

• 论 著 •

LTB₄、SP-A 及 PA 联合检测对新生儿肺炎的诊断价值及对危重度评价的意义

王杰杰

江苏省南通市第一人民医院儿科, 江苏南通 226000

摘 要:**目的** 探讨白三烯 B₄(LTB₄)、表面活性物质相关蛋白 A(SP-A)及前清蛋白(PA)联合检测对新生儿肺炎的诊断价值及危重度评价的意义。**方法** 选取该院 2018 年 1 月至 2019 年 1 月收治的 98 例新生儿肺炎患儿作为肺炎组,根据病情严重程度将肺炎组分为重度肺炎组(44 例)和普通肺炎组(54 例),根据儿科危重疾病评分(PCIS)将重度肺炎组分为极危重组(13 例)、危重组(14 例)、非危重组(17 例)。另选取同期 50 例健康新生儿作为对照组。比较各组血清 LTB₄、SP-A、PA 水平,Spearman 相关分析重度肺炎组血清 LTB₄、SP-A、PA 水平与 PCIS 的相关性,采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析血清 LTB₄、SP-A、PA 水平对新生儿肺炎的诊断价值。**结果** 肺炎组血清 LTB₄、SP-A 水平均明显高于对照组,PA 水平明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);重度肺炎组血清 LTB₄、SP-A 水平均明显高于普通肺炎组,PA 水平明显低于普通肺炎组,差异均有统计学意义($P<0.05$);非危重组、危重组、极危重组血清 LTB₄、SP-A 水平均逐渐提升,PA 水平及 PCIS 逐渐降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);Spearman 相关分析结果显示,重度肺炎组 PCIS 与血清 LTB₄、SP-A 水平均呈负相关($r=-0.634,-0.695,P<0.05$),与 PA 水平呈正相关($r=0.797,P<0.05$);ROC 曲线分析结果显示,LTB₄+SP-A+PA[ROC 曲线下面积(AUC)=0.898,95%CI:0.837~0.941]诊断新生儿肺炎的灵敏度和特异度高于 LTB₄(AUC=0.776,95%CI:0.700~0.841)、SP-A(AUC=0.767,95%CI:0.691~0.833)、PA(AUC=0.764,95%CI:0.688~0.830)单独诊断。**结论** 新生儿肺炎血清 LTB₄、SP-A 水平均明显升高,PA 水平明显降低,与病情严重程度密切相关,3 项联合检测可提升新生儿肺炎的诊断价值。

关键词:新生儿肺炎; 白三烯 B₄; 表面活性物质蛋白 A; 前清蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.16.015 **中图法分类号:**R722.13

文章编号:1673-4130(2021)16-1992-05 **文献标志码:**A

The value of combined detection of LTB₄,SP-A and PA in the diagnosis of neonatal pneumonia and its significance in evaluation of severity

WANG Jiejie

Department of Pediatrics, Nantong First People's Hospital, Nantong, Jiangsu 226000, China

Abstract: Objective To investigate the value of leukotriene B₄ (LTB₄), surfactant protein A (SP-A) and prealbumin (PA) in the diagnosis of neonatal pneumonia and its significance in severity evaluation. **Methods** A total of 98 newborns with pneumonia admitted to the hospital from January 2018 to January 2019 were selected as the pneumonia group. According to the severity of the disease, the pneumonia group was divided into severe pneumonia group (44 cases) and common pneumonia group (54 cases). According to the Pediatric Critical Illness score (PCIS), the severe pneumonia group were divided into extremely critical group (13 cases), critical group (14 cases), non-critical group (17 cases), and 50 healthy newborns in the same period were selected as the control group. The levels of serum LTB₄, SP-A and PA in each group were compared. Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation between serum LTB₄, SP-A and PA levels and PCIS in severe pneumonia group. Receiver operating characteristic curve (ROC curve) was used to analyze the diagnostic value of serum LTB₄, SP-A and PA levels in neonatal pneumonia. **Results** The serum LTB₄ and SP-A levels in the pneumonia group were significantly higher than those in the control group, and the PA level were significantly lower than that in the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$).

