

血清血管紧张素 I 与血管紧张素 1-7 比值对脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征患者预后的预测价值*

冯长福¹ 邝顺灵¹ 甘惠玲¹

[摘要] 目的:探讨血清血管紧张素(Ang) I 与 Ang1-7 比值对脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者预后的预测价值。方法:回顾性分析 88 例脓毒症相关 ARDS 患者的相关资料,根据 28 d 死亡结局分为存活组($n=52$)和死亡组($n=36$),比较两组患者在基本情况、入院 24 h 脓毒症相关器官衰竭估计(SOFA)评分、血气分析、血小板、血清白蛋白、总胆红素、血肌酐、血乳酸、Ang I、Ang1-7 及 Ang I / Ang1-7 比值等方面的差异。应用二元 Logistic 回归分析探讨脓毒症相关 ARDS 患者 28 d 死亡的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线,评价各指标对脓毒症相关 ARDS 患者 28 d 死亡的预测价值;采用 Spearson 相关分析探讨脓毒症相关 ARDS 患者 Ang I / Ang1-7 比值与 SOFA 评分及氧合指数的相关性。结果:死亡组患者 SOFA 评分、Ang I、Ang I / Ang1-7 比值、血乳酸、血肌酐及总胆红素水平明显高于存活组,而 Ang1-7、氧合指数、碳酸氢根、pH 及血小板水平明显低于存活组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。二元 Logistic 回归分析结果显示,SOFA 评分($OR=1.371,95\%CI:1.042\sim 1.804,P=0.024$)、Ang I ($OR=1.502,95\%CI:1.063\sim 2.123,P=0.021$)、Ang1-7 ($OR=0.196,95\%CI:0.050\sim 0.770,P=0.020$)及 Ang I / Ang1-7 比值($OR=1.641,95\%CI:1.090\sim 2.470,P=0.018$)为 ARDS 患者 28 d 死亡的独立影响因素。Ang I、Ang1-7、Ang I / Ang1-7 比值及 SOFA 评分预测脓毒症相关 ARDS 患者 28 d 死亡的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.804($95\%CI:0.706\sim 0.881$)、0.625($95\%CI:0.515\sim 0.726$)、0.926($95\%CI:0.850\sim 0.971$)、0.782($95\%CI:0.681\sim 0.863$)。Ang I / Ang1-7 比值预测脓毒症相关 ARDS 患者 28 d 死亡的 AUC 明显大于 Ang I、Ang1-7 及 SOFA 评分预测脓毒症相关 ARDS 患者 28 d 死亡的 AUC($Z=2.322,P=0.020;Z=5.266,P<0.001;Z=2.564,P=0.010$)。当 Ang I / Ang1-7 比值的最佳临界值为 1.99 时,预测脓毒症相关 ARDS 患者 28 d 死亡的敏感度为 86.1%,特异度为 92.3%。Spearson 相关分析结果显示,脓毒症相关 ARDS 患者 Ang I / Ang1-7 比值与 SOFA 评分呈明显正相关($r=0.478,P<0.001$),而与氧合指数呈明显负相关($r=-0.245,P=0.021$)。结论:血清 Ang I / Ang1-7 比值与脓毒症相关 ARDS 患者的病情严重程度及预后密切相关,为 28 d 死亡的独立危险因素,可作为评价脓毒症相关 ARDS 患者预后的较好指标。

[关键词] 血管紧张素 I;血管紧张素 1-7;血管紧张素 I / 血管紧张素 1-7 比值;急性呼吸窘迫综合征;脓毒症;预后

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2021.09.001

[中图分类号] R631.2 [文献标识码] A

Serum angiotensin I to angiotensin 1-7 ratio for predicting prognosis of patients with sepsis-related acute respiratory distress syndrome

FENG Changfu KUANG Shunling GAN Huiling

(Department of Intensive Care Unit, the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou, 570311, China)

