

• 论 著 •

TIMP-1、MMP-9、IL-6、PCT 在重症肺炎患儿中的表达及与肺功能的关系*

何明森,何 伟,李 刚[△],范志刚
三二〇一医院重症医学科,陕西汉中 723000

摘 要:**目的** 探讨基质金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1)、基质金属蛋白酶 9(MMP-9)、白细胞介素-6(IL-6)、降钙素原(PCT)在重症肺炎患儿中的变化及与肺功能关系。**方法** 选取该院 2019 年 1 月至 2022 年 1 月收治的 80 例肺炎患儿,按照病情严重程度分为重症组(38 例)和轻症组(42 例),另选取同期健康体检儿童 40 例作为对照组。比较 3 组血清 TIMP-1、MMP-9、IL-6、PCT 水平和肺功能指标最大呼气峰值流速(PEF)、用力肺活量(FVC)、第 1 秒用力呼气量(FEV₁),分析血清 TIMP-1、MMP-9、IL-6、PCT 水平与肺功能指标的相关性,分析血清 TIMP-1、MMP-9、IL-6、PCT 单独及联合检测对重症肺炎的诊断价值。**结果** 重症组 TIMP-1、MMP-9、IL-6、PCT 水平均高于轻症组和对照组($P<0.05$),轻症组高于对照组($P<0.05$);重症组 PEF、FVC、FEV₁ 水平低于轻症组和对照组($P<0.05$),轻症组低于对照组($P<0.05$)。Pearson 相关分析结果显示,重症组和轻症组 TIMP-1、MMP-9、IL-6、PCT 与 PEF、FVC、FEV₁ 均呈负相关($P<0.05$);血清 TIMP-1、MMP-9、IL-6、PCT 4 项指标联合检测诊断重症肺炎的曲线下面积高于单项检测($P<0.05$)。**结论** TIMP-1、MMP-9、IL-6、PCT 在重症肺炎患儿中往往呈高表达,与肺功能指标呈负相关,4 项指标联合检测对重症肺炎有一定诊断价值。

关键词:重症肺炎; 肺功能; 基质金属蛋白酶抑制剂-1; 基质金属蛋白酶 9; 降钙素原

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.09.020 **中图法分类号:**R446.11;R563.1

文章编号:1673-4130(2023)09-1121-04 **文献标志码:**A

Expression of TIMP-1, MMP-9, IL-6 and PCT in children with severe pneumonia and their relationship with lung function*

HE Mingsen, HE Wei, LI Gang[△], FAN Zhigang

Department of Intensive Care Medicine, 3201 Hospital, Hanzhong, Shaanxi 723000, China

Abstract:**Objective** To investigate the changes of matrix metalloproteinase inhibitor-1 (TIMP-1), matrix metalloproteinase 9 (MMP-9), interleukin-6 (IL-6) and procalcitonin (PCT) in children with severe pneumonia and their relationship with lung function. **Methods** A total of 80 children with pneumonia admitted to the hospital from January 2019 to January 2022 were divided into severe group (38 cases) and mild group (42 cases) according to the severity of the disease, and 40 healthy children in the same period were selected as the control group. The serum levels of TIMP-1, MMP-9, IL-6 and PCT and lung function indexes of the three groups were compared. Meanwhile, the correlation between serum levels of TIMP-1, MMP-9, IL-6 and PCT and lung function indexes was analyzed. Besides, the diagnostic value of serum TIMP-1, MMP-9, IL-6 and PCT alone and the combined detection in severe pneumonia was analyzed. **Results** The levels of TIMP-1, MMP-9, IL-6 and PCT in severe group were higher than those in mild group and control group, and those in mild group were higher than those in control group ($P<0.05$). The levels of PEF, FVC and FEV₁ in severe group were lower than those in mild group and control group, and those in mild group were lower than those in control group ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that TIMP-1, MMP-9, IL-6 and PCT were negatively correlated with PEF, FVC and FEV₁ in both severe and mild groups ($P<0.05$). The AUC of combined detection of serum TIMP-1, MMP-9, IL-6 and PCT in the diagnosis of severe pneumonia was higher than that of single detection ($P<0.05$). **Conclusion** TIMP-1, MMP-9, IL-6 and PCT are highly expressed in children with severe pneumonia, and are negatively correlated with lung function indicators. The combined detection of these four indicators has certain diagnostic value for severe pneumonia.