作者简介:王杰杰,女,医师,主要从事儿科疾病方面的研究。
本文引用格式:王杰杰. LTB₄、SP-A 及 PA 联合检测对新生儿肺炎的诊断价值及对危重度评价的意义[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(16): 1992-1996.

Serum LTB₄ and SP-A levels in the severe pneumonia group were significantly higher than those in the common pneumonia group, and the PA level was significantly lower than that in the common pneumonia group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Serum LTB₄ and SP-A levels of neonates with severe pneumonia in non-critical, critical, and extremely critical pneumonia group gradually increased, and PA levels, PCIS scores gradually decreased, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Spearman correlation analysis showed that PCIS in severe pneumonia group was negatively correlated with serum LTB₄ and SP-A levels ($r = -0.634, -0.695, P < 0.05$), and positively correlated with PA levels ($r = 0.797, P < 0.05$). The ROC curve shows that AUC of LTB₄+SP-A+PA was 0.898 (95%CI: 0.837-0.941), the sensitivity and the specificity in diagnosing neonatal pneumonia were higher than those of LTB₄ (AUC=0.776, 95%CI: 0.700-0.841), SP-A (AUC=0.767, 95%CI: 0.691-0.833), PA (AUC=0.764, 95%CI: 0.688-0.830) diagnosis. **Conclusion** Serum LTB₄ and SP-A levels in neonatal pneumonia are significantly increased, and PA level is significantly reduced, which are closely related to the severity of the disease. Combined detection of 3 indexes can improve the diagnostic value for neonatal pneumonia.

Key words: neonatal pneumonia; leukotriene B₄; surfactant protein A; prealbumin

肺炎是新生儿常见病,主要由病毒或细菌引起,新生儿刚脱离母体不久,免疫系统不完善,清除支原体、病毒、细菌等病原体的能力弱,很容易被病原体侵入,引发肺炎,严重威胁其身心健康,是导致新生儿住院的常见原因^[1]。近年来,新生儿肺炎发病率有升高趋势,因此,早期诊断有重要意义。目前,新生儿肺炎病原体检测较为滞后,亟需选择新型诊断标志物。白三烯 B₄(LTB₄)是一种白三烯类物质,作为强有力的中性粒细胞趋化因子,在多种慢性气道炎症中发挥重要作用^[2]。表面活性物质相关蛋白 A(SP-A)为肺表面活性物质的重要组分,可调节免疫应答和炎症,提升机体免疫功能。前清蛋白(PA)是一种急性负时相反应蛋白,能反映机体炎症和营养状态,目前研究证实,其与多种感染性疾病相关^[3]。本研究对新生儿肺炎患儿血清 LTB₄、SP-A、PA 水平变化进行分析,探讨其对病情危重度的评价意义及对肺炎的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2018 年 1 月至 2019 年 1 月收治的 98 例新生儿肺炎作为肺炎组,其中男 53 例,女 45 例;年龄 8~25 d,平均(15.42±4.65)d;体质量 2.70~4.30 kg,平均(3.22±0.43)kg;其中轻度肺炎 40 例,中度肺炎 35 例,重度肺炎 23 例。纳入标准:(1)符合《诸福棠实用儿科学》^[4]肺炎诊断标准,有发热、呼吸困难、气促、咳嗽等症状和肺实变体征或肺部固定中、细湿啰音,影像学检查存在炎性浸润影;(2)患儿家属知情同意并签署知情同意书;(3)临床资料完整;(4)无先天性疾病;(5)无营养不良。排除标准:(1)结核感染;(2)混合感染所致肺炎;(3)支气管哮喘;(4)免疫缺陷;(5)支气管异物继发肺炎;(6)吸入性肺炎。另选取同期 50 例健康新生儿作为对照组,其中男 27 例,女 23 例;年龄 5~27 d,平均

(16.02±4.77)d;体质量 2.80~4.50 kg,平均(3.28±0.51)kg。两组研究对象性别、年龄、体质量等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经本院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 病情严重程度评价 采用重症患儿肺炎的定义和诊断标准评价:腋温 $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$;除哭闹、发热等因素外,呼吸频率 ≥ 70 次/分^[5];存在拒食、呼吸呻吟、间歇性呼吸暂停、发绀、鼻扇、胸壁吸气性凹陷等症状。根据病情严重程度将肺炎组分为重度肺炎组(44 例)和普通肺炎组(54 例)。

