

• 论 著 •

血清 SIRT3、SIRT6 与脓毒症并发急性呼吸窘迫综合征及预后的关系研究^{*}

尚红亮¹, 李 鹏², 吕艳超^{1△}

保定市第一中心医院:1. 重症医学三科;2. 检验三科, 河北保定 071000

摘要:目的 探讨血清沉默信息调节因子 2 相关酶(SIRT)3、SIRT6 与脓毒症并发急性呼吸窘迫综合征(ARDS)及预后的关系。方法 选取 2020 年 3 月至 2022 年 2 月保定市第一中心医院收治的 68 例脓毒症并发 ARDS 患者为研究对象,根据轻度、中度和重度 ARDS 标准将其分为轻度组、中度组、重度组;根据 28 d 内预后情况将患者分为生存组和死亡组。采用酶联免疫吸附试验检测血清 SIRT3、SIRT6 水平。比较各组序贯器官功能衰竭评估(SOFA)评分、急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II)评分、血清 SIRT3、SIRT6 水平。收集患者的临床资料,采用单因素及多因素 Logistic 回归分析脓毒症并发 ARDS 患者死亡的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 SIRT3、SIRT6 对脓毒症并发 ARDS 患者死亡的预测价值。结果 中度组、重度组血清 SIRT3、SIRT6 水平低于轻度组,SOFA 评分和 APACHE II 评分高于轻度组,重度组血清 SIRT3、SIRT6 水平低于中度组,SOFA 评分和 APACHE II 评分高于中度组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组年龄、机械通气时间、乳酸、动脉氧合指数[动脉血氧分压(PaO_2)/吸入氧浓度(FiO_2)],C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素(IL)-6、SIRT3、SIRT6、SOFA 评分、APACHE II 评分比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。机械通气时间较长、乳酸较高、CRP 较高、IL-6 较高、SOFA 评分较高和 APACHE II 评分较高均为脓毒症并发 ARDS 患者 28 d 内死亡的危险因素, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 较大、SIRT3 较高、SIRT6 较高则为保护因素($P < 0.05$)。ROC 曲线结果显示,血清 SIRT3、SIRT6 水平、SOFA 评分、APACHE II 评分单独及联合应用时曲线下面积及 95%CI 分别为 0.706(0.493~0.922)、0.722(0.497~0.954)、0.753(0.570~0.922)、0.710(0.442~0.952)、0.872(0.761~0.976)。结论 脓毒症并发 ARDS 患者血清 SIRT3、SIRT6 水平降低,且随着病情加重,血清 SIRT3、SIRT6 水平越低,两者可辅助预测脓毒症并发 ARDS 患者的预后。

关键词:脓毒症; 急性呼吸窘迫综合征; 沉默信息调节因子 2 相关酶 3; 沉默信息调节因子 2 相关酶 6; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.04.001

中图法分类号:R459.7;R563.8

文章编号:1673-4130(2024)04-0385-07

文献标志码:A

Relationship between serum SIRT3, SIRT6 and sepsis complicated with acute respiratory distress syndrome and prognosis^{*}

SHANG Hongliang¹, LI Peng², LYU Yanchao^{1△}

1. Third Department of Critical Care Medicine; 2. Third Department of Clinical Laboratory, Baoding First Central Hospital, Baoding, Hebei 071000, China

Abstract: **Objective** To explore the relationship between serum silent information regulator 2 related enzyme (SIRT) 3, SIRT6, and sepsis complicated with acute respiratory distress syndrome (ARDS) and prognosis. **Methods** Sixty-eight patients with sepsis complicated with ARDS admitted to the Baoding First Central Hospital from March 2020 to February 2022 were selected as the study objects, and were divided into mild group, moderate group and severe group according to the criteria of mild, moderate and severe ARDS. According to the prognosis within 28 days, the patients were divided into survival group and death group. The levels of serum SIRT3 and SIRT6 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The sequential organ failure assessment (SOFA) scores, acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) scores, the

