

· 论 著 ·

血清人附睾蛋白 4、LIPS 评分与败血症相关急性呼吸窘迫综合征和 28 d 死亡的相关性分析*

张 祎¹, 刘 哲¹, 袁 晶¹, 李 雯¹, 王文静^{2△}

西安交通大学第一附属医院:1. 检验科;2. 外科医学重症科, 陕西西安 710061

摘 要:目的 探讨血清人附睾蛋白 4(HE4)、肺损伤预测(LIPS)评分与败血症相关急性呼吸窘迫综合征(ARDS)和 28 d 死亡的相关性。方法 选取 2021 年 1 月至 2024 年 1 月该院收治的败血症患者 207 例,根据是否并发 ARDS 分为 ARDS 组(73 例)和非 ARDS 组(134 例),并进一步根据 28 d 生存情况将 ARDS 组分为死亡组(26 例)和存活组(47 例)。采用电化学发光法检测 HE4 水平,计算 LIPS 评分。利用多因素 Logistic 回归模型分析 ARDS 患者死亡的影响因素,采用点二列相关性分析 ARDS 患者血清 HE4、LIPS 评分与 28 d 死亡的相关性,受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 HE4、LIPS 评分诊断败血症相关 ARDS 及预测 28 d 死亡的价值。结果 与非 ARDS 组比较,ARDS 组血清 HE4 水平和 LIPS 评分升高($P < 0.05$)。败血症相关 ARDS 的独立危险因素为序贯器官衰竭评估(SOFA)评分增加、血乳酸升高、HE4 升高和 LIPS 评分增加($P < 0.05$)。73 例败血症相关 ARDS 患者 28 d 死亡率为 35.62%(26/73)。与存活组比较,死亡组血清 HE4、LIPS 评分升高($P < 0.05$)。败血症相关 ARDS 患者血清 HE4、LIPS 评分与 28 d 死亡呈正相关($r = 0.605, 0.579, P < 0.05$)。血清 HE4 联合 LIPS 评分诊断败血症相关 ARDS 的曲线下面积(AUC)为 0.909,大于血清 HE4、LIPS 评分单独诊断的 0.828、0.806($Z = 3.360, 3.387, P$ 均 < 0.05);血清 HE4 联合 LIPS 评分预测败血症相关 ARDS 患者 28 d 死亡的 AUC 为 0.891,大于血清 HE4、LIPS 评分单独预测的 0.808、0.779($Z = 2.028, 2.017, P$ 均 < 0.05)。结论 血清 HE4 水平和 LIPS 评分升高是败血症相关 ARDS 的独立危险因素,且与患者 28 d 死亡密切相关,血清 HE4 联合 LIPS 评分诊断败血症相关 ARDS 及预测患者 28 d 死亡的价值较高。

关键词:败血症相关急性呼吸窘迫综合征; 人附睾蛋白 4; 肺损伤预测评分; 28 d 死亡

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.05.016

中图法分类号:R631

文章编号:1673-4130(2025)05-0589-06

文献标志码:A

Correlation analysis of serum human epididymis protein 4 and LIPS score with sepsis-associated acute respiratory distress syndrome and 28 d mortality*

ZHANG Yi¹, LIU Zhe¹, YUAN Jing¹, LI Wen¹, WANG Wenjing^{2△}

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Surgical Intensive Care, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710061, China

Abstract: Objective To investigate the correlation of serum human epididymis protein 4 (HE4) and lung injury Prediction (LIPS) score with sepsis-associated acute respiratory distress syndrome (ARDS) and 28 d mortality. **Methods** A total of 207 patients with sepsis admitted to the hospital from January 2021 to January 2024 were selected. According to the presence or absence of ARDS, the patients were divided into ARDS group (73 cases) and non-ARDS group (134 cases). According to the 28 d survival, the ARDS group was further divided into death group (26 cases) and survival group (47 cases). HE4 level was detected by electrochemiluminescence, and LIPS score was calculated. Multivariate Logistic regression model was used to analyze the influencing factors of death in ARDS patients. Point biserial correlation was used to analyze the correlation between serum HE4, LIPS score and 28 d death in ARDS patients. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the value of serum HE4 and LIPS score in the diagnosis of sepsis-associated ARDS and predicting 28 d mortality. **Results** Compared with non-ARDS group, the serum HE4 level and LIPS score were significantly increased in ARDS group ($P < 0.05$). The independent risk factors for sepsis-associated ARDS were increased SOFA score, increased blood lactic acid, increased HE4 and increased LIPS score ($P <$

