·论　　著·

血清血红素氧合酶-1和Nrf2水平检测在ARDS早期诊断预警及预后判断中的应用

刘国军　吕飞静　徐海霞

[摘要]　**目的**　探讨血清血红素氧合酶-1(HO-1)和核因子E2相关因子2(Nrf2)水平检测在急性呼吸窘迫综合征(ARDS)早期诊断预警及预后判断中的应用效果。**方法**　前瞻性选取195例ARDS患者为ARDS组,并以同期30例健康体检志愿者为对照组。两组入组24 h内检测血清HO-1和Nrf2水平、动脉血氧分压(PaO_2)水平,分析血清HO-1和Nrf2水平在ARDS早期诊断预警中的作用。ARDS组进行跟踪记录28 d生存情况,分析ARDS组患者血清HO-1、Nrf2、PaO_2、急性生理与慢性健康评分(APACHEⅡ)与28 d生存预后的关系。**结果**　ARDS组血清HO-1和Nrf2水平均高于对照组,PaO_2低于对照组,差异均有统计学意义(t分别=8.08、26.28、-18.64,P均<0.05)。血清HO-1和Nrf2水平在ARDS早期诊断预警中的灵敏度、特异度及准确度分别为97.95%、73.33%和94.67%以及96.41%、66.67%和92.44%。随访28 d,期间死亡27例,存活168例。ARDS组死亡患者血清HO-1、Nrf2水平以及PaO_2均低于存活患者,APACHEⅡ评分则高于存活患者,差异均有统计学意义(t分别=-6.99、-13.47、-5.54、4.07,P均<0.05)。*logistic*回归分析显示,血清HO-1和Nrf2水平是ARDS组28 d生存预后的影响因素(OR分别=6.74、9.26,P均<0.05)。**结论**　血清HO-1和Nrf2水平在ARDS早期诊断预警及预后判断中的应用价值良好,可作为其诊治参考指标。

[关键词]　血红素氧合酶-1;　核因子E2相关因子2;　急性呼吸窘迫综合征;　早期诊断;　预警预后

Application of serum heme oxygenase-1 and Nrf2 levels in early diagnosis and prognosis of ARDS LIU Guojun, LYV Feijing, XU Haixia. Department of Emergency, The First People's Hospital of Yongkang, Yongkang 321300, China.

[Abstract]　**Objective**　To explore the application of serum heme oxygenase-1 (HO-1) and nuclear factor E2 related factor 2 (Nrf2) in early diagnosis and prognosis of acute respiratory distress syndrome (ARDS). **Methods**　One hundred and ninety-five patients with ARDS were selected as the ARDS group and 30 healthy volunteers in the same period as the control group. The levels of serum HO-1 and Nrf2 and arterial partial pressure of oxygen (PaO_2) were detected within 24 hours. The role of serum HO-1 and Nrf2 in prediction for ARDS was analyzed. The 28-day survival was recorded in the ARDS group, and the relationship between the levels of serum HO-1, Nrf2, PaO_2, acute physiology and chronic health evaluation (APACHE Ⅱ) and 28-day survival prognosis in the ARDS group were analyzed. **Results**　The serum levels of HO-1 and Nrf2 in ARDS group were higher than those in control group, while PaO_2 was lower than that in control group (t=8.08, 26.28, -18.64, P<0.05). The sensitivity, specificity and accuracy of serum HO-1 and Nrf2 levels for diagnosing ARDS were 97.95%, 73.33%, 94.67% and 96.41%, 66.67%, 92.44%, respectively. During the follow-up of 28 days, 27 cases died and 168 cases survived. In ARDS group, the levels of serum HO-1, Nrf2 and PaO_2 in dead patients were lower than those in surviving patients, while the score of APACHE Ⅱ in dead patients was significantly higher than that in surviving patients (t=-6.99, -13.47, -5.54, 4.07, P<0.05). Logistic analysis showed that the levels of serum HO-1 and Nrf2 were the influencing factors for 28-day survival in ARDS patients (OR=6.74, 9.26, P<0.05). **Conclusion**　Serum HO-1 and Nrf2 levels have good application value in early diagnosis and prognosis of ARDS, which can be used as reference indexes for diagnosis and treatment.

