

· 临床研究 ·

重症肺炎患者炎症指标、免疫功能及凝血功能变化对预后的影响

张黎蕾, 夏永泉, 王 贤, 沈 瀚*

南京大学医学院附属鼓楼医院检验科, 江苏 南京 210008

[摘要] 目的:探讨重症肺炎患者炎症指标、免疫功能指标和凝血功能指标的变化及临床应用价值。方法:选取2017年12月—2019年12月南京鼓楼医院重症医学科收治的113例重症肺炎患者,根据28 d预后,分为存活组(73例)和死亡组(40例),另选取50例健康体检人员作为对照组。比较3组研究对象的炎症指标[白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、降钙素原(PCT)、C-反应蛋白(CRP)];免疫功能指标[CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T细胞计数、CD4⁺/CD8⁺比值、单核细胞人类白细胞抗原-DR表达率(mHLA-DR)];凝血功能指标[凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、血浆D-二聚体(D-D)、抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)],分析这些指标在3组之间差异。结果:炎症指标比较,死亡组NLR、PCT、CRP水平显著高于存活组($P < 0.05$);免疫指标比较,死亡组CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T细胞计数、mHLA-DR水平显著低于存活组($P < 0.05$);凝血功能比较,死亡组AT-Ⅲ水平显著低于存活组,D-D水平显著高于存活组($P < 0.05$)。结论:重症肺炎患者的感染、免疫、凝血功能指标变化与病情和预后密切相关,及早监测上述指标可以改善患者预后。

[关键词] 重症肺炎;过度炎症;免疫低下;凝紊乱血;预后

[中图分类号] R563.1

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2021)02-234-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20210216

重症肺炎(severe pneumonia, SP)是呼吸系统急危重疾病,病情发展迅速,预后差,是重症监护室中高病死率疾病之一^[1],我国SP整体病死率在25.8%~59.4%^[2]。近年来,随着人口老龄化、免疫损伤宿主增加、病原体变异和抗生素耐药率上升等,SP的诊治面临更多挑战^[3]。早期评估肺炎的严重程度及预后,选择正确的对症治疗对患者尤为重要。目前国际上常用评估SP病情系统有:肺炎严重指数评分(pneumonia severity index, PSI);英国胸科协会改良肺炎评分(confusion, uremia, respiratory, BP, age 65 years, CURB-65);2007美国感染病学会和胸科学会共同发布的社区肺炎诊断标准;急性生理功能和慢性健康状况评分Ⅱ(APACHE Ⅱ)等,这些评估系统均以临床指标为主,各具优点但都有一定局限性^[4]。近年来对SP的病例机制研究发现^[5-7],SP患者体内普遍存在过度炎症、免疫功能低下、凝血功能紊乱,这些系统的失调把SP患者推向危险的境地,常常预后不良。白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-to-lym-

phocyte ratio, NLR)、降钙素原(procalcitonin, PCT)、C-反应蛋白(creactiveprotein, CRP)是常用的炎症指标,CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T细胞计数、CD4⁺/CD8⁺比值、单核细胞人类白细胞抗原-DR表达率(monocyte-human leukocyte antigen-DR, mHLA-DR)是常用的免疫学指标,凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial prothrombin time, APTT)、纤维蛋白原(Fibrinogen, FIB)、血浆D-二聚体(D-Dimer, D-D)、抗凝血酶Ⅲ(Antithrombin Ⅲ, AT-Ⅲ)是常用的凝血功能指标,本研究选择与SP相关三大系统的指标进行观察分析,旨在找出有价值的、能及早判断病情及预后的生物标志物,改善SP患者预后。

1 对象和方法

1.1 对象

选取2017年12月—2019年12月南京鼓楼医院重症医学科收治的SP 113例患者资料,根据28 d预后情况,分为存活组和死亡组。存活组73例,其中,男42例,女31例,年龄(57.1±14.4)岁(33~79岁);死亡组40例,其中,男24例,女16例,年龄37~83岁,平均(61±15.7)岁。另选取同期来我院体检的健康人