^{*} 基金项目:国家重点研发计划项目(2017YFC0907623)。

作者简介:尚红亮,男,主治医师,主要从事重症医学、脓毒性休克的诊治研究。△ 通信作者, E-mail: lvyanchao@163.com。

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20231225.0933.002.html>(2023-12-25)

levels of serum SIRT3 and SIRT6 in each group were compared. The clinical data of patients were collected, the influencing factors of mortality in patients with sepsis complicated with ARDS was analyzed by univariate and multivariate Logistic regression. The predictive value of serum SIRT3 and SIRT6 of mortality in patients with sepsis complicated with ARDS was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The levels of serum SIRT3 and SIRT6 in moderate group and severe group were lower than those in mild group, the scores of SOFA and APACHE II were higher than those in mild group, the levels of serum SIRT3 and SIRT6 in severe group were lower than those in moderate group, and the scores of SOFA and APACHE II were higher than those in moderate group, with statistical significance ($P < 0.05$). There were statistically significant differences in age, mechanical ventilation time, lactate, arterial oxygenation index [arterial partial pressure of oxygen (PaO_2)/inhaled oxygen concentration (FiO_2)], C reactive protein (CRP), interleukin (IL)-6, SIRT3, SIRT6, SOFA score and APACHE II score between the two groups ($P < 0.05$). Longer mechanical ventilation time, higher lactic acid, higher CRP, higher IL-6, higher SOFA score and higher APACHE II score were all risk factors for death in sepsis complicated with ARDS within 28 days, while larger $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, higher SIRT3 and higher SIRT6 were protective factors ($P < 0.05$). ROC curve results showed that the area under the curve and 95%CI of serum SIRT3, SIRT6 levels, SOFA score and APACHE II score were 0.706 (0.493—0.922), 0.722 (0.497—0.954), 0.753 (0.570—0.922), 0.710 (0.442—0.952) and 0.872 (0.761—0.976), respectively when applied alone and in combination. **Conclusion** Serum SIRT3 and SIRT6 levels are decreased in patients with sepsis complicated with ARDS, and the lower the serum SIRT3 and SIRT6 levels are as the disease worsens, the two can help predict the prognosis of patients with sepsis complicated with ARDS.

Key words: sepsis; acute respiratory distress syndrome; silent information regulator 2 related enzyme 3; silent information regulator 2 related enzyme 6; prognosis

脓毒症是一种常见的临床危重疾病,是由于宿主对感染的反应失调而导致的危及生命的重要器官功能衰竭,其多由细菌感染引发,细菌与毒素进入血液导致炎症因子大量释放引起^[1]。脓毒症患者最先受累的器官为肺,不及时治疗易引发急性呼吸窘迫综合征(ARDS)^[2]。ARDS 是脓毒症常见并发症的一种,多表现为呼吸窘迫和低氧血症,其发病率和致死率与脓毒症病情程度呈正相关^[3]。因此,寻找对早期诊断脓毒症患者发展为 ARDS 及预测短期预后的方法具有重要意义^[4]。相关研究显示,细胞死亡、线粒体功能障碍等可促使脓毒症患者发生 ARDS,其可释放损伤因子,导致组织损伤,造成肺部水肿和组织紊乱^[5-6]。去乙酰化酶 Sirtuin 家族目前在脓毒症所致 ARDS 中已引起较多关注,但是其研究主要集中于沉默信息调节因子 2 相关酶(SIRT)1,而其他家族成员的相关研究较为不足^[7]。SIRT3 是线粒体内最主要的去乙酰化酶,其主要功能为调节线粒体稳态,同时还参与调节机体氧化应激状态,动物实验证实,上调其水平可减轻脓毒症诱导的小肠损伤^[8]。SIRT6 也是去乙酰化酶 Sirtuin 家族成员之一,其具有良好的抗氧化应激作用,可以对细胞自噬进行有效调节,已有研究证明其在炎症、病毒感染等多种疾病中具有重要作用^[9]。本研究通过检测脓毒症并发 ARDS 患者血清中 SIRT3、SIRT6 水平并分析其与脓毒症所致

ARDS 及预后之间的关系,旨在预测脓毒症并发 ARDS 患者预后,并根据评估结果进行治疗方案的调整。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 3 月至 2022 年 2 月保定市第一中心医院收治的 68 例脓毒症并发 ARDS 患者为研究对象。其中男 38 例、女 30 例;年龄 56~75 岁,平均(65.37 ± 4.23)岁;体重指数(BMI)20~27 kg/m^2 ,平均(23.52 ± 2.39) kg/m^2 ;基础疾病:高血压 30 例、糖尿病 22 例、高脂血症 21 例、冠心病 11 例;感染部位:泌尿系统 23 例、导管相关血流感染 20 例、腹腔感染 18 例、其他类型感染 7 例。纳入标准:(1)脓毒症符合《中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)》中相关诊断标准^[10]。①序贯器官功能衰竭评估(SOFA)评分较基线上升 2 分及以上。②脓毒症休克为在脓毒症基础上存在持续低血压,于充分复苏后仍需血管活性药来维持平均动脉压(65 mmHg 及以上)和血乳酸水平(2 mmol/L 及以上)。(2)ARDS 符合柏林定义诊断标准^[11]。①7 d 内急性起病或加重的呼吸系统症状,呼吸衰竭无法用心功能不全或液体过负荷解释;②胸部影像学检查显示双肺浸润影,不能用胸腔积液、结节、肿块、肺叶塌陷完全解释;③以低氧血症、双肺透光度降低、肺内分流和生理无效腔增加、肺顺应性降低为临床特征;④动脉氧合指数[动脉

