

- 5-year review[J]. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2006, 46(1):52-54.
- 7 Vijayaraghavan SB. Sonographic whirlpool sign in ovarian torsion[J]. J Ultrasound Med, 2004, 23(12):1643-1649.
- 8 杨文方, 毛文军, 曹纘孙, 等. 经直肠超声在妇科疾病诊断中的价值[J]. 中国临床医学影像杂志, 2010, 21(2):96-98,106.
- [收稿日期 2011-12-07][本文编辑 黄晓红 韦颖]

## 临床研究·论著

## 急性加重期慢性阻塞性肺疾病血清可溶性髓系细胞触发受体-1 水平的变化及其临床意义

陈荟鹏

作者单位: 524400 广东, 廉江市人民医院呼吸内科

作者简介: 陈荟鹏(1974-), 男, 大学本科, 医学学士, 副主任医师, 研究方向: 慢性阻塞性肺疾病的诊治。E-mail: chplj12345@163.com

**[摘要]** 目的 探讨早期测定血清可溶性髓系细胞触发受体-1(sTREM-1)在诊断急性加重期慢性阻塞性肺疾病(AECOPD)患者合并肺部细菌感染中的价值。方法 应用定量酶联免疫吸附法(ELISA)检测 60 例 AECOPD 患者的血清 sTREM-1 水平, 并将 sTREM-1 水平与临床肺部感染评分(CPIS)进行相关性分析。结果 AECOPD 在细菌感染组血清 sTREM-1 水平明显高于无细菌感染组( $P$  均  $< 0.05$ )。根据 ROC 曲线, sTREM-1 曲线下面积为 0.930, 95% 可信区间为 0.840~1.020, 诊断效能好。且与 CPIS 评分呈正相关( $r = 0.246, P < 0.05$ )。结论 早期测定血清 sTREM-1 水平对 AECOPD 患者合并肺部细菌感染的诊断有一定价值, 可以为病情或感染严重程度的评估提供有意义的参考指标。

**[关键词]** 慢性阻塞性肺疾病; 可溶性髓系细胞触发受体-1; 临床肺部感染评分

**[中图分类号]** R 563.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2012)03-0215-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2012.03.10

**The changes of serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cell-1 level in AECOPD patients and its clinical significance** CHEN Hui-peng. Department of Respiratory Diseases, the People's Hospital of Liangjiang City, Guangdong 524400, China

**[Abstract]** **Objective** To explore the value of serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cell-1 (sTREM-1) in the diagnosis of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease(AECOPD) patients with lung bacterial infection. **Methods** The sTREM-1 level was detected by ELISA method and the further relevant analysis between sTREM-1 level and clinical lung infection score (CPIS) was performed. **Results** The level of sTREM-1 in bacterial infection group was significantly higher than that in no bacterial infections group ( $P < 0.05$ ). According to the ROC curves of sTREM-1, AUC was 0.930, 95% CI ranged from 0.840 to 1.020, the efficiency of diagnosis was prominent. And level of sTREM-1 had of the positive correlation with CPIS score ( $r = 0.246, P < 0.05$ ). **Conclusion** The early determination of the level of sTREM-1 has certain value in diagnose of AECOPD patients with pulmonary bacteria infection, and provide positive reference for evaluating severity of illness or infection.

**[Key words]** Chronic obstructive pulmonary disease(COPD); Soluble triggering receptor expressed on myeloid cell-1(sTREM-1); Clinical lung infection score(CPIS)

慢性阻塞性肺疾病(COPD)急性加重的病因常为病毒感染和细菌感染等<sup>[1]</sup>, 但两者早期的症状和体征均较相似, 故临床医生常经验地按细菌感染处理而使用抗生素, 往往致使抗生素过度使用而导

致耐药率增高。近来研究已明确与细菌感染存在显著相关性的炎症标志物有降钙素原(PCT)、C-反应蛋白(CRP)等。可溶性髓系细胞触发受体-1(sTREM-1)是近来新发现的与炎症相关的免疫球蛋

