

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.34.010

重症肺炎患者血浆可溶性髓样细胞触发受体 1 与可溶性血红蛋白清道夫受体的水平变化*

范春红¹,李时悦²,范惠群¹,李明¹,罗智聪¹,陈杰智¹

(1. 广东省佛山市顺德区桂洲医院呼吸内科 528305; 2. 广州医科大学附属第一医院呼吸内科 510120)

[摘要] **目的** 观察可溶性髓样细胞触发受体 1(sTREM-1)与可溶性血红蛋白清道夫受体(sCD163)的水平变化,探讨 sTREM-1 和 sCD163 在重症肺炎的诊断和预后中的意义。**方法** 用 ELISA 法检测 45 例重症肺炎患者、20 例普通肺炎患者、20 例正常对照组入组当天血浆 sTREM-1 和 sCD163 水平,观察重症肺炎患者中存活组和死亡组入组第 1、4、7 天以及出院或死亡当天血浆 sTREM-1 及 sCD163 水平变化趋势。**结果** 重症肺炎患者入组后第 1 天血浆 sTREM-1 及 sCD163 水平均高于普通肺炎患者及正常对照组($P<0.01$)。普通肺炎患者入组后第 1 天血浆 sTREM-1 及 sCD163 水平均高于正常对照组($P<0.01$)。重症肺炎存活组患者血浆 sTREM-1 和 sCD163 水平治疗后呈下降趋势,而死亡组患者血浆 sTREM-1 和 sCD163 水平保持较高水平甚至不断升高,各相同时间点的指标水平均显著高于存活组。血浆 sTREM-1 与 sCD163 水平呈正相关($r=0.591, P<0.01$)。sTREM-1、sCD163、sTREM-1+sCD163 联合检测诊断重症肺炎的曲线下面积分别为 0.914、0.887、0.928,均高于 C 反应蛋白(CRP)和降钙素原(PCT)。**结论** 血浆 sTREM-1 和 sCD163 水平对重症肺炎的诊断具有参考价值,可能与肺炎严重程度相关。动态监测血浆 sTREM-1 和 sCD163 水平变化,有利于评估重症肺炎的治疗效果和判断预后。

[关键词] 肺炎;可溶性髓系细胞触发受体 1;可溶性血红蛋白清道夫受体

[中图分类号] R563.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)34-4780-04

Changes of plasma levels of sTREM-1 and sCD163 in patients with severe pneumonia*

Fan Chunhong¹, Li Shiyue², Fan Huiqun¹, Li Ming¹, Luo Zhicong¹, Chen Jiezhong¹

(1. Department of Respiratory Medicine, Guizhou Hospital of Shunde, Foshan, Guangdong 528305, China; 2. Department of Respiratory Medicine, the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong 510120, China)

[Abstract] **Objective** To observe the changes of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) and soluble hemoglobin scavenger receptor (sCD163) levels in plasma of severe pneumonia patients, and explore the diagnosis and prognosis of severe pneumonia. **Methods** Plasma levels of sTREM-1 and sCD163 were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in 45 patients with severe pneumonia, 20 patients with uncomplicated pneumonia and 20 healthy controls on the day of admission. Changes of sTREM-1 and sCD163 Plasma levels were observed in survival and non-survival severe pneumonia on days 1, 4, 7 and the day of discharge or death. **Results** Plasma levels of sTREM-1 and sCD163 in the patients with severe pneumonia were higher than those with uncomplicated pneumonia and the healthy controls on the day of admission ($P<0.01$). And the plasma levels of patients with uncomplicated pneumonia were higher than that of the healthy controls ($P<0.01$). Plasma levels of sTREM-1 and sCD163 demonstrated a trend to decrease in the survival patients with severe pneumonia group, while maintained at high levels or increased in the non-survivors. On different time points, The plasma levels of sTREM-1 and sCD163 of the non-survivors were all significantly higher than the survivors. There was significantly positive correlation between plasma levels of sTREM-1 and sCD163 ($r=0.591, P<0.01$), The areas under the ROC curve of sTREM-1, sCD163 and sTREM-1+sCD163 were 0.914, 0.887 and 0.928, which were all higher than CRP and PCT. **Conclusion** The sTREM-1 and sCD163 plasma levels have great reference value for the diagnosis of severe pneumonia, and the sTREM-1 and sCD163 plasma levels are relative to the severity of pneumonia. It is helpful to evaluate treatment effect and prognosis of severe pneumonia by dynamically monitoring the plasma levels of sTREM-1 and sCD163.