Corresponding author: GAN Huiling, E-mail: fcffxh@163.com

Abstract Objective: To explore the serum angiotensin(Ang) I to Ang 1-7 ratio for predicting prognosis of patients with sepsis-related acute respiratory distress syndrome(ARDS). **Methods:** A total of 88 patients with sepsis-related ARDS were involved in the retrospective study. They were divided into survivor group($n=52$) and death group($n=36$) according to 28-day outcome. Baseline indexes, Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) score, blood gas analysis, platelet(PLT), albumin, total bilirubin, serum creatinine(Scr), lactic acid (Lac), Ang I, Ang 1-7 and Ang I / Ang 1-7 ratio were recorded within 24 h after admission, and the differences of above indicators were analyzed. The influencing factors for 28-day mortality in patients with sepsis-related ARDS were explored by binary Logistic regression analysis. The receiver operating characteristic(ROC) curves were drawn to evaluate the predictive value of each marker for 28-day mortality in patients with sepsis-related ARDS. And the correlations between Ang I / Ang 1-7 ratio with SOFA score and oxygenation index in patients

*基金项目:海南省卫生健康行业科研项目(No:1801032054A2006)

¹海南医学院第二附属医院重症医学科(海口,570311)

通信作者:甘惠玲,E-mail:fcffxh@163.com

with sepsis-related ARDS were explored by Spearson correlation analysis. **Results:** The levels of SOFA score, Ang I, Ang I / Ang1-7 ratio, Lac, Scr and total bilirubin in the death group were higher than those in survivor group ($P < 0.05$), while the levels of Ang1-7, oxygenation index, HCO_3^- , pH and PLT in the death group were lower than those in survivor group ($P < 0.05$). Binary Logistic regression analysis showed that SOFA score ($OR = 1.371$, 95% $CI: 1.042-1.804$, $P = 0.024$), Ang I ($OR = 1.502$, 95% $CI: 1.063-2.123$, $P = 0.021$), Ang1-7 ($OR = 0.196$, 95% $CI: 0.050-0.770$, $P = 0.020$) and Ang I / Ang1-7 ratio ($OR = 1.641$, 95% $CI: 1.090-2.470$, $P = 0.018$) were independent influencing factors for 28-day mortality in patients with sepsis-related ARDS ($P < 0.05$). The area under ROC curve (AUC) of Ang I, Ang1-7, Ang I / Ang1-7 ratio and SOFA score for predicting 28-day mortality in patients with sepsis-related ARDS was 0.804 (95% $CI: 0.706-0.881$), 0.625 (95% $CI: 0.515-0.726$), 0.926 (95% $CI: 0.850-0.971$), 0.782 (95% $CI: 0.681-0.863$), respectively. The AUC of Ang I / Ang1-7 ratio for predicting 28-day mortality in patients with sepsis-related ARDS was significantly greater than that of Ang I, Ang1-7 and SOFA score ($Z = 2.322$, $P = 0.020$; $Z = 5.266$, $P < 0.001$; $Z = 2.564$, $P = 0.010$). The optimal cutoff value of the Ang I / Ang1-7 ratio was 1.99, which displayed a sensitivity of 86.1% and a specificity of 92.3% for the prediction of 28-day mortality in patients with sepsis-related ARDS. Spearson correlation analysis showed that the Ang I / Ang1-7 ratio was positively correlated with the SOFA score ($r = 0.478$, $P < 0.001$), and was negatively correlated with the oxygenation index ($r = -0.245$, $P = 0.021$). **Conclusion:** The level of serum Ang I / Ang1-7 ratio was closely related to the illness severity and prognosis in patients with sepsis-related ARDS, and it was an independent risk factors for 28-day mortality. Ang I / Ang1-7 ratio can be a good indicator for evaluating the prognosis in patients with sepsis-related ARDS.

