

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.13.010

IL-1 β 、TLR4、CRP 与新冠肺炎危重程度(CURB-65 分级)相关性 及预后影响因素分析

魏 望¹,薛 存^{2#},陆 丹¹,沈艳丽¹,孙 彬³,杜浩楠⁴,汤先团⁵,薛 魁^{1 Δ}

1. 江苏省邳州市人民医院检验科,江苏徐州 221300;2. 江苏省徐州仁慈医院检验科,江苏徐州 221001;3. 徐州医科大学附属医院检验科,江苏徐州 221002;4. 江苏省徐州市睢宁县人民医院检验科,江苏徐州 221200;5. 江苏省邳州市人民医院感染科,江苏徐州 221300

摘 要:**目的** 探讨 C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、Toll 样受体 4(TLR4)与新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎)危重程度(CURB-65 分级)相关性及其预后影响因素。**方法** 选取 2020 年 1—4 月徐州地区 30 例新冠肺炎患者,空腹抽取肘静脉血,经酶联免疫吸附法测定 CRP、IL-1 β 、TLR4 水平,并给予对应治疗。分析不同危重程度、不同预后新冠肺炎患者血清 IL-1 β 、TLR4、CRP 水平,血清指标与新冠肺炎危重程度关联性不同预后患者一般资料,以及不同预后患者预后影响因素。**结果** 不同危重程度患者血清 IL-1 β 、TLR4、CRP 水平间差异有统计学意义($P<0.05$),且中度者血清 IL-1 β 、TLR4、CRP 水平高于轻度者,重度者血清 IL-1 β 、TLR4、CRP 水平高于中度者和轻度者($P<0.05$);血清 IL-1 β 、TLR4、CRP 水平与新冠肺炎危重程度呈正相关($r=0.703,0.641,0.670,P<0.05$);预后良好者血清 IL-1 β 、TLR4、CRP 水平低于预后不良者($P<0.05$);年龄 ≥ 60 岁、APACHE II 评分 ≥ 20 分、合并呼吸衰竭、合并心力衰竭、发生水电解质紊乱或酸碱失衡、合并基础疾病为影响新冠肺炎患者预后情况的重要因素($P<0.05$)。**结论** 不同危重程度、不同预后新冠肺炎患者血清 IL-1 β 、TLR4、CRP 水平间存在明显差异,两者间具有密切关联性,且年龄、APACHE II 评分及合并呼吸衰竭、心力衰竭等是影响新冠肺炎预后的重要因素。

关键词:新型冠状病毒肺炎; CURB-65 分级; 白细胞介素-1 β ; Toll 样受体 4; C 反应蛋白

中图法分类号:R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)13-1862-04

Correlation and the prognostic factors analysis of the novel coronavirus pneumonia severity (CURB-65 grade) with IL-1 β , TLR4 and CRP

WEI Wang¹, XUE Cun^{2#}, LU Dan¹, SHEN Yanli¹, SUN Bin³,
DU Haonan⁴, TANG Xiantuan⁵, XUE Kui^{1 Δ}

1. Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Pizhou, Pizhou, Jiangsu 221300, China;

2. Department of Clinical Laboratory, Xuzhou Mercy Hospital, Xuzhou, Jiangsu 221001, China;

3. Department of Clinical Laboratory, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221002, China; 4. Department of Clinical Laboratory, Suining County People's Hospital, Xuzhou, Jiangsu 221200, China; 5. Department of Infectious Disease, People's Hospital of Pizhou, Pizhou, Jiangsu 221300, China

Abstract: Objective To investigate the correlation of the COVID-19 severity (CURB-65 classification) and the prognostic factors with C reactive protein (CRP), interleukin-1 β (IL-1 β) and Toll like receptor 4 (TLR4). **Methods** A total of 30 patients with COVID-19 in Xuzhou area from January 2020 to April 2020 were selected. Fasting blood samples from elbow vein were collected and the levels of CRP, IL-1 β and TLR4 were measured by Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay, and the patients were given corresponding treatments. Serum IL-1 β , TLR4 and CRP levels in COVID-19 patients with different critical degrees and prognosis were recorded, the association between severity of COVID-19 and serum indexes, general data of different prognosis patients and prognostic factors of different prognosis patients were analyzed. **Results** The levels of IL-1 β , TLR4 and CRP in patients with different severity were significantly different ($P<0.05$). The serum

