

血管生成素 1/血管生成素 2 比值与急性肺损伤患者预后的关系研究

赵荣彩, 郎梅自, 李培

【摘要】 目的 探究血管生成素 1/血管生成素 2 比值 (Ang-1/Ang-2) 与急性肺损伤 (ALI) 患者预后的关系。方法 选取 2015 年 6 月—2017 年 1 月栾城人民医院 ICU 收治的 ALI 患者 44 例, 根据患者预后分为死亡组 18 例和存活组 26 例, 另选取同期在本院体检健康者 30 例作为对照组。比较 3 组受试者血清血管生成素 1 (Ang-1)、血管生成素 2 (Ang-2)、血管内皮生长因子 (VEGF) 水平及 Ang-1/Ang-2, 比较死亡组与存活组患者急性生理学及慢性健康状况评价系统 II (APACHE II) 评分; Ang-1/Ang-2 与 ALI 患者血清 VEGF 水平和 APACHE II 评分的相关性分析采用 Pearson 相关性分析。结果 存活组和死亡组患者血清 Ang-1、Ang-2、VEGF 水平高于对照组, Ang-1/Ang-2 低于对照组 ($P < 0.05$); 死亡组患者血清 Ang-1、Ang-2、VEGF 水平高于存活组, Ang-1/Ang-2 低于存活组 ($P < 0.05$)。死亡组患者 APACHE II 评分高于存活组 ($P < 0.05$)。Pearson 相关性分析结果显示, Ang-1/Ang-2 与 ALI 患者血清 VEGF 水平及 APACHE II 评分呈负相关 (r 值分别为 -6.832 、 -7.125 , $P < 0.001$)。结论 Ang-1/Ang-2 与 ALI 患者血管内皮细胞功能及预后有关。

【关键词】 急性肺损伤; 血管生成素 1; 血管生成素 2; 预后

【中图分类号】 R 563 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2017.07.010

赵荣彩, 郎梅自, 李培. 血管生成素 1/血管生成素 2 比值与急性肺损伤患者预后的关系研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25 (7): 41-43, 56. [www.syxnf.net]

ZHAO R C, LANG M Z, LI P. Correlation between angiogenin -1/angiogenin -2 ratio and prognosis in patients with acute lung injury [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2017, 25 (7): 41-43, 56.

Correlation between Angiogenin -1/angiogenin -2 Ratio and Prognosis in Patients with Acute Lung Injury ZHAO Rong -cai, LANG Mei -zi, LI Pei

The People's Hospital of Luancheng, Shijiazhuang 051430, China

【Abstract】 **Objective** To explore the correlation between angiogenin -1/angiogenin -2 ratio and prognosis in patients with acute lung injury. **Methods** From June 2015 to January 2017, a total of 44 patients with acute lung injury were selected in ICU, the People's Hospital of Luancheng, and they were divided into death group ($n = 18$) and survival group ($n = 26$) according to the prognosis, meanwhile a total of 30 healthy people admitted to this hospital for physical examination were selected as control group. Serum levels of angiogenin -1, angiogenin -2 and VEGF, and angiogenin -1/angiogenin -2 ratio were compared among the three groups, APACHE II score was compared between death group and survival group; correlations of angiogenin -1/angiogenin -2 ratio with serum VEGF level and APACHE II score were analyzed by Pearson correlation analysis. **Results** Serum levels of angiogenin -1, angiogenin -2 and VEGF of death group and survival group were statistically significantly higher than those of control group, while angiogenin -1/angiogenin -2 ratio of death group and survival group was statistically significantly lower than that of control group, respectively ($P < 0.05$); serum levels of angiogenin -1, angiogenin -2 and VEGF of death group were statistically significantly higher than those of survival group, while angiogenin -1/angiogenin -2 ratio of death group was statistically significantly lower than that of survival group ($P < 0.05$). APACHE II score of death group was statistically significantly higher than that of survival group ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis results showed that, angiogenin -1/angiogenin -2 ratio was negatively correlated with serum VEGF level ($r = -6.832$) and APACHE II score ($r = -7.125$) in patients with acute lung injury, respectively ($P < 0.001$). **Conclusion** Angiogenin -1/angiogenin -2 ratio is significantly correlated with the vascular endothelial cell function and prognosis of patients with acute lung injury.

