

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.04.002

脓毒症专题

# 血清 eNAMPT、sDR5 在脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征患者中的表达及临床意义

姜少雄, 夏义琴, 刘立鹏, 朱晓林, 蔡彬蓉, 申静



基金项目: 四川省卫生健康科研课题(19PJ237)

作者单位: 610041 成都, 四川大学华西医院急诊科

通信作者: 夏义琴, E-mail: 346895131@qq.com

**【摘要】目的** 探讨血清细胞外烟酰胺磷酸核糖基转移酶(eNAMPT)、可溶性死亡受体5(sDR5)在脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征(SA-ARDS)患者中的表达及临床意义。**方法** 选取2021年1月—2024年7月四川大学华西医院急诊科收治的SA-ARDS患者205例作为SA-ARDS组,同期医院健康体检志愿者114例为健康对照组,SA-ARDS患者根据病情程度分为轻度亚组62例、中度亚组74例、重度亚组69例,根据28d预后分为死亡亚组80例和存活亚组125例。采用酶联免疫吸附法检测血清eNAMPT、sDR5水平;采用Spearman相关分析SA-ARDS患者血清eNAMPT、sDR5水平与氧合指数的相关性;多因素Logistic回归分析血清eNAMPT、sDR5水平与SA-ARDS患者死亡的关系;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清eNAMPT、sDR5水平对其的评估效能。**结果** 与健康对照组比较,SA-ARDS组血清eNAMPT、sDR5水平升高( $t/P = 14.006 / < 0.001, 19.931 / < 0.001$ );轻度亚组、中度亚组、重度亚组血清eNAMPT、sDR5水平依次升高( $F/P = 97.467 / < 0.001, 157.287 / < 0.001$ );SA-ARDS患者血清eNAMPT、sDR5水平与氧合指数呈负相关( $r/P = -0.724 / < 0.001, -0.720 / < 0.001$ );入住监护室时间延长、机械通气时间 $\geq 3$ d、序贯器官衰竭评估(SOFA)评分高、急性生理和慢性健康评估II(APACHE II)评分高、eNAMPT高、sDR5高为SA-ARDS患者死亡的独立危险因素[ $OR(95\% CI) = 1.221(1.028 \sim 1.449), 3.111(1.207 \sim 8.020), 1.270(1.064 \sim 1.517), 1.093(1.025 \sim 1.167), 1.104(1.054 \sim 1.157), 1.030(1.015 \sim 1.046)$ ],氧合指数高为独立保护因素[ $OR(95\% CI) = 0.989(0.982 \sim 0.996)$ ];血清eNAMPT、sDR5水平及二者联合评估SA-ARDS患者死亡的曲线下面积分别为0.794、0.780、0.877,二者联合大于eNAMPT、sDR5水平单独评估的AUC( $Z/P = 2.150 / 0.032, 2.273 / 0.023$ )。**结论** SA-ARDS患者血清eNAMPT、sDR5水平升高,与病情程度加重和死亡密切相关,血清eNAMPT、sDR5水平联合评估SA-ARDS患者死亡的效能较高。

**【关键词】** 脓毒症;急性呼吸窘迫综合征;细胞外烟酰胺磷酸核糖基转移酶;可溶性死亡受体5;病情程度;预后**【中图分类号】** R631;R563.9 **【文献标识码】** A

**Expression and clinical significance of peripheral blood eNAMPT and sDR5 in patients with sepsis-associated acute respiratory distress syndrome** Jiang Shaixiong, Xia Yiqin, Liu Lipeng, Zhu Xiaolin, Cai Binrong, Shen Jing. Department of Emergency, West China Hospital of Sichuan University, Sichuan, Chengdu 610041, China

Funding program: Sichuan Provincial Health Research Project (19PJ237)

Corresponding author: Xia Yiqin, E-mail: 346895131@qq.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the expression and clinical significance of extracellular nicotinamide phosphoribosyl transferase (eNAMPT) and soluble death receptor 5 (sDR5) in patients with sepsis-associated acute respiratory distress syndrome (SA-ARDS). **Methods** A total of 205 SA-ARDS patients admitted to the Emergency Department of West China Hospital, Sichuan University from January 2021 to July 2024 were selected as the SA-ARDS group, and 114 healthy volunteers from the hospital's health check-up center were selected as the healthy control group. Based on the severity of the disease, the SA-ARDS patients were divided into three subgroups: mild SA-ARDS (62 cases), moderate SA-ARDS (74 cases), and severe SA-ARDS (69 cases). According to the 28-day prognosis, they were further divided into the death subgroup (80 cases) and survival subgroup (125 cases). Serum eNAMPT and sDR5 levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Spearman correlation analysis was performed to assess the correlation between serum eNAMPT, sDR5 levels, and the oxygenation index in SA-ARDS patients. Multivariate unconditional logistic regression analysis was used to examine the rela-

