

• 论著 •

外周血 circBBS9 高表达和 circCTNNB1 低表达与 AECOPD 患者机械通气撤机失败的关系

郭志强 刘云峰 谭俊晖 杨博文 焦娇

河北北方学院附属第一医院急诊科, 张家口 075000

通信作者: 刘云峰, Email: lyf1005@sohu.com

【摘要】 目的 探讨外周血环状 RNA 巴尔得-别德尔综合征 9(circBBS9) 和环状 RNA 连环蛋白 $\beta 1$ (circCTNNB1) 表达与慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)患者机械通气撤机失败的关系。**方法** 采用前瞻性观察性队列研究方法,选择 2022 年 1 月至 2024 年 2 月河北北方学院附属第一医院收治的接受有创机械通气治疗且通过自主呼吸试验(SBT)的 AECOPD 患者作为研究对象,根据撤机结局分为撤机失败组和撤机成功组。分别于入院时及 SBT 前采用荧光定量聚合酶链反应(PCR)检测患者外周血 circBBS9、circCTNNB1 表达水平;收集患者一般资料、入院 24 h 内急性生理学及慢性健康状况评分 II (APACHE II)、SBT 前生命体征及 SBT 前最近一次实验室指标。比较两组患者 circBBS9、circCTNNB1 表达水平及临床资料的差异。采用多因素 Logistic 回归分析筛选撤机失败的影响因素;采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析各影响因素对撤机失败的预测价值。**结果** 最终纳入 132 例接受有创机械通气治疗且通过 SBT 的 AECOPD 患者,其中撤机成功 82 例,撤机失败 50 例,撤机失败发生率为 37.88%。两组患者入院时外周血 circBBS9、circCTNNB1 表达水平差异均无统计学意义;撤机失败组患者 SBT 前外周血 circBBS9 表达水平显著高于撤机成功组($2^{-\Delta\Delta C_t}$: 131.64 ± 30.24 比 100.00 ± 21.32), circCTNNB1 表达水平显著低于撤机成功组($2^{-\Delta\Delta C_t}$: 79.90 ± 16.82 比 100.00 ± 26.43),差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。撤机失败组患者入院 24 h 内 APACHE II 评分及 SBT 前 RSBI、SCr、PCT 水平均显著高于撤机成功组[APACHE II 评分(分): 22.54 ± 4.62 比 16.56 ± 4.58 , RSBI: 81.90 ± 16.56 比 63.25 ± 17.00 , SCr ($\mu\text{mol/L}$): 100.20 ± 17.27 比 89.93 ± 26.29 , PCT($\mu\text{g/L}$): 1.08 ± 0.18 比 0.87 ± 0.22], SBT 前 Alb 水平显著低于撤机成功组(g/L : 29.71 ± 2.73 比 33.93 ± 2.89),差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);两组其他临床资料差异均无统计学意义。多因素 Logistic 回归分析显示, circBBS9 [优势比(OR)=1.291, 95% 置信区间(95%CI)为 1.049 ~ 1.588]、APACHE II 评分(OR=2.897, 95%CI 为 1.004 ~ 8.353)、RSBI(OR=1.413, 95%CI 为 1.057 ~ 1.890)是撤机失败的独立危险因素(均 $P < 0.05$), circCTNNB1 (OR=0.812, 95%CI 为 0.688 ~ 0.959)、Alb (OR=0.149, 95%CI 为 0.036 ~ 0.614)是保护因素(均 $P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示, circBBS9、circCTNNB1、APACHE II 评分、RSBI、Alb 对于撤机失败均有一定预测价值, ROC 曲线下面积(AUC)及 95%CI 分别为 0.820 (0.750 ~ 0.890)、0.755 (0.674 ~ 0.835)、0.827 (0.757 ~ 0.897)、0.795 (0.715 ~ 0.876)、0.854 (0.791 ~ 0.919);以多因素 Logistic 回归方程作为联合指标,其预测撤机失败的 AUC 达 0.997 (95%CI 为 0.993 ~ 1.000),显著高于 circBBS9、circCTNNB1、APACHE II 评分、RSBI、Alb 单一指标预测的 AUC (Z 值分别为 5.582、6.093、5.771、5.932、5.182,均 $P < 0.05$)。**结论** 接受有创机械通气治疗的 AECOPD 患者 SBT 前外周血 circBBS9 高表达、circCTNNB1 低表达与撤机失败有关; circBBS9、circCTNNB1 联合 APACHE II 评分、RSBI、Alb 有助于预测此类患者撤机失败。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病急性加重; 机械通气; 撤机失败; circBBS9; circCTNNB1; 自主呼吸试验; 预测

基金项目: 河北省医学科学研究课题计划项目(20240420)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20240805-00666

