

血清激活素 A 和 Clara 细胞分泌蛋白 -16 及脑钠肽水平对急性呼吸窘迫综合征患者预后预测的临床意义

梁莉荣 陈钰 梁勇 肖成钦 黄一桂

海口市第三人民医院呼吸内科, 海南海口 571100

通信作者: 梁莉荣, Email: llr1930704@163.com

【摘要】 目的 探讨血清激活素 A (Activin-A)、Clara 细胞分泌蛋白 -16 (CC-16) 及脑钠肽 (BNP) 水平与急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 患者病情严重程度关系, 及其预测预后的价值。**方法** 采用回顾性研究方法, 收集 2017 年 1 月至 2020 年 9 月海口市第三人民医院收治的 ARDS 患者的临床资料, 包括发病当天的一般资料及入重症监护病房 (ICU) 1、3、7 d 血清 Activin-A、CC-16、BNP 水平。根据氧合指数 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) 将 ARDS 患者分为轻度组 ($200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$, $1 \text{ mmHg} \approx 0.133 \text{ kPa}$)、中度组 ($100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$)、重度组 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$); 根据入 ICU 28 d 内的生存情况将 ARDS 患者分为存活组和死亡组。分析不同病情严重程度和不同预后 ARDS 患者血清 Activin-A、CC-16、BNP 水平的变化趋势; 绘制受试者工作特征曲线 (ROC 曲线), 分析血清 Activin-A、CC-16、BNP 水平对 ARDS 患者 28 d 死亡的预测价值。**结果** 共入选 103 例 ARDS 患者, 其中轻度 ARDS 20 例, 中度 ARDS 41 例, 重度 ARDS 42 例; 28 d 存活 68 例, 死亡 35 例。不同病情程度及不同预后各组患者入 ICU 后 1、3、7 d 血清 Activin-A、CC-16、BNP 水平逐渐升高, 均于 3 d 时达峰值, 且 ARDS 重度组入 ICU 1、3、7 d 各指标均明显高于 ARDS 轻中度组 [Activin-A (ng/L): $1\,395.36 \pm 164.20$ 比 806.40 ± 121.75 , $1\,683.25 \pm 190.17$ 比 865.35 ± 136.40 , $1\,594.80 \pm 172.65$ 比 842.50 ± 124.37 ; CC-16 (ng/L): 63.58 ± 15.30 比 53.48 ± 13.37 , 89.24 ± 19.38 比 57.85 ± 15.36 , 82.62 ± 15.74 比 54.60 ± 13.26 ; BNP (ng/L): 401.86 ± 118.45 比 254.36 ± 72.50 , 560.74 ± 175.30 比 326.62 ± 84.37 , 592.35 ± 184.73 比 286.24 ± 76.25 , 均 $P < 0.01$]。死亡组入 ICU 1、3、7 d 各指标均明显高于存活组 [Activin-A (ng/L): $1\,410.27 \pm 171.38$ 比 730.50 ± 108.35 , $1\,820.36 \pm 205.37$ 比 806.25 ± 121.27 , $1\,750.38 \pm 181.42$ 比 775.38 ± 116.20 ; CC-16 (ng/L): 70.26 ± 15.38 比 45.37 ± 11.86 , 95.68 ± 22.73 比 51.26 ± 13.05 , 86.92 ± 19.64 比 49.36 ± 12.85 ; BNP (ng/L): 452.73 ± 131.62 比 205.60 ± 63.24 , 615.60 ± 190.37 比 272.35 ± 81.50 , 648.25 ± 210.62 比 238.36 ± 68.40 , 均 $P < 0.01$]。ROC 曲线分析显示, 各时间点血清 Activin-A、CC-16 或 BNP 水平对 ARDS 患者死亡均有一定预测价值, 且以入 ICU 3 d 的预测价值较大, Activin-A、CC-16、BNP 的曲线下面积 (AUC) 以及 95% 可信区间 (95% CI) 分别为 0.852 (0.785 ~ 0.907)、0.836 (0.774 ~ 0.896)、0.793 (0.735 ~ 0.853), 最佳截断值分别为 Activin-A $1\,248.36 \text{ ng/L}$ 、CC-16 73.50 ng/L 和 BNP 468.30 ng/L 。入 ICU 3 d 血清 Activin-A、CC-16、BNP 3 项指标联合预测 ARDS 患者死亡的 AUC 最大, 为 0.940 (0.883 ~ 0.997), 其敏感度和特异度均较高, 分别为 96.2% 和 88.5%。**结论** 血清 Activin-A、CC-16、BNP 水平越高, ARDS 患者病情严重程度越重, 预后越差; 入 ICU 后 3 d 血清 Activin-A、CC-16、BNP 水平 3 项联合检测对 ARDS 患者 28 d 死亡具有较好的预测价值。

