

可溶性 Fms 样酪氨酸激酶 1 在重症肺炎预后中的应用价值

姜晓燕¹

【摘要】 目的:分析可溶性 Fms 样酪氨酸激酶 1(sFLT-1)在重症肺炎中的预测价值及其与急性生理与慢性健康评估 II (APACHE II)评分的相关性。**方法:**回顾性分析 2017-01—2019-01 收治的 76 例重症肺炎患者(I 组),另选择同期 65 例普通肺炎患者(II 组),非肺炎住院患者 52 例(III 组)。比较 3 组患者临床基本资料和入院后不同时间血浆 sFLT-1 含量的差异,并比较 I 组入院后 4 周存活(存活组,64 例)与死亡患者(死亡组,12 例)入院 1 d 内 APACHE II 评分、血浆 sFLT-1 含量的差异。通过绘制受试者工作特征(ROC)曲线评价血浆 sFLT-1 在评估重症肺炎诊断与预后中的预测价值,采用 Pearson 相关性分析血浆 sFLT-1 含量与 I 组患者 APACHE II 评分的相关性。**结果:**3 组患者入院 1 d 内 APACHE II 评分的比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。入院后不同时间血浆 sFLT-1 含量的比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。I 组死亡患者入院 1 d 内 APACHE II 评分和血浆 sFLT-1 含量较存活患者均显著升高($P < 0.05$)。sFLT-1 诊断重症肺炎的敏感度和特异度分别为 85.53%、77.50%,sFLT-1 预测重症肺炎预后评估(入院后 4 周死亡)的敏感度和特异度分别为 75.00%、82.81%,ROC 曲线下面积分别为 0.84(95%CI:0.75~0.95, $P < 0.05$)、0.79(95%CI:0.68~0.91, $P < 0.05$)。Pearson 相关性分析发现,I 组患者血浆 sFLT-1 含量与 APACHE II 评分存在正相关关系($r = 0.72, P < 0.05$)。**结论:**血浆 sFLT-1 含量与 APACHE II 评分密切相关,通过监测血浆 sFLT-1 含量可用于诊断重症肺炎和评估患者的预后状况,有良好的预测价值。

【关键词】 重症肺炎;可溶性 Fms 样酪氨酸激酶 1;急性生理与慢性健康评分 II;预测价值

doi:10.13201/j.issn.1004-2806-b.2020.08.002

【中图分类号】 R563.1 **【文献标志码】** A

Value of soluble fms-like tyrosine kinase 1 for prognosis of severe pneumonia

JIANG Xiaoyan

(Department of Laboratory, Qingdao Jiaozhou Central Hospital, Qingdao, 266300, China)

Abstract Objective: To analyze the predictive value of soluble fms-like tyrosine kinase 1(sFLT-1) for severe pneumonia and its relationship with acute physiology and chronic health evaluation II(APACHE II) scores. **Method:** A retrospective analysis was made of 76 patients with severe pneumonia(group I) admitted to our hospital from January 2017 to January 2019. Another 65 patients with common pneumonia were selected as group II, and 52 healthy people without pneumonia were selected as group III. Clinical basic data and plasma sFLT-1 at different time after admission of three groups of patients were compared, APACHE II scores and plasma sFLT-1 within 1 d after admission of survival(survival group) and death(death group) at 4 weeks after admission patients admitted to hospital were compared. The predictive value of plasma sFLT-1 in the diagnosis and prognosis of severe pneumonia was evaluated by the receiver-operating characteristic(ROC) curve. The correlation between plasma sFLT-1 and APACHE II scores in the patients with severe pneumonia(group I) was analyzed by Pearson correlation analysis. **Result:** There were significant differences in APACHE II scores among the three groups admitted to hospital within 1 day($P = 0.01$). There were significant differences in plasma sFLT-1 levels among the three groups at different time after admission($P < 0.05$). The APACHE II score and plasma sFLT-1 in dead patients were significantly higher than those of survived patients admitted to hospital within 1 day in group I($P < 0.05$). The sensitivity and specificity of sFLT-1 in the diagnosis of severe pneumonia were 85.53% and 77.50%, respectively. The sensitivity and specificity of sFLT-1 in the prognosis assessment of severe pneumonia(death 4 weeks after admission) were 75.00% and 82.81%, respectively. The area under the ROC curve was 0.84(95%CI:0.75-0.95, $P < 0.05$) and 0.79(95%CI:0.68-0.91, $P < 0.05$). Pearson correlation analysis found that plasma sFLT-1 levels was positive correlated with APACHE II scores in group I($r = 0.72, P < 0.05$). **Conclusion:** Plasma sFLT-1 content was closely related to the APACHE II scores. Monitoring the content of plasma sFLT-1 could be used to diagnose and evaluate the prognosis of patients with severe pneumonia, which might have a good predictive value.

