

• 论 著 •

血清 NT-proBNP、IL-6、TNF- α 检测在肺损伤病情与预后评估中的应用价值*

洪原城¹, 洪林杰², 黄种杰¹, 黄鑫成¹

(1. 中国人民解放军第 180 医院呼吸内科, 福建泉州 362000; 2. 南方医科大学第一临床医学院, 广州 510515)

摘 要:目的 观察急性肺损伤(ALI)患者血清氨基末端 B 型脑钠肽前体(NT-proBNP)、白介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 的表达情况, 探讨其在肺损伤严重程度及预后评估中的价值。**方法** 选取 2015 年 8 月至 2016 年 8 月该院收治的 ALI 患者 76 例(ALI 组), 另选取同期体检健康者 50 例作为对照组, 比较两组研究对象血清中 NT-proBNP、IL-6、TNF- α 的表达差异, 同时评估其与患者预后的关系。**结果** ALI 组患者血清中 NT-proBNP、IL-6、TNF- α 的表达水平显著高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。重度肺损伤患者 NT-proBNP、IL-6、TNF- α 水平显著高于中度肺损伤患者, 而中度肺损伤患者各指标表达水平亦显著高于轻度肺损伤患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗期间死亡组 ALI 患者血清 NT-proBNP、IL-6、TNF- α 水平均显著高于存活组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 血清 NT-proBNP、IL-6、TNF- α 的水平不仅能够有效反映肺损伤的严重程度, 且对患者预后具有较高的预测价值。

关键词:急性肺损伤; 氨基末端 B 型脑钠肽前体; 白介素 6; 肿瘤坏死因子 α

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.12.007

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)12-1603-03

The value of serum NT-proBNP, IL-6 and TNF- α in evaluation of severity and prognosis of lung injury*

HONG Yuancheng¹, HONG Linjie², HUANG Zhongjie¹, HUANG Xincheng¹

(1. Department of Internal Medicine, 180th Hospital of People's Liberation Army, Quanzhou, Fujian 362000, China;

2. First Clinical Medical College of Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510515, China)

Abstract: **Objective** To observe the expression of N-terminal pro-brain natriuretic peptide(NT-proBNP), interleukin(IL)-6 and TNF(tumor necrosis factor)- α in patients with acute lung injury(ALI), and to evaluate its value in the evaluation of severity and prognosis of lung injury. **Methods** A total of 76 patients with ALI treated in this hospital from August 2015 to August 2016 were enrolled in this study and 50 healthy subjects were selected as the control group. The levels of NT-proBNP, IL-6 and TNF- α in the serum of the two groups were compared and their relationship with prognosis were evaluated. **Results** The levels of NT-proBNP, IL-6 and TNF- α in serum of ALI group were significantly higher than those of healthy control group($P < 0.05$). The levels of NT-proBNP, IL-6 and TNF- α in the patients with severe lung injury were significantly higher than those in the patients with moderate lung injury($P < 0.05$); and each index in the patients with moderate lung injury was also significantly higher than those in the patients with mild lung injury($P < 0.05$). The NT-proBNP, IL-6 and TNF- α levels of the patients with ALI in the death group were significantly different from those in the survival group($P < 0.05$). **Conclusion** The levels of serum NT-proBNP, IL-6 and TNF- α can not only reflect the severity of lung injury, but also have a high predictive value for prognosis.

Key words: acute lung injury; N-terminal pro-brain natriuretic peptide; interleukin-6; tumor necrosis factor- α