【关键词】 急性呼吸窘迫综合征; 激活素 A; Clara 细胞分泌蛋白 -16; 脑钠肽; 预后; 预测

基金项目: 海南省医药卫生科研基金项目 (18A200283)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2023.01.006

Clinical significance of serum activin-A, Clara cell secretory protein-16 and brain natriuretic peptide levels in the prognosis of patients with acute respiratory distress syndrome

Liang Lirong, Chen Yu, Liang Yong, Xiao Chengqin, Huang Yigui

Department of Respiratory, the Third People's Hospital of Haikou, Haikou 571100, Hainan, China

Corresponding author: Liang Lirong, Email: llr1930704@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between the levels of serum activin-A (Activin-A), Clara cell secretory protein-16 (CC-16), brain natriuretic peptide (BNP) and the severity of acute respiratory distress syndrome (ARDS), and the value of predicting prognosis. **Methods** A retrospective study was conducted. The clinical data of ARDS patients admitted to the Third People's Hospital of Haikou from January 2017 to September 2020 were collected, including the general data on the day of onset, and the levels of serum Activin-A, CC-16 and BNP at 1, 3 and 7 days in ICU. According to the oxygenation index ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), ARDS patients were divided into mild group ($200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$, $1 \text{ mmHg} \approx 0.133 \text{ kPa}$), moderate group ($100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$), and severe group ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$). The patients with ARDS were divided into survival

group and death group according to the survival condition within 28 days. The changes of serum Activin-A, CC-16 and BNP levels in patients with ARDS with different severity and prognosis were analyzed. The receiver operating characteristic curve (ROC curve) was drawn to analyze the value of serum Activin-A, CC-16 and BNP levels in predicting 28-day death of ARDS patients. **Results** A total of 103 patients with ARDS were enrolled, including 20 cases of mild ARDS, 41 cases of moderate ARDS, and 42 cases of severe ARDS; 68 cases of 28-day survival and 35 cases of death. The levels of serum Activin-A, CC-16 and BNP in different severity and prognosis groups increased gradually on the 1st, 3rd and 7th day after ICU admission, and reached the peak on the 3rd day. The indexes of severe ARDS group were significantly higher than those of mild and moderate ARDS group on the 1st, 3rd and 7th day after ICU admission [Activin-A (ng/L): $1\,395.36 \pm 164.20$ vs. 806.40 ± 121.75 , $1\,683.25 \pm 190.17$ vs. 865.35 ± 136.40 , $1\,594.80 \pm 172.65$ vs. 842.50 ± 124.37 ; CC-16 (ng/L): 63.58 ± 15.30 vs. 53.48 ± 13.37 , 89.24 ± 19.38 vs. 57.85 ± 15.36 , 82.62 ± 15.74 vs. 54.60 ± 13.26 ; BNP (ng/L): 401.86 ± 118.45 vs. 254.36 ± 72.50 , 560.74 ± 175.30 vs. 326.62 ± 84.37 , 592.35 ± 184.73 vs. 286.24 ± 76.25 , all $P < 0.01$]. The indexes of death group were significantly higher than those in the survival group [Activin-A (ng/L): $1\,410.27 \pm 171.38$ vs. 730.50 ± 108.35 , $1\,820.36 \pm 205.37$ vs. 806.25 ± 121.27 , $1\,750.38 \pm 181.42$ vs. 775.38 ± 116.20 ; CC-16 (ng/L): 70.26 ± 15.38 vs. 45.37 ± 11.86 , 95.68 ± 22.73 vs. 51.26 ± 13.05 , 86.92 ± 19.64 vs. 49.36 ± 12.85 ; BNP (ng/L): 452.73 ± 131.62 vs. 205.60 ± 63.24 , 615.60 ± 190.37 vs. 272.35 ± 81.50 , 648.25 ± 210.62 vs. 238.36 ± 68.40 , all $P < 0.01$]. ROC curve analysis showed that serum Activin-A, CC-16 and BNP levels at each time point had certain values in predicting the death of ARDS patients, and the predictive value on the 3rd day was greater, the area under the curve (AUC) and 95% confidence interval (95%CI) of Activin-A, CC-16 and BNP levels were 0.852 (0.785–0.907), 0.836 (0.774–0.896) and 0.793 (0.735–0.853), respectively, and the best cut-off values were 1 248.36, 73.50 and 468.30 ng/L, respectively. On the 3rd day, there was the highest AUC of 0.940 (0.883–0.997) in predicting the death of ARDS patients by the combination of serum Activin-A, CC-16 and BNP, with high sensitivity and specificity of 96.2% and 88.5%, respectively. **Conclusions** The higher the serum Activin-A, CC-16 and BNP levels in ARDS patients, the worse the severity and prognosis of ARDS patients. On the 3rd day, the combination of serum Activin-A, CC-16 and BNP has better value in predicting the death of patients with ARDS.