血氧分压(PaO₂)/吸入氧浓度(FiO₂)]≤300 mmHg,且接受机械通气辅助呼吸治疗。(3)年龄≥18 岁。(4)病历资料完整。排除标准:(1)入院时间<24 h 或在 24 h 内死亡;(2)合并恶性肿瘤;(3)合并肝肾功能障碍或自身免疫病;(4)其他部位急慢性感染、心力衰竭或液体过负荷引起的呼吸衰竭;(5)妊娠、活动性出血及结核等消耗性疾病;(6)放弃积极治疗。本研究经保定市第一中心医院医学伦理委员会批准,患者或其家属对本研究知情同意并签署同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患者均接受血糖控制、液体复苏、抗感染、肺保护性机械通气、血管活性药物等脓毒症集束化治疗。

1.2.2 资料收集 收集患者的临床资料,包括性别、年龄、BMI、呼吸频率(RR)、心率(HR)、SOFA 评分、急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II)评分等^[12-13]。SOFA 评分系统包含呼吸系统、凝血系统、心血管系统、肝脏系统、中枢神经系统、肾脏系统等,每项系统评分 0~4 分,分数越高,病情越严重。APACHE II 评分从急性生理、年龄、慢性健康三方面进行评分,满分 71 分,分数越高,病情越严重。

1.2.3 分组方法 脓毒症并发 ARDS 患者根据文献^[11]的轻度、中度和重度 ARDS 标准分为轻度组[轻度 ARDS: PaO₂/FiO₂ > 200 ~ 300 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa),且呼气末正压(PEEP)或持续气道正压(CPAP)≥5 cmH₂O(1 cmH₂O=0.098 kPa)]、中度组[中度 ARDS: PaO₂/FiO₂ > 100 ~ 200 mmHg,且 PEEP 或 CPAP≥5 cmH₂O]、重度组[重度 ARDS: PaO₂/FiO₂ ≤ 100 mmHg,且 PEEP 或 CPAP≥5 cmH₂O]。根据 28 d 预后情况将脓毒症并发 ARDS 患者分为生存组和死亡组。

1.2.4 血清学指标检测 入院次日采集患者清晨外周血 6 mL,将其平均分为 2 份。取一份血样本以 3 000 r/min 的速度离心 10 min(离心半径 15 cm),取

上清液置于一70 ℃冰箱中待检。采用免疫散射比浊法检测 C 反应蛋白(CRP),采用酶联免疫吸附试验法测定白细胞介素(IL)-6、SIRT3、SIRT6 水平。其中 CRP 试剂盒购于北京赛诺浦生物技术有限公司;IL-6 试剂盒购于南京建成生物工程研究所,SIRT3、SIRT6 试剂盒购于武汉华美生物工程有限公司。所有操作均严格按照说明书进行,对其吸光度进行记录,采用标准曲线对 SIRT3、SIRT6 蛋白表达水平进行计算。取另一份血样本置于乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K₂)抗凝管,采用 DS-500 C 全自动血细胞分析仪(深圳理邦实验生物电子有限公司)分析其白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)、中性粒细胞百分比(NEU%)、血红蛋白(Hb);采用全自动生化分析仪 7600(日本日立公司)检测乳酸水平;采用 PT1000 血气分析仪(武汉明德生物科技股份有限公司)检测 PaO₂ 和 FiO₂,并计算 PaO₂/FiO₂。

1.3 统计学处理 采用统计软件 SPSS25.0 进行数据分析。计数资料以 *n*(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 形式表示,采用独立样本 *t* 检验(两组比较)或单因素方差分析(多组比较);采用多因素 Logistic 回归分析脓毒症并发 ARDS 患者死亡的影响因素,并据以构建多因子联合应用的回归预测模型;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 SIRT3、SIRT6 表达对脓毒症并发 ARDS 患者死亡的预测价值。*P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同病情脓毒症并发 ARDS 患者血清 SIRT3、SIRT6、SOFA 评分和 APACHE II 评分比较 68 例脓毒症并发 ARDS 患者中轻度组 17 例、中度组 29 例、重度组 22 例。中度组、重度组血清 SIRT3、SIRT6 水平低于轻度组,SOFA 评分和 APACHE II 评分高于轻度组,重度组血清 SIRT3、SIRT6 水平低于中度组,SOFA 评分和 APACHE II 评分高于中度组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 1。

