

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.03.017

◇临床医学◇

血浆血管生成素-2、白细胞介素-8在重症社区获得性肺炎疾病严重程度及其预后评估中的价值

陈婷¹, 周小妹¹, 姚莉¹, 朱春艳²作者单位:¹合肥市第二人民医院重症医学科, 安徽 合肥 230011; ²安徽省立医院重症医学科, 安徽 合肥 230032

通信作者: 周小妹, 女, 主任医师, 研究方向为重症肺炎、急性呼吸窘迫综合征, E-mail: ahdchen@sina.com

基金项目: 安徽省公益性技术应用研究联动计划项目(15011d04060)

摘要:目的 探讨血浆内血管生成素-2(Ang-2)、白细胞介素-8(IL-8)与重症社区获得性肺炎(SCAP)病人疾病严重程度及其预后的价值。方法 收集2016年1月1日至2018年8月31日合肥市第二人民医院重症医学科(ICU)收治的SCAP病人68例, 分别检测病人的C反应蛋白(CRP)、IL-8、血浆Ang-2水平, 进行急性生理与慢性健康评分(APACHE II)和氧合指数(PO_2/FiO_2)记录, 根据28 d转归结果将其中纳入标准的65例SCAP病人(另外3例近亲属中途放弃治疗而退出)分为存活组(35人)及死亡组(30人)。结果 死亡组病人CRP[(147.99±55.94)mg/L比(108.59±48.19)mg/L, $t=3.051$, $P=0.003$]、APACHE II评分[(25.47±5.43)分比(18.23±5.78)分, $t=5.176$, $P=0.000$]、氧合指数[(158.67±92.36)比(269.20±122.24), $t=4.056$, $P=0.000$]、血浆Ang-2[(1.89±0.68)mg/mL比(1.40±0.81)mg/mL, $t=2.636$, $P=0.011$]、IL-8[(365.18±219.08)pg/mL比(228.35±181.24)pg/mL, $t=2.756$, $P=0.008$]均明显高于存活组。Ang-2同APACHE II评分($r=0.847$, $P=0.001$)、IL-8($r=0.967$, $P=0.013$)、CRP($r=0.853$, $P=0.018$)呈正相关, 同氧合指数呈负相关($r=-0.429$, $P=0.003$); logistic回归分析显示, IL-8、Ang-2是SCAP死亡危险因素($OR=1.004$ 和 $OR=1.001$, $P<0.05$); 血清Ang-2和IL-8评分水平判断病人预后的受试者工作特征曲线(ROC)下面积分别是0.761和0.671, 其中Ang-2阈值是790.50 ng/mL时, 灵敏度95.6%, 特异度87.1%; IL-8阈值是75.62 pg/mL时, 灵敏度82.3%, 特异度67.1%。结论 血浆IL-8、Ang-2是可作为SCAP病人疾病严重程度评价指标, 同时Ang-2可能为SCAP潜在预后指标。

关键词:社区获得性感染/诊断; 肺炎; C反应蛋白质; 血管生成素-2; 白细胞介素8; 评估

Value of plasma Ang-2 and IL-8 in severity and prognosis of severe community acquired pneumonia

CHEN Ting¹, ZHOU Xiaomei¹, YAO Li¹, ZHU Chunyan²

Author Affiliations: ¹Department of Intensive Care Unit, The Second People's Hospital of Hefei, Hefei, Anhui 230011, China; ²Department of Intensive Care Unit, Anhui Provincial Hospital, Hefei, Anhui 230032, China