Key words angiotensin I; angiotensin 1-7; angiotensin I to angiotensin 1-7 ratio; acute respiratory distress syndrome; sepsis; prognosis

急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 是脓毒症患者常见的并发症之一, 脓毒症并发 ARDS 病死率高达 30% ~ 50%^[1-5]。因此, 早期评估脓毒症相关 ARDS 患者的病情严重程度及死亡风险, 并采取个体化措施进行积极干预, 可能会改善这类患者的预后。然而, 由于脓毒症相关 ARDS 的致病机制至今尚未完全阐明, 且疾病异质性较高, 病情发展迅速, 尚缺乏准确评估其预后的生物学指标, 也是目前国内外研究的热点^[3-5]。肾素-血管紧张素系统 (RAS) 是人体重要的体液调节系统, 在炎症反应以及促进肺纤维化过程均有重要的作用, 近年来多项研究发现 RAS 与 ARDS 的发生发展及预后密切相关^[6-7]。在 RAS 中, 血管紧张素原在肾素的作用下水解产生血管紧张素 (angiotensin, Ang) I, 后者在血管紧张素转换酶作用下产生 Ang II。Ang II 在血管紧张素转换酶 2 作用下 C-末端失去 1 个氨基酸残基而形成 Ang1-7。研究结果显示, Ang II 可作为 ARDS 早期诊断的生物学标志物之一, 但评价预后的特异度较差^[8-9]。然而, 迄今为止 Ang I、Ang1-7 及两者比值与 ARDS 预后的相关性尚缺乏相关研究。为此, 本研究探讨 Ang I、Ang1-7 及两者比值评估脓毒症相关 ARDS 患者预后的临床价值, 指导临床更准确地判断其预后。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2019 年 1 月—2021 年 3 月期间在海南医学院第二附属医院重症监护病房 (intensive care unit, ICU) 治疗的脓毒症相关 ARDS 患者 88 例作为

研究对象, 其中男 51 例, 女 37 例; 年龄 24~86 岁, 平均 (61.41 ± 16.73) 岁。

纳入标准: ①脓毒症诊断符合 2016 年 2 月欧洲重症医学会发布的 Sepsis 3.0 的定义和诊断标准^[10]; ②符合 ARDS 诊断 (依据 2012 ARDS 柏林定义^[11]); ③年龄 ≥ 18 周岁; ④ICU 停留时间 ≥ 24 h。

排除标准: ①妊娠期或哺乳期妇女; ②有肺纤维化或自身免疫性疾病或近 3 个月使用免疫抑制剂的患者; ③有慢性器官衰竭及恶性肿瘤终末期的患者; ④心胸外科手术术后患者; ⑤临床资料不完整或随访失访或放弃治疗的患者。本研究符合医学伦理学标准, 并经海南医学院第二附属医院伦理委员会批准 (伦理编号: LW2019002)。

1.2 研究方法

1.2.1 资料收集 收集纳入患者入住 ICU 时的一般资料, 包括年龄、性别、基础疾病、感染部位、ARDS 分级、机械通气与血管活性药物使用情况; 记录入住 ICU 时患者的生命体征、血气分析、血生化及血常规结果, 并计算脓毒症相关序贯器官衰竭评分 (SOFA) 评分。

1.2.2 检测指标与方法 所有患者入住 ICU 时抽取其静脉血 10 mL, 离心 5 min (3000 r/min, 离心半径 8 cm), 分离血清后保存于 -70 °C 医用冰箱待测。采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测血清 Ang I、Ang II、Ang1-7、Ang1-9 及 Ang1-12 水平, ELISA 试剂盒购买于武汉华美生物工程有限公司, 严格按照说明书进行操作。

1.3 分组

根据 28 d 预后情况, 将 88 例 ARDS 患者分为

死亡组 36 例和存活组 52 例。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 19.0 和 MedCalc 15.0 软件对数据进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;非正态计量资料以中位数和四分位数 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用非参数 Mann-Whitney U 检验;计数资料以例数(%)来表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Spearson 相关分析探讨脓毒症相关 ARDS 患者 Ang I / Ang1-7 与氧合指数及 SOFA 评分的相关性;应用二元 Logistic 回归分析探讨脓毒症相关 ARDS 患者 28 d 死亡的影响因素;绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,评价各指标对脓毒症相关 ARDS 患者 28 d 死亡的预测价值,计算 ROC 曲线下面积(area under ROC curve, AUC)及 95%CI,确定截断值,计算敏感度、特异度和约登指数,采用 MedCalc 15.0 统计软件中的 Z 检验比较不同指标的 AUC。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基本情况比较

