

血清 Ang-1、CC-16 水平与急性呼吸窘迫综合征新生儿病情及预后的关系

姚远¹, 王悦²

(十堰市太和医院·湖北医药学院附属太和医院, 1. 儿科; 2. 临床分子诊断中心, 湖北 十堰 442000)

【摘要】目的: 探讨血清血管生成素-1(Ang-1)、Clara 细胞分泌蛋白-16(CC-16)水平与急性呼吸窘迫综合征(ARDS)新生儿病情的关系及预后预测价值。**方法:** 选取 136 例 ARDS 新生儿为研究对象, 按病情严重程度分为轻度组($n=41$)、中度组($n=65$)与重度组($n=30$); 并按 28 d 内预后情况分为存活组($n=115$)与死亡组($n=21$)。比较各组血清 Ang-1、CC-16 水平差异, 用 Logistic 回归模型分析 ARDS 新生儿 28 d 预后的影响因素, 受试者工作特征(ROC)曲线评价 Ang-1、CC-16 水平及其联合预测预后的临床价值。**结果:** 与存活组相比, 死亡组血清 Ang-1 水平更低($P<0.05$), CC-16 水平更高($P<0.05$)。不同严重程度患儿血清 CC-16 水平比较: 重度组>中度组>轻度组($P<0.05$); 不同严重程度患儿血清 Ang-1 比较: 重度组<中度组<轻度组($P<0.05$)。Logistic 回归分析得出, 胎龄($OR=0.853$)、5 min Apgar 评分($OR=0.802$)及血清 Ang-1($OR=0.702$)、CC-16($OR=2.389$)均为 ARDS 新生儿 28 d 预后的独立影响因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析得出, 血清 Ang-1、CC-16 水平对 ARDS 新生儿预后有一定预测价值, 其曲线下面积(AUC)分别为 0.710、0.734; 二者联合的 AUC 为 0.788, 高于单一指标预测($P<0.05$)。**结论:** 血清 Ang-1、CC-16 均与 ARDS 新生儿病情相关, 可作为预后预测的生物标志物。

【关键词】 急性呼吸窘迫综合征; 新生儿; 预后; 血管生成素-1; Clara 细胞分泌蛋白-16

【中图分类号】 R246.4 **【文献标志码】** A

Relationship between serum Ang-1, CC-16 and the condition and prognosis of neonates with acute respiratory distress syndrome

YAO Yuan¹, WANG Yue²

(1. Department of Pediatrics; 2. Clinical Molecular Diagnostic Center, Shiyan Taihe Hospital, Hubei Medical College Affiliated Taihe Hospital, Shiyan 442000, Hubei, China)

【Abstract】Objective: To investigate the relationship between serum angiopoietin-1 (Ang-1) and Clara cell secretory protein-16 (CC-16) levels and the condition of neonates with acute respiratory distress syndrome (ARDS) and the predictive value of prognosis. **Methods:** 136 neonates with ARDS were divided into mild group ($n=41$), moderate group ($n=65$) and severe group ($n=30$) according to the severity of the disease. According to the prognosis within 28 days, they were divided into survival group ($n=115$) and death group ($n=21$). The differences of serum Ang-1 and CC-16 levels in each group were compared. Logistic regression model was used to analyze the influencing factors of 28-day prognosis of ARDS neonates. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the clinical value of Ang-1 and CC-16 levels and their combined prediction of prognosis. **Results:** Compared with the survival group, the serum Ang-1 level in the death group was lower ($P<0.05$), and the CC-16 level was higher ($P<0.05$). The levels of serum Ang-1 and CC-16 in children with different severity were statistically different ($P<0.05$). The more severe the ARDS newborn was, the lower the serum Ang-1 level was ($P<0.05$), and the higher the CC-16 level was ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that gestational age ($OR=0.853$), 5 min Apgar score ($OR=0.802$), serum Ang-1 ($OR=0.702$) and CC-16 ($OR=2.389$) were independent influencing factors for 28-day prognosis of ARDS neonates ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that serum Ang-1 and CC-16 levels had certain predictive value for the prognosis of ARDS neonates, with AUC of 0.710 and 0.734, respectively. The AUC of the combination of the two was 0.788, which was higher than that of the single index ($P<0.05$). **Conclusion:** Serum Ang-1 and CC-16 are related to the condition of ARDS neonates and can be used as biomarkers for prognosis prediction.

