



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2025.09.007

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.09.007

· 论著 ·

不同严重程度急性呼吸窘迫征患者血清 1,25-二羟维生素 D₃ 水平的变化及其与预后的关系分析

江帆 张娟 邓林 阳键

[摘要] **目的** 探讨不同严重程度急性呼吸窘迫征 (ARDS) 患者血清 1,25-二羟维生素 D₃ [1,25-(OH)₂D₃] 水平变化及其与预后的关系。**方法** 将 150 例 ARDS 患者根据氧合指数分为轻度组 (200 mmHg < 氧合指数 ≤ 300 mmHg, 54 例)、中度组 (100 mmHg < 氧合指数 ≤ 200 mmHg, 50 例)、重度组 (氧合指数 ≤ 100 mmHg, 46 例)。根据预后情况再将其分为预后良好组 (98 例) 与预后不良组 (52 例)。收集所有患者的一般资料、临床资料及实验室检查指标并分组进行比较。采用多元线性回归分析不同严重程度组 ARDS 患者 1,25-(OH)₂D₃ 与炎症反应指标的相关性。采用多因素 logistic 回归分析评估影响 ARDS 患者预后的相关因素。采用共线性诊断检验自变量间的共线性。采用 cox 比例风险模型调整混杂变量后, 分析 1,25-(OH)₂D₃ 与炎症反应指标对 ARDS 患者预后的交互作用。采用 logistic 回归模型结合限制性立方样条模型 (RCS) 评估 1,25-(OH)₂D₃ 和不同严重程度的 ARDS 患者预后的剂量-反应关系。**结果** 轻度组、中度组、重度组患者 1,25-(OH)₂D₃ 水平依次降低, 急性生理和慢性疾病 (APACHE II) 评分、脓毒症相关器官衰竭 (SOFA) 评分、降钙素原 (PCT)、N 末端 B 型脑钠肽前体 (NT-proBNP)、C 反应蛋白 (CRP)、WBC 计数、碱性成纤维细胞生长因子 2 (FGF2)、肿瘤坏死因子-α (TNF-α)、IL-6、IL-1β 水平均依次升高 ($P < 0.05$)。多元线性回归分析结果显示, 调整了相关因素后不同严重程度组 ARDS 患者 TNF-α、IL-6、IL-1β 均与 1,25-(OH)₂D₃ 呈独立负相关 ($P < 0.05$)。预后不良组患者氧合指数及 1,25-(OH)₂D₃ 水平均低于预后良好组, APACHE II 评分、SOFA 评分、PCT、NT-proBNP、CRP、WBC 计数、FGF2、TNF-α、IL-6、IL-1β 水平均高于预后良好组 ($P < 0.05$)。多因素 logistic 回归分析结果显示, APACHE II 评分、氧合指数、FGF2、PCT、NT-proBNP、SOFA 评分、1,25-(OH)₂D₃、TNF-α、IL-6、IL-1β 均是影响 ARDS 患者预后的独立因素 ($P < 0.05$)。共线性诊断检验结果提示变量之间相互独立, 不存在共线性。交互作用分析结果显示, 相加及相乘模型中, 1,25-(OH)₂D₃ 与 TNF-α、IL-6、IL-1β 对 ARDS 患者预后的影响均存在交互作用。RCS 模型分析结果显示, 1,25-(OH)₂D₃ 水平与轻度组、中度组、重度组 ARDS 患者预后不良发生风险均呈非线性相关 ($P_{\text{非线性}} = 0.046, 0.042, 0.048$)。**结论** 血清 1,25-(OH)₂D₃ 水平能够用来判断 ARDS 患者的病情严重程度, 且 1,25-(OH)₂D₃ 对 ARDS 患者预后具有一定的预测价值。

[关键词] 急性呼吸窘迫征; 1,25-二羟维生素 D₃; 预后; 相关性**[中图分类号]** R563.8**[文献标识码]** A

Analysis of the changes in serum 1,25-dihydroxyvitamin D₃ levels in patients with acute respiratory distress symptoms of different severity and its relationship with prognosis Jiang Fan, Zhang Juan, Deng Lin, Yang Jian. Department of Neurological Intensive Care, Deyang People's Hospital, Deyang 618000, China

[Abstract] **Objective** To explore the changes in serum 1,25-dihydroxyvitamin D₃ [1,25-(OH)₂D₃] levels in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) of different severity and its relationship with prognosis. **Methods** A total 150 patients with ARDS were divided into mild group (200 mmHg < oxygenation index ≤ 300 mmHg, 54 cases), moderate group (100 mmHg < oxygenation index ≤ 200 mmHg, 50 cases) and severe group (oxygenation index ≤ 100 mmHg, 46 cases) according to the oxygenation index. According to the prognosis, they were divided into good prognosis group (98 cases) and poor prognosis