共纳入 88 例患者,存活组 52 例,死亡组 36 例,28 d 病死率为 40.91%。两组患者性别、年龄、ARDS 分级、基础疾病、感染部位、机械通气以及血管活性药物的使用情况进行比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。死亡组患者 SOFA 评分水平明

显高于存活组,差异具有统计学意义($P < 0.01$),见表 1。

2.2 两组患者实验室指标比较

死亡组患者血乳酸、血肌酐及总胆红素水平明显高于存活组,而氧合指数、碳酸氢根、pH 及血小板水平明显低于存活组,差异具有统计学意义($P < 0.05$ 或 0.01),见表 2。

2.3 两组患者 Ang I、Ang II、Ang1-7、Ang1-9、Ang1-12 及 Ang I / Ang1-7 水平比较

与存活组比较,死亡组患者 Ang I 水平明显升高,而 Ang1-7 水平明显降低;死亡组患者 Ang I / Ang1-7 比值明显高于存活组,差异具有统计学意义($P < 0.05$ 或 0.01);两组患者 Ang II、Ang1-9 及 Ang1-12 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

2.4 脓毒症相关 ARDS 患者 28 d 死亡影响因素的二元 Logistic 回归分析

以随访 28 d 预后情况为因变量(赋值:死亡=1,存活=0),以单因素分析有意义的指标,包括 SOFA 评分、Ang I、Ang1-7、pH、血乳酸、血肌酐、总胆红素、碳酸氢根、氧合指数及血小板为自变量,进行二元 Logistic 回归分析,结果显示,SOFA 评分、Ang I、Ang1-7 及 Ang I / Ang1-7 比值为脓毒症相关 ARDS 患者 28 d 死亡的独立影响因素($P < 0.05$)。见表 4。

表 1 两组患者基本情况比较

例(%), $\bar{x} \pm s$

组别	死亡组($n=36$)	存活组($n=52$)	t/χ^2	P
男性	22(61.11)	29(55.77)	0.249	0.618
年龄/岁	62.76 \pm 17.82	60.58 \pm 17.54	-0.452	0.635
SOFA 评分/分	11.83 \pm 2.38	9.12 \pm 2.46	-5.049	<0.001
基础疾病				
慢性心衰	9(25.00)	10(19.23)	0.418	0.518
高血压	11(30.56)	21(40.38)	0.888	0.346
糖尿病	8(22.22)	13(25.00)	0.090	0.764
COPD	6(16.67)	7(13.46)	0.174	0.677
机械通气	30(83.33)	34(65.38)	3.455	0.063
血管活性药物	24(66.67)	30(57.69)	1.446	0.229
ARDS 分级			3.528	0.171
轻度	3(8.33)	8(15.38)		
中度	15(41.67)	28(53.84)		
重度	18(50.00)	16(30.77)		
感染部位			2.287	0.515
肺部	13(36.11)	23(44.23)		
泌尿系	11(30.56)	19(36.54)		
腹腔	8(22.22)	7(13.46)		
血流相关	4(11.11)	3(5.77)		

注:COPD 为慢性阻塞性肺疾病。

表 2 两组患者实验室指标比较

组别			$\bar{x} \pm s, M(P_{25}, P_{75})$	
	死亡组($n=36$)	存活组($n=52$)	t/Z	P
氧合指数	131.87±80.52	196.76±103.34	3.160	0.002
碳酸氢根/(mmol·L ⁻¹)	22.76±7.73	25.87±6.18	2.083	0.04
pH	7.29(7.16,7.37)	7.40(7.34,7.44)	-4.498	<0.001
血乳酸/(mmol·L ⁻¹)	3.75(2.41,7.68)	1.48(1.09,2.52)	-5.122	<0.001
血肌酐/(μmol·L ⁻¹)	122.94(78.68,240.16)	77.75(64.49,109.57)	-4.011	<0.001
总胆红素/(mmol·L ⁻¹)	20.54(9.03,223.56)	10.32(5.08,17.14)	-3.191	0.001
血小板/(×10 ⁹ ·L ⁻¹)	117.04(25.29,184.78)	173.47(84.32,348.84)	-3.225	0.001

