

• 论 著 •

胰石蛋白与呼吸机相关性肺炎的关系研究*

梁添书¹, 杨 博¹, 谭家余^{1△}, 黄 湘²

(南方医科大学附属中山市博爱医院: 1. 中心 ICU; 2. 产前诊断中心, 广东中山 528403)

摘 要:目的 探讨血清胰石蛋白(PSP/reg)在呼吸机相关性肺炎(VAP)诊断和疾病评估中的意义。方法 收集该院中心 ICU 从 2012 年 9 月至 2015 年 10 月行呼吸机治疗患者的临床资料,在上呼吸机时、确诊 VAP 第 1、4、7、14 天及停呼吸机时分别留取血标本,采用酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测 PSP/reg 的浓度,同时记录呼吸机治疗时间,VAP 的转归。另选取同期上呼吸机未发生 VAP 的患者作为对照组。结果 与对照组相比,未发生 VAP 时,VAP 组血清 PSP/reg 浓度比较差异无统计学意义($P>0.05$)。从连续监测来看,VAP 组发生 VAP 后,与上呼吸机时相比,血清 PSP/reg 浓度明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$),且第 4 天达到最高峰。第 7 天血清 PSP/reg 浓度已明显下降,但仍高于第 1 天,差异有统计学意义($P<0.05$)。第 14 天血清 PSP/reg 浓度进一步下降,但比上呼吸相时相比仍较高,差异有统计学意义($P<0.05$)。共成功脱机 38 例,与 PSP/reg 最高峰时(第 4 天)相比,停用呼吸机时浓度已明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$),接近上呼吸机时的浓度,但两者比较差异有统计学意义($P<0.05$),且高于对照组脱呼吸机时 PSP/reg 浓度,差异有统计学意义($P<0.05$)。经 Spearman 分析发现确诊为 VAP 的第 1 天,PSP/reg 浓度与 C 反应蛋白(CRP)具有明显相关性($r=0.570, P<0.05$),而与白细胞总数(WBC)和降钙素原(PCT)无相关性($P>0.05$)。结论 PSP/reg 可作为诊断 VAP 的指标之一,并可能与 VAP 的严重程度有关。

关键词:机械通气; 呼吸机相关性肺炎; 胰石蛋白; 转归

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.12.002

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)12-1589-03

A study on the relationship between pancreatic stone protein and ventilator associated pneumonia*

LIANG Tianshu¹, YANG Bo¹, TAN Jiayu^{1△}, HUANG Xiang²

(1. Central ICU; 2. Prenatal Diagnosis Center, Affiliated Boai Hospital of Zhongshan City, Southern Medical University, Zhongshan, Guangdong 528403, China)

Abstract: Objective To investigate the diagnosis and disease assessment of serum pancreatic stone protein(PSP/reg) in ventilator-associated pneumonia(VAP) by a prospective study. Methods The blood sample was collected in patients with mechanical ventilation(MV) from September 2012 to October 2015. Then the concentration of PSP/reg was detected by ELISA method and the time of MV and the outcome of VAP were recorded, while the patients who did not have VAP occurred in the same period regarded as control group. Results Compared with the control group, there was no significant difference in the serum concentration of PSP/reg in VAP group($P>0.05$). From continuous monitoring, compared with the start time of MV, there was a significant increase in the concentration of PSP/reg in VAP group($P<0.05$), and reached the highest peak in the fourth day. That of the seventh day was significantly decreased, but still higher than the first day($P<0.05$). It decreased further in the fourteenth day, but compared to the start time of MV was still higher($P<0.05$). In this study, 38 cases were successfully evacuated in VAP group. Compared with the fourth day, the concentration of PSP/reg in the 38 cases in the stop of MV had significantly decreased($P<0.05$), close to that of in the start of MV, but still a difference between them($P<0.05$), and higher than that of the control group in the stop of MV($P<0.05$). By Spearman analysis, we found that PSP/reg concentration in the first day had a significant correlation with CRP($r=0.570, P<0.05$), but WBC and PCT were not($P>0.05$). Conclusion PSP/reg can be used as one of the indicators for diagnosis of VAP, and may be related to the severity of VAP.