Key words severe pneumonia; soluble fms-like tyrosine kinase 1; acute physiology and chronic health evaluation II; predictive value

¹ 青岛市胶州中心医院检验科(山东青岛,266300)

重症肺炎作为呼吸系统常见的一种危急重症,在近年来的发病率和患病率逐年升高,患者死亡率高达 50%,严重时进展为严重脓毒症、全身感染、感染性休克甚至是多器官功能障碍综合征^[1]。可溶型 Fms 样酪氨酸激酶 1(soluble fms-like tyrosine kinase 1, sFLT-1)可作为早期评估重症肺炎合并急性呼吸窘迫综合征伴感染性休克患者预后状况的重要生物学标志物^[2]。但目前该方面的相关研究报道并不多见。为此,本研究通过监测重症肺炎患者血浆 sFLT-1 的含量,分析血浆 sFLT-1 在重症肺炎中的预测价值及与急性生理与慢性健康评估 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)评分的相关性,旨在为重症肺炎的早期诊断和预后评估提供临床依据。

1 资料与方法

1.1 资料

收集 2017-01—2019-01 我院收治的 76 例重症肺炎患者(I 组),纳入标准:①符合重症肺炎的诊断标准^[3];②年龄>18 岁;③具有完整的临床资料。排除标准:①伴有恶性肿瘤、血栓栓塞性疾病、自身免疫性疾病、血液系统疾病等;②处于妊娠期或哺乳期;伴有认知功能障碍、精神性疾病等。选择同期 65 例普通肺炎患者(II 组),非肺炎的住院患者 52 例(III 组)。3 组患者性别、年龄、基础疾病的比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。3 组患者入院 1 d 内 APACHE II 评分的比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

1.2 方法

在 3 组研究对象入院 1 d 内,采用 APACHE II 评分系统^[4]评估患者病情程度;根据 I 组患者入院后 4 周的预后状况,分为入院后 4 周存活(存活组)与死亡患者(死亡组)。分别于入院第 1、3、7 天,取 3 组肘前静脉血 3 mL,以 3 000 r/min 高速离心 10 min,随后收集血浆,将血标本置于一 80℃ 冰箱中进行保存待测,采用酶联免疫吸附试验法检测血浆 sFLT-1。

1.3 统计学处理

将数据录入 SPSS 23.0 版统计学软件,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,多组比较采用单因素方差分析,多时间点的比较采用重复测量数据的方差分析;计数资料用例(%)表示,组间差异比较采用 χ^2 检验;通过绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价血浆 sFLT-1 在评估重症肺炎诊断与预后中的预测价值;采用 Pearson 相关性分析血浆 sFLT-1 含量与 I 组患者 APACHE II 评分的相关性, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者不同时间血浆 sFLT-1 含量的比较

3 组患者入院后不同时间血浆 sFLT-1 含量的比较,差异有统计学意义($P<0.01$);随着入院时间的延长, I、II 组患者血浆 sFLT-1 含量显著降低($P<0.05$); I 组入院第 1、3、7 天血浆 sFLT-1 含量较 II、III 组显著升高, II 组入院第 1、3、7 天血浆 sFLT-1 含量较 III 组显著升高($P<0.05$),见表 2。

2.2 I 组死亡与存活患者 APACHE II 评分和血浆 sFLT-1 含量的比较

I 组患者中,入院后 4 周死亡 12 例,存活 64 例。死亡患者入院 1 d 内 APACHE II 评分和血浆 sFLT-1 含量较存活患者均显著升高($P<0.01$),见表 3。

2.3 血浆 sFLT-1 在重症肺炎诊断和预后评估中的预测价值

sFLT-1 的诊断阈值为 250.76 ng/L 时,诊断重症肺炎的敏感度和特异度分别为 85.53%、77.50%,ROC 曲线下面积为 0.84 (95% CI: 0.75~0.95, $P<0.01$),见图 1。sFLT-1 的诊断阈值为 487.31 ng/L 时,预测重症肺炎预后评估(入院后 4 周死亡)的敏感度和特异度分别为 75.00%、82.81%,ROC 曲线下面积为 0.79 (95% CI: 0.68~0.91, $P<0.01$),见图 2。