白,在细菌感染过程中 sTREM-1 可释放进入体液活化而促进炎症介质(如 TNF- $\alpha$ 、IL-8 等)的大量产生,所以,临床上将 sTREM-1 作为一种早期诊断炎症性疾病的指标。我们检测了 60 例急性加重期 COPD(AECOPD)患者血清中 sTREM-1 水平,并将 sTREM-1 水平与临床肺部感染评分(CPIS)进行相关性分析,探讨 AECOPD 患者血清 sTREM-1 水平变化的临床意义。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2009-06~2010-01 我院呼吸科门诊及住院的 AECOPD 病例 60 例,男 36 例,女 24 例,平均年龄( $66 \pm 9$ )岁。COPD 及 AECOPD 的诊断依照 2007 年中华医学会呼吸病学分会制订的 COPD 诊治指南<sup>[2]</sup>的诊断标准。全部实验对象均已知情同意。排除标准:胸片已经证实为肺炎者;入选患者前 4 周内应用过抗生素者;入选时急性加重期病程已超过 5 d 者;合并其他慢性呼吸系统疾病如肺癌、肺纤维化等者;呼吸系统之外的器官或部位存在细菌感染者。

**1.2 实验方法** 实验采用前瞻性设计。治疗开始前先对入选的 AECOPD 患者进行血清 sTREM-1 测定,患者痰液送检行细菌定量培养,并作临床肺部感染评分。痰培养结果回报中下呼吸道潜在病原菌(PPM)浓度  $>10^7$  CFU/ml,按照 AECOPD 细菌感染的标准<sup>[3]</sup>将 AECOPD 患者分为细菌感染组(A 组)39 例和非细菌感染组(B 组)21 例。先在 A 组与 B 组间血清 sTREM-1 水平作统计学比较,观察该炎症指标在两组病人中的差异,通过 ROC 曲线将指标值与 CPIS 进行相关性分析,观察其与疾病严重程度的关系。

**1.2.1 血清炎症指标定量测定** 患者于入院 24 h 内用 VACUET 真空采集 5 ml 静脉血,分离血清,分装入 EP 管内,做好标识,在  $-70$  °C 环境中保存,最后成批检测。采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清 sTREM-1、PCT、CRP 水平,应用 MK3 型全自动酶标仪(赛默飞世尔上海仪器有限公司)进行检测,试剂盒由美国 R&D 公司提供,按试剂盒说明书操作,于波长为 450 nm 的酶标仪上读取各孔的 A 值,以 A 值为纵坐标,以标准品的浓度为横坐标,绘制标准曲线,并在标准曲线上查找出对应的浓度范围。

**1.2.2 痰液培养检测** 患者入院后在清醒状态下

经口腔清洁后采用自然咳痰法(嘱病人用力咳出深部痰液,病情重或无法配合者经吸痰管或纤维支气管镜气道内吸取采集痰液标本,无痰者应用 4% NaCl 溶液诱导痰液咳出)。标本均收入无菌带盖容器中,连续收集 3 次(合格标准:2 h 内经镜检白细胞数  $>10$  个/低倍镜和鳞状上皮细胞数  $<25$  个/低倍镜判定为合格)。用 VITEK-2 全自动细菌鉴定仪行菌株鉴定,1 周 2 次或超过 2 次培养出相同细菌判定为培养阳性。

**1.2.3 CPIS 评分** 按照 CPIS 评分标准<sup>[4]</sup>,由两位高年资呼吸科医师独立打分(在不知道痰液和血清学检测结果情况下),数据经录入处理后取平均值。

**1.3 统计学方法** 应用 SPSS13.0 统计软件对数据进行分析。计量资料(血清 sTREM-1 浓度、细菌浓度)作正态分布检验,用均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。两实验组间比较使用两独立样本  $t$  检验;变量之间相关性使用 Spearman 相关分析。以特异度为横坐标,敏感度为纵坐标,绘出受试者工作特征(ROC)曲线,选择诊断分界点,由此得出灵敏度和特异度,并计算诊断效能。ROC 曲线下面积比较使用  $\chi^2$  检验,两两比较使用 Sidak 检验。采用双侧检验进行统计学推断, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组血清生物标志物水平比较** A 组血清 sTREM-1、PCT、CRP 水平明显高于 B 组,差异均有统计学意义( $P$  均  $<0.01$ )。见表 1。

