DOI: 10.14188/j.1671-8852.2024.0529　　**文章编号** 1671-8852(2025)02-0176-05

急性呼吸窘迫综合征患者预后的影响因素分析

廖兆敏[1]　张凯旋[1]　姚智远[1]　张　迪[1]　王常永[1]　李　光[1]　詹丽英[1]　邓医宇[2]　夏文芳[1]
[1]武汉大学人民医院重症医学科　湖北　武汉　430060；
[2]南方医科大学附属广东省人民医院/广东省医学科学院重症医学科　广东　广州　510000

摘要　目的：探索对急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者预后有预测价值的因素。方法：选取2020年8月25日至2024年4月25日武汉大学人民医院首义院区重症医学科收治的ARDS患者52例，回顾性收集患者的一般资料及其实验室检查指标。根据患者确诊ARDS后7 d的预后情况并将其分为死亡组(19例)和存活组(33例)。采用Logistic回归分析探讨ARDS患者预后的影响因素。结果：单因素分析结果显示，两组患者在IL-6、尿素、D-二聚体、年龄、机械通气时长和住院时长上的差异有统计学意义($P<0.05$)，且在上述因素中，除住院时长外，死亡组的其余因素均明显高于存活组。多因素Logistic回归分析结果显示，D-二聚体、年龄可能是ARDS患者短期预后影响因素。结论：ARDS短期预后与患者年龄有关，与D-二聚体水平可能有关联。

关键词　急性呼吸窘迫综合征；白细胞介素-6；D-二聚体；预后
中图分类号　R4
文献标识码　A
开放科学(资源服务)标识码(OSID)：

Analysis of prognostic factors in patients with acute respiratory distress syndrome

LIAO Zhaomin[1], ZHANG Kaixuan[1], YAO Zhiyuan[1], ZHANG Di[1], WANG Changyong[1], LI Guang[1], ZHAN Liying[1], DENG Yiyu[2], XIA Wenfang[1]
[1]Dept. of Critical Care Medicine, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China;
[2]Dept. of Critical Care Medicine, Guangdong Provincial People's Hospital of Southern Medical University & Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510000, Guangdong, China

Abstract

Objective: To explore factors that have predictive value for the prognosis of acute respiratory distress syndrome (ARDS) patients in intensive care unit(ICU). **Methods:** Fifty-two patients with ARDS admitted to the Department of Intensive Care Medicine of the Shouyi Campus of the Renmin Hospital of Wuhan University from August 25, 2020, to April 25, 2024, were retrospectively collected. Patients were divided into the death group (19 cases) and survival group (33 cases) according to their prognosis results within 7 days after the diagnosis of ARDS. Logistic regression analysis was used to explore the factors that influence the prognosis of patients with ARDS. **Results:** Univariate analysis showed that there were significant differences in IL-6, urea, D-dimer, age, duration of mechanical

课题来源：国家重点研发计划(编号：2021YFC2501800)；国家自然科学基金面上项目(编号：82272226)；武汉市知识创新专项项目(编号：2023020201010165)；武汉大学人民医院交叉创新人才项目(编号：JCRCZN-2022-017)；武汉大学研究生导师育人方式创新项目(编号：413200144)
作者简介：廖兆敏，女，1999—，医学硕士生，主要从事急性呼吸窘迫综合征及器官移植的研究，E-mail：3050224439@qq.com
通信作者：夏文芳，女，1981—，医学博士，主任医师，副教授，硕士生导师，主要从事脓毒症肺损伤以及危重症器官功能保护等的研究，E-mail：59267089@qq.com

ventilation, and length of hospital stay between the two groups ($P<0.05$). Among the above factors, except for the length of hospital stay, the other factors in the death group were significantly higher than those in the survival group. The results of multivariate logistic regression analysis showed that D-dimer and age may be the short-term prognostic factors of ARDS patients. **Conclusion:** The short-term prognosis of ARDS is related to the age of the patient and possibly to the level of D-dimer.

