

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.03.027

❖ 临床研究 ❖

纤维支气管镜肺泡灌洗液中 sTREM-1、IL-32 及 PCT 水平对呼吸机相关性肺炎病情及预后判断的价值

王柯, 李兰, 青措

(成都医学院第三附属医院·成都市郫都区人民医院呼吸与危重症医学科, 四川 成都 611730)

【摘要】目的: 探讨纤支镜支气管肺泡灌洗液中可溶性髓系细胞触发受体-1 (sTREM-1)、白细胞介素 32 (IL-32) 及降钙素原 (PCT) 水平与呼吸机相关肺炎 (VAP) 患者病情及预后判断的价值。**方法:** 选取确诊的 53 例 VAP 患者作为 VAP 组; 另选取同期实施机械通气但是未发生 VAP 的 56 例患者作为对照组。记录两组患者肺泡灌洗液中 sTREM-1、IL-32、PCT 水平、CPIS 评分、APACHE II 评分, 并探究其与患者病情和预后的相关性。**结果:** VAP 组患者肺泡灌洗液 sTREM-1、IL-32、PCT 水平及 CPIS 评分、APACHE II 评分均高于对照组 ($P < 0.05$); VAP 组患者肺泡灌洗液的 sTREM-1、IL-32、PCT 水平与 CPIS 评分正相关 ($r = 0.614, 0.603, 0.621, P < 0.05$); VAP 组患者肺泡灌洗液的 sTREM-1、IL-32、PCT 水平与 APACHE II 评分正相关 ($r = 0.414, 0.463, 0.409, P < 0.05$); 53 例 VAP 患者, 经过 28 d 治疗, 死亡 17 例, 存活 36 例, 死亡的 VAP 患者肺泡灌洗液 sTREM-1、IL-32、PCT 水平及 CPIS 评分、APACHE II 评分均高于存活组 ($P < 0.05$); 肺泡灌洗液 sTREM-1、IL-32、PCT 水平预测 VAP 患者不良预后结局的受试者工作曲线下面积 (AUC) 分别为 0.900、0.862、0.917。**结论:** VAP 患者肺泡灌洗液中 sTREM-1、IL-32、PCT 水平升高, 并且与患者肺部感染程度、病情危重程度正相关, 对于预测患者不良结局具有较高的价值。

【关键词】 呼吸机相关肺炎; 纤支镜; 支气管肺泡灌洗; 可溶性髓系细胞触发受体-1; 白细胞介素-32; 降钙素原; 预后

【中图分类号】 R563.1 **【文献标志码】** A

The value of sTREM-1, IL-32, and PCT levels in fiberoptic bronchoscopic alveolar lavage fluid on the condition and prognosis of ventilator-associated pneumonia

WANG Ke, LI Lan, QING Cuo

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Pidu District People's Hospital, the Third Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu 611730, Sichuan, China)

【Abstract】Objective: To explore the value of soluble myeloid cell trigger receptor-1 (sTREM-1), interleukin-32 (IL-32), procalcitonin (PCT) levels in bronchoalveolar lavage fluid and the condition and prognosis of patients with ventilator-related pneumonia (VAP). **Methods:** A total of 53 patients with confirmed VAP were selected as the VAP group, and 56 patients who were mechanically ventilated but did not develop VAP were selected as the control group for clinical study. The levels of sTREM-1, IL-32, PCT, CPIS score and APACHE II were recorded in the alveolar lavage fluid of two groups and to explore their correlation with the patient's condition and prognosis. **Results:** The levels of sTREM-1, IL-32 and PCT, CPIS and APACHE II scores in the VAP group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of sTREM-1, IL-32, PCT in the alveolar lavage fluid of patients in the VAP group were positively correlated with the CPIS score ($r = 0.614, 0.603, 0.621, P < 0.05$). The levels of sTREM-1, IL-32, PCT in the alveolar lavage fluid of patients in the VAP group were positively correlated with the APACHE II score ($r = 0.414, 0.463, 0.409, P < 0.05$). 53 patients with VAP, After 28 days of treatment, 17 died and 36 survived, the level of sTREM-1, IL-32 and PCT, CPIS score and APACHE II score in alveolar lavage fluid with dead VAP patients were higher than those in the surviving group ($P < 0.05$). AUC values under the ROC area of sTREM-1, IL-32 and PCT level predicting poor outcome in patients with VAP were 0.900, 0.862 and 0.917, respectively. **Conclusion:** The levels of sTREM-1, IL-32 and PCT of the BAL lavage fluid in VAP patients will increase, and they are positively correlated with the degree of pulmonary infection and the critical degree of the disease of the patients, which has a high value for predicting the adverse prognosis outcome of patients.

