短篇论著

文章编号:1000-5404(2010)15-1678-03

可溶性髓样细胞触发受体-1在肺部感染患者机械通气前后的动态变化及意义

童 瑾,王导新 (400010 重庆,重庆医科大学附属第二医院呼吸内科)

【摘要】 目的 探讨机械通气对重症肺部感染患者的可溶性髓样细胞触发受体-1(soluble triggering receptor expressed on myeloid cell-1,sTREM-1)及肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1β(IL-1β)影响及其临床价值。方法 选取42例肺部感染并给予有创机械通气的住院患者,观察机械通气前及通气后第1、3、6、9、12天的临床指标变化;同时采用ELISA检测血sTREM-1、TNF-α、IL-6、IL-1β水平。另以健康同龄人作为对照组。结果 肺部感染患者血中sTREM-1、TNF-α、IL-6、IL-1β均高于健康对照组($P<0.01$),但上述指标在肺部感染患者之间差异无统计学意义($P>0.05$)。肺部感染患者机械通气前后24 h sTREM-1差异无统计学意义($P>0.05$),TNF-α、IL-6、IL-1β有所升高($P<0.05$)。在预后不良者中临床指标好转不明显或有所恶化,且sTREM-1、TNF-α、IL-6、IL-1β有明显上升趋势($P<0.01$);在预后良好者中临床指标明显好转,sTREM-1水平稳定或轻度下降,TNF-α、IL-6、IL-1β下降较明显($P<0.05$)。结论 肺部感染、机械通气可引起TNF-α、IL-6、IL-1β升高,但sTREM-1受肺部感染的影响,机械通气对其无影响。上述炎症介质水平对需机械通气的重症肺部感染患者有相对独立的预后评价意义。

【关键词】 机械通气;肺部感染;sTREM-1;细胞因子;预后评价

【中图法分类号】 R563.02;R446.62;R454.4 【文献标志码】 A

髓样细胞触发受体-1(triggering receptor expressed on myeloid cell-1,TREM-1)是感染性疾病中一重要的模式识别受体[1,2]。可溶性髓样细胞触发受体-1(soluble triggering receptor expressed on myeloid cell-1,sTREM-1)是其可溶形式,受TREM-1的刺激表达会增强,并一定程度地抑制TREM-1的炎性反应[3]。既往研究多限于脓毒血症等方面,而有创机械通气对sTREM-1的影响以及它对该类患者的预后评价目前还少见报道。本研究通过对行有创机械通气的肺部重症感染患者进行研究,检测通气前后sTREM-1及主要炎症细胞因子的含量,了解有创机械通气对它们的影响;并通过对其表达的动态监测,研究其对此类患者的预后评价意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2007年7月至2009年2月入住我院呼吸内科病房及ICU的肺部感染并给予有创机械通气的患者,共42例,其中男性31例,女性11例,年龄(50±15)岁。所有患者符合重症肺部感染有创机械通气的指征。采用自身前后对照研究。并以42例健康者作为对照组。

1.2 治疗方法

为减少有创机械通气模式及其参数造成的研究结果偏差[4],患者均采用同步间歇指令强制通气(SIMV)模式及小潮气量低压通气。潮气量(V_T)为6~8 ml/kg,呼气末正压(PEEP)3~5 cmH_2O,峰压(p_{MAX})小于30 cmH_2O。插管方式为经鼻气管插管。

1.3 检测指标

患者有创机械通气前抽血,测sTREM-1、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1β(IL-1β);通气后1、3、6、9、12 d,再次监测上述指标。健康组仅抽一次血标本作对照。采用双抗体夹心酶联免疫吸附实验(ELISA)法检测。按ELISA试剂盒(晶美公司产品)说明进行操作。每个标本重复做2次,取中位数。

