

• 论 著 •

中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白在重症肺炎合并脓毒症患儿中的表达及临床价值*

黄彩芝,张 聪,张 洁,莫丽亚
(湖南省儿童医院检验中心,湖南长沙 410007)

摘要:**目的** 探讨中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)在重症肺炎合并脓毒症患儿中的表达及临床价值。**方法** 选取该院 106 例重症肺炎合并脓毒症患儿,根据严重程度分为脓毒症组、严重脓毒症组和脓毒症休克组,根据出院时转归分为预后良好组和预后不良组,根据是否合并肾功能障碍分为肾功能障碍组和无肾功能障碍组。分析患儿的 NGAL、降钙素原(PCT)、白细胞介素-6(IL-6)、C-反应蛋白(CRP)及小儿危重病例评分(PCIS),采用 Spearman 秩相关及受试者工作特征曲线(ROC 曲线)对各指标进行分析与评价。**结果** 肾功能障碍组 NGAL 水平明显高于无肾功能障碍组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$);NGAL、CRP、PCT、IL-6 水平和 PCIS 在脓毒症组、严重脓毒症组和脓毒症休克组中的差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),其中 NGAL、PCT、IL-6 水平在 3 组中依次升高,PCIS 在 3 组中依次降低,组间两两比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);与预后良好组比较,预后不良组的 NGAL、CRP、PCT、IL-6 水平明显升高,PCIS 明显降低,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);Spearman 相关分析显示 NGAL 与 CRP、PCT、IL-6 呈正相关,与 PCIS 呈负相关(均 $P<0.05$);NGAL 用于预测预后不良的曲线下面积(AUC)为 0.915,仅次于 PCIS 的 0.949。**结论** NGAL 在重症肺炎合并脓毒症患儿病情严重程度及预后预测中可能具有一定的临床价值。

关键词:重症肺炎; 脓毒症; 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白; 儿童; 危重评分

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.03.006 **中图法分类号:**R720.597

文章编号:1673-4130(2020)03-0278-04 **文献标识码:**A

**Expression and clinical value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin
in children with severe pneumonia complicated by sepsis***
HUANG Caizhi, ZHANG Cong, ZHANG Jie, MO Liya
(Department of Clinical Laboratory Center, Hunan Provincial Children's
Hospital, Changsha, Hunan 410007, China)

Abstract: Objective To investigate the expression and clinical value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin(NGAL)in children with severe pneumonia complicated by sepsis. **Methods** A total of 106 children with severe pneumonia and sepsis in this hospital were selected and divided into sepsis group, severe sepsis group and septic shock group according to their severity. They were divided into good prognosis group and poor prognosis according to the outcome at discharge, and divided into renal dysfunction group and non-renal dysfunction group according to whether they had renal dysfunction. The children's NGAL, procalcitonin (PCT), interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein(CRP), and pediatric critical case score (PCIS) were analyzed. Spearman rank correlation and receiver operating characteristic curve(ROC curve) were used to analyse and evaluate each index. **Results** The level of NGAL in the renal dysfunction group was significantly higher than that in the non renal dysfunction group($P<0.05$); the differences of NGAL, CRP, PCT, IL-6 and PCIS in the sepsis group, the severe sepsis group and the sepsis shock group were statistically significant($P<0.05$), among which the levels of NGAL, PCT and IL-6 in the three groups increased in turn, PCIS in the three groups decreased in turn, there were statistically significant differences between the two groups ($P<0.05$); compared with the group with good prognosis, the levels of NGAL, CRP, PCT, IL-6 in the group with poor prognosis were significantly higher and PCIS was significantly lower($P<0.05$); Spearman correlation analysis showed

* 基金项目:湖南省自然科学基金项目(2017JJ2140)。
作者简介:黄彩芝,女,主任技师,主要从事小儿危重症实验方面的研究。
本文引用格式:黄彩芝,张聪,张洁,等.中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白在重症肺炎合并脓毒症患儿中的表达及临床价值[J].国际检验医学杂志,2020,41(3):278-281.

that NGAL was positively correlated with CRP, PCT, IL-6 and negatively correlated with PCIS ($P < 0.05$); NGAL was used to predict the area under the curve (AUC) for poor prognosis was 0.915, next to 0.949 of PCIS. **Conclusion** NGAL may have clinical value in predicting the severity and prognosis of children with severe pneumonia complicated by sepsis.

