

大承气汤辅助治疗成人急性呼吸窘迫综合征对患者血清 ANGPTL4 表达及临床预后的影响

刘国丽¹, 郭瑞萍¹, 张广辉²

1. 新乡市中心医院 新乡医学院第四临床学院 呼吸与危重症医学科, 河南 新乡 453000

2. 新乡市第一人民医院 风湿免疫科, 河南 新乡 453000

摘要: 目的 探讨成人急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 患者血清血管生成素样 4 (angiopoietin like 4, ANGPTL4) 水平与患者病情分级的关系, 大承气汤辅助西医治疗对患者血清 ANGPTL4 水平的影响, 以及与患者临床预后的关系, 寻找敏感性和特异性更佳的生化指标。方法 回顾性研究 2019 年 8 月—2021 年 8 月新乡市中心医院确诊的 ARDS 患者 122 例, 根据入院氧合指数 (PaO₂/FiO₂) 分为轻度 44 例、中度 48 例和重度 30 例, 同期选择年龄和性别相匹配的健康受试者 40 例作为对照组。ARDS 患者采用大承气汤辅助西医治疗 5 d。比较对照组和 ARDS 不同分级患者间治疗前临床资料, 比较治疗 28 d 临床预后 ARDS 存活与死亡患者间临床资料及治疗前后血清 ANGPTL4、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和动脉血乳酸水平变化。多因素 COX 回归分析筛选 28 d 死亡的独立危险因素; Kaplan-Meier 法绘制不同 ANGPTL4 表达组患者的生存曲线; 受试者工作曲线 (receiver operating characteristic, ROC) 计算 28 d 死亡的曲线下面积 (area under curve, AUC)。结果 对照组和轻度、中度与重度 ARDS 患者的入院急性生理学及慢性健康状况 II (acute physiology and chronic health score II, APACHE II) 评分、序贯器官衰竭评估 (sequential organ failure assessment, SOFA) 评分, 血清 ANGPTL4、IL-6 和 TNF- α 水平比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 呈逐渐升高趋势。治疗 28 d 后存活 82 例和死亡 40 例, 死亡患者入院 APACHE II 和 SOFA 评分、血清 ANGPTL4 水平明显高于存活患者, 而 PaO₂/FiO₂ 水平明显低于存活患者 ($P < 0.05$); 存活患者治疗后血清 ANGPTL4 水平较治疗前低, 比死亡患者明显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。多因素 Cox 回归分析显示, 入院 APACHE II 评分、SOFA 评分、PaO₂/FiO₂ 和 ANGPTL4 水平是成人 ARDS 死亡的独立危险因素 ($P < 0.05$)。Kaplan-Meier 曲线显示, ANGPTL4 低表达患者 28 d 累积生存率明显高于 ANGPTL4 高表达患者 ($P < 0.05$)。ROC 结果显示, 入院 APACHE II 评分、SOFA 评分、PaO₂/FiO₂ 和 ANGPTL4 预测死亡的 AUC 分别为 0.803、0.724、0.844 和 0.897, ANGPTL4 的 AUC 值明显高于 APACHE II 评分和 SOFA 评分 ($P < 0.05$), 与 PaO₂/FiO₂ 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 成人 ARDS 患者入院血清 ANGPTL4 水平升高与疾病发生、严重程度以及临床预后密切相关, 大承气汤辅助西医治疗能够明显降低 ANGPTL4 水平, ANGPTL4 有望成为 ARDS 诊断和预后评估的新型生化标志物。

关键词: 急性呼吸窘迫综合征; 血管生成素样 4; 氧和指数; 临床预后; 危险因素; 大承气汤

中图分类号: R285.64 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2022)08-2428-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.08.020

Effect of Dachengqi Decoction on serum ANGPTL4 expression and clinical prognosis in assisted treatment of patients with adult acute respiratory distress syndrome

LIU Guo-li¹, GUO Rui-ping¹, ZHANG Guang-hui²

1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the Fourth Clinical College of Xinxiang Medical College, Xinxiang Central Hospital, Xinxiang 453000, China

2. Department of Rheumatology and Immunology, Xinxiang First People's Hospital, Xinxiang 453000, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between admission serum angiopoietin like 4 (ANGPTL4) level and disease severity in adult patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS), the influence of Dachengqi Decoction (大承气汤) assisted western medicine