* 基金项目:陕西省重点研发计划项目(2021SF-044)。

作者简介:何明森,男,主治医师,主要从事重症医学方面研究。 [△] 通信作者, E-mail: ligang168521@sina.com。

Key words: severe pneumonia; lung function; matrix metalloproteinase inhibitor-1; matrix metalloproteinase 9; procalcitonin

肺炎是儿科常见呼吸系统疾病,主要是病原体感染引发肺部炎症反应所致,呼吸困难、咳嗽、发热等都是小儿肺炎的主要临床表现^[1]。据相关研究显示,全球每年约有 200 万患儿死于肺炎,该疾病成为我国 5 岁以下儿童死亡的主要原因^[2]。小儿呼吸系统发育不成熟,支气管狭窄,黏膜缺乏弹力组织,对缺氧的耐受力较差,若患儿出现严重的低氧血症、低血压、休克等表现,极易进展为重症肺炎。重症肺炎病情危重,发病率和病死率均较高,重症肺炎除呼吸系统症状外还伴全身其他系统症状,导致多脏器损伤,对儿童健康造成极大威胁^[3]。因此,早期发现、准确诊断治疗对改善患儿预后具有重要意义。有研究发现,基质金属蛋白酶抑制剂-1 (TIMP-1) 和基质金属蛋白酶 9 (MMP-9) 在呼吸系统炎症性疾病中发挥着重要作用^[4],白细胞介素-6 (IL-6) 具有抗炎反应和免疫调节作用^[5]。降钙素原 (PCT) 常作为感染性疾病的炎症指标,对感染性疾病有重要评估价值^[6]。目前,临床关于上述指标与肺功能的关系研究报道较少。本研究旨在探讨 TIMP-1、MMP-9、IL-6、PCT 在重症肺炎患儿中的变化及与肺功能关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2019 年 1 月至 2022 年 1 月收治的 80 例肺炎患儿,按照病情严重程度分为重症组 (38 例) 和轻症组 (42 例)。纳入标准: (1) 符合《社区获得性肺炎中医诊疗指南 (2011 版)》^[8] 中诊断标准; (2) 经血清学检测、胸片检测、分泌物病原体培养确诊者; (3) 既往无严重呼吸系统疾病者; (4) 无药物、食物过敏史者; (5) 无喘息性疾病及过敏性鼻炎病史者。排除标准: (1) 合并免疫系统疾病、血液病、精神系统疾病者; (2) 合并先天性心脏病者; (3) 哮喘、肺结核等其他呼吸系统疾病; (4) 既往有重症肺炎或肺部严重疾病者; (5) 合并其他恶性肿瘤者。重症肺炎诊断标准参照美国感染病学会和美国胸科学会制订的标准^[7],符合下述 1 项主要标准或 3 项次要标准以上者为重症肺炎,纳入重症组。主要标准: (1) 需要机械通气者; (2) 感染性休克需血管收缩剂治疗者。次要标准: (1) 呼吸频率在 30 次/分以上; (2) 病变累及多个肺叶; (3) 意识障碍; (4) 低体温。重症组男 20

例,女 18 例;年龄 0~12 岁,平均 (7.22±1.12) 岁;体重指数 12~20 kg/m²,平均 (16.35±1.25) kg/m²;发病时间 7~56 d,平均 (20.58±3.35) d;病原学检测结果:病毒性感染 20 例,非病毒性感染 18 例。轻症组男 22 例,女 20 例;年龄 0~12 岁,平均 (7.25±1.10) 岁;体重指数 12~19 kg/m²,平均 (16.30±1.20) kg/m²;发病时间 7~56 d,平均 (20.55±3.32) d;病原学检测结果:病毒性感染 20 例,非病毒性感染 22 例。另选取同期健康体检儿童 40 例作为对照组,男 20 例,女 20 例;年龄 0~11 岁,平均 (7.20±1.10) 岁;体重指数 12~19 kg/m²,平均 (16.32±1.20) kg/m²。3 组研究对象性别、年龄、体重指数对比,差异均无统计学意义 ($P>0.05$),均衡可比。本研究均经医院伦理委员会批准,所有研究对象的家属签署知情同意书。

1.2 方法 肺炎患儿于入院当天,对照组于体检当天抽取空腹静脉血 3 mL,3 000 r/min 离心 5 min 分离血清,置于低温环境保存待测。使用酶联免疫吸附试验检测血清 TIMP-1 (参考范围: >130 ng/mL)、MMP-9 (参考范围: >150 ng/mL)、IL-6 (参考范围: 0~7 ng/L) 水平,使用全自动分析仪检测血清 PCT 水平 (参考范围: 0~0.1 μg/L)。采用 BTL-08 型肺功能检测仪 (德国耶格公司) 检测 3 组研究对象最大呼气峰值流速 (PEF)、用力肺活量 (FVC)、第 1 秒用力呼气量 (FEV₁)。比较 3 组血清 TIMP-1、MMP-9、IL-6、PCT 水平,以及肺功能指标。

