

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.17.014  
文章编号: 1005-8982 (2021) 17-0078-07

临床研究·论著

## 脓毒症休克患者血清Kal、VE-Cad的变化 及与预后的关系\*

吴微华<sup>1</sup>, 俞振飞<sup>1</sup>, 程抗<sup>1</sup>, 安鹏<sup>1</sup>, 张伟<sup>1</sup>, 陈雲<sup>1</sup>, 叶肖琳<sup>2</sup>

(1. 杭州市丁桥医院 重症医学科, 浙江 杭州 310021; 2. 浙江中医药大学附属第二医院  
重症医学科, 浙江 杭州 310005)

**摘要:** **目的** 探讨脓毒症休克患者血清人源性激肽释放酶结合蛋白(Kal)、血管内皮钙黏蛋白(VE-cad)的变化及与预后的关系。**方法** 前瞻性选取2016年3月—2018年3月杭州市丁桥医院重症医学科收治的脓毒症休克患者252例, 根据纳入和排除标准排除74例, 最终纳入研究的脓毒症休克患者为178例。根据患者28 d预后分为存活组120例和死亡组58例。比较两组患者的临床指标及入住重症监护病房(ICU)第1天、第3天、第5天血清Kal和VE-cad水平变化, 记录患者急性生理学与慢性健康状况评分系统Ⅱ(APACHE Ⅱ)评分和序贯性器官功能衰竭评估(SOFA)评分。采用Pearson相关分析血清Kal、VE-cad与APACHE Ⅱ评分和SOFA评分的相关性。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估血清Kal、VE-cad单独及联合检测对脓毒症休克患者预后的价值。采用二元Logistic回归分析脓毒症休克死亡的影响因素。**结果** 死亡组的氧合指数和血清白蛋白(ALB)水平低于存活组( $P<0.05$ ), 机械通气时间、ICU住院时间长于存活组( $P<0.05$ ), 血清C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)水平、血管外肺水指数(EVLWI)、APACHE Ⅱ评分和SOFA评分高于存活组( $P<0.05$ )。两组入住ICU第1天、第3天、第5天血清Kal、VE-cad水平比较, 不同时间点的血清Kal、VE-cad有差异( $P<0.05$ ), 两组血清Kal、VE-cad有差异( $P<0.05$ ), 两组血清Kal、VE-cad变化趋势有差异( $P<0.05$ )。血清Kal水平与APACHE Ⅱ评分和SOFA评分呈负相关( $r=-0.397$ 和 $-0.466$ ,  $P<0.05$ ); 血清VE-cad与APACHE Ⅱ评分和SOFA评分呈正相关( $r=0.173$ 和 $0.192$ ,  $P<0.05$ )。入院24 h内血清Kal、VE-cad及两者联合检测的曲线下面积(AUC)分别为0.687(95% CI: 0.604, 0.770)、0.859(95% CI: 0.805, 0.912)、0.890(95% CI: 0.845, 0.936), 血清Kal检测预测脓毒症休克患者死亡的敏感性为81.0%(95% CI: 0.772, 0.854), 特异性为50.0%(95% CI: 0.474, 0.531); VE-cad检测预测脓毒症休克患者死亡的敏感性为69.0%(95% CI: 0.649, 0.726), 特异性为86.7%(95% CI: 0.822, 0.914); 血清Kal和VE-cad联合检测预测脓毒症休克患者死亡的敏感性为82.2%(95% CI: 0.781, 0.868), 特异性为89.6%(95% CI: 0.852, 0.954)。CRP [ $\hat{OR}=1.221$ (95% CI: 1.022, 1.459)]、PCT [ $\hat{OR}=1.195$ (95% CI: 1.035, 1.380)]、VE-cad [ $\hat{OR}=1.373$ (95% CI: 1.055, 1.787)]、EVLWI [ $\hat{OR}=1.846$ (95% CI: 1.178, 2.893)]是脓毒症休克患者死亡的危险因素( $P<0.05$ ), Kal [ $\hat{OR}=0.428$ (95% CI: 0.190, 0.966)]是脓毒症休克患者死亡的保护因素( $P<0.05$ )。**结论** CRP、PCT、Kal、VE-cad、EVLWI是脓毒症休克患者死亡的影响因素, 脓毒症休克患者血清VE-cad水平升高, Kal水平降低, 两者的联合检测对评估脓毒症休克患者的预后有一定临床价值。

**关键词:** 脓毒症休克; 人源性激肽释放酶结合蛋白; 血管内皮钙黏蛋白; APACHE Ⅱ评分; SOFA评分; 预后; 影响因素

中图分类号: R459.7

文献标识码: A

## Changes of serum Kallistatin and VE-cad in patients with septic shock and their relationship with prognosis\*

收稿日期: 2020-12-05

\* 基金项目: 2018年浙江省医药卫生科技计划项目(No: 2018YK0901)

[通信作者] 叶肖琳, E-mail: 157552285@qq.com

Wei-hua Wu<sup>1</sup>, Zhen-fei Yu<sup>1</sup>, Kang Chen<sup>1</sup>, Peng An<sup>1</sup>, Wei Zhang<sup>1</sup>, Yun Chen<sup>1</sup>, Xiao-lin Ye<sup>2</sup>

