



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.10.010  
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2021.10.010  
Chinese Journal of General Surgery, 2021, 30(10):1203-1211.

· 临床研究 ·

## 外周血 SP-D、SP-A、IL-1 $\beta$ 对创伤性肠破裂患者术后急性肺损伤的预测及病情评估价值

王琪, 高明, 葛巍巍, 孙远松

(安徽医科大学第二附属医院 急诊外科, 安徽 合肥 230601)

### 摘要

**背景与目的:** 创伤性肠破裂 (TE) 患者术后常可能伴发急性肺损伤 (ALI) / 急性呼吸窘迫综合征 (ARDS), 危及生命, 因此, 选择合适的早期预测及病情严重程度评估指标具有重要意义。本研究探讨外周血肺表面活性蛋白 D (SP-D)、肺表面活性蛋白 A (SP-A)、白细胞介素 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) 动态监测对 TE 术后伴发 ALI/ARDS 的早期预测及病情评估价值。

**方法:** 回顾性分析 2019 年 8 月—2020 年 12 月收治的 78 例 TE 患者的临床资料, 其中 52 例术后未发生肺损伤组 (对照组), 15 例术后发生 ALI (ALI 组), 11 例术后发生 ARDS (ARDS 组), 分析三组患者的临床指标与外周血 SP-D、SP-A、IL-1 $\beta$  水平的动态变化。通过受试者工作曲线 (ROC) 及相关性分析评判各观察指标对 TE 术后伴发 ALI/ARDS 的早期预测价值及病情严重程度评估效能。

**结果:** 各组患者年龄、性别、BMI、致伤因素、损伤部位、手术方式、手术时长及术中出血量差异无统计学意义 (均  $P > 0.05$ ), 而机械通气时长、降钙素原 (PCT) 水平、肺损伤预测评分 (LIPS) 及肺损伤评分 (LIS) 在对照组、ALI 组、ARDS 组依次增加, 而氧合指数在对照组、ALI 组、ARDS 组依次降低, 差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。术前及术后 1、4、7 d 的 SP-D、SP-A、IL-1 $\beta$  水平在 ALI 组、ARDS 组依次且持续增高, 除 ALI 组与 ARDS 组术后 7 d 的 SP-A 水平差异无统计学意义外 ( $P > 0.05$ ), 其余差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。ROC 曲线分析显示, SP-D、SP-A、IL-1 $\beta$  水平早期预测 ALI/ARDS 的曲线下面积 (0.800、0.919、0.755/0.902、0.931、0.957) 均高于 PCT (0.739/0.721) 及 LIPS 评分 (0.851/0.788), 三者联合进行平行试验可提高预测 ALI/ARDS 的灵敏度至 0.997/0.988, 三者联合进行系列试验可提高预测 ALI/ARDS 的特异度至 0.999/0.997。相关性分析提示, SP-D、SP-A、IL-1 $\beta$  三项指标与氧合指数均呈明显负相关 ( $r = -0.504$ 、 $-0.657$ 、 $-0.717$ , 均  $P < 0.01$ )、与 LIS 评分呈明显正相关 ( $r = 0.471$ 、 $0.654$ 、 $0.634$ , 均  $P < 0.01$ )。

**结论:** 血清 SP-D、SP-A、IL-1 $\beta$  检测对预测 TE 术后患者伴发 ALI/ARDS 及严重程度评估均具有一定价值, 且三者联合应用预测和评估效能更高。

### 关键词

腹部损伤; 肠破裂; 急性肺损伤; 呼吸窘迫综合征; 肺表面活性物质相关蛋白质 D; 肺表面活性物质相关蛋白质 A; 白细胞介素 1 $\beta$

中图分类号: R656.1

**基金项目:** 安徽医科大学校科学研究基金资助项目 (2020xkj192)。

**收稿日期:** 2021-01-08; **修订日期:** 2021-09-12。

**作者简介:** 王琪, 安徽医科大学第二附属医院住院医师, 主要从事急诊外科方面的研究。

**通信作者:** 高明, Email: gaoming164@126.com

## Value of peripheral blood SP-D, SP-A and IL-1 $\beta$ in prediction and severity evaluation of acute lung injury in traumatic enterorrhexis patients after surgery

WANG Qi, GAO Ming, GE Weiwei, SUN Yuansong

(Department of Emergency Surgery, the Second Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601, China)

### Abstract

**Background and Aims:** Acute lung injury (ALI)/acute respiratory distress syndrome (ARDS) always occurs in patients with traumatic enterorrhexis (TE) after surgery, which is life-threatening. So, selecting the appropriate indicators for early prediction and severity evaluation is of great importance. This study was conducted to investigate the value of dynamic detection of surfactant protein-D (SP-D), surfactant protein-A (SP-A) and interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) in peripheral blood for early prediction and severity evaluation of ALI/ARDS in TE patients after surgery.

**Methods:** The clinical data of 78 TE patients treated from August 2019 to December 2020 were retrospectively analyzed. Of the patients, no postoperative lung injury occurred in 52 cases (control group), postoperative ALI occurred in 15 cases (ALI group) and ARDS occurred in 11 cases (ARDS group). The clinical data and the dynamic changes in serum levels of SP-D, SP-A and IL-1 $\beta$  in the three groups of patients were analyzed. The early prediction value and severity evaluation efficiency of each variable for occurrence of ALI/ARDS in TE patients after surgery were determined by receiver operating characteristic (ROC) curve and correlation analysis.