Key words: mechanical ventilation; ventilator-associated pneumonia; pancreatic stone protein; prognosis

胰石蛋白(PSP/reg)由胰腺腺泡细胞合成和分泌,是胰腺的分泌产物,以可溶形式分布于生理状态的胰腺组织、胰液和血清中,其生物学作用尚不清楚。研究显示 PSP/reg 不仅与糖尿病、胰腺炎及消化道肿瘤有关,还与创伤性炎症、心肌梗死、器官衰竭及呼吸机相关性肺炎(VAP)有关。为此,本研究拟通过监测 VAP 患者血清 PSP/reg 的浓度变化,探讨其在 VAP 的诊断和疾病评估中的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2012 年 9 月至 2015 年 10 月本院中心 ICU

进行呼吸机治疗的患者 574 例,病种包括心脏骤停、重型颅脑损伤、脑出血、大面积脑梗死、急性左心衰、重症支气管哮喘、重症肺炎、急性胰腺炎等。根据中华医学会呼吸病学分会《医院获得性肺炎诊断及治疗指南》关于 VAP 的诊断标准^[1],将患者分为 VAP 组和非 VAP 组(对照组),所有 VAP 确诊患者纳入 VAP 组,对照组纳入非 VAP 患者 40 例。

1.2 方法 VAP 组患者在上呼吸机时,确诊 VAP 后第 1、4、7、14 天,以及停呼吸机时,对照组则在上呼吸机时和停呼吸机时,分别留取静脉血 10 mL,分离血清标本,采用酶联免疫吸附

* 基金项目:广东省自然科学基金资助项目(10151401501000001);广东省中山市科技计划项目(20122A110)。

作者简介:梁添书,男,副主任医师,主要从事 ICU 患者诊治相关研究。△ 通信作者, E-mail:28242174@qq.com。

测定法(ELISA)检测 PSP/reg 浓度,试剂盒由卡迈舒生物公司提供,具体步骤参照说明书。

1.3 统计学处理 用 SPSS13.0 软件进行统计学分析。非正态分布资料采用中位数±四分位数间距表示[$M(P_{25} \sim P_{75})$],组间比较采用 Mann-Whitney 检验,采用 Spearman 分析进行相关性分析,计算相关系数(r)。 $P < 0.05$ 表示比较差异或分析参数有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般资料比较 2012 年 9 月至 2015 年 10 月共有 574 例患者进行呼吸机治疗,总上机天数 2 182 d,通气时间 1~32 d,平均上机天数 3.8 d,确诊 VAP 78 例,VAP 发生率为 13.59%。78 例 VAP 患者中,男 48 例,女 30 例,平均年龄(55 ± 22)岁,通气时间(13.0 ± 2.4)d。对照组患者 40 例,男 25 例,女 15 例,平均年龄(54 ± 23)岁,通气时间(5.1 ± 7.4)d。两组患者通气时间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 上呼吸机时 PSP/reg 水平比较 上呼吸机时,VAP 组 PSP/reg 浓度[27.04(21.12~35.56)ng/mL]与对照组[26.50(23.25~35.00)ng/mL]比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 监测结果 VAP 组患者确诊 VAP 后,与上呼吸机时相比,PSP/reg 浓度明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),且第 4 天达到最高峰,差异有统计学意义($P < 0.05$)。第 4 天 VAP 确诊患者例数减少 18 例,其中因 VAP 死亡 4 例,非 VAP 死亡 5 例,自动出院和放弃治疗 9 例。第 7 天 VAP 确诊患者例数减少 8 例,其中因 VAP 死亡 1 例,非 VAP 死亡 3 例,自动出院和放弃治疗 2 例,成功脱机 2 例;与 VAP 确诊后第 1 天和第 4 天相比,PSP/reg 浓度明显下降($P < 0.05$)。第 14 天有 10 例患者接受呼吸机治疗,成功脱机 36 例,因 VAP 死亡 1 例,非 VAP 死亡 3 例,自动出院和放弃治疗 2 例,PSP/reg 浓度高于上呼吸机时检测结果($P < 0.05$)。共计 38 例患者成功脱机,与最高峰(第 4 天)相比,停用呼吸机时 VAP 患者 PSP/reg 浓度明显下降($P < 0.05$),接近上呼吸机时检测结果,但比较差异有统计学意义($P < 0.05$),且明显高于对照组停呼吸机时的 PSP/reg 浓度[30.04(25.42~44.50)ng/mL]($P < 0.05$)。VAP 患者不同时间 PSP/reg 水平见表 1。

