

重症肺部感染患者血清炎性因子、凝血功能及 SchE 水平的变化及意义



扫码阅读电子版

陈瑞琳 张程程 武润苗 吴桦 杨淑梅

陕西省人民医院呼吸与危重症科, 西安 710068

通信作者: 陈瑞琳, Email:3252827374@qq.com

【摘要】 目的 探讨重症肺部感染患者血清炎性因子、凝血功能指标、血清胆碱酯酶 (SchE) 水平的变化及其意义。**方法** 探讨重症肺部感染患者血清炎性因子、凝血功能指标、SchE 水平的变化及其意义。**结果** 重症组患者的血清白细胞介素 (IL-6)、IL-8、IL-10、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 水平显著的高于普通组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 重症组患者的血清 SchE 水平显著的低于普通组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 重症组患者的活化部分凝血活酶时间、凝血酶原时间、凝血酶时间、D-二聚体、纤维蛋白原水平显著的高于普通组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 重症组患者的 R 值、K 值显著的高于普通组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 重症组患者的血栓弹力图最大幅度值、 α 角显著的低于普通组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 重症肺部感染患者炎症反应进一步增强、血清 SchE 活性降低, 同时存在凝血功能的紊乱。

【关键词】 肺炎; 细胞因子类; 胆碱酯酶类; 凝血功能

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.01.005

Changes of serum cytokines, coagulation function and SchE in patients with severe pulmonary infection and its significance

Chen Ruilin, Zhang Chengcheng, Wu Runmiao, Wu Hua, Yang Shumei

Department of Respiratory and Critical Disease, Shaanxi People's Hospital, Xi'an 710068, China

Corresponding author: Chen Ruilin, Email:3252827374@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the changes of serum cytokines, coagulation parameters, serum cholinesterase (SchE) levels and their significance in patients with severe pulmonary infection. **Methods** To detect the changes and significance of serum inflammatory factors, coagulation function indexes and SchE levels in patients with severe pulmonary infection. **Results** The levels of serum IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , and SchE in the severe group were significantly higher than those in the normal group ($P < 0.05$); The serum SchE level in the severe group was lower than in normal group. The difference was statistically significant ($P < 0.05$), and the activated partial thrombin time (APTT), prothrombin time (PT), thrombin time (TT), D-II Polymers (DD), and fibrinogen (Fib) levels were significantly higher in the severe group than in the normal group ($P < 0.05$). The R value and K value of the patients were significantly higher than that of the normal group ($P < 0.05$). The maximum amplitude value and the α angle of the severe group were significantly lower than the normal group, and the difference showed significant ($P < 0.05$). **Conclusions** The inflammatory response is further enhanced in patients with severe pulmonary infection, coagulation disorders, serum SchE activity decreased.

【Key words】 Pneumonia; Cytokines; Cholinesterase; Coagulation

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.01.005

流行病学研究证实, 重症肺部感染的发病率 可达 283/万~482/万^[1]。临床上重症肺部感染的

发生,能够导致感染性休克、脓毒血症的发生,增加了患者的病死风险^[2]。在探讨重症肺部感染的病情进展机制的过程中,可以发现不同的生物学因子的改变,均能够通过影响到炎症反应的激活、加剧脂质代谢紊乱或者凝血功能异常,进而导致肺部实质性损伤。IL-6、IL-8、IL-10、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的表达,能够通过诱导肺泡上皮组织的炎症性损伤,加剧炎症信号通路的激活,进而促进感染性病情进展^[3];凝血酶原时间 (prothrombin time, PT)、活化部分凝血酶时间 (activated partial thrombin time, APTT)、凝血酶时间 (thrombin time, TT)、D-二聚体 (D-Dimer, D-D)、纤维蛋白原 (fibrinogen, Fib) 是评估患者体内凝血功能状态的指标,凝血功能的异常能够增加微血栓形成的风险,进一步加剧重要脏器组织衰竭风险^[4];胆碱酯酶 (serum cholinesterase, SchE) 主要参与到乙酰胆碱的降解过程,近年来发现 SchE 的表达与感染性疾病密切相关^[5]。为了揭示不同的指标与重症感染性肺炎的关系,从而为临床上患者的病情评估提供参考,本次研究选取陕西省人民医院收治的60例重症肺部感染患者,探讨了凝血功能、炎症因子等指标的表达情况,报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取陕西省人民医院2016年10月至2017年9月收治的60例重症肺部感染患者(重症组)、60例普通肺炎患者(普通组)。重症组,年龄(64.2 ± 12.8)岁,年龄范围为47~82岁,男38例、女22例,急性生理功能与慢性健康评分(Acute Physiological Function and Chronic Health Score, APACHE II) (19.2 ± 3.8)分;基础疾病:社区获得性肺炎43例、医院获得性肺炎17例。普通组,年龄(61.8 ± 10.0)岁,年龄范围为44~79岁,男35例、女25例,APACHE II评分(14.8 ± 2.8)分;基础疾病:社区获得性肺炎47例、医院获得性肺炎13例。2组患者的年龄、性别、基础疾病情况比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。纳入标准:(1)重症肺部感染的诊断标准参考美国胸科医师协会/欧洲危重病学会制定的诊断标准;(2)经呼吸道分泌物培养、血培养确诊感染病原体;(3)经CT、X片检查肺部大量斑片状阴影形成;(4)本研究符合《赫尔辛基宣言》的原则,患者家属的知情同意。排除标准:(1)肺部肿瘤;(2)气道异物;(3)肝肾功能疾病;(4)急性心肌梗死;(5)免疫系统疾病;(6)

