

卒中相关性肺炎患者 C 反应蛋白、降钙素原和炎性细胞因子水平变化及其临床意义

宁来轩

(中信中心医院内科,河南 洛阳 471003)

摘要:目的 观察卒中相关性肺炎(SAP)患者 C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)及炎性细胞因子水平的变化。**方法** 以 2015 年 1 月至 2016 年 12 月在中信中心医院内科接受治疗的脑卒中患者为研究对象,根据其是否出现卒中相关性肺炎分为 SAP 组和非 SAP 组,并根据 SAP 组患者的预后分为好转组和进展组。观察 SAP 组和非 SAP 组、好转组和进展组患者的 CRP、PCT 和炎性细胞因子水平,分析 CRP、PCT 与炎性细胞因子水平的相关性。**结果** SAP 组患者的 CRP(3.05 ± 0.98) $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 PCT(4.95 ± 1.03) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 水平高于非 SAP 组($t = 21.623, 24.506, P < 0.001$);SAP 组患者的 γ -干扰素(IFN- γ)水平低于非 SAP 组($t = -41.043, P < 0.001$),白介素-1 β (IL-1 β)、白介素-4(IL-4)、白介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平高于非 SAP 组($t = 20.407, 10.926, 17.689, 14.421, P < 0.001$);进展组的 SAP 患者的 CRP(4.01 ± 0.32) $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 PCT(4.95 ± 1.03) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 水平高于好转组($t = 35.894, 10.721, P < 0.001$);进展组患者的 IFN- γ 水平低于好转组($t = -37.099, P < 0.001$),IL-1 β 、IL-4、IL-6 和 TNF- α 水平高于好转组($t = 8.848, 5.602, 3.405, 3.912, P < 0.001$)。**结论** 卒中相关性肺炎患者的 CRP 和 PCT 和炎性反应水平较高,且与疾病严重程度密切相关。

关键词: 卒中; C 反应蛋白质; 降钙素; 干扰素 γ ; 白细胞介素 1 β ; 白细胞介素 4; 白细胞介素 6; 肿瘤坏死因子 α

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.07.019

Study on the changes of CRP, PCT and inflammatory cytokines levels in patients with stroke associated pneumonia and its clinical significance

NING Laixuan

(Department of Internal Medicine, CITIC Heavy Industry Central Hospital, Luoyang, He'nan 471003, China)

Abstract: Objective To observe the changes of C reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT) and inflammatory cytokines in patients with stroke associated pneumonia (SAP). **Methods** Stroke patients treated in our hospital from January 2015 to December 2016 were selected as the research object, according to whether there was a stroke associated pneumonia were divided into SAP group and non SAP group and according to the prognosis of SAP group were divided into improved group and in the control group. The levels of CRP, PCT and inflammatory cytokines in the SAP and non SAP group, the improvement and the progressive groups were observed, and the correlation between the levels of CRP, PCT and inflammatory cytokines was analyzed. **Results** The levels of CRP (3.05 ± 0.98) $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ and PCT (4.95 ± 1.03) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ in group SAP were higher than those in non SAP group ($t = 21.623, 24.506, P < 0.001$). The level of interferon- γ (IFN- γ) in SAP group was lower than that of non SAP group ($t = -41.043, P < 0.001$), and the levels of interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-4 (IL-4), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were higher than those of non SAP groups ($t = 20.407, 10.926, 17.689, 14.421, P < 0.001$). The level of CRP and PCT in the patients with SAP in the progressive group was higher than that in the improvement group ($t = 35.894, 10.721, P < 0.001$), and the level of IFN- γ in the progressive group was lower than that in the improvement group ($t = -37.099, P < 0.001$), and the level of IL-1 beta, IL-4, IL-6 and TNF- α was higher than that of the improvement group ($t = 8.848, 5.602, 3.405, 3.912, P < 0.001$). **Conclusion** The levels of CRP and PCT and inflammatory factors are higher in stroke related pneumonia patients, and are closely related to the severity of the disease.

