临床研究 DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001450

血清 DcR3 在急性呼吸窘迫综合征预后评估中的价值

谢 姿,胡明冬,王长征,李 琦
(第三军医大学新桥医院呼吸科,重庆 400037)

【摘 要】**目的**:探讨血清 DcR3(Decoy receptor 3)在急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)预后评估中的价值。**方法**:采纳前瞻性巢式病例对照研究设计方案。观察 42 例急性呼吸窘迫综合征患者 30 d 预后,21 例全因死亡患者纳入死亡组,21 例存活患者纳入存活组。分析 0~24 h 血清 DcR3 与 ARDS 病情严重程度、MODS、全因死亡的关系。**结果**:30 天全因死亡率为 50.0%。轻、中、重度 ARDS 死亡率分别为 23.1%、60.9%、66.7%。轻、中、重度 ARDS 患者血清 DcR3 浓度分别为 1.8(1.3~2.9) ng/mL、2.4(1.2~4.8) ng/mL、4.0(2.9~5.5) ng/mL,P=0.048。死亡组与存活组血清 DcR3 浓度分别为 3.1(2.4~5.5) ng/mL、1.8(1.1~2.7) ng/mL,P=0.014。并发 MODS 与未并发 MODS 患者基线血清 DcR3 浓度分别为 3.6(2.4~5.5) ng/mL、1.8(1.1~2.9) ng/mL,P=0.011。Cox 回归分析显示 DcR3≥2.7 ng/mL(HR=2.557,95%*CI*=1.016~6.432,P=0.046)、并发 MODS(HR=4.667, 95%*CI*=1.751~12.443,P=0.020)、氧合指数≤165 mmHg(HR=2.737,95%*CI*=1.049~7.141,P=0.040)是 ARDS 患者 30 d 死亡的独立预后预测因子。**结论**:血清 DcR3 浓度高低与 ARDS 病情严重程度相关。ARDS 患者早期血清 DcR3 浓度增高与发生 MODS 以及 30 d 全因死亡风险增高有关。

【关键词】急性呼吸窘迫综合征;DcR3;预后;多器官功能障碍综合征
【中图分类号】R856.5 【文献标志码】A 【收稿日期】2017-03-20

Predictive value of serum DcR3 in acute respiratory distress syndrome

Xie Zi, Hu Mingdong, Wang Changzheng, Li Qi
(*Department of Respiratory Medicine, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University*)

【Abstract】***Objective***: To explore the predictive value of serum DcR3 in acute respiratory distress syndrome (ARDS). ***Methods***: A prospective nested case-control study was conducted and 42 acute respiratory distress syndrome patients were enrolled. Of which, there were 21 non survivors and 21 survivors. The Berlin definition was used as a diagnostic criteria. Sera DcR3 concentrations were tested. Cox regression was used to evaluate the predictive value. ***Results***: Thirty day all-cause mortality was 50% and the mortality was 23.1% for those with mild ARDS, 60.9% for those with moderate ARDS, and 66.7% for those with severe ARDS. Baseline sera DcR3 levels were higher in non survivors than survivors (P=0.014). Sera DcR3 in mild, moderate and severe ARDS were 1.8 (1.3 to 2.9) ng/mL, 2.4 (1.2 to 4.8) ng/mL, 4.0 (2.9 to 5.5) ng/mL, respectively, P=0.048. Sera DcR3 were higher in non survivors than in survivors [3.1 (2.4 to 5.5) ng/mL vs. 1.8 (1.1 to 2.7) ng/mL, P=0.014]. Baseline sera DcR3 in patients developed MODS were higher than those who did not develop MODS [3.6 (2.4 to 5.5) ng/mL vs. 1.8 (1.1 to 2.9) ng/mL, P=0.011]. Cox regression showed that sera DcR3≥2.7 ng/mL (HR=2.557, 95%*CI*=1.016 to 6.432, P=0.046), developing MODS (HR=4.667, 95%*CI*=1.751 to 12.443, P=0.020) and PaO_2/FiO_2≤165 mmHg (HR=2.737, 95%*CI*=1.049 to 7.141, P=0.040) were independently associated with an elevated risk of 30 day all-cause mortality. ***Conclusion***: Serum DcR3 level is associated with ARDS severity. Patients with higher sera DcR3 were associated with an elevated risk of developing MODS and 30 day all-cause mortality.

