

降钙素原、白细胞介素-17 和可溶性髓系细胞触发受体 1 水平的检测在机械通气并呼吸机相关性肺炎患者中的意义

绵阳市人民医院 陈玺* 魏春林, 绵阳 621000

摘要 目的:探讨机械通气并呼吸机相关性肺炎(VAP)患者降钙素原(PCT)、白细胞介素-17(IL-17)和可溶性髓系细胞触发受体 1(sTREM-1)的水平及其临床意义。方法:选择重症监护室 110 例机械通气患者,根据是否发生 VAP 分为 VAP 组和非 VAP 组,比较 2 组患者的血清和支气管肺泡灌洗液(BALF)中的 PCT、IL-17 和 sTREM-1 的水平。应用受试者工作曲线(ROC)评价三项指标单独和联合诊断 VAP 的诊断效能(包括诊断准确率、灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值等)。结果:2 组患者血清 PCT、IL-17 和 sTREM-1 水平比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$);VAP 组患者 BALF 中 PCT、IL-17 和 sTREM-1 的水平显著高于非 VAP 组($P < 0.05$)。ROC 曲线显示,应用 BALF 中 PCT、IL-17、sTREM-1 水平单独和联合预测 VAP 的 AUC 分别为 0.887、0.759、0.788 和 0.959,其最佳截点分别为 sTREM-1 ≥ 201.33 pg/mL、PCT ≥ 2.06 ng/mL 和 IL-17 ≥ 6.38 μ g/mL。与 PCT 和 IL-17 相比,sTREM-1 的敏感度较高而特异度较低($P < 0.05$),三项指标的诊断准确率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。以 sTREM-1 ≥ 201.33 pg/mL 和 PCT ≥ 2.06 ng/mL 或 IL-17 ≥ 6.38 μ g/mL 为联合诊断指标,联合诊断的准确率、特异度和阳性预测值得到明显提高($P < 0.05$)。结论:机械通气并发 VAP 患者 BALF 中的 PCT、IL-17 和 sTREM-1 水平明显升高,应用三项指标联合诊断 VAP 的效能较高。

关键词 机械通气;呼吸机相关性肺炎;降钙素原;白细胞介素 17;可溶性髓系细胞触发受体 1

中图分类号 R563.1

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20190414

Clinical significance of PCT, IL-17 and sTREM-1 in patients with mechanical ventilation complicated with ventilator associated pneumonia CHEN Xi*, WEI Chun-lin. Mianyang People's Hospital, Mianyang 621000, China

Abstract Objective: To explore the clinical significance of procalcitonin (PCT), interleukin-17 (IL-17), soluble myeloid cell-triggered receptor 1 (sTREM-1) in patients with mechanical ventilation complicated with ventilator associated pneumonia (VAP). Methods: The levels of PCT, IL-17 and sTREM-1 in 110 patients undergoing mechanical ventilation in intensive care unit with suspected VAP were comparatively analyzed. The patients were divided into VAP group and non-VAP group. The receiver operating curve was used to evaluate the diagnostic efficacy (including diagnostic accuracy, sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value, respectively) for the diagnosis of VAP of three indicators. Results: There was no significant difference in the serum levels of PCT, IL-17 and sTREM-1 between the two groups (all $P > 0.05$). The levels of PCT, IL-17 and sTREM-1 in BALF of VAP group were significantly higher than those in non-VAP group ($P < 0.05$). The ROC curves showed that the AUCs of PCT, IL-17, sTREM-1 and combined diagnosis for the VAP were 0.887, 0.759, 0.788 and 0.959, respectively. The best cutoff points were sTREM-1 ≥ 201.33 pg/mL, PCT ≥ 2.06 ng/mL and IL-17 ≥ 6.38 μ g/mL. The sTREM-1 had higher sensitivity and lower specificity than PCT and IL-17 ($P < 0.05$), and no significant differences were found in the diagnostic accuracy of the three indicators ($P > 0.05$). By the combined diagnosis, the diagnostic accuracy, specificity and positive predictive values were significantly increased ($P < 0.05$). Conclusions: The levels of PCT, IL-17 and sTREM-1 in BALF were significantly increased in patients with mechanical ventilation complicated with VAP, and the combination of three indexes in the diagnosis of VAP was more effective.