* 基金项目:陕西省自然科学基金基础研究计划项目(2023-JC-QN-0898)。

作者简介:张祎,女,主管技师,主要从事临床检验、病理诊断相关研究。△ 通信作者, E-mail: wangwenjing@xjtu.edu.cn。

0.05)。The 28 d mortality of 73 patients with sepsis-associated ARDS was 35.62% (26/73). Compared with the survival group, the serum HE4 and LIPS scores were increased in the death group ($P<0.05$). Serum HE4 and LIPS scores were positively correlated with 28 d mortality in patients with sepsis-associated ARDS ($r=0.605, 0.579, P<0.05$). The area under the curve (AUC) of serum HE4 combined with LIPS score in the diagnosis of sepsis-associated ARDS was 0.909, which was larger than 0.828 and 0.806 of serum HE4 and LIPS score alone ($Z=3.360, 3.387, \text{all } P<0.05$). The AUC of serum HE4 combined with LIPS score in predicting 28 d mortality of patients with sepsis-associated ARDS was 0.891, which was larger than 0.808 and 0.779 of by serum HE4 and LIPS score alone ($Z=2.028, 2.017, \text{all } P<0.05$). **Conclusion** The elevated serum HE4 level and LIPS score are independent risk factors for sepsis-associated ARDS, and are closely related to 28 d mortality. The combination of serum HE4 and LIPS score has a high value in the diagnosis of sepsis-associated ARDS and the prediction of 28 d mortality.

Key words: sepsis-associated acute respiratory distress syndrome; human epididymis protein 4; lung injury prediction score; 28 d mortality

脓毒症为微生物或其毒素引起的一种全身炎症反应综合征, 当在血液、脑脊液等无菌体液中能够培养出致病菌(包括真菌、细菌)时, 即发生了败血症, 其可在短时间内引起多个器官功能受损或衰竭, 具有发病急、进展快、病死率高等特点^[1-2]。急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是败血症最严重的并发症之一, 致死率高于其他原因引起的 ARDS^[3]。及时诊断败血症相关 ARDS 是降低其病死率的关键措施。肺损伤预测(LIPS)评分是一种急性肺损伤/ARDS 预测评分模型, 对 ARDS 高风险预测具有一定价值, 但由于缺乏生化指标, 局限性较高^[4]。研究表明, 炎症反应和肺纤维化在 ARDS 的发生发展中发挥至关重要的作用^[5-6]。人附睾蛋白 4(HE4)是一种蛋白酶抑制剂, 能通过炎症反应、成纤维细胞增殖和细胞外基质重塑等促进组织纤维化^[7]。据报道, 血清 HE4 水平与脓毒症患者病情程度和预后不良有关^[8]。但关于血清 HE4、LIPS 评分与败血症相关 ARDS 和 28 d 死亡的相关性报道较少, 基于此本研究报道如下, 以期为促进败血症相关 ARDS 诊断和预后评估提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 1 月至 2024 年 1 月本院收治的败血症患者 207 例, 符合 Sepsis-3^[9] 标准, 其中女 86 例, 男 121 例; 年龄 29~82 岁, 平均(66.57±9.33)岁; 基础疾病: 脑血管病 31 例, 糖尿病 91 例, 冠心病 75 例, 慢性肝病 18 例, 高血压 82 例。患者或家属自愿签署知情同意书。纳入标准: (1) 年龄 18 岁及以上; (2) 初次诊断为败血症; (3) 信息完整。排除标准: (1) 重症监护室时间<48 h; (2) 既往有慢性阻塞性肺疾病、急性肺损伤、肺结核、间质性肺病等肺部疾病; (3) 先天性肺发育不良; (4) 恶性肿瘤; (5) 哺乳期、妊娠期女性; (6) 自身免疫性疾病; (7) 近一个月内使用过抗凝或免疫抑制剂; (8) 自动出院或放弃治疗; (9) 脑卒中、终末期肾病等重大疾病或疾病终末期。