收稿日期: 2021-12-11

作者简介: 刘国丽, 硕士研究生, 从事中西医结合内科、呼吸与危重症医学科。E-mail: lguoli0502@163.com

treatment on serum ANGPTL4 level of patients and the relationship with clinical prognosis of patients, so as to find biochemical index with better sensitivity and specificity. **Methods** A retrospective study of 122 ARDS patients diagnosed in Xinxiang Central Hospital from August 2019 to August 2021 was divided into 44 mild cases, 48 moderate cases and 30 severe cases according to admission oxygen index ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$). Forty age- and sex-matched healthy subjects were selected as the control group. ARDS patients were treated with Dachengqi Decoction assisted western medicine treatment for 5 d. The clinical data before treatment between the control group and patients with different grades of ARDS were compared, and the clinical data of ARDS survival and death patients at 28 d after treatment, and the changes of serum ANGPTL4, interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and arterial blood lactate levels before and after treatment were compared. Multivariate COX regression analysis was used to screen independent risk factors for 28-d death; Kaplan-Meier method was used to draw survival curves of patients with different ANGPTL4 expression groups; Receiver operating characteristic (ROC) was used to calculate the area under the curve (AUC) of 28-d death. **Results** Admission acute physiology and chronic health II (APACHE II) score, sequential organ failure assessment (SOFA) score, serum ANGPTL4, IL-6 and TNF- α levels in control group, mild group, moderate group and severe group were significant differences ($P < 0.05$), they all showed a gradual upward trend. The ANGPTL4 level after treatment in survival patients were lower than before treatment, and was significantly less than death patients ($P < 0.05$). Admission APACHE II score, SOFA score and serum ANGPTL4 level in death group were significantly higher than survival group, while $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ level was lower ($P < 0.05$). Multivariate Cox regression analysis showed that admission APACHE II score, SOFA score, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ and ANGPTL4 level were the independent risk factors of death ($P < 0.05$). Kaplan-Meier curve showed that 28 d cumulative survival rate of ANGPTL4 low-expression group was significantly higher than ANGPTL4 high-expression group ($P < 0.05$). ROC showed that the AUC of admission APACHE II score, SOFA score, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ and ANGPTL4 for predicting death were 0.803, 0.724, 0.844 and 0.897, respectively, AUC of ANGPTL4 was significantly higher than APACHE II score and SOFA score ($P < 0.05$), while no difference compared to $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ($P > 0.05$). **Conclusion** Higher serum ANGPTL4 admission level in adult patients with ARDS is closely related to the occurrence, severity and survival prognosis. Dachengqi Decoction assisted western medicine treatment could greatly reduce ANGPTL4 level. ANGPTL4 is expected to become a new biomarker for the diagnosis and prognosis of ARDS. **Key words:** acute respiratory distress syndrome; angiopoietin like 4; oxygenation index; clinic prognosis; risk factors; Dachengqi Decoction

急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 的病理特征是肺泡微血管通透性增加、肺实质和间质组织炎性浸润, 呼吸衰竭是其死亡主要原因^[1]。ARDS 可由多种肺部和非肺部疾病引起, 约占重症监护 (intensive care unit) 患者 10%, 死亡率高达 35%~46%^[2]。临床中常用急性生理学及慢性健康状况 II (acute physiology and chronic health score II, APACHE II) 评分、序贯器官衰竭评估 (sequential organ failure assessment, SOFA) 评分、氧合指数 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) 评估疾病严重程度, 预测生存预后^[3]。但评分存在有一定局限性, 其涵盖项目较多, 计算繁琐, 敏感性和特异性相对不足^[4]。寻找与 ARDS 发生和发展密切相关的血生化标志物是 ARDS 诊断的重要课题。

近期研究发现, 血管生成素样 4 (angiopoietin like 4, ANGPTL4) 是血管生成素样蛋白家族成员, 具有 N-末端结构分泌蛋白、螺旋线圈结构和 C-末端纤维蛋白原样结构域^[5]。ANGPTL4 可在多种组织中表达, 包括肝脏、小肠、心脏和外周血^[6]。ANGPTL4 在脂质代谢、血管通透性、血管新生和炎症反应中起重要作用^[7-8]。通过急性肺损伤 (acute

lung injury, ALI) 动物模型发现^[9], 在脂多糖诱导的大鼠肺微血管内皮细胞损伤中, ANGPTL4 过度表达具有显著抗炎和抗血管生成作用, 外源性抑制 ANGPTL4 表达可以预防或逆转 ALI 病程。但是, 慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 患者外周循环血中 ANGPTL4 水平升高, 与肺功能下降程度和全身炎症反应紊乱密切相关^[10]。ANGPTL4 在 ARDS 中扮演促炎还是抗炎角色, 在 ARDS 患者中的临床意义仍不十分清楚。