(1. Department of Critical Care Medicine, Hangzhou Dingqiao Hospital, Hangzhou, Zhejiang 310021, China; 2. Department of Critical Care Medicine, The Second Affiliated Hospital of Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou, Zhejiang 310005, China)

**Abstract: Objective** To investigate the changes of serum human kallikrein-binding protein (Kallistatin, Kal) and vascular endothelial cadherin (VE-cad) in patients with septic shock and their relationship with prognosis. **Methods** A total of 252 patients with septic shock admitted to the Department of Critical Care Medicine, Hangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, from March 2016 to March 2018, were prospective selected. 74 patients were excluded according to pre-specified exclusion criteria, and there were 178 patients with septic shock who were eventually included in the study. According to the 28-day prognosis, they were divided into survival group (120 cases) and death group (58 cases). The changes of serum Kal and VE-cad levels on the 1, 3 and 5 days of ICU were observed. The acute physiology and chronic health status scoring system II (APACHE II) score and sequential organ failure assessment (SOFA) score of sepsis patients were recorded. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation of serum Kal and VE-cad with APACHE II score and SOFA score. Evaluation of prognostic value of serum Kal and VE-cad in patients with septic shock was performed with the receiver operating characteristic curve (ROC). Binary logistic regression was used to analyze the influence factors for septic shock death. **Results** The oxygenation index and serum albumin (ALB) levels in the death group of patients with septic shock were lower than those in the survival group ( $P < 0.05$ ). Mechanical ventilation time, ICU hospitalization days were longer than those in the survival group ( $P < 0.05$ ), the levels of serum C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), extravascular lung water index (EVLWI), APACHE II score, and SOFA score were higher than those in the survival group ( $P < 0.05$ ). The serum Kal and VE-cad levels of the death group and the survival group were different at different time points ( $P < 0.05$ ); the serum Kal and VE-cad levels of the death group and the survival group were different ( $P < 0.05$ ); the change trend of serum Kal and VE-cad levels of the death group and the survival group were different ( $P < 0.05$ ), and the serum Kal level in the death group of patients with septic shock (1, 3 and 5d of ICU admission) were lower than those in the survival group ( $P < 0.05$ ). Serum VE-cad level in the death group (1, 3 and 5d of ICU admission) were higher than those in the survival group ( $P < 0.05$ ). There was a negative correlation between serum Kal level and APACHE II score and SOFA score ( $r = -0.397$  and  $-0.466$ , both  $P < 0.05$ ). Serum VE-cad was positively correlated with APACHE II score and SOFA score ( $r = 0.173$  and  $0.192$ , both  $P < 0.05$ ). Within 24h of admission, the area under curve (AUC) of serum Kal, VE-cad and their combined detection were 0.687 (95% CI: 0.604, 0.770), 0.859 (95% CI: 0.805, 0.912), and 0.890 (95% CI: 0.845, 0.936), respectively; the sensitivity and specificity of serum Kal were 81.0% (95% CI: 77.2%, 85.4%) and 50.0% (95% CI: 47.4%, 53.1%); the sensitivity and specificity of VE-cad were 69.0% (95% CI: 64.9%, 72.6%) and 86.7% (95% CI: 82.2%, 91.4%); the sensitivity and specificity of combined method to predict the death of septic shock patients was 82.2% (95% CI: 78.1%, 86.8%) and 89.6% (95% CI: 85.2%, 95.4%). CRP [ $\hat{OR} = 1.221$ , (95% CI: 1.022, 1.459)], PCT [ $\hat{OR} = 1.195$ , (95% CI: 1.035, 1.380)], VE-cad [ $\hat{OR} = 1.373$ , (95% CI: 1.055, 1.787)], and EVLWI [ $\hat{OR} = 1.846$ , (95% CI: 1.178, 2.893)] were risk factors for death in patients with septic shock ( $P < 0.05$ ); Kal [ $\hat{OR} = 0.428$ , (95% CI: 0.190, 0.966)] was protective factor for death in patients with septic shock ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** CRP, PCT, VE-cad, Kal, and EVLWI were influence factors for death in patients with septic shock. The serum VE-cad level increased and Kal decreased in patients with septic shock. The combined detection of VE-cad and Kal has certain clinical value in evaluating the prognosis of patients with septic shock.