[Key words] pneumonia; soluble triggering receptor expressed on myeloid cell-1; soluble hemoglobin scavenger receptor

重症肺炎是临床常见的急危重症,病死率高达 50%~70%,早期的识别和诊断对于降低病死率具有重要的临床意义。然而,目前重症肺炎临床诊断指标的敏感性与特异性均不甚理想,尤其对于老年或症状不典型的患者。因此,寻找更加敏感和可靠的诊断指标,有利于更早期积极治疗,对于重症肺

炎的抢救及预后具有非常积极意义。可溶性髓样细胞触发受体-1(soluble triggering receptor expressed on myeloid cell-1, sTREM-1)在感染过程中释放到血液或体液中^[1],与感染的严重程度及预后有一定的关系,在重症肺炎中具有一定的临床诊治价值。但是,目前在实验室检测方法、采用何种标本及诊断

* 基金项目:广东省佛山市科技局科研基金资助项目(201308236)。 作者简介:范春红(1979-),副主任医师,硕士,主要从事临床呼吸疾病研究。

阈值等方面仍存在一些争议。因此, sTREM-1 应联合检测其他敏感指标以提高重症肺炎的诊断敏感性和特异性。研究发现, 可溶性血红蛋白清道夫受体(soluble hemoglobin scavenger receptor, sCD163)在抗炎过程中具有重要作用^[2], 与感染性疾病-脓毒症关系密切。有研究发现, sTREM-1 和 sCD163 联合检测可作为诊断脓毒症的可靠指标^[3]。由于重症肺炎是脓毒症的诱因之一, 由重症肺炎感染所致的脓毒症也是临床常见急危重症, 那么, sCD163 在重症肺炎中是否也具有诊断价值, 其与 sTREM-1 是否也存在某种相关性呢? 国内外鲜有相关文献报道。为此, 作者通过动态监测 sTREM-1 和 sCD163 的水平变化, 探讨 sTREM-1、sCD163 及两者联合检测在重症肺炎诊断和预后中的临床价值及意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 6 月至 2014 年 8 月顺德区桂洲医院呼吸内科及重症监护室的患者及门诊体检正常健康者。记录患者的年龄、性别、血常规、体温等。

1.1.1 重症肺炎组 共 45 例, 其中, 男 28 例, 女 17 例, 平均年龄(59.63±11.85)岁。诊断标准参照 2007 年美国胸科协会/感染协会制订的重症肺炎标准^[4]。(1)主要标准:①感染性休克;②需有创的机械通气。(2)次要标准:①多肺叶浸润;②意识障碍或定向力障碍;③呼吸频率大于或等于 30 次/分;④尿素氮大于或等于 20 mg/dl;⑤低血压需液体复苏;⑥血小板(PLT)减少, PLT<10×10⁹/L;⑦白细胞(WBC)减少, WBC<4×10⁹/L;⑧氧合指数(PaO₂/FiO₂)≤250;⑨低体温(T<36℃)。符合 1 项主要标准或 3 项次要标准以上者纳入重症肺炎组。剔除使用强的松等激素药物超过 1 个月的患者及严重免疫缺陷性疾病患者(如 HIV 感染)。跟踪重症肺炎患者的结局, 以 28 d 为界, 在此期间内死亡的患者归入重症肺炎死亡组, 存活的患者归入重症肺炎存活组, 住院天数不足 7 d 的患者予以剔除。

1.1.2 普通肺炎组 共 20 例, 其中, 男 13 例, 女 7 例, 平均年龄(58.84±7.81)岁。诊断标准符合中国 2006 年社区获得性肺炎的诊断和治疗指南标准^[5]。

1.1.3 正常对照组 共 20 例, 其中, 男 12 例, 女 8 例, 平均年龄(55.30±8.23)岁。来自顺德区桂洲医院体检中心的健康体检者, 年龄大于 45 岁。以上 3 组入选者在性别、年龄等方面比较, 差异均无统计学意义(P>0.05), 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 标本的收集、处理 在征得入选者知情同意的前提下, 分别抽取正常对照组、普通肺炎患者入组当天, 以及重症肺炎患者(包括存活组和死亡组)入组后第 1、4、7 天及出院或死亡当天的静脉血 5 mL, 10% EDTA 抗凝, 3 000 r/min×15 min 离心处理后, 吸取血浆移入 EP 管, 冻存于-80℃冰箱, 用于测定 sTREM-1 和 sCD163。同时采集外周血 10 mL, 送检验科检测 C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)。