[基金项目] 南京市医学重点科技发展计划(ZKX18016)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: shenhan@sina.com

员50例作为对照组,其中,男28例,女22例,年龄(52.2±13.9)岁(35~72岁)。死亡组、存活组和对照组比较,年龄、性别经统计学分析结果无明显差异($P > 0.05$),一般资料具有可比性。纳入标准:①符合2016年中华医学会呼吸病学分会发布的中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016年版)中的SP诊断标准^[3];②临床资料完善者。排除标准:①合并恶性肿瘤者;②合并免疫系统疾病者;③合并血液系统疾病者;④患有严重肝病、肾病、心脏病者;⑤活动性肺结核;⑥入院24 h内死亡者。本研究经医院伦理委员会批准,并获患者知情同意。

1.2 方法

收集患者入住重症医学科后首次实验室检查数据,包括血常规项目(白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数);生化(CRP、PCT);流式细胞检测(mHLA-DR、CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺);凝血常规(PT、APTT、FIB、D-D、AT-Ⅲ)。

收集健康体检人员血清2 mL、乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K2)抗凝血浆2 mL、枸橼酸钠抗凝血浆2 mL,并完成本研究项目的检测。

白细胞计数、中性粒细胞计数及淋巴细胞计数检测采用日本Sysmex公司XE-5000全自动血细胞分析仪及配套试剂;NLR由中性粒细胞计数/淋巴细胞计数计算得出。mHLA-DR、CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺T细

胞计数采用美国BD公司FACS-Calibur流式细胞仪及配套的荧光标记单克隆抗体;CD4⁺/CD8⁺由计算得出。CRP检测采用Beckman Coulter AU5421全自动生化分析仪及配套试剂。PT、APTT、FIB、D-D、AT-Ⅲ检测使用全自动血液凝固仪CS-5100与配套试剂。PCT测定采用COBAS全自动电化学发光仪及配套试剂。以上所有的检测按照说明书严格执行。

1.3 统计学方法

所有数据用软件SPSS19.0统计分析,计数资料以例数(n)表示,计数资料比较采用卡方(χ^2)检验。计量资料均符合或近似正态分布,用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间均数比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用SNK检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 炎症指标比较

各组的炎症指标比较结果见表1。通过方差分析,3组白细胞计数、中性粒细胞计数及淋巴细胞计数、NLR、CRP、PCT水平比较均有显著差异($P < 0.05$)。存活组和死亡组的上述指标与对照组相比均有显著差异($P < 0.05$);死亡组和存活组比较,死亡组NLR、CRP、PCT水平显著高于存活组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 各组炎症指标比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	白细胞计数($\times 10^9/L$)	中性粒细胞计数($\times 10^9/L$)	淋巴细胞计数($\times 10^9/L$)	NLR	CRP(mg/L)	PCT($\mu g/L$)
死亡组	40	11.93 ± 7.89*	9.01 ± 5.24*	0.58 ± 0.33*	15.14 ± 8.27**	125.06 ± 60.38**	9.54 ± 4.12**
存活组	73	10.62 ± 6.54*	8.76 ± 4.71*	0.72 ± 0.39*	9.06 ± 5.49*	73.98 ± 37.28*	3.29 ± 2.16*
对照组	50	6.37 ± 2.24	4.09 ± 1.65	1.83 ± 0.67	1.54 ± 0.63	3.37 ± 1.46	0.28 ± 0.13
F值		6.794	7.892	8.150	18.651	38.372	4.713
P值		0.002	<0.001	0.001	<0.001	<0.001	0.012