group(52 cases). The general information, clinical data and laboratory test indicators of all patients were collected and grouped for comparison. The correlation between 1,25-(OH)₂D₃ and inflammatory response indicators in ARDS patients of different severity groups was analyzed by multiple linear regression. Multivariate *logistic* regression analysis was used to evaluate the related factors influencing the prognosis of patients with ARDS. Collinearity diagnosis was used to test the collinearity among the independent variables. After adjusting for confounding variables using the *cox* proportional hazards model, the interaction between 1,25-(OH)₂D₃ and inflammatory response indicators on the prognosis of ARDS patients was analyzed. *Logistic* regression model combined with restricted cubic spline model(RCS) was used to evaluate the dose-response relationship between 1,25-(OH)₂D₃ and the prognosis of ARDS patients with different severity levels. **Results** The levels of 1,25-(OH)₂D₃ in mild group, moderate group and severe group decreased successively, while the Acute Physiology and Chronic Diseases(APACHE II) scores, sepsis-related organ failure assessment(SOFA) score, procalcitonin(PCT), N-terminal pro-B-type brain natriuretic peptide(NT-proBNP), C-reactive protein(CRP), WBC count, basic fibroblast growth factor 2(FGF2), tumor necrosis factor-α(TNF-α), IL-6 and IL-1β levels increased successively ($P < 0.05$). Multiple linear regression analysis The results showed that after adjusting for related factors, TNF-α, IL-6 and IL-1β in ARDS patients of different severity groups were independently negatively correlated with 1,25-(OH)₂D₃ ($P < 0.05$). The oxygenation index and the level of 1,25-(OH)₂D₃ in poor prognosis group were lower than those in good prognosis group, while the APACHE II score, SOFA score, PCT, NT-proBNP, CRP, WBC count, FGF2, TNF-α, IL-6 and IL-1β levels were higher than those in good prognosis group ($P < 0.05$). Multivariate *logistic* regression analysis results showed that APACHE II score, oxygenation index, FGF2, PCT, NT-proBNP, SOFA score, 1,25-(OH)₂D₃, TNF-α, IL-6 and IL-1β were all independent factors affecting the prognosis of ARDS patients ($P < 0.05$). Collinearity diagnostic test results suggest that the variables are independent of each other and there is no collinearity. Interaction analysis results showed that in both the additive and multiplicative models, there were interactions between 1,25-(OH)₂D₃ and TNF-α, IL-6 and IL-1β on the prognosis of ARDS patients. RCS model analysis results showed that the level of 1,25-(OH)₂D₃ was nonlinearly correlated with the risk of poor prognosis in patients with ARDS in the mild group, moderate group and severe group ($P_{\text{nonlinearity}} = 0.046, 0.042, 0.048$). **Conclusion** Serum 1,25-(OH)₂D₃ level can be used to judge the severity of ARDS patients, and 1,25-(OH)₂D₃ has a certain predictive value for the prognosis of ARDS patients.

[Key words] Acute respiratory distress sign; 1,25-dihydroxyvitamin D₃; Prognosis; Correlation

急性呼吸窘迫综合征(ARDS)这一紧急且危及生命临床状况的显著特点是其源于肺部内外因素的顽固性低氧血症,病情进展迅猛,常伴发急性呼吸衰竭与多脏器功能受损,致死风险高^[1]。鉴于此,识别与 ARDS 预后紧密相连因素尤为迫切。在维生素 D₃ 的活化形态中,1,25-二羟维生素 D₃[1,25-(OH)₂D₃]占据关键地位^[2]。既往研究指出,1,25-(OH)₂D₃ 的匮乏与支气管哮喘易感性及反复呼吸道炎症加剧相关^[3];而有研究揭示了其在促进肺部成熟与增强肺表面活性物质合成中的不可或缺性^[4]。1,25-(OH)₂D₃ 在调控免疫反应、抑制炎症进程及优化肺表面活性物质生成等方面扮演着重要角色,其水平下降可能扰乱免疫稳态,激化炎症反应,并加剧肺部损伤,从而对 ARDS 患者的康复前景产生不利影响^[5]。因此,血清中 1,25-(OH)₂D₃ 水平或可视为预测 ARDS 患者预后趋势的一项有前景的生物指标^[6]。研究显示在早产儿 ARDS 群体中观察到,低水平的血清 1,25-(OH)₂D₃ 预示着较差的预后趋势^[7]。然而,针对成年 ARDS 患者,关于其血清 1,25-(OH)₂D₃ 水平动态变化及其与预后之间关系的系统性探究尚显不足。鉴于此,本研究旨在深入探讨不同病情阶段 ARDS 患者体内 1,25-(OH)₂D₃ 水平变化,并探索其在预测疾病转归方面的潜在价值,旨在为临床诊

疗策略的制定提供科学参考依据。

对象与方法

1. 对象:纳入 2019 年 1 月~2023 年 2 月于我院收治的 ARDS 患者 150 例,其中男 88 例、女 62 例,年龄 24~70 岁,平均年龄(47.20±10.32)岁。纳入标准:(1)年龄 18 岁~70 岁;(2)均符合 ARDS 相关诊断标准^[8]。排除标准:(1)精神障碍性疾病;(2)发病 24 h 内死亡;(3)合并慢性阻塞性肺疾病、急性肺栓塞等其他肺部疾病;(4)心功能不全。本研究经本院伦理委员会审批,并获得患者及家属知情同意。

