·临床研究·

血清硫氧还蛋白相互作用蛋白对老年重症肺炎合并Ⅱ型呼吸衰竭患者撤机成功率的预测价值

黄蜜[1],余慧[1],李玮[1],戴圣道[2*]

([1]长沙市第三医院老年病科,长沙 410015;[2]湖南省肿瘤医院超声医学科,长沙 410013)

【摘 要】 目的 探讨血清硫氧还蛋白相互作用蛋白(TXNIP)与老年重症肺炎合并Ⅱ型呼吸衰竭患者撤机成功率的关系,并构建预测撤机结局的决策曲线模型。**方法** 采用前瞻性队列研究,选取2021年6月至2023年5月长沙市第三医院收治的142例老年重症肺炎合并Ⅱ型呼吸衰竭患者为研究对象,其中6例死于器官功能衰竭,2例不明原因退出研究,最终134例患者纳入研究。所有患者均行气管插管机械通气。根据28 d内撤机结局,将患者分为撤机成功组和撤机失败组。采用SPSS 25.0统计软件进行数据分析。采用logistic回归模型分析老年重症肺炎合并Ⅱ型呼吸衰竭患者撤机成功率的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线和决策曲线,分析血清TXNIP对老年重症肺炎合并Ⅱ型呼吸衰竭撤机结局的预测价值。**结果** 134例患者血清TXNIP检测结果为65.06~182.49(124.28±21.53)pg/ml。其中,102例患者撤机成功,32例患者撤机失败,撤机失败率为23.88%(32/134)。根据血清TXNIP表达水平四分位数,将134例患者分为Q1组(65.06~109.86 pg/ml)33例,Q2组(110.23~121.18 pg/ml)32例,Q3组(121.46~134.97 pg/ml)36例及Q4组(135.52~182.49 pg/ml)33例。Q4组急性生理与慢性健康状况评价Ⅱ(APACHEⅡ)评分、浅快呼吸指数(RSBI)、多器官功能不全综合征(MODS)发生率、血浆D-二聚体(D-D)、血清白细胞介素-6(IL-6)及撤机失败率均高于Q1~Q3组,氧合指数低于Q1~Q3组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。撤机失败组APACHEⅡ评分、MODS发生率、RSBI、血清TXNIP、血浆D-D及IL-6均高于撤机成功组,氧合指数低于撤机成功组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。多因素logistic回归分析显示,APACHEⅡ评分($OR=1.687$,95%CI 1.208~2.354;$P=0.002$)、氧合指数($OR=0.928$,95%CI 0.877~0.983;$P=0.010$)、血清TXNIP($OR=1.071$,95%CI 1.011~1.134;$P=0.020$)、IL-6($OR=1.062$,95%CI 1.020~1.106;$P=0.003$)及RSBI($OR=1.228$,95%CI 1.050~1.436;$P=0.010$)是老年重症肺炎合并Ⅱ型呼吸衰竭患者撤机结局的影响因素。ROC曲线分析结果显示,血清TXNIP预测老年重症肺炎合并Ⅱ型呼吸衰竭患者撤机结局的曲线下面积为0.795(95%CI 0.703~0.888),较其他指标的曲线下面积比较,差异无统计学意义($P>0.05$);5项指标联合预测的曲线下面积为0.987(95%CI 0.970~1.000),高于各指标单独预测($P<0.05$)。决策曲线分析结果显示,血清TXNIP、APACHEⅡ评分、氧合指数、IL-6及RSBI各指标单独预测撤机结局的效果相当,均表现出良好收益率;5项指标联合可提高预测结果的净收益率。**结论** 老年重症肺炎合并Ⅱ型呼吸衰竭患者撤机失败与血清TXNIP表达升高相关,检测血清TXNIP对预测撤机失败风险具有一定价值,但其单独预测效能有限;血清TXNIP联合APACHEⅡ评分、氧合指数、IL-6及RSBI构建决策曲线模型,可提升撤机结局的预测净获益。

【关键词】 老年人;重症肺炎;Ⅱ型呼吸衰竭;硫氧还蛋白相互作用蛋白;撤机结局

【中图分类号】 R563.1;R563.8 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2026.05.071

Predictive value of serum thioredoxin-interacting protein for success rate of weaning in elderly patients with severe pneumonia complicated with type Ⅱ respiratory failure

Huang Mi[1], Yu Hui [1], Li Wei [1], Dai Shengdao[2*]

([1]Department of Geriatrics, The Third Hospital of Changsha, Changsha 410015, China; [2]Department of Ultrasound Medicine, Hunan Cancer Hospital, Changsha 410013, China)

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between serum thioredoxin-interacting protein (TXNIP) and the success rate of weaning in elderly patients with severe pneumonia complicated with type Ⅱ respiratory failure, and to construct a decision curve model for predicting weaning outcomes. **Method** A prospective cohort study was conducted on 142 elderly patients with severe pneumonia complicated with type Ⅱ respiratory failure admitted to the Third Hospital of Changsha from June 2021 to May 2023. Among them, 6 patients died of organ failure, 2 withdrew from the study for unknown reasons, leaving 134 patients for final analysis. All patients underwent mechanical ventilation with endotracheal intubation. According to the weaning outcome within 28 d, patients were divided into a successful weaning group and a failed weaning group. SPSS 25.0 was used for data analysis. Logistic regression model

