

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.007

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.007>

呼吸机相关性肺炎患者血清内皮细胞特异性分子-1 浓度及临床价值

汪霞, 徐芳

(华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院肾内科, 武汉 430014)

[摘要] 目的: 探讨呼吸机相关性肺炎(ventilator-associated pneumonia, VAP)患者血清内皮细胞特异性分子-1(Endocan)的浓度变化及临床价值。方法: 纳入2018年1月到2019年1月华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院综合ICU机械通气患者52例, 其中最终诊断为VAP患者32例(VAP组), 无VAP患者20例(无VAP组), 选取同期年龄和性别相匹配的20例健康志愿者为对照组。ELISA法检测3组血清Endocan浓度, 比较3组Endocan浓度差异, 分析最终临床结局与VAP患者疾病严重程度及血清Endocan浓度的关系, Spearman相关分析Endocan浓度与临床不良结局的预测评分APACHEII和CRIP的相关性。结果: VAP组患者第1天血清Endocan浓度显著高于无VAP组[(11.37±2.53) ng/mL vs (5.07±3.50) ng/mL, $P<0.01$]和对照组[(11.37±2.53) ng/mL vs (4.12±2.9) ng/mL, $P<0.01$], 无VAP组与对照组间血清Endocan浓度差异无统计学意义[(5.07±3.50) ng/mL vs (4.12±2.9) ng/mL, $P>0.05$]。非存活VAP患者第1天血清Endocan浓度显著高于存活者[(12.50±2.74) ng/mL vs (10.35±1.86) ng/mL, $P<0.05$], 非存活者第7天血清Endocan浓度显著高于存活者[(24.33±7.14) vs (5.93±1.56) ng/mL, $P<0.001$]。存活者患者第7天血清Endocan浓度较第1天Endocan浓度显著下降[(10.35±1.86) ng/mL vs (5.93±1.56) ng/mL, $P<0.05$], 非存活者第7天血清Endocan浓度显著增加[(12.50±2.74) ng/mL vs (24.33±7.14) ng/mL, $P<0.001$]。VAP组第1天血清Endocan浓度与APACHEII($r=0.549$, $P<0.001$)和CRIP($r=0.599$, $P<0.001$)存在显著正相关。结论: VAP患者血清Endocan浓度可能对VAP具有早期诊断和预后价值。

[关键词] 呼吸机相关性肺炎; 内皮细胞特异性分子-1; 浓度; 临床价值

Concentration and clinical value of Endocan in patients with ventilator-associated pneumonia

WANG Xia, XU Fang

(Department of Nephrology, Central Hospital of Wuhan, Tongji Medical College,
Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430014, China)

Abstract **Objective:** To investigate the concentration and clinical value of endothelial cell-specific molecule-1 (Endocan) in patients with ventilator-associated pneumonia. **Methods:** Fifty-two patients with comprehensive ICU mechanical