作者简介:魏望,男,技师,主要从事临床血液与体液检验相关研究。 [#] 共同第一作者简介:薛存,男,技师,主要从事临床微生物及细菌耐药性研究。 ^{Δ} 通信作者, E-mail:1395623793@qq.com。

本文引用格式:魏望,薛存,陆丹,等. IL-1 β 、TLR4、CRP 与新冠肺炎危重程度(CURB-65 分级)相关性及其预后影响因素分析[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(13): 1862-1865.

levels of IL-1 β , TLR4 and CRP in moderate group were higher than those in mild group, and the serum levels of IL-1 β , TLR4 and CRP in severe group were higher than those in moderate and mild group ($P<0.05$). The severity of COVID-19 positively correlated with serum IL-1 β , TLR4 and CRP levels ($r=0.703, 0.641, 0.670, P<0.05$). In addition, the serum IL-1, TLR4 and CRP levels of patients with good prognosis were significantly lower than those of poor prognosis ($P<0.05$). Patients over 60 years old and APACHE II score over 20 points, based on respiratory failure or heart failure, and water electrolyte disorder or acid-base imbalance and basic diseases were important factors affecting the prognosis of COVID-19 patients ($P<0.05$). **Conclusion** COVID-19 patients with different severity and prognosis have significant differences in serum IL-1 β , TLR4 and CRP levels. Close correlations are found between them. Meantime, age, APACHE II score, respiratory failure and heart failure are important risk factors for prognosis of new crown pneumonia.

Key words: COVID-19; CURB-65 classification; interleukin-1 β ; Toll like receptor 4; C reactive protein

新型冠状病毒(简称新冠)肺炎具有重症及危重症进展快、早期缺乏明显临床症状、潜伏期长短不一、传染性强及传播途径多样化等特点,疾病发生后可造成体液细胞因子表达异常,引起多脏器功能受损、免疫系统紊乱等^[1-2]。目前,除核酸检测外,尚缺乏有效的病情评估及预后评价方式,故如何对疾病进行准确评估、预后判断成为研究难点^[3-4]。白细胞介素-1 β (IL-1 β)、Toll 样受体 4(TLR4)、C 反应蛋白(CRP)均与肺炎发病及进展、转归等病理过程具有密切关联性,但关于其与新冠肺炎间的关系尚缺乏系统性研究证实。基于此,本研究选取徐州地区新冠肺炎患者 30 例,探讨 IL-1 β 、TLR4、CRP 与新冠肺炎危重程度的关联性及其预后影响因素,以期为疾病早期诊疗、评估提供客观参考依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 1—4 月徐州地区 30 例新冠肺炎患者,患者符合《新型冠状病毒(2019-nCoV)感染的肺炎诊疗快速建议指南(标准版)》^[5]中新冠肺炎诊断标准,核酸检测结果呈阳性,并伴有不同程度发热、咳嗽等表现。排除合并其他呼吸系统疾病;排除合并全身性感染性病变;排除合并血液系统病变。患者中男 17 例,女 13 例;年龄 22~69 岁,平均(43.51 $\pm$ 10.91)岁;体质指数 17.8~23.8 kg/m²,平均(20.79 $\pm$ 1.23)kg/m²;轻度 9 例,中度 14 例,重度 7 例。

1.2 方法

1.2.1 检测方法 空腹抽取肘静脉血 4 mL 置于非抗凝管内,3 000 r/min 离心 15 min(离心半径为 3.5 cm),取上层清液,以美国 Bio-RAD 公司 Bio-RAD550 型酶标仪与配套试剂盒经酶联免疫吸附法测定 CRP、IL-1 β 、TLR4 水平。

1.2.2 治疗方法 所有患者均给予常规干预,包括病情监测、隔离、对症支持、保护脏器功能,药物治疗

(包括洛匹那韦/利托那韦、丙种球蛋白、连花清瘟胶囊等)。

1.3 观察指标 (1)统计不同危重程度新冠肺炎患者血清 IL-1 β 、TLR4、CRP 水平,依据英国胸科协会改良肺炎评分(CURB-65)进行分级,包括血压、呼吸频率、尿素水平、意识状态、年龄 ≥ 65 岁,具备一个危险因素为轻度,具备两个危险因素为中度,具备 3 个或以上危险因素为重度^[6]。(2)统计分析血清指标水平与新冠肺炎危重程度关联性。(3)统计不同预后患者血清 IL-1 β 、TLR4、CRP 水平,症状体征完全消失、连续 3 次核酸检测阴性为预后良好,其余为预后不良。(4)统计不同预后患者一般资料[年龄、急性生理与慢性健康评分(APACHE II 评分),是否合并呼吸衰竭、心力衰竭,是否存在水电解质紊乱或酸碱失衡或基础疾病]。(5)统计分析不同预后患者预后影响因素。

