-6、TNF-α 和 CRP 水平均明显高于非 VAP 组和健康对照组,而非 VAP 组 α-AMS、IL-6、TNF-α 和 CRP 水平均明显高于健康对照组(均 $P < 0.05$; 表 2)。不同病情严重程度各组 VAP 患者血清 α-AMS、IL-6、TNF-α 和 CRP 水平及 APACHE II 评分比较差异均有统计学意义,其中重度组上述指标水平明显高于中度组和轻度组,中度组上述指标水平明显高于轻度组(均 $P < 0.05$; 表 3)。

表 2 健康对照组与机械通气患者血清 α-AMS 及炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	α-AMS (U/L)	IL-6 (ng/L)	TNF-α (ng/L)	CRP (mg/L)
VAP 组	60	39.1 ± 7.8	0.51 ± 0.14	0.55 ± 0.15	0.66 ± 0.23
非 VAP 组	40	25.2 ± 6.5	0.40 ± 0.11	0.39 ± 0.13	0.48 ± 0.14
健康对照组	100	22.9 ± 5.2	0.23 ± 0.07	0.19 ± 0.06	0.22 ± 0.06
F 值		128.162	143.327	197.765	175.289
P 值		0.824	0.000	0.000	0.000

注: VAP 为呼吸机相关性肺炎, α-AMS 为 α-淀粉酶, IL-6 为白细胞介素-6, TNF-α 为肿瘤坏死因子-α, CRP 为 C-反应蛋白

2.3 α-AMS 与炎症因子的交互作用(表 4): Pearson 相关性分析结果表明, VAP 患者血清 α-AMS 与 IL-6、TNF-α、CRP、APACHE II 评分均呈明显正相关(均 $P < 0.01$)。

表 3 不同病情严重程度各组 VAP 患者血清 α-AMS 及炎症因子水平比较

组别	例数 (例)	α-AMS (U/L, $\bar{x} \pm s$)	IL-6 (μg/L, $\bar{x} \pm s$)	TNF-α (μg/L, $\bar{x} \pm s$)
轻度组	24	36.0 ± 6.2	0.37 ± 0.12	0.45 ± 0.15
中度组	20	38.8 ± 7.5	0.57 ± 0.18	0.58 ± 0.17
重度组	16	44.1 ± 6.7	0.64 ± 0.19	0.67 ± 0.20
F 值		28.045	62.255	32.529
P 值		0.000	0.000	0.000

组别	例数 (例)	CRP (μg/L, $\bar{x} \pm s$)	APACHE II 评分 [分, $M(Q_L, Q_U)$]
轻度组	24	0.59 ± 0.19	9.00 (5.00, 16.00)
中度组	20	0.68 ± 0.22	14.00 (7.00, 18.00)
重度组	16	0.74 ± 0.24	20.00 (14.00, 26.00)
F / Z 值		9.786	-5.269
P 值		0.000	0.000

注: VAP 为呼吸机相关性肺炎, α-AMS 为 α-淀粉酶, IL-6 为白细胞介素-6, TNF-α 为肿瘤坏死因子-α, CRP 为 C-反应蛋白, APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分 II

表 4 VAP 患者血清 α-AMS 与炎症因子的相关性分析

指标	r 值	P 值	指标	r 值	P 值
IL-6	0.404	<0.01	CRP	0.493	<0.01
TNF-α	0.392	<0.01	APACHE II 评分	0.493	<0.01

注: VAP 为呼吸机相关性肺炎, α-AMS 为 α-淀粉酶, IL-6 为白细胞介素-6, TNF-α 为肿瘤坏死因子-α, CRP 为 C-反应蛋白, APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分 II

