

蛋白 C 基因变异与汉族人群急性呼吸窘迫综合征的易感性相关

张瑾 童朝阳 尹俊 孙思 宋振举

【摘要】目的 探讨蛋白 C (protein C, PC) 和内皮细胞活化蛋白 C 受体 (endothelial protein C receptor, EPCR) 基因变异与汉族人群急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 遗传易感和预后相关性。**方法** 收集 275 例 ARDS 患者和 337 例对照患者 (入住 ICU, 具有 ARDS 发病的高危因素, 而未进展至 ARDS) 入选本研究。共选择 PC 和 EPCR 基因的 5 个 tagSNPs 进行研究, 以 SNPstream 技术平台进行分型。ELISA 方法测定血浆活化蛋白 C (activated protein C, APC) 的浓度。**结果** PC 基因 rs1799809 和 rs1158867 高度连锁, 且与 ARDS 的发病相关。rs1799809 和 rs1158867 (T/C) 等位基因频率在 ARDS 组和对照组之间差异具有统计学意义 ($P = 0.0011$, $P = 0.0016$), ARDS 组等位基因 rs1799809T 的频率为 87.9%, 明显高于对照组 (81.1%) ($OR = 1.569$, 95% CI 1.192 ~ 2.066)。rs1799809 基因型 TT、TC 和 CC 的频率在两组之间差异具有统计学意义 ($P = 0.007$)。Haplotype 分析发现由 PC 基因 3 个 SNPs (rs1799809、rs1158867 和 rs2069912) 组成的单倍域与 ARDS 的发病明显相关, 单倍型 CCC 的频率在两组之间差异具有统计学意义 ($P = 0.002$), ARDS 患者单倍型 CCC 的频率 (10.8%) 明显低于对照组 (16.9%)。另外研究发现携带 rs1799809 基因型 TT 的 ARDS 患者, 外周血 APC 的浓度低于携带基因型 TC 和 CC 的患者 ($P_{adj} = 0.02$)。EPCR 基因的 2 个 SNPs 等位基因和基因型频率两组相比差异无统计学意义。**结论** PC 基因变异与中国汉族人群 ARDS 的遗传易感性相关, 其基因结构变异影响 ARDS 患者血浆 APC 的浓度。

【关键词】 蛋白 C; 活化蛋白 C; 内皮细胞活化蛋白 C 受体; 基因变异; SNPs; 急性呼吸窘迫综合征; 易感性; 预后

Protein C genetic variation was associated with the susceptibility to acute respiratory distress syndrome in Chinese Han population Zhang Jin, Tong Chaoyang, Yin Jun, Sun Si, Song Zhenju
Emergency Department, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China
Corresponding author: Song Zhenju, Email: song.zhenju@zs-hospital.sh.cn

【Abstract】Objective To investigate the genetic variants in the protein C (PC) and endothelial protein C receptor (EPCR) genes associated with the risk and outcome of acute respiratory distress syndrome (ARDS) patients in Chinese Han race. **Methods** Five tagSNPs (single nucleotide polymorphism, SNP) in the PC and EPCR genes were genotyped in patients with ARDS ($n = 275$) and non-ARDS ($n = 337$) in order to find the association between them in this case-control study. The SNPs were genotyped by SNPstream Beckman platform. Then, the correlation between the associated SNPs and plasma levels of activated protein C (APC) in patients with ARDS was investigated. The APC levels were measured using enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) method. **Results** Association analysis revealed that two PC SNPs in perfect linkage disequilibrium, rs1799809 and rs1158867, were significantly associated with susceptibility to ARDS. T allele frequency of rs1799809 in ARDS patients was significantly higher than that in non-ARDS patients ($OR = 1.569$, 95% CI : 1.192-2.066). And the genotype frequencies of rs1799809 were also significantly different between these two groups ($P = 0.007$). The association remained significant after adjustment for multiple comparisons. Haplotype consisting of three SNPs in the PC gene was also associated with susceptibility to ARDS. The frequency of haplotype CCC in the ARDS samples was

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2017.06.006

基金项目: 国家自然科学基金 (81471840, 81171837); 上海市中医药发展三年行动计划 (ZY3-CCCX-3-3018, ZHYH-ZXYJH-201615); 复旦大学附属中山医院优秀骨干人才培养基金; 国家临床重点专科建设项目

作者单位: 200032 上海, 复旦大学附属中山医院急诊科

通信作者: 宋振举, Email: song.zhenju@zs-hospital.sh.cn

significantly lower than that in the non-ARDS group ($P < 0.01$). Moreover, ARDS patients carrying rs1799809 TT genotype showed lower serum levels of APC than patients with TC and CC genotypes ($P_{\text{adj}} = 0.02$). However, genotype and allele analyses of EPCR did not show any significant difference between ARDS and non-ARDS patients. **Conclusions** These findings indicated that common genetic variation in the PC gene was significantly associated with susceptibility to ARDS in Chinese Han race. The PC genetic variation influenced plasma concentration of APC in patients with ARDS.

