

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.11.025

重症肺炎 BALF 内 TLR4、sTREM-1、IL-17A、IL-8 水平与疗效和预后的关系*

王彬阶¹, 陈 丹¹, 邓世鑫¹, 熊 莉², 王 度³, 方红育³, 胡 丽^{1△}

1. 湖北省麻城市人民医院检验科, 湖北黄冈 438300; 2. 湖北省麻城市人民医院风湿免疫科, 湖北黄冈 438300; 3. 湖北省武汉市第三医院骨科, 湖北武汉 430060

摘要:目的 探讨重症肺炎患者肺泡灌洗液(BALF)中 Toll 样受体 4(TLR4)、可溶性髓样细胞触发受体-1(sTREM-1)、白细胞介素-17A(IL-17A)、白细胞介素-8(IL-8)水平与疗效和预后的关系。方法 选择 2022 年 2 月至 2024 年 2 月湖北省麻城市人民医院收治的 100 例重症肺炎患者纳入观察组, 收集同期于湖北省麻城市人民医院治疗的 124 例普通肺炎患者纳入对照组。采集所有患者 BALF, 采用酶联免疫吸附试验检测 2 组患者 BALF 中 TLR4、sTREM-1、IL-17A 及 IL-8 水平。根据治疗效果将重症肺炎患者分为有效组、无效组; 根据急性生理学与慢性健康状况评分 II (APACHE II 评分) 将重症肺炎患者分为非危重组、危重组; 根据重症肺炎患者入院 28 d 的生存情况, 将其分为生存组及死亡组。分析重症肺炎患者 BALF 中 TLR4、sTREM-1、IL-17A、IL-8 水平与 APACHE II 评分的相关性。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估重症肺炎患者 BALF 中 TLR4、sTREM-1、IL-17A 及 IL-8 预测预后的价值。结果 观察组 BALF 中 TLR4、sTREM-1、IL-17A 及 IL-8 水平均高于对照组($P < 0.05$)。非危重组 54 例, 危重组 46 例。危重组患者 BALF 中 TLR4、sTREM-1、IL-17A 及 IL-8 水平均高于非危重组($P < 0.05$)。有效组 56 例, 无效组 44 例。无效组患者 BALF 中 TLR4、sTREM-1、IL-17A 及 IL-8 水平均高于有效组($P < 0.05$)。100 例重症肺炎患者入院 28 d, 转院 3 例, 共有 97 例患者有完整的预后数据, 其中死亡组 30 例, 存活组 67 例。死亡组患者重症监护室(ICU)总监护时间长于存活组($P < 0.05$), 发生误吸、发生谵妄的比例高于存活组($P < 0.05$)。死亡组 BALF 中 TLR4、sTREM-1、IL-17A 及 IL-8 水平均高于存活组($P < 0.05$)。重症肺炎患者 BALF 中 TLR4、sTREM-1、IL-17A 及 IL-8 水平与 APACHE II 评分均呈正相关($r = 0.312, 0.343, 0.331, 0.306$, 均 $P < 0.05$)。重症肺炎患者 BALF 中 TLR4、sTREM-1、IL-17A 及 IL-8 单独及联合预测预后的曲线下面积(AUC)均较大, 其中联合检测的 AUC 最大, 当约登指数为 0.788 时, 预测重症肺炎患者死亡的 AUC 为 0.875, 灵敏度为 96.67%, 特异度为 82.09%。结论 重症肺炎患者 BALF 中 TLR4、sTREM-1、IL-17A 及 IL-8 水平较高, 且均可作为评估重症肺炎病情严重程度、疗效及预测预后的有效指标。

关键词:重症肺炎; 肺泡灌洗液; Toll 样受体 4; 可溶性髓样细胞触发受体-1; 白细胞介素-17A; 白细胞介素-8

中图法分类号: R563.1; R446.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2025)11-1573-07

Association of TLR4, sTREM-1, IL-17A and IL-8 levels in bronchoalveolar lavage fluid with treatment efficacy and prognosis in severe pneumonia*

WANG Binjie¹, CHEN Dan¹, DENG Shixin¹, XIONG Li², WANG Du³, FANG Hongyu³, HU Li^{1△}

1. Department of Laboratory Medicine, Macheng People's Hospital, Huanggang, Hubei 438300, China; 2. Department of Rheumatology and Immunology, Macheng People's Hospital, Huanggang, Hubei 438300, China; 3. Department of Orthopedics, Wuhan Third Hospital, Wuhan, Hubei 430060, China