Key words Mechanical ventilation; Ventilator-associated pneumonia; Procalcitonin; Interleukin-17; Soluble myeloid cell-triggered receptor 1

呼吸机相关性肺炎(ventilator associated pneumonia, VAP)是指气管插管和机械通气后 48 h 发生

感染引起的肺实质炎症^[1]。目前,对于 VAP 的早期诊断主要依赖结合临床症状体征、血象、影像学 and 细菌学等检查进行综合诊断。降钙素原(procalcitonin, PCT)、白介素 17(interleukin-17, IL-17)都与炎

* 通信作者:陈玺, E-mail: xixilinlin418@163.com

症反应有密切联系^[2];可溶性髓系细胞触发受体 1 (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells, sTREM-1) 是一种近年来新发现的中性粒细胞炎性蛋白,在急性呼吸道感染中发挥重要作用^[3]。本文回顾性分析 VAP 患者 PCT、IL-17 和 sTREM-1 在血清和支气管肺泡灌洗液中的水平及其临床意义。

资料与方法

一般资料 选择 2015 年 5 月~2017 年 3 月绵阳市人民医院重症监护室发生 VAP 的机械通气患者,纳入标准参照中华医学会重症医学分会《呼吸机相关性肺炎诊断、预防和治疗指南(2013 年版)》^[4]即:①接受气管切开机械通气治疗 48 h 以上的患者;②经临床、影像学 and 微生物学综合确诊为 VAP 或排除 VAP;③血液动力学较为稳定;④存在 VAP 的疑似表现,如胸部影像学检查可见新发或进展性浸润影, $T > 38^{\circ}\text{C}$ 或 $< 36^{\circ}\text{C}$,外周血白细胞计数 $> 10 \times 10^9/\text{L}$ 或 $< 4 \times 10^9/\text{L}$,气管内有疑似脓性分泌物。排除标准:①接受气管切开机械通气治疗 48 h 以内发生肺炎;②有明显出血倾向、严重心律失常、疑似主动脉瘤等危险征象;③有活动性大咯血、气管重度狭窄等支气管镜检查禁忌;④合并肺外水肿、HIV 和肺结核等疾病。共纳入符合以上标准的患者 44 例作为 VAP 组,并选择同时间段内 66 例行机械通气治疗的非 VAP 患者为非 VAP 组,2 组患者的一般资料比较差异无明显统计学意义,具有可比性,见表 1。

方法 在患者出现疑似 VAP 表现而应用抗生素治疗前,自肘正中静脉采集血样,离心后取血清进行测定。在进行支气管镜检查前完善胸部影像学检查(胸部 X 线片或 CT)以明确主要病变部位。之后使用 EB-1575K 型电子支气管镜(日本宾得医疗器械),对患者典型病变肺叶(一般为左肺舌叶和右肺中叶)进行支气管肺泡灌洗术(bronchoalveolar lav-

age, BAL):支气管镜进镜至正确位置后,楔入支气管管内,取生理盐水 20 mL 经吸引口注入,以吸引器负压吸引($-50 \sim -80 \text{ mmHg}$)支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF),每个部位灌洗 5 次,回收液体量 40%~60% 以上为合格^[5]。采用酶联免疫吸附法测定血清和 BALF 中的 PCT、IL-17 和 sTREM-1 水平。检测试剂盒及其配套试剂购自上海润裕生物公司(美国 R&D 公司),使用 HBS-1096A 全自动酶标仪(南京德铁实验设备有限公司)进行定量检测。

评价指标 比较 2 组患者血清和 BALF 中 PCT、IL-17 和 sTREM-1 水平,对比 3 项指标单独和联合诊断 VAP 的诊断效能(包括诊断准确率、灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值等)。准确率 = 诊断符合人数/总例数 $\times 100\%$,灵敏度 = 真阳性人数/(真阳性人数 + 假阴性人数) $\times 100\%$,特异度 = 真阴性人数/(真阴性人数 + 假阳性人数) $\times 100\%$,阳性预测值 = 真阳性人数/(真阳性人数 + 假阳性人数) $\times 100\%$,阴性预测值 = 真阴性人数/(真阴性人数 + 假阴性人数) $\times 100\%$ 。