尽管西医治疗 ARDS 取得了较大进展, 中医在 ARDS 治疗中同样发挥独特疗效, 能够多靶点阻断疾病进展, 增强机体抗感染和免疫功能, 在抗炎、抗氧化应激方面发挥重要作用。大承气汤以调理脾胃为核心, 发挥补气行血之功效, 在肿瘤、手术预后的治疗中有应用广泛, 但在 ARDS 的应用报道较少。因此, 本研究主要探讨入院成人 ARDS 患者血清 ANGPTL4 水平与疾病严重程度和临床预后的关系, 进而寻找敏感性和特异性更佳的生化指标。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

回顾性研究 2019 年 8 月—2021 年 8 月新乡市

中心医院确诊的成人 ARDS 患者共 122 例, 男性 76 例, 女性 46 例, 平均年龄 (54.5 ± 7.5) 岁。根据入院氧和指数 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) 分为轻度 44 例、中度 48 例和重度 30 例。纳入标准: ①年龄大于 18 岁; ②符合 ARDS 的诊断和分级标准^[1]; ③接受 ARDS 指南推荐综合治疗; ④临床资料完整。排除标准: ①合并 COPD、肺癌、肺结核、呼吸衰竭; ②严重心、肝、肾功能障碍, 凝血功能异常, 自身免疫性疾病; ③中途要求转院或放弃治疗。同期选择年龄和性别相匹配的健康受试者 40 例作为对照组。

1.2 资料收集

根据入院 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 水平分为轻度、中度和重度, 其中 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 为 201~300 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa), 持续气道正压通气 (continuous positive airway pressure, CPAP) 或呼吸末正压通气 (positive end expiratory pressure, PEEP) 小于 5 cm H₂O 为轻度; $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 为 101~200 mm Hg, 10 cm H₂O > CPAP (或 PEEP) ≥ 5 cm H₂O 为中度; $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ mm Hg, CPAP (或 PEEP) ≥ 10 cm H₂O 为重度。

收集患者临床资料包括性别、年龄、致病原因、入院 APACHE II 和 SOFA 评分, 血清 ANGPTL4、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、动脉血乳酸水平。

1.3 治疗方法

122 例 ARDS 患者均采用大承气汤和西医治疗, 作为治疗组。其中大承气汤组方为大黄 20 g (后下)、芒硝 10 g、枳实 20 g、厚朴 20 g、桃仁 20 g、红花 10 g、桂枝 15 g、北柴胡 20 g、白芍 20 g、木香 20 g, 根据临床辨证随方加减, 水煎服, 100 mL/次, 2 次/d, 早晚各 1 次, 治疗 5 d; 西医治疗主要包括基础疾病治疗、辅助机械通气、补液稳定内循环、必要时抗感染等。

1.4 观察指标

比较对照组和 ARDS 不同分级患者间治疗前临床资料, 比较治疗 28 d 内临床预后 ARDS 存活与死亡患者间临床资料及治疗前后血清 ANGPTL4、IL-6 和 TNF- α 和动脉血乳酸水平变化。抽取空腹静脉血 6 mL, 300 r/min 离心 20 min (离心机半径 38 mm), 取上清液, 采用 ELISA 法检测 ARDS 患者血清 ANGPTL4、IL-6 和 TNF- α 水平, 试剂购自美国 Sigma 公司, 根据说明书步骤进行操作。取桡动脉血 0.5 mL, 使用血气分析仪 (济南欧莱博科学仪器有限公司) 检测动脉血乳酸水平。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析, 符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 比较采用 t 检验或单因素方差分析, 不符合正态分布的计量资料以中位数和四分位法表示, 比较采用秩和检验; 计数资料采用例数和百分比表示, 比较采用 χ^2 检验; 多因素 COX 回归分析筛选 28 d 死亡的独立危险因素; Kaplan-Meier 法绘制不同 ANGPTL4 表达组患者的生存曲线, 比较采用 Log-Rank χ^2 检验; 受试者工作曲线 (receiver operating characteristic, ROC) 计算 28 d 死亡的曲线下面积 (area under curve, AUC), 比较采用 Z 检验; 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组与 ARDS 患者的治疗前临床资料比较