【Key words】 PC; APC; EPCR; Genetic variation; SNPs; ARDS; Susceptibility; Prognosis

炎症/抗炎症反应、凝血/纤溶系统失衡在 ARDS 的发病过程中具有重要的作用^[1]。蛋白 C (Protein C, PC) 通路是机体抗凝系统的重要组成部分。PC 是一种存在于血液中的维生素 K 依赖性糖蛋白酶, 在凝血酶-血栓调节蛋白复合物作用下活化为 APC。APC 与辅助因子蛋白 S 结合, 灭活因子 Va 和 VIIa, 限制凝血酶的产生。EPCR 是蛋白 C 系统新发现的成员, EPCR 提供了 PC 激活区域, 进一步增强蛋白 C 向 APC 转化。EPCR 参与凝血、炎症、凋亡、保护内皮屏障以及免疫等诸多病理过程, 有研究发现与脓毒症和 ARDS 的发病有关^[2,3]。近年来, 发现一些基因的遗传变异与 ARDS 的发病相关^[4,6]。有关凝血与纤溶通路基因的遗传变异与 ARDS 关联研究报道较少。本研究选择 PC 和 EPCR 为候选基因, 探讨两个基因的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 是否与 ARDS 的易感性和预后相关, 并阐述其可能的机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2006 年 6 月至 2016 年 8 月复旦大学附属中山医院急诊 ICU 诊断为 ARDS 患者 275 例和 337 例病例对照患者入选本研究。ARDS 的诊断标准严格按照 1994 年 AECC 制定的诊断标准^[7]。病例对照组为同期入住 ICU、具有 ARDS 发病的高危因素, 但未进展至 ARDS 的患者, 主要包括脓毒症、肺部感染、吸入性肺炎、外伤、大量输血等危重患者。ARDS 组和疾病对照组患者的入选标准为: ①年龄 ≥ 18 周岁; ②符合 ARDS 的诊断标准或具有 ARDS 患病的高危因素; ③中国汉族人群; ④患者之间无血缘关系; ⑤病史资料、临床实验室和辅助检查结果齐全。排除标准包括: ①患自身免疫性疾病或者获得性免疫缺陷病; ②恶性肿瘤; ③近期接受化疗或者放疗; ④患严重的慢性呼吸系统疾病; ⑤严重的慢性肝脏疾病 (Child-Pugh 评分 > 10 分)。本研究获得复旦大学附属中山医院伦理委员会的批准 (No:

2006-23)。

收集患者 ARDS 诊断后 24 h 内的资料, 包括: 感染部位、血白细胞计数和分类、血小板计数、血糖、血肌酐、血氧分压、氧合指数等生化检测指标和体温、心率、血压、呼吸频率、主要的治疗措施等临床记录。收集入选者的人口学资料、吸烟状况、发病原因、就诊时间、用药史、慢性病史和家族史等资料。采用 APACHE II 评分系统对患者的严重程度进行评价。

1.2 tagSNPs 的选择和分型

根据 Hapmap 中国人群数据库选择 PC 和 EPCR 2 个基因的 tag SNPs, 共选择 5 个 tagSNPs 进行研究 (PC 基因-rs1799809, rs1158867, rs2069912; EPCR 基因-rs2069948, rs867186)。采用 SNPstream 的方法 (Beckman 技术平台) 对 SNP 位点进行检测和分型。根据检测到的杂交反应荧光的不同, 判断相应样本 SNP 等位基因型。

1.3 外周血的分离和 ELISA 测定 APC 浓度

为进一步探讨 rs1799809 基因型对 APC 浓度的影响, 收集 51 例 rs1799809 不同基因型的 ARDS 患者、入院 24 h 内的外周静脉血 5 mL、肝素抗凝, 室温下放置 30 min 后, 4 °C、3 000 r/min 离心 10 min, 取上清液 -80 °C 保存备用。采用 ELISA 方法对血浆中 APC 浓度进行检测。ELISA 测定试剂盒购自美国 Sigma 公司, 具体操作步骤按说明书进行。