Key Words　Acute Respiratory Distress Syndrome; Interleukin 6; D-Dimer; Prognosis

急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome，ARDS)是一种以弥漫性肺泡-毛细血管损伤、水肿为病理基础，以顽固性低氧性呼吸衰竭为临床表现的异质性很强的临床综合征[1]。ARDS可由肺内(如肺炎、吸入性损伤等)和肺外(如外伤、胰腺炎、多次输血等)多种因素引起，在重症医学科(ICU)中的发病率较高。据一项国际性多中心的前瞻性队列研究显示，ARDS的发病人数占ICU住院人数的10.45%，其中仅轻度ARDS患者的住院死亡率就高达34.9%，而其漏诊率更是高达40%[2]。在ARDS早期(≤7 d)，患者经常出现呼吸疲劳并导致呼吸衰竭，病情变化较大；在晚期(>7 d)，部分患者的症状会逐渐好转。

自1967年首次发现ARDS以来，研究者对其已进行了大量研究，但目前对其具体的预后相关因素仍认识不足[3]。这在一定程度上阻碍了医师早期对ARDS患者病情演变的推断以及治疗方案的选择，而这也是导致ARDS高死亡率的重要原因之一。因此，探讨ICU中ARDS患者的预后影响因素对改善重症ARDS患者的临床治疗和提高治疗效果具有重要意义。本研究通过现有文献和数据分析，着重探讨影响ICU中ARDS患者的预后影响因素，以期为重症ARDS患者临床治疗提供有用线索。

1　对象与方法

1.1　研究对象　回顾性收集2020年8月25日—2024年4月25日武汉大学人民医院首义院区ICU收治的ARDS患者52例，纳入标准：(1)年龄>18岁；(2)出院诊断明确为ADRS，即符合ARDS柏林诊断标准[4]，表现为急性呼吸道疾病(1周内)，不能完全解释为静水性肺水肿，氧合指数<300 mmHg。排除标准：(1)无法获取病历或重点临床资料不完整者(主要是无法明确判断确诊7 d后存活情况的)；(2)入院时间<48 h者；(3)妊娠期及哺乳期妇女；(4)恶性肿瘤未治愈者。

1.2　临床资料收集　利用医院病历系统筛选符合标准的患者，收集患者的一般资料：年龄、性别、基础疾病、吸烟史、饮酒史、机械通气时长以及确诊为ARDS后的首次实验室检查指标，包括白细胞(white blood cell，WBC)、中性粒细胞(neutrophils，N)、淋巴细胞(lymphocytes，L)、单核细胞(monocytes，M)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio，NLR)、红细胞(red blood cells，RBC)、血红蛋白(hemoglobin，Hb)、血小板(platelets，PLT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time，APTT)、凝血酶原时间(prothrombin time，PT)、D-二聚体、纤维蛋白原(fibrinogen，FIB)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase，ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase，AST)、前白蛋白、白蛋白、尿素(Urea)、肌酐(creatinine，Cr)、降钙素原(procalcitonin，PCT)、尿酸、肌酸激酶同工酶(creatine kinase isoenzyme，CK-MB)、肌红蛋白(myoglobin，MYO)、肌钙蛋白I、白细胞介素(interleukin，IL)-2、IL-4、IL-6、IL-10、IL-6/IL-10比值、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor，TNF)、γ-干扰素、IL-17、pH、氧分压(partial pressure of oxygen，PaO_2)、二氧化碳分压(Partial pressure of carbon dioxide，$PaCO_2$)、乳酸等，其中吸烟及饮酒史的收集完全根据病历记载，与患者每日吸烟饮酒量及持续年限无关。

1.3　预后分组　考虑到ARDS的早期高死亡率以及部分危重患者放弃治疗导致数据缺失，故本文根据患者确诊ARDS 7 d后的预后情况将其分为死亡组(19例)和存活组(33例)。