2. 方法

(1)收集所有患者的一般资料、临床资料及实验室检查指标:包括性别、年龄、BMI、吸烟史、饮酒史、工作情况、高血压、糖尿病、冠心病、收缩压、舒张压、呼吸频率、心率、机械通气时间、氧合指数[动脉血氧分压(PaO₂)/吸入氧浓度(FiO₂)]、急性生理和慢性疾病(APACHE II)评分^[9](含急性生理学 20 分、年龄 20 分和慢性健康状况 10 分,总分共 50 分,得分越高病情越严重)、脓毒症相关器官衰竭(SOFA)评分^[10](包括呼吸系统、PLT 计数、胆红素、循环系统功能、格拉斯哥昏迷量表评分、肾脏功能,分值各占 0~4 分,总分 24 分;

≥2 分时提示患者可能出现器官衰竭的急性变化,分数越高,预后越差)、降钙素原(PCT)、N 末端 B 型脑钠肽前体(NT-proBNP)、C 反应蛋白(CRP)、血钙、血磷、WBC 计数、Hb、PLT 计数、碱性成纤维细胞生长因子 2(FGF2)、IL-6、IL-1β、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)及 1,25-(OH)₂D₃。

(2)分组标准:参照 ARDS 柏林标准^[11],根据氧合指数将患者按严重程度分为轻度组(200 mmHg < 氧合指数≤300 mmHg,54 例)、中度组(100 mmHg < 氧合指数≤200 mmHg,50 例)、重度组(氧合指数≤100 mmHg,46 例)。预后标准^[12]:预后良好:APACHE II 评分与 SOFA 评分均显示出明显的改善迹象,ARDS 相关症状得到了有效缓解[氧合指数显著提升;在较低水平呼吸支持(FiO₂≤0.4)或脱离呼吸机支持的状态下,氧合指数持续>300 mmHg 或接近正常水平(>400 mmHg);呼吸支持需求降低:成功撤离有创机械通气(拔管),或呼吸支持水平大幅降低(转为无创通气或仅需低流量氧疗);呼吸窘迫症状缓解:呼吸频率恢复或接近正常范围(<20~24 次/分),呼吸困难显著减轻或消失(无辅助呼吸肌动用、无三凹征);胸部 X 线或 CT 结果显示双肺浸润影显著吸收或接近完全消散],部分患者甚至完全消失。预后不良:ARDS 症状无改变。根据患者预后情况将其分为预后良好组(98 例)与预后不良组(52 例)。

3. 统计学处理:应用 SPSS 23.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,3 组间比较采用 *F* 检验,两组间比较采用 *t* 检验;计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多元线性回归分析不同严重程度组 ARDS 患者 1,25-(OH)₂D₃与炎症反应指标的相关性。采用多因素 *logistic* 回归分析评估影响 ARDS 患者预后的相关因素。采用共线性诊断检验自变量间的共线性。采用 *cox* 比例风险模型调整混杂变量后,分析 1,25-(OH)₂D₃与炎症反应指标对 ARDS 患者预后的交互作用。采用 *logistic* 回归模型结合限制性立方样条模型(RCS)评估 1,25-(OH)₂D₃和不同严重程度的 ARDS 患者预后的剂量-反应关系。以 *P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

结 果

1. 不同严重程度组患者一般资料、临床资料及实验室检查指标比较:3 组患者 APACHE II 评分、SOFA 评分、PCT、NT-proBNP、CRP、WBC 计数、FGF2、TNF-α、IL-6、IL-1β 及 1,25-(OH)₂D₃水平比较差异均有统计学意义;轻度组、中度组、重度组患者 1,25-(OH)₂D₃水平依次降低,APACHE II 评分、SOFA 评分、PCT、NT-

proBNP、CRP、WBC 计数、FGF2、TNF-α、IL-6、IL-1β 水平平均依次升高(*P* < 0.05)。3 组间其余指标比较差异均无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 1。

2. 不同严重程度组 ARDS 患者 1,25-(OH)₂D₃与炎症反应指标的关系:多元线性回归分析结果显示,调整了 1,25-(OH)₂D₃、APACHE II 评分、SOFA 评分、PCT、NT-proBNP、CRP、WBC 计数、FGF2、TNF-α、IL-6、IL-1β 等因素后不同严重程度组 ARDS 患者 TNF-α、IL-6、IL-1β 均与 1,25-(OH)₂D₃呈独立负相关(*P* < 0.05)。见表 2。

表 2 不同严重程度组 ARDS 患者 1,25-(OH)₂D₃与炎症反应指标的多元线性回归分析结果

组别	调整前			调整后		
	OR 值	95% CI	P 值	OR 值	95% CI	P 值
轻度组						
TNF-α	0.564	0.127 ~ 0.860	0.020	0.674	0.253 ~ 0.864	0.010
IL-6	0.588	0.236 ~ 0.873	0.007	0.820	0.330 ~ 0.876	0.016
IL-1β	0.734	0.364 ~ 0.882	0.013	0.875	0.414 ~ 0.923	0.020
中度组						
TNF-α	0.446	0.264 ~ 0.740	0.022	0.608	0.314 ~ 0.770	0.008
IL-6	0.475	0.311 ~ 0.852	0.024	0.839	0.245 ~ 0.915	0.014
IL-1β	0.538	0.347 ~ 0.897	0.030	0.617	0.366 ~ 0.768	0.023
重度组						
TNF-α	0.486	0.248 ~ 0.586	0.005	0.572	0.246 ~ 0.830	0.035
IL-6	0.653	0.253 ~ 0.879	0.011	0.839	0.303 ~ 0.919	0.028
IL-1β	0.572	0.284 ~ 0.863	0.027	0.688	0.474 ~ 0.874	0.006

