

# 降钙素原与白蛋白比值在脓毒症并发急性呼吸窘迫综合征预后中的评估价值

曹晶\*, 李勇, 陈斌, 喻廷凤, 何正兵

益阳市中心医院呼吸内科, 湖南 益阳

收稿日期: 2024年1月3日; 录用日期: 2024年3月5日; 发布日期: 2024年3月13日

## 摘要

目的: 探讨降钙素原与白蛋白比值(PAR)在脓毒症并发急性呼吸窘迫综合征(ARDS)预后中的评估价值。方法: 回顾性分析2019年9月~2022年9月入住益阳市中心医院呼吸内科重症监护室(Respiratory Intensive Care Unit, RICU)的131例脓毒症并发ARDS患者的临床资料, 根据患者28天预后, 进一步将脓毒症并发ARDS患者分成生存组( $n = 71$ )和死亡组( $n = 60$ ), 比较两组降钙素原与白蛋白比值的差异, 采用受试者工作曲线(ROC)评估PAR对脓毒症并发ARDS的预后价值; Spearman相关分析分析PAR与SOFA评分的相关性; Cox回归筛选脓毒症并发ARDS预后的独立危险因素; 进一步比较不同亚组的PAR水平; 最后采用Kaplan-Meier生存分析法比较不同PAR水平患者的生存率。结果: 死亡组PAR水平显著高于生存组[0.85 (0.11, 2.84) vs. 0.19 (0.03, 1.01),  $P = 0.001$ ]。ROC曲线分析表明, PAR判断脓毒症并发ARDS的预后性能最佳, 曲线下面积(AUC)为0.725 (95% CI: 0.6141~0.800,  $P < 0.001$ ), 截断值为1.74, 敏感度为40.00%, 特异度为98.55%。相关性分析表明PAR与SOFA评分成正相关( $r = 0.365$ ,  $P < 0.001$ )。多因素Cox回归分析表明PAR高水平是脓毒症并发ARDS预后的独立危险因素(HR: 1.316, 95% CI: 1.092~1.584,  $P = 0.004$ )。亚组分析表明革兰阴性杆菌组PAR水平显著高于革兰阳性球菌组[1.24 (0.20, 2.65) vs. 0.13 (0.03, 0.79),  $P < 0.001$ ]。生存分析表明PAR  $> 1.74$ 的脓毒症并发ARDS患者28-d预后更差( $P < 0.001$ )。结论: PAR对脓毒症并发ARDS患者28 d死亡率有一定的预测价值, 当PAR  $> 1.74$ 时, 脓毒症并发ARDS患者28 d死亡率更高。

## 关键词

脓毒症, 急性呼吸窘迫综合征, 降钙素原, 白蛋白, 降钙素原与白蛋白比值

## Evaluation of the Prognostic Value of the Procalcitonin to Albumin Ratio in Patients with Sepsis-Induced Acute Respiratory Distress Syndrome

\*通讯作者。

文章引用: 曹晶, 李勇, 陈斌, 喻廷凤, 何正兵. 降钙素原与白蛋白比值在脓毒症并发急性呼吸窘迫综合征预后中的评估价值[J]. 医学诊断, 2024, 14(1): 45-55. DOI: 10.12677/md.2024.141007

**Jing Cao\*, Yong Li, Bin Chen, Tingfeng Yu, Zhengbing He**

Department of Respiratory Medicine, Yiyang Central Hospital, Yiyang Hunan

Received: Jan. 3<sup>rd</sup>, 2024; accepted: Mar. 5<sup>th</sup>, 2024; published: Mar. 13<sup>th</sup>, 2024**Abstract**

**Objective:** To investigate the prognostic value of serum procalcitonin to albumin ratio (PAR) for the patients with sepsis-induced acute respiratory distress syndrome (ARDS). **Methods:** To retrospectively analyze the clinical data of 131 patients with sepsis-induced ARDS admitted to the respiratory intensive care unit (RICU) of Yiyang Central Hospital from September 2019 to September 2022. According to the prognosis at 28 d, 131 sepsis patients were divided into survival group ( $n = 71$ ) and non-survival group ( $n = 60$ ). PAR levels were compared between different groups. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the prognostic value of PAR for sepsis-induced ARDS. Spearman correlation was used to test for an association between PAR and SOFA score. Independent prognostic factors of sepsis-induced ARDS were evaluated using the Cox regression analyses. PAR levels amongst various subgroups were further compared. Finally, the Kaplan-Meier survival analysis was used to compare the survival status of patients with different PAR levels. **Results:** The PAR level of the non-survival group was significantly higher than that of the survival group [0.85 (0.11, 2.84) vs. 0.19 (0.03, 1.01),  $P = 0.001$ ]. ROC curve analysis showed that PAR had the best prognostic performance in determining sepsis-induced ARDS, the area under ROC curve of PAR in predicting prognosis was 0.725 (95% CI: 0.6141~0.800,  $P < 0.001$ ), and the cutoff value, the sensitivity, and the specificity were 1.74, 40.00%, 98.55%, respectively. Correlation analysis suggested a significant positive correlation between serum PAR levels and SOFA scores ( $r = 0.365$ ,  $P < 0.001$ ). Multivariate Cox regression analyses indicated that high-level PAR expression served as an independent prognostic factor for poor survival in patients with sepsis-induced ARDS (HR: 1.316, 95% CI: 1.092~1.584,  $P = 0.004$ ). Subgroup analysis showed that PAR levels were significantly higher in the Gram-negative bacilli group [1.24 (0.20, 2.65)] than in the Gram-positive cocci group [0.13 (0.03, 0.79)]. Kaplan-Meier survival analysis showed that higher PAR levels ( $>1.74$ ) were correlated with poor 28-day survival in patients with sepsis-induced ARDS ( $P < 0.001$ ). **Conclusion:** This study indicates that serum PAR is useful in predicting the 28-day mortality among patients with sepsis-induced ARDS, especially those with serum PAR of more than 1.74.