2.4 影响 VAP 患者预后的单因素分析(表 5): 年龄、机械通气方式、糖尿病、通气时间、通气体位、

表 5 影响 VAP 患者 28 d 预后的单因素分析

指标	存活组 (n=44)	死亡组 (n=16)	χ^2 值	P 值	指标	存活组 (n=44)	死亡组 (n=16)	$\chi^2/t/t$ Z 值	P 值
性别 [例 (%)]			0.007	0.936	通气体位 [例 (%)]			5.353	0.021
男性	28 (63.6)	10 (62.5)			平卧位	39 (88.6)	10 (62.5)		
女性	16 (36.4)	6 (37.5)			仰卧位	5 (11.4)	6 (37.5)		
年龄 [例 (%)]			3.896	0.048	心率 [例 (%)]			1.309	0.253
<60 岁	15 (34.1)	10 (62.5)			>100 次/min	10 (22.7)	6 (37.5)		
≥60 岁	29 (65.9)	6 (37.5)			≤100 次/min	34 (77.3)	10 (62.5)		
机械通气方式 [例 (%)]			4.115	0.043	体温 [例 (%)]			0.455	0.500
气管切开	20 (45.5)	12 (75.0)			36 ~ 38 °C	34 (77.3)	11 (68.8)		
气管插管	24 (54.4)	4 (25.0)			<36 °C 或 ≥38 °C	10 (22.7)	5 (31.2)		
BMI [例 (%)]			0.157	0.925	平均动脉压 [例 (%)]			3.256	0.071
<18.5 kg/m ²	7 (15.9)	2 (12.5)			<65 mmHg	9 (20.5)	7 (63.3)		
18.5 ~ 24.0 kg/m ²	12 (27.3)	5 (31.2)			≥65 mmHg	35 (79.5)	9 (37.7)		
>24.0 kg/m ²	25 (56.8)	9 (56.3)			预防性使用抗菌药物 [例 (%)]	9 (20.5)	8 (50.0)	5.044	0.025
基础疾病 [例 (%)]					炎症因子 ($\bar{x} \pm s$)				
高血压	8 (18.2)	3 (18.8)	0.003	0.960	α-AMS (U/L)	36.2 ± 10.1	47.1 ± 11.3	3.582	0.001
糖尿病	2 (4.5)	5 (31.3)	8.119	0.004	IL-6 (μg/L)	0.50 ± 0.16	0.69 ± 0.22	3.667	0.001
脑血管病	3 (6.8)	1 (6.3)	0.006	0.938	TNF-α (μg/L)	0.46 ± 0.14	0.65 ± 0.19	4.213	0.000
冠心病	3 (6.8)	2 (12.5)	0.496	0.481	CRP (μg/L)	0.61 ± 0.20	0.80 ± 0.26	2.998	0.004
通气时间 [例 (%)]			7.037	0.008	APACHE II 评分 [分, $M(Q_L, Q_U)$]	10.00 (5.00, 14.00)	20.00 (11.00, 26.00)	-6.245	0.000
<7 d	28 (63.6)	4 (25.0)							
≥7 d	16 (36.4)	12 (75.0)							

注: VAP 为呼吸机相关性肺炎, BMI 为体质指数, α-AMS 为 α-淀粉酶, IL-6 为白细胞介素-6, TNF-α 为肿瘤坏死因子-α, CRP 为 C-反应蛋白, APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分 II; 1 mmHg ≈ 0.133 kPa

预防性使用抗菌药物及血清 α -AMS、IL-6、TNF- α 、CRP、APACHE II 评分与 VAP 患者 28 d 预后存在一定相关性(均 $P < 0.05$)。

2.5 影响 VAP 患者预后的多因素 Logistic 回归分析(表 6):以不同预后两组患者的基线资料和血清学指标作为自变量,以 28 d 预后作为因变量,进行非条件 Logistic 回归分析,结果表明,年龄、气管切开、糖尿病、通气时间 ≥ 7 d 及血清 α -AMS、IL-6、TNF- α 、CRP、APACHE II 评分是 VAP 患者 28 d 预后的独立影响因素(均 $P < 0.05$)。