Key words: Stroke; C-Reactive protein; Calcitonin; Interferon-gamma; Interleukin-1 beta; Interleukin-4; Interleukin-6; Tumor necrosis factor-alpha

卒中相关性肺炎(stroke-associated pneumonia, SAP)指的是在脑卒中急性期或后遗症期并发含肺泡壁在内的肺实质感染性肺炎^[1]。在脑卒中的影响下,SAP 患者呼吸道感染症状如发热、咳嗽、咳痰

等不典型,并且自然病程变得复杂多样,因此早期识别 SAP 已成为正确的病情评估及预后的关键^[2]。近十年的报道称 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)直接参与了炎症反应,在急性期能迅速显著提

高,约是正常水平的 2 000 倍,是一个极为灵敏的指标^[3]。而降钙素原(procalcitonin,PCT)在机体内产生早,能识别细菌、病毒感染,已成为比较新型的诊断细菌感染的指标,在诊断感染性疾病中得到广泛的应用^[4]。因此本研究选取 160 例脑卒中患者为研究对象,通过观察患者的 CRP、PCT 和炎性细胞因子水平,分析 CRP、PCT 与炎性细胞因子水平的关联性,探讨这些指标对对 SAP 的早期诊断作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以 2015 年 1 月至 2016 年 12 月在中信中心医院内科接受治疗的脑卒中患者为观察对象。入选标准:(1)发病时间在 72 h 内;(2)卒中诊断符合全国第四届脑血管病学术会议修订的标准^[5];(3)知情同意。排除标准:(1)患者在 24 h 内出院或死亡;(2)在入院时已有发热、明显的呼吸道分泌物、肺部 CT 或 X 线胸片明确有肺部感染;(3)伴发慢性炎症、慢性肺病、肿瘤及脏器功能严重不全患者;(4)近 2 周内抗生素应用史、外伤史及手术史;(5)需要机械通气支持。根据纳入排除标准共纳入病例数 160 例,其中 SAP 组 65 例,男 40 例,女 25 例,年龄(65.38±5.32)岁,年龄范围 55~78 岁,高血压病史 5~18 年,病程(10.32±3.15)年;非 SAP 组 95 例,男 62 例,女 33 例,年龄(65.42±5.71)岁,年龄范围 58~80 岁,高血压病史 5~20 年,病程(10.36±3.72)年;SAP 组中进展者 22 例,好转者 43 例。组间年龄、性别、高血压病程比较无差别。本研究经医院伦理委员会评审通过。

1.2 方法

1.2.1 仪器和试剂 CRP 检测采用深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司生产的全自动生化分析仪 BS-180 ,PCT 检测采用德国 Brahms 公司生产的检测仪及试剂盒。

1.2.2 CRP、PCT 及炎性细胞因子的检测 采用肺炎严重程度评分(pneumonia severity index,PSI)评估患者肺部感染的严重程度并确定分组,所有患者均接受脑卒中常规治疗,并在次日清晨空腹取静脉血约 4 mL,分离血清,一部分用于血常规检查,另一部分进行离心,后进行 CRP 和 PCT 的检测。并且要

在发热 6 h 内行血常规、CRP 和 PCT 的复查,必要时进行分泌物的涂片和培养及胸部 CT。其中 CRP 的正常值<5 μg·mL⁻¹,PCT 的正常值<0.05 μg·L⁻¹。其中 CRP 检测采用免疫比浊法,PCT 检测采用酶联荧光免疫分析法。炎性细胞因子检测采用双抗体夹心酶联免疫吸附(ELISA)的方法检测细胞因子白细胞介素 1β(IL-1β)、白细胞介素 4(IL-4)、白细胞介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)和γ-干扰素(IFN-γ)的水平。

1.3 评价指标 观察 SAP 组和非 SAP 组、好转组和进展组患者的 CRP、PCT 和炎性细胞因子水平。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计软件分析,计数资料和计量资料分别采用例和 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间年龄、CRP、PCT 和炎性细胞因子水平的比较采用成组 *t* 检验分析,组间性别分布的比较采用 χ^2 检验,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SAP 组和非 SAP 组患者 CRP、PCT 水平的比较 表 1 显示,SAP 组患者的 CRP 和 PCT 水平高于非 SAP 组。

表 1 SAP 组和非 SAP 组患者 CRP、PCT 水平的比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	CRP/ $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	PCT/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$
SAP 组	65	3.05±0.98	4.02±1.16
非 SAP 组	95	0.82±0.19	1.01±0.25
<i>t</i> 值		21.623	24.506
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 SAP 组和非 SAP 组患者血清炎性细胞因子水平的比较 SAP 组患者的 IFN-γ 水平低于非 SAP 组,IL-1β、IL-4、IL-6 和 TNF-α 水平高于非 SAP 组。见表 2。

