

急性呼吸窘迫综合征患者血清 α 1-抗胰凝乳蛋白酶和 α 1-抗胰蛋白酶表达水平及临床意义

余海波¹, 孟莉², 彭飞³, 沈杨⁴

(1. 四川绵阳四〇四医院急诊医学科, 四川绵阳 621000; 2. 成都市第七人民医院急诊医学科, 成都 610000; 3. 达州市中西医结合医院急诊医学科, 四川达州 635000; 4. 绵阳富临医院儿科, 四川绵阳 621000)

摘要: 目的 探究血清 α 1-抗胰凝乳蛋白酶(alpha-1-antichymotrypsin, AACT)和 α 1-抗胰蛋白酶(alpha-1-antitrypsin, AAT)在急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)患者中的表达情况及二者的临床意义。方法 选取2019年1月~2022年12月四川绵阳四〇四医院收治的84例ARDS患者作为疾病组,另选取同时期在四川绵阳四〇四医院进行体检的84例健康人作为对照组。采用酶联免疫吸附测定法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检查血清AACT和AAT表达水平。采用Kaplan-Meier法分析ARDS患者血清AACT和AAT表达与预后的关系。采用COX回归分析ARDS患者预后影响因素。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析血清AACT和AAT表达对ARDS患者预后的预测价值。结果 疾病组血清AACT(14.02 ± 2.87 ng/ml), AAT(4.76 ± 1.19 g/L)表达水平均高于对照组(9.56 ± 2.11 ng/ml, 2.92 ± 0.24 g/L),差异具有统计学意义($t=11.475, 13.892$, 均 $P < 0.05$)。ARDS患者中AACT与AAT高表达组生存率[40.00% (18/45), 39.02% (16/41)]分别低于AACT与AAT低表达组生存率[84.62% (33/39), 81.40% (35/43)],差异具有统计学意义($\chi^2=17.436, 15.797$, 均 $P < 0.001$)。并发下呼吸道感染(HR=3.188, $P=0.013$)、使用血管活性物质(HR=2.656, $P=0.045$)、免疫抑制药物(HR=6.118, $P=0.001$)、发病至治疗时长(HR=5.202, $P=0.005$)、急性生理与慢性健康评分II(acute physiology and chronic health score II, APACHE II)(HR=5.368, $P=0.003$)、血清AACT(HR=3.976, $P=0.009$)和AAT(HR=4.773, $P=0.008$)水平均为ARDS患者30天死亡的危险因素,氧合指数(oxygenation index, OI)(HR=0.402, $P=0.007$)、有创机械通气时间(HR=0.461, $P=0.013$)为保护因素($P < 0.05$)。血清AACT与AAT联合预测ARDS患者预后不良的ROC曲线下面积(area under the curve, AUC)(95%CI)为0.920(0.841~0.968),高于血清AACT与AAT单独预测[0.778(0.675~0.862), 0.793(0.691~0.874)],差异有统计学意义($Z=2.456, 2.466$, 均 $P < 0.05$)。结论 ARDS患者血清AACT与AAT水平均升高,二者均与患者30天生存预后密切相关,二者均对ARDS患者预后具有一定预测价值,且二者联合的预测价值更高。

关键词: α 1-抗胰凝乳蛋白酶; α 1-抗胰蛋白酶; 急性呼吸窘迫综合征

中图分类号: R563.8; R392.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414(2023)06-159-07

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2023.06.029

Serum Alpha-1-Antichymotrypsin and Alpha-1-Antitrypsin Expression Levels in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome and the Clinical Significance

YU Haibo¹, MENG Li², PENG Fei³, SHEN Yang⁴

(1. Department of Emergency Medicine, Sichuan Mianyang 404 Hospital, Sichuan Mianyang 621000, China; 2. Department of Emergency Medicine, the Seventh People's Hospital of Chengdu City, Chengdu 610000, China; 3. Department of Emergency Medicine, Dazhou Integrated TCM & Western Medicine Hospital, Sichuan Dazhou 635000, China; 4. Department of Pediatrics, Mianyang Fulin Hospital, Sichuan Mianyang 621000, China)

Abstract: Objective To investigate the expression and clinical significance of alpha-1-antichymotrypsin (AACT) and alpha-1-antitrypsin (AAT) in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS). **Methods** Eighty-four ARDS patients admitted to Sichuan Mianyang 404 Hospital from January 2019 to December 2022 were collected as the disease group, 84 healthy individuals who underwent physical examinations in Sichuan Mianyang 404 Hospital were collected as the control group.

作者简介: 余海波(1980-),男,本科,主治医师,研究方向:急诊医学, E-mail: vlyyk14@163.com。

通讯作者: 沈杨(1983-),女,本科,主治医师,研究方向:小儿呼吸, E-mail: 31755582@qq.com。

enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was applied to detect the expression levels of serum AACT and AAT. Kaplan-Meier method was applied to analyze the relationship between serum AACT, AAT expression and prognosis in ARDS patients. COX regression analysis was applied to analyze the prognostic factors of ARDS patients. The predictive value of serum AACT and AAT expression on the prognosis of ARDS patients was analyzed using the receiver operating characteristic (ROC) curve.

