

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.18.019

血清 VEGF 和 Fn 对 VAP 患者预后不良的预测价值*

齐连振¹, 郭会莉², 林庆华¹, 柴瑞丽^{1△}

1. 邢台医学高等专科学校第二附属医院重症医学科, 河北邢台 054000;

2. 河北省邢台市人民医院重症医学科, 河北邢台 054001

摘要:目的 探讨血清血管内皮生长因子(VEGF)和黏连蛋白(Fn)在不同时间对呼吸机相关肺炎(VAP)患者预后不良的预测价值。**方法** 回顾性分析 2020 年 1 月至 2023 年 12 月在那台医学高等专科学校第二附属医院就诊的 242 例 VAP 患者的病历资料。记录患者入院第 1、3、5 天血清 VEGF、Fn 水平,根据急性生理学和慢性健康状况(APACHE)Ⅱ评分将所有患者分成低危组(<10 分)、中危组(10~20 分)和高危组(>20 分)。在患者出院 28 d 后进行随访,根据生存情况分为存活组与死亡组。采用 Pearson 相关分析 VAP 患者入院第 3、5 天血清 VEGF、Fn 水平与 APACHE Ⅱ评分的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析 VAP 患预后不良的危险因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 VEGF、Fn 对 VAP 患者死亡的预测价值。**结果** 低、中、高危组的患者分别有 84、101、57 例。中、高危组不同时间 VEGF 水平比较结果显示,入院第 1 天<入院第 3 天<入院第 5 天($P<0.05$)。多变量方差分析结果显示,入院第 3、5 天高危组 VEGF 水平高于中危组 and 低危组($F=36.075, 43.523, P<0.05$)。低、中危组不同时间 Fn 水平比较结果显示,入院第 1 天<入院第 3 天<入院第 5 天($P<0.05$)。入院第 3、5 天高危组 Fn 水平低于中危组 and 低危组($F=19.907, 60.326, P<0.05$)。入院第 3、5 天血清 VEGF 水平分别与 APACHE Ⅱ评分呈正相关($r=0.433, 0.519, P<0.001$),入院第 3、5 天血清 Fn 水平分别与 APACHE Ⅱ评分呈负相关($r=-0.384, -0.602, P<0.001$)。存活组和死亡组分别有 171、71 例患者。死亡组和存活组 APACHE Ⅱ评分、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。死亡组不同时间 VEGF 水平比较结果显示,入院第 1 天<入院第 3 天($P<0.05$)。多变量方差分析结果显示,入院第 3、5 天死亡组 VEGF 水平高于存活组($F=11.034, 10.245, P<0.05$)。存活组和死亡组不同时间 Fn 水平比较结果显示,入院第 1 天<入院第 3 天($P<0.05$)。入院第 3、5 天死亡组 Fn 水平低于存活组($F=6.504, 7.933, P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,APACHE Ⅱ评分升高、入院第 3、5 天血清 VEG 水平升高,入院第 3、5 天 Fn 水平降低是 VAP 患者死亡的危险因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,入院第 3、5 天血清 VEGF 及 Fn 联合预测 VAP 患者死亡的曲线下面积为 0.879。**结论** 血清 VEGF、Fn 水平与 VAP 患者病情严重程度有关,并可预测 VAP 患者死亡,二者在进行临床实践前,还需做更多试验证明其在 VAP 中的作用。

关键词: 血管内皮生长因子; 黏连蛋白; 呼吸机相关肺炎; 病情严重程度; 预后

中图法分类号:R825.6;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)18-2711-07

Predictive value of serum VEGF and Fn for poor prognosis in patients with VAP*

QI Lianzhen¹, GUO Huili², LIN Qinghua¹, CHAI Ruili^{1△}

1. Department of Critical Care Medicine, the Second Affiliated Hospital of Xingtai Medical

College, Xingtai, Hebei 054000, China; 2. Department of Critical Care Medicine,

Xingtai People's Hospital, Xingtai, Hebei 054001, China

Abstract: **Objective** To investigate the predictive value of serum vascular endothelial growth factor (VEGF) and adhesion protein (Fn) in the poor prognosis of patients with ventilator-associated pneumonia (VAP) at different times. **Methods** The medical records of 242 VAP patients in the Second Affiliated Hospital of Xingtai Medical College from January 2020 to December 2023 were retrospectively analyzed. Serum VEGF and Fn levels were recorded on the 1st, 3rd and 5th day of admission, and all patients were divided into low risk group (<10 points), medium risk group (10—20 points) and high risk group (>20 points) according to acute physiology and chronic health status (APACHE) Ⅱ scores. The patients were followed up 28 days after discharge and were divided into survival group and death group according to their survival status. Pearson