**Keywords****Sepsis, Acute Respiratory Distress Syndrome, Procalcitonin, Albumin, Procalcitonin to Albumin Ratio**

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Open Access

**1. 引言**

脓毒症(Sepsis)是包括生理、生物和生化异常的临床综合征,由机体对感染的反应失调引起[1],具有高发病率及死亡率[2]。器官衰竭是脓毒症最常见的并发症之一,而肺是脓毒症病程中最容易累及的靶器官。脓毒症并发呼吸衰竭可进展为急性肺损伤(Acute Lung Injury, ALI)或急性呼吸窘迫综合征(Acute Res-

piratory Distress Syndrom, ARDS), 常伴有肺上皮细胞凋亡, 肺上皮破坏, 屏障功能障碍, 促炎与抗炎因子失衡等病理生理过程[3]。目前研究发现细胞凋亡、内皮损伤功能障碍、免疫功能紊乱、线粒体功能障碍[1] [4] [5] [6] [7] [8]等过程与脓毒症并发 ARDS 的发生、发展密切相关, 如间充质干细胞可通过 CXCL12/CXCR4 轴抑制 ARDS 引起的肺泡上皮细胞凋亡[9], 此外, 虽然肺内皮功能障碍在 ARDS 的病理生理学中经常被忽视, 但临床前模型已经确定内皮功能障碍可能是肺水肿发展的原因[10]。还有研究发现肺部感染时, 肺组织细胞和外周血单核细胞源性巨噬细胞平衡可能是炎症平衡的一个重要标志。炎性的外周单核/巨噬细胞的过度激活在免疫过度及炎症因子风暴中起到核心作用, 多种机制可诱导外周单核/巨噬细胞的过度激活[11]。同时, 国外一项研究表明衣康酸通过挽救线粒体功能障碍和抑制 cGAS/STING 通路改善 ARDS 肺泡巨噬细胞焦亡[12], 进一步证实了线粒体功能障碍与脓毒症并发 ARDS 之间的潜在关系。

降钙素原与白蛋白比值(procalcitonin-to-albumin ratio, PAR)作为一种新型生物标志物, 有研究发现 PAR 与新生儿脓毒症的严重程度密切相关[13], 还有研究发现 PAR 可作为 ARDS 患者预后的关键指标[14]。PAR 一方面考虑到脓毒症并发 ARDS 患者的炎症状况, 另一方面结合了患者的营养状态, 有望成为脓毒症并发 ARDS 预后判断的潜在指标。然而目前相关报道仍比较少, 本研究旨在探讨降钙素原与白蛋白比值在脓毒症并发 ARDS 患者预后评估中的临床价值, 为临床判断脓毒症并发 ARDS 的预后提供理论策略和参考依据。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 研究对象及分组

回顾性分析 2019 年 9 月至 2022 年 9 月益阳市中心医院呼吸内科重症监护室(RICU)收治的 131 例脓毒症并发 ARDS 患者的临床资料, 所有患者均符合脓毒症最新指南 Sepsis 3.0 [15]中的诊断标准, ARDS 的诊断标准均符合柏林定义[16]。根据 28 d 的生存情况将脓毒症并发 ARDS 患者分为死亡组( $n = 60$ )和生存组( $n = 71$ )。排除标准: (1) 患者年龄 $<18$  岁或 $>80$  岁; (2) 近 3 个月内使用过入血白蛋白及丙种球蛋白; (3) 孕妇或哺乳期妇女; (4) 合并基础肺脏疾病的如: 肺结核、尘肺、肺癌等; (5) 各系统恶性肿瘤及血液疾病; (6) 影响序贯器官衰竭评分(SOFA)评分的准确评估; (7) 入院不足 24 小时及资料不全者。本研究经益阳市中心医院伦理委员会批准, 并获得患者知情同意。

### 2.2. 临床资料收集

利用医院信息系统(Hospital Information System, HIS)查阅并收集研究对象的临床资料, 记录两组间的一般资料(年龄、性别、是否吸烟/饮酒、是否合并高血压/糖尿病等)、临床表现(生命体征、感染途径及入住 RICU 天数等), 并计算入院时的 SOFA 评分。

### 2.3. 实验室指标

收集研究对象入住 RICU 24 h 内的外周静脉血, 保存于含有肝素或乙二胺四乙酸的采血管, 以 3500 r/min 离心 10 min。采用 XN-9000 自动血细胞分析仪(日本 Sysmex 公司)测量白细胞(WBC)、中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、红细胞(RBC)、血红蛋白(Hb)、血细胞比容(HCT)及血小板(PLT)水平; 采用 Burgess Hill 全自动免疫分析仪(英国 Roche Diagnostic 公司)检测降钙素原(PCT)水平; 采用全自动蛋白分析仪(德国 DIASYS 公司)检测 C 反应蛋白(CRP)水平; 采用 7600 Series 自动生化分析仪(日本 HITACHI 公司)检测总胆红素(TBI)、直接胆红素、间接胆红素、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、白蛋白、肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)、总胆固醇、甘油三酯的水平。采用丹麦雷诺 ABL800FLEX 血气分析仪检测血气各项指标; 采用离子选择电极法[日立仪器(苏州)有限公司]检测血清钾、血清钠的水平。

## 2.4. PAR 对脓毒症并发 ARDS 预后判断的评估价值

采用受试者工作特征(ROC)曲线评估各指标对脓毒症 ARDS 预后的判断价值;采用 Spearman 相关分析判断 PAR 与 SOFA 评分的相关性;采用 Cox 风险模型分析脓毒症 ARDS 患者的预后危险因素。根据约登指数选取 PAR 对脓毒症 ARDS 患者 28 d 病死率的最佳预测值(cut-off)值,以 PAR 水平的截断值(1.74)为界,将 131 患者分为两组,其中 $\geq 1.74$ 组 28 人, $< 1.74$ 组 103 人,采用 Kaplan-Meier 生存分析比较两组 28 d 病死率,并用 log-rank 法比较生存曲线的差异。

