

• 论 著 •

发病早期促炎和抗炎性因子检测水平与重症肺炎患者预后转归的关联分析

凡利敏¹, 何翰夫^{2△}, 张 意², 刘军慧³, 周春美⁴

(成都医学院第二附属医院核工业四一六医院: 1. 体检科; 2. 呼吸科; 3. 血液科; 4. 超声科, 四川成都 610031)

摘要:目的 分析肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-10(IL-10)、前列腺素 E2(PGE2)这 3 种发病早期促炎和抗炎性因子与重症肺炎间的关联性。方法 采用病例对照研究,选取 2016 年 1 月至 2018 年 2 月该院收治的重症肺炎患者。根据匹配分层原则选择对照组。通过酶联免疫吸附(ELISA)测定血清 TNF- α 、IL-10 和 PGE2 水平,并通过临床症状和生活质量量表评估患者的预后。结果 病例组血清 TNF- α 、IL-10、PGE2 水平均显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);病例组男性和女性血清 TNF- α 、IL-10、PGE2 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);病例组血清 TNF- α 、IL-10、PGE2 水平随患者年龄增大有上升趋势($P < 0.05$);血清 TNF- α 、IL-10、PGE2 水平与重症肺炎的相关临床症状的严重程度及患者生活质量均存在关联性。结论 高水平的血清 TNF- α 、IL-10、PGE2 提示重症肺炎的预后状况相对较差。

关键词:重症肺炎; 肿瘤坏死因子- α ; 白细胞介素-10; 前列腺素 E2; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.06.019 **中图法分类号:**R563.1

文章编号:1673-4130(2020)06-0712-04 **文献标识码:**A

Association analysis between proinflammatory and anti-inflammatory factors in early stage and prognosis outcome in patients with severe pneumonia

FAN Limin¹, HE Hanfu^{2△}, ZHANG Yi², LIU Junhui³, ZHOU Chunmei⁴

(1. Department of Physical Examination; 2. Department of Respiratory; 3. Department of Hematology; 4. Department of Ultrasound, No. 416 Nuclear Industry Hospital, the Second Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu, Sichuan 610031, China)

Abstract: Objective To analyze the correlation between proinflammatory and anti-inflammatory factors in early onset of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-10 (IL-10) and prostaglandin E2 (PGE2) and severe pneumonia. **Methods** A case-control study was conducted to select patients with severe pneumonia admitted to the hospital between January 2016 and February 2018. The control group was selected according to the matching layering principle. Serum TNF- α , IL-10 and PGE2 levels were quantified by ELISA and the prognosis of patients was assessed by clinical symptom and quality of life. **Results** The levels of serum TNF- α , IL-10 and PGE2 in the case group were significantly higher than those in the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in serum TNF- α , IL-10 and PGE2 levels between the male and female patients in case group ($P > 0.05$); Serum TNF- α , IL-10, PGE2 levels in the case group increased with the age of the patients ($P < 0.05$); Serum TNF- α , IL-10, PGE2 levels and the severity of clinical symptoms of severe pneumonia are associated. There was a correlation between the quality of patients life and patients. **Conclusion** High levels of serum TNF- α , IL-10 and PGE2 suggest that the prognosis of severe pneumonia is relatively poor.

Key words: severe pneumonia; tumor necrosis factor- α ; interleukin-10; prostaglandin E2; prognosis

重症肺炎通常指病情进展非常迅速的肺炎,临床表现为面色苍白、血压骤降、四肢厥冷、冷汗淋漓、脉

作者简介:凡利敏,女,主治医师,主要从事呼吸系统相关疾病研究。△ 通信作者, E-mail: hehanfu@163.com。

本文引用格式:凡利敏,何翰夫,张意,等.发病早期促炎和抗炎性因子检测水平与重症肺炎患者预后转归的关联分析[J].国际检验医学杂志, 2020, 41(6): 712-715.

