

血 PCT、NLR 及 HMGB1 检测有助于评估肺癌化疗继发性感染的病情

罗志建*

眉山市第二人民医院呼吸科, 四川眉山 620500

摘要 目的:探讨降钙素原(PCT)、血中性粒细胞淋巴细胞比值(NLR)及高迁移率族蛋白 1(HMGB1)对肺癌化疗继发性感染(SAEC)的意义。方法:收集接受化疗的 287 例非小细胞肺癌(NSCLC)患者为观察组,随机选取同期健康体检者 74 例为对照组,根据是否发生 SEAC 再将观察组分为 SEAC 亚组 51 例和非 SEAC 亚组 236 例,其中 SEAC 亚组根据急性生理与慢性健康状况评估(APACHE II)评分再分为低危组(APACHE II < 10 分)22 例和中高危组(APACHE II ≥ 10 分)29 例。比较对照组、SEAC 亚组(化疗前)、非 SEAC 亚组(化疗前)患者血 PCT、NLR 及 HMGB1 水平差异,观察 SEAC 亚组患者化疗前和确诊感染当日血 PCT、NLR 及 HMGB1 水平差异,以及 SEAC 低危组和中高危组确诊感染当日血 PCT、NLR 及 HMGB1 的水平差异。结果:SEAC 亚组和非 SEAC 亚组患者化疗前血 PCT、NLR 及 HMGB1 水平比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。与对照组比较,SEAC 亚组和非 SEAC 亚组化疗前 NLR 及 HMGB1 水平更高(P 均 < 0.05)。SEAC 亚组患者确诊感染当日血 PCT、NLR 及 HMGB1 水平高于化疗前(P 均 < 0.05)。SEAC 亚组中高危组患者血 PCT、NLR 及 HMGB1 水平高于低危组(P 均 < 0.05)。结论:检测血 PCT、NLR 及 HMGB1 水平有助于评估 SEAC 病情。

关键词 非小细胞肺癌; 化疗继发性感染; 降钙素原; 中性粒细胞与淋巴细胞的比值; 高迁移率族蛋白 1

中图分类号 R734.2

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20230611

化疗继发性感染(secondary infection after chemotherapy, SEAC)增加患者痛苦,影响化疗进程和效果,是非小细胞肺癌(non small cell lung cancer, NSCLC)化疗过程中的棘手问题^[1]。降钙素原(PCT)在细菌感染后短期内即可显著升高,其升高程度与感染的严重程度呈正相关^[2]。中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)是感染初步病原学诊断和临床鉴别的重要指标^[3]。高迁移率族蛋白 1(high mobility group box 1 protein, HMGB1)释放水平与炎症反应水平密切相关^[4]。本研究旨在探讨动态监测血 PCT、NLR 及 HMGB1 水平对肺癌 SEAC 的预测价值。

资料与方法

一般资料 收集 2017 年 6 月-2020 年 2 月在眉山市第二人民医院接受化疗的 NSCLC 患者 287 例为观察组。其中,男 181 例,女 106 例;年龄 32 ~ 75 岁,平均(61.3 ± 11.5)岁。另随机选取同期健康体检者 74 例为对照组,其中男 42 例,女 32 例;年龄 30 ~ 75 岁,平均(60.3 ± 10.9)岁。2 组受试者性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05),有可比性。

纳入与排除标准 纳入标准:①经影像学 and 病理证实为 NSCLC,肿瘤淋巴结转移分期(tumor node metastasis classification, TNM 分期)Ⅲ ~ Ⅳ 期,卡氏评分(Karnofsky performance score, KPS)评分 ≥ 70 分,拟采用含铂类一线方案化疗;②年龄 18 ~ 75 岁;③首次确诊,既往无放疗史;④入组前 1 个月内未应用抗生素治疗,入组时全身无感染、无发热。排除标准:①合并其他部位恶性肿瘤;②合并自身免疫性疾病;③入组前 1 个月内接受过抗菌药物、激素、丙种球蛋白等药物治疗;④入院后未完成 1 疗程化疗死亡;⑤精神疾病、认知功能障碍;⑥妊娠期或哺乳期女性。本研究经医院伦理委员会批准(伦理号:医科伦审 2017 第 07 号),患者或家属均知情并签署同意书。