本研究经医院伦理委员会批准通过[2020 伦审字(S132)号]。

1.2 方法

1.2.1 血清 HE4 水平检测 采集败血症患者入院时静脉血 3 mL, 3 000×g 离心 10 min, 使用罗氏公司全自动电化学发光免疫分析仪检测 HE4 水平。

1.2.2 LIPS 评分计算 败血症患者入院后立即计算 LIPS 评分^[10], 包括诱因(肺炎、脓毒症、误吸、休克)、高危手术(主动脉大血管外科手术、心脏外科手术、急腹症手术、脊柱高危手术)、高危创伤(多发性骨折、肺挫伤、淹溺、烟尘吸入伤、脑外伤)、危险因素[糖尿病、酸中毒(pH<7.35)、血氧饱和度<95%、呼吸急促>30 次/分、吸入氧浓度>4 L/min、化疗、低蛋白血症、肥胖、酗酒] 4 个项目共 22 个条目, 总分值 0.0~33.5 分, 得分越高表示 ARDS 风险越高。

1.2.3 资料收集 收集败血症患者临床资料, 包括性别、年龄、吸烟史、饮酒史、基础疾病、序贯器官衰竭评估(SOFA)评分^[9]、血肌酐、血尿酸、血红蛋白、白蛋白、降钙素原、血乳酸、白细胞计数、血小板计数。

1.2.4 质控方法 使用经过验证的酶联免疫吸附试验试剂盒进行 HE4 检测, 并在每次试验中校准标准曲线。LIPS 评分由经过培训的专业人员进行, 数据录入和分析采用双重检查以避免错误。数据分析使用标准化统计软件, 确保数据清理和模型选择的准确性。

1.3 败血症相关 ARDS 诊断和预后随访 ADRS 根据 2012 柏林新定义^[11] 诊断。发病时间: 从已知临床损害或新发或加重呼吸系统症状至符合诊断的时间≤7 d; 肺水肿原因: 不能完全用过度液体负荷或心力衰竭解释的呼吸衰竭; 胸部影像学: 不能完全用结节、肺不张/大叶、积液解释的双侧浸润影; 氧合情况: 呼气末正压≥5 cmH₂O 时, 动脉血氧分压/吸入氧气浓度≤300 mmHg; 符合以上 4 点诊断为 ARDS。根

据是否并发 ARDS 将败血症患者分为 ARDS 组(73 例)和非 ARDS 组(134 例)。并根据败血症相关 ARDS 患者入院后 28 d 生存情况分为死亡组和存活组。

1.4 统计学处理 采用 SPSS28.0 软件对数据进行处理和分析,呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;不呈正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用曼惠特尼 U 检验;采用多因素 Logistic 回归模型分析败血症相关 ARDS 的影响因素;点二列相关性分析 ARDS 患者血清 HE4、LIPS 评分与 28 d 死亡的相关性;使用 Med-Calcl9.3.1 软件绘制受试者工作特征(ROC)曲线,评价血清 HE4、LIPS 评分诊断败血症相关 ARDS 及预测 28 d 死亡的价值,De-long 检验比较血清 HE4、LIPS 评分单独与联合预测的曲线下面积(AUC)。检验水准设定为 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 败血症相关 ARDS 的单因素分析 单因素分析

显示,SOFA 评分、白蛋白、降钙素原、血乳酸、HE4、LIPS 评分与败血症相关 ARDS 有关($P<0.05$),性别、年龄、吸烟史、饮酒史、基础疾病、血肌酐、血尿酸等与败血症相关 ARDS 无关($P>0.05$)。见表 1。

2.2 败血症相关 ARDS 的多因素 Logistic 回归分析

以败血症相关 ARDS(是/否=1/0)为因变量,表 1 单因素分析差异有统计学意义的指标(SOFA 评分、白蛋白、降钙素原、血乳酸、HE4、LIPS 评分)为自变量,建立多因素 Logistic 回归模型。结果显示,SOFA 评分增加、血乳酸升高、HE4 升高和 LIPS 评分增加为败血症相关 ARDS 的独立危险因素($P<0.05$)。见表 2。