1.4 统计学方法

计量数据以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 各组之间的比较采用 Mann-Whitney U 检验。基因型频率和等位基因频率在病例组和对照组间的差异以 χ^2 检验或者 Fisher's 确切概率法检验, 并计算等位基因频率的 OR 值和 95% CI。各组基因型的比较采用 Global genotype 检验。运用多元 Logistic 回归分析方法对影响 ARDS 患者 APC 浓度的混杂因素进行校正。所有的统计均采用 Bonferroni 法进行多重检验校正。多个 SNPs 之间的 LD 值用 Haploview v4.1 软件计算 r^2 值, 运用 Haploview v4.1 软件 EM

方法和 PLINK 软件 omnibus 法进行计算、比较单倍型分布。所有统计学分析均采用 SPSS 17.0 软件, 双侧检验, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 入组患者的一般资料

研究期间共入选 ARDS 患者 275 例, 另外收集同期入住 ICU、具有 ARDS 发病的高危因素但未进展至 ARDS 的 337 例重症患者作为疾病对照组。所

有患者的一般资料见表 1。ARDS 主要诱因包括: 肺部感染、脓毒症、创伤、误吸等。ARDS 组与非 ARDS 组相比, 在性别、年龄、BMI、吸烟史、肝脏病史、糖尿病发病率等方面差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 但 ARDS 组患者 APACHE II 评分和病死率均明显高于非 ARDS 组 ($P < 0.01$)。死亡组患者 APACHE II 评分明显高于存活组 ($P = 0.007$), 年龄和 ARDS 诱因等差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 入组患者的基本资料

Table 1 The basic information of different groups patients

指标	ARDS 组	非 ARDS 组	P_1 值	ARDS 存活组	ARDS 死亡组	P_2 值
例数	275	337	-	124	151	-
年龄	63.6 ± 12.7	64.2 ± 14.2	0.57	62.4 ± 12.3	64.6 ± 14.1	0.07
男性 (例, %)	165 (60)	197 (59.8)	0.69	76 (61.3)	89 (58.9)	0.69
BMI ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)	23 ± 7	22 ± 7	0.23	22.8 ± 7.2	23.2 ± 6.9	0.16
糖尿病 (例, %)	44 (16)	46 (13.6)	0.42	23 (18.5)	21 (13.9)	0.29
肝脏病史	13 (4.7)	13 (3.9)	0.59	8 (6.5)	5 (3.3)	0.22
吸烟史	123 (44.7)	130 (38.6)	0.12	62 (50)	61 (40.4)	0.11
ARDS 诱因						
肺部感染	114 (41.5)	164 (48.7)	0.08	50 (40.3)	64 (42.4)	0.73
脓毒症	125 (45.5)	130 (38.6)	0.09	60 (48.4)	65 (43.1)	0.38
创伤	22 (8)	22 (6.5)	0.48	8 (6.5)	14 (9.3)	0.39
误吸	8 (2.9)	14 (4.2)	0.41	4 (3.2)	4 (2.6)	0.78
其他	6 (2.2)	7 (2.1)	0.93	2 (1.6)	4 (2.6)	0.56
APACHE II	19.6 ± 3.2	15.6 ± 2.5	< 0.01	18.7 ± 3.6	20.34 ± 4.5	0.007
病死率 (%)	54.9	33.3	< 0.01	-	-	-

注: P_1 ARDS 组 VS 非 ARDS 组; P_2 存活组 VS 死亡组

2.2 PC 和 EPCR 基因 tagSNPs 和单倍型在 ARDS 和非 ARDS 患者中的分布

PC 和 EPCR 基因 SNPs 的等位基因和基因型频率的分布见表 2。结果发现 PC 基因的 2 个 SNPs: $rs1799809$ 和 $rs1158867$ 高度连锁 ($r^2 = 0.93$), 2 个 SNPs 的等位基因频率在 ARDS 组和非 ARDS 组差异具有统计学意义。ARDS 患者携带等位基因 $rs1799809$ T 和 $rs1158867$ T 的频率明显高于非 ARDS 组患者 ($P = 0.001$, $OR = 1.569$; $P = 0.001$, $OR = 1.588$)。 $rs1799809$ 和 $rs1158867$ 基因型分布在两组差异具有统计学意义 ($P = 0.007$, $P = 0.009$)。另外研究发现, 由 PC 基因 3 个 SNPs 即 $rs1799809$ 、 $rs1158867$ 和 $rs2069912$ 组成的单倍型与 ARDS 患者的易感性有关。单倍型 CCC 的分布频率在 ARDS 患者组 (10.8%) 明显低于非 ARDS 患者组 (16.9%), 差异具有统计学意义 ($P = 0.002$), 单倍型 CCC 对 ARDS 发病具有保护作用 (表 3)。然而, EPCR 基因 2 个 SNPs 即 $rs2069948$

