

血清可溶性血管内皮生长因子受体-1水平有助于预测糖尿病合并脓毒症休克患者预后*

惠辉¹ 康强^{2*} 陶松桔¹

¹郴州市第一人民医院中心医院内分泌科,湖南郴州 423000

²郴州市第四人民医院心胸外科,湖南郴州 423000

摘要 目的:探讨血清可溶性血管内皮生长因子受体-1(sFlt-1)水平预测糖尿病合并脓毒症休克患者预后的临床价值。方法:收集112例糖尿病合并脓毒症休克患者临床资料,根据患者预后分为死亡组48例和存活组64例。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测患者入院时血清sFlt-1水平,并检测血糖化血红蛋白和血糖水平,统计比较2组呼吸机和抗生素治疗时长、C-反应蛋白(CRP)水平、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)和血清B型尿钠肽(BNP)水平,比较2组患者急性生理与慢性健康状况系统评估(APACHE II)评分。采用单因素和多因素Logistic回归分析影响患者预后的独立危险因素,并采用Pearson相关性分析患者入院后血清sFlt-1水平与入院时CRP水平之间的相关性。采用受试者工作特征曲线(ROC)分析血清sFlt-1水平对糖尿病合并脓毒症休克患者预后的预测价值。结果:死亡组患者血清sFlt-1水平、年龄 ≥ 60 岁、糖化血红蛋白水平、真菌感染和肺部感染占比、两个以上脏器衰竭比例、呼吸机使用时长以及CRP、BNP、PT水平显著高于存活组(P 均 < 0.05),死亡组和存活组感染发生地点比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。以生存情况(存活=0,死亡=1)为因变量,Logistic回归分析显示年龄($OR = 1.950, 95\% CI: 1.138 \sim 3.343$)、肺部感染($OR = 1.844, 95\% CI: 1.053 \sim 3.230$)、糖化血红蛋白($OR = 2.358, 95\% CI: 1.368 \sim 4.067$)、血清sFlt-1水平($OR = 2.519, 95\% CI: 1.119 \sim 5.671$)、CRP($OR = 2.259, 95\% CI: 1.250 \sim 4.083$)、使用呼吸机时长($OR = 2.782, 95\% CI: 1.138 \sim 6.799$)是影响患者预后的独立危险因素(P 均 < 0.05)。Pearson相关性分析显示入院后第1天的血清sFlt-1水平与入院时CRP呈明显正相关($r = 0.647, P < 0.05$)。ROC曲线分析显示sFlt-1截断值为465.48 ng/L时,诊断曲线下面积为0.836(95% CI: 0.829 ~ 0.906),灵敏度为81.25%,特异性为78.13%,约登指数为0.594。结论:糖尿病合并脓毒症休克患者血清sFlt-1水平明显升高,血清sFlt-1水平是影响糖尿病合并脓毒症休克患者预后的独立危险因素。

关键词 可溶性血管内皮生长因子受体-1; 2型糖尿病; 脓毒症休克; 预后; 影响因素

中图分类号 R587.1; R631⁺.3 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20220403

Clinical value of serum sFlt-1 level in predicting the prognosis of diabetic patients with septic shock HUI Hui¹,

KANG Qiang^{2*}, TAO Song-ji¹. ¹Central Hospital, Chenzhou First People's Hospital, Hunan Chenzhou 423000, China;

²Chenzhou Fourth People's Hospital, Hunan Chenzhou 423000, China

Corresponding author: KANG Qiang, E-mail: pbyrnq@163.com

Abstract Objective: To investigate the clinical value of serum soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) levels in predicting the prognosis of patients with diabetes complicated with septic shock. Methods: The clinical data of 112 patients with diabetes mellitus complicated with septic shock were prospectively studied. According to the prognosis of the patients, the patients were divided into death group ($n = 48$) and survival group ($n = 64$). The ELISA was used to detect the serum sFlt-1 level in all study subjects upon admission, and the glycosylated hemoglobin level and blood glucose level were determined. The ventilator and antibiotic treatment time, C-reactive protein (CRP), prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT) and B-type natriuretic peptide (BNP) were measured. The acute physiology and chronic health evaluation scoring system (APACHE II) score was recorded. The univariate and multivariate Logistic regression was used to analyze independent risk factors influencing the prognosis of patients. In addition, the receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the prognostic value of serum sFlt-1 levels in diabetic patients with septic shock. Results: The ser-