2.3 不同预后败血症相关 ARDS 患者血清 HE4、LIPS 评分比较及与 28 d 死亡相关性 随访 28 d,73 例败血症相关 ARDS 患者死亡 26 例,28 d 死亡率为 35.62%(26/73)。与存活组比较,死亡组血清 HE4 水平、LIPS 评分升高($P<0.05$)。见表 3。点二列相关性分析显示,败血症相关 ARDS 患者血清 HE4、LIPS 评分与 28 d 死亡呈正相关($r=0.605、0.579$, $P<0.001$)。

表 1 败血症相关 ARDS 的单因素分析[n(%)或 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

项目	ARDS 组(n=73)	非 ARDS 组(n=134)	$\chi^2/t/Z$	P
性别			0.472	0.492
男	45(61.64)	76(56.72)		
女	28(38.36)	58(43.28)		
年龄(岁)	67.29±9.92	66.18±9.00	0.817	0.415
吸烟史	27(36.99)	40(29.85)	1.099	0.294
饮酒史	18(24.66)	23(17.16)	1.671	0.196
基础疾病				
脑血管病	14(19.18)	17(12.69)	1.564	0.211
糖尿病	38(52.05)	53(39.55)	2.998	0.083
冠心病	29(39.73)	46(34.33)	0.596	0.440
慢性肝病	8(10.96)	10(7.46)	0.728	0.394
高血压	31(42.47)	51(38.06)	0.384	0.536
SOFA 评分(分)	8.00(5.00,10.00)	6.00(4.00,7.00)	-6.431	<0.001
血肌酐(μmol/L)	91.63(78.41,107.95)	85.96(63.36,110.20)	-1.732	0.083
血尿酸(μmol/L)	376.01(258.96,538.76)	379.96(238.86,469.17)	-1.202	0.229
血红蛋白(g/L)	101.87(88.07,117.73)	108.69(94.31,123.95)	-1.919	0.055
白蛋白(g/L)	29.19(27.00,31.44)	30.25(27.94,33.03)	-2.098	0.036
降钙素原(μg/L)	5.60(2.69,9.62)	4.77(2.37,7.05)	-2.595	0.009
血乳酸(mmol/L)	4.69(2.58,6.53)	2.96(1.73,4.00)	-4.860	<0.001
白细胞计数(×10 ⁹ /L)	12.66(10.75,15.38)	11.83(7.05,15.40)	-1.875	0.061
血小板计数(×10 ⁹ /L)	12.66(10.75,15.38)	11.83(7.05,15.40)	-1.433	0.152
HE4(pmol/L)	741.08(409.40,1226.82)	276.89(173.59,409.78)	-7.788	<0.001
LIPS 评分(分)	8.50(6.75,9.50)	5.50(4.38,6.60)	-7.306	<0.001

表 2 败血症相关 ARDS 的多因素 Logistic 回归分析

变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
SOFA 评分增加	0.619	0.146	17.969	<0.001	1.857	1.395~2.473
白蛋白升高	-0.106	0.069	2.348	0.125	0.899	0.785~1.030
降钙素原升高	0.008	0.004	2.904	0.088	1.008	0.999~1.017
血乳酸升高	0.574	0.177	10.541	0.001	1.776	1.256~2.513
HE4 升高	0.007	0.001	22.539	<0.001	1.007	1.004~1.009
LIPS 评分增加	0.515	0.137	14.240	<0.001	1.674	1.281~2.188

表 3 不同预后败血症相关 ARDS 患者血清 HE4、LIPS 评分比较[M(P₂₅,P₇₅)]

组别	n	HE4(pmol/L)	LIPS 评分(分)
死亡组	26	1 300.11(723.08,1 635.65)	9.50(8.38,10.63)
存活组	47	525.01(344.66,995.01)	7.50(6.00,8.50)
Z		-4.331	-3.942
P		<0.001	<0.001

2.4 血清 HE4、LIPS 评分诊断败血症相关 ARDS 及预测 28 d 死亡的 ROC 曲线分析 通过多因素 Logistic 回归拟合血清 HE4 联合 LIPS 评分诊断败血症相