* 基金项目:河北省邢台市重点研发计划项目(2022ZC183)。

作者简介:齐连振,男,主治医师,主要从事重症医学方向的研究。△ 通信作者, E-mail: chairuili@163.com。

correlation was used to analyze the correlation between serum VEGF and Fn levels and APACHE II scores on the 3rd and 5th day of admission in VAP patients. Multivariate Logistic regression was used to analyze the risk factors of poor prognosis in VAP patients. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive value of serum VEGF and Fn in death of VAP patients. **Results** There were 84,101 and 57 patients in low risk group, medium risk group and high risk groups respectively. The comparison of VEGF levels at different times between middle and high risk groups showed that the 1st day of admission was < the 3rd day of admission < the 5th day of admission ($P<0.05$). The results of multivariate analysis of variance showed that the levels of VEGF in high risk group were higher than those in medium risk group and low risk group on the 3rd and 5th day after admission ($F=36.075, 43.523, P<0.05$). The comparison of Fn levels at different times between low and medium risk groups showed that the 1st day of admission was < the 3rd day of admission < the 5th day of admission ($P<0.05$). On the 3rd and 5th day of admission, Fn levels in high risk group were lower than those in medium risk group and low risk group ($F=19.907, 60.326, P<0.05$). Serum VEGF level was positively correlated with APACHE II score on the 3rd and 5th day of admission ($r=0.433, 0.519, P<0.001$), and serum Fn level was negatively correlated with APACHE II score on the 3rd and 5th day of admission ($r=-0.384, -0.602, P<0.001$). There were 171 patients in the survival group and 71 patients in the death group. There were statistically significant differences in APACHE II score, low density lipoprotein and high density lipoprotein levels between death group and survival group ($P<0.05$). The results of the comparison of VEGF levels at different times in the death group showed that the 1st day of admission was < the 3rd day of admission ($P<0.05$). The results of multivariate analysis of variance showed that VEGF levels in the death group were higher than those in the survival group on the 3rd and 5th day after admission ($F=11.034, 10.245, P<0.05$). The comparison of Fn levels at different times between the survival group and the death group showed that the 1st day of admission was < the 3rd day of admission ($P<0.05$). Fn levels in the death group were lower than those in the survival group on the 3rd and 5th day after admission ($F=6.504, 7.933, P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that increased APACHE II score, increased serum VEG level on the 3rd and 5th day of admission, and decreased Fn level on the 3rd and 5th day of admission were risk factors for death in VAP patients ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve of the the 3rd, 5th days serum VEGF and Fn combined prediction of VAP patients was 0.879. **Conclusion** Serum VEGF and Fn levels are related to the severity of VAP patients and can predict the death of VAP patients. More tests need to be done to prove their role in VAP before clinical practice.

Key words: vascular endothelial growth factor; adhesin; ventilator-associated pneumonia; severity of the illness; prognosis

呼吸机相关肺炎(VAP)是指在机械通气 48 h 后发生的肺部感染,临床表现为发热、体温异常、胸部影像学改变及气道压力变化等,不仅会延长患者的机械通气时间和住院时间,而且还显著增加患者的死亡风险,是重症医学领域的严重问题^[1-2]。目前 VAP 的诊断通常需要结合临床、实验室和影像学资料。治疗 VAP 的常用药物为抗菌药物,但因抗菌药物耐药性和疾病复杂性等因素,其预后较差,可能增加住院时间和医疗费用,导致预后不良,因此预测 VAP 患者的预后不良显得尤为重要^[3-4]。急性生理学和慢性健康状况(APACHE) II 评分、感染相关器官衰竭(SOFA)评分等是评估 VAP 患者病情和预后的重要指标。SOFA 评分可通过器官系统变化评估患者病情进展,但其只考虑器官功能衰竭造成的预后不良,易造成漏诊、误诊^[5-6]。血清指标因检测快捷、方便等优势成为临床筛选疾病预后的重要方式,血管内皮生长因子