## 2.5. 统计学处理

采用 SPSS 26.0 软件及 Graphad Prism 9.0 进行统计分析及图标绘制。计数资料以例(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验或 fisher 确切概率法;符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组比较采用独立样本  $t$  检验;不符合正态分布的计量资料以 M (Q<sub>1</sub>, Q<sub>3</sub>)表示,两组比较采用 Mann-Whitney U 检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 3. 结果

### 3.1. 生存组与死亡组一般资料比较

131 例脓毒症并发 ARDS 患者中,生存组 71 例,死亡组 60 例。脓毒症致 ARDS 的病因以肺部感染最为多见。脓毒症并发 ARDS 死亡组患者的呼吸频率较生存组患者快,差异存在统计学意义( $P < 0.05$ );两组年龄、性别、体温、心率、收缩压、舒张压、吸烟、饮酒差异无统计学意义( $P > 0.05$ ) (表 1)。

**Table 1.** Comparison of the general information between survival group and non-survival group in patients with sepsis-induced ARDS

**表 1.** 脓毒症合并 ARDS 生存组与死亡组患者一般资料比较

指标	生存组( $n = 71$ )	死亡组( $n = 60$ )	$F/Z/\chi^2$	$P$
年龄[岁, $\bar{x} \pm s$ ]	53.58 $\pm$ 15.82	53.73 $\pm$ 15.86	0.014	0.907
男性[例(%)]	50 (70.4)	41 (68.3)	0.067	0.796
体温[°C, M (Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	36.8 (36.4, 37.2)	36.6 (36.3, 37.3)	-1.315	0.188
呼吸[次/min, M (Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	22.0 (20.0, 30.0)	25.5 (20.0, 33.0)	-1.779	0.075
心率(次/min, $\bar{x} \pm s$ )	105.94 $\pm$ 24.36	109.57 $\pm$ 28.83	1.647	0.202
收缩压(mmHg, $\bar{x} \pm s$ )	119.61 $\pm$ 28.50	114.24 $\pm$ 25.04	0.636	0.427
舒张压(mmHg, $\bar{x} \pm s$ )	71.70 $\pm$ 18.30	69.93 $\pm$ 18.57	0.116	0.733
病因[例(%)]				
肺部感染	18 (25.4)	20 (33.3)	1.006	0.316
急性胰腺炎	9 (12.7)	3 (5.0)	2.303	0.129
急性腹膜炎	11 (15.5)	7 (11.7)	0.402	0.526
血流感染	9 (12.7)	3 (5.0)	2.303	0.129
胆道感染	6 (8.5)	3 (5.0)	0.605	0.437
泌尿系感染	5 (7.0)	2 (3.3)	0.884	0.347
其他部位感染	13 (18.3)	22 (36.6)		
个人史[例(%)]				
吸烟史	33 (46.5)	21 (35.0)	1.768	0.184
饮酒史	24 (33.8)	17 (28.3)	0.452	0.501

### 3.2. 生存组与死亡组临床指标比较

与脓毒症并发 ARDS 生存组比较, 死亡组淋巴细胞、间接胆红素、白蛋白、入住 ICU 时间等指标降低, 血肌酐、尿素氮、降钙素原、PAR、SOFA 评分等指标升高, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 两组其余实验室指标差异无统计学意义( $P > 0.05$ ) (表 2)。

