

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.10.014

重症监护病房患者呼吸机相关性肺炎影响因素及高迁移率族蛋白 1 表达对预后的影响

杜左萍, 朱妍妍, 朱娅丽

(航天中心医院老年病学科, 北京 100049)

摘要:目的 探讨重症监护病房(ICU)患者呼吸机相关性肺炎的影响因素及高迁移率族蛋白 1 表达对预后的影响。**方法** 2016 年 1 月至 2017 年 1 月连续性收集该院收治的使用呼吸机的 ICU 患者 143 例,探讨 ICU 患者呼吸机相关性肺炎的危险因素;检测 1、3、5、7 d 时高迁移率族蛋白 1,分析院内病死率与不同时间点高迁移率族蛋白 1 的相关性。**结果** 多因素 Logistic 回归分析显示机械通气时间大于或等于 14 d、高迁移率族蛋白 1 大于或等于 50 pg/mL 是 ICU 患者呼吸机相关性肺炎的危险因素($P < 0.05$)。病死患者 19 例与存活患者比较,其入院第 1、3、5、7 天时高迁移率族蛋白 1 均显著升高[(66.68±18.69) vs. (53.37±17.57) pg/mL, $P = 0.003$], [(82.21±15.68) vs. (50.65±15.59) pg/mL, $P = 0.000$], [(86.53±22.14) vs. (53.06±14.28) pg/mL, $P = 0.000$], [(86.37±25.02) vs. (51.38±14.84) pg/mL, $P = 0.000$], 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 机械通气时间大于或等于 14 d、高迁移率族蛋白 1 大于或等于 50 pg/mL 是 ICU 患者呼吸机相关性肺炎的危险因素,高迁移率族蛋白 1 升高可能与患者预后不良有关。

关键词:重症监护病房; 呼吸机相关性肺炎; 高迁移率族蛋白 1

中图法分类号:R563.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)10-1418-04

The effect of high mobility group box-1 protein on prognosis of ventilator associated pneumonia in patients in ICU

DU Zuoping, ZHU Yanyan, ZHU Yali

(Department of Geriatrics, Space Center Hospital, Beijing, 100049, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of high mobility group box-1 protein on prognosis of ventilator associated pneumonia in patients in ICU. **Methods** From January 2016 to January 2017, 143 Continuous patients in ICU with ventilator respirator were collected. Multiple regression analysis was used to explore the risk factors of ventilator associated pneumonia in patients in ICU. High mobility group box-1 protein at 1, 3, 5 and 7 d were detected. Moreover, the association between in-hospital mortality and high mobility group box-1 protein of different times were analyzed. **Results** Logistic regression analysis showed that the duration of mechanical ventilation ≥ 14 d and High mobility group box-1 protein ≥ 50 pg/mL were risk factors of ventilator-associated pneumonia in patients in ICU ($P < 0.05$). A total of 19 patients died during hospitalization. When compared with the survivals, patients suffered from mortality at 1, 3, 5 and 7 d got elevated levels of high mobility group box-1 protein [(66.68±18.69) vs. (53.37±17.57) pg/mL, $P = 0.003$, (82.21±15.68) vs. (50.65±15.59) pg/mL, $P = 0.000$, (86.53±22.14) vs. (53.06±14.28) pg/mL, $P = 0.000$] and [(86.37±25.02) vs. (51.38±14.84) pg/mL, $P = 0.000$]. **Conclusion** The duration of mechanical ventilation ≥ 14 d and high mobility group box-1 protein ≥ 50 pg/mL were risk factors of ventilator-associated pneumonia in patients in ICU, an elevated level of high mobility box-1 protein may be related to poor prognosis.