对照组与治疗组轻度、中度、重度患者在性别、年龄、致病原因、动脉血乳酸水平方面比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。对照组及治疗组轻度、中度、重度患者治疗前 APACHE II 评分、SOFA 评分, 血清 ANGPTL4、IL-6、TNF- α 水平比较, 均逐渐升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 ARDS 存活与死亡组的入院临床资料比较

治疗 28 d 临床预后存活 82 例和死亡 40 例。死亡组患者入院 APACHE II 和 SOFA 评分、血清 ANGPTL4 水平明显高于存活组 ($P < 0.05$), 而 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 水平低于存活组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 ARDS 存活与死亡组患者治疗前后血清 ANGPTL4 水平比较

存活组患者治疗后血清 ANGPTL4 水平比治疗前下降, 比死亡组患者明显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 ARDS 死亡的危险因素 Cox 回归分析

将上述差异有统计学意义的临床资料作为自变量, 临床预后死亡作为因变量纳入多因素 Cox 回归模型, 结果显示, ARDS 患者入院 APACHE II 评分、SOFA 评分、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 和血清 ANGPTL4 水平是其死亡的独立危险因素 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 ARDS 死亡的 ROC 分析

ROC 显示, ARDS 患者入院 APACHE II 评分、SOFA 评分、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 和血清 ANGPTL4 水平预测死亡的 AUC 值分别为 0.803、0.724、0.844 和 0.897, 血清 ANGPTL4 水平的 AUC 值明显高于 APACHE II 评分和 SOFA 评分 ($P < 0.05$), 与 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比较

表 1 对照组与 ARDS 患者治疗前临床资料比较

Table 1 Comparison of clinical data between control group and ARDS patients before treatment

临床资料	对照组 (n = 40)	治疗组			Z/F/ χ^2	P
		轻度 (n = 44)	中度 (n = 48)	重度 (n = 30)		
性别 (男/女)/例	25/15	28/16	30/18	18/12	0.102	0.992
年龄/岁	54.2±6.8	53.3±7.1	55.4±7.5	54.9±7.3	0.659	0.328
致病原因/例 (占比/%)					1.384	0.847
肺炎	—	23 (52.3)	26 (54.2)	14 (46.7)		
脓毒症	—	16 (36.4)	14 (29.2)	12 (40.0)		
吸入	—	4 (9.1)	6 (12.5)	3 (10.0)		
复苏	—	1 (2.2)	2 (4.1)	1 (3.3)		
APACHE II评分	—	13 (8,18)	17 (11,24) ^b	23 (16,29) ^{bc}	-18.635	<0.05
SOFA 评分	—	10 (4,15)	13 (7,19) ^b	16 (10,22) ^{bc}	-12.324	<0.05
ANGPTL4/(ng·mL ⁻¹)	102 (30, 185)	896 (562, 1456) ^a	1542 (1020, 2016) ^{ab}	3026 (2569, 3548) ^{abc}	-156.529	<0.05
IL-6/(mg·L ⁻¹)	5 (1, 10)	12 (6, 23) ^a	20 (14, 31) ^{ab}	36 (30, 56) ^{abc}	-52.326	<0.05
TNF- α /(mg·L ⁻¹)	3 (1, 6)	9 (3, 14) ^a	16 (10, 21) ^{ab}	27 (20, 39) ^{abc}	-31.246	<0.05
动脉血乳酸/(mmol·L ⁻¹)	1.5 (0.6, 2.3)	2.2 (1.1, 2.9)	2.5 (1.6, 3.4)	3.3 (2.4, 3.9)	-1.203	0.089

与对照组比较: ^aP<0.05; 与治疗组轻度比较: ^bP<0.05; 与治疗组中度比较: ^cP<0.05

^aP < 0.05 vs control group; ^bP < 0.05 vs mild in treatment group; ^cP < 0.05 vs moderate in treatment group