Abstract: Objective To explore the value of plasma Angiopoietin-2 (Ang-2) and IL-8 in the severity and prognosis of severe community-acquired pneumonia (SCAP). **Methods** 68 patients with SCAP in The Second People's Hospital of Hefei admitted to Intensive Care Unit (ICU) from January 1st, 2016 to August 31st, 2018 were collected. The levels of C-reactive protein (CRP), interleukin-8 (IL-8) and plasma Ang-2 were measured. The acute physiology and chronic health score (APACHE II) and oxygenation index (PO_2/FiO_2) were recorded. According to the outcome of 28 days, 65 SCAP patients (3 patients quit during the treatment) were divided into survival group (35) and non-survival group (30). **Results** C-reactive protein (CRP) [(147.99±55.94)mg/L vs. (108.59±48.19)mg/L, $t=3.051$, $P=0.003$], APACHE II score [(25.47±5.43) vs. (18.23±5.78), $t=5.176$, $P=0.000$], oxygenation index (PO_2/FiO_2) [(158.67±92.36) vs. (269.20±122.24), $t=4.056$, $P=0.000$], plasma Ang-2 [(1.89±0.68)mg/mL vs. (1.40±0.81)mg/mL, $t=2.636$, $P=0.011$] and IL-8 [(365.18±219.08)pg/mL vs. (228.35±181.24)pg/mL, $t=2.756$, $P=0.008$] in the death group were significantly higher than those in the survival group ($P<0.05$). Ang-2 was positively correlated with APACHE II score ($r=0.847$, $P=0.001$), IL-8 ($r=0.967$, $P=0.013$) and CRP ($r=0.853$, $P=0.018$), negatively correlated with oxygenation index ($r=-0.429$, $P=0.003$). Logistic regression analysis showed that IL-8 and Ang-2 were risk factors for SCAP mortality ($OR=1.004$ and $OR=1.001$, $P<0.05$). The areas under ROC curve of serum Ang-2 and IL-8 were 0.761 and 0.671 respectively. When Ang-2 threshold was 790.50 ng/mL, sensitivity and specificity is 95.6% and 87.1% respectively. When IL-8 threshold was 75.62 pg/mL, sensitivity and specificity is 82.3% and 67.1% respectively. **Conclusion** Plasma IL-8 and Ang-2 can be used as indicators of disease severity in SCAP patients, also may be potential prognostic indicators of SCAP.

Key words: Community-acquired infections/diagnosis; Pneumonia; C-reactive protein; Angiotensin-2; Interleukin-8; Evaluation

社区获得性肺炎(community-acquired pneumonia, CAP)是指在社区环境中或入院后48 h内出现的肺部感染性炎症,其发病率高、治疗困难、预后差的一种疾病,尤其重症社区获得性肺炎(severe community-acquired pneumonia, SCAP)病死率高,可发生多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS),甚至死亡^[1]。急性生理与慢性健康评分(APACHE II)程序繁琐、需要指标多,不利于临床操作,所以如何评估SCAP病情严重程度及其治疗转归是我们面临的问题。血管生成素-2(Ang-2)是血管生成素家族一员,能抑制血管生成,促进血管细胞凋亡。目前认为Ang-2导致血管内皮细胞功能障碍、血管通透性增加,与脓毒症合并急性呼吸窘迫综合征、慢性阻塞性肺疾病预后密切相关^[2-3]。白细胞介素-8(interleukin, IL-8)为炎症趋化因子,促进中心粒细胞活化,诱发细胞变性,能加重局部炎症反应,导致肺泡毛细血管的损伤,与急性呼吸窘迫综合征的严重程度及预后密切相关^[4]。但Ang-2和IL-8在SCAP中作用未见报告,因此,本研究对SCAP病人入院时血清Ang-2、IL-8水平进行检测,探讨其在SCAP病人预后评估中价值。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年1月1日至2018年8月31日合肥市第二人民医院重症医学科(intensive care unit, ICU)收治的SCAP病人68例。收集病人的一般临床资料,包括性别、年龄、白细胞计数、尿素氮和降钙素原。所有病人均进行APACHE II评分。

1.2 纳入、排除标准 纳入标准:(1)年龄大于18岁;(2)均接受了Ang-2和IL-8检测;(3)符合2016年中华医学会呼吸病学分会制定的SCAP诊断标准^[5]。排除标准:(1)免疫抑制病人、恶性肿瘤病人;(2)中途放弃退出或自动出院的病人。本研究为回顾性病例对照研究,符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。所有样本的收集均经过病人或其近亲属的同意并签署知情同意书。

1.3 研究方法 符合纳入标准的SCAP病人,根据病

人28 d转归情况分为两组,分别是存活组和死亡组;入科24 h内抽取静脉血5 mL,5%枸橼酸钠抗凝,3 000 r/min离心10 min,取上层血浆于-80℃超低温冰箱保存,用于检测Ang-2及IL-8。血浆Ang-2、IL-8检测均采用酶联免疫吸附法(ELISA),试剂盒货号:E-EL-H0008c、E-EL-H0048c,厂家:Elabscience。严格按照试剂盒说明书进行实验操作。同时抽取静脉血,送生化、血常规、降钙素原、C反应蛋白(CRP)、动脉血气分析计算氧合指数等监测。ELISA操作步骤:将待检测的100 μL按梯度稀释的Ang-2、IL-8加到96孔Elisa孔中,孔中含有Ang-2、IL-8抗体,室温孵育2.5 h。每孔中加100 μL 1×洗涤液清洗4次后加入100 μL生物素标记的二抗,室温孵育60 min后去除二抗。每孔中加100 μL 1×洗涤液清洗4次后加入100 μL链霉亲和素溶液,室温孵育45 min后去除。每孔中加100 μL 1×洗涤液清洗4次后加入100 μL硼酸三甲酯(TMB)底物试剂,室温孵育30 min后,每孔加入50 μL反应终止液后在450 nm紫外波长下检测吸光度。