【Key words】 Acute respiratory distress syndrome; Newborn; Prognosis; Angiopoietin-1; Clara cell secretory protein-16

急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)是新生儿时期常见的一种危急重症,以急性低氧血症、呼吸急促为主要表现,是导致新生儿死亡的重要原因^[1]。该病起病急骤,患儿若未获得及时抢救易出现呼吸困难,呼吸衰竭发生风险增高,进而造成预后不良^[2]。故及时、准确评估 ARDS 病情严重程度和判断预后,对于疾病救治、降低患儿病死率有重要意义。血管生成素-1(Ang-1)是一种新型分泌蛋白,参与刺激内皮细胞增殖、血管生成、内皮细胞迁移和炎症反应等多种生物学过程,在呼吸道疾病中有着重要作用^[3-4]。Clara 细胞分泌蛋白-16(CC-16)是由 club 细胞所分泌的功能性蛋白质,有着抗炎、调节免疫等作用,参与着肺部疾病的病理过程^[5-6]。目前,关于 Ang-1、CC-16 联合检测在新生儿 ARDS 中作用的研究尚缺乏,其是否可作为新生儿 ARDS 的生物标志物尚不清楚。为此,本研究对 ARDS 新生儿血清 Ang-1、CC-16 水平进行检测,探讨二者与病情的关系及预后判断意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2022 年 1 月至 2024 年 12 月十堰市太和医院收治的 136 例 ARDS 新生儿为研究对象。纳入标准:(1)满足新生儿 ARDS 的诊断标准^[7];(2)临床资料完整。排除标准:(1)先天性呼吸道畸形;(2)合并先天性心脏病;(3)合并其他肺部疾病;(4)中途放弃治疗;(5)染色体异常。按病情严重程度将新生儿分为轻度组($n=41$)、中度组($n=65$)与重度组($n=30$);并按 28 d 内预后情况分为存活组($n=115$)与死亡组($n=21$)。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 一般资料 收集 ARDS 新生儿一般情况,包括性别、胎龄、出生体质量、分娩方式、5 min Apgar 评分和入组时胎龄;收集母亲围产期因素,包括母亲年龄、合并妊娠期糖尿病、合并妊娠期高血压、产前使用地塞米松、羊水异常、胎膜早破等情况;收集新生儿常规实验室指标,包括白细胞计数、血小板计数、血红蛋白等;记录新生儿入组 30 min 的血气指标,包括 pH 值和氧合指数(OI),其中 $OI = \text{平均气道压} \times FiO_2 \times 100 / PaO_2$ 。

1.2.2 血清 Ang-1、CC-16 水平检测 于诊断 ARDS 当天,抽取新生儿静脉血 3 mL,经离心处理(3500 r/min,离心半径为 13.5 cm),分离获得血清。酶联免疫吸附法检测血清 Ang-1、CC-16 水平。

1.2.3 病情及预后分组 根据 OI 对 ARDS 新生

儿进行病情分级,并分为轻度组($4 \leq OI < 8, n = 41$)、中度组($8 \leq OI < 16, n = 65$)与重度组($OI \geq 16, n = 30$)^[7]。随访新生儿 28 d 内生存情况,将其分为存活组($n=115$)与死亡组($n=21$)。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 24.0 软件对数据进行统计分析。计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较行独立样本 t 检验,多组间比较采用方差分析,进一步两两比较用 LSD- t 检验;计数资料用 $[n(\%)]$ 表示,组间比较行独立样本 χ^2 检验;ARDS 新生儿预后的影响因素用 Logistic 模型分析;Ang-1、CC-16 水平对 ARDS 新生儿预后的预测价值采用受试者工作特征(ROC)曲线评价。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同预后组一般临床资料比较