Relationship between high expression of circular RNA Bardet-Biedl syndrome 9 and low expression of circRNA catenin beta 1 in peripheral blood and weaning failure of mechanical ventilation in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

Guo Zhiqiang, Liu Yunfeng, Tan Junhui, Yang Bowen, Jiao Jiao

Department of Emergency, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China

Corresponding author: Liu Yunfeng, Email: lyf1005@sohu.com

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between peripheral blood circular RNA Bardet-Biedl syndrome 9 (circBBS9) and circRNA catenin beta 1 (circCTNNB1) and weaning failure of mechanical ventilation in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods** A prospective, observational cohort study was conducted. The patients with AECOPD who received invasive mechanical ventilation and passed the spontaneous breathing test (SBT) admitted to the First Affiliated Hospital of Hebei North University from January 2022 to February 2024 were selected as the study subjects. According to the outcome of weaning, the patients were divided into failed weaning group and successful weaning group. At admission and before SBT, the expression

levels of circBBS9 and circCTNNB1 in peripheral blood were detected by fluorescence quantitative polymerase chain reaction (PCR). General information, acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score within 24 hours of admission, vital signs before SBT and the most recent laboratory indicators before SBT of the patients were collected. The differences in circBBS9 and circCTNNB1 expression levels and clinical data between the two groups were compared. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of the weaning failure. Receiver operator characteristic curve (ROC curve) was used to analyze the predictive value of each index on weaning failure. **Results** Ultimately, 132 patients with AECOPD who underwent invasive mechanical ventilation and passed the SBT were enrolled in the study. Among them, 82 patients were successfully weaned from mechanical ventilation, while 50 patients failed to be weaned, resulting in a weaning failure rate of 37.88%. There was no statistically significant difference in the expression levels of circBBS9 and circCTNNB1 in the peripheral blood at admission of patients between the two groups. The expression level of circBBS9 in the peripheral blood before SBT of patients in the failed weaning group was significantly higher than that in the successful weaning group ($2^{-\Delta\Delta Ct}$: 131.64 ± 30.24 vs. 100.00 ± 21.32), and the expression level of circCTNNB1 was significantly lower than that in the successful weaning group ($2^{-\Delta\Delta Ct}$: 79.90 ± 16.82 vs. 100.00 ± 26.43), and the differences were statistically significant (both $P < 0.05$). The APACHE II score within 24 hours of admission and the levels of RSBI, SCr, and PCT before SBT in the failed weaning group were significantly higher than those in the successful weaning group [APACHE II score: 22.54 ± 4.62 vs. 16.56 ± 4.58 , RSBI: 81.90 ± 16.56 vs. 63.25 ± 17.00 , SCr ($\mu\text{mol/L}$): 100.20 ± 17.27 vs. 89.93 ± 26.29 , PCT ($\mu\text{g/L}$): 1.08 ± 0.18 vs. 0.87 ± 0.22], and the Alb level before SBT was significantly lower than that in the successful weaning group (g/L : 29.71 ± 2.73 vs. 33.93 ± 2.89), and the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). There was no statistically significant difference in other clinical data between the two groups. Multivariate Logistic regression analysis showed that circBBS9 [odds ratio (OR) = 1.291, 95% confidence interval (95%CI) was 1.049–1.588] and APACHE II score (OR = 2.897, 95%CI was 1.004–8.353), RSBI (OR = 1.413, 95%CI was 1.057–1.890) were independent risk factors for weaning failure (all $P < 0.05$), and circCTNNB1 (OR = 0.812, 95%CI was 0.688–0.959) and Alb (OR = 0.149, 95%CI was 0.036–0.614) were protective factors (both $P < 0.05$). ROC curve analysis showed that circBBS9, circCTNNB1, APACHE II score, RSBI, and Alb all had certain value for predicting weaning failure. The area under the ROC curve (AUC) and 95%CI were 0.820 (0.750–0.890), 0.755 (0.674–0.835), 0.827 (0.757–0.897), 0.795 (0.715–0.876), and 0.854 (0.791–0.919), respectively. Using the multivariate Logistic regression equation as the combined indicator, the AUC for predicting weaning failure reached 0.997 (95%CI was 0.993–1.000), which was significantly higher than that of the single indicators including circBBS9, circCTNNB1, APACHE II score, RSBI, and Alb (the Z value was 5.582, 6.093, 5.771, 5.932, and 5.182, respectively, all $P < 0.05$). **Conclusions** High expression of circBBS9 and low expression of circCTNNB1 in the peripheral blood of AECOPD patients receiving invasive mechanical ventilation before SBT are associated with weaning failure. circBBS9, circCTNNB1 combined with APACHE II score, RSBI and Alb are helpful for predicting the failure of weaning in these patients.