急性肺损伤(ALI)是目前临床治疗中存在的较为棘手的呼吸道疾病, 该病病因多样, 且病理机制较为复杂。急性呼吸窘迫症是 ALI 疾病进展的危重病症, 该病常伴有全身炎症反应, 易造成多器官衰竭, 对患者生命健康带来极大威胁, 因此对 ALI 病情的准确评估和诊治尤为必要^[1]。炎症反应是 ALI 的主要发病机制, 但目前尚未有任何一个生物标记物能够独立用于 ALI 的病情及预后评估, 众多资料表明白介素 6(IL-6)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)作为常见炎症因子, 参与多种炎症相关疾病的病理过程, 能够反映炎症严重程度^[2-4]; 而血清氨基末端 B 型脑钠肽前体(NT-proBNP)被认为是心脏功能损害的预后因素, 在急性冠脉综合征、脓毒血症、肺阻塞性疾病中均有报道。本研究拟通过对 ALI 患者血清中 NT-proBNP、IL-6、TNF- α 进行检测, 评估其与肺损伤严重程度及预后的关系, 以期对 ALI 临床诊治提供更多参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 8 月至 2016 年 8 月本院 ICU 病房收治的 ALI 患者 76 例, 其中男 46 例, 女 30 例; 年龄 21~72 岁, 平均年龄 (38.50 ± 6.78) 岁; 体质量指数 $20.55 \sim 26.23 \text{ kg/m}^2$, 平均 $(22.50 \pm 1.58) \text{ kg/m}^2$ 。纳入标准: (1) 所有患者均经诊断, 符合 2006 年中华医学会重症医学分会制定的急性肺损伤诊断标准^[5]; (2) 年龄超过 18 岁; (3) 患者均对本次研究知情, 并签署同意入组书。排除标准: (1) 有严重心功能障碍性疾病; (2) 具有免疫系统疾病; (3) 近期服用免疫调节类药物; (4) 患有恶性肿瘤; (5) 合并有严重弥漫性肺出血或肺动脉栓塞者。另选取同期体检的肺功能健康者 50 例作为对照组, 该组患者经心电图、超声检查等排除心血管疾病、免疫系统疾病、严重感染的等疾病, 其中男 31 例, 女 19 例; 年龄 25~75 岁, 平均年龄 (39.15 ± 5.85) 岁; 体质量指数 $20.06 \sim 25.66 \text{ kg/m}^2$, 平均 $(22.75 \pm 2.13) \text{ kg/m}^2$ 。两组研究对象的性别、年龄、体质量比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

* 基金项目: 2014 年南京军区科研基金课题(14MS093)。

作者简介: 洪原城, 男, 主任医师, 主要从事慢性阻塞性肺疾病的临床诊治相关研究。

1.2 检测方法 空腹采集健康体检者和 ALI 患者的外周静脉血 5 mL,室温静置 30 min,3 000 r/min 离心 10 min,吸取上清检测或存放于-80 ℃冰箱中。采用电化学发光双抗夹心免疫检测法测定两组研究对象血清中 NT-proBNP 的表达水平,使用罗氏公司 E170 全自动电化学免疫分析仪进行检测,检测试剂盒配套购于罗氏公司;采用酶联免疫法检测 IL-6、TNF-α 表达水平,试剂盒购自南京建成生物工程研究所,使用美国 Thermo 公司 Multiskan FC 酶标仪进行检测。

1.3 严重程度及预后状况评估 肺损伤严重程度评估,在患者入院 24 h 内,结合患者临床症状并根据肺损伤评分(LIS)量表评估肺损伤严重程度^[6],LIS 量表主要包括 X 线评分、氧合指数(PaCO₂/FiO₂)、呼吸系统静态顺应性及呼气末正压通气(PEEP),最终分为 3 组:轻度肺损伤(0.1~1.0 分)组 15 例;中度肺损伤(1.0~2.5 分)组 36 例;重度肺损伤(2.5~4 分)组 25 例。预后评估:以患者进入 ICU 接受治疗为起点,观察记录患者状况,根据转归情况分为死亡和转出 ICU 两种预后结局,死亡组 21 例,存活组 55 例。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件对实验数据进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用方差分析,*P*<0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结 果

表 2 不同肺程度 ALI 患者血清 NT-proBNP、IL-6 和 TNF-α 水平比较($\bar{x} \pm s$,ng/L)