Results The expression levels of serum AACT (14.02 ± 2.87 ng/ml) and AAT (4.76 ± 1.19 g/L) in the disease group were higher than those in the reference group (9.56 ± 2.11 ng/ml, 2.92 ± 0.24 g/L), and the differences were statistically significant ($t=11.475$, 13.892 , all $P < 0.05$). The survival rates of the AACT and AAT high expression group in ARDS patients [40.00%(18/45), 39.02%(16/41)] were lower than those of the AACT and AAT low expression group [84.62%(33/39), 81.40%(35/43)] respectively, and the differences were statistically significant ($\chi^2=17.436$, 15.797 , all $P < 0.001$). Lower respiratory tract infections (HR=3.188, $P=0.013$), use of vasoactive substances (HR=2.656, $P=0.045$), immunosuppressive drugs (HR=6.118, $P=0.001$), duration from onset to treatment (HR=5.202, $P=0.005$). Acute physiological and chronic health evaluation II (APACHE II) (HR=5.368, $P=0.003$), serum AACT (HR=3.976, $P=0.009$) and AAT (HR=4.773, $P=0.008$) levels were all risk factors for 30 day mortality in ARDS patients, and the oxygenation index (OI) (HR=0.402, $P=0.007$) and invasive mechanical ventilation time (HR=0.461, $P=0.013$) were protective factors. The area under the ROC curve (AUC) (95%CI) of the combination of serum AACT and AAT in predicting poor prognosis in ARDS patients was 0.920(0.841 ~ 0.968), which was higher than those of individual predictions of serum AACT and AAT [0.778(0.675 ~ 0.862), 0.793(0.691 ~ 0.874)], and the differences were statistically significant ($Z=2.456$, 2.466 , all $P < 0.05$).

Conclusion The serum AACT and AAT levels in ARDS patients were both elevated, and both were closely related to the 30 day survival prognosis of patients. Both have certain predictive value for the prognosis of ARDS patients, and the combined predictive value of the two is higher.

Keywords: alpha-1-antichymotrypsin; alpha-1-antitrypsin; acute respiratory distress syndrome

急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 是常见的一种由多种肺内外因素引发的严重肺部功能障碍性疾病, 发病迅速, 进展极快, 临床常伴有急性呼吸衰竭、顽固性低氧血症等症状^[1-2]。据报道, 重症监护室 (intensive care unit, ICU) 中 ARDS 轻症发生率高达 78.5%, 重症发生率高达 51.3%, 国外病死率高达 38.5%, 国内病死率高达 21.3%, 一旦发病会给患者的生命与健康造成严重威胁^[3-4], 故探讨影响和评估 ARDS 患者预后的因素并据此为患者提供针对性治疗非常必要。 α 1-抗胰凝乳蛋白酶 (alpha-1-antichymotrypsin, AACT) 是一种在心、肾、脾、肺等多种组织中广泛表达的促炎因子, 在重度哮喘患者中的表达水平明显上升^[5-6]。 α 1-抗胰蛋白酶 (alpha-1-antitrypsin, AAT) 是一种具有抑制中性粒细胞弹性蛋白酶、抗炎、免疫调节等作用的丝氨酸蛋白酶抑制剂, 可参与多种炎症性疾病的发展^[7]。王雪婷等^[8]发现, AAT 在 ARDS 大鼠机械通气肺损伤中可发挥治疗作用。然而, AACT 和 AAT 在 ARDS 患者中的表达情况如何以及二者与患者预后是否相关却未见报道。鉴于此, 本研究特对 84 例 ARDS 患者血清 AACT 和 AAT 表达情况及二者与患者预后之间的关系进行了分析, 以期对 ARDS 患者预后改善提供指导。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2019 年 1 月 ~ 2022 年 12 月四川绵阳四〇四医院收治的 84 例 ARDS 患者

作为疾病组, 男性 52 例, 女性 32 例; 年龄 24~79 (55.25 ± 10.74) 岁; 体质指数 (body mass index, BMI) 18.76~28.57 (23.32 ± 3.19) kg/m^2 。自患者入院第二天起进行为期 30 天的随访观察, 时间截止至 2023 年 1 月, 随访结束时统计患者的生存情况。依据随访结果将 ARDS 患者分为生存组 ($n=51$) 和死亡组 ($n=33$)。另选取同时期在四川绵阳四〇四医院进行体检的 84 例健康人作为对照组, 男性 53 例, 女性 31 例; 年龄 23~81 (55.75 ± 10.91) 岁; BMI 18.64~28.51 (23.28 ± 3.22) kg/m^2 。二组患者性别、年龄、BMI 对比差异均无统计学意义 ($\chi^2/t=0.025$, 0.299 , 0.081 , $P > 0.05$)。本研究经四川绵阳四〇四医院伦理委员会审核、批准。

