

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.30.019

文章编号: 1005-8982 (2018) 30-0100-05

中性粒细胞弹性蛋白酶对诊断呼吸机 相关肺部感染及判断预后的价值

冼丽娜, 杨远征, 胡志华

(海南医学院第一附属医院 重症医学科, 海南 海口 570102)

摘要:目的 探索中性粒细胞弹性蛋白酶(NE)对呼吸机相关肺部感染(VAP)患者诊断与临床结局的影响。**方法** 回顾性分析 2012 年 1 月-2017 年 1 月该院 ICU 收治的并进行机械通气的 228 例患者病例资料,并根据患者是否发生 VAP 将患者分为 VAP 组($n=86$)和非 VAP 组($n=142$)。观察两组一般资料,机械通气前、诊断 VAP 时、撤机时的血清 NE 及支气管肺泡灌洗液(BALF)中 NE 浓度;血清 NE 和 BALF 中 NE 浓度与机械通气时间、临床肺部感染评分(CPIS)、氧合指数、死亡率的关系;NE 在诊断 VAP 中的价值。**结果** 两组不同时间点的血清 NE 浓度与 BALF 中 NE 浓度有差异($F=13.495$ 和 21.832 , 均 $P=0.000$);两组间血清 NE 浓度和 BALF 中 NE 浓度有差异($F=25.426$ 和 19.426 , 均 $P=0.000$), VAP 组不同时间点的血清 NE 浓度与 BALF 中 NE 浓度均高于非 VAP 组($P<0.05$);两组血清 NE 浓度与 BALF 中 NE 浓度变化趋势有差异($F=14.372$ 和 9.387 , $P=0.000$);血清 NE 浓度与机械通气时间、CPIS 评分、死亡率呈正相关($r_s=0.753$ 、 0.475 及 0.801 , $P=0.000$ 、 0.002 及 0.000);与氧合指数呈负相关($r_s=-0.717$, $P=0.000$);BALF 中 NE 浓度与机械通气时间、CPIS 评分、死亡率呈正相关($r_s=0.731$ 、 0.528 及 0.680 , $P=0.000$ 、 0.001 及 0.000);与氧合指数呈负相关($r_s=-0.729$, $P=0.000$);以血清 NE $>150 \mu\text{g/L}$ 为阳性指标诊断 VAP 的敏感性为 83.72% , 特异性为 94.37% , 以 BALF 中 NE $>170 \mu\text{g/L}$ 为阳性指标诊断 VAP 的敏感性为 87.21% , 特异性为 96.48% 。**结论** NE 在早期诊断 VAP 中具有较高的敏感性和特异性,机械通气患者血清和 BALF 中 NE 浓度越高,患者 VAP 越严重,预后越差。

关键词: 中性粒细胞弹性蛋白酶;呼吸机相关性肺部感染;诊断;预后

中图分类号: R563.19

文献标识码: A

Effect of neutrophil elastase on diagnosis and clinical outcome of ventilator associated pulmonary infection

Li-na Xian, Yuan-zheng Yang, Zhi-hua Hu

(Department of Intensive Medicine, The First Affiliated Hospital of Hainan Medical College,
Haikou, Hainan 570102, China)

Abstract: Object To explore the effect of neutrophil elastase (NE) on the diagnosis and clinical outcome of ventilator associated pulmonary infection (VAP). **Methods** The clinical data of 228 patients undergoing mechanical ventilation in the ICU of our hospital from January 2012 to January 2017 were retrospectively analyzed. The patients were divided into VAP group ($n=86$) and non VAP group ($n=142$). General data of the two groups, concentration of NE in serum and BALF at different time points, relationship between the concentration of NE in serum and BALF and mechanical ventilation time, CPIS, oxygenation index, mortality and the value of NE in diagnosis of VAP were observed. **Results** At different time points, there was difference in concentration of NE in serum and BALF among patients ($F=13.495$ and 21.832 , all $P=0.000$). There was difference in concentration of NE in serum and