组别	<i>n</i>	NT-proBNP	IL-6	TNF-α
轻度肺损伤组	15	694.15±98.65	25.13±3.52	32.73±3.62
中度肺损伤组	36	2 357.21±429.49 *	38.73±2.14 *	45.17±5.11 *
重度肺损伤组	25	4 528.18±623.52 * #	53.29±6.02 * #	62.06±7.23 * #
<i>F</i>	—	339.248	234.657	135.365
<i>P</i>	—	0.000	0.000	0.000

注:与轻度肺损伤组比较,**P*<0.05;与中度肺损伤组比较,#*P*<0.05;—表示无数据。

2.3 NT-proBNP、IL-6 和 TNF-α 水平与 ALI 患者预后的关系 死亡组与存活组患者血清 NT-proBNP、IL-6 和 TNF-α 水平比较,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表 3。

表 3 不同预后 ALI 患者血清 NT-proBNP、IL-6 和 TNF-α 表达水平比较($\bar{x} \pm s$,ng/L)

组别	<i>n</i>	NT-proBNP	IL-6	TNF-α
死亡组	21	4 606.18±597.25	55.08±7.23	65.13±4.05
存活组	55	2 031.76±94.75	35.40±5.58	41.83±3.26
<i>t</i>	—	31.278	12.639	26.018
<i>P</i>	—	0.000	0.000	0.000

注:—表示无数据。

3 讨 论

肺水肿是 ALI 的主要病理特征之一,主要是由于在 ALI 过程中机体多种炎症因子及炎症细胞参与肺部炎症反应,最终致使肺部毛细血管内皮严重受损,血管内液体外漏至肺泡或肺间质内造成的,因此细胞炎症因子研究是 ALI 发病机制的重要研究方向之一^[7]。IL-6 是一种由淋巴细胞、中性粒细胞、单核巨噬细胞等多种细胞分泌的细胞因子,具有多种生物学功能,大量研究表明细胞炎症因子 IL-6 能够作为炎症早期因子,促进其他炎症因子的分泌,放大炎症反应^[8];TNF-α 是由单核巨噬细胞分泌的具有防御和致病双重作用的细胞因子,在机体

2.1 两组研究对象血清中 NT-proBNP、IL-6 和 TNF-α 表达水平 ALI 组患者血清中 NT-proBNP、IL-6 和 TNF-α 水平均显著高于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 两组研究对象血清 NT-proBNP、IL-6 和 TNF-α 表达水平比较($\bar{x} \pm s$,ng/L)

组别	<i>n</i>	NT-proBNP	IL-6	TNF-α
对照组	50	140.07±22.36	18.01±2.13	14.51±3.34
ALI 组	76	2 743.11±502.17	40.84±5.97	48.27±6.35
<i>t</i>	—	36.579	25.946	34.549
<i>P</i>	—	0.000	0.000	0.000

注:—表示无数据。

2.2 不同肺损伤程度患者血清 NT-proBNP、IL-6 和 TNF-α 水平比较 不同肺损伤程度的 ALI 患者血清 NT-proBNP、IL-6 和 TNF-α 水平比较,差异有统计学意义(*P*<0.05);其中重度肺损伤组表达水平明显高于中度肺损伤组,差异有统计学意义(*P*<0.05),中度肺损伤组 NT-proBNP、IL-6 和 TNF-α 水平明显高于轻度肺损伤组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

正常状态下水平较低,而在机体处于炎症状态或肿瘤发生过程中,血清中 TNF-α 水平明显升高^[9]。众多研究表明 IL-6 和 TNF-α 在重症感染性疾病、免疫系统疾病、病毒性肝炎等疾病中均有表达升高现象^[10]。