和 $rs867186$ 无论等位基因频率和基因型频率分布在两组中差异无统计学意义。

表 2 ARDS 和非 ARDS 患者 PC 和 EPCR 基因 SNPs 等位基因和基因型分布

Table 2 The allele and genotype frequencies of the SNPs within PC and EPCR genes in ARDS and non-ARDS patients

SNP	非 ARDS 组	ARDS 组	P 值	OR (95% CI)
PC				
$rs1799809$				1.569 (1.192 ~ 2.066)
TT	225 (67)	213 (77.8)		
TC	95 (28.3)	56 (20.4)		
CC	16 (4.8)	5 (1.8)	0.007 ^a	
T	545 (81.1)	482 (87.9)		
C	127 (18.9)	66 (12.1)	0.0011 ^b	
$rs1158867$				1.588 (1.177 ~ 2.063)
TT	226 (67.7)	214 (78.4)		
TC	94 (28.1)	54 (19.8)		
CC	14 (4.2)	5 (1.8)	0.009 ^a	
T	546 (81.7)	482 (88.3)		
C	122 (18.3)	64 (11.7)	0.0016 ^b	

续表 1

SNP	非 ARDS 组	ARDS 组	P 值	OR (95% CI)
rs2069912				1.082 (0.942 ~ 1.242)
TT	106 (32.4)	93 (35.1)		
TC	163 (49.8)	135 (50.9)		
CC	58 (17.7)	37 (14.0)	0.439 ^a	
T	375 (57.3)	321 (60.6)		
C	279 (42.7)	209 (39.4)	0.262 ^b	
EPCR				
rs2069948				1.009 (0.862 ~ 1.181)
GG	144 (43.3)	128 (46.9)		
GA	149 (44.9)	105 (38.5)		
AA	39 (11.7)	40 (14.6)	0.241 ^a	
G	437 (65.8)	361 (66.1)		
A	227 (34.2)	185 (33.9)	0.912 ^b	
rs867186				0.993 (0.670 ~ 1.469)
AA	287 (85.9)	234 (85.7)		
AG	43 (12.9)	36 (13.2)		
GG	4 (1.2)	3 (1.1)	0.988 ^a	
A	617 (92.4)	504 (92.3)		
G	51 (7.6)	42 (7.7)	0.970 ^b	

注：^a 等位基因频率分布比较，^b 基因型频率分布比较；5 个 SNPs，Bonferroni 校正的 P 值为 0.01 即 $P < 0.01$ 为差异具有统计学意义

表 3 ARDS 和非 ARDS 患者 PC 基因单倍型频率分布

Table 3 The PC gene haplotype frequencies in ARDS and non-ARDS patients

Haplotype	ARDS 组	非 ARDS 组	P ₁ 值	死亡组	存活组	P ₂ 值
TTT	0.604	0.569	0.178	0.573	0.58	0.871
TTC	0.279	0.259	0.221	0.270	0.265	0.890
CCC	0.108	0.169	0.002	0.140	0.152	0.713

注：P₁：ARDS 组 vs. 非 ARDS 组；P₂：存活组 vs. 死亡组；3 种单倍型，Bonferroni 校正的 P 值为 0.0166，差异具有统计学意义

2.3 PC 和 EPCR 基因 tagSNPs 在不同预后的 ARDS 患者中的分布

为进一步探讨 PC 和 EPCR 基因变异与 ARDS 患者预后的相关性，ARDS 患者分为存活组和死亡组，比较 PC 和 EPCR 基因 5 个 tagSNPs 的等位基因、基因型和单倍型频率在两组中的分布差异。结果发现 PC 和 EPCR 基因的 5 个 SNPs 等位基因和基因型频率以及 rs1799809、rs1158867 和 rs2069912 组成的单倍型频率在存活组和死亡组之间差异无统计学意义 ($P < 0.05$) (见表 3 和表 4)。PC 和 EPCR 基因变异与 ARDS 患者的预后无明显的相关性。