Key words: severe pneumonia; sepsis; neutrophil gelatinase-associated lipocalin; children; critical scoring

重症肺炎患儿由于免疫力低下,易并发脓毒症,甚至发展为严重脓毒症和脓毒症休克、多器官功能障碍综合征,病情凶险,病死率极高。中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)是一种分泌型糖蛋白,研究表明 NGAL 可作为早期诊断急性肾损伤的标志物^[1-3]。近年来有学者指出 NGAL 对成人脓毒症的病情与预后判断有一定的预测价值^[4-5],但在儿童脓毒症病情评估中的应用报道较少。本研究通过观察 NGAL 在重症肺炎合并脓毒症患儿中的表达并与降钙素原(PCT)、白细胞介素-6(IL-6)、C-反应蛋白(CRP)等炎症标志物和小儿危重病例评分(PCIS)进行比较,探讨 NGAL 在重症肺炎合并脓毒症患儿中的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 4 月至 2018 年 10 月收治于本院重症医学科的重症肺炎合并脓毒症患儿 106 例(男 65 例、女 41 例)作为研究对象。重症肺炎诊断根据中华医学会儿科学分会制定的儿童社区获得性肺炎管理指南(2013 年修订)^[6]中的定义;脓毒症诊断根据 2005 年国际儿科脓毒症共识会议制定的儿童脓毒症定义^[7]。所有研究对象年龄 1 月~14 岁,细菌培养阳性(连续 2 次痰培养为同一细菌,或一次痰培养与血培养均为同一细菌)并排除肿瘤、使用免疫抑制剂、慢性肝肾疾病、合并病毒或其他病原体感染、入住时间低于 24 h 或临床资料不完整的患儿。根据病情严重程度^[7]将患儿分为脓毒症组(全身炎症反应综合征出现在可疑或已证实的感染中或为感染的结果)42 例、严重脓毒症组(脓毒症+心血管功能障碍/急性呼吸窘迫综合征/2 个或更多其他器官功能障碍)42 例、脓毒症休克组(脓毒症并心血管功能障碍)22 例;根据出院时转归分为预后良好组(痊愈或好转出院)90 例、预后不良组(死亡或放弃治疗自动出院)16 例;根据是否合并肾功能障碍(血清肌酐为各年龄组正常值上限的 2 倍及以上)分为肾功能障碍组 16 例和无肾功能障碍组 90 例。本研究获得医院伦理委员会批准,入选患儿均征得监护人知情同意。

1.2 方法

1.2.1 标本采集和处理 所有纳入的患儿在收至重症医学科后 2 h 内抽取静脉血 2.0 mL,分离血清用于 NGAL、PCT、IL-6、CRP 检测,所有指标检测均在采血后 2 h 内完成。

1.2.2 检测方法 PCT 和 IL-6 检测采用电化学发光法,仪器和试剂均购自瑞士罗氏公司;CRP 与

NGAL 检测均采用免疫比浊法,CRP 测定使用 BNIL 特定蛋白分析仪及配套试剂(购自中国西门子公司);NGAL 测定使用全自动生化分析仪(购自美国贝克曼公司,型号 AU5800),试剂购自中国波音特生物科技有限公司。所有患儿在入院 24 h 内收集各项生理参数和实验室检查结果(心率、血压、呼吸、氧分压、酸碱度、血钠、血钾、血红蛋白、胃肠系统、血尿素氮或血清肌酐)的最差值进行小儿危重病例评分^[8]。

1.3 统计学处理 使用 SPSS18.0 软件对数据进行统计学分析,非正态分布计量资料以中位数(四分位数)[$M(P_{25} \sim P_{75})$]表示,两组间比较采用 Mann-Whitney U 非参数秩和检验,多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 非参数秩和检验,组间两两比较采用秩变换后的 LSD 法;计数资料以率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。NGAL 与炎症标志物、小儿危重病例评分的相关性采用 Spearman 秩相关分析。采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评价 NGAL、CRP、PCT、IL-6、PCIS 对重症肺炎合并脓毒症患儿预后不良的预测能力,以约登指数最大时的临界值作为最佳临界值。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肾功能障碍组与无肾功能障碍组 NGAL 水平比较 合并肾功能障碍的患儿的 NGAL 水平为 $[527.50(269.00 \sim 880.50)]$ ng/mL,明显高于无肾功能障碍的患儿的 NGAL 水平为 $[311.50(195.75 \sim 458.25)]$ ng/mL,两组比较差异有统计学意义($Z = 2.71, P = 0.007$)。