1.2.2 重症肺炎危重度评价 采用儿科危重疾病评分(PCIS)^[6]评估重度肺炎组病情危重度,包括心率、呼吸、胃肠、血液(血红蛋白、红细胞比容)、血尿素氮、血肌酐、血钠、血钾、pH 值、动脉血氧分压、收缩压共 11 个项目,分值 4、6、10 分,总分 44~110 分,得分越低表示病情越危重。根据 PCIS 将重度肺炎组分为极危重组(< 70 分,13 例)、危重组(70~90 分,14 例)、非危重组(> 90 分,17 例)。

1.2.3 血清 LTB₄、SP-A、PA 水平测定 采集肺炎组发病 24 h 内和对照组 5 mL 静脉血,3 000 r/min 离心 10 min(离心半径 8 cm),取上清液,采用酶联免疫吸附试验测定 LTB₄[上海晶抗生物工程有限公司,货号:JK-(a)-2152,规格:48T]、SP-A(上海晶抗生物工程有限公司,货号:JLC7015-48T,规格:48T)、PA(北京中科质检生物技术有限公司,货号:DECO1683,规格:48T)水平,所有操作严格按照试剂盒说明书执行。

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计软件进行数据分析处理。计数资料以例数或百分率表示,采用 χ^2 检验进行比较;符合正态分布且方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用

单因素方差分析;偏态分布或方差不齐的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用 Z 检验,多组间比较采用 H 检验,组间两两比较采用 Bonferroni 法校正;相关性分析采用 Spearman 相关分析;受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析血清 LTB4、SP-A、PA 水平对新生儿肺炎的诊断价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 肺炎组 and 对照组血清 LTB4、SP-A、PA 水平比较 肺炎组血清 LTB4、SP-A 水平均明显高于对照组,PA 水平明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 重度肺炎组 and 普通肺炎组血清 LTB4、SP-A、

PA 水平比较 重度肺炎组血清 LTB4、SP-A 水平均明显高于普通肺炎组,PA 水平明显低于普通肺炎组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 非危重组、危重组与极危重组血清 LTB4、SP-A、PA 水平及 PCIS 比较 非危重组、危重组、极危重组血清 LTB4、SP-A 水平均逐渐提升,PA 水平及 PCIS 逐渐降低,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.4 重度肺炎组血清 LTB4、SP-A、PA 水平与 PCIS 的相关性 Spearman 相关分析结果显示,重度肺炎组 PCIS 与血清 LTB4、SP-A 水平均呈负相关($r=-0.634、-0.695, P<0.05$),与 PA 水平呈正相关($r=0.797, P<0.05$)。见图 1。

表 1 肺炎组 and 对照组血清 LTB4、SP-A、PA 水平比较[M(P₂₅, P₇₅)]

组别	n	LTB4(pg/mL)	SP-A(mg/L)	PA(mg/L)
肺炎组	98	151.74(117.70,188.33)	50.59(42.00,58.82)	130.52(110.33,161.49)
对照组	50	86.36(79.53,93.59)	30.58(27.73,33.52)	204.06(178.29,244.10)
Z		-8.866	-8.238	-7.958
P		<0.001	<0.001	<0.001

表 2 重度肺炎组 and 普通肺炎组血清 LTB4、SP-A、PA 水平比较

组别	n	LTB4[M(P ₂₅ , P ₇₅), pg/mL]	SP-A($\bar{x}\pm s$, mg/L)	PA($\bar{x}\pm s$, mg/L)
重度肺炎组	44	189.75(163.33,218.37)	60.61±9.47	112.40±26.57
普通肺炎组	54	126.84(108.58,150.05)	43.07±10.59	154.59±29.44
Z/t		-7.235	8.545	-7.368
P		<0.001	<0.001	<0.001