表 1 两组血清生物标志物水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | 例数 | sTREM-1 (ng/L)   | PCT ( $\mu$ g/L) | CRP (mg/L)        |
|-----|----|------------------|------------------|-------------------|
| A 组 | 39 | $10.27 \pm 2.15$ | $5.21 \pm 1.37$  | $90.62 \pm 21.39$ |
| B 组 | 21 | $3.69 \pm 1.86$  | $1.72 \pm 0.95$  | $45.13 \pm 20.83$ |
| $t$ | —  | 11.83            | 10.81            | 7.93              |
| $P$ | —  | $<0.01$          | $<0.01$          | $<0.01$           |

**2.2 三种生物标志物曲线下面积比较** 以 1-特异度为横坐标,灵敏度为纵坐标,分别绘制三个炎症指标 ROC 曲线(见图 1)。通过比较 sTREM-1、CRP、PCT 三条 ROC 曲线的曲线下面积表明,炎症指标 sTREM-1 与 CRP 比较差异无统计学意义( $\chi^2 = 1.58, P > 0.05$ ),提示 sTREM-1 与 CRP 具备相同程度的诊断效能;而 sTREM-1 与 PCT、CRP 与 PCT 之间比较差异有统计学意义( $P$  均  $<0.01$ ),提示 PCT 诊断效能较 sTREM-1、CRP 为差。见表 2。

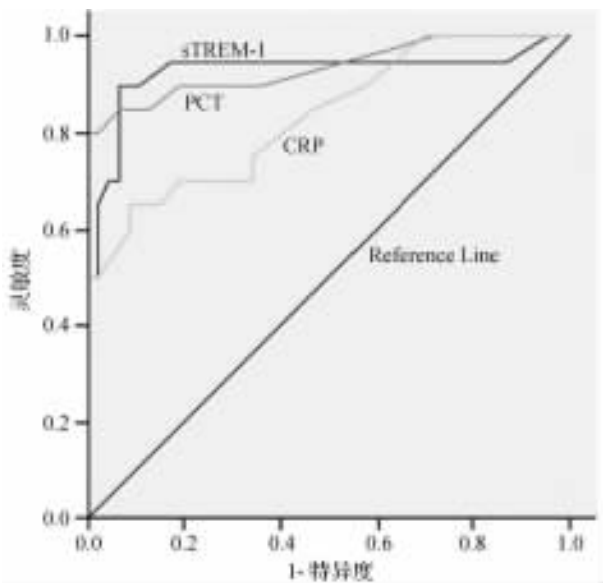


图 1 sTREM-1、PCT 和 CRP 的 ROC 曲线

表 2 三种生物标志物曲线下面积比较

| 项 目           | $\chi^2$ | <i>P</i> |
|---------------|----------|----------|
| sTREM-1 与 CRP | 1.58     | >0.05    |
| sTREM-1 与 PCT | 21.76    | <0.001   |
| CRP 与 PCT     | 35.14    | <0.001   |

**2.3 重症与非重症肺炎患者血清 sTREM-1、PCT、CRP 水平比较** A 组 39 例中,有 16 例患者符合重症肺炎诊断标准<sup>[5]</sup>,23 例为非重症肺炎。重症肺炎的血清 sTREM-1 水平高于非重症肺炎( $P < 0.01$ ),而两者 PCT、CRP 水平差异无统计学意义( $P$  均 > 0.05)。见表 3。sTREM-1 与 CPIS 评分呈正相关( $r = 0.246, P < 0.05$ ),而 CRP、PCT 两个指标均与 CPIS 评分无显著相关性( $r$  值分别为 -0.037 和 0.084,  $P$  值为 0.738 和 0.624)。