[Key words]　heme oxygenase-1;　nuclear factor E2 related factor 2;　acute respiratory distress syndrome;　early diagnosis;　prognosis

DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2020.009.007

作者单位:321300　浙江永康,永康市第一人民医院急诊全科病区

急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)为临床常见急重症,病死率较高,预后差,其病情发生发展涉及多个病理生理过程,其中氧化应激的作用已得到证实[1,2]。血红素氧合酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)和核因子E2相关因子2(nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2)均是与氧化应激密切相关血清学指标[3~5]。本次研究旨在分析血清HO-1和Nrf2水平检测在ARDS早期诊断预警及预后判断中的应用价值。现报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料　选择2018年1月至2019年12月永康市第一人民医院收治的ARDS患者195例为ARDS组,其中男性85例、女性110例;年龄39~72岁,平均(51.19±6.93)岁;体重指数(20.52±4.28)kg/m^2;重症肺炎61例、重症肝炎43例、创伤39例、急性胰腺炎52例;所有患者均符合ARDS的柏林定义[6]。并剔除合并间质性肺炎、慢性阻塞性肺病、心血管疾病、肺动脉栓塞、妊娠等病症患者,心肺复苏后患者或精神异常患者。选择本院同期30例健康体检者为对照组,其中男性13例、女性17例;年龄40~75岁,平均年龄(52.56±8.73)岁;体重指数(20.44±3.35)kg/m^2;两组均签署知情同意书,符合伦理学标准。两组基线资料比较,差异均无统计学意义(P均>0.05)。

1.2　方法　ARDS组患者入组后常规进行重症肺炎、重症肝炎、创伤或急性胰腺炎等原发疾病治疗,具体治疗方案严格按照相关病症最新治疗指南进行,同时对患者进行呼吸支持、抗感染等干预,对存在蛋白异常低下患者纠正低蛋白血症并进行限制性液体管理。

1.3　观察指标　两组入组24 h内检测血清HO-1和Nrf2水平和动脉血氧分压(partial pressure of oxygen, PaO_2)水平。ARDS组进行跟踪记录28 d生存情况,分析死亡和存活患者的病情和预后状况,并分析ARDS组患者血清HO-1和Nrf2水平与其PaO_2、急性生理与慢性健康评分(acute physiology and chronic health evaluation, APACHE Ⅱ)[7]以及28 d生存预后的关系。

1.4　统计学方法　采用SPSS 24.0统计学软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。计量资料比较采用t检验;计数资料比较采用χ^2检验。采用诊断性试验分析血清HO-1和Nrf2水平在ARDS早期诊断预警中的应用价值;采用*Pearson*线性相关法分析ARDS组血清HO-1和Nrf2水平与其PaO_2和APACHE Ⅱ评分的关系;采用*logistic*法分析ARDS组血清HO-1和Nrf2水平与其28 d生存率的关系。设P<0.05为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　两组血清HO-1、Nrf2水平以及PaO_2比较见表1

表1　两组血清HO-1和Nrf2水平以及PaO_2比较

组别	HO-1/ng/ml	Nrf2/μg/L	PaO_2/mmHg
ARDS组	8.89 ± 2.88*	185.56 ± 19.66*	73.35 ± 9.66*
对照组	4.92 ± 2.15	100.49 ± 13.87	95.89 ± 3.84

注:*:与对照组比较,P<0.05。

由表1可见,ARDS组血清HO-1和Nrf2均高于对照组,PaO_2低于对照组,差异均有统计学意义(t分别=8.08、26.28、-18.64,P均<0.05)。

2.2　血清HO-1和Nrf2水平在ARDS早期诊断预警中的应用见表2

表2　血清HO-1和Nrf2水平在ARDS早期诊断预警中的应用/例

指标		ARDS	
		是	否
HO-1	≥7.89 ng/ml	191	8
	<7.89 ng/ml	4	22
Nrf2	≥168.44 μg/L	188	10
	<168.44 μg/L	7	20

由表2计算可得,血清HO-1临界值7.89 ng/ml和Nrf2临界值168.44 μg/L在ARDS早期诊断预警中的灵敏度、特异度及准确度分别为97.95%、73.33%和94.67%以及96.41%、66.67%和92.44%,灵敏度和准确度均较高,但特异度偏低。

2.3　ARDS组患者28 d内死亡27例,存活168例,28 d生存率86.15%(168/195),ARDS确诊后的APACHE Ⅱ评分11~29分,平均APACHE Ⅱ评分为(19.87±6.62)分,不同预后患者的病情和预后分析见表3。

2.4　ARDS组血清HO-1和Nrf2水平与其PaO_2和APACHE Ⅱ评分的关系分析　*Pearson*线性相关显示,ARDS组血清HO-1和Nrf2水平与PaO_2呈正相关(r分别=0.88、0.85,P均<0.05),与APACHE Ⅱ评分呈负相关(r分别=-0.84、-0.88,P均<0.05)。

表3 ARDS组不同预后患者血清HO-1和Nrf2水平、APACHEⅡ评分以及PaO_2比较

组别	*n*	HO-1/ng/ml	Nrf2/μg/L	PaO_2/mmHg	APACHEⅡ评分/分
死亡患者	27	5.44 ± 2.35*	132.66 ± 14.87*	63.39 ± 9.41*	22.87 ± 6.42*
存活患者	168	10.95 ± 2.68	204.48 ± 18.26	80.62 ± 10.55	15.45 ± 3.52

