

血清可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体在儿童下呼吸道感染中的表达及临床意义

姚欢迎 马 兰 郭 平 陈啸洪

摘要 **目的** 通过检测血清可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体(suPAR)表达水平变化,观察其对儿童下呼吸道感染(LTRIs)严重程度的评估价值。**方法** 对162例LTRIs患儿(支气管肺炎84例,支气管炎78例)和88例对照组进行研究。研究对象入院后次日早晨空腹抽取静脉血4ml提取血清待测。采用ELISA法检测血清中suPAR水平,乳胶免疫比浊法检测血清CRP水平,循环增强荧光免疫法检测血清PCT水平。**结果** LTRIs组血清suPAR、PCT、CRP水平明显高于对照组($P < 0.01$)。重度肺炎组患儿血清suPAR、CRP、PCT水平均高于轻度肺炎和支气管炎组患儿($P < 0.01$)。与支气管炎组比较,轻度肺炎组患儿血清suPAR水平显著升高($P < 0.05$),而血清CRP、PCT水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。血清suPAR、PCT和CRP预测肺炎患儿严重程度的受试者工作特征曲线(ROC曲线)下面积(AUC)分别为0.962、0.837和0.703。**结论** suPAR可以有效地反映儿童LTRIs的炎性反应状态,对肺炎预测的敏感度和重度肺炎的预测作用优于CRP和PCT。

关键词 可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体 下呼吸道感染 预测价值

中图分类号 R725.6

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.02.019

Expression and Clinical Significance of Serum Soluble Urokinase Type Plasminogen Activator Receptor in Children with Lower Respiratory Tract Infection. Yao Huanying, Ma Lan, Guo Ping, et al. Department of Pediatrics Shaoxing People's Hospital Zhejiang Province, Shaoxing Hospital Zhejiang University, Zhejiang 312000, China

Abstract Objective To observe the value of serum soluble urokinase type plasminogen activator receptor (suPAR) expression in children with lower respiratory tract infection (LTRIs). **Methods** Totally 162 cases of LTRIs (84 cases of bronchopneumonia, 78 cases of bronchitis) and 88 cases of control group were studied. The next morning after admission, 4ml venous blood was drawn and serum was extracted for testing. The serum levels of suPAR, CRP and PCT were detected by ELISA, latex immunoturbidimetry and cyclic enhanced fluorescence immunoassay. **Results** The levels of serum suPAR, PCT and CRP in LTRIs group were significantly higher than those in control group ($P < 0.01$). The levels of serum suPAR, CRP and PCT in severe pneumonia group were higher than those in mild pneumonia group and bronchitis group ($P < 0.01$). Compared with bronchitis group, serum suPAR level in mild pneumonia group was significantly higher ($P < 0.05$), while serum CRP and PCT levels had no significant difference ($P > 0.05$). The area under receiver operating characteristic curve (ROC curve) of serum suPAR, PCT and CRP in predicting the severity of pneumonia in children were 0.962, 0.837 and 0.703, respectively. **Conclusion** SuPAR can effectively reflect the inflammatory response of LTRIs in children, and the sensitivity of predicting pneumonia and the predictive effect of severe pneumonia are better than CRP and PCT.

Key words Soluble urokinase type plasminogen activator receptor; Lower respiratory tract infection; Predictive value

下呼吸道感染(LTRIs)是导致儿童住院的常见感染性疾病,严重威胁儿童的健康,早期识别或预测LTRIs的严重程度并制定相应的治疗策略,对改善儿童LTRIs的预后具有重要意义。对LTRIs严重程度的评估临床上除了症状、体征、血氧饱和度和影像学检查之外,主要依靠白细胞计数(WBC)、C反应蛋白

(CRP)和降钙素原(PCT)等炎性指标,但这些指标的变化影响因素较多,特异性较低^[1]。可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体(suPAR)是尿激酶型纤溶酶原激活物受体(uPAR)的可溶形式,与机体炎性反应密切相关,目前对suPAR的研究主要集中在心血管、脓毒症、血液系统疾病等,在儿童LTRIs中的研究少见报道^[2,3]。本研究通过检测血清suPAR表达水平,观察其对LTRIs患儿严重程度的评估价值,为LTRIs的早期干预和合理用药寻找有效的生物学标志物。

对象与方法

1. 研究对象:选择2017年11月~2019年11月

基金项目:浙江省医药卫生一般研究计划项目(A类)(2015KYA219)