关 ARDS 的概率[Logit(P)=-7.294+0.006×HE4+0.600×LIPS 评分]和预测败血症相关 ARDS 患者 28 d 死亡的概率[Logit(P)=-6.852+0.002×HE4+0.533×LIPS 评分]。ROC 曲线显示,血清 HE4 联合 LIPS 评分诊断败血症相关 ARDS 的 AUC 为 0.909,大于血清 HE4、LIPS 评分单独诊断的 0.828、0.806(Z=3.360、3.387,P=0.001、0.001);血清 HE4 联合 LIPS 评分预测败血症相关 ARDS 患者 28 d 死亡的 AUC 为 0.891,大于血清 HE4、LIPS 评分单独预测的 0.808、0.779(Z=2.028、2.017,P=0.043、0.044)。见表 4、5。

表 4 血清 HE4、LIPS 评分诊断败血症相关 ARDS 的价值

指标	AUC	95%CI	P	最佳临界值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
HE4	0.828	0.769~0.877	<0.001	594.82 pmol/L	58.90	100.00	0.589
LIPS 评分	0.806	0.745~0.857	<0.001	6.50 分	75.34	79.10	0.545
二者联合	0.909	0.862~0.945	<0.001	0.40	80.82	91.79	0.726

表 5 血清 HE4、LIPS 评分预测败血症相关 ARDS 患者 28 d 死亡的价值

指标	AUC	95%CI	P	最佳临界值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
HE4	0.808	0.699~0.891	<0.001	1 214.96 pmol/L	57.69	93.62	0.513
LIPS 评分	0.779	0.667~0.868	<0.001	9 分	53.85	89.36	0.432
二者联合	0.891	0.796~0.952	<0.001	0.50	80.77	87.23	0.680

3 讨 论

ARDS 是由肺内(误吸、肺炎等)或肺外(外伤、急性胰腺炎、败血症等)诱发的一种非心源性肺水肿,可导致生理死腔增加、动静脉分流增多、肺顺应性降低和严重低氧血症^[12]。迄今为止,呼气末正压的肺保护机械通气策略仍然是 ARDS 最重要的治疗手段,因缺乏公认有效的治疗药物,ARDS 患者病死率一直居高不下,轻度、中度、重度患者病死率可达 34.9%、40.3%和 46.1%^[13]。虽然败血症相关 ARDS 在临床中较为常见,但临床中约 40%的患者不能被及时诊断,因此国内外学者均将研究重点自 ARDS 治疗转移到早期诊断和预防,以期降低 ARDS 发生率和病死率^[13-14]。目前尚无公认可靠的指标、模型和评分用于

败血症相关 ARDS 预测,迫切需要深入研究相关标志物。

LIPS 评分是 TRILLO-ALVAREZ 等^[10]在 2011 年通过多中心回顾性病例对照研究建立的急性肺损伤/ARDS 预测模型,该预测模型从风险调整因素、创伤、高风险手术、易感性等方面进行评分,系统性地针对急性肺损伤/ARDS 程度和范围进行分级,验证发现该模型预测有急性肺损伤/ARDS 危险患者的 AUC 为 0.84。随后 GAJIC 等^[15]进行前瞻性多中心研究验证发现,在有 ARDS 危险因素的住院患者中,LIPS 评分诊断 ARDS 的 AUC 为 0.80,灵敏度和特异度分别为 69%、78%,认为 LIPS 评分≥4 分即为高风险 ARDS 患者。国内学者赵峰等^[16]报道,在具有