表 1 VAP 患者不同时间 PSP/reg 水平
[$M(P_{25} \sim P_{75})$,ng/mL]

时间	<i>n</i>	PSP/reg	<i>Z</i>	<i>P</i>
上呼吸机时	78	27.04(21.12~35.56)	—	—
VAP 第 1 天	78	51.23(46.05~62.12)	-8.065	0.000
VAP 第 4 天	60	76.50(67.75~151.32)	-9.611	0.000
VAP 第 7 天	52	66.00(37.50~76.24)	-5.771	0.000
VAP 第 14 天	10	56.71(49.75~199.28)	-4.195	0.000
停呼吸机时	38	35.50(22.75~77.00)	-2.609	0.009

注:表中 Z 、 P 值为与上呼吸机时检测结果比较的 Z 、 P 值;—表示无数据。

2.4 相关性分析 VAP 组患者确诊后第 1 天,其中 PSP/reg 浓度与 C 反应蛋白(CRP)水平具有明显相关性($r = 0.570$, $P = 0.000$),而与白细胞总数(WBC)和降钙素原(PCT)水平无相关性(r 分别为 0.302、0.219, P 值分别为 0.121、0.342)

3 讨 论

在 ICU 机械通气的患者中,VAP 的发生率高,并且病死率高。因 VAP 的临床表现与其他危重疾病类似容易漏诊,目

前尚无快速的诊断靶标,故寻找可诊断 VAP 的生物学指标对于该病的及时诊治具有重要意义。

PSP/reg 早期是从慢性胰腺炎患者胰管结石中分离出来,是胰腺 β 细胞的生长因子,对胰腺组织起到修复作用,并能对抗胰腺的炎性反应。Planas 等^[2]认为 PSP/reg 基因的高表达与糖尿病的较早发病有明显相关性。也有报道其可能是急性冠脉综合征的一个诊断指标^[3]。Keel 等^[4]发现创伤后患者血清中 PSP/reg 明显升高,上升幅度与炎症的严重程度有关。有发现其对早发型新生儿败血症有价值^[5]。Que 等^[6]证实 PSP/reg 可反映严重败血症和感染性休克的预后,也有提示其可以预测心脏手术的术后感染^[7]。Boeck 等^[8]首先报道血清 PSP/reg 可能是 VAP 患者器官衰竭和预后判断的新型生物靶标。Scherr 等^[9]发现痰培养阳性的慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者,使用抗菌药物后 PSP/reg 水平降低,痰培养阴性患者使用抗菌药物后 PSP/reg 水平基本不变。

上述研究均提示 PSP/reg 可能是一个急性期反应蛋白,研究者推测其可能参与 VAP 的发生发展,但仅凭 1 篇国外报道,尚不足以阐明其在 VAP 发生中的确切作用。本研究显示发生 VAP 后,患者血清 PSP/reg 浓度明显升高,且第 4 天达到最高峰,然后逐渐下降。本研究共成功脱机 38 例,与最高峰(第 4 天)相比,停用呼吸机时 VAP 患者血清 PSP/reg 浓度已明显下降,接近上呼吸机时的浓度,但高于对照组。PSP/reg 在 VAP 发生时明显增高,提示 PSP/reg 可能与 VAP 的发生有关,且与疾病的严重程度有一定关系。从连续监测来看,PSP/reg 的高低可反映脱机的难易度,但需要更大的样本量来证实。本研究同时发现 PSP/reg 与 CRP 具有明显相关性,提示 PSP/reg 可反映机体的全身炎症反应程度,因 CRP 在 VAP 中缺乏特异性,所以 PSP/reg 是否与 VAP 直接相关,仍不是很清楚。