2.2 脓毒症组、严重脓毒症组、脓毒症休克组间各临床指标比较 NGAL、CRP、PCT、IL-6 和小儿危重评分在 3 组患儿中的差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),其中 NGAL、PCT、IL-6 水平在脓毒症组、严重脓毒症组和脓毒症休克组中依次升高,小儿危重评分在 3 组中依次降低,组间两两比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);严重脓毒症组和脓毒症休克组的 CRP 水平均高于脓毒症组(均 $P < 0.05$),而前两组的 CRP 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。年龄、男女性别比例在 3 组患儿中的差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 1。

2.3 NGAL 与炎症标志物及小儿危重评分的 Spearman 相关分析 Spearman 相关分析显示,NGAL 与 CRP、PCT、IL-6 呈正相关($r = 0.54, 0.82, 0.72$;均 $P = 0.000$),与 PCIS 呈负相关($r = -0.91; P = 0.000$),与年龄及男女性别比例无相关性($r = -0.05$ 、

0.07; $P=0.642, 0.500$)。

表 1 脓毒症组、严重脓毒症组和脓毒症休克组各指标比较[$M(P_{25} \sim P_{75})$]

指标	脓毒症组($n=42$)	严重脓毒症组($n=42$)	脓毒症休克组($n=22$)	P
年龄(月)	12.00(5.50~32.25)	10.00(3.00~18.25)	10.00(4.00~21.50)	0.436
NGAL(ng/mL)	221.50(130.5~304.75)	373.50(265.00~567.75)	596.50(349.00~782.25)	0.000
CRP(mg/L)	21.30(4.67~62.33)	49.20(17.80~117.88)	52.20(12.70~126.75)	0.004
PCT(ng/mL)	0.34(0.07~3.90)	6.65(2.07~31.82)	49.59(11.41~69.12)	0.000
IL-6(pg/mL)	19.39(10.60~34.26)	78.68(27.90~101.93)	101.10(61.38~210.65)	0.000
PCIS(分)	85.50(82.00~88.25)	79.50(73.75~82.00)	68.50(62.00~77.50)	0.000

2.4 预后良好组和预后不良组间各指标比较 与预后良好组比较,预后不良组的 NGAL、CRP、PCT、IL-6 水平明显升高,PCIS 明显降低,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),而年龄和男女性别比例在两组患儿中的差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。见表 2。

表 2 预后良好组与预后不良组各指标比较
[$M(P_{25} \sim P_{75})$]

指标	预后良好组($n=90$)	预后不良组($n=16$)	P
年龄(月)	11.00(4.75~25.50)	13.50(3.00~30.25)	0.737
NGAL(ng/mL)	277.50(188.50~422.50)	678.00(569.00~867.00)	0.000
CRP(mg/L)	28.90(12.40~75.69)	116.66(32.78~173.75)	0.004
PCT(ng/mL)	2.45(0.22~12.82)	58.85(49.47~92.70)	0.000
IL-6(pg/mL)	32.36(17.58~79.15)	122.10(98.98~417.13)	0.000
PCIS(分)	81.50(78.00~87.00)	67.50(61.25~69.75)	0.000

2.5 ROC 曲线分析 ROC 曲线分析显示,曲线下面积(AUC)最大为 PCIS 0.949,NGAL 与 PCT 二者 AUC 相等为 0.915,IL-6 为 0.890、CRP 为 0.726;NGAL >451.00 ng/mL 时诊断灵敏度为 0.938,特异度为 0.800。结果表明,NGAL、CRP、PCT、IL-6、PCIS 可用于预测重症肺炎合并脓毒症患儿预后不良。见图 1。