收稿日期: 2025-05-21; **接受日期**: 2025-07-25

基金项目: 湖南省卫生健康委科研计划(D202303026506);长沙市2021年度指导性科技计划(kzd21097)

通信作者: 戴圣道, E-mail: dsdxsyx@163.com

was used to identify the factors influencing the success rate of weaning. Receiver operating characteristic (ROC) curves and decision curves were plotted to analyze the predictive value of serum TXNIP for weaning outcome. **Results** The serum TXNIP levels in the 134 patients ranged from 65.06 to 182.49 pg/ml [average: (124.28±21.53) pg/ml]. Among them, 102 succeeded in weaning, while 32 failed, with a weaning failure rate of 23.88% (32/134). According to quartiles of serum TXNIP, the 134 patients were divided into a Q1 group (65.06–109.86 pg/ml, n=33), a Q2 group (110.23–121.18 pg/ml, n=32), a Q3 group (121.46–134.97 pg/ml, n=36), and a Q4 group (135.52–182.49 pg/ml, n=33). The Q4 group had significantly higher acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ (APACHE Ⅱ) score, rapid shallow breathing index (RSBI), incidence of multiple organ dysfunction syndrome (MODS), plasma D-dimer (D-D), serum interleukin-6 (IL-6) and weaning failure rate, and lower oxygenation index than the Q1–Q3 groups, with statistically significant differences (P<0.05). The failed weaning group had higher APACHE Ⅱ score, incidence of MODS, RSBI, serum TXNIP, plasma D-D, and IL-6, and lower oxygenation index than the successful weaning group, with statistically significant differences (P<0.05). Multivariate logistic regression analysis showed that APACHE Ⅱ score (OR=1.687, 95%CI 1.208–2.354; P=0.002), oxygenation index (OR=0.928, 95%CI 0.877–0.983; P=0.010), serum TXNIP (OR=1.071, 95%CI 1.011–1.134; P=0.020), IL-6 (OR=1.062, 95%CI 1.020–1.106; P=0.003), and RSBI (OR=1.228, 95%CI 1.050–1.436; P=0.010) were the influencing factors for weaning. ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of serum TXNIP was 0.795 (95%CI 0.703–0.888) for predicting the weaning outcome, which was not statistically significant different from those of other indicators (P>0.05). The AUC of the combined 5 indicators was 0.987 (95%CI 0.970–1.000), which was higher than that of each indicator (P<0.05). Decision curve analysis showed that serum TXNIP, APACHE Ⅱ score, oxygenation index, IL-6, and RSBI each was equally effective in predicting weaning outcomes, all showing good net benefit. The combination of the 5 indicators improved the net benefit of prediction. **Conclusion** Failed weaning is associated with increased serum TXNIP expression in elderly patients with severe pneumonia complicated with type Ⅱ respiratory failure. The detection of serum TXNIP has certain value in predicting the risk of weaning failure, but its individual predictive performance is limited. A decision curve model combining APACHE Ⅱ score, oxygenation index, IL-6, and RSBI can improve net benefit in the prediction of weaning outcomes.

【Key words】 aged; severe pneumonia; type Ⅱ respiratory failure; thioredoxin-interacting protein; weaning outcome

This work was supported by the Scientific Research Program of Hunan Provincial Health Commission (D202303026506) *and the* 2021 *Annual Guiding Science and Technology Program of Changsha* (kzd21097).

Corresponding author: *Dai Shengdao*, *E-mail*: *dsdxsyx@163.com*

重症肺炎是呼吸内科常见危急重症,老年人是主要患病人群。30%~70%重症肺炎患者合并呼吸衰竭,以Ⅱ型呼吸衰竭常见,需行机械通气辅助呼吸[1,2]。有研究表明,机械通气患者计划性撤机失败率约 10%~20%,撤机失败会引起心血管功能障碍以及呼吸系统并发症,病死率高达 25%~50%[3]。因此,如何提高老年重症肺炎合并Ⅱ型呼吸衰竭患者撤机成功率是目前亟待解决的问题。有研究指出,氧化应激在肺炎所致肺组织损伤中起到重要作用,过氧化物释放诱导的细胞凋亡是导致肺泡结构破坏、肺纤维化的主要发病机制[4]。硫氧还蛋白相互作用蛋白(thioredoxin-interacting protein, TXNIP)是一种内源性硫氧还蛋白(thioredoxin, Trx)结合抑制蛋白,可通过抑制 Trx 的抗氧化功能、促进活性氧生成,成为启动氧化应激并介导炎症反应的核心分子[5]。有研究证实,重症肺炎患者体内 TXNIP 表达显著上调,通过抑制 TXNIP 表达,可有效抑制炎症小体活化、减少细胞焦亡,从而减轻重症肺炎引发的肺损伤[6]。这提示 TXNIP 可能是推动重症肺炎进展的关键促炎因子,靶向干预 TXNIP 通路具有潜在的治疗价值。然而,目前关于 TXNIP 对重症肺炎患者撤机结局的影响,尚未见相关研究报道。重症肺炎合并Ⅱ型呼吸衰竭患者撤机结局仍缺少可靠的预测指标。决策曲线是一种临床预测模型,较 logistic 回归模型等传统预测方法的优势在于能将患者或决策者的偏好整合入分析中,以提高模型的临床适用性和准确性。本研究通过构建决策曲线预测模型,分析血清 TXNIP 对重症肺炎合并Ⅱ型呼吸衰竭患者撤机结局的预测价值,探讨重症肺炎合并Ⅱ型呼吸衰竭患者撤机成功率的预测方法。

