

# 血浆可溶性血栓调节蛋白对急性呼吸窘迫综合征儿童预后的预测

李成承<sup>1</sup>, 吴利辉<sup>1</sup>, 胡亮<sup>2</sup>

1. 南京医科大学附属儿童医院急诊医学/重症医学科, 江苏 南京 210008;

2. 南京医科大学基础医学院药理学系, 江苏 南京 211116

**摘要:** **目的** 探讨血浆可溶性血栓调节蛋白(sTM)对急性呼吸窘迫综合征(ARDS)儿童预后的预测价值。**方法** 收集 2015 年 5 月至 2019 年 5 月收治的 58 例 ARDS 患儿的临床基本资料,并选择同期入院的 45 例普通肺炎患儿作为对照组。同时根据氧合指数将收治入院的 ARDS 患儿分为轻中度 ARDS 组( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  100 ~ 300 mm Hg)44 例与重度 ARDS 组( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$  mm Hg)14 例,并按照患儿 28 d 生存情况分为生存组( $n=44$ )与死亡组( $n=14$ )。检测入 PICU 6 h 内患儿的 sTM、N 末端 B 型利钠肽(NT-BNP)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌钙蛋白 I(cTnI)、乳酸脱氢酶(LDH)、血乳酸等指标,并通过受试者工作特征曲线(ROC)评估 sTM 对 ARDS 患儿预后的预测价值。**结果** 轻中度 ARDS 组和重度 ARDS 组患儿的 sTM、CK-MB、NT-BNP 水平均高于对照组,且重度 ARDS 组各指标水平高于轻中度 ARDS 组( $P < 0.01$ ),但三组 LDH、cTnI 水平比较无统计学差异( $P > 0.05$ )。入 PICU 6 h 内,两组患儿的左心室短轴缩短率、LVEF、左心房内径以及 CK-MB、cTnI、LDH、NT-BNP 水平比较均无统计学差异( $P > 0.05$ );但存活组血浆 sTM 水平低于死亡组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。经 ROC 曲线分析结果显示,血浆 sTM 作的曲线下面积为 0.779,95% CI 为 0.528 ~ 0.845,截点值为 6.5 ng/ml,预测 28 d 病死率的敏感度为 73.9%,特异度为 86.8%。**结论** 血浆 sTM 水平在 ARDS 儿童中显著升高,可作为患儿发生心肌损害的敏感指标,能够反映疾病严重程度,且对于患儿的预后具有重要的预测价值。

**关键词:** 可溶性血栓调节蛋白;肺炎;急性呼吸窘迫综合征;儿童;预后

**中图分类号:** R 725.6 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2020)05-0638-04

## Prognostic value of plasma soluble thrombomodulin in children with pneumonia and acute respiratory distress syndrome

LI Cheng-cheng\*, WU Li-hui, HU Liang

\*Department of Emergency and Critical Care Medicine, Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210008, China

Corresponding author: WU Li-hui, E-mail: wlh11633@163.com

**Abstract: Objective** To investigate the prognostic value of plasma soluble thrombomodulin (sTM) in children with acute respiratory distress syndrome (ARDS). **Methods** Fifty-eight ARDS children in pediatric intensive care units (PICU) from May 2015 to May 2019 were selected as ARDS group, and 45 children with common bronchial pneumonia admitted to hospital were served as control group in the same period. According to oxygenation index, ARDS group was subdivided into mild to moderate ARDS group ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  100 - 300 mm Hg,  $n=44$ ) and severe ARDS group ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$  mm Hg,  $n=14$ ) and were subdivided into survival group ( $n=44$ ) and death group ( $n=14$ ) according to their 28-day survival status. The levels of sTM, N-terminal B-type natriuretic peptide (NT-BNP), creatine kinase-MB isoenzyme (CK-MB), cardiac troponin I (cTnI), lactate dehydrogenase (LDH), blood lactate and other indexes were detected within 6 hours after admission to PICU, and the prognostic value of sTM in children with ARDS was evaluated by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The levels of sTM, CK-MB and NT-BNP in two ARDS groups were significantly higher than those in control group and were statistically higher in severe ARDS group than those in mild to moderate ARDS group ( $P < 0.01$ ), but there were no statistical differences in the levels of LDH and cTnI between three groups ( $P > 0.05$ ). Within 6 hours after admission to PICU, there were no significant differences in the shortening rate of left ventricular

