

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.17.012

文章编号: 1005-8982(2017)17-0058-04

重症肺炎患者血清 NT-proBNP 和 HMGB1 水平的变化及其意义*

刘道莹¹, 刘笛², 尹昆³

(山东省肥城市肥城矿业中心医院 1.重症医学科,2.小儿科,山东 肥城 271608;
3.山东省肿瘤医院,山东 济南 250117)

摘要:目的 探讨重症肺炎患者血清 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)和高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)水平变化及在判断患者预后中的意义。**方法** 96 例重症肺炎患者分为存活组(59 例)和死亡组(37 例),选取健康者 40 例作为对照组,分别于重症肺炎患者入院第 1、3、5 和 7 天时,以及对照组体检当天,对血清 NT-proBNP 和 HMGB1 水平进行检测,并记录急性生理学与慢性健康状况(APACHE II)评分。**结果** 重症肺炎患者第 1 天血清 NT-proBNP 和 HMGB1 水平与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与第 1 天比较,存活组患者第 3、5 和 7 天时血清 NT-proBNP、HMGB1 水平和 APACHE II 评分降低;死亡组患者第 3 天血清 NT-proBNP、HMGB1 水平降低,而第 5 和 7 天时血清 NT-proBNP 和 HMGB1 水平升高,死亡组患者第 3、5 和 7 天时 APACHE II 评分升高($P < 0.05$)。存活组患者第 1、3、5 和 7 天血清 NT-proBNP、HMGB1 水平、APACHE II 评分与死亡组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);Pearson 相关分析显示,重症肺炎患者血清 NT-proBNP 水平与 APACHE II 评分呈正相关($P < 0.05$),血清 HMGB1 水平与 APACHE II 评分呈正相关($P < 0.05$)。**结论** 重症肺炎患者血清 NT-proBNP、HMGB1 水平与患者病情严重程度和预后有关,可作为评估病情和判定预后的辅助指标。

关键词: 重症肺炎;N 末端脑钠肽前体;高迁移率族蛋白 B1;预后

中图分类号: R563.1

文献标识码: A

Changes of serum levels of NT-proBNP and HMGB1 in patients with severe pneumonia and their significance*

Dao-ying Liu¹, Di Liu², Kun Yin³

(1. Department of Intensive Care Unit; 2. Department of Pediatrics, Mining Center Hospital of Feicheng, Feicheng, Shandong 271608, China; 3. Shandong Provincial Tumor Hospital, Jinan, Shandong 250117, China)

Abstract: Objective To investigate the changes of serum levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and high mobility group box 1 protein (HMGB1) in the patients with severe pneumonia and their significance in prediction of prognosis. **Methods** Totally 96 patients with severe pneumonia were divided into survival group (59 cases) and death group (37 cases). In the same period, 40 healthy subjects were selected as control group. The serum levels of NT-proBNP and HMGB1 were measured and the APACHE II scores were recorded for all severe pneumonia patients on day 1, 3, 5 and 7 after admission, and in the control group on the examination day. **Results** The serum levels of NT-proBNP and HMGB1 on day 1 in the patients with severe pneumonia were higher than those in the control group ($P < 0.05$). Compared with the values on day 1, the serum levels of NT-proBNP and HMGB1 and the APACHE II scores in the survival group decreased on day 3, 5 and 7; the serum levels of NT-proBNP and HMGB1 in the death group decreased on day 3 but increased on day 5 and 7, the APACHE II scores in the death group increased on

收稿日期:2016-11-16

* 基金项目:国家自然科学基金(No:31300617)

day 3, 5 and 7 ($P < 0.05$). The serum levels of NT-proBNP and HMGB1 and APACHE II scores on day 1, 3, 5 and 7 in the survival group were lower than those in the death group ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that the serum levels of NT-proBNP and HMGB1 in the patients with severe pneumonia were positively correlated with APACHE II scores ($P < 0.05$). **Conclusions** The serum levels of NT-proBNP and HMGB1 in the patients with severe pneumonia increase, and are correlated with the severity and prognosis of the patients. They could be used as adjuvant indicators for assessment of disease and prognosis.