136 例 ARDS 新生儿中,28 d 死亡 21 例(15.44%),存活 115 例(84.56%)。与存活组比,死亡组胎龄更小($P < 0.05$),出生体质量、5 min Apgar 评分和氧合指数更低($P < 0.05$);两组性别、分娩方式、母亲年龄、母亲合并妊娠期高血压情况等一般资料比较,无统计学差异($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 死亡组与存活组一般临床资料比较($\bar{x} \pm s, n(\%)$)

资料	存活组($n=115$)	死亡组($n=21$)	t/χ^2 值	P 值
性别			0.075	0.785
男	62(53.91)	12(57.14)		
女	53(46.09)	9(42.86)		
胎龄(周)	35.42 $\pm$ 3.12	31.56 $\pm$ 3.27	5.176	<0.001
出生体质量(g)	2581.25 $\pm$ 396.75	1925.65 $\pm$ 452.39	6.812	<0.001
分娩方式			1.118	0.290
剖宫产	46(40.00)	11(52.38)		
阴道分娩	69(60.00)	10(47.62)		
5 min Apgar 评分(分)	8.67 $\pm$ 0.61	8.12 $\pm$ 0.54	3.862	<0.001
入组时胎龄(h)	3.01 $\pm$ 0.67	2.87 $\pm$ 0.71	0.988	0.326
母亲年龄(岁)	30.36 $\pm$ 5.41	32.14 $\pm$ 5.87	1.536	0.128
母亲妊娠期糖尿病	12(10.43)	5(23.81)	2.904	0.088
母亲妊娠期高血压	10(8.70)	4(19.05)	2.061	0.151
产前使用地塞米松	70(60.78)	14(66.67)	2.053	0.615
羊水异常	21(18.26)	5(23.81)	0.354	0.552
胎膜早破	28(24.35)	4(19.05)	0.277	0.599
白细胞计数($\times 10^9/L$)	9.67 $\pm$ 2.35	10.21 $\pm$ 2.56	0.955	0.341
血小板计数($\times 10^9/L$)	173.65 $\pm$ 25.64	176.51 $\pm$ 27.89	0.464	0.644
血红蛋白(g/L)	170.65 $\pm$ 29.54	165.68 $\pm$ 31.25	0.703	0.483
pH 值	7.29 $\pm$ 0.45	7.19 $\pm$ 0.39	0.954	0.342
OI(mmHg)	13.12 $\pm$ 2.78	10.87 $\pm$ 2.59	3.445	0.001
辅助通气时间(d)	7.18 $\pm$ 2.31	6.87 $\pm$ 2.06	0.574	0.567

2.2 死亡组与存活组血清 Ang-1、CC-16 水平比较 与存活组相比,死亡组血清 Ang-1 水平更低

($P<0.05$),CC-16 水平更高($P<0.05$)。见表 2。

表 2 死亡组与存活组血清 Ang-1、CC-16 水平比较($\bar{x}\pm s$)		
组别	Ang-1($\mu\text{g/L}$)	CC-16(pg/mL)
存活组($n=115$)	13.54 $\pm$ 3.67	12.43 $\pm$ 3.72
死亡组($n=21$)	8.42 $\pm$ 2.71	16.87 $\pm$ 4.29
t 值	6.089	4.910
P 值	<0.001	<0.001

2.3 不同严重程度患儿 Ang-1、CC-16 水平比较

不同严重程度患儿血清 Ang-1、CC-16 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),ARDS 新生儿病情越重,血清 Ang-1 水平越低($P<0.05$),CC-16 水平越高($P<0.05$)。见表 3。