搏细速、意识不清等,患者大多伴有肺部的严重感染,严重者可发生休克甚至危及生命^[1]。而在重症肺炎的发病早期,患者促炎和抗炎性因子状态的监测不仅有助于医者对患者的病情和治疗方案作出初步鉴定,更可以初步判断患者的预后转归情况^[2],因此本研究拟选择肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-10(IL-10)、前列腺素 E2(PGE2)这 3 种发病早期促炎和抗炎性因子,并将其作为评估重症肺炎患者预后转归的特异性指标,系统分析其与重症肺炎间的关联性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用病例抽样的方法选取 2016 年 1 月至 2018 年 2 月本院收治的重症肺炎患者 55 例作为病例组。采用便利抽样的方法选取同期到本院呼吸内科门诊就诊的其他呼吸系统轻症患者 62 例作为对照组。经匹配后,两组基线资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。重症肺炎的判定依据^[3-4]:(1)X 线胸片显示肺部炎性浸润阴影;(2)痰涂片培养发现致病菌;(3)血白细胞计数和中性粒细胞多增高,可有核左移;(4)血气分析 PaO₂、pH 值、标准碳酸氢盐(SB)、实际碳酸氢盐(AB)水平降低,血清乳酸水平增高;(5)尿常规及肝肾功能亦结果异常。典型肺炎的临床表现面色苍白、血压骤降、四肢厥冷、冷汗淋漓、脉搏细速、意识不清。纳入标准:(1)由本院确诊且全程在本院进行治疗的患者;(2)在了解本课题组的研究目的后自愿接受研究的患者;(3)住院治疗时间大于 10 d。排除标准:(1)受访阶段意识不清晰或无法用语言、动作自主表达其自身想法的患者;(2)肿瘤患者;(3)外伤感染患者;(4)中途失访的患者;(5)由于其他病因导致休克的患者。

1.2 方法 在征得所有受试人员同意的情况下对其基本资料进行匿名收集(包括性别、年龄、既往史等),同时在患者发病早期(确诊后 24 h 内)采集静脉血标本 10 mL,8 000 r/min 离心 3 min 后取上层血清等量分装为 3 管,对受试者血清 TNF- α 、IL-10、PGE2 水平进行定量分析。标本测定均采用 ELISA 法进行测定。试剂盒生产商为长沙能润生物制剂有限公司;编号:SEC435Ra、SEC243Ra、SEC368Ra;物种: Rattus norvegicus。于不同光波长下进行标本检测,标准品吸光度(A),TNF- α 对应最大吸收光波长为 287 nm、IL-10 对应最大吸收光波长为 253 nm、PGE2 对应最大吸收光波长为 310 nm,以标准品浓度为横坐标,A 值为纵坐标,绘制标准曲线,通过标准曲线计算待测标本的浓度。

采用临床症状自评量表及生活质量量表两部分得分评估患者的预后情况,所使用的量表在参照国内同类型研究的基础上自行设计^[5-6]。其中,临床症状

自评量表包括 5 个维度,分别是消化系统功能、呼吸系统功能、循环系统功能、泌尿系统功能、神经系统功能,每个维度得分区间为 0~20 分,总得分区间为 0~100 分,得分越低代表对应的临床症状越严重;生活质量则包括 4 个维度,分别是躯体功能、认知功能、情绪功能、社会功能,每个维度得分区间为 0~20 分,总得分区间为 0~80 分,得分越低代表对应的生活质量越差。

1.3 统计学处理 采用描述性统计学指标(均数、标准差、中位数、四分位间距、率、构成比等)对研究结果中的一般资料进行统计学描述;依据数据是否服从正态分布,分别采用两独立样本 *t* 检验或两组资料的秩和检验进行组间资料的比较,3 组及以上的资料则采用 *F* 检验及多组资料的秩和检验,秩和检验采用 SNK 法或 LSD 法;干预前后的计量资料对比采用配对 *t* 检验或配对秩和检验;采用 χ^2 检验进行基于率的比较;无特殊说明情况下显著性水平 $\alpha=0.05$,所有 *P* 值表示双侧概率。

2 结果

2.1 受试基线资料分布情况 采用 χ^2 检验进行患者基本资料匹配的结果显示,受试基线资料在不同干预方案组的分布情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$),达到匹配效果。具体结果参见表 1。

表 1 受试基线资料在不同组别的分布情况(*n*)

变量	分类	病例组 (<i>n</i> =55)	对照组 (<i>n</i> =62)	χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)	<40	22	24	4.124	0.305
	40~60	18	22		
	>60	15	16		
性别	男	33	35	1.360	0.513
	女	22	27		
呼吸系统慢性炎症史	有	18	17	2.737	0.228
	无	37	45		
合并症	有	15	15	2.212	0.376
	无	40	47		
近期感染史	有	5	4	2.614	0.251
	无	50	58		