Keywords: severe pneumonia; N-terminal pro-brain natriuretic peptide; high mobility group box 1 protein; prognosis

N 末端脑钠肽前体 (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP) 作为心肌细胞分泌的肽类激素,具有结构稳定、不易受干扰、半衰期长等特点,常被用于评价心力衰竭患者心脏功能及判定预后^[1]。随着研究深入,全身炎症反应亦可导致 NT-proBNP 水平升高^[2]。NT-proBNP 水平升高可作为预测脓毒症患者不良预后的指标^[3]。高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box 1, HMGB1) 作为免疫细胞分泌的重要的炎症介质,在促进炎症反应中发挥重要作用^[4]。本研究对重症肺炎患者血清 NT-proBNP 和 HMGB1 水平进行监测,探讨其与患者病情相关性,以及在判断预后中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 3 月 -2016 年 4 月在山东省肥城市矿业中心医院住院治疗的重症肺炎患者 96 例。其中,男性 54 例,女性 42 例;平均年龄(64.9 ± 8.7)岁。所有患者符合 2007 年美国感染协会 / 美国胸科协会制定的《成人社区获得性肺炎诊治指南》中关于重症肺炎诊断标准^[5],排除标准:①住院治疗时间 < 7 d, 以及中途转科患者;②入院前已行抗生素治疗;③恶性肿瘤、免疫系统疾病、重要脏器严重功能障碍;④已明确为病毒或真菌感染。根据患者预后情况,将患者分为存活组和死亡组。选取同期体检中心健康者 40 例作为对照组。其中,男性 22 例,女性 18 例;平均年龄(63.8 ± 8.2)岁。对照组均排除呼吸系统疾病、心脑血管疾病及急慢性感染者。本研究通过医院伦理委员会批准,所有研究对象知情同意。

1.2 研究方法

1.2.1 临床资料收集 记录所有重症肺炎患者入院后性别、年龄、体温、白细胞 (white blood cells, WBC) 总数、动脉血气、氧合指数等临床一般资料。

1.2.2 血清 NT-proBNP 和 HMGB1 水平检测 所有重症肺炎患者分别于入院第 1、3、5 和 7 天, 以及

对照组体检当天,抽取静脉血 6 ml, 4°C 、3 500 r/min 离心 15 min, 留取上清液,置于 -70°C 冰箱冷冻保存备检。利用美国 Roche 公司生产的电化学发光免疫分析仪及配套试剂对血清 NT-proBNP 水平进行检测,采用酶联免疫吸附试验检测血清中 HMGB1 水平,试剂盒购自上海西塘生物科技有限公司,所有实验操作均在标准实验条件下完成。

1.2.3 重症肺炎患者急性生理学与慢性健康状况 (acute physiology and chronic health evaluation scoring system, APACHE II) 评分 所有重症肺炎患者于入院第 1、3、5 和 7 天时,利用 APACHE II 对患者进行评分^[6]:得分 0 ~ 71 分,得分越高,则提示病情越严重,预后越差。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 17.0 统计软件,计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,用 t 检验、 t' 检验或重复测量设计的方差分析;计数资料以率 (%) 表示,用 χ^2 检验;相关分析用 Pearson 法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 重症肺炎患者存活组和死亡组的一般资料比较

重症肺炎患者存活组与死亡组在性别、年龄、体温、WBC、平均动脉压和氧合指数比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 重症肺炎患者与对照组血清 NT-proBNP 和 HMGB1 水平比较

重症肺炎患者血清 NT-proBNP 和 HMGB1 水平与对照组比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),重症肺炎患者血清 NT-proBNP 和 HMGB1 水平高于对照组。见表 2。