2.3 好转组和进展组 SAP 患者 CRP、PCT 水平的比较 表 3 显示,进展组的 SAP 患者的 CRP 和 PCT 水平高于好转组。

2.4 好转组和进展组 SAP 患者血清炎性细胞因子水平的比较 进展组患者的 IFN-γ 水平低于好转组,IL-1β、IL-4、IL-6 和 TNF-α 水平高于好转组。见表 4。

表 2 SAP 组和非 SAP 组患者血清炎性细胞因子水平的比较/(ng·L⁻¹, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IFN-γ	IL-1β	IL-4	IL-6	TNF-α
SAP 组	65	762.83±30.24	59.08±3.95	35.24±4.31	85.65±9.04	118.22±18.82
非 SAP 组	95	1040.86±48.52	45.65±4.18	28.10±3.88	64.32±6.22	82.12±12.86
<i>t</i> 值		-41.043	20.407	10.926	17.689	14.421
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 4 好转组和进展组患者血清炎性细胞因子水平的比较/(ng·L⁻¹, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	IFN- γ	IL-1 β	IL-4	IL-6	TNF- α
进展组	22	605.35 $\pm$ 22.24	64.17 $\pm$ 4.22	45.22 $\pm$ 4.82	94.35 $\pm$ 14.22	150.25 $\pm$ 15.35
好转组	43	920.13 $\pm$ 28.93	54.09 $\pm$ 4.02	25.20 $\pm$ 4.22	77.28 $\pm$ 8.93	87.58 $\pm$ 12.34
<i>t</i> 值		-44.666	9.407	17.244	5.931	17.817
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 好转组和进展组患者 CRP、PCT 水平的比较/ $\bar{x}\pm s$

组别	例数	CRP/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	PCT/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$
进展组	22	4.01 $\pm$ 0.32	4.95 $\pm$ 1.03
好转组	43	2.03 $\pm$ 0.20	3.19 $\pm$ 0.65
<i>t</i> 值		30.634	8.424
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

3 讨论

SAP 在我国 的 发 病 率 占 6% ~ 24% 左 右, 作 为 脑 卒 中 最 常 见 的 并 发 症 之 一^[5], 病 情 易 迁 延、反 复, 预 后 差, 致 死 率 较 高^[6]。临 床 数 据 显 示 SAP 是 脑 卒 中 患 者 病 情 加 重 的 主 要 原 因 之 一^[7]。因 此 临 床 上 急 需 要 一 种 量 化、客 观、标 准 的 炎 性 标 志 物 来 指 导 SAP 抗 菌 药 物 的 选 用、使 用 疗 程 的 控 制 及 其 使 用 疗 效 的 评 估^[8]。CRP 作 为 最 先 确 认 的 急 性 期 反 应 蛋 白, 是 临 床 检 测 是 否 出 现 炎 症 的 辅 助 指 标, 其 在 病 原 菌 感 染 时 的 灵 敏 度 极 高, 但 其 特 异 性 不 强, 除 在 病 原 微 生 物 入 侵 时 高 度 表 达 外, 急 性 排 异 反 应、心 血 管 系 统 疾 病、病 毒 感 染 及 手 术 等 因 素 都 可 使 其 在 体 内 的 浓 度 增 加^[9]。但 血 清 PCT 可 表 现 很 高 的 敏 感 度 及 特 异 性, 只 有 当 真 菌、细 菌、寄 生 虫 感 染 及 多 脏 器 功 能 衰 竭 和 脓 毒 症 时 水 平 升 高, 而 过 敏、自 身 免 疫 及 病 毒 感 染 时 其 在 血 浆 中 的 浓 度 并 不 会 升 高^[10], 因 此, 临 床 中 常 用 PCT 鉴 别 病 毒 感 染 和 细 菌 感 染, 目 前 已 被 广 泛 应 用 于 早 期 诊 断 各 种 细 菌 性 感 染。

3.1 SAP 组 和 非 SAP 组、好 转 组 和 进 展 组 SAP 患 者 CRP、PCT 水 平 的 比 较 本 研 究 中 比 较 SAP 组 和 非 SAP 组 患 者 CRP、PCT 水 平 时 显 示 SAP 组 CRP3.05 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 明 显 大 于 非 SAP 组 的 0.82 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, SAP 组 的 PCT 4.02 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 大 于 非 SAP 组 的 1.01 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$; 同 时 进 展 组 CRP 4.35 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 大 于 好 转 组 的 2.03 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 进 展 组 的 PCT 5.25 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 大 于 好 转 组 的 3.01 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, 说 明 SAP 是 CRP 和 PCT 升 高 的 主 要 原 因, 且 随 着 感 染 加 重, CRP 和 PCT 进 一 步 升 高, 其 诱 发 机 制 可 能 是 机 体 感 染 扩 散 时 产 生 的 细 胞 因 子 及 脂 多 糖 可 诱 发 产 生 大 量 的 CRP 和 PCT, 当 体 内 的 特 异 蛋 白 酶 的 降 解 速 度 不 及 产 生 速 度 时, 血 浆 中 的 CRP 和 PCT 将 会 持 续 升

