

• 论 著 •

血清 Presepsin、PGRN 对肺癌患者术后并发肺部感染的预测价值*

孙瑞花¹, 潘晓庆¹, 张跃军²

武威市中医医院: 1. 检验科; 2. 风湿免疫科, 甘肃武威 733000

摘要:目的 探讨血清可溶性白细胞分化抗原 14 亚型(Presepsin)、颗粒蛋白前体(PGRN)对肺癌患者术后并发肺部感染的预测价值。方法 选取 2019 年 8 月至 2022 年 2 月在该院进行胸腔镜肺癌根治术治疗的非小细胞肺癌(NSCLC)患者 184 例为研究对象,根据患者术后住院期间是否发生肺部感染分为感染组(64 例)和未感染组(120 例)。采用酶联免疫吸附试验检测术后 6 h 患者血清 Presepsin、PGRN 及相关感染标志物水平;采用 Pearson 相关分析感染组患者血清 Presepsin、PGRN 与感染标志物水平的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析 NSCLC 患者术后并发肺部感染的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 Presepsin、PGRN 对 NSCLC 患者术后并发肺部感染的预测价值。结果 感染组血清 Presepsin、PGRN、降钙素原(PCT)、C 反应蛋白(CRP)、白细胞计数(WBC)水平均高于未感染组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Pearson 相关分析结果显示,感染组血清 Presepsin 水平与 PGRN 呈正相关($P < 0.05$),Presepsin、PGRN 水平与 PCT、CRP、WBC 均呈正相关($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,Presepsin、PGRN 是 NSCLC 患者术后并发肺部感染的独立影响因素($P < 0.05$)。血清 Presepsin、PGRN 联合预测 NSCLC 患者术后并发肺部感染的 ROC 曲线下面积(AUC)大于 Presepsin 单独预测的 AUC($Z = 2.450, P = 0.014$)及 PGRN 单独预测的 AUC($Z = 2.526, P = 0.012$)。结论 NSCLC 术后并发肺部感染患者血清 Presepsin、PGRN 水平升高,二者联合检测对肺癌患者术后并发肺部感染有一定的预测价值。

关键词:可溶性白细胞分化抗原 14 亚型; 颗粒蛋白前体; 非小细胞肺癌; 肺部感染; 预测价值

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.11.016

中图法分类号:R734.2

文章编号:1673-4130(2023)11-1359-05

文献标志码:A

The predictive value of serum Presepsin and PGRN for postoperative pulmonary infection in patients with lung cancer*

SUN Ruihua¹, PAN Xiaoqing¹, ZHANG Yuejun²

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Rheumatology and Immunology, Wuwei Traditional Chinese Medicine Hospital, Wuwei, Gansu 733000, China

Abstract: Objective To investigate the predictive value of serum soluble leukocyte differentiation antigen 14 subtype (Presepsin) and granule protein precursor (PGRN) for postoperative pulmonary infection in patients with lung cancer. **Methods** A total of 184 patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) who underwent thoracoscopic radical resection in the hospital from August 2019 to February 2022 were selected as the research objects. According to whether pulmonary infection occurred during postoperative hospitalization, the patients were divided into infection group (64 cases) and non-infection group (120 cases). The serum levels of Presepsin, PGRN and related infection markers were detected by enzyme-linked immunosorbent assay at 6 h after operation. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between serum Presepsin, PGRN and infection markers in the infection group. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of postoperative pulmonary infection in patients with NSCLC. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the predictive value of serum Presepsin and PGRN for postoperative pulmonary infection in patients with NSCLC. **Results** The levels of serum Presepsin, PGRN, procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP) and white blood cell count (WBC) in the infection group were higher than those in the non-infection group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Pearson

* 基金项目:武威市科学技术局 2013 年度第一批科技计划项目(WW130116)。

作者简介:孙瑞花,女,副主任技师,主要从事分子诊断学、药物靶向治疗、微生物细菌耐药检测相关研究。

correlation analysis showed that the serum Presepsin level was positively correlated with PGRN in the infection group ($P < 0.05$), and the serum Presepsin and PGRN levels were positively correlated with PCT, CRP and WBC ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that Presepsin and PGRN were independent influencing factors for postoperative pulmonary infection in patients with NSCLC ($P < 0.05$). The area under the ROC curve (AUC) of serum Presepsin combined with PGRN in predicting postoperative pulmonary infection in NSCLC patients was greater than that of Presepsin alone ($Z = 2.450, P = 0.014$) and PGRN alone ($Z = 2.526, P = 0.012$). **Conclusion** The levels of serum Presepsin and PGRN are increased in NSCLC patients with postoperative pulmonary infection. The combined detection of Presepsin and PGRN has certain predictive value for lung cancer patients with postoperative pulmonary infection.

