

• 论著 •

严重脓毒症患者血清血管内皮生长因子的临床研究

刘毅 宋诗铎 王洪霞

【摘要】目的 检测严重脓毒症患者血清血管内皮生长因子(VEGF)水平的动态变化,探讨VEGF与急性生理学及慢性健康状况评分系统Ⅰ(APACHEⅠ)评分及相关临床参数的关系。**方法** 采用前瞻性随机对照研究,选择2006年7月—2007年10月本院重症监护病房(ICU)收治的29例严重脓毒症患者,检测发病后1、3、7 d血小板计数(PLT)、白蛋白(Alb)水平,并计算APACHEⅠ评分;采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清VEGF水平,并按患者生存与死亡分为两组,比较两组的异同。以同期31例健康体检者作为健康对照组。**结果** 健康对照组VEGF水平为(78.77±8.15)ng/L;生存组16例患者随时间延长VEGF水平逐渐下降($F=40.32, P<0.01$),7 d时接近健康对照组($P>0.05$);死亡组13例患者VEGF水平3 d下降,7 d又上升($F=29.61, P<0.01$)。VEGF水平与APACHEⅠ评分呈显著正相关($r=0.510, P=0.000$),与PLT呈显著负相关($r=-0.221, P=0.046$),与Alb未显示相关性($r=-0.029, P=0.789$)。**结论** 严重脓毒症患者VEGF水平在发病早期明显升高,随病程进展生存组VEGF水平逐渐下降,死亡组下降不明显,VEGF在一定程度上反映脓毒症病情严重程度。

【关键词】 严重脓毒症; 血管内皮生长因子; 急性生理学及慢性健康状况评分系统Ⅰ评分; 血小板计数

A clinical study of the serum vascular endothelial growth factor in patients with severe sepsis LIU Yi*, SONG Shi-duo, WANG Hong-xia. * Department of Emergency, the Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China

Corresponding author: SONG Shi-duo, Email: shiduosong1@yahoo.com.cn

【Abstract】Objective To examine the dynamic changes in serum vascular endothelial growth factor (VEGF) levels in patients with severe sepsis, and to investigate its relationship with acute physiology and chronic health evaluation Ⅰ (APACHE Ⅰ) score and some clinical parameters of patients. **Methods** Using prospective, randomly control study design, 29 patients with severe sepsis admitted to the intensive care unit (ICU) of the Second Hospital of Tianjin Medical University from July 2006 to October 2007 were enrolled for study. Platelet (PLT) count and albumin (Alb) levels on the 1st, 3rd, 7th day were determined, and APACHE Ⅰ score was assessed. VEGF levels of severe sepsis patients and healthy control volunteers (31 cases) were measured by enzyme linked immunoabsorbant assay (ELISA). The patients were divided into two groups according to survival or death, and the differences between two groups were compared. **Results** The VEGF level in the health control group was (78.77±8.15) ng/L. In 16 survivors, the VEGF levels gradually lowered along the course of the disease ($F=40.32, P<0.01$). There was no statistical difference between control group and survival group on the 7th day ($P>0.05$). Thirteen patients died, and their VEGF levels lowered on the 3rd day, but elevated again on the 7th day ($F=29.61, P<0.01$). The VEGF levels showed obvious positive correlation with APACHE Ⅰ score ($r=0.510, P=0.000$), and negative correlation with PLT ($r=-0.221, P=0.046$), and no relation with Alb levels ($r=-0.029, P=0.789$). **Conclusion** The VEGF levels are elevated at onset in severe sepsis patients. The VEGF levels lowered along with the course of the disease in survival group, but it lowers unobscurely in death group. VEGF levels can reflect the severity of sepsis in certain degree.

