

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.04.018

❖ 临床研究 ❖

炎症因子及氧化应激指标在肝移植术后肺部感染预后预测中的价值

邹仁海¹, 谢艳玲², 田二云³

(1. 北京裕和中西医结合康复医院重症医学科, 北京 100143; 解放军总医院第三医学中心, 2. 重症医学科; 3. 器官移植科, 北京 100039)

【摘要】目的: 分析炎症因子及氧化应激指标在肝移植术后肺部感染预后预测中的价值。**方法:** 选取 103 例行肝脏移植术合并术后肺部感染患者为研究对象, 根据预后不同分为死亡组 ($n=24$) 和存活组 ($n=79$)。比较两组患者出现发热症状 24 h 内血清降钙素原 (PCT)、C 反应蛋白 (CRP)、白细胞介素 (IL)-6、IL-10、肿瘤坏死因子 (TNF)- α 、超氧化物歧化酶 (SOD)、丙二醛 (MDA) 水平; 受试者工作特征 (ROC) 曲线分析炎症因子和氧化应激指标预测患者预后的价值。**结果:** 死亡组患者血清 PCT、IL-6、TNF- α 、MDA 水平高于存活组 ($P<0.05$); 血清 IL-10、SOD 水平低于存活组 ($P<0.05$); 两组患者血清 CRP 水平比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。ROC 曲线分析显示, 血清 PCT、IL-6、TNF- α 、MDA、IL-10、SOD 水平预测患者预后的 ROC 曲线下面积 (AUC) 有统计学差异 ($P<0.05$); 其中, PCT 的 AUC 最高, 其次为 TNF- α 。在 Cut-off 值下, IL-6 的预测灵敏度最高, PCT 和 SOD 的预测特异度最高。**结论:** 不同预后情况的肝移植术后肺部感染患者, 在病程初期的血清炎症因子和氧化应激指标存在差异, 临床医生可酌情综合应用辅助预后预测, 并给予及时干预, 改善预后。

【关键词】 炎症因子; 氧化应激; 肝移植; 术后肺部感染; 预后预测

【中图分类号】 R575.1 **【文献标志码】** A

Values of inflammatory factors and oxidative stress indexes in predicting the prognosis of pulmonary infection after liver transplantation

ZOU Ren-hai¹, XIE Yan-ling², TIAN Er-yun³

(1. Department of Critical Medicine, Beijing Yuhe Rehabilitation Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Beijing 100143; 2. Department of Critical Medicine; 3. Department of Organ Transplantation, The Third Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100039, China)

【Abstract】Objective: To analyze the values of inflammatory factors and oxidative stress indexes in predicting the prognosis of pulmonary infection after liver transplantation. **Methods:** 103 patients with postoperative pulmonary infection were selected as the research subjects. According to the prognosis, they were divided into the death group ($n=24$) and the survival group ($n=79$). The basic data and the serum levels of procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), interleukin (IL)-6, IL-10 and tumor necrosis factor (TNF)- α , superoxide dismutase (SOD) and malondialdehyde (MDA) within 24 hours of fever symptoms between the patients in the two groups were compared. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the values of inflammatory factors and oxidative stress indexes in predicting the prognosis of patients. **Results:** The serum PCT, IL-6, TNF- α , MDA of the patients in the death group were higher than those in the survival group, and the levels of serum IL-10 and SOD were lower than those in the control group. There was no significant difference in serum CRP between the two groups ($P>0.05$). ROC curve analysis showed that the areas under the ROC curve (AUCROC) of serum PCT, IL-6, TNF- α , MDA, IL-10 and SOD levels in predicting the prognosis of patients were statistically significant ($P<0.05$). Among them, the AUCROC of PCT was the highest, followed by TNF- α . Under the Cutoff value, the prediction sensitivity of IL-6 was the highest, and the prediction specificity of PCT and SOD was the highest. **Conclusion:** There are significant differences in serum inflammatory factors and oxidative stress indexes between the patients with pulmonary infection after liver transplantation with different prognosis. Clinicians can comprehensively use these indexes to assist prognosis prediction, and give timely intervention to improve the prognosis.