重大创伤。

1.2 生化指标的检测 采集入院后静脉血,离心半径10 cm,1 000 r/min离心5 min,离心后收集上清液,采用免疫发光法检测 SchE 水平,加入检测试剂,检测仪器为美国 Bio-Bad 全自动酶标仪,配套试剂盒购自罗氏检测公司;收集上清液后加入采用全自动生化法检测 IL-6、IL-8、IL-10、TNF- α 值,加入 IL-6、IL-8、IL-10、TNF- α 检测试剂盒,配套试剂盒购自南京碧云天生物检测公司,微型离心机 HITETIC 购自上海精密仪器有限公司。

1.3 凝血功能指标检测 采用10 mmol/L 枸橼酸钠真空管进行采血2 ml,采集标本的过程中采集动作尽量轻缓并且来回混匀抗凝剂,避免发生凝固和溶血,然后送检,标本用 TDZ4-WS 低速自动平衡离心机3 500 r/min (最大相对离心力 $2\ 200 \times g$)离心10 min,取上层血浆进行凝血功能指标的检测,采用凝血仪器 Sysmex CS-5100 仪器检测 PT、APTT、TT、D-D、Fib。

1.4 血栓弹力图 (thrombus elasto graph, TEG) 检测 采用 TEG 检测重症组和普通组患者的 R 值、K 值、最大幅度 (maximum amplitude, MA) 值、 α 角。

TEG 检测:取1 ml 血液标本与 TEG 试剂混匀,并加入20 μ l 氯化钙混合,预热机器至37 $^{\circ}$ C 正常状态后开始检测。检测仪器为血栓弹性描记仪(美国 Hemoscope 公司,型号5000)。

1.5 统计学分析 应用 SPSS 16.0 统计分析软件处理数据,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者血清细胞因子、SchE 水平比较 重症组患者的血清 IL-6、IL-8、IL-10、TNF- α 水平显著的高于普通组,差异有统计学意义($P < 0.05$);重症组患者的血清 SchE 水平显著的低于普通组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 2组患者凝血功能指标比较 2组 APTT、PT、TT、D-D、Fib 水平比较重症组患者的 APTT、PT、TT、D-D、Fib 水平显著的高于普通组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 2组患者 TEG 检测指标比较 重症组患者的 R 值、K 值显著的高于普通组,差异有统计学意义($P < 0.05$);重症组患者的 MA 值、 α 角显著的低于普通组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

表 1 2 组患者血清细胞因子、SchE 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TNF- α (ng/L)	IL-6 (ng/L)	IL-8 (ng/L)	IL-10 (ng/L)	SchE (U/L)
重症组	60	67.81 \pm 19.63	62.96 \pm 18.44	630.90 \pm 117.50	9.81 \pm 3.01	3 698.20 \pm 909.40
普通组	60	43.95 \pm 11.85	41.80 \pm 11.47	412.20 \pm 99.50	6.15 \pm 1.94	5 338.60 \pm 1 402.10
<i>t</i> 值		8.060	7.548	11.002	7.917	-7.603
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注: TNF- α 为肿瘤坏死因子 α ; SchE 为血清胆碱酯酶

表 2 2 组患者凝血功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PT (s)	APTT (s)	TT (s)	D-D (μ g/L)	Fib (g/L)
重症组	60	17.30 \pm 2.85	39.67 \pm 2.03	17.94 \pm 1.86	1.77 \pm 0.63	3.78 \pm 0.62
普通组	60	13.82 \pm 1.19	36.11 \pm 2.42	16.02 \pm 1.49	0.99 \pm 0.38	3.20 \pm 0.59
<i>t</i> 值		8.728	8.730	6.240	8.212	5.249
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注: PT 为凝血酶原时间; APTT 为活化部分凝血酶时间; TT 为凝血酶时间; D-D 为 D-二聚体; Fib 为纤维蛋白原