方法 患者均采用含铂类一线方案化疗,紫杉醇按照体表面积给予 135 mg/m^2 , d_1 , 联合顺铂,按照体表面积给予 25 mg/m^2 , 静脉滴注, d_{2-4} , 21 d 为 1 化疗周期,连续化疗 3 周期。观察组化疗前抽取空腹静脉血,采用全自动生化分析仪(美国,贝克曼库尔特公司, AU5800)检测血清 PCT 水平,采用血常规仪检测中性粒细胞和淋巴细胞数值并计算 NLR,采用酶联免疫吸附法检测血清 HMGB1 水平。

* 通信作者:罗志建, E-mail: wangxi978010f@163.com, 四川省眉山市仁寿县文林镇龙滩大道 6 号

对照组抽取空腹静脉血,检测血 PCT、NLR 及 HMGB1 水平。SEAC 判定标准^[5]:①肺部感染,化疗期间出现发热、咳嗽、咳痰、肺部啰音等感染症状体征,胸部 X 线示肺部浸润性阴影;②泌尿系感染,根据尿培养结果判定,革兰阳性菌 >10⁴ CFU/mL 和革兰阴性菌 >10⁵ CFU/mL;③血流感染,呼吸频率加快、心动过速、发热或低温,血培养阳性;④其他部位感染,参照《医院感染诊断标准》^[5]。感染患者于确诊感染当日抽取静脉血,重复测量血 PCT、NLR 及 HMGB1 水平。感染严重程度根据急性生理与慢性健康状况评估(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)评分进行评估,APACHE II 评分 <10 为低危,≥10 分为中高危。

分组及观察指标 ①根据是否发生 SEAC 将观察组分为 SEAC 亚组 51 例和非 SEAC 亚组 236 例,比较对照组、SEAC 亚组(化疗前)及非 SEAC 亚组(化疗前)患者血 PCT、NLR 及 HMGB1 水平差异;②观察 SEAC 亚组患者化疗前和确诊感染当日血 PCT、NLR 及 HMGB1 水平差异;③SEAC 亚组根据 APACHE II 评分再分为低危组 22 例和中高危组 29 例,观察其确诊感染当日血 PCT、NLR 及 HMGB1 的水平差异。

统计学分析 采用 SPSS 23.0 统计学软件,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验或单因素方差分析;计数资料以百分数(%)表示,采用 χ^2 检验。以 *P* <0.05 为差异有统计学意义。

结 果

SEAC 亚组和非 SEAC 亚组患者基线资料 SEAC 亚组中肺部感染 39 例,泌尿系感染 7 例,其他部位感染 5 例。SEAC 发生率 17.78%。2 组患者性别、年龄、KPS 评分、病理类型、临床分期、间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)阳性及 C-ROS 癌基因 1(C-Ros Oncogene 1, ROS1)阳性等资料比较,差异无统计学意义(*P* 均 >0.05),有可比性,见表 1。

观察组和对照组血 PCT、NLR 及 HMGB1 化疗前水平 SEAC 亚组和非 SEAC 亚组患者化疗前血 PCT、NLR 及 HMGB1 水平比较,差异无统计学意义(*P* 均 >0.05)。与对照组比较,SEAC 亚组和非 SEAC 亚组化疗前 NLR 及 HMGB1 水平更高(*P* 均 <0.05),见表 2。

SEAC 亚组不同时间血 PCT、NLR 及 HMGB1 水平 SEAC 亚组患者确诊感染当日血 PCT、NLR 及 HMGB1 水平高于化疗前(*P* 均 <0.05)见表 3。

SEAC 不同病情患者血 PCT、NLR 和 HMGB1 水平 中高危组患者血 PCT、NLR 及 HMGB1 水平高于低危组(*P* 均 <0.05),见表 4。

讨 论

化疗是失去手术时机的 NSCLC 患者的主要治疗方式,肺癌患者本身存在年龄大、合并疾病较多等

表 1 SEAC 亚组和非 SEAC 亚组患者基线资料比较

分组	SEAC 组(<i>n</i> = 51)	非 SEAC 组(<i>n</i> = 236)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
男性[例(%)]	34(66.67)	147(62.29)	0.345	0.557
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	63.85 ± 7.14	61.97 ± 9.02	0.641	0.525
KPS 评分(70 ~ 80/≥90 分)[例(%)]	22(43.14)/29(56.86)	90(38.14)/146(61.86)	0.441	0.507
病理类型(腺/鳞/其他)[例(%)]	24(47.06)/20(56.86)/7(13.73)	142(60.17)/78(33.05)/16(6.78)	4.238	0.120
临床分期(Ⅲ/Ⅳ期)[例(%)]	29(56.86)/22(43.14)	130(55.08)/106(44.92)	0.054	0.817
ALK 阳性[例(%)]	6(11.76)	36(15.25)	0.409	0.523
ROS1 阳性[例(%)]	3(5.88)	8(3.39)	0.707	0.400