**Table 2.** Comparison of the clinical information between survival group and non-survival group

**表 2.** 脓毒症合并 ARDS 生存组与死亡组患者临床资料比较

临床指标	生存组( $n = 71$ )	死亡组( $n = 60$ )	$F/Z/\chi^2$	$P$
血培养微生物[例(%)]			3.077	0.079
革兰阴性杆菌	27 (38.0)	32 (53.3)	—	—
革兰阳性球菌	44 (62.0)	28 (46.7)	—	—
白细胞[ $\times 10^9/L$ , M (Q1, Q3)]	11.60 (9.55, 15.89)	11.47 (7.62, 17.05)	-0.707	0.480
中性粒细胞[ $\times 10^9/L$ , M (Q1, Q3)]	9.89 (7.63, 14.49)	8.95 (5.88, 15.72)	-0.718	0.473
淋巴细胞[ $\times 10^9/L$ , M (Q1, Q3)]	0.95 (0.58, 1.26)	0.71 (0.44, 1.18)	-1.880	0.060
血红蛋白(g/L, $\bar{x} \pm s$ )	125.17 $\pm$ 29.98	112.50 $\pm$ 27.12	0.458	0.500
血细胞比容( $\bar{x} \pm s$ )	0.37 $\pm$ 0.09	0.34 $\pm$ 0.08	0.540	0.464
血小板[ $\times 10^9/L$ , M (Q1, Q3)]	148.0 (98.0, 243.0)	124.0 (61.0, 184.0)	-1.624	0.104
总胆红素[ $\mu\text{mol/L}$ , M (Q1, Q3)]	12.90 (22.00, 37.80)	21.80 (10.98, 36.35)	-0.557	0.578
直接胆红素[ $\mu\text{mol/L}$ , M (Q1, Q3)]	10.20 (5.50, 19.80)	9.65 (4.78, 26.30)	-0.118	0.906
间接胆红素[ $\mu\text{mol/L}$ , M (Q1, Q3)]	11.00 (6.10, 16.50)	7.90 (4.23, 12.90)	-2.215	0.034
谷丙转氨酶[IU/L, M (Q1, Q3)]	36.0 (21.0, 61.0)	39.0 (21.0, 77.0)	-0.333	0.739
谷草转氨酶[IU/L, M (Q1, Q3)]	46.0 (27.0, 85.0)	54.0 (27.5, 130.0)	-1.259	0.208
白蛋白(g/L, $\bar{x} \pm s$ )	31.56 $\pm$ 6.78	27.82 $\pm$ 5.18	3.043	0.083
肌酐[ $\mu\text{mol/L}$ , M (Q1, Q3)]	75.0 (59.0, 116.0)	98.0 (70.0, 191.0)	-2.169	0.030
尿素氮[mmol/L, M (Q1, Q3)]	7.84 (5.70, 11.22)	10.39 (6.86, 16.89)	-2.714	0.007
尿酸[ $\mu\text{mol/L}$ , M (Q1, Q3)]	291.0 (181.0, 361.0)	319.5 (220.0, 451.5)	-1.337	0.181
血清钠[mmol/L, M (Q1, Q3)]	138.0 (135.0, 141.0)	137.0 (134.0, 142.0)	-0.431	0.667
血清钾(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	4.10 $\pm$ 0.67	3.99 $\pm$ 0.65	0.152	0.697
甘油三酯[mg/dL, M (Q1, Q3)]	1.78 (1.32, 2.49)	1.93 (1.23, 2.89)	-0.915	0.360
总胆固醇(mg/dL, $\bar{x} \pm s$ )	4.24 $\pm$ 1.32	4.55 $\pm$ 1.42	0.342	0.560
pH [M (Q1, Q3)]	7.39 (7.33, 7.44)	7.41 (7.30, 7.46)	-0.363	0.717
氧分压[mmHg, M (Q1, Q3)]	72.8 (60.0, 98.0)	76.5 (62.0, 92.8)	-0.240	0.810
CO <sub>2</sub> 分压[mmHg, M (Q1, Q3)]	35.0 (27.0, 40.0)	34.0 (27.0, 40.8)	-0.014	0.989
乳酸[mmol/L, M (Q1, Q3)]	2.1 (1.5, 3.4)	3.0 (1.5, 5.0)	-1.520	0.128
碳酸氢根离子[mmol/L, $\bar{x} \pm s$ ]	21.26 $\pm$ 6.68	20.04 $\pm$ 6.69	0.002	0.960
C反应蛋白[mg/L, M (Q1, Q3)]	116.76 (51.14, 201.51)	161.51 (89.14, 238.45)	-1.081	0.280
降钙素原[ng/ml, M (Q1, Q3)]	5.20 (1.03, 29.77)	22.86 (3.16, 67.27)	-3.082	0.002
PCT/ALB [M (Q1, Q3)]	0.19 (0.03, 1.01)	0.85 (0.11, 2.84)	-3.206	0.001

续表

吸氧浓度[%，M (Q1, Q3)]	41.0 (41.0, 60.0)	50.0 (41.0, 60.0)	-0.922	0.356
氧合指数( $\bar{x} \pm s$ )	162.47 $\pm$ 57.30	149.72 $\pm$ 64.75	0.897	0.345
SOFA 评分[分，M (Q1, Q3)]	7.0 (6.0, 10.0)	10.0 (8.0, 12.0)	-3.072	0.002
APACHE II 评分[分，M (Q1, Q3)]	12.0 (9.0, 16.0)	14.0 (10.0, 17.0)	-1.181	0.238
入住 ICU 时间[d，M (Q1, Q3)]	23.0 (15.0, 31.0)	11.5 (6.50, 20.5)	-4.763	<0.001

注：pH.酸碱度；PCT.降钙素原；ALB.白蛋白；SOFA.序贯器官衰竭评分；APACHE.急性生理与慢性健康评分；ICU.重症监护室。

### 3.3. ROC 曲线分析各指标判断脓毒症并发 ARDS 预后的价值

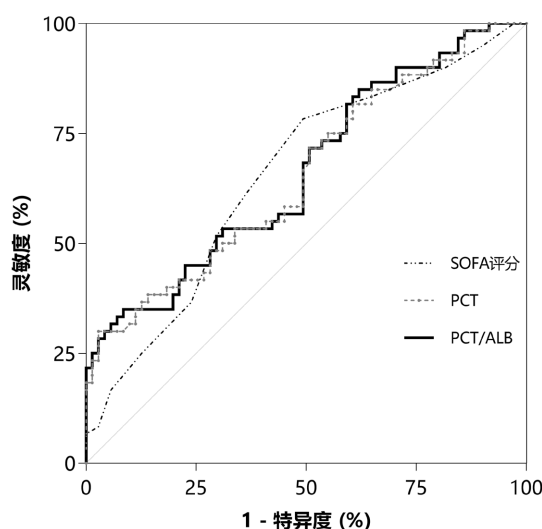
ROC 曲线分析结果显示 PAR 判断脓毒症并发 ARDS 预后的价值最高，AUC 最大，诊断敏感度 40%，特异度 98.55%；其次为 SOFA 评分和降钙素原(表 3、图 1)。

**Table 3.** ROC analysis for laboratory indexes on sepsis-induced ARDS prognosis

**表 3.** 各指标判断脓毒症并发 ARDS 预后的 ROC 曲线分析结果

指标	AUC (95% CI)	截断值	Z	约登指数	P	灵敏度(%)	特异度(%)
淋巴细胞	0.596 (0.506~0.680)	0.85	1.898	0.236	0.058	61.67	61.97
间接胆红素	0.608 (0.519~0.692)	14.0	2.178	0.200	0.029	83.33	36.62
白蛋白	0.632 (0.543~0.714)	30.2	2.701	0.297	0.007	73.33	56.34
肌酐	0.610 (0.521~0.694)	116.0	2.193	0.211	0.028	45.00	76.06
尿素氮	0.638 (0.549~0.720)	15.3	2.782	0.263	0.005	33.33	92.06
降钙素原	0.657 (0.569~0.737)	59.9	3.264	0.272	0.001	30.00	97.18
PCT/ALB	0.725 (0.641~0.800)	1.74	5.139	0.409	<0.001	40.00	98.55
SOFA 评分	0.655 (0.567~0.736)	7.0	3.240	0.290	<0.001	78.33	50.70