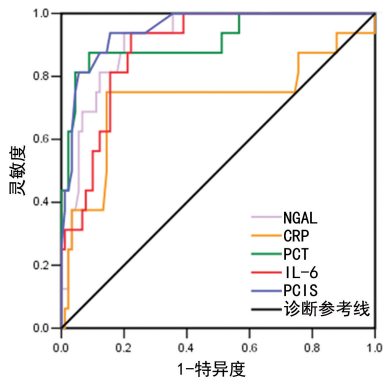


图 1 各检测指标预测预后不良的 ROC 曲线

3 讨 论

NGAL 是脂质运载蛋白家族中一类相对分子质量约 25×10^3 的蛋白质,由一条多肽链构成,含 178 个氨基酸残基。正常生理状态下,NGAL 在中性粒细胞及人类多种组织器官如支气管、肺、胃、小肠、胰腺、肾

脏等的上皮细胞中均为低表达,当机体发生炎症、缺血缺氧或组织受损时,活化的中性粒细胞或受累器官上皮细胞表达 NGAL 的水平显著增高^[9]。NGAL 的生理功能尚不完全清楚,目前已知 NGAL 是细菌化学趋化物 N-甲酰甲硫亮氨酸苯丙氨酸的受体之一,可诱导白细胞内颗粒释放,趋化炎症细胞聚集,消灭病原微生物,并且 NGAL 还可通过与铁离子的多价螯合作用竞争细菌生长所需要的铁,从而起到抑菌作用^[10]。NGAL 作为急性肾损伤的敏感标志物受到广泛关注,AFIFY 等^[11]的一项针对 65 例伴有或不伴有急性肾损伤的脓毒症患者(年龄为 2~48 个月)的研究表明,脓毒症患儿的血浆 NGAL 可以在临床早期诊断急性肾损伤的过程中起到重要作用,KIM 等^[12]指出血浆 NGAL 在脓毒症急性肾损伤诊断中具有敏感性和阴性预示值较高的特点,MD 等^[1]的一项前瞻性研究也表明,血浆 NGAL 对脓毒症急性肾损伤具有较好的诊断价值,并且诊断脓毒症急性肾损伤的最佳临界值高于非感染性炎症反应综合征合并急性肾损伤患者。本研究中合并肾功能障碍的患儿 NGAL 水平明显高于无肾功能障碍患儿,两组比较差异有统计学意义($P=0.007$),提示 NGAL 可能可以预测重症肺炎合并脓毒症患儿的肾脏功能,与上述文献报道一致。

目前越来越多的研究表明,在炎症相关疾病中,均有 NGAL 呈高表达状态^[13-14],在一项纳入 124 例成人严重脓毒症患者的研究中发现 NGAL 是预测患者 28 d 死亡率的可靠因素^[4],另有研究表明,高血浆 NGAL 是严重脓毒症和脓毒性休克死亡及多器官功能障碍综合征发生的独立预测因子,可作为急诊科脓毒症患者病情评估与预后预测的有效生物标志物^[5,15]。本研究中血清 NGAL 水平在脓毒症组、严重脓毒症组和脓毒症休克组中依次升高,预后不良组的 NGAL 水平明显高于预后良好组,血清 NGAL 水平与小儿危重病例评分呈负相关($r=-0.91; P=0.000$);进一步 ROC 曲线分析显示,NGAL 用于预测重症肺炎合并脓毒症患儿预后不良有统计学意义($P<0.05$),AUC 仅次于小儿危重病例评分,NGAL >451.00 ng/mL 时诊断灵敏度为 0.938,特异

度为 0.800,表明血清 NGAL 与重症肺炎合并脓毒症患儿的病情严重程度及预后有关,NGAL 水平越高,患儿病情越严重、预后越差,并且与 PCIS 相比,血浆 NGAL 检测具有简便快速结果易得的优点,可作为判断患儿病情与预后的辅助指标。

CRP、PCT、IL-6 是临床应用较广泛的炎症指标,前期研究表明 PCT 与 IL-6 可用于儿童重症肺炎病情判断和预后评估^[16],本研究中 PCT 和 IL-6 水平在脓毒症组、严重脓毒症组和脓毒症休克组中依次升高,预后不良组的 PCT、IL-6、CRP 水平显著高于预后良好组,但 ROC 曲线分析表明,IL-6、CRP 预测重症肺炎合并脓毒症患儿预后不良的 AUC 均小于 NGAL,而 PCT 的 AUC 与 NGAL 相等,提示 NGAL 可能对重症肺炎合并脓毒症患儿预后不良具有较好的预测能力;并且 Spearman 相关分析显示,NGAL 与 CRP、PCT、IL-6 呈正相关,关系密切程度依次为 PCT>IL-6>CRP,表明 NGAL 可能可以作为预测全身炎症反应程度的另一炎症生物标志物。本组患儿均为细菌感染,有学者指出 NGAL 亦可能参与了抗病毒免疫反应并与非感染性炎症反应相关联^[14,17],说明 NGAL 若作为炎症反应标志物其在临床中的应用值得进一步探索。