作者单位:312000 绍兴市人民医院、浙江大学绍兴医院儿内科

通讯作者:马兰,电子邮箱:hyao@sina.com

于笔者医院住院的 LTRIs 病例和同期住院的斜疝、隐睾等非感染性小儿外科手术前患儿作为研究对象。LTRIs 按临床症状和实验室检查分为支气管肺炎组和支气管炎组,其中支气管肺炎按诊断标准分轻度肺炎和重度肺炎,重度肺炎诊断参照《儿童社区获得性肺炎诊疗规范(2019 年版)》病情严重程度评估标准,符合以下任何 1 条即为重症:①一般情况差;②有意识障碍、发绀;③氧饱和度 < 92%;④有持续高热;⑤有脱水症/拒食;⑥有胸腔积液;⑦有肺外并发症^[4]。所有病例痰呼吸道病毒(呼吸道合胞病毒、腺病毒、鼻病毒、流感病毒、副流感病毒、偏肺病毒)检测阴性。

2. 病例纳入和排除标准:纳入标准:①临床诊断为 LTRIs,包括支气管肺炎和支气管炎;②所有病例诊断符合第 8 版《实用儿科学》诊断标准^[5];③获得家属知情同意。排除标准:①患有支气管肺发育不良、支气管扩张、支气管异物、肺结核、先天性心脏病、血液系统疾病、免疫缺陷等;②就诊前 1 个月内有糖皮质激素或其他免疫抑制剂应用史。本研究符合医院伦理学标准,并通过医院医学伦理学委员会审批,所有检查和治疗均充分告知患者家属并签署知情同意书。

3. 研究方法:所有研究对象入院后次日早晨空腹抽取静脉血 4ml 静置 1h,2000r/min 离心 10min,提取血清后置 -70℃ 冰箱保存待检。采用 ELISA 法检测血清中 suPAR 水平,试剂盒购自北京晶美生物工程有限公司,严格按试剂盒说明书操作。采用乳胶免疫比浊法定量分析仪检测血清 CRP 水平,采用循环增强荧光免疫法检测血清 PCT 水平。

4. 统计学方法:采用 SPSS 17.0 统计学软件对数据进行统计分析。数据用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两样本均数之间的比较采用 *t* 检验,多个样本均数比较采用单因素方差分析,采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评估血清 suPAR 预测 LTRIs 严重度的能力,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料比较:根据纳入标准符合 LTRIs 病例 162 例,患儿年龄 2 ~ 60 个月,其中支气管肺炎组 84 例(轻度 55 例,重度 29 例),其中,男患儿 48 例,女患儿 36 例,患儿年龄 2 ~ 60 个月,平均年龄为 25.42 ± 10.21 个月;支气管炎组 78 例,其中,男患儿 45 例,女患儿 33 例,患儿年龄 2 ~ 60 个月,平均年龄为 23.12 ± 11.51 个月。对照组 88 例,其中,男患儿 62

例,女患儿 26 例,年龄 3 ~ 60 个月,平均年龄为 24.66 ± 9.86 个月。所有入组患儿均足月出生,年龄、性别等一般情况比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2. 对照组和 LTRIs 组血清 suPAR、PCT、CRP 水平比较:LTRIs 组血清 suPAR、PCT、CRP 水平明显高于对照组($P < 0.01$,表 1)。

表 1 对照组和 LTRIs 组血清 suPAR、CRP、PCT 水平比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | <i>n</i> | suPAR (ng/ml) | PCT (ng/ml) | CRP (mg/L) |
|----------|----------|---------------|-------------|---------------|
| 对照组 | 88 | 1.38 ± 0.59 | 0.02 ± 0.02 | 4.54 ± 2.22 |
| LTRIs 组 | 162 | 2.60 ± 1.16 | 1.87 ± 1.16 | 27.82 ± 15.51 |
| <i>t</i> | | 9.29 | 14.98 | 13.99 |
| <i>P</i> | | <0.01 | <0.01 | <0.01 |

3. 不同程度肺炎患儿血清 suPAR、CRP、PCT 水平比较:重度肺炎患儿血清 suPAR、CRP、PCT 水平均高于轻度肺炎与支气管炎患儿($P < 0.01$)。轻度肺炎与支气管炎比较,血清 CRP、PCT 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$),而血清 suPAR 水平显著升高($P < 0.05$,表 2)。