统计学处理 采用 SPSS 22.0 统计学软件,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料采用百分数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)评价单独与联合诊断 VAP 的效能,并计算 ROC 曲线下面积(area under curve, AUC)及其 95% 置信区间、标准误和 P 值,利用约登指数寻找最佳截点。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

PCT、IL-17 和 sTREM-1 水平 2 组患者血清 PCT、IL-17 和 sTREM-1 水平比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$);VAP 组患者 BALF 中 PCT、IL-17 和 sTREM-1 的水平显著高于非 VAP 组($P < 0.01$),见表 2。

表 1 2 组患者一般资料比较

组别	例	年龄 (岁)	性别[例(%)]		BMI (kg/m^2)	APACHE II 评分 (分)	SOFA 评分 (分)
			男	女			
非 VAP 组	66	63.6 ± 6.2	36(54.6)	30(45.5)	24.3 ± 2.3	28.8 ± 2.4	10.0 ± 1.0
VAP 组	44	65.4 ± 5.7	21(47.7)	23(52.3)	24.6 ± 2.0	27.9 ± 2.3	9.7 ± 1.6

组别	例	疾病部位[例(%)]						GCS 评分 (分)	MAP (mmHg)
		肺部	尿路	消化道	腹腔	中枢神经系统	血液		
非 VAP 组	66	26(39.4)	8(12.1)	6(9.1)	6(9.1)	5(7.6)	15(22.7)	10.6 ± 2.2	65.6 ± 3.6
VAP 组	44	15(34.1)	5(11.4)	6(13.6)	6(13.6)	3(6.8)	9(20.5)	11.2 ± 2.0	64.0 ± 4.0

BALF 中 PCT、IL-17、sTREM-1 水平单独和联合预测 VAP 的 ROC 曲线 ROC 曲线显示,应用 BALF 中 PCT、IL-17、sTREM-1 水平单独和联合预测 VAP

的 AUC 分别为 0.887、0.759、0.788 和 0.959,其最佳截点分别为 sTREM-1 ≥ 201.33 pg/mL、PCT ≥ 2.06 ng/mL 和 IL-17 ≥ 6.38 μ g/mL,见表 3、图 1。

表 2 2 组患者 PCT、IL-17 和 sTREM-1 水平的比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	例	sTREM-1 (pg/mL)		PCT (ng/mL)		IL-17 (μ g/mL)	
		血清	BALF	血清	BALF	血清	BALF
VAP 组	44	2.18 $\pm$ 0.70	240.14 $\pm$ 36.22	0.91 $\pm$ 0.43	2.81 $\pm$ 1.37	1.21 $\pm$ 0.19	9.55 $\pm$ 4.60
非 VAP 组	66	1.95 $\pm$ 0.58	186.36 $\pm$ 29.47 *	0.78 $\pm$ 0.36	1.76 $\pm$ 0.86 *	1.17 $\pm$ 0.18	5.95 $\pm$ 3.08 *

注:与 VAP 组比较, * $P < 0.01$

表 3 PCT、IL-17、sTREM-1 单独和联合预测 VAP 的 AUC

变量	最佳截点	区域	标准误差	P	渐近 95% 置信区间	
					下限	上限
sTREM-1	201.33 pg/mL	0.887	0.034	<0.001	0.834	0.925
PCT	2.06 ng/mL	0.759	0.045	<0.001	0.701	0.877
IL-17	6.38 μ g/mL	0.788	0.045	<0.001	0.712	0.888
联合诊断		0.959	0.016	<0.001	0.928	0.991