ARDS 危险因素(高风险手术、高风险创伤、误吸、肺挫伤、肺挫伤、急腹症、休克和脓毒症)的重症监护病房患者中, LIPS 评分诊断训练集 ARDS 的 AUC 为 0.888, 灵敏度和特异度分别为 86.5%、86.8%; 诊断验证集 ARDS 的 AUC 为 0.758, 灵敏度和特异度分别为 95.8%、76.6%; 认为 LIPS 评分 ≥ 5.5 分为高风险 ARDS 患者。本研究中, LIPS 评分增加为败血症相关 ARDS 的独立危险因素, 诊断败血症相关 ARDS 的 AUC 为 0.806, 灵敏度和特异度分别为 75.34%、79.10%, 与 GAJIC 等^[15]和赵峰等^[16]报道的结果相近, 说明 LIPS 评分有助于败血症相关 ARDS 的诊断。另外, 本研究还发现, 死亡组 LIPS 评分增加, 且与 28 d 死亡呈正相关, 考虑 LIPS 评分越高提示患者伴有更多的 ARDS 危险因素, 这些危险因素的增加可以进一步恶化患者病情, 导致病死率增加。ROC 曲线显示, LIPS 评分预测败血症相关 ARDS 患者 28 d 死亡的 AUC 为 0.779, 说明 LIPS 评分有助于败血症相关 ARDS 患者预后预测, 与周箭等^[17]研究结论相符。

炎症反应和肺纤维化被认为是 ARDS 发生发展的关键机制, 败血症引起全身炎症反应综合征能损伤肺血管内皮和肺泡上皮细胞, 引起肺泡水肿和弥漫性炎症从而导致 ARDS 发生; 持续的肺组织损伤可激活成纤维细胞、诱导细胞外基质沉积导致肺纤维化, 纤维化降低肺弹性进一步恶化气体交换和低氧血症, 促进 ARDS 的发生发展^[5-6]。HE4 是由 WFDC2 基因编码的蛋白, 主要在附睾中表达, 肺、肾、卵巢等组织也有少量表达, 被认为是多种恶性肿瘤的重要生物标志物^[18]。近年研究发现, HE4 在多种上皮细胞和成纤维细胞中表达, 并参与先天免疫防御, 因此认为 HE4 在炎症和纤维化过程中发挥作用^[7]。WANG 等^[19]报道, HE4 在囊性肺纤维化组织中高表达, 上调 HE4 能激活核因子- κ B(NF- κ B)和丝裂原活化蛋白激酶/基质金属蛋白酶信号通路, 促进肺部炎症和肺纤维化。ZHAN 等^[20]报道, 过表达 HE4 能磷酸化 NF- κ B p65 而上调炎症细胞因子表达, 并磷酸化 Smad2 上调纤维连接蛋白、I 型胶原和 α -平滑肌肌动蛋白表达, 进而促进肺部炎症和纤维化。这些研究表明 HE4 具有促进肺部炎症和纤维化的作用。有学者指出, 血清 HE4 水平升高能反映脓毒症患者病情加重和不良预后^[8]。同时血清 HE4 水平升高也被证实能预测新型冠状病毒感染、结缔组织病相关间质性肺病等肺疾病患者预后^[21-22]。但关于血清 HE4 水平与败血症相关 ARDS 和预后的关系尚未得到研究。与其他肺部相关性疾病的研究结果相类似, 本研究中, ARDS 组血清 HE4 水平明显升高, 其水平升高为败血症相关 ARDS 的独立危险因素, 且败血症相关 ARDS 患者血清 HE4 水平与 28 d 死亡有关, 这说明血清 HE4 水平升高与败

血症相关 ARDS 发生及不良预后有关。分析原因: 首先, HE4 能激活 NF- κ B、丝裂原活化蛋白激酶等炎症信号通路, 增强全身失控性炎症反应, 加剧肺组织损伤程度, 导致 ARDS 风险增加和预后不良^[19-20]; 其次, HE4 能通过激活炎症反应促进成纤维细胞的增殖、分化, 以及通过激活 Smad 信号通路诱导细胞外基质重塑, 增强肺组织中胶原蛋白、纤连蛋白沉积而促进肺纤维化, 进而增加 ARDS 风险和不良预后^[19-20]。另外, 本研究 ROC 曲线显示, 血清 HE4 水平诊断败血症相关 ARDS 及预测患者 28 d 死亡的 AUC 分别为 0.828、0.808, 进一步说明血清 HE4 水平有助于败血症相关 ARDS 的诊断和预后预测。