表 3 重症与非重症肺炎患者血清 sTREM-1、PCT、CRP 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组 别      | 例数 | sTREM-1 (ng/L) | PCT(μg/L)   | CRP(mg/L)     |
|----------|----|----------------|-------------|---------------|
| 重症肺炎     | 16 | 13.65 ± 2.05   | 6.21 ± 3.56 | 96.72 ± 21.39 |
| 非重症肺炎    | 23 | 9.36 ± 1.37    | 4.72 ± 2.95 | 85.13 ± 26.82 |
| <i>t</i> | -  | 7.85           | 1.43        | 1.44          |
| <i>P</i> | -  | <0.01          | >0.05       | >0.05         |

3 讨论

**3.1 AECOPD 的发病可由下呼吸道细菌感染引起,也可由病毒等非典型病原体感染甚至是非感染因素引起。临床上为了尽早控制炎症,往往是还未有细菌培养结果前就先给予抗生素经验性治疗,这样可**

能会做到抗生素的广覆,但也可能出现抗生素过度使用、多重细菌耐药而延长住院时间。对非细菌感染引起的 AECOPD 病人,由于过度使用抗生素而掩盖某些症状及体征,致延误疾病诊断。故能早期准确地判断 AECOPD 患者是细菌感染或是非细菌感染是保证初始治疗成功的关键。目前已明确能诊断炎症的生物标志物有 PCT、CRP 等。但近年来,sTREM-1 正逐渐成为细菌感染性疾病的研究热点。Bouchon 等<sup>[6]</sup>首次发现髓系细胞触发受体-1(triggering receptor expressed on myeloid cells-1, TREM-1)是与炎症相关的免疫球蛋白超家族中的一员,表达于成熟的单核细胞、中性粒细胞、巨噬细胞的细胞膜表面。在细胞外细菌的作用下,TREM-1 的表达会明显上调,而在非感染炎症性疾病时 TREM-1 则是低表达。目前 TREM-1 作为细菌引起机体急性炎症反应触发器和放大剂的作用,已经在动物实验中得到广泛认同。

**3.2 TREM-1 只表达于细胞上,临床上难以快速检测;而 sTREM-1 是 TREM-1 的一种分泌亚型<sup>[7]</sup>,在感染的早期即可释放入人体体液中,通过 ELISA 等方法很容易检测。Bouchon 等<sup>[8]</sup>研究发现,实验对象中存在细菌感染如铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌感染,真菌感染如曲霉菌感染时,感染部位的组织样本、病原体培养液、腹腔灌洗液中均能检测到 sTREM-1 的上调。Gibot 等<sup>[9]</sup>的研究表明,sTREM-1 在确诊为细菌性肺炎或真菌性肺炎病人中,作为诊断指标的灵敏度高达 98%,特异度达 90%,优于其他临床指标及实验室检查。Phua 等<sup>[10]</sup>的研究还发现细菌性肺炎患者血 sTREM-1 升高水平与肺部感染的严重程度密切相关,这就有助于评估细菌性肺炎的病情及其预后。**

**3.3 本研究采用定量 ELISA 法能简便、快速地检测出 AECOPD 患者血清中 sTREM-1 的含量水平,细菌感染组患者 sTREM-1 浓度明显高于非细菌感染组,表明 sTREM-1 可作为早期判断 AECOPD 患者是否存在细菌感染的一项有效指标。应用 ROC 曲线评价 sTREM-1 在 AECOPD 患者在细菌感染中的诊断效能,并与传统的炎症生物标志物 CRP、PCT 比较发现,sTREM-1 的曲线下面积为 0.930,具备较好的诊断效能,仅较 CRP 曲线下面积的 0.936 稍低,但两者之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。在炎症反应及组织损伤应答的情况下机体会迅速产生 CRP,并且在刺激发生后 24 ~ 48 h,其在血液循环中的水平会急剧增加,故目前 CRP 水平仍是提示活动性炎**