表 2 观察组和对照组血 PCT、NLR 及 HMGB1 化疗前水平比较($\bar{x} \pm s$)

分组	例	PCT(ng/mL)	NLR	HMGB1(pg/mL)
观察组				
SEAC 亚组	51	0.07 ± 0.03	2.37 ± 1.04*	6.87 ± 1.49*
非 SEAC 亚组	236	0.06 ± 0.04	2.41 ± 0.93*	6.92 ± 1.52*
对照组	74	0.06 ± 0.05	1.23 ± 0.53	2.08 ± 0.84
<i>F</i> 值		1.372	32.054	47.113
<i>P</i> 值		0.205	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,**P* <0.05

表 3 SEAC 亚组不同时间血 PCT、NLR 及 HMGB1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间点	例	PCT(ng/mL)	NLR	HMGB1(pg/mL)
化疗前	51	0.07 ± 0.03	2.37 ± 1.04	6.87 ± 3.41
确诊感染当日	51	1.47 ± 0.45	5.38 ± 2.46	13.47 ± 5.48
t 值		-13.542	-6.374	-5.892
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

表 4 SEAC 亚组不同病情患者血 PCT、NLR 及 HMGB1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例	PCT(ng/mL)	NLR	HMGB1(pg/mL)
低危组	22	1.03 ± 0.32	4.38 ± 2.14	9.08 ± 3.57
中高危组	29	1.86 ± 0.47	6.99 ± 1.86	18.32 ± 6.63
t 值		-3.877	-3.574	-5.018
P 值		<0.001	0.001	0.001

特点,机体免疫力较弱,化疗药物的毒性作用会对免疫系统再次造成打击,增加感染发生率。既往研究显示,下呼吸道是 NSCLC 患者 SEAC 的常见部位,主要由细菌、真菌、病毒、支原体引起,我国以细菌感染为主^[6]。目前对 NSCLC 患者 SEAC 的发生率报道存在差异,李乔等^[7]研究显示,NSCLC 患者肺部感染的发生率为 16.87% (41/243)。阳风华等^[8]研究显示,NSCLC 患者下呼吸道感染发生率为 13.26% (57/430)。郎中平等^[9]系统观察了 NSCLC 患者 SEAC 的发生率,显示 NSCLC 患者 SEAC 的发生率为 17.76% (38/214),以呼吸系统感染为主。鲍秋红等^[10]研究则显示,肺癌化疗患者肺部感染的发生率高达 44.77%。本研究患者 SEAC 发生率为 17.78%,与郎中平等^[13]研究类似,低于鲍秋红等^[10]的研究结论,可能与患者选择、基线特征及化疗方案等有关。

血培养是诊断 SEAC 的金标准,但血培养阳性率相对较低、周期长,不利于早期指导临床用药。传统的 SEAC 指标包括 C 反应蛋白、白细胞计数等,但 C 反应蛋白易受非炎症因素如肿瘤坏死因子 (TNF)- α 等影响,而白细胞受化疗药物影响较大,二者用于 SEAC 的预测存在限制,寻找快速、敏感、特异性高的预测 SEAC 的血清学指标非常必要。血 PCT 是甲状腺 C 细胞产生的无激素活性的降钙素前肽物质,正常情况下人体含量极低,在出现细菌感染时,血 PCT 水平可显著提高,其水平变化与感染程度和病情预后密切相关^[11]。研究显示,全身感染后 4 h 即可检测出血 PCT 水平升高,检测周期显著短于实验室细菌培养,可用于细菌感染的快速诊断^[12]。NLR 既是诊断肿瘤和评估预后的指标,又可有效反映全身炎症反应程度,在感染性疾病中的应用已有报道^[13]。研究显示,慢性阻塞性肺疾病合并