【Key words】 Inflammatory factors; Oxidative stress; Liver transplantation; Postoperative pulmonary infection; Prognosis prediction

基金项目: 解放军总医院院内项目 (ZH19022)

作者简介: 邹仁海 (1981 -), 男, 主治医师。E-mail: zrhdoctor@163.com

通讯作者: 田二云。E-mail: tianeryun@163.com

肝移植是目前学术界公认的针对终末期肝病的有效治疗手段,术后患者5年生存率可高达80%^[1]。随着肝胆外科手术技术的不断进步,肝移植手术在临床开展越来越广泛。术后并发症是影响肝移植手术效果的主要因素,对异体肝脏移植术患者,术后需要长期应用免疫抑制剂消除免疫排斥反应,故术后感染风险明显升高,导致了患者术后远期预后不尽人意^[2]。在肝移植术后感染中,最常见的是肺部感染,也是导致肝移植手术失败或患者术后死亡的主要原因^[3],感染初期对患者的预后进行有效的预测,对及时、合理制订临床决策具有重要意义。近年来,学术界针对多种血清生物学标志物在肝移植术后肺部感染预后预测中的作用进行了评价,但研究结果分歧较大,且缺乏对比不同标志物优劣的可靠临床证据^[4]。本研究旨在分析炎症因子及氧化应激指标在肝移植术后肺部感染预后预测中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年1月至2020年12月北京裕和中西医结合康复医院103例行肝脏移植术合并术后肺部感染患者为研究对象,根据预后不同分为死亡组($n=24$)和存活组($n=79$)。本研究方案符合《赫尔辛基宣言》要求,患者知情同意。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。纳入标准:(1)患者均因原发性肝癌、终末期肝硬化或其它终末期肝病择期行同种异体肝脏移植术,肝移植指征依据美国肝脏疾病研究学会(AASLD)、美国移植学研究学会(ATS)共同制订的《成人肝移植评估指南》^[5];(2)患者Child-Pugh评分为6~12分,美国麻醉医师协会(ASA)分级为II~IV级;(3)临床资料完整;(4)手术治疗均成功,术后入住重症监护病房(ICU)观察治疗,ICU治疗中常规给予机械通气、抗菌药物预防感染、免疫抑制剂抗排斥及相关对症支持治疗;(5)于术后30d内发生肺部感染,符合国家卫健委制订的《医院感染诊断标准(试行)》中的术后肺部感染诊断标准^[6],于确诊感染后在本院住院治疗直至康复出院或死亡。排除标准:(1)术前确诊合并慢性肺部疾病或发育畸形、肝脏外其它重要器官功能衰竭、意识障碍;(2)术前确诊存在肺部或全身性活动性感染的患者;(3)术前因消化道出血等原因大量输血的患者;(4)术中出现严重心律失常、血流动力学指标剧烈波动、大出血等明显应激反应的患者。

表1 两组患者一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

项目	死亡组($n=24$)	存活组($n=79$)	t/χ^2 值	P 值
男/女(例)	15/9	43/36	0.487	0.485
年龄(岁)	54.87±9.08	53.96±7.63	0.489	0.513
体质指数(kg/m ²)	22.35±3.06	23.05±3.48	-0.886	0.117
原发疾病			-	0.950
肝癌	10(41.67)	33(41.78)		
终末期肝硬化	10(41.67)	35(44.30)		
其他	4(16.6)	11(13.92)		
慢性肝炎病毒感染	19(79.17)	56(70.89)	0.638	0.425
合并症				
糖尿病	11(45.83)	33(41.78)	0.124	0.725
高血压	11(45.83)	26(32.91)	1.335	0.248
冠心病	6(25.00)	15(18.99)	-	0.567
慢性肾病	7(29.17)	13(16.46)	-	0.237
Child-Pugh评分(分)	8.23±3.18	7.96±2.75	0.406	0.586
术前HGB(g/L)	96.64±28.16	104.13±32.58	-1.016	0.105
手术时间(h)	10.15±2.26	9.97±2.03	0.370	0.635
术中失血量(mL)	1796.45±812.54	1672.11±754.26	0.695	0.308

“-”为Fisher确切概率法。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 通过查阅住院病案对两组患者的年龄、性别构成、体质量指数(BMI)、基础疾病、原发疾病、慢性肝炎病毒感染情况、Child-Pugh评分、术前血红蛋白(HGB)水平、手术时间、术中失血量等,其中,基础疾病包括糖尿病、高血压、冠心病、慢性肾病。

1.2.2 血清炎症因子及氧化应激指标检测 所有患者出现发热症状24h内采集外周静脉血样本,采用7600型全自动血液生化分析仪(日本日立公司)检测血清降钙素原(PCT)、C反应蛋白(CRP)水平,检测试剂盒为仪器配套试剂盒;酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测血清白细胞介素-6(IL-6)、IL-10、肿瘤坏死因子TNF- α 水平,ELISA试剂盒购自美国R&D system公司;NanoDropOne超微量分光光度计(赛默飞世尔科技中国有限公司)检测血清超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)水平,检测试剂盒为仪器配套试剂盒。