表 3 两组患者 Ang I、Ang II、Ang1-7、Ang1-9、Ang1-12 及 Ang I /Ang1-7 水平比较

组别			$M(P_{25}, P_{75})$	
	死亡组($n=36$)	存活组($n=52$)	Z	P
Ang I/(μg·L ⁻¹)	5.49(2.96,16.06)	1.44(0.54,2.50)	-4.832	<0.001
Ang II/(μg·L ⁻¹)	0.45(0.19,0.97)	0.72(0.23,1.52)	-1.287	0.198
Ang1-7/(μg·L ⁻¹)	0.13(0.05,3.03)	1.55(0.53,2.74)	-2.011	0.044
Ang1-9/(μg·L ⁻¹)	0.89(0.44,1.96)	1.44(0.48,2.07)	-0.823	0.41
Ang1-12/(μg·L ⁻¹)	0.05(0.05,0.99)	0.05(0.05,1.54)	-0.48	0.631
Ang I /Ang1-7	5.3(2.7,18.9)	1.0(0.6,1.5)	-6.766	<0.001

表 4 脓毒症相关 ARDS 患者 28 d 死亡影响因素的二元 Logistic 回归分析

项目	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
SOFA 评分	0.316	0.140	5.085	1.371	1.042~1.804	0.024
Ang I	0.407	0.177	5.319	1.502	1.063~2.123	0.021
Ang1-7	-1.628	0.697	5.453	0.196	0.050~0.770	0.020
Ang I /Ang1-7	0.495	0.209	5.631	1.641	1.090~2.470	0.018
pH	-0.144	0.118	1.483	0.866	0.687~1.092	0.223
血乳酸	-0.267	0.372	0.515	0.766	0.369~1.587	0.473
血肌酐	-0.009	0.010	0.893	0.991	0.972~1.010	0.345
总胆红素	0.010	0.006	2.633	1.010	0.998~1.023	0.105
碳酸氢根	0.028	0.091	0.095	1.028	0.861~1.229	0.758
血小板	-0.004	0.006	0.366	0.996	0.984~1.009	0.545
氧合指数	-0.011	0.007	2.037	0.989	0.975~1.004	0.154

2.5 SOFA 评分、Ang I、Ang1-7 及 Ang I /Ang1-7 比值对脓毒症相关 ARDS 患者 28 d 死亡的预测价值

Ang I /Ang1-7 比值预测脓毒症相关 ARDS 患者 28 d 死亡的 AUC 明显大于 Ang I、Ang1-7 及 SOFA 评分($Z=2.322, P=0.020; Z=5.266, P<0.001; Z=2.564, P=0.010$)。见表 5、图 1。

2.6 ARDS 患者 Ang I /Ang1-7 比值与 SOFA 评分及氧合指数的相关性

Spearson 相关分析显示,ARDS 患者 Ang I /Ang1-7 比值与 SOFA 评分呈明显正相关($r=0.478, P<0.001$),而与氧合指数呈明显负相关($r=-0.245, P=0.021$)。见图 2。

3 讨论

ARDS 是一种难治性低氧性呼吸衰竭,伴有双肺浸润,而无左心房高压或容量超负荷表现,具有高发病率及病死率,脓毒症为其常见病因。Wang 等^[1]在一项分析脓症患者发生 ARDS 危险因素

的研究中发现 109 例脓症患者中有 32 例(29.4%)出现 ARDS,28 d 病死率为 30.3%。Nam 等^[2]针对 125 例脓症患者预后的研究中发现 ARDS 的发生率为 17.6%,合并 ARDS 患者 28 d 病死率明显高于无 ARDS 患者(63.6% vs. 8.7%, $P<0.001$)。本研究 88 例 ARDS 患者中 36 例死亡,28 d 病死率为 40.9%,介于上述两项研究之间,可能与研究对象的异质性有关。因此,目前脓毒症相关 ARDS 仍然是一种威胁生命的高病死率疾病,早期评估脓毒症相关 ARDS 的病情严重程度及死亡风险具有重要的临床意义^[1]。目前,多种不同的生物标志物被认为对 ARDS 的预后具有潜在的评估价值,但由于缺乏特异度和敏感度,或未经外部验证,这些生物标志物在临床上没有常规应用^[1-4]。研究已证实 RAS 在 ARDS 的病理过程中具有重要作用^[6-7]。但是,较少有研究探讨 RAS 中产物、反应物及两者比值与脓毒症相关性 ARDS 患者预后的关系。