* 基金项目:国家自然科学基金委员会资助项目(No:81701962)

* 通信作者:康强, E-mail: pbyrnq@163.com

um sFlt-1 level in the death group was significantly higher than that in the survival group ($P < 0.001$). The results of the univariate Logistic regression analysis showed that the age of patients in the death group was ≥ 60 years old, the levels of diabetic hemoglobin, the incidence of fungal and lung infections, the proportion of patients with two or more organ failures, the duration of ventilator use, and the levels of CRP, BNP, and PT were significantly increased as compared with those in the survival group ($P < 0.05$). There was statistically significant difference in the locations of infection between the two groups ($P < 0.05$). With survival (survival = 0, death = 1) as the dependent variable, the logistic regression analysis showed age ($OR = 1.950$, 95% CI 1.138-3.343), lung infection ($OR = 1.844$, 95% CI 1.053-3.230), glycosylated hemoglobin ($OR = 2.358$, 95% CI 1.368-4.067), serum sFlt-1 level ($OR = 2.519$, 95% CI 1.119-5.671), CRP ($OR = 2.259$, 95% CI 1.250-4.083) and the duration of ventilator use ($OR = 2.782$, 95% CI 1.138-6.799) were independent risk factors influencing the prognosis of patients ($P < 0.05$). The Pearson correlation analysis showed that the serum sFlt-1 level on the first day after admission was significantly positively correlated with the CRP at admission ($R = 0.647$, $P < 0.05$). The ROC curve analysis results showed that when the cut-off value of sFlt-1 was 465.48 ng/L, the area under the diagnostic curve was 0.836 (95% CI : 0.829-0.906), the sensitivity was 81.25%, the specificity was 78.13%, and the Youden index was 0.594. Conclusion: The level of serum sFlt-1 in diabetic patients with septic shock is significantly increased, and serum sFlt-1 is an independent risk factor influencing the prognosis of diabetic patients with septic shock, and has a high predictive value for the prognosis of patients.

Key words Soluble fms-like tyrosine kinase-1; Type 2 diabetes; Septic shock; Prognosis; Influencing factors

脓毒症患者可溶性血管内皮生长因子受体-1 (也称可溶性酪氨酸激酶-1, soluble fms-like tyrosine kinase-1, sFlt-1) 水平相较于正常人明显升高^[1]。本文探讨血清 sFlt-1 水平预测糖尿病合并脓毒症休克患者预后的临床价值, 并分析影响患者预后的独立危险因素。

资料与方法

一般资料 前瞻性研究 2018 年 1 月-2020 年 12 月郴州市第一人民医院中心医院收治的 112 例糖尿病合并脓毒症休克患者临床资料, 根据患者预后分为死亡组 48 例和存活组 64 例。纳入标准: ①患者均符合 WHO 2 型糖尿病诊断标准^[2]; ②既往有糖尿病病史; ③符合《中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)》^[3] 中的脓毒症休克诊断标准: a) $T > 38^{\circ}C$ 或 $< 36^{\circ}C$, b) $HR > 90$ 次/min, c) $R > 20$ 次/min 且二氧化碳分压 < 32 mmHg, d) 白细胞计数 $> 12 \times 10^9/L$ 或 $< 4 \times 10^9/L$; 至少满足以上两项标准。排除标准: ①合并免疫功能缺陷或凝血功能障碍者; ②患 1 型糖尿病; ③恶性肿瘤患者。该研究方案得到医院伦理委员会批准。

方法

1. 临床资料收集

统计患者入院时的糖化血红蛋白水平、入院空腹血糖水平、呼吸机和抗生素治疗时长、C-反应蛋白(CRP)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、B 型尿钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP) 以及急性生理与慢性健康状况评估