(VEGF)是血管新生的主要调节因子,可刺激内皮细胞的增殖、迁移和分化,并增强血管通透性,从而允许营养物质和其他分子通过血管壁进入周围组织,在炎症反应、组织修复和纤维化等方面具有重要的生理功能^[7]。黏连蛋白(Fn)作为细胞外基质蛋白,与细胞黏附、组织修复和炎症反应有关,在 VAP 中异常表达,可能与 VAP 的发生、发展相关^[8-9]。本文探讨了血清 VEGF、Fn 在不同严重程度 VAP 患者中的水平差异及其对预后不良的预测价值,为临床诊疗提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2020 年 1 月至 2023 年 12 月在邢台医学高等专科学校第二附属医院就诊的 242 例 VAP 患者的病历资料。其中,男 173 例,女 69 例;年龄为 63~77 岁,平均(70.39±3.63)岁。纳入标准:(1)符合《呼吸机相关性肺炎诊断、预防和治疗

指南(2013)》^[10]中 VAP 的诊断标准;(2)年龄>60 岁;(3)临床资料齐全;(4)首次进行机械通气;(4)配合治疗,病情稳定;(5)近期末服用影响血清 VEGF 和 Fn 水平的药物。排除标准:(1)合并肺结核等其他肺部疾病;(2)合并肺癌、胃癌等恶性肿瘤;(3)有认知功能障碍或精神疾病;(4)机械通气前就发生感染;(5)机械通气持续时间>35 d;(6)机械通气气管插管 48~72 h 后死亡。

1.2 方法 收集患者的临床资料,包括年龄、性别、体质量指数、民族、原发疾病、慢性疾病史(高血压、冠心病、心房颤动)、吸烟史、饮酒史、机械通气持续时间、抗菌药物种类及关键的血液生物化学指标水平(低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、总胆固醇、甘油三酯和同型半胱氨酸)。取患者入院第 1、3、5 天清晨空腹前臂静脉血 5 mL,室温下凝固 30 min,3 500 r/min 离心 10 min,取上层血清,置于一80 ℃环境中保存备用。采用美国伯腾仪器有限公司生产的 Synergy H1 型酶标仪(波长为 450 nm)检测血清 VEGF、Fn 水平,共测 3 次,取平均值,试剂盒为人 VEGF 酶联免疫吸附试验试剂盒和人 Fn 酶联免疫吸附试验试剂盒。

APACHE II 评分^[9]包括生理、年龄、慢性健康状况等维度,评分范围为 0~71 分,得分越高表示患者病情越严重。根据 APACHE II 评分将所有患者分成低危组(<10 分)、中危组(10~20 分)和高危组(>20 分)。在患者出院 28 d 后进行随访,根据生存情况分为存活组与死亡组。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计分析软件

据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,两组内比较采用配对 t 检验。重复测量资料采用重复测量方差分析,若不存在交互效应则采用主效应检验来评价处理因素的效应,若存在交互效应,则进一步做单独效应分析,采用单因素方差分析组内效应,事后比较采用 LSD- t 检验,不同时间点两组间比较采用多变量方差分析。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关分析 VAP 患者入院第 3、5 天血清 VEGF、Fn 水平与 APACHE II 评分的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析 VAP 患者预后不良的危险因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 VEGF、Fn 对 VAP 患者死亡的预测价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 低、中、高危组不同时间血清 VEGF 水平比较 低、中、高危组的患者分别有 84、101、57 例。低、中、高危组不同时间血清 VEGF 水平比较存在组间、时间、交互效应($P_{\text{组间}}<0.001$ 、 $P_{\text{时间}}<0.001$ 、 $P_{\text{交互}}<0.001$)。中、高危组不同时间 VEGF 水平比较结果显示,入院第 1 天<入院第 3 天<入院第 5 天($P<0.05$)。多变量方差分析结果显示,入院第 3、5 天高危组 VEGF 水平高于中危组和低危组($F=36.075$ 、 43.523 , $P<0.05$)。低、中危组不同时间 Fn 水平比较结果显示,入院第 1 天<入院第 3 天<入院第 5 天($P<0.05$)。入院第 3、5 天高危组 Fn 水平低于中危组和低危组($F=19.907$ 、 60.326 , $P<0.05$)。见表 1。