3. 不同预后组患者的临床资料比较:预后不良组患者氧合指数及 1,25-(OH)₂D₃水平均低于预后良好组,APACHE II 评分、SOFA 评分、PCT、NT-proBNP、CRP、WBC 计数、FGF2、TNF-α、IL-6、IL-1β 水平均高于预后良好组(*P* < 0.05)。两组间其余指标比较差异均无统计学意义(*P* > 0.05),见表 3。

4. 影响 ARDS 患者预后的相关因素分析:多因素 *logistic* 回归分析结果显示,APACHE II 评分、氧合指数、FGF2、PCT、NT-proBNP、SOFA 评分、1,25-(OH)₂D₃、TNF-α、IL-6、IL-1β 均是影响 ARDS 患者预后的独立因素(*P* < 0.05),见表 4。通过共线性诊断检验可知,筛选出的各变量的方差膨胀因子(VIF)均小于 10,提示变量之间相互独立,不存在共线性。

5. 1,25-(OH)₂D₃与炎症反应指标对 ARDS 患者预后的交互作用:将 1,25-(OH)₂D₃与炎症反应指标转化为二分类变量,交互作用分析结果显示相加及相乘模型中,1,25-(OH)₂D₃与 TNF-α、IL-6、IL-1β 对 ARDS 患者预后的影响均存在交互作用。见表 5。

6. RCS 评估 1,25-(OH)₂D₃和不同严重程度 ARDS 患者预后的关系:本研究进一步采用 RCS 可视化 1,25-(OH)₂D₃与不同严重程度的 ARDS 患者预后的关系,

表 1 不同严重程度组患者一般资料、临床资料及实验室检查指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	吸烟史 [例, (%)]	饮酒史 [例, (%)]	工作情况[例, (%)]		机械通气时间 (天)
							在职	退休	
轻度组	54	29/25	47.08 ± 10.26	22.12 ± 3.20	18(33.33)	13(24.07)	45(83.33)	9(16.67)	11.75 ± 1.05
中度组	50	28/22	47.34 ± 10.11	22.24 ± 4.05	20(40.00)	15(30.00)	46(92.00)	4(8.00)	12.05 ± 1.12
重度组	46	31/15	47.17 ± 10.58	22.03 ± 3.18	17(36.96)	16(34.78)	40(86.96)	6(13.04)	12.11 ± 1.20
χ ² /F 值		2.139	0.130	0.168	0.499	1.390	1.771		1.410
P 值		0.343	0.897	0.867	0.779	0.499	0.412		0.162
组别	例数	高血压 [例, (%)]	糖尿病 [例, (%)]	冠心病 [例, (%)]	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)	呼吸频率 (次/min)	心率 (次/min)	APACHE II 评分(分)
轻度组	54	16(29.63)	11(20.37)	10(18.52)	136.40 ± 15.20	72.52 ± 5.27	34.16 ± 5.30	115.20 ± 18.13	18.24 ± 2.61
中度组	50	14(28.00)	13(26.00)	8(16.00)	137.02 ± 15.36	73.20 ± 5.17	35.26 ± 6.05	118.18 ± 20.09	22.17 ± 2.65 ^a
重度组	46	15(32.61)	14(30.43)	9(19.57)	136.67 ± 14.82	73.46 ± 4.68	35.34 ± 5.85	116.97 ± 18.36	24.05 ± 2.44 ^{ab}
χ ² /F 值		0.248	1.348	0.222	0.207	0.663	0.988	0.795	7.616
P 值		0.883	0.510	0.895	0.837	0.509	0.325	0.428	<0.001
组别	例数	SOFA 评分(分)	PCT(ng/L)	NT-proBNP(ng/L)	CRP(mg/L)	血钙(mmol/L)	血磷(mmol/L)	Hb(g/L)	
轻度组	54	5.27 ± 1.30	1.42 ± 0.15	225.80 ± 21.92	10.23 ± 3.75	2.16 ± 0.76	1.08 ± 0.36	170.18 ± 17.35	
中度组	50	6.64 ± 2.22 ^a	1.60 ± 0.20 ^a	253.18 ± 22.26 ^a	12.05 ± 4.16 ^a	2.10 ± 0.70	1.11 ± 0.32	169.30 ± 15.44	
重度组	46	7.42 ± 2.15 ^{ab}	1.73 ± 0.22 ^{ab}	275.08 ± 25.28 ^{ab}	13.31 ± 4.26 ^{ab}	2.08 ± 0.63	1.05 ± 0.38	168.41 ± 16.02	
χ ² /F 值		3.875	5.217	6.317	2.346	0.418	0.448	0.272	
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	0.021	0.677	0.655	0.786	
组别	例数	WBC 计数 (×10 ⁹ /L)	PLT 计数 (×10 ⁹ /L)	FGF2 (pg/ml)	TNF-α (ng/ml)	IL-6 (ng/ml)	IL-1β (ng/ml)	1,25-(OH) ₂ D ₃ (ng/ml)	
轻度组	54	6.76 ± 2.07	167.28 ± 16.41	24.51 ± 3.60	35.06 ± 6.38	44.38 ± 7.22	72.42 ± 13.20	13.28 ± 3.15	
中度组	50	10.21 ± 2.18 ^a	169.36 ± 17.53	27.38 ± 3.27 ^a	42.36 ± 8.20 ^a	53.50 ± 8.14 ^a	94.27 ± 20.35 ^a	10.46 ± 3.24 ^a	
重度组	46	13.70 ± 1.94 ^{ab}	171.88 ± 20.74	31.16 ± 4.30 ^{ab}	46.17 ± 10.14 ^{ab}	60.33 ± 9.02 ^{ab}	111.40 ± 22.26 ^{ab}	8.50 ± 2.57 ^{ab}	
χ ² /F 值		8.278	0.625	4.244	5.088	6.054	6.543	4.499	
P 值		<0.001	0.533	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	

