

• 论 著 •

4 项指标检测对急性肺损伤合并重度感染的预测价值*

赖 冬¹, 田 艳^{1△}, 何 飞², 高 清², 姬长甫¹

1. 厦门医学院附属第二医院输血科/厦门医学院呼吸疾病研究所临床实验室, 福建厦门 361021; 2. 厦门医学院重症医学科, 福建厦门 361021

摘 要:目的 探讨肝素结合蛋白(HBP)、D-二聚体(DD)、C 反应蛋白(CRP)和降钙素原(PCT)检测对于急性肺损伤合并重度感染的预测价值。方法 选择 2019 年 1 月至 2021 年 1 月就诊的急性肺损伤合并感染患者 116 例。评估患者入院到出院的临床症状及感染程度,将患者分为重度感染组 66 例和轻度感染组 50 例。分别对两组患者入院 2 h 内的 HBP、DD、CRP、PCT 进行检测,并且统计两组患者 HBP、DD、CRP、PCT 异常结果的分布情况。对所有患者 HBP、DD、CRP 和 PCT 4 项指标的相关性进行分析,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析各指标预测急性肺损伤合并重度感染的价值。结果 轻度感染组患者的 DD、HBP、CRP 和 PCT 水平明显低于重度感染组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$);重度感染组患者 $DD > 232 \text{ ng/mL}$ 、 $HBP > 15 \text{ mg/mL}$ 、 $CRP > 10 \text{ ng/mL}$ 和 $PCT > 0.5 \text{ ng/mL}$ 的比例明显高于轻度感染组患者($P < 0.05$)。相关性分析结果显示,DD、HBP 和 CRP 两两指标间呈正相关($P < 0.05$),PCT 与 HBP 呈正相关($P < 0.05$)。DD、HBP、CRP 和 PCT 单独检测的曲线下面积(AUC)分别为 0.763、0.815、0.681 和 0.731($P < 0.05$),HBP 的预测价值较高;4 项指标联合检测的 AUC 为 0.808($P < 0.05$),小于 HBP 的 0.815。结论 急性肺损伤合并重度感染患者 HBP、DD、CRP 间呈正相关,PCT 与 HBP 呈正相关,4 项指标对于重度感染都有预测作用,以 HBP 效果最为明显。

关键词:急性肺损伤; 重度感染; D-二聚体; 肝素结合蛋白; C 反应蛋白; 降钙素原

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.04.020

中图法分类号:R446.11

文章编号:1673-4130(2022)04-0475-04

文献标志码:A

Predictive value of 4 indicators detection in acute lung injury complicating severe infection*

LAI Dong¹, TIAN Yan^{1△}, HE Fei², GAO Qing², JI Changfu¹

1. Department of Blood Transfusion, Second Affiliated Hospital of Xiamen Medical College/Institute of Respiratory Diseases Clinical Laboratory, Xiamen Medical College, Xiamen, Fujian 361021, China; 2. Department of Critical Care Medicine, Xiamen Medical College, Xiamen 361021, China

Abstract: **Objective** To investigate the predictive value of heparin binding protein (HBP), D-dimer (DD), C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) detection in acute lung injury (ALI) complicating severe infection. **Methods** One hundred and sixteen patients with ALI complicating infection admitted to this hospital from January 2019 to January 2021 were selected. The clinical symptoms and infection severity from admission to discharge were evaluated. The patients were divided into the severe infection group (66 cases) and mild infection group (50 cases). The levels of HBP, DD, CRP and PCT in the two groups were detected within 2 h after admission, and the distribution situation of HBP, DD, CRP and PCT abnormal results in the two groups were statistically analyzed. The correlation among HBP, DD, CRP and PCT in all cases was analyzed. The receiver operating characteristic (ROC) curve was adopted to analyze the value of each indicator for predicting ALI complicating severe infection. **Results** The levels of HBP, DD, CRP and PCT in the mild infection group were significantly lower than those in the severe infection group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The proportion of $DD > 232 \text{ ng/mL}$, $HBP > 15 \text{ mg/mL}$, $CRP > 10 \text{ ng/mL}$ and $PCT > 0.5 \text{ ng/mL}$ in the severe infection group was significantly higher than that in the mild infection group ($P < 0.05$). The correlation analysis results showed that the pairwise indicators of HBP, DD and CRP had the