本研究仍存在不足之处:由于本研究所在医院为三级甲等专科医院,部分患儿由当地医院转诊或转运至本院时可能已经处在重症肺炎合并脓毒症的不同病程阶段,可能导致研究结果存在偏倚,因此下一步的研究中需要联合多中心开展更多的前瞻性研究,并对患儿实行全病程动态观察进行证实。

4 结 论

肾脏损伤标志物 NGAL 在重症肺炎合并脓毒症患儿病情严重程度预测中具有一定的临床价值,亦可能有利于预后判断,同时 NGAL 也可能是反映机体炎症状况的另一炎症生物标志物。

参考文献

- [1] MD R A, MAT N M, PICKERING J W. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin diagnosed acute kidney injury in patients with systemic inflammatory disease and sepsis[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2017, 22(5): 412-419.
- [2] 王钊华,董自杰,韩彦洁,等.尿液中 NGAL、L-FABP、KIM-1 联合检测对儿童早期急性肾损伤的诊断价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2018, 39(3): 286-288.
- [3] PATEL M L, SACHAN R, SHYAM R, et al. Diagnostic accuracy of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with septic acute kidney injury[J]. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 2016, 9: 161-169.
- [4] CHANG W, ZHU S, PAN C, et al. Predictive utilities of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in severe sepsis[J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 481: 200-206.

- [5] HONG D Y, KIM J W, PAIK J H, et al. Value of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in predicting the mortality of patients with sepsis at the emergency department [J]. *Clin Chim Acta*, 2016, 452: 177-181.
- [6] 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 儿童社区获得性肺炎管理指南(2013 年修订)(上) [J]. *中华儿科杂志*, 2013, 51(10): 745-752.
- [7] GOLDSTEIN B, GIROIR B, RANDOLPH A, et al. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2005, 6(1): 2-8.
- [8] 樊寻梅. 危重病例评分[M]. 北京: 北京出版社, 2005: 556-557.
- [9] LI N, ZHAO W G, XU F L, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early marker of acute kidney injury in patients with traumatic brain injury[J]. *J Nephrol*, 2013, 26(6): 1083-1088.
- [10] NASIOUDIS D, WITKIN S S. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and innate immune responses to bacterial infections [J]. *Med Microbiol Immunol*, 2015, 204(4): 471-479.
- [11] AFIFY M F, MAHER S E, IBRAHIM N M, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin in infants and children with sepsis-related conditions with or without acute renal dysfunction[J]. *Clin Med Insights Pediatr*, 2016, 10: 85-89.
- [12] KIM S, KIM H J, AHN H S, et al. Is plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin a predictive biomarker for acute kidney injury in sepsis patients? A systematic review and meta-analysis[J]. *J Crit Care*, 2016, 33: 213-223.
- [13] 王澍琴, 王学玲, 王岚, 等. 急性胰腺炎患者外周血血浆中性粒细胞膜脂酶相关脂质运载蛋白的浓度变化及其意义[J]. *中国普通外科杂志*, 2017, 26(9): 1217-1222.
- [14] LIU K T, LIU Y H, LIN C Y, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin and resistin are associated with dengue infection in adults[J]. *BMC Infectious Diseases*, 2016, 16(1): 441-447.
- [15] WANG B, CHEN G, ZHANG J, et al. Increased neutrophil gelatinase-associated lipocalin is associated with mortality and multiple organ dysfunction syndrome in severe sepsis and septic shock[J]. *Shock*, 2015, 44(3): 234-238.
- [16] 黄彩芝, 杨龙贵, 张聪, 等. D-二聚体、N 末端脑钠素原及炎症标志物与儿童重症肺炎预后的关系[J]. *临床儿科杂志*, 2018, 36(10): 772-776.
- [17] SOYLU K, AKSAN G, NAR G, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels are correlated with the complexity and the severity of atherosclerosis in acute coronary syndrome[J]. *Anatol J Cardiol*, 2015, 15(6): 450-455.