表 1 不同病情脓毒症并发 ARDS 患者血清 SIRT3、SIRT6、SOFA 评分和 APACHE II 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	SIRT3(pg/mL)	SIRT6(pg/mL)	SOFA 评分(分)	APACHE II 评分(分)
轻度组	17	35.63±3.76 ^{*#}	64.82±6.25 ^{*#}	11.45±2.05 ^{*#}	13.79±2.16 ^{*#}
中度组	29	24.08±3.10 [*]	43.48±3.98 [*]	13.26±2.71 [*]	18.44±3.29 [*]
重度组	22	13.05±2.85	22.97±3.61	15.77±2.61	22.50±4.77
<i>F</i>		241.087	408.760	14.598	27.681
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与重度组比较,^{*} *P* < 0.05;与中度组比较,[#] *P* < 0.05。

2.2 不同预后脓毒症并发 ARDS 患者单因素分析 根据脓毒症并发 ARDS 患者 28 d 预后情况分为生存

组 41 例(60.29%)、死亡组 27 例(39.71%)。两组年龄、机械通气时间、乳酸、PaO₂/FiO₂、CRP、IL-6、

SIRT3、SIRT6、SOFA 评分、APACHE II 评分比较，差异有统计学意义($P<0.05$)；两组性别、基础疾病、感染部位、BMI、RR、HR、WBC、PLT、NEU%、Hb 比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.3 脓毒症并发 ARDS 患者 28 d 内死亡的影响因素的多因素 Logistic 回归分析 以脓毒症并发 ARDS 患者 28 d 内预后情况作为因变量(生存=1，死亡=0)，以表 2 中差异有统计学意义的指标作为自变量，

纳入多因素 Logistic 回归(逐步后退法， $\alpha_{\text{进}}=0.05$ ， $\alpha_{\text{出}}=0.10$)。各自变量均为连续变量以原值输入。回归结果：机械通气时间较长、乳酸较高、CRP 较高、IL-6 较高、SOFA 评分较高和 APACHE II 评分较高均为脓毒症并发 ARDS 患者 28 d 内死亡的危险因素， $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 较大、SIRT3 较高、SIRT6 较高则为保护因素($P<0.05$)。见表 3。

表 2 不同预后脓毒症并发 ARDS 患者单因素分析[$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$]

指标	生存组($n=41$)	死亡组($n=27$)	t/χ^2	P
性别			0.002	0.965
男	23(56.10)	15(55.56)		
女	18(43.90)	12(44.44)		
年龄(岁)	64.43±4.52	66.79±4.73	-2.068	0.043
基础疾病				
高血压	19(46.34)	11(40.74)	0.207	0.649
糖尿病	12(29.27)	10(37.04)	0.449	0.503
高脂血症	10(21.28)	11(40.74)	2.039	0.153
冠心病	7(17.07)	4(14.81)	0.061	0.805
感染部位			0.038	0.998
泌尿系统	14(34.15)	9(33.33)		
导管相关血流感染	12(29.27)	8(29.63)		
腹腔感染	11(26.83)	7(25.93)		
其他类型感染	4(9.75)	3(11.11)		
BMI(kg/m^2)	23.67±2.13	23.29±2.98	0.613	0.542
机械通气时间(d)	4.26±1.01	6.05±1.32	-6.323	<0.001
RR(次/分)	28.13±4.75	27.86±5.71	0.212	0.833
HR(次/分)	107.36±8.26	105.69±7.36	0.851	0.398
WBC($\times 10^9/\text{L}$)	15.63±3.21	16.47±3.15	-1.064	0.291
PLT($\times 10^9/\text{L}$)	117.54±23.94	120.61±18.72	-0.562	0.576
NEU%	76.71±12.96	74.52±16.74	0.607	0.546
Hb(g/L)	111.26±8.79	108.65±9.23	1.175	0.244
乳酸(mmol/L)	2.56±0.83	5.79±1.37	-12.116	<0.001
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$	175.68±19.48	139.25±16.28	8.038	<0.001
CRP(mg/L)	105.48±17.63	159.89±20.74	-11.605	<0.001
IL-6(pg/mL)	263.95±7.12	527.32±5.16	-165.527	<0.001
SIRT3(pg/mL)	27.09±3.46	17.79±2.72	21.356	<0.001
SIRT6(pg/mL)	48.58±4.84	32.46±3.73	14.662	<0.001
SOFA 评分(分)	12.40±2.06	15.47±2.17	-5.887	<0.001
APACHE II 评分(分)	14.59±2.13	24.67±3.42	-14.994	<0.001