2.4 rs1799809 基因型与 ARDS 患者血浆 APC 浓度的相关性

rs1799809 位于 PC 基因的启动子区域，影响 PC 基因的表达。研究收集 51 例 ARDS 患者入院 24 h 内的血浆，TT、TC 和 CC 基因型的患者分别为 37 例、12 例和 2 例。结果发现携带基因型 TT 的患者血浆中 APC 的浓度明显低于基因型 TC 和 CC 的患者 [$(4.47 \pm 0.99) \mu\text{g/L}$ vs. $(5.83 \pm 1.45) \mu\text{g/L}$, $P = 0.006$] (见图 1)，Logistic 回归分析去除年龄、APACHE II 评分等混杂因素后，差异具

有统计学意义 ($P_{\text{adj}} = 0.02$)。

表 4 不同预后 ARDS 患者 PC 和 EPCR 基因 SNPs 等位基因和基因型频率

Table 4 The allele and genotype frequencies of the SNPs within PC and EPCR genes in ARDS patients

SNP	存活组	死亡组	P 值	OR (95% CI)
PC				
rs1799809				1.523 (0.945 ~ 2.455)
TT	111 (73.5)	102 (83)		
TC	37 (24.5)	19 (15.4)		
CC	3 (2.0)	2 (1.6)	0.108 ^a	
T	259 (85.8)	223 (90.7)		
C	43 (14.2)	23 (9.3)	0.08 ^b	
rs1158867				1.565 (0.961 ~ 2.549)
TT	111 (74.0)	103 (83.7)		
TC	36 (24.0)	18 (14.6)		
CC	3 (2.0)	2 (1.6)	0.145 ^a	
T	258 (86.0)	224 (91.1)		
C	42 (14.0)	22 (8.9)	0.068 ^b	
rs2069912				1.104 (0.891 ~ 1.368)
TT	50 (34.0)	43 (36.4)		
TC	73 (49.7)	62 (52.5)		
CC	24 (16.3)	13 (11.0)	0.463 ^a	
T	173 (58.8)	148 (62.7)		
C	121 (41.2)	88 (37.3)	0.365 ^b	
EPCR				
rs2069948				0.979 (0.774 ~ 1.238)
GG	68 (45.6)	60 (48.4)		
GA	62 (41.6)	43 (34.7)		
AA	19 (12.8)	21 (16.9)	0.414 ^a	
G	198 (66.4)	163 (65.7)		
A	100 (33.6)	85 (34.3)	0.860 ^b	
rs867186				1.093 (0.608 ~ 1.967)
AA	128 (85.3)	106 (86.2)		
AG	20 (13.3)	16 (13.0)		
GG	2 (1.4)	1 (0.8)	0.915 ^a	
A	276 (92.0)	228 (92.7)		
G	24 (8.0)	18 (7.3)	0.766 ^b	

注：^a 等位基因频率分布比较，^b 基因型频率分布比较

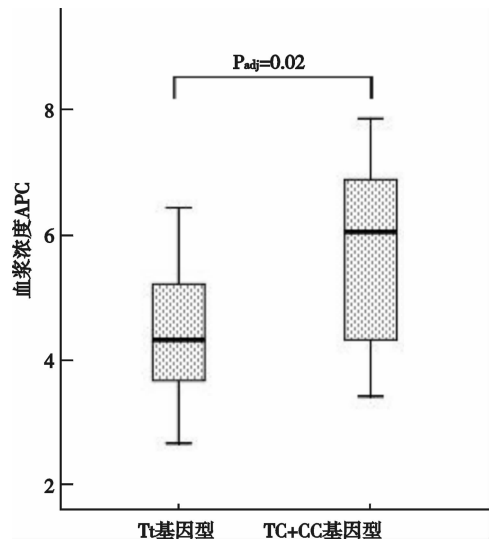


图 1 rs1799809 不同基因型 ARDS 患者血浆 APC 浓度
Fig 1 The concentration of APC in different rs1799809 genotype patients

3 讨论

本研究发现凝血/纤溶通路关键基因-PC 的 SNPs 和单倍型与中国汉族人群 ARDS 的易感性显著相关。即存在高危因素的情况下,携带 *rs1799809* 等位基因 T 个体更易患 ARDS; 同时研究也发现携带不同基因型的 ARDS 患者在发病初期血浆 APC 的浓度不同,携带基因型 TT 的患者血浆 APC 的浓度显著降低,这可能与基因遗传结构存在一定的相关性。过度和持续激活的炎症反应是 ARDS 发病的始动因素,此外凝血系统的激活和纤溶系统的失调促进了 ARDS 的发病和肺间质纤维化的形成; 并且炎症和凝血系统相互促进,相互增强,导致病情进一步加重、微血栓形成,甚至多器官功能衰竭的发生。有研究发现,ARDS 患者血浆中 APC 的水平降低,纤溶酶原激活物抑制因子 1 (PAI-1) 增加,APC 和 PAI 的浓度与患者的预后相关^[3,8]。