BALF at different time points between VAP group and non VAP group ($F = 25.426$ and 19.426 , all $P = 0.000$); the concentration of NE in serum and BALF of the VAP group were higher than that of the non VAP group at different time points ($P < 0.05$). There was difference in variation tendency of NE in serum and BALF between VAP group and non VAP group ($F = 14.372$ and 9.387 , all $P = 0.000$); the concentration of NE in serum was positively correlated with the duration of mechanical ventilation, CPIS and mortality ($r_s = 0.753, 0.475$ and $0.801, P = 0.000, 0.002$ and 0.000), while was negatively correlated with oxygenation index ($r_s = -0.717, P = 0.000$). The concentration of NE in BALF was positively correlated with the duration of mechanical ventilation, CPIS and mortality ($r_s = 0.731, 0.528$ and $0.680, P = 0.000, 0.001$ and 0.000), while was negatively correlated with oxygenation index ($r_s = -0.729, P = 0.000$). Taking serum NE $> 150 \mu\text{g/L}$ as a positive index, the sensitivity was 83.72% and specificity was 94.37% in diagnosing VAP; taking BALF NE $> 170 \mu\text{g/L}$ as a positive index, the sensitivity was 87.21% and specificity was 96.48% in diagnosing VAP. **Conclusions** NE has high sensitivity and specificity in the early diagnosis of VAP; the higher NE concentration in serum and BALF of patients with mechanical ventilation, the more severe VAP and the worse prognosis of patients with VAP are.

Keywords: neutrophil elastase; ventilator associated pulmonary infection; diagnosing; clinical outcome

呼吸机相关肺部感染 (venticator associated pneumonia, VAP) 是进行机械通气患者的常见并发症之一。有研究报道^[1], 机械通气患者 VAP 的发病率为 43.1%、死亡率为 51.6%。VAP 的病原菌主要为革兰阴性杆菌 (主要有铜绿假单胞菌、不动杆菌和变形杆菌^[2-3])。中性粒细胞弹性蛋白酶 (neutrophil elastase, NE) 是一种重要的炎症因子, 有研究报道^[4-5], NE 是引起急性肺损伤的主要炎症因子, 作用原理是破坏消化细胞外基质和上皮连接结构。本研究通过对 228 例患者的研究, 旨在探索 NE 对 VAP 患者诊断及预后判断的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2012 年 1 月 -2017 年 1 月该院 ICU 收治的并进行机械通气的 228 例患者的临床资料。纳入标准: ①年龄 ≥ 18 周岁; ②因脑出血、脑梗死、严重创伤及急性胰腺炎 4 类疾病进行机械通气; ③机械通气时间 $\geq 48 \text{ h}$; ④本研究所有的治疗措施获得患者家属同意。排除标准: ①机械通气之前存在误吸; ②肺部恶性肿瘤、肺结核; ③机械通气 24 h 内死亡; ④感染性疾病入住 ICU 行呼吸机辅助通气; ⑤临床资料不全。

1.2 方法

收集患者一般资料与机械通气时间, 采集患者机械通气前、诊断 VAP 时 (VAP 组为诊断 VAP 时; 非 VAP 组为器械通气期间 NE 最高值; 机械通气期间每日对患者进行抽血和收集 BALF 检测 NE 水平, 取最高值) 及撤机时的血清和 BALF 中 NE 水平; 收集不

同时间段患者的体温、氧合指数、血常规及肺部感染 CPIS 评分 (包括体温、白细胞、氧合指数、胸片及支气管分泌物)。

酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测两种液体中的 NE 水平: 使用双抗体夹心 ELISA 试剂盒, 操作步骤严格按照说明书, 在 450 nm 波长处检测标本吸光度值 (A 值), 根据系列 NE 标准品浓度的 A 值作出标准曲线, 计算血清和 BALF 中 NE 水平。