1 对象与方法

1.1 研究对象

采用前瞻性队列研究,选取 2021 年 6 月至 2023 年 5 月长沙市第三医院收治的 142 例老年重症肺炎合并Ⅱ型呼吸衰竭患者为研究对象,其中 6 例死于器官功能衰竭,2 例不明原因退出研究,最终 134 例患者纳入研究。纳入标准:(1)CT 检查示肺部炎症病变,符合《成人社区获得性肺炎诊疗指南(实践版 2018 版)》[7]中重症肺炎的诊断标准;(2)年龄>65 岁;(3)符合Ⅱ型呼吸衰竭诊断标准,即动脉血氧分压(partial pressure of oxygen, PaO_2)<60 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)且动脉二氧化碳分压>50 mmHg;(4)行气管插管。排除标准:(1)合并其他呼吸系统疾病,或由其他疾病引起的呼吸衰竭,包括慢性阻塞性肺疾病、支气管哮喘等;(2)行气管切开术;(3)肺部恶

性肿瘤,肺转移瘤;(4)有肺部手术史;(5)自身免疫功能缺陷,影响抗感染治疗;(6)脑血管疾病,或神经系统疾病累及肺功能和呼吸肌,如脑卒中、帕金森等;(7)长期服用抗氧化剂,如维生素E、辅酶Q10等;(8)气道解剖结构异常;(9)监护室住院时间<72 h;(10)全因死亡、转院或家属放弃治疗;(11)在未行自主呼吸试验(spontaneous breathing trial,SBT)前即转行气管切开术;(12)中途退出研究,撤回知情同意。本研究经长沙市第三医院医学伦理委员会批准(批准文号:KY-EC(快审)-2022-012)。所有患者家属或法定代理人均签署知情同意书。研究符合《赫尔辛基宣言》。

1.2 方法

1.2.1 实验室检查 采集患者插管前外周静脉血3~6 ml放入抗凝试管中,采用低速离心机(湖南凯达科学仪器有限公司,型号:KLO4A-Ⅱ)分离血清和血浆,离心速率为4 000转/min×10 min,离心半径为10 cm。采用酶联免疫吸附法检测血清C反应蛋白、TXNIP及血浆D-二聚体(D-dimer,D-D)。采用化学发光法检测血清降钙素原、白细胞介素-6(interleukin-6,IL-6)。采用比色法检测血尿素氮。

1.2.2 撤机结局评估 当前国内外指南建议,机械通气患者每日需进行SBT,并根据SBT结果筛选具备自主呼吸能力的患者[8,9]。撤机指征:(1)行机械通气的病因得到控制;(2)血流动力学稳定,只需小剂量或无需血管活性药物维持;(3)神志清晰,具有咳嗽能力和自主呼吸能力;(4)$PaO_2 \geqslant 70$ mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),动脉血氧饱和度≥90%,pH≥7.25,吸入氧浓度≤40%。在SBT开始3 min时测定患者呼吸频率(respiratory rate,RR)和潮气量(volume tidal,VT),并计算浅快呼吸指数(rapid shallow breathing index,RSBI),RSBI=RR/VT。撤机结局:患者先通过3 min自主呼吸试验筛查,若试验达标,继续维持自主呼吸30~120 min,若全程耐受良好,可预测撤机成功,准备拔除气管插管,在拔管后维持自主呼吸>48 h即撤机成功;在SBT期间再次行机械通气,或维持自主呼吸48 h内再次行机械通气即撤机失败。根据28 d内撤机结局,将患者分为撤机成功组和撤机失败组。

1.2.3 资料收集 收集患者性别、年龄、既往病史、插管后24 h内急性生理与慢性健康状况评价Ⅱ(acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ,APACHEⅡ)评分[10]、多器官功能不全综合征(multiple organ dysfunction syndrome,MODS)[11]、撤机前通气时间(从气管插管至SBT开始的时间)、氧合指数(SBT开始前1 h内)、血乳酸(插管前)、膈肌增厚率及膈肌移位情况。

1.3 统计学处理

采用SPSS 25.0统计软件进行数据分析。计量资料中呈正态分布者以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用独立样本t检验,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用LSD-t检验;呈偏态分布者以中位数(四分位数间距)[$M(Q_1,Q_3)$]表示,两组间比较采用非参数Mann-Whitney U检验,多组间比较采用Kruskal-Wallis H检验,组间两两比较采用Dunn检验。计数资料以例数(百分率)表示,组间比较采用χ^2检验。采用logistic回归模型分析老年重症肺炎合并Ⅱ型呼吸衰竭患者撤机成功率的影响因素。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线,分析血清TXNIP对老年重症肺炎合并Ⅱ型呼吸衰竭患者撤机结局的预测价值。采用R语言程序包,构建老年重症肺炎合并Ⅱ型呼吸衰竭患者撤机结局的决策曲线模型。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 血清TXNIP检测结果及撤机结局

134例患者血清TXNIP检测结果为65.06~182.49(124.28±21.53)pg/ml。其中,102例患者撤机成功,32例患者撤机失败(24例未通过SBT、8例在撤机后48 h内再次行机械通气),撤机失败率为23.88%(32/134)。