表 3 不同严重程度患儿血清 Ang-1、CC-16 水平比较($\bar{x}\pm s$)		
组别	Ang-1($\mu\text{g/L}$)	CC-16(pg/mL)
轻度组($n=41$)	15.64 $\pm$ 3.42	10.52 $\pm$ 3.31
中度组($n=65$)	13.06 $\pm$ 3.27 ^①	12.82 $\pm$ 3.45 ^①
重度组($n=30$)	8.12 $\pm$ 2.54 ^{①②}	17.31 $\pm$ 3.97 ^{①②}
F 值	21.354	24.587
P 值	<0.001	<0.001

① $P<0.05$,与轻度组比较;② $P<0.05$,与中度组比较。

2.4 影响 ARDS 新生儿预后的多因素 Logistic 回归分析

以 ADRS 新生儿 28 d 预后为因变量(死亡=1,存活=0),纳入表 1 中有统计学差异的项目及 Ang-1、CC-16 水平作为自变量,经 Logistic 回归分析得出,胎龄($OR=0.853$)、5 min Apgar 评分($OR=0.802$)及血清 Ang-1($OR=0.702$)、CC-16($OR=2.389$)均为 ARDS 新生儿 28 d 预后的独立影响因素($P<0.05$)。见表 4。

表 4 影响 ARDS 新生儿预后的多因素 Logistic 回归分析						
因素	β 值	SE 值	$Wald$ 值	P 值	OR 值	95% CI
胎龄	-0.159	0.067	5.632	0.018	0.853	0.748~0.973
5 min Apgar 评分	-0.221	0.098	5.085	0.025	0.802	0.662~0.971
出生体质量	-0.358	0.195	3.371	0.067	0.699	0.477~1.024
氧合指数	-0.271	0.142	3.642	0.057	0.763	0.577~1.007
Ang-1	-0.354	0.113	9.814	0.002	0.702	0.562~0.876
CC-16	0.871	0.336	6.720	0.010	2.389	1.237~4.616

2.5 血清 Ang-1、CC-16 水平对 ARDS 新生儿预后的预测价值

ROC 曲线分析得出,血清 Ang-1、CC-16 水平对 ARDS 新生儿预后有一定预测价值,其曲线下面积(AUC)分别为 0.710、0.734;二者联合的 AUC 为 0.788,高于单一指标预测($P<0.05$)。见表 5。

表 5 血清 Ang-1、CC-16 水平对患儿预后的预测价值

指标	截断值	AUC 值	95% CI	P 值	敏感度(%)	特异度(%)
Ang-1	<9.34 $\mu\text{g/L}$	0.710	0.626~0.785	<0.001	66.7	67.0
CC-16	>14.71 pg/mL	0.734	0.652~0.806	<0.001	81.0	68.7
二者联合	—	0.788	0.710~0.854	<0.001	81.0	71.3

3 讨论

ARDS 是一种以弥漫性肺损伤和低氧血症为特征表现的临床综合征,是新生儿常见的急危重症,也是导致新生儿死亡的主要原因之一^[8]。目前,ARDS 的治疗缺乏特异手段,尽管呼吸支持技术不断进步,但 ARDS 新生儿的预后仍较差,病死率仍较高^[9]。及早准确评估 ARDS 病情和判断预后,对于临床救治和降低新生儿病死率有重要意义。但目前临床上缺乏 ARDS 的生物标志物,极大影响了 ARDS 的早期诊断。本研究探讨血清 Ang-1、CC-16 水平与 ARDS 新生儿病情和预后的关系,为 ARDS 的诊治提供参考。