表 5 SOFA 评分、Ang I、Ang1-7 及 Ang I /Ang1-7 比值对脓毒症相关 ARDS 患者 28 d 死亡的预测价值

指标	AUC	95%CI	P	截断值	敏感度/%	特异度/%	约登指数
Ang I	0.804	0.706~0.881	<0.001	3.43 μg/L	72.2	86.5	0.588
Ang1-7	0.625	0.515~0.726	<0.053	0.26 μg/L	55.6	80.8	0.363
Ang I /Ang1-7	0.926	0.850~0.971	<0.001	1.99	86.1	92.3	0.784
SOFA 评分	0.782	0.681~0.863	<0.001	>9 分	83.3	67.3	0.506

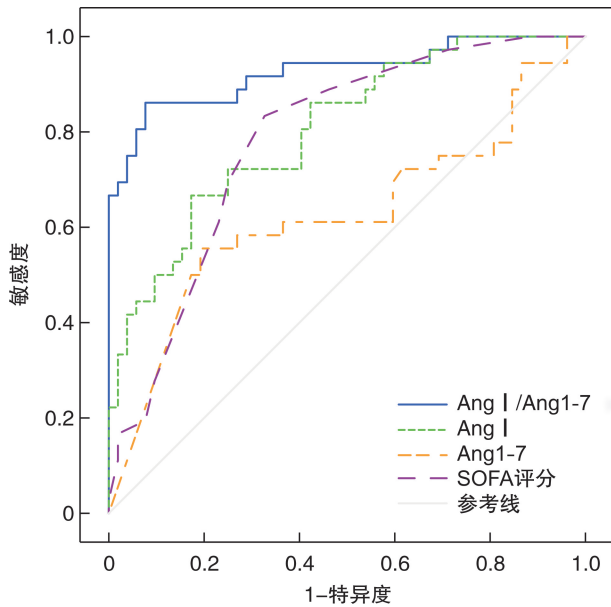


图 1 SOFA 评分、Ang I、Ang1-7 及 Ang I /Ang1-7 比值预测 ARDS 患者 28 d 死亡的 ROC 曲线

本研究表明,两组患者性别、年龄、ARDS 分级、基础疾病、感染部位及机械通气与血管活性药物使用情况差异无统计学差异,提示两组患者在入组时的一般情况类似。在入 ICU 时各项实验室指标的比较中,两组患者 Ang I、Ang1-7、pH、血乳

酸、血肌酐、总胆红素、碳酸氢根、氧合指数及血小板水平差异具有统计学意义,进一步二元 Logistic 回归分析结果显示,SOFA 评分、Ang I 及 Ang1-7 均为 ARDS 患者 28 d 死亡的独立影响因素,说明 ARDS 患者发生器官衰竭程度越重、Ang I 水平越高、Ang1-7 水平越低,预后则越差。Chinh 等^[12]研究发现 ARDS 患者死亡组第 1 天 SOFA 评分明显高于存活组,其为 28 d 死亡的独立危险因素 (OR=1.122,95%CI:1.042~1.210),与本研究结果基本一致。此外,本研究 Spearson 相关分析也显示,ARDS 患者 Ang I /Ang1-7 比值与 SOFA 评分呈明显正相关,而与氧合指数呈较弱负相关,说明 Ang I /Ang1-7 比值可以反映 ARDS 患者的病情严重程度,但与氧合指数相关性较差,可能与氧合指数受到机械通气时不同呼吸末正压水平的影响有关。本研究比较重要的发现在于脓毒症相关 ARDS 患者 Ang I、Ang1-7 及两者比值与病程严重程度及预后密切相关,同时 Ang I 与 Ang1-7 比值对脓毒症相关 ARDS 患者 28 d 死亡的预测效能明显高于两者单独及 SOFA 评分。因此,Ang I 与 Ang1-7 是评估脓毒症相关 ARDS 患者预后的潜在生物标志物,Ang I /Ang1-7 可作为早期预测脓毒症相关 ARDS 患者死亡风险的筛选工具。