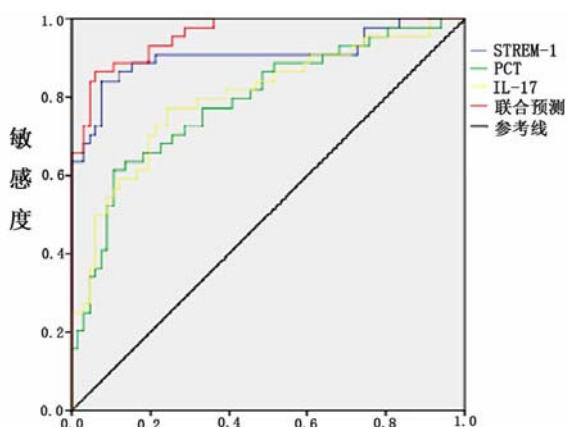


图 1 BALF 中 PCT、IL-17、sTREM-1 水平单独和联合预测 VAP 的 ROC 曲线

PCT、IL-17、sTREM-1 水平单独和联合预测 VAP 的诊断效能 与 PCT 和 IL-17 单独诊断相比, sTREM-1 的敏感度较高而特异度较低 ($P < 0.05$), 3 项指标的诊断准确率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 以 sTREM-1 ≥ 201.33 pg/mL 和 PCT ≥ 2.06 ng/mL 或 IL-17 ≥ 6.38 μ g/mL 为联合诊断指标, 联合的诊断准确率、特异度和阳性预测值均明显提高 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 PCT、IL-17、sTREM-1 单独和联合预测 VAP 的诊断效能

(%)

诊断方式	准确率	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
PCT	78.18 [#]	63.64 ^{*#}	87.88 [*]	77.78	78.38 ^{*#}
IL-17	80.00 [#]	65.91 ^{*#}	89.39 [*]	80.56	79.73 ^{*#}
sTREM-1	82.73 [#]	95.45	74.24 [#]	71.19 [#]	96.08
联合诊断	90.91	95.45	87.88	84.00	96.67

注:与 sTREM-1 比较, * $P < 0.05$; 与联合诊断比较, [#] $P < 0.05$

讨论

由于 VAP 的诊断常依靠微生物学检查, 确诊时间较长、且容易受肺外因素影响造成假阳性或假阴性; 炎性生物标志物在肺部炎症早期即可见较为明显的升高^[6]。

本研究显示 VAP 组患者的 BALF 中 PCT、IL-17 和 sTREM-1 的水平显著高于非 VAP 组。Grover 等^[7]认为, 对于早期 VAP 患者, 其肺部感染情况处于初期, 细支气管和肺泡周围浸润的炎性细胞 (如中性粒细胞、巨噬细胞和淋巴细胞等) 分泌的相关炎性因子水平较低, 且未大量进入外周循环; 其次, 对于非 VAP 患者, 其他器官组织 (如胰腺炎) 在发生明显炎症反应时也可以表达一定水平的 sTREM-1, 这将降低血清 sTREM-1 诊断 VAP 的特异性^[8]。目前, 采用侵入性或半侵入性方法自气管内吸出物进行培养和测定是诊断 VAP 的主要方法。经气管导管内吸引 (endotracheal aspiration, ETA) 是常用的无创取样方法, 但气管内吸出物不能深入到肺部, 对炎症因子的检测和细菌学培养都有一定影响^[9]。通过直接支气管镜检查方法, BALF 能够收集支气管和肺泡表面分泌的炎症因子, 对诊断 VAP 具有最高的灵敏度和特异性^[10]。

通过应用 BALF 中 PCT、IL-17、sTREM-1 水平单独和联合预测 VAP, ROC 曲线显示, sTREM-1 的敏感度明显高于 PCT 和 IL-17, 而特异度较低; 通过三者联合, 对 VAP 的诊断准确率、特异度和阳性预测值较单独诊断均明显提高, 从而更具有临床应用价

值,这与 Michel 等^[11]研究结论类似。

PCT 是激素降钙素原的肽前体(包含 116 个氨基酸),由甲状腺的滤泡旁细胞(C 细胞)和肺和肠的神经内分泌细胞产生^[12]。PCT 水平升高与炎症反应有着较高的相关性(特别是细菌来源的反应),可以反映全身炎症反应的活跃程度,通常作为急性期反应物,而此时 PCT 主要由肺和肠细胞产生^[13];研究显示,PCT 的表达量在 VAP 早期可以出现急剧增加,其敏感度和特异性优于 C 反应蛋白^[14]。T 淋巴细胞以及单核/巨噬细胞是 IL-17 表达的主要细胞类型,IL-17 主要起促进炎症反应的作用;它可作用于 B 淋巴细胞,使其大量增殖,导致体液免疫亢进。还有研究显示,IL-17 单独诱导,或与其它炎症因子(肿瘤坏死因子 TNF α)协调诱导,炎症性细胞因子、趋化因子等基因表达来发挥炎症效应,在宿主防御系统以及炎症性疾病,如自身免疫性疾病等的病理中都发挥重要作用^[15]。在急性炎症反应时,可溶性髓系细胞触发受体 1(sTREM-1)通常由中性粒细胞表面表达(单核/巨噬细胞也可少量表达),细菌性炎症、慢性阻塞性肺疾病合并感染和败血症等患者中早期监测到 sTREM-1,在非感染性炎症疾病的水平则极低^[8]。多项研究和荟萃分析均显示,应用 sTREM-1 诊断细菌或真菌性肺炎的敏感度、特异度较高,作为感染的独立预测因子的价值极高;此外,sTREM-1 水平与炎症反应的严重程度和预后密切相关,应用 sTREM-1 预测感染性休克和病死率的价值比值比均高于 3^[16]。但在结核性疾病、非感染性炎症(如急性胰腺炎、慢性阻塞性肺疾病、肺癌)等情况下,sTREM-1 也可以有较高的表达水平,其特异度受到一定的影响^[17]。