表 2 重度肺炎和轻度肺炎患儿血清 suPAR、CRP、PCT 水平比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | <i>n</i> | suPAR (ng/ml) | PCT (ng/ml) | CRP (mg/L) |
|----------|----------|---------------|-------------|---------------|
| 重度肺炎组 | 29 | 4.31 ± 0.92 | 3.14 ± 1.59 | 41.05 ± 23.94 |
| 轻度肺炎组 | 55 | 2.39 ± 0.77 | 1.75 ± 0.68 | 25.92 ± 11.69 |
| 支气管炎组 | 78 | 2.11 ± 0.84 | 1.48 ± 0.88 | 24.25 ± 10.82 |
| <i>F</i> | | 76.57 | 30.21 | 15.35 |
| <i>P</i> | | <0.01 | <0.01 | <0.01 |

4. 血清 suPAR、CRP 和 PCT 水平对重症肺炎的预测作用:采用 ROC 曲线法进行分析,血清 suPAR、PCT 和 CRP 预测肺炎患儿严重程度的曲线下面积(AUC)分别为 0.962、0.837 和 0.703(表 3,图 1)。

表 3 各项指标的 ROC 曲线结果比较

| 指标 | ACU | 95% CI | SE | <i>P</i> |
|-------|-------|---------------|-------|----------|
| suPAR | 0.962 | 0.926 ~ 0.998 | 0.018 | 0.000 |
| PCT | 0.837 | 0.746 ~ 0.929 | 0.047 | 0.000 |
| CRP | 0.703 | 0.565 ~ 0.841 | 0.070 | <0.01 |

讨 论

suPAR 是 uPAR 的可溶形式,uPAR 在生理状态下,主要在各种免疫细胞的表面表达,当机体受到炎

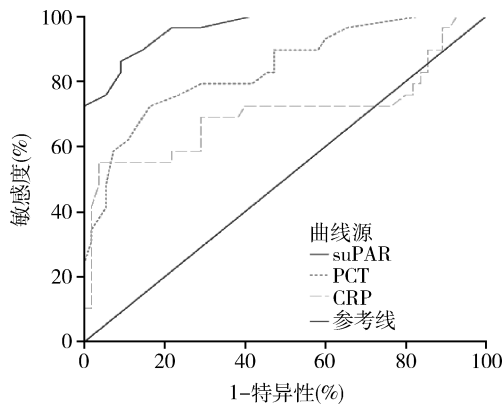


图1 血清 suPAR、CRP 和 PCT 预测重症肺炎的 ROC 曲线

症感染刺激后, uPAR 的表达增加, 在蛋白酶和磷脂酶的作用下, uPAR 从细胞膜表面脱落释入尿液、血液、脑脊液等体液中成为 suPAR。近年来研究表明, suPAR 是反映炎症反应状态和免疫系统激活程度的新型生物学标志物, 在感染的早期诊断、预后评估、严重程度分级和指导治疗等方面具有重要价值, 尤其与呼吸系统感染性疾病的发病过程和预后判断密切相关^[6]。

儿童 LTRIs 作为儿童最为常见的呼吸道感染性疾病, 选择合适的生物学标志物指导临床医生进行病情评估和抗生素的合理选择显得尤为重要, 既往临床普遍使用 CRP、PCT、WBC 作为炎症反应指标, CRP 属于急性时相反应蛋白, 当机体受到急性感染、组织损伤、手术刺激时, 血清 CRP 水平可以明显升高。PCT 是降钙素的前体物, 正常情况下血清表达水平极低, 当严重细菌感染、脓毒症、脏器衰竭时, 可刺激肝细胞大量合成与释放, 血清表达水平明显升高, 且与感染的严重程度密切相关^[7,8]。

本研究中儿童支气管炎组和肺炎组血清 suPAR、CRP、PCT 含量均显著高于对照组, 提示这 3 个炎症指标在预测儿童 LTRIs 中均具有一定的价值, 但并没有显示某个指标有特别的优势。对重度肺炎、轻度肺炎与支气管炎的炎症指标进行检测, 发现重度肺炎患儿血清 suPAR、CRP、PCT 水平均高于轻度肺炎和支气管炎患儿。轻度肺炎和支气管炎比较, 血清 CRP、PCT 水平比较差异无统计学意义, 而血清 suPAR 水平则显著升高, 提示 suPAR 对肺炎炎症反应的预测敏感度优于 CRP 和 PCT。卢翠莲等^[9]对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的炎症指标进行研究, 发现血清 suPAR 对炎症反应的诊断价值优于血清 PCT 和