【Key words】 Acute lung injury; Angiopoietin -1; Angiopoietin -2; Prognosis

肺脏是机体在遭受严重创伤、感染及休克状态下最易损伤的靶器官之一^[1]，常见的损伤类型是急性肺损伤（acute lung injury, ALI）。ALI是指由一系列炎性细胞及效应细胞共同作用所致的级联放大瀑布样炎性继发性损伤和继发性弥漫性肺实质损伤^[2]。目前，国内外多数学者认为，ALI的主要发病机制是肺内过度、失控的炎性反应，主要病理学改变为肺泡-毛细血管膜急性弥漫性损伤^[3]。临床研究表明，ALI患者若得不到及时有效治疗，随着病情进展可引起呼吸窘迫综合征，甚至导致多器官功能障碍综合征，病死率较高^[4]。因此，早期诊断及有效治疗ALI具有重要的临床意义。血管生成素1（Ang-1）对ALI大鼠的肺功能具有保护作用；血管生成素2（Ang-2）可通过增加血管渗漏而导致ALI病情加重。本研究旨在探讨血管生成素1/血管生成素2比值（Ang-1/Ang-2）与ALI患者预后的关系，为临床防治ALI提供参考依据，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 诊断、纳入及排除标准 ALI诊断标准^[5]：急性起病；氧合指数 < 300 mm Hg（1 mm Hg = 0.133 kPa）；存在明显肺水肿症状及体征；胸片显示双肺浸润；无左心房压力升高证据。纳入标准：（1）年龄 ≥ 18 岁；（2）初次就诊。排除标准：（1）病历资料缺失者；（2）治疗期间转院者；（3）合并精神疾病及严重肝、肾功能不全者。

1.2 一般资料 选取2015年6月—2017年1月栾城人民医院ICU收治的ALI患者44例，根据预后分为死亡组18例和存活组26例。死亡组中男10例，女8例；年龄20~61岁，平均年龄（42.5 ± 10.4）岁。存活组中男15例，女11例；年龄22~63岁，平均年龄（43.1 ± 10.6）岁。另选取同期在本院体检健康者30例作为对照组，其中男18例，女12例；年龄23~64岁，平均年龄（43.2 ± 10.7）岁。3组受试者性别（ $\chi^2 = 0.094$ ）、年龄（ $F = 0.030$ ）比较，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ），具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会审核批准，所有受试者知情同意并签署知情同意书。

1.3 研究方法^[6] 健康体检者于体检当天、ALI患者于入住ICU后抽取清晨空腹静脉血5 ml，3 000 r/min离心30 min，分离血清并置于-20℃冰箱中保存待测。采用酶联免疫吸附试验检测血清Ang-1、Ang-2、血管内皮生长因子（VEGF）水平，并计算Ang-1/Ang-2。Ang-1、Ang-2试剂盒购自上海彩佑实业有限公司，VEGF试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司，具体操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。由主治医师采用急性生理学与慢性健康状况评价系统II（APACHE II）评估ALI患者健康状况，该量表包括急性生理学、年龄及慢性健康3部分内容，APACHE II评分越高表明患者健康状况越差。

1.4 观察指标 比较3组受试者血清Ang-1、Ang-2、VEGF水平及Ang-1/Ang-2，比较死亡组与存活组患者APACHE II评分。

1.5 统计学方法 应用SPSS 20.0统计软件进行数据处理，计量资料以（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，多组间比较采用单因素方差分析，两组间比较采用两独立样本t检验；计数资料分析采用 χ^2 检验；Ang-1/Ang-2与ALI患者血清VEGF水平及APACHE II评分的相关性分析采用Pearson相关性分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组受试者血清Ang-1、Ang-2、VEGF水平及Ang-1/Ang-2比较 3组受试者血清Ang-1、Ang-2、VEGF水平及Ang-1/Ang-2比较，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；其中存活组和死亡组患者血清Ang-1、Ang-2、VEGF水平高于对照组，Ang-1/Ang-2低于对照组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；死亡组患者血清Ang-1、Ang-2、VEGF水平高于存活组，Ang-1/Ang-2低于存活组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ，见表1）。

表1 3组受试者血清Ang-1、Ang-2、VEGF水平及Ang-1/Ang-2比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

Table 1 Comparison of serum levels of Ang-1, Ang-2 and VEGF, and Ang-1/Ang-2 among the three groups