注：AUC.曲线下面积；CI.置信区间。



**Figure 1.** ROC curves for the top three indicators of prognostic in sepsis-induced ARDS

**图 1.** 判断脓毒症并发 ARDS 预后效能前三位指标的 ROC 曲线

### 3.4. 脓毒症预后相关危险因素的 Cox 回归分析

Spearman 相关分析表明, PAR 与 SOFA 评分呈正相关( $r = 0.365, P < 0.001$ ) (图 2)。单因素 Cox 回归分析结果显示: 高水平白蛋白是脓毒症 ARDS 患者预后的保护性因素; 高水平血肌酐、尿素氮、降钙素原、PAR、SOFA 评分是脓毒症 ARDS 预后的危险因素; 进一步多因素 Cox 回归分析发现高水平白蛋白是脓毒症 ARDS 的保护性因素, 高水平降钙素原、PAR 与 SOFA 评分是脓毒症 ARDS 的独立危险因素(表 4)。

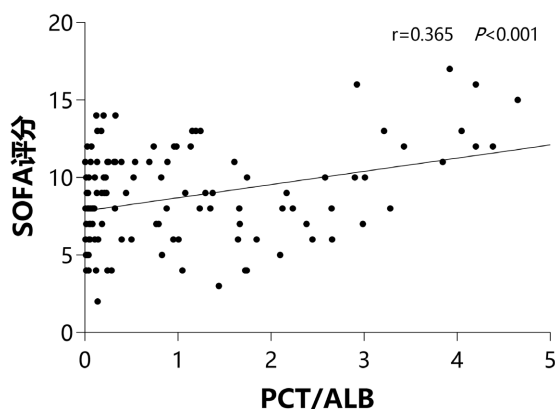


Figure 2. Spearman correlation analysis between PCT/ALB levels and SOFA score  
图 2. PCT/ALB 水平与 SOFA 评分的相关性分析

Table 4. 脓毒症合并 ARDS 预后相关危险因素的 Cox 回归分析

表 4. Cox regression analyses to predict prognosis in patients with sepsis-induced ARDS

指标	单因素 Cox 回归			多因素 Cox 回归		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
呼吸频率	1.007	0.994~1.020	0.300	0.998	0.963~1.014	0.827
检出革兰阴性菌	1.486	0.893~2.474	0.128	1.014	0.974~1.055	0.864
淋巴细胞	0.750	0.502~1.120	0.160	0.941	0.630~1.405	0.766
间接胆红素	0.977	0.945~1.009	0.162	0.990	0.964~1.017	0.456
白蛋白	0.917	0.876~0.959	<0.001	0.938	0.875~0.990	0.036
肌酐	1.002	1.000~1.004	0.013	1.000	0.997~1.003	0.859
尿素氮	1.064	1.029~1.100	<0.001	1.026	0.968~1.088	0.380
降钙素原	1.014	1.007~1.021	<0.001	1.010	1.002~1.018	0.012
降钙素原/白蛋白	1.442	1.216~1.711	<0.001	1.316	1.092~1.584	0.004
SOFA 评分	1.172	1.072~1.280	<0.001	1.112	1.011~1.222	0.028

注: HR.危险比; CI.置信区间。

### 3.5. 不同亚组脓毒症 ARDS 患者 PAR 水平的比较

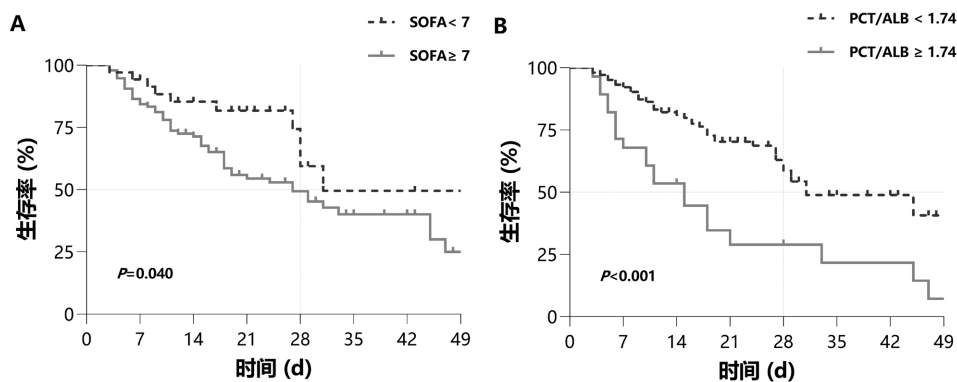
将脓毒症 ARDS 患者分为不同亚组, 根据细胞种类不同, 将脓毒症 ARDS 患者分为革兰阴性杆菌组 ( $n = 59$ )与革兰阳性球菌( $n = 72$ ), 两组间 PAR 水平差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 在不同性别、ARDS 严重程度分型、感染源是否来自肺部等亚组中 PAR 水平无统计学差异( $P > 0.05$ ) (见表 5)。

**Table 5.** Comparison of PCT/ALB levels between subgroups  
**表 5.** 脓毒症合并 ARDS 不同亚组的 PCT/ALB 水平比较

组别	PCT/ALB	Z	P
性别			
男性(n = 91)	0.24 (0.04, 1.24)	-1.414	0.157
女性(n = 40)	0.62 (0.08, 2.27)		
细菌类型			
革兰阴性杆菌(n = 59)	1.24 (0.20, 2.65)	-4.876	<0.001
革兰阳性球菌(n = 72)	0.13 (0.03, 0.79)		
ARDS 严重程度			
轻中度(n = 102)	0.32 (0.04, 1.62)	-0.743	0.458
重度(n = 29)	0.50 (0.12, 1.39)		
感染来源			
肺源性感染(n = 38)	0.25 (0.05, 1.20)	-0.954	0.340
非肺源性感染(n = 93)	0.44 (0.05, 1.73)		