表 1 低、中、高危组不同时间血清 VEGF、Fn 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	VEGF(pg/mL)			Fn(mg/L)		
		入院第 1 天	入院第 3 天	入院第 5 天	入院第 1 天	入院第 3 天	入院第 5 天
低危组	84	124.29±35.45	130.58±24.59 ^③	131.59±30.62 ^③	165.20±34.17	192.34±37.15 ^{①③}	222.19±40.58 ^{①②③}
中危组	101	129.12±33.53	151.24±28.68 ^{①③}	154.19±35.06 ^{①②③}	161.79±28.19	172.49±40.57 ^{①③}	181.12±33.59 ^{①②③}
高危组	57	127.02±31.29	175.12±40.55 ^①	182.35±26.79 ^{①②}	159.52±28.58	151.46±34.18	153.15±40.38
<i>F</i> _{组间} / <i>P</i> _{组间}			167.009/<0.001			152.647/<0.001	
<i>F</i> _{时间} / <i>P</i> _{时间}			215.440/<0.001			201.439/<0.001	
<i>F</i> _{交互} / <i>P</i> _{交互}			89.438/<0.001			95.704/<0.001	

注:与同组入院第 1 天比较,^① $P<0.05$;与同组入院第 3 天比较,^② $P<0.05$;与高危组比较,^③ $P<0.05$ 。

2.2 不同时间 VAP 患者血清 VEGF、Fn 水平与 A-PACHE II 评分的相关性分析 低、中、高危组平均 APACHE II 评分分别为(5.69±0.56)分、(15.43±2.12)分和(30.37±1.66)分。入院第 3、5 天血清 VEGF 水平分别与 APACHE II 评分呈正相关($r=0.433$ 、 0.519 , $P<0.001$),入院第 3、5 天血清 Fn 水平分别与 APACHE II 评分呈负相关($r=-0.384$ 、 -0.602 , $P<0.001$)。

2.3 存活组和死亡组基线资料比较 存活组和死亡组分别有 171、71 例患者。死亡组和存活组 A-PACHE II 评分、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.4 存活组和死亡组不同时间血清 VEGF、Fn 水平比较 存活组和死亡组不同时间血清 VEGF、Fn 水平比较存在组间、时间、交互效应($P_{\text{组间}}<0.001$ 、 $P_{\text{时间}}<0.001$ 、 $P_{\text{交互}}<0.001$)。死亡组不同时间

VEGF 水平比较结果显示,入院第 1 天<入院第 3 天 ($P<0.05$)。多变量方差分析结果显示,入院第 3、5 天死亡组 VEGF 水平高于存活组 ($F=11.034$ 、 10.245 , $P<0.05$)。存活组和死亡组不同时间 Fn 水

平比较结果显示,入院第 1 天<入院第 3 天 ($P<0.05$)。入院第 3、5 天死亡组 Fn 水平低于存活组 ($F=6.504$ 、 7.933 , $P<0.05$)。见表 3。

表 2 生存组和死亡组基线资料比较[$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$]

项目	死亡组($n=71$)	存活组($n=171$)	χ^2/t	P
性别			0.302	0.583
男	49(69.01)	124(72.51)		
女	22(30.99)	47(27.49)		
年龄(岁)	70.19±3.85	70.43±2.55	0.483	0.630
体质量指数(kg/m ²)	25.92±2.41	26.09±2.39	0.473	0.637
机械通气持续时间(d)	6.35±0.52	6.41±0.59	0.745	0.457
APACHEⅡ评分(分)	27.42±3.08	10.65±2.20	41.676	<0.001
民族			2.513	0.113
汉族	68(95.77)	153(89.47)		
其他民族	3(4.23)	18(10.53)		
吸烟			0.912	0.340
是	33(46.48)	91(53.22)		
否	38(53.52)	80(46.78)		
饮酒			0.450	0.503
是	44(61.97)	98(57.31)		
否	27(38.03)	73(42.69)		
慢性疾病				
冠心病	26(36.62)	45(26.32)	2.569	0.109
高血压	29(40.85)	58(33.92)	1.045	0.307
心房颤动	27(38.03)	51(29.82)	1.546	0.214
原发疾病			1.452	0.484
脑血管意外	23(32.39)	45(26.32)		
重症胰腺炎	33(46.48)	79(46.20)		
急性心肌梗死	15(21.13)	47(27.49)		
抗菌药物使用种类(种)			2.370	0.124
<3	38(53.52)	73(42.69)		
≥3	33(46.48)	98(57.31)		
总胆固醇(mmol/L)	4.39±1.02	4.52±1.10	0.855	0.394
甘油三酯(mmol/L)	2.01±0.83	2.05±0.67	0.360	0.719
低密度脂蛋白(mmol/L)	3.92±0.62	3.35±0.42	7.100	<0.001
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.48±0.13	1.65±0.14	8.779	<0.001
同型半胱氨酸(μmol/L)	14.17±1.69	13.77±1.59	1.749	0.082