Ang-1 属促血管生成素家族的重要成员之一,作用于血管内皮细胞,参与血管新生、重塑和炎症反应等生物学过程^[10]。研究^[11-12]证实,肺泡上皮细胞损伤和肺血管内皮细胞损伤是 ARDS 和肺水肿的重要原因,感染、炎症等致病因素可诱导肺泡上皮细胞损伤,致使肺血管通透性增加,诱发肺水肿,进而增加患者呼吸困难程度和死亡风险。而 Ang-1 对于维持血管内皮细胞稳定发挥重要作用,其表达下降,可引起细胞稳定性破坏^[13-14],故推测 Ang-1 可能参与了 ARDS 的发生发展。既往研究^[15]报道,ARDS 新生儿血清 Ang-1 水平相比对照组下降,提示 Ang-1 与 ARDS 发病相关。本研究发现,随着病情加重,ARDS 新生儿血清 Ang-1 水平逐渐下降,且死亡组相比存活组血清 Ang-1 水平显著下降,这表明 Ang-1 能够反映 ARDS 新生儿病情,且与预后密切相关。可能原因在于:在 ARDS 的发生发展中,Ang-1 水平下降可引起细胞稳定性破坏,导致肺血管通透性增加,随着 Ang-1 水平下降,肺泡上皮细胞损伤和肺血管内皮细胞损伤程度随之加重,并可诱发急性肺水肿,加重 ARDS 病情,进而危及患儿生命。

CC-16 是广泛表达于呼吸道上皮的一种蛋白质,其能够参与气道炎症损伤过程,在重症肺部疾病患者中表达上升,能够反映疾病严重程度^[16]。急性肺损伤所致的血气屏障损伤,可引起血液 CC-16 水平迅速增高,提示 CC-16 或许可作为肺损伤的潜在标志物^[17]。王丽莉等^[18]基于重症患者的研究发现,合并急性肺损伤者相比未合并急性肾损伤者,血

清 CC-16 水平显著上升,且 CC-16 水平与肺损伤严重程度相关。赵启晖等^[19]报道,血清 CC-16 水平对新生儿 ARDS 具有诊断价值,能够反映疾病严重程度。本研究发现,随着病情加重,ARDS 新生儿血清 CC-16 水平逐渐上升,这说明血清 CC-16 水平能够反映新生儿 ARDS 病情严重程度。分析可能原因:在 ARDS 的病理过程中,各种因素所致的气道损伤及缺氧均可引起肺血管通透性增加,使 CC-16 透过肺血屏障而释放入血,导致血液 CC-16 水平上升。本研究还发现,死亡组血清 CC-16 水平相比存活组更高,且 CC-16 水平是 ARDS 新生儿的独立影响因素,这表明 CC-16 水平与 ARDS 新生儿死亡密切相关,可作为预后的潜在标志物。

ROC 曲线分析显示,血清 Ang-1、CC-16 水平预测 ARDS 新生儿死亡的 AUC 分别为 0.710、0.734,二者联合的 AUC 为 0.788,相比单一指标显著增大,这表明血清 Ang-1、CC-16 水平均对 ARDS 新生儿预后有一定预测价值,且二者联合的预测效能更好。另外,本研究显示,胎龄、5 min Apgar 评分是 ARDS 新生儿预后的影响因素,这与既往报道^[20]相符。对于胎龄,可能是因为胎龄越小,新生儿肺发育越不成熟,发生 ARDS 时,病情越严重,死亡风险越高;而 Apgar 评分是反映新生儿窒息严重程度的重要指标,评分越低,新生儿窒息程度越重,由此引起的缺血性血管痉挛更易导致肺损伤,加重病情。

综上,血清 Ang-1、CC-16 水平均与 ARDS 病情新生儿病情及预后密切相关,低 Ang-1 水平和高 CC-16 水平可提示不良预后,二者均可作为预后判断的潜在标志物,且联合应用预测效能更好。

参考文献

- [1] Chen IL, Chen HL. New developments in neonatal respiratory management[J]. *Pediatrics and Neonatology*, 2022, 63(4): 341—347.
- [2] 霍一菲,梅花. miRNA-21 在新生儿急性呼吸窘迫综合征中的作用[J]. *中国小儿急救医学*, 2024, 31(4): 295—299.
- [3] Zhao Y, Yu B, Wang Y, *et al.* Ang-1 and VEGF: central regulators of angiogenesis[J]. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2025, 480(2): 621—637.
- [4] Karmoker RK, Mirza TT, Hossain AK, *et al.* Influence of the interval between antenatal corticosteroid therapy and delivery on the incidence of respiratory distress syndrome in neonate[J]. *Mymensingh Medical Journal*, 2020, 29(1): 60—65.
- [5] Rong B, Fu T, Gao W, *et al.* Reduced serum concentration of CC16 is associated with severity of chronic obstructive pulmonary disease and contributes to the diagnosis and assessment of

the disease[J]. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 2020, 15: 461—470.