表 1 3 组患者临床基本资料的比较

项目	I 组 (n=76)	II 组 (n=65)	III 组 (n=52)	χ^2/F	P
男:女/例	43:33	42:23	35:17	1.76	0.41
年龄/岁	70.98±10.23	71.56±9.53	72.05±9.57	0.65	0.49
基础疾病/例(%)					
糖尿病	23(30.26)	17(26.15)	19(36.54)	1.47	0.49
高血压	15(19.74)	11(16.92)	16(30.77)	3.55	0.17
脑梗死	16(21.05)	20(30.77)	15(28.85)	1.92	0.38
慢性阻塞性肺疾病	7(9.21)	6(9.23)	7(13.46)	0.74	0.69
慢性肾功能不全	6(7.89)	10(15.38)	11(21.15)	4.67	0.10
冠心病	20(26.32)	18(27.69)	18(34.62)	1.12	0.57
心力衰竭	4(5.26)	5(7.69)	2(3.85)	0.84	0.66
APACHE II 评分/分	14.89±4.25	24.16±6.90	30.64±8.27	90.37	0.01

表 2 3 组患者不同时间血浆 sFLT-1 含量的比较

组别	例数	第 1 天	第 3 天	第 7 天
I 组	76	267.05±82.24	253.67±78.69	213.45±68.89 ¹⁾
II 组	65	245.14±95.46 ²⁾	238.67±93.24 ²⁾	223.56±88.35 ¹⁾²⁾
III 组	52	199.86±25.14 ²⁾³⁾	194.34±28.52 ²⁾³⁾	192.45±25.31 ²⁾³⁾

与同组入院第 1 天比较,¹⁾ $P < 0.05$;与 I 组同时间点比较,²⁾ $P < 0.05$;与 II 组同时间点比较,³⁾ $P < 0.05$ 。

表 3 I 组死亡与存活患者 APACHE II 评分和血浆 sFLT-1 含量的比较

组别	例数	APACHE II 评分/分	sFLT-1/(ng·L ⁻¹)
存活组	64	22.05±7.69	357.08±98.24
死亡组	12	32.02±8.36	627.80±105.46
<i>t</i>		4.07	8.66
<i>P</i>		0.01	0.01

2.4 血浆 sFLT-1 含量与 APACHE II 评分的相关性

经 Pearson 相关性分析发现, I 组患者血浆 sFLT-1 含量与 APACHE II 评分存在正相关关系 ($r = 0.72, P < 0.01$), 方程曲线为 $Y = 423 + 0.42X, X$ 表示 APACHE II 评分/分, Y 表示血浆 sFLT-1 含量(ng/L)。

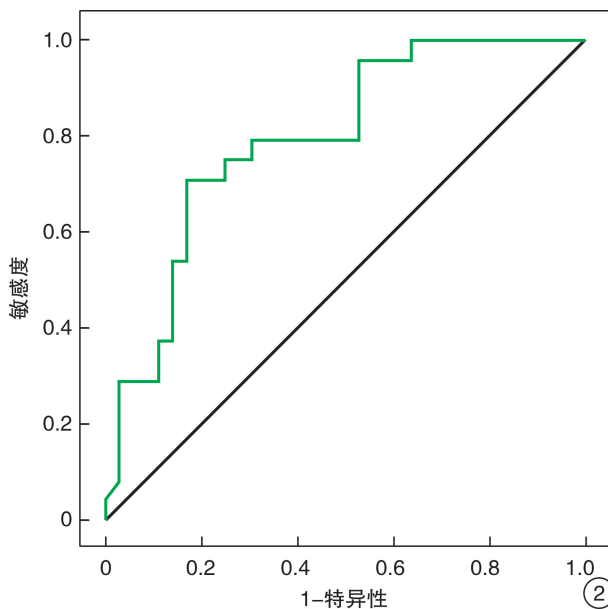
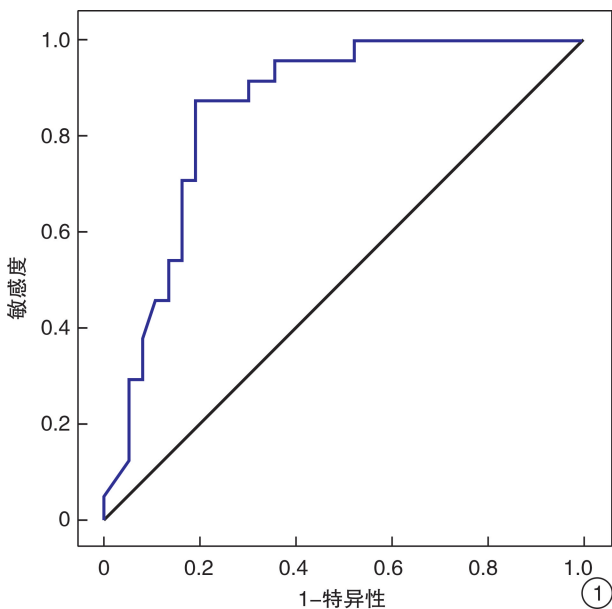