表 3 2 组患者 TEG 检测指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	R 值	K 值	MA 值	α 角
重症组	60	7.41 \pm 1.88	3.08 \pm 1.10	49.27 \pm 8.55	55.96 \pm 11.26
普通组	60	4.81 \pm 1.28	1.58 \pm 0.74	63.80 \pm 13.19	69.83 \pm 14.00
<i>t</i> 值		8.855	8.764	-7.160	-5.980
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000

注: TEG 为血栓弹力图; MA 为最大幅度

3 讨论

自身免疫力的下降、呼吸道黏膜屏障的损害,均能够促进重症肺部感染性疾病的发生。特别是在长期放化疗或者晚期恶性肿瘤的患者中,重症肺部感染的发生率可进一步的上升,其病情的进展速度可进一步加快^[6]。重症肺部感染的发生能够导致多器官功能衰竭和感染性病灶的持续性扩散,严重影响患者的生活质量^[7]。临床上重症肺部感染治疗后的病情变化仍然较快,病情稳定性较差,远期临床预后转归不佳^[8-9]。而本次研究对于重症肺部感染患者体内相关炎症因子、凝血功能指标或者 SchE 的表达分析研究,不仅能够揭示重症肺部感染的病情进展机制,同时还能够为重症肺部感染患者的病情评估或者临床预后评估提供血清学参考指标。

IL-6、IL-8、IL-10、TNF- α 是炎症性相关指标,能够直接参与到肺泡上皮组织的损伤过程中,加剧肺泡上皮细胞的凋亡和细胞完整性的破坏。同时 IL-6、IL-8、IL-10、TNF- α 的上升,还能够通过促进下游效应因子和信号通路核因子 κ B (nuclear factor-kappa B, NF- κ B) 的激活,增加了瀑布式炎症反应的程度^[10-11]; SchE 主要存在于神经元细胞、平滑肌细胞及血管内皮细胞中,在感染性病情急剧扩散的过程中,损伤的相关细胞可以显著促进乙酰胆碱的释放,进而诱导 SchE 的过度消耗,促进了相关指标的异常波动^[12]; APTT、PT、

TT 是反应凝血功能的指标,其能够评估凝血功能时间, D-D 及 Fib 是反应纤维蛋白溶解系统激活程度的指标,相关指标的波动能够影响到凝血-抗凝系统的平衡,加剧病情进展^[13]。

本次研究对于重症肺部感染患者血清中的相关指标的研究发现,在重症组患者中, IL-6、IL-8、IL-10、TNF- α 的表达明显的上升,提示了炎症因子的激活在促进重症肺部感染患者病情进展过程中的作用,这主要由于 IL-6、IL-8、IL-10、TNF- α 的上升,能够促进巨噬细胞、中性粒细胞的富集在,增加了血管的透过性,促进了炎症反应的激活和扩散。在重症肺部感染患者中, SchE 的表达明显的下降,低于普通组,差异较为明显,提示了 SchE 的表达缺失可能在促进重症肺部感染发生的过程中发挥了重要的作用。通过汇集不同的相关文献,笔者认为这主要由于下列几个方面的机制有关^[14]: (1) 重症肺部感染患者,其体内炎症性反应诱导的乙酰胆碱的释放,能够诱导 SchE 的消耗,促进了 SchE 的下降; (2) 重症肺部感染的患者,其体内血脂代谢紊乱较为严重,脂蛋白代谢的紊乱能够导致循环血中运载 SchE 的能力明显下降,导致外周血中 SchE 浓度的下降。马征等^[14]研究者也认为,在重症肺部感染患者中, SchE 的表达浓度可平均下降 40% 以上,特别是在合并有明显的肝肾功能损伤或者多器官功能衰竭的患者中,

SchE 的表达浓度下降更为明显。重症组患者中的 APTT、PT、TT 明显高于普通组,提示重症组患者体内的凝血时间较长,凝血功能存在一定的抑制表现,这主要由于重症肺部感染的患者,其体内凝血因子的过度消耗、肝功能损伤导致凝血因子的合成不足,进而能够影响到凝血功能;而 D-D、Fib 在重症组患者中的上升的机制,一方面由于纤维蛋白溶解导致的降解产物 D-D 的上升,另外考虑与纤维蛋白溶解系统的功能亢进,进而促进了 Fib 的释放有关。TEG 中 R 指标能够反应凝血因子的情况, K 能够反应纤维蛋白原的功能和水平, MA 能够反应血小板的活化程度及血小板的功能, α 角代表了血栓形成的速度^[15],重症组患者的 R 值、K 值显著的高于普通组,而 MA 值、 α 角显著的低于普通组,提示了重症肺部感染患者中,存在明显的血小板功能的抑制和血栓形成能力的不足,同时凝血因子和 Fib 原的紊乱也较为明显。