1.4 统计学处理 采用 SPSS21.0 统计分析软件,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,多重比较采用 LSD- t 检验;计数资料以频数或率表示,两组间比较采用 χ^2 检验。Pearson 相关性系数分析相关性。新冠肺炎预后影响因素经 Logistic 回归分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同危重程度患者血清 IL-1 β 、TLR4、CRP 水平比较 不同危重程度患者血清 IL-1 β 、TLR4、CRP 水平间差异有统计学意义($P<0.05$),且中度者血清 IL-1 β 、TLR4、CRP 水平高于轻度者,重度者血清 IL-1 β 、TLR4、CRP 水平高于中度者和轻度者,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 血清指标与新冠肺炎危重程度关联性 血清 IL-1 β 、TLR4、CRP 水平与新冠肺炎危重程度呈正相关($r=0.703, 0.641, 0.670, P<0.05$)。

2.3 不同预后患者血清 IL-1 β 、TLR4、CRP 水平 预

后良好者血清 IL-1 β 、TLR4、CRP 水平低于预后不良者,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 1 不同危重程度患者血清 IL-1 β 、TLR4、CRP 水平比较($\bar{x}\pm s$)				
危重程度	<i>n</i>	IL-1 β (ng/L)	TLR4(ng/mL)	CRP(mg/L)
轻度	9	153.01 $\pm$ 21.20	3.91 $\pm$ 1.01	6.39 $\pm$ 2.28
中度	14	211.68 $\pm$ 26.94 ^a	4.96 $\pm$ 0.98 ^a	17.71 $\pm$ 4.34 ^a
重度	7	273.29 $\pm$ 31.06 ^{ab}	6.51 $\pm$ 1.64 ^{ab}	26.29 $\pm$ 7.41 ^{ab}

注:与轻度比较,^a $P<0.05$;与中度比较,^b $P<0.05$ 。

表 2 不同预后患者血清 IL-1 β 、TLR4、CRP 水平比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	IL-1 β (ng/L)	TLR4(ng/mL)	CRP(mg/L)
预后良好	21	139.56 $\pm$ 18.11 ^a	3.59 $\pm$ 0.89 ^a	4.18 $\pm$ 1.61 ^a
预后不良	9	280.18 $\pm$ 26.35	7.01 $\pm$ 1.59	27.02 $\pm$ 8.32

注:与预后不良比较,^a $P<0.05$ 。

2.4 不同预后患者一般资料比较 不同预后患者年龄、APACHE II 评分、是否发生呼吸衰竭、是否发生心力衰竭、是否发生水电解质紊乱或酸碱失衡、是否合并基础疾病间差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.5 不同预后患者预后影响因素分析 年龄 ≥ 60 岁、APACHE II 评分 ≥ 20 分、合并呼吸衰竭、合并心力衰竭、发生水电解质紊乱或酸碱失衡、合并基础疾

病为影响新冠肺炎患者预后情况的重要因素($P<0.05$),见表 4。

表 3 不同预后患者一般资料比较[<i>n</i> (%)]		
项目	预后良好(<i>n</i> =21)	预后不良(<i>n</i> =9)
年龄(岁)		
≥ 60	6(28.57) ^a	5(55.56)
< 60	15(71.43) ^a	4(44.44)
APACHE II 评分(分)		
≥ 20	5(23.81) ^a	8(88.89)
< 20	16(76.19) ^a	1(11.11)
呼吸衰竭		
是	6(28.57) ^a	7(77.78)
否	15(71.43) ^a	2(22.22)
心力衰竭		
是	4(19.05) ^a	9(100.00)
否	17(80.95) ^a	0(0.00)
水电解质紊乱或酸碱失衡		
是	3(14.29) ^a	6(66.67)
否	18(85.71) ^a	3(33.33)
合并基础疾病		
是	5(23.81) ^a	8(88.89)
否	16(76.19) ^a	1(11.11)