表 3 不同危重度重症肺炎新生儿血清 LTB4、SP-A、PA 水平及 PCIS 比较

组别	n	LTB4[M(P ₂₅ , P ₇₅), pg/mL]	SP-A($\bar{x}\pm s$, mg/L)	PA[M(P ₂₅ , P ₇₅), mg/L]	PCIS($\bar{x}\pm s$, 分)
极危重组	13	243.07(186.17,263.62)	69.50±6.86	86.03(69.22,97.44)	52.00±7.16
危重组	14	196.74(184.31,213.98)	61.52±6.83	112.39(107.12,116.44)	76.29±7.99
非危重组	17	164.03(149.43,186.87)	53.07±6.53	135.42(123.59,143.08)	97.18±6.48
H/F		17.583	22.166	28.580	145.589
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

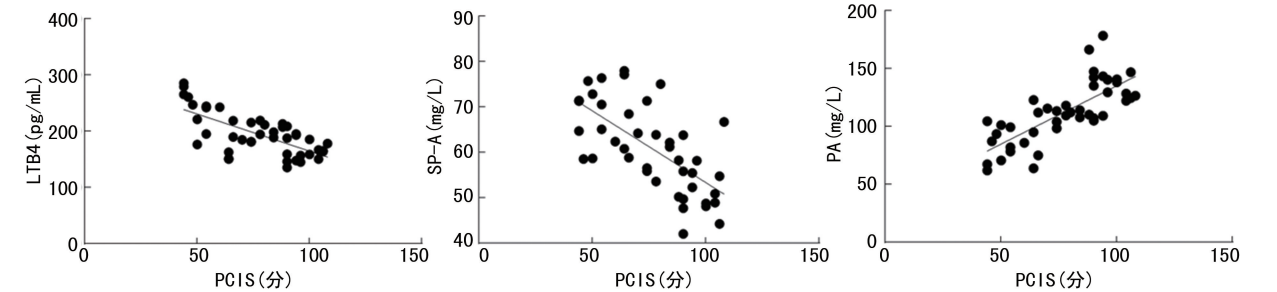


图 1 重度肺炎组血清 LTB4、SP-A、PA 水平与 PCIS 的线性散点图

2.5 血清 LTB4、SP-A、PA 水平对新生儿肺炎的诊断价值 ROC 曲线分析结果显示,LTB4、SP-A、PA 联合检测诊断新生儿肺炎的 ROC 曲线下面积(AUC)

明显大于 LTB4、SP-A、PA 单独检测($Z = 3.776、3.976、4.948, P < 0.05$),灵敏度和特异度也高于 LTB4、SP-A、PA 单独检测。见表 4、图 2。

表 4 血清 LTB4、SP-A、PA 水平对新生儿肺炎的诊断价值

指标	AUC (95%CI)	Youden 指数	cut off	灵敏度(%)	特异度(%)
LTB4	0.776(0.700~0.841)	0.593	106.78 pg/mL	63.27	96.00
SP-A	0.767(0.691~0.833)	0.511	38.91 mg/L	57.14	94.00
PA	0.764(0.688~0.830)	0.424	180.99 mg/L	70.41	72.00
LTB4+SP-A+PA	0.898(0.837~0.941)	0.806	—	80.59	100.00

注:—表示无数据。

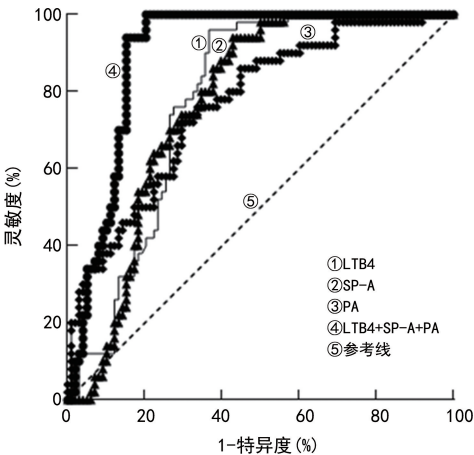


图 2 血清 LTB4、SP-A、PA 水平诊断新生儿肺炎的 ROC 曲线

3 讨 论

新生儿肺炎是儿科常见的感染性疾病,是导致新生儿死亡的主要原因之一,四季均可发病,病原菌一旦附着于宿主上、下呼吸道黏膜,可通过吸取细胞内营养物质不断生长、繁殖,引起发热、咳嗽、肺部啰音、呼吸困难、气喘等,随着病情进展还会威胁新生儿的生命安全。目前,临床常用白细胞计数判断是否发生感染,但影响白细胞计数的因素较多,故诊断新生儿肺炎的准确度不高,还需开发新的标志物。