【Key words】 severe sepsis; vascular endothelial growth factor; acute physiology and chronic health evaluation Ⅰ score; platelet count

严重脓毒症存在着发病率高、病死率高、治疗费用高的三高现象,对其发病环节及作用机制的研究是全世界面临的课题。近年研究表明,微血管通透性

增加是脓毒症发生发展的关键因素,而血管内皮生长因子(VEGF)是控制血管通透性的关键分子,是导致炎症相关毛细血管通透性增加的潜在因素^[1]。本研究中采用前瞻性研究方法检测严重脓毒症患者血清VEGF水平的动态变化,探讨VEGF与急性生理学及慢性健康状况评分系统Ⅰ(APACHEⅠ)评分及相关临床参数的关系,以期阐明VEGF在脓毒症中的作用。

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2009.03.013

基金项目:天津市医药卫生科技基金项目(07KZ83)

作者单位:300211 天津医科大学第二医院急诊科(刘毅、王洪霞),感染性疾病研究所(宋诗铎)

通信作者:宋诗铎,Email:shiduosong1@yahoo.com.cn

1 资料与方法

1.1 研究对象:观察组为 2006 年 7 月 1 日—2007 年 10 月 31 日本院重症监护病房(ICU)收治的严重脓毒症患者,根据 28 d 转归分为生存组和死亡组。选择同期门诊健康体检者为对照组。严重脓毒症诊断:依据 1992 年美国胸科医师协会(ACCP)和危重病医学会(SCCM)联席会议对严重脓毒症的定义^[2]和 2001 年 12 月“国际脓毒症定义会议”制定的诊断标准^[3]。剔除标准:体外循环术后 7 d 内患者;急性心肌梗死 7 d 内患者;恶性肿瘤患者。

1.2 研究方法:病例组于发病后 1、3、7 d 清晨抽取静脉血 3 ml,离心取上层血清于 -80 °C 冰箱保存备用。观察患者意识状态,生命体征,检测血小板计数(PLT)、白蛋白(Alb),并计算 APACHE II 评分。健康对照组采血及保存方法同上。血清 VEGF 检测采用酶联免疫吸附法(ELISA),试剂盒系美国 ADL 公司产品,购自天津金十字医学科技有限公司,严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.3 统计学方法:用 SPSS 13.0 统计软件进行数据处理;计量资料首先进行正态性检验,正态分布的资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 或 *F* 检验;相关分析用 Spearman 相关系数;*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料:病例组 29 例,男 18 例,女 11 例;年龄 20~91 岁,平均(71±27)岁;其中生存组 16 例,死亡组 13 例,病死率为 44.8%。健康对照组 31 例,男 17 例,女 14 例;年龄 22~77 岁,平均(68±20)岁。两组性别和年龄比较差异均无统计学意义(*P* 均 > 0.05),具有可比性。

2.2 VEGF 水平(表 1):生存组与死亡组 VEGF 水平于发病 1 d 达峰值。生存组随病程进展 VEGF 水平逐渐下降,7 d 接近正常水平,与健康对照组比较差异无统计学意义(*P* > 0.05);而死亡组 VEGF 水平 3 d 下降,7 d 又有升高趋势,与健康对照组比较差异有统计学意义(*P* < 0.05)。生存组与死亡组组内比较差异有统计学意义(*F*₁ = 40.32, *F*₂ = 29.61, *P* 均 < 0.01)。

2.3 严重脓毒症患者血清 VEGF 水平与临床参数的相关性(图 1):Spearman 相关分析表明 VEGF 水平与 APACHE II 评分呈显著正相关(*r* = 0.510, *P* = 0.01),与 PLT 呈显著负相关(*r* = -0.221, *P* = 0.046),而与 Alb 未显示有相关性(*r* = -0.029, *P* = 0.789)。