杨仁荣等^[11]临床报道显示 ALI 患者血清 IL-6 水平在患病初期即开始持续升高,在 48 h 内可达到高峰,TNF-α 在肺损伤后的升高速度更快,在 24 h 内即达到高峰,说明 IL-6 和 TNF-α 在 ALI 的发生发展中亦发挥重要作用;江伟航等^[12]在内毒素诱导的急性肺损伤大鼠模型中同样观察到与对照组比较,ALI 组大鼠体内 IL-6 和 TNF-α 的表达水平明显上调,肺泡组织受到破坏并存在炎症细胞浸润。本研究结果同样表明 ALI 组患者 IL-6 和 TNF-α 水平均显著高于对照组,且随着损伤程度的加重水平呈升高趋势,同时对患者预后分析显示,死亡组患者 IL-6 和 TNF-α 水平与存活组比较,差异均有统计学意义(*P*<0.05),与上述结果一致,提示血清 IL-6 和 TNF-α 水平可作为评价 ALI 病情进展及预后的可靠指标。

NT-proBNP 是心室在心脏负荷过重、心室壁张力过高的情况下合成的,是 BNP 的前体形式,但较 BNP 半衰期长,具有较高的稳定性,在心肌梗死、急性冠状动脉综合征、心力衰竭等心血管疾病中具有较高的预测价值^[13]。心肌劳损是 ALI 常见的并发症,而目前有关 NT-proBNP 在 ALI 中的表达水平及临床价值研究相对较少,刘潇等^[14]曾研究指出在 ALI 中 NT-proBNP 水平肺损伤 LIS 评分呈正相关,且死亡患儿的 NT-

proBNP 水平显著高于存活患儿;在急性呼吸窘迫症病情评估中无明显差异,可作为严重程度和预后的生化指标;曾天星等^[15]研究表明 NT-proBNP 与急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征的严重程度分级具有明显相关性。本研究对 ALI 进行严重程度分级,结果显示重度肺损伤组 NT-proBNP 水平显著高于中度肺损伤组和轻度肺损伤组,且在患者不同预后结局中亦表现出明显差异,与上述研究结果一致。

综上所述,ALI 患者血清中 NT-proBNP、IL-6 和 TNF- α 的水平较对照组明显升高,且与肺损伤严重程度呈正相关,可作为 ALI 病情严重程度及预后评估的指标,但本研究样本量较小,NT-proBNP 可能会受合并患有高血压、冠心病等基础疾病的影响,后期有待扩大样本进一步研究。

参考文献

[1] Mokra D, Kosutova P. Biomarkers in acute lung injury [J]. *Respirat Physiol Neurobiol*, 2015, 209(4): 52-58.

[2] 杨凌婧. 稳定期中重度慢阻肺患者血清 IL-6、IL-8、TNF- α 、hs-CRP 与肺功能的相关性研究[J]. *临床肺科杂志*, 2016, 21(3): 481-484.

[3] 董润兰, 杨文东. 稳定期慢性阻塞性肺疾病患者临床治疗时心脏功能及炎症细胞因子水平变化[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2013, 21(4): 41-42.

[4] 尹祥. 血浆氨基末端 B 型脑钠肽前体动态测定对急性呼吸窘迫综合征患者预后价值[J]. *临床合理用药杂志*, 2015, 8(2B): 16-17.

[5] 中华医学会重症医学分会. 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征诊断和治疗指南(2006) [J]. *中华急诊医学杂志*, 2007, 16(4): 20.

[6] Murray JF, Matthay MA, Luce JM, et al. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome[J]. *Am Rev Respirat Dis*, 1988, 138(3): 720-723.

[7] Butt Y, Kurdowska A, Allen TC. Acute lung injury: a clinical and molecular review[J]. *Arch Path Lab Med*, 2016, 140(4): 345-350.

[8] Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease[J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(5): 448-457.

[9] Wang HT, Fang YQ, Bao XC, et al. Expression changes of TNF- α , IL-1 β and IL-6 in the rat lung of decompression sickness induced by fast buoyancy ascent escape[J]. *Under Hyper Med J*, 2015, 42(1): 23-31.

[10] 李力. 慢性阻塞性肺疾病患者血清 PCT、CRP、IL-6、TNF- α 的表达水平及临床意义[J]. *实用临床医药杂志*, 2016, 20(3): 40-42.

