

重症肺炎患者血清可溶性细胞黏附因子的检测及意义*

林洁如, 许梅, 叶贤伟, 张湘燕**, 彭春红**

(贵州大学人民医院 贵州省人民医院 呼吸与危重症医学科 国家卫生健康委员会肺脏免疫性疾病诊治重点实验室, 贵州 贵阳 550002)

[摘要] 目的: 探讨重症肺炎患者血清中可溶性血管内皮细胞选择素(sES)、细胞间黏附分子-1(sICAM-1)和血管细胞间黏附分子-1(sVCAM-1)水平变化与预后的关系。方法: 83例在重症监护病房治疗超过24h的重症肺炎患者,按预后分为存活组(44例)和死亡组(39例),采用双抗夹心酶联免疫吸附法检测患者外周静脉血中sES、sICAM-1及sVCAM-1水平,应用Logistic二元回归分析筛选重症肺炎的独立危险因素,对各独立危险因素绘制受试者工作特征曲线(ROC)和计算曲线下面积,评价3种可溶性细胞黏附因子和APACHE II评分对重症肺炎预后的评估价值。结果: 死亡组的氧合指数(PaO_2/FiO_2)明显低于存活组,死亡组的APACHE II评分、白细胞计数(WBC)、血清C反应蛋白(CRP)、血清降钙素原(PCT)均高于存活组,差异有统计学意义($P < 0.01$);死亡组的血清sES、sICAM、sVCAM均高于存活组,差异有统计学意义($P < 0.01$);sES、sICAM、APACHE II评分是影响重症肺炎患者预后的独立危险因素,sES、sICAM和APACHE II评分均对重症肺炎的预后有较高的预测价值,3个指标的联合应用可明显提高对重症肺炎患者死亡危险性的预测价值。结论: 重症肺炎患者血清中sES和sICAM的表达与病情严重程度及预后密切相关,sES、sICAM联合APACHE II评分可有效预测重症肺炎的预后。

[关键词] 重症肺炎; 预后; 可溶性细胞黏附因子; 可溶性血管内皮细胞选择素; 可溶性细胞间黏附分子-1; 可溶性血管细胞间黏附分子-1

[中图分类号] R563.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2019)11-1349-05

DOI:10.19367/j.cnki.1000-2707.2019.11.021

Serum Levels of Soluble Vascular Endothelial Cell Selectin in Patients with Severe Pneumonia

LIN Jieru, XU Mei, YE Xianwei, ZHANG Xiangyan, PENG Chunhong

(Department of Respiratory and Critical Medicine, NHC Key Laboratory of Pulmonary Immune-related Diseases, People's Hospital of Guizhou University, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550002, Guizhou, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the serum levels of soluble vascular endothelial cell selectin (sES), soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) and vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) in evaluating severity and outcome of severe pneumonia. **Methods:** From May 2017 to May 2018, 83 patients with pneumonia treated in ICU of Guizhou People's Hospital for more than 24 hours were divided into the survival group (44 cases) and the death group (39 cases). The levels of sES, sICAM-1 and sVCAM-1 in peripheral venous blood were detected by double-antibody sandwich enzyme-linked immunosorbent assay. Logistic binary regression analysis was used to screen the independent risk factors. The area under the curve (AUC) of the receiver operator characteristic (ROC) graph were calculated for each independent risk factor. Oxygenation Index, APACHE II scores, WBC, CRP, PCT, sES, sICAM and sVCAM were also determined. **Results:** No significant difference was found in general data and vital signs between the two groups. The oxygenation index of the death group with severe pneumonia was significantly lower than that of the survival group ($P <$

*[基金项目] 贵阳市科技计划项目[筑科合同(20151001)社54]; 贵州省科技计划[2003JW025, 黔科合SY(2010)3136]; 中国医学科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金资助(2019PT320003)

**通信作者 E-mail:pchwzc123@163.com; zxy35762@126.com

网络出版时间:2019-11-21 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20191120.2125.021.html>