【Key words】 Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; Mechanical ventilation; Weaning failure; circBBS9; circCTNNB1; Spontaneous breathing test; Prediction

Fund program: Hebei Provincial Medical Scientific Research Project Plan (20240420)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20240805-00666

慢性阻塞性肺疾病急性加重 (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD) 是慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 呼吸系统症状急性加重的阶段, 严重者会发生呼吸衰竭, 甚至死亡。机械通气是治疗 AECOPD 合并呼吸衰竭的重要生命支持手段, 可显著改善呼吸症状、减轻心肺负担, 临床实践中的最大挑战是能够成功撤机。研究资料显示, 接受机械通气治疗的 AECOPD 患者即使通过自主呼吸试验 (spontaneous breathing test, SBT), 也仍有约 40% 的患者会发生撤机失败^[1-2]。撤机失败可使呼吸机相关性肺炎 (ventilator-associated pneumonia, VAP) 及死亡的风险均显著增加。因此, 撤机前通过辅助检查对撤机结局进行评估, 对于指导撤机、避免撤机失败具有重要意义。

环状 RNA (circular RNA, circRNA) 是一类拥有闭合环状结构的非编码 RNA, 在体内分布广泛、生物学作用多样。已有研究资料显示, circRNA 巴尔得-别德尔综合征 9 (circRNA Bardet-Biedle syndrome 9, circBBS9) 和 circRNA 连环蛋白 $\beta 1$ (circRNA catenin beta 1, circCTNNB1) 是调控炎症反应的 circRNA, 前者具有损伤效应, 能够加重组织损伤^[3], 后者具有保护效应, 能够减轻组织损伤^[4-5]。本研究旨在通过检测 AECOPD 患者外周血 circBBS9 及 circCTNNB1 表达, 探讨外周血 circBBS9 高表达及 circCTNNB1 低表达与机械通气撤机失败的关系, 为指导临床撤机提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象及伦理审批: 采用前瞻性观察性队列研究方法, 选择 2022 年 1 月至 2024 年 2 月本院收

治的接受有创机械通气治疗且通过 SBT 的 AECOPD 患者作为研究对象,根据通过 SBT 后撤机结局分为撤机失败组和撤机成功组。本研究符合医学伦理学标准,通过了医院临床伦理委员会的审核批准(审批号:K2023050),并取得了患者家属的知情同意,签署了知情同意书。

1.1.1 纳入标准:① 确诊为 AECOPD^[6];② 符合机械通气的指征^[7],接受气管插管有创机械通气治疗;③ 机械通气时间>48 h;④ 通过撤机筛查的 SBT;⑤ 入院时和 SBT 前均留取外周血样本待测;⑥ 研究所需的临床资料完整。

1.1.2 排除标准:① 存在胸廓畸形;② 既往有胸腔或腹腔手术史;③ 存在膈肌功能异常或神经肌肉疾病;④ 合并肺癌、肺大疱、哮喘、气胸等其他肺部疾病;⑤ 合并心肝肾功能不全。

1.2 撤机方法:撤机前进行 SBT,通过 SBT 的标准:① 原发疾病得到控制或祛除,无新发疾病。② 氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) ≥ 200 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);动脉血气分析提示:动脉血氧分压(arterial partial pressure of oxygen, PaO_2) ≥ 70 mmHg, pH 值 ≥ 7.25 ,动脉血氧饱和度(arterial oxygen saturation, SaO_2) ≥ 0.90 ,呼气末正压(positive end-expiratory pressure, PEEP) ≤ 4 cmH₂O(1 cmH₂O=0.098 kPa)。③ 血流动力学稳定。④ 有自主呼吸,能完成咳嗽。

1.3 撤机结局评估:患者通过 SBT 后撤除呼吸机。撤机成功指撤机后患者能够维持自主呼吸且持续时间超过 48 h;撤机失败指患者撤机后 48 h 内需再次进行有创机械通气或需要使用无创机械通气。

1.4 外周血 circBBS9、circCTNNB1 表达水平检测:分别于入院时和 SBT 前采集入组患者的外周静脉血 3 mL,采用荧光定量聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)检测外周血 circBBS9、circCTNNB1 表达水平。提取外周血总 RNA,反转录为 cDNA,采用荧光定量 PCR 仪进行荧光定量 PCR 检测,分别使用 circBBS9 及 circCTNNB1 的特异性引物,在荧光定量 PCR 仪中按照如下程序完成反应:95 ℃ 3 min 单次反应,95 ℃ 30 s、60 ℃ 30 s、72 ℃ 30 s 循环 40 次,得到循环阈值 Ct。以 β -肌动蛋白(β -actin)为内参,按照 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 方法计算 circBBS9 及 circCTNNB1 的表达水平。