1.3 统计学处理 数据采用 SPSS22.0 软件进行分析,计数资料用率或构成比表示,行 χ^2 检验,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,行方差分析。采用 Pearson 相关系数分析血清 TIMP-1、MMP-9、IL-6、PCT 水平与肺功能指标的相关性,采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析 TIMP-1、MMP-9、IL-6、PCT 单独及联合检测对重症肺炎的价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组血清 TIMP-1、MMP-9、IL-6、PCT 水平比较 重症组 TIMP-1、MMP-9、IL-6、PCT 水平均高于轻症组和对照组 ($P<0.05$),轻症组高于对照组 ($P<0.05$)。见表 1。

表 1 3 组血清 TIMP-1、MMP-9、IL-6、PCT 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	TIMP-1 (ng/mL)	MMP-9 (ng/mL)	IL-6 (ng/L)	PCT (μg/L)
轻症组	42	142.77±43.52 ^{ab}	198.54±40.01 ^{ab}	7.74±1.34 ^{ab}	7.54±1.22 ^{ab}
重症组	38	168.67±50.53 ^a	250.11±40.12 ^a	27.76±7.29 ^a	14.18±2.10 ^a
对照组	40	120.86±23.47	140.20±35.26	3.75±0.52	1.13±0.17
<i>F</i>		13.475	79.505	366.766	861.654
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与重症组比较,^b $P<0.05$ 。

2.2 3 组肺功能指标比较 重症组 PEF、FVC、FEV₁ 水平低于轻症组和对照组 ($P<0.05$), 轻症组低于对照组 ($P<0.05$)。见表 2。

表 2 3 组肺功能指标比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	PEF(L/s)	FVC(L)	FEV ₁ (L)
轻症组	42	10.55±1.47 ^{ab}	2.52±0.66 ^{ab}	2.52±0.58 ^{ab}
重症组	38	7.58±0.53 ^a	1.51±0.43 ^a	1.31±0.20 ^a
对照组	40	13.88±1.25	4.22±1.12	4.25±1.04
<i>F</i>		283.598	116.847	173.967
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与重症组比较,^b $P<0.05$ 。

2.3 血清 TIMP-1、MMP-9、IL-6、PCT 水平与肺功能指标的相关性 Pearson 相关性分析结果显示,重症组和轻症组 TIMP-1、MMP-9、IL-6、PCT 水平与肺功能指标均呈负相关 ($P<0.05$)。见表 3。

2.4 血清 TIMP-1、MMP-9、IL-6、PCT 检测对重症肺炎的诊断价值 血清 TIMP-1、MMP-9、IL-6、PCT 联合检测诊断重症肺炎的 AUC 高于单项检测 ($P<0.05$)。见表 4。

表 3 血清 TIMP-1、MMP-9、IL-6、PCT 与肺功能指标的相关性				
指标	<i>r/P</i>	PEF	FVC	FEV ₁
轻症组				
TIMP-1	<i>r</i>	-0.415	-0.523	-0.513
	<i>P</i>	0.007	0.008	0.008
MMP-9	<i>r</i>	-0.514	-0.618	-0.623
	<i>P</i>	0.002	<0.001	<0.001
IL-6	<i>r</i>	-0.622	-0.614	-0.631
	<i>P</i>	0.007	0.008	<0.001
PCT	<i>r</i>	-0.712	-0.541	-0.561
	<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001
重症组				
TIMP-1	<i>r</i>	-0.256	-0.425	-0.526
	<i>P</i>	0.002	0.007	<0.001
MMP-9	<i>r</i>	-0.522	-0.512	-0.624
	<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001
IL-6	<i>r</i>	-0.322	-0.622	-0.542
	<i>P</i>	0.006	<0.001	<0.001
PCT	<i>r</i>	-0.512	-0.631	-0.582
	<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001

表 4 血清 TIMP-1、MMP-9、IL-6、PCT 检测对重症肺炎的诊断价值								
指标	AUC	SE	95%CI	<i>P</i>	cut-off 值	约登指数	灵敏度(%)	特异度(%)
TIMP-1	0.596	0.065	0.481~0.705	0.043	1.487 ng/mL	0.206	65.79	54.76
MMP-9	0.793	0.050	0.688~0.876	<0.001	5.889 ng/mL	0.439	60.53	83.33
IL-6	0.778	0.053	0.671~0.863	<0.001	5.290 ng/L	0.494	68.42	80.95
PCT	0.641	0.067	0.536~0.745	0.037	2.090 μg/L	0.501	76.32	73.81
联合检测	0.886	0.063	0.796~0.946	<0.001	—	0.749	98.44	76.47