【Key words】 Acute respiratory distress syndrome; Activin-A; Clara cell protein-16; Brain natriuretic peptide; Prognosis; Prediction

Fund program: Hainan Medical and Health Research Fund Project of China (18A200283)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2023.01.006

急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 是一种急性、弥漫性炎症性肺损伤疾病,其起病急骤、病死率高,对患者生命健康造成极大的威胁^[1]。早期有效评估 ARDS 的严重程度及预后状况,有助于提高 ARDS 患者的救治成功率。激活素 A (Activin-A) 是一种可触发多种细胞活性的因子,参与细胞增殖、凋亡及分化,在呼吸炎症反应中发挥一定作用^[2]。Clara 细胞分泌蛋白-16 (Clara cell protein-16, CC-16) 是人体 Clara 细胞合成的一种功能性蛋白质,参与肺部疾病的炎症反应及发生发展^[3]。脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP) 是一种反映左心室扩张及神经-体液因素激活的生物学指标,不仅与心脏疾病风险和预后有关,而且对 ARDS 患者病情及预后具有一定参考价值^[4]。为此,本研究检测血清 Activin-A、CC-16、BNP 水平在 ARDS 患者中的变化,分析 3 项指标预测 ARDS 患者病情严重程度和预后的价值,以期对 ARDS 的救治提供帮助。

1 资料与方法

1.1 研究对象: 采用回顾性研究方法,选择 2017 年 1 月至 2020 年 9 月本院收治的 ARDS 患者。

1.1.1 纳入标准: ① ARDS 诊断参考 2012 年的柏林标准^[5]; ② 入重症监护病房 (intensive care unit, ICU) 时间 > 7 d。

1.1.2 排除标准: ① 合并恶性肿瘤、免疫性疾病及其他肺部疾病等; ② 临床资料缺失,记录不完整。

1.1.3 伦理学: 本研究符合医学伦理学标准,经医院伦理委员会批准 (审批号: 2017105),所有检测及治疗均取得过患者或家属的知情同意并签署知情同意书。

1.2 研究方法: 收集 ARDS 患者入院当天的一般临床资料,包括年龄、性别、体质量指数 (body mass index, BMI)、基础疾病、病因、心率 (heart rate, HR)、呼吸频率 (respiratory rate, RR)、动脉血氧分压 (arterial partial pressure of oxygen, PaO_2)、动脉血二氧化碳分压 (arterial partial pressure of carbon dioxide, PaCO_2)、氧合指数 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) 及呼气末正压 (positive end-expiratory pressure, PEEP) 等,以及入 ICU 1、3、7 d 血清 Activin-A、CC-16、BNP 水平 (采用酶联免疫吸附试验检测)。根据 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 将患者分为 ARDS 轻度组 ($200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$, $1 \text{ mmHg} \approx 0.133 \text{ kPa}$)、中度组 ($100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$)、重度组 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$); 根据

患者入 ICU 28 d 内生存情况分为存活组和死亡组。

1.3 统计学方法：采用 SPSS 20.0 统计软件分析数据。正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,各时间点组间比较采用重复测量方差分析,两独立样本均数比较采用成组 t 检验。计数资料以例数或百分比表示,采用 χ^2 检验进行组间比较。绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC 曲线),分析血清 Activin-A、CC-16、BNP 水平预测 ARDS 患者 28 d 死亡的价值,ROC 曲线下面积(area under the curve, AUC)比较采用 Z 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的基本情况：共入选 103 例 ARDS 患者,其中男性 67 例,女性 36 例;年龄 28 ~ 81 岁,平均(54.83 ± 10.65)岁;轻度 ARDS 患者 20 例,中度 ARDS 41 例,重度 ARDS 42 例;28 d 存活 68 例,死亡 35 例。