**Results:** There were no significant differences in age, sex, BMI, injury factors, injury site, operative time and intraoperative blood loss among the three groups (all  $P>0.05$ ), while the mechanical ventilation time, procalcitonin (PCT) level, lung injury prediction score (LIPS) and lung injury score (LIS) were successively increased, and the oxygenation index was successively decreased in the order of control group, ALI group and ARDS group, and all differences had statistical significance (all  $P<0.05$ ). The serum levels of SP-D, SP-A and IL-1 $\beta$  in ALI group before and at 1, 4, 7 d after surgery were successively and continuously increased in the order of control group, ALI group and ARDS group, and except no statistical significance was reached in SP-A level between ALI group and ARDS group at 7 d after surgery ( $P>0.05$ ), all remaining differences had statistical significance (all  $P<0.05$ ). ROC curve analysis showed that the area under curve of early prediction by either SP-D, SP-A or IL-1 $\beta$  for the occurrence of ALI/ARDS (0.800, 0.919 and 0.755/0.902, 0.931 and 0.957) was higher than the that of PCT (0.739/0.721) and LIPS score (0.851/0.788), the parallel combined test of the three parameters significantly increased the sensitivity of ALI/ARDS prediction to 0.997 and 0.988, and the series combined test of the three parameters significantly increased the specificity of ALI/ARDS prediction to 0.999 and 0.997. Correlation analysis revealed that SP-D, SP-A and IL-1 $\beta$  were negatively correlated with oxygenation index ( $r=-0.504$ ,  $-0.657$  and  $-0.717$ , all  $P<0.01$ ) and positively correlated with LIS score ( $r=0.471$ ,  $0.654$  and  $0.634$ , all  $P<0.01$ ).

**Conclusion:** All the levels of SP-D, SP-A and IL-1 $\beta$  in peripheral blood have certain value in early predicting the occurrence of ALI/ARDS and evaluating disease severity in TE patients after surgery. Their combined detection has a higher prediction and evaluation accuracy.

### Key words

Abdominal Injuries; Enterorrhexis; Acute Lung Injury; Respiratory Distress Syndrome; Pulmonary Surfactant-Associated Protein D; Pulmonary Surfactant-Associated Protein A; Interleukin-1 $\beta$

**CLC number:** R656.1

急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) /急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 是以急性低氧血症为主要临床表现的严重呼吸系统疾病<sup>[1]</sup>, 创伤性肠破裂 (traumatic enterorrhexis, TE) 是发生 ALI/ARDS 的常见诱因之一<sup>[2]</sup>。然而目前临床上对于 TE 患者的术前管理措施仍以稳定血流动力学为主, 而忽视了 TE 本身以及手术相关因素所诱发的急性远程器官损伤, 其中以 ALI/ARDS 最为严重, 直至 2014 年其总体病死率仍保持在 40% 左右<sup>[3-4]</sup>, 直接影响患者的预后<sup>[5]</sup>。因此, 临床上迫切需要寻找一种或几种具有高特异度和灵敏度的相关指标以早期预测 TE 术后 ALI/ARDS 的发生并评估病情严重程度。随着近年来对 ALI/ARDS 病理生理机制认识的逐步深入, 越来越多的研究表明, 炎症趋化导致肺泡上皮和血管内皮细胞受损是 TE 手术患者伴发 ALI/ARDS 的主要病理过程<sup>[6-7]</sup>。相关研究还发现肺表面活性蛋白 D (SP-D)、肺表面活性蛋白 A (SP-A)、白细胞介素 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) 的高表达在 ALI/ARDS 中的组织损伤修复和免疫炎症调节方面发挥重要作用, 有望成为评价 TE 术后伴发 ALI/ARDS 的特异性标志物<sup>[8-9]</sup>。本研究目的在于通过监测 TE 患者 SP-D、SP-A 及 IL-1 $\beta$  水平的动态变化, 进而分析其在术后伴发 ALI/ARDS 的早期预测以及病情严重程度评估中的价值, 以期对 TE 术后伴发 ALI/ARDS 患者的预防和治疗提供帮助。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

本研究经安徽医科大学第二附属医院伦理委员会批准。收集我院急诊外科 2019 年 8 月—2020 年 12 月诊治的 78 例 TE 患者相关临床资料, 男 51 例, 女 27 例; 年龄 32~71 岁。ALI/ARDS 的共识定义及分类原则由 Europe-America ARDS 联席委员会制定通过<sup>[10]</sup>, 即: 存在 ALI/ARDS 的高危因素; 急性起病、呼吸频率 >28 次/min 和 (或) 呼吸窘迫; 低氧血症: ALI 时动脉血氧分压 (PaO<sub>2</sub>) /吸入氧分数值 (FiO<sub>2</sub>)  $\leq$ 300, ARDS 时 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>  $\leq$ 200; 胸部 X 线检查显示两肺浸润阴影; 肺动脉楔压 (PAWP)  $\leq$ 18 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 或临床上能除外心源性肺水肿。根据定义及分类, 78 例患者中, 52 例术后无肺损伤 (对照组), 15 例术后伴发 ALI (ALI 组), 11 例术后伴发 ARDS (ARDS 组)。

### 1.2 纳入及排除标准

纳入标准: (1) 所有纳入对象均诊断为 TE 且无其他脏器损伤, 并在我院检查和手术, ALI 和 ARDS 组患者符合相应的诊断及分类标准; (2) 均在发病后 6 h 以内入院, 且之前未接受任何治疗措施; (3) 临床资料完整。排除标准: (1) 3 个月内有外伤及输血史的患者; (2) 恶性肿瘤个人史且接受过放化疗的患者; (3) 既往或长期服用免疫抑制剂及激素的患者; (4) 既往伴有急慢性肺部疾病的患者; (5) 术后 7 d 内死亡的患者。符合任何一条排除标准的患者, 都将被排除出研究队列。

### 1.3 研究方法

所有患者入院后均行急诊开放性腹部手术治疗。并在宋磊等<sup>[11]</sup>的实验方法基础上改良, 分别在术前及术后第 1、4、7 天凌晨空腹收集外周静脉血 3 mL, 以 4 000 r/min 离心 10 min 分离出血清, 将血清置于 EP 管中并于 -80  $^{\circ}$ C 液氮冷冻保存, 进行统一检测。采用酶联免疫吸附试验法 (ELISA 法) 检测血清 SP-D、SP-A、IL-1 $\beta$  以及 PCT 水平。