short-axis, LVEF, left atrial diameter, levels of CK-MB, cTnI, LDH, NT-BNP between survival group and death group ( $P > 0.05$ ), but the plasma sTM level in survival group was statistically lower than that in death group ( $P < 0.05$ ). ROC curve showed that the area under ROC (AUC) of plasma sTM was 0.779 (95% CI, 0.528 - 0.845), with the cut-off point of 6.5 ng/ml. In predicting 28-day mortality, plasma sTM had sensitivity of 73.9% and specificity of 86.8%. **Conclusion** Plasma sTM level is significantly increased in children with ARDS and can be used as a sensitive indicator of myocardial damage, reflecting the severity of the disease, and it has important predictive value for the prognosis of ARDS children.

**Key words:** Soluble thrombomodulin; Pneumonia; Acute respiratory distress syndrome; Children; Prognosis

**Fund program:** Science and Technology Department Basic Research Plan of Jiangsu Province (Natural Science Foundation) (BK20161033)

急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 通常由重症肺炎发展而来, 主要由细菌或病毒感染诱发, 以发热、气促、咳嗽、呼吸困难为主要临床症状, 严重时可出现呼吸衰竭, 伴随顽固低氧血症和胸片弥漫性浸润影, 合并 ARDS 是重症肺炎患儿临床死亡的重要原因, 且病死率高<sup>[1-2]</sup>。有研究发现, 大部分 ARDS 患者会出现心肌损伤<sup>[3]</sup>。而目前使用的生物学标志物能够为判断心功能状况提供参考价值, 但无法进行早期预警。因此, 选择能够早期评估心肌损害的生物学指标是目前的研究重点。研究发现, 血浆可溶性血栓调节蛋白 (sTM) 能够反应心肌损害严重程度<sup>[4]</sup>。但对于儿童 ARDS 的研究结果较少。因此, 本研究主要分析血浆 sTM 对 ARDS 儿童预后的预测价值。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2015 年 5 月至 2019 年 5 月我院 PICU 收治的 58 例 ARDS 患儿, 并选择同期入院的 45 例普通肺炎患儿作为对照组。根据氧合指数分为轻中度 ARDS 组 ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  100 ~ 300 mm Hg) ( $n = 44$ ) 与重度 ARDS 组 ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$  mm Hg) ( $n = 14$ ), 并按照患儿 28 d 生存情况分为存活组 ( $n = 44$ ) 与死亡组 ( $n = 14$ )。所有肺炎患儿符合中华医学会儿科学分会获得性肺炎修订的诊断标准<sup>[5]</sup>; ARDS 患儿的诊断均符合柏林标准。所有患儿均排除心血管疾病、自身免疫性疾病、中枢神经系统疾病、血液性疾病、内分泌性疾病以及严重心肝肾功能障碍, 并获得患者及家属的知情同意, 签署知情同意书。本研究已获得医学伦理委员会批准。

**1.2 观察指标** 收集所有患者的基本情况 (性别、年龄)、生命体征 (心率、呼吸、血压)、呼吸机使用时间、ICU 住院时间以及治疗 28 d 病死率资料; 检测肝肾功能、血气分析、血常规、完成小儿危重病例评分 (PCIS); 完善心脏彩超检查, 记录左心房内径、左心室射血分数 (LVEF) 等参数, 同时测定入 PICU 6 h 内 sTM 以及心肌损伤标记物。心肌损伤标记物包括 N