Abstract: **Objective** To investigate the association of Toll-like receptor 4 (TLR4), soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1), interleukin-17A (IL-17A) and interleukin-8 (IL-8) levels in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) with treatment efficacy and prognosis in patients with severe pneumonia. **Methods** A total of 100 patients with severe pneumonia admitted to Macheng People's Hospital from February 2022 to February 2024 were enrolled as the observation group. Additionally, 124 patients with general pneumonia treated during the same period were included as the control group. BALF samples were collected from all patients, and the levels of TLR4, sTREM-1, IL-17A and IL-8 were measured using enzyme-linked im-

* 基金项目: 湖北省卫生健康委员会科研项目(WJ2019F005); 湖北省武汉市医学科研项目(WX20D11)。

作者简介: 王彬阶, 男, 副主任技师, 主要从事实验室诊断学方向的研究。△ 通信作者, E-mail: 364645239@qq.com。

munosorbent assay (ELISA). Patients with severe pneumonia were further classified into the effective group and ineffective group based on treatment efficacy; into the non-critically ill group and critically ill group according to their Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) scores; and into the survival group and death group based on 28 d survival status after admission. The correlations between BALF levels of TLR4, sTREM-1, IL-17A and IL-8 and APACHE II scores in patients with severe pneumonia were analyzed. Receiver operating characteristic (ROC) curves was used to evaluate the prognostic predictive value of BALF levels of TLR4, sTREM-1, IL-17A and IL-8 in patients with severe pneumonia. **Results** Levels of TLR4, sTREM-1, IL-17A and IL-8 in BALF were significantly higher in the observation group than those in the control group ($P < 0.05$). Among the patients with severe pneumonia, 54 were classified as non-critically ill and 46 as critically ill. BALF levels of TLR4, sTREM-1, IL-17A and IL-8 were significantly higher in the critically ill group compared with the non-critically ill group ($P < 0.05$). There were 56 patients in the effective group and 44 in the ineffective group. BALF levels of TLR4, sTREM-1, IL-17A and IL-8 were significantly higher in the ineffective group than those in the effective group ($P < 0.05$). Of the 100 patients with severe pneumonia, 3 were transferred to other hospitals, and 97 had complete 28 d prognostic data. Among them, 30 patients were in the death group and 67 in the survival group. The length of ICU stay was significantly longer in the death group than in the survival group ($P < 0.05$), and the incidence of aspiration and delirium were also higher ($P < 0.05$). BALF levels of TLR4, sTREM-1, IL-17A and IL-8 were significantly higher in the death group compared with the survival group ($P < 0.05$). Levels of TLR4, sTREM-1, IL-17A and IL-8 in BALF were positively correlated with APACHE II scores ($r = 0.312, 0.343, 0.331, 0.306$, all $P < 0.05$). The areas under the curve (AUC) for TLR4, sTREM-1, IL-17A and IL-8 in predicting prognosis individually and in combination were relatively high. Among them, the combined detection showed the highest AUC. When the Youden index was 0.788, the AUC for predicting mortality in patients with severe pneumonia was 0.875, with a sensitivity of 96.67% and a specificity of 82.09%. **Conclusion** Elevated levels of TLR4, sTREM-1, IL-17A and IL-8 in BALF are associated with severe pneumonia. These biomarkers may serve as effective indicators for assessing disease severity, evaluating treatment efficacy, and predicting prognosis in patients with severe pneumonia.

Key words: severe pneumonia; bronchoalveolar lavage fluid; Toll-like receptor 4; soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1; interleukin-17A; interleukin-8

重症肺炎是由细菌、病毒或真菌感染引起的肺泡和肺间质严重的炎症反应,患者常见高热、剧烈咳嗽、呼吸急促等症状或体征,若未及时治疗,可能导致呼吸衰竭、脓毒症等不良预后^[1-2]。以往研究多使用血清学指标,如C反应蛋白、白细胞介素-6等进行肺炎病情严重程度的评估,该方法操作方便,但特异度较低^[3]。有研究显示,随着纤维支气管镜技术的进步,肺泡灌洗液(BALF)中标志物检测的灵敏度高于传统血清学检测^[4]。Toll样受体4(TLR4)是一种天然免疫跨膜信号转导受体,其水平升高可以特异性反映机体对病原体感染的免疫反应程度,现已证实可预测重度烧伤患者急性肾损伤的发生^[5]。可溶性髓样细胞触发受体-1(sTREM-1)是免疫细胞表达的炎症反应调节受体,有研究发现其可预测2型糖尿病患者尿路感染的发生^[6]。白细胞介素-17A(IL-17A)是由辅助性T细胞(Th)17产生的炎症因子,其水平升高反映细菌和真菌性感染引起的炎症反应程度加剧,现已有研究将其作为评估慢性乙型肝炎病情严重程度的指标之一^[7]。白细胞介素-8(IL-8)也称为趋化因子,其水平升高多与急性炎症反应密切相关,已有研究将IL-8水平作为诊断败血症的依据^[8]。上述炎症因子