### 1.4 统计学处理

数据分析采用 SPSS 23.0 软件, 服从正态分布的计量资料结果以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示; 计数资料用频数和率表示; 组间计量资料对比使用单因素方差分析, 组间计数资料对比使用  $\chi^2$  检验, 计量资料间的相关性分析使用 Pearson 或 Spearman 相关分析; 应用 ROC 曲线分析各项指标的预测效能并确定最佳截断值; 使用平行诊断试验计算联合检测敏感度: 试验 A 敏感度 + (1 - 试验 A 敏感度)  $\times$  试验 B 敏感度; 使用系列诊断试验计算联合检测特异度: 试验 A 特异度 + (1 - 试验 A 特异度)  $\times$  试验 B 特异度。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组临床资料比较

对照组、ALI 组及 ARDS 组患者间年龄、性别、BMI、致伤因素、损伤部位、手术方式、手术时长及术中失血量的差异无统计学意义 (均  $P > 0.05$ ); ALI 组和 ARDS 组患者的机械通气时长、PCT 水平、肺损伤预测评分 (LIPS) 以及肺损伤评分 (LIS) 在 ALI 组和 ARDS 组患者中均明显高于对照组, 且 ARDS 组明显高于 ALI 组, 差异均有统计学意义。

(均  $P < 0.05$ )；ALI组和ARDS组患者的氧合指数明显低于对照组，且ARDS组明显低于ALI组，差异均有统计学意义（均  $P < 0.05$ ）（表1）。

表1 各组临床资料比较

Table 1 Comparison of the clinical variables among the three groups

临床资料	对照组(n=52)	ALI组(n=15)	ARDS组(n=11)	$F/\chi^2$	P
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	44.08±7.56	45.47±8.56	48.64±9.71	1.483	>0.05
性别[n(%)]					
男	34(65)	10(67)	7(64)	0.026	>0.05
女	18(35)	5(33)	4(36)		
BMI(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	25.80±3.59	25.43±2.86	24.55±2.35	0.656	>0.05
致伤因[n(%)]					
交通伤	37(71)	10(67)	9(82)	1.403	>0.05
坠落伤	11(21)	4(27)	1(9)		
击打伤	4(8)	1(6)	1(9)		
损伤部位[n(%)]					
十二指肠	2(4)	1(7)	1(9)	0.754	>0.05
小肠	36(69)	10(66)	7(64)		
结肠	11(21)	3(20)	2(18)		
直肠	3(6)	1(7)	1(9)		
手术方式[n(%)]					
破裂修补术	22(42)	5(33)	3(27)	1.558	>0.05
切除吻合术	16(31)	6(40)	5(46)		
外置造口术	5(10)	1(7)	1(9)		
远端封闭+近端造口双筒造口术	9(17)	3(20)	2(18)		
手术时长(h, $\bar{x} \pm s$ )	3.11±0.38	3.21±0.30	3.37±0.28	2.624	>0.05
术中失血量(mL, $\bar{x} \pm s$ )	350.38±71.12	352.00±55.32	372.73±73.36	0.486	>0.05
机械通气时间(h, $\bar{x} \pm s$ )	3.95±0.49	4.18±0.45	4.33±0.37 <sup>1)</sup>	3.653	<0.05
PCT(ng/mL, $\bar{x} \pm s$ )	5.63±1.00	7.01±1.92	8.09±0.48 <sup>1)</sup>	23.536	<0.01
氧合指数( $\bar{x} \pm s$ )	392.52±50.18	245.83±22.41	139.62±16.53 <sup>1)</sup>	192.154	<0.01
LIPS评分( $\bar{x} \pm s$ )	2.92±0.84	4.07±0.70	5.27±0.65 <sup>1)</sup>	45.378	<0.01
LIS评分( $\bar{x} \pm s$ )	0.70±0.29	2.12±0.60	3.36±0.26 <sup>1)</sup>	277.992	<0.01

注：1)与ALI组比较,  $P < 0.05$

Note: 1)  $P < 0.05$  vs. ALI group

## 2.2 外周血SP-D、SP-A、IL-1 $\beta$ 水平比较

术前外周血SP-D、SP-A、IL-1 $\beta$ 水平在ALI组和ARDS组患者中均明显高于对照组，且ARDS组明显高于ALI组（均  $P < 0.05$ ）。动态分析发现，ALI组和ARDS组患者SP-D、SP-A、IL-1 $\beta$ 水平在不同时间点均明显高于对照组（ $P < 0.01$ ）；ALI和ARDS组间比较发现，除SP-A水平在术后第7天两组无明显差异外（ $P > 0.05$ ），其余各时间点ARDS组的SP-D、SP-A、IL-1 $\beta$ 水平均明显高于ALI组（ $P < 0.01$ ）（图1）。

## 2.3 ROC曲线分析

考虑到患者术中术后治疗的个体差异性，故选取影响因素较少的术前SP-D、SP-A、IL-1 $\beta$ 、PCT检测值

以及LIPS评分作为早期预测资料并做ROC曲线分析。

**2.3.1 TE术后伴发ALI的ROC曲线分析** 三项指标对TE术后伴发ALI的早期预测分析结果显示：SP-D最佳阈值为0.66 ng/mL，此时灵敏度为90.4%，特异度为62.9%，AUC为0.800；SP-A最佳阈值为20.02 ng/mL，此时灵敏度为90.4%，特异度为82.3%，AUC为0.919；IL-1 $\beta$ 最佳阈值为9.81 ng/mL，此时灵敏度为65.4%，特异度为82.3%，AUC为0.755；以SP-D $\geq$ 0.66 ng/mL、SP-A $\geq$ 20.02 ng/mL、IL-1 $\beta$  $\geq$ 9.81 pg/mL为阈值，三者联合进行平行试验时的灵敏度及特异度分别为99.7%、42.6%；三者联合进行系列试验时的灵敏度及特异度分别为53.4%、98.8%（表2）（图2）。