2.2 死亡组与存活组患者一般资料比较(表 1)：死亡组 PEEP 明显高于存活组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。两组患者的性别、年龄、BMI、基础疾病、病因、RR、HR 及 PaCO₂ 比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.3 死亡组与存活组患者血清 Activin-A、CC-16 及 BNP 水平变化比较(表 2)：死亡组患者入 ICU 1、3、7 d 血清 Activin-A、CC-16、BNP 水平均明显高于存活组患者(均 $P < 0.01$)。且死亡组患者 3 d 时血清 Activin-A、CC-16、BNP 水平升高较明显,与入 ICU 1 d 比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。存活组患者各时间点血清 Activin-A、CC-16、BNP 水平变化不明显,各时间点比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

表 2 死亡组与存活组 ARDS 患者入 ICU 不同时间点血清 Activin-A、CC-16 及 BNP 水平变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	Activin-A (ng/L)		
		1 d	3 d	7 d
存活组	68	730.50 $\pm$ 108.35	806.25 $\pm$ 121.27	775.38 $\pm$ 116.20
死亡组	35	1 410.27 $\pm$ 171.38	1 820.36 $\pm$ 205.37 ^a	1 750.38 $\pm$ 181.42 ^a
t 值		10.117	17.224	15.962
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

组别	例数 (例)	CC-16 (ng/L)		
		1 d	3 d	7 d
存活组	68	45.37 $\pm$ 11.86	51.26 $\pm$ 13.05	49.36 $\pm$ 12.85
死亡组	35	70.26 $\pm$ 15.38	95.68 $\pm$ 22.73 ^a	86.92 $\pm$ 19.64 ^a
t 值		8.904	15.827	13.480
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

组别	例数 (例)	BNP (ng/L)		
		1 d	3 d	7 d
存活组	68	205.60 $\pm$ 63.24	272.35 $\pm$ 81.50	238.36 $\pm$ 68.40
死亡组	35	452.73 $\pm$ 131.62	615.60 $\pm$ 190.37 ^a	648.25 $\pm$ 210.62 ^a
t 值		7.405	13.683	14.928
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注：与本组 1 d 比较, ^a $P < 0.01$

2.4 不同病情严重程度 ARDS 患者血清 Activin-A、CC-16、BNP 水平变化比较(表 3)：因 ARDS 轻度组病例数较少,而且 ARDS 轻度组与 ARDS 中度组预后相似,故将两组合并为 ARDS 轻中度组与 ARDS 重度组进行统计。ARDS 重度组入 ICU 1、3、7 d 血清 Activin-A、CC-16、BNP 水平均明显高于 ARDS 轻中度组(均 $P < 0.01$)。且 ARDS 重度组 3 d 时血清 Activin-A、CC-16、BNP 水平即较 1 d 时明显升高,差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。ARDS 轻中度组各时间点血清 Activin-A、CC-16 及 BNP 水平变化不明显,各时间点比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

表 1 死亡组与存活组 ARDS 患者一般资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	病因[例(%)]					BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)
		男性	女性		严重感染	重症肺炎	多发伤	胰腺炎	肺挫伤	
存活组	68	43	25	54.36 $\pm$ 10.42	34 (50.0)	18 (26.5)	7 (10.3)	5 (7.4)	4 (5.8)	23.35 $\pm$ 2.24
死亡组	35	24	11	55.70 $\pm$ 10.80	19 (54.3)	8 (22.9)	5 (14.3)	2 (5.7)	1 (2.8)	23.20 $\pm$ 2.15
χ^2/t 值		0.289		1.426			0.247			0.752
P 值		0.591		0.190			0.622			0.504

组别	例数 (例)	基础疾病[例(%)]			RR (次/min, $\bar{x} \pm s$)	HR (次/min, $\bar{x} \pm s$)	PaCO ₂ (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	PEEP (cmH ₂ O, $\bar{x} \pm s$)
		糖尿病史	高血压史	冠心病史				
存活组	68	6 (8.8)	14 (20.6)	4 (5.9)	24.75 $\pm$ 4.70	103.84 $\pm$ 13.62	39.62 $\pm$ 7.48	8.72 $\pm$ 2.16
死亡组	35	5 (14.3)	9 (25.7)	3 (8.6)	25.63 $\pm$ 5.28	105.20 $\pm$ 15.86	38.35 $\pm$ 7.13	13.15 $\pm$ 3.58
χ^2/t 值		0.723	0.350	0.264	0.851	0.984	0.950	6.872
P 值		0.395	0.554	0.608	0.340	0.263	0.307	<0.001

