

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.18.021

脓毒性休克患者血清 VEGFR-2、Ang-2、VE-Cad 水平与病情严重程度及预后的相关性

关玉东,唐海峰[△],刘传明,王彦军,赵 威,李俊杰,黄 杨,尹 文
空军军医大学第一附属医院急诊科,陕西西安 710032

摘要:目的 探讨脓毒性休克患者血清血管内皮生长因子受体 2(VEGFR-2)、血管生成素-2(Ang-2)、血管内皮钙黏蛋白(VE-Cad)水平与病情严重程度及预后的相关性。**方法** 选择 2016 年 6 月至 2020 年 6 月该院治疗的 110 例脓毒性休克患者作为休克组,另选择同期该院 100 例体检健康者作为对照组。休克组根据发病后 28 天预后情况分为存活组(64 例),死亡组(46 例)。比较休克组与对照组血清 VEGFR-2、Ang-2、VE-Cad 水平,存活组与死亡组的血清 VEGFR-2、Ang-2、VE-Cad 水平及急性生理学和慢性健康状况评价 II(APACHE II)评分及脓毒症相关性器官功能衰竭评价(SOFA)评分;分析血清 VEGFR-2、Ang-2、VE-Cad 水平与 APACHE II、SOFA 评分的相关性。**结果** 休克组血清 VEGFR-2、VE-Cad 水平高于对照组,Ang-2 水平低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);存活组血清 VEGFR-2、VE-Cad 水平及 APACHE II、SOFA 评分低于死亡组,Ang-2 水平高于死亡组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);血清 VEGFR-2、VE-Cad 和 APACHE II、SOFA 评分均呈正相关($r = 0.287, 0.553, 0.502, 0.602, P < 0.05$),血清 Ang-2 和 APACHE II、SOFA 评分均呈负相关($r = -0.334, -0.366, P < 0.05$)。**结论** 血清 VEGFR-2、Ang-2、VE-Cad 参与了脓毒性休克的发生、发展过程,并与患者的病情严重程度和预后密切相关。

关键词:脓毒性休克; 血管内皮生长因子受体 2; 血管生存素 2; 血管内皮钙黏蛋白

中图分类号:R459.7

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)18-2708-04

Correlation of serum VEGFR-2, ANG-2, VE-Cad levels with severity and prognosis in patients with septic shock

GUAN Yudong, TANG Haifeng[△], LIU Chuanming, WANG Yanjun,
ZHAO Wei, LI Junjie, HUANG Yang, YIN Wen

Department of Emergency, First Affiliated Hospital of PLA Air Force Military
Medical University, Xi'an, Shaanxi 710032, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR-2), angiopoietin-2 (Ang-2) and vascular endothelial cadherin (VE-Cad) levels in patients with septic shock and the severity and prognosis of the disease. **Methods** A total of 110 patients with septic shock treated in this hospital from June 2016 to June 2020 were selected as the shock group, and 100 healthy patients with physical examination in the same hospital during the same period were selected as the control group. According to the prognosis after 28 days, the shock group was divided into the survival group (64 cases) and the death group (46 cases). The levels of serum VEGFR-2, Ang-2 and VE-Cad in the shock group and the control group were compared, the levels of serum VEGFR-2, Ang-2 and VE-Cad, the score of acute physiology and chronic health status evaluation II (APACHE II) and the score of sepsis related organ failure (SOFA) in the survival group and the death group were compared. The correlation between the levels of serum VEGFR-2, Ang-2 and VE-Cad with APACHE II and sofa scores was analyzed. **Results** The levels of serum VEGFR-2 and VE-Cad in the shock group were higher than those in the control group, and the levels of Ang-2 were lower than those in the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of serum VEGFR-2, VE-Cad, APACHE II and SOFA scores in the survival group were lower than those in the death group, and the Ang-2 levels were higher than those in the death group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). There was a positive correlation between serum VEGFR-2, VE-Cad with APACHE II and SOFA scores ($r = 0.287, 0.553, 0.502, 0.602, P < 0.05$), and there was a negative correlation

作者简介:关玉东,男,医师,主要从事危急重症急救方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: thf511@126.com.

本文引用格式:关玉东,唐海峰,刘传明,等.脓毒性休克患者血清 VEGFR-2、Ang-2、VE-Cad 水平与病情严重程度及预后的相关性[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(18): 2708-2711.

between serum Ang-2 with APACHE II and SOFA scores ($r = -0.334, -0.366, P < 0.05$). **Conclusion** Serum VEGFR-2, ANG-2 and VE-Cad are involved in the occurrence and development of septic shock, and are closely related to the severity and prognosis of disease.

