

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.06.024

肺炎患儿血清 G-CSF、sTREM-1、sICAM-1 水平的变化及意义

胡 晶, 朱 敏[△], 苏华平, 闵 锋, 谭心海

(湖北省天门市第一人民医院儿科 431700)

摘要:目的 探讨肺炎患儿血清粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、可溶性髓系细胞触发受体-1(sTREM-1)、可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)水平的变化及对肺炎的诊断价值。方法 选择该院 2015 年 6 月至 2016 年 6 月收治的 128 例肺炎患儿,根据患儿临床表现及影像学诊断结果分为重症肺炎组(78 例)及轻症肺炎组(50 例),另选取同期进行健康检查的 50 例健康体检儿童为对照组,应用酶联免疫吸附试验测定各组血清 G-CSF、sTREM-1、sICAM-1 水平,并应用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 G-CSF、sTREM-1、sICAM-1 在肺炎中的诊断价值。结果 重症肺炎组、轻症肺炎组患儿血清 G-CSF、sTREM-1、sICAM-1 水平显著高于对照组($P < 0.05$),且重症肺炎组血清 G-CSF、sTREM-1、sICAM-1 水平高于轻症肺炎组($P < 0.05$)。重症肺炎存活组患者随着病情好转,血清 G-CSF、sTREM-1、sICAM-1 水平显著下降,至出院时恢复正常水平($P < 0.05$);死亡组患者随着时间推移,血清 G-CSF、sTREM-1、sICAM-1 水平不断升高,并在死亡时达到最大值($P < 0.05$)。3 项指标诊断重症肺炎的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.712、0.789、0.756,3 项指标联合诊断的 AUC 为 0.802。经 Pearson 相关分析可知,G-CSF 水平与 sTREM-1、sICAM-1 呈正相关($r = 0.356, 0.337, P = 0.000$),而 sTREM-1 水平与 sICAM-1 呈正相关($r = 0.322, P = 0.000$)。结论 血清 G-CSF、sTREM-1、sICAM-1 可作为肺炎患儿有价值的诊断指标,通过监测 3 项指标的动态变化趋势能够反映肺炎患儿病情进展及预后。

关键词:粒细胞集落刺激因子; 可溶性髓系细胞触发受体-1; 可溶性细胞间黏附分子-1; 肺炎; 诊断价值

中图法分类号:R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)06-0817-04

Changes and significance serum G-CSF, sTREM-1 and sICAM-1 in children patients with pneumonia and its significance

HU Jing, ZHU Min[△], SU Huaping, MIN Feng, TAN Xinhai

(Department of Pediatrics, Tianmen Municipal First People's Hospital, Tianmen, Hubei 431700, China)

Abstract: Objective To investigate the levels of serum granulocyte colony-stimulating factor(G-CSF), soluble medullary cell triggers receptor-1(sTREM-1) and soluble intercellular adhesion molecule-1(sICAM-1) in children patients with pneumonia and their value in the diagnosis of pneumonia. **Methods** One hundred and twenty-eight children patients with pneumonia in this hospital from June 2015 to June 2016 were selected and divided into the severe pneumonia group($n = 78$) and mild pneumonia group($n = 50$) according to the clinical manifestations and imaging diagnosis. Contemporaneous 50 healthy children undergoing physical examination were selected as the control group. The levels of serum G-CSF, sTREM-1 and sICAM-1 in each group were determined by using ELISA and their diagnostic values in pneumonia were analyzed by using the receiver operating characteristic(ROC) curve. **Results** The levels of serum G-CSF, sTREM-1 and sICAM-1 in the severe pneumonia group and mild pneumonia group were significantly higher than those in the control group($P < 0.05$), moreover the levels of serum G-CSF, sTREM-1 and sICAM-1 in the severe were higher than those in the mild pneumonia group ($P < 0.05$). The levels of serum G-CSF, sTREM-1 and sICAM-1 in the pneumonia groups were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$), moreover which in the severe pneumonia survival group were significantly decreased with the disease condition improvement and recovered to the normal level at discharge($P < 0.05$); the levels of serum G-CSF, sTREM-1 and sICAM-1 in the death group were unceasingly increased with the time elapse and reached the maximal value at death($P < 0.05$). The areas under the ROC curve(AUC) of 3 indicators for diagnosing severe pneumonia were 0.712, 0.789 and 0.756 respectively and AUC of the three-index combined diagnosis was 0.802. The Pearson correlation analy-

sis indicated that the G-CSF level was positively correlated with the levels of sTREM-1 and sICAM-1 ($r=0.356, 0.337, P=0.000$) and sTREM-1 was positively correlated with sICAM-1 ($P=0.322, P=0.000$). **Conclusion** Serum G-CSF, sTREM-1 and sICAM-1 can serve as valuable diagnostic indicators in children patients with pneumonia. Monitoring the dynamic changes of these three indicators can reflect the progression and prognosis of pneumonia.