症反应的一个可靠指标。当选择血清 sTREM-1 浓度 5.3 ng/L 作为临界点时,诊断患者存在细菌感染有较高的灵敏度(90.0%)和特异度(93.5%)。

**3.4 CPIS 评分的应用指标**包括体温、白细胞计数、气管分泌物、氧合情况、X 线胸片、肺部浸润影的进展情况和气管吸取物的培养等,是一项综合临床、影像学 and 微生物学指标来评估感染严重程度的评分系统。它能较准确地评估出感染严重程度、预测治疗效果和预后,近年来不仅用于肺炎发病的早期诊断,而且作为一种临床指标常用于评价危重病人的病情及预后<sup>[7]</sup>。本研究中发现,在检测的细菌感染组 AECOPD 患者血清炎症生物标志物中,sTREM-1 与 CPIS 呈正相关,而 CRP 和 PCT 与 CPIS 之间则未见明显相关性,这一情况和重症与非重症肺炎亚组分析时得出的结论一致,进一步说明 sTREM-1 与细菌感染的程度、病程有密切的联系。

综上所述,在 AECOPD 合并肺部细菌感染的患者早期血清中 sTREM-1 水平较非细菌感染组显著升高,应用 ROC 曲线去评估其诊断效能为良好。故在临床工作中,AECOPD 患者就诊时可先检测血清 sTREM-1 浓度,若浓度较低,细菌感染的可能性小,可能无需使用抗生素,应积极寻找其他病原体感染的证据或非感染因素。血清 sTREM-1 水平在 AECOPD 伴有重症肺炎患者中较非重症患者显著增高,且与临床肺部感染评分 CPIS 呈正相关,提示 sTREM-1 水平的上升可能与细菌感染的严重程度有关,可为 AECOPD 患者合并细菌性肺炎时病情严重程度的评估、抗感染的治疗方案等提供积极的有参考意义的指标。

## 参考文献

- 1 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. COPD 诊治指南(2007 年修订版)[J]. 继续医学教育,2007,21(2):31-42.
  - 2 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2007 年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志,2007,30(1):8-17.
  - 3 van der Valk P, Monninkhof E, van Paslen J, et al. Clinical predictors of bacterial involvement in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Clin Infect Dis,2004,39(7):980-986.
  - 4 Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and non-bronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid [J]. Am Rev Respir Dis, 1991,143(5 Pt 1):1121-1129.
  - 5 陆再英,钟南山,主编. 内科学[M]. 第 7 版. 北京:人民卫生出版社,2008:19.
  - 6 Bouchon A, Dietrich J, Colonna M. Cutting edge: inflammatory responses can be triggered by TREM-1, a novel receptor expressed on neutrophils and monocytes[J]. J Immunol,2000,164(10):4991-4995.
  - 7 Mahdy AM, Lowes DA, Galley HF, et al. Production of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells by lipopolysaccharide-stimulated human neutrophils involves de novo protein synthesis[J]. Clin Vaccine Immunol, 2006, 13(4):492-495.
  - 8 Bouchon A, Facchetti F, Weigand MA, et al. TREM-1 amplifies inflammation and is a crucial mediator of septic shock[J]. Nature, 2001,410(6832):1103-1107.
  - 9 Gibot S, Cravoisy A, Levy B, et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia [J]. N Engl J Med,2004,350(5):451-458.
  - 10 Phua J, Koay ES, Zhang D, et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in acute respiratory infections[J]. Eur Respir J, 2006, 28(4):695-702.
- [收稿日期 2011-11-10][本文编辑 刘京虹 蓝斯琪]

## 《中国临床新医学》杂志投稿须知

凡投本刊的稿件,务请补全以下内容与项目:

1. 中文摘要、关键词(按规范格式书写)。
2. 英文题目,作者(汉拼),英文单位名称,英文摘要和关键词(按规范格式书写)。
3. 论文的统计学处理方法。
4. 单位投稿介绍信。
5. 作者简介(姓名、出生年月、性别、学历、学位、职称、研究方向)。
6. 须寄(送)A4 纸打印稿一份,并发电子邮件到本编辑部。
6. 第一作者联系地址、邮编、电话和 E-mail。

· 本刊编辑部 ·