【Key words】acute respiratory distress symdrome; decoy receptor 3; prognosis; multiple organ dysfunction syndrome

作者介绍:谢 姿;Email:xiezi1124@163.com,
研究方向:ARDS 预警及预后研究。
通信作者:李 琦,Email:liqioliva@sina.com。
基金项目:军队十二五重点资助项目(编号:BWS12J035)。
优先出版:http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20171128.1751.084.html
(2017-11-28)

急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome,ARDS)是由心源性以外的各种肺内外源性致病因素所致的急性、弥漫性、炎症性肺损伤[1],是ICU常见的危重症。既往研究显示多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome,MODS)、急性生理与慢性健康评分Ⅱ(acute physiology and chronic health evaluation scoreⅡ,APACHEⅡ评分)[2]、休克[3]等指标与ARDS预后有关。待临床上出现上述严重状态时,治疗比较被动,为时已晚,治疗有效率较低。因此,研究与ARDS发生发展有关且能够早期预测ARDS预后的生物学标志物对于早期发现高危患者,指导临床早期防治有重要的临床意义。

炎症反应失控、凋亡均参与ARDS发生发展。抗炎因子/促炎因子平衡失调参与MODS发生。既往研究多关注白细胞介素-6、白细胞介素-8、肿瘤坏死因子-α等促炎介质在ARDS预后中的价值,且临床上抗炎治疗效果不理想。DcR3(Decoy receptor 3)不仅有抗炎作用,也有免疫调节[4-6]作用,可能与炎症反应失控及ARDS发生发展有关,可能参与抗炎反应/促炎反应平衡的调控[6],可能对ARDS有治疗前景。因此,本研究通过前瞻性巢式病例对照研究探讨血清DcR3与ARDS病情严重程度及其在ARDS预后评估中的价值,为生物标志物指导的个体化治疗奠定理论基础。

1 对象与方法

1.1 研究对象

前瞻性纳入42例急性呼吸窘迫综合征患者,包括19例肺源性ARDS,23例肺外源性ARDS。纳入标准:诊断急性呼吸窘迫综合征且病程在1周以内。急性呼吸窘迫综合征诊断标准:柏林定义[1]。排除标准:妊娠;间质性肺疾病;未成年患者。本研究已通过新桥医院伦理委员会批准(批件号:2013020)。

1.2 研究方法

本研究应用前瞻性巢式病例对照研究设计方案。主要研究终点:30 d全因死亡。根据患者是否死亡,将病例分为死亡组(21例)与存活组(21例)。记录患者一般临床资料、急性生理与慢性健康评分Ⅱ、入组24 h内的炎症标志物、并发症、30天结局、生存时间等资料。入组0~24 h采集患者血标本,分离血清后于-80 ℃条件下保存待用。观察:①不同预后患者血清DcR3浓度差异,亚组分析肺内外源性ARDS患者血清DcR3水平有无差异;②分析血清DcR3与病情严重程度及炎症的关系;③Cox回归分析校正休克、多器官功能障碍综合征、APACHEⅡ评分、PaO_2/FiO_2等混杂因素后评估血清DcR3与ARDS死亡风险的关系,筛选ARDS预后危险因素。

1.3 血清DcR3浓度检测方法

酶联免疫吸附法测定血清DcR3浓度(R&D Systems,Minneapolis,MN,USA)。按照说明书操作,18 ℃~25 ℃室温下检测样本浓度。

1.4 统计学方法

用IBM公司SPSS 21.0软件进行统计分析。符合偏态分布的计量资料,用中位数M[四分位数(Q_1,Q_3)]描述,符合正态分布的数据,用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)描述。正态分布资料组间比较用t检验;偏态分布资料或计数资料组间比较用非参数检验或卡方检验;相关分析使用Spearman秩相关分析;ROC分析确定预后风险界值,ROC曲线下面积(AUC)用于判断血清DcR3鉴别死亡与存活患者的能力;用后向LR法进行多因素Cox回归分析;单因素生存分析用Kaplan-Meier法,生存曲线的假设检验用log-rank法。检验水准α=0.05。

