

· 论著 ·

ARDS肺泡巨噬细胞吞噬功能改变对预后不良的预测分析

宋 浩*

新乡医学院第一附属医院重症医学科(河南 新乡 453100)

【摘要】目的 探讨急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者肺泡巨噬细胞(AM)吞噬功能改变对ARDS预后不良的预测价值。**方法** 选取本院2020年1月至2023年1月收治的248例ARDS患者作为研究对象,检测AM吞噬功能(包括中性红吞噬能力、酸性磷酸酶活性)。根据患者入院28d内的存活情况将其分为预后不良组(81例)和预后良好组(167例),并比较两组AM吞噬功能,采用多因素Logistic回归分析ARDS患者预后不良的影响因素,并采用受试者工作特征曲线(ROC)分析AM吞噬功能对ARDS患者预后不良的预测价值。**结果** 预后不良组急性生理学与慢性健康状况评分II(APACHE II)、序贯器官衰竭评估(SOFA)评分、尿素氮以及重度柏林分度占比均高于预后良好组($P<0.05$),白蛋白(Alb)、氧合指数、中性红吞噬能力、酸性磷酸酶活性均低于预后良好组($P<0.05$);多因素Logistic回归分析结果显示,APACHE II评分及SOFA评分降低、重度柏林分度均是ARDS患者预后不良的危险因素($P<0.05$),Alb、氧合指数、中性红吞噬能力、酸性磷酸酶活性升高均是其保护因素($P<0.05$);ROC结果显示,中性红吞噬能力、酸性磷酸酶活性联合预测ARDS预后不良的灵敏度和AUC分别为91.36%、0.927,均高于单独预测($P<0.05$),联合预测的特异度与单独预测差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** ARDS患者AM中性红能力、酸性磷酸酶活性均为ARDS患者预后不良的影响因素,且对ARDS患者预后不良的预测价值较好。

【关键词】 急性呼吸窘迫综合征; 肺泡; 巨噬细胞; 吞噬功能; 预后不良; 预测价值

【中图分类号】 R563

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2025.1.022

Changes of Alveolar Macrophage Phagocytosis Function in ARDS Patients and Its Predictive Analysis of Poor Prognosis

SONG Hao*

Department of Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453100, Henan Province, China

Abstract: Objective To observe the changes of alveolar macrophage (AM) phagocytosis in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS), and to analyze its predictive value for poor prognosis of ARDS. **Methods** A total of 248 patients with ARDS admitted to our hospital from January 2020 to January 2023 were selected as the research objects, and the AM phagocytosis function (including neutral red phagocytosis ability and acid phosphatase activity) was detected. According to the survival of patients within 28 days after admission, they were divided into poor prognosis group (81 cases) and good prognosis group (167 cases), and the AM phagocytosis function of the two groups was compared. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of poor prognosis in ARDS patients, and the receiver operating characteristic curve (ROC) was used to analyze the predictive value of AM phagocytic function for poor prognosis in patients with ARDS. **Results** The acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score, sequential organ failure assessment (SOFA) score, urea nitrogen and the proportion of severe Berlin index in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group ($P<0.05$), and albumin (Alb), oxygenation index, neutral red phagocytosis and acid phosphatase activity were lower than those in the good prognosis group ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that the decreased of APACHE II score and SOFA score, and severe Berlin index were risk factors for poor prognosis of ARDS patients ($P<0.05$), and the increased of Alb, oxygenation index, neutral red phagocytosis and acid phosphatase activity were protective factors ($P<0.05$). ROC results showed that the sensitivity and AUC of neutral red phagocytosis and acid phosphatase activity in predicting the poor prognosis of ARDS were 91.36% and 0.927, respectively, which were higher than those predicted alone ($P<0.05$), and there was no significant difference in specificity between combined prediction and single prediction ($P>0.05$). **Conclusion** AM neutral red ability and acid phosphatase activity in ARDS patients are influencing factors for poor prognosis in ARDS patients, and have good predictive value for poor prognosis in ARDS patients.