自变量	β 值	s_e	χ^2 值	OR 值	95%CI	P 值
年龄	0.293	0.092	10.143	1.340	1.119 ~ 1.605	0.001
气管切开	1.115	0.561	3.950	3.050	1.016 ~ 9.157	0.047
糖尿病	0.321	0.114	7.929	1.379	1.102 ~ 1.724	0.005
通气时间 ≥ 7 d	0.939	0.402	5.456	2.557	1.163 ~ 5.623	0.020
仰卧位通气	1.142	0.795	2.063	3.133	0.660 ~ 14.883	0.151
预防性使用抗菌药物	1.066	0.558	3.650	2.904	0.973 ~ 8.668	0.056
α -AMS	0.356	0.134	7.058	1.428	1.098 ~ 1.856	0.008
IL-6	0.434	0.219	3.927	1.543	1.005 ~ 2.371	0.048
TNF- α	0.801	0.357	5.034	2.228	1.107 ~ 4.485	0.025
CRP	0.225	0.052	18.722	1.252	1.131 ~ 1.387	0.000
APACHE II 评分	0.352	0.163	4.663	1.422	1.033 ~ 1.957	0.031

注: VAP 为呼吸机相关性肺炎, α -AMS 为 α -淀粉酶, IL-6 为白细胞介素-6, TNF- α 为肿瘤坏死因子- α , CRP 为 C-反应蛋白, APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分 II, OR 为优势比, 95%CI 为 95% 可信区间

2.6 血清 α -AMS、炎症因子对 VAP 患者预后的预测价值(表 7; 图 1):血清 α -AMS、IL-6、TNF- α 和 CRP 检测对 VAP 患者预后转归均有一定预测效能,其中 α -AMS 最佳截断值对应的敏感度为 81.3%, 特异度为 75.0%, ROC 曲线下面积(area under the ROC curve, AUC)明显高于炎症因子 IL-6、TNF- α 和 CRP($P < 0.05$)。采用 Logistic 回归分析建立联合参数诊断模型,联合参数诊断效能均明显优于对应单独参数($P < 0.05$),其中联合参数诊断效能最高,在最佳临界点对应的 AUC 为 0.868 [95% 可信区间(95% confidence interval, 95%CI)为 0.798 ~ 0.938], 敏感度为 87.5%, 特异度为 79.5%。

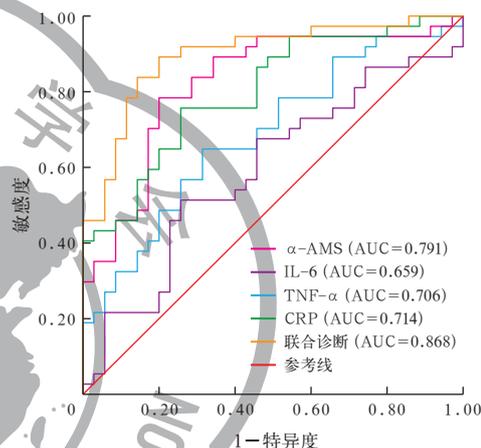
3 讨论

VAP 是机械通气患者常见的严重并发症之一,其发生机制复杂,病原菌定植、局部免疫功能障碍及误吸等多种因素共同参与。通常在机械通气后 48 h 至 7 d 内发生,可延长住院时间、增加医疗费用、

表 7 血清 α -AMS 和炎症因子单独及联合检测对 VAP 患者 28 d 预后的预测价值

变量	最佳截断值	AUC	95%CI	约登指数	敏感度 (%)	特异度 (%)
α -AMS	43.20	0.791	0.681 ~ 0.902	0.558	81.3	75.0
IL-6	0.64	0.659	0.535 ~ 0.784	0.349	75.0	61.4
TNF- α	0.61	0.706	0.565 ~ 0.847	0.361	68.8	65.9
CRP	0.76	0.714	0.579 ~ 0.848	0.395	68.8	68.1
联合诊断		0.868	0.798 ~ 0.938	0.697	87.5	79.5