1.5 临床资料收集:收集入组患者临床资料,包括:① 一般资料:性别、年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、COPD 病程、基础疾病(高血压、糖尿病)、

吸烟史;② 入院 24 h 内急性生理学与慢性健康状况评分 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II);③ SBT 前生命体征:心率(heart rate, HR)、平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、呼吸频率(respiratory rate, RR)、潮气量(tidal volume, VT),并计算浅快呼吸指数(rapid shallow breathing index, RSBI; $\text{RSBI}=\text{RR}/\text{VT}$);④ SBT 前最近一次实验室指标:白细胞计数(white blood cell count, WBC)、中性粒细胞计数(neutrophil count, NEUT)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、白蛋白(albumin, Alb)、血肌酐(serum creatinine, SCr)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)。

1.6 统计学处理:应用 SPSS 24.0 软件进行统计学处理。针对计量资料进行正态性检验,符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;符合偏态分布的计量资料以中位数(四分位数)[$M(Q_1, Q_3)$]表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数及百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归法对撤机失败的影响因素进行分析,采用逐步法进行变量筛选;采用受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC 曲线)分析各影响因素对撤机失败的预测价值,以 ROC 曲线下面积(area under the ROC curve, AUC)描述。检验水准取双侧 α 值 0.05。

2 结果

2.1 研究对象入组情况:最终共纳入 132 例接受有创机械通气治疗且通过 SBT 的 AECOPD 患者,其中撤机成功 82 例,撤机失败 50 例,撤机失败发生率为 37.88%。

2.2 两组不同时间点外周血 circBBS9、circCTNNB1 表达比较(表 1):两组患者入院时外周血 circBBS9、circCTNNB1 表达差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);撤机失败组患者 SBT 前外周血 circBBS9 表达水平显著高于撤机成功组, circCTNNB1 表达水平显著低于撤机成功组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。

2.3 两组临床资料比较(表 2):撤机失败组患者入院 24 h 内 APACHE II 评分及 SBT 前 RSBI、SCr、PCT 水平显著高于撤机成功组, SBT 前 Alb 水平显著低于撤机成功组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);两组患者一般资料及其他 SBT 前生命体征和实验室指标差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

表 1 不同撤机结局两组接受有创机械通气治疗且通过 SBT 的 AECOPD 患者入院时及 SBT 前外周血 circBBS9、circCTNNB1 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	circBBS9 ($2^{-\Delta\Delta Ct}$)	
		入院时	SBT 前
撤机成功组	82	100.00 ± 18.58	100.00 ± 21.32
撤机失败组	50	103.21 ± 19.83	131.64 ± 30.24
t 值		1.280	7.028
P 值		0.203	<0.001

组别	例数 (例)	circCTNNB1 ($2^{-\Delta\Delta Ct}$)	
		入院时	SBT 前
撤机成功组	82	100.00 ± 21.47	100.00 ± 26.43
撤机失败组	50	97.68 ± 18.12	79.90 ± 16.82
t 值		0.639	4.812
P 值		0.525	<0.001

注:SBT 为自主呼吸试验,AECOPD 为慢性阻塞性肺疾病急性加重,circBBS9 为环状 RNA 巴尔得-别德尔综合征 9,circCTNNB1 为环状 RNA 连环蛋白 $\beta 1$

表 2 不同撤机结局两组接受有创机械通气治疗且通过 SBT 的 AECOPD 患者临床资料比较

指标	撤机成功组 (n=82)	撤机失败组 (n=50)	χ^2/t 值	P 值
性别〔例(%)〕			0.496	0.481
男性	51(62.20)	28(56.00)		
女性	31(37.80)	22(44.00)		
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	68.68 ± 6.69	69.71 ± 7.69	0.810	0.419
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	22.67 ± 3.27	22.85 ± 3.58	0.296	0.768
COPD 病程(年, $\bar{x} \pm s$)	5.64 ± 0.84	5.94 ± 0.95	1.893	0.061
高血压〔例(%)〕	39(47.56)	28(56.00)	0.885	0.347
糖尿病〔例(%)〕	32(39.02)	14(28.00)	1.663	0.197
吸烟史〔例(%)〕	28(34.15)	25(50.00)	3.249	0.071
APACHE II 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	16.56 ± 4.58	22.54 ± 4.62	7.253	<0.001
SBT 前生命体征 ($\bar{x} \pm s$)				
HR(次/min)	77.41 ± 9.74	78.91 ± 9.12	0.879	0.381
MAP(mmHg)	90.27 ± 11.94	89.54 ± 12.38	0.336	0.737
RSBI	63.25 ± 17.00	81.90 ± 16.56	6.174	<0.001
SBT 前实验室指标				
WBC [$\times 10^9/L$, M(Q_1, Q_3)]	15.9 (12.2, 18.9)	16.5 (12.8, 19.6)	1.481	0.152
NEUT [$\times 10^9/L$, M(Q_1, Q_3)]	11.1 (9.4, 15.4)	11.4 (9.8, 15.8)	1.093	0.228
Hb(g/L, $\bar{x} \pm s$)	134.19 ± 18.57	131.28 ± 20.91	0.832	0.407
Alb(g/L, $\bar{x} \pm s$)	33.93 ± 2.89	29.71 ± 2.73	8.308	<0.001
SCr($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	89.93 ± 26.29	100.20 ± 17.27	2.456	0.015
BUN(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	10.32 ± 1.97	10.94 ± 1.86	1.791	0.076
CRP(mg/L, M(Q_1, Q_3))	64.9 (49.5, 84.5)	68.3 (51.4, 89.4)	1.732	0.098
PCT($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)	0.87 ± 0.22	1.08 ± 0.18	5.686	<0.001