Key words: granulocyte colony-stimulating factor; soluble medullary cell triggers receptor-1; soluble intercellular adhesion molecule-1; pneumonia; diagnostic value

重症肺炎是儿科常见感染性危重疾病,是导致我国婴幼儿死亡的重要因素之一。与轻症肺炎主要累及呼吸系统不同,重症肺炎除累及呼吸系统外,还会累及其他器官,并引起呼吸功能衰竭^[1]。重症肺炎早期缺乏明显的症状及体征,因此容易导致诊断延迟而影响患儿预后。目前研究指出,重症肺炎的发生与多种细胞因子共同作用及参与有关,这些细胞因子会导致内皮细胞功能损伤,激活凝血系统并引起凝血功能紊乱,加重患儿病情,并增加患儿死亡风险^[2]。血清粒细胞集落刺激因子(G-CSF)是由单核细胞、内毒素活化巨噬细胞而生成的糖蛋白,是参与机体非特异性免疫反应及促进炎症作用的重要物质之一,在介导炎症反应中起到重要的作用^[3]。可溶性髓系细胞触发受体-1(sTREM-1)具有促进白细胞迁移、调节白细胞及血管内皮细胞间黏附的作用,在炎症监测过程中起到重要的作用^[4]。可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)是新近发现的一种可用于早期炎症性疾病诊断的指标,与感染严重程度有密切的关系^[5]。本研究应用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定肺炎患儿与健康体检儿童血清 G-CSF、sTREM-1、sICAM-1 水平,并探讨 3 项指标在肺炎发生及预后诊断中的应用价值。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 6 月至 2016 年 6 月本院收治的 128 例肺炎患儿,根据患儿临床症状及影像学诊断结果分为重症肺炎组(78 例)及轻症肺炎组(50 例)。重症肺炎组患儿符合中华医学会第十三届全国儿科危重症大会会议纪要制定的重症肺炎诊断标准^[6],其中男 42 例,女 36 例;年龄 1~12 岁,平均(5.2±1.8)岁;支原体肺炎 20 例,细菌性肺炎 32 例,病毒性肺炎 26 例。轻症肺炎组患儿符合《实用儿科学》对小儿肺炎的诊断标准^[7],其中男 26 例,女 24 例;年龄 1~12 岁,平均(5.9±2.2)岁。上述入选病例均排除以下患者:(1)肺部及其他部位感染者;(2)活动性肺结核者;(3)恶性肿瘤或器官移植者;(4)终末期肾功能及肝功能异常者;(5)近期应用过免疫抑制剂、抗凝药物、抗血小板药物者。另选取同期进行健康检查的 50 例健康体检儿童为对照组,男 28 例,女 22 例;年龄 1~12 岁,平均(5.7±0.8)岁。三组的性

别、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有入选对象均在家属同意下参与研究,且研究经本院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 重症肺炎组每天抽取静脉血 3 mL,进行血液标本检测。轻症肺炎组于入院后第 1、3、7 天抽取静脉血 5 mL,而对照组于体检当天抽取静脉血 5 mL。将血液标本置于肝素钠抗凝管中,以离心半径 5 cm,2 500 r/min 离心处理 15 min,取上清液,于-20℃下保存待测。