注: α -AMS 为 α -淀粉酶, VAP 为呼吸机相关性肺炎, IL-6 为白细胞介素-6, TNF- α 为肿瘤坏死因子- α , CRP 为 C-反应蛋白, AUC 为受试者工作特征曲线下面积, 95%CI 为 95% 可信区间; 空白代表无此项



注: α -AMS 为 α -淀粉酶, VAP 为呼吸机相关性肺炎, ROC 曲线为受试者工作特征曲线, IL-6 为白细胞介素-6, TNF- α 为肿瘤坏死因子- α , CRP 为 C-反应蛋白, AUC 为 ROC 曲线下面积

图 1 血清 α -AMS 和炎症因子单独及联合检测预测 VAP 患者 28 d 预后的 ROC 曲线

增加并发症风险及死亡风险,严重影响了患者的预后和生存质量。VAP 的发病率因不同地区、医院、患者群体等因素而异,国内相关流行病学调查统计数据显示, VAP 发生率通常为 4.7% ~ 60.4% [8-9], 病死率为 19.4% ~ 51.6% [10-11], 对于某些高危患者群体,病死率可能更高。本研究最终纳入 100 例机械通气患者,以细菌培养阳性为金标准,60 例术后并发 VAP,感染发生率为 60%,与赵明娟等 [12] 报道的 60.4% 相当,可能与样本量过小、纳入研究患者年龄较大、机械通气方式多为气管切开为主等多种因素有关。本研究中,60 例 VAP 患者病死率为 26.7%,与国内报道的 VAP 总体病死率相当,提示 VAP 患者死亡风险仍较高。尽管目前已有许多预防和治疗 VAP 方面的研究,但其发病机制仍然复杂,预后仍然不容乐观。因此,准确评估 VAP 患者病情严重程度,了解其危险因素,及时制定有效的治疗策略和管理措施,预测预后,减少并发症,优化资源利用,可以改善患

者的生存质量,减少医疗费用,缩短住院时间。

关于机械通气患者 VAP 感染的发生机制,研究表明,多种炎症反应在 VAP 的发生发展过程中起着至关重要的作用^[13]。 α -AMS 是一种重要的消化酶,主要来源于唾液腺,是唾液成分之一,其在炎症反应中可能通过调节炎症介质释放、细胞信号转导等途径影响炎症反应的程度和性质。 α -AMS 在健康人群下呼吸道中几乎检测不到,但在 VAP 高风险人群中 α -AMS 常因微量或反复误吸而进入下呼吸道。其在气道内的异常出现不仅可能作为误吸的标志物,还可能通过调节肺部微生态、改变局部营养代谢环境、激活炎症通路等途径,参与 VAP 的发生发展^[14],但其具体在 VAP 患者中的表达及其与病情严重程度和预后转归的相关性仍无确切的研究报道。本研究结果显示, VAP 机械通气患者 α -AMS、IL-6、TNF- α 、CRP 水平均明显高于非 VAP 机械通气患者和健康人群,并且随着 VAP 患者病情严重程度的增加, VAP 患者外周血 α -AMS 和炎症因子水平表达呈升高趋势,提示 α -AMS 和炎症因子水平异常表达与 VAP 的发生、病情进展存在密切关联,而针对 α -AMS 与 VAP 患者炎症因子和病情严重程度评分的相关性分析表明, VAP 患者外周血 α -AMS 与 IL-6、TNF- α 、CRP、APACHE II 评分均呈正相关,分析认为机械通气可能导致气道上皮损伤、纤毛功能减退以及唾液和黏液排出减少,使得呼吸道的自然防御机制降低,易于病原体侵入和定植。病原体到达支气管远端和肺泡后,突破宿主防御机制,在肺部繁殖并引起侵袭性损伤,诱发炎症反应,促进大量炎症因子释放^[15]。炎症介质可能促进 α -AMS 的合成或释放,增加其活性。炎症反应通常伴随着炎症细胞(如巨噬细胞、中性粒细胞等)的活化和迁移。这些炎症细胞可能分泌或激活某些蛋白酶,如基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP),可能影响 α -AMS 的活性或稳定性^[16]。而 α -AMS 的异常表达一方面可以影响免疫细胞的增殖、迁移、吞噬能力等,进而影响炎症反应的程度和持续时间;另一方面研究证实 α -AMS 影响炎症相关基因的转录或翻译过程,从而影响炎症相关蛋白的表达水平和活性,此外 α -AMS 能与细胞表面受体或信号分子相互作用,影响炎症信号转导的过程。这可能通过调节炎症相关途径[如核转录因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)通路、丝裂素活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路等]

