

血清sTREM-1和降钙素原水平与多重耐药肺炎患者预后的相关性

余伟鹏, 冼美兰, 黄奕荣 (广东省汕头市潮阳区大峰医院呼吸内科, 广东汕头 515154)

摘要: **目的** 探讨血清可溶性髓系细胞触发受体-1(sTREM-1)和降钙素原(PCT)水平对多重耐药肺炎患者预后的影响。**方法** 收集60例多重耐药肺炎患者及60例正常对照者血清标本, ELISA和免疫荧光法分别检测PCT和sTREM-1水平, 观察治疗前后变化, 并分析其与患者预后的相关性。**结果** 治疗1、2周后, 有效组血清sTREM-1、PCT水平明显低于无效组患者($P<0.01$)。治疗后1周时患者血清sTREM-1和PCT水平对其预后判定具有较高价值, 曲线下面积分别为0.88、0.91。COX回归分析显示sTREM-1、PCT水平与患者预后独立相关($P<0.05$)。**结论** 血清sTREM-1、PCT水平与多重耐药肺炎患者预后显著相关。

关键词: 多重耐药; 肺炎; 可溶性髓系细胞触发受体-1; 降钙素原

中图分类号: R 563.2

文献标识码: A

文章编号: 2096-3610(2017)05-0500-04

Correlation between serum level of sTREM-1 and procalcitonin and prognosis in patients with multidrug-resistant pneumonia

YU Wei-peng, XIAN Mei-lan, HUANG Yi-rong (Department of Respiratory Medicine, Dafeng Hospital of Chaoyang District, Shantou 515154, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effect of serum levels of soluble myeloid cell triggering receptor-1 (sTREM-1) and procalcitonin (PCT) on the prognosis in patients with multidrug-resistant pneumonia (MDRP). **Methods** Serum sTREM-1 and PCT levels in 60 MDRP cases and 60 healthy controls were respectively determined by ELISA and fluorescence immunoassay, and their correlation with the prognosis was also analyzed. **Results** Serum sTREM-1 and PCT levels were lower in effective group than in ineffective group 1 and 2 weeks posttreatment ($P<0.01$). Serum levels of sTREM-1 and PCT after 1-week treatment showed a good value for prognostic judgement, with the area under curve (AUC) being 0.88 for sTREM-1 and 0.91 for PCT. COX regression analysis revealed that PCT and sTREM-1 contents were independent correlation factors for the prognosis of MDRP patients ($P<0.05$). **Conclusion** Serum sTREM-1 and PCT levels are significantly correlated with the prognosis of MDRP patients.

Key words: multidrug resistance; pneumonia; soluble triggering receptor -1; procalcitonin

多重耐药菌(Multipluing Drug-resistant Organism, MDRO)是指对临床使用的三类或三类以上抗菌药物同时呈现耐药^[1]。多重耐药肺炎治疗失败率显著高于敏感菌感染肺炎, 早期诊断对多重耐药肺炎的预后非常重要, 利用可靠的诊断学标记物可以进行快速诊断。可溶性髓系细胞触发受体-1(sTREM-1)和降钙素原(PCT)是严重细菌感染反应的敏感指标^[2], 其对感染性疾病诊断和评价预后的特异性和灵敏性都较高, 但尚未有PCT和sTREM-1用于诊断多重耐药肺炎的系统报道, 而且关于两种标记物与多重耐药肺炎的联系研究较少。本研究连续收录60例多重耐药性患者, 对其血清学指标sTREM-1、PCT水平

进行检测对比, 观察sTREM-1与PCT水平在多重耐药性患者中的变化, 探讨血清sTREM-1与PCT水平在多重耐药肺炎患者检测中的作用, 并分析其作为对一种辅助诊断手段和病情监测的指标对多重耐药肺炎患者是否具有临床意义。

1 资料和方法

1.1 研究对象

连续性收录2013年1月至2015年1月被确诊为多重耐药肺炎的我院患者132例, 剔除严重免疫缺陷性疾病、真菌感染及使用 ≥ 1 mg/(kg·d)强的松等激素超过1个月者, 共有60例纳入本研究。其中, 铜绿假单胞菌感染25例, 鲍曼不动杆菌感染17例, 金黄色葡萄球菌感染11例, 肺炎克雷伯杆菌感染7例。另选取同时间段来院进行健康体检的志愿者60例, 所有