Key words: Septic shock; vascular endothelial growth factor receptor 2; angiopoietin-2; vascular endothelial cadherin

脓毒症由感染引起,是烧伤、严重创伤的常见并发症;脓毒性休克是脓毒症的严重阶段,是目前重症监护病房患者死亡的主要原因,病死率高达 40% 以上^[1]。因此,寻找相关血清指标早期预测脓毒性休克并采取积极的治疗措施,对改善患者预后具有重要意义^[2]。有研究显示,脓毒性休克患者血压下降触发肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活,从而维持血管张力,而血管紧张素 II 水平的升高与脏器功能衰竭及病死率关系密切^[3]。血管生成素-2(Ang-2)主要表达于血管内皮细胞,在脓毒症的炎性反应中表达较高^[4]。血管内皮生长因子受体 2(VEGFR-2)是 VEGFR 的亚型之一,存在于血管和淋巴管内皮等处,能促进淋巴管和血管的生成,调节淋巴细胞的迁移,在肺癌、胃癌等多种恶性肿瘤中表达异常^[5]。血管内皮钙黏蛋白(VE-Cad)由 1 个胞内区尾部、1 个跨膜结构域、5 个胞外结构域组成,能维持血管内皮细胞的完整性,而血管内皮细胞受损与脓毒性休克的发生关系密切,因此,Ang-2、VEGFR-2、VE-Cad 可能参与了脓毒性休克的发生^[6]。本研究通过观察脓毒性休克患者血清 VEGFR-2、Ang-2、VE-Cad 的水平变化,并分析其与病情严重程度及预后的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 6 月至 2020 年 6 月本院治疗的 110 例脓毒性休克患者作为休克组,其中男性 63 例,女性 47 例;年龄 35~78 岁,平均(56.25±3.18)岁;发生脓毒性休克的原因:腹腔感染 35 例,血液感染 38 例,尿路感染 33 例,其他 4 例;根据发病后 28 天预后情况将休克组分为存活组(64 例),死亡组(46 例)。另选择同期本院 100 例体检健康者作为对照组,其中男性 58 例,女性 42 例;年龄 32~74 岁,平均(56.17±3.21)岁。休克组与对照组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。参照《脓毒性休克中西医结合诊治专家共识》^[7],脓毒性休克的诊断须同时满足以下 3 个条件:(1)满足脓毒症诊断,对于感染或疑似感染患者,当脓毒症相关性器官功能衰竭评价(SOFA)评分较基线值上升 ≥ 2 分时可诊断为脓毒症,具体可参考脓毒症 3.0。(2)在脓毒症基础上出现急性循环功能障碍,脓毒症患者充分液体复苏下仍存在持续低血压,需使用药物维持平均动脉压(MAP) ≥ 65 mm Hg。(3)在脓毒症的基础上出现细胞或代谢紊乱,血乳酸(Lac)水平 > 2 mmol/L。脓毒性休克患者纳入标准:(1)符合上述诊断标准;(2)临床资料完整;(3)未使用过免疫制剂治

疗者。排除标准:(1)伴有恶性肿瘤患者;(2)年龄 < 18 岁者;(3)免疫功能低下者;(4)依从性较差者;(5)伴有严重无法治愈的基础疾病者。本研究经医院伦理委员会批准,所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 方法 采集受试者空腹静脉血 5 mL,以 3 000 r/min 离心 10 min,提取上层血清置于 -20 °C 冷冻箱内存储以备检测。采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验测定 VEGFR-2、Ang-2、VE-Cad 水平。评估患者入院时的急性生理学和慢性健康状况评价 II(APACHE II)评分及 SOFA 评分。所有患者均按照专家共识进行治疗;尽早在诊断后 1 h 内应用广谱抗菌药物,在开始抗感染前最好留取血培养,用药 48~72 h 后,根据微生物培养结果和临床反应评估疗效,适当选择目标性强的窄谱抗菌药物进行降阶梯治疗;抗菌药物疗程一般 7~10 d。并给予液体复苏、血管活性药物等治疗。