本研究通过前瞻性分析 VAP 患者血清 PSP/reg 的浓度变化与患者病情转归的关系,为 VAP 患者的临床诊断和治疗提供理论依据,并为 VAP 患者寻找快速诊断的生物学靶标提供了线索。但因样本量少,研究时间长,存在一定局限,至于 PSP/reg 在 VAP 发生的作用机制,有待进一步探讨。

参考文献

[1] 中华医学会呼吸病学会. 医院获得性肺炎诊断和治疗指南(草案)[J]. 现代实用医学,2002,14(3):160-161.

[2] Planas R, Alba A, Carrillo J. Reg (regenerating) gene overexpression in islets from non-obese diabetic mice with accelerated diabetes; role of IFN β [J]. Diabetologia,2006,49(1):2379-2387.

[3] Stejskal D, Lacnak B, Karpisek M. Reg-Ialpha in the diagnosis of acute coronary syndrome-a pilot study[J]. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub,2006,150(1):91-92.

[4] Keel M, Haerter L, Reding T, et al. Pancreatic stone protein is highly increased during posttraumatic sepsis and activates neutrophil granulocytes [J]. Crit Care Med, 2009,37(5):1642-1648.

[5] Schlapbach LJ, Graf R, Woerner A, et al. Pancreatic stone protein as a novel marker for neonatal sepsis[J]. Intensive Care Med,2013,39(4):754-763.

[6] Que YA, Guessous I, Dupuis-Lozeron (下转第 1593 页)

种指标来反映通心络对脑梗死患者的治疗效果。

本研究中,对照组患者常规使用阿司匹林和立普妥治疗。阿司匹林是公认的血小板聚集抑制剂,可降低血液黏度,被广泛应用于各类心脑血管疾病治疗。立普妥有效成分为阿托伐他汀,是一种 HMG-CoA 还原酶抑制剂^[12-13],主要应用于高血脂治疗。此外,试验组患者加用通心络胶囊。通心络是一种中成药,为理血剂,具有益气活血,通络止痛之功效。它主要含有人参、水蛭、全蝎、赤芍、蝉蜕、土鳖虫等多种名贵中药,可以有效缓解心肌缺血,改善心肌缺血症状,增加脑动脉血流量,增加心肌供氧量,有效降低脑梗死面积,缓解脑部水肿,同时使脑血管管壁通透性下降,有效保护缺血的脑组织。从研究结果可以看出,治疗后两组患者的动脉内中膜厚度和粥样斑块面积都有所下降,颈动脉狭窄率也有所减小,同时,外周静脉血中 hs-CRP 和 D-二聚体水平也都有所降低。但是组间比较可以发现,使用通心络胶囊的试验组患者以上 5 种指标的改善更加明显。由此说明,通心络胶囊的使用可以更好地保护缺血坏死的脑组织。这是因为通心络胶囊除了上述药理作用以外,还具有抗凝作用。它可以有效抑制凝血酶原活性,促进纤维蛋白的溶解,帮助消除血栓,改善颈动脉狭窄的症状。同时由于其强大的抗凝作用,外周血中 D-二聚体水平显著降低。研究结果还表明,试验组患者外周血中 hs-CRP 水平也显著下降,由此说明通心络胶囊还具有抑制炎症因子释放的作用。研究发现,通心络胶囊可以升高外周血中一氧化碳水平,同时其对血小板的聚集具有抑制作用,因而可以有效抑制脑血管管壁炎症反应的出现,起到降低外周血中 hs-CRP 水平的作用。