本研究结果还发现, SOFA 评分增加和血乳酸升高会增加败血症相关 ARDS 的风险。考虑原因, SOFA 评分增加反映败血症患者全身炎症反应更严重, 血乳酸升高反映败血症患者组织器官血流灌注更差, 会增强肺结构和功能损害, 进而增加 ARDS 风险^[23-24]。本研究 ROC 曲线显示, 血清 HE4 水平诊断败血症相关 ARDS 及预测患者 28 d 死亡的 AUC 分别为 0.828、0.808, 说明血清 HE4 水平有助于败血症相关 ARDS 的诊断和预后预测。同时, 血清 HE4 联合 LIPS 评分诊断败血症相关 ARDS 和预测患者 28 d 死亡的 AUC 分别为 0.909、0.891, 大于血清 HE4 水平和 LIPS 评分单独诊断与预测。这说明血清 HE4 联合 LIPS 评分对败血症相关 ARDS 诊断和 28 d 死亡预测具有较高的价值, 考虑与血清 HE4 联合 LIPS 评分可以更全面地反映 ARDS 的发生发展。

综上所述, 血清 HE4 水平和 LIPS 评分升高与败血症相关 ARDS 发生及 28 d 死亡有关, 血清 HE4 联合 LIPS 评分对败血症相关 ARDS 诊断和 28 d 死亡预测具有较高的价值。

参考文献

- [1] 中国医疗保健国际交流促进会急诊医学分会, 中华医学会急诊医学分会, 中国医师协会急诊医师分会, 等. 中国脓毒症早期预防与阻断急诊专家共识[J]. 中华急诊医学杂志, 2020, 29(7): 885-895.
- [2] GIAMARELLOS-BOURBOULIS E J, ASCHENBRENNER A C, BAUER M, et al. The pathophysiology of sepsis and precision-medicine-based immunotherapy[J]. Nat Immunol, 2024, 25(1): 19-28.
- [3] XU H, SHENG S, LUO W, et al. Acute respiratory distress syndrome heterogeneity and the septic ARDS subgroup[J]. Front Immunol, 2023, 11(14): 1277161.
- [4] 赵峰, 沈子渊, 杨翠, 等. LIPS 评分联合 APACHE II 评分和氧合指数预测 ARDS 发生模型的建立和验证[J]. 中华危重病急救医学, 2022, 34(10): 1048-1054.
- [5] 吴素丽, 何炜. 急性呼吸窘迫综合征的炎症反应机制及机械通气治疗进展[J]. 武警医学, 2023, 34(2): 177-180.

[6] 李爱琴,张震,徐雅楠,等.急性呼吸窘迫综合征肺纤维化中巨噬细胞和成纤维细胞相互作用的研究进展[J].实用医学杂志,2024,40(4):571-574.

[7] ZHU W,LIU C,TAN C,et al. Predictive biomarkers of disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Heliyon,2023,10(1):e23543.

[8] LAI X,KANG M,CHEN Y,et al. Elevated serum level of human epididymal protein 4 (HE4) predicts poor prognosis in the critically ill with sepsis;a prospective observational cohort study[J]. Clin Biochem,2022,12(109/110):79-85.

[9] 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.

[10] TRILLO-ALVAREZ C,CARTIN-CEBA R,KOR D J,et al. Acute lung injury prediction score:derivation and validation in a population-based sample[J]. Eur Respir J,2011,37(3):604-609.

[11] RANIERI V M,RUBENFELD G D,THOMPSON B T,et al. Acute respiratory distress syndrome:the berlin definition[J]. JAMA,2012,307(23):2526-2533.

[12] 中国物联网智能辅助 ARDS 诊治专家组.物联网辅助成人急性呼吸窘迫综合征诊治中国专家共识[J].中国临床医学,2022,29(5):719-730.

[13] 中国研究型医院学会危重医学专委会,宁波诺丁汉大学 GRADE 中心.中国成人急性呼吸窘迫综合征(ARDS)诊断与非机械通气治疗指南(2023)[J].中华急诊医学杂志,2023,32(10):1304-1318.

[14] BELLANI G,PHAM T,LAFFEY J G. Missed or delayed diagnosis of ARDS:a common and serious problem[J]. Intensive Care Med,2020,46(6):1180-1183.