1.3 统计学处理 以 SPSS18.0 统计软件处理数据。符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较 t 检验;计数资料用频数、率表示,组间比较采用 χ^2 检验;使用 Pearson 相关进行相关性分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 休克组与对照组血清 VEGFR-2、Ang-2、VE-Cad 水平比较 休克组血清 VEGFR-2、VE-Cad 水平高于对照组,Ang-2 水平低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 不同预后患者血清 VEGFR-2、Ang-2、VE-Cad 水平比较 存活组血清 VEGFR-2、VE-Cad 水平低于死亡组,Ang-2 水平高于死亡组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 1 休克组与对照组血清 VEGFR-2、Ang-2、VE-Cad 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	VEGFR-2 ($\mu\text{g/L}$)	Ang-2 (ng/L)	VE-Cad (ng/mL)
休克组	110	1.51±0.21	489.66±25.34	3.01±0.15
对照组	100	0.21±0.07	564.87±38.19	0.27±0.05
<i>t</i>		58.986	16.955	174.055
<i>P</i>		< 0.001	< 0.001	< 0.001

2.3 不同预后患者 APACHE II、SOFA 评分比较 存活组 APACHE II、SOFA 评分低于死亡组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 2 不同预后患者血清 VEGFR-2、Ang-2、VE-Cad 水平比较($\bar{x} \pm s$)

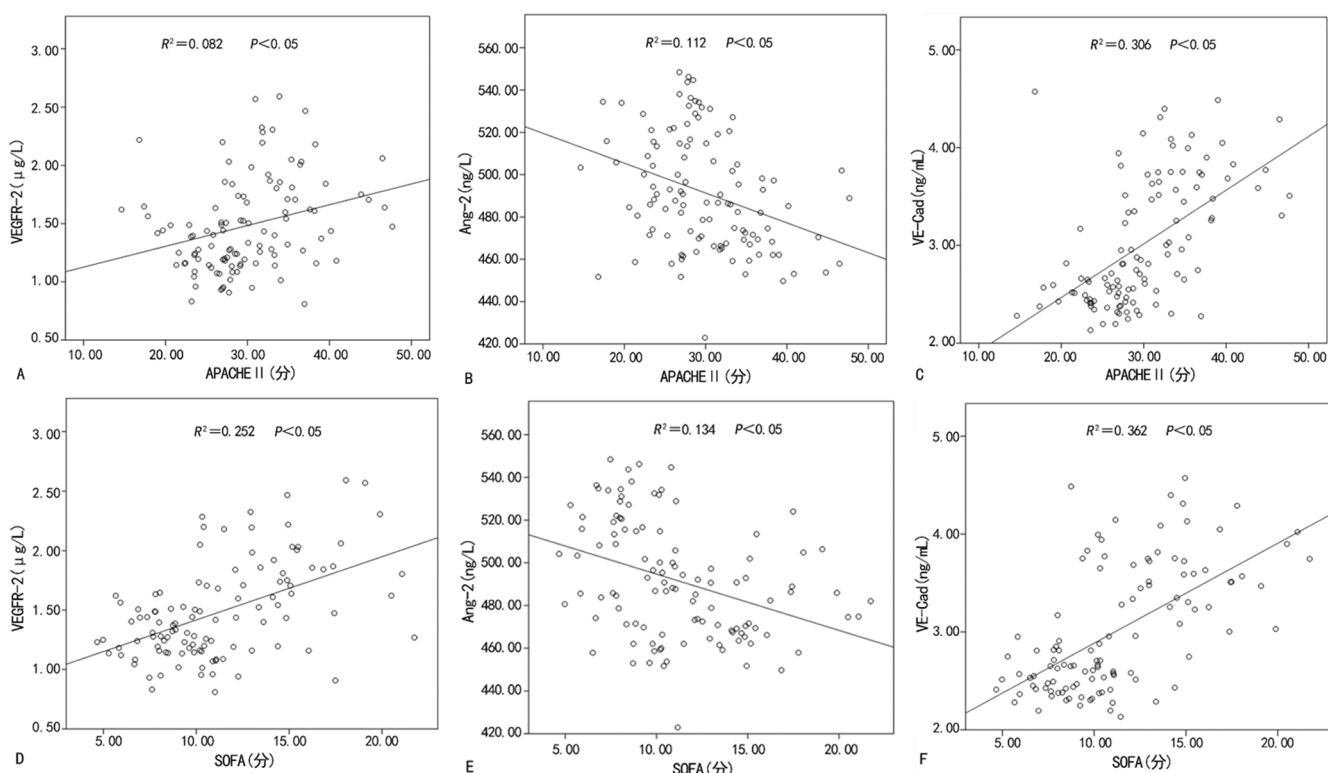
组别	n	VEGFR-2 ($\mu\text{g/L}$)	Ang-2 (ng/L)	VE-Cad (ng/mL)
存活组	64	1.31 \pm 0.25	502.34 \pm 26.38	2.54 \pm 0.24
死亡组	46	1.79 \pm 0.39	472.02 \pm 23.69	3.66 \pm 0.37
t		7.859	6.201	19.245
P		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 脓毒性休克患者血清 VEGFR-2、Ang-2、VE-Cad 水平与 APACHE II、SOFA 评分的相关性分析 采用 Pearson 相关分析血清 VEGFR-2、Ang-2、VE-Cad 水平与 APACHE II、SOFA 评分的相关性,