* 基金项目: 厦门医学院呼吸疾病研究所课题(HXJB-12)。

作者简介: 赖冬, 男, 主任技师, 主要从事凝血和感染方面的研究。△ 通信作者, E-mail: tianyan331526@163.com。

本文引用格式: 赖冬, 田艳, 何飞, 等. 4 项指标检测对急性肺损伤合并重度感染的预测价值[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(4): 475-478.

positive correlation, and PCT was positively correlated with HBP ($P < 0.05$). The areas under the curve (AUC) of DD, HBP, CRP and PCT single detection were 0.763, 0.815, 0.681 and 0.731 respectively ($P < 0.05$). The predictive value of HBP was higher. AUC of the 4-indicator combined detection was 0.808 ($P < 0.05$), which was less than 0.815 of HBP. **Conclusion** There is the positive correlation among HBP, DD and CRP in the patients with ALI complicating severe infection, PCT is positively correlated with HBP, the 4 indicators all have the predictive effect on severe infection, but the effect of HBP is most obvious.

Key words: acute lung injury; severe infection; D-dimer; heparin binding protein; C-reactive protein; procalcitonin

重度感染的诊断主要涉及两个方面:(1)符合重度感染的诊断标准,如出现重症脓毒症或感染性休克等表现;(2)密切观察呼吸、心率、血压、血氧饱和度等指标的变化,一般感染患者如果出现中毒性脑病、尿毒症、弥散性血管内凝血(DIC)、类白血病反应、黄疸、中毒性心肌炎等表现时应高度考虑为重度感染^[1]。急性肺损伤是由各种肺内外因素导致的进行性呼吸困难和难治性低氧血症,其病理特征包括炎症反应及肺泡-毛细血管屏障功能破坏^[2]。肺毛细血管内皮完整性被破坏将导致更多炎症细胞及炎症介质进入肺组织,可引发全身或局部炎症,进一步加重患者病情。重度感染合并急性肺损伤将大大增加患者的病死率,对患者的预后和病情转归也有极大影响,因此早期评估急性肺损伤的危险性并及时干预对于改善患者预后具有重要意义。本研究通过检测患者入院 2 h 内的肝素结合蛋白(HBP)、D-二聚体(DD)、C 反应蛋白(CRP)和降钙素原(PCT)水平,分析其对急性肺损伤合并重度感染的诊断价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2019 年 1 月至 2021 年 1 月于厦门医学院附属第二医院就诊的急性肺损伤合并感染患者 116 例。评估患者入院到出院的临床症状及感染程度,将患者分为重度感染组 66 例和轻度感染组 50 例。重度感染组中男 38 例,女 28 例;平均年龄(58.67 ± 23.20)岁。轻度感染组中男 29 例,女 21 例;平均年龄(53.98 ± 24.20)岁。两组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。急性肺损伤纳入标准:(1)有发病的高危因素;(2)氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) < 300 mm Hg,不参考呼气末正压水平;(3)胸部 X 线片检查提示两肺浸润阴影;(4)肺毛细血管楔压 ≤ 18 mm Hg 或临床上能排除心源性

肺水肿。重度感染的诊断标准参照文献[1]中的诊断标准,不符合以上标准为轻度感染。本研究符合医学伦理学标准,并得到医院伦理委员会的批准,所有检测已获得患者和(或)家属的知情同意。