表 3 存活组和死亡组不同时间血清 VEGF、Fn 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	VEGF(pg/mL)			Fn(mg/L)		
		入院第 1 天	入院第 3 天	入院第 5 天	入院第 1 天	入院第 3 天	入院第 5 天
存活组	171	165.03±31.54	149.12±33.89 ^③	150.36±33.40 ^③	163.29±28.58	182.37±37.12 ^{①③}	193.52±40.46 ^③
死亡组	71	124.59±31.12	166.29±22.43 ^①	172.53±26.49	129.49±25.72	125.12±34.19 ^①	132.09±28.54

续表 3 存活组和死亡组不同时间血清 VEGF、Fn 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	VEGF(pg/mL)			Fn(mg/L)		
		入院第 1 天	入院第 3 天	入院第 5 天	入院第 1 天	入院第 3 天	入院第 5 天
F _{组间} /P _{组间}			156.009/＜0.001			178.444/＜0.001	
F _{时间} /P _{时间}			198.387/＜0.001			214.021/＜0.001	
F _{交互} /P _{交互}			90.117/＜0.001			99.666/＜0.001	

注:与同组入院第 1 天比较,^① $P<0.05$;与同组入院第 3 天比较,^② $P<0.05$;与死亡组比较,^③ $P<0.05$ 。

2.5 VAP 患者死亡的多因素 Logistic 回归分析 以 VAP 患者是否死亡(是=1,否=0)作为因变量,将表 2、3 中差异有统计学意义的指标作为自变量(剔除存在共线性关系的高密度脂蛋白、低密度脂蛋白后原值输入)进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,A-PACHEⅡ评分升高,入院第 3、5 天血清 VEG 水平升高,入院第 3、5 天血清 Fn 水平降低是 VAP 患者死亡的危险因素($P<0.05$)。构建模型为 $\text{logit}(P)=-0.349+0.639\times X_1+0.718\times X_2+0.747\times X_3-$

$0.759\times X_4-0.761\times X_5$,其中 X_1 代表 APACHEⅡ评分, X_2 代表入院第 3 天血清 VEGF, X_3 代表入院第 5 天血清 VEGF, X_4 代表入院第 3 天血清 Fn, X_5 代表入院第 5 天血清 Fn。见表 4。

2.5 血清 VEGF、Fn 对 VAP 患者死亡的预测价值 以死亡组作为阳性对照,以存活组作为阴性对照进行 ROC 曲线分析。结果显示,入院第 3、5 天血清 VEGF 及 Fn 联合预测 VAP 患者死亡的曲线下面积(AUC)为 0.879。见表 5。

表 4 VAP 患者死亡的多因素 Logistic 回归分析

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
APACHEⅡ评分	0.639	0.165	14.998	＜0.001	1.895(1.371~2.618)
入院第 3 天血清 VEGF	0.718	0.209	11.802	0.001	2.050(1.361~3.080)
入院第 5 天血清 VEGF	0.747	0.211	12.534	＜0.001	2.111(1.396~3.190)
入院第 3 天血清 Fn	-0.759	0.139	29.816	＜0.001	0.468(0.356~0.610)
入院第 5 天血清 Fn	-0.761	0.132	33.237	＜0.001	0.467(0.361~0.600)
常数	-0.349	0.109	10.252	0.001	—

