

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.14.015
文章编号: 1005-8982(2019)14-0073-04

NGAL、MCP-1 水平对重症肺炎的 诊断效能研究*

朱晓颖¹, 张倩¹, 刘聪辉², 戈艳蕾¹, 王红阳¹, 陈前程¹, 张海芳¹, 张嘉宾¹

(华北理工大学附属医院 1. 呼吸科, 2. 内分泌科, 河北 唐山 063000)

摘要: 目的 探讨中性粒细胞明胶酶蛋白(NGAL)及血清单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)对重症肺炎的诊断价值。**方法** 选取普通社区获得性肺炎患者40例(普通肺炎组),重症肺炎患者49例(重症肺炎组)及同期健康体检者55例(对照组),测定3组NGAL、MCP-1水平及其与肺炎严重程度的相关性,以及NGAL、MCP-1水平预测重症肺炎的受试者工作特征(ROC)曲线。**结果** 重症肺炎患者NGAL及MCP-1水平高于普通肺炎组和对照组($P < 0.05$)。NGAL及MCP-1与肺炎严重程度指数评分呈正相关($r = 0.701$ 和 0.762 , $P = 0.002$ 和 0.008)。血清NGAL、MCP-1水平及二者联合预测重症肺炎的ROC曲线下面积分别为0.715、0.744和0.840。**结论** 重症肺炎患者血清NGAL及MCP-1水平与肺炎严重程度有关,且血清NGAL及MCP-1水平可预测重症肺炎的发生。

关键词: 肺炎;肺炎,呼吸机相关性;单核细胞化学吸引蛋白类

中图分类号: R563.1

文献标识码: A

Diagnostic efficiency of NGAL and MCP-1 levels in severe pneumonia*

Xiao-ying Zhu¹, Qian Zhang¹, Cong-hui Liu², Yan-lei Ge¹, Hong-yang Wang¹,
Qian-cheng Chen¹, Hai-fang Zhang¹, Jia-bin Zhang¹

(1. Department of Respiration, North China University of Science and Technology Affiliated Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China; 2. Department of Endocrinology, North China University of Science and Technology Affiliated Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China)

Abstract: Objective To investigate the diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) in patients with severe pneumonia. **Methods** Forty patients with common community acquired pneumonia (common pneumonia group), 49 patients with severe community acquired pneumonia (severe pneumonia group) and 55 healthy people were selected (control group). The levels of NGAL, MCP-1 and their correlation with the severity of pneumonia were measured. The ROC curves of NGAL and MCP-1 were used to predict the severity of severe pneumonia. **Results** The levels of NGAL and MCP-1 in severe pneumonia patients were higher than those in normal pneumonia group and control group ($P < 0.05$). NGAL and MCP-1 were positively correlated with PSI scores respectively ($r = 0.701$ and 0.762 , $P = 0.002$ and 0.008). ROC curves of serum levels of NGAL, MCP-1 and both for predicting severe pneumonia were 0.715, 0.744 and 0.840, respectively. **Conclusions** The serum levels of NGAL and MCP-1 in patients with severe pneumonia were related to the severity of pneumonia, and the serum levels of NGAL and MCP-1 could predict the occurrence of severe pneumonia.

Keyword: pneumonia; pneumonia, ventilator-associated; monocyte chemoattractant proteins

收稿日期: 2019-01-17

* 基金项目: 2018年度河北省医学科学研究重点课题计划 (No: 20180768)

[通信作者] 戈艳蕾, E-mail: 495732196@qq.com

重症肺炎作为呼吸科常见的危重病,多伴有心肺基础或附加危险因素基础上的肺部感染,或因特殊病原微生物引发严重炎症反应,其可出现严重低氧血症、呼吸及循环衰竭^[1]。研究表明,血清单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemotactic protein 1, MCP-1) 与社区获得性肺炎的严重程度及预后相关性^[2]。大量资料表明,当感染加重时,中性粒细胞明胶酶蛋白 (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL) 作为分泌蛋白被释放入血液清除感染源^[3]。本文通过检测 MCP-1 及 NGAL 在重症肺炎患者血清中的表达水平,进一步研究 2 种因子与重症肺炎的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2016 年 1 月—2017 年 12 月在华北理工大学附属医院呼吸内科及重症医学科住院的社区获得性肺炎患者 89 例。其中,普通肺炎组 40 例(普通肺炎组):男性 22 例,女性 18 例;年龄 20 ~ 72 岁,平均 (60.13 ± 9.74) 岁。重症肺炎患者 49 例(重症肺炎组):男性 23 例,女性 26 例;平均年龄 (65.08 ± 6.98) 岁。重症肺炎诊断参照 2007 年美国胸科学会和美国感染病学会制定的重症肺炎诊断标准^[4]。纳入标准:①需要有创机械通气;②感染性休克需要血管收缩剂治疗;③呼吸频率 ≥ 30 次/min;④氧合指数 (PaO₂/FiO₂) ≤ 250;⑤多肺叶浸润;⑥意识障碍/定向障碍;⑦氮质血症 (≥ 20 mg/dl);⑧白细胞减少 (<4.0 × 10⁹ 个/L),血小板减少 (<10.0 × 10⁹ 个/L);⑨低体温 (<36℃),低血压,需要强力的液体复苏。符合上述 ≥ 3 项可诊断为重症肺炎。普通肺炎诊断符合 2016 年中华医学会呼吸病学分会制定的《中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南》诊断标准,需除外重症肺炎者。排除标准:①合并支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病、肺间质纤维化及肿瘤等其他肺部疾病;