1.2 方法 HBP 采用干式荧光免疫分析仪 AFS-2000A 进行检测(参考值 0~15 mg/mL),DD 采用贝克曼 ACL TOP700 全自动血凝仪进行检测(参考值 0~232 ng/mL),CRP 采用德国西门子 ADVIA 2120i 血液分析仪进行检测(参考值 0~10 ng/mL);PCT 采用西门子 ADVIA CENTAUR XP 发光免疫分析仪进行检测(参考值 0~0.5 ng/mL)。分别对两组患者入院 2 h 内的 HBP、DD、CRP、PCT 进行检测,并且统计两组患者各指标异常结果($\text{HBP} > 15$ mg/mL、 $\text{DD} > 232$ ng/mL、 $\text{CRP} > 10$ ng/mL 和 $\text{PCT} > 0.5$ ng/mL)的分布情况。对 116 例急性肺损伤合并感染患者的 HBP、DD、CRP 和 PCT 进行相关性分析,将各指标进行两两组合和 4 项联合,分别对各单项指标或组合对急性肺损伤合并重度感染的预测价值进行分析。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验;相关性分析采用 Spearman 相关;对各指标预测急性肺损伤合并重度感染的价值采用受试者工作特征(ROC)曲线分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的 DD、HBP、CRP 和 PCT 水平比较 轻度感染组患者的 DD、HBP、CRP 和 PCT 水平明显低于重度感染组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者的 DD、HBP、CRP 和 PCT 水平比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	DD(ng/mL)	HBP(mg/mL)	CRP(ng/mL)	PCT(ng/mL)
轻度感染组	50	236.5(32.3,1 297.7)	20.2(2.4,44.1)	18.7(0.0,53.2)	0.11(0.05,3.00)
重度感染组	66	605.2(94.6,6 056.0)	66.2(8.9,167.8)	56.9(13.3,458.6)	0.28(0.05,12.95)
<i>Z</i>		-5.867	-6.117	-5.710	-4.304
<i>P</i>		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

2.2 两组患者各指标异常结果的分布情况 重度感染组患者 DD>232 ng/mL、HBP>15 mg/mL、CRP>10 ng/mL 和 PCT>0.5 ng/mL 的比例明显高于轻度感染组患者($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组患者各指标异常结果的分布情况(n)					
组别	n	DD> 232 ng/mL	HBP> 15 mg/mL	CRP> 10 ng/mL	PCT> 0.5 ng/mL
轻度感染组	50	11	10	25	6
重度感染组	66	44	43	50	25
χ^2		22.76	23.37	8.259	9.729
P		<0.001	<0.001	0.004	0.002

2.3 DD、HBP、CRP 和 PCT 间的相关性分析 相关性分析结果显示,DD、HBP 和 CRP 两两指标间呈正相关($P<0.05$),PCT 与 HBP 呈正相关($P<0.05$),见表 3。

表 3 急性肺损伤合并感染患者 DD、HBP、CRP 和 PCT 间的相关性分析			
项目	DD	HBP	CRP
DD			
r	1.000	0.214	0.306
P	<0.001	0.021	0.001
HBP			
r	0.214	1.000	0.203
P	0.021	<0.001	0.029
CRP			
r	0.306	0.203	1.000
P	0.001	0.029	<0.001
PCT			
r	0.124	0.193	0.096
P	0.183	0.038	0.307

2.4 DD、HBP、CRP 和 PCT 对急性肺损伤合并重度感染的预测价值 DD、HBP、CRP 和 PCT 单独检测的曲线下面积(AUC)分别为 0.763、0.815、0.681 和 0.731($P<0.05$),HBP 的预测价值较高;将各指标两两联合(HBP+CRP、HBP+DD、HBP+PCT、CRP+DD、CRP+PCT、DD+PCT)进行预测的 AUC 分别为 0.800、0.809、0.807、0.753、0.712、0.752($P<0.05$),4 项指标联合检测的 AUC 为 0.808($P<0.05$),小于 HBP 的 0.815。见表 4、图 1。

表 4 4 项指标单独及联合检测对急性肺损伤合并重度感染的预测结果				
项目	AUC	95%CI		P
		下限	上限	
HBP	0.815	0.730	0.900	<0.001
CRP	0.681	0.582	0.781	<0.001

续表 4 4 项指标单独及联合检测对急性肺损伤合并重度感染的预测结果				
项目	AUC	95%CI		P
		下限	上限	
DD	0.763	0.673	0.852	<0.001
PCT	0.731	0.636	0.826	<0.001
HBP+CRP	0.800	0.714	0.886	<0.001
HBP+DD	0.809	0.728	0.891	<0.001
HBP+PCT	0.807	0.722	0.892	<0.001
CRP+DD	0.753	0.662	0.845	<0.001
CRP+PCT	0.712	0.615	0.810	<0.001
DD+PCT	0.752	0.662	0.842	<0.001
HBP+CRP+DD+PCT	0.808	0.728	0.889	<0.001