[11] 杨仁荣, 曹金林, 刘桂宝, 等. 甲泼尼龙对急性肺损伤后血清 IL-6、IL-8 和 TNF- α 水平的影响及临床意义[J]. *东南国防医药*, 2013, 15(4): 338-339.

[12] 江伟航, 王琳, 阮绪广, 等. 内毒素致大鼠急性肺损伤后蛋白酶激活受体-1、肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-6 的表达[J]. *广东医学*, 2016, 37(8): 1143-1146.

[13] Johansson A, Eriksson N, Lindholm D, et al. Genome-wide association and Mendelian randomization study of NT-proBNP in patients with acute coronary syndrome [J]. *Human Molec Genet*, 2016, 25(7): 312-314.

[14] 刘潇, 祝益民, 卢秀兰, 等. 血浆 N 末端脑钠素原对儿童急性肺损伤和急性呼吸窘迫综合征的早期诊断价值[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2013, 28(24): 1884-1886.

[15] 曾天星, 田婵婵, 陈丽珊, 等. 血浆 NT-proBNP 与急性呼吸窘迫综合征严重程度的相关性分析[J/CD]. *中华肺部疾病杂志(电子版)*, 2016, 9(4): 417-419.

(收稿日期: 2017-02-02 修回日期: 2017-04-08)

(上接第 1602 页)

同,其中 E3/4 基因型的脑梗死、脑出血、高血压、冠心病、2 型糖尿病、脂肪肝患者所占比例均高于 E2/3 基因型,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。

综上所述,E2、E4 等位基因携带者通过调节血浆胆固醇及脂蛋白水平来影响慢性心血管疾病的发生、发展,其中 E2 等位基因对慢性心血管疾病有防护作用,而 E4 等位基因则是危险因素。

参考文献

[1] 黄刚, 袁刚, 汪道文. 载脂蛋白及其基因多态性与冠心病的关系[J]. *临床内科杂志*, 2008, 25(2): 143-144.

[2] Siest G, Pillot T, Regisbailly A, et al. Apolipoprotein E: an important gene and protein to follow in laboratory medicine[J]. *Clin Chem*, 1995, 41(8): 1068-1086.

[3] 王永卿, 吴婵娟, 姚敏, 等. 黎族心脑血管疾病患者 apoE 基因多态性分析[J]. *检验医学*, 2012, 27(4): 308-310.

[4] Stengard JH, Zerba KE, Pekkanen J, et al. Apolipoprotein E polymorphism predicts death from coronary heart disease in a longitudinal study of elderly Finnish men[J]. *Circulation*, 1995, 91(2): 265-269.

[5] 杨胜利, 何秉贤, 何作云, 等. 新疆维汉两民族冠心病患者载脂蛋白 E 基因的多态性[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2003, 11(5): 429-434.

[6] 肖志杰, 赵水平, 聂赛, 等. 载脂蛋白 E 基因多态性对血脂的影响[J]. *中华流行病学杂志*, 2005, 26(7): 533-536.

[7] Dallongeville J, Lussier-Cacan S, Davignon J. Modulation of plasma triglyceride levels by ApoE phenotype: a meta-analysis[J]. *J Lipid Res*, 1992, 33(4): 447-454.

[8] Dallongeville J, Tiret L, Visvikis S, et al. Effect of ApoE phenotype on plasma postprandial triglyceride levels in young male adults with and without a familial history of myocardial infarction: the EARS II study. *European Atherosclerosis Research Study* [J]. *Atherosclerosis*, 1999, 145(2): 381-388.

[9] Cullen P, Cignarella A, Brennhansen B, et al. Phenotype-dependent differences in apolipoprotein E metabolism and in cholesterol homeostasis in human monocyte-derived macrophages[J]. *J Clin Invest*, 1998, 101(8): 1670-1677.

(收稿日期: 2017-02-12 修回日期: 2017-04-17)