与对照组比较,* $P < 0.05$;与存活组比较,** $P < 0.05$ 。

2.2 免疫功能指标比较

各组的免疫指标比较结果见表2。通过方差分析,3组CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺T细胞计数、CD4⁺/CD8⁺、mHLA-DR水平比较均有显著差异($P < 0.05$)。存活组和死亡组的上述指标与对照组相比均有显著差异($P < 0.05$);死亡组和存活组比较,死亡组CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺T细胞计数、mHLA-DR水平显著低于存活组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 凝血功能指标比较

各组的凝血功能指标比较结果见表3。通过方差分析,3组FIB、D-D、AT-Ⅲ水平比较均有显著差异($P < 0.05$);存活组和死亡组上述指标与对照组相

比均有显著差异($P < 0.05$);死亡组和存活组比较,死亡组AT-Ⅲ水平显著低于存活组,D-D水平显著高于存活组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

过度炎症反应在SP发生、发展中起了十分重要的作用^[8]。中性粒细胞在机体感染病原微生物后最先到达肺部,活化后的中性粒细胞介导吞噬作用杀死入侵病原体,释放大量参与抗菌的细胞因子。中性粒细胞的抗炎作用是把双刃剑,如果过度激活就会导致有害物质如蛋白酶、多肽、活性氧等释放,同时激活淋巴细胞,单核细胞、NK细胞等参与免疫反

表2 各组免疫功能指标比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	HLA-DR(%)	CD3 ⁺ ($\times 10^9/L$)	CD4 ⁺ ($\times 10^9/L$)	CD8 ⁺ ($\times 10^9/L$)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
死亡组	40	22.15 \pm 10.67 [#]	0.59 \pm 0.31 [#]	0.30 \pm 0.21 [#]	0.16 \pm 0.11 [#]	1.47 \pm 0.81 [*]
存活组	73	42.38 \pm 19.84 [*]	0.73 \pm 0.38 [*]	0.51 \pm 0.26 [*]	0.29 \pm 0.18 [*]	1.52 \pm 0.94 [*]
对照组	50	90.70 \pm 5.63	1.34 \pm 0.40	0.73 \pm 0.28	0.52 \pm 0.17	1.83 \pm 0.45
F值		126.442	5.907	4.174	4.345	7.348
P值		<0.001	0.004	0.020	0.030	0.002

与对照组比较,^{*} $P < 0.05$;与存活组比较,[#] $P < 0.05$ 。

表3 各组凝血功能指标比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PT(s)	APTT(s)	FIB(g/L)	D-D(mg/L)	AT-III(%)
死亡组	40	15.92 \pm 6.03 [*]	42.53 \pm 14.30 [*]	3.96 \pm 1.64 [*]	11.62 \pm 6.92 [#]	63.2 \pm 17.4 [#]
存活组	73	14.65 \pm 4.81 [*]	40.96 \pm 11.7 [*]	3.70 \pm 1.28 [*]	7.58 \pm 3.14 [*]	80.6 \pm 15.3 [*]
对照组	50	12.06 \pm 2.40	27.62 \pm 2.45	2.57 \pm 0.62	0.36 \pm 0.27	103.7 \pm 8.4
F值		3.652	2.910	9.443	7.191	239.152
P值		0.051	0.062	<0.001	0.002	<0.001

与对照组比较,^{*} $P < 0.05$;与存活组比较,[#] $P < 0.05$ 。

应,从而导致严重的肺组织损伤,推动了疾病向重症进展^[9],可能发展成全身炎症反应综合征,甚至出现多器官功能障碍,增加SP不良临床结局的风险。研究SP患者的炎症指标发现,死亡组和存活组白细胞计数、中性粒细胞计数及淋巴细胞计数与对照组比较有显著差异,但是死亡组与存活组比较上述指标没有显著差异,说明白细胞计数、中性粒细胞计数及淋巴细胞计数在预测SP患者转归中可能没有意义。但本研究发现,死亡组NLR、PCT、CRP水平显著高于存活组($P < 0.05$),说明持续升高的上述指标提示SP患者预后不良。CRP是普遍参与体内各种炎症的急性时相反应蛋白,PCT是在细菌内毒素和机体炎症因子诱导下生成的多肽类降钙素激素原,CRP和PCT作为炎症指标在SP的病情判断和诊断疗效上已得到临床应用^[10],本研究中,死亡组的CRP和PCT水平显著高于存活组,说明CRP和PCT也可以判断SP患者的预后。NLR作为一种方便易得的炎症指标近年来受到广泛关注^[11-12],它能快速反映患者免疫炎症状态,常常作为危重病患者全身炎症反应的预后指标,本研究发现死亡组NLR显著高于存活组,说明其在预测SP患者不良结局中也有重要的价值。因为其检测方法简单易获取,可以作为判断SP患者病情和预后的常规观察指标。