relationship between serum eNAMPT, sDR5 levels, and mortality in SA-ARDS patients. The diagnostic performance of serum eNAMPT and sDR5 levels was evaluated by receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. **Results** Compared with the healthy control group, serum eNAMPT and sDR5 levels in the SA-ARDS subgroups were significantly elevated ( $t/P=14.006/<0.001$ ,  $19.931/<0.001$ ). Serum eNAMPT and sDR5 levels increased progressively in the mild, moderate, and severe SA-ARDS subgroups ( $F/P=97.467/<0.001$ ,  $157.287/<0.001$ ). Serum eNAMPT and sDR5 levels were negatively correlated with the oxygenation index ( $r/P=-0.724/<0.001$ ,  $-0.720/<0.001$ ). Prolonged intensive care unit (ICU) stay, mechanical ventilation  $\geq 3$  days, high Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score, high Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score, elevated eNAMPT and sDR5 levels were identified as independent risk factors for mortality in SA-ARDS patients, while high oxygenation index was an independent protective factor [ $OR(95\%CI)=1.221(1.028-1.449), 3.111(1.207-8.020), 1.270(1.064-1.517), 1.093(1.025-1.167), 1.104(1.054-1.157), 1.030(1.015-1.046), 0.989(0.982-0.996)$ ]. The area under the curve (AUC) for serum eNAMPT, sDR5 levels, and their combined evaluation in predicting mortality in SA-ARDS patients were 0.794, 0.780, and 0.877, respectively, with the combined assessment being superior to the individual assessments of eNAMPT or sDR5 ( $Z/P=2.150/0.032$ ,  $2.273/0.023$ ). **Conclusion** Elevated serum eNAMPT and sDR5 levels in SA-ARDS patients are closely associated with the severity of the condition and mortality. The combined evaluation of serum eNAMPT and sDR5 levels has a higher efficacy in predicting mortality in SA-ARDS patients.

**【Key words】** Sepsis; Acute respiratory distress syndrome; Extracellular nicotinamide phosphoribosyl transferase; Soluble death receptor 5; Disease severity; Prognosis

脓毒症是微生物或其毒素导致的一种全身性炎症反应综合征,我国住院脓症患者病死率为 28.4%<sup>[1-2]</sup>。脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征(sepsis associated ARDS, SA-ARDS)患者 28 d 病死率高达 31.58%~47.57%<sup>[3-4]</sup>。炎症反应和细胞凋亡参与 SA-ARDS 的发生发展<sup>[5]</sup>。细胞外烟酰胺磷酸核糖基转移酶(extracellular nicotinamide phosphoribosyl transferase, eNAMPT)是一种多功能蛋白质,能通过激活炎症信号通路促进炎症反应<sup>[6]</sup>。Bime 等<sup>[7]</sup>报道,血清 eNAMPT 水平升高与 SA-ARDS 发生有关。可溶性死亡受体 5(soluble death receptor 5, sDR5)是死亡受体 5(death receptor 5, DR5)的可溶性形式,能抑制肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体(tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)的活性抑制细胞凋亡<sup>[8]</sup>。已有实验报道,DR5 在 SA-ARDS 小鼠中高表达,并与肺损伤有关<sup>[9]</sup>。但关于血清 eNAMPT、sDR5 在 SA-ARDS 患者中的表达及与病情程度和预后的关系尚不清楚,本研究对此进行分析并报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2021 年 1 月—2024 年 7 月四川大学华西医院急诊科收治的 SA-ARDS 患者 205 例作为 SA-ARDS 组,男 121 例,女 84 例,年龄 20~81( $57.05 \pm 9.77$ )岁;感染部位:泌尿系统 17 例,神经系统 17 例,消化系统 16 例,血液系统 59 例,呼吸系统 90 例,其他 6 例;氧合指数 60.79~300.00( $157.65 \pm 73.62$ )mmHg。根据病情程度分为轻度亚组(氧合指数  $>200 \sim 300$  mmHg, 62 例)、中度亚组(氧合指数  $>$