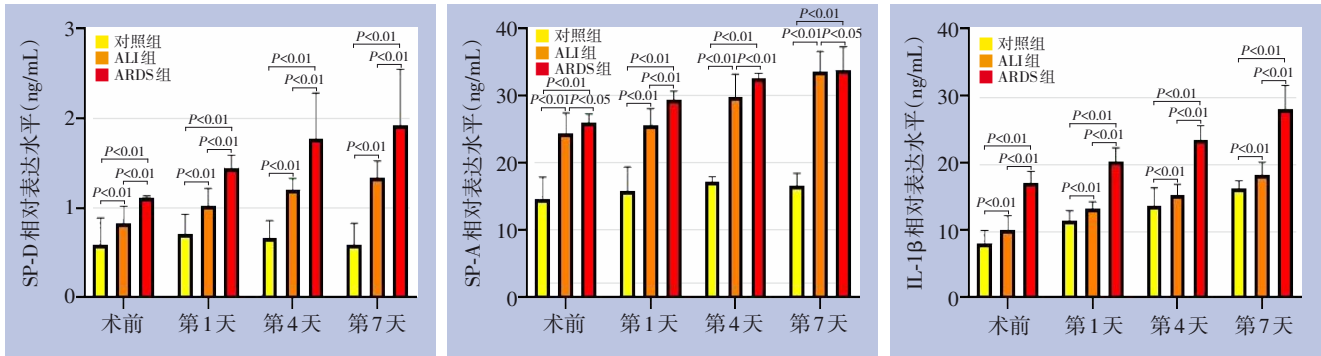


图1 外周血SP-D、SP-A、IL-1 $\beta$ 水平在三组患者不同时间点的动态变化比较  
Figure 1 Comparison of dynamic levels of SP-D, SP-A and IL-1 $\beta$  among three groups

表2 SP-D、SP-A、IL-1 $\beta$ 对ALI预测价值的ROC曲线分析  
Table 2 ROC curve analysis of the predictive value of SP-D, SP-A and IL-1 $\beta$  for ALI

指标	灵敏度	特异度	AUC
SP-D(ng/mL)	0.904	0.629	0.800
SP-A(ng/mL)	0.904	0.823	0.919
IL-1 $\beta$ (pg/mL)	0.654	0.823	0.755
PCT(ng/mL)	0.615	0.919	0.739
LIPS评分	0.635	0.677	0.721
SP-D+SP-A+IL-1 $\beta$ (平行)	0.997	0.426	—
SP-D+SP-A+IL-1 $\beta$ (系列)	0.534	0.988	—

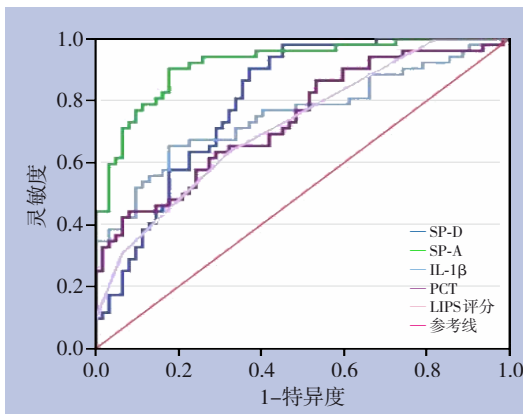


图2 SP-D、SP-A、IL-1 $\beta$ 早期预测ALI的ROC曲线  
Figure 2 ROC curves of SP-D, SP-A and IL-1 $\beta$  for early prediction of ALI

2.3.2 TE术后伴发ARDS的ROC曲线分析 三项指标对TE术后伴发ARDS的早期预测分析结果显示: SP-D最佳阈值为0.96 ng/mL, 此时灵敏度为87.5%, 特异度为84.7%, AUC为0.902; SP-A最佳阈值为21.26 ng/mL, 此时灵敏度为93.8%, 特异度为80.6%, AUC为0.931; IL-1 $\beta$ 最佳阈值为14.64 ng/mL, 此时灵敏度为87.5%, 特异度为91.8%, AUC为0.957; 以

SP-D $\geq$ 0.96 ng/mL, SP-A $\geq$ 21.26 ng/mL, IL-1 $\beta$  $\geq$ 14.64 pg/mL为阈值, 三者联合进行平行试验时的灵敏度及特异度分别为99.9%、62.7%; 三者联合进行系列试验时的灵敏度及特异度分别为71.8%、99.7% (表3) (图3)。

表3 SP-D、SP-A、IL-1 $\beta$ 对ARDS预测价值的ROC曲线分析  
Table 3 ROC curve analysis of the predictive value of SP-D, SP-A and IL-1 $\beta$  for ARDS

指标	灵敏度	特异度	AUC
SP-D(ng/mL)	0.875	0.847	0.902
SP-A(ng/mL)	0.938	0.806	0.931
IL-1 $\beta$ (pg/mL)	0.875	0.918	0.957
PCT(ng/mL)	0.812	0.796	0.851
LIPS评分	0.625	0.898	0.788
SP-D+SP-A+IL-1 $\beta$ (平行)	0.999	0.627	—
SP-D+SP-A+IL-1 $\beta$ (系列)	0.718	0.997	—

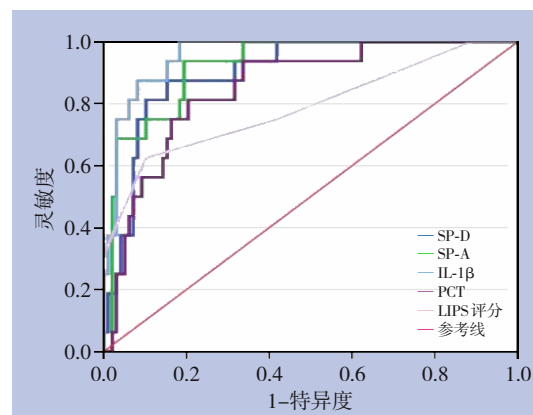


图3 SP-D、SP-A、IL-1 $\beta$ 早期预测ARDS的ROC曲线  
Figure 3 ROC curves of SP-D, SP-A and IL-1 $\beta$  for early prediction of ARDS