0.01)。APACHE II scores, WBC, CRP, PCT, sES, sICAM and sVCAM in the death group were higher than those in the survival group ($P < 0.01$)。The values of sES, sICAM and APACHE II were independent risk factors affecting the outcome of severe pneumonia. The scores of sES, sICAM and APACHE II had high predictive value for the mortality of severe pneumonia. The combined application of the three indicators significantly improved the predictive value for the mortality risk of severe pneumonia. **Conclusion:** The expression of sES and sICAM in serum of patients with severe pneumonia is closely related to the severity and prognosis of the disease. SES, sICAM combined with APACHE II scores can effectively predict the prognosis of severe pneumonia.

[**Key words**] severe pneumonia; prognosis; soluble cell adhesion factors; soluble endothelial cell selectin; soluble intercellular adhesion molecule 1; soluble vascular cell adhesion molecule 1

重症肺炎在临床的病死率高达 30% ~ 50%^[1],临床上常通过生命体征、外周血白细胞计数、胸部影像学改变等来诊断重症肺炎^[2],但这些检查存在诊断滞后^[3],影响对疾病的及时治疗。因此,寻找一种可动态监测且敏感度高、特异性高的生物标志物尽早准确诊断重症肺炎,是目前重症肺炎研究的热点和重点。有研究报道,可溶性血管内皮细胞选择素(soluble E-selectin, sES)、细胞间黏附分子-1(soluble intercellular adhesion molecule 1, sICAM-1)和血管细胞间黏附分子-1(soluble vascular cell adhesion molecule 1, sVCAM-1)的水平变化与脓毒血症^[4-6]、感染性休克^[7]存在一定的相关性,但尚未见关于这些指标在重症肺炎患者中的研究,本研究检测重症肺炎患者血清中 sES、sICAM-1、sVCAM-1 的水平,观察这些指标在诊断重症肺炎中的临床价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2017 年 5 月 - 2018 年 5 月在医院呼吸与危重症医学科监护病房治疗超过 24 h、符合《中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016 年版)》^[2]中重症肺炎的诊断标准的病例 83 例,排除年龄 < 18 岁、肺部恶性肿瘤、活动性肺结核、自身免疫性疾病、尿毒症、晚期肝硬化、药物中毒及妊娠等情况。根据患者的预后分为存活组和死亡组,存活组,44 例,平均(61.61 ± 15.82)岁,男性 23 例、女性 21 例,伴心血管疾病 3 例、糖尿病 1 例、免疫功能低下 1 例、慢性气道疾病 6 例;死亡组,39 例,平均(64.82 ± 18.12)岁,男性 22 例、女性 17 例,伴心血管疾病 2 例、糖尿病 2 例、免疫功能低下 3 例、慢性气道疾病 8 例。该研究得到了医院医学伦理

委员会的许可,所有参与本研究的患者或其监护人都签署了知情同意书。

1.2 观察指标

记录 2 组患者性别、年龄、体温、呼吸频率、心率等生命体征^[8],检测入住 RICU 24 h 内的血常规。患者入院后 24 h 内留取外周静脉血 2 mL、离心(4 °C、3 500 r/min、10 min)后保存于 -80 °C 冰箱备用,检测血清降钙素原(PCT)、血清 C 反应蛋白(CRP)、血气分析、吸入氧浓度(FiO₂),以各临床指标最差值计算 APACHE II 评分^[9]。采用双抗体夹心酶联免疫反应(ELISA)方法检测血清中 sES、sICAM-1 和 sVCAM-1 的浓度,ELISA 试剂盒由武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司(Elabscience Biotechnology Co., Ltd)生产,具体步骤严格按试剂盒说明书进行,根据吸光度(A)值及标准曲线方程算出 sES、sICAM-1 和 sVCAM-1 的含量^[10]。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。计量资料进行正态性、方差齐性检验,正态分布以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布以中位数(四分位数)表示,组间比较采用单因素方差分析或秩和检验;计数资料采用 χ^2 检验。使用 Logistic 二元回归分析,筛选重症肺炎的独立危险因素,对各独立危险因素绘制受试者工作特征曲线(ROC)和计算曲线下面积(AUC)、95% 置信区间(95% CI)、约登指数,通过约登指数确定敏感性、特异性和最佳截断点。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料