Key words: intensive care unit; ventilator associated pneumonia; high mobility group box-1 protein

重症监护病房(ICU)患者由于原发疾病或肺部并发症等多种因素,易发生呼吸功能衰竭,从而需机械辅助通气。机械辅助通气可显著改善患者通气功能,为危重患者抢救赢得宝贵时间。但呼吸机相关性肺炎发生率较高,呼吸机相关性肺炎可造成患者病情反复,甚至导致病死。识别使用机械通气的 ICU 患者呼

吸机相关性肺炎的危险因素,有助于针对高危因素进行临床干预,从而降低该病的发生率。此外,需机械通气的患者常合并全身性的炎性反应,高迁移率族蛋白 1 是一种炎性蛋白,据研究报道对脓毒症患者具有较强的预测价值,但目前对使用机械通气的 ICU 患者的报道较少^[1]。现探讨 ICU 患者呼吸机相关性肺炎

的危险因素及高迁移率族蛋白 1 对临床预后的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2016 年 1 月至 2017 年 1 月连续性收集该院收治的机械通气 ICU 患者 143 例。纳入标准:(1)该院 ICU 患者。(2)使用机械通气且持续时间大于或等于 3 d。(3)知情并同意参与本研究。(4)年龄大于或等于 18 岁。排除标准:(1)恶性肿瘤。(2)溃疡性结肠炎等免疫系统疾病。(3)其他慢性或急性感染性疾病。(4)住院期间转院、不配合治疗、放弃治疗等各种原因导致不能完成本研究。共纳入使用机械通气的患者 143 例,根据是否发生呼吸机相关性肺炎分为感染组($n=45$)和对照组($n=98$)。本研究通过该院伦理委员会批准。

1.2 研究方法 患者入院后每日观察其体温,对下呼吸道分泌物进行细菌培养,疑似呼吸机相关性肺炎或细菌培养阳性患者行肺部 X 片等检查进行确诊。比较感染组和对照组患者主要临床特征,包括年龄、性别、原发病部位、入院时急性生理和慢性健康状况(APACHE II)评分、SOFA 评分、机械通气时间、高迁移率族蛋白 1。根据患者临床预后分为存活组和病死组,比较 2 组患者入院后 1、3、5、7 d 时高迁移率族蛋白 1。

1.3 检测及诊断方法 呼吸机相关性肺炎的临床诊断标准:(1)机械通气 48 h 后、拔管后 48 h 内肺部 X 片出现新发或进展性浸润病灶。(2)体温大于 38 °C 或小于 36 °C。(3)白细胞大于 $10 \times 10^9/L$ 或小于 $4 \times$

$10^9/L$ 。(4)气管内出现脓性分泌物。其中第 1 条为必备条件,在此基础上 2、3、4 条满足 2 条及以上则诊断为呼吸机相关性肺炎。生物学诊断标准:下呼吸道分泌物培养明确病原菌。高迁移率族蛋白 1 检测方法:患者抽取肘静脉血 5 mL,离心(3 000 r/min)15 min 后取上层血清进行酶联免疫吸附(ELISA)试验分析,ELISA 试剂盒为 HMGB1 ELISA 试剂盒,Shino-Test 公司,神奈川县,日本。具体步骤严格参考 ELISA 试剂盒说明书。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析,使用多因素 Logistic 回归分析 ICU 患者呼吸机相关性肺炎的危险因素。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较应用独立样本 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 感染组和对照组患者一般资料结果比较 与对照组比较,感染组患者年龄大于或等于 60 岁、机械通气时间大于或等于 14 d、高迁移率族蛋白 1 大于或等于 50 pg/mL 的比例显著增高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 ICU 患者呼吸机相关性肺炎的危险因素 多因素 Logistic 回归分析显示,机械通气时间大于或等于 14 d、高迁移率族蛋白 1 大于或等于 50 pg/mL 是 ICU 患者呼吸机相关性肺炎的危险因素($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 2 组患者一般资料结果比较 [$n(\%)$]

项目	类别	感染组($n=45$)	对照组($n=98$)	χ^2	P
年龄(岁)	≥ 60	27(60.00)	38(38.78)	5.603	0.018
	< 60	18(40.00)	60(61.22)		
性别	男性	21(46.67)	46(46.94)	0.001	0.976
	女性	24(53.33)	52(53.06)		
原发病部位	呼吸系统	27(60.00)	62(63.27)	0.708	0.140
	其他系统	18(40.00)	36(36.73)		
APACHE II 评分(分)	≥ 20	21(46.67)	42(42.86)	0.182	0.670
	< 20	24(53.33)	56(57.14)		
SOFA 评分(分)	≥ 6	17(37.78)	34(34.69)	0.128	0.721
	< 6	28(62.22)	64(65.31)		
机械通气时间(d)	≥ 14	32(71.11)	41(41.84)	10.576	0.001
	< 14	13(28.89)	57(58.16)		
高迁移率族蛋白 1(pg/mL)	≥ 50	30(66.67)	38(38.78)	9.619	0.002
	< 50	15(33.33)	60(61.22)		