【Key words】 Ventilator associated pneumonia; Fiberbronchoscope; Bronchoalveolar lavage; Soluble myeloid cell trigger receptor-1; Interleukin-32; Procalcitonin; Prognosis

呼吸机相关性肺炎 (ventilator-associated pneumonia, VAP) 是医院获得性肺炎中比较严重的一种,特指患者进行机械通气治疗 48 h 内或拔除气管插管后 48 h 内发生的肺炎,是机械通气的常见并发症^[1]。临床上 VAP 的患病率为 18% ~ 60%,死亡率高达 30% ~ 50%,VAP 的发生不仅增加患者的住院时间和住院费用,还会影响疾病的治疗效果及预后^[2]。目前,临床上对于 VAP 的早期诊断尚无“金标准”,临床常采用病原体培养的方式进行诊断,但是操作难度较大,早期诊断乃至治疗困难^[3]。机械通气治疗导致的 VAP 患者可溶性髓系细胞触发受体-1 (soluble triggering receptor expressed on myeloid cell-1, sTREM-1) 表达水平明显升高^[4]。白细胞介素 32 (interleukin, IL-32) 是一种炎症因子,与多种炎症反应密切相关^[5]。降钙素原 (procalcitonin, PCT) 是鉴别和辅助诊断全身严重脓毒症及细菌感染标志物之一,血清中 PCT 浓度的高低与感染的严重程度正相关^[6]。本研究拟探讨纤支镜支气管肺泡灌洗液中 sTREM-1、IL-32、PCT 水平与 VAP 病情及预后结局的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 6 月至 2021 年 12 月成都市郫都区人民医院确诊的 53 例 VAP 患者作为 VAP 组;另外选取 56 例同期实施机械通气但是未发生 VAP 的患者作为对照组。两组患者一般资料差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。纳入标准:(1) 年龄 19 ~ 79 岁;(2) 符合《中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南 (2018 版)^[7]》中制定的 VAP 诊断标准;(3) 呼吸机使用 > 48 h;(4) 胸片检查发现浸润性阴影、体温升高、咳嗽等临床体征或表现;(5) 患者均在本院接受治疗,未发生转院。排除标准:(1) 实施机械通气治疗之前,已经合并肺部感染疾病;(2) 患者合并肺结核、肺栓塞、肺纤维化疾病;(3) 人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 感染患者;(4) 使用激素治疗、免疫抑制剂治疗的患者;(5) 酮症酸中毒患者。本研究经医学伦理学委员会专家委员审议通过,研究方案及涉及的治疗、检查检验均获得患者家属的知情同意。

表 1 两组患者的一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	年龄(岁)	体质量指数 (kg/m ²)	性别		机械通气 治疗时间(d)	原发疾病部位		
			男	女		脑部	肺部	其他
VAP 组($n=53$)	61.1 ± 9.2	23.1 ± 1.8	30 (56.60)	23 (43.40)	8.2 ± 1.7	19 (35.85)	26 (49.06)	8 (15.09)
对照组($n=56$)	59.6 ± 8.8	23.4 ± 2.2	36 (64.29)	20 (35.71)	7.7 ± 1.5	15 (26.79)	31 (55.36)	10 (17.86)
t/χ^2 值	0.870	-0.777		0.673	1.630		1.050	
P 值	0.386	0.439		0.412	0.106		0.592	

1.2 治疗方法

VAP 组患者以抗感染治疗为主,坚持早期、足量、全程的原则。保持室内空气流通,保证患者营养,注意水、电解质的补充,纠正酸中毒和电解质紊乱。经验性或根据病原学及药敏结果选择头孢噻肟、左氧氟沙星、环丙沙星、莫西沙星、哌拉西林他唑巴坦、头孢哌酮舒巴坦等抗生素进行抗感染治疗。同时注意保持呼吸道通畅,改善通气功能。高热者给予药物降温,如口服对乙酰氨基酚或布洛芬,联合温水擦浴,若伴烦躁不安,可给予水合氯醛或苯巴比妥肌注。

