2022,26(7):1-7.

[7] CHEN Y, ZHOU X. Research progress of mTOR inhibitors[J]. Eur J Med Chem, 2020, 208: 112820. DOI: 10.1016/j.ejmech.2020.112820.

[8] ARENDRUP MC, PATTERSON TF. Multidrug-resistant candida: epidemiology, molecular mechanisms, and treatment[J]. J Infect Dis, 2017,216(suppl_3):S445-S451.

[9] WANG Z, LIU M, LIU L, et al. The synergistic effect of tacrolimus (FK506) or everolimus and azoles against scedosporium and lomentospora species in vivo and in vitro[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022,12:864912. DOI: 10.3389/fcimb.2022.864912.

[10] CLSI. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; approved standard third edition: CLSI document M27-A3[S]. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008.

[11] CLSI. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of filamentous fungi; approved standard-second edition: CLSI document M38-A2[S]. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008.

[12] GAO L, SUN Y, YUAN M, et al. In vitro and in vivo study on the synergistic effect of minocycline and azoles against pathogenic fungi [J/OL]. Antimicrob Agents Chemother, 2020, 64 (6): e00290-20. DOI: 10.1128/AAC.00290-20.

[13] KAUR S, KAUR S. Recent advances in vaginal delivery for the treatment of vulvovaginal candidiasis[J]. Curr Mol Pharmacol, 2021,14(3):281-291.

[14] CHEN H, LI H, DUAN C, et al. Reversal of azole resistance in candida albicans by oridonin [J]. J Glob Antimicrob Resist, 2021,24:296-302.

[15] LEE Y, PUUMALA E, ROBBINS N, et al. Antifungal drug resistance: molecular mechanisms in *candida albicans* and beyond [J]. Chem Rev, 2021,121(6):3390-3411.

[16] SEYEDMOUSAVI S, RAFATI H, ILKIT M, et al. Systemic antifungal agents: current status and projected future developments [J]. Methods Mol Biol, 2017,1508:107-139.

[17] ALVAREZ-BERRIOS MP, APONTE-REYES LM, DIAZ-FIGUEROA L, et al. Preparation and in vitro evaluation of alginate microparticles containing amphotericin b for the treatment of *candida* infections [J]. Int J Biomater, 2020, 2020: 2514387. DOI: 10.1155/2020/2514387.

[18] RAUSCH CR, DINARDO CD, MAITI A, et al. Duration of cytopenias with concomitant venetoclax and azole antifungals in acute myeloid leukemia[J]. Cancer, 2021, 127(14):2489-2499.

[19] ENG CP, GULLO-BROWN J, CHANG JY, et al. Inhibition of skin graft rejection in mice by rapamycin: a novel immunosuppressive macrolide[J]. Transplant Proc 1991,23(1 Pt 1):868-869.

[20] WANG H, HAN W, GUO R, et al. $CD8^+$ T cell survival in lethal fungal sepsis was ameliorated by T-cell-specific mTOR deletion [J]. Int J Med Sci, 2021, 18(13):3004-3013.

(收稿日期:2022-11-21,修回日期:2023-01-14)

引用本文:王泽帅,赵世龙,刘秋红,等.急性缺血性脑卒中病人血清降钙素原、白细胞介素-33及25-羟维生素D水平与卒中相关性肺炎的关系研究[J].安徽医药,2024,28(6):1120-1123. **DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2024.06.013.**

◇临床医学◇

急性缺血性脑卒中病人血清降钙素原、白细胞介素-33及25-羟维生素D水平与卒中相关性肺炎的关系研究

王泽帅[1],赵世龙[1],刘秋红[1],高延秋[2]

作者单位:[1]郑州大学第一附属医院呼吸与危重症医学科,河南 郑州 450052;

[2]郑州市中心医院重症医学科,河南 郑州 450007

基金项目:2020年度河南省医学科技攻关计划项目(LHGJ20200772)