纳入标准: ①均符合《急性肺损伤/ARDS 诊断与治疗指南 2006》^[9] 中 ARDS 的诊断标准; ②入住 ICU 的时间不少于 3 天; ③年龄大于 18 岁; ④对本研究知情同意。排除标准: ①其他类型的急性肺疾病、肺动脉栓塞患者; ②慢阻肺、肺心病、支气管哮喘等严重慢性肺部疾病患者; ③并发自身免疫系统、血液系统疾病; ④并发恶性肿瘤患者; ⑤并发心、肝、肾等其他重要脏器严重疾病者; ⑥有长期糖皮质激素使用史的患者; ⑦近三个月内进行过重大外科手术。

1.2 仪器与试剂 AACT, AAT 酶联免疫吸附法 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 试剂盒 (南京万木春生物科技有限公司), DENIEY DRAGON Wellscan MK3 型酶标仪 (芬兰 Thermo)

1.3 方法

1.3.1 样本采集：抽取患者肘静脉血 5ml，室温放置 2h 后 3 000r/min 离心 15min，分离血清，-80℃ 超低温储存备用。

1.3.2 AACT, AAT 表达检测：采用 ELISA 试剂盒测定血清 AACT, AAT 的表达水平，采用 DENIEY DRAGON Wellscan MK3 型酶标仪分析血清 AACT 与 AAT 含量，具体操作严格按照试剂说明进行。

1.3.3 一般资料收集：包括吸烟史、饮酒史、并发高血压、高血糖、心脏病、下呼吸道感染、使用血管活性物质、免疫抑制药物情况、发病至治疗时长、初始呼气末正压、氧合指数 (oxygenation index, OI)、急性生理与慢性健康评分 II (acute physiological and chronic health evaluation II, APACHE II)、有创机械通气时间和血清降钙素原 (pro calcitonin, PCT)。

1.4 统计学分析 以 SPSS25.0 软件分析本研究中统计学数据。计量数据均满足正态分布，以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，独立样本 *t* 检验比较两组间

差异；计数资料以 *n* (%) 表示， χ^2 检验比较组间差异；采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析 ARDS 患者血清 AACT, AAT 表达水平与 30 天生存率的关系；COX 回归分析导致 ARDS 患者 30 天死亡的影响因素；受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析血清 AACT, AAT 对 ARDS 患者预后不良的预测效能。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 生存组与死亡组 ARDS 患者一般资料对比 见表 1。死亡组患者年龄 ≥ 60 岁、并发下呼吸道感染、使用血管活性物质、免疫抑制药物患者占比及发病至治疗时长、APACHE II 评分、血清 PCT, AACT, AAT 水平均高于生存组患者，差异有统计学意义 (均 *P* < 0.05)；OI, 有创机械通气时间均低于生存组患者，差异有统计学意义 (均 *P* < 0.05)。但两组的性别、BMI, 吸烟史、饮酒史、并发高血压、高血糖、心脏病患者的占比、初始呼气末正压对比，差异均无统计学意义 (均 *P* > 0.05)。

表 1 生存组与死亡组 ARDS 患者一般资料对比 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

类别	<i>n</i>	死亡组 (<i>n</i> =33)	生存组 (<i>n</i> =51)	χ^2 值	<i>P</i> 值
性别	男	24 (46.15)	28 (53.85)	2.700	0.100
	女	9 (28.13)	23 (71.87)		
年龄 (岁)	≥ 60	16 (55.17)	13 (44.83)	4.687	0.030
	< 60	17 (30.91)	38 (69.09)		
BMI (kg/m ²)	≤ 23	15 (40.54)	22 (59.46)	0.044	0.834
	> 23	18 (38.30)	29 (61.70)		
吸烟史	44	18 (54.55)	26 (50.98)	0.101	0.749
饮酒史	55	23 (69.70)	32 (62.75)	0.428	0.513
并发高血压	31	14 (42.42)	17 (33.33)	0.711	0.399
并发高血糖	23	11 (33.33)	12 (23.53)	0.969	0.325
并发心脏病	17	7 (21.21)	10 (19.61)	0.032	0.858
并发下呼吸道感染	40	22 (66.67)	18 (35.29)	7.906	0.005
使用血管活性物质	36	19 (57.58)	17 (33.33)	4.808	0.028
使用免疫抑制药物	42	26 (78.79)	16 (31.37)	18.018	0.000
发病至治疗时长 (天)	-	9.28 ± 2.72	4.15 ± 1.33	11.369	0.000
初始呼气末正压 (cmH ₂ O)	-	6.11 ± 1.53	6.15 ± 1.55	0.116	0.908
OI(mmHg)	-	111.94 ± 20.51	151.86 ± 31.37	6.464	0.000
APACHE II 评分 (分)	-	22.09 ± 2.87	15.58 ± 2.13	11.915	0.000
有创机械通气时间 (h)	-	92.13 ± 29.65	124.69 ± 38.92	4.095	0.000
PCT(mg/L)	-	4.86 ± 1.61	4.14 ± 1.34	2.221	0.029
AACT(ng/ml)	-	16.14 ± 3.80	12.64 ± 2.27	5.288	0.000
AAT(g/L)	-	5.66 ± 1.41	4.17 ± 1.04	5.567	0.000