注:与预后不良比较,^a $P<0.05$ 。

表 4 不同预后患者预后影响因素分析						
因素	β	<i>S. E.</i>	Wald χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
年龄 ≥ 60 岁	1.189	0.391	9.247	<0.001	3.284	2.606~4.138
APACHE II 评分 ≥ 20 分	0.775	0.315	6.050	<0.001	2.170	1.535~3.068
合并呼吸衰竭	0.741	0.296	6.273	<0.001	2.099	1.371~3.213
合并心力衰竭	0.845	0.279	9.178	<0.001	2.328	1.644~3.298
发生水电解质紊乱或酸碱失衡	0.699	0.262	7.119	<0.001	2.012	1.296~3.123
合并基础疾病	0.713	0.281	6.446	<0.001	2.041	1.322~3.151

3 讨 论

新冠肺炎因传染性较强、潜伏期长短不一,导致患者极易因缺乏典型临床表现而出现漏诊,且疾病发生后,病情进展较迅速,极易引发呼吸困难、急性呼吸窘迫综合征、低氧血症、脓毒性休克、凝血功能障碍、出血、难以纠正性代谢性酸中毒,具有较高发病率,在世界范围内均造成了极大影响^[7]。同时,结合新冠肺炎诊疗方案要求,需依据病情对各种生化指标进行持续性监测,防止病情快速加剧。

CRP 为急性时相反应蛋白,正常生理状态下其血清水平较低,但若发生损伤、感染、微生物入侵机体引发炎性刺激则会异常升高,属非特异性炎症标志物。CRP 可激活补体、强化吞噬细胞吞噬能力,有效清除

入侵机体的病原微生物及损伤、凋亡或坏死的组织细胞。同时,CRP 检测几乎不受糖皮质激素、抗菌药物等影响,与肾上腺皮质功能、机体基础免疫功能等水平无显著关联性,故能有效反映病情严重程度。IL-1 β 为具备外周神经及中枢神经双重来源的一类炎症因子,能诱导巨噬细胞炎症蛋白 1 及 IL-18 等诸多炎性物质生成、释放。研究指出,健康机体中,IL-1 β 作为机体重要的免疫调节因子,可对中性粒细胞产生趋化作用,并激活 B 细胞产生抗体,保护机体,若发生肺部病变、烧伤、脓毒症等应激反应,则 IL-1 β 分泌量可异常升高,与病情呈正相关,但 IL-1 β 过表达可进一步加剧炎性反应,甚至可造成多脏器功能衰竭等不良事件^[8]。此外,TLR4 为天然免疫跨膜信号转导受体,结

合于特异性受体后可在细胞中募集 MyD88,通过其特异性接头蛋白和 MyD88 桥接,接受信号转导蛋白 IL-1 受体相关激酶,和肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (TRAF-6)互相作用,生成 IL-6、TNF- α 等各类炎症因子水平,并致使核因子 κ B(NF- κ B)激活,引起细胞中信号传递,合成、释放出的一系列细胞因子与炎性介质,引发、加剧炎性反应。王婷等^[9]研究结果表明,重症肺炎致使肾衰竭患者外周血 TKR4 水平明显升高。赵丹等^[10]研究指出,死亡的重症肺炎患者入院第 7 天肺泡灌洗液及血清内 TLR4 水平异常升高,并认为与机体重症感染发生后天然免疫跨膜信号转导受体表达上调有关。本研究联合检测 IL-1 β 、TLR4、CRP 血清水平用于新冠肺炎的临床诊疗评估,结果表明不同危重程度患者血清 IL-1 β 、TLR4、CRP 水平间存在显著差异,且随疾病危重程度增加而持续增高,3 项指标与新冠肺炎危重程度呈明显正相关,不同预后患者上述各指标水平间也存在统计学差异,表明可通过测定血清 IL-1 β 、TLR4、CRP 水平对新冠肺炎进行危重程度的评估及预后预测。