表 1 生存组和死亡组严重脓毒症患者发病后 1、3、7 d 临床参数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时例 间数	VEGF (ng/L)	PLT (×10 ⁹ /L)	Alb (g/L)	APACHE II 评分(分)
健康对照组	31	78.77 ± 8.15			
生存组	1 d 16	210.47 ± 59.40*	133.6 ± 49.1	27.3 ± 4.9	20.1 ± 2.4
	3 d 16	161.79 ± 32.58	110.4 ± 52.4	27.6 ± 4.0	17.3 ± 2.0
	7 d 16	85.33 ± 12.13	124.4 ± 59.9	27.0 ± 3.1	19.5 ± 5.0
死亡组	1 d 13	324.12 ± 44.35*	112.7 ± 58.2	26.8 ± 4.1	26.5 ± 2.9
	3 d 13	185.40 ± 30.92	100.3 ± 46.5	25.1 ± 2.9	24.6 ± 4.7
	7 d 13	273.32 ± 55.23*	97.7 ± 43.2	27.0 ± 2.5	24.8 ± 4.6

注:与健康对照组比较,**P* < 0.05;空白代表未测

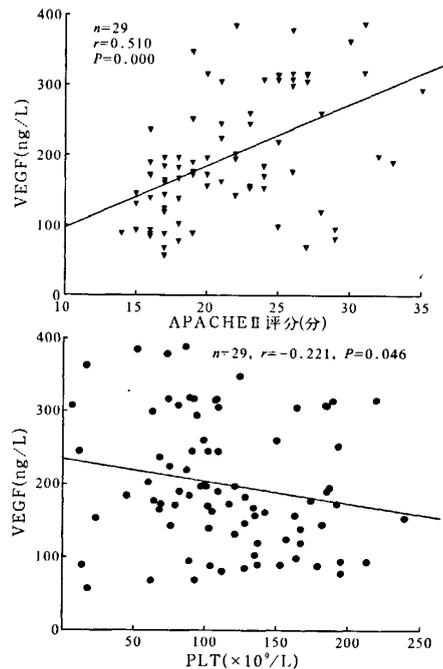


图 1 严重脓毒症患者血清 VEGF 水平与 APACHE II 评分和 PLT 的相关性

3 讨论

VEGF 又称血管通透因子,其具有高度特异作用于血管内皮细胞的有丝分裂原、促进内皮细胞增殖、增加微血管通透性的作用,是内皮细胞的存活因子^[4];细菌释放的内毒素通过与特异性细胞受体结合激活体内单核/巨噬细胞释放炎症介质,被促炎因子活化的内皮细胞、中性粒细胞释放大量的 VEGF,所以在脓毒症早期,VEGF 即明显升高。2005 年荷兰学者 van der Flier 等^[1]报道了脓毒症时循环血中 VEGF 水平及其与脓毒症病情严重程度的关系,他通过检测 18 例严重脓毒症患者血清 VEGF 水平,发现严重脓毒症患者 VEGF 水平较健康志愿者明

显升高,且死亡组较生存组 VEGF 水平明显升高,并且 VEGF 水平与疾病严重程度相关。Pickkers 等^[5]认为,脓毒症早期 VEGF 升高,致血管通透性增加,加重炎症反应。在脓毒症时,炎症细胞(如单核/巨噬细胞、中性粒细胞)以及血小板等均可产生 VEGF^[6],在急性炎症过程中,炎症细胞除能产生 VEGF 外,还能释放出多种炎症细胞因子、血小板活化因子(PAF)等,这些细胞因子一方面通过增强 VEGF 的生成及表达引起血管通透性增高,另一方面 VEGF 与这些细胞因子复杂的相互作用促发、促进宿主的炎症反应^[7]。本研究结果显示,29 例严重脓症患者发病后血清 VEGF 即明显升高,生存组与死亡组的峰值均出现在 1 d,随病程进展,生存组 VEGF 水平逐渐下降,而死亡组呈先下降后上升的趋势。相关分析显示,患者血清 VEGF 水平与 APACHE I 呈显著正相关,与 PLT 呈明显负相关。

VEGF 在严重脓毒症时的可能作用机制如下:

①增加血管尤其是微血管的通透性;严重脓毒症和脓毒性休克时常合并循环功能障碍,导致组织、器官缺血、缺氧。在缺氧条件下 VEGF 基因表达上调,VEGF 合成增多^[8-9],使微血管通透性增加,促进毛细血管新生,有利于组织器官恢复血供,改善缺氧状态,在一定程度上可减轻缺血/再灌注损伤。②促进内皮细胞增殖:脓毒症时炎症细胞因子、氧自由基、内毒素等多种因素可致血管内皮细胞损伤,导致其功能障碍。VEGF 可促进损伤的血管内皮细胞迅速增生,减轻其功能障碍。