## 2.4 相关性分析

2.4.1 三项指标与氧合指数的相关性分析 将三组

患者术前各指标水平与氧合指数做 Pearson 检验并制作散点图, 结果显示: SP-D、SP-A、IL-1 $\beta$  检测值与

氧合指数值均呈明显负相关 ( $r=-0.504$ 、 $-0.657$ 、 $-0.717$ , 均  $P<0.01$ ) (图4)。

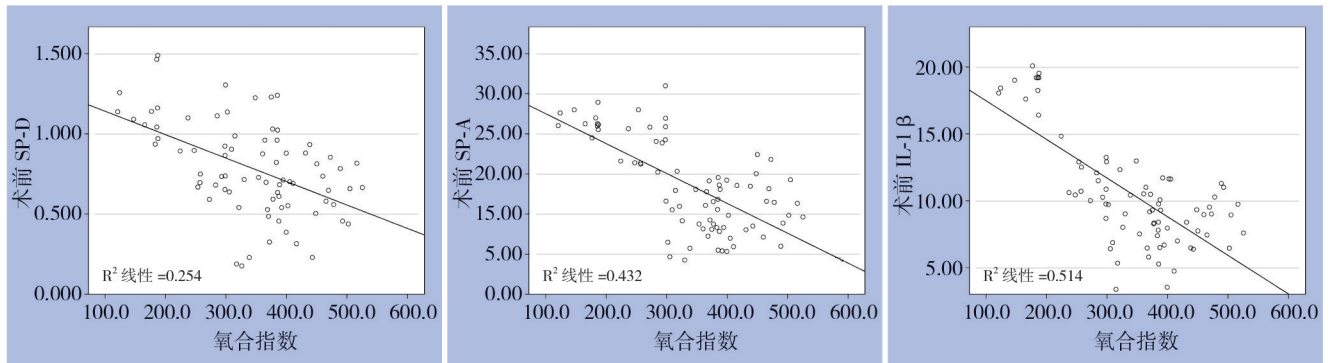


图4 SP-D、SP-A、IL-1 $\beta$ 与氧合指数的相关性

Figure 4 Correlation of SP-D, SP-A, and IL-1 $\beta$  with oxygenation index

2.4.2 三项指标与 LIS 评分的相关性分析 将三组患者术前各指标水平与诊断 ALI/ARDS 时的 LIS 评分做 Spearman 检验并制作散点图, 结果显示: SP-D、

SP-A、IL-1 $\beta$  检测值与 LIS 评分均呈显著正相关 ( $r=0.471$ 、 $0.654$ 、 $0.634$ , 均  $P<0.01$ ) (图5)。

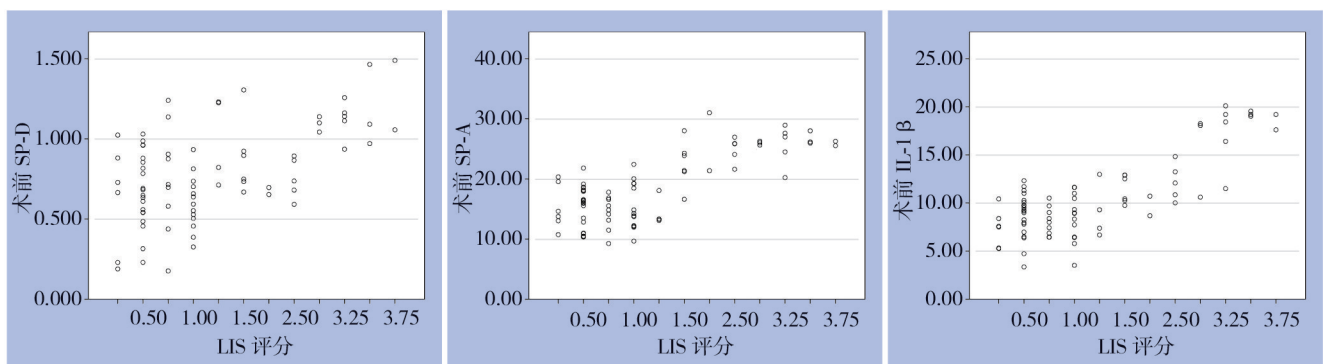


图5 SP-D、SP-A、IL-1 $\beta$ 与 LIS 评分的相关性

Figure 5 Correlation of SP-D, SP-A, and IL-1 $\beta$  with LIS score

### 3 讨论

TE 在腹部创伤中较为常见, 是急诊行剖腹探查术的适应证之一<sup>[12]</sup>。有研究发现, TE 术后患者常伴随细菌易位、炎症细胞激活以及促炎因子的过量释放<sup>[13]</sup>, 从而引发全身炎症反应并造成多器官功能障碍或衰竭, 其中肺组织对炎症损伤最为敏感, 极易导致 TE 术后伴发 ALI/ARDS<sup>[14]</sup>。ALI/ARDS 是以炎症趋化和弥漫性肺泡损伤为病理特点的肺部疾病<sup>[15]</sup>, 临床上表现为低氧血症难以改善, 严重患者可导致肺功能衰竭甚至死亡<sup>[16]</sup>, 故在 TE 患者中行快速准确的 ALI/ARDS 早期预测及动态病

情评估对其有效治疗和改善预后均可起到关键性作用。然而, 目前临床上尚无特异性及敏感度较强的指标可用, 其中 PCT 水平对 TE 术后伴发 ALI/ARDS 早期预测和病情评估的特异性不高, LIPS 评分和 LIS 评分存在项目繁杂、耗时长等问题<sup>[17-18]</sup>。因此, 寻找一项或几项高敏感度及特异度的指标来对 TE 术后伴发 ALI/ARDS 进行早期预测并动态评估病情严重程度, 已成为越来越多的临床工作者研究的热点及难点。