目前国内外有关 ARDS 发病遗传易感性的研究主要集中在编码炎症介质的基因,凝血/纤溶通路的相关基因研究较少^[1]。PC 基因位于染色体 2q13-14 区域,近年来有研究发现位于启动子区域的 2 个 SNPs 即 *rs1799809* 和 *rs1799808* 以及它们组成的单倍型与血栓性疾病、脓毒症等疾病易感性有关^[9-11]。Chen 等^[12] 研究发现 PC 基因单倍型 *rs1799809T/rs1799808C* 与严重脓毒症的病情程度和预后显著相关,携带单倍型 *rs1799809T/rs1799808C* 的患者 SOFA 评分和病死率更高。随后, Russell 等^[13] 研究证实与单倍型 *rs1799809T/rs1799808C* 高度连锁的 *rs2069912C* 与东亚人群严重脓毒症的病情程度、器官功能衰竭和不良预后相关。本研究发现携带 *rs1799809 T* 个体 ARDS 发病率更高,而且 PC 基因 3 个 SNPs (其中包括 *rs1799809* 和 *rs2069912*) 组成的单倍型也与 ARDS 的发病有关。因此,本研究也进一步证实了 PC 基因遗传变异与急性炎症反应相关的疾病(如:脓毒症和 ARDS) 等易感性和病情程度相关。*rs1799809* 和 *rs1799808* 位于 PC 基因的启动子区域,影响 PC 基因的表达。Aiach 等^[9] 研究发现 *rs1799809* 和 *rs1799808* 组成的单倍型与健康个体外周血 PC 的浓度相关,本研究也发现 *rs1799809* 基因型与 ARDS 患者血浆 APC 的浓度有关,携带等位基因型 TT 的患者血浆 APC 的浓度显著降低。APC 浓度的降低导致了体内天然抗活性物质的减少,从而影响 ARDS 的发病。尽管有研究发现 EPCR 基因与高加索人 ARDS 患病易感性有关^[14], 但本研究未发现其与汉族人群的 ARDS 遗传易感性相关,可能是种群的遗传结构不同^[15]。尽管本研

究发现 PC 基因变异与汉族人群 ARDS 的易感性有关,但该研究为单中心的病例对照研究,入组患者相对偏少,尚需要进一步扩大样本量进行验证。另外,仅选择 ICU 具有 ARDS 发病高危因素的患者作为疾病对照组,没有设立健康对照组,存在一定的局限性。将来可以开展多中心前瞻性研究、扩大样本量、同时设立相匹配的健康对照组进一步对结果进行验证。