收稿日期 (Date of reception): 2019-04-14

通信作者 (Corresponding author): 徐芳, Email: xufang2223@126.com

ventilation were enrolled in our hospital between January 2018 and January 2019. Among them, 32 patients with the final diagnosis of VAP (VAP group) and 20 patients without VAP (non-VAP group) were selected. The matched 20 healthy volunteers served as a control group. The serum Endocan concentration of the 3 groups was measured by ELISA. The difference of Endocan concentration in the 3 groups was compared, and the relationship between the final clinical outcome and the severity of VAP and the serum Endocan concentration was analyzed. Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation between Endocan concentration and the predictive score of clinical adverse outcomes, APACHEII and CRIP. **Results:** Serum Endocan concentration was significantly higher on VAP patients on the first day than in non-VAP patients [(11.37±2.53) ng/mL vs (5.07±3.50) ng/mL, $P<0.01$]. Serum Endocan concentration was significantly higher than that of healthy controls [(11.37±2.53) ng/mL vs (4.12±2.9) ng/mL, $P<0.01$]. There was no significant difference in serum Endocan concentrations between patients without VAP and healthy controls [(5.07±3.50) ng/mL vs (4.12±2.9) ng/mL, $P>0.05$]. The Endocan concentration on the first day of non-survival VAP patients was significantly higher than that of survivors [(12.50±2.74) ng/mL vs (10.35±1.86) ng/mL, $P<0.05$]. The Endocan concentration of non-survivors on the 7th day was significantly higher than that of survivors [(24.33±7.14) ng/mL vs (5.93±1.56) ng/mL, $P<0.001$]. The Endocan concentration on day 7 of survivor patients was significantly lower than the Endocan concentration on day 1 [(10.35±1.86) ng/mL vs (5.93±1.56) ng/mL, $P<0.05$]. The serum Endocan concentration on the 7th day of non-survivors was significantly increased [(12.50±2.74) ng/mL vs (24.33±7.14) ng/mL, $P<0.001$]. There was a significant positive correlation between serum Endocan concentrations on the first day of VAP patients and predictive scores of clinical adverse outcomes APACHEII ($r=0.549$, $P<0.001$) and CRIP ($r=0.599$, $P<0.001$). **Conclusion:** The serum Endocan concentrations in VAP patients are significantly higher than those in non-VAP patients. The Endocan concentrations are significantly different between survivors and non-survivors, which may be potential biomarkers for VAP.

Keywords ventilator-associated pneumonia; endothelial cell-specific molecule-1; concentration; clinical value

呼吸机相关性肺炎(ventilator-associated pneumonia, VAP)是指各种临床危重病人在机械通气后48 h或更长时间发生的肺炎,是微生物侵入下呼吸道和肺实质的结果。接受机械通气的患者VAP发病率高达28%,且随着机械通气时间延长而增加^[1]。VAP病死率在27%~76%,诊断不及时和抗生素治疗不当进一步增加患者病死率^[2-3]。在ICU接受机械通气的患者发生VAP诊断较为困难,常规每日的普通胸部X射线片的意义在于帮助临床医生排除肺炎,但准确度仍存疑。对ICU机械通气患者,即使在常规气管分泌物和/或咳出的痰液培养阳性,显微镜下检查微生物阳性,其是否存在VAP仍不确定。因为在ICU机械通气患者中,无论是否存在肺部实质性感染,大多数上呼吸道中存在潜在肺部病原体^[4-5]。因此,寻找血清标志物可能有助于诊断肺实质感染。

内皮细胞特异性分子-1(endothelial cell-specific molecule-1, Endocan)是一种新型的由内皮细胞衍生的可溶性硫酸皮肤素蛋白多糖^[6-7],其由内皮细胞特异分子1基因编码,该基因主要在人肺和肾组

织的内皮细胞中表达^[8-9]。Endocan的表达受细胞因子调节,其可能在内皮依赖性病理疾病中发挥作用^[10]。然而,Endocan在呼吸机相关肺炎中的作用尚无报道。本研究旨在探讨VAP患者血清Endocan的浓度及其治疗过程中的变化情况和潜在临床价值。

1 对象与方法

1.1 对象

选择2018年1月至2019年1月于华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院ICU接受机械通气时间超过96 h的危重患者52例纳入研究。确诊VAP患者32例(VAP组),其中男22例,女10例,年龄(58.09±13.07)岁。确诊为无VAP患者20例(无VAP组),其中男12例,女8例。选取同期20例年龄和性别匹配的健康者为对照组,其中男13例,女7例,年龄(53.85±11.26)岁。VAP组、无VAP组、对照组之间年龄和性别间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。纳入标准:入住ICU并预计机械通

气时间>96 h的患者; 入住ICU机械通气48 h后发生肺炎者; 符合本研究定义的疑似VAP诊断标准(见1.3)。排除标准: 年龄低于18岁; 机械通气开始48 h内发生肺炎; 肺部外细菌感染患者; 使用免疫抑制剂者; 预计过早死亡, 存活时间少于72 h患者。所有研究者由家属或代理人签署知情同意书。本研究通过华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院医学伦理委员会批准。