SP-D 作为钙依赖性凝集素家族中的糖蛋白, 是肺表面活性物质系统的组成部分。其不仅发挥宿主防御和免疫调节功能<sup>[19]</sup>, 也可以通过激活酪

氨酸磷酸酶 SHP-1 来减轻局部单核细胞/巨噬细胞浸润,同时抑制其促炎因子的分泌,显著降低巨噬细胞介导的肺泡细胞毒性,发挥抗炎作用<sup>[20]</sup>。Mackay 等<sup>[21]</sup>的研究发现,脓毒症性肺损伤患儿 SP-D 水平明显高于正常患儿 ( $P<0.0001$ )。且有研究<sup>[22]</sup>还显示,ALI/ARDS 患者氧合指数通过无氧通气法(AOI)得到明显提高的同时,SP-D 水平明显下降,表明 SP-D 水平可反映肺功能受损程度。本研究结果显示,ALI 组、ARDS 组患者的 SP-D 水平在各时间点均显著高于对照组,且 ARDS 组显著高于 ALI 组 ( $P<0.01$ ),且相关性分析显示 SP-D 与氧合指数负相关、与 LIS 评分正相关,表明 SP-D 水平与肺损伤的严重程度呈正比,可有效评估 TE 术后伴发 ALI/ARDS 的病情严重程度。

SP-A 属于亲水性糖蛋白,在所有肺表面活性蛋白中占比最大,其水平高低可反映肺泡上皮屏障损伤状况<sup>[23]</sup>。SP-A 不仅可以通过与吞噬细胞相互作用调节多种细胞因子的释放,启动对病原体或炎症因子的免疫反应;还可以通过抑制肺对致敏原产生的超敏反应而起到保护肺组织的作用<sup>[24]</sup>。Liu 等<sup>[25]</sup>发现,大鼠经 LPS 诱导发生 ALI 后,其肺组织受损严重并伴随着 SP-A 水平显著升高,而经优帕替林(eupatilin)干预后肺组织损伤情况明显改善,且 SP-A 水平相比无干预组显著下降 ( $P<0.001$ ),表明 SP-A 水平与肺损伤严重程度成正相关。本研究中的 ALI 组、ARDS 组患者 SP-A 水平均持续显著高于对照组 ( $P<0.01$ ),且 ARDS 组的 SP-A 水平在术前及术后第 1、4 天显著高于 ALI 组 ( $P<0.01$ ),与上述研究结果相向;此外本研究的相关性分析显示 SP-A 与氧合指数负相关、与 LIS 评分正相关,表明 SP-A 可以作为评估 TE 术后伴发 ALI/ARDS 病情严重程度的有效指标之一。但本研究同时也发现,SP-A 水平在术后第 7 天 ALI 和 ARDS 组间无统计学差异 ( $P>0.05$ ),这可能是由于 SP-A 在 ALI/ARDS 中表现出促炎效果同时也发挥抑制炎症损伤的作用有关,SP-A 胶原结构域与 CD91/CRT 结合激活促炎通路,而 SP-A 通过调节钙依赖性 CRD 与信号抑制调节蛋白  $\alpha$ (SIRP $\alpha$ )的相互作用产生抗炎效果,上述双向的负反馈调节使得 SP-A 水平在 ALI/ARDS 患者后期阶段达到平衡抑制。

IL-1 $\beta$  是一种热源性的细胞因子,其促炎作用强效<sup>[26]</sup>。创伤和休克等因素通过激活损伤相关分

子模式致使巨噬细胞在肺组织中异常积聚并过度分泌 IL-1 $\beta$ <sup>[27]</sup>,IL-1 $\beta$  一方面通过趋化炎症细胞来进一步加重肺组织局部炎症反应<sup>[28]</sup>,另一方面通过抑制钠通道进而导致肺水肿。IL-1 $\beta$  作为肺损伤的潜在关键细胞因子,在急性肺损伤病情恶化中占据中心地位<sup>[29]</sup>。Kong 等<sup>[30]</sup>研究发现 ARDS 患者的 IL-1 $\beta$  水平显著高于健康对照组 ( $P<0.01$ ),且在 ARDS 组患者中,IL-1 $\beta$  水平越高则患者的 28 d 生存率越差,表明 IL-1 $\beta$  水平与病情严重程度存在正相关。Zheng 等<sup>[31]</sup>发现 ALI/ARDS 组大鼠 IL-1 $\beta$  水平明显高于无 ALI/ARDS 组 ( $P<0.05$ ),并提出 IL-1 $\beta$  是 ALI/ARDS 早期最具生物活性的促炎因子。相比上述动物实验研究及 IL-1 $\beta$  水平的单一时间点分析而言,本研究是基于临床上 TE 患者术前术后不同时间点的 IL-1 $\beta$  指标水平动态监测比较,并分析发现:IL-1 $\beta$  水平在 ALI 组和 ARDS 组中各时间点均显著高于对照组(均  $P<0.01$ ),且 ARDS 组患者显著高于 ALI 组(均  $P<0.01$ ),并与氧合指数负相关、与 LIS 评分正相关,强调 IL-1 $\beta$  的动态监测在 TE 术后伴发 ALI/ARDS 的病情严重程度的评估中更具意义。

在本研究中,ROC 曲线分析示 SP-D、SP-A、IL-1 $\beta$  各指标单独预测 ALI/ARDS 的 AUC 均高于 PCT、LIPS 评分,表明三者有望替代上述传统指标而对 ALI/ARDS 的发生具备更有效的预测价值。ROC 曲线分析还发现,SP-A 在早期预测 TE 术后伴发 ALI/ARDS 方面均表现出较高的灵敏度,且 ALI 和 ARDS 组患者 SP-A 水平在术前即开始明显高于对照组,表明 SP-A 可以作为早期预测 TE 术后伴发 ALI/ARDS 的敏感指标之一;IL-1 $\beta$  预测 ARDS 的 AUC 最高,表明其在早期预测 TE 术后伴发 ARDS 方面具有更高价值。此外,三者联合平行试验可提高预测 TE 术后伴发 ALI/ARDS 的灵敏度,系列试验则有助于提高特异度。但基于本研究中 TE 术后伴发 ALI 和 ARDS 患者样本数较少,尚待后续扩大样本以进一步佐证。