1.3 观察指标

(1)血清炎症因子及氧化应激因子水平;(2)血清炎症因子及氧化应激指标对肝移植术后肺部感染预后的预测价值。

1.4 统计学分析

采用SPSS 23.0软件对数据进行分析与处理。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以[$n(\%)$]表示,采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法;预测价值采用受试者工作特征(ROC)曲线分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血清炎症因子及氧化应激指标比较

死亡组患者血清PCT、IL-6、TNF- α 、MDA水平

高于存活组 ($P < 0.05$); 血清 IL-10、SOD 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。两组患者血清 CRP 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者血清炎症因子及氧化应激指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	死亡组 (n=24)	存活组 (n=79)	t 值	P 值
PCT (μg/L)	2.72 ± 0.71	1.45 ± 0.48	8.266	<0.001
CRP (mg/L)	47.90 ± 28.60	40.37 ± 22.97	1.327	0.188
IL-6 (ng/L)	84.27 ± 8.16	73.55 ± 8.67	3.520	0.001
IL-10 (ng/L)	509.60 ± 182.61	600.60 ± 167.18	-2.286	0.024
TNF-α (pg/L)	492.09 ± 98.19	374.11 ± 75.37	5.421	<0.001
SOD (U/mL)	65.56 ± 9.96	76.32 ± 13.68	-4.221	<0.001
MDA (nmol/mL)	5.58 ± 1.11	4.76 ± 0.87	3.735	<0.001

2.2 血清炎症因子及氧化应激指标对肝移植术后肺部感染预后的预测价值

ROC 曲线分析显示, 血清 PCT、IL-6、TNF-α、MDA、IL-10、SOD 水平预测患者预后的曲线下面积 (AUC) 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 其中 PCT 最高, TNF-α 次之。在 Cut-off 值下, IL-6 预测的灵敏度最高, PCT 和 SOD 预测的特异度最高。见表 3。

表 3 血清炎症因子及氧化应激指标对肝移植术后肺部感染预后的预测价值

指标	AUC 值	SE 值	P 值	95% CI	Cut-off 值	灵敏度 (%)	特异度 (%)
PCT	0.922	0.031	0.001	0.862 ~ 0.983	2.266 μg/L	70.80	100.00
IL-6	0.637	0.051	0.043	0.536 ~ 0.738	70.747 ng/L	100.00	46.80
TNF-α	0.816	0.051	<0.001	0.717 ~ 0.915	500.081 pg/L	50.00	98.70
MDA	0.697	0.061	0.004	0.578 ~ 0.816	5.274 nmol/mL	62.50	67.10
IL-10	0.641	0.066	0.037	0.512 ~ 0.770	342.958 ng/L	98.70	25.00
SOD	0.707	0.059	0.002	0.592 ~ 0.822	81.884 U/mL	35.40	100.00

3 讨论

肝移植术后肺部感染具有高发生率和高病死率的特点^[7]。本研究结果显示, 肝移植术后肺部感染患者的预后与其临床特征缺乏关联性。近年来, 研究^[8-9]发现, 术前免疫功能、术中输血量、手术时间、重症监护室住院时间、术后留置鼻胃管时间、术后呼吸通气时间、术后凝血功能、术后急性排斥等多种因素均可对患者的术后肺部感染风险产生影响, 但并未得出这些临床特征与患者预后存在独立相关性的结论。从临床实践分析, 术后肺部感染患者的预后主要与其抗感染治疗效果有关, 及时有效应用敏感性抗菌药物, 彻底地杀灭病原微生物, 防止继发性炎症反应对靶器官的危害, 将感染对机体的影响程度控制在最低, 是改善患者预后的关键环节^[10]。相关研究^[11]显示, 同种异体肝移植术后肺部感染的常见病原菌以鲍氏不动杆菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌等革兰阴性菌为主, 临床分离的部分菌株对多种抗菌药物同时现在耐药。而术后气管插管时间、再次手术、持续性肾脏替代治疗、他克莫司血药浓度、

术后急性肾功能衰竭等因素均会增加肝移植术后多药耐药菌的感染风险, 从而对患者的预后产生不良影响^[12-13]。可见, 肝移植术后肺部感染的预后相关因素与感染易感因素的差异性较大, 主要受到治疗因素和并发症情况影响, 临床医生应从多维角度构建针对感染患者的预后预测模型。