2.2 病例组与对照组发病早期促炎和抗炎性因子水平特征比较 病例组血清 TNF- α 、IL-10、PGE2 水平均显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);病例组中男性和女性的血清 TNF- α 、IL-10、PGE2 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);病例组血清 TNF- α 、IL-10、PGE2 水平随患者年龄增大有上升趋势($P<0.05$)。见表 2~4。

2.3 病例组发病早期促炎和抗炎性因子水平与其预

后状况的关联性 按照病例组 55 例患者的血清 TNF- α 、IL-10、PGE2 水平(吸光度值)均数作为阈值将所有患者划分为两个不同的促炎和抗炎性因子水平组。即 TNF- α 水平高于 82.47 ng/mL 为高 TNF- α 组,反之为低 TNF- α 组;IL-10 水平高于 39.70 pg/mL 为高 IL-10 组,反之为低 IL-10 组;PGE2 高于 127.15 pg/mL 为高 PGE2 组,反之为低 PGE2 组。比较 TNF- α 、IL-10、PGE2 高低组患者预后状况评分。结果显示,高 TNF- α 组的呼吸系统评分、循环系统评分、泌尿系统评分、神经系统评分、躯体功能评分、认知功能评分、情绪功能评分及社会功能评分均显著低于低 TNF- α 组,差异有统计学意义($P<0.05$);高 IL-10 组的呼吸系统评分、泌尿系统评分、躯体功能评分、情绪功能评分及社会功能评分均显著低于低 IL-10 组,差异有统计学意义($P<0.05$);高 PGE2 组的消化系统评分、呼吸系统评分、循环系统评分、神经系统评

分、躯体功能评分、情绪功能评分及社会功能评分均显著低于低 PGE2 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 5。

表 2 病例组 and 对照组血清 TNF- α 、IL-10 及 PGE2 水平比较($\bar{x}\pm s$)

项目	病例组	对照组	<i>t</i>	<i>P</i>
血清 TNF- α (ng/mL)	82.47 \pm 23.16	55.26 \pm 12.20	16.134	<0.05
血清 IL-10(pg/mL)	39.70 \pm 14.81	22.82 \pm 5.62	18.327	<0.05
血清 PGE2(pg/mL)	127.15 \pm 33.62	50.25 \pm 12.79	25.358	<0.05

表 3 病例组不同性别群体血清 TNF- α 、IL-10 及 PGE2 水平比较($\bar{x}\pm s$)

项目	男性	女性	<i>t</i>	<i>P</i>
血清 TNF- α (ng/mL)	81.99 \pm 11.43	82.82 \pm 14.23	0.756	0.638
血清 IL-10(pg/mL)	39.94 \pm 13.22	38.67 \pm 15.13	1.023	0.495
血清 PGE2(pg/mL)	126.86 \pm 42.45	128.23 \pm 23.64	1.251	0.389

表 4 病例组不同年龄群体血清 TNF- α 、IL-10 及 PGE2 水平比较($\bar{x}\pm s$)

项目	<40 岁	40~60 岁	>60 岁	<i>F</i>	<i>P</i>
血清 TNF- α (ng/mL)	75.12 \pm 22.53	83.03 \pm 26.11 [*]	89.49 \pm 25.06 ^{*#}	19.172	<0.05
血清 IL-10(pg/mL)	24.84 \pm 5.49	35.50 \pm 9.60 [*]	52.32 \pm 10.64 ^{*#}	35.399	<0.05
血清 PGE2(pg/mL)	103.67 \pm 22.83	127.42 \pm 22.90 [*]	147.17 \pm 28.50 ^{*#}	22.382	<0.05

注: ^{*} $P<0.05$,与<40 岁比较; [#] $P<0.05$,与 40~60 岁比较。

表 5 病例组发病早期促炎和抗炎性因子水平与其预后状况的关联性[$\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25},P_{75})$,分]