图 1 血浆 sFLT-1 诊断重症肺炎的 ROC 曲线; 图 2 血浆 sFLT-1 预测重症肺炎预后状况的 ROC 曲线

3 讨论

重症肺炎患者发病的主要病理基础是由于感染导致的一系列炎症反应、血流动力学改变和多种促炎因子释放,患者血液中内毒素含量增加及失控的全身炎症反应使得多器官衰竭^[5-7]。早期评估重症肺炎患者病情严重程度,可为后期治疗策略和方案的选择提供指导依据,改善患者的预后。降钙素原是重症肺炎的一种生物学标志物,但其确切价值尚存争议^[8-9];白细胞计数预测感染的诊断效能较低,敏感度和特异性均较低^[10];作为临床常用的血清标志物,C 反应蛋白的敏感度高于白细胞计数,但其特异性并不高^[11]。sFLT-1 是通过选择性剪接血管内皮生长因子受体 1 的 mRNA 而产生的,并作为血管内皮生长因子信号的内在负性对应物发挥作用。最近,动物和人类的研究报告了关于败血症和败血症性休克中血管内皮生长因子、sFLT-

1 浓度和疾病严重程度之间的关系,sFLT-1 的水平可能与肺炎的严重程度密切相关^[12-13]。

本研究发现,随着入院时间的延长, I、II 组患者血浆 sFLT-1 含量显著降低; I 组入院第 1、3、7 天血浆 sFLT-1 含量较 II、III 组显著升高。这表明,随着重症肺炎患者病情程度的加重,血浆 sFLT-1 含量显著升高;随着患者病情程度的减轻,血浆 sFLT-1 含量显著降低。提示血浆 sFLT-1 含量的升高可能造成重症肺炎患者病情加重、恶化及多器官损伤,这与李瑞萍等^[14]的研究结果相似,说明血浆 sFLT-1 浓度能够提示机体病变程度,这可能是因为 sFLT-1 作为一种 VEGF 拮抗剂,其水平过高可提示机体为高激活状态,其与重症肺炎程度和内皮细胞功能不全密切相关,能够影响病情进展^[15]。

目前,临床多采用 APACHE II 评分系统以评价重症肺炎^[16]、社区获得性肺炎^[17]、脓毒症^[18]和

急性呼吸窘迫综合征^[19]等患者病情严重程度,及时诊断重症肺炎患者病情程度及预后转归具有重要意义。既往研究报道,sFLT-1与严重脓毒症患者 APACHE II 评分存在显著正相关关系。另有研究显示,相比同期存活的重症肺炎患者,死亡患者入院第 1 天时 APACHE II 评分和血浆 sFLT-1 含量显著升高,并且患者血浆 sFLT-1 与 APACHE II 评分存在正相关关系^[14]。本研究发现,重症肺炎死亡患者入院 1 d 内 APACHE II 评分和血浆 sFLT-1 含量较存活患者均显著升高。I 组患者血浆 sFLT-1 含量与 APACHE II 评分存在正相关关系,与上述研究报道相符。结果表明,重症肺炎患者血浆 sFLT-1 含量越高,APACHE II 评分亦越高,此时患者病情程度越严重,提示血浆 sFLT-1 可用于评估重症肺炎患者病情程度,这与李瑞萍等^[14]的研究结果一致,分析其原因,可能是 sFLT-1 为一种血管内皮生长因子的拮抗剂,具有良好的抗炎效果,并且其生物活性可能具有对抗炎症的作用,其含量升高与重症肺炎患者病情严重程度与内皮细胞功能不全密切相关,因此影响疾病的发生和发展^[14-15]。本研究经 ROC 曲线分析发现,sFLT-1 诊断重症肺炎的敏感度和特异度较高。表明监测血浆 sFLT-1 含量不仅可用于诊断重症肺炎,而且可用于评估患者预后状况,提示其可作为重症肺炎诊断和预后评估的潜在分子标志物。