参考文献

- Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America and the American Thoracic Society[J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(5): e61-e111.
- JIF S, Souza-Dantas VC, Póvoa P. The current status of biomarkers for the diagnosis of nosocomial pneumonias[J]. Curr Opin Crit Care, 2017, 23(5): 391-397.
- Palazzo SJ, Simpson TA, Simmons JM, et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) as a diagnostic marker of ventilator-associated pneumonia[J]. Respir Care, 2012, 57(12): 2052-2058.
- 中华医学会重症医学分会. 呼吸机相关性肺炎诊断、预防和治疗指南(2013)[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(6): 524-543.
- 支气管镜在急危重症临床应用专家共识组. 支气管镜在急危重症临床应用的专家共识[J]. 中华急诊医学杂志, 2016, 25(5): 568-572.
- 曹江红, 李光辉. 美国感染病学会和美国胸科学会 2016 年成人医院获得性肺炎和呼吸机相关性肺炎的处理临床实践指南[J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(2): 209-214.
- Grover V, Pantelidis P, Soni N, et al. A biomarker panel (Bioscore) incorporating monocytic surface and soluble TREM-1 has high discriminative value for ventilator-associated pneumonia: a prospective observational study[J]. PLoS One, 2014, 9(10): e109686.
- Liu M, Wu W, Zhao Q, et al. High expression levels of trigger receptor expressed on myeloid cells-1 on neutrophils associated with increased severity of acute pancreatitis in mice[J]. Biol Pharm Bull, 2015, 38(10): 1450-1457.
- Klompas M, Branson R, Eichenwald EC, et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals: 2014 update[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2014, 35(8): 915-936.
- Vernikos P, Kampolis CF, Konstantopoulos K, et al. The role of bronchoscopic findings and bronchoalveolar lavage fluid cytology in early diagnosis of ventilator-associated pneumonia[J]. Respir Care, 2016, 61(5): 658-667.
- Michel CS, Teschner D, Wagner EM, et al. Diagnostic value of sTREM-1, IL-8, PCT, and CRP in febrile neutropenia after autologous stem cell transplantation[J]. Ann Hematol, 2017, 96(12): 2095-2101.
- Li B, Zhao X, Li S. Serum procalcitonin level and mortality risk in critically ill patients with ventilator-associated pneumonia[J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 37(5): 1967-1972.
- Stolz D. Procalcitonin in severe community-acquired pneumonia: some precision medicine ready for prime time[J]. Chest, 2016, 150(4): 769-771.
- Zielińska-Borkowska U, Skirecki T, Złotorowicz M, et al. Procalcitonin in early onset ventilator-associated pneumonia[J]. J Hosp Infect, 2012, 81(2): 92-97.
- Shi P, Zhu S, Lin Y, et al. Persistent stimulation with interleukin-17 desensitizes cells through SCF β -TrCP-mediated degradation of Act1[J]. Sci Signal, 2011, 4(197): ra73.
- 中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 感染相关生物标志物临床意义解读专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2017, 40(4): 243-257.
- Bosco MC, Raggi F, Varesio L. Therapeutic potential of targeting TREM-1 in inflammatory diseases and cancer[J]. Curr Pharm Des, 2016, 22(41): 6209-6233.

(2017-12-20 收稿 2018-05-23 修回)