2.2 疾病组与对照组血清 AACT, AAT 表达水平比较 疾病组血清 AACT (14.02 ± 2.87 ng/ml), AAT (4.76 ± 1.19 g/L) 表达水平均高于对照组 (9.56 ± 2.11 ng/ml, 2.92 ± 0.24 g/L), 差异有统计学意义 (*t* = 11.475, 13.892, 均 *P* < 0.05)。

2.3 ARDS 患者血清 AACT, AAT 表达与患者 30 天生存情况的关系分析 见图 1。以血清 AACT, AAT 水平均数为界值，将 ARDS 患者分为 AACT 高表达组 (≥ 14.02ng/ml, *n*=45) 与 AACT 低表达组 (< 14.02ng/ml, *n*=39)、AAT 高表达组 (≥ 4.76g/L,

n=41)与AAT低表达组(<4.76g/L, n=43)。其中, AACT与ATT高表达组生存率[40.00%(18/45), 39.02%(16/41)]均低于AACT与ATT低表达组

生存率[84.62%(33/39), 81.40%(35/43)], 差异具有统计学意义($\chi^2=17.436, 15.797$, 均 $P < 0.001$)。

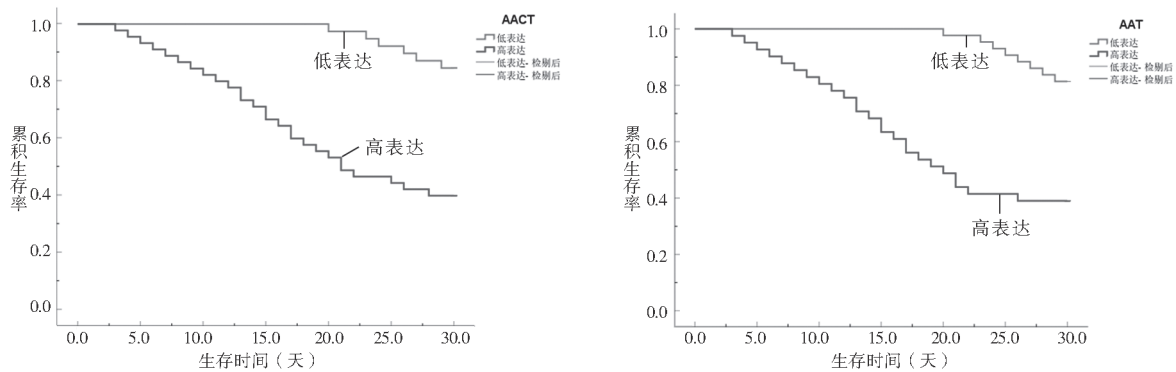


图1 血清AACT, AAT表达与ARDS患者30天生存情况的关系

2.4 COX回归分析 ARDS患者30天死亡的危险因素 见表2。84例ARDS患者随访30天生存51例, 死亡33例, 死亡率为39.29%(33/84)。以年龄(<60岁=0, ≥60岁=1)、并发下呼吸道感染(否=0, 是=1)、使用血管活性物质(否=0, 是=1)、使用免疫抑制药物(否=0, 是=1)、发病至治疗时长(实测值)、OI(实测值)、APACHE II评分(实测值)、有创机械通气时间(实测值)、PCT(实测值)、AACT(实测值)和AAT(实测值)为自变量, 以ARDS患者30天生存情况为因变量(生存=0, 死亡=1), 进行COX回归分析。

单因素COX分析显示, 患者年龄、并发下呼吸道感染、使用血管活性物质、免疫抑制药物、发病至治疗时长、OI, APACHE II评分、有创机械通气时间、血清PCT, AACT, AAT水平均为ARDS患者30天死亡的影响因素(均 $P < 0.05$); 多因素COX回归分析结果表明, 并发下呼吸道感染、使用血管活性物质、免疫抑制药物、发病至治疗时长、APACHE II评分、血清AACT, AAT水平均为ARDS患者30天死亡的危险因素, OI, 有创机械通气时间为保护因素(均 $P < 0.05$)。

表2 COX回归分析ARDS患者30天生存情况的影响因素

因素	单因素分析				多因素分析			
	SE	HR	95% CI	P	SE	HR	95% CI	P
年龄	0.321	1.890	1.007 ~ 3.546	0.047	0.329	1.897	0.995 ~ 3.615	0.052
并发下呼吸道感染	0.474	3.171	1.252 ~ 8.029	0.015	0.467	3.188	1.276 ~ 7.962	0.013
使用血管活性物质	0.477	2.684	1.054 ~ 6.836	0.038	0.487	2.656	1.023 ~ 6.899	0.045
使用免疫抑制药物	0.512	6.169	2.261 ~ 16.828	0.000	0.541	6.118	2.119 ~ 17.665	0.001
发病至治疗时长	0.574	5.197	1.687 ~ 16.009	0.004	0.582	5.202	1.663 ~ 16.277	0.005
OI	0.337	0.396	0.205 ~ 0.767	0.006	0.340	0.402	0.206 ~ 0.783	0.007
APACHE II评分	0.549	5.377	1.833 ~ 15.771	0.002	0.564	5.368	1.777 ~ 16.214	0.003
有创机械通气时间	0.314	0.454	0.245 ~ 0.840	0.012	0.311	0.461	0.251 ~ 0.848	0.013
PCT	0.398	2.226	1.020 ~ 4.856	0.044	0.408	2.215	0.996 ~ 4.928	0.051
AACT	0.533	3.962	1.394 ~ 11.262	0.010	0.528	3.976	1.413 ~ 11.192	0.009
AAT	0.596	4.758	1.479 ~ 15.302	0.009	0.586	4.773	1.513 ~ 15.052	0.008