2.3 重症肺炎患者存活组与死亡组血清 NT-proBNP、HMGB1 水平及 APACHE II 评分比较

存活组患者第 3、5 和 7 天血清 NT-proBNP、HMGB1 水平及 APACHE II 评分与第 1 天比较,经

表 1 重症肺炎患者存活组和死亡组的一般资料比较

组别	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	体温/($^{\circ}\text{C}$, $\bar{x} \pm s$)	WBC/($\times 10^9/\text{L}$, $\bar{x} \pm s$)	平均动脉压/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	氧合指数/($\bar{x} \pm s$)
存活组($n=59$)	34/25	65.20 \pm 9.10	37.14 \pm 1.02	12.09 \pm 5.96	83.67 \pm 15.57	153.95 \pm 57.24
死亡组($n=37$)	20/17	64.30 \pm 8.30	37.09 \pm 0.97	11.95 \pm 5.74	86.07 \pm 18.35	158.02 \pm 60.04
χ^2/t 值	0.118	0.892	0.144	0.749	1.662	1.415
P 值	0.731	0.187	0.443	0.228	0.050	0.080

方差分析, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 存活组患者第 3、5 和 7 天血清 NT-proBNP、HMGB1 水平及 APACHE II 评分低于第 1 天。死亡组患者第 3、5 和 7 天时血清 NT-proBNP、HMGB1 水平及 APACHE II 评分与第 1 天比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 死亡组患者第 3 天血清 NT-proBNP、HMGB1 水平降低, 而第 5、7 天血清 NT-proBNP 和 HMGB1 水平升高, 死亡组患者第 3、5 和 7 天 APACHE II 评分升高。存活组与死亡组患者第 1、3、5 和 7 天血清 NT-

表 2 重症肺炎患者与对照组血清 NT-proBNP 和 HMGB1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	NT-proBNP/(pg/ml)	HMGB1/($\mu\text{g/L}$)
重症肺炎患者($n=96$)	107.68 \pm 26.19	163.65 \pm 28.37
对照组($n=40$)	43.53 \pm 5.97	4.89 \pm 0.32
t 值	14.321	34.735
P 值	0.000	0.000

表 3 重症肺炎患者存活组与死亡组血清 NT-proBNP、HMGB1 水平及 APACHE II 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	NT-proBNP/(pg/ml)	HMGB1/(ng/ml)	APACHE II 评分/分
存活组($n=59$)			
第 1 天	92.86 \pm 16.17 ¹⁾	142.35 \pm 16.82 ¹⁾	54.37 \pm 4.96 ¹⁾
第 3 天	83.54 \pm 14.28 ¹⁾²⁾	131.07 \pm 14.25 ¹⁾²⁾	46.24 \pm 4.24 ¹⁾²⁾
第 5 天	74.26 \pm 15.86 ¹⁾²⁾	124.21 \pm 15.18 ¹⁾²⁾	34.61 \pm 3.72 ¹⁾²⁾
第 7 天	61.38 \pm 13.25 ¹⁾²⁾	115.61 \pm 12.54 ¹⁾²⁾	30.84 \pm 2.86 ¹⁾²⁾
死亡组($n=37$)			
第 1 天	133.14 \pm 19.32	197.28 \pm 18.25	63.28 \pm 7.26
第 3 天	126.35 \pm 18.16 ²⁾	188.33 \pm 21.83 ²⁾	68.36 \pm 8.49 ¹⁾²⁾
第 5 天	141.55 \pm 20.47 ²⁾	213.41 \pm 17.34 ²⁾	70.65 \pm 9.14 ¹⁾²⁾
第 7 天	148.86 \pm 22.36 ²⁾	219.69 \pm 24.92 ²⁾	78.72 \pm 8.15 ¹⁾²⁾
F 组内	46.819	59.173	34.274
P 组内	0.000	0.000	0.000
F 组间	68.275	81.539	44.917
P 组间	0.000	0.000	0.000
F 交互	14.395	19.254	10.834
P 交互	0.000	0.000	0.000