两组入选病例一般资料(年龄、性别、合并症)和入院 24 h 内的生命体征(体温、呼吸频率、脉搏)比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。死亡组的

氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)明显低于存活组,死亡组的 APACHE II 评分、白细胞计数(WBC)、CRP、PCT 均高于存活组,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 1。

表 1 两组重症肺炎患者的基本资料比较

Tab. 1 General conditions of severe pneumonia patients of both groups

基本资料	重症肺炎		F 或 Z 或 χ^2	P
	存活组(n=44)	死亡组(n=39)		
年龄(岁)	61.61 ± 15.82	64.82 ± 18.12	0.740	0.392
性别(男/女,n)	23/21	22/17	0.143	0.826
合并症(n)			1.233	0.745
心脑血管	3	2		
糖尿病	1	2		
免疫功能低下	1	3		
慢性气道疾病	6	8		
体温(°C)	37.91 ± 1.38	38.36 ± 1.17	2.593	0.111
呼吸(次/分)	31.45 ± 6.92	34.44 ± 8.40	3.137	0.080
脉搏(次/分)	111.84 ± 18.10	116.92 ± 24.41	-0.808	0.419
APACHE II 评分(分)	16.59 ± 6.54	28.41 ± 7.01	63.09	0.000
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$	218.32 ± 59.28	165.91 ± 40.35	-3.942	0.000
WBC($\times 10^9/\text{L}$)	11.14 ± 3.04	13.37 ± 3.50	9.643	0.003
CRP(mg/L)	52.25 ± 8.94	69.21 ± 25.47	-3.659	0.000
PCT($\mu\text{g}/\text{L}$)	1.48(0.84,2.32)	3.56(1.89,6.61)	-5.352	0.000

表 2 两组重症肺炎患者血清 sES、sICAM-1 及 sVCAM-1 水平比较

Tab. 2 Serum levels of sES, sICAM-1 and sVCAM-1 of severe pneumonia patients of both groups

指标	重症肺炎		F/Z/ χ^2	P
	存活组(n=44)	死亡组(n=39)		
sES(ng/L)	93.42(7.71,153.78)	344.5(219.71,429.09)	-6.797	<0.001
sICAM(ng/L)	452.80 ± 157.63	708.90 ± 138.80	61.29	<0.001
sVCAM(ng/L)	880.13(81.43,1049.23)	1482.98(1163.35,1762.10)	-5.228	<0.001

表 3 影响重症肺炎患者预后的因素的二元 Logistic 回归分析

Tab. 3 Binary logistic regression analysis of independent factors influencing the prognosis of patients with severe pneumonia

指标	β	β 标准误	P	OR	OR 95% CI
sES	0.041	0.019	0.028	1.042	1.004 ~ 1.080
sICAM	0.024	0.010	0.016	1.024	1.005 ~ 1.044
APACHE II 评分	0.469	0.237	0.047	1.598	1.005 ~ 2.541

2.2 血清 sES、sICAM、sVCAM 的检测

重症肺炎死亡组患者血清 sES、sICAM、sVCAM 均高于存活组,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 2。

2.3 影响重症肺炎患者预后的因素

对重症肺炎存活组和死亡组中有统计学差异的 8 项参数(APACHE II 评分、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 、WBC、CRP、PCT、sES、sICAM-1、sVCAM-1)进行二元 Logistic 回归分析,以确定影响重症肺炎患者预后的因素。结果显示,sES、sICAM、APACHE II 评分是影响重症肺炎患者预后的独立危险因素($P < 0.05$),见表 3。