来实现^[17]。炎症反应与 α -AMS 之间存在相互影响的关系,其机制可能涉及多种生物学过程和信号通路的交叉调节。

本研究 Logistic 回归分析显示,年龄、气管切开、糖尿病、通气时间 ≥ 7 d 及外周血 α -AMS、IL-6、TNF- α 、CRP、APACHE II 评分是 VAP 患者 28 d 预后的独立影响因素。分析认为老年患者由于免疫功能下降、器官功能减退等因素,更容易发展为严重的 VAP,并且对治疗的反应较差。气管切开导致呼吸道直接暴露于外界环境,增加了细菌感染的风险,尤其是 VAP 的发生。糖尿病患者由于免疫功能降低、血糖控制不佳等原因,容易出现感染并发症。VAP 在糖尿病患者中的发生率较高,且病情常常较重,增加了死亡的风险。长时间的机械通气会导致呼吸道黏膜受损、黏液清除能力降低,从而增加细菌在呼吸道内生长和繁殖的机会,进而增加 VAP 的发生风险。同时,长时间通气也与患者病情严重程度相关,增加了死亡的可能性, APACHE II 评分反映了患者多个系统的功能状态,高分意味着多器官功能障碍和病情严重程度增加。已有研究表明,高 APACHE II 评分与 VAP 患者预后不良及病死率增加密切相关。有研究显示, APACHE II 评分与 VAP 患者的 ICU 停留时间、呼吸机使用时间、院内病死率等指标呈正相关^[18]。TNF- α 可促进炎症细胞(如巨噬细胞、中性粒细胞)的活化和迁移,进而加剧肺部炎症反应,导致组织损伤和炎症性浸润,促进肺部血管渗透性增加,导致肺水肿和间质性炎症,进一步加重 VAP 的病理变化。IL-6 在炎症反应中发挥重要作用,可促进白细胞增殖和活化,引导免疫细胞向感染部位迁移,加剧炎症反应^[19]。CRP 是一种急性炎症标志物,其水平升高反映了炎症反应的激活和感染的存在,常用于评估感染程度和疾病活动性。CRP 参与调节免疫反应,可能通过与补体系统的相互作用、介导炎症反应等途径影响 VAP 的病理进程和预后^[20-21]。研究表明, α -AMS 可能影响肺部微生物菌群的构成和平衡,而微生物菌群的失衡是 VAP 发生的重要因素之一^[22]。通过调节微生物的生长环境、竞争关系等, α -AMS 可能影响肺部微生物菌群的构成和动态变化。 α -AMS 具有分解多糖的能力,可将复杂碳水化合物转化为可被细菌利用的小分子糖类,如麦芽糖和葡萄糖,有利于某些糖代谢能力强的致病菌(如铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌等)在肺部快速增殖,破坏原有肺部微生态