**Keywords:** shock, septic; kallistatin; vascular endothelial cadherin; APACHE II score; SOFA score; prognosis; influence factors

脓毒症休克是重症监护病房(ICU)患者死亡的主要原因,具有发病急、进展快、病死率高等特点,由于脓毒症休克临床表现错综复杂,因此准确评估脓毒症休克患者的病变严重程度及预后,对降低病

死率具有重要意义<sup>[1]</sup>。人源性激肽释放酶结合蛋白(Kallistatin, Kal)是一种丝氨酸蛋白酶抑制剂,在人类组织和体液中广泛分布,具有抗炎、抗肿瘤、抗血管生成、抗氧化应激和抗凋亡等作用,参与炎

症、高血压、心肌梗死、肿瘤、纤维化、血管生成等多种疾病的病理生理学过程,有研究显示 Kal 在肺炎<sup>[2]</sup>、血管炎<sup>[3]</sup>、骨关节炎<sup>[4]</sup>等多种疾病中发挥抗炎作用,然而,血清 Kal 作为评估脓毒症休克患者预后的生物标志物的临床价值仍有待阐明。脓毒症休克的核心病理过程是炎症和氧化应激导致血管内皮损伤、毛细血管渗漏,血管内皮钙黏蛋白(vascular endothelial cadherin, VE-cad)是血管内皮细胞之间黏附连接的特异性钙黏蛋白,在维持血管内皮细胞极性和完整性等方面具有重要作用<sup>[5]</sup>,但血清 VE-cad 的表达与脓毒症休克患者疾病严重程度及预后的研究尚不多见。本研究通过检测不同预后脓毒症休克患者血清 Kal、VE-cad 水平变化,分析 Kal、VE-cad 与急性生理学及慢性健康状况 II (APACHE II)评分和序贯器官功能衰竭估计(SOFA)评分的相关性,旨在探讨两者对脓毒症休克患者预后评估的意义。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

前瞻性选取2016年3月—2018年3月杭州市丁桥医院重症医学科收治的脓毒症休克患者252例。纳入标准:①临床资料完整;②符合“脓毒症3.0指南”的诊断标准<sup>[6]</sup>;③年龄 $\geq 18$ 岁;④住院时间 $>1$  d;⑤患者或家属知情同意并签署同意书。排除标准:①妊娠;②中枢神经系统或严重免疫缺陷;③心力衰竭;④慢性肝肾疾病终末期、肿瘤晚期;⑤既往存在烟草、酒精或毒品依赖;⑥临床资料不完整;⑦依从性差。最终纳入研究的患者为178例。本研究经杭州市中医院伦理委员会批准。根据患者28 d预后,分为存活组120例和死亡组58例。两组年龄、性别、感染类型、病原学情况比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 仪器与试剂

Sysmex XT-4000i全自动五分类血细胞分析仪购自日本希森美康株式会社,BS-600全自动生化分析仪购自中国深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司,OTTOMAN全自动特定蛋白即时检测分析仪购自中国武汉锦之琪医疗器械有限公司,VITROS5600全自动生化免疫分析仪购自美国强生公司。酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒购自美国

R&D systems公司,“三明治免疫夹心法”检测试剂盒购自美国 Abcam 公司。

### 1.3 方法

采集患者入院24 h内外周静脉血5 ml,2管分装,其中一管注入EDTA抗凝试管,不经离心处理,置于 $-20^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存,采用Sysmex XT-4000i全自动五分类血细胞分析仪检测白细胞(WBC)水平,另一管经3 000 r/min离心5 min,取上清液,置于 $-20^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存,采用BS-600全自动生化分析仪检测血清白蛋白(ALB)水平;采集患者入ICU第1天、第3天、第5天的外周静脉血5 ml,3 000 r/min离心5 min,取上清液,置于 $-20^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存,采用OTTOMAN全自动特定蛋白即时检测分析仪检测血清C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)水平;采用ELISA法检测血清 Kal 水平,采用“三明治免疫夹心法”检测血清 VE-cad 水平,操作严格按照试剂盒说明书进行。

### 1.4 脓毒症休克患者治疗措施及观察指标

积极液体复苏、抗感染、肺保护性机械通气、血管活性药物和控制血糖等,血管活性药物多巴胺初始剂量为 $1\text{ }\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 、逐渐增加剂量 $\leq 20\text{ }\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ ,去甲肾上腺素初始剂量为 $0.05\text{ }\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 、逐渐增加剂量 $\leq 0.5\text{ }\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ <sup>[7]</sup>。收集患者的姓名、年龄、性别、机械通气时间、感染类型、ICU住院时间。入院24 h内行PICCO监测,当日指标为每天3次测量的平均值,并记录血管外肺水指数(EVLWI)及其他血流动力学指标,连续监测5 d或患者死亡。患者入院24 h内采集外周静脉血进行血培养并检测病原学情况,同时对患者进行APACHE II评分<sup>[8]</sup>及SOFA评分<sup>[9]</sup>。

### 1.5 统计学方法

数据分析采用SPSS 23.0统计软件,计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,比较做 $t$ 检验或重复测量设计的方差分析;计数资料以构成比或率(%)表示,比较采用 $\chi^2$ 检验;相关分析用Pearson法,绘制ROC曲线,采用Logistic回归分析脓毒症休克死亡的危险因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组临床指标的比较

两组性别、年龄、感染部位、病原学、WBC比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );两组CRP、PCT、氧合指数、EVLWI、ALB、机械通气时间、

ICU 住院时间、APACHE II 评分及 SOFA 评分比较, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 死亡组的氧合指数和 ALB 低于存活组, 机械通气时间、ICU 住院时间长于存活组, CRP、PCT、EVLWI、APACHE II 评分和 SOFA 评分高于存活组。见表 1。