1.2.2 血清 G-CSF、sTREM-1、sICAM-1 水平测定 采用 ELISA 测定血清 G-CSF、sTREM-1、sICAM-1 水平。G-CSF 试剂盒购于上海酶联生物科技有限公司,sTREM-1 试剂盒购于北京艾然生物技术有限公司,sICAM-1 试剂盒购于上海基免实业有限公司。操作过程如下:(1)在标本中加入特异性抗体形成固相抗体,并应用磷酸盐缓冲液洗涤及去除杂质。(2)加入受检标本,与固相抗体接触后进行反应,让固相载体与标本抗原结合并形成抗原复合物,并用洗涤剂去除杂质。(3)加入酶标抗体。标本中加入酶标抗体使其与固相免疫复合物结合,应用缓冲液将酶标抗体洗涤及去除,此时固相载体上带有的酶量与标本中受检物质的量呈正相关。(4)加入反应底物。加入酶催化底物,并根据颜色反应情况对抗原物质进行定性或定量测定。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 F 检验,组间两两比较采用 LSD- t 检验;血清 G-CSF、sTREM-1、sICAM-1 水平变化在重症肺炎中的应用价值采用受试者工作特征(ROC)曲线表示;G-CSF 水平与 sTREM-1、sICAM-1 的关系采用 Pearson 相关分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 G-CSF、sTREM-1、sICAM-1 水平比较 重症肺炎组、轻症肺炎组患儿入院第 1 天血清 G-CSF、sTREM-1、sICAM-1 水平显著高于对照组($P<0.05$),且重症肺炎组血清 G-CSF、sTREM-1、sICAM-1 水平高于轻症肺炎组($P<0.05$)。见表 1。

2.2 重症肺炎患儿死亡组与存活组血清 G-CSF、

sTREM-1、sICAM-1 动态变化 重症肺炎组患儿存活 56 例(存活组),死亡 22 例(死亡组)。存活组患儿随着病情好转,血清 G-CSF、sTREM-1、sICAM-1 水平显著下降,至出院时恢复正常水平($P < 0.05$)。死亡组随着时间推移,血清 G-CSF、sTREM-1、sICAM-1 水平不断升高,并在死亡时达到最大值($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 血清 G-CSF、sTREM-1、sICAM-1 水平变化在重症肺炎中的诊断价值 经 ROC 曲线分析可知,G-CSF 诊断重症肺炎的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.712;sTREM-1 诊断重症肺炎的 AUC 为 0.789;sICAM-1 诊断重症肺炎的 AUC 为 0.756。3 项指标联

合诊断的 AUC 为 0.802,敏感度为 85.8%,特异度为 89.33%。见表 3。

表 1 各组血清 G-CSF、sTREM-1、sICAM-1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	G-CSF(mg/L)	sTREM-1(pg/mL)	sICAM-1(μ g/L)
重症肺炎组	78	48.96 \pm 5.89 ^{ab}	68.96 \pm 5.12 ^{ab}	362.22 \pm 12.02 ^{ab}
轻症肺炎组	50	21.25 \pm 6.78 ^a	45.56 \pm 6.32 ^a	258.85 \pm 10.14 ^a
对照组	50	6.35 \pm 1.45	30.25 \pm 4.22	122.45 \pm 9.63
F		103.95	86.84	74.160
P		0.000	0.000	0.000

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与轻症肺炎组比较,^b $P < 0.05$

表 2 重症肺炎患儿死亡组与存活组血清 G-CSF、sTREM-1、sICAM-1 动态变化($\bar{x} \pm s$)

时间	存活组(n=56)			死亡组(n=22)		
	G-CSF(mg/L)	sTREM-1(pg/mL)	sICAM-1(μ g/L)	G-CSF(mg/L)	sTREM-1(pg/mL)	sICAM-1(μ g/L)
第 1 天	37.98 \pm 3.02	60.12 \pm 5.33	360.42 \pm 10.25	52.92 \pm 5.26	71.22 \pm 10.12	361.92 \pm 26.36
第 3 天	32.15 \pm 5.63 ^a	50.23 \pm 4.98 ^a	225.25 \pm 12.78 ^a	60.22 \pm 6.98 ^a	75.96 \pm 11.52 ^a	412.36 \pm 22.78 ^a
第 7 天	15.63 \pm 6.11 ^{ab}	37.85 \pm 5.86 ^{ab}	178.55 \pm 10.96 ^{ab}	67.25 \pm 7.02 ^{ab}	80.11 \pm 10.69 ^{ab}	468.25 \pm 25.30 ^{ab}
出院/死亡	7.98 \pm 6.09 ^{abc}	31.98 \pm 4.33 ^{abc}	126.33 \pm 15.23 ^{abc}	70.12 \pm 6.98 ^{abc}	86.23 \pm 12.52 ^{abc}	498.02 \pm 20.78 ^{abc}
F	38.233	33.480	36.350	76.014	17.958	14.272
P	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注:与第 1 天比较,^a $P < 0.05$;与第 3 天比较,^b $P < 0.05$;与第 7 天比较,^c $P < 0.05$