综上所述,在重症肺部感染患者中, IL-6、IL-8、IL-10、TNF- α 的表达明显上升,而 SchE 的表达明显下降,同时体内存在明显的抗凝-凝血功能的紊乱。后续临床相关研究,可以继续揭示不同指标与重症肺部感染患者临床转归的关系。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Liu Z, Zhang Y, Bian H, et al. Clinical application of rapid B-line score with lung ultrasonography in differentiating between pulmonary infection and pulmonary infection with acute left ventricular heart failure [J]. *Am J Emerg Med*, 2016, 34(2): 278-281. DOI: 10.1016/j.ajem.2015.10.050.
- [2] Yamazaki R, Nishiyama O, Sano H, et al. Clinical features and outcomes of IPF patients hospitalized for pulmonary infection: A Japanese cohort study [J]. *PLoS One*, 2016, 11(12): 164-166. DOI: 10.1371/journal.pone.0168164.
- [3] 李晓华,吕巧云,温子海,等.老年糖尿病伴重症肺炎患者血清炎症反应及降钙素原变化的意义[J].河北医科大学学报, 2016, 37(3): 316-318. 10.3969/j.issn.1007-3205.2016.03.018.
- [4] 白淑荣,吴源,杨静,等.不同严重程度社区获得性肺炎患者凝血与纤溶指标的研究[J].中华医院感染学杂志, 2016, 26(19): 4449-4451. DOI: 10.11816/cn.ni.2016-160883.
- [5] 莫新,唐皓,曾丽金,等.血清胆碱酯酶含量对重症肺炎患者病情和预后的评估价值[J].中华危重病急救医学, 2016, 26(1): 38-43. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.01.008.
- [6] Carreaux G, Contou D, Voiriot G, et al. Severe hemoptysis associated with bacterial pulmonary infection: Clinical features, significance of parenchymal necrosis, and outcome [J]. *Lung*, 2018, 196(1): 33-42. DOI: 10.1007/s00408-017-0064-8.
- [7] Wongsurakiat P, Tulatamakit S. Clinical pulmonary infection score and a spot serum procalcitonin level to guide discontinuation of antibiotics in ventilator-associated pneumonia: a study in a single institution with high prevalence of nonfermentative gram-negative bacilli infection [J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2018, 12(6): 517-519. DOI: 10.1177/1753466618760134.
- [8] Çetinkaya PD, Anar C, Özkan Aktoğu S, et al. Clinical characteristics of nontuberculosis mycobacterial pulmonary infection in immunocompetent adult patients: 6 cases [J]. *Tuberk Toraks*, 2017, 65(4): 344-348. DOI: 10.5578/tt.48563.
- [9] Monteiro JTC, Lima KVB, Barretto AR, et al. Clinical aspects in patients with pulmonary infection caused by mycobacteria of the *Mycobacterium abscessus* complex, in the Brazilian Amazon [J]. *J Bras Pneumol*, 2018, 44(2): 93-98. DOI: 10.1590/s1806-37562016000000378.
- [10] 邓斌,冯霞,王定勇,等.动态监测重症肺炎患者血浆中 TNF- α 与 IL-10 和 TGF- β 水平变化研究 [J].中华医院感染学杂志, 2016, 26(13): 2942-2944. DOI: 10.11816/cn.ni.2016-153630.
- [11] 邓银灿,周华,符一骐,等.降钙素原、C 反应蛋白及 D-二聚体在预测重症肺炎患者预后中的作用 [J].上海交通大学学报:医学版, 2014, 34(9): 1372-1375.
- [12] 莫新,梁艳冰,陈志斌,等.重症肺炎患者血清胆碱酯酶含量变化及其与急性病生理学和长期健康评价 II 评分、多器官功能障碍综合征评分的相关性研究 [J].中华危重症医学杂志:电子版, 2016, 9(3): 159-162. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2016.03.004.
- [13] 周益平,庄一波.支原体肺炎患儿凝血功能变化及其临床意义 [J].中华临床医师杂志:电子版, 2016, 10(19): 2962-2964. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2016.19.029.
- [14] 马征,牟丽娜,朱保月,等.老年细菌性肺炎患者血清胆碱酯酶及免疫、炎症因子的改变及临床意义 [J].中国老年学杂志, 2017, 37(7): 1686-1687. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2017.07.050.
- [15] 徐强,杨坚,董华,等.血栓弹力图在重症肺炎患者病情评估中的应用价值 [J].山东医药, 2016, 56(46): 79-82. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2016.46.024.

(收稿日期:2018-07-09)