注:与轻度组比较,^a $P < 0.05$;与中度组比较,^b $P < 0.05$

表 3 不同预后组患者一般资料、临床资料及实验室检查指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	吸烟史 [例, (%)]	饮酒史 [例, (%)]	工作情况[例, (%)]		机械通气时间 (天)
							在职	退休	
预后良好组	98	53/45	47.17 ± 10.32	22.30 ± 3.40	35(35.71)	28(28.57)	88(89.80)	10(10.20)	11.65 ± 1.10
预后不良组	52	35/17	47.60 ± 10.63	22.35 ± 3.38	20(38.46)	16(30.77)	43(82.69)	9(17.31)	12.01 ± 1.06
χ ² /t 值		2.451	0.240	0.086	0.110	0.079	1.550		1.931
P 值		0.117	0.810	0.932	0.740	0.778	0.213		0.055
组别	例数	高血压 [例, (%)]	糖尿病 [例, (%)]	冠心病 [例, (%)]	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)	呼吸频率 (次/min)	心率 (次/min)	氧合指数 (mmHg)
预后良好组	98	28(28.57)	20(20.41)	18(18.37)	136.26 ± 15.17	72.44 ± 5.20	34.04 ± 5.22	115.75 ± 18.26	185.50 ± 20.27
预后不良组	52	17(32.69)	18(34.62)	9(17.31)	136.82 ± 15.25	73.12 ± 5.14	34.75 ± 5.83	117.06 ± 19.36	144.43 ± 20.58
χ ² /t 值		0.275	3.625	0.026	0.215	0.765	0.761	0.409	11.748
P 值		0.600	0.057	0.872	0.830	0.445	0.448	0.683	<0.001
组别	例数	APACHE II 评分 (分)	SOFA 评分 (分)	PCT (ng/L)	NT-proBNP (ng/L)	CRP (mg/L)	血钙 (mmol/L)	血磷 (mmol/L)	Hb (g/L)
预后良好组	98	18.47 ± 2.53	5.31 ± 1.26	1.45 ± 0.18	222.79 ± 21.87	10.30 ± 3.66	2.13 ± 0.70	1.10 ± 0.32	170.11 ± 17.30
预后不良组	52	22.26 ± 2.60	6.53 ± 2.17	1.63 ± 0.24	250.04 ± 22.15	12.14 ± 4.08	2.08 ± 0.74	1.14 ± 0.30	168.72 ± 15.68
χ ² /t 值		8.648	4.357	5.176	7.230	2.815	0.408	0.744	0.483
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.006	0.684	0.458	0.630
组别	例数	WBC 计数 (×10 ⁹ /L)	PLT 计数 (×10 ⁹ /L)	FGF2 (pg/ml)	TNF-α (ng/ml)	IL-6 (ng/ml)	IL-1β (ng/ml)	1,25-(OH) ₂ D ₃ (ng/ml)	
预后良好组	98	6.80 ± 2.12	167.40 ± 16.36	24.46 ± 3.52	35.13 ± 6.35	45.06 ± 7.28	72.30 ± 13.27	13.15 ± 3.10	
预后不良组	52	10.15 ± 2.15	168.82 ± 17.48	27.17 ± 3.21	42.27 ± 8.16	53.69 ± 8.27	95.14 ± 20.24	10.10 ± 3.20	
χ ² /t 值		9.121	0.494	4.624	5.923	6.588	8.311	5.671	
P 值		<0.001	0.622	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	

发现调整年龄、BMI、性别、吸烟史、饮酒史、工作情况、
高血压等因素后,1,25-(OH)₂D₃水平与轻度组、中度
组、重度组 ARDS 患者预后不良发生风险均呈化 1,25-
(OH)₂D₃与不同严重程度 ARDS 患者预后非线性相