注：1 mmHg $\approx$ 0.133 kPa, 1 cmH₂O $\approx$ 0.098 kPa

表 3 不同严重程度 ARDS 患者入 ICU 不同时间点血清 Activin-A、CC-16 及 BNP 水平变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	Activin-A (ng/L)		
		1 d	3 d	7 d
轻中度组	61	806.40 ± 121.75	865.35 ± 136.40	842.50 ± 124.37
重度组	42	1 395.36 ± 164.20	1 683.25 ± 190.17 ^a	1 594.80 ± 172.65 ^a
<i>t</i> 值		9.218	15.836	13.728
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

组别	例数 (例)	CC-16 (ng/L)		
		1 d	3 d	7 d
轻中度组	61	53.48 ± 13.37	57.85 ± 15.36	54.60 ± 13.26
重度组	42	63.58 ± 15.30	89.24 ± 19.38 ^a	82.62 ± 15.74 ^a
<i>t</i> 值		6.502	13.205	9.892
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

组别	例数 (例)	BNP (ng/L)		
		1 d	3 d	7 d
轻中度组	61	254.36 ± 72.50	326.62 ± 84.37	286.24 ± 76.25
重度组	42	401.86 ± 118.45	560.74 ± 175.30 ^a	592.35 ± 184.73 ^a
<i>t</i> 值		5.173	7.215	10.827
<i>P</i> 值		0.008	<0.001	<0.001

注:与本组 1 d 比较, ^a*P*<0.01

2.5 血清 Activin-A、CC-16 及 BNP 水平预测 ARDS 患者 28 d 死亡的价值(图 1;表 4):各时间点血清 Activin-A、CC-16、BNP 水平对 ARDS 患者死亡均有一定预测价值,且入 ICU 3 d 的预测价值较高,其最佳截断值分别为 Activin-A 1 248.36 ng/L、CC-16 73.50 ng/L、BNP 468.30 ng/L。入 ICU 3 d 的 Activin-A、CC-16、BNP 联合预测 ARDS 患者死亡的 AUC 明显大高于入 ICU 3 d 的 Activin-A、CC-16、BNP 单项指标,差异均有统计学意义(*Z* 值分别为 5.437、5.950、6.518,均 *P*<0.05),3 项联合预测的敏感度为 96.2%,特异度为 88.5%。

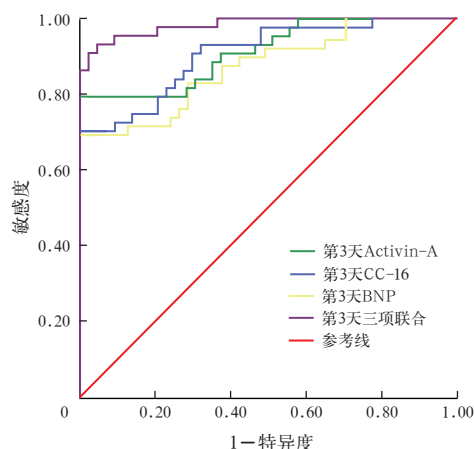


图 1 入 ICU 第 3 天血清 Activin-A、CC-16 及 BNP 水平预测 ARDS 患者 28 d 死亡的 ROC 曲线

3 讨论

ARDS 作为常见的急危重症,其发病率和病死率极高,已成为呼吸系统疾病死亡的常见原因之一^[6]。ARDS 患者的早期准确预后评估和及时干预对疾病的救治和改善生存状况极为重要。研究表明,Activin-A 作为一种多功能细胞因子,在肺部炎症性疾病的发生发展中发挥重要的作用,有望为该病的治疗提供新的治疗靶点^[7]。CC-16 是一种内源性炎症因子,参与调控气道损伤及炎症反应,在重症肺病患者中显著升高,被认为是肺部疾病损伤的生物标志物^[8]。BNP 是一种由心室分泌的神经激素,不仅与心脏疾病风险和预后有关,而且还可作为 ARDS 预后判断的参考指标^[9]。