预后状况	高 TNF- α 组	低 TNF- α 组	$t_{\text{TNF-}\alpha}/Z_{\text{TNF-}\alpha}$	高 IL-10 组	低 IL-10 组	$t_{\text{IL-10}}/Z_{\text{TNF-}\alpha}$	高 PGE2 组	低 PGE2 组	$t_{\text{PGE2}}/Z_{\text{TNF-}\alpha}$
消化系统	11.42 \pm 2.34	12.15 \pm 2.73	-1.043	11.78 \pm 3.38	11.65 \pm 2.73	0.738	10.23 \pm 2.01	12.82 \pm 2.78	-2.041 [*]
呼吸系统	5.89 \pm 1.26	11.17 \pm 3.40	-3.429 [*]	6.12 \pm 1.33	10.73 \pm 2.92	-2.464 [*]	4.88 \pm 1.46	12.95 \pm 3.20	-3.827 [*]
循环系统	9.40 \pm 2.17	11.68 \pm 2.52	-2.138 [*]	9.65 \pm 2.32	11.44 \pm 2.83	-1.720	9.03 \pm 2.54	11.88 \pm 3.17	-2.339 [*]
泌尿系统	8.82(5.37~11.06)	10.19(7.29~14.33)	-2.862 [*]	8.22(5.32~10.39)	10.49(7.67~14.76)	-3.112 [*]	9.53(5.78~11.92)	9.89(7.01~13.47)	-1.627
神经系统	6.80(4.34~10.57)	7.93(5.03~12.56)	-2.149 [*]	7.44(4.80~10.98)	7.83(5.20~11.82)	-1.346	6.27(3.80~9.45)	8.84(6.32~13.21)	-2.772 [*]
躯体功能	9.13 \pm 2.27	13.22 \pm 2.39	-3.249 [*]	9.44 \pm 2.67	12.90 \pm 2.62	-2.734 [*]	9.93 \pm 3.20	12.49 \pm 2.17	-2.079 [*]
认知功能	6.21(3.72~10.47)	9.53(4.47~12.54)	-2.518 [*]	6.62(4.11~10.83)	9.23(4.48~12.17)	-1.566	7.35(4.49~11.23)	8.63(4.62~11.43)	-0.855
情绪功能评分	5.13(3.58~8.72)	8.43(4.54~11.07)	-2.485 [*]	5.23(3.27~8.47)	8.42(4.67~11.33)	-2.593 [*]	5.47(3.34~8.11)	9.43(4.98~11.73)	-2.719 [*]
社会功能评分	6.18(4.00~9.29)	9.84(7.10~13.37)	-2.940 [*]	6.13(4.32~9.48)	9.66(6.40~13.10)	-2.480 [*]	6.75(4.54~9.93)	9.10(6.59~12.57)	-2.320 [*]

注: ^{*} 表示 $P<0.05$ 。

3 讨 论

本研究发现高水平的血清 TNF- α 、IL-10、PGE2 提示重症肺炎的预后状况相对较差,与国内同类型研究得到的结论存在相似性^[2,4-7]。

血清 TNF- α 在临床上多用于监测肿瘤的生长和进展,在本研究中用于监测重症肺炎的意义在于,TNF- α 作为一种与体内多条肿瘤坏死通路启动相关的信使物质,可在疾病早期诱导诸多的炎性反应,并可在基因转录的层面对这些反应进行强度和方向上的调节,据不完全统计临床上重症肺炎大多由革兰阳

性菌导致,而革兰阳性菌的外毒素往往是导致患者临床症状加重的独立危险因素,其诱导的途径大多与 TNF- α 参与的炎性反应相关,因此早期监测血清 TNF- α 不仅可以在患者急性期针对患者炎性反应的性质及特点作出个性化的干预,同时对于患者的病因分析具有一定的提示意义^[1,4-10]。本研究结果显示,病例组血清 TNF- α 水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),高 TNF- α 组预后状况评分低于低 TNF- α 组,差异有统计学意义($P<0.05$),提示重症肺炎患者 TNF- α 水平与预后有一定关系,随着病情

进展, TNF- α 水平升高的患者可能预后不良。

IL-10 是一种以调节免疫细胞的增殖、分化及刺激血清脂联素分泌为主要功能的细胞因子,近年来的研究发现可检测到 IL-10 mRNA 的部位非常广泛,但其表达水平与相关部位病变及其严重程度关系尚未得到确证,因此 IL-10 与许多疾病的潜在联系具有一定的研究价值^[11-12];本研究中,IL-10 在重症肺炎患者中表达水平相对上升,可能与 IL-10 在患者急性期介导淋巴细胞大量增殖以对抗急性期反应有关。本研究中,病例组血清 IL-10 水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示 IL-10 可能参与重症肺炎炎症反应过程。高 IL-10 组预后状况评分低于低 IL-10 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示 IL-10 水平高低可以反映重症肺炎的转归程度,可用于指导临床治疗。