- [6] 崔博,马圆,陈智鸿. CC16 在慢性气道疾病发病机制中的作用及临床应用前景[J]. *复旦学报(医学版)*, 2022, 49(2): 289—294.
- [7] De Luca D, van Kaam AH, Tingay DG, *et al.* The montreux definition of neonatal ARDS: biological and clinical background behind the description of a new entity[J]. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2017, 5(8): 657—666.
- [8] 高阳,李聪,汝艳辉,等. 肺部高频超声评分联合血清 IL-6、CRP、PCT 水平评估新生儿呼吸窘迫综合征患儿预后的价值[J]. *中国医师杂志*, 2024, 26(5): 717—721.
- [9] 郭建康,张彬,梁优. 高频肺部超声评分对新生儿呼吸窘迫综合征预后的预测分析[J]. *影像科学与光化学*, 2022, 40(5): 1123—1127.
- [10] Jia L, Li X, Shen J, *et al.* Ang-1, Ang-2, and Tie2 are diagnostic biomarkers for Henoch-Schönlein Purpura and pediatric-onset systemic lupus erythematosus[J]. *Open Life Sciences*, 2024, 19(1): 20220812.
- [11] 高嵩,吴丁烨,高飞,等. 多配体聚糖-1 检测联合肺部超声评估 ARDS 患者血管外肺水的程度[J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33(8): 990—993.
- [12] 陈洪流,李超乾. cAMP/Epac 信号通路在 ARDS 中的作用研究进展[J]. *医学研究杂志*, 2023, 52(5): 180—183.
- [13] Abdelhamid AM, El Deeb M, Zaafan MA. The protective effect of xanthene against LPS-induced COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS) by modulating the ACE2/Ang-1-7 signaling pathway[J]. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2022, 26(14): 5285—5296.
- [14] Kuriakose J, Montezano AC, Touyz RM. ACE2/Ang-(1-7)/Mas1 axis and the vascular system: vasoprotection to COVID-19-associated vascular disease[J]. *Clinical Science*, 2021, 135(2): 387—407.
- [15] Wu D, Fu X, Zhang Y, *et al.* The protective effects of C16 peptide and angiotensin-1 compound in lipopolysaccharide-induced acute respiratory distress syndrome[J]. *Experimental Biology and Medicine (Maywood, N J)*, 2020, 245(18): 1683—1696.
- [16] Tiezzi M, Morra S, Seminerio J, *et al.* SP-D and CC-16 pneumoproteins' kinetics and their predictive role during SARS-CoV-2 infection[J]. *Frontiers in Medicine*, 2022, 8: 761299.
- [17] Negrin LL, Halat G, Kettner S, *et al.* Club cell protein 16 and cytokeratin fragment 21-1 as early predictors of pulmonary complications in polytraumatized patients with severe chest trauma[J]. *PLoS One*, 2017, 12(4): e0175303.
- [18] 王丽莉,张琪,姜华. 表面活性蛋白 D 和 Clara 细胞分泌蛋白 16 对 ICU 患者输血相关急性肺损伤的预测价值分析[J]. *临床肺科杂志*, 2022, 27(10): 1480—1484.
- [19] 赵启晖,周志平,苏晴. 血清 ICAM-1、CC16 诊断新生儿呼吸窘迫综合征价值[J]. *中国计划生育学杂志*, 2023, 31(8): 1953—1956.
- [20] 唐烁,包蕾. 新生儿急性呼吸窘迫综合征临床特征与预后相关因素分析[J]. *第三军医大学学报*, 2019, 41(9): 898—902.

(收稿日期: 2025—05—02

修回日期: 2025—06—01)