注:—表示此项无数据。

3 讨 论

小儿神经系统发育和肺组织分化不完善,呼吸中枢调节功能较差,免疫防御能力低下,容易感染,且感染后易扩散。既往有研究显示,小儿呼吸道感染病因为支气管短且狭窄,纤毛运动能力弱,支气管弹力组织较少,肺泡面积较小及免疫功能未完全发育等^[9]。小儿肺炎发生与特有生理解剖特点及感染后炎症因子引起的机体过度免疫反应有关。重症肺炎发生与气道炎症反应紧密相关,炎症细胞释放多种炎症介质会加大肺炎炎症反应,且其与肺炎急性加重和预后有一定联系。临床通过早期识别、及时治疗对改善重症肺炎的预后具有重要意义。

本研究结果显示,重症组 TIMP-1、MMP-9 均高于轻症组和对照组,重症组和轻症组 TIMP-1、MMP-9 与 PEF、FVC、FEV₁ 呈负相关,表明 TIMP-1、MMP-9 在重症肺炎患儿中呈高表达,且其与肺功能有关,提示观察患儿 TIMP-1、MMP-9 水平的变化对了解病情、观察疗效具有重要意义,与乔俊英等^[10] 研究结果相符。主要原因为基质金属蛋白酶属于亚类

金属蛋白超家族,可降解细胞外基质成分。MMP-9 可通过降解细胞外基质和基底膜,参与气道炎症反应,正常生理状态下 MMP-9 表达极微,呼吸系统发生病变时肺实质细胞等所有的细胞都会产生 MMP-9,使 MMP-9 水平异常升高^[11]。TIMP-1 可通过抑制 MMP-9 的活性,保护和修复呼吸系统细胞外基质和基底膜^[12]。MÉREI 等^[13] 在一项研究中发现成人获得性肺炎患者的血清 TIMP-1 和 MMP-9 水平显著高于健康人群,且其水平与肺炎严重指数和危重评分呈正相关,因此认为该指标可作为评估疾病程度的指标。

本研究发现重症组 IL-6 高于轻症组和对照组,重症组和轻症组 IL-6 与 PEF、FVC、FEV₁ 呈负相关,表明 IL-6 参与了重症肺炎的发生发展,重症肺炎患儿机体炎症因子与肺功能密切相关,对其治疗和预后评估有重要作用,有望成为新的治疗靶点,与王静等^[14] 研究结果相符。主要原因为细胞因子由多种免疫细胞产生,具有多种生物学功能,细胞因子间的相互协调形成复杂网络,调节机体免疫应答,当机体受外界刺

激时,部分细胞因子水平升高,使血管受损,形成微血栓,进而导致肺组织损伤。相关研究显示,IL-6 水平与气道反应性和疾病严重程度有关,随着 IL-6 水平升高,气道反应性增高,病情加重^[15]。有学者认为,炎症反应在重症肺炎患儿疾病发病过程中有重要作用,通过分析患儿炎症因子情况,可为临床医师判断预后提供参考^[16]。血液中升高的炎症因子会增加胶原蛋白凝聚性,抑制细胞外基质的分解和刺激,进而导致气道重塑。较高水平血清 IL-6 会加重血管内皮功能损伤,使小气道和肺泡组织结构的变化,进而导致肺损伤。另外血清 IL-6 还可激活凝血系统,促使微血栓形成,进而影响气体交换^[17]。

本研究结果显示,重症组 PCT 水平高于轻症组和对照组,重症组和轻症组 PCT 与 PEF、FVC、FEV₁ 呈负相关,表明重症肺炎患儿 PCT 与肺功能有密切关系,其水平降低提示肺功能状况的改善,与郑敏等^[18]研究结果相符。主要因为 PCT 是无激素活性的降钙素的前肽物质,其在体外稳定性较好,不受机体免疫抑制状态的影响。组织创伤、局部或系统性的细菌感染均会诱导 PCT 的产生。既往有研究显示,当患者合并感染时,PCT 的表达时间早于其他急性蛋白,因此监测 PCT 水平有助于感染患者的早期诊断^[19]。此外,本研究发现,血清 TIMP-1、MMP-9、IL-6、PCT 联合检测诊断重症肺炎的 AUC 值高于单项检测,表明 4 项指标联合检测对重症肺炎患儿的诊断价值较高,临床可依据上述指标水平对重症肺炎患儿进行早期诊断和指导治疗。