1.3 肺泡灌洗及指标检测

所有患者进行支气管肺泡灌洗术,术前均签署知情同意书,首先进行常规术前准备和麻醉,定位病变位置,将纤维支气管镜前段嵌入并注入 100 mL 无菌生理盐水,负压下 (13.3 kPa) 回收灌洗液,重复操作 3 次。用双层无菌纱布过滤之后记录总量,放置于离心机 (4 °C、3 000 r/min) 进行 10 min 离心处

理,静置取上清液置于 -80 °C 冰箱冻存待测。取采集的肺泡灌洗液样本,采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测灌洗液中 sTREM-1、IL-32、PCT 水平,试剂盒购自上海蓝基生物科技有限公司,严格按照试剂盒说明书步骤进行操作。

1.4 评分标准

肺部感染评分 (pulmonary infection score, CPIS)^[8]:从患者的体温状况、外周血中白细胞计数、患者气到内部 24 h 的分泌物的总量及分泌物的性状、测定的患者的氧合指数、患者接受 X 线检查时胸片浸润影的浸润程度、患者气道分泌物的细菌培养情况,患者评分越高说明患者的病情越严重。

急性生理功能与慢性健康评分 (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)^[9-10]:APACHE II 评分由急性生理评分 (acute physiology score, APS)、年龄及慢性健康评分 (CPS) 三部分组成,由 12 项具有明确临床意义的实验室参数 (均为入 ICU 后前 24 h 内最差者) 作为

计分标准,APACHE II 的总分为 0~71 分,评分越高表示患者的病情越严重。

1.5 统计学分析

采用 SPSS21.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;性别、原发疾病部位等计数资料采用 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验;相关性分析采用 Pearson 法;预后结局采用受试者工作 (ROC)

曲线描述。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的肺泡灌洗液中 sTREM-1、IL-32、PCT 水平和患者 CPIS 评分、APACHE II 评分比较

VAP 组患者的肺泡灌洗液中 sTREM-1、IL-32、PCT 水平及 CPIS 评分、APACHE II 评分均高于对照组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者肺泡灌洗液的 sTREM-1、IL-32、PCT 水平和 CPIS 评分、APACHE II 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	sTREM-1 (pg/mL)	IL-32 (ng/L)	PCT ($\mu\text{g/L}$)	CPIS 评分 (分)	APACHE II 评分 (分)
VAP 组 ($n=53$)	230.9 \pm 76.4	26.77 \pm 7.41	4.33 \pm 1.90	7.10 \pm 1.83	21.8 \pm 3.1
对照组 ($n=56$)	138.0 \pm 38.2	15.80 \pm 3.90	0.53 \pm 0.14	4.28 \pm 1.38	16.9 \pm 3.3
t 值	8.094	9.745	14.928	9.115	7.979
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 VAP 患者的肺泡灌洗液中 sTREM-1、IL-32、PCT 水平与患者 CPIS 评分、APACHE II 评分的相关性

VAP 组患者肺泡灌洗液的 sTREM-1、IL-32、PCT 水平与 CPIS 评分均呈正相关关系 ($r = 0.614$ 、

0.603、0.621, $P < 0.05$); VAP 组患者肺泡灌洗液的 sTREM-1、IL-32、PCT 水平与 APACHE II 评分均呈正相关关系 ($r = 0.414$ 、0.463、0.409, $P < 0.05$)。见图 1。