1.2.2 指标测定 采用 ELISA 法检测血浆中的 sTREM-1、sCD163 水平, 严格按试剂盒(美国 R&D 公司)说明书进行操作。CRP、PCT 等检测由本院检验科完成。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 13.0 软件分析, 各组数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 多组间比较采用 ANOVA 方差分析, 两两比较采用 LSD 法, 变量间的相关性采用 Pearson 相关分析, 绘制受试者工作特征曲线(ROC), 计算曲线下面积(AUC)。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组人群入组第 1 天 sTREM-1、sCD163、CRP、PCT 的水平比较 重症肺炎组的 sTREM-1、sCD163、CRP、PCT 水平均显著高于普通肺炎组和正常对照组(P<0.01)。普通肺炎组 sTREM-1、sCD163、CRP、PCT 水平均显著高于正常对照组(P<0.01)。见表 1。

2.2 重症肺炎患者存活组与死亡组血浆 sTREM-1 水平比较 重症肺炎存活组患者经治疗后血浆 sTREM-1 水平呈下降趋势, 出院当天血浆 sTREM-1 水平低于第 1、4、7 天的水平(P<0.01)。重症肺炎死亡组患者血浆 sTREM-1 水平在第 1、4、7 天无明显波动, 均处于较高水平, 在死亡当天水平明显增高, 高于第 1、4、7 天水平(P<0.01)。重症肺炎死亡组患者血浆 sTREM-1 水平在同时间点均高于存活组, 差异有统计学意义(P<0.01)。见表 2。

2.3 重症肺炎患者存活组与死亡组血浆 sCD163 水平比较 重症肺炎患者存活组经治疗后血浆 sCD163 水平呈下降趋势, 出院当天水平均低于第 1、4、7 天的水平(P<0.01), 第 4、7 天的水平均低于第 1 天水平(P<0.01)。重症肺炎死亡组患者血浆 sCD163 水平呈增高趋势, 在死亡当天水平明显增高, 高于第 1、4、7 天水平(P<0.01)。重症肺炎死亡组患者血浆 sCD163 水平均显著高于同时间点存活组的水平, 差异有统计学意义(P<0.01)。见表 3。

表 1 sTREM-1、sCD163、CRP、PCT 在 3 组人群入组第 1 天的水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	sTREM-1(pg/mL)	sCD163(pg/mL)	CRP(mg/L)	PCT(ng/mL)
重症肺炎组	45	63.91±15.68▲▲	157.11±57.39▲▲	114.07±37.50▲▲	9.95±3.44▲▲
普通肺炎组	20	40.70±20.42△	110.65±58.75△	85.70±32.94△	6.64±3.74△
正常对照组	20	18.74±5.92	43.85±12.15	54.25±24.56	2.65±0.84

△: P<0.01, 与正常对照组比较; ▲: P<0.01, 与普通肺炎组比较。

表 2 重症肺炎存活组患者与死亡组患者的 sTREM-1 水平比较($\bar{x}\pm s$, pg/mL)

组别	n	第 1 天	第 4 天	第 7 天	出院或死亡当天
重症肺炎存活组	27	57.17±14.81	47.64±14.07△	46.76±11.75△	35.27±8.73△▲▽
重症肺炎死亡组	18	74.02±16.32▽	71.63±16.03▽	75.65±15.65▽	85.79±16.47△▲▽▽

△: P<0.01, 与第 1 天比较; ▲: P<0.01, 与第 4 天比较; ▽: P<0.01, 与第 7 天比较; ▽: P<0.01, 与同时间点存活组比较。

表 3 重症肺炎存活组患者与死亡组患者的 sCD163 水平比较($\bar{x}\pm s$, pg/mL)

组别	n	第 1 天	第 4 天	第 7 天	出院或死亡当天
存活组	27	139.54±54.71	122.82±54.96 [△]	112.02±51.32 [△]	92.23±47.36 ^{△▲▽}
死亡组	18	183.46±51.26 [▼]	185.75±52.12 [▼]	216.13±58.27 [▼]	232.71±87.92 ^{△▲▽▼}

△: $P < 0.01$, 与第 1 天比较; ▲: $P < 0.01$, 与第 4 天比较; ▽: $P < 0.01$, 与第 7 天比较; ▼: $P < 0.01$, 与同时间点存活组比较。