观察治疗前后患者痰量、痰液干/湿比、血气分析、白细胞数量及胸片的变化情况。痰液样本采集:痰液吸出后收集于储存罐中,估计1 d痰量;干/湿重比:收集1 d痰量,80 ℃烘箱烘干,分别计称干、湿质量得出比率。胸片病灶描述:++++,双肺满布渗出性病灶;+++,病灶分布于两个或2个以上肺叶;++,局限于两个肺叶以内;+,可见少许渗出性病灶;-,无渗出性病灶。

1.4 统计学分析

计量资料以$\bar{x}\pm s$表示,采用SPSS 11.0统计软件分析上述细胞因子及临床观测指标的数据,组间比较用单因素方差分析及q检验。

2 结果

2.1 有创机械通气前患者表达炎症介质的情况

肺部感染患者血中sTREM-1、TNF-α、IL-6、IL-1β均高于健康对照组($P<0.01$)。见表1。但上述指标在肺部感染患者之间无统计学差异($P>0.05$)。

表1 有创机械通气前肺部感染患者与健康对照组之间细胞因子比较(pg/ml,$n=42$,$\bar{x}\pm s$)

组别	sTREM-1	TNF-α	IL-6	IL-1β
肺部感染组	34.16±14.03[a]	11.76±4.13[a]	24.51±10.26[a]	570.12±156.30[a]
健康对照组	12.25±6.06	5.80±2.01	2.80±1.03	190.25±26.31

a:$P<0.01$,与健康对照组比较

【基金项目】 重庆市卫生局项目(2008-2-224)

【通信作者】 王导新,电话:(023)63693094,E-mail:wangdaoxin1@163.com

2.2 肺部感染患者有创机械通气前后 24 h 炎症介质表达

机械通气前后比较，sTREM-1 无统计学差异（$P>0.05$），TNF-α、IL-6、IL-1β 均较通气前有所升高（$P<0.05$）。见表 2。

表 2 肺部感染患者有创机械通气前后 24 h 细胞因子比较
（pg/ml，$\bar{x}\pm s$）

时间	sTREM-1	TNF-α	IL-6	IL-1β
机械通气前	34.16±14.03	11.76±4.13	24.51±10.26	570.12±156.30
机械通气后	33.21±12.08	16.20±3.07	34.13±9.36[a]	620.29±120.46[a]

a：$P<0.05$，与机械通气前比较

2.3 有创机械通气后 1、3、6、9、12 d 炎症介质表达

预后不良者中（死亡或机械通气时间大于 12 d 者）sTREM-1、TNF-α、IL-6、IL-1β 有上升趋势，与第 1 天比较有显著统计学差异（$P<0.01$）；在预后良好者中（机械通气不足 12 d 就好转脱机者）sTREM-1 无明显变化或轻度下降，TNF-α、IL-6、IL-1β 下降较明显，与第 1 天比较，有统计学差异（$P<0.05$，$P<0.01$）。见表 3、4。

表 3 预后不良者机械通气后第 1、3、6、9、12 天细胞因子的变化（pg/ml，$\bar{x}\pm s$）

时间	sTREM-1	TNF-α	IL-6	IL-1β
第 1 天	33.19±13.10	16.13±3.12	34.21±9.25	621.24±120.15
第 3 天	36.32±9.18	16.10±3.29	35.78±5.16	629.13±117.36
第 6 天	40.26±10.28	17.62±2.49	49.23±8.49[a]	700.32±109.25[a]
第 9 天	50.39±5.37[a]	18.63±3.26	69.37±9.58[a]	826.21±121.46[a]
第 12 天	56.43±20.16[a]	19.12±4.21[a]	80.36±10.24[a]	968.23±115.65[a]

a：$P<0.01$，与第 1 天比较

表 4 预后良好者机械通气后第 1、3、6、9、12 天细胞因子的变化（pg/ml，$\bar{x}\pm s$）

时间	sTREM-1	TNF-α	IL-6	IL-1β
第 1 天	33.20±11.09	16.21±3.08	33.10±8.21	620.23±119.26
第 3 天	36.21±12.36	16.37±4.23	33.35±9.03	622.21±118.23
第 6 天	34.26±11.10	14.56±3.29	30.57±8.29	590.13±120.36
第 9 天	31.26±10.21	13.25±4.02[a]	27.03±5.29[a]	569.31±109.26[a]
第 12 天	29.12±9.08	11.03±2.36[b]	24.28±6.16[b]	551.36±110.27[a]