综上所述,通心络可以有效降低脑梗死患者外周血中 hs-CRP 和 D-二聚体水平,缓解颈动脉狭窄,值得推广应用。

参考文献

- [1] Gao HH, Gao LB, Wen JM. Correlations of MCP-1 2518A >G polymorphism and serum levels with cerebral infarction risk: a Meta-analysis[J]. DNA Cell Biol, 2014, 33(8): 522-530.
- [2] Chen Y, Zeng J, Xie X, et al. Clinical features of systemic cancer patients with acute cerebral infarction and its underlying pathogenesis[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(3): 4455-4463.
- [3] Tanaka Y, Fukumitsu H, Soumiya H, et al. 2-decenoic acid ethyl ester, a compound that elicits neurotrophin-like intracellular signals, facilitating functional recovery from cerebral infarction in mice[J]. Int J Mol Sci, 2012, 13(4): 4968-4981.

- [4] Lu H, Hu H, He Z, et al. Therapeutic imaging window of cerebral infarction revealed by multisequence magnetic resonance imaging: an animal and clinical study[J]. Neural Regen Res, 2012, 7(31): 2446-2455.
- [5] 梁俊清, 徐海波, 陈小娟, 等. 通心络通过 PI-3K/Akt/HIF 信号通路改善血管内皮细胞缺氧损伤[J]. 中国病理生理杂志, 2012, 28(5): 846-851.
- [6] Sasao H, Fujiwara H, Horiuchi N, et al. Comparison of long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation in patients with coronary artery disease with and without prior cerebral infarction[J]. Ann Vasc Dis, 2015, 8(2): 79-86.
- [7] 王薇薇, 王新德. 第六届全国脑血管病学术会议纪要[J]. 中华神经科杂志, 2004, 37(4): 346-348.
- [8] Wang SJ, Qu ZS, Zhang QD, et al. The serum levels of MMP-9, MMP-2 and vWF in patients with low doses of urokinase peritoneal dialysis decreased uremia complicated with cerebral infarction[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(8): 13017-13027.
- [9] Lei H, Xu J, Cheng LJ, et al. An increase in the cerebral infarction area during fatigue is mediated by il-6 through an induction of fibrinogen synthesis[J]. Clinics, 2014, 69(6): 426-432.
- [10] Chen J, Yao M, Zhao Y, et al. Use of acupuncture to treat cerebral infarction in the last 10 years: A Scopus-based literature analysis[J]. Neural Regen Res, 2012, 7(36): 2944-2951.
- [11] Inagawa T, Yahara K, Ohbayashi N. Risk factors associated with cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. Neurol Med Chir, 2014, 54(6): 465-473.
- [12] Dowling MM, Noetzel MJ, Rodeghier MJ, et al. Headache and migraine in children with sickle cell disease are associated with lower hemoglobin and higher pain event rates but not silent cerebral infarction[J]. J Pediatr, 2014, 164(5): 1175-1180.
- [13] Kim SH, Lee JY, Park SH, et al. Plasma B-type natriuretic peptide level in patients with acute cerebral infarction according to infarction subtype and infarction volume[J]. Int J Med Sci, 2013, 10(1): 103-109.

(收稿日期: 2017-01-11 修回日期: 2017-03-18)

(上接第 1590 页)

- E, et al. Prognostication of mortality in critically ill patients with severe infections[J]. Chest, 2015, 148(3): 674-682.
- [7] Klein HJ, Csordas A, Falk V, et al. Pancreatic stone protein predicts postoperative infection in cardiac surgery patients irrespective of cardiopulmonary bypass or surgical technique[J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0120276.

- [8] Boeck L, Graf R, Eggimann P, et al. Pancreatic stone protein a marker of organ failure and outcome in ventilator-associated pneumonia[J]. Chest, 2011, 140(4): 925-932.
- [9] Scherr A, Graf R, Bain M, et al. Pancreatic stone protein predicts positive sputum bacteriology in exacerbations of COPD[J]. Chest, 2013, 143(2): 379-387.

(收稿日期: 2017-02-10 修回日期: 2017-04-10)