1.3 观察指标

①两组一般资料与机械通气时间的比较; ②两组机械通气前、诊断 VAP 时、撤机时血清及 BALF 中的 NE 水平的比较; ③ VAP 组血清与 BALF 中 NE 浓度与机械通气时间、CPIS 评分、氧合指数及死亡率的关系; ④ NE 在诊断 VAP 中的价值。

1.4 统计学分析

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件, 计量资料用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较采用 t 检验或方差分析或重复测量设计的方差分析, 两两比较采用两独立样本 t 检验, 计数资料用率 (%) 表示, 采用 χ^2 检验, 相关性采用 Spearman 相关性检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料与机械通气时间比较

两组性别、年龄比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。VAP 组机械通气时间、CPIS 评分及死亡率高于非 VAP 组, 氧合指数低于非 VAP 组 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组一般情况比较

组别	男/女/例	年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	机械通气时间/ (d, $\bar{x} \pm s$)	CPIS 评分/ (分, $\bar{x} \pm s$)	氧合指数 ($\bar{x} \pm s$)	死亡率/ %
VAP 组 ($n=86$)	51/35	52.47 $\pm$ 5.39	9.84 $\pm$ 3.81	10.855 $\pm$ 2.395	254.62 $\pm$ 40.85	16.28 (14/86)
非 VAP 组 ($n=142$)	83/59	54.18 $\pm$ 5.83	4.31 $\pm$ 2.04	7.742 $\pm$ 1.372	404.58 $\pm$ 75.93	3.52 (5/142)
t/χ^2 值	0.591	0.427	4.582	5.943	6.324	5.833
P 值	0.358	0.371	0.001	0.000	0.000	0.000

2.2 两组机械通气前、诊断 VAP 时、撤机时血清及 BALF 中 NE 水平的比较

两组机械通气前、诊断 VAP 时、撤机时的血清 NE 浓度与 BALF 中 NE 浓度的比较, 采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间点血清 NE 浓度与 BALF 中 NE 浓度有差异 ($F=13.495$ 和 21.832 , 均 $P=0.000$); ②两组间的血清 NE 浓度和 BALF 中 NE 浓度有差异 ($F=25.426$ 和 19.426 , 均 $P=0.000$), VAP 组患者不同时间点血清 NE 浓度与 BALF 中 NE 浓度均高于非 VAP 组 ($P<0.05$); ③两组血清 NE 浓度与 BALF 中 NE 浓度变化趋势有差异 ($F=14.372$ 和 9.387 , 均 $P=0.000$)。见表 2。

2.3 VAP 组诊断 VAP 时血清 NE 和 BALF 中 NE 水平与患者机械通气时间、CPIS、氧合指数及患者死亡率的关系

随着诊断 VAP 时血清 NE 和 BALF 中 NE 浓度的升高, 患者机械通气时间、CPIS 评分及死亡率逐渐增高, 氧合指数逐渐降低。采用 Spearman 相关性检验,

血清 NE 浓度与机械通气时间、CPIS 评分及死亡率呈正相关 ($r_s=0.753$ 、 0.475 及 0.801 , $P=0.000$, 0.002 及 0.000), 与氧合指数呈负相关 ($r_s=-0.717$, $P=0.000$); BALF 中 NE 浓度与机械通气时间、CPIS 评分及死亡率呈正相关 ($r_s=0.731$ 、 0.528 及 0.680 , $P=0.000$ 、 0.001 及 0.000), 与氧合指数呈负相关 ($r_s=-0.729$, $P=0.000$)。见表 3、4。