评分(acute physiology and chronic health evaluation scoring system, APACHE II) 等指标水平以及性别、年龄等一般临床资料。

2. 血清 sFlt-1 水平检测

患者入院后第 1d 清晨检测血清 sFlt-1 水平, 取患者空腹静脉血 5 mL, 采用酶联免疫吸附测定法检测血清 sFlt-1 水平, 所有操作根据试剂盒(厂家: Elabscience)操作说明进行, 然后使用酶标仪(德国 Byonoy; Absorbance 96 型)检测其吸光度值, 绘制标准曲线, 根据吸光度值计算浓度。

统计学分析 采用 SPSS 20.0 统计学软件, 计数资料采用百分数(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验, 计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示, 采用独立样本 t 检验。对影响患者预后的影响因素进行单因素分析和非条件 Logistic 回归多因素分析; 采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析血清 sFlt-1 水平对预后的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

影响患者预后的单因素分析 单因素研究结果显示死亡组患者年龄 ≥ 60 岁、糖化血红蛋白水平、真菌感染和肺部感染占比、2 个以上脏器衰竭比例、呼吸机使用时长以及血 CRP、BNP、PT、sFlt-1 水平显著高于存活组(P 均 < 0.05)。2 组患者感染地点差异具有统计学意义($P < 0.05$), 见表 1。

影响预后的 Logistic 回归多因素分析 以生存

情况(存活=0,死亡=1)为因变量,以单因素分析中具有显著差异的变量以及血清 sFlt-1 为自变量,进行 Logistic 回归分析。年龄赋值:<60岁=0,≥60岁=1;感染地点赋值:社区=0,医院=1;其他连续变量以实际值带入。结果显示年龄、肺部感染、糖化血红蛋白、血清 sFlt-1 水平、CRP、使用呼吸机时长是影响患者预后的独立危险因素(P 均<0.05),见表2。

血清 sFlt-1 水平与入院时 CRP 相关性分析 Pearson 相关性分析显示,入院后第1天的血清 sFlt-1 水平与入院时 CRP 水平呈明显正相关($r=0.647$, $P<0.05$)。

血清 sFlt-1 水平对预后的诊断价值 以生存情况(存活=0,死亡=1)为因变量,对血清 sFlt-1 水平预测患者预后价值进行 ROC 分析,结果显示 sFlt-1 截断值为 465.48 ng/L 时,曲线下面积为 0.836 (95% CI: 0.829~0.906),灵敏度为 81.25%,特异

性为 78.13%,约登指数为 0.594,见图1。

讨论

糖尿病是脓毒症的重要诱发因素和重要并发症^[4]。长期高血糖状态会导致细胞出现高渗透脱水,进而对免疫细胞的正常功能产生影响,如单核或多核细胞的粘附性、趋化性以及吞噬能力发生改变,白细胞功能出现受损^[5]。另外糖尿病患者机体存在长期慢性轻微炎症反应,会对血管内皮功能产生影响,导致其氧弥散功能下降,细胞长期处于缺氧状态会导致抗体产生量减少进而影响机体免疫能力,更易诱发多种感染^[6,7]。研究发现肺部感染属于影响患者预后的危险因素。张晓勤等^[8]研究表明糖尿病合并脓毒症患者最易合并感染为肺部感染,感染率可高达 50% 左右。本研究显示年龄、肺部感染、糖化血红蛋白、血清 sFlt-1 水平、使用呼吸机时长均是影响患者预后的独立危险因素(P 均<