Key words: soluble leukocyte differentiation antigen 14 subtype; granule protein precursor; non-small cell lung cancer; pulmonary infection; predictive value

2020 年全球癌症统计报告显示,肺癌是癌症死亡的主要原因^[1]。肺癌中约 80%~85% 为非小细胞肺癌(NSCLC),目前手术是治疗 NSCLC 的主要手段,术后肺部感染是肺癌手术常见并发症之一^[2],对患者预后极为不利,因此,在肺癌术后对患者并发肺部感染进行预测有助于临床及时采取干预措施改善患者预后。可溶性白细胞分化抗原 14 亚型(Presepsin)已被证实新型冠状病毒感染患者中水平升高,且最终死亡的患者 Presepsin 水平高于存活患者^[3]。近期有研究显示,其可作为脊柱术后并发感染的诊断标志物^[4]。颗粒蛋白前体(PGRN)已被证实流感病毒感染期间可加重模型小鼠肺部的炎症状况^[5]。另有研究发现,感染甲型流感病毒或肺炎链球菌的患儿血清 PGRN 水平升高^[6]。但目前关于二者与 NSCLC 患者术后并发肺部感染的相关报道较少。本研究通过检测肺癌术后患者血清 Presepsin、PGRN 水平,探讨二者对肺癌术后患者并发肺部感染的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以 2019 年 8 月至 2022 年 2 月在本院进行胸腔镜肺癌根治术治疗的 NSCLC 患者 184 例为研究对象,根据患者术后住院期间是否发生肺部感染分为感染组(64 例)和未感染组(120 例)。本研究通过医院伦理委员会审批,患者及其家属对研究内容知情并签署同意书。纳入标准:(1)经病理检查确诊为 NSCLC;(2)在本院接受肺癌根治术治疗;(3)首次接受肺癌切除术;(4)年龄 18~65 周岁。排除标准:(1)临床分期为 IV 期的患者;(2)术前发生肺部感染或其他部位感染患者;(3)合并其他肿瘤患者;(4)有手术禁忌证指征或不能耐受手术患者;(5)术前接受相关治疗患者;(6)合并其他肺部疾病患者;(7)合并心、肝、肾等器官严重病变患者;(8)胸腔镜手术中途转开胸手术患者;(9)有肺部手术史患者;(10)认知功能障碍患者。

1.2 仪器与试剂 BEA21 微型超速冷冻离心机购于

美国贝克曼库尔特公司, μ s-1800 型五分类全自动血细胞分析仪购于深圳库贝尔生物科技有限公司,Varioskan LUX 多功能酶标仪与 905-ULTS 立式超低温冰箱购于美国赛默飞世尔公司。血清 Presepsin 酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(货号:1534169199)购于上海将来实业股份有限公司,PGRN ELISA 试剂盒(货号:CD-104642)购于武汉纯度生物科技有限公司,降钙素原(PCT)ELISA 试剂盒(货号:69-99293)购于美国默沙克生物科技有限公司,C 反应蛋白(CRP)ELISA 试剂盒(货号:69-98810)购于美国默沙克生物科技有限公司。

1.3 方法

1.3.1 一般资料收集 患者入院后,收集患者基本资料,包括性别、年龄、体重指数(BMI)、基础疾病、病理类型、临床分期、手术时间、术中出血量、术后引流时间、术后机械通气时间。

1.3.2 血液标本采集 术后 6 h,抽取患者外周静脉血 5 mL,室温自然凝固 20 min 后,3 000 r/min 离心 20 min,分离血清,-80 °C 冰箱保存待测。

1.3.3 血清 Presepsin、PGRN 及感染标志物检测 采用 ELISA 试剂盒检测血清 Presepsin、PGRN、PCT、CRP 水平,严格按照试剂盒说明书进行检测。采用五分类全自动血细胞分析仪检测白细胞计数(WBC)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS25.0 软件进行数据处理和分析。血清 Presepsin、PGRN 及感染标志物等计量资料经检验符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;性别、病理类型等计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关分析感染组血清 Presepsin、PGRN 的相关性及二者与感染标志物水平的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析 NSCLC 患者术后并发肺部感染的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 Presepsin、PGRN 对 NSCLC 患者术后并发肺部感染的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床资料比较 感染组术后机械通气时间长于未感染组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组年龄、性别、BMI、吸烟史、饮酒史、高血压、高脂血症、糖尿病、心血管疾病、病理类型、临床分期、手术时间、术中出血量、术后引流时间比较, 差异无统计学意