肺部感染、骨科手术感染、透析感染等患者血液中炎症细胞水平迅速升高,导致 NLR 水平升高^[14]。HMGB1 是一种重要的炎症标志物,在介导炎症反应反面具有重要作用,已被证明与肺部感染、脓毒症等多种感染性疾病相关^[15]。本研究中,确诊感染当日患者血 PCT、NLR 及 HMGB1 水平较化疗前显著升高,进一步亚组分析显示,中高危患者血 PCT、NLR 及 HMGB1 水平均高于低危患者。提示,在化疗期间动态检测血 PCT、NLR 及 HMGB1 水平可预测 SEAC 发生,对鉴别 SEAC 患者的病情严重程度具有辅助价值。

NLR 与非感染性炎症相关,而炎症在 NSCLC 发生发展中发挥重要作用,在肿瘤发展过程中 NLR 是免疫抑制细胞,可通过抑制 T 细胞活化,而且可促进肿瘤血管形成进而促进肿瘤侵袭和转移,肿瘤患者 NLR 升高表示促肿瘤因素和抗肿瘤因素的失衡^[16,17]。HMGB1 同样是一种与肿瘤疾病发生和发展有密切相关的促癌基因,HMGB1 表达上调可促进肿瘤增殖生长、加速肿瘤细胞迁移和侵袭^[18]。本研究,SEAC 和非 SEAC 亚组患者血 PCT 化疗前比较,差异无统计学意义,但 2 组化疗前 NLR 及 HMGB1 水平均高于对照组,进一步证实在 NSCLC 患者中存在血 NLR 及 HMGB1 水平升高。

血 PCT、NLR 及 HMGB1 水平动态监测有助于 SEAC 诊断和病情严重程度分级,与 NLR 和 HMGB1 比较,血 PCT 水平受肿瘤病理特征影响较小,动态监测可能具有更高临床价值。

参考文献

1 Duhalde L, Lurienne L, Wingen-Heimann SM, et al. Excess burden associated with Clostridioides difficile infection in haematological patients occurring during hospitalization with induction chemotherapy in the USA[J]. J Hosp Infect, 2020, 104(4): 560-566.

(下转第 502 页)

- protected bronchoalveolar lavage in the diagnosis of nosocomial pneumonia[J]. *Anesthesiology*, 1989, 71(5): 679-685.
- 33 中华医学会呼吸病学分会介入呼吸病学学组. 成人诊断性可弯曲支气管镜检查术应用指南(2019 年版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2019, 42(8): 573-590.
 - 34 Hanson FN, Wesseius LJ. Effect of bronchial brush size on cell recovery 1-3[J]. *Am Rev Respir Dis*, 1987, 136: 1450-1452.
 - 35 Karahalli E, Yilmaz A, Türker H, et al. Usefulness of various diagnostic techniques during fiberoptic bronchoscopy for endoscopically visible lung cancer; should cytologic examinations be performed routinely? [J]. *Respiration*, 2001, 68(6): 611-614.
 - 36 Baaklini WA, Reinoso MA, Corin AB, et al. Diagnostic yield of fiberoptic bronchoscopy in evaluating solitary pulmonary nodules [J]. *Chest*, 2000, 117(4): 1049-1054.
 - 37 Torres A, Niederman MS, Chastre J, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia; guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT) [J]. *Eur Respir J*, 2017, 50(3): 1700582.
 - 38 He Y, Wu YH, Han C, et al. Bronchial brushing Xpert improves the diagnostic efficiency of sputum Xpert in patients with pulmonary tuberculosis [J]. *Ther Adv Infect Dis*, 2021, 8: 20499361211020174.
 - 39 Zhang Q, Zhang Q, Sun B, et al. GeneXpert MTB/RIF for rapid diagnosis and rifampin resistance detection of endobronchial tuberculosis [J]. *Respirology*, 2018, 23(10): 950-955.
 - 40 Maillet JM, Fitoussi F, Penaud D, et al. Concordance of antibiotic prophylaxis direct Gram staining and protected brush specimen culture results for postoperative patients with suspected pneumonia [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2006, 23(7): 563-567.
 - 41 Herer B, Fuhrman C, Gazevic Z, et al. Management of nosocomial pneumonia on a medical ward: a comparative study of outcomes and costs of invasive procedures [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2009, 15(2): 165-172.
 - 42 Wang Q, Wu B, Yang D, et al. Optimal specimen type for accurate diagnosis of infectious peripheral pulmonary lesions by mNGS [J]. *BMC Pulm Med*, 2020, 20(1): 1-9.
 - 43 Urabe N, Sakamoto S, Ito A, et al. Bronchial brushing and diagnosis of pulmonary nontuberculous mycobacteria infection [J]. *Respiration*, 2021, 100(9): 877-885.
 - 44 Zheng X, Cao L, Zhang Y, et al. A novel electromagnetic navigation bronchoscopy system for the diagnosis of peripheral pulmonary nodules: a randomized clinical trial [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2022, 19(10): 1730-1739.
 - 45 Sanz-Santos J, Almagro P, Malik K, et al. Confirmatory mediastinoscopy after negative endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for mediastinal staging of lung cancer: systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2022, 19(9): 1581-1590.