### 3.6. 生存曲线分析

生存曲线分析结果显示, SOFA 评分  $\geq 7$ , PAR  $\geq 1.74$  的脓毒症 ARDS 患者的 28 d 病死率高于 SOFA 评分  $< 7$ , PAR  $< 1.74$  的脓毒症 ARDS 患者, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ) (见图 3)。



**Figure 3.** Comparison of Kaplan-Meier survival curves of patients with different SOFA scores and serum PCT/ALB levels

**图 3.** 不同 SOFA 评分和 PCT/ALB 水平患者生存曲线比较

## 4. 讨论

本研究发现 PAR 与脓毒症并发 ARDS 的不良预后密切相关。我们发现, 在脓毒症并发 ARDS 患者中, PAR 升高与 SOFA 评分、28 d 不良预后显著相关, PAR 是脓毒症并发 ARDS 的独立危险因素, ROC 曲线显示 PAR 对脓毒症 ARDS 患者的 28 d 死亡率有较好的预测能力。既往研究已发现一些生物标志物(肝素结合蛋白、miR-424、Mucin1、Endocan) [17]及评分系统(肺损伤预测评分、衍生评分系统)对脓毒症相关 ARDS 的预后具有一定的价值, 然而生物标志物检测方法复杂、费用昂贵, 目前难以广泛应用于临床, 评分系统复杂、费时, 不被临床医师的青睐, 因此寻找简便的指标预测脓毒症并发 ARDS 患者的预后至



关重要。

降钙素原(Procalcitonin, PCT)是由 116 个氨基酸组成的激素,分子量约为 14KD, 11 号染色体上降钙素 I 基因(CALC-I)的表达产物,在人体内的稳定性良好。在正常情况下, CALC-I 几乎全部由神经内分泌甲状腺 C 细胞并储存在高尔基体内,在外周血中几乎检测不到[18]。在全身感染期间,许多炎症细胞因子(IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6 等)被激活,炎症细胞因子促进 CALC-I 表达上调,导致循环中 PCT 的释放量增加[19]。目前 PCT 在临床应用中不断得到深化及拓展,有研究[20]发现当 PCT 的最佳截断值为 6.5 ng/ml 时能预测心肺旁路手术后患者发生 ARDS (AUC: 0.734, 95% CI: 0.680~0.783,  $P < 0.001$ ),也是发生 ARDS 的独立危险因素(OR 1.165, 95% CI: 1.106~1.226)。在儿童血液肿瘤的患儿中研究[21]发现外源性肺 ARDS (脓毒症所致)患儿 PCT 水平明显高于肺 ARDS 患儿,提示患儿病情更重、病死率更高。最近的研究也发现 PCT 水平升高与 COVI-19 (Coronavirus Disease 2019, COVI-19)相关 ARDS 重症监护室获得性感染的发生有关[22]。当然也有学者发现[23]在多发伤、大面积烧伤以及胰腺炎等所致的 ARDS 患者中 PCT 水平同样会升高,提示 PCT 对脓毒症 ARDS 与其他病因鉴别价值有限。在本研究中同样发现 PCT 对预测脓毒症 ARDS 患者预后的价值不高(AUC: 0.657, 95% CI: 0.569~0.737,  $P = 0.001$ )。

ALB 是由肝脏分泌的一种小分子蛋白质,在血浆中的半寿期约为 15~19 天,是血浆中含量最多的蛋白质,占血浆总蛋白的 40%~60%,具有维持血浆胶体渗透压、调节血管内外体液分布、抗炎、抗氧化、免疫调节等生理功能与作用[24] [25] [26]。白蛋白水平降低提示机体营养不良,特别是呼吸肌的营养不良引起功能障碍,氧合功能下降[27] [28]。另外,血浆蛋白水平降低,削弱了机体清除氧自由基及对抗氧化应激的能力,肺氧化损伤的风险增加,肺表面活性物质的失活造成低氧血症、二氧化碳潴留、肺顺应性下降而发展为 ARDS [29] [30] [31] [32] [33]。既往有研究发现低血浆蛋白水平与肺血管通透性增加和肺损伤有关,能预测 ARDS 的发生[34]。而 Su [35]的研究发现与脓毒症相关 ARDS 患者相比, COVI-19 相关 ARDS 患者的白蛋白水平降低及恢复时间均较为短暂,提示白蛋白的变化水平对评估 COVI-19 病后康复有一定的潜力。与本研究的結果一致, Aman 等人[34]发现血浆白蛋白水平是急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征危重患者或危重患者肺血管通透性和肺损伤程度的标志物。而 you 等人[36]的研究同样发现低蛋白是新生儿脓毒症 ARDS 的独立危险因素,为我们的结果进一步提供了支持。

尽管目前许多炎症标志物对脓毒症及其并发症的诊断有一定帮助,但在预后评估的价值有限,另外一些评分系统[37]对于脓毒症及其并发症的病情严重程度及预后的预测有一定的价值,但因评分系统主观性较强,在危重症患者中的判断难以把握[38]。因此寻找高预测价值的标志物评估对脓毒症 ARDS 患者的预后具有重要意义,及时制定个体化的治疗方案,患者将得到极大的临床获益。PAR 是由 PCT 与 ALB 组成,既结合了患者的炎症情况,同时兼顾患者的营养状况。本研究通过多绘制 ROC 曲线发现 PAR 的曲线下面积最大(AUC: 0.725, 95% CI: 0.641~0.800,  $< 0.001$ ),提示 PAR 对脓毒症 ARDS 患者的预后有一定的预测价值,与王玉[10]等人的研究结果一致。进一步通过多因素 Cox 回归分析发现 PAR 是脓毒症 ARDS 的独立危险因素,但因 ALB、PCT 与 PAR 存在共线性, PAR 与 SOFA 评分存在正相关故本研究不再深入研究。本研究还发现,  $PAR \geq 1.74$  的脓毒症 ARDS 患者病死率高于  $PAR < 1.74$  的患者,原因可能是 PAR 升高提示机体的炎症更重,营养更差,治疗更为棘手,故预后更差。