表 2 ARDS 存活与死亡组的入院临床资料比较

Table 2 Comparison of admission clinical data of ARDS survival and death groups

临床资料	存活组 (n = 82)	死亡组 (n = 40)	Z/t/ χ^2	P
性别 (男/女)/例	52/30	24/16	0.133	0.715
年龄/岁	54.8±7.7	56.3±6.5	0.679	0.302
致病原因/例 (占比/%)			0.890	0.641
肺炎	42 (51.2)	21 (52.5)		
脓毒症	30 (36.6)	12 (30.0)		
吸入	8 (9.8)	5 (12.5)		
复苏	2 (2.4)	2 (5.0)		
APACHE II评分	16 (10, 25) [*]	25 (20, 28)	-8.326	<0.05
SOFA 评分	12 (6, 18) ^{**}	18 (11, 21)	-6.359	<0.05
(PaO ₂ /FiO ₂)/mm Hg	224 (179, 285) [*]	156 (102, 236)	56.329	<0.05
ANGPTL4/(ng·mL ⁻¹)	1126 (725, 1759) [*]	3320 (2465, 3502)	-102.236	<0.05
IL-6/(mg·L ⁻¹)	24 (10, 35)	30 (20, 55)	-0.895	0.224
TNF- α /(mg·L ⁻¹)	19 (11, 29)	24 (16, 35)	-0.902	0.165
动脉血乳酸/(mmol·L ⁻¹)	2.6 (1.7, 3.5)	3.0 (2.1, 3.6)	-0.565	0.427

与死亡组比较: ^{*}P<0.05 ^{**}P<0.01

^{*}P < 0.05 ^{**}P < 0.01 vs death group

差异无统计学意义 (P>0.05)。见表 5 和图 1。

2.6 ANGPTL4 表达与预后的关系

根据 ROC 显示, ARDS 患者入院血清 ANGPTL4 水平预测死亡的临界值为 2265 ng/mL, 将 ARDS 患者分为 ANGPTL4 低表达 (<2265) 组

70 例和 ANGPTL4 高表达 (≥2265) 组 52 例。Kaplan-Meier 曲线显示, ANGPTL4 低表达组患者 28 d 累积生存率明显高于 ANGPTL4 高表达组 (81.5% vs 57.6%, Log-Rank $\chi^2=11.235$, P<0.05)。见图 2。

表 3 ARDS 存活与死亡组治疗前后患者血清 ANGPTL4 水平比较

Table 3 Comparison of serum ANGPTL4 level between ARDS survival group and death group before and after treatment

组别	n/例	ANGPTL4/(ng·mL ⁻¹)		Z	P
		治疗前	治疗后		
存活	82	1126 (725, 1759)	756 (324, 1020) ^{ab}	26.539	<0.05
死亡	40	3320 (2465, 3502)	3001 (2510, 3469)	0.865	0.324
Z		-102.236	156.234		
P		<0.05	<0.05		

与同组治疗前比较: ^aP<0.05; 与死亡组治疗后比较: ^bP<0.05

^aP<0.05 vs before treatment in the same group; ^bP<0.05 vs death group after treatment

表 4 ARDS 死亡的危险因素 Cox 回归分析

Table 4 Cox regression analysis of risk factors for ARDS death

因素	β 值	Wald 值	P 值	HR 值	95%置信区间
APACHE II评分	0.852	8.965	<0.05	2.023	1.754~2.426
SOFA 评分	1.102	15.324	<0.05	2.569	2.010~2.954
PaO ₂ /FiO ₂	-0.562	5.659	<0.05	0.469	0.201~0.856
ANGPTL4	0.785	7.628	<0.05	1.895	1.526~2.325

表 5 ARDS 死亡的 ROC 分析

Table 5 ROC analysis of ARDS death

指标	AUC 值	95%置信区间	P 值	敏感性/%	特异性/%
APACHE II评分	0.803	0.745~0.877	<0.05	66.2	61.0
SOFA 评分	0.724	0.652~0.801	<0.05	60.3	57.9
PaO ₂ /FiO ₂	0.844	0.769~0.883	<0.05	73.6	69.8
ANGPTL4	0.897	0.810~0.967	<0.05	80.5	74.3
ANGPTL4 vs APACHE II评分	0.094	0.046~0.112	<0.05	—	—
ANGPTL4 vs SOFA 评分	0.173	0.100~0.203	<0.05	—	—
ANGPTL4 vs PaO ₂ /FiO ₂	0.053	-0.011~0.086	0.659	—	—