1.2 入住ICU机械通气患者资料收集

全部入住ICU机械通气患者于入住当日收集完整病史、体格检查、胸部X射线检查, 采集患者静脉血5 mL, 并行全血细胞检查、CRP、肝肾功能检查、动脉血气分析, 每日对患者急性生理学和慢性健康评估II(APACHEII)评分和临床肺部感染评分(Clinical Pulmonary Infection Score, CPIS)。

1.3 VAP的疑似诊断和最终确诊

在本研究中, 患者在机械通气48 h后发生肺炎, 则将患者诊断为VAP; ICU机械通气患者每天早晨拍X线片, 并进行比较, 当胸部X射线片上观察到新浸润、实变、空洞或胸腔积液时或患者至少表现以下特征: 体温低于36℃或高于38℃; 白细胞计数低于4 000/mm³或高于11 000/mm³; 患者吸痰时出现脓性痰液, 即对患者做出疑似VAP诊断。同时, ICU机械通气患者每日行CPIS: 当CPIS>6时, 患者诊断为疑似VAP。疑似VAP诊断后, 对患者痰液进行病原微生物培养, 气管内吸出物(痰液)培养物产生 $\geq 10^5$ CFU/mL为培养结果阳性, 此时患者确诊为VAP。对临床怀疑VAP的所有患者, 立即开始经验性抗菌治疗, 并根据痰液培养结果及时调整药敏抗生素。

ICU机械通气发生VAP患者的痰培养结果: 金黄色葡萄球菌7例, 铜绿假单胞菌5例, 肺炎克雷伯菌4例, 嗜血杆菌流感3例, 鲍曼不动菌2例, 肠杆菌1例, 变形杆菌1例, 混合细菌5例, 未确定病原菌6例。无VAP患者20例痰液细菌培养阴性。

1.4 血清Endocan浓度检测

对怀疑VAP的患者在当日(第1天)抽取上肢静脉血、在随后的第7天再抽取静脉血各5 mL, 1 500 r/min离心30 min, 保存在-80℃直到统一分析。使用市售ELISA(LUNG INNOV Systems, 法

国Lille公司)测定Endocan浓度, 最低的检测浓度为0.1 ng/mL, 组内和组间变异系数为3%和4%, 所有的病例重复测量3次, 取平均值为最终数值。

1.5 患者随访

对所有患者进行随访, 时间至患者肺炎消失、转出ICU或死亡。全部32例VAP患者中, 22例存活并出院, 10例患者住院期间死亡, 在研究期间7 d内无死亡患者。

1.6 统计学处理

采用SPSS 19.0软件进行数据分析。计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 计数资料采用例数和百分比表示, 两组间比较采用t检验或卡方检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组一般临床特征比较

VAP组机械通气总持续时间、疑似诊断当日CRP浓度、白细胞计数及APACHEII均显著高于无VAP组($P < 0.001$); VAP组住院时间显著长于无VAP组, 差异均有统计学意义($P < 0.001$, 表1)。

2.2 3组血清Endocan浓度比较

VAP组第1天(即疑似VAP诊断当天)血清Endocan浓度显著高于无VAP组和对照组($P < 0.05$), 而无VAP组与对照组间血清Endocan浓度差异无统计学意义($P > 0.05$, 表2)。

2.3 存活者和非存活者VAP患者疾病严重程度、血清Endocan浓度比较

非存活组第1天血清Endocan浓度显著高于存活者, 非存活第7天血清Endocan浓度显著高于存活者, 差异均有统计学意义($P < 0.001$)。存活者第7天血清Endocan浓度较第1天显著下降; 而非存活者第7天血清Endocan浓度增加, 差异有统计学意义($P < 0.001$, 表3)。

2.4 VAP患者第1天血清Endocan与APACHEII及CRIP评分的相关性

VAP患者第1天血清Endocan浓度与临床不良结局的预测评分APACHEII($r = 0.549$, $P < 0.001$)和CRIP($r = 0.599$, $P < 0.001$)之间呈正相关(图1)。