近年研究表明免疫失调也是SP主要生理病理机制之一^[13]。肺炎病原体引发的肺部过度炎症,导致炎症因子过度释放,激活先天和后天免疫。随着肺炎引起的继发性感染持续,机体损耗大量免疫细

胞,到后期免疫细胞大量减少,就会出现免疫功能低下,甚至免疫抑制状态,这种状态加重了病情恶化,预后不良。T淋巴细胞是人体细胞免疫的重要组成部分,在细胞免疫、免疫调理及全身炎症反应中都有着重要作用。本研究中,死亡组CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺T细胞计数显著低于存活组,说明死亡组的免疫功能更低下,导致结局不良。另外,抗原递呈细胞功能障碍也是导致免疫功能低下和感染加重的重要因素,单核细胞表面HLA-DR分子参与外来抗原加工、处理和递呈给辅助性T细胞,然后激活B细胞、T细胞、吞噬细胞等免疫细胞,所以单核细胞HLA-DR表达率对非特异性和特异性免疫均非常重要,它反映了患者当下的免疫功能状态^[14]。本研究中死亡组和存活组mHLA-DR表达率显著低于对照组,且死亡组显著低于存活组,说明持续减低的mHLA-DR预示着不良结局,Zhuang等^[15]研究mHLA-DR可作为预测重症肺炎患者预后的可靠生物标志物,且27.2%可作为预测预后的临界值,这与本研究结果相一致。

凝血功能紊乱是SP病情进展中常见的并发症,重症感染使机体释放大量炎症因子和内毒素等,使血管内皮细胞受损,导致组织因子释放,启动外源性凝血;SP还可以造成血管壁损伤和胶原暴露,启动内源性凝血。血管内形成高凝状态,形成肺微血栓,随着凝血因子被消耗,机体出现低凝状态,甚至肺出血。凝血系统的过度激活造成凝血功能紊乱,逐渐发展成弥漫性血管内凝血,严重时可能导致多器官功能衰竭^[16]。本研究,死亡组和存活组PT、

APTT和FIB水平没有显著差异,说明这些指标可能并不能预测SP患者结局。D-D是纤维蛋白在纤溶酶裂解下生成的特异性降解产物,其水平升高提示机体存在高凝状态或有血栓形成。本研究中,死亡组D-D水平显著高于存活组($P < 0.05$),说明D-D水平逐步升高提示病情危重和预后不良,这与有关研究报道相一致^[17]。AT-Ⅲ是由肝脏和内皮细胞合成的人体主要抗凝因子之一,可以灭活大部分凝血酶,其水平降低会使得机体出现高凝状态,发生血栓性疾病风险增加。本研究死亡组AT-Ⅲ水平显著低于存活组,说明死亡组凝血功能紊乱更为严重,使得AT-Ⅲ大量消耗而减低,结局不良。Agapakis等^[18]报道血清AT-Ⅲ水平逐渐降低提示普通肺炎向重症转化,这与本研究结果相似。

SP的进展是体内多种生理病理机制失调的结果,炎症指标(NLR、PCT、CRP)、免疫功能指标(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺T细胞计数、mHLA-DR)及凝血功能指标(D-D、AT-Ⅲ)与SP患者的预后密切相关。这些SP相关的生物标志物可以指导临床对患者的病情和预后做出判断,根据失调的系统做出预防或干预,优化治疗方案,改善SP患者预后。