2.4 NE 在诊断 VAP 中的价值

VAP 组中血清 NE $>150 \mu\text{g/L}$ 为 72 例, 血清 NE $<150 \mu\text{g/L}$ 为 14 例, BALF 中 NE $>170 \mu\text{g/L}$ 为 75 例, BALF 中 NE $<170 \mu\text{g/L}$ 为 11 例; 非 VAP 组中血清 NE $>150 \mu\text{g/L}$ 为 8 例, 血清 NE $<150 \mu\text{g/L}$ 为 134 例, BALF 中 NE $>170 \mu\text{g/L}$ 为 5 例, BALF 中 NE $<170 \mu\text{g/L}$ 为 137 例。以血清 NE $>150 \mu\text{g/L}$ 为阳性指标, 诊断 VAP 的敏感性为 83.72% (95%CI: 1.225, 7.316), 特异性为 94.37% (95%CI: 0.942, 9.327)。以 BALF 中 NE $>170 \mu\text{g/L}$ 为阳性指标, 诊断 VAP 的敏感性为 87.21% (95%CI: 0.695, 11.496), 特异性为 96.48%

表 2 两组机械通气前、诊断 VAP 时、撤机时血清及 BALF 中 NE 浓度比较 ($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	机械通气前		诊断 VAP 时		撤机时	
	血清 NE	BALF 中 NE	血清 NE	BALF 中 NE	血清 NE	BALF 中 NE
VAP 组 ($n=86$)	72.38 $\pm$ 5.29	113.58 $\pm$ 8.49	162.60 $\pm$ 14.62	184.38 $\pm$ 15.83	99.31 $\pm$ 6.41	121.48 $\pm$ 9.31
非 VAP 组 ($n=142$)	57.49 $\pm$ 4.91	95.83 $\pm$ 8.15	84.27 $\pm$ 5.31	132.50 $\pm$ 8.41	75.29 $\pm$ 7.33	102.36 $\pm$ 10.42

表 3 VAP 患者诊断 VAP 时血清中不同水平的平均 NE 浓度、机械通气时间、CPIS、氧合指数及死亡率的比较

NE 浓度	例数	平均 NE 浓度 ($\bar{x} \pm s$)	机械通气时间/ (d, $\bar{x} \pm s$)	CPIS 评分/ (分, $\bar{x} \pm s$)	氧合指数/ (%, $\bar{x} \pm s$)	死亡率/%
$<150.00 \mu\text{g/L}$	14	142.45 $\pm$ 4.72	6.48 $\pm$ 1.42	7.35 $\pm$ 1.47	389.31 $\pm$ 74.28	0 (0/14)
≥ 150.00 至 $<160.00 \mu\text{g/L}$	23	156.42 $\pm$ 3.18	8.13 $\pm$ 2.33	8.42 $\pm$ 1.84	327.52 $\pm$ 63.75	8.70 (2/23)
≥ 160.00 至 $<170.00 \mu\text{g/L}$	36	163.64 $\pm$ 3.09	9.95 $\pm$ 3.21	9.93 $\pm$ 2.33	285.83 $\pm$ 50.83	19.44 (7/36)
$>170.00 \mu\text{g/L}$	13	177.73 $\pm$ 6.84	11.42 $\pm$ 4.57	10.86 $\pm$ 2.85	215.49 $\pm$ 32.84	38.46 (5/13)
F/χ^2 值		2.728	3.482	3.833	4.319	7.582
P 值		0.009	0.006	0.004	0.003	0.002

表 4 VAP 患者诊断 VAP 时 BALF 中不同水平的 NE 浓度、机械通气时间、CPIS 评分、氧合指数及死亡率的比较

NE 浓度	例数	NE 浓度 ($\bar{x} \pm s$)	机械通气时间 / (d, $\bar{x} \pm s$)	CPIS 评分 / (分, $\bar{x} \pm s$)	氧合指数 / (%, $\bar{x} \pm s$)	死亡率 /%
<170.00 $\mu\text{g/L}$	11	164.39 $\pm$ 4.89	6.73 $\pm$ 1.59	6.98 $\pm$ 1.35	392.34 $\pm$ 73.58	0 (0/11)
≥ 170.00 至 <180.00 $\mu\text{g/L}$	22	174.66 $\pm$ 3.73	8.36 $\pm$ 2.47	8.27 $\pm$ 1.95	332.52 $\pm$ 66.12	4.55 (1/22)
≥ 180.00 至 <190.00 $\mu\text{g/L}$	38	184.21 $\pm$ 4.01	9.87 $\pm$ 3.17	9.74 $\pm$ 2.56	274.73 $\pm$ 54.35	21.05 (8/38)
>190.00 $\mu\text{g/L}$	15	196.34 $\pm$ 5.44	11.83 $\pm$ 4.68	11.04 $\pm$ 3.05	208.31 $\pm$ 40.34	33.33 (5/15)
F/χ^2 值		2.833	3.567	3.994	4.643	6.432
P 值		0.008	0.005	0.004	0.002	0.004