表1 3组一般临床特征比较

Table 1 Comparison of general clinical feature of the 3 groups

组别	<i>n</i>	年龄/岁	性别(男/女)/例	患者疑似VAP诊断时				机械通气 时间/d	住院 时间/d
				CRP/(mg·L ⁻¹)	WBC/(× 10 ³ ·μL ⁻¹)	APACHE II			
VAP组	32	58.09 ± 13.07	22/10	160.4 ± 4.7	14.5 ± 3.5			24.11 ± 4.57	
无VAP组	20	56.90 ± 10.54	12/8	28.53 ± 2.6	9.6 ± 0.5			16.00 ± 3.25	
对照组	20	53.85 ± 11.26	13/7	5.38 ± 1.1	6.5 ± 1.0			NA	
<i>P</i>		>0.05	>0.05	<0.001	<0.001			<0.001	
组别	患者合并疾病/例							机械通气 时间/d	住院 时间/d
	慢性阻塞性 肺病	糖尿病	肾衰竭	心力 衰竭	恶性 肿瘤	神经系统 中风	慢性肝 衰竭		
VAP组	8	8	3	7	7	3	2	15.35 ± 9.21	23.1 ± 7.91
无VAP组	5	4	2	5	2	1	2	10.67 ± 8.52	16.67 ± 7.52
对照组	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA
<i>P</i>	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.001	<0.001

NA, 不适用。
NA, not applicable.

表2 3组血清Endocan浓度比较

Table 2 Comparison of Endocan concentration among the 3 groups

组别	n	Endocan浓度/(ng·mL ⁻¹)
VAP组	32	11.37 ± 2.53 ^{*#}
无VAP组	20	5.07 ± 3.50
对照组	20	4.12 ± 2.9

与无VAP组比较, *P<0.01; 与对照组比较, [#]P<0.01。
Compared with the non-VAP group, *P<0.01; compared with the control group, [#]P<0.01.

表3 存活组与非存活组疾病严重程度及血清Endocan浓度比较

Table 3 Comparison of disease severity and serum Endocan concentration between the surviving and non-surviving VAP groups

最终结局	n	APACHE II (第1天)	CPIS (第1天)	Endocan浓度 (第1天)	Endocan浓度 (第7天)
存活者	22	22.31 ± 3.73	7.68 ± 1.04	10.35 ± 1.86	5.93 ± 1.56 [*]
非存活者	10	26.10 ± 4.66	9.25 ± 2.02	12.50 ± 2.74	24.33 ± 7.14 [*]
P		<0.05	<0.001	<0.05	<0.001

与第1天血清Endocan浓度比较, *P<0.01。
Compared the serum Endocan concentration on the 1st day, *P<0.01.

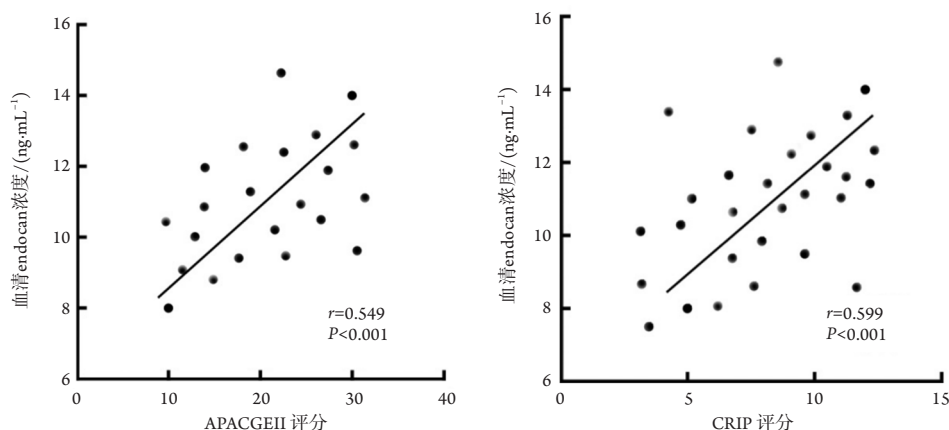


图1 VAP患者第1天血清Endocan与APACHEII及CRIP评分的相关性分析

Figure 1 Correlation between serum Endocan and APACHEII or CRIP scores in patients with VAP on the first day