a：$P<0.05$，b：$P<0.01$，与第 1 天比较

2.4 临床观察指标的变化情况

预后良好者中上述指标治疗后与机械通气前比较均有明显好转（$P<0.05$，$P<0.01$）。预后不良者中有的指标（如痰量、痰液干/湿质量、血气分析、白细胞数量），治疗后与通气前比较虽有一定程度好转，但期间有所反复，并与预后良好者比较，不如后者明显；该组患者胸片病灶的吸收情况，与治疗前比较好转不明显。见表 5、6。

表 5 预后良好者机械通气前及后第 1、3、6、9、12 天临床观察指标

时间	痰量（ml）	痰液干/湿质量	氧分压（mmHg）	CO_2分压（mmHg）	白细胞计数（10^9/L）	胸片
通气前	46±7	0.15±0.04	65±9	60±9	15.21±2.16	+++ ~ ++
第 1 天	43±9	0.14±0.06	70±8[b]	45±5[a]	14.67±3.15	+++ ~ ++
第 3 天	40±5[b]	0.11±0.04[a]	75±6[a]	43±4[a]	12.56±1.47[a]	++
第 6 天	30±2[a]	0.09±0.01[a]	78±5[a]	40±3[a]	7.85±0.94[a]	++
第 9 天	20±2[a]	0.07±0.01[a]	80±5[a]	38±2[a]	6.67±0.45[a]	++ ~ +
第 12 天	15±3[a]	0.06±0.01[a]	82±6[a]	35±3[a]	6.36±0.23[a]	++ ~ +

a：$P<0.01$，b：$P<0.05$，与通气前比较

表 6 预后不良者机械通气前及后第 1、3、6、9、12 天临床观察指标

时间	痰量（ml）	痰液干/湿质量	氧分压（mmHg）	CO_2分压（mmHg）	白细胞计数（10^9/L）	胸片
通气前	47±6	0.15±0.08	63±9	59±7	16.32±1.19	+++ ~ ++
第 1 天	42±7[b]	0.14±0.03	69±7[b]	47±5[b]	15.73±2.46	+++ ~ ++
第 3 天	39±5[b]	0.13±0.04[b]	70±5[b]	44±3[a]	13.56±1.59[b]	+++ ~ ++
第 6 天	35±3[b]	0.13±0.02[b]	72±6[a]	40±4[a]	11.26±0.45[a]	++
第 9 天	36±5[b]	0.11±0.04[a]	75±5[a]	41±2[a]	15.63±0.39	+++ ~ ++
第 12 天	36±3[b]	0.09±0.02[a]	70±2[b]	42±4[a]	17.27±0.21	++++ ~ ++

a：$P<0.01$，与通气前比较；b：$P<0.05$，与通气前比较

3 讨论

TREM-1 受体位于中性粒细胞和单核/巨噬细胞等髓系细胞表面[5]，它的活化可刺激促炎症因子如 TNF-α、IL-8、IL-6、IL-1β 等的大量释放，而上述因子又对其产生正反馈表达，使炎症反应不断增强而导致失控性炎症反应的发生[6,7]。sTREM-1 是其可溶形式。在感染性疾病中，它的表达与病情严重程度成正相关，与预后成负相关[7]；它还被视为社区获得性肺炎评价预后的独立指标[8]，但在非感染性因素中的价值暂未明确。TNF-α、IL-6、IL-1β 作为炎症指标已在临床中运用多年。本研究以重症肺部感染患者为对象，了解上述因子的动态变化及对预后的评价作用，进一步说明 sTREM-1 作为感染性疾病诊疗指标的重要性和特异性。