中对抗病原菌有竞争或拮抗作用的“益生菌”平衡。 α -AMS 可能间接通过调节气道内糖类黏液的组成,影响纤毛清除功能,削弱肺部自净能力,为病原菌定植提供条件,进而影响 VAP 的发生发展。 α -AMS 可能参与调节肺部屏障的完整性,而肺部屏障的损伤是 VAP 发生的重要因素之一。通过调节肺部上皮细胞的功能、细胞外基质的合成等, α -AMS 可能影响肺部屏障的完整性,与预后转归密切相关。 α -AMS 可能通过调节免疫细胞的活性、免疫介质的释放等途径,影响机体对病原体的抵抗能力,从而影响 VAP 的发生发展。 α -AMS 可能参与调节炎症反应,可能影响炎症介质的释放、炎症细胞的活性等,影响肺部炎症的程度和持续时间。

本研究绘制 ROC 曲线进一步分析各指标对于 VAP 患者预后的预测效能,结果显示,IL-6、TNF- α 、CRP 及 α -AMS 对 VAP 患者预后的预测效能均较好,其中 α -AMS 最佳截断值对应的敏感度为 81.3%,特异度为 75.0%,AUC 为 0.791(95%CI 为 0.681 ~ 0.902),明显高于炎症因子 IL-6、TNF- α 、CRP 的诊断价值。采用 Logistic 回归分析建立联合参数诊断模型,联合参数诊断效能明显优于对应单独参数,但 IL-6、TNF- α 和 CRP 是多种感染和炎症状态下产生的细胞因子,并非特异性炎症反应标志物,对 VAP 患者预后预测的特异度相对较低。本研究提示采用 IL-6、TNF- α 、CRP 及 α -AMS 联合诊断能够减少漏诊和误诊,提高 VAP 患者预后的诊断效能。

此外,本研究存在局限性,研究对象仅限于本院就诊并接受随访的机械通气患者,研究样本量小,后续待延长研究时间,并纳入多中心样本,以验证结果的可靠性和准确性。

综上,机械通气患者发生 VAP 感染可导致外周血 α -AMS 与炎症因子水平升高, α -AMS 与重症 VAP 患者炎症因子水平存在一定交互作用,与患者病情严重程度和预后密切相关,对患者预后预测具有重要意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Koirala A, Krishnappa B, Banh C, et al. Successful use of cefiderocol to treat a multidrug-resistant *Stenotrophomonas maltophilia* ventilator-associated pneumonia in an extremely preterm neonate [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2023, 42 (11): 1012–1016. DOI: 10.1097/INF.0000000000004051.

[2] iDIAPASON Trial Investigators. Comparison of 8 versus 15 days of antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized, controlled, open-label trial [J]. *Intensive Care Med*, 2022, 48 (7): 841–849. DOI: 10.1007/s00134-022-06690-5.

[3] Wang D, Zhao P, Liu YX, et al. Predicting ventilator-associated pneumonia in elderly patients requiring mechanical ventilation through the detection in tracheal aspirates [J]. *Postgrad Med*, 2023, 135 (8): 831–841. DOI: 10.1080/00325481.2023.2288559.

[4] Abedi E, Savadkoochi S, Banasaz S. The effect of thiolation process with L-cysteine on amylolysis efficiency of starch-cysteine conjugate by α -amylase [J]. *Food Chem*, 2023, 410: 135261. DOI: 10.1016/j.foodchem.2022.135261.

[5] Qu GP, Fang XQ, Xu YP, et al. Predictive value of α -amylase in tracheal aspirates for ventilator-associated pneumonia in elderly patients [J]. *Clin Respir J*, 2018, 12 (4): 1685–1692. DOI: 10.1111/crj.12729.

[6] 中华医学会重症医学分会. 呼吸机相关性肺炎诊断、预防和治疗指南(2013)[J]. *中华内科杂志*, 2013, 52 (6): 524–543. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2013.06.024.

[7] Bahtouee M, Eghbali SS, Maleki N, et al. Acute physiology and chronic health evaluation II score for the assessment of mortality prediction in the intensive care unit: a single-centre study from Iran [J]. *Nurs Crit Care*, 2019, 24 (6): 375–380. DOI: 10.1111/nicc.12401.