收稿日期: 2017-06-28; 修订日期: 2017-09-14

作者简介: 余伟鹏(1978-), 男, 本科, 副主任医师。

入选志愿者均无肺部疾病。本研究所有入选对象签署知情同意书,经我院伦理委员会通过。

多重耐药肺炎诊断标准:检查标本培养出致病微生物对3类或3类以上抗生素耐药,检查标本均为晨起深部痰液进行培养,即为多重耐药菌感染。

1.2 研究方法

空腹抽取静脉血4 mL,血液标本离心处理,3 000 r/min×15 min,取标本上清液低温保存,完善其他常规实验室检查。血清sTREM-1的水平用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测,操作过程根据美国RD公司生产的试剂试剂盒说明书;血清PCT监测使用免疫荧光法,检测灵敏度可达0.05 μg/L,荧光酶标免疫测试仪与试剂盒由梅里埃公司购买。选取的血液样本检测3个复孔,取平均值。

1.3 疗效判定标准

将治疗后患者分为有效组和无效组,主要评价标准:多重耐药性患者痰菌转阴,即同时期连续查痰菌培养1次与痰涂片3次均为阴性。有效组为痰带菌量减低或痰菌转阴,或X线评价显示病灶有吸收或明显吸收;无效组为痰带菌量无变化或增多,或X线评价显示病灶不变或恶化。

1.4 统计学处理

统计分析软件采用SPSS 20.0进行处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料用率(%)表示,行 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义;变量间的相关性采用COX回归分析,受试者工作特征曲线(ROC)可以对sTREM-1和PCT水平在多重耐药肺炎患者疾病的预后评价价值进行综合分析。

2 结果

表2 不同疗效患者血清sTREM-1和PCT水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	sTREM-1/(μg/L)			PCT/(μg/L)		
		治疗前	治疗1周后	治疗2周后	治疗前	治疗1周后	治疗2周后
有效组	49	185.85±45.89	89.12±18.03 ^a	23.25±6.01 ^a	4.18±0.07	0.18±0.03 ^a	0.07±0.01 ^a
无效组	11	200.23±47.15	176.21±67.17	337.64±13.05	4.23±0.15	3.21±0.17	2.64±0.05

与无效组比较:^a $P < 0.01$ 。

2.3 ROC分析结果

对判断多重耐药性患者治疗疗效和预后进行分析,治疗前患者血清sTREM-1与PCT水平价值较低[曲线下面积(AUC)分别为0.69和0.63];治疗1周时,患者的血清sTREM-1与PCT的AUC分别为0.88和0.91,具有较高的预后评价意义。详见表3、图1。

2.1 一般资料的比较

多重耐药肺炎患者与对照组相比,其血清sTREM-1、PCT、白细胞水平明显升高($P < 0.01$),血清白蛋白较低($P < 0.01$)。在年龄、性别、体质量指数、总胆红素等一般临床资料上,两组差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表1。

表1 两组一般资料的比较

项目	多重耐药肺炎组 (<i>n</i> =60)	对照组 (<i>n</i> =60)
年龄/岁	49.8±11.5	46.1±9.8
男/例(%)	32(52.3)	29(49.1)
女/例(%)	28(47.7)	31(50.9)
体质量指数	22.9±1.8	22.7±1.7
白细胞/(×10 ⁹ /L)	8.91±2.23 ^a	6.65±1.32
白蛋白/(g/L)	32.1±2.9 ^a	39.6±5.4
总胆红素/(mg/L)	11.4±3.3	11.3±2.3
治疗前sTREM-1/(μg/L)	187.4±35.1 ^a	24.1±11.8
治疗前PCT/(μg/L)	4.20±0.09 ^a	0.02±0.02

与对照组比较:^a $P < 0.01$ 。

2.2 不同疗效患者血清sTREM-1与PCT水平的动态比较

根据疗效判断标准,将多重耐药肺炎患者分为有效组(49例)和无效组(11例)。治疗前,两组的sTREM-1和PCT水平差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,与无效组相比,有效组患者在治疗后1、2周时sTREM-1与PCT水平明显降低($P < 0.01$)。治疗2周时,无效组患者血清sTREM-1水平出现明显上升,而PCT水平无显著下降(见表2)。

2.4 COX回归分析

通过COX回归分析可见,PCT以及sTREM-1水平与多重耐药肺炎患者的预后独立相关($P < 0.05$),见表4。

3 讨论

多重耐药肺炎是一种较危重的呼吸系统疾病,

表3 不同时间点sTREM-1与PCT对于疗效评价的ROC分析

指标	AUC	最佳切点/ $\mu\text{g/L}$	敏感性/%	特异性/%
sTREM-1				
治疗前	0.69	190.98	78	72
治疗后1周	0.88	93.45	89	76
治疗后2周	0.68	32.81	74	80
PCT				
治疗前	0.63	0.17	85	64
治疗后1周	0.91	0.21	91	86
治疗后2周	0.78	0.09	77	85