综上所述,血清 SP-D、SP-A、IL-1 $\beta$  在 TE 术后患者伴发 ALI/ARDS 的早期预测和病情严重程度评估中均有一定的临床价值,其中三者联合动态监测的临床价值更高,且各指标检测方便快捷,值得临床上进一步推广应用。

## 参考文献

- [1] Pedrazza L, Cunha AA, Luft C, et al. Mesenchymal stem cells improves survival in LPS-induced acute lung injury acting through inhibition of NETs formation[J]. *J Cell Physiol*, 2017, 232(12): 3552–3564. doi: 10.1002/jcp.25816.
- [2] Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute Respiratory Distress Syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(6):562–572. doi: 10.1056/NEJMra1608077.
- [3] Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries[J]. *JAMA*, 2016, 315(8):788–800. doi: 10.1001/jama.2016.0291.
- [4] O'Gara B, Talmor D. Perioperative lung protective ventilation[J]. *BMJ*, 2018, 362:k3030. doi: 10.1136/bmj.k3030.
- [5] Chen L, Zhao H, Alam A, et al. Postoperative remote lung injury and its impact on surgical outcome[J]. *BMC Anesthesiol*, 2019, 19(1):30. doi: 10.1186/s12871-019-0698-6.
- [6] Marchesi S, Hedenstierna G, Hata A, et al. Effect of mechanical ventilation versus spontaneous breathing on abdominal edema and inflammation in ARDS: an experimental porcine model[J]. *BMC Pulm Med*, 2020, 20(1):106. doi: 10.1186/s12890-020-1138-6.
- [7] Mowery NT, Terzian WTH, Nelson AC. Acute lung injury[J]. *Curr Probl Surg*, 2020, 57(5): 100777. doi: 10.1016/j.cpsurg.2020.100777.
- [8] Imtiazul IM, Asma R, Lee JH, et al. Change of surfactant protein D and A after renal ischemia reperfusion injury[J]. *PLoS One*, 2019, 14(12):e0227097. doi: 10.1371/journal.pone.0227097.
- [9] Cui P, Xin H, Yao Y, et al. Human amnion-derived mesenchymal stem cells alleviate lung injury induced by white smoke inhalation in rats[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1): 101. doi: 10.1186/s13287-018-0856-7.
- [10] Nanchal RS, Truwit JD. Recent advances in understanding and treating acute respiratory distress syndrome[J]. *F1000Res*, 2018, 7: F1000 Faculty Rev-1322. doi: 10.12688/f1000research.15493.1.
- [11] 宋磊, 高明. 胸腔积液联合血清 MCP-1、sTREM-1 对急性胰腺炎严重程度的早期评估价值[J]. *中国普通外科杂志*, 2019, 28(3): 299–305. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.03.008.
- Song L, Gao M. Value of pleural effusion combined with serum MCP-1 and sTREM-1 detection in early predicting the severity of acute pancreatitis[J]. *Chin J Gen Surg*, 2019, 28(3):299–305. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2019.03.008.
- [12] Ferrah N, Cameron P, Gabbe B, et al. Trends in the Nature and Management of Serious Abdominal Trauma[J]. *World J Surg*, 2019, 43(5):1216–1225. doi: 10.1007/s00268-018-04899-4.
- [13] Varadhan KK, Constantin-Teodosiu D, Constantin D, et al. Inflammation-mediated muscle metabolic dysregulation local and remote to the site of major abdominal surgery[J]. *Clin Nutr*, 2018, 37(6 Pt A):2178–2185. doi: 10.1016/j.clnu.2017.10.020.
- [14] Ito H, Sadatomo A, Inoue Y, et al. Role of TLR5 in inflammation and tissue damage after intestinal ischemia-reperfusion injury[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 519(1):15–22. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.08.083.
- [15] Gouda MM, Bhandary YP. Acute Lung Injury: IL-17A-Mediated Inflammatory Pathway and Its Regulation by Curcumin[J]. *Inflammation*, 2019, 42(4):1160–1169. doi: 10.1007/s10753-019-01010-4.
- [16] Patel VJ, Biswas Roy S, Mehta HJ, Joo M, Sadikot RT. Alternative and Natural Therapies for Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018:2476824. doi: 10.1155/2018/2476824.
- [17] Ahmed ME, Hamed G, Fawzy S, Taema KM. Lung injury prediction scores: Clinical validation and C-reactive protein involvement in high risk patients[J]. *Med Intensiva*, 2020, 44(5): 267–274. doi: 10.1016/j.medin.2019.02.010.
- [18] Schwingshackl A, Lopez B, Teng B, et al. Hyperoxia treatment of TREK-1/TREK-2/TRAAK-deficient mice is associated with a reduction in surfactant proteins[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2017, 313(6):L1030–1046. doi:10.1152/ajplung.00121.2017.
- [19] Arroyo R, Martín-González A, Echaide M, et al. Supramolecular Assembly of Human Pulmonary Surfactant Protein SP-D[J]. *J Mol Biol*, 2018, 430(10):1495–1509. doi: 10.1016/j.jmb.2018.03.027.
- [20] Jiaravuthisan P, Maeda A, Takakura C, et al. A membrane-type surfactant protein D (SP-D) suppresses macrophage-mediated cytotoxicity in swine endothelial cells[J]. *Transpl Immunol*, 2018, 47:44–48. doi: 10.1016/j.trim.2018.02.003.
- [21] Mackay RA, Townsend JP, Calvert J, et al. Increased surfactant protein-D levels in the airways of preterm neonates with sepsis indicated responses to infectious challenges[J]. *Acta Paediatr*, 2019, 108(5):870–876. doi: 10.1111/apa.14630.
- [22] Gao Y, Wang Z, Jiang F, et al. Can apneic oxygen insufflation become a novel lung protective ventilation strategy? A randomized, controlled, blinded, single center clinical trial[J]. *BMC Anesthesiol*, 2018, 18(1):186. doi: 10.1186/s12871-018-0652-z.
- [23] Ye S, Li Q, Yuan S, et al. Restrictive Fluid Resuscitation Leads to Better Oxygenation than Non-Restrictive Fluid Resuscitation in Piglets with Pulmonary or Extrapulmonary Acute Respiratory Distress Syndrome[J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21:2008–2020. doi: 10.12659/MSM.892734.
- [24] Ujma S, Horsnell WG, Katz AA, Clark HW, Schäfer G. Non-Pulmonary Immune Functions of Surfactant Proteins A and D[J]. *J Innate Immun*, 2017, 9(1):3–11. doi: 10.1159/000451026.
- [25] Liu H, Hao J, Wu C, et al. Eupatilin Alleviates Lipopolysaccharide-