本研究结果显示, 在炎症标志物中, PCT、TNF-α 在预测肝移植术后肺部感染中的价值较高, 主要表现为较高的预测特异度, 而 IL-6、IL-10 具有预测灵敏度较高的特点, 但特异度过低。PCT 是在临床上得到广泛应用的炎症性标志物, 可用于感染性与非感染性疾病的鉴别诊断, 不仅诊断效率高于白细胞计数 (WBC)、红细胞沉降率 (ESR)、IL-6、CRP 等其它生物学指标, 而且可有效鉴别诊断由病毒、细菌、真菌或其他非典型病原菌引起的感染^[14]。由于血清 PCT 水平与感染性疾病的严重程度密切相关, 能够灵敏地反映疾病的恶化或好转, 故临床医生能够通过监测病程中患者 PCT 水平的变化来指导抗菌药物的合理应用, 对于感染性疾病的预后预测具有重要的意义^[15]。近年来, 研究^[16-17]显示, 不论是医院感染还是社区获得性感染患者, 相同基线 PCT 水平患者的治疗有效率基本相近, 随着基线 PCT 水平的升高, 其治疗有效率逐渐降低。在针对心脏、肝脏等重要器官的手术治疗中, 血清 PCT 水平均可用于辅助预测术后肺部感染患者的预后; 在肝、肾等重要器官移植术后肺部感染中, 患者血清 PCT 水平也与病情严重程度有相关性, 可用于预测患者的预后, 与本研究结果一致。但是, 当感染患者合并有严重创伤、烧伤、中暑等疾病时, 会影响 PCT 水平评价感染程度的灵敏度^[18], 同时非典型病原菌感染也会影响 PCT 的预测效率, 本研究也得出了类似的结论。TNF-α 是由单核巨噬细胞产生的细胞炎症因子, 能够参与炎症反应、免疫调节、组织修复等生物学过程, 在抵御微生物侵袭的过程中发挥着重要的作用。机体内低水平 TNF-α 能够发挥抵抗感染的作用, 但 TNF-α 过表达则会破坏机体的免疫平衡和炎症风暴, 最终形成病理损伤^[19]。在感染导致炎症损害中, TNF-α 能够与 IL-6、IL-12、IL-17、IL-22、IL-23 等炎症因子协同作用, 共同介导发热反应和针对靶器官的炎症损害^[20]。近年来研究^[21]结果显示, 在肝移植术后并发肺部感染的诊断和病情评价中, TNF-α 与 PCT 的 AUC、灵敏度、特异度基本相当, 均优于 CRP; 在术后肺部感染患者中, 血清 TNF-α 水平也与其病情和预后具有相关性, 与本研究结果一致, 机制可能是外周血 TNF-α 水平的升高可能提示了患者机体辅助 T 细胞平衡由 Th1 向 Th2 偏移, 并提示着

术后缺血再灌注损伤的加剧,从而反映了患者的预后情况。

本研究还显示,氧化应激指标对预测患者预后也具有一定的价值,特别是SOD具有较高的特异度。在肺部感染的病理过程中,机体氧化应激过程产生的血清自由基一方面能够辅助杀灭病原菌,另一方面也会对机体组织器官造成损伤,而SOD是清除体内活性氧自由基的重要抗氧化物质,故是机体抗炎机制中的重要环节^[22]。相关研究^[23-24]显示,在肺部感染、急性支气管炎、慢性阻塞性肺疾病、阻塞性肺炎、肺癌等肺部炎症性疾病中,均可观察到机体SOD的大量消耗,肺部感染患者的血清SOD水平与其肺部感染评分呈负相关,可用于评价患者的病情严重程度,从而预测患者的预后,机制可能是病原微生物侵入气道后黏附于气道上皮细胞,从而产生氧化应激反应,而血清氧化应激指标水平反映了肺部组织的损害程度,从而能够反映患者的预后情况。但是,值得提出的是,本研究结果中报道的氧化应激指标在预测患者预后方面的效率偏低,在单独应用时均无法满足临床需求,故应与其它指标联合检测以提高预测效率。

综上所述,不同预后情况的肝移植术后肺部感染患者,在病程初期的血清炎症因子和氧化应激指标存在差异,临床医生可酌情综合应用辅助预后预测,并给予及时干预改善预后。

参考文献

[1] Huang D, Shen Y, Zhang W, *et al.* A preoperative nomogram predicts prognosis of patients with hepatocellular carcinoma after liver transplantation: a multicenter retrospective study [J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 280.

[2] 唐家琢, 李满, 王卫星, 等. Treg 在肝移植受者免疫耐受中的研究进展 [J]. *中华肝胆外科手术学电子杂志*, 2021, 10(3): 337-339.

[3] 赵云, 赵礼金. 肝移植术后感染相关危险因素的研究进展 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(8): 1957-1962.