2.4 预测脓毒症并发 ARDS 患者预后的 ROC 曲线分析 再进一步探讨血清 SIRT3、SIRT6 水平、SOFA 评分、APACHE II 评分等 4 项指标对脓毒症并发 ARDS 患者 28 d 预后的预测价值，以死亡组($n=27$)

为阳性样本，以生存组($n=41$)为阴性样本，建立 ROC 曲线预测模型。各指标单独应用时，参考临床实践划分成若干个组段，再以软件拟合之 ROC 曲线读取约登指数最大值点，对应计算理论截断值(适当

取整)和各项参数。并按实测样本计算灵敏度、特异度、准确度。基于上述 Logistic 回归结果,建立上述 4 项指标联合应用的风险评估/预测模型,以其 $\ln(P/1-P) = -0.140 \times \text{SIRT3} - 0.155 \times \text{SIRT6} + 0.040 \times \text{SOFA 评分} + 0.030 \times \text{APACHE II 评分}$ 为联合应用的虚拟概率量指标,再行 ROC 曲线分析。ROC 曲线分析结果显示,血清 SIRT3、SIRT6 水平、

SOFA 评分、APACHE II 评分单独及联合应用时曲线下面积(AUC)及 95%CI 分别为 0.706 (0.493 ~ 0.922)、0.722 (0.497 ~ 0.954)、0.753 (0.570 ~ 0.922)、0.710 (0.442 ~ 0.952)、0.872 (0.761 ~ 0.976),可见联合应用诊断效能很高,AUC 及灵敏度、特异度、准确度均较各指标单独应用有明显提升。见表 4 和图 1。

表 3 脓毒症并发 ARDS 患者 28 d 内死亡的影响因素的多因素 Logistic 回归分析

指标	β	SE	Wald χ^2	P	OR	OR 95%CI
常数	-0.122	0.055	5.009	0.025	0.885	0.795~0.986
机械通气时间	0.120	0.041	8.750	0.003	1.127	1.040~1.222
乳酸	0.103	0.026	15.225	<0.001	1.108	1.053~1.166
PaO ₂ /FiO ₂	-0.056	0.023	6.109	0.013	0.946	0.904~0.989
CRP	0.041	0.015	7.741	0.005	1.042	1.012~1.073
IL-6	0.012	0.003	13.745	<0.001	1.012	1.006~1.018
SIRT3	-0.140	0.064	4.756	0.029	0.869	0.767~0.986
SIRT6	-0.155	0.051	9.218	0.002	0.856	0.775~0.946
SOFA 评分	0.040	0.015	7.229	0.007	1.041	1.011~1.072
APACHE II 评分	0.030	0.008	14.935	<0.001	1.030	1.014~1.047

表 4 血清 SIRT3、SIRT6 预测脓毒症并发 ARDS 患者预后情况的 ROC 曲线分析

指标	AUC(95%CI)	截断值	灵敏度	特异度	约登指数	准确度
SIRT3	0.706(0.493~0.922)	29 pg/mL	0.667	0.732	0.399	0.706
SIRT6	0.722(0.497~0.954)	42 pg/mL	0.778	0.707	0.485	0.735
SOFA 评分	0.753(0.570~0.922)	14 分	0.704	0.780	0.484	0.750
APACHE II 评分	0.710(0.442~0.952)	20 分	0.667	0.732	0.399	0.706
联合应用(Logit P)	0.872(0.761~0.976)	0.060	0.852	0.878	0.730	0.868