2.5 血清AACT, AAT表达水平对ARDS患者预后的预测效能 见表3, 图2。ROC分析结果显示, 血清AACT, AAT水平联合预测ARDS患者

预后不良的ROC曲线下面积(area under curve, AUC)高于单独预测的AUC, 差异具有统计学意义($Z=2.456, 2.466$, 均 $P < 0.05$)。

表3 血清AACT, AAT水平对ARDS患者预后不良的预测

项目	截断值	敏感度(%)	特异度(%)	AUC	95%CI	约登指数
AACT	14.41ng/ml	72.73	90.20	0.778	0.675 ~ 0.862	0.629
AAT	4.91g/L	78.79	86.27	0.793	0.691 ~ 0.874	0.651
联合检测	-	96.97	84.31	0.920	0.841 ~ 0.968	0.813

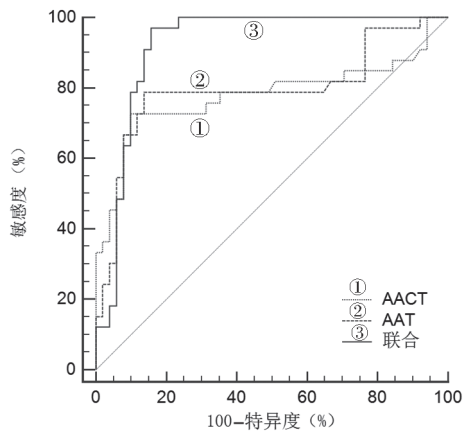


图2 血清AACT, AAT水平预测ARDS患者预后的ROC曲线

3 讨论

急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 是指急性弥漫性肺损伤及肺损伤进展导致的急性呼吸功能不全或呼吸衰竭, 主要病理特征为肺部的顺应性与容量下降, 具有极高的发病率和致死率, 严重危害患者的生命与健康。ARDS 的发病原因繁多复杂, 发病机制目前尚未明确, 但有研究认为全身性炎症是 ARDS 病发的根本原因。全身炎症主要是由严重创伤、感染等因素引起, 其可介导多种炎性介质的过度释放, 对肺部造成一定程度的损伤, 导致肺功能下降, 进一步诱发 ARDS^[10-11]。故筛选与 ARDS 发病和预后相关的血清炎性指标对疾病的诊治和预后改善具有重大意义。

α 1-抗胰凝乳蛋白酶 (AACT) 和 α 1-抗胰蛋白酶 (AAT) 均是常见的蛋白酶抑制因子, 具有类似的作用, 均可通过中和胰糜蛋白酶、弹力酶等酶的活性参与到炎症反应中; AACT 与 AAT 在急性炎症发生时分泌量增加, 可通过抑制蛋白分解保护蛋白完整性, 缓解炎症反应引起的组织损伤。既往研究表明, AACT 是一种由 14q32.1 基因位点编码、由 408 ~ 445 个氨基酸构成的分子量约为 55 ~ 66kd 的蛋白类物质, 可通过与靶酶结合破坏靶酶水解作用, 发挥抑制弹性蛋白酶、颗粒酶等多种生物酶活性的作用, 其表达与急性炎症反应密切相关^[12]。有研究表明, AACT 可通过调控组织蛋白酶 G 与糜蛋白酶的活性参与到肺组织炎症过程中。组织蛋白酶 G 与糜蛋白酶可有效促进白细胞介素 -1 β 等促炎因子的分解, 降低促炎因子水平, 发挥抗炎效果, 而 AACT 可靶向抑制组织蛋白酶 G 与糜蛋白酶的活性, 抑制其抗炎作用, 发挥出促炎功效^[13]。KIM 等^[14]表示 AACT 的表达与分泌可影响血脑屏障转导的炎症反应, AACT 可通过调控炎性标志物 GlycA 的表达参与到感染、损伤等因素引

发的慢性炎症性疾病中。LJUNGGREN 等^[15]表示牙周炎患者血浆中 AACT 的表达水平明显上调。SHAHINIAN 等^[16]表示, AACT 是一种由白细胞衍生的促炎细胞因子, 属于丝氨酸蛋白酶抑制剂, 其水平会因组织损伤或炎症刺激而快速升高, 进而介导蛋白过度水解导致的组织损伤。结合本研究发现 ARDS 患者血清 AACT 水平高于健康人员, 且 AACT 高表达患者的生存率低于低表达患者, 推测 ARDS 患者的 AACT 因为炎性刺激和肺部损伤而大量表达, 同时其高表达通过抑制抗炎因子活性与促进促炎因子表达的途径参与到 ARDS 患者的全身性炎症反应中, 增加肺损伤, 发挥促炎功效。两种作用互相促进致使 ARDS 患者血清 AACT 水平明显升高, 病情加重, 预后变差。