注:SBT 为自主呼吸试验,AECOPD 为慢性阻塞性肺疾病急性加重,BMI 为体质指数,COPD 为慢性阻塞性肺疾病,APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分 II,HR 为心率,MAP 为平均动脉压,RSBI 为浅快呼吸指数,WBC 为白细胞计数,NEUT 为中性粒细胞计数,Hb 为血红蛋白,Alb 为白蛋白,SCr 为血肌酐,BUN 为尿素氮,CRP 为 C-反应蛋白,PCT 为降钙素原;1 mmHg=0.133 kPa

2.4 AECOPD 患者机械通气撤机失败影响因素的多因素 Logistic 回归分析(表 3):将 AECOPD 患者机械通气撤机结局作为因变量(赋值方法:失败=1,成功=0),并将撤机失败组与撤机成功组患者间差异存在统计学意义的指标(包括外周血 circBBS9 和 circCTNNB1、入院 24 h 内 APACHE II 评分及 SBT 前 RSBI、Alb、SCr、PCT)作为自变量,在多因素 Logistic 回归模型中采用逐步回归法筛选自变量,结果显示,circBBS9、APACHE II 评分、RSBI 是 AECOPD 患者机械通气撤机失败的独立危险因素〔优势比(odds ratio)均>1,均 $P<0.05$ 〕,而 circCTNNB1 和 Alb 是 AECOPD 患者机械通气撤机失败的保护因素(OR 值均<-1,均 $P<0.05$)。

表 3 接受有创机械通气治疗且通过 SBT 的 AECOPD 患者撤机失败影响因素的多因素 Logistic 回归分析

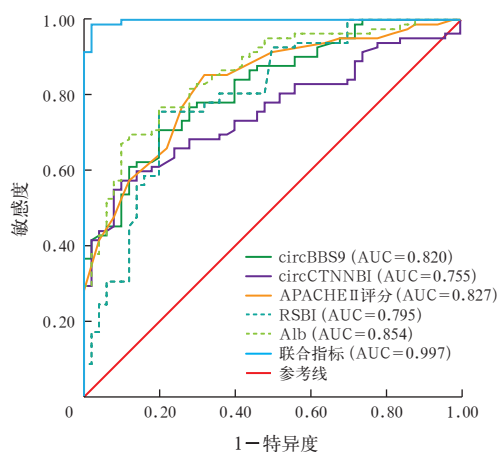
自变量	β 值	s_e	χ^2 值
circBBS9	0.255	0.106	5.820
circCTNNB1	-0.208	0.085	6.024
APACHE II 评分	1.064	0.540	3.873
RSBI	0.346	0.148	5.432
Alb	-1.907	0.724	6.930

自变量	P 值	OR 值	95%CI
circBBS9	0.016	1.291	1.049 ~ 1.588
circCTNNB1	0.014	0.812	0.688 ~ 0.959
APACHE II 评分	0.049	2.897	1.004 ~ 8.353
RSBI	0.020	1.413	1.057 ~ 1.890
Alb	0.008	0.149	0.036 ~ 0.614

注:SBT 为自主呼吸试验,AECOPD 为慢性阻塞性肺疾病急性加重,circBBS9 为环状 RNA 巴尔得-别德尔综合征 9,circCTNNB1 为环状 RNA 连环蛋白 $\beta 1$,APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分 II,RSBI 为浅快呼吸指数,Alb 为白蛋白,OR 为优势比,95%CI 为 95% 置信区间