末端 B 型利钠肽 (NT-BNP)、肌酸激酶同工酶 (CK-MB)、肌钙蛋白 I (cTnI)、乳酸脱氢酶 (LDH)。

**1.3 检测方法** sTM 采用 ELISA 双抗体夹心法检测; NT-BNP 采用双向侧流免疫法检测, 使用瑞莱 RELIA-11 分析仪; LDH、CK-MB 采用免疫抑制速率法检测, 使用贝克曼 AU5800 全自动生化仪; cTnI 采用免疫层析法检测, 使用 RAMP 锐普诊断仪。

**1.4 统计学方法** 采用 SPSS 23.0 软件进行统计分析, 计量资料经正态分布检验, 不符合正态分布计量资料以中位数 (第一、三四分位数) [ $M(P_{25}, P_{75})$ ] 表示, 组间比较采用非参数检验; 计数资料比较使用例数、百分比表示, 组间采用  $\chi^2$  检验; 并通过受试者工作特性曲线 (ROC) 评价血浆 sTM 在 ARDS 患儿中的预测价值。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 各组临床基本资料比较** 轻中度 ARDS 组、重度 ARDS 组、对照组间性别、收缩压、舒张压、左心房内径、LVEF 比较无统计学差异 ( $P > 0.05$ )。但年龄、PCIS 评分、肝功能障碍、血液疾病、心率、血乳酸、呼吸机持续时间、PICU 住院时间、28 d 病死率比较有统计学差异 ( $P < 0.01$ )。见表 1。

**2.2 各组患儿心肌标志物水平的比较** 轻中度 ARDS 组和重度 ARDS 组患儿的 sTM、CK-MB、NT-BNP 水平均高于对照组, 且重度 ARDS 组各指标水平高于轻中度 ARDS 组 ( $P < 0.01$ ), 但三组 LDH、cTnI 水平比较无统计学差异 ( $P > 0.05$ )。见表 2。

**2.3 存活组与死亡组患儿心肌标记物、心功能指标的比较** 两组患儿在入 PICU 6 h 内测定的左心室短轴缩短率、LVEF、左心房内径以及 CK-MB、cTnI、LDH、NT-BNP 水平比较均无统计学差异 ( $P > 0.05$ ); 但存活组血浆 sTM 水平低于死亡组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

**2.4 血浆 sTM 水平在 ARDS 患儿中的预测价值** 经 ROC 曲线分析结果显示, 血浆 sTM 作的曲线下面

表 1 各组临床基本资料的比较 [M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)]

临床指标	重度 ARDS 组 (n = 14)	轻中度 ARDS 组 (n = 44)	对照组 (n = 45)	$\chi^2/Z$ 值	P 值
男/女 (例)	8/6	28/16	27/18	0.214	0.854
年龄 (月)	10.0 (3.5, 10.0)	4.5 (2.5, 14.5)	14.0 (2.5, 42.0)	14.251	0.001
PCIS 评分	69.0 (63.0, 69.0)	81.0 (79.0, 81.0)	95.0 (93.0, 95.0)	76.895	0.000
肝功能障碍 [例 (%) ]	8 (57.1)	15 (34.1)	0	15.692	0.000
血液疾病 [例 (%) ]	3 (21.4)	4 (9.1)	0	28.521	0.000
心率 (次/min)	148.0 (136.0, 148.0)	159.0 (146.0, 159.0)	121.0 (100.0, 121.0)	48.526	0.000
收缩压 (mm Hg)	86.0 (83.8, 86.0)	87.0 (81.0, 87.0)	92.0 (81.5, 92.0)	2.589	0.214
舒张压 (mm Hg)	45.0 (42.5, 45.0)	53.0 (43.0, 53.0)	53.5 (51.0, 53.5)	4.251	0.101
LVEF (%)	67.0 (65.0, 69.0)	67.0 (65.0, 71.0)	68.0 (65.0, 68.0)	3.254	0.125
左心房内径 (mm)	1.3 (1.2, 1.6)	1.3 (1.1, 1.5)	1.4 (1.1, 1.7)	0.325	0.745
血乳酸 (mmol/L)	4.5 (1.4, 6.0)	1.5 (1.2, 4.0)	1.0 (1.0, 1.4)	12.254	0.002
呼吸机持续时间 (d)	17.5 (5.0, 17.5)	4.5 (3.5, 4.5)	0	2.614	0.004
PICU 住院时间 (d)	23.0 (8.0, 23.0)	6.5 (4.5, 6.5)	0	2.214	0.003
28 d 病死率 [例 (%) ]	10 (71.43)	2 (4.5)	0	2.865	0.000