综上所述,TIMP-1、MMP-9、IL-6、PCT 在重症肺炎患儿中均呈高表达,且与肺功能指标呈负相关,4 项指标联合检测对重症肺炎的诊断价值较高。

参考文献

- [1] 卓越,李丽,许铁,等.重症肺炎患者病原学特点及 Th1/Th2/Th17 相关细胞因子的诊断价值分析[J].中国急救复苏与灾害医学杂志,2021,16(5):501-504.
- [2] 李玉华,马兵,胡莹莹,等.重症肺炎患儿血清颗粒蛋白前体、血清淀粉样蛋白 A 水平变化及其与病情和预后的关系[J].山东医药,2021,61(16):16-19.
- [3] 刘会青,李方,张爱国,等.肺炎患儿血清 MMP-9、TIMP-1、sICAM-1、IL-6 的变化及其意义[J].实验与检验医学,2019,37(3):477-479.
- [4] 何素敏,李素娟.血清涎液化糖链抗原-6、降钙素原与重症肺炎患儿纤维支气管镜肺泡灌洗治疗效果的关系[J].河南医学研究,2022,31(5):851-854.
- [5] 李兰霞,贾新勇,马涛.重症肺炎患者 BALF 和血清 IL-6、PCT 水平变化及其意义研究[J].医学理论与实践,2017,30(11):1664-1665.
- [6] 惠晓霞,王琪,张文乾.重症肺炎患儿血清 IL-1R1、APC、sICAM-1、NLR 及 PLR 的变化及其临床意义[J].实验与检验医学,2019,37(3):465-467.
- [7] NAKANISHI T, IMAI K. Interleukin-6, matrix metalloproteinase-9 expression in three-dimensional tumor microenvironment using oral cancer cells[J]. Nano Biomedicine, 2018, 10(2): 77-82.
- [8] 中华中医药学会内科分会肺系病专业委员会.社区获得性肺炎中医诊疗指南(2011 版)[J].中医杂志,2011,52(21):1883-1888.
- [9] 梁璐,刘艺清,渠巍,等.重症肺炎患儿支气管肺泡灌洗液中肝素结合蛋白和 Th1/Th2 型细胞因子的变化及临床意义[J].国际检验医学杂志,2021,42(20):2487-2490.
- [10] 乔俊英,李利平,李远哲,等.婴幼儿重症肺炎血清中基质金属蛋白酶 9 与基质金属蛋白酶抑制物 1 的表达及意义[J].中国小儿急救医学,2017,24(3):210-214.
- [11] 柳旋.重症肺炎儿童血清细胞因子与潮气呼吸肺功能的相关性及临床意义[J].临床肺科杂志,2019,24(3):457-460.
- [12] CAIMI G, HOPPS E, MONTANA M, et al. The function of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and its tissue inhibitor (TIMP-1) in several clinical conditions: results and analysis of our survey[J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2021, 78(4): 401-416.
- [13] MÉREI Á, NAGY B, WOTH G, et al. Comparison of the perioperative time courses of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and its inhibitor (TIMP-1) during carotid artery stenting (CAS) and carotid endarterectomy (CEA) [J]. BMC Neurol, 2018, 18(1): 128.
- [14] 王静,汤昱,赵二要,等.血清 SP-D、IL-17、IL-33 与重症肺炎患儿肺损伤程度的关系及判断预后的价值[J].医学研究杂志,2022,51(6):89-92.
- [15] 赵纪维,据国文,白丽梅. sTREM-1、IL-17、PCT 及 PA 联合检测在重症肺炎中的诊断价值[J].中国现代医生,2018,56(3):34-37.
- [16] 李雅玲,何勤,黎惟广,等.血清 PCT、Lac 及内毒素水平在重症肺炎合并脓毒症患儿的临床检测意义[J].临床肺科杂志,2018,23(6):1144-1145.
- [17] 张冉,张利明,胡豫霖. hs-CRP 与 TNF- α 和 IL-6 在重症肺炎患儿血清中的表达水平及其与心肌损伤程度的相关性分析[J].国际医药卫生导报,2021,27(7):979-982.
- [18] 郑敏,欧阳满,田晨.血清降钙素原(PCT)、C-反应蛋白(CRP)及白细胞介素 6(IL-6)在重症肺炎患者病程中的水平及变化分析[J].生物技术世界,2016,102(5):242.
- [19] 范爱红,代育中.降钙素原及 C-反应蛋白、肿瘤坏死因子- α 、白介素-6 动态监测对小儿重症肺炎病情评估及并发呼吸窘迫综合征的预测价值[J].临床肺科杂志,2019,24(9):1600-1605.

(收稿日期:2022-08-05 修回日期:2022-12-07)