2.5 AECOPD 患者机械通气撤机失败影响因素的预测效能分析(图 1;表 4):通过 ROC 曲线分析发现,circBBS9、circCTNNB1、APACHE II 评分、RSBI、PCT 对 AECOPD 患者机械通气撤机失败均有一定的预测价值,AUC 均>0.75;将多因素 Logistic 回归分析中得到的回归方程作为联合指标,ROC 曲线分析显示其预测 AECOPD 患者机械通气撤机失败的 AUC 可达 0.997〔95% 置信区间(95% confidence interval, 95%CI)为 0.993 ~ 1.000〕。

Delong 检验结果显示,联合指标预测 AECOPD 患者机械通气撤机失败的 AUC 显著高于 circBBS9、circCTNNB1、APACHE II 评分、RSBI、Alb 单一指标预测的 AUC(Z 值分别为 5.582、6.093、5.771、5.932、5.182,均 $P<0.05$)。



注: SBT 为自主呼吸试验, AECOPD 为慢性阻塞性肺疾病急性加重, ROC 曲线为受试者工作特征曲线, circBBS9 为环状 RNA 巴尔得-别德尔综合征 9, circCTNNB1 为环状 RNA 连环蛋白 $\beta 1$, APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分 II, RSBI 为浅快呼吸指数, Alb 为白蛋白, AUC 为 ROC 曲线下面积

图 1 各项影响因素预测接受有创机械通气治疗且通过 SBT 的 AECOPD 患者撤机失败的 ROC 曲线

表 4 各项影响因素对接受有创机械通气治疗且通过 SBT 的 AECOPD 患者撤机失败的预测效能

指标	AUC	95%CI	P 值
circBBS9	0.820 ^a	0.750 ~ 0.890	<0.001
circCTNNB1	0.755 ^a	0.674 ~ 0.835	<0.001
APACHE II 评分	0.827 ^a	0.757 ~ 0.897	<0.001
RSBI	0.795 ^a	0.715 ~ 0.876	<0.001
Alb	0.854 ^a	0.791 ~ 0.919	<0.001
联合指标	0.997	0.993 ~ 1.000	<0.001

指标	最佳截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)
circBBS9	112.80	70.73	80.00
circCTNNB1	91.25	68.29	72.00
APACHE II 评分	21.00	85.37	68.00
RSBI	71.40	75.61	80.00
Alb	31.95	76.83	80.00
联合指标		98.78	98.00

注: SBT 为自主呼吸试验, AECOPD 为慢性阻塞性肺疾病急性加重, circBBS9 为环状 RNA 巴尔得-别德尔综合征 9, circCTNNB1 为环状 RNA 连环蛋白 $\beta 1$, APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分 II, RSBI 为浅快呼吸指数, Alb 为白蛋白, AUC 为受试者工作特征曲线下面积, 95%CI 为 95% 置信区间; 与联合指标比较, ^a $P < 0.05$; 空白代表无此项

3 讨论

AECOPD 患者发生呼吸衰竭时需要进行机械通气治疗, 待患者生命体征平稳、自主呼吸功能恢复、AECOPD 诱因解除后, 需要尽早撤除呼吸机。SBT 是临床医生判断撤机时机的重要依据, 但是根据已有的相关研究资料, AECOPD 患者机械通气治疗的撤机失败率大约为 40%^[1-2], 撤机后需要再次进行气管插管。撤机失败的危害在于会增加 VAP 和呼吸衰竭的发生风险, 因此准确判断撤机时机是临床学者

关注的热点。本研究共纳入 132 例接受有创机械通气治疗的 AECOPD 患者, 通过 SBT 后, 82 例撤机成功, 50 例撤机失败, 撤机失败发生率为 37.88%, 与已有的相关研究结果接近^[1-2]。

AECOPD 患者机械通气撤机失败的临床影响因素较复杂。相关研究显示, APACHE II 评分、RSBI、CRP 水平增加及 Alb 水平降低均可增加 AECOPD 患者机械通气撤机失败的发生风险^[8-11]。但是, 不同研究中关于影响因素的结果存在差异。有研究者认为, APACHE II 评分和 CRP 水平是患者撤机失败的影响因素^[8-9]; 也有研究者认为, APACHE II 评分和 CRP 水平与患者撤机失败不相关^[10-11]。导致上述结果不同的原因可能是 AECOPD 患者机械通气撤机结局存在个体差异。因此, 寻找更为高效的撤机失败预测方法对于指导机械通气患者撤机时机的选择具有重要意义。