表4 COX回归分析

因素	HR	95%CI	P值
PCT	5.624	3.651~6.337	<0.05
sTREM-1	7.633	5.523~7.578	<0.05

累及多个器官,易导致多种严重的并发症,病死率较高,早期诊断是治愈的关键。目前,多重耐药肺炎并没有明确敏感的监测指标,有时病情进展迅速,不能早期诊断,患者治疗往往错失最佳时机,这类患者预后极差。因此,早期敏感的监测指标对于多重耐药肺炎患者的早期治疗具有重要意义。

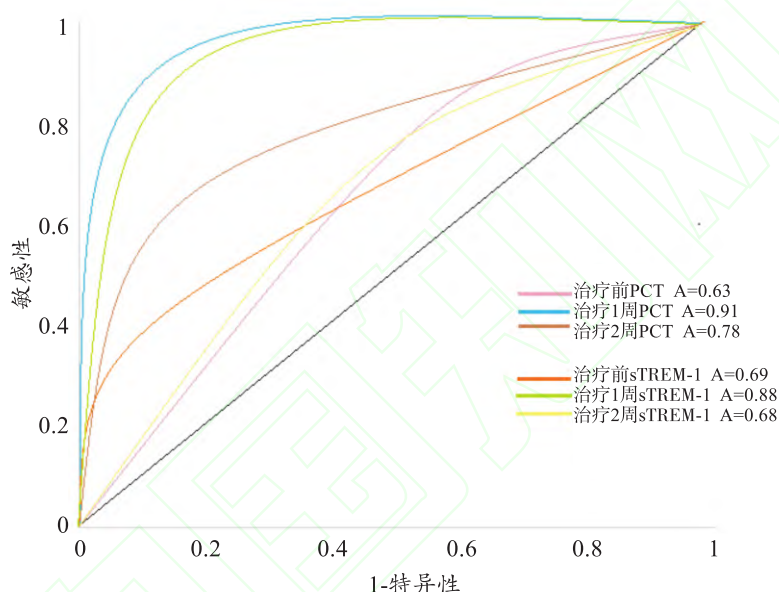


图1 不同时间点sTREM-1与PCT对于疗效评价的ROC曲线

PCT是一种无激素活性的糖蛋白,含有116个氨基酸的降钙素前体分子,主要合成部位为甲状腺C细胞,相对分子质量约为 13×10^3 。生理情况下血清PCT几乎不升高^[3],在健康人群的血浆中水平一般小于 $0.1 \mu\text{g/L}$,而在感染性患者中可显著升高。髓系细胞触发受体-1(TREM-1)是一种对免疫系统进行正调控的膜受体蛋白,表达在巨噬细胞和中性粒细胞表面,是一种重要触发器在免疫反应的发生和级联放大效应中发挥作用^[4],TREM-1的可溶性形式即为sTREM-1。

在肺部损伤和肺部感染的患者中,随着炎症因子不断刺激肺组织,肺内的大量炎症因子被神经内分泌细胞所释放,导致PCT表达明显增加^[5],血清中的PCT水平随之升高;而新近的研究发现新的预警指标和感染性疾病相关,sTREM-1在感染性疾病的诊断方面有一定的作用。有报道PCT在肺结核合并肺炎和健康人群中存在差别^[6],Tintinger等^[7]发现在细

菌性肺炎患者中,sTREM-1的表达有较大幅度的上升,而且肺部感染性肺炎患者的预后也与sTREM-1的水平有一定的相关性。

以往研究发现PCT在肺部感染性疾病中有所上升,有助于判断病情的严重程度以及预后^[8],动态观察PCT水平同样对脓毒症^[9]、败血症、感染性休克^[10]等患者的预后具有重大意义;而sTREM-1在肺部感染性疾病的研究中,Gibot等^[11]在社区获得性肺炎患者和呼吸机相关性肺炎患者中检测的sTREM-1水平明显增高。戴然然等^[12]研究也表明,细菌性重症肺炎患者血清sTREM-1水平显著高于非重症肺炎患者,唐朝霞等^[13]的研究也证实这一点,sTREM-1参与重症肺炎的炎症反应过程,sTREM-1水平的变化可能与肺炎病情严重程度有关。目前关于sTREM-1在多重耐药性患者中的变化仍有争议,尚未见有PCT和sTREM-1用于诊断多重耐药肺炎的相关报道。