有研究表明, AAT 是一种典型的抗蛋白酶, 是维持抗蛋白酶 - 蛋白酶平衡中一种重要的急性时相蛋白, 具有抗炎、抗细胞凋亡、抗氧化应激、缓解上皮与内皮损伤的作用, 可参与全身免疫炎症反应^[17-18]。董新颖等^[19]表示, 慢阻肺患者痰中中性粒细胞弹性蛋白酶 (neutrophil elastase, NE) 水平会明显上升, AAT 通过抑制 NE 发挥抗炎、抗感染的作用, 慢阻肺患者的血清 AAT 水平较健康人升高。王利公等^[20]表明, 血清 AAT 与 NE 水平正相关, 炎症状态下 NE 含量升高会刺激肝脏合成分泌更多 AAT 以维持机体抗蛋白酶 - 蛋白酶平衡系统。王雪婷等^[8]表示, AAT 可改善肺泡毛细血管通透性进而提升肺部的换气功能, 缓解肺部炎症反应, 抑制 ARDS 大鼠的肺部损伤。张力等^[21]表示, AAT 是主要由肝脏细胞合成的胰蛋白酶抑制剂, 其可抑制血浆蛋白酶过度活化导致的组织损伤, 在急性期肺部疾病患者中的表达上升, 在此过程发挥显著的抗炎作用。结合本研究发现 ARDS 患者血清 AAT 水平高于健康人员, 与既往报道的结果一致, 且高表达患者的生存率低于低表达患者, 推测可能由于 ARDS 患者发生全身性炎症反应导致 NE 水平上升, 同时 ARDS 患者的肺部损伤与炎症反应会导致机体产生应激反应, 合成更多的 AAT 来改善肺功能, 缓解其损伤引发的炎症反应, 故 AAT 的合成释放量增加, 浓度上涨; 同时 AAT 水平越高, 表明患者的炎症反应越严重, 故预后越差。但张力等^[21]发现在慢阻肺并发支气管扩张患者中 AAT 的表达水平下调。张苗等^[22]发现牙龈炎患者血清 AAT 水平较健康人员下降。张珊等^[23]发现, AAT 在早产脑白质损伤患儿中的表达水平下调。AAT 是一种广谱蛋白酶抑制剂, 多种蛋白酶可激活神经系统中广泛存在的蛋白酶受体, 参与神经损伤进程, 而 AAT 含量上升可抑制炎症细胞迁移浸润, 缓解大鼠的脑

损伤,保护神经功能。本研究结果与其不一致,推测炎症的异质性的对AAT表达水平产生的影响不同,AAT在不同疾病中的表达机理有所不同。

本研究发现,血清AACT,AAT水平联合预测ARDS患者预后的敏感度(96.97%)与AUC(0.920)均明显高于单独预测,提示血清AACT,AAT水平联合预测ARDS患者预后的效能更好。王庆妹等^[24]采用外周血核细胞miR-492,miR-155水平与新生儿急性生理学评分围产期补充II评分(score for neonatal acute physiology perinatal extension,SNAPPE-II)三项联合预测儿童ARDS患者预后的灵敏度与AUC分别为94.53%与0.928,本研究预测效能与其相当,提示血清AACT,AAT水平联合有望作为ARDS患者预后评估的辅助生物学指标。本研究显示,并发下呼吸道感染、使用血管活性物质、免疫抑制药物、发病至治疗时长、APACHE II评分、血清AACT,AAT水平均为ARDS患者30天死亡的危险因素;OI,有创机械通气时间为保护因素,此结果与既往研究结果一致^[25-26],提示临床应加大对ARDS患者血清AACT,AAT水平的检测力度,增加对其中并发下呼吸道感染、使用血管活性物质和免疫抑制药物进行治疗、APACHE II评分、血清AACT与AAT水平偏高患者的关注度,并及早实施针对性治疗,同时延长机械通气时间,保证患者的OI处于较高的水平,以期提升临床疗效,提升患者的生存率。

综上所述,ARDS患者血清AACT,AAT均高表达,二者与ARDS患者生存情况相关,均为患者预后不良的危险因素,有望作为预测ARDS预后的辅助指标。本研究通过血清炎症指标预测ARDS患者的短期预后,操作性强,稳定性好,预测效能好,具有较好的推广性。但本研究仍然存在一定的局限性,本研究选择的样本数量偏少,且未对AACT,AAT参与ARDS的具体机制进行深入分析探讨,还需后期进行进一步的研究。

参考文献:

- [1] MEYER N J, GATTINONI L, CALFEE C S. Acute respiratory distress syndrome[J].Lancet, 2021, 398(10300):622-637.
- [2] BATTAGLINI D, ROBBA C, PELOSI P, et al. Treatment for acute respiratory distress syndrome in adults:a narrative review of phase 2 and 3 trials[J]. Expert Opinion on Emerging Drugs, 2022, 27(2): 187-209.
- [3] 潘盼,解立新.急性呼吸窘迫综合征的临床表型[J].内科急危重症杂志,2022,28(5):353-356.
PAN Pan, XIE Lixin. Acute respiratory distress syndrome phenotypes[J]. Journal of Internal Intensive Medicine, 2022, 28(5): 353-356.
- [4] 周亚清,濮尊国,刘爱明,等.急性呼吸窘迫综合征患者呼出气冷凝液中白细胞介素-8、克拉拉细胞蛋白16、细胞间黏附分子-1检测的临床意义[J].中国呼吸与危重监护杂志,2021,20(12):857-861.
ZHOU Yaqing, PU Zunguo, LIU Aiming, et al. Clinical significance of interleukin-8, Clara cell protein 16 and intercellular adhesion molecule-1 in exhaled breath condensate in acute respiratory distress syndrome [J]. Chinese Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2021, 20(12): 857-861.
- [5] 左广锋,谢浩,任晓敏,等.老年急性冠脉综合征病人血清 α 1抗胰糜蛋白酶水平及其临床意义[J].实用老年医学,2022,36(3):244-248.
ZUO Guangfeng, XIE Hao, REN Xiaomin, et al. Clinical significance of serum α 1-antichymotrypsin level in elderly patients with acute coronary syndrome[J]. Practical Geriatrics, 2022, 36(3): 244-248.
- [6] SPARREMAN MIKUS M, KOLMERT J, ANDERSSON L I, et al. Plasma proteins elevated in severe asthma despite oral steroid use and unrelated to type-2 inflammation[J]. European Respiratory Journal, 2022, 59(2): 2100142.
- [7] 张金海,杨正帅,张斌.膝骨性关节炎疾病程度及合并疾病情况对患者血清组织蛋白酶D, α 1抗胰蛋白酶活性的影响及其临床意义[J].临床和实验医学杂志,2022,21(22):2421-2424.
ZHANG Jinhai, YANG Zhengshuai, ZHANG Bin. Effect of the degree of knee osteoarthritis and the comorbid conditions on the activity of serum cathepsin D and α 1 antitrypsin in patients and its clinical significance[J]. Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2022, 21(22): 2421-2424.
- [8] 王雪婷,吕昕,龚婧,等. α 1-抗胰蛋白酶对急性呼吸窘迫综合征大鼠机械通气肺损伤的治疗作用[J].中国呼吸与危重监护杂志,2020,19(1):47-52.
WANG Xueting, LÜ Xin, GONG Jing, et al. Alpha 1-antitrypsin for treatment of ventilator-associated lung injury in acute respiratory distress syndrome rats [J]. Chinese Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2020, 19(1): 47-52.
- [9] 中华医学会重症医学分会.急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征诊断与治疗指南(2006)[J].中华内科杂志,2007,46(5):430-435.
Chinese Society of Critical Care Medicine, Chinese Medical Association. Guidelines for management of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: an evidence-based update by the Chinese Society of Critical Care Medicine (2006) [J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2007, 46(5): 430-435.
- [10] 祁梦雷,刘维英,刘茹悦,等.细胞外囊泡在急性呼吸窘迫综合征中的研究进展[J].中国呼吸与危重监护杂志,2021,20(5):372-375.
QI Menglei, LIU Weiyang, LIU Ruyue, et al. Research progress of extracellular vesicles in acute respiratory distress syndrome[J]. Chinese Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2021, 20(5): 372-375.