2 结 果

2.1 患者临床特征

42例ARDS患者临床资料见表1。42例ARDS患者中,轻度13例,中度23例,重度6例。随访30天内有21例死亡,21例存活,30 d全因死亡率为50%;死亡患者中,轻、中、重度ARDS分别占14.3%(3/21)、57.1%(14/21)、25%(4/21)。轻度ARDS死亡率23.1%,中度ARDS死亡率60.9%,重度ARDS死亡率66.7%。肺内外源性ARDS分别为19例和23例。死亡组与存活组患者性别、年龄、病因差异无统计学意义。死亡组基线氧合指数低于存活组(P=0.011);且并发MODS(P=0.000)、休克(P=0.002)高于存活组;死亡组基线APACHEⅡ评分稍高于存活组,但差异无统计学意义(P=0.089)。

2.2 不同预后患者血清DcR3比较

死亡组血清DcR3浓度[3.1(2.4,5.5) ng/mL]高于存活组[1.8(1.1,2.7) ng/mL](Z=-2.453,P=0.014)。并发MODS患者[3.6(2.4,5.5) ng/mL]血清DcR3浓度高于未并发MODS患者[1.8(1.1,2.9) ng/mL](Z=-2.550,P=0.011)。肺内外源性ARDS患者血清DcR3浓度差异无统计学意义[2.4(1.2~3.2) ng/mL vs. 2.7(1.5~4.7) ng/mL,Z=-0.897,P=0.370]。

2.3 血清DcR3与病情严重程度及炎症的关系

轻度ARDS(n=13)、中度ARDS(n=23)、重度ARDS(n=6)患者血清DcR3浓度分别为1.8(1.3,2.9) ng/mL、2.4(1.2,4.8) ng/mL、4.0(2.9,5.5) ng/mL,标准J-T统计量=1.979,P=0.048;重度ARDS患者基线血清DcR3浓度高于轻度ARDS患者,两样本秩和检验统计量Z_{ij}=-2.368,P=0.008(精确法,单侧)。血清DcR3与APACHEⅡ评分的Spearman秩相关系数为r_s=0.349,P=0.023;与氧合指数的Spearman秩相关系数为r_s=-0.362,P=0.018;与白细胞介素-8的Spearman秩相关系数为r_s=0.756,P=0.000。

表 1 死亡组与存活组患者临床特征比较

Tab.1 Comparison of clinical characteristics between survivors and nonsurvivors

项目	死亡组（n=21）	存活组（n=21）	统计量	P 值
性别（男/女）	14/7	18/3	2.100[a]	0.277
年龄（岁）	62 ± 14	61 ± 18	0.264[b]	0.793
基线 APACHEⅡ评分	23 ± 11	18 ± 6	1.754[b]	0.089
氧合指数（mmHg）	148 ± 67	200 ± 59	2.655[b]	0.011
并发 MODS 例数	15	2	16.701[a]	0.000
并发休克例数	14	4	9.722[a]	0.002
30 d 生存时间（d）	4（2,8）	30（30,30）	3.240[c]	0.000
病因	-	-	2.403[a]	0.121
肺外源性 ARDS 数	14	9	-	-
肺源性 ARDS 例数	7	12	-	-

注：数据表达形式为均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）或 $M(Q_1, Q_3)$。a：卡方检验统计量；b：t 检验统计量；c：两样本秩和检验统计量

2.4 血清 DcR3、氧合指数、APACHE Ⅱ评分对 ARDS 患者预后预测价值

ROC 曲线如图 1、图 2 所示。以血清 DcR3 浓度 2.7 ng/mL 为界值，预测 ARDS 30 天全因死亡的灵敏度、特异度分别为 66.7%和 76.2%，AUC=0.721（95%*CI*=0.563~0.879），*P*=0.014。以 APACHE Ⅱ评分 19 分为界值，预测 ARDS 30 天全因死亡的灵敏度、特异度分别为 57.1%和 61.9%，AUC=0.612（95%*CI*=0.438~0.787），*P*=0.213。以氧合指数 165 mmHg 为界值，预测 ARDS 30 d 全因死亡的灵敏度、特异度分别为71.4%、76.2%；以 173 mmHg 为界值，灵敏度为 81.0%，特异度为 71.4%；AUC=0.732（95%*CI*=0.568~0.897），*P*=0.010。以血清 DcR3 浓度 2.9 ng/mL 为界值，预测发生 MODS 的灵敏度为 64.7%，特异度为 76.0%，AUC=0.734（95%*CI*=0.580~0.888），*P*=0.011，ROC 曲线如图 3 所示；DcR3≥2.9 ng/mL 患者发生 MODS 风险高于 DcR3<2.9 ng/mL 患者，*OR*=4.714（95%*CI*=1.255~17.709），*P*=0.022。