2.3 高迁移率族蛋白 1 与 ICU 患者临床预后的相关性 19 例病死组患者与存活组比较,入院第 1、3、5、7 天时高迁移率族蛋白 1 均显著升高 [(66.68 ± 18.69)

$vs. (53.37 \pm 17.57) \text{ pg/mL}, P = 0.003$], [$(82.21 \pm 15.68) vs. (50.65 \pm 15.59) \text{ pg/mL}, P = 0.000$], [$(86.53 \pm 22.14) vs. (53.06 \pm 14.28) \text{ pg/mL}, P =$

0.000)], [(86.37 ± 25.02) vs. (51.38 ± 14.84) pg/ mL, P=0.000)], 差异有统计学意义 (P<0.05)。

表 2 ICU 患者呼吸机相关性肺炎的危险因素

因素	回归系数	标准误	统计量	OR(95%CI)	P
≥60 岁	1.543	0.434	1.482	1.12(0.92~1.32)	0.091
男性	0.231	0.081	0.091	1.01(0.91~1.11)	0.822
原发病部位	1.572	0.485	1.217	1.09(0.91~1.27)	0.127
APPACHE II 评分(≥20 分)	0.446	0.142	0.146	1.07(0.89~1.25)	0.721
SOFA 评分(≥6 分)	0.463	0.127	0.542	1.08(0.88~1.28)	0.247
机械通气时间(≥14 d)	2.441	0.623	1.982	1.32(1.06~3.50)	0.000
高迁移率族蛋白 1(≥50 pg/mL)	2.205	0.352	1.912	1.41(1.03~2.47)	0.001

注:OR 为相对危险值(95%CI)

3 讨 论

ICU 患者病情多数较为复杂、危重,较容易发生肺炎,尤其是机械辅助通气患者^[2-3]。机械通气时吸气末正压可导致肺损伤,增加肺部感染的概率。另外 ICU 是耐药菌的集中地,大量致病菌可定植于呼吸道中,机械通气时可通过气流进入肺部,从而引起呼吸机相关性肺炎,该病是目前研究的一个重点和难点问题^[4-6]。

本研究结果显示,机械通气时间大于或等于 14 d、高迁移率族蛋白 1 大于或等于 50 pg/mL 是 ICU 患者呼吸机相关性肺炎的危险因素 (P<0.05)。NA-KAVIROJ 等^[7] 研究报道,使用肌松药和类固醇类激素是 ICU 患者呼吸机相关性肺炎的危险因素。韦艳等^[8] 研究显示,机械通气时间大于或等于 5 d、昏迷、抗菌药物联合使用是 ICU 患者呼吸机相关性肺炎的危险因素,与本研究结果一致,提示呼吸机使用时间过长与呼吸机相关性肺炎有关。本研究结果表明,入院时高迁移率族蛋白 1 升高是 ICU 患者呼吸机相关性肺炎的危险因素。高迁移率族蛋白 1 是一种高度保守的核蛋白,广泛分布于哺乳动物细胞。机体炎性反应时,机械损伤和坏死细胞可将核内高迁移率族蛋白 1 释放至细胞外诱导炎性反应。受损细胞与巨噬细胞联合培养可致巨噬细胞核转录因子-κB 核内转移,并产生类似组织坏死后引起的炎性反应,从而加剧患者的炎性反应过程,导致预后不良。XU 等^[9] 研究显示,通过抑制高迁移率族蛋白 1 介导的炎性反应通路,进而防治脓毒症诱导的肝损伤。LEE 等^[1] 研究报道,脓症患者高迁移率族蛋白 1 与患者炎性反应严重程度呈正相关。KARLSSON 等^[10] 研究表明,脓毒症犬早期高迁移率族蛋白 1 升高并不明显。目前,关于高迁移率族蛋白 1 在炎性反应中的具体作用尚处于研究阶段,在机械通气患者的研究极为缺乏。