摘要 目的 探讨急性缺血性脑卒中(AIS)病人血清降钙素原(PCT)、白细胞介素-33(IL-33)、25-羟维生素D[25-(OH)]D水平与卒中相关性肺炎(SAP)的关系。**方法** 选取2020年5月至2022年4月郑州大学第一附属医院重症监护病区AIS病人200例,根据入重症监护病区72 h内是否发生SAP分为SAP组(78例)与非SAP组(122例)。统计并比较两组一般资料[性别、年龄、身体质量指数(BMI)、入院时格拉斯哥昏迷量表(GCS)评分、高血压、糖尿病、高脂血症]以及血清PCT、IL-33、25-(OH)D水平。采用logistic回归分析AIS病人并发SAP的影响因素,受试者操作特征曲线(ROC曲线)分析血清PCT、IL-33及25-(OH)D及联合检测对SAP的诊断效能。**结果** SAP组血清25-(OH)D水平低于非SAP组,血清PCT、IL-33水平高于非SAP组,均差异有统计学意义($P<0.05$);logistic回归分析显示PCT、IL-33、25-(OH)D是AIS病人并发SAP的影响因素($P<0.05$);ROC曲线显示血清PCT、IL-33、25-(OH)D及联合检测AIS病人并发SAP的AUC分别为0.93[95%*CI*:(0.89,0.96)]、0.93[95%*CI*:(0.89,0.96)]、0.90[95%*CI*:(0.85,0.93)]、0.99[95%*CI*:(0.97,1.00)],联合检测时预测效能较高。**结论** 血清PCT、IL-33、25-(OH)D水平对AIS病人并发SAP具有早期诊断价值,联合检测可提高SAP的诊断效能。

关键词 脑梗死; 卒中; 卒中相关性肺炎; 降钙素原; 白细胞介素-33; 25-羟维生素D

Relationships between serum PCT, IL-33 and 25-(OH)D levels and stroke-associated pneumonia in patients with acute ischemic stroke

WANG Zeshuai[1],ZHAO Shilong[1],LIU Qiuhong[1],GAO Yanqiu[2]

Author Affiliations:[1]Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, He'nan 450052, *China; [2]Department of Critical Care Medicine, Zhengzhou Central Hospital, Zhengzhou, He'nan* 450007, *China*

Abstract **Objective** To investigate the relationships between serum levels of procalcitonin (PCT), interleukin-33 (IL-33), and 25-hydroxyvitamin D (25-(OH)D) and stroke-associated pneumonia (SAP) in patients with acute ischemic stroke (AIS).**Methods** A total of 200 AIS patients from May 2020 to April 2022 were selected from the intensive care wards of the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University and divided into the SAP group (78 patients) and the non-SAP group (122 patients) according to whether SAP occurred within 72 h of admission to the intensive care ward. The general information [sex, age, body mass index (BMI), Glasgow Coma Scale (GCS) score on admission, hypertension status, diabetes status, hyperlipidemia status] and serum PCT, IL-33, and25-(OH)D levels of the two groups were statistically and comparatively analyzed. Logistic regression was used to analyze the influencing factors of AIS patients complicated with concurrent SAP, and receiver operating characteristic (ROC) curves were used to analyze the diagnostic efficacy of serum PCT, IL-33 and 25-(OH)D and the combined detection of SAP.**Results** The serum 25-(OH)D level in the SAP group was lower than that in the non-SAP group, and the serum PCT and IL-33 levels were significantly greater than those in the non-SAP group, and all the difference were statistically significant (P<0.05). Logistic regression revealed showed that PCT, IL-33 and 25-(OH)D were the influencing factors for AIS patients complicated with SAP (P<0.05). ROC curves showed that the AUCs of serum PCT, IL-33, and 25-(OH)D and the combined detection of AIS patients complicated with SAP were 0.93 [95% *CI*: (0.89, 0.96)], 0.93 [95% *CI*: (0.89, 0.96)], 0.90 [95% *CI*: (0.85, 0.93)], and 0.99 [95% *CI*: (0.97, 1.00)], respectively, and the predictive efficacy was greater with combined detection. **Conclusion** The serum PCT, IL-33 and 25-(OH)D levels have early diagnostic value in AIS patients complicated with SAP, and the combined detection can improve the diagnostic efficacy of SAP.

Keywords Brain infarction; Stroke; Stroke-associated pneumonia; Procalcitonin; Interleukin-33; 25-Hydroxyvitamin D