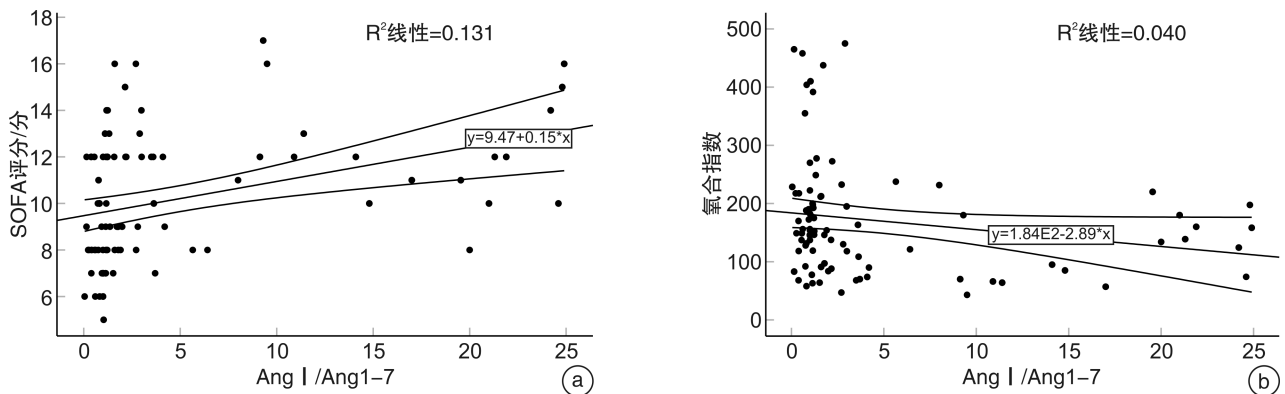


图 2 ARDS 患者 Ang I /Ang1-7 比值与 SOFA 评分(a)及氧合指数(b)的相关性

在经典的 RAS 途径中,血管紧张素原是 Ang I 的前体,在肝脏合成并由肾素转化为 Ang I,后者通过血管紧张素转换酶进一步代谢为 Ang II,通过收缩血管发挥其生物学活性^[6]。既往研究发现 Ang II 是血流动力学的重要调节因子,但也与组织

再生、重塑、炎症和纤维化有关,起到促进肺部损伤的作用^[4]。在 Ma 等^[13]的研究中,脓毒症相关 ARDS 患者在 24 h 和 48 h 的 Ang II 水平升高与死亡风险增加密切相关。在另一种途径中,血管紧张素转换酶 II 将 Ang II 转化为 Ang1-7,Ang I 代谢

为 Ang1-9,后者是血管紧张素转换酶 II 受体 2 型(AT2)的配体;同时,Ang I 也是形成 Ang1-7 的底物。Ang1-7 通过与同源受体 Mas 结合促进伤口愈合、组织再生和减少活性氧产生,Ang1-9 通过与 AT2 的结合也具有再生和抗炎的特性。血管紧张素转换酶 II 缺乏导致 Ang I 及 Ang II 积累,同时 Ang1-7 产生减少,导致严重的炎症反应、心脏活动受损和肾损伤^[14]。因此,血管紧张素转换酶 II 被认为是 RAS 中关键的负向调节因子,拮抗血管紧张素转换酶的功能,起到保护肺损伤的作用;RAS 系统中相关成分水平之间的平衡可能是决定 ARDS 预后的重要因素^[15]。本研究中死亡组的 Ang I 水平显著高于存活组($P < 0.05$),可能原因与 Ang I 向下游转化率降低或合成增加所致,但两组患者合成 Ang I 的前体替代物 Ang1-12 水平差异无统计学意义,因此死亡组的 Ang I 水平的升高是由于合成增加的可能性较小。同时,本研究中死亡组的 Ang1-7 水平显著低于存活组($P < 0.05$),说明 Ang I /Ang1-7 比值的升高可能是由于死亡组患者出现严重的肺组织内皮和/或上皮细胞损伤而出现血管紧张素转换酶和/或血管紧张素转换酶 II 酶活性降低,导致 Ang I 向下游转化减少所致^[15-16]。