1.4　统计学方法　采用SPSS 20.0软件进行统计分析，计量资料经Kolmogorov-Smirno Normality检验是否符合正态分布。符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，两组间比较采用独立样本t检验；非正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)[$M(P_{25},P_{75})$]表示，两组间比较采用非参数Mann-Whitney U检验；计数资料以例数(百分率)[例(%)]表示，使用卡方检验进行两组间的比较；组间有统计学差异的数据进行共线性诊断后行

多因素Logistic回归分析(逐步回归:向前,有条件)探讨ARDS患者预后的独立影响因素,以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 存活组与死亡组患者一般临床资料比较 基本资料中,死亡组患者的中位年龄大于存活组患者的中位年龄,差异有统计学意义($P=0.002$)。在住院时长($P=0.033$)和机械通气时长($P<0.001$)上,两组间的差异有统计学意义($P<0.05$),但是两组间的性别、合并症、烟酒史上的差异并无统计学意义($P>0.05$),具体见表1。

表1 存活组与死亡组患者基本资料比较

项目	存活组	死亡组	统计值	P
年龄[岁, $M(P_{25},P_{75})$]	64.70(59.50,68.50)	74.68(68.00,86.00)	3.139	0.002
住院时长[d, $M(P_{25},P_{75})$]	19.48(11.00,27.00)	14.79(5.00,17.00)	2.132	0.033
机械通气时长[h, $M(P_{25},P_{75})$]	288.35(173.00,335.50)	128.34(52.00,120.00)	3.924	<0.001
性别[例(%)]				
男性	26(78.8)	14(73.7)	0.177	0.674
女性	7(21.2)	5(26.3)	0.177	0.674
合并症[例(%)]				
COPD	3(9.1)	2(11.1)	0.001	0.999
高血压	17(51.5)	14(77.8)	2.358	0.125
糖尿病	6(18.2)	6(33.3)	1.486	0.223
冠心病	7(21.2)	6(33.3)	0.901	0.343
脑血管病	7(21.2)	6(33.3)	0.901	0.343
烟酒史[例(%)]				
吸烟史	13(39.4)	4(22.2)	0.869	0.351
饮酒史	10(30.3)	2(11.1)	1.437	0.231

COPD:慢性阻塞性肺疾病

2.2 存活组与死亡组患者实验室检测数据比较 实验室数据方面,两组患者之间仅D-二聚体($P=0.004$)、尿素($P=0.028$)、IL-6($P=0.002$)差异有统计学意义($P<0.05$),具体见表2。

2.2 ARDS患者预后的影响因素分析 以ARDS患者预后为因变量,以年龄、机械通气时长、住院时长、D-二聚体、尿素、IL-6为自变量,进行共线性诊断,结果显示年龄(容差:0.757,VIF:1.320)、机械通气时长(容差:0.250,VIF:3.994)、住院时长(容差:0.253,VIF:3.950)、D-二聚体(容差:0.384,VIF:2.606)、尿素(容差:0.458,VIF:2.182)、IL-6(容差:0.621,VIF:1.611)之间共线性问题可忽略。然后,将其纳入多因素Logistic回归模型分析,结果显示年龄对ARDS患者预后的影响有统计学意义($P<0.05$),见表3。