均可作为评估炎症反应严重程度的有效指标,虽有研究已将其联合用于重症肺炎患者的预后评估,但少有研究探讨其与疗效的关系,故本研究以此为目标开展研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2022年2月至2024年2月于湖北省麻城市人民医院(以下简称本院)治疗的100例重症肺炎患者纳入观察组。观察组纳入标准:符合重症肺炎的诊断标准^[9],并经胸部CT确诊;呼吸频率 ≥ 30 次/min;均接受机械通气治疗且入住重症监护室;临床资料完整。排除标准:伴有结核、肺栓塞等严重肺部疾病的患者;生存期 < 3 d的患者;伴有恶性肿瘤及免疫系统疾病的患者;无法配合纤维支气管镜检查及BALF采集的患者。收集同期于本院治疗的124例普通肺炎患者纳入对照组。对照组纳入标准:意识清晰;生命体征平稳,均自愿接受纤维支气管镜检查。2组患者性别、年龄、合并症等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表1。本研究经本院医学伦理委员会批准(LLMC202208),患者及家属均同意参与本研究并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 实验室指标检测 在纤维支气管镜下开展气管肺泡灌洗术。以利多卡因进行局部麻醉,在左肺舌段或右肺中叶支气管插入支气管镜,经气管活检孔注入无菌生理盐水 100 mL (37 ℃),在负压下回收 BALF 至硅塑瓶中,冷冻保存备用。符合检测标准的 BALF^[10]: (1)肺泡灌洗回收液占 40% 以上; (2)上皮细胞含量低于 3%; (3)血细胞数比例低于 10%。取

5~10 mL BALF,以 3 000 r/min(离心半径 10 cm)离心 20 min,取上清液,采用酶联免疫吸附试验检测 TLR4、sTREM-1、IL-17A 及 IL-8 水平,试剂盒购自武汉科斯坦生物科技有限公司,均为同一批号。

1.2.2 基线资料收集 收集重症肺炎患者基线资料,如合并肺部疾病、发病季节、重症监护室(ICU)总监护时间,以及误吸、谵妄发生情况等。

表 1 2 组患者一般资料比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

组别	<i>n</i>	性别		年龄(岁)	合并糖尿病	合并高血压	合并心脑血管疾病	有吸烟史
		男	女					
观察组	100	54(54.00)	46(46.00)	61.77±5.74	16(16.00)	28(28.00)	20(20.00)	67(67.00)
对照组	124	66(53.23)	58(46.77)	60.93±5.86	20(16.13)	32(25.81)	23(18.55)	81(65.32)
<i>t</i> / χ^2		0.013		1.076	0.001	0.136	0.075	0.070
<i>P</i>		0.908		0.283	0.979	0.712	0.784	0.792

1.3 病情严重程度评估 入组时采用急性生理学与慢性健康状况评分Ⅱ(APACHEⅡ评分)评估重症肺炎患者病情严重程度,总分 71 分,评分<12 分者纳入非危重组,≥12 分者纳入危重组^[11]。

1.4 疗效评估 所有患者均接受对症治疗,治疗后根据《中国急诊重症肺炎临床实践专家共识》^[12]中制订的疗效标准评估治疗效果,分为痊愈、有效、显效及无效。将痊愈、有效及显效的患者均纳入有效组,反之纳入无效组。