注: 1) 与死亡组比较, $P < 0.05$; 2) 与第 1 天比较, $P < 0.05$

proBNP、HMGB1 水平及 APACHE II 评分比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 存活组患者第 1、3、5 和 7 天血清 NT-proBNP、HMGB1 水平及 APACHE II 评分均低于死亡组。见表 3。

2.4 重症肺炎患者血清 NT-proBNP、HMGB1 水平与 APACHE II 评分的相关性

Pearson 相关分析显示, 重症肺炎患者血清 NT-proBNP 水平与 APACHE II 评分呈正相关($r=0.448$, $P=0.000$), 血清 HMGB1 水平与 APACHE II 评分呈正相关($r=0.513$, $P=0.000$)。

3 讨论

社区获得性肺炎作为威胁人群健康的疾病, 近年来由于人口老年化加速、病原微生物耐药率不断增加等因素的存在, 该病发病率不断上升, 尤其是重症肺炎, 依然是导致死亡的重要因素^[7]。目前, 临床上监测感染的指标较多, 如 WBC 计数、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、血沉等, 但特异性和敏感性不高, 细菌学培养虽然可确诊, 但是检测时间长, 不利于早期诊断及监控患者病情发展^[8], 因此, 积极寻找敏感指标快速诊断及监控重症肺炎病情发展, 对指导治疗及改善患者预后具有重要意义。

NT-proBNP 是 B 型钠尿肽的前体物质, 可稳定的存在于血浆中。有研究指出, 缺氧、促炎症因子、肺动脉高压等因素可诱导 B 型钠尿肽的分泌^[9]。连永红等^[10]指出, 老年重症肺炎患者血清 NT-proBNP 水平联合 APACHE II 评分可协助预测患者住院时间、病死率等。本研究显示, 重症肺炎患者第 1 天血清 NT-proBNP 水平高于对照组, 说明重症肺炎患者早期血清 NT-proBNP 水平升高, 在排除临床一般资料差异后, 重症肺炎患者中, 存活组患者第 3、5 和 7 天血清 NT-proBNP 水平降低, 死亡组患者第 3 天血清 NT-proBNP 水平降低, 而第 5、7 天血清 NT-proBNP 水平升高, 且存活组患者第 1、3、5 和 7 天血清 NT-proBNP 水平低于死亡组, 说明重症肺炎患者血清 NT-proBNP 水平随时间而改变, 存活组患者血清 NT-proBNP 水平低于死亡组。分析其原因, 一方面可能与

部分患者合并有慢性肺部疾病有关,另一方面则可能是重症肺炎尤其是死亡患者,引发的全身炎症反应综合征而导致血清 NT-proBNP 水平升高。APACHE II 作为国际公认的评价危重症患者风险及预后的指标^[1]。本研究显示,重症肺炎患者血清 NT-proBNP 水平与 APACHE II 评分呈正相关,进一步提示重症肺炎患者血清 NT-proBNP 水平与患者预后有关。

HMGB1 作为一种晚期炎症介质,主要由免疫细胞活化后分泌,部分坏死细胞亦可分泌释放,在炎症反应扩大及组织损伤中发挥重要作用^[2]。研究表明,血清 HMGB1 水平与毒血症患者病情严重程度及死亡率密切相关^[3]。同时,在急性肺损伤^[4]、肺纤维化等^[5]疾病中亦升高。有研究指出, HMGB1、降钙素原(Procalcitonin, PCT)和 CRP 共同参与全身炎症反应过程, PCT 可反映全身炎症反应活跃程度, CRP 可直接参与炎症过程, HMGB1 可活化单核巨噬细胞分泌炎症因子^[6]。本研究显示,在排除临床一般资料影响后,重症肺炎患者血清 HMGB1 水平较对照组升高。本研究显示,与第 1 天比较,存活组患者第 3、5 和 7 天血清 HMGB1 水平降低,死亡组患者第 3 天血清 HMGB1 水平降低,而第 5 和 7 天血清 HMGB1 水平升高;与死亡组比较,存活组患者第 1、3、5 和 7 天血清 HMGB1 水平低于死亡组,说明随时间推移,存活组患者血清 HMGB1 水平呈逐渐降低趋势,而死亡组患者则逐渐升高,且存活组不同时间均低于死亡组,提示重症肺炎患者血清 HMGB1 水平与患者病情严重程度有关。Pearson 相关分析显示,重症肺炎患者血清 HMGB1 水平与 APACHE II 评分呈正相关,进一步提示重症肺炎患者血清 NT-proBNP 水平与患者预后有关。