②结缔组织病;③长期应用免疫抑制剂或糖皮质激素;④其他部位感染;⑤因创伤或外科手术感染;⑥合并肿瘤、甲状腺疾病。选取同期健康体检者 55 例作为对照组,其中,男性 28 例,女性 27 例;年龄 35 ~ 80 岁,平均 (49.26 ± 5.30) 岁。

1.2 血清 NGAL 及 MCP-1 水平检测

采用酶联免疫吸附法检测重症肺炎组与普通肺炎组患者血清 NGAL 及 MCP-1 水平,试剂盒购于天津市灏洋生物制品有限公司。

1.3 肺炎严重度指数评分

按照美国胸科协会的肺炎严重度指数 (pneumonia severity index, PSI) 评分标准^[4]对患者进行评分,其中包括 3 个人口学数据 (年龄、性别及护理人员)、5 种合并的基础疾病 (肿瘤、肝脏疾病、充血性心力衰竭、脑血管疾病及肾脏疾病)、5 项体格检查 (精神状态、呼吸频率、收缩压、体温及脉搏) 和 7 项实验室数据 (动脉血气 pH < 7.35、血尿素 ≥ 11 mmol/L、血钠 < 130 mmol/L、血糖 ≥ 14 mmol/L、红细胞压积 < 30%、PO₂ < 60 mmHg 及胸腔积液),加上年龄 21 个参数,计算出总分 (女性患者减去 10 分)。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,比较用 *t* 检验或方差分析,进一步两两比较用 LSD-*t* 检验;计数资料以率 (%) 表示,比较用 χ^2 检验;相关分析用 Pearson 法,绘制 ROC 曲线, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 重症肺炎组与普通肺炎组患者临床资料比较

重症肺炎组与普通肺炎组年龄、性别、冠状动脉粥样硬化性心脏病 (以下简称冠心病)、糖尿病、高血压、慢性肾病及脑梗死合并症比较,差异无统计学意义 (*P* > 0.05),具有可比性。见表 1。

表 1 重症肺炎组与普通肺炎组患者临床资料比较

组别	<i>n</i>	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$)	男 / 女 / 例	伴随疾病 / 例				
				冠心病	糖尿病	高血压	慢性肾病	脑梗死
重症肺炎组	49	65.08 ± 6.98	23/26	11	13	15	3	15
普通肺炎组	40	60.13 ± 9.74	22/18	8	12	13	1	10
<i>t</i> / χ^2 值		1.373	0.573	0.079	0.131	0.036	0.673	0.343
<i>P</i> 值		1.232	0.449	0.799	0.717	0.849	0.412	0.558

2.2 3 组血清 NGAL、MCP-1 水平及 PSI 评分比较

3 组血清 NGAL、MCP-1 水平及 PSI 评分比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 重症肺炎组血清 NGAL、MCP-1 水平及 PSI 评分高于普通肺炎组和对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 重症肺炎组患者血清 NGAL、MCP-1 水平与 PSI 评分相关性分析

重症肺炎组患者血清 NGAL、MCP-1 水平与 PSI

评分呈正相关性 ($r = 0.701$ 和 0.762 , $P = 0.002$ 和 0.008)。

2.4 血清 NGAL 和 MCP-1 对重症肺炎的诊断效能和预测重症肺炎的 ROC 曲线

NGAL 预测重症肺炎临界值为 269.81 ng/ml 时约登值最大; MCP-1 预测重症肺炎临界值为 375.81 ng/ml 时约登值最大; 而 NGAL 和 MCP-1 二者联合预测重症肺炎的 ROC 曲线下面积为 0.840 , 其预测重症肺炎的敏感性、特异性分别为 93.5% 和 67.5% 。见表 3 和图 1。