注:截断值均按临床习惯适当取整。联合应用虚拟指标的截断值系依据 $\text{Logit}(P/1-P)$ 模型(无常数项)计算所得。

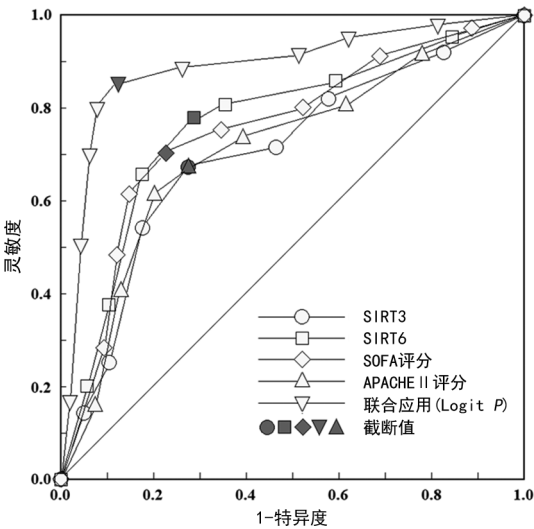


图 1 血清 SIRT3、SIRT6 预测脓毒症并发 ARDS 患者预后的 ROC 曲线

3 讨 论

脓毒症是一种常见的全球性疾病,其已成为严重

的社会医疗问题,其发生与机体对感染的反应失调有紧密相关性,其主要是通过细菌或毒素导致患者机体大量释放炎症介质,使炎症反应失控,进一步引发器官损伤和相应的功能障碍^[14]。ARDS 是脓毒症发展过程中主要的并发症之一,目前脓毒症并发 ARDS 的具体机制仍未被彻底阐释,研究大多认为涉及炎症反应、免疫损伤、内皮功能紊乱、肺间质纤维化等^[15]。脓毒症并发 ARDS 在国内病死率极高,28 d 病死率能达到 35%~40%^[16]。乔智灏等^[17] 研究显示,脓毒症并发 ARDS 患者病死率为 38%。本研究中患者病死率为 39.71%,与文献^[17]研究结果基本一致。由于脓毒症并发 ARDS 预后较差,因此需要寻找客观、便捷、有效的预后预测指标^[18]。

Sirtuins 家族最开始被发现在寿命延长中有重要作用,研究显示该家族成员的功能丰富,其在肿瘤疾病、炎症反应和基因稳定中均发挥重要作用^[19]。Sirtuins 家族共有 7 个成员,其中研究较多的为 SIRT1

和 SIRT2,而其他成员的相关研究相对较少^[20]。作为 Sirtuins 家族的一员, SIRT3 是一种重要的线粒体蛋白,其能够通过对各种线粒体基质蛋白行去乙酰化,进而对线粒体多种功能进行控制,包括抗氧化应激和调节微血管内皮屏障通透性等^[21-22]。脓毒症会导致患者肺部功能障碍,引发 ARDS 等并发症,其主要是通过破坏微血管内皮屏障和血管通透性等发挥作用^[23]。微血管内皮屏障调控能力由内皮细胞间的黏附连接来维持,当黏附连接被破坏,微血管内皮屏障功能会出现障碍,导致内皮通透性增加、渗漏以及肺水肿的发生,进而引发 ARDS^[23]。本研究结果显示,脓毒症并发 ARDS 患者疾病程度越重,其血清 SIRT3 水平越低。分析原因可能为 SIRT3 能够通过维持肺部微血管内皮屏障的黏附连接来抵抗 ARDS 的发生,当其水平处于正常时,VE-钙黏蛋白和 β -连环蛋白相互作用被增强,使肺血管内皮屏障完整性得以保证,而 SIRT3 低表达会使微血管内皮屏障的黏附连接被打破,进而导致 ARDS 的发生,故其表达越低患者病情越严重^[24]。另一方面, SIRT3 也有较强的抗氧化应激作用^[24]。有研究表明,氧化应激为脓毒症并发 ARDS 的重要机制之一^[25]。SIRT3 能够通过抗氧化应激作用来增加含锰超氧化物歧化酶的表达,进而抑制氧化应激对机体的损伤^[26]。因此,当脓毒症患者体内 SIRT3 水平下降,可促进 ARDS 的发生、发展。

自噬是一种正常的细胞内溶酶体降解的生理过程,该过程使受损的细胞器和蛋白质能够被循环利用^[27]。有研究显示,自噬对于脓毒症所致 ARDS 和急性肺损伤有较强的保护作用。自噬还能减轻脓毒症所致的器官损伤和线粒体功能障碍^[28]。有研究表明,过表达 SIRT6 能够通过促进肾小管上皮细胞生长,降低炎症因子的表达,缓解细胞凋亡,促进自噬的发生^[29]。本研究结果显示脓毒症并发 ARDS 患者病情越严重,其 SIRT6 水平越低,分析原因可能为 SIRT6 能够修复 DNA 损伤,同时对 IL-6 等炎症因子均有较强的抑制作用,还可降低蛋白激酶的活性,提升细胞内自噬活动水平,减少凋亡的发生,而当其表达水平下降,自噬活动减弱而凋亡水平上升,炎症反应更剧烈,导致 ARDS 的发生、发展^[29]。