脑卒中是临床致残致死的主要疾病之一，其中急性缺血性脑卒中（AIS）占脑卒中69.6%~70.8%，且数据显示中国AIS发病率不断上升，严重威胁病人生命健康[1-2]。临床数据证实脑卒中病人多数死于卒中并发症，其中卒中相关性肺炎（SAP）发生率居高不下，可加重病人病情，增加死亡风险，因此做好SAP预防与诊疗工作对改善预后有重要意义[3-4]。临床常用C反应蛋白、降钙素原（PCT）等生化指标来检测肺部感染的发生，但应用发现其诊断效能不甚理想，或可通过增加新标志物来提高诊断效果[5]。有学者研究发现白细胞介素-33（IL-33）基因rs7025417位点多态性与脑卒中病人肺部感染易感性相关[6]。25-羟维生素D[25-（OH）D]是血液循环中维生素D的主要存在形式，有研究证明其可预测脑梗死病人预后情况[7]。在SAP预测中增加上述血清IL-33及25-（OH）D标志物，是否可协同PCT提高诊断效能尚缺乏报道，基于此，本研究分析血清PCT、IL-33、25-（OH）D以及联合检测在SAP预测中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2020年5月至2022年4月郑州大学第一附属医院重症监护病区AIS病人200例为研究对象，根据入重症监护病区72 h内是否发生SAP分为SAP组78例、非SAP组122例。（1）纳入标准：①AIS、SAP诊断分别符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》[8]、《卒中相关性肺炎诊治中国专家共识（2019更新版）》[9]中相关标准；②年龄≥18岁；③AIS发病至入院时间不超过72 h；④入院前未存在肺部感染。（2）排除标准：①颅脑创伤或脑出血性疾病；②自身免疫、恶性肿瘤等其他原因导致的肺部感染者；③存在癫痫等其他影响神经功能的疾病；④合并其他急慢性感染者；⑤存在血液系统疾病者；⑥存在心肺等器官衰竭者；⑦近3个月内使用过维生素D抑制剂者。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 研究方法

1.2.1 *临床资料* 收集并比较所有病人性别、年龄、身体质量指数（BMI）、入院时格拉斯哥昏迷量表（GCS）评分以及合并高血压、糖尿病、高脂血症的情况，其中GCS量表分值范围为3~15分，得分越低，意识状态越差。

1.2.2 *检测方法* 抽取清晨空腹静脉血5 mL，4 ℃条件下离心10 min（离心半径15 cm，速度3 000 r/min），-80 ℃保存待检，采用酶联免疫吸附测定检测病人血清IL-33水平，采用免疫发光法检测病人血清PCT水平，电化学发光法检测病人血清25-（OH）

D水平,检测过程均按照试剂盒说明书进行。

1.3 统计学方法 采用SPSS 22.0分析数据。计数资料采用例(%)表示,予以χ^2检验;计量资料符合正态分布,采用$\bar{x} \pm s$表示,组间比较采用独立样本t检验;采用logistic回归分析AIS病人并发SAP的影响因素,受试者操作特征曲线(ROC曲线)分析血清PCT、IL-33及25-(OH)D及联合检测对SAP的诊断效能。P<0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较 两组性别、年龄、BMI、入院时GCS评分以及合并高血压、糖尿病、高脂血症比例比较,差异无统计学意义(P>0.05),见表1。

2.2 两组血清指标比较 SAP组血清PCT、IL-33水平高于非SAP组,血清25-(OH)D水平低于非SAP组,差异有统计学意义(P<0.05),见表2。

表2 两组急性缺血性脑卒中血清PCT、IL-33及25-(OH)D水平比较/(ng/L,$\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PCT	IL-33	25-(OH)D
非SAP组	122	1.91±0.52	60.21±10.93	13.02±4.33
SAP组	78	3.86±1.27	85.34±12.27	7.07±2.11
t值		15.11	15.11	11.30
P值		<0.001	<0.001	<0.001

注:PCT为降钙素原,IL-33为白细胞介素-33,25-(OH)D为25-羟维生素D,SAP为卒中相关性肺炎。

2.3 AIS病人发生SAP的二元logistic分析 以SAP为因变量,血清PCT、IL-33、25-(OH)D为自变量进行赋值(原值输入),以Enter法筛选自变量,纳入logistic回归模型,分析结果发现PCT、IL-33、25-(OH)D是AIS病人并发SAP的影响因素(P<0.05),见表3。

表3 影响急性缺血性脑卒中病人SAP发生的二分类logistic回归分析

变量	β值	标准误	*Wald* χ^2值	P值	*OR*值	95%*CI*
常数项	4.14	1.90	4.75	0.002	62.49	
PCT	1.43	0.57	6.19	<0.001	4.17	(2.58,5.76)
IL-33	1.14	0.40	8.13	<0.001	3.11	(1.45,4.78)
25-(OH)D	−1.26	0.37	11.41	<0.001	0.28	(0.26,0.31)