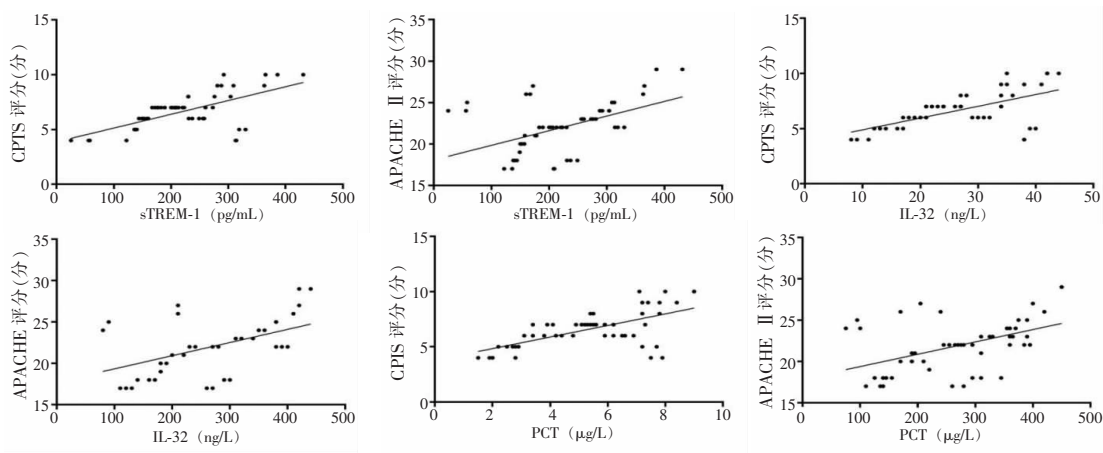


图 1 肺泡灌洗液 sTREM-1、IL-32、PCT 水平与 CPIS 评分、APACHE II 评分的相关性散点图

2.3 不同预后结局的 VAP 患者肺泡灌洗液中 sTREM-1、IL-32、PCT 水平和 CPIS 评分、APACHE II 评分比较

53 例 VAP 患者,经过 28 d 治疗,因 VAP 直接

导致死亡 17 例、存活 36 例,死亡的 VAP 患者肺泡灌洗液中的 sTREM-1、IL-32、PCT 水平和 CPIS 评分、APACHE II 评分高于存活组,差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 不同预后的 VAP 患者肺泡灌洗液 sTREM-1、IL-32、PCT、CPIS 评分、APACHE II 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

结局	sTREM-1 (pg/mL)	IL-32 (ng/L)	PCT ($\mu\text{g/L}$)	CPIS 评分 (分)	APACHE II 评分 (分)
死亡 ($n=17$)	281.7 \pm 59.0	34.01 \pm 7.21	6.32 \pm 1.74	8.43 \pm 1.77	26.8 \pm 2.9
存活 ($n=36$)	206.9 \pm 65.8	23.35 \pm 7.18	3.39 \pm 1.88	6.47 \pm 1.69	19.4 \pm 3.0
t 值	3.987	5.038	5.419	3.882	8.470
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.4 肺泡灌洗液中 sTREM-1、IL-32、PCT 预测 VAP 患者预后结局的价值

以 53 例 VAP 患者经过 28 天治疗的预后结局作为因变量绘制 ROC 曲线, sTREM-1、IL-32、PCT 预测 VAP 患者不良预后结局的 ROC 曲线下面积 (AUC) 分别为 0.900、0.862、0.917。见图 2 及表 4。

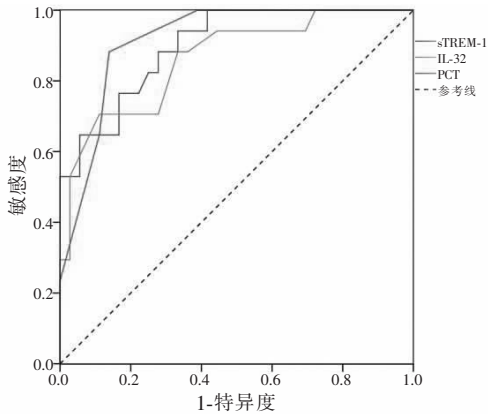


图 2 肺泡灌洗液 sTREM-1、IL-32、PCT 预测 VAP 患者预后结局的 ROC 曲线

表 4 肺泡灌洗液 sTREM-1、IL-32、PCT 预测 VAP 患者预后结局的价值

指标	截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)	漏诊率 (%)	误诊率 (%)	AUC 值
sTREM-1	248.1 pg/mL	89.61	77.40	10.39	22.60	0.900
IL-32	30.14 ng/L	86.50	74.27	13.50	25.73	0.862
PCT	5.38 μg/L	93.47	84.53	6.53	15.47	0.917