2.2 不同血清TXNIP表达水平患者临床资料

根据血清TXNIP表达水平四分位数,将134例患者分为Q1组(65.06~109.86 pg/ml)33例,Q2组(110.23~121.18 pg/ml)32例,Q3组(121.46~134.97 pg/ml)36例及Q4组(135.52~182.49 pg/ml)33例。Q4组APACHE评分、RSBI、MODS发生率、血浆D-D、血清IL-6、撤机失败率均高于Q1~Q3组,氧合指数低于Q1~Q3组,差异均有统计学意义($P<0.05$;表1)。

2.3 不同撤机结局患者临床资料

撤机失败组APACHEⅡ评分、MODS发生率、RSBI、血清TXNIP、血浆D-D及IL-6均高于撤机成功组,氧合指数低于撤机成功组,差异均有统计学意义($P<0.05$;表2)。

2.4 影响老年重症肺炎合并Ⅱ型呼吸衰竭患者撤机结局的多因素logistic回归分析

将撤机结局作为因变量,APACHEⅡ评分、MODS发生率、氧合指数、血清TXNIP、清浆、IL-6及RSBI作为自变量,经共线性分析,各指标VIF值均<5,即各指标之间不存在共线性问题。行多因素logistic回归分析,结果发现APACHEⅡ评分、TXNIP、IL-6及RSBI是老年重症肺炎合并Ⅱ型呼吸衰竭患者撤机结局的危险因素,氧合指数是其保护因素($P<0.05$;表3)。

表 1 不同血清 TXNIP 表达水平患者临床资料比较

Table 1 Comparison of clinical data among patients with different serum TXNIP expression levels

Item	Q1 group(n=33)	Q2 group(n=32)	Q3 group(n=36)	Q4 group(n=33)	$\chi^2/F/H$	P value
Gender[n(%)]					1.100	0.777
Male	23(69.70)	20(62.50)	21(58.33)	22(66.67)		
Female	10(30.30)	12(37.50)	15(41.67)	11(33.33)		
Age(years, $\bar{x}\pm s$)	71.94±4.00	71.94±4.11	72.08±5.42	73.64±4.83	1.048	0.374
Medical history[n(%)]						
Diabetes mellitus	8(24.24)	5(15.63)	6(16.67)	4(12.12)	1.813	0.612
Hypertension	16(48.48)	12(37.50)	17(47.22)	11(33.33)	2.257	0.521
Coronary heart disease	7(21.21)	5(15.63)	11(30.56)	7(21.21)	2.277	0.517
Heart failure	11(33.33)	8(25.00)	13(36.11)	14(42.42)	2.260	0.520
Chronic kidney disease	5(15.15)	8(25.00)	5(13.89)	4(12.12)	2.368	0.500
APACHE Ⅱ score(points, $\bar{x}\pm s$)	18.09±3.06	19.81±3.51	19.75±3.57	23.24±3.98*#△	12.295	<0.001
RSBI[times/(min · L), $\bar{x}\pm s$]	80.21±10.00	85.56±7.87	82.08±9.31	92.73±10.55*#△	11.258	<0.001
MODS[n(%)]					26.877	<0.001
Yes	6(18.18)	9(28.13)	12(33.33)	25(75.76)*#△		
No	27(81.82)	23(71.87)	24(66.67)	8(24.24)		
Ventilation time before evacuation[d, $M(Q_1, Q_3)$]	8.00(7.00,9.00)	8.50(7.00,11.00)	9.00(7.25,10.00)	9.00(7.00,11.00)	3.425	0.331
Oxygenation index(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	155.15±20.15	149.41±28.00	156.50±21.50	126.27±20.18*#△	12.904	<0.001
Blood lactate(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	5.17±1.38	5.54±0.97	5.61±1.31	5.78±1.20	1.462	0.228
CRP(mg/L, $\bar{x}\pm s$)	152.21±24.88	140.47±26.89	141.64±24.67	152.40±28.21	2.063	0.108
PCT(ng/ml, $\bar{x}\pm s$)	22.32±4.27	19.89±4.95	21.88±5.04	23.15±5.48	2.533	0.060
D-D(μg/L, $\bar{x}\pm s$)	180.26±19.92	183.55±24.25	192.25±24.16	202.33±29.09*#△	5.332	0.002
IL-6(pg/ml, $\bar{x}\pm s$)	213.27±33.85	207.54±29.73	224.15±29.42	264.16±33.98*#△	21.181	<0.001
BUN(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	9.70±2.59	10.63±3.25	11.05±2.91	11.19±3.18	1.688	0.173
Weaning outcome[n(%)]					13.645	0.003
Successful weaning	30(90.91)	27(84.38)	27(75.00)	18(54.55)		
Failure weaning	3(9.09)	5(15.62)	9(25.00)	15(45.45)*#△		

TXNIP: thioredoxin-interacting protein; APACHE Ⅱ: acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ; RSBI: rapid shallow breathing index; MODS: multiple organ dysfunction syndrome; CRP: C-reactive protein; PCT: procalcitonin; D-D: D-dimer; IL-6: interleukin-6; BUN: blood urea nitrogen. 1 mmHg=0.133 kPa. Compared with Q1 group, *P<0.05; compared with Q2 group, #P<0.05; compared with Q3 group, △P<0.05.