2.4 sES、sICAM 及 APACHE II 评分的 ROC 曲线

采用 ROC 曲线比较单一的 sES、sICAM 及 APACHE II 评分和 3 指标联合对重症肺炎预后的评估能力(表 4、图 1),结果显示,sES、sICAM 和 APACHE II 评分均对重症肺炎的死亡有较高的预测价值。3 个指标中,sES 的 AUC 最大,对预测预后的特异性和敏感性高于 sICAM 及 APACHE II 评分;在最佳截断值时,3 个指标联合判断重症肺炎患者死亡预后的 AUC、敏感度、特异度、约登指数、阳性似然比等均明显高于单用 3 个指标中的任何一个。

3 讨论

肺炎是一种常见的感染性疾病,是临床诱发脓毒症的主要病因^[11],往往需要重症监护管理和呼吸支持^[12],美国的一项疾病死亡率趋势分析显示,在 1980-2014 年间肺炎造成的死亡人数均位居感染性疾病首位^[13]。一项针对 ICU 治疗效果的调查发现,重症肺炎在 ICU 治疗后的存活率提高了 18%^[14],由此可见,提升重症肺炎患者的早期诊

表 4 sES、sICAM 及 APACHE II 评分判断重症肺炎预后的价值

Tab.4 The value of sES, sICAM and APACHE II score in prognosis prediction of severe pneumonia

指标	AUC	95% CI	敏感性(%)	特异性(%)	阳性似然比	约登指数	最佳截断值 (ng/L 或分)
sES	0.934	0.884 ~ 0.984	92.31	86.36	6.77	0.79	185.1
sICAM	0.888	0.820 ~ 0.956	84.62	75.56	3.46	0.62	574.8
APACHE II	0.888	0.821 ~ 0.954	87.18	70.45	2.95	0.58	20.5
sES + sICAM + APACHE II	0.998	0.993 ~ 1.000	97.44	97.73	42.87	0.95	

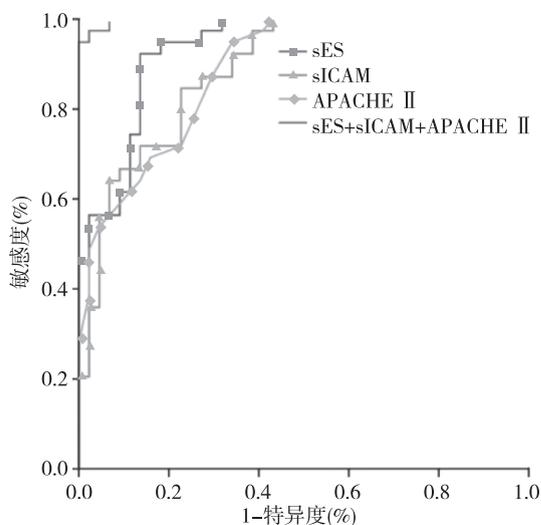


图 1 重症肺炎患者血清 sES、sICAM 含量和 APACHE II 评分对预后预测的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curves of serum sES, sICAM and APACHE II score in prognosis prediction of severe pneumonia

断、提高重症肺炎患者预后评估的准确性、针对预后不佳的患者提早进入 ICU 进行干预治疗,对改善重症肺炎预后至关重要。

白细胞与内皮细胞的相互作用是一个复杂的过程,涉及多个细胞表面分子,活化的内皮细胞诱导不同黏附分子上调和表达,影响细胞间的黏附及与白细胞的相互作用^[15-16]。因此,内皮功能障碍与全身炎症反应的发病机制有关^[17-18]。在白细胞向内皮细胞迁移、滚动、活化和黏附的步骤中,涉及内皮细胞膜上的 ES、ICAM-1 及 VCAM-1,黏附分子激活后可发生胞质结构域的蛋白水解,并产生可在血液中检测到的可溶性形式^[19]。因此,可溶性细胞黏附因子可作为生物标志物,提示炎症相关通路的活性水平,并可早期识别多器官功能障碍和预测死亡风险^[20-23]。本研究将可溶性细胞黏附因子 sES、sICAM 及 sVCAM 与广泛用于 ICU 患者病情评估的 APACHE II 评分、评判感染严重程度的