3 讨论

VAP 是经有创机械通气治疗患者临床最常见的感染之一,但其流行病学特征和诊断标准仍然存在争议,给临床治疗和预防带来严峻的挑战^[11]。sTREM-1 在机体感染的过程中释放引起血液或体液含量升高,是临床上用于鉴别感染与非感染的敏感指标^[12]。IL-32 是一种与多种疾病和炎症相关的细胞因子,在各种细胞过程中发挥重要作用,包括防御防御细菌和病毒感染以及调节细胞代谢。PCT 的水平可用于 VAP 的早期诊断, PCT 水平升高, VAP 的发生率随之升高^[13]。因此,本研究采用 ELISA 检测机械通气合并或不合并 VAP 患者肺泡灌洗液中 sTREM-1、IL-32、PCT 水平,探讨纤支镜支气管肺泡灌洗液中 sTREM-1、IL-32、PCT 水平与 VAP 患者病情、预后结局的关系。

sTREM-1 是炎症激发受体的一种,其为髓系细胞触发受体-1 (triggering receptor expressed on myeloid cell-1, TREM-1) 的可溶解形式。TREM-1 可促进炎症因子肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α, TNF-α)、IL-1β 等的分泌,增强和放大炎症反应。感

染过程中 sTREM-1 可释放入血液,且其水平与感染程度正相关^[14]。IL-32 作为炎症因子,可诱导 IL-6、IL-8、TNF-α 等多种炎性介质的表达,参与多种炎症反应^[15]。临床常通过检测 PCT 水平评估患者感染性疾病炎症程度, VAP 患者体内 PCT 水平明显升高^[16]。CPIS 评分和 APACHE II 评分是评价肺炎患者病情程度的指标^[17]。本研究显示, VAP 组患者肺泡灌洗液中 sTREM-1、IL-32、PCT 水平和 CPIS 评分、APACHE II 评分高于对照组,与研究^[14-17]结论基本一致。

CPIS 评分和 APACHE II 评分可反映 VAP 疾病的严重程度,评分越高,表示 VAP 疾病越严重。而 sTREM-1、IL-32、PCT 均是常用的炎症指标,可评估炎症反应水平,炎症反应越严重说明 VAP 病情越严重^[18]。本研究表明, VAP 组患者的肺泡灌洗液中 sTREM-1、IL-32、PCT 与 CPIS 评分、APACHE II 评分均呈正相关关系,提示 VAP 患者肺泡灌洗液的 sTREM-1、IL-32、PCT 水平也可以反映 VAP 的病情严重程度。

本研究显示,死亡的 VAP 患者的肺泡灌洗液中 sTREM-1、IL-32、PCT 水平和 CPIS 评分、APACHE II 评分显著的高于存活组患者,而且肺泡灌洗液 sTREM-1、IL-32、PCT 可用于预测 VAP 患者的预后结局,可能是由于:肺泡灌洗液 sTREM-1、IL-32、PCT 水平与 VAP 的疾病进展相关, sTREM-1、IL-32、PCT 水平越高,说明 VAP 患者病情越重,死亡概率越高,与俞淙轶等^[19]、方平等^[20]研究类似。

综上, VAP 患者的肺泡灌洗液中的 sTREM-1、IL-32、PCT 水平升高,并且与患者肺部感染程度、病情危重程度呈正相关,对于预测患者不良结局具有重要价值。

参考文献

- [1] 汪毓君,喻莉.多粘菌素静滴联合雾化吸入对鲍曼不动杆菌感染性 VAP 患者炎症反应进程的影响[J].海南医学院学报,2017,23(19):2645-2648.
- [2] Martin-Loeches I, Torres A. Hospital-acquired pneumonia/ventilator-associated pneumonia after guidelines[J]. Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine, 2022, 43(2):173-174.
- [3] Plata-Menchaca EP, Ferrer R. Current treatment of nosocomial pneumonia and ventilator-associated pneumonia[J]. Revista Espanola De Quimioterapia; Publicacion Oficial De La Sociedad Espanola De Quimioterapia, 2022, 35(Suppl 3):25-29.
- [4] Wang J, Zhao Y, Pan L, et al. The relationship between the expression of serum IL-18 mRNA, CC16, and sTREM-1 and the severity and prognosis of ventilator-associated pneumonia in elderly patients[J]. Annals of Palliative Medicine, 2021, 10(12):12767-12774.
- [5] Aass KR, Kastnes MH, Standal T. Molecular interactions and functions of IL-32[J]. Journal of Leukocyte Biology, 2021, 109(1):

143 - 159.