CRP, 与本研究基本一致。分析其可能的炎症反应机制, 肺炎起始阶段刺激 uPAR 在白细胞表面的表达增加, 以利于机体的免疫防御和感染灶的清除, 白细胞膜表面的 uPAR 在磷脂酶或蛋白酶的作用下脱落后大量释放至血循环中, 引起血清 suPAR 在炎症反应早期即明显升高, 而且其不易受外界因素的影响, 在血液中表达较为稳定。而 CRP 易受组织损伤、肿瘤、病毒感染等应激状态的影响, 波动范围较大, PCT 在局部感染和轻度感染时敏感度较低, 无法区分轻度肺炎和支气管炎时的炎症反应状态^[10,11]。孙海伟等^[12]研究发现, 对重度血流感染患者预后的预测作用 suPAR 优于 CRP 和 PCT, 本研究采用 ROC 曲线法对各炎症指标在肺炎严重程度的预测价值进行分析, 发现 suPAR 对重症肺炎的预测作用优于传统的炎症指标 CRP 和 PCT, 与上述研究结果类似。

综上所述, suPAR 可以有效地反映机体的炎症反应状态, 可以作为儿童 LTRIs 炎症反应的生物学标志物, 尤其对肺炎预测的敏感度和重度肺炎的预测作用优于传统的炎症指标 CRP 和 PCT。由于单一炎症指标具有一定的局限性, 多个指标的联合检测和动态观察更能体现炎症反应的真实情况, 因此, 今后需要开展大样本量、更深入的探索研究予以进一步证实。

参考文献

- 1 王晓芳, 刘玲, 王桂芳. CRP、PCT、WBC 联检对儿童社区获得性肺炎严重程度的预测[J]. 医学新知杂志, 2019, 29(1): 25-27, 30
- 2 Sherif EM, El Maksood AAA, Youssef OI, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor in type1 diabetic children, relation to vascular complications [J]. J Diabetes Complications, 2019, 33(9): 628-633
- 3 Sharma A, Ray S, Mamidipalli R, et al. A comparative study of the diagnostic and prognostic utility of soluble urokinase - type plasminogen activator receptor and procalcitonin in patients with sepsis and systemic inflammation response syndrome[J]. Indian J Crit Care Med, 2020, 24(4): 245-251
- 4 中华人民共和国国家健康委员会, 国家中医药局. 儿童社区获得性肺炎诊疗规范(2019年版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2019, 12(1): 6-13
- 5 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 1171-1201
- 6 周帆, 黄云峰. 可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体联合降钙素原检测在呼吸机相关性肺炎早期诊断及预后判断中的价值[J]. 实用临床医药杂志, 2019, 23(7): 64-67
- 7 吴媛, 王小闯, 王利, 等. 基于单中心的早期 CRRT 治疗在严重腹腔感染中的前瞻对照研究[J]. 医学研究杂志, 2019, 48(10): 48-52

本研究中笔者利用 cathepsin D 免疫荧光染色标记溶酶体, 结果发现 12 月龄 LRRK2 基因敲除小鼠、LRRK2 G2019S 和 R1441C 基因敲入小鼠纹状体神经元内溶酶体数目均显著增加, 在 LRRK2 G2019S 和 R1441C 基因敲入小鼠纹状体神经元内溶酶体直径增大。且经定量分析, 在 LRRK2 基因敲除小鼠、LRRK2 G2019S 和 R1441C 基因敲入小鼠纹状体神经元内溶酶体所占据的总面积显著增加, 这一结果表明 LRRK2 基因敲除小鼠、LRRK2 G2019S 和 R1441C 基因敲入小鼠纹状体神经元内的蛋白降解过程显著增强。同时, LRRK2 基因敲除小鼠、LRRK2 G2019S 和 R1441C 基因敲入小鼠纹状体神经元内与 cathepsin D 共定位的 D1R 也显著增加, 表明在 LRRK2 基因敲除小鼠、LRRK2 G2019S 和 R1441C 基因敲入小鼠纹状体神经元内发生降解的 D1R 增加。

综上所述, 本实验发现, LRRK2 表达缺失或 LRRK2 G2019S 和 R1441C 突变均导致小鼠纹状体中 D1R 含量下降, 明确了 LRRK2 表达缺失或基因突变所致功能异常可以影响纹状体中 D1R 的含量。LRRK2 表达缺失、LRRK2 G2019S 和 R1441C 突变可能通过促进小鼠纹状体神经元蛋白降解, 促使进入溶酶体的 D1R 增加, D1R 降解加强, 从而使得纹状体神经元 D1R 含量下降。本研究结果有利于人们深入理解 LRRK2 的病理生理功能, 并为 LRRK2 参与的帕金森病病理过程提供潜在的干预靶点。