表 2 各组患儿心脏生物学标记物水平的比较 [M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)]

指标	重度 ARDS 组 (n = 14)	轻中度 ARDS 组 (n = 44)	对照组 (n = 45)	Z 值	P 值
sTM (ng/ml)	8.4 (4.3, 12.8) <sup>ab</sup>	4.4 (3.2, 6.0) <sup>a</sup>	2.5 (1.3, 3.6)	37.581	0.000
CK-MB (U/L)	37.5 (27.6, 67.8) <sup>ab</sup>	28.6 (18.9, 80.4) <sup>a</sup>	23.0 (20.5, 27.4)	16.589	0.000
cTnI ( $\mu$ g/L)	0.04 (0.02, 0.20)	0.03 (0.02, 0.16)	0.02 (0.01, 0.08)	1.624	0.358
LDH (U/L)	490.0 (360.0, 1288.4)	449.0 (342.2, 729.1)	701.1 (356.5, 891.2)	3.652	0.210
NT-BNP (pg/ml)	901.8 (205.6, 11247.0) <sup>ab</sup>	870.2 (359.4, 1586.0) <sup>a</sup>	202.4 (202.4, 277.0)	68.547	0.000

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$ ,与轻中度 ARDS 组比较,<sup>b</sup> $P < 0.01$ 。

表 3 存活组与死亡组患儿心脏生物学标记物、心功能指标的比较 [M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)]

指标	存活组 (n = 44)	死亡组 (n = 14)	Z 值	P 值
左心室短袖缩短率 (%)	35 (34, 37)	35 (33, 36)	0.852	0.254
LVEF (%)	67 (65, 71)	67 (63, 68)	0.847	0.079
左心房内径 (mm)	1.4 (1.2, 1.6)	1.4 (1.3, 1.8)	0.914	0.089
sTM (ng/ml)	4.5 (2.8, 5.9)	7.5 (3.8, 35.6)	1.155	0.038
CK-MB (U/L)	36.0 (26.5, 55.5)	78.5 (21.5, 123.0)	1.124	0.299
cTnI ( $\mu$ g/L)	0.02 (0.02, 0.18)	0.07 (0.09, 0.26)	0.647	0.458
LDH (U/L)	450.5 (348.5, 756.0)	441.0 (373.5, 676.4)	0.415	0.685
NT-BNP (pg/ml)	865.5 (353.5, 14745.5)	902.4 (209.8, 11258.0)	0.524	0.541

表 4 心脏生物学标记物在 ARDS 患儿中的预测价值

自变量	Cut-off 值	敏感度 (%)	特异度 (%)	曲线下面积 (95% CI)
sTM	6.5 ng/ml	73.9	86.8	0.779 (0.528 ~ 0.845)
CK-MB	71 U/L	57.6	46.4	0.610 (0.341 ~ 0.814)
cTnI	0.301 $\mu$ g/L	25.4	80.5	0.552 (0.339 ~ 0.728)
NT-BNP	4009.5 pg/ml	23.8	85.7	0.547 (0.318 ~ 0.729)
血乳酸	2.2 mmol/L	49.8	76.9	0.565 (0.367 ~ 0.774)