2.4 sTREM-1、sCD163、CRP、PCT 诊断重症肺炎的 ROC 曲线 以入组第 1 天 sTREM-1、sCD163、CRP、PCT 的水平浓度为依据, 进行 ROC 曲线分析, 计算 AUC, 结果显示: sTREM-1、sCD163 的 AUC 较高, 分别为 0.914、0.887, CRP、PCT 的 AUC 稍低, 分别为 0.820、0.877, 其中, sTREM-1+sCD163(串联)的 AUC 最高, AUC 为 0.928, 95%CI 间为 0.870~0.987, 诊断效能较高。见图 1、表 4。

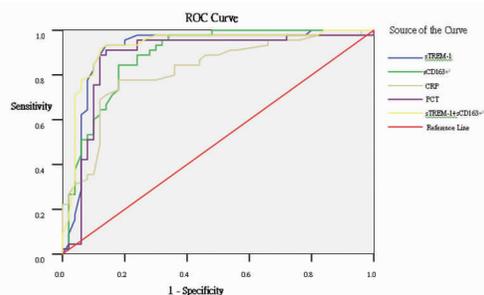


图 1 血浆 sTREM-1、sCD163、CRP 和 PCT 的 ROC 曲线

表 4 血浆 sTREM-1、sCD163、CRP 和 PCT 诊断重症肺炎的 AUC

指标	AUC(95%CI)	P
sTREM-1	0.914(0.847~0.981)	<0.01
sCD163	0.887(0.820~0.954)	<0.01
CRP	0.820(0.733~0.906)	<0.01
PCT	0.877(0.796~0.959)	<0.01
sTREM-1+sCD163	0.928(0.870~0.987)	<0.01

2.5 sTREM-1、sCD163、CRP、PCT 的相关性分析 sTREM-1 与 sCD163 的相关系数为 0.591($P < 0.01$), 大于其他指标之间的相关系数。sTREM-1 与 CRP 的相关系数为 0.298; sTREM-1 与 PCT 的相关系数为 0.242; sCD163 与 CRP 的相关系数为 0.222; sCD163 与 PCT 的相关系数为 0.239; CRP 与 PCT 的相关系数为 0.170。见图 2。