100~200 mmHg, 74 例)、重度亚组(氧合指数  $<100$  mmHg, 69 例)<sup>[10]</sup>。另选取同期医院健康体检志愿者 114 例作为健康对照组,男 66 例,女 48 例,年龄 18~75( $56.42 \pm 5.36$ )岁。2 组患者性别和年龄比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。本研究经医院伦理委员会批准(2020100607),受试者或家属知情同意并签署同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①年龄  $\geq 18$  岁;②临床资料完整;③脓毒症符合《中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)》<sup>[11]</sup>标准;④SA-ARDS 符合《脓毒症肺损伤中西医结合诊治专家共识》<sup>[10]</sup>标准;⑤入住监护室时间  $\geq 48$  h。(2)排除标准:①自动出院或放弃治疗;②妊娠及哺乳期妇女;③合并肾损伤、心肌损伤、肝损伤等其他器官损伤;④合并恶性肿瘤;⑤合并肺结核、慢性阻塞性肺疾病、间质性肺病等其他肺疾病;⑥精神病患者;⑦先天性肺发育不良;⑧血液系统疾病;⑨自身免疫性疾病。

## 1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 eNAMPT、sDR5 水平检测:采集 SA-ARDS 患者入院 6 h 内和健康志愿者体检时外周静脉血 3 ml,离心后留取上清液,使用人 eNAMPT 酶联免疫吸附法试剂(南京卡米洛生物工程有限公司,货号:2H-KMLJh315242)、人 sDR5 酶联免疫吸附法试剂(深圳中烁生物技术有限公司,货号:ZS16851)检测 eNAMPT、sDR5 水平。

1.3.2 预后分组:根据患者入院后 28 d 预后将 SA-ARDS 患者分为死亡亚组(80 例)和存活亚组(125 例)。

1.4 统计学方法 选用 SPSS 28.0 软件统计分析数

据。正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验或趋势方差分析;计数资料以频数/构成比 (%) 表示,比较采用卡方检验;Spearman 相关分析 SA-ARDS 患者血清 eNAMPT、sDR5 水平与氧合指数的相关性;多因素非条件 Logistic 回归分析血清 eNAMPT、sDR5 水平与 SA-ARDS 患者死亡的关系;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 eNAMPT、sDR5 水平对 SA-ARDS 患者死亡的评估效能。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2 组血清 eNAMPT、sDR5 水平比较 与健康对照组比较,SA-ARDS 组血清 eNAMPT、sDR5 水平均升高 ( $P < 0.01$ ),见表 1。

表 1 SA-ARDS 组与健康对照组血清 eNAMPT、sDR5 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 1 Comparison of serum eNAMPT and sDR5 levels between SA-ARDS patients and healthy controls

组别	例数	eNAMPT( $\mu\text{g/L}$ )	sDR5( $\text{ng/L}$ )
健康对照组	114	11.52 $\pm$ 5.50	47.89 $\pm$ 16.36
SA-ARDS 组	205	30.92 $\pm$ 14.20	542.03 $\pm$ 264.24
$t$ 值		14.006	19.931
$P$ 值		<0.001	<0.001

2.2 3 亚组 SA-ARDS 患者血清 eNAMPT、sDR5 水平比较及其与氧合指数的关系 轻度亚组、中度亚组、重度亚组患者血清 eNAMPT、sDR5 水平依次升高 ( $P < 0.01$ ),见表 2。Spearman 相关分析显示,SA-ARDS 患者血清 eNAMPT、sDR5 水平与氧合指数呈负相关 ( $r/P = -0.724/ <0.001$ 、 $-0.720/ <0.001$ )。

表 2 不同病情程度 SA-ARDS 患者血清 eNAMPT、sDR5 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 2 Comparison of serum eNAMPT and sDR5 levels among SA-ARDS patients with different disease severity

组别	例数	eNAMPT( $\mu\text{g/L}$ )	sDR5( $\text{ng/L}$ )
轻度亚组	62	16.07 $\pm$ 5.54	171.93 $\pm$ 64.34
中度亚组	74	30.42 $\pm$ 11.42	491.75 $\pm$ 168.88
重度亚组	69	44.80 $\pm$ 15.61	928.51 $\pm$ 380.73
$F$ 值		97.467	157.287
$P$ 值		<0.001	<0.001