气道炎症反应持续激活是 AECOPD 发生及进展过程中重要的生物学特征, 气道内炎症细胞浸润、炎症介质大量释放, 不仅能够直接损伤肺泡上皮细胞、影响肺泡换气功能, 还可促进微血管内皮功能障碍、小动脉和微小动脉重塑等组织学改变^[12-14]。CRP 是临床常用的炎症标志物。研究表明, CRP 是 AECOPD 患者机械通气撤机失败的危险因素, 提示炎症反应激活与撤机失败有关^[9]。circRNA 是一类具有广泛生物学作用的非编码 RNA。研究显示, 包括 circBBS9、circCTNNB1 在内的多种 circRNA, 可通过调控炎症反应及促进微血管内皮功能障碍、小动脉和微小动脉重塑, 参与 COPD 的发生发展^[3, 15-16]。本研究中, 与撤机成功组比较, 撤机失败组 AECOPD 患者 SBT 前外周血 circBBS9 的表达水平显著增加, circCTNNB1 表达水平显著降低, 提示 circBBS9 高表达及 circCTNNB1 低表达可能与 AECOPD 患者机械通气撤机失败有关。

研究资料显示, 香烟烟雾提取物可诱导肺微血管内皮细胞损伤中 circBBS9 的表达水平显著升高, 敲低 circBBS9 对肺微血管内皮细胞具有保护作用, 提示 circBBS9 对肺微血管内皮细胞具有一定损伤作用^[3]。目前 circCTNNB1 相关研究主要集中在心脑血管系统。两项研究显示, 过表达 circCTNNB1 可以减轻缺血/再灌注诱导的脑损伤及缺氧诱导的神经元损伤, 同时能够在减轻损伤的过程中抑制炎症反应^[4-5]。本研究多因素 Logistic 回归分析结果显示, circBBS9 是 AECOPD 患者机械通气撤机失败的独

立危险因素,而 circCTNNB1 则是撤机失败的保护因素。分析原因:①肺微血管内皮功能障碍会在撤机后影响肺泡气体交换功能,进而导致撤机失败^[17]。circBBS9 高表达可能通过诱导肺微血管内皮细胞损伤的方式增加撤机失败的发生风险。②炎症反应能够引起肺泡损伤,影响肺泡换气功能,并导致撤机失败。circCTNNB1 低表达可能通过激活炎症反应的方式增加撤机失败的发生风险。③肺微血管内皮损伤、炎症反应激活能够影响呼吸肌和心肌的能量供应,进而出现呼吸肌疲劳及心肌舒缩功能不全。已有多项相关研究证实,呼吸肌功能下降^[18-19]、左心室舒张功能不全^[20]是导致机械通气患者撤机失败的独立危险因素。

本研究显示,除 circBBS9 和 circCTNNB1 可影响 AECOPD 患者机械通气撤机结局外,APACHE II 评分和 RSBI 也是撤机失败的独立危险因素,而 Alb 则是撤机失败的保护因素,这一结果与已有的相关研究结果一致^[9-10]。本研究中基于多因素 Logistic 回归分析得到的影响因素预测撤机失败,通过 ROC 曲线分析发现,各影响因素对于 AECOPD 患者机械通气撤机失败均有一定预测价值,且以多因素 Logistic 回归方程作为联合指标的预测效能更加理想,敏感度和特异度均达到 98% 或以上。

综上所述,接受有创机械通气治疗的 AECOPD 患者 SBT 前外周血 circBBS9 高表达、circCTNNB1 低表达与撤机失败有关,且 circBBS9、circCTNNB1 联合 APACHE II 评分、RSBI、Alb 对撤机失败具有良好的预测效能,有助于预测撤机失败。然而,本研究未能发现入院时即可预测撤机结局的指标,今后应继续寻找标志物,特别是入院时即可预测撤机结局的标志物,进而有利于更早识别撤机失败的高危人群,并及时干预。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 郭志强:设计并实施研究,起草文章;刘云峰:指导研究,校对文章;谭俊晖:数据收集和统计学分析;杨博文:查阅文献,润色文字;焦娇:管理患者资料,采购试剂盒

参考文献

- [1] OUTCOMEREA Network. Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the ICU: an observational study from the OUTCOMEREA Database, 1997–2018 [J]. Crit Care Med, 2023, 51 (6): 753–764. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005807.
- [2] Magnet FS, Bleichroth H, Huttman SE, et al. Clinical evidence for respiratory insufficiency type II predicts weaning failure in long-term ventilated, tracheotomized patients: a retrospective analysis [J]. J Intensive Care, 2018, 6: 67. DOI: 10.1186/s40560-018-0338-0.
- [3] Guo PJ, Lu J, Lei Y. Significant role of circRNA BBS9 in chronic obstructive pulmonary disease via miRNA-103a-3p/BCL2L13 [J].