参考文献

- [1] 宋振举,白春学. 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征分子标志物:从单一到联合 [J]. 中华急诊医学杂志, 2014, 23 (3): 245-247. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1671-0282. 2014. 03. 001.
- [2] Toussaint S, Gerlach H. Activated protein C for sepsis [J]. N Engl J Med, 2009, 361 (27): 2646-2652. DOI: 10. 1056/NEJMc0808063.
- [3] Koyama K, Madoiwa S, Nunomiya S, et al. Combination of thrombin-antithrombin complex, plasminogen activator inhibitor-1, and protein C activity for early identification of severe coagulopathy in initial phase of sepsis: a prospective observational study [J]. Crit Care, 2014, 18 (1): R13. DOI: 10. 1186/cc13190.
- [4] 宋振举,童朝阳,白春学. 急性肺损伤的分子遗传学研究进展 [J]. 中华急诊医学杂志, 2012, 21 (3): 334-336. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1671-0282. 2012. 03. 031.
- [5] Yin J, Yao CL, Liu CL, et al. Association of genetic variants in the IRAK-4 gene with susceptibility to severe sepsis [J]. World J Emerg Med, 2012, 3 (2): 123-127. DOI: 10. 5847/wjem. j. 1920-8642. 2012. 02. 008.
- [6] Xue M, Sun Z, Shao M, et al. Diagnostic and prognostic utility of tissue factor for severe sepsis and sepsis-induced acute lung injury [J]. J Transl Med, 2015, 13: 172. DOI: 10. 1186/s12967-015-0518-9.
- [7] Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination [J]. Am J Respir Crit Care Med, 1994, 149 (3/1): 818-824.
- [8] Kinasewitz GT, Yan SB, Basson B, et al. Universal changes in biomarkers of coagulation and inflammation occur in patients with severe sepsis, regardless of causative micro-organism [ISRCTN74215569] [J]. Crit Care, 2004, 8 (2): R82-90.
- [9] Aiach M, Nicaud V, Alhenc-Gelas M, et al. Complex association of protein C gene promoter polymorphism with circulating protein C levels and thrombotic risk [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1999, 19 (6): 1573-1576.
- [10] Zhu C, Jiang T, Miao Y, et al. The SNPs (-1654C/T, -1641A/G and -1476A/T) of protein C promoter are associated with susceptibility to pulmonary thromboembolism in a Chinese population [J]. J Thorac Dis, 2014, 6 (7): 943-948. DOI: 10. 3978/j. issn. 2072-1439. 2014. 06. 30.
- [11] Binder A, Endler G, Rieger S, et al. Protein C promoter polymorphisms associate with sepsis in children with systemic meningococemia [J]. Hum Genet, 2007, 122 (2): 183-190.
- [12] Chen QX, Wu SJ, Wang HH, et al. Protein C -1641A/-1654C haplotype is associated with organ dysfunction and the fatal outcome of severe sepsis in Chinese Han population [J]. Hum Genet, 2008, 123 (3): 281-287. DOI: 10. 1007/s00439-008-0476-x.
- [13] Russell JA, Wellman H, Walley KR. Protein C rs2069912 C allele is associated with increased mortality from severe sepsis in North Americans of East Asian ancestry [J]. Hum Genet, 2008,

123 (6): 661-663. DOI: 10. 1007/s00439-008-0509-5.

- [14] Sapru A, Liu KD, Wiemels J, et al. Association of common genetic variation in the protein C pathway genes with clinical outcomes in acute respiratory distress syndrome [J]. Crit Care, 2016, 20 (1): 151. DOI: 10. 1186/s13054-016-1330-5.
- [15] Hansson HH, Turner L, Miller L, et al. Haplotypes of the

endothelial protein C receptor (EPCR) gene are not associated with severe malaria in Tanzania [J]. Malar J, 2015, 14: 474. DOI: 10. 1186/s12936-015-1007-6.

(收稿日期: 2017-01-12)

(本文编辑: 何小军)

· 病例报告 ·

主动脉夹层支架术后上消化道出血两例

曹国辉 熊辉

病例 1: 男性, 41 岁。主因间断呕血、黑便半个月, 加重 2 d 于 2016 年 02 月 21 日由外院转入本科。患者半月前无明显诱因出现呕鲜血, 量约 200 mL, 伴黑便, 就诊于当地医院予禁食、止血及补液等治疗后好转。2 d 前患者再次呕血约 600 mL, 外院查 Hb 56 g/L, 予抑酸护胃、补液扩容、积极输血等, 并完善胃镜: 食管内可见条状肿块, 堵塞食管腔, 表面可见渗血, 食管肿物性质不明, 血肿? 因进一步检查风险大, 且消化道出血病因未明, 遂转入本院急诊科就诊。既往史: 患者 1 年半前诊断马凡综合征, 体检发现主动脉夹层, 后予支架置入术。查体: T 37 °C, BP 110/44 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), HR 117 次/min, RR 28 次/min, 神志清, 心肺查体无异常, 腹软, 无压痛、反跳痛、肌紧张, 肠鸣音减弱。初步诊断: ①上消化道出血; ②主动脉夹层支架置入术后; ③马凡综合征。入院后查血常规示 Hb 71 g/L, 生化示肝肾功能、电解质正常, 呕吐物潜血阳性, 考虑消化道出血诊断明确。病因方面: 腹部超声未见肝硬化表现, 外院胃镜未见消化性溃疡等疾病, 鉴于患者曾因主动脉夹层行支架置入术, 且外院胃镜提示食管内血肿可能, 遂完善胸主动脉 CTA, 结果示: 主动脉夹层支架置入术后, 食管下段扩张, 主动脉周围混杂密度, 考虑食管下段-纵隔瘘可能; 主动脉壁外对比剂进入, 考虑主动脉支架下端水平、上端水平两处主动脉-纵隔瘘可能; 其中主动脉支架下端水平主动脉-纵隔-食管瘘形成可能。继续予禁食水、补液扩容、PPI 泵入抑酸止血等治疗, 并输注红细胞纠正贫血, 推断所致消化道出血原因为主动脉-纵隔-食管瘘, 患者病情危重, 随时有消化道大出血风险, 预后不佳, 家属经商议后签字出院。