本研究结果显示，肺部感染患者的 sTREM-1、TNF-α、IL-6、IL-1β 较健康对照组均有升高，说明细菌感染可刺激 TREM-1 表达增强，从而诱发炎性介质的产生。但不同的肺部基础疾病及不同的病原体之间上述指标无显著性差异。研究认为，TREM-1 依赖于 TLR-4 介导，与 G^- 菌表面的脂多糖（lipoplysaccharide，LPS）相作用[9,10]，而对于不同的 G^- 菌种类无明显的识别能力。此表现提示，sTREM-1 的增高虽与感染的刺激有关，但它的表达并不能体现感染病原体的来源，也对具体的感染性疾病无特异性。

机械通气前后 24 h 比较，sTREM-1 无明显变化。说明 sTREM-1 主要为感染性因素的指标，而非感染性因素（如气管插管和机械通气）对 sTREM-1 的分泌无显著影响。但 TNF-α、IL-6、IL-1β 位于炎性反应的下游，除 TREM-1，还受其他众多因素调节[11]。气管插管和机械通气此类创伤可激发相关的炎症反应途径，导致细胞因子（如 TNF-α、IL-6、IL-1β）增加。结合上述情况，进一步说明 sTREM-1 有别于 TNF-α、IL-6、IL-1β，特异地表达于感染性疾病。

本研究中，在预后良好者中，随临床指标的好转，sTREM-1 水平稳定并有下降趋势，TNF-α、IL-6、IL-1β 下降也较明显。而预后不良者的临床指标发展趋势反复，感染控制情况不如预后良好者明显，同时上述细胞因子呈上升趋势，与第 1 天比较有明显升高。从上述数据可推断：①sTREM-1、TNF-α、IL-6、IL-1β 在肺部

感染需机械通气的患者中，有评价预后的独立性意义，与预后呈负相关；②结合表1说明，sTREM-1的表达不仅与感染有关，还随感染病情的发展而动态变化，与感染的严重程度呈正相关。

本研究初步研究结果显示，sTREM-1主要受感染因素的影响，与感染的发展程度呈正相关，而与非感染性创伤的关系不明显；虽与感染关系密切，但对鉴别病原体的来源无独立意义；它和TNF-α、IL-6、IL-1β的表达对感染性疾病的预后有较大价值，表达越高预后越差。总之，sTREM-1不失为感染性疾病诊治方面的一个重要指标及预后评价标准，对临床有较大的指导意义。

参考文献：

[1] Herbst-Kralovetz M, Pyles R. Toll-like receptors, innate immunity and HSV pathogenesis[J]. Herpes, 2006, 13(2): 37-41.

[2] Sharif O, Knapp S. From expression to signaling: roles of TREM-1 and TREM-2 in innate immunity and bacterial infection[J]. Immunobiology, 2008, 213(9/10): 701-713.

[3] Chen L C, Laskin J D, Gordon M K, *et al*. Regulation of TREM expression in hepatic macrophages and endothelial cells during acute endotoxemia[J]. Exp Mol Pathol, 2008, 84(2): 145-155.

[4] 廖秀清，李琦，林科雄，等. 早期无创正压机械通气治疗慢性阻塞性肺病合并呼吸衰竭的随机对照试验[J]. 第三军医大学学报，2004，26(8)：739-741.

[5] Liu C L, Hsieh W Y, Wu C L, *et al*. Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in pleural effusions: a marker of inflammatory disease[J]. Respir Med, 2007, 101(5): 903-909.

[6] Tessarz A S, Cerwenka A. The TREM-1/DAP12 pathway[J]. Immunol Lett, 2008, 116(2): 111-116.

[7] Tejera A, Santolaria F, Diez M L, *et al*. Prognosis of community acquired pneumonia (CAP): value of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1) and other mediators of the inflammatory response[J]. Cytokine, 2007, 38(3): 117-123.