Keywords: Acute Respiratory Distress Syndrome; Alveoli; Macrophages; Phagocytic Function; Poor Prognosis; Predictive Value

急性呼吸窘迫综合征(ARDS)为急性炎性弥漫性肺损伤,目前已成为呼吸内科、重症监护室住院的常见原因,具有较高的发病率和死亡率^[1]。目前治疗ARDS多以机械通气、肺复张为主,虽可改善患者肺功能,但仍有部分ARDS患者预后不甚理想^[2]。因此,积极寻求ARDS患者预后预测因素对医护人员评估疾病严重性和采取针对性治疗措施具有重要意义。肺泡巨噬细胞(AM)是机体重要免疫细胞,能够吞噬病毒、细菌等病原体,维持肺组织结构稳定和正常功能,在肺部疾病的发生和发展中发挥着重要作用^[3-4]。研究表明^[5],肺部疾病患者由于呼吸道炎症状态导致AM长期活化造成其功能耗竭,导致肺部疾病患者吞噬功能低下。中性红吞噬能力、酸性磷酸酶活性可分别从AM吞噬中性红能力以及AM激活程度方面反映AM吞噬功能,是评估AM吞噬功能的重要指标^[6-7]。目前临床仅局限于AM吞噬功能改变在动物肺损伤相关疾病中的研究报道^[8],尚未有文献报道AM吞噬功能改变与ARDS患者预后之间的关系。因此,本研究旨在探讨AM吞噬功能改变对ARDS患者预后的潜在预测价值,以期对ARDS患者预后评估提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院2020年1月至2023年1月收治的248例ARDS患者作为疾病组,其中男134例,女114例;年龄23~76岁,平均 (52.83 ± 6.18) 岁;体质量指数 $17.34 \sim 28.45 \text{ kg/m}^2$,平均 $(23.35 \pm 2.84) \text{ kg/m}^2$ 。

纳入标准:疾病组符合ARDS诊断标准^[9],对照组均身体健康;疾病组ICU住院时间 $>72 \text{ h}$;18岁 $<$ 年龄 <80 岁;均知情同意且签署知情同意书。排除标准:伴有心、肾等重大脏器功能不全者;神经源性肺水肿、心源性水肿;合并恶性肿瘤、肺结核者;入院前接受激素治疗者;合并血液系统疾病、自身免疫性疾病者;妊娠期患者。本研究经医院伦理委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 AM吞噬功能检测 所有受试者均行纤维支气管镜检查,并留取支气管肺泡灌洗液,2000r/min离心10min,弃上清液,磷酸缓冲盐溶液洗涤并进行重悬;将细胞按 5×10^5 个/mL接种于96孔板,每孔100μL,置于二氧化碳培养箱中培养至完全贴壁,弃上清后去除未贴壁细胞,得到纯化AM细胞培养液;然后每孔加

【第一作者】 宋 浩,男,主治医师,主要研究方向:重症肺炎,ARDS,感染性休克,创伤相关,多发伤。E-mail: dftpx3@163.com

【通讯作者】 宋 浩

入200μL细胞培养液及20μL中性红染色液，二氧化碳细胞培养箱内孵育2h，去除含有中性红染色液的细胞培养液，采用磷酸缓冲盐溶液洗涤1~2次，加入200μL中性红检测裂解液，采用分光光度计于540nm波长下比色，测得吸光值(A值)，重复3次，取平均值，最终以A值表示吞噬中性红的能力。另取纯化AM细胞培养液0.5mL，采用磷酸苯二钠比色法检测产物吸光度，底物选择磷酸苯二钠，显色剂选择4-氨基安替比林和铁氰化钾，根据标准曲线的回归方程计算酸性磷酸酶活性，其中酸性磷酸酶活性定义为每升细胞培养液在pH4.9、37℃条件下与磷酸苯二钠作用60min产生1mg酚为一个活力单位(以U/L表示)。

1.2.2 资料收集 收集患者资料，包括年龄、性别、体质量指数、吸烟史、饮酒史、糖尿病史、高血压史、ARDS病因、入院24h内急性生理学与慢性健康状况评分II (APACHE II)、入院24h内序贯器官衰竭评估(SOFA)评分、柏林分度以及白蛋白(Alb)、尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)、动脉氧分压(PaO₂)、动脉二氧化碳分压(PaCO₂)、氧体积分数(FiO₂)水平。

1.2.3 预后不良的判定及分组 追踪患者入院28d内临床结局，将患者因ARDS导致的死亡时间或追踪截止时间作为终点事件，将死亡患者归为预后不良组(81例)，另将存活患者归为预后良好组(167例)。

1.3 统计学分析 采用SPSS 23.0软件进行数据处理，计量资料以($\bar{x}$)表示，采用独立样本t检验；计数资料以(n/%)表示，采用检验；采用多因素Logistic回归分析ARDS患者预后不良的影响因素；绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析AM吞噬功能对ARDS患