APACHE I 评分是反映脓症患者病情严重程度的有效指标,本研究结果显示,血清 VEGF 水平与 APACHE I 评分呈正相关性,VEGF 水平能反映脓症患者病情的严重程度;VEGF 在生存组呈现逐渐下降趋势,在死亡组呈现先下降后上升趋势,而生存组与死亡组组内 APACHE I 评分却没有相应的变化趋势,这说明 VEGF 能够更加灵敏地反映出病情变化。两者联合可能对预测严重脓毒症患者的预后更大的价值。

PLT 是外周血中对理化因素最敏感的成分,多种刺激都可导致血小板激活、血小板成分的释放,血小板对细菌毒素较为敏感,即在严重感染的早期就有所表现。脓症患者 PLT 进行性下降提示患者病情危重,预后较差^[10]。本研究结果显示,VEGF 与 PLT 呈负相关,考虑原因为严重脓症患者因炎症介质大量释放,PAF 释放增加,血小板激活,释放血

小板的有形成分,血小板破坏增多,活化的血小板释放 VEGF。

脓毒症时机体在炎症介质作用下,毛细血管内皮细胞损伤,血管通透性增高,血管内 Alb 渗漏到组织间隙,导致低蛋白血症,而 VEGF 是导致血管通透性升高的潜在因素^[11]。本研究中以 Alb 作为毛细血管渗漏的间接指标,结果显示生存组与死亡组 Alb 虽然低于正常参考值,但 VEGF 与 Alb 未显示相关性,推测在疾病进展过程中大量血浆和 Alb 的输入影响了其相关性。

VEGF 在脓毒症发病中的作用已成为近年关注的焦点,但能否作为评价脓毒症病情严重程度的指标并为脓毒症提供新的治疗靶向尚无明确答案,有关 VEGF 与脓毒症的关系尚有待深入研究。

参考文献

[1] van der Flier M, van Leeuwen HJ, van Kessel KP, et al. Plasma vascular endothelial growth factor in severe sepsis. *Shock*, 2005, 23(1): 35-38.

[2] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*, 1992, 101(6): 1644-1655.

[3] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*, 2003, 31(4): 1250-1256.

[4] Enjoui M, Nakamura M, Yamaguchi K, et al. Clinical significance of serum levels of vascular endothelial growth factor and its receptor in biliary disease and carcinoma. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(8): 1167-1171.

[5] Pickkers P, Sprong T, Eijk L, et al. Vascular endothelial growth factor is increased during the first 48 hours of human septic shock and correlates with vascular permeability. *Shock*, 2005, 24(6): 508-512.

[6] Mura M, dos Santos CC, Stewart D, et al. Vascular endothelial growth factor and related molecules in acute lung injury. *J Appl Physiol*, 2004, 97(5): 1605-1617.

[7] van der Flier M, Stockhammer G, Vonk GJ, et al. Vascular endothelial growth factor in bacterial meningitis: detection in cerebrospinal fluid and localization in postmortem brain. *J Infect Dis*, 2001, 183(1): 149-153.

[8] Semenza GL. HIF-1: using two hands to flip the angiogenic switch. *Cancer Metastasis Rev*, 2000, 19(1-2): 59-65.

[9] Ziemer LS, Koch CJ, Maity A, et al. Hypoxia and VEGF mRNA expression in human tumors. *Neoplasia*, 2001, 3(6): 500-508.

[10] 汤大明, 张红金, 景炳文, 等. 血小板在危重患者全身炎症反应监测中的意义. *中国危重病急救医学*, 2003, 15(1): 35-37.

[11] Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med*, 2003, 9(6): 669-676.

(收稿日期: 2008-07-14 修回日期: 2008-11-20)
(本文编辑: 李银平)