2.3 不同预后 SA-ARDS 患者临床资料比较 205 例 SA-ARDS 患者 28 d 死亡率为 39.02% (80/205)。与存活亚组比较,死亡亚组患者入住监护室时间延长,机械通气时间  $\geq 3$  d 比例高、序贯器官衰竭评估(sequential organ failure assessment,SOFA)评分、急性生理和慢

性健康评估 II (acute physiology and chronic health evaluation II,APACHE II)评分、降钙素原、eNAMPT、sDR5 水平升高,氧合指数降低 ( $P < 0.01$ ),见表 3。

2.4 血清 eNAMPT、sDR5 水平与 SA-ARDS 患者死亡的多因素非条件 Logistic 回归分析 以 SA-ARDS 患者预后(死亡/存活 = 1/0)为因变量,以上述结果中  $P < 0.05$  项目为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:入住监护室时间延长、机械通气时间  $\geq 3$  d、SOFA 评分高、APACHE II 评分高、eNAMPT 高、sDR5 高为 SA-ARDS 患者死亡的独立危险因素,氧合指数高为独立保护因素 ( $P < 0.05$ ),见表 4。

2.5 血清 eNAMPT、sDR5 水平对 SA-ARDS 患者死亡的评估效能 绘制血清 eNAMPT、sDR5 水平对 SA-ARDS 患者死亡的评估效能 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 eNAMPT、sDR5 水平及二者联合评估 SA-ARDS 患者死亡的曲线下面积分别为 0.794、0.780、0.877,二者联合大于 eNAMPT、sDR5 水平单独评估的 AUC ( $Z/P = 2.150/0.032$ 、 $2.273/0.023$ ),见表 5 和图 1。

表 5 血清 eNAMPT、sDR5 水平对 SA-ARDS 患者死亡的评估效能

Tab. 5 Predictive performance of serum eNAMPT and sDR5 levels for mortality in SA-ARDS patients

指标	Cut-off	AUC	95% CI	敏感度	特异度	约登指数
eNAMPT	29.98 $\mu\text{g/L}$	0.794	0.732 ~ 0.847	0.638	0.784	0.422
sDR5	539.57 $\text{ng/L}$	0.780	0.717 ~ 0.835	0.913	0.504	0.417
二者联合		0.877	0.824 ~ 0.919	0.863	0.768	0.631

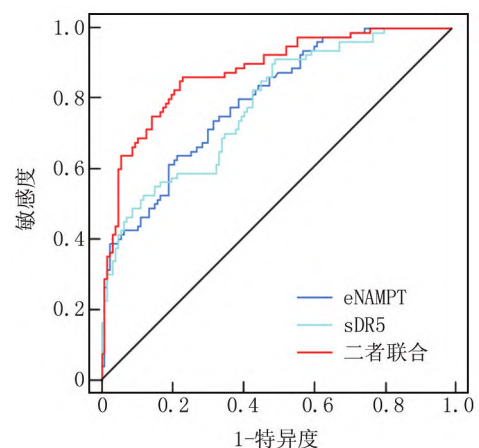


图 1 血清 eNAMPT、sDR5 水平评估 SA-ARDS 患者死亡的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curves of serum eNAMPT and sDR5 levels for predicting mortality in SA-ARDS patients

表 3 不同预后 SA-ARDS 患者临床资料比较

Tab. 3 Comparison of clinical characteristics among SA-ARDS patients with different outcomes