表 5 1,25-(OH)₂D₃与炎症反应指标对 ARDS 患者预后的协同作用

因素 1	因素 2	ARDS 预后(预后良好/预后不良)	OR 值(95% CI)	调整后 OR 值(95% CI) ^a
1,25-(OH) ₂ D ₃	TNF-α			
	> 11. 63 ng/ml	≤38. 70 ng/ml	14/7	1
	> 11. 63 ng/ml	>38. 70 ng/ml	16/15	1. 264(0. 878 ~ 3. 652)
	≤11. 63 ng/ml	≤38. 70 ng/ml	52/3	1. 552(0. 920 ~ 5. 248)
	≤11. 63 ng/ml	>38. 70 ng/ml	15/3	3. 210(1. 685 ~ 4. 057)
		RERI = 1. 579(95% CI 1. 022 ~ 3. 463) , <i>P</i> < 0. 05		
交互作用	相加模型	<i>AP</i> = 0. 674(95% CI 0. 310 ~ 1. 164) , <i>P</i> < 0. 05		
		<i>S</i> = 1. 515(95% CI 0. 976 ~ 2. 339) , <i>P</i> < 0. 05		
	相乘模型	<i>OR</i> = 2. 621(95% CI 1. 465 ~ 4. 634) , <i>P</i> < 0. 05		
1,25-(OH) ₂ D ₃	IL-6			
	> 11. 63 ng/m	≤49. 38 ng/ml	13/4	1
	> 11. 63 ng/m	>49. 38 ng/ml	20/13	1. 270(1. 086 ~ 1. 602)
	≤11. 63 ng/m	≤49. 38 ng/ml	70/7	3. 311(3. 150 ~ 4. 463)
	≤11. 63 ng/m	>49. 38 ng/ml	14/5	4. 085(3. 779 ~ 4. 872)
		RERI = 1. 589(95% CI 0. 256 ~ 4. 632) , <i>P</i> < 0. 05		
交互作用	相加模型	<i>AP</i> = 3. 047(95% CI 2. 259 ~ 5. 477) , <i>P</i> < 0. 05		
		<i>S</i> = 0. 960(95% CI 0. 241 ~ 1. 680) , <i>P</i> < 0. 05		
	相乘模型	<i>OR</i> = 3. 118(95% CI 1. 520 ~ 6. 463) , <i>P</i> < 0. 05		
1,25-(OH) ₂ D ₃	IL-1β			
	> 11. 63 ng/m	≤83. 72 ng/ml	18/7	1
	> 11. 63 ng/m	> 83. 72 ng/ml	12/19	2. 522(2. 147 ~ 3. 485)
	≤11. 63 ng/m	≤83. 72 ng/ml	42/9	4. 643(4. 250 ~ 5. 179)
	≤11. 63 ng/m	> 83. 72 ng/ml	20/8	5. 305(4. 277 ~ 5. 854)
		RERI = 1. 266(95% CI 0. 303 ~ 3. 488) , <i>P</i> < 0. 05		
交互作用	相加模型	<i>AP</i> = 2. 588(95% CI 1. 923 ~ 4. 496) , <i>P</i> < 0. 05		
		<i>S</i> = 1. 251(95% CI 0. 347 ~ 1. 852) , <i>P</i> < 0. 05		
	相乘模型	<i>OR</i> = 2. 617(95% CI 1. 240 ~ 5. 664) , <i>P</i> < 0. 05		

注:^a:调整年龄、BMI、性别、吸烟史、饮酒史、工作情况、高血压、糖尿病、冠心病、ARDS 严重程度、收缩压、舒张压、平均动脉压、呼吸频率、心率、机械通气时间、APACHE II 评分、SOFA 评分、氧合指数、FGF2、PCT、NT-proBNP、CRP、血钙、血磷、WBC 计数、Hb、PLT 计数的影响

表 4 影响 ARDS 患者预后的多因素 logistic 回归分析

变量	β 值	S. E.	Waldχ ²	OR 值	95% CI	P 值
APACHE II 评分	0. 561	0. 303	3. 426	1. 752	1. 441 ~ 2. 274	0. 011
氧合指数	-0. 386	0. 207	3. 478	0. 680	0. 215 ~ 0. 827	0. 017
FGF2	0. 756	0. 483	4. 285	2. 130	1. 763 ~ 3. 110	0. 014
PCT	0. 829	0. 416	3. 972	2. 292	1. 647 ~ 3. 052	0. 023
NT-proBNP	0. 567	0. 247	5. 272	1. 763	1. 312 ~ 2. 085	0. 012
SOFA 评分	0. 434	0. 213	4. 153	1. 544	1. 224 ~ 1. 830	0. 009
CRP	0. 447	0. 275	2. 641	1. 563	0. 476 ~ 1. 750	0. 162
WBC 计数	0. 482	0. 331	2. 120	1. 620	0. 278 ~ 1. 816	0. 135
1,25-(OH) ₂ D ₃	-0. 405	0. 196	4. 268	0. 667	0. 353 ~ 0. 864	0. 002
TNF-α	0. 427	0. 204	4. 381	1. 532	1. 247 ~ 1. 764	0. 017
IL-6	0. 497	0. 223	4. 968	1. 644	1. 317 ~ 1. 844	0. 020
IL-1β	0. 523	0. 277	3. 565	1. 687	1. 305 ~ 1. 785	0. 036