表 2 3 组血清 NGAL 和 MCP-1 浓度及 PSI 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	NGAL/ (ng/ml)	MCP-1/ (ng/L)	PSI 评分
重症肺炎组	49	302.20 ± 183.74	500.30 ± 210.23	117.05 ± 12.34
普通肺炎组	40	146.78 ± 117.63	334.46 ± 153.23	49.78 ± 10.36
对照组	55	70.64 ± 42.46	108.48 ± 10.06	0.00
<i>F</i> 值		44.370	93.330	289.240
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000

表 3 血清 NGAL 和 MCP-1 对重症肺炎的诊断效能

变量	曲线下面积	敏感性	特异性	约登指数	95% CI	
					下限	上限
NGAL	0.715	0.653	0.875	0.528	0.604	0.826
MCP-1	0.744	0.776	0.800	0.576	0.634	0.854
联合因子	0.840	0.935	0.675	0.614	0.754	0.926

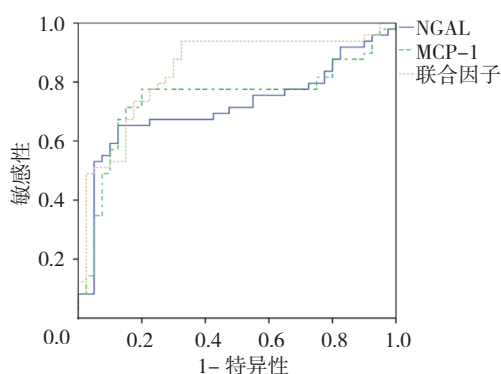


图 1 NGAL、MCP-1 及二者联合预测重症肺炎的 ROC 曲线

3 讨论

重症肺炎是呼吸内科常见的危重症疾病之一, $\geq 85\%$ 患者伴有各种严重的基础病变或处于严重的疾病状态。重症肺炎进展快, 其扩展到肺部可引起呼吸衰竭, 播散全身可引起脓毒症、感染性休克等, 可迅速导致器官失代偿、多器官功能障碍及衰竭。

重症肺炎患者常合并多种病原菌的混合感染, 当致病微生物侵入肺部造成感染后可激活炎症介质反应。例如其可通过释放组胺、缓激肽等引起内皮细胞收缩, 血管通透性增加; 亦可激活内皮细胞释放具有毒性的代谢产物和蛋白水解酶, 造成内皮细胞损伤和脱落^[5]。炎症反应的重要特征是白细胞的渗出, 炎症的不同阶段游出的白细胞种类不同, 在急性炎症早期多表现为中性粒细胞的增多^[6]。相关研究表明, 当人体发生感染、氧化应激及缺血等情况时, 会导致人类组织中 NGAL 的基因上调, 特别是在炎症早期阶段^[7]。重症肺炎患者血清中 NGAL 表达高于普通肺炎组及健康对照组, 分析其可能通过减弱中性粒细胞的趋化和附着能力, 减弱白细胞的杀菌能力, 从而加重炎症反应^[8]。相关动物实验表明, NGAL 基因缺陷的小鼠, 其中性粒细胞不能清除入侵的细胞, 且趋化和附着能力也较弱^[9-10], 进一步佐证此观点。国内外大量资料表明, NGAL 亦可参与多器官损伤, 尤其是肾脏, 本文两组肺炎合并慢性肾病患者比较无差异, 但重症肺炎患者也常一过性肾功能损伤, 故可能引起研

究误差。KANGELARIS 等^[11]研究发现, NGAL 与急性呼吸窘迫综合征的联系与肌酐浓度无关, 从而反映 NGAL 的高表达在肺炎诱发的肺损伤中发挥重要作用。

出现炎症反应时, 白细胞可发生边集和滚动、黏附及游出。当白细胞游出血管后, 可通过有趋化作用的化学刺激物亦称趋化因子将白细胞聚集到炎症病灶, 而不同的趋化因子吸引的白细胞种类不同, MCP-1 作为一种单核细胞趋化蛋白, 主要有单核细胞、巨噬细胞及树突细胞分泌。当发生炎症反应时, 可激活单核/巨噬细胞的趋化作用, 激活白细胞黏附分子 1 的表达^[12-13], 诱导细胞因子白细胞介素 1、白细胞介素 6 的生成并能调节单核细胞表面特异性黏附分子 CD11c、CD11b 的表达^[14]; 此外, 其亦可通过作用单核细胞, 使细胞内钙离子浓度增加, 引发细胞运动、分泌吞噬及一些神经递质分泌, 从而引起呼吸爆发, 参与免疫应答反应^[15]。本文结果显示, 重症肺炎患者 MCP-1 高于普通肺炎者, 考虑与炎症反应驱动有关。当炎症反应较重时, MCP-1 通过趋化作用将白细胞聚集到感染部位发生抗炎作用。大量文献表明, MCP-1 在冠心病、类风湿性关节炎、神经系统疾病及肿瘤等患者中高表达^[16-18], 故临床重症肺炎患者 MCP-1 水平升高时, 需警惕同时存在上述疾病, 应积极进行相关筛查, 以便做出精准治疗, 同时也降低医疗风险。