表 3 血清 G-CSF、sTREM-1、sICAM-1 水平变化在重症肺炎中的诊断价值

指标	AUC	敏感度 (%)	特异度 (%)	95%CI
G-CSF	0.712	76.3	75.5	0.789~0.922
sTREM-1	0.789	79.2	75.6	0.749~0.892
sICAM-1	0.756	70.8	82.2	0.718~0.882
G-CSF+sTREM-1+sICAM-1	0.802	85.8	89.33	0.748~0.902

2.4 血清 G-CSF 水平与 sTREM-1、sICAM-1 的相关性 经 Pearson 相关分析,G-CSF 水平与 sTREM-1、sICAM-1 呈正相关($r = 0.356, 0.337, P = 0.000$),而 sTREM-1 水平与 sICAM-1 呈正相关($r = 0.322, P = 0.000$)。

3 讨 论

肺炎是儿科常见的感染性疾病,轻症肺炎患儿临床表现通常为咳嗽、发绀、酸性中毒、发热等,而重症肺炎患儿则表现为昏迷、酸中毒、气促、湿啰音等,且部分患儿表现为多器官功能衰竭及死亡。早期肺炎临床症状不典型,容易导致临床诊断延迟。目前对重症肺炎的诊断指标主要为实验室指标及影像学诊断。实验室指标主要采用 C 反应蛋白、降钙素原、白细胞计数及血小板计数等参数进行评价,但 C 反应蛋白、

白细胞计数及血小板计数对感染性疾病缺乏特异性,而降钙素原仅能鉴别细菌感染性疾病^[8]。X 线及 CT 是目前常用的影像学诊断方法,CT 对重症肺炎的诊断价值在于其可显示肺部病变程度、肺周围组织水肿及肺部阴影情况,但受限于 X 线或 CT 的检查时间,并不能反映肺炎患儿病情进展过程^[9]。

血清 G-CSF 是一种糖蛋白,对调节机体内外粒细胞或单核细胞分化,促进粒细胞成熟具有作用,是机体抗炎过程中非特异性细胞免疫反应的重要标志物之一^[10]。在正常状态下血清 G-CSF 水平较低,在发生炎症反应后,血清 G-CSF 水平将快速升高,当炎症得到有效控制后,血清 G-CSF 水平显著下降,且在肺炎患者中血清 G-CSF 水平升高较 C 反应蛋白、白细胞计数、血小板计数等参数早^[11]。本研究中重症肺炎组、轻症肺炎组患儿血清 G-CSF 水平显著高于对照组,且重症肺炎组血清 G-CSF 水平高于轻症肺炎组;随着患儿病情预后及转归,血清 G-CSF 水平显著下降,而随着患儿病情恶化,血清 G-CSF 水平显著升高。因此,通过动态监测血清 G-CSF 水平将有助于评价重症肺炎患儿预后情况。

sTREM-1 是髓系细胞触发受体-1 分泌的亚型,当机体发生感染时被大量释放至血液中,是近年新发现的炎症指标^[12]。相关研究指出,sTREM-1 水平高

低可反映机体感染程度,感染严重时 sTREM-1 水平明显升高,当机体炎症得到有效控制后,血清 sTREM-1 水平将下降^[13]。VELÁSQUEZ 等^[14]认为,在巨噬细胞及中性粒细胞作用下,血清 sTREM-1 表达水平将显著升高,并在炎症级联反应中起到放大作用。本研究中重症肺炎组、轻症肺炎组患儿血清 sTREM-1 水平显著高于对照组,且重症肺炎组患儿血清 sTREM-1 水平高于轻症肺炎组;存活组患儿血清 sTREM-1 水平显著下降,而死亡组血清 sTREM-1 水平显著升高,说明 sTREM-1 属于促炎介质,通过动态监测 sTREM-1 水平变化趋势将能预测重症肺炎患儿预后情况。

sICAM-1 属于细胞表面细胞间黏附分子(ICAM)-1 水解产物,在细胞性肺炎中参与中性粒细胞炎性反应过程,在病毒性肺炎中上调上皮细胞 ICAM 并促进中性粒细胞与嗜酸性粒细胞黏附,可参与重症肺炎病理生理过程,是介导重症肺炎病情加重的重要因子之一^[15]。本研究结果显示,重症肺炎组患儿血清 sICAM-1 水平显著高于轻症肺炎组及对照组,且随着患儿病情转归,血清 sICAM-1 水平显著下降。提示血清 sICAM-1 水平与肺炎严重程度有密切关系,通过动态监测血清 sICAM-1 水平将有助于评价患儿肺炎严重程度,可作为重症肺炎患儿预后的评价指标。