[8] Determann R M, van-Till J W, van-Ruler O, *et al*. sTREM-1 is a potential useful biomarker for exclusion of ongoing infection in patients with secondary peritonitis[J]. Cytokine, 2009, 46(1): 36-42.

[9] Ferat-Osorio E, Esquivel-Callejas N, Wong-Baeza I, *et al*. The increased expression of TREM-1 on monocytes is associated with infectious and noninfectious inflammatory processes[J]. J Surg Res, 2008, 150(1): 110-117.

[10] Lomas-Neira J L, Chung C S, Wesche D E, *et al*. *In vivo* gene silencing (with siRNA) of pulmonary expression of MIP-2 versus KC results in divergent effects on hemorrhage-induced, neutrophil-mediated septic acute lung injury[J]. J Leukoc Biol, 2005, 77(6): 846-853.

[11] Lavery K S, King T H. Antisense and RNAi: powerful tools in drug target discovery and validation[J]. Curr Opin Drug Discov Devel, 2003, 6(4): 561-569.

（收稿：2010-01-11 修回：2010-04-19）

（编辑 邓强庭）

短篇论著

文章编号：1000-5404(2010)15-1680-02

血清 β_2-微球蛋白检测在恶性肿瘤诊断中的临床应用

黄学梅，易 玲，蒋蓉蓉，李莲群，刘 预，吴立翔 （400030 重庆，重庆市肿瘤研究所临检中心）

【摘要】 目的 探讨血清 β_2-微球蛋白(β_2-microglobulin，β_2-MG)测定在恶性肿瘤诊断中临床应用价值。方法 采用胶乳免疫比浊法对50例体检健康者和607例恶性肿瘤患者血清进行 β_2-MG 检测。结果 健康体检者的血清 β_2-MG 含量中位数为1.23 mg/L，肺癌、消化道肿瘤、肝癌、淋巴瘤、乳腺癌、卵巢癌、鼻咽癌患者的血清 β_2-MG 含量中位数分别为2.05、1.69、2.46、2.00、1.52、1.97、1.58 mg/L，各型恶性肿瘤患者的血清 β_2-MG 含量显著高于健康体检者($P<0.01$)。按照血清 β_2-MG 含量的阈值标准，肝癌、淋巴瘤、肺癌、卵巢癌、消化道癌的灵敏度分别为54.84%、47.47%、44.38%、40.00%、32.19%，各型恶性肿瘤的总灵敏度为34.10%。结论 β_2-MG 作为非特异性肿瘤标志物，对恶性肿瘤有一定的辅助诊断价值。

【关键词】 β_2 微球蛋白；血清学试验；肿瘤

【中图法分类号】 R730.43；R446.112

【文献标志码】 A

β_2-微球蛋白(β_2-microglobulin，β_2-MG)是人类白细胞抗原(human leukocyte antigen，HLA) Ⅰ类分子编码的轻链即β链部分[1]，是诊断早期肾功能不全的一项重要指标[2]。有研究表明，肿瘤的发生、发展与 β_2-MG 的关系密切。近年来，有学者认为血清 β_2-MG 可作为恶性肿瘤的非特异性诊断指标[3-5]。本研究利用免疫比浊法检测607例肝癌、乳腺癌、卵巢癌、鼻咽癌、肺癌、消化道肿瘤及淋巴瘤患者血清 β_2-MG 含量，并与50例健康体检者进行对比，探讨血清 β_2-MG 作为非特异性肿瘤标志物，对恶性肿瘤辅助诊断的临床意义。

【通信作者】 刘 预，电话：(023)65330078

1 对象与方法

1.1 研究对象

研究对象为我院2009年1-11月住院治疗并经临床确诊的恶性肿瘤患者607例，均排除高血压、糖尿病、肾病等慢性疾病。其中肺癌160例，女性49例，男性111例，年龄为24～88(59.3±12.4)岁；消化道肿瘤146例(包括食道癌42例、胃癌20例、肠癌84例)，女性59例，男性87例，年龄为24～85(56.7±