此外,本研究还对新冠肺炎患者预后影响因素进行调查分析,结果表明年龄 ≥ 60 岁、APACHE II 评分 ≥ 20 分、合并呼吸衰竭、合并心力衰竭、发生水电解质紊乱或酸碱失衡、合并基础疾病均是影响新冠肺炎预后情况的重要因素。主要是因新冠肺炎发病前存在的基础疾病(如高血压、糖尿病等)致使机体脏器功能处于濒临衰竭状态;若合并呼吸衰竭,则会造成组织缺氧、缺血与微循环障碍等因素引发或加剧重要脏器功能衰竭;若合并心力衰竭,由于钙离子为影响心肌收缩的重要离子,若机体对钙离子摄取量较少,摄取钙离子线粒体能力减弱,细胞内发生钙离子堆积,氧化磷酸化过程遭受抑制,患者可出现或加剧脏器功能异常、水电解质紊乱等。因此,临床实际应对伴有上述危险因素的患者应及时采取针对性处理措施,以此降低不良预后结局发生风险。

综上所述,不同危重程度、不同预后新冠肺炎患者血清 IL-1 β 、TLR4、CRP 水平间存在明显差异,两者

间具有密切关联性,且年龄、APACHE II 评分及合并呼吸衰竭、合并心力衰竭等是影响新冠肺炎预后的重要因素。

参考文献

[1] 陈蕾,刘辉国,刘威,等. 2019 新型冠状病毒肺炎 29 例临床特征分析[J]. 中华结核和呼吸杂志,2020,43(3):203-208.

[2] 郑云鹏,朱望君,冯群英,等. 俯卧位通气在新冠肺炎引起的急性呼吸窘迫综合征患者通气策略中的应用[J]. 齐鲁护理杂志,2020,26(5):19-21.

[3] 赵军宁,戴瑛,华桦,等. 治疗新冠病毒肺炎(COVID-19)中药“药理谱-云”特点与有效性评价要素[J]. 中药药理与临床,2020,36(1):2-12.

[4] 唐劲松,宣春,林景涛,等. C-反应蛋白、白细胞介素-6 及降钙素原检测在新冠肺炎中的临床意义[J]. 实用医学杂志,2020,36(7):839-841.

[5] 靳英辉,蔡林,武汉大学中南医院新型冠状病毒感染的肺炎防治课题组,等. 新型冠状病毒(2019-nCoV)感染的肺炎诊疗快速建议指南(标准版)[J]. 解放军医学杂志,2020,45(1):1-20.

[6] 覃勇民,韦庆,唐毓宜,等. 不同严重程度肺炎患者血清 D-D、CRP、PCT 水平比较[J]. 检验医学与临床,2019,16(14):2051-2054.

[7] 张明强,王小辉,安宇林,等. 2019 新型冠状病毒肺炎早期临床特征分析[J]. 中华结核和呼吸杂志,2020,43(3):215-218.

[8] 陈慧冬,詹枝华,康亮,等. 利奈唑胺治疗重症肺炎的疗效评价及对患者血清 IL-1 β 、TGF- β 和 TNF- α 水平的影响[J]. 现代生物医学进展,2017,17(17):3313-3316.

[9] 王婷,张燕,李保华. 连续性肾脏替代治疗对重症肺炎所致急性肾损伤患者 TLR2 和 TLR4 的影响[J]. 新疆医科大学学报,2017,40(2):188-191.

[10] 赵丹,宁睿,王春艳,等. 不同预后的重症肺炎患者住院期间血清和肺泡灌洗液 TLR4 水平、外周血免疫细胞计数比较[J]. 山东医药,2017,57(15):96-98.

(收稿日期:2021-01-25 修回日期:2021-04-09)

(上接第 1861 页)

[14] TÜZÜN T, SAYIN KUTLU S, KUTLU M, et al. Risk factors for community-onset urinary tract infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*[J]. Turk J Med Sci, 2019, 49(4):1206-1211.

[15] 余悦能,张祎萍,金旭红,等. 肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌产超广谱 β -内酰胺酶菌株的临床特点及感染的危险因素[J]. 浙江医学,2016,38(10):728-731.

[16] 刘洁,杨晶,高立芳,等. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的耐药性及危险因素分析[J]. 中华医院感染学杂志,2020,30(8):1223-1227.

[17] GHAFOURIAN S, SADEGHIFARD N, SOHEILI S, et al. Extended spectrum beta-lactamases: definition, classification and epidemiology. [J] Curr Issues Mol Biol, 2015,17:11-21.

(收稿日期:2020-08-29 修回日期:2021-02-06)