- BMC Pulm Med, 2023, 23 (1): 257. DOI: 10.1186/s12890-023-02540-2.
- [4] Chen C, Chang XL, Zhang SF, et al. CircRNA CTNNB1 (circCTNNB1) ameliorates cerebral ischemia/reperfusion injury by sponging miR-96-5p to up-regulate scavenger receptor class B type 1 (SRB1) expression [J]. Bioengineered, 2022, 13 (4): 10258–10273. DOI: 10.1080/21655979.2022.2061304.
- [5] Qi JL, Wang T, Zhang ZD, et al. Circ-ctnnb1 regulates neuronal injury in spinal cord injury through the Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. Dev Neurosci, 2022, 44 (3): 131–141. DOI: 10.1159/000521172.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南 (2013 年修订版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36 (4): 255–264. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2013.04.007.
- [7] 中华医学会重症医学分会. 机械通气临床应用指南 (2006) [J]. 中华危重病急救医学, 2007, 19 (2): 65–72. DOI: 10.3760/j.issn:1003-0603.2007.02.002.
- [8] 李萍, 林桦, 张爱丽, 等. 血清磷水平与老年慢性阻塞性肺疾病合并 II 型呼吸衰竭患者机械通气撤机结局的相关性分析 [J]. 中华老年医学杂志, 2020, 39 (6): 613–617. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2020.06.002.
- [9] 杨敏, 王利凡, 欧峻松, 等. CRP 联合 RSBI 对 COPD 急性加重期并呼吸衰竭机械通气撤机的指导价值分析 [J]. 国际呼吸杂志, 2022, 42 (4): 262–266. DOI: 10.3760/cma.j.cn131368-20210916-00692.
- [10] 张帅, 张虹霞, 林蕊艳. NT-proBNP 联合浅快呼吸指数对 AECOPD 伴呼吸衰竭机械通气患者撤机效果的预测价值 [J]. 新疆医科大学学报, 2023, 46 (7): 920–925. DOI: 10.3969/j.issn.1009-5551.2023.07.011.
- [11] 王海斌, 刘宇智, 金宁, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期病人有创机械通气撤机失败原因分析 [J]. 蚌埠医学院学报, 2018, 43 (3): 341–343, 347. DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2018.03.018.
- [12] Trivedi A, Lu TM, Summers B, et al. Lung lymphatic endothelial cells undergo inflammatory and prothrombotic changes in a model of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Front Cell Dev Biol, 2024, 12: 1344070. DOI: 10.3389/fcell.2024.1344070.
- [13] Theodorakopoulou MP, Bakaloudi DR, Dipla K, et al. Vascular endothelial damage in COPD: current functional assessment methods and future perspectives [J]. Expert Rev Respir Med, 2021, 15 (9): 1121–1133. DOI: 10.1080/17476348.2021.1919089.
- [14] Duus LS, Vesterlev D, Nielsen AB, et al. COPD: pulmonary vascular volume associated with cardiac structure and function [J]. Int J Cardiovasc Imaging, 2024, 40 (3): 579–589. DOI: 10.1007/s10554-023-03027-1.
- [15] Shen XR, Liu YY, Qian RQ, et al. Circular RNA expression of peripheral blood mononuclear cells associated with risk of acute exacerbation in smoking chronic obstructive pulmonary disease [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2024, 19: 789–797. DOI: 10.2147/COPD.S448759.
- [16] Tang SH, Ding YC, Zhou ZH, et al. Identification and bioinformatic analysis of CircRNAs in the plasma of patients with very severe chronic obstructive pulmonary disease [J]. BMC Pulm Med, 2023, 23 (1): 211. DOI: 10.1186/s12890-023-02513-5.
- [17] Yazdani M, Malekzadeh J, Sedaghat A, et al. The effects of manual lung hyperinflation on pulmonary function after weaning from randomized ventilation among patients with abdominal surgeries: randomized clinical trial [J]. J Caring Sci, 2021, 10 (4): 216–222. DOI: 10.34172/jcs.2021.034.
- [18] Ramaswamy A, Kumar R, Arul M, et al. Prediction of weaning outcome from mechanical ventilation using ultrasound assessment of parasternal intercostal muscle thickness [J]. Indian J Crit Care Med, 2023, 27 (10): 704–708. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-24548.
- [19] 任慧敏, 韩树池, 薛乾隆, 等. 超声监测膈肌收缩速度及移动度预测 AECOPD 机械通气患者撤机结局的研究 [J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2022, 17 (1): 68–71. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6966.2022.01.019.
- [20] Ghamari AA, Amini K, Sorkhabi AD, et al. Diagnostic value of an increase in central venous pressure during SBT for prediction of weaning failure in mechanically ventilated patients: a cross-sectional study [J]. Health Sci Rep, 2023, 6 (4): e1204. DOI: 10.1002/hsr2.1204.

(收稿日期: 2024-08-05)
(本文编辑: 孙茜 马英)