者预后不良的预测价值。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 预后良好组和预后不良组ARDS患者一般资料比较 预后良好组和预后不良组年龄、性别、体质量指数、吸烟史、饮酒史、糖尿病史、高血压史、ARDS病因、Scr、PaCO₂比较差异无统计学意义(P>0.05)，预后不良组APACHE II评分、SOFA评分、BUN以及重度柏林分度占比均高于预后良好组(P<0.05)，Alb、氧合指数、中性红吞噬能力、酸性磷酸酶活性均低于预后良好组(P<0.05)，见表1。将表1中P<0.05的因素作为自变量进行赋值：柏林分度(轻度=0，中度=1，重度=2)、APACHE II评分、SOFA评分、Alb、BUN、中性红吞噬能力、酸性磷酸酶活性(实测值)，另将ARDS患者预后情况作为因变量(预后良好=0，预后不良=1)，行多因素Logistic回归分析，结果显示APACHE II评分及SOFA评分降低、重度柏林分度均是ARDS患者预后不良的危险因素(P<0.05)，Alb、氧合指数、中性红吞噬能力、酸性磷酸酶活性升高均是其保护因素(P<0.05)，见表2。

2.2 AM吞噬功能对ARDS患者预后不良的预测价值 中性红吞噬能力、酸性磷酸酶活性联合预测ARDS预后不良的灵敏度高于单独预测($\chi^2=10.473$, P=0.001; $\chi^2=12.617$, P<0.001)，联合预测的AUC均高于单独预测(Z=3.858, P<0.001; Z=3.655, P<0.001)，联合预测的特异度与单独预测差异无统计学意义(P>0.05)，见表3、图1。

表1 预后良好组和预后不良组ARDS患者一般资料比较[n(%)]

临床病理特征	预后不良组(n=81)	预后良好组(n=167)	χ^2/t	P
年龄(岁)	53.74±5.38	52.39±5.14	1.910	0.057
性别				
女	33(40.74)	81(48.50)	1.323	0.250
男	48(59.26)	86(51.50)		
体质量指数(kg/m ²)	23.74±2.37	23.16±2.23	1.822	0.061
吸烟史				
是	30(37.04)	52(31.14)	0.858	0.354
否	51(62.96)	115(68.86)		
饮酒史				
是	23(28.40)	38(22.75)	0.936	0.333
否	58(71.60)	129(77.25)		
糖尿病史				
是	19(23.46)	30(17.96)	1.038	0.308
否	62(76.54)	137(82.04)		
高血压史				
是	35(43.21)	58(34.73)	1.673	0.196
否	46(56.79)	109(65.27)		
ARDS原因				
肺内源性	65(80.25)	142(85.03)	0.904	0.342
肺外源性	16(19.75)	25(14.97)		
APACHE II评分(分)	23.94±6.31	16.13±4.05	11.770	<0.001
SOFA评分(分)	14.58±3.29	8.91±2.43	15.286	<0.001
柏林分度				
轻度	15(18.52)	59(35.33)	14.054	<0.001
中度	32(39.51)	73(43.71)		
重度	34(41.98)	35(20.96)		
Alb(g/L)	28.35±4.95	31.65±5.62	4.504	<0.001
BUN(mmol/L)	15.26±3.82	14.13±3.47	2.326	0.021
Scr(μmol/L)	84.39±13.17	81.34±11.29	1.888	0.060
氧合指数(mmHg)	123.85±20.48	151.37±31.42	7.174	<0.001
PaCO ₂ (mmHg)	53.49±4.62	52.51±3.98	1.724	0.086
中性红吞噬能力(A值)	0.283±0.024	0.314±0.037	6.868	<0.001
酸性磷酸酶活性(U/L)	2.548±0.142	2.657±0.139	5.751	<0.001

表2 多因素Logistic回归分析

影响因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
APACHE II评分	0.638	0.216	8.724	0.007	1.893	1.239~2.890
SOFA评分	0.739	0.236	9.805	0.002	2.094	1.318~3.325
重度柏林分度	1.564	0.449	12.133	<0.001	4.778	1.982~11.519
Alb	-0.246	0.103	5.704	0.023	0.782	0.639~0.957
BUN	0.173	0.092	3.536	0.063	1.189	0.993~1.424
氧合指数	-0.435	0.167	6.785	0.015	0.647	0.467~0.898
中性红吞噬能力	-0.965	0.261	13.670	<0.001	0.381	0.228~0.635
酸性磷酸酶活性	-0.879	0.274	10.291	<0.001	0.415	0.243~0.710