组别	例数	Ang-1 (μg/L)	Ang-2 (μg/L)	VEGF (ng/L)	Ang-1/Ang-2
对照组	30	3.3 ± 1.1	1.7 ± 0.6	27.2 ± 6.5	1.9 ± 0.4
存活组	26	9.5 ± 4.3 ^a	8.2 ± 3.8 ^a	95.3 ± 14.2 ^a	1.2 ± 0.2 ^a
死亡组	18	17.4 ± 4.5 ^{ab}	22.3 ± 5.4 ^{ab}	144.2 ± 15.0 ^{ab}	0.8 ± 0.1 ^{ab}
F值		13.583	22.042	18.436	11.715
P值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注：Ang-1 = 血管生成素1，Ang-2 = 血管生成素2，VEGF = 血管内皮生长因子，Ang-1/Ang-2 = 血管生成素1/血管生成素2比值；与对照组比较，^a $P < 0.05$ ；与存活组比较，^b $P < 0.05$

2.2 存活组和死亡组患者APACHE II评分比较 死亡组患者APACHE II评分为（22.8 ± 3.9）分，高于存活组的（12.8 ± 4.0）分，差异有统计学意义（ $t = 8.236$ ， $P < 0.05$ ）。

2.3 相关性分析 Pearson相关性分析结果显示，Ang-1/Ang-2与ALI患者血清VEGF水平及APACHE II评分呈负相关（r值分别为-6.832、-7.125， $P < 0.001$ ）。

3 讨论

ALI是由多种直接或间接致伤因素引起肺泡上皮细胞与毛细血管内皮细胞损伤导致的弥漫性肺间质及肺泡水肿，最终引起急性低氧性呼吸功能不全^[7-8]。ALI的主要生理病理学特征包括肺容积减少、肺顺应性降低及通气/血流比例失调等，其主要临床表现为进行性低氧

血症和呼吸窘迫^[9-10]。临床研究表明,ALI 发病急,病情进展快,大部分患者确诊时病情已十分严重,临床治疗难度较大,病死率较高^[11-12]。因此,早期诊断 ALI 具有重要的临床意义。Ang-1 具有抗炎、抗凋亡、抗血管渗漏及维持血管稳定等作用,其在 ALI 治疗中存在巨大潜力^[13];而 Ang-2 属于 Ang-1 的天然拮抗剂,其主要作用是破坏血管完整性及影响血管内皮细胞间的连接。有研究结果显示,Ang-2 水平与 ALI 患者病情严重程度及病死率密切相关^[14]。

本研究结果显示,存活组和死亡组患者血清 Ang-1、Ang-2 水平高于对照组,Ang-1/Ang-2 低于对照组;死亡组患者血清 Ang-1、Ang-2 水平高于存活组,Ang-1/Ang-2 低于存活组,提示血清 Ang-1、Ang-2 水平在 ALI 发生发展过程中发挥着至关重要的作用,且检测血清 Ang-1、Ang-2 水平有利于评估 ALI 患者病情及预后,与既往研究结果相一致^[15-16]。临床研究表明,VEGF 可参与 ALI 患者血管内皮细胞功能障碍的发生发展,同时在一定程度上增加了血管通透性^[17-18]。本研究结果显示,存活组和死亡组患者血清 VEGF 水平高于对照组,死亡组患者血清 VEGF 水平高于存活组,提示血清 VEGF 水平与 ALI 患者预后有关,与既往研究结果相一致^[19-20],分析其原因可能与 Ang-2 与血管内皮细胞的促血管生成素受体结合可降低血管稳定性、增加血管渗漏、增强 VEGF 及细胞因子反应有关。APACHE II 是目前临床公认的急危重症评价系统,主要根据患者年龄、既往健康状况及各项生理指标评估患者病情严重程度,APACHE II 评分越高表明患者健康状况越差、病死率越高。本研究结果显示,死亡组患者 APACHE II 评分高于存活组;Pearson 相关性分析结果显示,Ang-1/Ang-2 与 ALI 患者血清 VEGF 水平及 APACHE II 评分呈负相关,提示 Ang-1/Ang-2 与 ALI 患者血管内皮细胞功能及预后有关,可作为预测 ALI 患者预后的临床指标之一。

