

动态监测支气管肺泡灌洗液中 sTREM-1 对重症肺炎患者病情及预后评价的意义

李智鑫 应利君 金烈洲 吕 铁 孟东亮

摘 要 **目的** 探讨重症肺炎患者支气管肺泡灌洗液中可溶性髓系细胞触发受体-1 (sTREM-1) 的表达及对重症肺炎患者病情及预后评价的意义。**方法** 将笔者医院重症监护室收治的 60 例重症肺炎患者作为病例组,重症医学科健康医护人员 20 例作为对照组,检测重症肺炎患者入科后 0、1、3、7 天支气管肺泡灌洗液 (BALF) sTREM-1、血清 sTREM-1、前降钙素 (PCT) 和 C 反应蛋白 (CRP) 的水平,而对照组只检测一次上述指标,评价上述指标对重症肺炎患者预后的预测价值。**结果** 重症肺炎组患者灌洗液 sTREM-1、血清 sTREM-1、PCT 和 CRP 的浓度明显高于对照组 ($P < 0.05$)。死亡组患者肺泡灌洗液 sTREM-1、血清 sTREM-1、PCT 和 CRP 的浓度明显高于存活组 ($P < 0.05$)。肺泡灌洗液 sTREM-1 判断重症肺炎预后的敏感度为 82.5%,特异性为 81.0%,ROC 曲线下面积为 0.845,明显优于血清 sTREM-1、PCT 及 CRP ($P < 0.05$)。**结论** 肺泡灌洗液 sTREM-1 对重症肺炎患者预后的判断有重要价值。

关键词 肺泡灌洗液 可溶性髓系细胞触发受体-1 重症肺炎

中图分类号 R5 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.02.032

Significance of Dynamic Monitoring of sTREM-1 in Bronchoalveolar Lavage Fluid for Prognosis of Patients with Severe Pneumonia. Li Zhixin, Ying Lijun, Jin Liezhou, et al. Intensive Care Unit, Shaoxing People's Hospital, Shaoxing Hospital of Zhejiang University, Zhejiang 312000, China

Abstract Objective To study the expression sTREM-1 in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) in patients with severe pneumonia and its significance in severity and prognosis of severe pneumonia. **Methods** Sixty patients with severe pneumonia were enrolled in the intensive care unit of our hospital as the case group. Twenty patients in the intensive care unit were taken as the control group. The levels of serum sTREM-1, sTREM-1, procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) in bronchoalveolar lavage fluid were measured at 0, 1 day, 3 days and 7 days. While the control group were only detected once the above indicators to evaluate the prognosis of patients with severe pneumonia prognostic value. **Results** The concentrations of sTREM-1, sTREM-1, PCT and CRP in the severe pneumonia group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The concentrations of sTREM-1, sTREM-1, PCT and CRP in the alveolar lavage fluid of the death group were significantly higher than those of the survival group ($P < 0.05$). The sensitivity and specificity of bronchoalveolar lavage fluid sTREM-1 in predicting the prognosis of severe pneumonia were 82.5% and 81.0%, respectively. The area under ROC curve was 0.845, which was significantly better than that of serum sTREM-1, PCT and CRP ($P < 0.05$). **Conclusion** sTREM-1 in bronchoalveolar lavage fluid is of great value in prognosis of patients with severe pneumonia.

Key words Alveolar lavage fluid; Soluble Triggering receptors expressed on myeloid cells-1; Severe pneumonia

肺炎是严重危害人类健康的一种疾病,占感染性疾病中病死率之首,在人类总病死率中排第 5~6 位^[1]。重症肺炎是 ICU 最常见疾病之一,除炎性因子作用于肺泡膜直接损伤外,更重要的是多种炎性细胞(中性粒细胞、巨噬细胞、血小板等)及其释放的炎性介质和细胞因子间接介导的炎性反应,进一步导致

肺泡弥漫性受损,血管内皮细胞和肺泡上皮细胞的广泛性破坏^[2,3]。髓样细胞触发受体(triggering receptor expressed on myeloid cells, TREM-1)是一种新型的炎症激发受体。通过激活中性粒细胞及单核细胞引起白细胞介素-8(IL-8)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎性介质的分泌,从而在炎性反应中发挥重要的作用^[3,4]。感染过程中 sTREM-1 可以释放入体液且其浓度与感染严重程度密切相关,在人体体液如支气管肺泡灌洗液、腹腔引流液、血液、尿液、脑脊液等中能被定量测