表3 AM吞噬功能对ARDS患者预后不良的预测价值

指标	Cut-off	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC	95%CI
中性红吞噬能力	0.287	71.60(58/81)	88.62(148/167)	0.778	0.721~0.828
酸性磷酸酶活性	2.514U/L	69.14(56/81)	90.42(151/167)	0.773	0.716~0.823
联合	--	91.36(74/81)	86.83(145/167)	0.927	0.887~0.956

3 讨论

ARDS是临床常见的急危重症，起病急骤，进展迅速，预后较差^[10]。本研究结果显示，ARDS患者预后不良的发生率为32.66%，与王玉等^[11]报道的32.94%相近，共同表明ARDS患者预后不良发生率较高。因此，临床亟待寻求可有效预测患者预后的临床指标，以期临床防治提供参考。

AM在肺间质分布广泛，因细胞表面分布有甘露糖受体、Toll样受体等多种识别受体，可通过相关受体识别启动吞噬过程，有效降低呼吸道的细菌定植，减少细菌感染频次，降低炎症反应造成的肺损伤，缓解ARDS发展进程^[12]。由于中性红作为大分子的荧光试剂，仅能通过内吞作用被AM摄取，且中性红在波长540nm有强吸收峰，吞噬中性红的量与A540值呈正比，故可通过测量A540值衡量巨噬细胞吞噬功能。酸性磷酸酶作为AM主要的溶体酶，可经过一系列化学反应检测其活性强度，从而精确地对AM吞噬功能进行定量研究。本研究结果发现预后不良组中性红吞噬能力、酸性磷酸酶活性均低于预后良好组，且经多因素Logistic回归分析显示，中性红吞噬能力、酸性磷酸酶活性升高均为ARDS患者预后不良的保护因素。ARDS患者中性红吞噬能力强，酸性磷酸酶活性高说明AM吞噬功能活跃，能够有效吞噬细菌、凋亡细胞等，清除减少细胞因子等毒性物质的释放，减轻肺损伤，提高患者预后。既往小鼠实验也证实^[13]，AM吞噬功能在肺部损伤修复方面和各类免疫反应中发挥着重要作用，较强的吞噬功能可有效阻滞气道疾病恶化，减轻机体持续感染程度，改善小鼠预后。江叶舟等^[14]通过对比不同AM吞噬功能大鼠的细胞形态发现，提高大鼠AM吞噬功能有助于恢复细胞形态，有效减少肺组织损伤，改善肺功能。此外，本研究多因素Logistic结果还显示，APACHE II评分及SOFA评分降低、柏林分度均是ARDS患者预后不良的危险因素，Alb、氧合指数升高是其保护因素。APACHE II评分、SOFA评分可对ARDS患者预后进行初步预判，其分值越高患者预后越差，与既往研究报道一致^[15]。柏林分度是评估ARDS病情严重程度的有效指标，重度柏林分度表明患者疾病严重程度越严重，预后较差。Alb可有效改善机体血浆胶体渗透压，阻滞大量液体从肺血管渗入肺间质和肺泡，减轻肺损伤和肺间质水肿，缓解患者病情恶化，改善预后。氧合指数可有效反映患者肺部氧气交换功能，其水平越高表明患者肺功能越好，有利于减少患者感染风险^[16]，增加预后良好的几率。

本研究进一步分析中性红吞噬能力、酸性磷酸酶活性预测ARDS患者预后不良的能力，AUC分别为0.778、0.773，且两者联合检测的灵敏度和AUC均高于单独预测，表明两者联合对ARDS患者预后不良的预测价值更佳。中性红吞噬能力是通过检测AM对中性红的吞噬量从而反映AM吞噬异物能力，是快速筛选AM吞噬功能

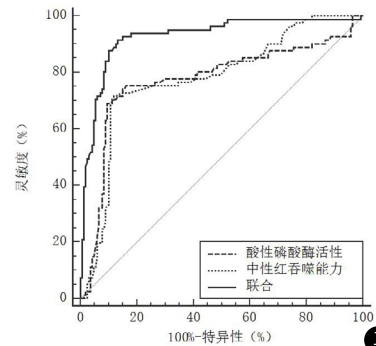


图1 AM吞噬功能预测ARDS患者预后不良的ROC曲线。

调节成分的常用细胞模型，具有简单、经济、快速等优点^[17]。AM溶酶体内含有多钟水解酶，酶活性强弱为巨噬细胞活化的标志，其中酸性磷酸酶是AM的标志酶，酸性磷酸酶活性的高低可有效反映AM被激活的程度^[18]。两者联合预测可分别从AM吞噬能力、激活程度两个维度全面评估AM吞噬功能，故将两者联合可在未明显降低特异度的同时提高灵敏度，有效提高预测的准确性。