- Induced Acute Lung Injury by Inhibiting Inflammation and Oxidative Stress[J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 8289–8296. doi: 10.12659/MSM.917406.
- [26] Pinkerton JW, Kim RY, Robertson AAB, et al. Inflammasomes in the lung[J]. Mol Immunol, 2017, 86: 44–55. doi: 10.1016/j.molimm.2017.01.014.
- [27] Meng X, Xu H, Dang Y, et al. Hyperoxygenated Hydrogen-Rich Solution Suppresses Lung Injury Induced by Hemorrhagic Shock in Rats[J]. J Surg Res, 2019, 239: 103–114. doi: 10.1016/j.jss.2019.01.050.
- [28] Mahmutovic Persson I, Menzel M, Ramu S, et al. IL-1 $\beta$  mediates lung neutrophilia and IL-33 expression in a mouse model of viral-induced asthma exacerbation[J]. Respir Res, 2018, 19(1): 16. doi: 10.1186/s12931-018-0725-z.
- [29] Jia X, Cao B, An Y, et al. Rapamycin ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by inhibiting IL-1 $\beta$  and IL-18 production[J]. Int Immunopharmacol, 2019, 67: 211–219. doi: 10.1016/j.intimp.2018.12.017.
- [30] Kong F, Sun Y, Song W, et al. MiR-216a alleviates LPS-induced acute lung injury via regulating JAK2/STAT3 and NF- $\kappa$ B signaling[J]. Hum Cell, 2020, 33(1): 67–78. doi: 10.1007/s13577-019-00289-7.
- [31] Zheng DY, Zhou M, Jin J, et al. Inhibition of P38 MAPK Downregulates the Expression of IL-1 $\beta$  to Protect Lung from Acute Injury in Intestinal Ischemia Reperfusion Rats[J]. Mediators Inflamm, 2016, 2016: 9348037. doi: 10.1155/2016/9348037.

(本文编辑 宋涛)

**本文引用格式:**王琪,高明,葛巍巍,等.外周血SP-D、SP-A、IL-1 $\beta$ 对创伤性肠破裂患者术后急性肺损伤的预测及病情评估价值[J].中国普通外科杂志, 2021, 30(10): 1203–1211. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.10.010

**Cite this article as:**Wang Q, Gao M, Ge WW, et al. Value of peripheral blood SP-D, SP-A and IL-1 $\beta$  in prediction and severity evaluation of acute lung injury in traumatic enterorrhesis patients after surgery[J]. Chin J Gen Surg, 2021, 30(10): 1203–1211. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.10.010

## 本刊对来稿中统计学处理的有关要求

1. 统计研究设计: 应交代统计研究设计的名称和主要做法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性或横断面调查研究); 实验设计(应交代具体的设计类型, 如自身配对设计、成组设计、交叉设计、正交设计等); 临床试验设计(应交代属于第几期临床试验, 采用了何种盲法措施等)。主要做法应围绕4个基本原则(随机、对照、重复、均衡)概要说明, 尤其要交代如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

2. 资料的表达与描述: 用 $\bar{x} \pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料, 用 $M(QR)$ 表达呈偏态分布的定量资料; 用统计表时, 要合理安排纵横标目, 并将数据的含义表达清楚; 用统计图时, 所用统计图的类型应与资料性质相匹配, 并使数轴上刻度值的标法符合数学原则; 用相对数时, 分母不宜小于20, 要注意区分百分率与百分比。

3. 统计分析方法的选择: 对于定量资料, 应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的, 选用合适的统计分析方法, 不应盲目套用 $t$ 检验和单因素方差分析; 对于定性资料, 应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备条件以分析目的, 选用合适的统计分析方法, 不应盲目套用 $\chi^2$ 检验。对于回归分析, 应结合专业知识和散布图, 选用合适的回归类型, 不应盲目套用简单直线回归分析, 对具有重复实验数据的回归分析资料, 不应简单化处理; 对于多因素、多指标资料, 要在一元分析的基础上, 尽可能运用多元统计分析方法, 以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系进行全面、合理的解释和评价。

4. 统计结果的解释和表达: 当 $P < 0.05$  (或 $P < 0.01$ )时, 应说明对比组之间的差异有统计学意义, 而不应说对比组之间具有显著性(或非常显著性)的差别; 应写明所用统计分析方法的具体名称(如: 成组设计资料的 $t$ 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 $q$ 检验等), 统计量的具体值(如 $t=3.45$ ,  $\chi^2=4.68$ ,  $F=6.79$ 等)应可能给出具体的 $P$ 值(如 $P=0.0238$ ); 当涉及到总体参数(如总体均数、总体率等)时, 在给出显著性检验结果的同时, 再给出95%置信区间。

中国普通外科杂志编辑部