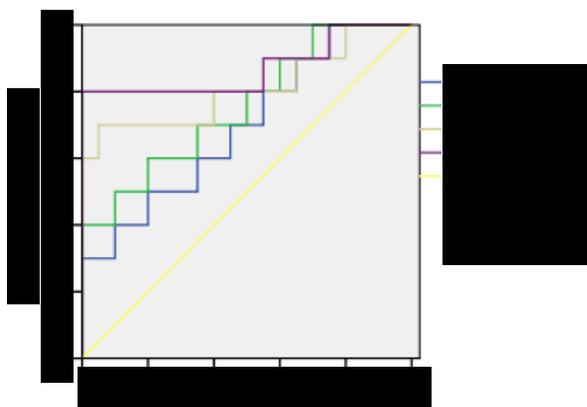


图 1 入院 APACHE II评分、SOFA 评分、PaO₂/FiO₂ 和 ANGPTL4 预测 ARDS 死亡的 ROC 分析

Fig. 1 Admission ROC analysis of APACHE II score, SOFA score, PaO₂/FiO₂ and ANGPTL4 on prediction of ARDS death

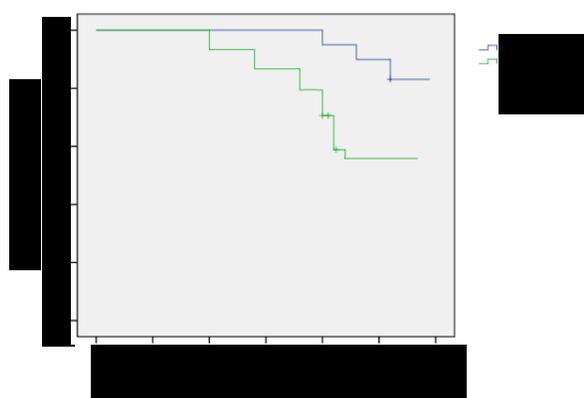


图 2 ANGPTL4 低表达与高表达组 28 d 累积生存率 Kaplan-Meier 曲线

Fig. 2 Kaplan-Meier curve of 28 d cumulative survival rate between low and high ANGPTL4 expression groups

3 讨论

ARDS 以难治性低氧血症为主要临床表现, 治疗上需要 CPAP/PEEP, 肺部组织广泛浸润炎性病变是疾病发生、发展和预后的主要病理机制^[12], 但是目前仍缺乏高效的炎症指标用于疾病的早期诊断和预后评估。本研究试图说明早期检测血清 ANGPTL4 与 ARDS 的关系, 结果显示随着病情加重, 入院 APACHE II 和 SOFA 评分, 血清 ANGPTL4、IL-6 和 TNF- α 水平均逐渐升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。APACHE II 和 SOFA 评分是目前临床应用最广泛用于评估危重症疾病的量化工具, 但缺乏特异性, 计算相对繁琐, 随着疾病的发展和临床干预, 其变化幅度相对较窄, 敏感性也不甚理想。因此, 迫切需要寻找高敏感性和特异性的生化标志物。IL-6 和 TNF- α 是目前研究最为深入用于评估机体炎症反应强度的炎性因子, 在多种致病原因诱导的炎症介质瀑布样级联反应中早期升高速度和幅度均较高, 在 ARDS 病情和预后评估中有一定的应用价值^[13-14]。但是不同研究得出的结果有一定出入, 与纳入患者病情特征和样本量有关, 目前尚未形成统一观点, 也未能在临床中广泛推广^[15]。

本研究发现, 入院血清 ANGPTL4 水平升高与成人 ARDS 患者的病情严重分级密切相关, 并且死亡患者 ANGPTL4 水平明显高于存活者, 提示 ANGPTL4 与 ARDS 的临床预后也有关。死亡组入院 APACHE II 和 SOFA 评分、血清 ANGPTL4 水平明显高于存活组, 而 PaO₂/FiO₂ 水平低于存活组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。说明炎症因子 IL-6 和 TNF- α 与 ARDS 短期生存预后的关系可能较弱。研究显示^[16], 血清 ANGPTL4 水平与 ARDS 中血管新生、炎症反应和组织水肿有关, 且 ANGPTL4 与其他多种原发肺部疾病的发生关系密切。如肺炎球菌性肺炎患者支气管肺泡灌洗液 (broncho alveolar lavage fluid, BALF) 和外周血清中 ANGPTL4 水平明显升高, 并且与多种炎性分子血管生成素-2、IL-6 和 TNF- α 有较好的相关性^[17]。动物模型检测发现^[18], 肺部组织可表达 ANGPTL4 受体, 与机体循环血液中 ANGPTL4 分子进行特异性结合, 从而发挥多种生物学效应。通过本研究可以推测, ANGPTL4 在 ARDS 的发生和预后中主要发挥促炎效应。