3 讨论

ARDS是一种由感染、创伤等各种肺内外因素引起的,以免疫细胞及细胞因子风暴造成肺泡上皮细胞及肺泡内皮细胞弥漫性损伤为重要环节的临床综合征[5]。其死亡率居高不下,寻找可靠且易于动态观察的标志物,对于优化患者治疗极其重要。故本研究回顾性收集了2020年8月25日—2024年4月25日入住ICU的ARDS患者数据,选取了WBC、中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、PCT、白细胞介素等常用炎症指标,结果发现死亡组患者的指标高于正常值,但与存活组间的比较差异无统计学意义。NLR巧妙地建立了炎症细胞与免疫的联系[6-7],但NLR特异性并不高,受年龄、药物、慢性疾病等多种因素的影响[8],这也可能是本文暂未发现两组患者NLR有显著统计学差异的原因。本研究考虑由多种细胞分泌的负责免疫细胞生长、成熟、反应性调节的细胞因子也许更能直接反映免疫系统的状态,因为细胞因子是通过复杂网络来调节免疫和炎症反应的重要介质。按照对炎症的调节作用可粗略分为促炎因子(IL-6、TNF、干扰素等)和抗炎因子(IL-2、IL-6、IL-10等)[9]。并且越来越多的研究表明,体液中细胞因子的水平变化为多种疾病的诊断、预后等提供了重要的参考价值[7,10]。因此本研究共收集了IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、IL-17、TNF、γ-干扰素7种细胞因子,并考虑了IL-6/IL-10比值[11],遗憾的是,本研究并未发现这些细胞因子

表 2　存活组与死亡组患者实验室数据比较）[($\bar{x}\pm s$)；$M(P_{25},P_{75})$]

项目	存活组	死亡组	统计值	P
WBC(10^9个/L)	11.95±5.03	14.49±6.54	1.572	0.122
N(10^9个/L)	10.82±4.79	13.64±6.66	1.764	0.084
L(10^9个/L)	0.57(0.31,0.75)	0.42(0.28,0.63)	1.264	0.206
M(10^9个/L)	0.50±0.32	0.41±0.16	1.465	0.149
RBC(10^{12}个/L)	3.47±1.03	3.44±0.66	0.136	0.893
Hb(g/L)	106.15(80.00,129.00)	105.84(94.00,105.00)	0.494	0.621
PLT(10^9个/L)	165.45±79.81	139.21±66.32	1.211	0.231
CRP(mg/L)	102.21(42.80,137.60)	164.07(122.91,207.74)	1.784	0.074
PT(s)	14.88(11.83,15.03)	13.87(12.20,16.10)	0.429	0.668
APTT(s)	38.43(28.50,39.30)	35.09(30.10,41.10)	0.790	0.430
FIB(g/L)	4.76±1.94	4.29±2.37	0.773	0.443
D-二聚体(mg/L)	6.42(1.72,11.75)	35.68(3.89,41.68)	2.883	0.004
PCT(ng/mL)	7.69(0.34,5.46)	7.60(0.25,8.36)	0.710	0.478
ALT(U/L)	47.18(17.00,63.00)	24.83(13.25,31.50)	1.873	0.061
AST(U/L)	74.70(27.50,63.00)	39.22(19.50,45.00)	1.667	0.096
前白蛋白(g/L)	129.67(71.84,187.84)	100.03(58.65,102.45)	1.266	0.205
白蛋白(g/L)	32.41(27.40,35.85)	32.25(29.10,36.18)	0.384	0.701
Urea(mmol/L)	12.03(6.46,11.75)	21.26(8.97,31.10)	2.204	0.028
Cr(μmol/L)	147.94(59.00,145.00)	167.06(74.75,199.50)	1.498	0.134
尿酸(μmol/L)	256.43(228.50,293.50)	372.29(162.00,537.00)	0.212	0.832
CK-MB(ng/mL)	3.70(0.96,5.82)	6.16(1.10,5.39)	0.758	0.449
MYO(μg/L)	240.23(71.91,203.64)	428.87(106.23,849.80)	1.497	0.134
肌钙蛋白 I(ng/L)	0.30(0.04,0.20)	2.24(0.06,0.81)	1.643	0.100
pH	7.37±0.09	7.38±0.13	0.029	0.977
PaO_2(mmHg)	96.78(64.50,120.00)	83.37(66.00,98.00)	0.945	0.345
$PaCO_2$(mmHg)	42.69±13.65	40.75±14.79	0.476	0.636
乳酸(mmol/L)	2.72(0.80,3.30)	2.61(1.40,3.00)	1.614	0.107
IL-2(pg/mL)	3.99(2.15,3.39)	2.72(1.73,3.77)	0.108	0.914
IL-4(pg/mL)	5.50(3.26,5.22)	4.45(4.00,5.06)	0.216	0.829
IL-6(pg/mL)	51.91(23.32,76.09)	227.04(52.88,263.88)	3.027	0.002
IL-10(pg/mL)	11.03(5.82,14.95)	16.88(7.02,29.86)	1.694	0.090
γ-干扰素(pg/mL)	4.64(2.09,4.82)	3.04(2.16,3.35)	0.252	0.801
TNF(pg/mL)	6.04(2.64,4.37)	4.84(3.08,5.70)	0.973	0.330
IL-17(pg/mL)	5.26(1.94,4.02)	49.41(1.51,3.70)	0.337	0.736
NLR	28.72(10.99,35.19)	48.91(12.81,87.23)	1.739	0.082
IL-6/IL-10 比值	5.31(2.92,7.00)	22.97(3.30,22.77)	1.622	0.105