LTB4 为白三烯家族成员,主要由活化的中性粒细胞、巨噬细胞等产生,此外,气道上皮细胞、肥大细胞、血小板也可少量生成。有研究发现,多种气道炎症性疾病患者局部或全身 LTB4 水平明显升高,由此推测 LTB4 可能与气道炎症的发生有密切关系^[7]。后续有研究发现,LTB4 是强有力的中性粒细胞趋化因子,能通过结合中性粒细胞,促进细胞内钙离子流动,加速细胞颗粒脱落,释放氧自由基和弹性蛋白酶、溶菌酶等多种酶类^[8]。体外研究发现,LTB4 可协同细菌脂多糖,通过水平与时间依赖方式,促进肺泡巨噬细胞和外周血中性粒细胞合成白细胞介素-6、白细胞介素-8 等炎症因子,参与炎症^[9]。本研究结果显

示,肺炎组血清 LTB4 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),其原因是肺炎患者存在大量炎症细胞浸润,导致大量中性粒细胞、巨噬细胞活化产生 LTB4。进一步分析显示,重度肺炎组血清 LTB4 水平明显高于普通肺炎组,且随着危重程度增加而提升,差异有统计学意义($P < 0.05$),其原因是 LTB4 可释放大量的氧自由基和炎症因子,加重肺组织损伤,影响患儿病情。

肺表面活性物质为脂蛋白复合体,分布于肺泡液体分子层表面,可通过降低肺泡表面张力,防止肺萎缩,调节肺泡内压力^[10]。SP 占肺表面活性物质的 10%,分为 SP-A、SP-B、SP-C、SP-D,其中 SP-A 占 SP 总量的 50%,参与调节肺表面活性物质的合成与代谢,并能结合清除病毒、肺炎链球菌、肺炎克雷伯菌、金黄色葡萄球菌等致病微生物,在肺部天然免疫等生理功能中发挥重要作用^[11]。腹腔注射 SP-A 发现,肺炎小鼠肺组织结构明显改善,说明 SP-A 有积极作用。进一步研究发现,SP-A 可通过抑制核因子- κ B 信号通路抑制炎症,延缓疾病进展^[12]。有研究发现,血清中 SP-A 异常表达与多种肺部疾病相关,正常情况下,血液中 SP-A 表达水平较低,但肺部受损后可导致 SP-A 大量渗漏,增加血液中 SP-A 水平^[13]。本研究结果显示,肺炎组血清 SP-A 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),其原因是肺炎可损伤肺泡,降低毛细血管通透性,导致 SP-A 渗出。进一步分析显示,重度肺炎组血清 SP-A 水平明显高于普通肺炎组,且随着危重程度增加而提升,差异有统计学意义($P < 0.05$),其原因是血清中 SP-A 水平越高其肺泡受损越严重,同时 SP-A 大量渗漏会降低肺组织 SP-A 水平,减弱 SP-A 清除病原菌和抑制炎症的积极作用,加重病情。

有研究认为,感染与营养状态存在双向联系,当感染发生后,机体会将大量营养素转至免疫系统,为免疫系统提供营养和能量,以抵抗病原体入侵,若感

染反复发作,则会导致机体营养大量消耗,引起营养不良状态,增加感染甚至死亡的风险^[14]。PA 由肝脏合成,为清蛋白合成前体,且半衰期短,因此,相比清蛋白更能精确反映机体蛋白质营养代谢状态,故引起临床广泛关注^[15]。1 项回顾性分析显示,社区获得性肺炎患儿血清 PA 表达水平明显降低,与降钙素原、C 反应蛋白水平及病情严重程度呈负相关,提示 PA 还能鉴别肺炎感染和严重情况^[16]。本研究结果显示,肺炎组血清 PA 水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),其原因是肺炎患儿处于疾病状态,加快了三大营养物质(蛋白质、脂肪、糖)分解代谢的速度,降低了蛋白质水平;同时,患儿在疾病状态下存在吸收障碍,且食欲不佳、喂养困难,进食量降低,导致营养摄入进一步减少,因此,血清 PA 水平明显降低。进一步分析显示,重度肺炎组血清 PA 水平明显低于普通肺炎组,且随着危重程度增加而降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),其原因是病情加重后,机体可释放大量氧自由基、细胞因子、炎症介质等损伤肝脏,导致肝细胞合成 PA 减少^[17],因此,血清 PA 水平能反映肺炎患儿的病情。ROC 曲线分析结果显示,血清 LTB₄、SP-A、PA 水平均对新生儿肺炎有一定的诊断价值,但联合检测灵敏度、特异度更高,说明血清 LTB₄、SP-A、PA 联合检测有助于早期诊断新生儿肺炎,并指导临床治疗,改善患儿预后。