结果显示,血清 VEGFR-2、VE-Cad 和 APACHE II、SOFA 评分之间呈正相关($r = 0.287, 0.553, 0.502, 0.602, P < 0.05$),血清 Ang-2 和 APACHE II、SOFA 评分之间均呈负相关($r = -0.334, -0.366, P < 0.05$),见图 1。

表 3 不同预后患者 APACHE II、SOFA 评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	n	APACHE II	SOFA
存活组	64	26.51 \pm 4.37	8.61 \pm 2.35
死亡组	46	35.89 \pm 6.27	14.26 \pm 3.47
t		9.250	10.183
P		<0.001	<0.001



注:A、B、C 为 VEGFR-2、Ang-2、VE-Cad 与 APACHE II 评分间关系散点图;D、E、F 为 VEGFR-2、Ang-2、VE-Cad 与 SOFA 评分间关系散点图。

图 1 VEGFR-2、Ang-2、VE-Cad 与 APACHE II、SOFA 评分间关系散点图

3 讨 论

脓毒性休克又称感染性休克,是脓毒症的危重阶段,主要表现为低血压、低氧血症及全身性炎症反应等,主要发生于急性梗阻性化脓性胆管炎、坏疽性胆囊炎、急性胰腺炎及一些院内感染^[8]。脓毒症发病率及病死率较高,据统计,全球因脓毒症死亡的患者已超过前列腺癌、乳腺癌、艾滋病总和,严重威胁人们的安全^[9],因此,早期发现脓毒症并尽早指导抗感染治疗可改善患者预后。

血清 VEGFR-2 是血管内皮生长因子家族成员,能促进自然杀伤性 T 淋巴细胞的激活,促进其介导的免疫性组织损伤。陈艳青^[10]等研究显示,VEGF 在脓

毒症中表达较高,与病情的严重程度有关。本研究结果显示,休克组 VEGFR-2 水平高于对照组且存活组 VEGFR-2 水平低于死亡组($P < 0.05$),其原因可能为 VEGFR-2 可影响血管内皮生长因子的激活,其水平升高可促进内皮氧化功能的损伤,加剧炎症反应,从而在脓毒性休克中水平升高并参与疾病的发生。全身诸多调节系统参与脓毒症的发生,脓毒性休克时血压下降,需肾素-血管紧张素系统(RAS)的激活以维持容量和血管张力,从而维持足够的血压以满足机体的需要^[11-12]。Ang-2 是 RAS 系统激活的关键效应蛋白,主要由内皮细胞合成分泌,可通过释放血管内皮细胞生长因子增加血管通透性,激活免疫活性细胞

的增殖^[13]。本研究结果显示,休克组 Ang-2 水平低于对照组且存活组 Ang-2 水平高于死亡组($P < 0.05$),提示 Ang-2 参与了脓毒症的病理过程,可作为脓毒症患者全身系统血管内皮细胞活化的标志。

脓毒性休克的病理生理变化为内皮细胞受损,形成微血栓,影响重要组织血管微循环,最终引起器官功能障碍^[14-15]。VE-Cad 是血管内皮细胞特异性的钙黏蛋白,黏附于细胞表面,具有细胞黏附连接功能,能维持内皮通透性,在调节血-脑屏障的变化中起重要作用。有研究显示,VE-Cad 的功能变化能影响其他细胞间的连接,在急性缺血性脑卒中表达较高,且与神经功能缺损程度密切相关^[16]。本研究结果显示,休克组 VE-Cad 水平高于对照组且存活组 VE-Cad 水平低于死亡组,提示 VE-Cad 在脓毒性休克中呈高表达,可作为预测疾病严重程度的标志物。其原因可能为 VE-Cad 可与纤维状肌动蛋白结合,维持细胞黏附稳定性,而脓毒性休克患者都伴有血管内皮损伤,导致 VE-Cad 水平升高,破坏血管内皮屏障,引起毛细血管渗漏,加重组织、器官损伤,影响患者预后。APACHE II 评分是临床上公认评估患者病情程度的指标,SOFA 则是用于评估器官衰竭的指标,本研究结果显示,存活组 APACHE II、SOFA 评分低于死亡组($P < 0.05$);相关性分析显示,血清 VEGFR-2、VE-Cad 水平与 APACHE II、SOFA 评分间均呈正相关($P < 0.05$),血清 Ang-2 水平与 APACHE II、SOFA 评分间均呈负相关($P < 0.05$),提示 VEGFR-2、VE-Cad 水平随着 APACHE II、SOFA 评分的升高而升高,Ang-2 水平随着 APACHE II、SOFA 评分的升高而降低,故 VEGFR-2、Ang-2、VE-Cad 可作为预测疾病严重程度的重要指标。脓毒症病理生理机制复杂,本研究的样本量较少,设计存在一定局限性,尚需多中心、大样本的研究以进一步验证相关性。