表1 影响患者预后的单因素分析

影响因素	死亡组(48例)	存活组(64例)	χ^2 值	P 值
性别(男/女)	26/22	40/24	0.787	0.375
年龄≥60岁(例)	30	25	6.029	0.014
糖化血红蛋白(% , $\bar{x} \pm s$)	12.62 ± 2.36	8.79 ± 2.12	9.012	<0.001
社区感染(例)	34	27	9.075	0.003
医院感染(例)	14	37	-	-
入院血糖(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	17.21 ± 3.64	16.87 ± 3.15	0.529	0.598
使用呼吸机时长(d, $\bar{x} \pm s$)	8.61 ± 1.35	8.02 ± 1.02	2.534	0.013
抗生素使用时长(d, $\bar{x} \pm s$)	11.56 ± 2.31	11.37 ± 2.47	0.414	0.680
入院时 CRP(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	196.54 ± 23.78	132.68 ± 18.63	15.937	<0.001
入院时 BNP(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)	954.56 ± 56.25	368.84 ± 55.21	55.116	<0.001
入院时 PT(s, $\bar{x} \pm s$)	24.72 ± 4.17	22.69 ± 3.98	2.617	0.010
入院时 APTT(s, $\bar{x} \pm s$)	42.69 ± 8.24	44.86 ± 8.10	1.393	0.167
APACHE II(分, $\bar{x} \pm s$)	25.36 ± 1.65	24.89 ± 1.65	1.492	0.139
真菌感染(例)	13	5	7.552	0.006
皮肤感染(例)	10	14	0.018	0.894
肺部感染(例)	35	24	13.802	<0.001
尿路感染(例)	8	12	0.081	0.776
2个以上脏器衰竭	11	5	5.110	0.024
sFlt-1(ng/L, $\bar{x} \pm s$)	623.54 ± 65.62	368.23 ± 60.37	21.337	<0.001

表2 影响预后的 Logistic 多因素分析

影响因素	β 值	标准差	卡方值	P 值	OR 值	95% CI 值
年龄	0.668	0.275	5.900	0.015	1.950	1.138~3.343
肺部感染	0.612	0.286	4.579	0.032	1.844	1.053~3.230
糖化血红蛋白	0.858	0.278	9.525	0.002	2.358	1.368~4.067
血清 sFlt-1 水平	0.924	0.414	4.981	0.026	2.519	1.119~5.671
CRP	0.815	0.302	7.283	0.007	2.259	1.250~4.083
使用呼吸机时长	1.023	0.456	5.033	0.025	2.782	1.138~6.799

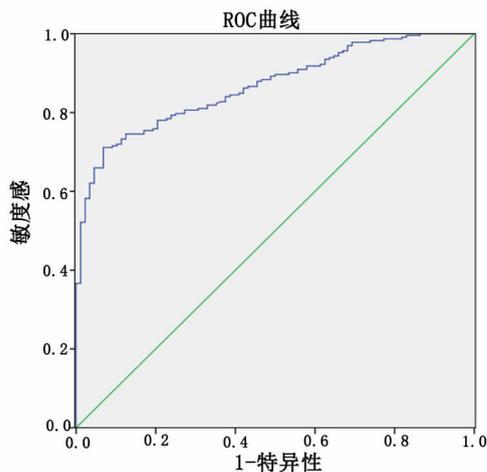


图1 血清sFlt-1预测患者预后的ROC曲线

0.05)。分析原因,年龄作为影响患者预后的危险因素,主要是由于老年患者机体机能和免疫力相对更低,且老年患者脏器功能常不全甚至存在一定脏器衰竭情况,同时合并的基础疾病也更多,因此合并感染后更易发展成为脓毒症休克,死亡风险大大增加,往往预后也更差^[9,10]。糖尿病合并脓毒症休克患者的肺部感染常需要使用呼吸机辅助通气,呼吸机使用时间越长,一般代表患者肺部感染程度越严重,感染病程越长,发生死亡的风险越高^[11]。