注:—表示无数据。

表 5 血清 VEGF、Fn 对 VAP 患者死亡的预测价值

因素	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC(95%CI)	P	约登指数
入院第 3 天血清 VEGF	145.13 pg/mL	69.01	68.42	0.803(0.755~0.862)	＜0.05	0.374
入院第 5 天血清 VEGF	165.42 pg/mL	66.20	69.59	0.761(0.708~0.815)	＜0.05	0.358
入院第 3 天血清 Fn	173.49 mg/L	64.79	64.91	0.639(0.569~0.702)	＜0.05	0.297
入院第 5 天血清 Fn	178.46 mg/L	66.20	64.33	0.709(0.649~0.781)	＜0.05	0.305
4 项联合	—	88.73	74.85	0.879(0.832~0.922)	＜0.05	0.636

注:—表示无数据。

3 讨 论

VAP 的主要病理机制包括细菌感染、炎症介质释放和肺泡-毛细血管屏障破坏等,炎症反应可能加速肺组织损伤,导致氧合障碍和呼吸衰竭,且持续的肺部炎症还可能诱发全身炎症反应综合征和多脏器功能衰竭^[11-12]。有研究表明,VAP 的病理过程与细菌的毒力因子、宿主的免疫应答有关,中性粒细胞、促炎性细胞因子和其他炎症介质的增加都可能导致肺泡损伤和内皮细胞功能受损,在此环境下,炎症细胞和细菌的相互作用进一步加重肺部损伤^[13]。TAO

等^[14]指出,机械通气的策略和参数设置,如过度通气、氧浓度和呼气末正压会影响肺部的机械应力和生物学反应,进而加速肺部损伤。WANG 等^[15]研究表明,术前肌酐清除率、术中体外循环、术后急性肾损伤和鼻饲等因素均是 VAP 发生的危险因素。当前,尽管存在评估 VAP 风险和预测预后的模型,但其预测准确率、特异度和灵敏度仍有待提高,因此深入探索 VAP 的病理机制,对于为临床治疗提供指导,提高机械通气患者的预后与生活质量至关重要^[16]。

VEGF 是在各种细胞中广泛表达的关键信号蛋

白,尤其在肺部炎症反应中的表达尤为明显,其在许多生理过程中,如细胞增殖、迁移和新的血管生成中都发挥着至关重要的作用,且 VEGF 的表达或功能出现异常可促进多种疾病的发生、发展过程,特别与呼吸系统疾病、肺血管疾病和一些炎症疾病有关^[17]。本研究结果显示,死亡组不同时间 VEGF 水平比较结果显示,入院第 1 天<入院第 3 天($P<0.05$)。多变量方差分析结果显示,入院第 3、5 天死亡组 VEGF 水平高于存活组($F=11.034, 0.245, P<0.05$),入院第 3、5 天血清 VEG 水平升高是 VAP 患者死亡的危险因素($P<0.05$),提示 VEGF 可作为评估 VAP 预后的重要指标,VEGF 水平异常升高可能影响肺部组织的正常功能和修复过程,加重 VAP 进展。VEGF 可以增加血管的通透性,使得血浆蛋白和白细胞更容易进入组织,增加的血管通透性可能导致肺部水肿和其他并发症,并刺激白细胞迁移,增强炎症反应,导致肺部损伤和功能障碍,加重 VAP,但单项指标的预测价值较低,仍需联合其他指标以提高对 VAP 患者死亡的预测价值^[18-19]。

F_n 是一种在多种细胞和组织中都能找到的糖蛋白,具有细胞附着、细胞迁移、组织修复、免疫调节作用,在肺部的炎症调节、免疫应答及细胞生长和分化中都扮演重要角色^[20]。本研究结果显示,存活组和死亡组不同时间 F_n 水平比较,入院第 1 天<入院第 3 天($P<0.05$)。入院第 3、5 天死亡组 F_n 水平低于存活组($F=6.504, 7.933, P<0.05$),多因素 Logistic 回归分析结果显示,入院第 3、5 天 F_n 水平降低是 VAP 患者死亡的危险因素($P<0.05$),提示 F_n 水平异常降低在 VAP 病程中起关键作用,并揭示 F_n 水平降低可能与机体的炎症调节功能障碍有关。在正常情况下,F_n 与其他分子形成稳定的复合物,对细胞的附着和迁移至关重要,阻止白细胞、免疫细胞和其他细胞在肺部感染区域的迁移和聚集,进而调节炎症反应,保持肺部的稳态。而当 F_n 水平降低时,影响肺部受损区域的修复、生存和再生能力。将其与不同时间点的 VEGF 联合作用,对 VAP 患者死亡的预测价值更高^[21]。