义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者术后血清 Presepsin、PGRN 及感染标志物水平比较 感染组血清 Presepsin、PGRN、PCT、CRP、WBC 水平均高于未感染组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 两组患者临床资料比较

指标	感染组 ($n=64$)	未感染组 ($n=120$)	t/χ^2	P
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	52.25 ± 7.34	51.90 ± 7.18	0.313	0.755
性别(男/女, n/n)	41/23	73/47	0.185	0.667
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m^2)	23.54 ± 3.05	23.15 ± 3.26	0.790	0.430
吸烟史 [$n(\%)$]	28(43.75)	49(40.83)	0.146	0.702
饮酒史 [$n(\%)$]	13(20.31)	21(17.50)	0.219	0.640
基础疾病 [$n(\%)$]				
高血压	20(31.25)	29(24.17)	1.072	0.301
高脂血症	15(23.44)	23(19.17)	0.465	0.495
糖尿病	13(20.31)	22(18.33)	0.106	0.745
心血管疾病	9(14.06)	16(13.33)	0.019	0.891
病理类型 [$n(\%)$]			0.000	1.000
腺癌	40(62.50)	75(62.50)		
鳞癌	24(37.50)	45(37.50)		
临床分期 [$n(\%)$]			0.759	0.684
I 期	25(39.06)	43(35.83)		
II 期	29(45.31)	62(51.67)		
III 期	10(15.63)	15(12.50)		
手术时间($\bar{x} \pm s$, min)	176.32 ± 30.25	169.58 ± 29.54	1.462	0.146
术中出血量($\bar{x} \pm s$, mL)	204.63 ± 32.54	196.25 ± 33.04	1.647	0.101
术后引流时间($\bar{x} \pm s$, d)	5.25 ± 0.94	5.05 ± 0.91	1.404	0.162
术后机械通气时间($\bar{x} \pm s$, d)	2.75 ± 0.64	2.05 ± 0.51	8.098	<0.001

表 2 两组患者术后血清 Presepsin、PGRN 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Presepsin (pg/mL)	PGRN (ng/mL)	PCT ($\mu\text{g}/\text{L}$)	CRP (mg/L)	WBC ($\times 10^9/\text{L}$)
感染组	64	267.47 ± 75.21	128.17 ± 35.03	4.09 ± 1.14	52.51 ± 13.95	26.33 ± 7.21
未感染组	120	175.64 ± 46.35	86.20 ± 23.60	0.81 ± 0.19	35.04 ± 10.57	14.22 ± 4.14
t		10.231	9.654	30.797	9.525	14.478
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 感染组血清 Presepsin 与 PGRN 水平的相关性分析 感染组血清 Presepsin 水平与 PGRN 呈正相关 ($r = 0.634, P < 0.05$)。

2.4 感染组血清 Presepsin、PGRN 水平与常规感染标志物的相关性 感染组血清 Presepsin、PGRN 水平与 PCT、CRP、WBC 均呈正相关 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.5 影响 NSCLC 患者术后并发肺部感染的多因素

Logistic 回归分析 以 NSCLC 患者术后是否发生肺部感染为因变量, 以术后机械通气时间、PCT、CRP、WBC、Presepsin、PGRN 为自变量进行多因素 Logistic 回归分析, 结果表明, 术后机械通气时间、PCT、CRP、Presepsin、PGRN 是 NSCLC 患者术后并发肺部感染的独立影响因素 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.6 血清 Presepsin、PGRN 对 NSCLC 患者术后并发肺部感染的预测价值分析 ROC 曲线结果显示,

血清 Presepsin 预测 NSCLC 患者术后患者并发肺部感染的曲线下面积(AUC)为 0.871(95%CI 0.815~0.928),灵敏度为 81.3%,特异度为 79.3%,最佳临界值为 226.55 pg/mL;PGRN 预测肺癌术后患者并发肺部感染的 AUC 为 0.864(95%CI 0.804~0.924),灵敏度为 82.8%,特异度为 80.0%,最佳临界值为 107.00 ng/mL;二者联合预测的 AUC 为 0.951(95%CI 0.922~0.980),灵敏度、特异度分别为 79.7%、89.2%,二者联合预测的 AUC 明显大于 Presepsin 单独预测的 AUC($Z=2.450, P=0.014$)及

PGRN 单独预测的 AUC($Z=2.526, P=0.012$)。见图 1。

表 3 感染组血清 Presepsin、PGRN 水平与常规感染标志物的相关性

指标	Presepsin		PGRN	
	r	P	r	P
PCT	0.392	<0.001	0.444	<0.001
CRP	0.468	<0.001	0.513	<0.001
WBC	0.579	<0.001	0.487	<0.001