注:SAP为卒中相关性肺炎,PCT为降钙素原,IL-33为白细胞介素-33,25-(OH)D为25-羟维生素D。

2.4 血清PCT、IL-33、25-(OH)D以及联合检测AIS病人SAP的预测效能 ROC曲线显示,血清PCT、IL-33、25-(OH)D一定程度上能预测AIS病人SAP的发生,血清PCT、IL-33、25-(OH)D联合检测时诊断效能显著高于三者单独检测(Z=3.44,P=0.001;Z=3.84,P<0.001;Z=4.50,P<0.001),见表4。

3 讨论

目前研究认为发生SAP是卒中后脑损伤致中枢神经系统与免疫系统失衡,引起机体免疫功能降低,意识或吞咽障碍状态下病人出现误吸等不良事件,从而增加肺部感染风险,严重影响病人预后[10-11]。临床积极寻求能早期预测或诊断AIS病人SAP发生的指标,以期尽早对症治疗,改善病人预后,降低病死率[12]。

PCT属于炎症特异性指标之一,由甲状腺C细胞分泌,在感染者体内其水平明显升高,常用作感染诊断,其在肺部感染诊断中具有一定价值,多项研究证明其是检查SAP感染的常用指标[13-14]。除常用炎症指标外,有动物及细胞实验发现,IL-33水平与脑卒中严重程度相关,可作为神经功能恶化的指标[15-16]。李晓君等[17]研究表示胃癌根治术后发生肺

表1 两组急性缺血性脑卒中一般资料比较

组别	例数	性别/例		年龄/(岁,$\bar{x} \pm s$)	BMI/(kg/m^2,$\bar{x} \pm s$)	入院时GCS评分/(分,$\bar{x} \pm s$)	高血压/例	糖尿病/例	高脂血症/例
		男	女						
非SAP组	122	72	50	61.09±7.62	23.34±3.02	10.27±2.51	65	26	16
SAP组	78	43	35	62.17±8.35	22.69±2.71	10.04±2.39	37	15	13
$t(\chi^2)$值		(0.29)		0.94	1.54	0.64	(0.65)	(0.13)	(0.48)
P值		0.587		0.348	0.124	0.520	0.420	0.722	0.487

注:SAP为卒中相关性肺炎,BMI为身体质量指数,GCS为格拉斯哥昏迷量表。

表4 血清PCT、IL-33、25-(OH)D以及联合检测急性缺血性脑卒中病人SAP的ROC曲线分析

检测指标	灵敏度/%	特异度/%	AUC	95%*CI*	最佳截断值/(ng/L)	约登指数
PCT	87.2	88.5	0.93	(0.89,0.96)	2.55	0.76
IL-33	89.7	87.7	0.93	(0.89,0.96)	71.31	0.78
25-(OH)D	93.6	77.9	0.90	(0.85,0.93)	9.81	0.72
联合检测	98.7	94.3	0.99	(0.97,1.00)		0.93

注:PCT为降钙素原,IL-33为白细胞介素-33,25-(OH)D为25-羟维生素D,SAP为卒中相关性肺炎,ROC曲线为受试者操作特征曲线,AUC为曲线下面积。

部感染的病人机体IL-33水平升高,一定程度上可预测肺部感染的发生。本研究结果显示,SAP组血清PCT、IL-33水平高于非SAP组,与上述研究相符,PCT、IL-33水平与AIS病人SAP发生有关。且本研究进行ROC曲线分析发现,单纯血清PCT、IL-33检查SAP灵敏度为87.2%、89.7%,特异度为88.5%、87.7%,灵敏度及特异度有待提高,主要原因是卒中发生后免疫系统异常失衡,PCT、IL-33等炎症因子会快速上升,随着病情不同程度发展,机体免疫功能变化,因子水平也随之变化,故而血清PCT、IL-33水平会出现波动而影响诊断灵敏度与特异度。

在肝脏25-羟化酶作用下维生素D会转变为25-(OH)D,通常情况下血清25-(OH)D水平可作为身体维生素D营养状况的指标,国内外实验证明维生素D可释放神经营养因子来保护神经,还可调节免疫功能来减弱炎症反应[18-19]。冯彩霞等[20]研究表明25-(OH)D缺乏与梗死体积增大有关;戴永利等[21]学者发现肺炎病人血清25-(OH)D水平低于健康儿童,血清25-(OH)D水平越低,肺炎病情越重。本研究中AIS病人SAP组血清25-(OH)D水平低于非SAP组,说明肺炎发生后血液中25-(OH)D降低,难以通过调节免疫功能来平衡免疫炎症反应,可从另一角度反映AIS病人SAP发生情况。故而血清PCT、IL-33联合25-(OH)D检测SAP,可起到协同预测作用,提高联合检测的灵敏度与特异度,尽早筛查SAP发生情况,利于临床诊疗,以改善AIS预后。

综上所述,血清PCT、IL-33、25-(OH)D检测AIS病人并发SAP具有一定诊断价值,3项联合可提高SAP的诊断价值。但本研究未对SAP严重程度进行分级,未观察血清PCT、IL-33、25-(OH)D与SAP严重程度的关系,后续应完善研究,提高结论准确性。

参考文献

[1] 康海,刘媛媛,王蕾,等.急性缺血性卒中的急诊管理[J].中国卒中杂志,2019,14(12):1197-1204.