2.2 两组血清 Kal、VE-cad 水平比较

两组入住 ICU 第 1 天、第 3 天、第 5 天血清

Kal、VE-cad 水平比较, 采用重复测量设计的方差分析, 结果: 不同时间点的血清 Kal、VE-cad 水平有差异 ( $F=185.920$  和  $308.918$ , 均  $P=0.000$ ); 两组血清 Kal、VE-cad 水平有差异 ( $F=456.521$  和  $535.773$ , 均  $P=0.000$ ), 死亡组血清 Kal 水平均低于存活组, 死亡组血清 VE-cad 水平均高于存活组; 两组血清 Kal、VE-cad 水平变化趋势有差异 ( $F=24.068$  和  $3.965$ ,  $P=0.000$  和  $0.047$ )。见表 2 和图 1。

表 1 两组临床指标的比较

| 组别           | n   | 男/女/例 | 年龄/(岁, $\bar{x}\pm s$ ) | 感染部位 例(%) |           |          |           |          | 病原学 例(%)         |                  |         |           |           |
|--------------|-----|-------|-------------------------|-----------|-----------|----------|-----------|----------|------------------|------------------|---------|-----------|-----------|
|              |     |       |                         | 呼吸道       | 泌尿道       | 腹腔       | 血流感染      | 其他部位     | G <sup>+</sup> 菌 | G <sup>-</sup> 菌 | 真菌      | 混合感染      | 不明确       |
| 存活组          | 120 | 63/57 | 63.01 $\pm$ 5.23        | 64(53.33) | 24(20.00) | 10(8.33) | 12(10.00) | 10(8.33) | 18(15.00)        | 42(35.00)        | 6(5.00) | 15(12.50) | 39(32.5)  |
| 死亡组          | 58  | 30/28 | 64.12 $\pm$ 4.62        | 28(48.28) | 11(18.97) | 9(15.52) | 5(8.62)   | 5(8.62)  | 9(15.52)         | 15(25.86)        | 5(8.62) | 9(15.52)  | 20(34.48) |
| $\chi^2/t$ 值 |     | 0.009 | 1.386                   |           |           | 2.187    |           |          |                  |                  | 2.166   |           |           |
| P 值          |     | 0.923 | 0.168                   |           |           | 0.701    |           |          |                  |                  | 0.705   |           |           |

| 组别           | WBC/( $\times 10^9/L$ , $\bar{x}\pm s$ ) | CRP/( $\mu g/ml$ , $\bar{x}\pm s$ ) | PCT/( $pg/ml$ , $\bar{x}\pm s$ ) | 氧合指数/( $mmHg$ , $\bar{x}\pm s$ ) | EVLWI/( $ml/kg$ , $\bar{x}\pm s$ ) |
|--------------|------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| 存活组          | 14.68 $\pm$ 7.71                         | 75.54 $\pm$ 19.35                   | 8.25 $\pm$ 3.75                  | 287.26 $\pm$ 40.23               | 5.37 $\pm$ 1.65                    |
| 死亡组          | 13.26 $\pm$ 7.66                         | 138.27 $\pm$ 28.43                  | 12.27 $\pm$ 3.18                 | 222.39 $\pm$ 22.42               | 8.39 $\pm$ 2.20                    |
| $\chi^2/t$ 值 | 1.161                                    | 15.296                              | 7.075                            | 13.828                           | 9.332                              |
| P 值          | 0.247                                    | 0.000                               | 0.000                            | 0.000                            | 0.000                              |

| 组别           | ALB( $g/L$ , $\bar{x}\pm s$ ) | 机械通气时间/( $h$ , $\bar{x}\pm s$ ) | ICU 住院时间/( $d$ , $\bar{x}\pm s$ ) | APACHE II 评分 ( $\bar{x}\pm s$ ) | SOFA 评分 ( $\bar{x}\pm s$ ) |
|--------------|-------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|----------------------------|
| 存活组          | 28.10 $\pm$ 4.24              | 56.90 $\pm$ 8.20                | 7.37 $\pm$ 1.19                   | 23.26 $\pm$ 4.03                | 8.83 $\pm$ 1.83            |
| 死亡组          | 24.67 $\pm$ 2.78              | 67.91 $\pm$ 11.12               | 9.08 $\pm$ 1.48                   | 29.46 $\pm$ 3.46                | 10.56 $\pm$ 2.45           |
| $\chi^2/t$ 值 | 6.473                         | 6.756                           | 7.731                             | 10.121                          | 4.805                      |
| P 值          | 0.000                         | 0.000                           | 0.000                             | 0.000                           | 0.000                      |