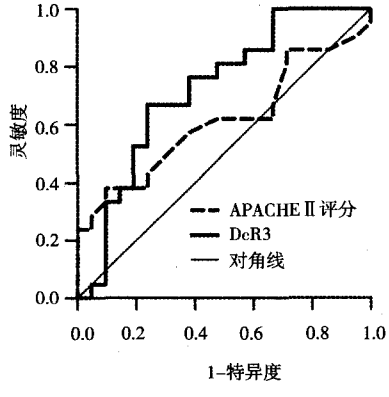


图 1 血清 DcR3、APACHE Ⅱ评分预测 ARDS 患者 30 d 全因死亡的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve for 30 day all-cause mortality prediction by DcR3 and APACHE Ⅱ in ARDS

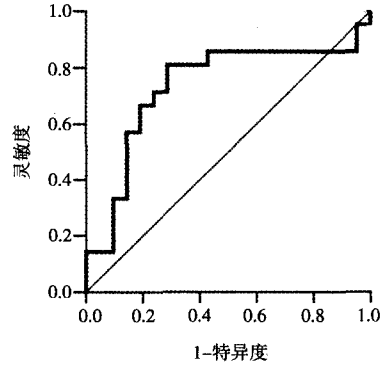


图 2 氧合指数预测 ARDS 患者 30 d 全因死亡的 ROC 曲线

Fig.2 ROC curve for 30 day all-cause mortality prediction by PaO_2/Fio_2 in ARDS

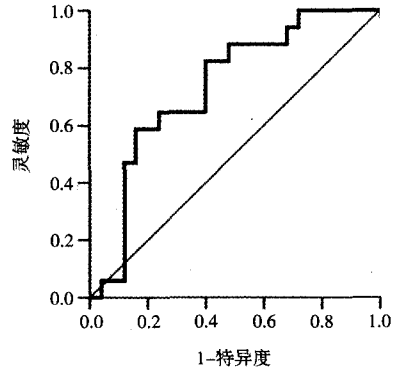


图 3 DcR3 预测 ARDS 患者发生 MODS 的 ROC 曲线

Fig.3 ROC curve for predicting development of MODS in ARDS

2.5 ARDS 患者 30 d 全因死亡相关因素

多因素 Cox 回归分析结果（表 2）显示：ARDS 患者血清 DcR3≥2.75 ng/mL、氧合指数≤165 mmHg、并发 MODS 的患者，30 d 全因死亡风险增高。生存曲线如图 4 所示，血清DcR3 超过 2.7 ng/mL 的患者 30 天存活率明显低于 DcR3<2.7 ng/mL 的患者（χ^2=9.357，*P*=0.020）。

表 2 ARDS 患者 30 d 全因死亡相关因素

Tab.2 Factors associated with ARDS 30 day all-cause mortality

因素	单因素分析			多因素分析		
	HR（95%*CI*）	Wald	*P*	HR（95%*CI*）	Wald	*P*
DcR3≥2.75 ng/mL	2.578（1.018～6.531）	4.120	0.046	2.557（1.016～6.432）	4.117	0.046
PaO_2/FiO_2≤165 mmHg	2.705（1.027～7.127）	3.834	0.044	2.737（1.049～7.141）	3.893	0.040
APACHEⅡ≥19	1.691（0.631～4.532）	1.178	0.296	-	-	-
并发 MODS	3.289（1.070～10.114）	4.363	0.038	4.667（1.751～12.443）	9.881	0.020
并发休克	2.019（0.647～6.302）	1.556	0.226	-	-	-

注：各因素赋值如下：DcR3≥2.75 ng/mL、氧合指数（PaO_2/FiO_2）≤165 mmHg、APACHEⅡ评分≥19、并发 MODS、并发休克均赋值为 1，否则为 0。死亡 =1，存活 =0。- 为无此项