PGE2 则是一种重要的细胞生长及调节因子,其主要的生理学功能为扩张血管、降低血管外周阻力、增加器官的供血量,对于重症肺炎患者而言,由于患者多伴发代谢性酸中毒,因此机体为中和多余的酸性物质,需要进一步增加肾脏及肝脏的供血量达到排毒的目的;此外,PGE2 具有免疫抑制及抗炎的作用,而在重症肺炎急性期患者大多伴有由细菌外毒素引发的免疫学反应,而此类反应通常会加剧患者的临床表现^[13-14],因此在这种情况下,PGE2 水平的升高可在某种程度上缓解病情的加重。这也解释了病例组血清 PGE2 水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。本研究结果还显示高 PGE2 组的重症肺炎预后情况比低 PGE2 组好,提示血清 PGE2 水平可作为判断重症肺炎预后情况的指标。

4 结 论

最后,从重症肺炎的临床特点来看,患者在患病期间不仅发生呼吸系统功能的异常,同时其他系统功能及相关的生活质量也受到较大影响,且均与血清 TNF- α 、IL-10、PGE2 水平的升高存在一定的关联性,这提示在对重症肺炎患者对症治疗的同时也应关注患者促炎与抗炎性因子水平的变化,并针对其水平进行干预性调节,能有效缩短患者的治疗周期,并达到更好的治疗效果。

参考文献

[1] 黄朋,方恋,陈波,等.重症肺炎患者血清降钙素原、C-反

- 应蛋白、D 二聚体及炎症因子水平变化及其临床意义[J]. 安徽医药,2018,22(3):478-482.
- [2] 孙世民,张珠,王云雀. COPD 急性加重期和稳定期血清炎症因子水平及其与肺功能的关系[J]. 中国全科医学,2014,17(24):2790-2793.
- [3] 胡皓夫. 重症肺炎的诊断与治疗[J]. 实用儿科临床杂志,2008,23(6):408-410.
- [4] 邓斌,冯霞,王定勇,等. 动态监测重症肺炎患者血浆中 TNF- α 与 IL-10 和 TGF- β 水平变化研究[J]. 中华医院感染学杂志,2016,26(13):2942-2944.
- [5] 杨丽娟,许美善,曹丽芳,等. 小儿难治性支原体肺炎血清 TNF- α 、IL-4、IL-10 水平变化及临床意义[J]. 现代生物医学进展,2017,17(8):1487-1489.
- [6] 张旋. 痰热清注射液对重症肺炎患者炎性介质表达的影响观察[J]. 中国医药指南,2017,15(27):188.
- [7] 韩小胜,黄会,魏小斌. 重症肺炎链球菌感染患儿血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的表达水平及意义[J]. 国际检验医学杂志,2018,39(9):1068-1070.
- [8] 张志强,马海英,冯宪军,等. 重症肺炎合并重度急性呼吸窘迫综合征患者临床特点与预后影响因素分析[J]. 中华医院感染学杂志,2016,26(6):1297-1299.
- [9] 王爱皎. 老年重症肺炎患者的临床特点、病原菌耐药性及死亡相关因素[J]. 中国医刊,2017,52(3):84-87.
- [10] 刘晓,王彤,蒋怡芳,等. 重症社区与医院获得性肺炎临床特征与预后分析[J]. 中国感染与化疗杂志,2018,18(2):163-170.
- [11] 于宁,王晓倩,张欣. IL-10、TGF- β 及其 mRNA 在急性胰腺炎合并肝、肾损伤中的表达[J]. 检验医学与临床,2017,14(17):2610-2612.
- [12] 许丽华,武明轩,陈瑞雪,等. 慢性牙周炎活动期和静止期牙周组织中 IL-17 和 IL-10 mRNA 含量测定[J]. 现代口腔医学杂志,2016,30(6):321-325.
- [13] 袁科,刘朝晖,赵子文,等. 前列腺素 E1 对重症肺炎大鼠 CD4⁺CD25⁺ 调节性 T 细胞的调控作用及意义[J]. 广东医学,2010,31(5):551-554.
- [14] 姚苏梅,陈金亮,吕学东,等. 社区获得性肺炎患者呼出气冷凝液和血清中 8-异前列腺素检测的临床意义[J]. 检验医学与临床,2016,13(8):1020-1024.

(收稿日期:2019-07-28 修回日期:2019-12-05)