[8] Scannapieco FA, Giuliano KK, Baker D. Oral health status and the etiology and prevention of nonventilator hospital-associated pneumonia [J]. *Periodontol* 2000, 2022, 89 (1): 51–58. DOI: 10.1111/prd.12423.

[9] Choi MH, Han SY, Jeon HS, et al. The influence of professional oral hygiene care on reducing ventilator-associated pneumonia in trauma intensive care unit patients [J]. *Br Dent J*, 2022, 232 (4): 253–259. DOI: 10.1038/s41415-022-3986-3.

[10] Klompas M. Progress in preventing non-ventilator-associated hospital-acquired pneumonia [J]. *Lancet Infect Dis*, 2023, 23 (7): 769–771. DOI: 10.1016/S1473-3099(22)00867-2.

[11] Smith CJ, Sierra CM, Robbins J, et al. Enteral antipseudomonal fluoroquinolones for ventilator-associated tracheobronchitis in children with pre-existing tracheostomy [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2022, 57 (4): 1064–1071. DOI: 10.1002/ppul.25816.

[12] 赵明娟,李庆伟,邢双丽.血清 miR-146a 及 -155 与呼吸机相关性肺炎患者炎症程度的相关性分析[J]. *心肺血管病杂志*, 2021, 40 (7): 694–698. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5062.2021.07.010.

[13] 韩虎,袁军,李建国.高敏 C-反应蛋白与白蛋白比值对呼吸机相关性肺炎病人短期内撤机的预测价值[J]. *安徽医药*, 2023, 27 (4): 702–705. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2023.04.015.

[14] 周洋红,谭家余,黄湘.支气管肺泡灌洗液生物标志物检测在呼吸机相关性肺炎诊治中的应用进展[J]. *医学综述*, 2021, 27 (9): 1785–1790. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2021.09.022.

[15] 朱冠能,汪洋,宋海苗,等.重症监护病房严重创伤患者行机械通气并发呼吸机相关性肺炎的危险因素及病原菌分析[J]. *实用临床医药杂志*, 2022, 26 (10): 101–104. DOI: 10.7619/jcmp.20214843.

[16] 张新斌,刘瑛.急性重症胰腺炎患者血淀粉酶、尿淀粉酶和炎症因子水平、抗氧化能力分析[J]. *实用临床医药杂志*, 2019, 23 (23): 80–82. DOI: 10.7619/jcmp.201923024.

[17] Wang LJ, Jin YL, Pei WL, et al. Amuc-1100 pretreatment alleviates acute pancreatitis in a mouse model through regulating gut microbiota and inhibiting inflammatory infiltration [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2024, 45 (3): 570–580. DOI: 10.1038/s41401-023-01186-4.

[18] 陈彩云,许秋霞,张吟,等.水飞蓟素对急性胰腺炎大鼠急性肺损伤及 MAPK/NF- κ B 信号通路的影响[J]. *中国药理学通报*, 2019, 35 (2): 192–197. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2019.02.010.

[19] 李晓飞,王静.中性粒细胞 CD64 与白细胞介素 -6 和降钙素原对 ICU 脓毒症患者的诊断及预后评估[J]. *中华危重病急救医学*, 2023, 35 (5): 463–468. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20230112-00021.

[20] 夏进,陈培,王丹,等.VAP 患者感染病原菌的调查和 PCT、CRP 水平的变化及诊断价值[J]. *中国病原生物学杂志*, 2022, 17 (9): 1086–1089. DOI: 10.13350/j.cjpb.220921.

[21] 沈琼,范远威.炎症指标联合检测对支气管肺炎的诊断价值[J]. *实用检验医师杂志*, 2024, 16 (3): 229–232. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2024.03.010.

[22] 雷一慧,林素,潘冰婷,等.机械通气新生儿气管导管的生物膜菌群分析及其与呼吸机相关性肺炎的关系[J]. *中华传染病杂志*, 2022, 40 (11): 656–662. DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20220209-00043.

(收稿日期: 2024-04-09)

(责任编辑: 张耘菲)