[2] 2019 STROKE COLLABORATORSGBD. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. Lancet Neurol, 2021, 20(10): 795-820.

[3] 高正伟,欧阳萍,赵婧,等.脑卒中相关性肺炎的危险因素分析及早期预警评分对病人预后的预测价值[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(20):3208-3211.

[4] TINKER RJ, SMITH CJ, HEAL C, et al. Predictors of mortality and disability in stroke-associated pneumonia[J]. Acta Neurol Belg, 2021, 121(2):379-385.

[5] 谢娟,张山,李梁,等.血清降钙素原、C反应蛋白、可溶性髓细胞表达触发受体-1及白细胞介素-6对老年早发性脑卒中相关性肺炎的诊断价值[J].中国临床医学,2018,25(2):221-225.

[6] 巩建梅,丁健,侯鹏,等.脑卒中介入溶栓术后肺部感染IL-33/ST-2通路改变及IL-33多态性[J].中华医院感染学杂志,2021,31(7):972-975.

[7] LI M, LI C, HE J, et al. Study on the relationship between 25-hydroxyvitamin D level and rehabilitation of stroke patients[J]. Folia Neuropathol, 2022, 60(1):114-121.

[8] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018[J].中华神经科杂志,2018,51(9):666-682.

[9] 中国卒中学会急救医学分会,中华医学会急诊医学分会卒中学组,中国老年医学学会急诊医学分会,等.卒中相关性肺炎诊治中国专家共识(2019更新版)[J].中国急救医学,2019,39(12):1135-1143.

[10] 赵东,朱晶,胡克.卒中相关性肺炎与卒中诱导的免疫抑制[J].中华内科杂志,2020,59(5):395-399.

[11] ELTRINGHAM SA, KILNER K, GEE M, et al. Factors associated with risk of stroke-associated pneumonia in patients with dysphagia: a systematic review[J]. Dysphagia, 2020, 35(5): 735-744.

[12] 李丽,苏艳敏,袁关利,等.构建卒中相关性肺炎预测模型以改善预后[J].中国临床医生杂志,2022,50(1):59-61.

[13] 赵璐,常明则,张格娟,等.血清PCT、HLA-DR水平对急性脑卒中相关性肺炎的预测价值[J].中西医结合心脑血管病杂志,2021,19(3):501-503.

[14] 宁来轩.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[J].安徽医药,2018,22(7):1296-1299.

[15] LIU XJ, HU RY, PEI LL, et al. Regulatory T cell is critical for interleukin-33-mediated neuroprotection against stroke[J]. Exp Neurol, 2020, 328: 113233. DOI: 10.1016/j. expneurol.2020.113233.

[16] VAINCHTEIN ID, CHIN G, CHO FS, et al. Astrocyte-derived interleukin-33 promotes microglial synapse engulfment and neural circuit development[J]. Science, 2018, 359(6381): 1269-1273.

[17] 李晓君,李新丽,胡佳扬,等.老年胃癌根治术后肺部感染IL-33和Th1/Th2表达及意义[J].中华医院感染学杂志,2021,31(14):2189-2192.

[18] XU Y, BAYLINK DJ, CHEN CS, et al. The importance of vitamin d metabolism as a potential prophylactic, immunoregulatory and neuroprotective treatment for COVID-19[J]. J Transl Med, 2020, 18(1):322.

[19] 梁宽,彭林强,薛满,等.大叶性肺炎患儿血清免疫球蛋白及维生素D水平检测及其临床意义[J].海南医学,2022,33(18):2366-2369.

[20] 冯彩霞,王增帅,乌兰,等.25羟基维生素D与脑梗死体积的相关性研究[J].中风与神经疾病杂志,2019,36(8):717-721.

[21] 戴永利,王君霞,郭林梅,等.肺炎患儿血清25-羟维生素D水平动态变化的临床意义[J].西北国防医学杂志,2020,41(3):175-179.

(收稿日期:2023-03-14,修回日期:2023-04-20)