注:*:与存活患者比较,$P<0.05$。

2.5 ARDS组血清HO-1和Nrf2水平与其28 d生存率的关系分析 *logistic*分析显示,血清HO-1和Nrf2水平是ARDS组28 d生存预后的影响因素(*OR*分别=6.74、9.26,*P*均<0.05)。

3 讨论

ARDS致病因素多样,其中以创伤、重症肺炎、重症胰腺炎等为常见,近年来随着创伤、肺炎等发生的不断增加,ARDS临床发病率亦不断增加,如何对ARDS患者进行及时有效诊治是目前研究的热门课题。ARDS患者起病较急,患者出现呼吸衰竭和急性缺氧呈现进行性发展,患者严重缺氧状态可影响全身多处器官氧气供应,造成器官功能损伤甚至器官功能衰竭的发生,加重病情,甚至引发死亡等不良预后情况[8]。早期对ARDS进行诊治,积极采取措施改善ARDS患者病情和预后十分必要。

ARDS的发生发展与多个病理生理过程密切相关,其中氧化应激在其中的作用已得到研究证实[9]。因此,对氧化应激相关调节指标血清表达水平的检测可能有助于ARDS早期诊治。卢婷等[9]的研究亦证实了氧化应激指标检测在ARDS病情和预后评估中应用的可能性。HO-1又名热休克蛋白32,是与氧化应激密切相关血清学指标,为血红素降解催化酶,可在其酶产物共同作用下达到抗炎抗氧化作用,是机体内源性保护因子之一[10]。Nrf2属于帽和领(Cap ´n ´Collar,CNC)转录因子家族成员,可通过与人转录因子、原癌基因蛋白、活化转录因子4抗体等蛋白结合,作用于mRNA的3'非翻译区从而调节抗氧化基因、转运蛋白、准路因子等,受到氧化应激攻击时,Nrf2与抗氧化反应元件结合,促进抗氧化因子以及Ⅱ相解毒酶基因的转录合成,改善氧化应激状态,达到机体保护效果[11]。本次研究结果显示,ARDS患者的血清HO-1和Nrf2水平均高于健康人群,PaO_2低于健康人群(*P*均<0.05),表明ARDS患者血清HO-1和Nrf2水平出现了明显的升高,提示血清HO-1和Nrf2水平检测在ARDS诊治以及预后评估中应用的可能性。分析原因可能是ARDS患者处于氧化应激损伤状态,可激活Nrf2、HO-1以促进机体抗氧化,使其血液检测浓度升高。

本次研究显示,血清HO-1临界值7.89 ng/ml和Nrf2临界值168.44 μg/L在ARDS早期诊断预警中的灵敏度以及准确度均较高,但特异度偏低,血清HO-1和Nrf2水平检测有助于ARDS早期诊断预警,但需结合临床症状和其他特异度更高指标进行确诊。

本次研究还显示,ARDS死亡患者血清HO-1和Nrf2水平以及PaO_2均低于其存活患者,APACHEⅡ评分则高于其存活患者(*P*均<0.05),提示其血清HO-1和Nrf2水平可能与其病情指标和预后指标均相关。*Pearson*线性相关分析显示,ARDS患者血清HO-1和Nrf2水平与其PaO_2呈正相关,与其APACHEⅡ评分则呈负相关(*P*均<0.05),证实了ARDS患者血清HO-1和Nrf2水平与其病情密切相关推测,血清HO-1和Nrf2水平的检测亦可能有助于了解患者病情变化,从而指导临床进行更准确有效的治疗干预以改善疗效。*logistic*回归分析结果则表明ARDS患者的血清HO-1和Nrf2水平是其28 d生存率的影响因素(*P*均<0.05),进一步表明ARDS患者入组早期进行血清HO-1和Nrf2水平的检测有助于其预后的早期判断,从而有利于及时调整治疗方案,提高疗效并改善预后。

综上所述,ARDS患者的血清HO-1和Nrf2水平异常升高,且其在ARDS早期诊断预警及预后判断中的应用价值良好,可作为ARDS诊治以及预后评估参考指标。但本次研究预后观察时间偏短,样本选取亦具有一定的地域性,未来可行多中心大样本量的研究以及患者长期观察和随访观察。

参考文献

1 余禹正.不同营养支持对重症肺炎合并ARDS患者病情的影响及其机制探讨[J].全科医学临床与教育,2019,17(3):255-257.