本研究采用多因素 Cox 回归分析显示, 入院 APACHE II 评分、SOFA 评分、PaO₂/FiO₂ 和血清 ANGPTL4 水平是死亡的危险因素 ($P < 0.05$)。并且

ROC 显示, 入院 APACHE II 评分、SOFA 评分、PaO₂/FiO₂ 和血清 ANGPTL4 水平预测死亡的 AUC 值分别为 0.803、0.724、0.844 和 0.897, 血清 ANGPTL4 水平的 AUC 值明显高于 APACHE II 评分和 SOFA 评分 ($P < 0.05$), 与 PaO₂/FiO₂ 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。可以看出, 入院血清 ANGPTL4 水平预测成人 ARDS 患者短期死亡预后的效能相对较高, 有较好的临床应用价值。最后, ANGPTL4 低表达组的累积生存率明显高于 ANGPTL4 高表达组, 再次说明入院早期检测 ANGPTL4 能够评估 ARDS 患者的临床疗效和生存结局。研究证实^[19], ANGPTL4 能够通过整合素 $\alpha 5 \beta 1$ 介导 Ras 相关的 C3 肉毒素底物 (Ras related C3 botulinum toxin substrate, Rac) /p21 蛋白激活激酶 (p21-activated kinase, PAK) 信号通路活化, 以及钙黏蛋白和 claudin-5 去聚集化, 发挥促进血管通透性增加、破坏内皮细胞完整性的作用。ANGPTL4 在内皮细胞中主要由缺氧诱导因子-1 α 转录调控, 进而促进血管新生^[20]。在脂多糖诱导的急性肺损伤小鼠模型中, ANGPTL4 水平升高和 ANGPTL4 基因失活均可调节沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, SIRT1)/核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路, 保护机体免受急性炎症反应的影响^[21]。另一项研究表明^[22], 在 H1N1 流感病毒感染的情况下, 小鼠 ANGPTL4 表达上调, ANGPTL4 抗体降低了肺炎的严重程度。同样, 免疫因子与 ANGPTL4 中和可减轻由肺炎链球菌引起的小鼠肺水肿和肺损伤^[23]。

本研究发现, ARDS 患者经大承气汤联合西医干预后, 存活患者治疗后血清 ANGPTL4 水平比治疗前下降, 比死亡患者明显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。提示大承气汤辅助治疗成人 ARDS 可降低血清 ANGPTL4 水平, 与临床疗效与预后相关。大承气汤辅助治疗 ARDS 的具体机制还不十分清楚, 与各中药成分共同发挥抗炎、调节免疫等功效有关。

本研究也存在一定局限性: 总体样本量较小, 纳入患者仅为单中心病例资料, 可能存在选择偏倚性, 影响结果的稳定性和可信度; 仅针对 ARDS 患者入院时刻的血清生化指标进行临床分析, 事实上, 随着疾病进展和临床干预, 机体血生化指标会出现相对的动态变化, 是否存在其他更合适的时间点检测血清 ANGPTL4 水平对反映疾病预后还有待进一

步分析; *ANGPTL4* 表达升高与 ARDS 的内在关系仍没有定论, 正如不同研究结果得出的结论不一致, *ANGPTL4* 既可能发挥促炎效应, 也可能是抗炎和免疫保护介质。