本研究也存在一些局限性:(1) 为单中心回顾性研究,样本量有限,无法排除选择偏倚的影响;(2) 脓毒症 ARDS 患者往往入院时病情危急,仅分析患者入院后 24 h 内的检测指标,机体应激反应有可能延迟,结果可信度欠佳;(3) 只对 28 d 病死率进行分析,时间较短,应进行更长时间的随访,从而对预后进行更充分地评估。

综上所述,本研究结果表明, PAR 在脓毒症 ARDS 死亡组更高,与脓毒症 ARDS 患者 28 天病死率有一定关系,且与 SOFA 评分呈正相关,  $PAR \geq 1.74$  时,患者更容易死亡。

## 参考文献

- [1] Van Den Berg, M., Van Beuningen, F.E., *et al.* (2022) Hospital-Related Costs of Sepsis around the World: A Systematic Review Exploring the Economic Burden of Sepsis. *Journal of Critical Care*, **71**, Article ID: 154096. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2022.154096>
- [2] Rudd, K.E., Johnson, S.C., Agesa, K.M., *et al.* (2020) Global, Regional, and National Sepsis Incidence and Mortality, 1990-2017: Analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*, **395**, 200-211. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32989-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32989-7)
- [3] Li, S., Zhao, D., Cui, J., *et al.* (2020) Correlation of MicroRNA-125a/B with Acute Respiratory Distress Syndrome Risk and Prognosis in Sepsis Patients. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **34**, E23098. <https://doi.org/10.1002/jcla.23098>
- [4] Galluzzi, L., Vitale, I., Aaronson, S.A., *et al.* (2018) Molecular Mechanisms of Cell Death: Recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death & Differentiation*, **25**, 486-541. <https://doi.org/10.1038/s41418-017-0012-4>
- [5] Chelazzi, C., Villa, G., Mancinelli, P., *et al.* (2015) Glycocalyx and Sepsis-Induced Alterations in Vascular Permeability. *Critical Care*, **19**, Article No. 26. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0741-z>
- [6] Huang, X., Hu, H., Sun, T., *et al.* (2021) Plasma Endothelial Glycocalyx Components as a Potential Biomarker for Predicting the Development of Disseminated Intravascular Coagulation in Patients with Sepsis. *Journal of Intensive Care Medicine*, **36**, 1286-1295. <https://doi.org/10.1177/0885066620949131>
- [7] Huppert, L.A. and Matthay, M.A. (2017) Alveolar Fluid Clearance in Pathologically Relevant Conditions: *In Vitro* and *In Vivo* Models of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Frontiers in Immunology*, **8**, Article No. 371. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00371>
- [8] Faust, H.E., Reilly, J.P., Anderson, B.J., *et al.* (2020) Plasma Mitochondrial DNA Levels Are Associated with ARDS in Trauma and Sepsis Patients. *Chest*, **157**, 67-76. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.09.028>
- [9] He, X., Li, C., Yin, H., *et al.* (2022) Mesenchymal Stem Cells Inhibited the Apoptosis of Alveolar Epithelial Cells Caused by ARDS through CXCL12/CXCR4 Axis. *Bioengineered*, **13**, 9060-9070. <https://doi.org/10.1080/21655979.2022.2052652>
- [10] Cusack, R., Bos, L.D., Pova, P., *et al.* (2023) Endothelial Dysfunction Triggers Acute Respiratory Distress Syndrome in Patients with Sepsis: A Narrative Review. *Frontiers in Medicine (Lausanne)*, **10**, Article ID: 1203827. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1203827>
- [11] Merad, M. and Martin, J.C. (2020) Pathological Inflammation in Patients with COVID-19: A Key Role for Monocytes and Macrophages. *Nature Reviews Immunology*, **20**, 355-362. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0331-4>
- [12] Wu, Y.T., Xu, W.T., Zheng, L., *et al.* (2023) 4-Octyl Itaconate Ameliorates Alveolar Macrophage Pyroptosis against ARDS via Rescuing Mitochondrial Dysfunction and Suppressing the CGAS/STING Pathway. *International Immunopharmacology*, **118**, Article ID: 110104. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110104>
- [13] Li, T., Li, X., Liu, X., *et al.* (2022) Association of Procalcitonin to Albumin Ratio with the Presence and Severity of Sepsis in Neonates. *Journal of Inflammation Research*, **15**, 2313-2321. <https://doi.org/10.2147/JIR.S358067>
- [14] 王玉, 黄栋, 梁宗安. 降钙素原与白蛋白比值对急性呼吸窘迫综合征患者预后的预测价值[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2020, 19(3): 240-245.
- [15] Evans, L., Rhodes, A., Alhazzani, W., *et al.* (2021) Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Intensive Care Medicine*, **47**, 1181-1247. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>
- [16] Gorman, E.A., O'kane, C.M. and McAuley, D.F. (2022) Acute Respiratory Distress Syndrome in Adults: Diagnosis, Outcomes, Long-Term Sequelae, and Management. *The Lancet*, **400**, 1157-1170. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01439-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01439-8)
- [17] 包华瑞, 丁振兴, 谈媛媛, 等. 肝素结合蛋白评估脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征患者预后价值研究[J]. 临床肺科杂志, 2022, 27(7): 1036-1041.
- [18] Irwin, A.D. and Carrol, E.D. (2011) Procalcitonin. *ADC Education & Practice*, **96**, 228-233. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2011-300178>
- [19] Aloisio, E., Dolci, A. and Pantechini, M. (2019) Procalcitonin: Between Evidence and Critical Issues. *Clinica Chimica Acta*, **496**, 7-12. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.06.010>
- [20] Cheng, Z.B. and Chen, H. (2020) Higher Incidence of Acute Respiratory Distress Syndrome in Cardiac Surgical Patients with Elevated Serum Procalcitonin Concentration: A Prospective Cohort Study. *European Journal of Medical Research*, **25**, Article No. 11. <https://doi.org/10.1186/s40001-020-00409-2>