表 2 两组血清 Kal、VE-cad 水平的比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别  | n   | Kal/( $\mu g/ml$ )           |                               |                               | VE-cad/( $ng/ml$ )           |                               |                               |
|-----|-----|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
|     |     | 第 1 天                        | 第 3 天                         | 第 5 天                         | 第 1 天                        | 第 3 天                         | 第 5 天                         |
| 存活组 | 120 | 3.37 $\pm$ 0.85              | 4.27 $\pm$ 0.76 <sup>②</sup>  | 5.38 $\pm$ 1.12 <sup>②</sup>  | 2.68 $\pm$ 0.51              | 1.99 $\pm$ 0.47 <sup>②</sup>  | 1.33 $\pm$ 0.41 <sup>②</sup>  |
| 死亡组 | 58  | 2.35 $\pm$ 0.54 <sup>①</sup> | 3.09 $\pm$ 0.37 <sup>①②</sup> | 3.35 $\pm$ 0.62 <sup>①②</sup> | 3.50 $\pm$ 0.35 <sup>①</sup> | 3.08 $\pm$ 0.69 <sup>①②</sup> | 2.35 $\pm$ 0.38 <sup>①②</sup> |

注：①与存活组比较,  $P<0.05$ ; ②与第 1 天比较,  $P<0.05$ 。

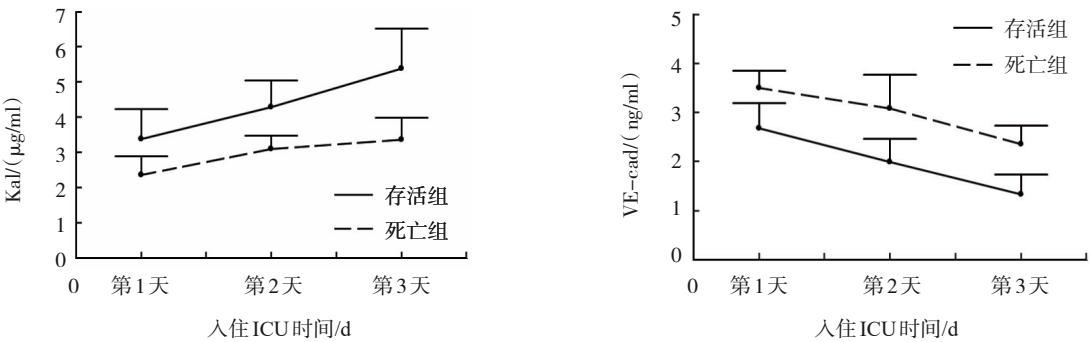


图 1 存活组和死亡组血清 Kal、VE-cad 水平的不同时间点变化趋势



### 2.3 血清 Kal、VE-cad 与 APACHE II 评分和 SOFA 评分的相关性

血清 Kal 与 APACHE II 评分和 SOFA 评分呈负相关 ( $P < 0.05$ )；血清 VE-cad 与 APACHE II 评分和 SOFA 评分呈正相关 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 2.4 入院 24 h 内血清 Kal、VE-cad 单独及联合检测对脓毒症休克患者死亡的预测价值

入院 24 h 内血清 Kal、VE-cad 单独与两者联合检测的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.687 (95%CI: 0.604, 0.770)、0.859 (95%CI: 0.805, 0.912)、0.890 (95%CI: 0.845, 0.936)。血清 Kal 检测预测脓毒症休克患者死亡的敏感性为 81.0% (95%CI: 0.772, 0.854),

特异性为 50.0% (95%CI: 0.474, 0.531)；VE-cad 检测预测脓毒症休克患者死亡的敏感性为 69.0% (95%CI: 0.649, 0.726), 特异性为 86.7% (95%CI: 0.822, 0.914)；血清 Kal 和 VE-cad 联合检测预测脓毒症休克患者死亡的敏感性为 82.2% (95%CI: 0.781, 0.868), 特异性为 89.6% (95%CI: 0.852, 0.954)。见表 4 和图 2。

表 3 血清 Kal、VE-cad 与 APACHE II 评分和 SOFA 评分的相关性

| 指标     | APACHE II 评分 |       | SOFA 评分 |       |
|--------|--------------|-------|---------|-------|
|        | r 值          | P 值   | r 值     | P 值   |
| Kal    | -0.397       | 0.000 | -0.466  | 0.000 |
| VE-cad | 0.273        | 0.021 | 0.292   | 0.010 |

表 4 Kal、VE-cad 单独及联合检测对脓毒症休克患者死亡的预测价值

| 指标     | 临界值                    | AUC   | 95% CI |       | 敏感性/% | 95% CI |       | 特异性/% | 95% CI |       |
|--------|------------------------|-------|--------|-------|-------|--------|-------|-------|--------|-------|
|        |                        |       | 下限     | 上限    |       | 下限     | 上限    |       | 下限     | 上限    |
| Kal    | 3.862 $\mu\text{g/ml}$ | 0.687 | 0.604  | 0.770 | 81.0  | 0.772  | 0.854 | 50.0  | 0.474  | 0.531 |
| VE-cad | 3.350 $\text{ng/ml}$   | 0.859 | 0.805  | 0.912 | 69.0  | 0.649  | 0.726 | 86.7  | 0.822  | 0.914 |
| 联合检测   | -                      | 0.890 | 0.845  | 0.936 | 82.2  | 0.781  | 0.868 | 89.6  | 0.852  | 0.954 |