关,1,25-(OH)₂D₃越低(≤11. 63 ng/ml、≤10. 58 ng/ml、≤11. 00 ng/ml),轻度组、中度组、重度组 ARDS 患者预后不良风险越高(*P*_{非线性} = 0. 046、0. 042、0. 048)。

讨 论

ARDS 作为一种突发性的肺部炎症性疾病,其核心在于肺部广泛性的炎症浸润、水肿现象及通气功能显著衰退,这些因素共同引发了肺部顺应性锐减与氧

合效能严重退化。作为 ARDS 的一个标志性临床指征,氧合指数大幅降低为评估其病情危重程度提供了关键依据^[13]。在传统上,临床医生依赖 APACHE II 评分来综合衡量患者状态,然而,该系统繁复的评分体系及操作上的挑战促使医学界不断探索更为迅速且简便的诊断与监测手段。在肺表面活性物质的生成调控网络中,多种激素扮演着不可或缺的角色,其中类固醇激素与甲状腺激素尤为显^[14]。维生素 D 作为一种独特的类固醇激素,其高效活性形式 1,25-(OH)₂D₃通过与维生素 D 受体的特异性结合,展现出多层次的生理效应,涵盖了增强钙磷吸收、促进生长发育与骨骼矿化,以及精细调控免疫系统的平衡等多个方面^[15-16]。近年来研究发现,1,25-(OH)₂D₃的缺乏状态可能与支气管哮喘的易感性增加及反复性呼吸道感染的频发密切相关^[17],这一发现暗示了其在呼吸系统稳态维护中的潜在价值。近期的研究进一步揭示了 1,25-(OH)₂D₃在肺表面活性物质代谢中的新角色,当 II 型肺泡上皮细胞的 1,25-(OH)₂D 受体被激活时,伴随着的是肺表面活性物质分泌的显著提升^[18],这一发现直接强化了 1,25-(OH)₂D₃在促进肺表面活性物质合成与功能优

化中的核心地位。本研究显示,相较于轻度与中度组,重度组患者 1,25-(OH)₂D₃ 水平更低,TNF-α、IL-6、IL-1β 水平更高。推测随着 ARDS 病情加重,患者体内可能由于炎症反应、氧化应激等多种因素导致维生素 D 代谢途径受到干扰,进而使得血清 1,25-(OH)₂D₃ 水平进一步下降。另外本研究还发现不同严重程度的 ARDS 下,TNF-α、IL-6、IL-1β 是 1,25-(OH)₂D₃ 的独立负相关因素。说明炎症因子能够导致 ARDS 患者 1,25-(OH)₂D₃ 水平降低。1,25-(OH)₂D₃ 可能通过抑制促炎细胞因子的产生和释放,减轻炎症反应和肺组织损伤。随着 ARDS 病情的加重,患者体内可能由于炎症反应加剧、氧化应激增强等因素,导致 1,25-(OH)₂D₃ 水平下降,而 TNF-α、IL-6、IL-1β 等促炎细胞因子水平升高。这种负相关关系可能提示,1,25-(OH)₂D₃ 在 ARDS 的免疫调节和抗炎反应中起着保护作用,其水平下降可能加剧了炎症反应和肺组织损伤。另外国外相关研究显示,1,25-(OH)₂D₃ 是新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)严重程度的独立影响因素,可能影响 NRDS 患儿的预后^[19]。这更进一步证明了 1,25-(OH)₂D₃ 与 ARDS 病情严重程度之间的关系。

另外本研究结果发现,相较于预后良好患者,预后不良患者 1,25-(OH)₂D₃ 水平更低,说明血清 1,25-(OH)₂D₃ 水平可能在一定程度上反映 ARDS 患者预后情况。本研究进一步发现 APACHE II 评分、氧合指数、FGF2、PCT、NT-proBNP、SOFA 评分、1,25-(OH)₂D₃、TNF-α、IL-6、IL-1β 均是影响 ARDS 患者预后的独立因素。既往研究表明,肺泡内关键的表面活性物质的生成源自专门的肺泡 II 型细胞,这类细胞不仅具备独特的维生素 D 受体,还表达有肾小管线粒体特有的 1α-羟化酶蛋白,这一特性使得维生素 D 可将其作为生物调控的直接靶点,产生深远的影响^[20]。在血清中,若关键的活性形式 1,25-(OH)₂D₃ 水平不足,往往反映出整体维生素 D 水平的低下,这对 ARDS 患者而言尤为不利。维生素 D 的匮乏状态会导致肺泡表面所需活性物质供应不足,进而干扰肺脏的结构构建与功能成熟过程。由此,血清中 1,25-(OH)₂D₃ 的缺乏与 ARDS 患者的康复进程及最终转归之间存在着不可忽视的紧密联系。本研究还发现 1,25-(OH)₂D₃ 与炎症反应指标对 ARDS 患者预后存在交互作用:1,25-(OH)₂D₃ 具有强大的免疫调节和抗炎作用,能够抑制促炎细胞因子的产生和释放,减轻炎症反应,而在 ARDS 患者中,炎症反应是疾病进展的重要因素之一。既往研究也表明低维生素 D 水平与新型冠状病毒肺炎严重程度及死亡率之间存在联系^[21-22];由此可推测 1,25-(OH)₂D₃ 水平的降低可能加剧炎症反应,从而影响 ARDS 的