PSI 评分作为评价社区获得性肺炎严重程度的指标, 目前被认可^[19]。笔者认为, MCP-1 及 NGAL 可一定程度上反映重症肺炎的严重程度。因此, 当普通肺炎患者尤其对于老年患者, 其肺部感染的症状常不典型, 可能仅表现为乏力、食欲减退等, 此时可通过监测 MCP-1 及 NGAL 水平来提前调整治疗方案, 以减缓或避免其进展为重症肺炎, 同时通过本研究也为临床预判增加实验室依据。

参 考 文 献:

- MANDELL L A, WUNDERINK R G, ANZUETO A, et al. Infectious diseases society of America/American thoracic society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults[J]. Clin Infect Dis, 2007, 44(2): S27-S72.
- YONG K K, CHANG J H, CHIEN M H, et al. Plasma monocyte chemoattractant protein-1 level as a predictor of the severity of community-acquired pneumonia[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(2): 179.
- WU K A, WU C C, CHEN C D, et al. Proteome profiling reveals novel biomarkers to identify complicated parapneumonic effusions[J]. Scientific Reports, 2017, 7(1): 4026.
- FINE M J, SMITH M A, CARSON C A, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia[J]. A meta-analysis JAMA, 1996, 275(2): 134-141.
- 中国医师协会急诊医师分会. 中国急诊重症肺炎临床实践专家共识 [J]. 中国急救医学, 2016, 36(2): 97-107.
- RENDON A, RENDON-RAMIREZ E J, ROSAS-TARACO A G, et al. Relevant cytokines in the management of community-acquired pneumonia[J]. Curr Infect Dis Rep, 2016, 18(3): 10.
- 刘玉旗, 费爱华. NGAL 在脓毒症脏器功能障碍中的相关研究进展 [J]. 临床急诊杂志, 2016, 17(7): 573-576.
- SPJ M, BOSIO E, NEIL C, et al. Resistin and NGAL are associated with inflammatory response, endothelial activation and clinical outcomes in sepsis[J]. Inflammation Research, 2017, 66(7): 1-9.
- LIU Z, PETERSEN R, DEVIREDDY L. Impaired neutrophil function in 24p3 null mice contributes to enhanced susceptibility to bacterial infections[J]. H Immunol, 2013, 190(9): 4692-4706.
- SCHROLL A, ELLER K, FEISTRITZER C, et al. Lipocalin-2 ameliorates granulocyte functionality[J]. Eur J Immunol, 2012, 42(12): 3346-3357.
- KANGELARIS K N, PRAKASH A, LIU K D, et al. Increased expression of neutrophil-related genes in patients with early sepsis-induced ARDS[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2015, 308(11): L1102-L1103.
- ANDERS E, NEBEL D, WESTMAN J, et al. Globular C1 q receptor (p33) binds and stabilizes pro-inflammatory MCP-1: a novel mechanism for regulation of MCP-1 production and function[J]. Biochemical Journal, 2018, 475(4): BCJ20170857.
- 许云鹤, 刘永刚, 赵小妹, 等. 血清 SAA, RBP4, MCP-1 与缺血性脑卒中脑损伤及梗死程度的关系研究 [J]. 临床和实验医学杂志, 2018(3): 255-258.
- DU Z, WU X, SONG M, et al. Oxidative damage induces MCP-1 secretion and macrophage aggregation in age-related macular degeneration (AMD)[J]. Graefes Archive for Clinical & Experimental Ophthalmology, 2016, 254(12): 1-8.
- 毛志敏, 周如丹, 赵学凌, 等. MCP-1 在炎症反应中的研究进展 [J]. 医学综述, 2013, 19(6): 964-966.
- 林涛, 吕昊哲, 马玉霞, 等. 类风湿关节炎患者血清单核细胞趋化蛋白-1 水平及与间质性肺疾病的关系 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2010, 26(1): 59-63.
- DUTTA P, SARKISSYAN M, PAICO K, et al. MCP-1 is overexpressed in triple-negative breast cancers and drives cancer invasiveness and metastasis[J]. Breast Cancer Research & Treatment, 2018, 170(3): 477-486.
- XIAO L I, CAO Y, WANG Y, et al. Aberrant histone modifications of global histone and MCP-1 promoter in CD14+ monocytes from patients with coronary artery disease[J]. Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences, 2018, 73(5): 202-206.
- 孔庆华, 白久武, 王晓如, 等. 三种评分系统在老年社区获得性肺炎危险度分层及病情评估中的应用 [J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2018, 17(2): 138-143.

(唐勇 编辑)