[参考文献]

- [1] CHALMERS J D. Macrolides and mortality in severe community acquired pneumonia[J]. Crit Care Med, 2014, 42(2):475-477
- [2] 刘 晓,王 彤,蒋怡芳,等.重症社区与医院获得性肺炎临床特征与预后分析[J]. 中国感染与化疗杂志, 2018, 18(2):163-170
- [3] 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):1-27, 253-279
- [4] VIASUS D, RIO-PERTUZ G D, SIMONETTI A F, et al. Biomarkers for predicting short-term mortality in community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis[J]. J Infect, 2016, 72(3):273-282
- [5] SCHAUER A E, KLASSERT T E, LACHNER C V, et al. IL-37 causes excessive inflammation and tissue damage in murine pneumococcal pneumonia[J]. J Innate Immun, 2017, 9(4):403-418
- [6] TAGAMI T, MATSUI H, HORIGUCHI H, et al. Recombinant human soluble thrombomodulin and mortality in severe pneumonia patients with sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: an observational nationwide study[J]. J Thromb Haemost, 2015, 13(1):31-40
- [7] ZAHLTEN J, STEINICKE R, BERTRAMS W, et al. TLR9 - and Src-dependent expression of Krueppel-like factor 4 controls interleukin-10 expression in pneumonia[J]. Eur Respir J, 2013, 41(2):384-391
- [8] SCHAUER A E, KLASSERT T E, LACHNER C V, et al. IL-37 causes excessive inflammation and tissue damage in murine pneumococcal pneumonia[J]. J Innate Immun, 2017, 9(4):403-418
- [9] PECHOUS R D. With friends like these: the complex role of neutrophils in the progression of severe pneumonia[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2017, 7:160
- [10] ZHOU Q, ZHANG L, WANG X, et al. Clinical efficacy of nutrition support therapy combined with antibiotics in the patients of community-acquired pneumonia and its influence on serum pct and crp[J]. Pak J Pharm Sci, 2019, 32(5):2477-2480
- [11] CHE-MORALES J L, CORTES-TELLES A. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a serum biomarker associated with community acquired pneumonia [J]. Rev Med Inst Mex Seguro Soc, 2019, 56(6):537-543
- [12] 段榆琳,王宋平. 探讨AECOPD患者血清ACE2和NLR水平与CAT评分的相关性[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2019, 39(7):997-999
- [13] MIZGERD J P. Pathogenesis of severe pneumonia: advances and knowledge gaps[J]. Curr Opin Pulm Med, 2017, 23(3):193-197
- [14] 林洪远,郭旭生,姚咏明,等. CD14+单核细胞人类白细胞抗原-DR预测脓毒症预后及指导免疫调理治疗的初步临床研究[J]. 中国危重病急救医学, 2003, 15(3):135-138
- [15] ZHUANG Y, LI W, WANG H, et al. Predicting the outcomes of subjects with severe community-acquired pneumonia using monocyte human leukocyte antigen-DR [J]. Respir Care, 2015, 60(11):1635-1642
- [16] YANG Y, TANG H. Aberrant coagulation causes a hyper-inflammatory response in severe influenza pneumonia[J]. Cell Mol Immunol, 2016, 13(4):432-442
- [17] GE Y L, LIU C H, WANG N, et al. Elevated plasma D-Dimer in adult community-acquired pneumonia patients is associated with an increased inflammatory reaction and lower survival [J]. Clin Lab, 2019, 65(1). doi: 10.7754/Clin. Lab. 2018. 180720
- [18] AGAPAKIS D I, TSANTILAS D, PSARRIS P, et al. Coagulation and inflammation biomarkers may help predict the severity of community-acquired pneumonia[J]. Respirology, 2010, 15(5):796-803

[收稿日期] 2020-08-17