- [6] Matur E, Özcan M, Ergül Ekiz E, *et al.* Use of serum procalcitonin (PCT) level and PCT mRNA expression as a potential clinical biomarker in cats with bacterial and viral infections[J]. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 2022, 24(12): e595 - e602.
- [7] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018年版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2018, 41(4): 255 - 280.
- [8] 邓霁红, 颜可, 蒋汉刚. 血小板计数、降钙素原联合简化临床肺部感染评分预测卒中后肺部感染患者预后的价值[J]. *实用医院临床杂志*, 2020, 17(2): 147 - 150.
- [9] 江瑞来. 急性生理与慢性健康状况评分及慢性阻塞性肺疾病和支气管哮喘生理评分在慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并 II 型呼吸衰竭患者预后评估中的应用价值[J]. *中国基层医药*, 2019, 26(17): 2079 - 2082.
- [10] Ruzsics I, Matrai P, Hegyi P, *et al.* Noninvasive ventilation improves the outcome in patients with pneumonia-associated respiratory failure: systematic review and meta-analysis[J]. *Journal of Infection and Public Health*, 2022, 15(3): 349 - 359.
- [11] Girona-Alarcón M, Hernandez M, Urrea Ayala M, *et al.* The impact of respiratory colonisation on the development of ventilator-associated pneumonia in critically ill children[J]. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway:1992)*, 2021, 110(2): 631 - 633.
- [12] Zhao X, Xu L, Yang Z, *et al.* Significance of sTREM-1 in early prediction of ventilator-associated pneumonia in neonates: a single-center, prospective, observational study[J]. *BMC Infectious Diseases*, 2020, 20(1): 542.
- [13] Gautam S, Cohen AJ, Stahl Y, *et al.* Severe respiratory viral infection induces procalcitonin in the absence of bacterial pneumonia[J]. *Thorax*, 2020, 75(11): 974 - 981.
- [14] Klein TT, Kohn E, Klin B, *et al.* sTREM-1 as a diagnostic biomarker for acute appendicitis in children[J]. *Asian Journal of Surgery*, 2021, 44(9): 1172 - 1178.
- [15] 刘凤鸣, 覃慧婵, 陈远鹏, 等. 多学科协作诊疗下 IL-32、PCT 在呼吸机相关性肺炎 ICU 患者肺泡灌洗液中的表达及临床价值[J]. *广东医学*, 2018, 39(7): 1063 - 1065.
- [16] 张斌, 李永磊, 王长海, 等. 外周血 NLR CD64 指数 PCT 对呼吸机相关性肺炎的诊断价值[J]. *安徽医学*, 2021, 42(1): 26 - 29.
- [17] 谢小兵, 高云, 刘凯, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值对呼吸机相关性肺炎病情严重程度及预后的评估价值[J]. *河北医学*, 2020, 26(1): 8 - 13.
- [18] 贾卉娟, 邓蓉, 张解放, 等. 外周血 sTREM-1、IL-6 及 CD11b、CD62L 在呼吸机相关性肺炎诊断中的价值分析[J]. *国际免疫学杂志*, 2020, 6(4): 382 - 388.
- [19] 俞淙轶, 龙贻文. 血清 sTREM-1、PCT 水平及 APACHE II、MODS 评分与老年重症肺炎伴呼吸衰竭患者预后的相关性分析[J]. *医学临床研究*, 2022, 8(6): 877 - 880, 884.
- [20] 方平, 王娅, 吴迪, 等. 新生 VAP 小鼠和肽素 IL-32 IL-17 水平变化与不同程度肺炎的相关性分析[J]. *河北医学*, 2021, 27(9): 1409 - 1413.

(收稿日期:2023 - 10 - 16

修回日期:2023 - 11 - 27)