多重耐药肺炎由于治疗效果差,短期内痰菌变化以及肺部X线影像改变缓慢,难以判断治疗效果,临床预后更是难以监测。本研究综合分析60例多重耐药肺炎患者治疗前、治疗后1周以及2周患者血清sTREM-1与PCT水平变化,多重耐药性患者治疗前血清PCT的平均含量为4.20 $\mu\text{g/L}$,明显高于健康人群(0.06 $\mu\text{g/L}$),说明在多重耐药肺炎患者体内,全身炎症反应不断被激活、扩大,促炎介质产生逐渐增多,病情恶化,可以根据PCT水平指导应用抗菌药物;与健康人群相比,sTREM-1的水平同样升高。

本研究将多重耐药性的患者根据治疗效果分为有效组和无效组,进一步对sTREM-1与PCT对于多重耐药肺炎患者临床预后做出相关评价,结果显示sTREM-1与PCT的含量随着疾病的进展逐渐升高,无效组均明显高于有效组;由于多数多重耐药肺炎的患者起病急,诊断不明确,容易延误诊治,误诊后患者的预后极差;并且此类患者本身的免疫力极差,容易增加合并其他细菌、病毒或真菌感染的可能性^[14]。本研究通过COX回归分析可见,PCT以及sTREM-1水平与多重耐药肺炎患者的预后独立相关($P<0.05$)。另外,ROC分析结果提示,治疗后1周时,患者的血清sTREM-1与PCT的AUC分别为0.88和0.91,具有较高的预后评价意义。因此,sTREM-1与PCT在多重耐药肺炎患者感染的感染及严重程度具有提示意义,且两者均可以评价多重耐药肺炎患者的治疗疗效,并在一定程度上预测多重耐药肺炎患者的预后。

综上所述,sTREM-1与PCT的水平在多重耐药肺炎患者中均显著升高,并且升高程度与多重耐药肺炎患者的严重程度呈正相关,动态监测sTREM-1或PCT水平变化有助于判断多重耐药肺炎患者的治疗效果、评价预后,可作为早期诊断多重耐药肺炎的辅助手段。

参考文献:

- [1] 中华人民共和国卫生部.多重耐药菌医院感染预防与控制技术指南(试行)[J]. 药物不良反应杂志, 2011, 13(2): 108-109.
- [2] 陈硕,邹圣强,费连心,等.纤维支气管镜肺灌洗对ICU机械通气合并肺部感染患者降钙素原和C反应蛋白的影响研究[J]. 中国全科医学, 2015, 32(3): 326-328.
- [3] Mehanic S, Baljic R. The importance of serum procalcitonin in diagnosis and treatment of serious bacterial infections and sepsis[J]. Mater Sociomed, 2013, 25(4): 277-281.
- [4] Su L, Han B, Liu C, et al. Value of soluble TREM-1, procalcitonin, and C-reactive protein serum levels as biomarkers for detecting bacteremia among sepsis patients with new fever in intensive care units: a prospective cohort study[J]. BMC Infectious Diseases, 2012, 12(157): 1-10.
- [5] 尹义平,胡苏萍,杨澄清,等.降钙素原在细菌性肺炎及肺结核中的鉴别研究[J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(5): 786-788.
- [6] 卢家泽,邝浩斌,李德宪,等.降钙素原检测对肺结核合并肺部细菌感染诊断的临床价值研究[J]. 中国防痨杂志, 2013, 35(11): 923-926.
- [7] Tintinger G R, van der Merwe J J, Fickl H, et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells in sputum of patients with community-acquired pneumonia or pulmonary tuberculosis: a pilot study[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2012, 31(1): 73-76.
- [8] 张建军,柴成国,李敬,等.血清降钙素原在呼吸机相关性肺炎的应用[J]. 国际呼吸杂志, 2014, 34(8): 597-602.
- [9] Mat Nor M B, Md Ralib A. Procalcitonin clearance for early prediction of survival in critically ill patients with severe sepsis[J]. Crit Care Res Pract, 2014, 2014: 819034.
- [10] Guan J, Lin Z, Lue H. Dynamic change of procalcitonin, rather than concentration itself, is predictive of survival in septic shock patients when beyond 10 ng/mL[J]. Shock, 2011, 36(6): 570-574.
- [11] 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, 350(5): 451-458.
- [12] 戴然然,刘嘉琳,周敏,等.血清可溶性髓样细胞触发受体-1检测在细菌性肺炎诊断中的意义[J]. 诊断学理论与实践, 2010, 9(5): 486-490.
- [13] 唐朝霞,曾勉,卢桂芳.重症肺炎患者血浆可溶性髓系细胞触发受体-1、肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-10水平变化的研究[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2011, 10(5): 424-428.
- [14] 韩军. 多重耐药肺结核患者T淋巴细胞亚群测定的临床意义[J]. 临床军医杂志, 2012, 40(6): 1419-1421.