表 2 不同撤机结局患者临床资料比较

Table 2 Comparison of clinical data between patients with different withdrawal outcomes

Item	Failure weaning(n=32)	Successful weaning(n=102)	$\chi^2/F/H$	P value
Gender[n(%)]			1.150	0.284
Male	18(56.25)	68(66.67)		
Female	14(43.75)	34(33.33)		
Age(years, $\bar{x}\pm s$)	73.69±4.99	71.99±4.52	1.817	0.071
Medical history[n(%)]				
Diabetes mellitus	8(25.00)	15(14.71)	1.815	0.178
Hypertension	15(46.88)	40(39.22)	0.591	0.442
Coronary heart disease	5(15.63)	25(24.51)	1.107	0.293
Heart failure	10(31.25)	36(35.29)	0.177	0.674
Chronic kidney disease	4(12.50)	18(17.65)	0.470	0.493
APACHE Ⅱ score(points, $\bar{x}\pm s$)	23.50±3.76	19.19±3.46	6.026	<0.001
MODS[n(%)]			12.733	<0.001
Yes	21(65.63)	31(30.39)		
No	11(34.37)	71(69.61)		
Ventilation time before evacuation[d, $M(Q_1, Q_3)$]	9.50(7.00,11.00)	9.00(7.00,10.00)	1.531	0.126
RSBI[times/(min · L), $M(Q_1, Q_3)$]	93.22±10.33	82.52±9.26	5.546	<0.001
DTF[%, $M(Q_1, Q_3)$]	18.82±3.53	20.25±4.24	1.728	0.086
DE[cm, $M(Q_1, Q_3)$]	1.28±0.18	1.35±0.22	1.635	0.104
Oxygenation index(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	126.22±20.50	153.56±23.35	5.941	<0.001
Blood lactate(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	5.85±1.16	5.43±1.25	1.694	0.093
CRP(mg/L, $\bar{x}\pm s$)	152.32±28.65	144.82±25.65	1.401	0.164
PCT(ng/ml, $\bar{x}\pm s$)	23.26±5.54	21.38±4.82	1.868	0.064
TXNIP(pg/ml, $\bar{x}\pm s$)	142.35±21.26	118.62±18.33	6.147	<0.001
D-D(μg/L, $\bar{x}\pm s$)	203.66±28.54	185.33±23.26	3.305	0.002
IL-6(pg/ml, $\bar{x}\pm s$)	252.35±28.54	215.44±31.37	5.929	<0.001
BUN(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	11.32±3.16	10.45±2.95	1.430	0.155

APACHE Ⅱ: acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ; MODS: multiple organ dysfunction syndrome; RSBI: rapid shallow breathing index; DTF: diaphragm thickening fraction; DE: diaphragmatic excursion; CRP: C-reactive protein; PCT: procalcitonin; TXNIP: thioredoxin-interacting protein; D-D: D-dimer; IL-6: interleukin-6; BUN: blood urea nitrogen. 1 mmHg=0.133 kPa.

表3 影响老年重症肺炎合并Ⅱ型呼吸衰竭患者撤机结局的多因素logistic回归分析

Table 3 Multivariate logistic regression analysis of influencing the outcome of weaning in elderly patients with severe pneumonia complicated with type Ⅱ respiratory failure

Item	*B*	*SE*	*Wald* χ^2	*P* value	*OR*	95%*CI*	VIF
APACHEⅡ score	0.523	0.170	9.442	0.002	1.687	1.208-2.354	1.140
MODS	1.537	0.997	2.377	0.123	4.650	0.659-32.811	1.116
Oxygenation index	-0.074	0.029	6.580	0.010	0.928	0.877-0.983	1.163
TXNIP	0.068	0.029	5.416	0.020	1.071	1.011-1.134	1.178
D-D	0.027	0.019	2.052	0.152	1.027	0.990-1.065	1.130
IL-6	0.060	0.020	8.633	0.003	1.062	1.020-1.106	1.179
RSBI	0.205	0.080	6.605	0.010	1.228	1.050-1.436	1.136

APACHEⅡ: acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ; MODS: multiple organ dysfunction syndrome; TXNIP: thioredoxin-interacting protein; D-D: D-dimer; IL-6: interleukin-6; RSBI: rapid shallow breathing index.

2.5 血清TXNIP预测老年重症肺炎合并Ⅱ型呼吸衰竭患者撤机结局的ROC曲线

ROC曲线分析显示,血清TXNIP预测老年重症肺炎合并Ⅱ型呼吸衰竭患者撤机结局的曲线下面积为0.795(95%*CI* 0.703~0.888),较其他指标的曲线下面积比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。5项指标联合预测的曲线下面积为0.987(95%*CI* 0.970~1.000),高于各指标单独预测($P<0.05$;图1,表4)。

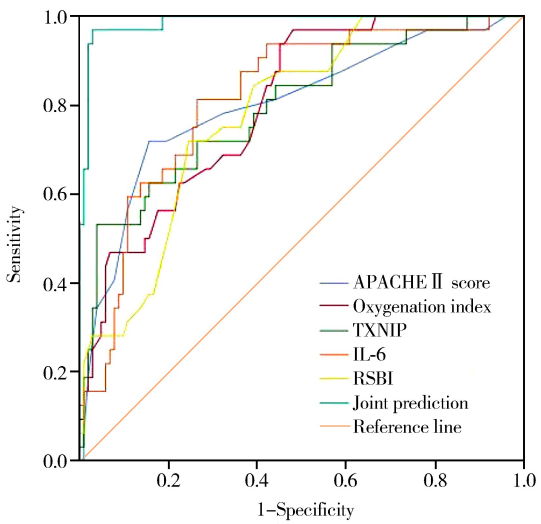


图1 血清TXNIP、APACHEⅡ评分、氧合指数、IL-6及RSBI预测老年重症肺炎合并Ⅱ型呼吸衰竭患者撤机结局的ROC曲线

Figure 1 ROC curves of serum TXNIP, APACHEⅡ score, oxygenation index, IL-6, and RSBI for predicting weaning outcomes in elderly patients with severe pneumonia complicated with type Ⅱ respiratory failure

TXNIP: thioredoxin-interacting protein; APACHEⅡ: acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ; IL-6: interleukin-6; RSBI: shallow rapid breathing index; ROC: receiver operating characteristic.