综上所述,Ang I /Ang1-7 与脓毒症相关性 ARDS 患者的病情严重程度及预后密切相关,其水平升高为 28 d 死亡的独立危险因素,可作为早期预测脓毒症相关 ARDS 患者死亡风险的筛选工具。但本研究仍存在一定局限性:首先,纳入的病例数有限,且剔除了部分不符合纳入标准患者,不排除存在选择偏倚;其次,本研究未动态观察各指标的变化,不排除治疗措施对预后的影响。因此,Ang I /Ang1-7 与脓毒症相关性 ARDS 患者预后的关联仍需大规模前瞻性研究进一步验证。

参考文献

- [1] Wang Y, Fu X, Yu B, et al. Long non-coding RNA THRIL predicts increased acute respiratory distress syndrome risk and positively correlates with disease severity, inflammation, and mortality in sepsis patients[J]. *J Clin Lab Anal*, 2019, 33(6): e22882.
- [2] Nam H, Jang SH, Hwang YI, et al. Nonpulmonary risk factors of acute respiratory distress syndrome in patients with septic bacteraemia[J]. *Korean J Intern Med*, 2019, 34(1): 116-124.
- [3] Chen D, Wu X, Yang J, et al. Serum plasminogen activator urokinase receptor predicts elevated risk of acute respiratory distress syndrome in patients with sepsis and is positively associated with disease severity, inflammation and mortality[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(4): 2984-2992.
- [4] 张勤,胡相悦.血清 KL-6、sTM、CC-16 对脓毒症并发急性呼吸窘迫综合征患者预后的价值研究[J]. *临床急诊杂志*, 2020, 21(9): 711-716.
- [5] 李真玉,李伟,宗晓龙,等.脓毒症并发急性呼吸窘迫综合征患者血清血管内皮钙黏蛋白水平变化及其与预后的关系[J]. *中华传染病杂志*, 2018, 36(8): 461-465.
- [6] 林化,李超乾.肾素-血管紧张素系统在急性呼吸窘迫综合征发生发展中作用的研究进展[J]. *山东医药*, 2018, 58(22): 100-103.
- [7] Kim J, Choi SM, Lee J, et al. Effect of Renin-Angiotensin System Blockage in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: A Retrospective Case Control Study[J]. *Korean J Crit Care Med*, 2017, 32(2): 154-163.
- [8] 叶剑滨.血管紧张素 II 及其受体与急性呼吸窘迫综合征关系的研究进展[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2017, 31(3): 310-312.
- [9] Reilly J P, Wang F, Jones T K, et al. Plasma angiopoietin-2 as a potential causal marker in sepsis-associated ARDS development: evidence from Mendelian randomization and mediation analysis[J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44(11): 1849-1858.
- [10] Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock(Sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 762-774.
- [11] Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition[J]. *JAMA*, 2012, 307(23): 2526-2533.
- [12] Chinh LQ, Manabe T, Son DN, et al. Clinical epidemiology and mortality on patients with acute respiratory distress syndrome(ARDS) in Vietnam[J]. *PLoS One*, 2019, 14(8): e0221114.
- [13] Ma S, Zhao ML, Wang K, et al. Association of Ang-2, vWF, and EVLWI with risk of mortality in sepsis patients with concomitant ARDS: A retrospective study [J]. *J Formos Med Assoc*, 2020, 119(5): 950-956.
- [14] Simões E, Silva AC, Teixeira MM. ACE inhibition, ACE2 and angiotensin-(1-7) axis in kidney and cardiac inflammation and fibrosis [J]. *Pharmacol Res*, 2016, 107: 154-162.
- [15] 孙佳,朱彪. ACE2/Ang1-7/Mas 在 ALI/ARDS 中作用机制研究[J]. *国际呼吸杂志*, 2016, 36(8): 632-635.
- [16] 柴彦,郭喆,方奕鹏. ACE2 在冠状病毒病-19 多器官损伤中的作用[J]. *临床急诊杂志*, 2020, 21(5): 417-420.

(收稿日期:2021-06-11)