(95%CI : 0.872, 10.335)。

3 讨论

VAP 是 ICU 机械通气患者的常见并发症, VAP 的发生严重影响着患者基础疾病的康复甚至导致患者死亡^[6]。本研究中, VAP 组机械通气的时间、CPIS 评分及死亡率均高于非 VAP 患者, 氧合指数低于非 VAP 组, 提示机械通气发生 VAP 可加重患者的病情, 增加死亡率。由于重症患者基础疾病较为严重, 早期 VAP 的症状体征不是很明显, 所以早期诊断 VAP 存在一定的难度, 常延误了患者 VAP 的治疗^[7], 所以现在寻找一项能够早期诊断 VAP 的实验室指标具有重要的意义。

NE 由几个不同程度糖基化的同源酶组成, 属于丝氨酸蛋白酶中糜蛋白酶超家族中的一员, NE 主要来源于中性粒细胞, 但在单核和肥大细胞中也少量存在^[8]。细胞内 NE 主要是分解中性粒细胞吞噬的外源有机分子, 外周血液中的 NE 主要分解弹性蛋白、细胞基质蛋白质、黏蛋白等^[9]。此外, NE 还可促使上皮细胞分泌释放 IL-6、IL-8、转移生长因子 β (TGF- β) 及粒细胞-吞噬细胞集落刺激因子, 促使炎症的发生^[10]。有研究报道^[11], 被 NE 分解的蛋白片段对中性粒细胞具有趋化作用, 所以 NE 被认为是引起肺部损伤的重要炎症因子, 其主要的作用机制为: ①通过打破蛋白酶-抗蛋白酶平衡使支气管表面蛋白质分解; ②分泌炎症因子, 促进感染的发生, 趋化作用导致炎症发生迁移; ③分解细胞外基质, 导致细胞损伤。有研究报道^[12], 急性肺损伤和急性呼吸窘迫综合征患者血清和 BALF 中 NE 的浓度增加, 且应用 NE 抑制剂可减轻患者肺部损伤的症状。以往的研究显示^[13], NE 在院内感染性肺炎、支气管扩张及慢性阻塞性肺疾病患者中具有

不同程度的增高, 进一步证明 NE 与肺部损伤有着密切的关系。

WILKINSON 等^[14]发现, VAP 患者 BALF 中 NE 的浓度高于健康患者, 提示 NE 可能是导致 VAP 发病的原因之一。本研究中, VAP 组诊断 VAP 时血清和 BALF 中 NE 浓度均高于非 VAP 组, 提示 NE 与 VAP 的发病有着密切的关系, 可作为早期诊断 VAP 的一个诊断指标。国内外现在主要研究 NE 与 VAP 发病的相关性, 对 NE 与患者 VAP 病情严重程度相关性的研究较少, 本研究中, 提示血清和 BALF 中 NE 的浓度与患者 VAP 的严重程度呈正相关。有研究报道^[15], 81.6% 的 VAP 血清 NE 浓度 >153.04 $\mu\text{g/L}$, 76.3% 的 VAP 患者 BALF 中 NE 浓度 >173.04 $\mu\text{g/L}$ 。83.7% 的 VAP 患者血清 NE>150.00 $\mu\text{g/L}$, 87.2% 的 VAP 患者 BALF 中 NE 浓度 >170.00 $\mu\text{g/L}$, 故本研究中考考虑以此为分界作为诊断 VAP 的诊断标准。以血清 NE>150.00 $\mu\text{g/L}$ 为阳性指标诊断 VAP 的敏感性为 83.72%, 特异性为 94.37%, 以 BALF 中 NE>170.00 $\mu\text{g/L}$ 为阳性指标诊断 VAP 的敏感性为 87.21%, 特异性为 96.48%, 提示 NE 在诊断 VAP 中具有较高的敏感性和特异性, 可作为诊断 VAP 的新指标。