2.6 老年重症肺炎合并Ⅱ型呼吸衰竭患者撤机结局的决策曲线预测模型

决策曲线分析结果显示,APACHEⅡ评分、氧合指数、IL-6、RSBI联合预测撤机结局的收益率高于TXNIP;血清TXNIP、APACHEⅡ评分、氧合指数、IL-6及RSBI各指标单独预测撤机结局的效果相当,均表现出良好收益率;5项指标联合可提高预测结果的净收益率详见图2。

3 讨 论

机械通气是救治呼吸衰竭的必要措施,在患者病情稳定及生命体征平稳后及时撤机能减少并发症、缩短住院时间,但较多医师常高估或低估患者呼吸功能,造成撤机过早或撤机延迟,增加撤机失败风险[12]。目前,国内外指南陆续提出撤机相关建议,并报道程序化撤机实施证据[9,13],但关于撤机结局的预测指标尚未提及。因此,探讨重症肺炎合并Ⅱ型呼吸衰竭患者撤机结局的预测指标,有利于尽早评估撤机失败风险,选择合适撤机时机。

有研究指出,肺是机体含氧量最丰富的器官,最易受到活性氧簇(reactive oxygen species,ROS)的损害,维持细胞氧化还原平衡是保障肺功能的重要环节[14]。Trx是一种氧化还原分子,在肺内的肺泡细胞、巨噬细胞以及支气管上皮细胞广泛表达,激活的Trx负责清理体内堆积的ROS及过氧化物,并抵抗过氧化物产生,具有抗氧化特性。此外,Trx还能促进蛋白质二硫键和硫基的转化,参与细胞内氧化还原平衡的调节[15]。因此,Trx系统激活能降低肺组织氧化应激损伤,发挥肺保护作用。TXNIP是Trx系统中的抑制性蛋白,其主要作用是抑制Trx表达及活性,使其抗氧化活性降低,刺激ROS生成及过氧化物释放[16]。一项动物实验显示,TXNIP与Trx相结合致凋亡信号调节激酶-1从Trx中分离,激活下游促凋亡基因,诱导细胞凋亡发生,而负向调控TXNIP能抑制细胞凋亡过程,对脓毒症肺损伤产生保护作用[17]。黄钟等[18]研究显示,血清TXNIP在脓毒症所致肺损伤患者中表达显著升高,升高的TXNIP能介导肺泡损伤,导致急性呼吸窘迫发生,

表 4 血清 TXNIP、APACHE Ⅱ 评分、氧合指数、IL-6 及 RSBI 对老年重症肺炎合并Ⅱ型呼吸衰竭患者撤机结局的预测效能

Table 4 The predictive efficacy of serum TXNIP, APACHE Ⅱ score, oxygenation index, IL-6 and RSBI for weaning outcomes in elderly patients with severe pneumonia complicated with type Ⅱ respiratory failure

Index	Area under the curve	Cut-off	Sensitivity	Specificity	Youden index	95%*CI*
APACHE Ⅱ score	0.800	22.500	0.719	0.843	0.562	0.706-0.895
Oxygenation index	0.799	144.500	0.844	0.569	0.413	0.719-0.879
TXNIP	0.795	130.390	0.719	0.735	0.454	0.703-0.888
IL-6	0.816	232.010	0.813	0.735	0.548	0.734-0.898
RSBI	0.781	88.500	0.719	0.755	0.474	0.698-0.864
Joint prediction	0.987	-	0.969	0.882	0.851	0.970-1.000

TXNIP: thioredoxin-interacting protein; APACHE Ⅱ: acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ; IL-6: interleukin-6; RSBI: rapid shallow breathing index. -: no datum.

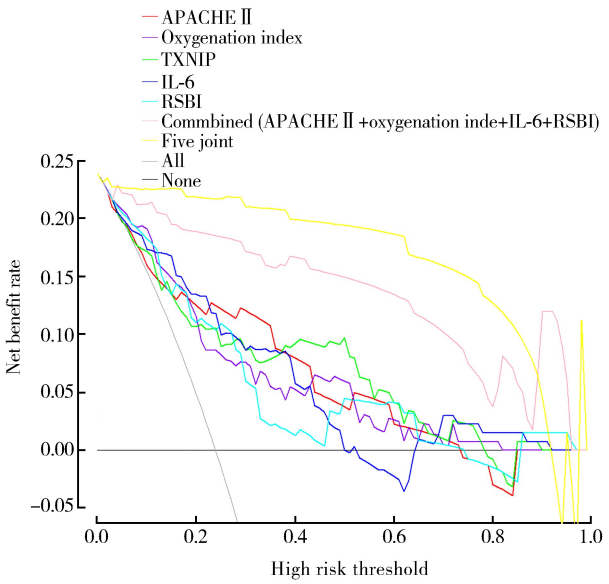


图 2 老年重症肺炎合并Ⅱ型呼吸衰竭患者撤机结局的决策曲线

Figure 2 Decision curves of weaning outcome in elderly patients with severe pneumonia complicated with type Ⅱ respiratory failure

APACHE Ⅱ: acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ; TXNIP: thioredoxin-interacting protein; IL-6: interleukin-6; RSBI: shallow rapid breathing index.