项 目		存活亚组 (n = 125)	死亡亚组 (n = 80)	$\chi^2/t$ 值	P 值
性别[例(%)]	男	75 (60.00)	46 (57.50)	0.126	0.723
	女	50 (40.00)	34 (42.50)		
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)		56.03 $\pm$ 10.00	58.65 $\pm$ 9.23	1.884	0.061
心率( $\bar{x} \pm s$ , 次/min)		109.39 $\pm$ 6.75	110.49 $\pm$ 7.00	1.117	0.265
呼吸频率( $\bar{x} \pm s$ , 次/min)		27.34 $\pm$ 5.28	28.35 $\pm$ 4.84	1.375	0.171
感染部位[例(%)]	泌尿系统	11 (8.80)	6 (7.50)	2.242	0.815
	神经系统	10 (8.00)	7 (8.75)		
	消化系统	7 (5.60)	9 (11.25)		
	血液系统	37 (29.60)	22 (27.50)		
	呼吸系统	54 (43.20)	36 (45.00)		
	其他	4 (3.20)	2 (2.50)		
基础疾病[例(%)]	慢性肝病	8 (6.40)	9 (11.25)	1.509	0.219
	糖尿病	25 (20.00)	23 (28.75)	2.083	0.149
	脑血管病	25 (20.00)	22 (27.50)	1.553	0.213
	高血压	44 (35.20)	32 (40.00)	0.482	0.488
	冠心病	13 (10.40)	13 (16.25)	1.507	0.220
入住监护室时间( $\bar{x} \pm s$ , d)		5.80 $\pm$ 2.65	7.18 $\pm$ 3.17	3.357	0.001
机械通气时间[例(%)]	$\geq 3$ d	37 (29.60)	45 (56.25)	14.435	<0.001
	<3 d	88 (70.40)	35 (43.75)		
氧合指数( $\bar{x} \pm s$ , mmHg)		180.42 $\pm$ 74.15	122.08 $\pm$ 57.14	6.336	<0.001
SOFA 评分( $\bar{x} \pm s$ , 分)		10.15 $\pm$ 3.93	12.45 $\pm$ 4.34	3.923	<0.001
APACHE II 评分( $\bar{x} \pm s$ , 分)		19.36 $\pm$ 7.60	25.33 $\pm$ 8.90	5.122	<0.001
C 反应蛋白( $\bar{x} \pm s$ , mg/L)		107.09 $\pm$ 28.07	115.65 $\pm$ 33.68	1.893	0.060
血小板计数( $\bar{x} \pm s$ , $\times 10^9/L$ )		204.67 $\pm$ 78.10	184.43 $\pm$ 65.26	1.927	0.055
血尿酸( $\bar{x} \pm s$ , $\mu\text{mol/L}$ )		396.50 $\pm$ 144.40	430.04 $\pm$ 182.64	1.461	0.146
血肌酐( $\bar{x} \pm s$ , $\mu\text{mol/L}$ )		83.49 $\pm$ 28.73	87.93 $\pm$ 30.43	1.055	0.293
降钙素原( $\bar{x} \pm s$ , $\mu\text{g/L}$ )		8.34 $\pm$ 2.96	10.82 $\pm$ 4.68	4.650	<0.001
血红蛋白( $\bar{x} \pm s$ , g/L)		107.91 $\pm$ 39.19	102.86 $\pm$ 36.88	0.921	0.358
白细胞计数( $\bar{x} \pm s$ , $\times 10^9/L$ )		13.56 $\pm$ 4.88	14.40 $\pm$ 4.90	1.200	0.231
eNAMPT( $\bar{x} \pm s$ , $\mu\text{g/L}$ )		25.33 $\pm$ 11.17	39.67 $\pm$ 14.05	8.098	<0.001
sDR5( $\bar{x} \pm s$ , ng/L)		398.38 $\pm$ 169.04	766.48 $\pm$ 381.21	9.450	<0.001

表 4 SA-ARDS 患者死亡的多因素非条件 Logistic 回归分析

Tab. 4 Multivariate unconditional Logistic regression analysis of mortality in SA-ARDS patients

变 量	$\beta$ 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
入住监护室时间延长	0.200	0.088	5.191	0.023	1.221	1.028 ~ 1.449
机械通气时间 $\geq 3$ d	1.135	0.483	5.517	0.019	3.111	1.207 ~ 8.020
氧合指数高	-0.011	0.004	7.563	0.003	0.989	0.982 ~ 0.996
SOFA 评分高	0.239	0.091	6.976	0.008	1.270	1.064 ~ 1.517
APACHE II 评分高	0.089	0.033	7.274	0.007	1.093	1.025 ~ 1.167
降钙素原高	1.144	0.617	3.438	0.064	3.138	0.937 ~ 10.512
eNAMPT 高	0.099	0.047	4.437	<0.001	1.104	1.054 ~ 1.157
sDR5 高	0.030	0.008	14.063	<0.001	1.030	1.015 ~ 1.046

### 3 讨 论

肺脏因血供丰富、外界环境接触面积大、免疫活性强等原因在脓毒症过程中极易受损而引发 ARDS, 可引起严重低氧血症而增加脓毒症患者多器官衰竭和死亡风险, 显著降低患者预后<sup>[12]</sup>。目前针对 SA-ARDS 尚缺乏特效治疗方法, 仍以肺保护机械通气为主, 故

SA-ARDS 患者预后一直较差<sup>[13]</sup>。本研究中 39.02% 的 SA-ARDS 患者在入院 28 d 内死亡, 与既往研究报道结果相符<sup>[3-4]</sup>。寻找可靠的生物标志物早期评估 SA-ARDS 患者病情和预后, 对指导临床个体化治疗和促进预后改善具有重要意义。