本研究结果显示,ARDS 重度组入 ICU 1、3、7 d 血清 Activin-A、CC-16、BNP 水平均明显高于 ARDS 轻中度组,死亡组入 ICU 1、3、7 d 血清 Activin-A、

表 4 入 ICU 不同时间点血清 Activin-A、CC-16 及 BNP 水平预测 ARDS 患者死亡的价值

指标	最佳截断值 (ng/L)	AUC	95%CI	<i>P</i> 值	敏感度 (%)	特异度 (%)	阳性预测 值(%)	阴性预测 值(%)	阴性 似然比	阳性 似然比
入 ICU 1 d Activin-A	992.75	0.750	0.693 ~ 0.811	0.010	71.8	74.0	76.2	69.5	2.762	0.381
入 ICU 3 d Activin-A	1 248.36	0.852	0.785 ~ 0.907	<0.001	86.2	80.6	83.5	82.8	4.443	0.171
入 ICU 7 d Activin-A	1 095.40	0.804	0.746 ~ 0.865	<0.001	80.6	76.4	79.2	78.0	3.415	0.254
入 ICU 1 d CC-16	54.80	0.725	0.664 ~ 0.783	0.020	71.2	66.5	69.0	68.6	2.125	0.433
入 ICU 3 d CC-16	73.50	0.836	0.774 ~ 0.896	<0.001	82.4	79.5	77.2	85.2	4.020	0.221
入 ICU 7 d CC-16	66.72	0.788	0.732 ~ 0.845	0.003	78.3	73.2	71.7	80.6	2.922	0.296
入 ICU 1 d BNP	304.25	0.704	0.643 ~ 0.762	0.027	66.0	67.4	70.8	62.7	2.025	0.504
入 ICU 3 d BNP	468.30	0.793	0.735 ~ 0.853	<0.001	74.7	79.3	81.7	72.6	3.609	0.319
入 ICU 7 d BNP	475.28	0.758	0.703 ~ 0.820	0.008	72.2	73.5	76.3	68.5	2.725	0.378
入 ICU 1 d 3 指标联合		0.816	0.758 ~ 0.874	<0.001	82.7	75.3	78.5	79.7	3.348	0.230
入 ICU 3 d 3 指标联合		0.940	0.883 ~ 0.997	<0.001	96.2	88.5	92.6	91.8	8.365	0.043
入 ICU 7 d 3 指标联合		0.844	0.787 ~ 0.906	<0.001	86.3	78.2	81.4	82.5	3.959	0.175

注:空白代表无此项

CC-16 及 BNP 水平均明显高于存活组,且 ARDS 重度组、死亡组入 ICU 3 d 时血清 Activin-A、CC-16 及 BNP 水平升高较显著。这些说明血清 Activin-A、CC-16 及 BNP 水平变化与疾病进展有关,入 ICU 3 d 血清 Activin-A、CC-16 及 BNP 水平升高的 ARDS 患者病情进展较快,预后较差。Apostolou 等^[10]研究显示,Activin-A 水平升高与 ARDS 的严重程度有关,可能参与 ARDS 的发病机制及进展过程。成亚东等^[11]研究发现,血清 CC-16 水平越高,ARDS 患者病情越严重,血清 CC-16 水平在 ARDS 死亡患者中更高,提示其与病情严重程度和预后不良存在关联。Sun 等^[12]研究表明,ARDS 死亡组 BNP 水平显著高于存活组,且 BNP 水平随病情加重而升高,说明 BNP 水平对 ARDS 的严重程度及预后有一定的评估价值。

本研究中 ROC 曲线分析显示,入 ICU 3 d 血清 Activin-A、CC-16 及 BNP 水平预测 ARDS 患者 28 d 死亡的价值较高,其最佳截断值分别为 1 248.36、73.50 和 468.30 ng/L;其中入 ICU 3 d Activin-A、CC-16、BNP 三者联合预测 ARDS 患者死亡的 AUC 最大,明显高于 3 项指标单独预测,且其敏感度和特异度均较好。这说明单独检测血清 Activin-A、CC-16 及 BNP 水平预测 ARDS 患者预后具有一定的局限性,而入 ICU 3 d 时 3 项指标联合预测 ARDS 患者死亡具有较高价值。Kim 等^[13]研究表明,血清 Activin-A 水平在 ARDS 患者中明显升高,监测 Activin-A 水平变化对评估 ARDS 患者病情进程及预后具有很大帮助,也为 ARDS 的临床救治提供指导。高杨等^[14]研究发现,血清 CC-16 水平在 ARDS 死亡患者中显著升高,检测 CC-16 对 ARDS 的诊断及预后评估具有较好的临床价值。另有研究指出,血清 CC-16 水平随着 ARDS 患者病情加重而显著升高,与 BNP 水平显著相关,CC-16 联合 BNP 诊断 ARDS 的临床价值较高^[15]。