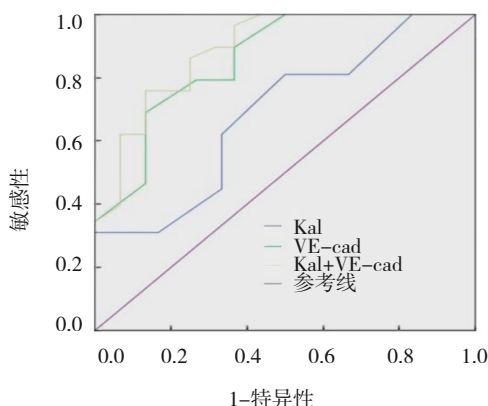


图 2 Kal、VE-cad 单独及联合检测判断脓毒症休克预后的 ROC 曲线

### 2.5 脓毒症休克患者死亡的影响因素

以脓毒症休克患者 28 d 预后状况为因变量 (1=

死亡, 0=存活), 以表 1、2 中有统计学意义的因素为自变量, 建立非条件 Logistic 回归模型。初选 11 个指标作为自变量, 考虑到阳性样本量较少, 将由患者病情严重程度引起的 4 个关联指标 (机械通气时间、ICU 住院时间、APACHE II 评分及 SOFA 评分) 剔除, 实际纳入 7 个自变量。回归过程采用逐步后退法,  $\alpha_{\text{入}}=0.05$ ,  $\alpha_{\text{出}}=0.10$ 。结果: CRP [ $\hat{\text{OR}}=1.221$  (95% CI: 1.022, 1.459)]、PCT [ $\hat{\text{OR}}=1.195$  (95% CI: 1.035, 1.380)]、VE-cad [ $\hat{\text{OR}}=1.373$  (95% CI: 1.055, 1.787)]、EVLWI [ $\hat{\text{OR}}=1.846$  (95% CI: 1.178, 2.893)] 是脓毒症休克患者死亡的危险因素, Kal [ $\hat{\text{OR}}=0.428$  (95% CI: 0.190, 0.966)] 是脓毒症休克患者死亡的保护因素。见表 5。

表 5 脓毒症休克死亡的二元 Logistic 回归分析参数

| 自变量    | b      | $S_b$ | Wald $\chi^2$ | P 值   | $\hat{\text{OR}}$ | 95% CI |       |
|--------|--------|-------|---------------|-------|-------------------|--------|-------|
|        |        |       |               |       |                   | 下限     | 上限    |
| CRP    | 0.200  | 0.091 | 4.827         | 0.028 | 1.221             | 1.022  | 1.459 |
| PCT    | 0.178  | 0.073 | 5.884         | 0.015 | 1.195             | 1.035  | 1.380 |
| Kal    | -0.849 | 0.415 | 4.172         | 0.041 | 0.428             | 0.190  | 0.966 |
| VE-cad | 0.317  | 0.135 | 5.548         | 0.018 | 1.373             | 1.055  | 1.787 |
| EVLWI  | 0.613  | 0.229 | 7.156         | 0.007 | 1.846             | 1.178  | 2.893 |

### 3 讨论

脓毒症是一种危及生命器官功能障碍综合征,是因宿主对感染的反应失调而引起,脓毒症休克是一种更为严重的危及生命的脓毒症类型,尽管对脓毒症休克的发病机制和治疗的认识不断进步,但其死亡率仍然很高<sup>[10-11]</sup>。内皮细胞活化是一种对感染的正常适应性反应,内皮功能障碍是脓毒症和脓毒症休克的重要病理生理过程之一,其特征是血管通透性增加、血管舒缩张力改变、细胞黏附、凝血和内皮细胞凋亡得到促进,在脓毒症的发生发展过程中,内皮细胞功能失调导致血管张力明显降低,微血管弥散性改变、通透性增加和弥散性血管内凝血<sup>[12]</sup>。现有临床研究显示,许多生物标志物与内皮功能障碍有关<sup>[13]</sup>,并且用于评估血管内皮活性的血清生物标志物与脓毒症疾病严重程度和预后密切相关<sup>[14]</sup>。