炎症反应和细胞凋亡是 SA-ARDS 关键的病理机

制,脓毒症过程中免疫炎性失衡引发炎症反应消退延迟、炎症反应自限性破坏、炎症反应消退障碍,能使炎症反应失控和激活细胞凋亡信号,加剧肺泡上皮细胞和内皮细胞损伤,从而促进 SA-ARDS 的发生发展<sup>[11]</sup>。eNAMPT 是由巨噬细胞、单核细胞、内皮细胞、脂肪细胞等在炎症反应条件下分泌的一种多功能蛋白,在细胞内参与烟酰胺腺嘌呤二核苷酸的合成,细胞外能结合多种模式识别受体来激活炎症反应信号通路,从而放大炎症反应<sup>[14]</sup>。脂多糖诱导的小鼠急性肺损伤模型中,注射 eNAMPT 抗体中和 eNAMPT 表达,能抑制 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 通路激活,减轻肺部炎症反应损伤和肺血管内皮屏障破坏<sup>[15]</sup>。硫芥子气诱导的大鼠急性和慢性肺损伤模型中,eNAMPT/TLR4 增强炎症因子和活性氧释放,从而促进肺部炎症反应和纤维化<sup>[16]</sup>。中和 eNAMPT 能抑制 TLR4/核因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 信号通路激活,从而降低大鼠和猪 ARDS 模型的肺损伤严重程度<sup>[17]</sup>。这些实验表明,eNAMPT 在肺损伤中发挥重要作用。同时 Bime 等<sup>[7]</sup>指出,血清 eNAMPT 水平为 SA-ARDS 的独立预测因子。但关于 eNAMPT 对 SA-ARDS 患者病情程度和预后的影响尚不清楚。本研究中,SA-ARDS 患者血清 eNAMPT 水平升高,并随着病情程度加重而升高,血清 eNAMPT 水平每升高 1  $\mu$ g/L,SA-ARDS 患者 28 d 死亡风险增加 10.4%。其原因可能是,eNAMPT 作为损伤相关分子模式具有强烈的促炎作用,能结合 TLR4、核苷酸结合和寡聚化结构域样受体等模式识别受体,激活 NF- $\kappa$ B 信号通路,增加促炎细胞因子释放,加剧肺泡—毛细血管屏障损伤,从而导致 SA-ARDS 患者病情加重和死亡风险增加<sup>[14]</sup>;同时炎症反应失控也会增加活性氧释放,可进一步破坏肺结构和功能,加重 SA-ARDS 患者病情和死亡风险<sup>[16-18]</sup>。Sammani 等<sup>[19]</sup>实验也显示,中和 eNAMPT 能减少 SA-ARDS 模型炎症肺损伤和多器官功能障碍,从而提升生存率。

DR5 是主要由 T 细胞、B 细胞等免疫细胞表达的一种跨膜蛋白,能结合其配体 TRAIL 激活细胞内凋亡信号通路来诱导细胞凋亡<sup>[8]</sup>。如氟化物诱导的肺细胞凋亡模型中,p53 能上调 DR5 表达来促进肺细胞凋亡,下调 DR5 则能抑制细胞凋亡<sup>[20]</sup>。砷暴露诱导的人支气管上皮细胞中,转录激活因子 3 能结合 DR5 的启动子促进细胞凋亡<sup>[21]</sup>。DR5 在小鼠急性肺损伤中高表达,能结合 TRAIL 启动半胱氨酸蛋白酶 3、8 凋亡信号通路,诱导肺泡上皮细胞凋亡,抑制 DR5 则能改善肺泡上皮细胞和肺组织损伤<sup>[22]</sup>。这些实验表明

DR5 在肺损伤中发挥重要作用。sDR5 是细胞表面 DR5 经剪切生成的一种在血液中游离存在的形式,能竞争性结合 TRAIL 来阻断 DR5 与 TRAIL 结合,从而发挥抗凋亡作用。但尚缺乏关于 sDR5 在 SA-ARDS 患者中的表达及临床意义研究。本研究中,SA-ARDS 患者血清 sDR5 水平升高,并随着病情程度加重而升高,血清 sDR5 水平每升高 10 ng/L,SA-ARDS 患者 28 d 死亡风险增加 3.0%。其原因可能是,sDR5 是 DR5 的可溶性形式,通过在血液中与 TRAIL 结合,发挥“诱饵”作用来阻断 TRAIL 与细胞膜上的 DR5 结合,从而抑制细胞凋亡<sup>[23-24]</sup>;但 sDR5 由细胞膜上的 DR5 经剪切生成,SA-ARDS 患者血清 sDR5 水平升高可能间接反映 DR5 表达大量增加,从而促进肺泡上皮细胞和内皮细胞凋亡,导致病情程度加重和死亡风险增加。