基金项目:浙江省绍兴市公益性应用研究计划项目(2013B70077)

作者单位:312000 绍兴市人民医院、浙江大学绍兴医院重症医学科

通讯作者:应利君,主任医师,电子信箱:yinglj6666@163.com

定^[5]。本研究通过检测重症肺炎患者支气管肺泡灌洗液中 sTREM-1 水平,以了解其对重症肺炎患者病情及预后评价的意义。

资料与方法

1. 一般资料: 纳入标准: 选择 2015 年 1 月 ~ 2016 年 12 月的 60 例重症肺炎患者为研究对象, 其中, 男性 34 例, 女性 26 例, 患者年龄 42 ~ 83 岁, 平均年龄 58.32 岁, 重症肺炎诊断标准符合 2007 年美国胸科协会, 感染协会制订的重症肺炎标准。(1) 主要标准: ①需有创的机械通气; ②感染性休克。(2) 次要标准: ①多肺叶浸润; ②呼吸频率 > 30 次/分; ③定向力障碍或意识障碍; ④尿素氮 $\geq 20\text{mg/dl}$; ⑤低体温 ($T < 36^\circ\text{C}$); ⑥ $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$; ⑦白细胞计数减少 ($< 4 \times 10^9/\text{L}$); ⑧血小板计数减少 ($< 10 \times 10^9/\text{L}$); ⑨低血压需液体复苏。入选患者符合 1 项主要标准或 3 项次要标准。所有入选患者需完善相关检查(如免疫学检测、心脏彩超、心电图、血浆 D-Ⅱ聚体等, 必要时行肺动脉造影术)以排除血管炎、SLE 等风湿性疾病及肺栓塞等, 所有患者均给予抗感染、脏器功能保护、维持水电解质酸碱平衡、营养支持及其他对症支持治疗。按患者的转归分为存活组及死亡组(临终放弃治疗者归为死亡组)。排除标准: 排除有肺纤维化, 免疫性疾病, 长期使用激素的患者, HIV 感染的患者, 晚期肿瘤患者, 妊娠女性, 年龄 < 18 岁。对照组为重症医学科 20 例健康医护人员, 其中, 男性 12 例, 女性 8 例, 年龄 31 ~ 55 岁, 平均年龄 39.67 岁。

2. 研究方法: (1) 临床指标: 观察记录入选患者的一般情况(如基础疾病、性别、年龄)、APECHE II 评分、血气分析、ICU 住院时间、气管插管时间、28 天生存率等。(2) 支气管肺泡灌洗和标本采集: 用纤维支气管镜行机械通气时的气道管理^[6], 分别于入科后第 0、1、3、7 天对重症肺炎患者进行肺泡灌洗, 而对照组只进行一次支气管镜及标本采集, 采集 BALF 均选取右肺中叶或左肺舌叶作为灌洗部位。按照肺泡灌洗有关指针方案进行操作, 用 150ml 无菌生理盐水分 3 次通过经纤维支气管镜插入的灌洗导管灌入支气管肺泡内, 然后用注射器回吸收, 回收液 > 40% 为回收成功。把采集的 BALF 分成两部分: 第一部分用于细菌培养和药敏试验; 第二部分进行离心后保存于 -80°C 备用。(3) 灌洗液 sTREM-1、血清 sTREM-1、前降钙素(PCT)及超敏 C 反应蛋白(CRP)的检测: 收集 60 例重症患者入科后第 0、1、3、7 天外周静脉血 3ml, 4°C 、3000r/min 离心 5min, 收集上清液保存于

-80°C 备用。肺泡灌洗液及血清 sTREM-1 采用酶联免疫吸附双抗体夹心原理(ELISA)测定, 所需试剂盒均购自美国 R&D 公司, 所有实验操作严格按照试剂盒内说明书进行, PCT、CRP 的检测由绍兴市人民医院生化实验室完成。

3. 统计学方法: 应用 SPSS 18.0 统计学软件对数据进行统计分析, 计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 两独立样本比较采用 t 检验; 连续测量数据采用重复测量数据的方差分析及 F 检验处理数据。以 1 - 特异性为横坐标, 敏感度为纵坐标, 作受试者工作特征(ROC)曲线, ROC 曲线下面积(AUC) > 0.5 时认为对重症肺炎患者预后有判断价值, 曲线下面积比较使用 χ^2 检验, 两两比较使用 Sidak 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 患者的转归: 60 例重症肺炎患者存活 41 例, 其中, 男性 23 例, 女性 18 例, 平均年龄 57.65 ± 22.33 岁, 死亡 19 例, 男性 11 例, 女性 8 例, 平均年龄 58.74 ± 22.40 岁, 两组患者性别构成比及平均年龄比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 死亡组与存活组 APECHE II 评分、机械通气时间、气管插管时间、ICU 住院天数之间比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$, 表 1)。