- [21] Zhang, Q., Hu, W.T., Yin, F., *et al.* (2021) The Clinical Characteristics of ARDS in Children with Hematological Neoplasms. *Frontiers in Pediatrics*, **9**, Article ID: 696594. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.696594>
- [22] Richards, O., Pallmann, P., King, C., *et al.* (2021) Procalcitonin Increase Is Associated with the Development of Critical Care-Acquired Infections in COVID-19 ARDS. *Antibiotics (Basel)*, **10**, Article No. 1425. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10111425>
- [23] Zhao, J., Tan, Y., Wang, L., *et al.* (2020) Discriminatory Ability and Prognostic Evaluation of Presepsin for Sepsis-Related Acute Respiratory Distress Syndrome. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 9114. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66121-7>
- [24] Li, F., Ye, Z., Zhu, J., Gu, S., Peng, S., Fang, Y., Hu, L. and Xiong, J. (2023) Early Lactate/Albumin and Procalcitonin/Albumin Ratios as Predictors of 28-Day Mortality in ICU-Admitted Sepsis Patients: A Retrospective Cohort Study. *Medical Science Monitor*, **29**, e940654. <https://doi.org/10.12659/MSM.940654>
- [25] Zhou, S.Y., Zeng, Z.H., Wei, H.X., *et al.* (2021) Early Combination of Albumin with Crystalloids Administration Might Be Beneficial for the Survival of Septic Patients: A Retrospective Analysis from MIMIC-IV Database. *Annals of Intensive Care*, **11**, Article No. 42. <https://doi.org/10.1186/s13613-021-00830-8>
- [26] Geng, L., Tian, X.X., Gao, Z.F., *et al.* (2023) Different Concentrations of Albumin versus Crystalloid in Patients with Sepsis and Septic Shock: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Journal of Intensive Care Medicine*, **38**, 679-689. <https://doi.org/10.1177/08850666231170778>
- [27] Lippi, G. and Plebani, M. (2020) Laboratory Abnormalities in Patients with COVID-2019 Infection. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, **58**, 1131-1134. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0198>
- [28] Thongprayoon, C., Cheungpasitporn, W., Chewcharat, A., *et al.* (2020) Risk of Acute Respiratory Failure among Hospitalized Patients with Various Admission Serum Albumin Levels: A Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*, **99**, E19352. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019352>
- [29] Namendys-Silva, S.A., Gonzalez-Herrera, M.O., Texcocano-Becerra, J., *et al.* (2011) Hypoalbuminemia in Critically Ill Patients with Cancer: Incidence and Mortality. *The American Journal of Hospice & Palliative Care*, **28**, 253-257. <https://doi.org/10.1177/1049909110384841>
- [30] Thongprayoon, C., Cheungpasitporn, W., Chewcharat, A., *et al.* (2020) Impacts of Admission Serum Albumin Levels on Short-Term and Long-Term Mortality in Hospitalized Patients. *QJM*, **113**, 393-398. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcz305>
- [31] Yu, M.Y., Lee, S.W., Baek, S.H., *et al.* (2017) Hypoalbuminemia at Admission Predicts the Development of Acute Kidney Injury in Hospitalized Patients: A Retrospective Cohort Study. *PLOS ONE*, **12**, E0180750. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180750>
- [32] Yu, Y.T., Liu, J., Hu, B., *et al.* (2021) Expert Consensus on the Use of Human Serum Albumin in Critically Ill Patients. *Chinese Medical Journal (England)*, **134**, 1639-1654. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001661>
- [33] Thongprayoon, C., Cheungpasitporn, W., Mao, M.A., *et al.* (2018) U-Shape Association of Serum Albumin Level and Acute Kidney Injury Risk in Hospitalized Patients. *PLOS ONE*, **13**, E0199153. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199153>
- [34] Aman, J., Van Der Heijden, M., Van Linggen, A., *et al.* (2011) Plasma Protein Levels Are Markers of Pulmonary Vascular Permeability and Degree of Lung Injury in Critically Ill Patients with or at Risk for Acute Lung Injury/Acute Respiratory Distress Syndrome. *Critical Care Medicine*, **39**, 89-97. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181feb46a>
- [35] Su, C., Hoffman, K.L., Xu, Z., *et al.* (2021) Evaluation of Albumin Kinetics in Critically Ill Patients with Coronavirus Disease 2019 Compared to Those with Sepsis-Induced Acute Respiratory Distress Syndrome. *Critical Care Explorations*, **3**, E0589. <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000589>
- [36] You, T., Zhou, Y.R., Liu, X.C., *et al.* (2022) Risk Factors and Clinical Characteristics of Neonatal Acute Respiratory Distress Syndrome Caused by Early Onset Sepsis. *Frontiers in Pediatrics*, **10**, Article ID: 847827. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.847827>
- [37] 张芮豪, 夏金根, 詹庆元. 脓毒症并发急性呼吸窘迫综合征的危险因素及预测评分研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2020, 45(12): 1309-1314.
- [38] 宋琳琳, 王琰, 张向阳, 等. NEWS MEWS 和 MEDS 对急诊感染患者预后的评估价值比较[J]. 中国急救医学, 2018, 38(6): 465-470.