表 4 影响 NSCLC 患者术后并发肺部感染的多因素 Logistic 回归分析

变量	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
术后机械通气时间	0.303	0.151	4.028	1.354	1.007~1.820	0.045
PCT	0.482	0.215	5.035	1.620	1.063~2.469	0.025
CRP	0.534	0.235	5.166	1.706	1.076~2.704	0.023
WBC	0.441	0.241	3.356	1.555	0.970~2.494	0.067
Presepsin	0.610	0.210	8.446	1.841	1.220~2.778	0.004
PGRN	0.557	0.208	7.165	1.745	1.161~2.623	0.007

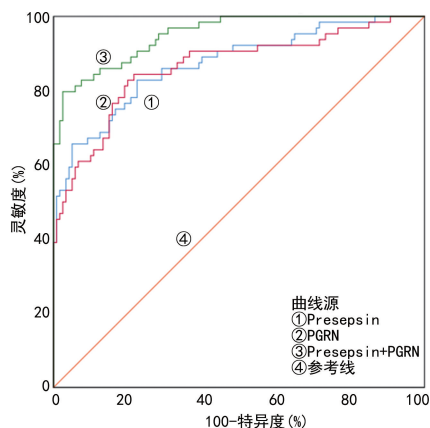


图 1 血清 Presepsin、PGRN 预测 NSCLC 患者术后并发肺部感染的 ROC 曲线

3 讨论

NSCLC 患者预后较差,5 年生存率较低^[7],目前最有效的治疗方法是进行肺叶切除及肺癌根治术^[8],但手术对组织造成的损伤为细菌、真菌等致病微生物提供了有利的生长环境,可能诱发患者并发肺部感染^[9]。肺部感染会对肺组织造成进一步的损伤,出现咳嗽、发热、呼吸困难等症状,不利于患者的恢复^[10],同时有研究发现,肝癌术后并发肺部感染会造成免疫功能失调和内分泌紊乱^[11]。

本研究中感染组血清 Presepsin、PGRN 水平均高于未感染组,且二者是 NSCLC 患者术后并发肺部感染的影响因素,证明 NSCLC 患者术后并发肺部感染与 Presepsin、PGRN 存在一定的关联。白细胞分

化抗原 14(SCD14)由单核细胞或巨噬细胞释放,被蛋白水解酶裂解时,产生 Presepsin,当单核细胞或巨噬细胞受到炎症信号刺激时,蛋白水解酶被激活,SCD14 被裂解,释放 Presepsin 至循环中^[12]。相关研究发现 Presepsin 可作为感染的生物标志物^[4,13-14]。肺癌患者往往伴随着肺功能异常,肺功能异常可对人体的代谢和内分泌造成影响^[15],加之肺癌手术对患者机体造成创伤,机体免疫功能下降,容易受到病原体侵袭发生肺部感染,肺部感染促使患者体内炎症发生级联反应,大量促炎因子被释放,不断对单核细胞和巨噬细胞造成刺激,SCD14 被蛋白水解酶大量裂解,Presepsin 释放增加,因此 Presepsin 水平越高,提示肺部感染越严重。PGRN 是一种自分泌生长因子,在肿瘤、感染及炎症中均有参与^[16]。在细菌性肺炎和流感病毒性肺炎患者及模型小鼠中,血清 PGRN 水平升高,敲低 PGRN 并不影响感染期间肺部肿瘤坏死因子- α 和干扰素- γ 水平^[5,17]。笔者推测在肺部细菌感染和病毒感染期间,PGRN 并不是通过传统的核转录因子- κ B/肿瘤坏死因子- α 信号通路发挥作用,可能是通过增加促炎细胞因子和趋化因子的产生,使患者体内炎症因子增多并在趋化因子趋化作用下集中在肺部,造成严重的肺部炎症。

PCT、CRP、WBC 是常规感染标志物,能够反映机体炎症反应的严重程度,NSCLC 患者术后并发肺部感染时,会刺激单核细胞分泌大量 PCT。CRP 在肺部感染后水平升高。研究发现,肺部感染越严

重, PCT、CRP 水平升高越明显^[15]。本研究中感染组患者血清 Presepsin、PGRN 均与 PCT、CRP、WBC 水平呈正相关, 提示血清 Presepsin、PGRN 与患者术后并发肺部感染关系密切。NSCLC 患者机体免疫功能和内分泌功能处于异常状态, 手术又对肺部组织造成一定的损伤, 机体对炎症因子的清除力减弱, 炎症细胞因子攻击肺部组织和器官, 造成肺部感染, 单核细胞或巨噬细胞受到炎症信号的刺激, 蛋白水解酶裂解 SCD14, 释放 Presepsin, 同时炎症因子刺激 PGRN 水平的升高, 增加促炎细胞因子和趋化因子, 对肺组织造成进一步损伤。