综上所述,血清 VEGF、F_n 水平在 VAP 患者不同病情严重程度中变化,其与病情严重程度相关,并可预测 VAP 患者死亡,且入院第 3、5 天血清 VEGF 水平升高,入院第 3、5 天 F_n 水平降低是 VAP 患者死亡的危险因素,二者在进行临床实践前,还需做更多试验证明其在 VAP 中的作用。

参考文献

[1] ANTALOVÁ N, KLUŽKA J, RÍHOVÁ M, et al. Ventilator-associated pneumonia prevention in pediatric pa-

tients; narrative review[J]. CHILDREN-BASEL, 2022, 9(10):1540.

[2] KREITMANN L, GAUDET A, NSEIR S. Ventilator-associated pneumonia in immunosuppressed patients[J]. ANTIBIOTICS-BASEL, 2023, 12(2):413.

[3] ALNIMR A. Antimicrobial resistance in ventilator-associated pneumonia: predictive microbiology and evidence-based therapy[J]. Infect Dis Ther, 2023, 12(6):1527-1552.

[4] MARCUT L, MANESCU PALTANEA V, ANTONIAC A, et al. Antimicrobial solutions for endotracheal tubes in prevention of ventilator-associated pneumonia[J]. Materials (Basel), 2023, 16(14):5034.

[5] QI W, MURPHY T E, DOYLE M M, et al. Association between daily average of mobility achieved during physical therapy sessions and hospital-acquired or ventilator-associated pneumonia among critically ill patients[J]. J Intensive Care Med, 2023, 38(5):418-424.

[6] MARTIN-LOECHES I, SHORR A F, WUNDERINK R G, et al. Outcomes in participants with ventilated nosocomial pneumonia and organ failure treated with ceftolozane/tazobactam versus meropenem; a subset analysis of the phase 3, randomized, controlled ASPECT-NP trial[J]. Ann Intensive Care, 2023, 13(1):8.

[7] MIAO C X, ZHU X Y, WEI X J, et al. Pro- and anti-fibrotic effects of vascular endothelial growth factor in chronic kidney diseases[J]. Ren Fail, 2022, 44(1):881-892.

[8] KANTA J R, ZAVADAKOVA A, STICOVA E, et al. Fibronectin in hyperglycaemia and its potential use in the treatment of diabetic foot ulcers: a review[J]. Int Wound J, 2023, 20(5):1750-1761.

[9] KAHRAMAN F, YILMAZ A S, DEMIR M, et al. APACHEII score predicts in-hospital mortality more accurately than inflammatory indices in patients with acute coronary syndrome[J]. Kardiologija, 2022, 62(9):54-59.

[10] 中华医学会重症医学分会. 呼吸机相关性肺炎诊断、预防和治疗指南(2013)[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(6):524-543.

[11] MASTROGIANNI M, KATSOULAS T, GALANIS P, et al. The impact of care bundles on ventilator-associated pneumonia (VAP) prevention in adult ICUs: a systematic review[J]. ANTIBIOTICS-BASEL, 2023, 12(2):227.

[12] DA ROCHA GASPAR M D, ANTUNES RINALDI E C, GUETTER MELLO R, et al. Impact of evidence-based bundles on ventilator-associated pneumonia prevention: a systematic review[J]. J Infect Dev Ctries, 2023, 17(2):194-201.

[13] TSAI I L, HUANG L T, YU Y T, et al. Variable radiographic and histologic presentations of amiodarone-related interstitial lung disease and the importance of avoiding re-exposure[J]. Respirology Case Reports, 2023, 11(6):e01165.