1.4 统计学方法 所有数据均录入SPSS 20.0进行数据处理,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用成组 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验;相关性分析用两变量Pearson相关分析;危险因素分析采用多因素非条件logistic回归;诊断和预后评价采用受试者工作特征曲线(ROC)。检验水准采用 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 一般资料 本研究共入选SCAP病人68例,其中3例近亲属中途放弃治疗而退出,总共65例纳入研究。按照28 d转归分为存活组及死亡组。其中存活组年龄范围为47~90岁;死亡组年龄范围为37~96岁。两组性别、年龄、白细胞计数、尿素氮和降钙素原均差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表1。

2.2 血浆Ang-2水平、IL-8、CRP、氧合指数和APACHE II评分比较 Ang-2水平、IL-8、CRP、APACHE II评分死亡组均明显高于存活组,而氧合指数死亡组小于存活组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

表1 重症社区获得性肺炎65例一般临床资料比较

组别	例数	性别(男/女)/例(%)	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	白细胞/($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	尿素氮/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	降钙素原/(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)
存活组	35	24/11	78.40 $\pm$ 8.01	15.81 $\pm$ 7.82	9.89 $\pm$ 2.35	8.58 $\pm$ 2.68
死亡组	30	16/14	79.87 $\pm$ 7.05	16.80 $\pm$ 6.84	10.34 $\pm$ 2.06	9.52 $\pm$ 1.98
$t(\chi^2)$ 值		(1.585)	0.779	0.539	0.814	1.585
P 值		0.208	0.439	0.592	0.419	0.118

表2 两组重症社区获得性肺炎病人急性生理与慢性健康评分(APACHE II)、血浆血管生成素-2(Ang-2)、白细胞介素-8(IL-8)水平、氧合指数和C反应蛋白(CRP)比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CRP/(mg/L)	IL-8/(pg/mL)	Ang-2/(mg/mL)	氧合指数	APACHE II 评分/分
存活组	35	108.59±48.19	228.35±181.24	1.40±0.81	269.20±122.24	18.23±5.78
死亡组	30	147.99±55.94	365.18±219.08	1.89±0.68	158.67±92.36	25.47±5.43
t值		3.051	2.756	2.636	4.056	5.176
P值		0.003	0.008	0.011	0.000	0.000

2.3 相关性分析 将所有SCAP病人血清Ang-2同CRP、APACHE II评分、氧合指数和IL-8进行Pearson相关分析发现,Ang-2同APACHE II评分、IL-8、CRP呈正相关($r=0.847, 0.967, 0.853, P=0.001, 0.013, 0.018$),同氧合指数呈负相关($r=-0.429, P=0.003$)。

2.4 危险因素分析 因变量采用SCAP死亡取1,存活取0;自变量中IL-8、Ang-2、CRP、氧合指数、APACHE II分别取其实测值进行多因素logistic回归分析,结果发现IL-8、Ang-2、氧合指数和APACHE II在 $\alpha=0.05$ 水平上差异有统计学意义($P<0.05$),是SCAP死亡危险因素,见表3。

表3 重症社区获得性肺炎65例危险因素多因素分析

指标	β 值	SE值	Wald值	P值	OR(95%CI)
IL-8	0.132	0.234	7.061	0.027	1.004(1.001~2.366)
Ang-2	0.456	0.835	4.891	0.008	1.001(0.988~1.012)
CRP	0.264	0.437	3.562	0.059	1.037(0.975~1.785)
氧合指数	0.576	0.884	4.987	0.026	1.182(1.052~2.123)
APACHE II	0.642	0.987	4.235	0.006	1.327(1.152~2.437)
常数	-4.960	3.767	1.733	0.019	

注:IL-8为白细胞介素-8,Ang-2为血管生成素-2,CRP为C反应蛋白,APACHE II为急性生理与慢性健康评分

2.5 ROC曲线分析 血清Ang-2、IL-8和APACHE II评分水平判断病人预后的ROC曲线下面积分别是0.761、0.671和0.809,其中Ang-2阈值是790.50 ng/mL时,灵敏度95.6%,特异度87.1%;IL-8阈值是75.62 pg/mL时,灵敏度82.3%,特异度67.1%;APACHE II阈值是20时,灵敏度92.5%,特异度82.7%。Ang-2敏感性及特异性均好于APACHE II,而IL-8敏感性及特异性低于APACHE II评分。见图1。