3 讨论

危重患者机械通气插管损害口咽和气管的完整性, 并可导致口腔和胃分泌物进入下呼吸道, 最终导致呼吸机相关性肺炎。VAP诊断主要依据为患者临床症状、胸片X射线片改变和痰培养结果, 目前尚无客观的标志物来诊断和预测VAP患者的预后。

Endocan作为一种血管内皮细胞特异性的标志物, 其对社区获得性肺炎、严重感染、急性呼吸衰竭有早期诊断和预后价值。本研究发现VAP患者血清Endocan浓度显著高于无VAP者和对照组, 而无VAP者和对照组间差异不显著, VAP患者肺部由于微生物感染, 导致全身炎症被激活, 炎症介质和细胞因子释放, 诱导肺内内皮细胞损伤, 导致Endocan表达增强, 最终释放到循环中, 使得循环中可检测的Endocan浓度增加。Scherpereel等^[11]最先在ICU脓毒症患者中发现Endocan水平增加。De Freitas Caires等^[12]发现严重脓毒症患者血浆中Endocan水平升高, 而健康对照组中Endocan几乎检测不到。Kao等^[13]研究认为血清Endocan浓度, 而非CRP或WBC计数与肺炎的严重程度相关。Cox等^[14]检测了17名健康男性志愿者在使用2 ng/kg脂多糖之前和之后4 h的血浆Endocan浓度, 发现脂多糖给药后Endocan的血浆水平显著增加, 认为Endocan可能是与内毒素血症有关的炎症状态下内皮功能障碍的新标志物。

VAP患者血清中Endocan浓度增加的机制尚不清楚, 其可能原因为: 脓毒症和炎症患者体内炎症介质如IL-1, TNF- α 的过度释放, 诱导Endocan表达, 其血液水平可能密切反映炎症的存

在和严重程度及对治疗的反应^[9]。

本研究显示: 非存活VAP组第1天血清Endocan浓度显著高于存活患者, 同时非存活患者第7天血清Endocan浓度也显著高于存活患者; 比较第1天和第7天, 存活患者的变化是Endocan浓度显著性降低, 而非存活患者显著性增高。Palmiere等^[15]研究发现败血症死亡患者血清Endocan、降钙素原和CRP均显著高于存活患者, 与本研究结果类似。Mihajlovic等^[16]研究发现在ICU败血症所致器官衰竭患者中, 血清Endocan存在早期的预测价值: 与幸存者相比, 死亡患者早期血清Endocan浓度显著增加, ROC曲线分析显示血清Endocan对多器官功能衰竭的发展和可能死亡具有预测鉴别能力, 且优于降钙素原、APACHE II评分。结合本研究结果, 非存活患者血清Endocan浓度增加可能的原因是在肺部感染的条件下, 即VAP患者肺部的感染, 高细菌毒素负荷刺激炎症介质释放诱导Endocan表达增加, 最终在循环中的水平增加。

本研究发现VAP患者第1天血清Endocan浓度与APACHE II和CRIP之间存在正相关。最近的一项研究^[13]报道: 血浆Endocan在评估肺炎严重程度方面优于CRP和白细胞计数, 与肺炎严重程度评分如肺炎严重程度指数、CURB-65和APACHE II评分有相关性。Tang等^[17]发现: ARDS患者Endocan水平与APACHE II评分显著正相关, 且非幸存者Endocan显著高于幸存者, 同时, 作为一种内皮细胞特异性标志物, 其也参与急性肾损伤和冠心病^[18-19]的发生。