2 Hecker L. Mechanisms and consequences of oxidative stress in lung disease: therapeutic implications for an aging populace[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2018,314(4):L642-L653.

3 王斌,赵明,陈志勇,等.芦丁对梗阻性肾病大鼠肾脏氧化应激损伤及Nrf2/HO-1通路的影响[J].重庆医学,2019,48

(2):212-216.

4 Han D, Chen W, Gu X, et al. Cytoprotective effect of chlorogenic acid against hydrogen peroxide-induced oxidative stress in MC3T3-E1 cells through PI3K/Akt-mediated Nrf2/HO-1 signaling pathway[J].Oncotarget, 2017, 8(9):14680-14692.

5 耿新峰.急性呼吸窘迫综合征患者血清生物标志物水平的临床意义[J].中国卫生检验杂志, 2017, 27(19):2792-2793, 2796.

6 滕丽华, 谢志毅, 徐军, 等.以SpO_2替代PaO_2评估急性呼吸窘迫综合征机械通气患者脱机指征的可行性分析[J].临床误诊误治, 2017, 30(7):62-65.

7 刘纪, 张生雷, 茅一萍, 等.ASIS和APACHE Ⅱ评分对重症患者病情严重程度评估作用的研究[J].中华医院感染学杂志, 2018, 28(8):1195-1198.

8 李亮, 孙兆瑞, 任艺, 等.俯卧位通气治疗急性百草枯中毒致中重度急性呼吸窘迫综合征的临床研究[J].医学研究生学报, 2019, 32(1):69-72.

9 卢婷, 朱泽湘.血清C反应蛋白/白蛋白比值及丙二醛含量对急性呼吸窘迫综合征患者的临床价值[J].实用临床医学, 2017, 18(3):7-10.

10 孙海燕, 张飞虎, 孔立.中医药调控脓毒症HO-1表达的研究现状与思考[J].山东中医药大学学报, 2019, 43(2):199-202.

11 Loboda A, Damulewicz M, Pyza E, et al.Role of Nrf2/HO-1 system in development, oxidative stress response and diseases: an evolutionarily conserved mechanism[J]. Cell Mol Life Sci, 2016, 73(17):3221-3247.

(收稿日期　2019-04-17)
(本文编辑　蔡华波)

(上接第780页)

4 Keefe KM, Sheikh IS, Smith GM.Targeting neurotrophins to specific populations of neurons: NGF, BDNF, and NT-3 and their relevance for treatment of spinal cord injury [J].Int J Mol Sci, 2017, 18(3):548-565.

5 Sun W, Tan J, Li Z, et al.Evaluation of Hyperbaric Oxygen treatment in acute traumatic spinal cord injury in rats using diffusion tensor imaging[J]. Aging Dis, 2018, 9(3):391-400.

6 Meng XL, Hai Y, Zhang XN, et al.Hyperbaric oxygen improves functional recovery of rats after spinal cord injury via activating stromal cell-derived factor-1/CXC chemokine receptor 4 axis and promoting brain-derived neurothrophic factor expression[J]. Chin Med J (Engl), 2019, 132(6):699-706.

7 Pan JY, Cai RX, Chen Y, et al.Analysis the effect of hyperbaric oxygen preconditioning on neuronal apoptosis, $Ca2^+$ concentration and caspases expression after spinal cord injury in rats[J].Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(11):3467-3473.

8 Falavigna A, Figueiró MP, Silva PGD, et al.Hyperbaric oxygen therapy after acute thoracic spinal cord injury: improvement of locomotor recovery in rats[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2018, 43(8):E442-E447.

9 Zhang L, Nie Q, Sun X. BDNF-TrkB signaling is involved in the histopathological damage, synaptic protein loss and inflammatory response caused by an electromagnetic pulse in rat brain cortex[J]. Neuroreport, 2019, 30(8):550-555.

10 涂钰林, 付东伟.高压氧联合脑心通胶囊对高血压脑出血患者血清BDNF、TGF-β1及血管内皮功能的影响[J].中华航海医学与高气压医学杂志, 2019, 26(3):194-197.

11 陈霞婵, 张顺开, 陈盛.高压氧联合神经节苷脂对脑出血患者术后认知功能和脑源性神经营养因子的影响[J].中华航海医学与高气压医学杂志, 2019, 26(2):120-124.

12 毕庆国, 刘春兰, 付建辉, 等.rt-PA联合高压氧对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用及其机制[J].西安交通大学学报(医学版), 2016, 37(3):372-377.

13 Xing P, Ma K, Li L, et al. The protection effect and mechanism of hyperbaric oxygen therapy in rat brain with traumatic injury[J].Acta Cir Bras, 2018, 33(4):341-353.

(收稿日期　2020-04-17)
(本文编辑　蔡华波)