本研究共纳入 143 例机械通气的 ICU 患者,住院期间 19 例患者病死。与存活患者比较,病死患者入院第 1、3、5、7 天时高迁移率族蛋白 1 均显著升高 (P<0.05)。原因可能与高迁移率族蛋白 1 促进机械

通气患者的炎性反应,加重患者肺损伤,从而导致患者预后不良有关^[11]。

综上所述,机械通气时间大于或等于 14 d、高迁移率族蛋白 1 大于或等于 50 pg/mL 是 ICU 患者呼吸机相关性肺炎的危险因素,高迁移率族蛋白 1 升高可能与患者预后不良相关。

参考文献

- [1] LEE K, CHANG Y, SONG K, et al. Associations between single nucleotide polymorphisms of high mobility group box 1 protein and clinical outcomes in Korean sepsis patients[J]. Yonsei Med J, 2016, 57(1): 111-117.
- [2] ROBERT A, DANIN PE, QUINTARD H, et al. Seawater drowning-associated pneumonia: a 10-year descriptive cohort in intensive care unit[J]. Ann Intensive Care, 2017, 7(1): 45-47.
- [3] GUZEK A, KORZENIEWSKI K, TOMASZEWSKI D, et al. Bacteriological assessment of pneumonia caused by gram-negative bacteria in patients hospitalized in intensive care unit[J]. Adv Exp Med Biol, 2017, 955(12): 39-46.
- [4] GUO L, LI G, WANG J, et al. Suspicious outbreak of ventilator-associated pneumonia caused by Burkholderia cepacia in a surgical intensive care unit[J]. Am J Infect Control, 2017, 8(6): 881-889.
- [5] DJORDJEVIC Z M, FOLIC M M, JANKOVIC S M. Distribution and antibiotic susceptibility of pathogens isolated from adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia in intensive care unit[J]. J Infect Public Health, 2017, 7(4): 771-777.
- [6] HADDAD-KURY C M, YABRUDI A A, DE SOUZA T B, et al. First reported case of ventilator-associated pneumonia and sepsis caused by *Cedecea lapagei* in a Brazilian neonatal intensive care unit[J]. J Pediatric Infect Dis Soc, 2017, 43(23): 7788-7792.
- [7] NAKAVIROJ S, CHERDRUNGSI R, CHAIWAT O. Incidence and risk factors for ventilator-associated pneumonia in the surgical intensive care unit, siriraj hospital[J]. J Med Assoc Thai, 2014, 97(1): S61-S68.
- [8] 韦艳, 李晓阳, 丁丽丽, 等. 重症监护病(下转第 1424 页)

海之江和厦门泰普的产品可以检测 B、C、D 基因型, 未有可同时检测 A、B、C、D 基因型的上市批准产品。血清学方法检测基因分型是以抗原抗体反应为基础, 具有经济、易操作、高通量等优点。有研究报道, PCR 检测技术分型的阴性患者 35% 可使用血清学分型技术检测, 血清学分型要优于 PCR 技术。本研究结果表明, 18 例患者使用 PCR 技术无法分型, 但采用血清学方法能够分型。也有研究显示, 血清学分不出型别的标本比例高达 23.4%。本研究有 9 例患者无法分型,

本研究试剂盒以抗原抗体反应为基础, 采用荧光免疫技术和双抗体夹心法, 在硝酸纤维素膜检测区分别包被抗-HBV 表面抗原抗体、抗-A 型 HBV 抗体、抗-B 型 HBV 抗体、抗-C 型 HBV 抗体、抗-D 型 HBV 抗体, 玻璃纤维垫上包被荧光标记的 HBV 表面抗体。检测时标本置入试剂加样区, 标本中的 HBV 与荧光标记抗体结合, 在毛细作用力下沿膜移动, 与固定在膜上的包被抗体形成复合物, 通过荧光扫描分析仪定性分析 HBV 基因型。