综上所述,重症肺炎患者血清 NT-proBNP、HMGB1 水平升高,且与患者病情严重程度和预后有关,可作为评估病情和判定预后的辅助指标。

参 考 文 献:

- [1] GAO X, ZENG R, LIAO P, et al. Relation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and new-onset atrial fibrillation in patients with acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2016, 76(6): 460-464.
- [2] TOMÁŠ L, LAZÚROVÁ I, PUNDOVÁ L, et al. Acute and long-term effect of infliximab on humoral and echocardiographic parameters in patients with chronic inflammatory diseases[J]. Clin Rheumatol, 2013, 32(1): 61-66.
- [3] 梅峰, 孙树印. B 型钠尿肽及前体预测脓毒症预后的研究进展[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2016, 23(3): 334-336.
- [4] MAN L L, LIU F, WANG Y J, et al. The HMGB1 signaling pathway activates the inflammatory response in Schwann cells[J]. Neural Regen Res, 2015, 10(10): 1706-1712.
- [5] BROWN S M, JONES B E, JEPHSON A R, et al. Validation of the infectious disease society of America/American Thoracic Society 2007 guidelines for severe community-acquired pneumonia[J]. Crit Care Med, 2009, 37(12): 3010-3016.
- [6] LIU J, CHENG Q, YANG Q, et al. Prognosis-related factors in intensive care unit (ICU) patients with hematological malignancies: a retrospective cohort analysis in a Chinese population[J]. Hematology, 2015, 20(9): 494-503.
- [7] LIAO J P, WANG G F, JIN Z, et al. Severe pneumonia caused by adenovirus 7 in pregnant woman: case report and review of the literature[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2016, 42(9): 1194-1197.
- [8] 杨松. PCT 与感染相互关系的研究进展 [J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(9): 1666-1668.
- [9] LI N, ZHANG Y, FAN S, et al. BNP and NT-proBNP levels in patients with sepsis[J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2013, 18(1): 1237-1243.
- [10] 连永红, 梁瑞静, 刘艳红. B 型钠尿肽前体联合急性生理和慢性健康状况评分 II 在老年重症肺炎患者预后中的意义[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(22): 5572-5574.
- [11] RYAN H M, SHARMA S, MAGEE L A, et al. The usefulness of the APACHE II score in obstetric critical care: a structured review[J]. J Obstet Gynaecol Can, 2016, 38(10): 909-918.
- [12] BELLUSSI L M, COCCA S, CHEN L, et al. Rhinosinusal inflammation and high mobility group box 1 protein: a new target for therapy[J]. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec, 2016, 78(2): 77-85.
- [13] WANG H, WARD M F, SAMA A E. Targeting HMGB1 in the treatment of sepsis[J]. Expert Opin Ther Targets, 2014, 18(3): 257-268.
- [14] ZHOU M, ZHANG Y, CHEN X, et al. PTEN-Foxo1 signaling triggers HMGB1-mediated innate immune responses in acute lung injury[J]. Immunol Res, 2015, 62(1): 95-105.
- [15] ZHANG L, JI Y, KANG Z, et al. Protocatechuic aldehyde ameliorates experimental pulmonary fibrosis by modulating HMGB1/RAGE pathway[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2015, 283(1): 50-56.
- [16] 于清霞, 夏永宏, 王静, 等. 急性胰腺炎严重程度和预后与降钙素原、C 反应蛋白、高迁移率族蛋白 B1 的关系[J]. 中华实验外科杂志, 2014, 31(9): 2036-2038.

(童颖丹 编辑)