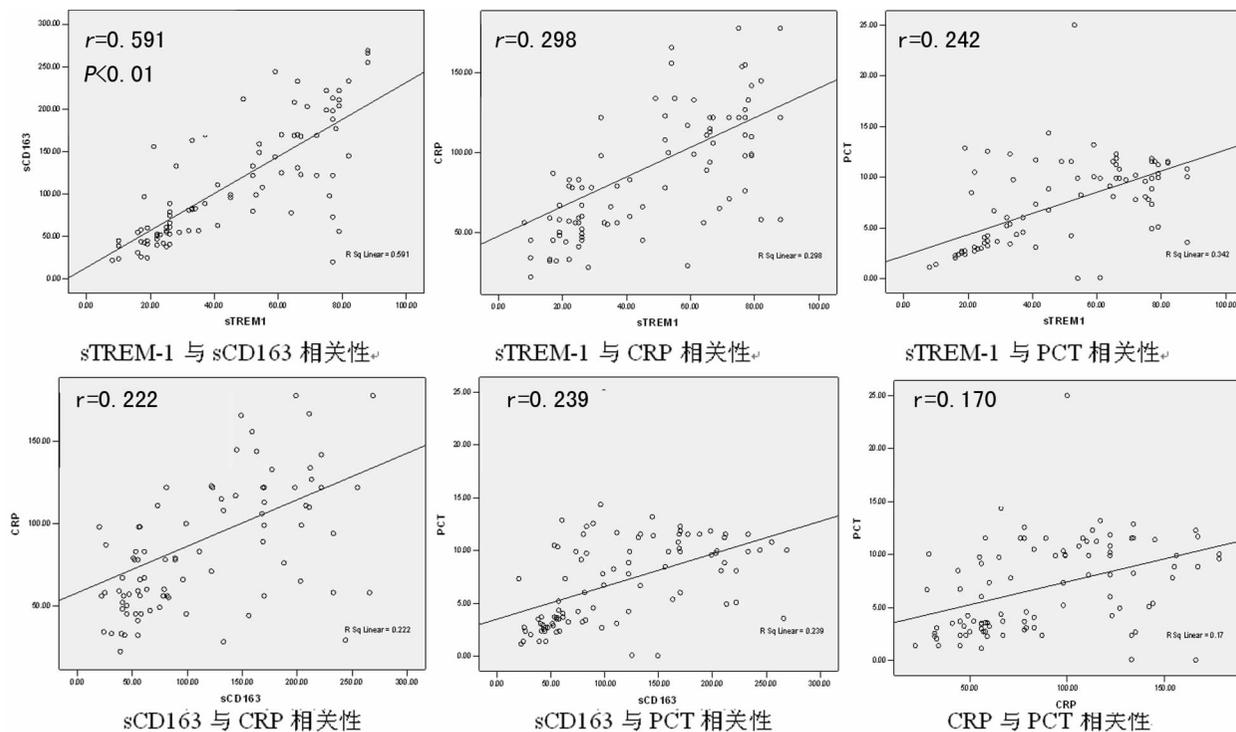


图 2 sTREM-1、sCD163、CRP 和 PCT 两两之间相关关系

3 讨论

肺炎是呼吸系统常见的疾病, 在全球社区发病率为 1.6%~11%, 住院患者中发病率高达 40%~60%, 是导致死亡的第 3 大原因。Polverino 等^[6]报道, 美国每年大概有 6 万肺炎患者死亡, 在所有死亡原因中排第 6 位。中国每年约有 250 万肺炎患者, 其中, 病死率约 5%。而重症肺炎是临床常

见的急危重症, 是导致死亡的主要原因之一, 病死率高达 50%~70%。重症肺炎已在全世界范围内严重威胁着人类健康, 寻找重症肺炎的敏感性的早期诊断指标, 并能反映其严重程度及预后, 对于重症肺炎的诊断及治疗尤为重要。

sTREM-1 是新近发现用于诊断炎症性疾病的重要标志物, 也是感染性疾病一个新的预警指标。在一些感染性疾病

发病过程中,sTREM-1 会释放入血液或体液中^[7],sTREM-1 水平会显著上升,而在非感染炎症性疾病中 sTREM-1 水平则没有明显变化。Tejera 等^[7]发现肺炎患者血清 sTREM-1 的浓度水平明显高于正常健康组。曾勉等^[8]研究发现,重症肺炎患者诱导痰中 sTREM-1 水平显著升高,患者病情明显加重,sTREM-1 在重症肺炎炎症反应中可能起促炎作用。本研究结果显示,重症肺炎组较普通肺炎组的 sTREM-1 水平明显升高,普通肺炎组较正常对照组也明显上调,提示血浆 sTREM-1 的水平上升在一定程度上可以反映肺炎的严重程度,sTREM-1 可能参与了肺炎加重的炎症反应。重症肺炎死亡组患者 sTREM-1 水平上调尤为明显,其重症肺炎 sTREM-1 水平始终保持在高水平,在死亡当天达到顶峰;而存活组患者的 sTREM-1 水平随着治疗过程而逐渐下降,在出院当天明显降低。提示血浆 sTREM-1 水平变化与重症肺炎患者的病情严重程度有关,sTREM-1 水平较高时,病情往往较重,预后不好;反之,sTREM-1 水平明显降低时,病情得到缓解,预后良好。说明 sTREM-1 对于判断重症肺炎患者的预后可能有一定的参考价值。

sCD163 亦称可溶性血红蛋白清道夫受体,是 CD163 的可溶性形式,在血清、组织液中易于检测。研究认为 sCD163 是由单核-巨噬细胞膜上的 CD163 分子脱落形成的,感染、肿瘤等疾病导致巨噬细胞过度活化时,膜表面 CD163 分子便脱落入血液、组织液中,成为可溶性的 CD163 分子,血清中 sCD163 水平会明显升高,sCD163 是一种重要的血清学标志物^[9]。最近,Fabrick 等^[10]研究发现,CD163 可以促进细菌、病毒的清除,引起炎症介质释放,促进炎症反应。有研究显示 sCD163 与感染性疾病-脓毒症关系密切,Gaini 等^[11]研究显示,sCD163 在严重脓毒症组中高于非感染组;Piatkowski 等^[12]研究结果表明 sCD163 可能是早期诊断脓毒症的敏感指标。本研究显示,重症肺炎组和普通肺炎组的血浆 sCD163 水平均显著高于正常对照组($P < 0.01$),重症肺炎组的血浆 sCD163 水平最高,显著高于普通肺炎组。sCD163 水平可以反映肺炎患者的病情严重程度,其水平的高低对重症肺炎有一定的诊断价值。随着治疗的进展,重症肺炎存活组血浆 sCD163 水平呈下降趋势,出院当天与第 1、4、7 天比较均显著下降;重症肺炎死亡组的 sCD163 水平则一直处于较高水平,在死亡当天最高。重症肺炎患者的血浆 sCD163 水平急剧升高,预示着预后不佳;反之,预示着病情好转。因此,该研究结果提示 sCD163 的水平高低及变化趋势可以一定程度上反映重症肺炎患者的治疗效果及预后状况,sCD163 有望作为一种诊断重症肺炎并提示预后的标志物。