综上所述,新生儿肺炎血清 LTB₄、SP-A 水平明显升高,PA 水平明显降低,与病情严重程度密切相关,3 项联合检测可提升新生儿肺炎的诊断价值。

参考文献

- [1] HOOVEN T A, POLIN R A. Pneumonia[J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2017, 22(4): 206-213.
- [2] DAVINO-CHIOVATTO J E, OLIVEIRA-JUNIOR M C, MA CKENZIE B, et al. Montelukast, leukotriene inhibitor, reduces LPS-induced acute lung inflammation and human neutrophil activation[J]. Arch Bronconeumol, 2019, 55(11): 573-580.
- [3] SMITH S H. Using albumin and prealbumin to assess nutritional status[J]. Nursing, 2017, 47(4): 65-66.
- [4] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1290-1294.
- [5] 陈贤楠. 重症患儿肺炎的定义和诊断标准[J]. 实用儿科临床杂志, 2006, 21(16): 1118-1120.
- [6] 张丽丹, 黄慧敏, 程玉才, 等. 4 种小儿危重死亡评分对危重患儿死亡风险的预测价值[J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30(1): 51-56.
- [7] DE A, AGRAWAL S, MORRONE K, et al. Airway inflammation and lung function in sickle cell disease[J]. Pediatr Allergy Immunol Pulmonol, 2019, 32(3): 92-102.
- [8] 张少雨, 吕良, 刘秀兰, 等. 血清白三烯 B₄ 和降钙素原在儿童肺炎病原诊断和危重度判定中的意义[J]. 中华急诊医学杂志, 2019, 28(1): 96-100.
- [9] BORIBONG B P, LENZI M J, LI L, et al. Super-low dose lipopolysaccharide dysregulates neutrophil migratory decision-making[J]. Front Immunol, 2019, 10: 359-363.
- [10] 钱文亚. 外源性肺表面活性物质治疗新生儿呼吸窘迫综合征研究进展[J]. 临床儿科杂志, 2018, 36(6): 476-479.
- [11] 姚灵, 李南方, 姚晓光, 等. 肺泡表面活性物质相关蛋白 A 的研究进展[J]. 医学研究杂志, 2019, 48(12): 24-27.
- [12] 何文怡. SP-A、CRP 和 PCT 在新生儿肺炎中的变化及诊断意义[J]. 基因组学与应用生物学, 2020, 39(6): 2791-2797.
- [13] KHARLAMOVA O S, NIKOLAEV K Y, RAGINO Y I, et al. Surfactant proteins A and D: role in the pathogenesis of community-acquired pneumonia and possible predictive perspectives[J]. Ter Arkh, 2020, 92(3): 109-115.
- [14] 田苗, 闫萍, 邓幼平. 营养风险评估对重症肺炎患儿内分泌代谢和不良临床结局的影响[J]. 中国食物与营养, 2018, 24(6): 68-70.
- [15] 沈耀红, 周钧, 邵小南. 前白蛋白对中国儿童社区获得性肺炎诊断及严重度评估的价值研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(14): 2173-2177.
- [16] 万园园, 缪红军, 潘键, 等. 婴幼儿重症肺炎营养风险筛查及其临床意义[J]. 中国实用护理杂志, 2019, 35(1): 42-46.
- [17] HANG L, CHEN Q G, LI S Q, et al. Preoperative fibrinogen to prealbumin ratio as a novel predictor for clinical outcome of hepatocellular carcinoma[J]. Future Oncol, 2019, 15(1): 13-22.

(收稿日期: 2021-01-12 修回日期: 2021-03-28)