本研究以测序法作为参比方法, 验证万泰新试剂对 A 基因型的检出性能, 且验证试剂和对照试剂(B、C、D 基因型)对血清标本中 HBV 基因分型的试验结果之间具有较好的符合程度, 临床应用中两者具有等效性。383 例标本中, 有 28 例检测结果不一致, 但以参比方法为准, 28 例标本有 17 例与参比方法一致, 另外 11 例标本有 2 例是混合感染导致结果不一致。相对于对照方法所需的较高试验条件、熟练操作人员、复杂操作步骤等, 验证试剂方法具有操作简便、检测时间短、灵敏度高等优点, 且验证试剂对血清与血浆的检测能力具有一致性。

综上所述, HBV 基因分型检测(免疫荧光法)试剂盒能满足国内医疗机构临床 HBV 基因分型的检测需求, 便于及时报告结果, 辅助临床诊断, 尤其可在基层医疗卫生机构普及使用。

参考文献

[1] 苏荣, 罗娜, 杨彦斌, 等. HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者

(上接第 1420 页)

房呼吸机相关性肺炎的危险因素分析[J]. 中国感染与治疗杂志, 2014, 14(1): 7-10.

[9] XU W, LU Y, YAO J, et al. Novel role of resveratrol: suppression of high-mobility group protein box 1 nucleocytoplasmic translocation by the upregulation of sirtuin 1 in sepsis-induced liver injury[J]. Shock, 2014, 42(5): 440-447.

[10] KARLSSON I, WERNERSSON S, AMBRODRN A, et al. Increased concentrations of C-reactive protein but not

乙型肝炎基因变异和分型研究[J]. 南方医科大学学报, 2012, 32(12): 1804-1807.

[2] 彭瑛, 邓正华, 黄远帅, 等. 慢性乙型肝炎患者乙型肝炎病毒基因分型的临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(22): 3025-3029.

[3] SCHAEFER S. Hepatitis B virus taxonomy and hepatitis B virus genotypes [J]. World J Gastroenterol, 2007, 13(1): 14-21.

[4] 杨娜, 胡雪梅. HBeAg 阳性慢性乙肝患者 HBsAg 定量与 HBeAg、HBV DNA、基因型的相关性[J]. 临床输血与检验, 2016, 18(1): 43-46.

[5] 陈燕敏, 袁武锋, 庞珍珍. 杭州地区乙型肝炎病毒基因分型与临床指标关系研究[J]. 中国现代医生, 2015, 53(21): 97-100.

[6] SHI W, ZHANG Z, LING C, et al. Hepatitis B virus subgenotyping: history, effects of recombination, misclassifications, and corrections[J]. Infect Genet Evol, 2013, 16(5): 355-361.

[7] TONG Y, LIU B, LIU H, et al. New universal primers for genotyping and resistance detection of low HBV DNA levels[J]. Medicine(Baltimore), 2016, 95(33): e4618.

[8] IRSHAD M, GUPTA P, MANKOTIA D S, et al. Multiplex qPCR for serodetection and serotyping of hepatitis viruses: A brief review[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(20): 4824-4834.

[9] 樊笑霞, 陈军, 徐丽萍. 上海地区不同类型乙肝患者 HBV 基因分型与 DNA 水平[J]. 山东医药, 2009, 49(21): 18-19.

[10] 王拱辰, 施广霞. 肝细胞癌患者血清 HBV 基因分型的相关研究[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2009, 23(8): 752-756.

[11] GUNARDI H, ISKANDAR M Y, TURYAD I, et al. Hepatitis B virus infection in children of HBV-related chronic liver disease patients: a study of intra-familial HBV transmission[J]. Hepatol Int, 2017, 11(1): 96-104.

(收稿日期: 2017-11-10 修回日期: 2018-01-12)

high-mobility group box 1 in dogs with naturally occurring sepsis[J]. Vet Immunol Immunopathol, 2013, 156(1-2): 64-72.

[11] HIGA F, FURUGEN M, KOIDE M, et al. Clinical evaluation of high mobility group box 1 protein in Legionella pneumophila pneumonia[J]. J Infect Chemother, 2014, 20(5): 289-292.

(收稿日期: 2017-11-26 修回日期: 2018-01-18)