经 ROC 曲线分析可知,G-CSF、sTREM-1、sICAM-1 在重症肺炎中 AUC 分别为 0.712、0.789、0.756。3 项指标的 AUC 均大于 0.700,提示三者在重症肺炎诊断中均有一定的价值,而三者联合诊断的 AUC 为 0.802,敏感度、特异度均高于单一指标诊断,从而提示临床工作者通过联合多项指标诊断可提高重症肺炎患儿诊断的敏感度及特异度。经 Pearson 相关分析可知,G-CSF 水平与 sTREM-1、sICAM-1 呈正相关,而 sTREM-1 水平与 sICAM-1 呈正相关,提示 3 项指标间存在相关性,彼此相互作用、相互影响,共同参与重症肺炎的发生,但关于其内部机制还需要在今后工作中进一步研究。

综上所述,血清 G-CSF、sTREM-1、sICAM-1 可作为肺炎患儿有价值的诊断指标,通过监测 3 项指标的动态变化趋势能够反映肺炎患儿病情进展及预后。

参考文献

[1] 范新风,潘家华. 小儿重症肺炎临床特征分析[J]. 中国基层医药,2015,21(11):1661-1664.
[2] 谢鹤,王朋朋,李贵才,等. 儿童重症肺炎病原体检测与诊

治分析[J]. 中国小儿急救医学,2014,21(5):281-284.

- [3] 周彦平. 小儿肺炎血清粒细胞集落刺激因子、可溶性白细胞介素受体、C 反应蛋白水平的变化及意义[J]. 实用临床医药杂志,2014,18(1):46-48.
[4] 范春红,李时悦,范惠群,等. 重症肺炎患者血浆可溶性髓样细胞触发受体 1 与可溶性血红蛋白清道夫受体的水平变化[J]. 重庆医学,2015,44(34):4780-4783.
[5] 卫丽,白涛敏,穆志龙,等. 早期小剂量糖皮质激素对儿童重症肺炎血清 TNF- α 、sICAM-1 水平的影响[J]. 疑难病杂志,2016,15(7):729-732.
[6] 周涛,钱素云. 中华医学会第十三届全国儿科危重症大会会议纪要[J]. 中国小儿急救医学,2014,21(10):678-680.
[7] 江载芳,申昆,沈颖,等. 诸福棠实用儿科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社,2015:308-312.
[8] 苑鑫,金欣,牛文凯,等. 肺炎支原体肺炎快速评分法对社区获得性肺炎病原学的辅助诊断价值[J]. 中华结核和呼吸杂志,2015,38(7):497-500.
[9] 李素荣,牟京辉,常丽,等. 肺炎支原体感染所致儿童坏死性肺炎 30 例胸部 CT 表现及转归[J]. 中华儿科杂志,2013,51(3):211-215.
[10] SCHLINK S N, LAGER K M, BROCKMEIER S L, et al. Enhancement of innate immunity with granulocyte colony-stimulating factor did not mitigate disease in pigs infected with a highly pathogenic Chinese PRRSV strain [J]. Vet Immunol Immunopathol, 2016, 179(5):70-76.
[11] RÖSLER B, HEROLD S. Lung epithelial GM-CSF improves host defense function and epithelial repair in influenza virus pneumonia—a new therapeutic strategy [J]. Molecul Cellul Pediatr, 2016, 3(1):29-32.
[12] PALAZZO S J, SIMPSON T A, SIMMONS J M, et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) as a diagnostic marker of ventilator-associated pneumonia[J]. Respir Care, 2012, 57(12):2052-2058.
[13] 廖茜. TNF- α 、sTREM-1、IL-6、PCT 在慢性阻塞性肺疾病伴肺炎诊断中的应用[J]. 临床肺科杂志, 2015, 19(3):530-532, 535.
[14] VELÁSQUEZ S, MATUTE D, GÁMEZ Y, et al. Characterization of nCD64 expression in neutrophils and levels of s-TREM-1 and HMGB-1 in patients with suspected infection admitted in an emergency department[J]. Biomedica, 2014, 33(4):643-652.
[15] OKUDA R, MATSUSHIMA H, AOSHIBA K, et al. Soluble intercellular adhesion molecule-1 for stable and acute phases of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Springerplus, 2015, 4(2):657-661.

(收稿日期:2017-08-18 修回日期:2017-12-12)