Kal 是一种激肽释放酶结合蛋白,目前已知其具有多种功能,包括抗炎、抗肿瘤、抗血管生成、抗氧化应激和抗凋亡等作用<sup>[15]</sup>。研究显示 Kal 作为脓毒症、社区获得性肺炎、急性胰腺炎、血管和器官损伤、主动脉瘤等疾病的新型血清分子标志物具有广阔前景<sup>[16-17]</sup>。Kal 对脓毒症休克患者器官保护的可能机制如下:诱导内皮型一氧化氮合酶的合成,抑制促炎因子如高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)、Toll 样受体 4(TLR4)、血管黏附因子-1 和细胞内黏附分子-1 的表达,抑制核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)激活,抑制 Caspase-3 活性和凋亡<sup>[18]</sup>。血管内皮生长因子(VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bEGF)是血管新生的重要分子,Kal 可与 VEGF、bEGF 竞争性结合其内皮细胞表面的乙酰肝素蛋白聚糖(HSPG)受体从而阻断血管生成信号通路<sup>[19]</sup>。LIN 等<sup>[20]</sup>研究显示血清 Kal 水平在脓毒症休克合并社区获得性肺炎患者表达较低。LI 等<sup>[17]</sup>体内研究显示,外源性 Kal 明显减轻脓毒症造模大鼠的炎症反应、器官损伤,并且可有效降低模型大鼠的病死率。王宏斌等<sup>[21]</sup>研究显示脓毒症休克患者死亡组血清 Kal 水平低于存活组,Kal 水平与脓毒症休克、APACHE II 评分、SOFA 评分及 CRP 水平呈负相关。本研究结果显示,死亡组血清 Kal 水平低于存活组,且脓毒症休克患者血清 Kal 水平与 APACHE II 评分和 SOFA 评分呈负相关;ROC 曲线分析显示,当血清 Kal 水平到达临

界值 3.862  $\mu$ g/ml 时,其预测脓毒症休克患者死亡的敏感性为 81.0%,特异性为 50.0%,表明血清 Kal 预测脓毒症休克患者死亡的敏感性较高,但特异性较差。本研究进一步采用 Logistic 回归分析结果显示 Kal 水平高是影响脓毒症休克患者死亡的保护因素。王宏斌等<sup>[21]</sup>研究显示 Kal 水平低是脓毒症休克和严重脓毒症患者预后的危险因素。LIN 等<sup>[20]</sup>研究显示,脓毒症休克合并社区获得性肺炎患者第 1 天 Kal 水平越高,死亡的风险越低,因此他们认为 Kal 水平可以作为脓毒症休克合并社区获得性肺炎患者病情严重程度的预测标志物,这可能与 Kal 本身具有抗炎和抗凝作用有关,当然 Kal 能否作为诊断标志物仍需大量临床研究进一步证实。

VE-cad 在维持血管内皮屏障完整性方面发挥着重要作用,在脓毒症的发生发展过程中,其水平不断升高<sup>[22-23]</sup>。本研究显示,死亡组血清 VE-cad 水平较存活组高,并且持续保持较高水平,而存活组血清 VE-cad 水平逐渐降至正常水平,表明血管内皮屏障遭到破坏,并且脓毒症休克组血清 VE-cad 水平与 APACHE II 评分和 SOFA 评分呈正相关,ROC 曲线分析显示,当血清 VE-cad 水平到达临界值 3.350 ng/ml 时,其预测脓毒症休克患者死亡的敏感性为 69.0%,特异性为 86.7%,表明血清 VE-cad 预测脓毒症休克患者死亡的特异性较高,但敏感性较差。但两者联合检测时其敏感性和特异性分别为 82.2% 和 89.6%,说明联合检测对评估脓毒症休克患者的预后具有较高的预测价值,因此两者的联合检测可能作为临床评估脓毒症休克患者预后的重要手段。

本研究亦发现,死亡组 ALB 水平、氧合指数均低于存活组,而机械通气时间、ICU 住院天数长于存活组,EVLWI 水平高于存活组,并且 VE-cad、EVLWI 是影响脓毒症休克患者死亡的危险因素。其可能机制如下:在炎症和氧化应激刺激下,VE-cad 与连环蛋白连接遭到破坏,血管内皮屏障遭到破坏,血液中的白蛋白渗漏到组织间隙,导致 ALB 水平下降,而 ALB 水平降低可致肺水肿,进而影响肺换气弥散功能,导致氧合指数降低,EVLWI 升高,死亡组血清 VE-cad 升高,表明严重的血管屏障受损使液体正平衡被促发,而液体正平衡是影响该疾病患者死亡的独立危险因素<sup>[24-25]</sup>。液体正平衡可使心脏前负荷增加,影响 VE-cad 与血管内皮细胞之间的

紧密连接,使细胞连接张力下降,导致血管内皮细胞间形成出现缝隙<sup>[26]</sup>。由于VE-cad在维持内皮屏障完整性中的重要意义,目前已有研究认为VE-cad可能作为血管内皮屏障修复的靶标<sup>[27]</sup>。

综上所述,CRP、PCT、Kal、VE-cad、EVLWI均是脓毒症休克患者死亡的影响因素,研究脓毒症休克患者血清中Kal、VE-Cad水平变化有助于评估疾病预后,并且两者作为新型血清分子标志物具有广阔的应用前景。