高^[11]。因 此, 预 测 SAP 感 染 加 重 可 通 过 PCT 持 续 性 增 高 来 确 定, 而 CRP 因 无 特 异 性 并 不 能 作 为 预 测 病 情 加 重 的 标 准。随 着 病 情 好 转, CRP 和 PCT 的 水 平 会 逐 渐 下 降。

3.2 SAP 组 和 非 SAP 组、好 转 组 和 进 展 组 SAP 患 者 血 清 炎 性 细 胞 因 子 水 平 的 比 较 根 据 分 泌 因 子 的 不 同, 可 将 人 活 化 T 细 胞 分 为 Th1 (如 IFN- γ) 和 Th2 (如 IL-4) ^[12]。近 年 来 的 临 床 研 究 显 示 脑 缺 血 引 发 局 部 促 炎 性 因 子 分 泌 增 多, 同 时 发 现 交 感 肾 上 腺 髓 质 系 统 被 激 活 后, 能 产 生 迅 速、持 久 的 细 胞 免 疫 抑 制 功 能, 导 致 T 细 胞 减 少、单 核 细 胞 活 性 降 低 及 Th1/Th2 发 生 转 换, 即 IFN- γ 分 泌 相 应 减 少, 引 发 肺 炎 及 自 发 性 全 身 性 细 菌 感 染^[13]。本 研 究 结 果 显 示: SAP 组 患 者 的 IFN- γ 水 平 低 于 非 SAP 组 (*t* = -41.043, *P* < 0.001), IL-1 β 、IL-4、IL-6 和 TNF- α 水 平 高 于 非 SAP 组, 进 展 组 患 者 的 IFN- γ 水 平 低 于 好 转 组 (*t* = -37.099, *P* < 0.001), IL-1 β 、IL-4、IL-6 和 TNF- α 水 平 高 于 好 转 组。除 了 细 胞 因 子 IFN- γ 和 IL-4 外, 张 作 念 等^[14] 在 研 究 脑 损 伤 后 血 清 中 的 炎 性 因 子 时 发 现 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 等 细 胞 因 子 分 泌 增 多, 致 使 下 丘 脑 - 垂 体 - 肾 上 腺 轴 功 能 紊 乱, 这 些 腺 体 不 能 正 常 合 成 及 释 放 激 素, 反 馈 到 淋 巴 细 胞 和 胸 腺 后, 降 低 了 T 细 胞 的 功 能。进 一 步 的 研 究 发 现^[15], 当 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 等 细 胞 因 子 增 加 时, 可 以 通 过 抑 制 性 神 经 内 分 泌 免 疫 调 节 机 制, 使 机 体 无 全 身 炎 症 反 应 的 情 况 下, 产 生 全 身 抗 炎 症 反 应 综 合 征, 进 而 抑 制 淋 巴 细 胞 的 功 能。本 研 究 发 现 SAP 组 和 进 展 组 中 的 IFN- γ 分 泌 减 少, IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 等 细 胞 因 子 分 泌 增 多, 说 明 随 着 病 情 加 重, 患 者 体 内 的 炎 症 反 应 加 重, 同 时 也 证 明 单 核 细 胞 失 活 后, 导 致 免 疫 功 能 不 全, 抗 原 呈 递 的 功 能 也 相 应 的 受 到 影 响, 抑 制 促 炎 性 细 胞 因 子 的 释 放, 增 加 并 发 感 染 的 风 险。

综 上 所 述, 卒 中 相 关 性 肺 炎 患 者 的 CRP 和 PCT 水 平 较 高, 且 与 疾 病 严 重 情 况 密 切 相 关。

参考文献

[1] LI Y, SONG B, FANG H, et al. External validation of the A2DS2 score to predict stroke-associated pneumonia in a Chinese population: a prospective cohort study[J]. Plos One, 2014, 9(10):