3 讨论

SCAP是ICU收治的常见病种之一,国外统计显示,其病死率可高达30%~50%^[6]。因此,病情评估对SCAP的治疗及预后判断尤其重要。目前临床常用于评估病情严重程度的指标包括的APACHE II评分、SOFA评分、MODS评分及CRP等^[7-9],其中APACHE II评分和CRP能作为判断SCAP危重病人预后指标。尽管本研究与Ning J等^[10]报告相似,

APACHE II评分、CRP死亡组均较存活组高,而氧合指数死亡组较存活组低,均差异有统计学意义($P<0.05$)。但APACHE II评分程序繁琐、需要指标多,且容易受主客观因素影响。而CRP作为急性期蛋白被广泛应用于病情评估,但有研究表明其指标敏感度和特异度不高,且与肺炎的预后及死亡率有矛盾的结果^[7,9]。近期已经有文献报告Ang-2和IL-8在急性呼吸窘迫综合征、慢性阻塞性肺疾病等呼吸系统疾病的发生发展中发挥了重要作用,成为判断上述疾病严重程度的潜在指标。

Ang-2是血管内皮细胞、平滑肌细胞和肿瘤细胞合成的一种炎性因子,由496个氨基酸组成,其水平在正常人中很低,在缺血缺氧等因素的刺激下,通过炎性因子的介导,Ang-2水平可明显增高。作为血管生成、调控的关键因子Ang-2与血管内皮特异性受体酪氨酸激酶Tie-2相结合,增强血管内皮细胞底层的降解,使得血管通透性提高,从而诱发血管内皮细胞的分裂、凋亡^[11]。本研究发现,死亡的SCAP病人中Ang-2水平较存活组病人显著增高,差异有统计学意义($P<0.05$)。因此,我们认为Ang-2水平不仅翻译了血管通透性的改变,同时也是SCAP病人肺部损伤及疾病严重程度的反应。

IL-8的分子量约8KD,主要活性形式为72个氨基酸,由单核-巨噬细胞产生,其他如成纤维细胞、上皮细胞、内皮细胞、肝细胞等亦可在适宜的刺激条件下产生IL-8。中性粒细胞与IL-8接触后发生形态变化,定向游走到反应部位并释放一系列活性产物,可导致机体局部的炎症反应,达到杀菌和细胞损伤的目的。徐东波等^[12]报道IL-8在慢性阻塞性肺病急性加重期的整个病程都是增高的,疾病严重程度越高,IL-8水平越高。本研究中SCAP病人随着疾病严重程度增加,IL-8也出现了明显升高。这可能是由于IL-8通过炎性因子网络和介导大量炎性因子的释放,导致严重全身炎症反应,加重脏器损害。

进一步的相关性分析发现,本研究中SCAP病人血清Ang-2除了与APACHE II评分、CRP呈正相关(r 值分别为0.847、0.853, $P<0.05$),同氧合指数呈

负相关($r = -0.429, P < 0.05$)以外,与 IL-8 也呈正相关($r = 0.967, P < 0.05$)。这说明 SCAP 病人大量炎症介质的释放,在趋化因子 IL-8 的作用下,肺部毛细血管广泛的浸润、扩张,毛细血管通透性增加、内皮细胞充血水肿,甚至死亡,同时新生毛细血管生成增加,导致 Ang-2 水平升高。相关性研究也发现^[13-15],IL-8 与 Ang-2 呈正相关,这可能由 IL-8 介导的肺部炎症,诱导 Ang-2 增高,同时 Uehara 等证实,Ang-2 和 IL-8 在肺部内皮细胞损伤及血管通透性改变上起着重要作用^[16-17]。

多因素 logistic 回归分析显示,IL-8、Ang-2 是 SCAP 死亡危险因素($OR = 1.004$ 和 $OR = 1.001, P < 0.05$)。APACHE II 评分是 ICU 危重症病人疾病严重程度及预期死亡率最常用也是最被认可的评估方法之一,本研究将血清 Ang-2、IL-8 水平与 APACHE II 评分作为 SCAP 预后判断指标进行 ROC 曲线分析。结果显示,血清 Ang-2、IL-8 和 APACHE II 评分水平判断病人预后的 ROC 曲线下面积分别是 0.761、0.671 和 0.809,其中 Ang-2 阈值是 790.50 ng/mL 时,灵敏度 95.6%,特异度 87.1%;IL-8 阈值是 75.62 pg/mL 时,灵敏度 82.3%,特异度 67.1%;APACHE II 阈值是 20 时,灵敏度 92.5%,特异度 82.7%。说明 Ang-2 在 SCAP 病人中具有良好的预后预测价值,甚至可以取代 APACHE II 评分。但 IL-8 阈值为 75.624 pg/mL 时,灵敏度和特异度均较 APACHE II 低。