WBC：白细胞；N：中性粒细胞；L：淋巴细胞；M：单核细胞；RBC：红细胞；Hb：血红蛋白；PLT：血小板；PCT：降钙素原；NLR：中性粒细胞与淋巴细胞比值；PT：凝血酶原时间；APTT：活化部分凝血活酶时间；FIB：纤维蛋白原；ALT：丙氨酸氨基转移酶；AST：天冬氨酸氨基转移酶；Urea：尿素；Cr：肌酐；CK-MB：肌酸激酶同工酶；MYO：肌红蛋白；PaO_2：氧分压；$PaCO_2$：二氧化碳分压；IL-2：白细胞介素-2；IL-4：白细胞介素-4；IL-6：白细胞介素-6；IL-10：白细胞介素-10；TNF：肿瘤坏死因子；IL-17：白细胞介素-17

表 3　ARDS 患者预后影响因素的 Logistic 回归分析

变量	多因素回归分析				
	β	SE	$Wald\ \chi^2$	P	$OR(95\%CI)$
D-二聚体(mg/L)	0.553	0.282	3.845	0.050	1.738(1.000～3.020)
年龄(岁)	0.306	0.140	4.818	0.028	1.358(1.033～1.786)

与 ARDS 短期预后的联系。

通过统计学分析，本研究发现年龄与 ARDS 短期预后相关。这可能是由于 ARDS 患者凝血系统被过度激活[12]；而 D-二聚体可能会影响 ARDS 预后，但其 P 处于临界，可能与样本量较小有关。但包括单因素分析有显著差异的 IL-6 在内的细胞因子与既往研究相悖[11]。这可用 ARDS 患者的异质性解释。首先，疾病本身异质性大。ARDS 疾病自 1967 年发现以来，定义一直在不断修订以适应临床

诊断:不难发现,著名的2012年柏林定义以及2023年全球新定义,都逐渐聚焦于患者的临床症状。将临床表现作为定义的核心,诊断ARDS变得更简单快捷,从而为治疗博得先机,但随之而来的负面作用是,疾病的病因组成、病理表现、病情进展、治疗效果等本质差异更复杂,异质性更大[13]。所以准确来说,ARDS从来不是单一的某种疾病,而是一系列亟须进一步探索、识别和分类的临床综合征。虽然ARDS精准治疗这一概念的提出促进了ARDS亚型分型的研究,但是ARDS的个体化治疗还在襁褓阶段,似乎并未切实应用到临床[14]。其次,患者本身也有个体化差异,比如即使是病情相差不大的患者对同一药物的疗效也不尽相同,又如每个人对疫苗接种的反应不一,由此大胆推测免疫系统也存在个体差异,导致研究结果相悖。另外,IL-6本身既是抗炎因子,也是促炎因子[9],本研究纳入的样本量较小,所有数据均为回顾性收集,存在少量数据缺失,这可能对结果存在一定影响。