表 1 重症肺炎患者死亡组和存活组一般情况比较($\bar{x} \pm s$)

指标	死亡组($n=19$)	存活组($n=41$)
男性/女性	11/8	23/18
年龄(岁)	58.74 ± 22.40	57.65 ± 22.33
APECHE II 评分(分)	26.37 ± 10.61	$20.61 \pm 8.32^*$
机械通气(h)	135.85 ± 33.92	$85.63 \pm 21.04^*$
气管插管时间(h)	146.38 ± 35.64	$93.76 \pm 24.13^*$
ICU 住院时间(天)	13.60 ± 4.65	$8.44 \pm 3.85^*$

与死亡组比较, * $P < 0.05$

2. 死亡组、存活组及对照组各个生物学标志物水平的比较: (1) 在任何时相点重症肺炎组(包括生存组及死亡组)肺泡灌洗液 sTREM-1、血清 sTREM-1、PCT 及 CRP 都高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 在任何时相点死亡组肺泡灌洗液 sTREM-1、血清 sTREM-1、PCT 及 CRP 都高于生存组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。(2) 死亡组肺泡灌洗液 sTREM-1、血清 sTREM-1、PCT 及 CRP 水平在入科后持续升高, 并于入科第 3 天达高峰, 后随着治疗进行虽有小幅度下降但始终维持在高水平, 各组组内各

时项点两两比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 生存组血清 sTREM-1、PCT 及 CRP 水平在入科后也有所升高, 在入科 1 天时达高峰, 后随着治疗的进行逐渐下降至正常水平, 而肺泡灌洗液 sTREM-1 入科后未

再升高, 并随着治疗的进行下降至正常水平, 各组组内各项点两两比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 2)。

表 2 3 组患者肺泡灌洗液 sTREM-1、血清 sTREM-1、PCT 及 CRP 浓度的比较 ($\bar{x} \pm s$)

炎性指标	组别	0h	1 天	3 天	7 天
灌洗液 sTREM-1 (ng/ml)	A	176.54 ± 61.63 *	206.67 ± 66.38 *	242.83 ± 70.04 *	208.45 ± 67.86 *
	B	147.48 ± 55.26	138.29 ± 53.40	61.45 ± 21.86	26.59 ± 8.13
	C	13.83 ± 7.36			
血清 sTREM-1 (ng/ml)	A	93.39 ± 38.27 *	121.07 ± 42.47 *	147.45 ± 46.55 *	140.08 ± 46.39 *
	B	90.75 ± 36.26	108.43 ± 38.87	82.09 ± 11.74	34.47 ± 4.78
	C	6.08 ± 3.52			
PCT (μg/L)	A	12.47 ± 5.97 *	16.38 ± 6.76 *	24.47 ± 7.97 *	25.26 ± 5.68 *
	B	11.29 ± 5.52	13.65 ± 6.28	6.54 ± 3.73	3.23 ± 1.36
	C	0.24 ± 0.08			
CRP (mg/L)	A	108.33 ± 36.67 *	134.39 ± 40.85 *	145.42 ± 42.54 *	136.73 ± 23.58 *
	B	97.81 ± 33.04	123.91 ± 38.56	78.48 ± 20.59	26.52 ± 9.56
	C	3.92 ± 1.67			

A. 并发死亡组; B. 存活组; C. 对照组。与存活组组间比较, * $P < 0.05$

3. 入科 3 天时肺泡灌洗液 sTREM-1、血清 sTREM-1、PCT 及 CRP 水平 ROC 曲线分析其对重症肺炎患者预后的预测价值: 肺泡灌洗液 sTREM-1、血清 sTREM-1、PCT、CRP 预测重症肺炎患者存活或死亡预后敏感度分别为 82.5%、75.6%、73.8%、69.5%, 特异性分别为 81.0%、78.3%、74.5%、72.2%; ROC 曲线下面积分别为 0.845 (95% CI:

0.721 ~ 0.935), 0.812 (95% CI: 0.682 ~ 0.883), 0.768 (95% CI: 0.620 ~ 0.835), 0.715 (95% CI: 0.603 ~ 0.786)。进一步比较肺泡灌洗液 sTREM-1、血清 sTREM-1、PCT、CRP 的 ROC 曲线下面积, 提示肺泡灌洗液 sTREM-1 明显优于血清 sTREM-1、PCT 及 CRP, 各组间比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 3、图 1)。

表 3 肺泡灌洗液 sTREM-1、血清 sTREM-1、PCT 及 CRP 对重症肺炎患者疾病严重程度及预后判断

项目	敏感度 (%)	特异性 (%)	ROC 曲线下面积	面积的 95% CI
肺泡灌洗液 sTREM-1	82.5	81.0	0.845	0.721 ~ 0.935
血清 sTREM-1	75.6	78.3	0.812	0.682 ~ 0.883
PCT	73.8	74.5	0.768	0.620 ~ 0.835
CRP	69.5	72.2	0.715	0.603 ~ 0.786

讨 论

重症肺炎是 ICU 最常见的病种之一, 除具有肺炎常见呼吸系统症状外, 还其他系统明显受累的表现, 引起多脏器衰竭, 可发生于社区获得性肺炎 (CAP)、医院获得性肺炎 (HAP), 在 HAP 中以 ICU 内的呼吸机相关肺炎 (VAP) 和健康护理院相关性肺炎 (HCAP) 更为常见。重症肺炎病死率高, 而且细菌耐药情况也越来越严重, 甚至产生了超级细菌; 对于病毒性肺炎, 仍然无特效药物治疗。因其发生率高、病死率高、治疗费用高, 对人类健康产生了严重威胁, 一直是危重症医学研究的重点课题。本研究中, 60 例

重症肺炎患者中 19 例死亡, 病死率高达 32%, 而死亡组患者气管插管时间、机械通气时间及 ICU 住院时间都远远高于存活组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 对患者生命、财产造成严重损害。

临床上常用一系列细胞因子 (如 CRP、PCT 等) 来判断肺炎全身炎性反应严重程度及对预后的评估以指导治疗, 但 C 反应蛋白 (CRP) 易受炎症环境的影响, 特异性受到质疑, 而前降钙素 (PCT), 也被质疑其精确性^[7,8]。髓系细胞触发受体-1 (TREM-1) 是近年来新发现的一种表达于单核细胞及中性粒细胞膜表面的受体, 在炎性反应的级联放大和脓毒症的发

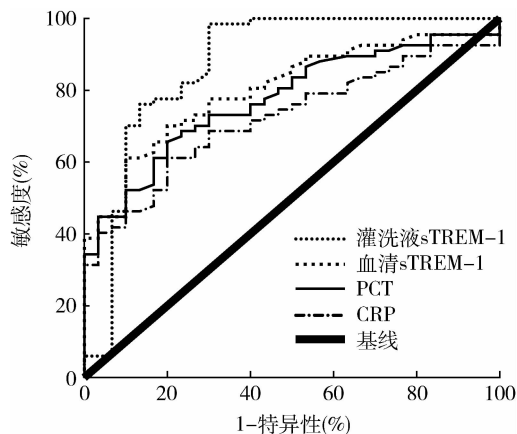


图1 灌洗液 sTREM-1、血清 sTREM-1、PCT 及 CRP 对重症肺炎患者预后评价性能及 ROC 曲线

生、发展中起着重要作用,可溶性髓系细胞触发受体-1(soluble TREM-1, sTREM-1)是 TREM 的分泌亚型,感染过程中释放于血液或体液中,是多种感染敏感的血清标志物,其在肺部疾病,如社区获得性肺炎、AECOPD、VAP 等中的应用性研究,更为近年来研究热点^[7-14]。Gibot 等^[14]对 148 例怀疑肺部感染的机械通气患者 BALF 中 sTREM-1 水平进行检测及分析提示,如果以 5ng/L 为诊断阈值,对细菌和(或)真菌性肺炎诊断的敏感度为 98%,特异性为 90%,Logistic 回归分析显示,BALF 中 sTREM-1 水平是诊断肺炎的最好指标。