综上所述,血清 Activin-A、CC-16 及 BNP 水平升高与 ARDS 患者的病情严重程度及预后不良有关;入 ICU 3 d 血清 Activin-A、CC-16 及 BNP 3 项联合检测对评估 ARDS 的严重程度及预后具有较好的价值。但本研究病例来源单一,且各指标的影响因素较多,今后仍有待更多的临床研究加以验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Reilly JP, Calfee CS, Christie JD. Acute respiratory distress syndrome phenotypes [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2019, 40 (1): 19–30. DOI: 10.1055/s-0039-1684049.
- [2] Morianos I, Papadopoulou G, Semitekolou M, et al. Activin-A in the regulation of immunity in health and disease [J]. *J Autoimmun*, 2019, 104: 102314. DOI: 10.1016/j.jaut.2019.102314.
- [3] Rong BX, Fu T, Gao WL, et al. Reduced serum concentration of CC16 is associated with severity of chronic obstructive pulmonary disease and contributes to the diagnosis and assessment of the disease [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2020, 15: 461–470. DOI: 10.2147/COPD.S230323.
- [4] 林英,郝佳,么改琦,等. 脑钠肽对急性呼吸窘迫综合征患者预后评估的价值 [J]. *中国危重病急救医学*, 2010, 22 (5): 285–287. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2010.05.010.
- [5] ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition [J]. *JAMA*, 2012, 307 (23): 2526–2533. DOI: 10.1001/jama.2012.5669.
- [6] Fan E, Brodie D, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: advances in diagnosis and treatment [J]. *JAMA*, 2018, 319 (7): 698–710. DOI: 10.1001/jama.2017.21907.
- [7] 李晶晶,朱述阳. 激活素 A 在呼吸系统疾病中的作用 [J]. *国际呼吸杂志*, 2017, 37 (7): 527–532. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2017.07.010.
- [8] Negrin LL, Halat G, Kettner S, et al. Club cell protein 16 and cytokeratin fragment 21–1 as early predictors of pulmonary complications in polytraumatized patients with severe chest trauma [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (4): e0175303. DOI: 10.1371/journal.pone.0175303.
- [9] 张丹,范宝军,崔文广,等. 血清 C 反应蛋白及 B 型尿钠肽对急性呼吸窘迫综合征严重程度的诊断价值研究 [J]. *中国临床医生杂志*, 2018, 46 (7): 781–784. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2018.07.009.
- [10] Apostolou E, Stavropoulos A, Sountoulidis A, et al. Activin-A overexpression in the murine lung causes pathology that simulates acute respiratory distress syndrome [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 185 (4): 382–391. DOI: 10.1164/rccm.201105-0784OC.
- [11] 成亚东,刘辉,崔琛,等. 急性呼吸窘迫综合征患者血清 Clara 细胞分泌蛋白 16 及单核细胞趋化蛋白 1 水平与病情严重程度和预后的关系 [J]. *中国综合临床*, 2019, 35 (4): 290–295. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6315.2019.04.001.
- [12] Sun YZ, Gao YL, Yu QX, et al. Assessment of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome using B-type brain natriuretic peptide [J]. *J Int Med Res*, 2015, 43 (6): 802–808. DOI: 10.1177/0300060515586245.
- [13] Kim JM, Lee JK, Choi SM, et al. Diagnostic and prognostic values of serum activin-a levels in patients with acute respiratory distress syndrome [J]. *BMC Pulm Med*, 2019, 19 (1): 115. DOI: 10.1186/s12890-019-0879-6.
- [14] 高杨,李军. 生物标志物联合应用在急性呼吸窘迫综合征患者诊断及预后评估中的意义 [J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33 (1): 69–73. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20201021-00592.
- [15] 胡忠,王进,郑娟. ARDS 患者血清 CC-16 水平及临床诊断价值研究 [J]. *河北医药*, 2017, 39 (9): 1293–1296, 1300. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2017.09.003.

(收稿日期: 2021-12-28)