[15] GAJIC O,DABBAGH O,PARK P K,et al. Critical Illness and Injury Trials Group: Lung Injury Prevention Study Investigators (USCITG-LIPS). Early identification of patients at risk of acute lung injury;evaluation of lung injury prediction score in a multicenter cohort study [J]. Am J Respir Crit Care Med,2011,183(4):462-470.

[16] 赵峰,沈子渊,杨翠,等. LIPS 评分联合 APACHE II 评分和氧合指数预测 ARDS 发生模型的建立和验证[J].中华危重病急救医学,2022,34(10):1048-1054.

[17] 周筋,王维秀,谭效锋. APACHE II 和 LIPS 在急性呼吸窘迫综合征病情评估及预后判断中的价值[J].中国老年学杂志,2021,41(1):62-65.

[18] 郭慧娟,周慧玲,朱晓蔚,等.人附睾蛋白 4 在恶性肿瘤中的研究进展[J].癌症进展,2022,20(7):652-655.

[19] WANG J,ZHAO H,XU F,et al. Human epididymis protein 4 (HE4) protects against cystic pulmonary fibrosis associated-inflammation through inhibition of NF- κ B and MAPK signaling [J]. Genes Genomics,2019,41(9):1045-1053.

[20] ZHAN Y,CHEN J,WU J,et al. Human epididymis protein 4 aggravates airway inflammation and remodeling in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Respir Res,2022,23(1):120.

[21] SÜTÖ R,PÓCSI M,SZABÓ Z,et al. Elevated level of serum human epididymis protein 4 (HE4) predicts disease severity and mortality in COVID-19 pneumonia[J]. BMC Pulm Med,2023,23(1):512.

[22] MENG K,TIAN M,GUI X,et al. Human epididymis protein 4 is associated with severity and poor prognosis of connective tissue disease-associated interstitial lung disease with usual interstitial pneumonia pattern[J]. Int Immunopharmacol,2022,108:108704.

[23] 魏旭升,李小芳,黄彪,等. miR-146b 对脓毒症并发 ARDS 的预测及与预后的关系分析[J].国际检验医学杂志,2022,43(11):1329-1333.

[24] 闫晓笑,刘桢干,李燕,等.血清 MIF、MCP-1、suPAR 水平与脓毒症严重程度及合并 ARDS 风险的关系[J].临床和实验医学杂志,2024,23(5):469-473.

(收稿日期:2024-08-19 修回日期:2024-10-22)

(上接第 588 页)

diabetic nephropathy and abnormal serum thyroid hormone levels in patients[J]. Emerg Med Int,2023,2023:8947035.

[14] FUKATA S,ITO M,NISHIKAWA M,et al. Hypothyroidism due to nephrotic syndrome;a notable clinical entity[J]. Endocr J,2022,69(3):307-311.

[15] NARASAKI Y,SOHN P,RHEE C M. The interplay between thyroid dysfunction and kidney disease[J]. Semin Nephrol,2021,41(2):133-143.

[16] ISONG I K,UDIONG C E J,AKPAN U O. Thyroid hormones and glycaemic indices in euthyroid,hyperthyroid,hypothyroid,all type 2 diabetics and non-diabetic subjects [J]. Bulletin Nat Res Cent,2022,46(1):211.

[17] 李瑞丰,郭兆安.足细胞自噬与内质网应激在糖尿病肾脏疾病中的作用[J].中华危重病急救医学,2022,34(2):221-224.

[18] 顾润清,郑聪毅,张林峰,等.中国 35 岁以上居民白蛋白尿流行状况及心血管疾病风险分析[J].中华内科杂志,2023,62(3):290-296.

[19] PASCHOU S A,BLETS A E,STAMPOULOGLOU P K,et al. Thyroid disorders and cardiovascular manifestations;an update[J]. Endocrine,2022,75(3):672-683.

[20] DEUS L A,CORRÊA H L,NEVES R V P,et al. Metabolic and hormonal responses to chronic blood-flow restricted resistance training in chronic kidney disease;a randomized trial[J]. Appl Physiol Nutr Metab,2022,47(2):183-194.

(收稿日期:2024-06-23 修回日期:2024-11-21)