综上所述,Ang-1/Ang-2 与 ALI 患者血管内皮细胞功能及预后有关,检测 Ang-1/Ang-2 可预测 ALI 患者预后,并为临床治疗 ALI 提供新靶点。但本研究样本量较小,所得结果结论仍需扩大样本量进一步研究证实。

【编后语】

本研究结果显示,Ang-1/Ang-2 与 ALI 患者血管内皮细胞功能及预后有关,这为临床治疗 ALI 提供了新靶点,但本研究样本量较小、观察指标较少,不能排除其他因素对 Ang-1/Ang-2 的影响,后续研究还需扩大样本量并进行多因素分析等以进一步证实 Ang-1/Ang-2 与 ALI 患者预后的关系。

作者贡献:赵荣彩进行试验设计与实施、资料收集

整理、撰写论文、成文并对文章负责;郎梅自进行试验实施、评估、资料收集;李培进行质量控制及审核。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] LIU J X, ZHANG Y, HU Q P, et al. Anti-inflammatory effects of rosmarinic acid-4-O-β-D-glucoside in reducing acute lung injury? in mice infected with influenza virus [J]. *Antiviral Res*, 2017, 144: 34-43. DOI: 10.1016/j.antiviral.2017.04.010.
- [2] 张亮,李晓平,王旭晖,等.急性肺损伤时支气管肺灌洗液中血管内皮生长因子变化的临床意义[J].*中华创伤杂志*,2015,31(7):655-659. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-8050.2015.07.019.
- [3] 龚艳杰,魏明,涂玲,等.输血相关急性肺损伤对大鼠血浆和肺组织血管生成素-2 表达的影响[J].*实用检验医师杂志*,2016,8(3):175-180. DOI:10.3969/j.issn.1674-7151.2016.03.015.
- [4] 王莹.血管生成素-1 对脂多糖所致肺损伤和炎症反应的影响[J].*中国当代医药*,2016,23(25):19-21,31.
- [5] 曹惠鹏,裴凌,于冬梅,等.盐酸戊乙奎醚对大鼠内源性急性肺损伤时血管生成素-1 和酪氨酸激酶受体-2 水平的影响[J].*中华麻醉学杂志*,2013,33(9):1138-1141. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1416.2013.09.030.
- [6] 李丽玮,李志强.输血相关急性肺损伤 SD 大鼠血管生成素 2 和白介素 10 的变化[J].*中国输血杂志*,2013,26(5):439-442.
- [7] ZHU G, XIN X, LIU Y, et al. Geraniin attenuates LPS-induced acute lung injury via inhibiting NF-κB and activating Nrf2 signaling pathways [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(14):22835-22841. DOI: 10.18632/oncotarget.15227.
- [8] 王玲,封志纯,吕回,等.血管内皮生长因子在新生大鼠高氧肺损伤模型中的表达及意义[J].*中国新生儿科杂志*,2013,28(6):403-406. DOI:10.3969/j.issn.1673-6710.2013.06.011.
- [9] 陈平雄,齐芸.血管内皮生长因子和血管生成素在新生鼠高氧肺损伤中的表达及其对肺发育的影响[J].*中华损伤与修复杂志(电子版)*,2014,9(1):37-41. DOI:10.3877/cma.j.issn.1673-9450.2014.01.009.
- [10] 黄丛富,郝雪琴,邓雯,等.咪达普利对氯化铵所致急性肺损伤大鼠血气、MDA 及 Ang II、CD54 蛋白表达的影响[J].*中国病理生理杂志*,2016,32(2):278-283. DOI:10.3969/j.issn.1000-4718.2016.02.015.
- [11] 何岱昆,邵义如,申捷,等.腺病毒重组血管生成素-1 对大鼠光气急性肺损伤基质金属蛋白酶的影响[J].*中华劳动卫生职业病杂志*,2014,32(9):653-659. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-9391.2014.09.003.
- [12] 钱知勉,张丽丹,冯国营,等.大鼠血管生成素-2 在脓毒症型急性肺损伤中的变化[J].*大连医科大学学报*,2012,34(2):150-152.
- [13] 麦振华,姚华国,张媛莉,等.血管生成素-1 对脓毒症小鼠肺血管通透性的影响[J].*中国急救医学*,2013,33(5):399-403,后插 1. DOI:10.3969/j.issn.1002-1949.2013.05.004.

(下转第 56 页)