本研究多因素分析结果还显示,机械通气时间较长、乳酸较高、CRP 较高、IL-6 较高、SOFA 评分较高和 APACHE II 评分较高为脓毒症并发 ARDS 患者 28 d 内死亡的危险因素,而 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 较大、SIRT3 较高、SIRT6 较高则为保护因素。机械通气时间较长会增加患者肺损伤风险,改变患者血流动力学,引发器官的损伤,造成患者预后不良。乳酸是临床上评估脓毒症患者是否接受抢救治疗的参考指标之一,王桥

生等^[30]研究证实其为脓毒症并发 ARDS 患者不良预后后的危险因素,与本研究结果较为一致。究其原因为脓毒症并发 ARDS 会使乳酸产生速度加快而清除效率下降,导致乳酸在血液中堆积,导致死亡风险的上升^[30]。 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 是评估肺功能和肺疾病进展的综合指标,其数值越小,提示患者肺损伤越重,病死率越高,相反其数值越大,则死亡风险越低^[31]。CRP 和 IL-6 均为典型的炎症因子,两者水平越高,提示机体炎症反应越剧烈,患者肺部损伤越严重^[32]。脓毒症并发 ARDS 患者血清中 CRP 和 IL-6 水平上升,能够诱导急性反应蛋白产生,参与炎症介质的级联反应,加重机体的炎症损伤,导致死亡风险上升^[33]。

本研究进一步行 ROC 曲线分析发现,血清 SIRT3、SIRT6 水平和 SOFA 评分、APACHE II 评分对于脓毒症并发 ARDS 患者预后均有一定的预测价值,且联合预测效能更高,联合预测的 AUC 及 95% CI 可达 0.872 (0.761~0.976)。分析原因为血清 SIRT3、SIRT6 水平和两种评分系统联合预测,能够更加全面、系统地对机体生理病理情况进行评估,降低了主观性评价指标对患者预后的预测偏差。因此建议临床早期对患者行血清 SIRT3、SIRT6 水平检测,并结合 SOFA 评分、APACHE II 评分对患者进行死亡风险评估,及时给予有效的干预措施,降低病死率。

综上所述,脓毒症并发 ARDS 患者血清中 SIRT3、SIRT6 水平降低,病情越重,血清中 SIRT3、SIRT6 水平越低,能够作为脓毒症并发 ARDS 患者预后的预测指标。

参考文献

- [1] HUANG M, CAI S, SU J. The pathogenesis of sepsis and potential therapeutic targets[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20 (21):5376.
- [2] HU Q, HAO C, TANG S. From sepsis to acute respiratory distress syndrome (ARDS): emerging preventive strategies based on molecular and genetic researches[J]. Biosci Rep, 2020, 40(5):BSR20200830.
- [3] AURIEMMA C L, ZHUO H, DELUCCHI K, et al. Acute respiratory distress syndrome-attributable mortality in critically ill patients with sepsis[J]. Intensive Care Med, 2020, 46(6):1222-1231.
- [4] 王章武, 肖东. 肺损伤预测评分在脓毒症合并急性呼吸窘迫综合征中的应用[J]. 中外医学研究, 2020, 18(13):54-56.
- [5] 郑永信, 桑岭, 黎毅敏. 脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征的研究进展[J]. 临床内科杂志, 2021, 38(9):580-583.
- [6] 周亮, 谭利平. 线粒体 DNA 在脓毒症相关性 ALI/ARDS 发病机制中的作用[J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32