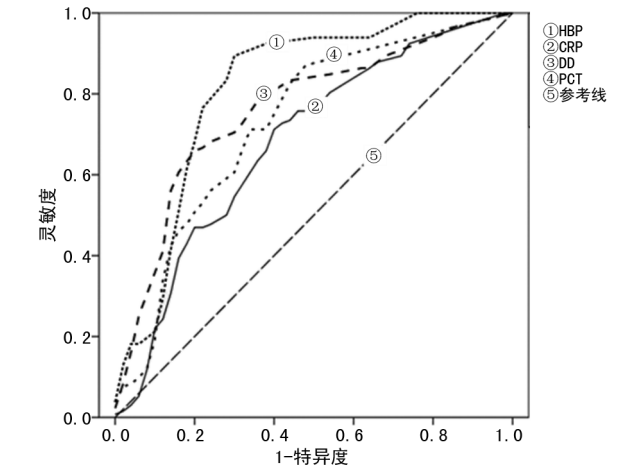


图 1 DD、HBP、CRP 和 PCT 单独检测对急性肺损伤合并重度感染预测价值的 ROC 曲线

3 讨论

重度感染时机体常伴发全身系统性炎症反应,影响细胞正常代谢,引起细胞急性损伤,最终发展为多器官衰竭。引起急性肺损伤的病因繁多,直接因素包括严重肺感染、胃内容物吸入、肺挫伤、吸入有毒气体等;间接因素有脓毒症、严重的胸部创伤、重症胰腺炎、大量输血、DIC。针对性治疗原发病和早期评估急性肺损伤的感染风险对于急性肺损伤合并重度感染患者的救治意义深远。

HBP 是存在于中性粒细胞嗜苯胺蓝颗粒和分泌颗粒中的一种蛋白分子^[3]。从生物学角度出发,HBP 是具有早期预测作用的生物标志物,通过诱导血管渗漏和水肿形成起到促炎作用,甚至可破坏血管屏障进而导致器官功能障碍。在严重细菌感染的病理生理学机制中 HBP 起着重要作用,逐渐成为脓毒症早期诊断的标志物和治疗靶点。DD 是纤溶酶作用于交联纤维蛋白产生的一种特异性纤维蛋白降解产物,是目前公认的诊断 DIC 和提示 DIC 早期状态最有意义的分子标志物,它的生成或水平增加反映了凝血和纤溶系统的激活^[4-5],但它只能间接地反映血栓的形成,在

交联的纤维蛋白形成之后继发纤溶时出现。PCT 属于无激素活性的降钙素前肽,是近年来发现的新的炎症指标,PCT 在健康者体内含量极低,感染后 2 h 可检测到,在感染 24 h 内达到高峰^[6]。CRP 是机体受到感染或发生组织损伤时血浆中含量急剧增加的一种蛋白质,通过激活补体或加强吞噬细胞的吞噬能力来清除入侵机体的病原微生物及坏死、凋亡的组织细胞,在机体的天然免疫过程中发挥重要作用。

本研究发现,轻度感染组患者的 DD、HBP、CRP 和 PCT 水平均明显低于重度感染组患者($P < 0.05$);重度感染组患者 $DD > 232 \text{ ng/mL}$ 、 $HBP > 15 \text{ mg/mL}$ 、 $CRP > 10 \text{ ng/mL}$ 和 $PCT > 0.5 \text{ ng/mL}$ 的比例明显高于轻度感染组患者($P < 0.05$)。以上说明 DD、HBP、CRP 和 PCT 可以在一定程度上反映急性肺损伤患者继发的感染程度及趋势;不仅如此,本研究 116 例急性肺损伤合并感染患者 DD、HBP、CRP 和 PCT 4 项指标的相关性分析结果显示,DD、HBP 和 CRP 两两指标间呈正相关($P < 0.05$),HBP 和 PCT 呈正相关($P < 0.05$)。有研究报道,中性粒细胞中生物合成的 HBP 在细菌刺激下迅速释放,导致血管通透性增加、水肿,推测血浆 HBP 可作为脓毒症、细菌性皮肤感染、急性细菌性脑膜炎、钩端螺旋体病、原动物寄生虫病甚至一些非传染性疾病的新型诊断指标^[7]。陈斯丽等^[6]发现,随着脓毒症的进展,PCT 水平也逐渐升高,本研究中 PCT 在入院 2 h 内的阳性率并不高,说明 PCT 早期诊断炎症的灵敏度可能不及 HBP 等炎症指标。关于 DD 在合并重度感染时增高的原因,推测可能是感染导致血管内皮损伤、组织因子暴露,引起促凝途径的激活,炎症细胞释放炎症因子,内源性抗凝途径的下调,最终结果是促进血栓形成,进而引起纤溶系统亢进,表现为 DD 水平的升高^[8]。TANG 等^[9]研究认为,重度感染的新型冠状病毒肺炎患者 DD 水平明显增高,DD 对于病死率有较好的预测作用。FABRIZIO 等^[10]也认为 DD 在脓毒症发生时呈明显增高的趋势。本研究发现 DD 在急性肺损伤合并重度感染患者中的水平较高,与以上学者观点一致。