本研究存在如下不足: 本研究为单中心观察性研究, 患者数目较少, 需要多中心大样本研究来证实本结论; VAP患者Endocan浓度增加的确切

分子机制值得进一步研究。

综上所述, Endocan浓度对VAP的早期诊断和预后可能具有潜在价值, 可能为VAP潜在的生物标志物, 但尚需要大样本的临床研究来证实。

参考文献

1. Charles MP, Kali A, Easow JM, et al. Ventilator-associated pneumonia[J]. *Australas Med J*, 2014, 7(8): 334.
2. Klompas M. Complications of mechanical ventilation—the CDC's new surveillance paradigm[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(16): 1472-1475.
3. Udani S, Solomon R. Ventilator associated events: Deconstructing a new algorithm[J]. *Journal of Pediatric Critical Care*, 2015,
4. Boyer AE, Schoenberg N, Babcock H, et al. A prospective evaluation of ventilator-associated conditions and infection-related ventilator-associated conditions[J]. *Chest*, 2015, 147(1): 68-81.
5. Filiberto DM, Croce MA. Ventilator-associated pneumonia[M]// Salim A, Brown C, Inaba K, et al. *Surgical critical care therapy*. Cham: Springer, 2018: 407-413.
6. Hatfield KJ, Lassalle P, Leiva RA, et al. Serum levels of endothelium-derived endocan are increased in patients with untreated acute myeloid leukemia[J]. *Hematology*, 2011, 16(6): 351-356.
7. Mikkelsen ME, Shah CV, Scherpereel A, et al. Lower serum endocan levels are associated with the development of acute lung injury after major trauma[J]. *J Crit Care*, 2012, 27(5): 522.e11-522.e17.
8. Li S, Wang L, Wang C, et al. Detection on dynamic changes of endothelial cell specific molecule-1 in acute rejection after renal transplantation[J]. *Urology*, 2012, 80(3): 738.e1-738.e8.
9. Kali A, Shetty KR. Endocan: a novel circulating proteoglycan[J]. *Indian J Pharmacol*, 2014, 46(6): 579-583.
10. Sarrazin S, Lyon M, Deakin JA, et al. Characterization and binding activity of the chondroitin/dermatan sulfate chain from endocan, a soluble endothelial proteoglycan[J]. *Glycobiology*, 2010, 20(11): 1380-1388.
11. Scherpereel A, Depontieu F, Grigoriu B, et al. Endocan, a new endothelial marker in human sepsis[J]. *Crit Care Med*, 2006, 34(2): 532-537.
12. De Freitas Caires N, Legendre B, Parmentier E, et al. Identification of a 14 kDa endocan fragment generated by cathepsin G, a novel circulating biomarker in patients with sepsis[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2013, 78-79: 45-51.
13. Kao SJ, Chuang CY, Tang CH, et al. Plasma endothelial cell-specific molecule-1 (esM-1) in management of community-acquired pneumonia[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2014, 52(3): 445-451.
14. Cox LA, van Eijk LT, Ramakers BP, et al. Inflammation-induced increases in plasma endocan levels are associated with endothelial dysfunction in humans in vivo[J]. *Shock*, 2015, 43(4): 322-326.
15. Palmiere C, Augsburger M. Endocan measurement for the postmortem diagnosis of sepsis[J]. *Legal Medicine*, 2014, 16(1): 1-7.
16. Mihajlovic DM, Lendak DE, Brkic SV, et al. Endocan is useful biomarker of survival and severity in sepsis[J]. *Microvasc Res*, 2014, 93: 92-97.
17. Tang L, Zhao Y, Wang D, et al. Endocan levels in peripheral blood predict outcomes of acute respiratory distress syndrome[J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014: 625180.
18. Lee HG, Choi HY, Bae JS. Endocan as a potential diagnostic or prognostic biomarker for chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2014, 86(6): 1079-1081.
19. Wang XS, Yang W, Luo T, et al. Serum endocan levels are correlated with the presence and severity of coronary artery disease in patients with hypertension[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2015, 19(3): 124-127.

本文引用: 汪霞, 徐芳. 呼吸机相关性肺炎患者血清内皮细胞特异性分子-1浓度及临床价值[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(1): 40-45. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.007

Cite this article as: WANG Xia, XU Fang. Concentration and clinical value of Endocan in patients with ventilator-associated pneumonia[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(1): 40-45. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.007