本研究还发现,入住监护室时间延长、机械通气时间  $\geq 3$  d、SOFA 评分高、APACHE II 评分高为 SA-ARDS 患者死亡的独立危险因素,氧合指数高为独立保护因素。考虑是,入住监护室时间和机械通气延长提示患者病情复杂,存在更严重的肺损伤,故死亡风险更高;SOFA 评分和 APACHE II 评分高反映器官衰竭程度更严重,从而增加死亡风险;较高的氧合指数反映气体交换功能较好,肺损伤更轻,故死亡风险更低<sup>[25-26]</sup>。本研究 ROC 曲线显示,血清 eNAMPT、sDR5 水平联合评估 SA-ARDS 患者死亡的曲线下面积大于单独评估。这说明联合检测血清 eNAMPT、sDR5 水平对 SA-ARDS 患者死亡有较高的评估效能,更好地指导临床医师治疗。

#### 4 结 论

综上所述,血清 eNAMPT、sDR5 水平升高与 SA-ARDS 患者病情程度加重和死亡有关,血清 eNAMPT、sDR5 水平联合对 SA-ARDS 患者死亡有较高的评估效能。但本研究为单中心研究,且仅分析了血清 eNAMPT、sDR5 水平与 SA-ARDS 患者病情和预后的关系,未来还需进行多中心研究,并深入探索 eNAMPT、sDR5 影响 SA-ARDS 患者病情和预后的具体机制。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

姜少雄:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;夏义琴:提出研究思路,论文审核;刘立鹏:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;朱晓林:进行统计学分析;蔡彬蓉:数据收集,分析整理;申静:实施研究过程,资料搜集整理