- [11] 蒋萍萍, 叶宁, 徐宝灵. miR-150在急性呼吸窘迫综合征患者血清中的表达及临床意义[J]. 临床检验杂志, 2021, 39(3): 202-205.
JIANG Pingping, YE Ning, XU Baoling. The expression and clinical significance of miR-150 in the serum of patients with acute respiratory distress syndrome[J]. Chinese Journal of Clinical Laboratory Science, 2021, 39(3): 202-205.
- [12] JIN Yanxia, WANG Weidong, WANG Qiyun, et al. Alpha-1-antichymotrypsin as a novel biomarker for diagnosis, prognosis, and therapy prediction in human diseases[J]. Cancer Cell International, 2022, 22(1): 156.
- [13] RITCHIE S C, KETTUNEN J, BROZYSKA M, et al. Elevated serum alpha-1 antitrypsin is a major component of GlycA-associated risk for future morbidity and mortality[J]. PLoS one, 2019, 14(10): e0223692.
- [14] KIM H, LENG Kun, PARK J, et al. Reactive astrocytes transduce inflammation in a blood-brain barrier model through a TNF-STAT3 signaling axis and secretion of alpha 1-antichymotrypsin[J]. Nature Communications, 2022, 13(1): 6581.
- [15] LJUNGGREN S, BENGTSSON T, KARLSSON H, et al. Modified lipoproteins in periodontitis: a link to cardiovascular disease? [J] Biosci Rep, 2019, 39(3): BSR20181665.
- [16] SHAHINIAN J H, ROG - ZIELINSKA E A, SCHLIMPERT M, et al. Impact of left ventricular assist device therapy on the cardiac proteome and metabolome composition in ischemic cardiomyopathy[J]. Artificial Organs, 2020, 44(3): 257-267.
- [17] 吴成鑫, 郑颖颖, 吴婷婷, 等. α 1-抗胰蛋白酶在心血管疾病中的研究进展[J]. 中国心血管病研究, 2023, 21(1): 67-71.
WU Chengxin, ZHENG Yingying, WU Tingting, et al. Research progress of alpha1-antitrypsin in cardiovascular diseases[J]. Chinese Journal of Cardiovascular Research, 2023, 21(1): 67-71.
- [18] 蒋伟. 人 α 1-抗胰蛋白酶与慢性阻塞性肺病的相关性及其作用机制的研究进展[J]. 中国生物制品学杂志, 2020, 33(11): 1317-1320.
JIANG Wei. Progress in research on relationship between α 1-antitrypsin and chronic obstructive pulmonary disease as well as relevant mechanism[J]. Chinese Journal of Biologicals, 2020, 33(11): 1317-1320.
- [19] 董新颖, 李振军, 李永库, 等. 嗜中性粒细胞弹性蛋白酶和 α 1-抗胰蛋白酶在慢性阻塞性肺病急性加重期的动态变化及临床价值[J]. 中华保健医学杂志, 2021, 23(5): 485-487.
DONG Xinying, LI Zhenjun, LI Yongku, et al. Dynamic changes and clinical value of neutrophil elastase and α 1-antitrypsin in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Chinese Journal of Health Care and Medicine, 2021, 23(5): 485-487.
- [20] 王利公, 赵珊, 白凯, 等. 慢性乙型肝炎患者血清 α 1酸性糖蛋白、 α 1-抗胰蛋白酶和触珠蛋白变化及其临床意义探讨[J]. 实用肝脏病杂志, 2021, 24(5): 673-676.
WANG Ligong, ZHAO Shan, BAI Kai, et al. Serum α 1 acidic glycoprotein, α 1-antitrypsin and haptoglobin levels could be applied to predict hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis B [J]. Journal of Practical Hepatology, 2021, 24(5): 673-676.
- [21] 张力, 刘璇, 陆沈栋, 等. α 1-抗胰蛋白酶在稳定期慢性阻塞性肺疾病合并支气管扩张患者血清中的表达及其临床意义[J]. 医学临床研究, 2020, 37(2): 193-195, 198.
ZHANG Li, LIU Xuan, LU Shendong, et al. Expression and clinical significance of α 1-antitrypsin in serum of patients with stable chronic obstructive pulmonary disease complicated with bronchiectasis[J]. Journal of Clinical Research, 2020, 37(2): 193-195, 198.
- [22] 张苗, 贺源方, 谢冠群, 等. 中医“实热”上火牙龈炎患者血清蛋白质组学特征研究[J]. 浙江中医杂志, 2022, 57(5): 316-319.
ZHANG Miao, HE Yuanfang, XIE Guanqun, et al. Study on the proteomic characteristics of serum on patients with gingivitis caused by “shanghuo” in Traditional Chinese Medicine [J]. Zhejiang Journal of Traditional Chinese Medicine, 2022, 57(5): 316-319.
- [23] 张珊. α 1-抗胰蛋白酶在早产脑白质损伤中的作用研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2019.
ZHANG Shan. Effect of α 1-antitrypsin on white matter injury in premature birth[D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2019.
- [24] 王庆妹, 崔慧娟, 杜京辉, 等. 外周血单个核细胞 miRNA-492 和 miRNA-155 水平表达与 SNAPPE- II 评分对儿童急性呼吸窘迫综合征预后价值研究[J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(3): 6-10, 15.
WANG Qingmei, CUI Huijuan, DU Jinghui, et al. Study on the prognostic value of miRNA-492 and miRNA-155 levels in peripheral blood mononuclear cells and SNAPPE- II score in children with acute respiratory distress syndrome[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(3): 6-10, 15.
- [25] 杨岭, 袁月, 高魏娜. 急性呼吸窘迫综合征患者 28 d 生存的影响因素及预后预测因子分析[J]. 国际呼吸杂志, 2021, 41(6): 422-427.
YANG Ling, YUAN Yue, GAO Weina. Influencing factors of 28-day survival and prognostic factors in patients with acute respiratory distress syndrome[J]. International Journal of Respiration, 2021, 41(6): 422-427.
- [26] 邓鸿胜, 怀佳萍, 陈科强. 重症监护病房急性呼吸窘迫综合征患者不良预后的危险因素分析[J]. 中国现代医生, 2021, 59(18): 87-90, 94.
DENG Hongsheng, HUAI Jiaping, CHEN Keqiang. Risk factors of poor prognosis in patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care unit[J]. China Modern Doctor, 2021, 59(18): 87-90, 94.

收稿日期: 2023-05-04

修回日期: 2023-06-28