综上所述,血清 VEGFR-2、Ang-2、VE-Cad 参与了脓毒性休克的发生、发展过程,并与患者的病情严重程度和预后密切相关。

参考文献

[1] 林颜,阮树斌,陈晓东,等.丹参川芎嗪注射液对重度烧伤患者炎症因子影响及预防脓毒症发生效果分析[J].河北医学,2018,24(3):382-385.
 [2] 冯丽芝,肖昌武,周青山,等.PICCO 容量监测在脓毒性休克合并急性呼吸窘迫综合征患者液体复苏中的临床应用[J].医学研究杂志,2018,47(3):114-117.
 [3] 郎梅自,赵荣彩,李培,等.血管生成素评价急诊科早期感

染综合征患者预后的研究[J].山西医药杂志,2018,47(4):363-366.
 [4] KUMAR S, MUKHERJEE S, BHALLA A, et al. Prevalence and prognostic significance of intra-abdominal hypertension in critically ill medical patients with septic shock: a prospective observational study[J]. J Assoc Physicians India, 2020, 68(1): 87-89.
 [5] 张峰,唐建荣,王振东.胃癌中 VEGFR2 的表达及与患者预后的关系[J].中国实验诊断学,2020,24(10):1654-1656.
 [6] 李真玉,宗晓龙,胡轶鹏,等.血清血管内皮钙黏蛋白水平与脓毒性休克患者预后的关系[J].中华急诊医学杂志,2018,27(12):1370-1375.
 [7] 李志军,王东强,李银平.脓毒性休克中西医结合诊治专家共识[J].中华危重病急救医学,2019,4(11):1317-1323.
 [8] 张颖,袁杉,汪阳.脓毒性休克患者血清 C-反应蛋白、降钙素原和 NT-pro-BNP 水平及预后意义[J].空军医学杂志,2018,34(1):52-56.
 [9] 朱磊,刘健,李斌,等.前列地尔对脓毒性休克患者复苏达标后微循环的影响[J].解放军医学杂志,2018,43(4):328-332.
 [10] 陈艳青,黄潇,孔桂青,等.HMGB1 和 vWF 等细胞因子对脓毒症患者病情严重程度及预后评估的意义[J].中华危重病急救医学,2020,32(8):933-937.
 [11] THORUP C V, CHRISTENSEN S, HVAS A M. Immature platelets as a predictor of disease severity and mortality in sepsis and septic shock: a systematic review[J]. Semin Thromb Hemost, 2020, 46(3): 320-327.
 [12] 张岩,唐德志,舒冰,等.基于肾素-血管紧张素系统评析新冠病毒致多脏器损伤作用及中药干预作用[J].世界科学技术-中医药现代化,2020,22(2):264-269.
 [13] SEREBRYANAYA N B, YAKUTSENI P P. Blood platelets in the development of sepsis, septic shock and multiple organ failure syndrome[J]. Med Immunol (Russia), 2021, 22(6): 1085-1096.
 [14] 郑奇,桂梦岚,唐馨,等.血清血管内皮钙黏蛋白和脓毒性休克的相关性研究[J].中华医院感染学杂志,2020,30(5):667-670.
 [15] 杨军,谢敬辉,高超,等.VE-cad-Fc 功能化透明质酸水凝胶的制备与表征[J].天津大学学报(自然科学与工程技术版),2019,52(1):33-39.
 [16] 陈亮,刘梅,陈洁,等.急性缺血性脑卒中患者血管内皮钙黏蛋白水平与神经功能缺损程度的相关性研究[J].临床神经病学杂志,2020,33(4):247-249.

(收稿日期:2021-02-01 修回日期:2021-07-14)