综上所述,本研究认为ARDS的短期预后可能与年龄、D-二聚体等有关,但仍需进一步多中心大样本量的前瞻性研究。本研究存在一些局限性:首先,本研究为单中心回顾性研究,样本量较小,氧合指数、呼吸机详细参数等数据缺失,对患者详细病情判断造成困难,可能存在一定偏倚;其次,本研究未能动态观察细胞因子和凝血指标的变化。因此,今后有必要进行大样本量、多中心前瞻性研究并分析ARDS亚组患者细胞因子的动态变化。

参考文献

[1] Bos L D J, Ware L B. Acute respiratory distress syndrome: Causes, pathophysiology, and phenotypes[J]. Lancet, 2022, 400(10358): 1145-1156.

[2] Bellani G, Laffey J G, Pham T, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries[J]. JAMA, 2016, 315(8): 788-800.

[3] Ding N, Nath T, Damarla M, et al. Early predictive values of clinical assessments for ARDS mortality: A machine-learning approach[J]. Sci Rep, 2024, 14: 17853.

[4] Matthay M A, Ware L B, Zimmerman GA. The acute respiratory distress syndrome[J]. J Clin Invest, 2012, 122(8): 2731-2740.

[5] Yu Q, Zhou X, Kapini R, et al. Cytokine storm in COVID-19: Insight into pathological mechanisms and therapeutic benefits of Chinese herbal medicines[J]. Medicines (Basel), 2024, 11(7): 14.

[6] Mou S, Zhang W, Deng Y, et al. Comparison of CRP, procalcitonin, neutrophil counts, eosinophil counts, sTREM-1, and OPN between pneumonic and nonpneumonic exacerbations in COPD patients[J]. Can Respir J, 2022, 2022: 7609083.

[7] Abdelhady S A, Rageh F, Ahmed S S, et al. Neutrophil to lymphocytic ratio and other inflammatory markers as adverse outcome predictor in hospitalized COVID-19 patients[J]. Egypt J Immunol, 2022, 29(2): 57-67.

[8] Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives[J]. Bratisl Lek Listy, 2021, 122(7): 474-488.

[9] Liu C, Chu D, Kalantar-Zadeh K, et al. Cytokines: From clinical significance to quantification[J]. Adv Sci (Weinh), 2021, 8(15): e2004433.

[10] Khalid A, Aqeel R F, Nawaz A, et al. 'Immune-inflammatory markers & clinical characteristics for outcomes in hospitalized SARS-CoV-2 infected patients of Pakistan: A retrospective analysis'[J]. Hematology, 2023, 28(1): 2199629.

[11] 孟青山, 谭营帅, 王柳, 等. 白介素6/白介素10比值联合乳酸对急性呼吸窘迫综合征患者预后的预测价值[J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2024, 32(1): 71-75.
Meng Q S, Tan Y S, Wang L, et al. Predictive value of interleukin-6/interleukin-10 ratio combined with lactic acid for the prognosis of patients with acute respiratory distress syndrome [J]. Pract J Cardiac Cereb Pneum Vasc Dis, 2024, 32(1): 71-75.

[12] Jacobi J. The pathophysiology of sepsis-2021 update: Part 1, immunology and coagulopathy leading to endothelial injury[J]. Am J Health Syst Pharm, 2022, 79(5): 329-337.

[13] 冯云爱, 李海潮. 急性呼吸窘迫综合征的定义演变、争议及本质探讨[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2024, 47(1): 87-90.
Feng Y A, Li H C. Evolution, controversies, and exploration of the nature of the definition of acute respiratory distress syndrome [J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2024,47(1): 87-90.

[14] Levine A R, Calfee C S. Subphenotypes of acute respiratory distress syndrome: Advancing towards precision medicine[J]. Tuberc Respir Dis, 2024, 87(1): 1-11.

(2024-07-12收稿)
编辑 袁 靓