综上所述，中性红吞噬能力、酸性磷酸酶活性是ARDS患者预后不良的保护因素，且均对ARDS患者预后不良具有一定的预测价值，但两者联合预测价值更佳，临床可进一步推广和应用。

参考文献

- [1] Goligher EC, Costa ELV, Yarnell CJ, et al. Effect of lowering Vt on mortality in acute respiratory distress syndrome varies with respiratory system elastance[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2021, 203(11): 1378-1385.
- [2] Abraham A, Krasnodembskaya A. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles for the treatment of acute respiratory distress syndrome[J]. Stem Cells Transl Med, 2020, 9(1): 28-38.
- [3] Yaku A, Inagaki T, Asano R, et al. Regnase-1 prevents pulmonary arterial hypertension through mRNA degradation of interleukin-6 and platelet-derived growth factor in alveolar macrophages[J]. Circulation, 2022, 146(13): 1006-1022.
- [4] Dang W, Tao Y, Xu X, et al. The role of lung macrophages in acute respiratory distress syndrome[J]. Inflamm Res, 2022, 71(12): 1417-1432.
- [5] 郭国华, 张清华, 肖建宏, 等. 非结核分枝杆菌感染对非小细胞肺癌巨噬细胞吞噬能力及CD4+T细胞亚群的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(6): 860-865.
- [6] 杜超, 傅强, 孔传勇, 等. 肺泡巨噬细胞吞噬功能对腹腔感染致ARDS患者预后的影响: 一项多中心研究[J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31(4): 444-448.
- [7] Olszewska-Slonina DM. Serum arylsulfatase and acid phosphatase activity in patients with metabolic syndrome as a result of oxidative damage to lysosomes[J]. Protein Pept Lett, 2021, 28(11): 1246-1258.
- [8] 杨倩, 高培宇, 母迷迷, 等. 急性肺损伤小鼠肺泡巨噬细胞吞噬功能降低[J]. 南方医科大学学报, 2020, 40(3): 376-381.
- [9] ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition[J]. JAMA, 2012, 307(23): 2526-2533.
- [10] Ramadori GP. Organophosphorus poisoning: acute respiratory distress syndrome (ARDS) and cardiac failure as cause of death in hospitalized patients[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(7): 6658.
- [11] 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]. 中国呼吸与危重症监护杂志, 2020, 19(3): 240-245.
- [12] Tao H, Xu Y, Zhang S. The role of macrophages and alveolar epithelial cells in the development of ARDS[J]. Inflammation, 2023, 46(1): 47-55.
- [13] 王婉如, 郭乐, 刘莉, 等. 阿魏酸钠对肺结核模型小鼠免疫功能及肺泡巨噬细胞吞噬功能的调控作用研究[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(19): 3640-3644.
- [14] 张超峰, 柴小青, 王迪, 等. 帕瑞昔布钠对呼吸机相关性肺损伤小鼠肺泡巨噬细胞表型转化的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2020, 40(3): 369-372.
- [15] 赵澄, 韩婧. 血浆激活素-A水平对急性呼吸窘迫综合征患者预后的预测价值[J]. 山东医药, 2022, 62(19): 66-69.
- [16] 刘翠华, 向海. 氧合指数及弥散指数与重度急性呼吸窘迫综合征患者呼气末正压治疗后肺可复张性和预后的关系研究[J]. 临床急诊杂志, 2022, 23(6): 395-399.
- [17] Liu Y, Wang W, Zou Z, et al. Hepatitis C virus entry into macrophages/monocytes mainly depends on the phagocytosis of macrophages[J]. Dig Dis Sci, 2019, 64(5): 1226-1237.
- [18] 孟菲, 宗雯雯, 王纯, 等. 日本虫草子实体多糖抗氧化及免疫调节作用[J]. 菌物学报, 2020, 39(7): 1391-1399.

(收稿日期: 2023-09-25) (校对编辑: 韩敏求)