本研究结果发现重症肺炎患者血浆 sTREM-1 和 sCD163 水平呈正相关($r = 0.591, P < 0.01$),提示 sTREM-1 与 sCD163 存在某种联系。可能是在炎症状态下,嗜中性粒细胞、单核细胞和巨噬细胞过度表达,大量的 sTREM-1 释放入血液中,同时,过度活化的巨噬细胞也会释放大量的 sCD163 进入血液中,因此,两种指标在血液中浓度水平都会急剧升高,呈现出一定的相关性。进一步采用 ROC 曲线研究 sTREM-1 和 sCD163 诊断重症肺炎的价值,sTREM-1 和 sCD163 的 AUC 均高于传统生物标志物 CRP、PCT,sTREM-1 和 sCD163 串联的 AUC 最高,达到了 0.928,两者联合检测可以提高诊断准确率,可作为诊断重症肺炎的重要参考指标。

综上所述,血浆 sTREM-1、sCD163 水平在一定程度上能反映重症肺炎患者的病情,动态监测 sTREM-1、sCD163 水平变化有助于判断重症肺炎的治疗效果及预后,sTREM-1 和 sCD163 联合检测可以提高诊断的准确率,可以作为早期诊断重症肺炎的辅助手段,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] Mahdy AM, Lowes DA, Galley HF, et al. Production of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells by lipopolysaccharide-stimulated human neutrophils involves de novo protein synthesis[J]. Clin Vaccine Immunol, 2006, 13(4): 492-495.
- [2] Onofre G, Koláčková M, Jankovicová K, et al. Scavenger receptor CD163 and its biological functions [J]. Acta Medica (Hradec Kralove), 2009, 52(2): 57-61.
- [3] 邓文龙, 邵义明, 王俊, 等. 可溶性髓系细胞触发受体-1 和可溶性血红蛋白清道夫受体对脓毒症的诊断价值 [J]. 广东医学, 2012, 33(20): 3057-3061.
- [4] Mandell LA, Wunderink RG, 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(Suppl 2): S27-72.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会. 社区获得性肺炎诊断和治疗指南 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2006, 29(10): 651-655.
- [6] Polverino E, Torres Marti A. Community-acquired pneumonia [J]. Minerva Anesthesiol, 2011, 77(2): 196-211.
- [7] Tejera A, Santolaria F, Diez M, et al. Prognosis of community acquired pneumonia (CAP): value of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1) and other mediators of the inflammatory response [J]. Cytokine, 2007, 38(3): 117-123.
- [8] 曾勉, 唐朝霞, 何婉媚, 等. 重症肺炎患者气道内可溶性髓系细胞触发受体-1 及 TNF- α 、IL-10 水平的变化 [J]. 中山大学学报: 医学科学版, 2011, 32(1): 60-66.
- [9] Kowal K, Silver R, Slawinska E, et al. CD163 and its role in inflammation [J]. Folia Histochem Cytobiol, 2011, 49(3): 365-374.
- [10] Fabrick BO, Van Bruggen R, Deng DM, et al. The macrophage scavenger receptor CD163 functions as an innate immune sensor for bacteria [J]. Blood, 2009, 113(4): 887-892.
- [11] Gaini S, Koldkjaer OG, Pedersen SS, et al. Soluble haemoglobin scavenger receptor (sCD163) in patients with suspected community-acquired infections [J]. APMIS, 2006, 114(2): 103-111.
- [12] Piatkowski A, Grieb G, Das R, et al. Soluble CD163: a novel biomarker for the susceptibility to sepsis in severe burn injuries [J]. Indian J Plast Surg, 2011, 44(1): 118-124.