综上所述, 成人 ARDS 患者入院血清 *ANGPTL4* 水平升高与疾病发生、严重程度以及生存预后密切相关, 大承气汤辅助西医治疗能够明显降低血清 *ANGPTL4* 水平, *ANGPTL4* 有望成为 ARDS 诊断和预后评估的新型生化标志物。下一步应通过更大样本量的多中心临床前瞻性队列研究探讨 *ANGPTL4* 与 ARDS 的关系, 利用动物模型能够深入揭示 *ANGPTL4* 在 ARDS 发生和发展中的内在作用规律, 并最终服务于临床。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张志强, 马海英, 冯宪军, 等. 重症肺炎合并重度急性呼吸窘迫综合征患者临床特点与预后影响因素分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(6): 1297-1299.
- [2] Yadav H, Thompson B T, Gajic O. Fifty years of research in ARDS. is acute respiratory distress syndrome a preventable disease? [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195(6): 725-736.
- [3] 袁超, 金娜. APACHE II 评分和血管性血友病因子对急性呼吸窘迫综合征肺损伤程度及预后的评估价值 [J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2016, 15(2): 142-146.
- [4] 郝金香, 许俊旭, 梁勇, 等. miR-122 联合 APACHE II 评分对 ARDS 患者预后的评估价值 [J]. 中华危重病急救医学, 2019(6): 694-698.
- [5] 朱苗苗, 周洁, 秦彦文. 血管生成素样蛋白家族在脂代谢中的作用研究进展 [J]. 心肺血管病杂志, 2018, 37(5): 486-489.
- [6] Sodhi A, Ma T, Menon D, et al. Angiopoietin-like 4 binds neuropilins and cooperates with VEGF to induce diabetic macular edema [J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(11): 4593-4608.
- [7] 冷昶木, 盖晴, 丛树艳. 血管生成素样因子与动脉硬化性疾病的相关性研究进展 [J]. 中国医科大学学报, 2020, 49(4): 362-368.
- [8] Olshan D S, Rader D J. Angiopoietin-like protein 4: A therapeutic target for triglycerides and coronary disease? [J]. *J Clin Lipidol*, 2018, 12(3): 583-587.
- [9] Li L, Foo B J W, Kwok K W, et al. Antibody treatment against angiopoietin-like 4 reduces pulmonary edema and injury in secondary pneumococcal pneumonia [J]. *mBio*, 2019, 10(3): e02469-e02418.
- [10] 吴明景, 陈晓林, 舒磊, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者血清 SDC-1、*ANGPTL4*、*PGRN* 与肺功能及炎症反应的相关性分析 [J]. 疑难病杂志, 2021, 20(1): 58-62.
- [11] Griffiths M J D, McAuley D F, Perkins G D, et al. Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome [J]. *BMJ Open Respir Res*, 2019, 6(1): e000420.
- [12] 吴莎莎, 杨帅, 沈超, 等. 血清 suPAR、PBEF、VE-Cad 水平与脓毒症所致 ARDS 患者病情、部分炎症反应指标及预后的关系 [J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(10): 1189-1194.
- [13] Pooladanda V, Thatikonda S, Bale S, et al. Nimbolide protects against endotoxin-induced acute respiratory distress syndrome by inhibiting TNF- α mediated NF- κ B and HDAC-3 nuclear translocation [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(2): 81.
- [14] 孙丽, 徐刚. 重症肺炎并发 ARDS 老年患者血清 TNF- α 、IL-6、IL-10、HMGB1 水平及其与预后的相关性分析 [J]. 临床肺科杂志, 2020, 25(8): 1180-1183.
- [15] Butt Y, Kurdowska A, Allen T C. Acute lung injury: A clinical and molecular review [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2016, 140(4): 345-350.
- [16] Hrenak J, Simko F. Renin-angiotensin system: An important player in the pathogenesis of acute respiratory distress syndrome [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21): E8038.
- [17] 姜琪, 邓丽娟, 张艳, 等. 特发性间质性肺炎急性加重期患者血清核心蛋白多糖、血管生成素-2 的表达及临床意义 [J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(8): 916-920.
- [18] 陈鑫, 许惠芬, 王林华, 等. 血管生成素及其受体与降钙素原联合检测在急性肺损伤诊治中的作用 [J]. 安徽医药, 2019, 23(2): 320-323.
- [19] Wang Y X, Chen H L, Li H L, et al. Effect of angiopoietin-like protein 4 on rat pulmonary microvascular endothelial cells exposed to LPS [J]. *Int J Mol Med*, 2013, 32(3): 568-576.
- [20] Liu G Y, He L Y. Epigallocatechin-3-gallate attenuates adriamycin-induced focal segmental glomerulosclerosis via suppression of oxidant stress and apoptosis by targeting hypoxia-inducible factor-1 α /angiopoietin-like 4 pathway [J]. *Pharmacology*, 2019, 103(5/6): 303-314.
- [21] Guo L, Li S Y, Zhao Y F, et al. Silencing angiopoietin-like protein 4 (*ANGPTL4*) protects against lipopolysaccharide-induced acute lung injury via regulating SIRT1/NF- κ B pathway [J]. *J Cell Physiol*, 2015, 230(10): 2390-2402.
- [22] Zhong Y C, Zhou J, Liang N, et al. Effect of maxing Shigan Tang on H1N1 influenza A virus-associated acute lung injury in mice [J]. *Intervirology*, 2016, 59(5/6): 267-274.
- [23] Hu J, Liu L, Zeng XH, et al. Prognostic Value of Angiopoietin-like 4 in patients with acute respiratory distress syndrome [J]. *Shock*, 2021, 56(3): 403-411.

[责任编辑 潘明佳]