综上所述,本研究将 Ang-2、IL-8 引入 SCAP 病人的病情评估,发现死亡组 Ang-2、IL-8 明显升高,Ang-2 同 APACHE II、IL-8 具有强相关性。Ang-2 与 IL-8 作为重要的炎症因子,促进炎症反应进程、血管通透性提高和血管形成增加,也是 SCAP 的独立危险因素,而 Ang-2 在 SCAP 预后判断上有一定价值。但本研究也存在缺陷,如 Ang-2、IL-8 只有入院时血清检测,未多次测量动态变化和肺组织中浓度变化情况,这将是今后我们研究的内容。

(本文图 1 见插图 3-5)

参考文献

- [1] WUNDERINK RG, WATERER G. Advances in the causes and management of community acquired pneumonia in adults [J]. BMJ, 2017, 358:j2471. DOI: 10.1136/bmj.j2471.
- [2] 李昌盛, 常婵, 戴河柳, 等. 血管外肺水指数、血管生成素-2 在脓

毒症合并急性呼吸窘迫综合征患者预后评估中的价值[J]. 内科急危重症杂志, 2018, 24(5): 372-374.

- [3] 徐晓鸿. 慢性阻塞性肺疾病患者促血管生成素-2 水平与脂代谢关系分析[J]. 安徽医药, 2016, 20(8): 1502-1505.
- [4] 黄莹, 彭再梅. 血管生成素 2 在评估急性呼吸窘迫综合征中的临床价值[J]. 中华急诊医学杂志, 2014, 23(10): 1151-1154.
- [5] 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, 39(4): 253-279.
- [6] KOLDITZ M, EWIG S. Community-acquired pneumonia in adults [J]. Dtsch Arztebl Int, 2017, 114(49): 838-848.
- [7] 周灿富, 杨保生, 蔡海林, 等. 降钙素原对高龄社区获得性肺炎患者病情的预测价值研究[J]. 安徽医药, 2014, 18(6): 1091-1093.
- [8] BERG AS, INCHLEY CS, FJAERLI HO, et al. Clinical features and inflammatory markers in pediatric pneumonia: a prospective study[J]. Eur J Pediatr, 2017, 176(5): 629-638.
- [9] 胡丹, 王真, 宋涛. 支原体肺炎患儿血清 IL-8、IL-18 水平变化及其与 CRP 水平的相关性研究[J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(11): 2099-2102.
- [10] NING J, SHAO X, MA Y. Valuable hematological indicators for the diagnosis and severity assessment of Chinese children with community-acquired pneumonia: Prealbumin [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(47): e5452. DOI: 10.1097/MD.0000000000000542.
- [11] STIEHL T, THAMM K, KAUFMANN J, et al. Lung-targeted RNA interference against angiotensin-2 ameliorates multiple organ dysfunction and death in sepsis [J]. Crit Care Med, 2014, 42(10): 654-662.
- [12] 徐东波, 喻昌利, 郭波, 等. COPD 急性加重期合并 CHD 患者血浆 ET-1、IL-8 的表达及意义[J]. 海南医学学报, 2017, 23(2): 182-184.
- [13] GUTBIER B, NEUHAUS AK, REPPE K, et al. Katrin Repp, et al. Prognostic and pathogenic role of Angiotensin-1 and -2 in pneumonia [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2018, 198(2): 220-231.
- [14] LYMPEROPOULOU K, VELISSARIS D, KOTSAKI A, et al. Angiotensin-2 associations with the underlying infection and sepsis [J]. Cytokine, 2015, 73(1): 163-168.
- [15] REILLY JP, WANG F, JONES TK, et al. Plasma angiotensin-2 as a potential causal marker in sepsis-associated ARDS development: evidence from Mendelian randomization and mediation analysis [J]. 2018, 44(11): 1849-1858.
- [16] UEHARA M, ENOMOTO N, MIKAMO M, et al. Impact of angiotensin-1 and -2 on clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Respir Med, 2016, 114(6): 18-26.
- [17] KOHASHI Y, ARAI T, SUGIMOTO C, et al. Clinical impact of emphysema evaluated by high-resolution computed tomography on idiopathic pulmonary fibrosis diagnosed by surgical lung biopsy [J]. Respiration, 2016, 92(4): 220-228.

(收稿日期: 2019-01-07, 修回日期: 2019-02-15)