YAO 等^[11]分析了 HBP、CRP 和 PCT 等指标对肝-胆-胰手术后感染的预测能力,结果发现 HBP 可能优于现有的生物标志物,有助于临床医师更快、更准确地检测细菌感染。本研究分析 116 例急性肺损伤合并感染患者 DD、HBP、CRP 和 PCT 检测对于重度感染的预测价值。结果显示,4 项指标联合检测的 AUC 为 0.808,小于 HBP 单独检测的 0.815。联合检测的预测效果不如 HBP,说明 HBP 对于早期入院的急性肺损伤患者的病情进展有较好的预测价值。DD 作为纤溶产物对于此类疾病也有较好的预测效

果,HBP 与 DD 联合检测对重度感染预测的 AUC 为 0.809,在联合检测中的结果最好,值得临床重视。

综上所述,DD、HBP、CRP 和 PCT 在急性肺损伤合并重度感染时水平明显升高,PCT 有一定滞后性,且 DD、HBP、CRP 彼此间呈正相关。以上指标对于重度感染有较好的预测作用,以 HBP 效果最佳,DD 和 HBP 对于临床早期评估急性肺损伤的转归有重要的参考价值。但本文的研究数据有限,患者入院前的用药对检测指标是否有影响也无法追溯,尚需要更多的研究数据进一步证实。

参考文献

- [1] 吴安华,李春辉.重症感染的诊断与治疗[J].中华急诊医学杂志,2011,20(3):334-336.
- [2] MOWERY N T, TERZIAN W T H, NELSON A C. Acute lung injury[J]. Curr Probl Surg, 2020, 57(5):100777.
- [3] FISHER J, LINDER A. Heparin-binding protein: a key player in the pathophysiology of organ dysfunction in sepsis[J]. J Intern Med, 2017, 281(6):562-574.
- [4] ABHIMANYU S, MEERA S, SUNIL G. Plasma fibrinogen and d-dimer in children with sepsis: a single-center experience[J]. Iran J Pathol, 2018, 13(2):272-275.
- [5] MORENO G, CARBONELL R, BODÍ M, et al. Systematic review of the prognostic utility of D-dimer, disseminated intravascular coagulation, and anticoagulant therapy in COVID-19 critically ill patients[J]. Med Intens, 2021, 45(1):42-55.
- [6] 陈斯丽,朱武,张群.血清降钙素原、血乳酸、内毒素检测在评估重症肺炎合并脓毒症病情进展及预后中的价值[J].实用临床医药杂志,2019,23(19):86-89.
- [7] YANG Y, LIU G H, HE Q N. A promising candidate: heparin-binding protein steps onto the stage of sepsis prediction[J]. J Immunol Res, 2019, 16:7515346.
- [8] RPDELO J R, DE LA ROSA G, VALENCIA M L, et al. D-dimer is a significant prognostic factor in patients with suspected infection and sepsis[J]. Am J Emerg Med, 2012, 30(9):1991-1999.
- [9] TANG N, BAI H, CHEN X. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy[J]. J Thromb Haemost, 2020, 18(5):1094-1099.
- [10] FABRIZIO S, CONCETTA T A, PIETRO C. D-dimer corrected for thrombin and plasmin generation is a strong predictor of mortality in patients with sepsis[J]. Blood Transfus, 2020, 18(4):304-311.
- [11] YAO S, KAIDO T, UOZUMI R, et al. Diagnostic potential of presepsin in bacterial infection following hepato-biliary-pancreatic surgery: a prospective observational study[J]. Hepato Pancreat Sci, 2020, 27(10):756-766.