WBC、CRP、PCT 进行对比分析,结果显示,重症肺炎死亡组患者的 APACHE II 评分、WBC、CRP、PCT、sES、sICAM 及 sVCAM 均高于存活组(P 均 < 0.05),提示死亡组患者的血管内皮损伤和炎症的严重程度均高于存活组。在对上述指标进行危险因素筛选中发现,APACHE II 评分、sES、sICAM 为影响重症肺炎患者预后的独立危险因素,结果与国外相关文献报道类似^[24-26]。本研究将 APACHE II 评分和 sES、sICAM 绘制了 ROC 曲线,并计算 AUC,以明确它们在对重症肺炎患者病情预后的评估价值;结果显示当位于最佳截断值时,3 个指标对重症肺炎患者的预后均有较高的诊断价值。当 sES 在最佳截断值(185.1 ng/L)时,其 ROC 曲线下面积最大,对诊断的敏感性(92.31%)和特异性(86.36%)均优于单独的 sICAM 和 APACHE II 评分;若同时联用 APACHE II 评分、sES 及 sICAM 3 个指标对重症肺炎患者进行预后评估,其敏感度(97.44%)、特异度(97.73%)均明显高于单用 APACHE II 评分、sES、sICAM,3 个指标的联合应用可明显提高对重症肺炎患者死亡危险性的预测价值。

综上所述,本研究结果提示血清 sES、sICAM 的含量对判断重症肺炎预后具有较高的诊断价值,sES、sICAM 联合 APACHE II 评分可更精确地预测重症肺炎的预后,从而指导临床早期进行干预治疗,提高重症肺炎患者的救治成功率。

4 参考文献

[1] 中国医师协会急诊医师分会. 中国急诊重症肺炎临床实践专家共识[J]. 中国急救医学, 2016, 36(2): 97-107.
 [2] 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016(4): 253-279.
 [3] 陈云峰. 关于“中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016 年版)”中重症肺炎诊断标准的商榷[J].