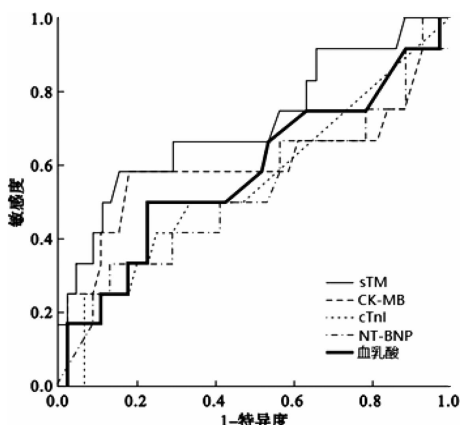


图 1 ROC 曲线分析心脏生物学标记物在 ARDS 患儿中的预测价值

积为 0.779, 95% CI 为 0.528 ~ 0.845, 截点值为 6.5 ng/ml, 预测 28 d 病死率的敏感度为 73.9%, 特异度为 86.8%, 表示血浆 sTM 在 ARDS 患儿中具有预测价值, 优于 cTnI、CK-MB、NT-BNP、血乳酸等指标。见表 4、图 1。

### 3 讨论

ARDS 主要是由于除左心衰以外的原因导致的肺部内血管与组织液之间交换功能紊乱, 从而可使其肺部含水量增加、顺应性降低、通气/血流比例失调, 其中出现的典型症状主要是以严重低氧血症与呼吸困难窘迫为主, 是急性呼吸衰竭常见的类型<sup>[6-7]</sup>。ARDS 患者由于低氧血症、血流动力学异常以及全身脓毒症等因素可导致肺外部器官功能障碍, 其中最容易引起心肌损害<sup>[8]</sup>。ARDS 死亡率可达 68.13%<sup>[9]</sup>。ARDS 参与并介导心肌损害的病理生理过程<sup>[10]</sup>。反之, 心功能障碍可作为 ARDS 患儿重要危险因素, 加重 ARDS 病情, 增加死亡率<sup>[11]</sup>。ARDS 合并右心功能

不全发生率为 22% ~ 50%<sup>[12]</sup>。目前临床多使用 cTnI、NT-BNP、CK-MB、LDH 等指标,无法做到早期评估心肌损伤情况<sup>[13]</sup>,也不能早期判断预后。有研究发现,sTM 与心肌损害存在密切关系<sup>[14]</sup>。因此,本研究主要分析血浆 sTM 对 ARDS 儿童心肌损害早期诊断的可行性及预后的预测价值。

sTM 是一种内皮细胞膜表面的多节段跨膜糖蛋白,且胞外区比胞内部分长,可作为凝血酶活化蛋白 C 的辅因子,可通过活化蛋白 C 抑制凝血反应,可作为反映血管壁损伤的有效指标<sup>[15]</sup>。正常生理状态下,机体血浆中存在低浓度 sTM,但一旦机体出现内皮损伤,血浆会出现大量 sTM。sTM 是一种效果较好的内皮细胞损伤标志物<sup>[16]</sup>。同时有研究发现,sTM 水平与心血管事件发生有着密切关系<sup>[17]</sup>。

本研究结果显示,轻中度 ARDS 组和重度 ARDS 组患儿的 sTM、CK-MB、NT-BNP 水平均高于对照组。提示 sTM 和 CK-MB、NT-BNP 一样,均可作为 ARDS 患者的心肌损害的早期指标。而且重度 ARDS 组患儿的 sTM、CK-MB、NT-BNP 水平均明显高于轻中度 ARDS 组,重症 ARDS 患者伴随着更重的心肌损害。sTM、CK-MB、NT-BNP 水平能够评估患儿 ARDS 的心肌损害的严重程度。

进一步研究显示,入 PICU 6 h 内,存活组血浆 sTM 水平低于死亡组,经 ROC 曲线分析结果显示,血浆 sTM 作的曲线下面积为 0.779(0.528 ~ 0.845),预测 28 d 病死率的敏感度为 73.9%,特异度为 86.8%,提示 sTM 不但能够早期预测患者心肌受累情况,还可作为预测 ARDS 预后的指标。这一点是极有价值的。因为 ARDS 患者的血流动力学紊乱是普遍存在的,ARDS 的高死亡率往往和循环衰竭有关,而不是低氧本身。特别是继发于肺动脉高压的右心功能衰竭是 ARDS 死亡的重要因素。而 sTM 的监测有利于早期发现心肌损害,不仅可指导医护人员加强心率、血压、心功能、尿量、心脏功能的监测,还对液体管理、肺动脉高压的控制、肺纤维化的预防均有参考价值,从而早期预防循环衰竭。

综上所述,血浆 sTM 水平在 ARDS 儿童中升高,不但可以作为早期判断心肌损害的敏感指标,还能够反映疾病严重程度,对于患者的预后具有重要的预测价值。由于本次实验样本不足,尚需进一步研究明确。

## 参考文献

[1] 黄莉萍,佟丹.解毒清肺汤辅助治疗小儿病毒性肺炎 46 例[J].