目前血清 Presepsin、PGRN 在肺癌术后并发肺部感染的研究较少, 本研究结果显示, 感染组血清 Presepsin 水平与 PGRN 呈正相关, 血清 Presepsin、PGRN 联合检测能够及时预测 NSCLC 患者术后并发肺部感染的风险, 为临床减少患者术后并发肺部感染提供了一定的理论依据。血清 Presepsin、PGRN 与 NSCLC 患者术后并发肺部感染具有一定的相关性, 可能是通过不同的作用机制在术后并发肺部感染中发挥协同作用, 需要进一步的深入研究。但本研究纳入样本数量较少, 且并未结合基础实验, 后续将扩大样本量, 结合细胞实验和动物实验, 对 Presepsin、PGRN 在 NSCLC 患者术后并发肺部感染中的具体作用机制进行探讨, 使结果更加具有说服力。

综上所述, 血清 Presepsin、PGRN 与 NSCLC 患者术后并发肺部感染相关, 二者联合检测对预测患者术后并发肺部感染具有一定的临床应用价值, 值得进一步深入研究。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R I, et al. Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 原发性肺癌诊疗规范(2018年版)[J/CD]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2019, 5(3): 100-120.
- [3] GALLIERA E, MASSACCESI L, YU L, et al. SCD14-ST and new generation inflammatory biomarkers in the prediction of COVID-19 Outcome[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(6): 826.
- [4] ZHU X, LI K G, ZHENG J P, et al. Usage of procalcitonin and sCD14-ST as diagnostic markers for postoperative spinal infection[J]. *J Orthop Traumatol*, 2022, 23(1): 25.
- [5] LUO Q, YAN X, TU H, et al. Progranulin aggravates pulmonary immunopathology during influenza virus infection[J]. *Thorax*, 2019, 74(3): 305-308.
- [6] 王晓芳. 颗粒蛋白前体(PGRN)在甲型流感病毒和肺炎链球菌共感染中的免疫保护机制研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2019.
- [7] GRANT M J, HERBST R S, GOLDBERG S B. Selecting the optimal immunotherapy regimen in driver-negative metastatic NSCLC[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(10): 625-644.
- [8] 中华医学会, 中华医学学会肿瘤学分会, 中华医学杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2019版)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2020, 42(4): 257-287.
- [9] 刘新, 朱井玲, 张丽翠, 等. 血管紧张素 II、去甲肾上腺素、醛固酮与非小细胞肺癌患者术后肺部感染的相关性分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(14): 14-19.
- [10] LE PECHOUX C, POUREL N, BARLESI F, et al. Post-operative radiotherapy versus no postoperative radiotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer and proven mediastinal N2 involvement (Lung ART): an open-label, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(1): 104-114.
- [11] 王震威, 王辉, 郑建兴, 等. 术后肺部感染对肝癌脊柱转移患者免疫系统和内分泌系统的影响[J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(9): 1377-1380.
- [12] NISHIMURA H, ISHII J, TAKAHASHI H, et al. Combined assessment of presepsin, soluble CD14 subtype, and B-type natriuretic peptide predicts cardiovascular events in outpatients with chronic kidney disease[J]. *Circulation*, 2018, 138: A11016.
- [13] 全锦花, 张新超, 王红霞. 白细胞分化抗原 14 亚型在老年急性感染患者诊断和预后评价中的作用[J]. *中华老年医学杂志*, 2019, 38(3): 246-250.
- [14] TSUJIMOTO K, HATA A, FUJITA M, et al. Presepsin and procalcitonin as biomarkers of systemic bacterial infection inpatients with rheumatoid arthritis[J]. *Int J Rheum Dis*, 2018, 21(7): 1406-1413.
- [15] KANTROO V, BHATTACHARYA S, DHINGRA A, et al. Pulmocrinology: interplay of pulmonary and endocrine diseases[J]. *J Pak Med Assoc*, 2021, 71(3): 1033-1038.
- [16] LIU C, LI J, SHI W, et al. Progranulin regulates inflammation and tumor[J]. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*, 2020, 19(2): 88-102.
- [17] ZOU S, LUO Q, SONG Z, et al. Contribution of progranulin to protective lung immunity during bacterial pneumonia[J]. *J Infect Dis*, 2017, 215(11): 1764-1773.