参考文献

- Mancini A, Mazzocchetti P, Sciacaluga M, *et al.* From synaptic dysfunction to neuroprotective strategies in genetic Parkinson's disease: lessons from LRRK2 [J]. *Front Cell Neurosci*, 2020, 14: 158
- Volta M, Melrose H. LRRK2 mouse models: dissecting the behavior, striatal neurochemistry and neurophysiology of PD pathogenesis [J]. *Biochem Soc Trans*, 2017, 45(1): 113 - 122
- Wang L, Xie C, Greggio E, *et al.* The chaperone activity of heat shock protein 90 is critical for maintaining the stability of leucine - rich repeat kinase 2 [J]. *J Neurosci*, 2008, 28(13): 3384 - 3391
- Yue M, Hinkle KM, Davies P, *et al.* Progressive dopaminergic alterations and mitochondrial abnormalities in LRRK2 G2019S knock - in mice [J]. *Neurobiol Dis*, 2015, 78: 172 - 195
- Tong Y, Pisani A, Martella G, *et al.* R1441C mutation in LRRK2 impairs dopaminergic neurotransmission in mice [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(34): 14622 - 14627
- Martin I, Kim JW, Dawson VL, *et al.* LRRK2 pathobiology in Parkinson's disease [J]. *J Neurochem*, 2014, 131(5): 554 - 565
- Dues DJ, Moore DJ. LRRK2 and protein aggregation in Parkinson's disease: insights from animal models [J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 719
- Li X, Ye M, Wang Y, *et al.* How Parkinson's disease - related mutations disrupt the dimerization of WD40 domain in LRRK2: a comparative molecular dynamics simulation study [J]. *Phys Chem Chem Phys*, 2020, 22(36): 20421 - 20433
- Melrose HL, Dachsel JC, Behrouz B, *et al.* Impaired dopaminergic neurotransmission and microtubule - associated protein tau alterations in human LRRK2 transgenic mice [J]. *Neurobiol Dis*, 2010, 40(3): 503 - 517
- Chen CY, Weng YH, Chien KY, *et al.* (G2019S) LRRK2 activates MKK4 - JNK pathway and causes degeneration of SN dopaminergic neurons in a transgenic mouse model of PD [J]. *Cell Death Differ*, 2012, 19(10): 1623 - 1633
- Maekawa T, Mori S, Sasaki Y, *et al.* The I2020T Leucine - rich repeat kinase 2 transgenic mouse exhibits impaired locomotive ability accompanied by dopaminergic neuron abnormalities [J]. *Mol Neurodegener*, 2012, 7: 15
- Chiken S, Sato A, Ohta C, *et al.* Dopamine D1 receptor - mediated transmission maintains information flow through the cortico - striato - entopeduncular direct pathway to release movements [J]. *Cereb Cortex*, 2015, 25(12): 4885 - 4897
- Rangel - Barajas C, Coronel I, Floran B. Dopamine receptors and neurodegeneration [J]. *Aging Dis*, 2015, 6(5): 349 - 368
- Rassu M, Del Giudice MG, Sanna S, *et al.* Role of LRRK2 in the regulation of dopamine receptor trafficking [J]. *PLoS One*, 2017, 12(6): e0179082
- Esteves AR, M GF, Santos D, *et al.* The upshot of LRRK2 inhibition to Parkinson's disease paradigm [J]. *Mol Neurobiol*, 2015, 52(3): 1804 - 1820 (收稿日期: 2020 - 09 - 18) (修回日期: 2020 - 10 - 15)
- 陈贤峰, 王抒. 血清 C - 反应蛋白联合降钙素原检测在肿瘤合并发热患者中鉴别诊断和疗效评估的临床价值 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2020, 30(13): 1620 - 1622
- 孙海伟, 刘励军, 马丽梅, 等. B 型尿钠肽和可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体预测重症监护病房患者血流感染的价值 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2019, 28(3): 356 - 360 (收稿日期: 2020 - 09 - 29) (修回日期: 2020 - 11 - 04)

(接第 85 页)

- 陈阿素, 林久座, 袁日明, 等. 早期肌钙蛋白 I、降钙素原、CRP 检测对脓毒血症患者预后的影响 [J]. *中国乡村医药*, 2020, 27(4): 12
- 卢翠莲, 窦立冬, 纪红. 血清可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体对老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期临床诊断的意义 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2019, 26(8): 1294 - 1297, 1328
- 华海湖, 吴宗劲, 罗朝湖. 血清 C 反应蛋白、降钙素原在重症肺炎中的变化及临床意义 [J]. *牡丹江医学院学报*, 2020, 41(4): 59 - 60