Routsis 等^[15]对 90 例 ICU 患者进行研究发现,VAP 导致的脓毒症患者血 sTREM-1 水平随着脓毒症向严重脓毒症及脓毒症休克进展而持续升高,与疾病的严重程度有一定的相关性,而另一项由 Siranovi'c 等^[16]实施的研究则对 VAP 患者血清和 BALF 的 sTREM-1 对细菌性肺炎的诊断价值做了比较,结果提示 BALF 中 sTREM-1 水平对 VAP 患者的诊断价值优于血清 sTREM-1。本研究通过连续观察肺泡灌洗液中 sTREM-1 水平及血清 sTREM-1、PCT、CRP 发现,肺泡灌洗液 sTREM-1 不仅是诊断肺炎脓毒症的优异指标,而且其对重症肺炎患者预后的判断也有较高的价值;存活组患者肺泡灌洗液 sTREM-1 在入科后 1 天就呈下降趋势,明显早于血清 sTREM-1、PCT、CRP;其预测预后的 ROC 曲线下面积为 0.845,明显高于血清 sTREM-1 (0.812)、PCT (0.768)、CRP (0.715),差异有统计学意义($P < 0.05$)。

综上所述,通过动态监测重症肺炎患者肺泡灌洗液中 sTREM-1 水平,可以帮助及早预判患者的预

后,对指导患者治疗具有积极意义,如可指导医生及早升级抗生素及尽早应用连续性血液滤过(CRRT)治疗等。但本研究病例数目有限,研究结果只能提供参考,真正应用于临床还有待于开展更多的系统研究。

参考文献

- Hiromichi A. Prostaglandin E_2 enhances interleukin-8 production via EP4 receptor in human pulmonary microvascular endothelial cells[J]. Am J Lung Cell Mol Physiol, 2012;302(2):266-273
- Quesnel C. Alveolar fibroblasts in acute lung injury: biological behaviour and clinical relevance[J]. Eur Respir J, 2010, 35(6):1312-1321
- Bouchon A, Dietrich J, Colonna M. Cutting edge: inflammatory responses can be triggered by TREM-1, a novel receptor expressed on neutrophils and monocytes[J]. J Immunol, 2000,164(10):4991-49915
- 梁微波 庞晓清 刘晓青,等. 动态监测血清可溶性髓样细胞触发受体-1 对脓毒症的诊断及预后评估价值[J]. 中国呼吸与危重监护杂志,2014,13(1):53-57
- 王涛,陈海平,张瑜,等. 可溶性髓样细胞触发受体-1 在尿源性脓毒血症患者中的临床意义[J]. 中国现代医学杂志,2016,26(16):58-56
- Lynn M. Epithelial repair mechanisms in the lung[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol,2010,298(6):715-731
- 葛玉秋. 细菌感染诊断标志物的探讨[J]. 中国医药指南,2014. 12(30):64-65
- 刘慧琳,刘桂花,马青变. 降钙素原对急诊脓毒症患者早期诊断的价值[J]. 中国危重病急救医学,2012,24(5):298-301
- 陆志斌,周存荣,占根生. 不同程度肺挫伤中 sTREM-1 及 TNF- α 表达的动态变化及临床意义[J]. 临床肺科杂志,2015,9(20):1655-1657
- 刘胜蕊,王兵,王勇强. 腹腔感染性脓毒症大鼠 JAK/STAT 通路抑制与肝组织 sTREM-1 表达的关系[J]. 临床医药文献杂志,2016,3(19):3742-3746
- 诺敏,鹿亚平,张海龙,等. 老年社区获得性肺炎患者 TNF- α 和 sTREM-1 的表达及临床意义[J]. 现代生物医学进展,2015,15(9):1695-1697
- 蔺晨,郭芳,季维娜,等. 社区获得性肺炎患者的外周血 TNF- α 、sTREM-1、 α 1-APG 水平[J]. 山东大学学报:医学版,2015,53(2):23-26
- 陈玺卿,杨玉波,庄志雄,等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重患者血清 sTREM-1 水平及其临床诊断价值研究[J]. 医学研究杂志,2017,46(1):154-163
- Gibot S, Cravoisy A, Levy B, et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia[J]. N Engl J Med, 2004,6(8):451-458
- Routsis C, Giamarellos-Bourboulis EJ, Antonopoulou A, et al. Does soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 play any role in the pathogenesis of septic shock[J]. Clin Exp Immunol, 2005,142(1):62-67
- Siranovi'c M, Kovac J, Gopecevi'c S, et al. Human soluble TREM-1: lung and serum levels in patients with bacterial ventilator associated pneumonia[J]. Acta Clin Croat, 2011, 50(11):345-349

(收稿日期:2017-04-22)

(修回日期:2017-05-10)