(2023-06-23 收稿 2023-08-24 修回)

(上接第 489 页)

- 2 谭成燕, 赵秀峰, 孙贤辉, 等. 动态监测血清胆碱酯酶、降钙素原水平有助于重症肺炎患者的预后评估 [J]. *内科急危重症杂志*, 2021, 27(4): 328-331, 335.
- 3 程惠. 诱导受体 3 联合中性粒细胞和淋巴细胞比值对脓毒症预后的评估价值 [J]. *内科急危重症杂志*, 2021, 27(2): 142-144.
- 4 Simpson J, Loh Z, Ulan MA, et al. Respiratory syncytial virus infection promotes necroptosis and HMGB1 release by airway epithelial cells [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 201(11): 1358-1371.
- 5 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行) [J]. *中华医学杂志*, 2001, 81(5): 61-67.
- 6 Shimizu T, Okachi S, Imai N, et al. Risk factors for pulmonary infection after diagnostic bronchoscopy in patients with lung cancer [J]. *Nagoya J Med Sci*, 2020, 82(1): 69-77.
- 7 李乔, 范习刚. 影响肺癌化疗患者发生肺部感染的危险因素分析 [J]. *实用癌症杂志*, 2020, 35(1): 85-87.
- 8 阳风华, 吴炬, 邱敏文, 等. 肺癌化疗患者并发下呼吸道感染的影响因素分析 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2019, 29(19): 2921-2925.
- 9 郎中平, 罗柳林, 乐军, 等. 晚期非小细胞肺癌化疗患者医院感染病原学特点及影响因素分析 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2019, 29(17): 2615-2618.
- 10 鲍秋红, 周华, 陈茜, 等. 肺癌化疗合并院内肺部感染的病原菌特点及影响因素 [J]. *中国肺癌杂志*, 2019, 22(12): 772-778.
- 11 李洲山, 程丹. 降钙素原异常升高预警早期脓毒血症的临床诊治分析 [J]. *内科急危重症杂志*, 2021, 27(1): 86-88.
- 12 Abdehagh M, Azimrad M, Hourri H, et al. Serum procalcitonin levels associate with *Clostridioides difficile* infection in patients with inflammatory bowel disease [J]. *BMC Infect Dis*, 2021, 21(1): 1103.
- 13 刘帅, 陈飞, 刘志锋, 等. 血浆氨基末端 B 型脑钠肽前体水平、中性粒细胞与淋巴细胞比值对急性 CO 中毒患者心肌损伤有预测价值 [J]. *内科急危重症杂志*, 2021, 27(4): 332-335.
- 14 胡秀梅. NLR 和 PLR 与慢性阻塞性肺疾病的相关性 [J]. *中国实验诊断学*, 2018, 22(7): 1166-1168.
- 15 胡慧婷, 袁静芝, 史清海, 等. 血清 sCD14、HMGB1 联合检测在肺部感染疾病中的临床诊断价值 [J]. *国际检验医学杂志*, 2020, 41(3): 270-273.
- 16 Wang J, Liu Y, Mi X, et al. The prognostic value of prognostic nutritional index (PNI) and neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) for advanced non-small cell lung cancer treated with platinum-based chemotherapeutics [J]. *Ann Palliat Med*, 2020, 9(3): 967-978.
- 17 Russo A, Russano M, Franchina T, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and outcomes with nivolumab in pretreated Non-Small cell lung cancer (NSCLC): A large retrospective multicenter study [J]. *Adv Ther*, 2020, 37(3): 1145-1155.
- 18 Haruna M, Hirata M, Iwahori K, et al. Docetaxel upregulates HMGB1 Levels in Non-small Cell Lung Cancer [J]. *Biol Pharm Bull*, 2020, 43(3): 399-403.

(2021-05-08 收稿 2023-07-23 修回)