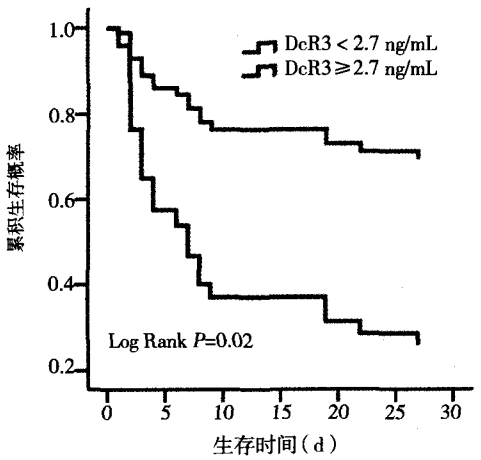


图 4 DcR3 水平的生存曲线

Fig.4 Survival curve for DcR3

3 讨 论

DcR3 也称为肿瘤坏死因子受体 6（TR6）、M68，是 33kD 可溶性分子，由 TNFRSF6B 基因 20q3.3 编码，T 淋巴细胞、肺组织可表达 DcR3[7]。DcR3 缺乏跨膜结构，是分泌型蛋白[8]。DcR3 可竞争性结合 FasL，抑制细胞凋亡[9]。动物研究[4]显示：FasL 与 DcR3 平衡失调，肺炎球菌清除功能下降，可能导致病情迅速进展及死亡率增高。DcR3 也是一个多向性免疫调节因子，是炎症性疾病（如脓毒症[5]）、自身免疫性疾病的生物标志物，与炎症进展有关[7,10]。然而，Huang 等[11]研究证实 DcR3 能够抑制细胞因子产生。表明 DcR3 也具有抗炎作用[6]。这一作用与肿瘤坏死因子受体Ⅰ、Ⅱ类似，后者与急性肺损伤预后有关[12]。因此，检测血清 DcR3 浓度也可能有助于 ARDS 预后评估及 MODS 评估。

本研究结果证实血清 DcR3 浓度高低与 ARDS 患者病情严重程度有关，病情越重，血清 DcR3 水平越高。推测血清 DcR3 可能与 ARDS 发生发展有关。动态监测血清 DcR3 有助于评估 ARDS 患者病情进展情况。

Villar 等[13]研究结果表明，ARDS 发病 24 h 内病情严重程度与死亡风险有关。本研究结果显示血清 DcR3 与 ARDS 预后有关。Cox 回归分析证实，校正混杂因素 MODS、氧合指数后，血清 DcR3 浓度增高者，ARDS 患者 30 天全因死亡风险增高。结果与 Chen 等[14]研究结果类似。与氧和指数、APACHE Ⅱ评分进行横向比较显示：血清 DcR3 预测 ARDS 患者 30 d 全因死亡的价值不劣于氧合指数，优于 APACHE Ⅱ评分，DcR3、氧合指数、APACHE Ⅱ评分的 AUC分别为 0.721、0.732、0.612。与氧合指数及 APACHE Ⅱ评分不同，DcR3 可能与 ARDS 发生发展有关。然而，DcR3 作为预后预测因子，灵敏度 66.7%较低。因此，今后仍需要寻找更好的预后预测生物标志物。

抗炎反应与促炎反应平衡失调是 MODS 的发病机制之一。既往研究[15]结果显示：基线血浆 IL-8 浓度增高与 MODS 发生有关，提示过度炎症反应在 MODS 发生中起重要作用。抗炎反应常与炎症反应伴随。有研究显示：外周血 DcR3 浓度与肿瘤坏死因子-α、白细胞介素-6 的相关系数分别为 0.673 和 0.663[14]，提示炎症反应发生同时伴随着抗炎反应发生，DcR3 增高可能反应机体存在不适当的抗炎反应，可能直接或间接反映机体炎症反应程度。本研究结果显示 DcR3 与白细胞介素-8 呈正相关，与前述文献报道结果类似。因此推测，监测血清 DcR3 浓度也有助于预测 MODS 发生。本研究结果显示：并发 MODS 患者基线血清 DcR3 浓度高于未并发 MODS 患者；基线 DcR3 高于 2.9 ng/mL 患者发生 MODS

风险增高：*OR*=4.714（95%*CI*=1.255~17.709），*P*=0.022。以血清 DcR3 浓度 2.9 ng/mL 为界值，预测发生 MODS 的灵敏度为 64.7%，特异度为 76.0%，AUC=0.734（95%*CI*=0.580~0.888）。提示 DcR3 增高对 MODS 发生有一定的预测价值。本研究结果与 Chen 等[14]研究结果一致。因此，早期检测血清 DcR3 有助于评估 MODS 发生风险，以便早期干预，预防MODS 发生，进而降低 ARDS 死亡率。推测 DcR3 可能是今后 ARDS、MODS 一个新的治疗靶点，但仍需要更多的证据。检测 DcR3 可能有助于生物标志物指导的个体化治疗。但 DcR3 预测 MODS 发生的灵敏度较低，因此今后仍需探索更好的预测指标。