#### 参 考 文 献 :

- [1] 梁欢,苗常青,吴梦茹,等.中性粒细胞与淋巴细胞比值对脓毒性休克患者28 d死亡风险的预测价值评估[J].临床急诊杂志,2019,20(7): 503-508.
- [2] 陈乾.清热益肺汤及拆方治疗老年社区获得性肺炎的临床观察及对Kallistatin蛋白表达影响[D].上海:上海中医药大学,2017.
- [3] YIN H, GAO L, SHEN B, et al. Kallistatin inhibits vascular inflammation by antagonizing tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced NF- $\kappa$ B activation[J]. Hypertension, 2010, 56(2): 260-267.
- [4] HSIEH J L, SHEN P C, SHIAU A L, et al. Adenovirus-mediated kallistatin gene transfer ameliorates disease progression in a rat model of osteoarthritis induced by anterior cruciate ligament transection[J]. Hum Gene Ther, 2009, 20(2): 147-158.
- [5] 孙静,张蕊,王荣毓,等.内皮钙黏蛋白在子宫内异位症病变组织中的表达及其临床意义[J].中国现代医学杂志,2018,28(36): 27-30.
- [6] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810.
- [7] RHODES A, EVANS L E, ALHAZZANI W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016[J]. Crit Care Med, 2017, 45(3): 486-552.
- [8] 李晓如,李志军,王东强,等. APACHE II APACHE III评分及PSI评分评估老年重症肺炎预后的对比研究[J].中国急救医学,2015,35(11): 1013-1016.
- [9] 张越新,张玲,郭贤庆,等. PCT CRP血乳酸APACHE II SOFA评分在脓毒症患者疾病严重程度及预后评估中的价值研究[J].中国急救医学,2017,37(12): 1109-1114.
- [10] 孙守松,张鑫雨,陈静,等.老年脓毒症和脓毒性休克患者30天死亡率的危险因素分析[J].现代生物医学进展,2018,18(19): 3698-3701.
- [11] VAIL E, GERSHENGORN H B, HUA M, et al. Association between US norepinephrine shortage and mortality among patients with septic shock[J]. JAMA, 2017, 317(14): 1433-1442.
- [12] IBA T, LEVY J H. Inflammation and thrombosis: roles of neutrophils, platelets and endothelial cells and their interactions in thrombus formation during sepsis[J]. J Thromb Haemost, 2018, 16(2): 231-241.
- [13] PAGE A V, LILES W C. Biomarkers of endothelial activation/dysfunction in infectious diseases[J]. Virulence, 2013, 4(6): 507-516.
- [14] XING K, MURTHY S, LILES W C, et al. Clinical utility of biomarkers of endothelial activation in sepsis-a systematic review[J]. Crit Care, 2012, 16(1): R7.
- [15] LI P, BLEDSOE G, YANG Z R, et al. Human kallistatin administration reduces organ injury and improves survival in a mouse model of polymicrobial sepsis[J]. Immunology, 2014, 142(2): 216-226.
- [16] CHAO J, BLEDSOE G, CHAO L. Protective role of Kallistatin in vascular and organ injury[J]. Hypertension, 2016, 68(3): 533-541.
- [17] LI J, KRISHNA S M, GOLLEDGE J. The potential role of kallistatin in the development of abdominal aortic aneurysm[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(8): 1312-1320.
- [18] KIM T, SUH G J, KWON W Y, et al. Lower serum kallistatin level is associated with 28-day mortality in patients with septic shock[J]. J Crit Care, 2018, 48(8): 328-333.
- [19] PRZYBYŁOWSKI P, WASILEWSKI G, KOC-ŻÓRAWSKA E, et al. Kallistatin concentration and hypertension in heart transplant recipients[J]. Transplant Proc, 2018, 50(7): 2105-2109.
- [20] LIN W C, LU S L, LIN C F, et al. Plasma kallistatin levels in patients with severe community-acquired pneumonia[J]. Crit Care, 2013, 17(1): R27.
- [21] 王宏斌,胡羽进.血浆人源性激肽释放酶结合蛋白水平对严重脓毒症患者预后评估的意义[J].内科急危重症杂志,2018,24(5): 392-395.
- [22] PIERCE R W. Letter in response to "Vascular endothelial cadherin shedding is more severe in sepsis patients with severe acute kidney injury"[J]. Crit Care, 2019, 23(1): 167.
- [23] 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.
- [24] 李真玉,宗晓龙,胡铁鹏,等.血清血管内皮钙黏蛋白水平与脓毒性休克患者预后的关系[J].中华急诊医学杂志,2018,27(12): 1370-1375.
- [25] 辛可可,庞锋,孙俊丽,等.适度液体负平衡在脓毒性休克机械通气患者撤机过程中的应用[J].天津医科大学学报,2018,24(2): 148-151.
- [26] ZHANG R Y, LI R R, TANG Y Q. Soluble vascular endothelial cadherin: a promising marker of critical illness[J]. Crit Care, 2019, 23(1): 57.
- [27] HAVOVI C, JULIE B, HUETTRAN D, et al. Select Rab GTPases regulate the pulmonary endothelium via endosomal trafficking of vascular endothelial-cadherin[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2016, 54(6): 769-781.

(张蕾 编辑)

**本文引用格式:** 吴微华,俞振飞,程抗,等.脓毒症休克患者血清Kal、VE-Cad的变化及与预后的关系[J].中国现代医学杂志,2021,31(17): 78-84.

**Cite this article as:** WU W H, YU Z F, CHEN K, et al. Changes of serum Kallistatin and VE-cad in patients with septic shock and their relationship with prognosis[J]. China Journal of Modern Medicine, 2021, 31(17): 78-84.