预后。此外,由于本研究纳入的样本量相对较小,可能导致研究结果出现一定偏差,后续将扩大样本数进一步进行多中心研究。

综上所述,血清 1,25-(OH)₂D₃ 水平能够用来判断 ARDS 患者的病情严重程度,且 1,25-(OH)₂D₃ 对 ARDS 患者预后具有一定的预测价值。

参 考 文 献

- [1] 田李均,曹志龙,林金锋,等.肺水肿放射学评分对急性呼吸窘迫综合征患者病情严重程度及预后的评估价值[J].中华危重病急救医学,2021,33(5):557-562.
- [2] 王鑫鑫,童玲,张舒,等.早产儿急性呼吸窘迫综合征血清 1,25-(OH)₂D₃、PGRN、SIRT1、CTRP3 水平与炎症反应和预后的关系研究[J].现代生物医学进展,2023,23(6):1169-1174.
- [3] 虞杨,申洁,石中华.孕妇血清 1,25-二羟维生素 D₃ 水平与新生儿呼吸窘迫综合征的关系研究[J].中国临床医生杂志,2021,49(8):970-972.
- [4] 罗四维,孙波.维生素 D 对胎儿与新生儿肺发育的影响及机制研究进展[J].中华围产医学杂志,2022,25(12):1005-1009.
- [5] 杨明星,董文,李冀.血清 NSE、1,25-(OH)₂D₃ 水平与尘肺病发病风险及其肺部炎症的相关性研究[J].国际检验医学杂志,2022,43(9):1097-1099,1105.
- [6] 周杰,温晓芳,李俊,等.血清 25-(OH)D₃、IL-6、IL-17 在新生儿急性呼吸窘迫综合征中的临床意义[J].中国医学创新,2023,20(22):147-151.
- [7] 杨伟丽,杨娟娟,龙云霞,等.急性呼吸窘迫综合征新生儿低血清 25-羟维生素 D₃ 水平对预后的影响[J].中国优生与遗传杂志,2022,30(10):1796-1801.
- [8] 中华医学会呼吸病学分会.急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征的诊断标准(草案)[J].中华结核和呼吸杂志,2000,23(4):203.
- [9] Hansen CK,Issa M,Balajil,et al. Performance of the APACHE II and SOFAS cores in Diabetic Ketoacidosis[J].J Intensive Care Med,2022,37(6):715-720.
- [10] 刘韬滔,刘亚林,何清,等.快速序贯器官衰竭评分诊断成人软组织感染致脓毒症的准确性评估[J].中华危重病急救医学,2019,31(8):933-937.
- [11] 李文雯,万献尧.对急性呼吸窘迫综合征柏林诊断标准中有关校正氧合指数计算公式的修正[J].中华内科杂志,2014,53(8):677.
- [12] 徐春艳,谢菲,赵洁,等.急性呼吸窘迫综合征患儿血清 miR-34b-5p 水平变化及其与炎症因子和预后的关系[J].山东医药,2022,62(13):34-39.
- [13] Hu J,Liu L,Zeng X,et al. Prognostic Value of Angiopoietin-like 4 in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome[J].Shock,2021,56(3):403-411.
- [14] Kazui T,Hsu CH,Lick SD,et al. Outcomes of Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation in Viral Acute Respiratory Distress Syndrome[J].ASAIO J,2022,68(11):1399-1406.
- [15] 生玉平,马晓迎,杨星梦,等.终末期肾病患者心脏瓣膜钙化特点及其与 25-羟维生素 D 缺乏的相关性[J].临床内科杂志,2024,41(3):170-174.
- [16] Gold AK,Scantling DR,Brundidge DA,et al. Respiratory mechanics and mortality in coronavirus disease 2019 acute respiratory distress syndrome: Aretropective cohort study[J].Int J Crit Illn Inj Sci,2021,11(2):51-55.
- [17] Luo L,Tang H,Huang Q,et al. Association of post-traumatic acute respiratory distress syndrome on poor prognosis: A single-center study[J].Pak Med Assoc,2021,71(2(A)):440-445.
- [18] 侯秋英,刘珏,张旭,等.口服维生素 D 辅助治疗对早产儿呼吸窘迫综合征的疗效[J].温州医科大学学报,2021,51(4):319-322.
- [19] Fengmei G,Jin C,Songqiao L,et al. Dead space fraction changes during PEEP titration following lung recruitment in patients with ARDS[J].Respir Care,2012,57(10):1578-1585.
- [20] 张成强,陆澄秋,钱蓓倩,等.早产儿脐血清 25 羟维生素 D 与呼吸窘迫综合征的关联性研究[J].中国儿童保健杂志,2021,29(5):555-559.
- [21] 马思远,刘秉昆,石芳彬,等.维生素 D 在预防重症新型冠状病毒肺炎中的作用及价值[J].国际内分泌代谢杂志,2022,42(3):179-183.
- [22] 吴新彤,赵艺洁.维生素 D 水平与新型冠状病毒肺炎相关性的研究进展[J].临床医学进展,2022,12(11):10586-10590.

(收稿日期:2024-09-18)

(本文编辑:余晓曼)