**参考文献**

- [1] 中国医疗保健国际交流促进会急诊医学分会,中华医学会急诊医学分会,中国医师协会急诊医师分会,等.中国脓毒症早期预

- 防与阻断急诊专家共识[J]. 中华急诊医学杂志, 2020, 29(7): 885-895. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2020.07.001.
- [2] Weng L, Xu Y, Yin P, et al. National incidence and mortality of hospitalized sepsis in China[J]. Crit Care, 2023, 27(1): 84. DOI: 10.1186/s13054-023-04385-x.
- [3] 袁法伟, 刘栋. 序贯器官衰竭评分、血清超敏 C 反应蛋白及 D 二聚体与脓毒症所致急性呼吸窘迫综合征患者预后的相关分析[J]. 中国综合临床, 2024, 40(3): 196-201. DOI: 10.3760/cma.j.cn101721-20230619-000221.
- [4] 周敏, 郭强, 张伟. 脓毒症并发 ARDS 患者血清 Tim-3、Galectin-9 表达及其与疾病转归的相关性[J]. 国际免疫学杂志, 2024, 47(5): 496-502. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4394.2024.05.005.
- [5] 薛燕红, 杨秀芬. 脓毒症急性肺损伤的发病机制及治疗进展[J]. 河北医科大学学报, 2024, 45(4): 406-412. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3205.2024.04.007.
- [6] Semerena E, Nencioni A, Masternak K. Extracellular nicotinamide phosphoribosyl transferase: Role in disease pathophysiology and as a biomarker[J]. Front Immunol, 2023, 10(14): 1268756. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1268756.
- [7] Bime C, Casanova NG, Camp SM, et al. Circulating eNAMPT as a biomarker in the critically ill: Acute pancreatitis, sepsis, trauma, and acute respiratory distress syndrome [J]. BMC Anesthesiol, 2022, 22(1): 182. DOI: 10.1186/s12871-022-01718-1.
- [8] Guerrache A, Micheau O. TNF-related apoptosis-inducing ligand: Non-apoptotic signalling[J]. Cells, 2024, 13(6): 521. DOI: 10.3390/cells13060521.
- [9] 范晓华. TRAIL 及其受体在脓毒症及脓毒症急性呼吸窘迫综合征中的作用研究[D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2019.
- [10] 中国中西医结合学会第三届普通外科专业委员会, 《中国中西医结合外科杂志》学术编辑委员会. 脓毒症肺损伤中西医结合诊治专家共识[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2020, 26(3): 400-408. DOI: 10.3969/j.issn.1007-6948.2020.03.002.
- [11] 中国医师协会急诊医师分会, 中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)[J]. 感染、炎症、修复, 2019, 20(1): 3-22. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8521.2019.01.001.
- [12] 王雷, 应佑国, 夏正新, 等. 血清 eCIRP、suPAR 预测脓毒症致急性呼吸窘迫综合征患者预后的价值分析[J]. 疑难病杂志, 2024, 23(5): 557-562. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.05.010.
- [13] De Backer D, Deutschman CS, Hellman J, et al. Surviving sepsis campaign research priorities 2023[J]. Crit Care Med, 2024, 52(2): 268-296. DOI: 10.1097/CCM.0000000000006135.
- [14] Audrito V, Messana VG, Deaglio S. NAMPT and NAPRT: Two metabolic enzymes with key roles in inflammation[J]. Front Oncol, 2020, 5(10): 358. DOI: 10.3389/fonc.2020.00358.
- [15] Quijada H, Bermudez T, Kempf CL, et al. Endothelial eNAMPT amplifies pre-clinical acute lung injury: Efficacy of an eNAMPT-neutralising monoclonal antibody [J]. Eur Respir J, 2021, 57(5): 2002536. DOI: 10.1183/13993003.02536-2020.
- [16] Kempf CL, Song JH, Sammani S, et al. TLR4 ligation by eNAMPT, a novel DAMP, is essential to sulfur mustard-induced inflammatory lung injury and fibrosis[J]. Eur J Respir Med, 2024, 6(1): 389-397.
- [17] Bermudez T, Sammani S, Song JH, et al. eNAMPT neutralization reduces preclinical ARDS severity via rectified NFkB and Akt/mTORC2 signaling [J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 696. DOI: 10.1038/s41598-021-04444-9.
- [18] Tumurkhuu G, Casanova NG, Kempf CL, et al. eNAMPT/TLR4 inflammatory cascade activation is a key contributor to SLE lung vasculitis and alveolar hemorrhage [J]. J Transl Autoimmun, 2022, 12(6): 100181. DOI: 10.1016/j.jtauto.2022.100181.
- [19] Sammani S, Bermudez T, Kempf CL, et al. eNAMPT neutralization preserves lung fluid balance and reduces acute renal injury in porcine sepsis/VILI-induced inflammatory lung injury [J]. Front Physiol, 2022, 6(13): 916159. DOI: 10.3389/fphys.2022.916159.
- [20] Song C, Shi D, Chang K, et al. Sodium fluoride activates the extrinsic apoptosis via regulating NOX4/ROS-mediated p53/DR5 signaling pathway in lung cells both in vitro and in vivo[J]. Free Radic Biol Med, 2021, 169: 137-148. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.04.007.
- [21] Shi Q, Hu B, Yang C, et al. ATF3 promotes arsenic-induced apoptosis and oppositely regulates DR5 and Bcl-xL expression in human bronchial epithelial cells [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(8): 4223. DOI: 10.3390/ijms22084223.
- [22] 吕卓瑶. TRAIL 及其受体 DR5 在急性肺损伤中的作用和机制研究[D]. 成都: 四川大学, 2021.
- [23] Wang M, Wei Y, Wang X, et al. TRAIL inhibition by soluble death receptor 5 protects against acute myocardial infarction in rats [J]. Heart Vessels, 2023, 38(3): 448-458. DOI: 10.1007/s00380-022-02197-7.
- [24] Zhao D, Yang L, Han P, et al. Blocking TRAIL-DR5 signaling pathway with soluble death receptor 5 fusion protein mitigates radiation-induced injury [J]. Front Pharmacol, 2023, 5(14): 1171293. DOI: 10.3389/fphar.2023.1171293.
- [25] 张新, 李忠, 韩海燕, 等. 血清 RAGE、CXCL16 在脓毒症并发急性呼吸窘迫综合征患者中的表达及预后价值[J]. 国际检验医学杂志, 2024, 45(4): 420-425. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.04.007.
- [26] 李振翻, 魏长青, 甄国栋, 等. 脓毒症并发急性呼吸窘迫综合征患者血清 S1P、Wnt5a 变化及其临床意义[J]. 中华危重症医学杂志: 电子版, 2024, 17(4): 293-300. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2024.04.004.

(收稿日期: 2024-11-15)