CRP、PT、BNP等指标可以分别有效反映出患者的机体炎症反应程度、凝血功能以及心功能情况。糖化血红蛋白水平一定程度上可以反映机体在长期高血糖状态引发的代谢以及炎症反应不平衡程度,因此糖化血红蛋白升高会导致患者不良预后^[12]。本研究显示死亡组患者上述指标显著高于对照组,主要与机体的高血糖状态会诱发全身炎症反应,且发生的炎症反应程度越严重,继发出现的凝血功能异常程度以及心功能障碍严重程度也会相应更高,进而增加患者病死率^[13]。Sheldon等^[14]报道,糖尿病患者长期高血糖状态会诱导内皮细胞以及骨骼肌中的葡萄糖转运蛋白4和1表达量降低,同时高血糖状态与机体炎症反应过程中产生的糖基化终产物(advanced glycation endproduct, AGE)之间存在密切联系,而AGE受体在炎症反应关键因子(核因子- κ B)转录因子调控过程发挥重要作用;且炎症标志物水平与糖化血红蛋白以及AGE浓度之间存在显著相关性,提示糖化血红蛋白水平可以间接反映机体的炎症反应和变化情况。说明有效控制糖尿病患者的血糖水平对于改善糖尿病合并脓毒症休克患者预后具有积极意义。

sFlt-1是一种由180-KD跨膜血管内皮细胞生长因子AR1截短的110-KD剪切受体,血管内皮细胞以及血管平滑肌细胞是sFlt-1的主要内源性来源^[15]。研究表明血管内皮细胞在机体免疫、炎症、凝血抗凝以及血管张力调节方面具有重要作用,sFlt-1与脓毒症发生发展具有密切联系^[16]。陈建志等^[17]研究报道补充外源性sFlt-1有助于改善机体的血管异常生成、血管水肿和炎症反应程度。Haddad等^[18]研究证实sFlt-1是一种类似IL-10的代偿性抗炎成分,脓毒症患者体内sFlt-1的升高是继发于血管内皮细胞生长因子-A水平的升高,且sFlt-1水平越高代表脓毒症病情严重程度越高。本文糖尿病合并脓毒症休克患者入院后血清sFlt-1水平与入院时CRP呈明显正相关性($P < 0.05$),说明sFlt-1水平与患者炎症反应程度以及脓毒症严重程度存在密切联系,与前面研究结果一致。本文ROC分析显示sFlt-1截断值为465.48 ng/L时,诊断曲线下面积为0.836(95% CI: 0.829 ~ 0.906),灵敏度为81.25%,特异性为78.13%,约登指数为0.594,提示sFlt-1预测患者预后价值较高。但由于本研究纳入的病例数有限,尚且需要在大样本多中心临床研究中进一步验证该研究结论,另外,糖尿病合并脓毒症休克患者sFlt-1水平可能受到多种因素的影响,仍需深入探讨其影响因素。

参考文献

- 1 Cheng YK, Law LW, Leung TY, et al. Soluble fms-like tyrosine kinase-1 and placental growth factor in Chinese pregnant women during second and third trimesters[J]. Hong Kong Med J, 2018, 24(3): 45-47.
- 2 孙红, 查敏, 郭雨亭, 等. 新诊断2型糖尿病合并超重/肥胖患者肝脏脂肪含量及其影响因素[J]. 中国糖尿病杂志, 2019, 27(8): 582-586.
- 3 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)[J]. 中华内科杂志, 2015, 54(6): 401-426.
- 4 Cole JB, Florez JC. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications[J]. Nature Reviews Nephrology, 2020, 16(7): 377-390.
- 5 Nyunt TPK, Mullol J, Snidvongs K. Immune response to fungi in diabetic patients with invasive fungal rhinosinusitis[J]. Asian Pac J Allergy Immunol, 2020, 38(4): 233-238.
- 6 Zhou T, Hu Z, Yang S, et al. Role of adaptive and innate immunity in type 2 diabetes mellitus[J]. J Diabetes Res, 2018, 12(1): 1-9.
- 7 邱杰山, 周子英, 张文华, 等. 2型糖尿病患者高尿酸血症与血管内皮细胞功能损伤关系的研究[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(18): 2267-2271.
- 8 张晓勤, 王茜, 罗晓秀, 等. 查尔森合并症指数及序贯器官衰竭评分联合降钙素原对脓毒症患者预后的评估价值[J]. 中华危重病