提示TXNIP是肺损伤的靶点因子。以上研究皆说明,TXNIP是介导氧化应激加重的重要介质,其表达升高可促进细胞凋亡进程,是肺损伤的危险因素。本研究中,Q4 组患者撤机失败率高于 Q1~Q3 组,表明重症肺炎合并Ⅱ型呼吸衰竭患者撤机失败与血清 TXNIP 增高有一定关系;多因素分析结果显示,血清 TXNIP 是撤机结局的危险因素,提示降低血清 TXNIP 表达有利于改善撤机结局。

较多研究表明,TXNIP/核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein, NLRP3)通路激活与细胞焦亡机制关系密切,NLRP3 炎症小体是机体固有免疫系统的组成部分,当机体受到内源性或外源性刺激时,NLRP3 激活并活化下游信号通路,促进下游炎症因子释放,引起炎症反应[19,20]。本研究中,Q4 组血清 IL-6 表达高于 Q1~Q3 组,提示血清 TXNIP 过表达具有促进炎症因子分泌的作用。IL-6 表达与 NLRP3 炎症小体之间存在相互调控关系,NLRP3 炎症小体激活后,可促进 IL-1β 等炎症因子释放,进而诱导 IL-6 的表达;随着 IL-6 表达水平升高,可通过 Janus 激酶/信号转导及转录激活因子等信号通路,影响 NLRP3 炎症小体的组装和激活。TXNIP/NLRP3 是炎症反应激活的主要途径,氧化应激使 TXNIP 与 Trx 解离,并与 NLRP3 结合,TXNIP 激活 NLRP3 炎症小体并促进下游炎症因子成熟和分泌,引起组织炎症损伤[21]。龚佳佳等[22]研究中,在哮喘小鼠肺组织内检测出大量 TXNIP/NLRP3 表达,针刺干预肺组织内 TXNIP 表达后,炎症因子显著减少。王晓玲等[23]研究显示,TXNIP/NLRP3 通路激活与慢性阻塞性肺疾病急性加重密切相关,急性期患者血清 TXNIP、NLRP3 表达量较稳定期显著增高,提示 TXNIP 是激活肺部炎症的靶向因子。本研究结果也显示,血清 IL-6 过表达可增加老年重症肺炎合并Ⅱ型呼吸衰竭撤机失败的风险,提示炎症反应过度激活影响撤机结局,而抑制 TXNIP 表达有利于阻断炎症信号通路,对于提高撤机成功率有一定意义。

本研究中,APACHE Ⅱ 评分,RSBI 均是撤机结局的危险因素,氧合指数是其保护因素,且分别在不同血清 TXNIP 表达水平患者中呈明显差异。APACHE Ⅱ 评分是评估危重症患者疾病严重程度和预测预后的指标,得分越高提示疾病预后越差,病死率越高。氧合指数是呼吸治疗中的主要目标,常用于评估机体氧合状况,氧合指数升高预示着肺功能处于转归的趋势。RSBI 是预测撤机结局的常规指标之一,可于床旁测量,计算简单、可重复性高。但不同研究报道的 RSBI 预测撤机结局的阈值范围差

异较大,导致其预测精准度有限。本研究中,Q4组APACHEⅡ评分及RSBI升高,氧合指数相对降低,提示血清TXNIP过表达者疾病更加严重,且通气功能及氧合功能更差,抑制TXNIP表达是改善以上指标的重要目标。此外,本研究基于老年重症肺炎合并Ⅱ型呼吸衰竭撤机结局的影响因素绘制ROC曲线和决策曲线,结果显示,血清TXNIP单独预测撤机结局具有一定价值,但预测效能有限;与其他因素联合应用后,可显著提升预测净获益,提示纳入TXNIP有助于提高预测效能。

综上,老年重症肺炎合并Ⅱ型呼吸衰竭患者撤机失败与血清TXNIP表达水平增高有关,检测血清TXNIP水平对预测撤机失败风险具有一定价值,联合TXNIP,可显著提高预测净获益。因此,基于血清TXNIP以及APACHEⅡ评分、氧合指数、IL-6、RSBI构建的决策曲线预测模型,对预测老年重症肺炎合并Ⅱ型呼吸衰竭患者28 d内撤机结局具有重要意义。但本研究仍存在一定局限,首先,单中心设计可能限制结论普适性,未来需多中心队列研究验证;其次,仅检测了插管前单个时间点的生物标志物,未能捕捉其在机械通气期间动态变化规律,未来仍需进行动态监测。

【参考文献】

[1] Laake JH, Småstuen MC, Møller MH, *et al*. Patient characteristics, management and outcomes in a Nordic subset of the "large observational study to understand the global impact of severe acute respiratory failure" (LUNG SAFE) study[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2022, 66(6): 684-695. DOI: 10.1111/aas.14069.

[2] 梁洁冰, 田雅玲, 陈泽, 等. ICU计划拔管患者撤机结局的影响因素分析[J]. 中华危重病急救医学, 2021, 33(5): 563-567. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200410-00280.

[3] 崔朝妹, 刘静, 庄欣, 等. ICU成人患者有创机械通气撤机的最佳证据总结[J]. 护理学报, 2021, 28(6): 27-32. DOI: 10.16460/j.issn1008-9969.2021.06.027.