[4] Béranger A, Capito C, Lacaille F, *et al.* Early Bacterial Infections After Pediatric Liver Transplantation in the Era of Multidrug-resistant Bacteria: Nine-year Single-center Retrospective Experience [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2020, 39(8): 169-175.

[5] Martin P, DiMartini A, Feng S, *et al.* Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation [J]. *Hepatology*, 2014, 59(3): 1144-1165.

[6] 中华人民共和国卫生部, 中华医院管理学会医院感染管理专业委员会. 医院感染诊断标准(试行) [J]. *中华医学杂志*, 2001, 81(5): 314-320.

[7] Leibovici-Weissman Y, Anchel N, Neshet E, *et al.* Early post-liver transplantation infections and their effect on long-term survival

[J]. *Transpl Infect Dis*, 2021, 23(4): e13673.

[8] 尚飞, 卜晓佳, 付晓悦, 等. 肝移植病人术后肺部感染的危险因素分析及护理对策 [J]. *全科护理*, 2019, 17(3): 331-333.

[9] 吕少诚, 王苑, 潘冰, 等. 肝移植术后肺部感染的诊治及其危险因素 [J]. *中华肝胆外科杂志*, 2018, 21(6): 371-375.

[10] Neupane R, Taweese PT, Anjum H, *et al.* Current state of medical tourism involving liver transplantation-the risk of infections and potential complications [J]. *World J Hepatol*, 2021, 13(7): 717-722.

[11] 吕少诚, 潘冰, 李立新, 等. 同种异体肝移植术后肺部感染的病原菌分布及耐药性分析 [J]. *北京医学*, 2019, 41(2): 97-99, 103.

[12] 方翊天, 吴若林, 黄帆, 等. 肝移植术后多重耐药菌感染危险因素的单中心临床研究 [J]. *器官移植*, 2021, 12(2): 197-202.

[13] 申存毅, 王婧, 林婷, 等. 肝移植术后多重耐药菌感染分布特征及危险因素 [J]. *肝胆胰外科杂志*, 2020, 32(6): 355-360.

[14] Zhang Y, Zhang J, Zhao L, *et al.* Procalcitonin in infectious diseases: a bibliometric analysis [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(7): 8003-8014.

[15] Li Q, Zheng S, Zhou PY, *et al.* The diagnostic accuracy of procalcitonin in infectious patients after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2021, 22(4): 305-312.

[16] 汤庆, 李松, 钟元锋, 等. 血清降钙素原在 Stanford A 型主动脉夹层患者术后肺部感染的预测及预后评估价值 [J]. *检验医学与临床*, 2020, 17(16): 2318-2321.

[17] 吕焯辉, 郑淑梅, 王海荣, 等. 老年经皮冠状动脉介入术后肺部感染预后影响因素 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(21): 3277-3282.

[18] Iida H, Maehira H, Mori H, *et al.* Serum procalcitonin as a predictor of infectious complications after pancreaticoduodenectomy: review of the literature and our experience [J]. *Surg Today*, 2020, 50(2): 87-96.

[19] Ullah MA, Rittchen S, Li J, *et al.* DPI prostanoid receptor activation increases the severity of an acute lower respiratory viral infection in mice via TNF-alpha-induced immunopathology [J]. *Mucosal Immunol*, 2021, 14(4): 963-972.

[20] Nakawesi J, Konjit GM, Dasoveanu DC, *et al.* Rotavirus infection causes mesenteric lymph node hypertrophy independently of type I interferon or TNF-alpha in mice [J]. *Eur J Immunol*, 2021, 51(5): 1143-1152.

[21] 白磊, 李涛, 何翼彪, 等. TNF- α 在肝移植术后并发肺部感染患者中的诊断价值 [J]. *中国医师杂志*, 2021, 26(6): 874-877.

[22] Li Y, Zhan F, Li F, *et al.* Molecular and functional characterization of mitochondrial manganese superoxide dismutase from *Macrobachium rosenbergii* during bacterial infection [J]. *Fish Shellfish Immunol*, 2021, 118: 94-101.

[23] 张莉. 脑卒中患者肺部感染病原菌分布及肺部感染评分与血清、痰液 CRP、TNF- α 、SOD 水平的关系分析 [J]. *实用中西医结合临床*, 2021, 21(5): 110-112.

[24] 侯太辉, 杨涛, 马春敏, 等. 血清 SOD 和乳酸与胆碱酯酶在重症肺部感染患者中的表达及预测价值 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(21): 3263-3267.

(收稿日期: 2021-11-19

修回日期: 2021-12-29)