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.18.020

血清 IGFBP-1、IGFBP-7 与 Siewert II、III 型食管胃
结合部腺癌患者临床病理参数和预后的关系*刘诺凡¹, 赵瑞兴^{2△}, 任更朴², 田金静¹, 田佳³

山东省聊城市第二人民医院:1. 检验科;2. 胸外科;3. 病理科, 山东聊城 252699

摘要:目的 分析血清胰岛素生长因子结合蛋白(IGFBP)-1、IGFBP-7 与 Siewert II、III 型食管胃结合部腺癌(AEG)患者临床病理参数和预后的关系。方法 选取 2019 年 1 月至 2020 年 11 月山东省聊城市第二人民医院收治的 264 例 Siewert II、III 型 AEG 患者作为 AEG 组,另选取同期在山东省聊城市第二人民医院体检中心体检的 112 例健康志愿者作为对照组。检测所有研究对象的血清 IGFBP-1、IGFBP-7 水平并统计 AEG 患者的临床病理参数。随访患者 3 年生存情况,根据生存情况将患者分为死亡组和存活组。以 IGFBP-1、IGFBP-7 的均值界限将患者分为高水平 IGFBP-1 组、低水平 IGFBP-1 组、高水平 IGFBP-7 组、低水平 IGFBP-7 组。采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析 IGFBP-1、IGFBP-7 水平与 Siewert II、III 型 AEG 患者预后的关系。采用多因素 Logistic 回归分析 Siewert II、III 型 AEG 患者死亡的危险因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 IGFBP-1、IGFBP-7 对 Siewert II、III 型 AEG 患者死亡的预测价值。结果 AEG 组血清 IGFBP-1、IGFBP-7 水平低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。肿瘤最大径 ≥ 4 cm、低中分化患者血清 IGFBP-1、IGFBP-7 水平分别低于肿瘤最大径 <4 cm、高分化患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。随访期间死亡 75 例,存活 189 例。高水平 IGFBP-1 组、低水平 IGFBP-1 组、高水平 IGFBP-7 组、低水平 IGFBP-7 组患者分别有 129、135、136、128 例。低水平 IGFBP-1 组 3 年生存率为 59.26%,低于高水平 IGFBP-1 组的 81.40%($P=0.017$)。低水平 IGFBP-7 组 3 年生存率为 57.81%,低于高水平 IGFBP-7 组的 81.26%($P=0.011$)。死亡组低中分化、淋巴管侵犯、壁外血管侵犯患者比例高于存活组,血清 IGFBP-1、IGFBP-7 水平低于存活组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,低中分化程度、淋巴管侵犯、IGFBP-1 水平降低、IGFBP-7 水平降低是 Siewert II、III 型 AEG 患者死亡的危险因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,IGFBP-1、IGFBP-7 单独及 2 项指标联合预测 Siewert II、III 型 AEG 患者死亡的曲线下面积分别为 0.741、0.722、0.786。结论 Siewert II、III 型 AEG 患者血清 IGFBP-1、IGFBP-7 水平显著降低,与肿瘤最大径、分化程度有关。低水平 IGFBP-1、IGFBP-7 与 Siewert II、III 型 AEG 患者死亡有关。血清 IGFBP-1 联合 IGFBP-7 对 Siewert II、III 型 AEG 患者死亡的预测价值较高。

关键词:食管胃结合部腺癌; 胰岛素生长因子结合蛋白-1; 胰岛素生长因子结合蛋白-7; 临床病理参数; 预后

中图法分类号:R735.1;R735.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)18-2717-07

Relationship between serum IGFBP-1, IGFBP-7 and clinicopathological
parameters and prognosis of Siewert type II and III patients
with esophagogastric junction adenocarcinoma*LIU Nuofan¹, ZHAO Ruixing^{2△}, REN Gengpu², TIAN Jinjing¹, TIAN Jia³1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Thoracic Surgery; 3. Department of Pathology,
the Second People's Hospital of Liaocheng City, Liaocheng, Shandong 252699, China

Abstract: **Objective** To analyze the relationship between serum insulin growth factor binding protein (IGFBP-1), IGFBP-7 and clinicopathological parameters and prognosis of Siewert type II and III patients with esophagogastric junction adenocarcinoma (AEG). **Methods** A total of 264 patients with Siewert type II and III AEG treated in the Second People's Hospital of Liaocheng City from January 2019 to November 2020 were

* 基金项目:2020 年度山东省医药卫生科技发展计划项目(20204120342)。

作者简介:刘诺凡,女,主管技师,主要从事临床检验方向的研究。△ 通信作者, E-mail: zhaoruixing121@163.com。

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20240828.1406.002.html>(2024-08-29)