- (2):253-256.
- [7] 李露兰,陈仲清,赵克森,等. 去乙酰化酶 sirtuins 在脓毒症中的作用;有利还是有害? [J]. 中华危重病急救医学, 2019,31(1):23-28.
- [8] XU S, LI L, WU J, et al. Melatonin attenuates sepsis-induced small-intestine injury by upregulating SIRT3-mediated oxidative-stress inhibition, mitochondrial protection, and autophagy induction [J]. Front Immunol, 2021, 12 (3):625627.
- [9] LIU G, CHEN H, LIU H, et al. Emerging roles of SIRT6 in human diseases and its modulators[J]. Med Res Rev, 2021,41(2):1089-1137.
- [10] 中国医师协会急诊医师分会,中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)[J]. 中国急救医学, 2018,38(9):741-756.
- [11] ARDS Definition Task Force, RANIERI V M, RUBENFELD G D, et al. Acute respiratory distress syndrome: the berlin definition [J]. JAMA, 2012, 307 (23): 2526-2533.
- [12] 刘晋豫. 改良 SOFA 评分与 SOFA 评分对 ICU 脓毒症患者病情评估价值的比较[D]. 洛阳:河南科技大学, 2018.
- [13] 姜华,杨健,罗彬,等. 脓毒症患者炎症因子、凝血功能与 APACHE II 评分和预后的关系[J]. 现代生物医学进展, 2018,18(15):2918-2921.
- [14] CHIU C, LEGRAND M. Epidemiology of sepsis and septic shock[J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2021, 34 (2): 71-76.
- [15] WALLEY K R. Discovering causal mechanistic pathways in sepsis-associated acute respiratory distress syndrome [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2020,201(1):2-4.
- [16] CHEN W, LIU L, YANG J, et al. MicroRNA-146b correlates with decreased acute respiratory distress syndrome risk, reduced disease severity, and lower 28-day mortality in sepsis patients [J]. J Clin Lab Anal, 2020, 34 (12): e23510.
- [17] 乔智灏,张梦雅,游凯斌,等. 脓毒症致 ARDS 患者死亡的影响因素及炎症因子水平对预后评估的价值[J]. 中国病原生物学杂志, 2021,16(11):1334-1337.
- [18] 许路阳. 脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征预后模型的构建与验证[D]. 郑州:郑州大学, 2022.
- [19] KRATZ E M, SOŁKIEWICZ K, KUBIS-KUBIAK A, et al. Sirtuins as important factors in pathological states and the role of their molecular activity modulators[J]. Int J Mol Sci, 2021,22(2):630.
- [20] SHAHGALDI S, KAHMINI F R. A comprehensive review of sirtuins; with a major focus on redox homeostasis and metabolism[J]. Life Sci, 2021,49(282):119803.
- [21] WANG T, CAO Y, ZHENG Q, et al. SENP1-Sirt3 signaling controls mitochondrial protein acetylation and metabolism[J]. Mol Cell, 2019,75(4):823-834.
- [22] YU H, LIU Q, CHEN G, et al. SIRT3-AMPK signaling pathway as a protective target in endothelial dysfunction of early sepsis[J]. Int Immunopharmacol, 2022,22(106): 108600.
- [23] 张书娟,王勇,代晓明,等. 脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征的危险因素及预后分析[J]. 中国急救医学, 2022, 42 (4):331-336.
- [24] CHEN D Q, SHEN M J, WANG H, et al. Sirt3 Maintains microvascular endothelial adherens junction integrity to alleviate sepsis-induced lung inflammation by modulating the interaction of VE-cadherin and β -Catenin [J]. Oxid Med Cell Longev, 2021,14(2021):8978795.
- [25] 王慧娟,张春芳,王宜姗. 血清血红素加氧酶-1 水平与脓毒症继发性呼吸窘迫综合征相关性研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2021,28(11):1832-1835.
- [26] TIAN Y G, ZHANG J. Protective effect of SIRT3 on acute lung injury by increasing manganese superoxide dismutase-mediated antioxidation[J]. Mol Med Rep, 2018, 17(4):5557-5565.
- [27] CAO W, LI J, YANG K, et al. An overview of autophagy: mechanism, regulation and research progress [J]. Bull Cancer, 2021,108(3):304-322.
- [28] 何子纯,张佳怡. 自噬相关蛋白在脓毒症并发急性呼吸窘迫综合征患者中的水平变化及临床意义[J]. 实用医学杂志, 2021,37(9):1131-1135.
- [29] WANG Q L, YANG L, LIU Z L, et al. Sirtuin 6 regulates macrophage polarization to alleviate sepsis-induced acute respiratory distress syndrome via dual mechanisms dependent on and independent of autophagy[J]. Cytotherapy, 2022,24(2):149-160.
- [30] 王桥生,王美求,符晖. 脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征短期死亡风险评分标准构建[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2022,21(3):162-169.
- [31] RACHOIN J S. Is the PaO₂/FiO₂ ratio in acute respiratory distress syndrome another source of heterogeneity? [J]. Crit Care Med, 2022,50(4):703-705.
- [32] DEL GIUDICE M, GANGESTAD S W. Rethinking IL-6 and CRP: why they are more than inflammatory biomarkers, and why it matters[J]. Brain Behav Immun, 2018,32 (70):61-75.
- [33] 裴戈锋,严友纪,黄芳,等. 血清 ESM-1、VE-Cad、CC16 水平与脓毒症并发急性呼吸窘迫综合征患者炎症因子及预后的关系研究[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22 (13): 2570-2574.

(收稿日期:2023-05-30 修回日期:2023-12-10)