综上所述,血浆 sFLT-1 含量与 APACHE II 评分密切相关,通过监测血浆 sFLT-1 含量可用于评估重症肺炎和评估患者的预后状况,其具有良好的预测价值,因此动态监测其含量变化有助于评估患者预后状况和临床治疗的指导。

参考文献

- [1] Jonnalagadda S, Rodriguez O, Estrella B, et al. Etiology of severe pneumonia in Ecuadorian children[J]. PLoS One, 2017, 12: e0171687.
- [2] 高延秋, 张根生, 李双凤, 等. 血管外肺水指数联合血管内皮生长因子受体 1 对重症肺炎 ARDS 合并感染性休克患者预后的评估[J]. 中华急诊医学杂志, 2018, 27(12): 1381-1387.
- [3] 中国医师协会急诊医师分会. 中国急诊重症肺炎临床实践专家共识[J]. 中国急救医学, 2016, 36(2): 97-107.
- [4] Gupta S, Mishra M. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score of ≥ 15 : A risk factor for sepsis-induced critical illness polyneuropathy[J]. Neurol India, 2016, 64: 640-645.
- [5] 崔海涛, 秦洪伟, PCT、CRP 联合血清淀粉样蛋白 A 在细菌性肺炎与病毒性肺炎中的应用[J]. 临床血液学杂志, 2018, 31(8): 603-606.
- [6] Yang F. Oxygen-driving and atomized mucosolvan inhalation combined with holistic nursing in the treatment of children severe bronchial pneumonia[J]. Pak J Pharm Sci, 2015, 28: 1477-1480.
- [7] Aota T, Matsumoto T, Suzuki K, et al. Antithrombin and mortality in severe pneumonia patients with sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: an observational nationwide study: comment[J]. J Thromb Haemost, 2015, 13: 679-680.
- [8] Akagi T, Nagata N, Miyazaki H, et al. Procalcitonin is not an independent predictor of 30-day mortality, albeit predicts pneumonia severity in patients with pneumonia acquired outside the hospital[J]. BMC Geriatr, 2019, 19: 3.
- [9] Liu GB, Cui XQ, Wang ZB, et al. Detection of serum procalcitonin and hypersensitive C-reactive protein in patients with pneumonia and sepsis[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2018, 32: 1165-1169.
- [10] Honda T, Uehara T, Matsumoto G, et al. Neutrophil left shift and white blood cell count as markers of bacterial infection[J]. Clin Chim Acta, 2016, 457: 46-53.
- [11] Williams DJ, Hall M, Auger KA, et al. Association of white blood cell count and C-reactive protein with outcomes in children hospitalized for community-acquired pneumonia[J]. Pediatr Infect Dis J, 2015, 34: 792-793.
- [12] Yang KY, Liu KT, Chen YC, et al. Plasma soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 levels predict outcomes of pneumonia-related septic shock patients: a prospective observational study[J]. Crit Care, 2011, 15: R11.
- [13] Erturk I, Yesildal F, Acar R, et al. Vascular endothelial growth factor and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 in patients with end-stage renal disease. Associations with laboratory findings, comorbidities, and medications[J]. Saudi Med J, 2018, 39: 586-591.
- [14] 李瑞萍, 宋伟. 血浆 sTREM-1、sFLT-1 及 APACHE II 评分对重症肺炎患者预后评估价值[J]. 国际呼吸杂志, 2018, 38(13): 968-971.
- [15] 高延秋, 张华, 李双凤, 等. 血浆可溶性血管内皮生长因子受体 1 在重症肺炎患者中的诊断与预测价值[J]. 郑州大学学报(医学版), 2017, 52(1): 63-67.
- [16] 陈红梅, 陈雪梅. APACHE 评分联合血乳酸清除率在评估老年重症肺炎患者预后中的价值[J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(7): 1271-1274.
- [17] 刘思齐, 王琦, 向华, 等. 乳酸联合 APACHE II 评分系统对老年社区获得性肺炎患者预后的评估价值[J]. 空军医学杂志, 2018, 34(2): 138-141.
- [18] 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.
- [19] 江浩, 郑贤根, 朱超男, 等. APACHE II、ISS、SOFA 评分对创伤继发 ARDS 严重程度及预后的预测价值比较[J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(11): 2074-2078.