病例 2: 男性, 54 岁。主因胸痛伴间断发热 1 月余, 呕血 1 d 于 2016 年 3 月 2 日来诊。患者 1 月余前出现胸痛, 于外院诊断为胸主动脉溃疡、胸主动脉夹层, 予胸主动脉覆膜支架腔内隔绝术, 术后患者间断发热, 体温 38 °C 左右, 予抗感染、对症处理, 效果不佳, 并出现腰腹疼痛, 1 d 前外院行主动脉增强 CT: 考虑主动脉炎症、合并感染, 予莫西沙星抗感染治疗, 后患者出现四肢抽搐, 考虑不除外造影剂及莫西沙星过敏反应, 予地塞米松抗过敏治疗, 患者四肢抽搐好转, 但出现间断呕血, 为鲜红色, 量不详, 随后转入本院急诊科, 测 BP 120/80 mmHg, HR 113 次/min, 查 Hb 80 g/L, 生化示转氨酶及胆红素升高, 肾功能

正常, 胸片可见主动脉支架影, 其余无明显异常, 急诊予 PPI 泵点、补液、胃肠减压治疗, 转入心内科 CCU 病房。既往史: 高血压病, 饮酒 30 年, 每日约半斤白酒, 未戒酒。入心内科 CCU 病房后心电图监护: HR 120 次/min, BP 140/80 mmHg, RR 48 次/min, SpO₂ 100%。查体: 神志淡漠, 呼之可应, 双肺呼吸音清, 心律齐, 各瓣膜听诊区未及明显杂音, 腹部查体未见异常。初步诊断: ①上消化道出血; ②胸主动脉溃疡 胸主动脉夹层覆膜支架腔内隔绝术后③高血压病 3 级高危。患者入院后, 急查血常规示 WBC 21.4 × 10⁹/L⁻¹, Hb 60 g/L, PLT 350 × 10⁹/L⁻¹, 生化示 ALT 126 U/L, AST 91 U/L, 白蛋白 24 g/L, 凝血功能示 PT 16.3 s, PTA 55%, D-二聚体 0.62 mg/L, 腹部超声示肝脏弥漫性病变, 门脉不宽, 肝囊肿。继续予补液, PPI、生长抑素泵点, 去甲肾上腺素冰盐水及凝血酶鼻饲, 并输注红细胞。患者再次出现呕鲜血, 量约 200 mL, 伴血压下降, 最低为 45/30 mmHg, 随后出现意识丧失。予患者间断输注红细胞 2 400 mL, 维持多巴胺、去甲肾上腺素泵点, 同时紧急行床旁胸片、床旁超声心动, 均提示左侧胸腔大量积液, 主动脉破裂入胸腔所致血胸可能性大, 结合病史、临床表现以及影像学检查等临床确诊患者呕血原因为主动脉-食管瘘形成。患者经治疗后血压 75/40 mmHg 左右, HR 98 次/min, 查动脉血气分析示 pH 7.10, PO₂ 59 mmHg, PCO₂ 34 mmHg, Lac > 15 mmol/L。急请介入血管外科会诊, 考虑患者生命体征不平稳, 介入造影及手术风险高。向患者家属交待病情, 经家属商议后要求转回当地医院并签字出院。

讨论 上消化道出血的诊断不难, 结合呕血、黑便、头晕、黑朦等症状, 以及化验胃内容物和便潜血阳性即可诊断上消化道出血。然而, 引起出血的病因方面的鉴别及诊断, 并非易事。有文献个案报道以黑便为表现的消化道出血患者, 通过胃镜、消化道造影及 CTA 等检查, 最终明确为胸主动脉夹层周围血肿-食管瘘。本报道中的 2 例患者均以上消化道出血的典型症状来诊, 均曾因主动脉夹层行支架治疗, 临床确诊因为主动脉-食管瘘。主动脉夹层支架术后形成主动脉-食管瘘导致上消化道出血的病因在临床上比较少见, 均为个案报道, 其出血量大, 诊断较为困难, 预后较差, 因此急诊医师在对上消化道出血患者的病因诊断中, 除了考虑消化系统本身的疾病, 还要认识消化系统邻近器官以及全身疾病导致出血的病因也尤为重要。

(收稿日期: 2017-01-09)

(本文编辑: 何小军)