- 中华结核和呼吸杂志, 2017(8):639.
- [4] ZONNEVELD R, MARTINELLI R, SHAPIRO N I, et al. Soluble adhesion molecules as markers for sepsis and the potential pathophysiological discrepancy in neonates, children and adults[J]. *Crit Care*, 2014,18(2):204.
- [5] PAGE A V, LILES W C. Biomarkers of endothelial activation/dysfunction in infectious diseases[J]. *Virulence*, 2013,4(6):507-516.
- [6] VASSILIOU A G, MASTORA Z, ORFANOS S E, et al. Elevated biomarkers of endothelial dysfunction/activation at ICU admission are associated with sepsis development[J]. *Cytokine*, 2014,69(2):240-247.
- [7] PALUD A, PARMENTIER-DECRUCQ E, PASTRE J, et al. Evaluation of endothelial biomarkers as predictors of organ failures in septic shock patients[J]. *Cytokine*, 2015,73(2):213-218.
- [8] 李建忠, 宁松毅, 刘广, 等. 降钙素原和内毒素联合检测对经皮肾镜碎石术尿源性脓毒血症的早期诊断价值[J]. *医学研究生学报*, 2016,29(9):941-944.
- [9] 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(1):38-43.
- [10] 林洁如, 贾崇高, 曹珊, 等. 肺泡灌洗液中可溶性血管内皮细胞选择素对成人重症肺炎的诊断价值[J]. *贵州医科大学学报*, 2018,43(11):1332-1335.
- [11] OSTERMANN H, GARAU J, MEDINA J, et al. Resource use by patients hospitalized with community-acquired pneumonia in Europe: analysis of the REACH study[J]. *BMC Pulm Med*, 2014,14:36.
- [12] JAIN S, SELF W H, WUNDERINK R G, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U. S. adults[J]. *N Engl J Med*, 2015,373(5):415-427.
- [13] HANSEN V, OREN E, DENNIS L K, et al. Infectious disease mortality trends in the United States, 1980-2014[J]. *JAMA*, 2016,316(20):2149-2151.
- [14] VALLES J, DIAZ E, MARTIN-LOECHES I, et al. Evolution over a 15-year period of the clinical characteristics and outcomes of critically ill patients with severe community-acquired pneumonia[J]. *Med Intensiva*, 2016,40(4):238-245.
- [15] CAHILL P A, REDMOND E M. Vascular endothelium-gatekeeper of vessel health[J]. *Atherosclerosis*, 2016,248:97-109.
- [16] NIMRICHTER L, BURDICK M M, AOKI K, et al. E-selectin receptors on human leukocytes[J]. *Blood*, 2008,112(9):3744-3752.
- [17] FIGUERAS-ALOY J, GÓMEZ-LÓPEZ L, RODRÍGUEZ-MIGUÉLEZ J, et al. Serum soluble ICAM-1, VCAM-1, L-selectin, and P-selectin levels as markers of infection and their relation to clinical severity in neonatal sepsis[J]. *American Journal of Perinatology*, 2007,24(6):331-338.
- [18] VELAZQUEZ F, GRODECKI-PENA A, KNAPP A, et al. CD43 Functions as an E-selectin ligand for Th17 cells in vitro and is required for rolling on the vascular endothelium and Th17 cell recruitment during inflammation in vivo[J]. *J Immunol*, 2016,196(3):1305-1316.
- [19] DE PABLO R, MONSERRAT J, REYES E, et al. Circulating sICAM-1 and sE-Selectin as biomarker of infection and prognosis in patients with systemic inflammatory response syndrome[J]. *European Journal of Internal Medicine*, 2012,24(2):132-138.
- [20] MIKACENIC C, PRICE B L, HARJU-BAKERS, et al. A two-biomarker model predicts mortality in the critically ill with sepsis[J]. *American Journal of Respiratory And Critical Care Medicine*, 2017,196(8):1004-1011.
- [21] KUNG C, HSIAO S, SU C, et al. Serum adhesion molecules as predictors of bacteremia in adult severe sepsis patients at the emergency department[J]. *Clinica Chimica Acta*, 2013,421:116-120.
- [22] RAFFRAY L, GIRY C, THIRAPATHI Y, et al. Increased levels of soluble forms of E-selectin and ICAM-1 adhesion molecules during human leptospirosis[J]. *PLoS one*, 2017,12(7):e180474.
- [23] OU H, XIAO X, JIANG Y, et al. Expression of microRNA-23b in patients with sepsis and its effect on leukocytes and the expression of E-selectin and ICAM-1[J]. *Exp Ther Med*, 2018,16(6):4707-4711.
- [24] DENG M, LIN C, SUN Y, et al. Role of E-selectin for diagnosing myocardial injury in paediatric patients with mycoplasma pneumoniae pneumonia[J]. *Annals of Clinical Biochemistry*, 2017,54(1):49-54.
- [25] RAFFRAY L, GIRY C, THIRAPATHI Y, et al. Increased levels of soluble forms of E-selectin and ICAM-1 adhesion molecules during human leptospirosis[J]. *PLoS One*, 2017,12(7):e180474.
- [26] AL-BILTAGI M A, ABO-ELEZZ A A E, ELSHAFIEY R M G, et al. The predictive value of soluble endothelial selectin plasma levels in children with acute lung injury[J]. *Journal of Critical Care*, 2016,32:31-35.

(2019-09-02 收稿, 2019-10-15 修回)
中文编辑: 潘 娅; 英文编辑: 丁廷森