[4] An HS, Yoo JW, Jeong JH, *et al*. Lipocalin-2 promotes acute lung inflammation and oxidative stress by enhancing macrophage iron accumulation[J]. Int J Biol Sci, 2023, 19(4): 1163-1177. DOI: 10.7150/ijbs.79915.

[5] Qayyum N, Haseeb M, Kim MS, *et al*. Role of thioredoxin-interacting protein in diseases and its therapeutic outlook[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(5): 2754. DOI: 10.3390/ijms22052754.

[6] 王亚静, 张静, 宋卫卫, 等. 大黄素通过调控ROS/TXNIP/NLRP3轴介导的细胞焦亡途径减轻重症肺炎大鼠肺损伤[J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37(7): 1240-1245. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2021.07.012.

[7] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 成人社区获得性肺炎基层诊疗指南(实践版·2018)[J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(2): 127-133. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2019.02.006.

[8] Macintyre NR. Evidence-based assessments in the ventilator discontinuation process[J]. Respir Care, 2012, 57(10): 1611-1618. DOI: 10.4187/respcare.02055.

[9] 中华医学会重症医学分会. 机械通气临床应用指南(2006)[J]. 中国危重病急救医学, 2007, 19(2): 65-72. DOI: 10.3760/j.issn:1003-0603.2007.02.002.

[10] Zimmerman JE, Kramer AA. Outcome prediction in critical care: the acute physiology and chronic health evaluation models[J]. Curr Opin Crit Care, 2008, 14(5): 491-497. DOI: 10.1097/MCC.0b013e32830864c0.

[11] 中国老年医学学会, 国家老年疾病临床医学研究中心(解放军总医院), 解放军老年医学专业委员会. 感染诱发的老年多器官功能障碍综合征诊断与治疗中国指南2019[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2019, 18(11): 801-838. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.11.174.

[12] Trudzinski FC, Neetz B, Bornitz F, *et al*. Risk factors for prolonged mechanical ventilation and weaning failure: a systematic review[J]. Respiration, 2022, 101(10): 959-969. DOI: 10.1159/000525604.

[13] Ouellette DR, Patel S, Girard TD, *et al*. Liberation from mechanical ventilation in critically ill adults: an official American College of Chest Physicians/American Thoracic Society clinical practice guideline: inspiratory pressure augmentation during spontaneous breathing trials, protocols minimizing sedation, and noninvasive ventilation immediately after extubation[J]. Chest, 2017, 151(1): 166-180. DOI: 10.1016/j.chest.2016.10.036.

[14] Zhang Z, Weichenthal S, Kwong JC, *et al*. A population-based cohort study of respiratory disease and long-term exposure to iron and copper in fine particulate air pollution and their combined impact on reactive oxygen species generation in human lungs[J]. Environ Sci Technol, 2021, 55(6): 3807-3818. DOI: 10.1021/acs.est.0c05931.

[15] Elko EA, Cunniff B, Seward DJ, *et al*. Peroxiredoxins and beyond; redox systems regulating lung physiology and disease[J]. Antioxid Redox Signal, 2019, 31(14): 1070-1091. DOI: 10.1089/ars.2019.7752.

[16] 彭琳茜, 王瑞钰, 李兴兵, 等. TXNIP通过诱导氧化应激促进心肌纤维化的发生[J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37(5): 798-808. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2021.05.004.

[17] 王光权, 李洪, 潘在轩. 微RNA-204靶向硫氧还蛋白相互作用蛋白对脓毒症大鼠急性肺损伤的保护作用[J]. 新乡医学院学报, 2021, 28(7): 612-618. DOI: 10.7683/xxyxyxb.2021.07.003.

[18] 黄钟, 孙洁, 姚振滨, 等. TXNIP/NLRP3在脓毒症所致ALI/ARDS患者外周血中的表达[J]. 现代免疫学, 2021, 41(4): 307-312.

[19] Jiang J, Shi Y, Cao J, *et al*. Role of ASM/Cer/TXNIP signaling module in the NLRP3 inflammasome activation[J]. Lipids Health Dis, 2021, 20(1): 19. DOI: 10.1186/s12944-021-01446-4

[20] 何荷, 梁隆斌, 刘杨, 等. 绿原酸通过ROS/TXNIP/NLRP3信号通路介导的细胞焦亡途径减轻脓毒症小鼠急性肺损伤[J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37(8): 1455-1461. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2021.08.015.

[21] Zhang Y, Gao Z, Gao X, *et al*. Tilianin protects diabetic retina through the modulation of Nrf2/TXNIP/NLRP3 inflammasome pathways[J]. J Environ Pathol Toxicol Oncol, 2020, 39(1): 89-99. DOI: 10.1615/JEnvironPatholToxicolOncol.2020032544.

[22] 龚佳佳, 陈放, 张优雅, 等. 基于ROS/TXNIP/NLRP3通路探讨"邵氏五针法"预处理对哮喘大鼠气道炎性反应的影响[J]. 中国针灸, 2023, 43(11): 1287-1292. DOI: 10.13703/j.0255-2930.20221230-k0002.

[23] 王晓玲, 黄钟, 邓广雪, 等. TXNIP/NLRP3炎性小体通路在COPD患者机体炎症反应中的作用研究[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(6): 729-734. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2019.06.018.

(编辑: 和雨璇)