中国中医药科技,2018,25(3):395-396.

- [2] 董力杰,张蕾,芦菲,等.肺保护性通气策略联合一氧化氮吸入治疗小儿重症肺炎合并急性呼吸窘迫综合征 10 例报道[J].中国小儿急救医学,2014,21(1):41-42.
- [3] 王红军,于洪涛,贾金广,等.52 例中度急性呼吸窘迫综合征患者临床分析[J].中国现代医学杂志,2014,24(27):63-68.
- [4] 胡雪婷,潘晨亮,牟彦红,等.可溶性血栓调节蛋白和高敏 C 反应蛋白与冠心病的相关性研究[J].临床心血管病杂志,2014,30(11):972-975.
- [5] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会.儿童社区获得性肺炎管理指南(2013 修订)(上)[J].中华儿科杂志,2013,51(10):745-752.
- [6] Marraro GA,Chen CS,Piga MA,等.儿童急性呼吸窘迫综合征的治疗进展(英文)[J].中国当代儿科杂志,2014,16(5):437-447.
- [7] 王成虎,张新华,刘克战,等.足月新生儿急性呼吸窘迫综合征高危因素分析[J].山西医药杂志,2014,43(5):571-573.
- [8] 韩炳智,韩韬,吴志峰.重症吸入性肺炎合并 ARDS 患者行俯卧位机械通气时氧合、血流动力学及气道引流的研究[J].中国呼吸与危重监护杂志,2014,13(1):78-81.
- [9] 张志强,马海英,冯宪军,等.重症肺炎合并重度急性呼吸窘迫综合征患者临床特点与预后影响因素分析[J].中华医院感染学杂志,2016,26(6):1297-1299.
- [10] 王玲玲,李辉煜,肖晓文.重症肺炎致急性呼吸窘迫综合征患者血 NT-proBNP、cTnI 水平的临床观察及其与炎性反应的相关性研究[J].重庆医学,2015,44(31):4364-4366.
- [11] Metkus TS,Guallar E,Sokoll L,et al. Prevalence and prognostic association of circulating troponin in the acute respiratory distress syndrome[J]. Crit Care Med,2017,45(10):1709-1717.
- [12] Zochios V,Parhar K,Tunnicliffe W,et al. The right ventricle in ARDS[J]. Chest,2017,152(1):181-193.
- [13] 陆叶,崔周,周益平,等.心型脂肪酸结合蛋白预测儿童肺炎合并急性呼吸窘迫综合征预后[J].中国小儿急救医学,2018,25(5):351-355.
- [14] Liu H,Luiten PG,Eisel UL,et al. Depression after myocardial infarction:TNF- $\alpha$ -induced alterations of the blood-brain barrier and its putative therapeutic implications[J]. Neurosci Biobehav Rev,2013,37(4):561-572.
- [15] 龚辉成,于锋,颜永毅,等.成人阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征外周血栓调节蛋白和髓过氧化物酶的检测及其意义[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2016,30(20):1643-1646.
- [16] 鲁园园,王彦福,张慧玲,等.血浆可溶性血栓调节蛋白与支架术后冠状动脉内皮化的相关性[J].临床心血管病杂志,2015,31(4):400-403.
- [17] Nissen SE,Wolski KE,Prceła L,et al. Effect of naltrexone-bupropion on major adverse cardiovascular events in overweight and obese patients with cardiovascular risk factors: a randomized clinical trial[J]. JAMA,2016,315(10):990-1004.

收稿日期:2019-08-02 编辑:王娜娜