目前认为 ARDS 具有异质性[16]，多项研究显示，肺源性 ARDS 患者临床特征与肺外源性 ARDS 患者临床特征不同，预后也不同。然而，本研究结果显示肺内外源性 ARDS 血清 DcR3 差异无统计学意义。因此，血清 DcR3 均可用于肺内外源性 ARDS 预后评估。

综上所述，血清 DcR3 与 ARDS 患者病情严重程度、炎症反应程度及预后相关。血清 DcR3 是 ARDS 患者独立预后预测因子，血清 DcR3 浓度增高，ARDS 患者死亡风险增高，发生 MODS 风险增高。推测动态监测血清 DcR3 有助于评估 ARDS 病情发展及预后，为生物标志物指导的个体化治疗奠定理论基础。

参 考 文 献

[1] Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition[J]. JAMA, 2012, 307(23): 2526-2533.

[2] Huang L, Li T, Xu L, et al. Performance of multiple risk assessment tools to predict mortality for adult respiratory distress syndrome with extracorporeal membrane oxygenation therapy: an external validation study based on Chinese single-center data[J]. Chin Med J(Engl), 2016, 129(14): 1688-1695.

[3] Lopez Saubidet I, Maskin LP, Rodriguez PO, et al. Mortality in patients with respiratory distress syndrome[J]. Med Intensiva, 2016, 40(6): 356-363.

[4] Marriott HM, Daigneault M, Thompson AA, et al. A decoy receptor 3 analogue reduces localised defects in phagocyte function in pneumococcal pneumonia[J]. Thorax, 2012, 67(11): 985-992.

[5] Kim S, Mi L, Zhang L. Specific elevation of DcR3 in sera of sepsis patients and its potential role as a clinically important biomarker of sepsis[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2012, 73(4): 312-317.

[6] Liang D, Hou Y, Lou X, et al. Decoy receptor 3 improves survival in experimental sepsis by suppressing the inflammatory response and lymphocyte apoptosis[J]. PLoS One, 2015, 10(6): e0131680.

[7] Siakavellas SI, Sfikakis PP, Bamias G. The TL1A/DR3/DcR3 pathway in autoimmune rheumatic diseases[J]. Semin Arthritis Rheum, 2015, 45(1): 1-8.

[8] Pitti RM, Marsters SA, Lawrence DA, et al. Genomic amplification of a decoy receptor for Fas ligand in lung and colon cancer[J]. Nature, 1998, 396(6712): 699-703.

[9] Im J, Kim K, Hergert P, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis fibroblasts become resistant to Fas ligand-dependent apoptosis via the alteration of decoy receptor 3[J]. J Pathol, 2016, 240(1): 25-37.

[10] Lin WW, Hsieh SL. Decoy receptor 3: a pleiotropic immunomodulator and biomarker for inflammatory diseases, autoimmune diseases and cancer[J]. Biochem Pharmacol, 2011, 81(7): 838-847.

[11] Huang MT, Chen ST, Wu HY, et al. DcR3 suppresses influenza virus-induced macrophage activation and attenuates pulmonary inflammation and lethality[J]. J Mol Med(Berl), 2015, 93(10): 1131-1143.

[12] Parsons PE, Matthay MA, Ware LB, et al. Elevated plasma levels of soluble TNF receptors are associated with morbidity and mortality in patients with acute lung injury[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2005, 288(3): L426-431.

[13] Villar J, Fernandez RL, Ambros A, et al. A clinical classification of the acute respiratory distress syndrome for predicting outcome and guiding medical therapy[J]. Crit Care Med, 2015, 43(2): 346-353.

[14] Chen CY, Yang KY, Chen MY, et al. Decoy receptor 3 levels in peripheral blood predict outcomes of acute respiratory distress syndrome[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2009, 180(8): 751-760.

[15] Cartin-Ceba R, Hubmayr RD, Qin R, et al. Predictive value of plasma biomarkers for mortality and organ failure development in patients with acute respiratory distress syndrome[J]. J Crit Care, 2015, 30(1): 219.e1-7.

[16] Calfee CS, Delucchi K, Parsons PE, et al. Subphenotypes in acute respiratory distress syndrome: latent class analysis of data from two randomised controlled trials[J]. Lancet Respir Med, 2014, 2(8): 611-620.

（责任编辑：方 济）