综上所述, NE 对早期诊断 VAP 具有重要的价值, 机械通气患者血清和 BALF 中 NE 浓度越高, 患者 VAP 越严重, 预后越差。

参 考 文 献:

[1] 李红洁, 高红梅. 观察机械通气患者呼吸机管路细菌污染以及对呼吸机相关性肺炎的影响[J]. 中国急救医学, 2015, 3(9): 267-270.

[2] 谢多双, 明星, 胡菽, 等. 呼吸机相关性肺炎病原菌分布与耐药性研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(21): 5245-5246.

[3] BUPPAJARNTHAM A, APISARNTHANARAK A, KHAWCHAROENPORN T, et al. National survey of thai

- infectious disease physicians on treatment of carbapenem-resistant acinetobacter baumannii ventilator-associated pneumonia: the role of infection control awareness[J]. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 2016, 37(1): 61-69.
- [4] GREGORY A D, KLIMENT C R, METZ H E, et al. Neutrophil elastase promotes myofibroblast differentiation in lung fibrosis[J]. *Journal of Leukocyte Biology*, 2015, 98(2): 143-152.
- [5] 袁亮, 朱曦. 中性粒细胞弹性蛋白酶及其抑制剂在急性呼吸窘迫综合征中作用的研究进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26(5): 364-368.
- [6] 沈彩芳, 占利. ICU 患者肺部感染危险因素分析 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2014, 24(7): 1673-1674.
- [7] PAPAIZIAN L, ROCH A, CHARLES P E, et al. Effect of statin therapy on mortality in patients with ventilator-associated pneumonia: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2013, 310(16): 1692-1700.
- [8] MARTINOD K, WITSCH T, FARLEY K, et al. Neutrophil elastase-deficient mice form neutrophil extracellular traps in an experimental model of deep vein thrombosis[J]. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2016, 12(6): 321-325.
- [9] 高冬娜, 张彧. 中性粒细胞弹性蛋白酶与急性肺损伤 [J]. *中国急救医学*, 2006, 26(3): 210-212.
- [10] 杨晶, 邵杰敏, 张爱丽, 等. 炎症因子与慢性阻塞性肺疾病 [J]. *临床荟萃*, 2007, 22(12): 911-912.
- [11] SANDHAUS R A, TURINO G. Neutrophil elastase-mediated lung disease[J]. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 2013, 10(1): 60-63.
- [12] 凌海平, 杭春华. 中性粒细胞弹性蛋白酶在脑损伤中的作用机制 (J)[J]. *医学研究生学报*, 2013, 26(1): 73-76.
- [13] HOUGHTON A M G, SHAPIRO S D. Inflammation and lung cancer: The relationship to chronic obstructive pulmonary disease[M]//*Inflammation and Lung Cancer*[J]. Springer New York, 2015, 114(10): 1-21.
- [14] WILKINSON T S, MORRIS A C, KEFALA K, et al. Ventilator-associated pneumonia is characterized by excessive release of neutrophil proteases in the lung[J]. *CHEST Journal*, 2012, 142(6): 1425-1432.
- [15] 梁添书, 邬敏志, 谭家余, 等. 中性粒细胞弹性蛋白酶对呼吸机相关性肺炎诊断及转归的评估价值 [J]. *中华危重病急救医学*, 2016, 28(9): 785-789.

(唐勇 编辑)