1.5 预后评估 根据重症肺炎患者入院 28 d 的生存情况将其分为生存组及死亡组。

1.6 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行统计分析。计数资料以例数或百分率表示,2 组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估重症肺炎患者 BALF 中 TLR4、sTREM-1、IL-17A 及 IL-8 对预后的预测价值。采用 Pearson 相关进行相关性分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组患者实验室指标比较 观察组 BALF 中 TLR4、sTREM-1、IL-17A 及 IL-8 水平均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 2 组患者实验室指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	TLR4 (ng/mL)	sTREM-1 (ng/L)	IL-17A (pg/mL)	IL-8 (pg/mL)
观察组	100	5.36±1.74	73.27±5.51	34.38±4.73	531.52±83.96
对照组	124	1.82±0.46	59.68±5.34	13.59±2.86	266.79±76.84
<i>t</i>		21.743	18.668	40.609	24.592
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同病情严重程度重症肺炎患者实验室指标比较 100 例重症肺炎患者 APACHEⅡ评分为(20.23±5.26)分,根据评分将其分为非危重组(54 例)及危重组(46 例)。危重组 BALF 中 TLR4、sTREM-1、IL-17A 及 IL-8 水平均高于非危重组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.3 不同疗效重症肺炎患者实验室指标比较 经治疗,100 例重症肺炎患者中有效 56 例(有效组)、无效 44 例(无效组)。无效组 BALF 中 TLR4、sTREM-1、IL-17A 及 IL-8 水平均高于有效组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 3 不同病情严重程度重症肺炎患者实验室指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	TLR4 (ng/mL)	sTREM-1 (ng/L)	IL-17A (pg/mL)	IL-8 (pg/mL)
危重组	46	6.42±1.56	79.83±5.15	41.19±3.93	652.37±78.62
非危重组	54	4.46±1.89	67.68±5.82	28.58±5.41	428.57±88.51
<i>t</i>		5.594	10.965	13.127	13.261
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 4 不同疗效重症肺炎患者实验室指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	TLR4 (ng/mL)	sTREM-1 (ng/L)	IL-17A (pg/mL)	IL-8 (pg/mL)
无效组	44	6.89±1.63	82.87±5.29	42.59±4.41	644.63±82.58
有效组	56	4.16±1.83	65.73±5.68	27.93±4.98	442.65±85.04
<i>t</i>		7.766	15.435	15.358	11.940
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.4 不同预后重症肺炎患者基线资料比较 入院 28 d,本研究 100 例重症肺炎患者中转院 3 例,共有 97

例患者有完整预后数据,其中死亡 30 例(死亡组),存活 67 例(存活组)。死亡组患者 ICU 总监护时间长于存活组,发生误吸、谵妄的比例高于存活组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 5。

表 5 不同预后重症肺炎患者基线资料比较 [$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$]				
项目	死亡组 ($n=30$)	存活组 ($n=67$)	χ^2/t	P
性别			0.754	0.385
男	16(53.33)	42(62.69)		
女	14(46.67)	25(37.31)		
年龄(岁)			0.648	0.421
<75	7(23.33)	21(31.34)		
≥ 75	23(76.67)	46(68.66)		
合并基础病				
高血压	11(36.67)	14(20.90)	2.694	0.101
糖尿病	9(30.00)	11(16.42)	2.336	0.126
冠心病	7(23.33)	8(11.94)	2.058	0.151
合并肺部疾病				
慢性支气管炎	7(23.33)	9(13.43)	1.475	0.225
肺气肿	9(30.00)	10(14.93)	2.990	0.084
支气管扩张	10(33.33)	13(19.40)	2.223	0.136
支气管哮喘	6(20.00)	5(7.46)	3.240	0.072
慢性阻塞性肺疾病	12(40.00)	16(23.88)	2.622	0.105
发病季节			0.216	0.642
春冬	22(73.33)	46(68.66)		
夏秋	8(26.67)	21(31.34)		
ICU 总监护时间(d)	9.62 $\pm$ 1.09	7.47 $\pm$ 1.21	8.332	<0.001
体质量指数(kg/m ²)	22.56 $\pm$ 2.15	23.34 $\pm$ 2.04	1.712	0.090
误吸			4.895	0.027
有	17(56.67)	22(32.84)		
无	13(43.33)	45(67.16)		
谵妄			7.217	0.007
有	16(53.33)	17(25.37)		
无	14(46.67)	50(74.63)		

2.5 不同预后重症肺炎患者实验室指标比较 死亡组患者 BALF 中 TLR4、sTREM-1、IL-17A 及 IL-8 水平平均高于存活组($P<0.05$)。见表 6。

2.6 重症肺炎患者 BALF 中 TLR4、sTREM-1、IL-17A 及 IL-8 预测预后的价值 以是否发生重症肺炎为状态变量(是=1,否=0),以 TLR4、sTREM-1、IL-17A 及 IL-8 预测为检验变量进行 ROC 曲线分析。结果显示:重症肺炎患者 BALF 中 TLR4、sTREM-1、IL-17A 及 IL-8 单独及联合预测预后(死亡)的曲线下面积(AUC)均较大,其中联合检测的 AUC 最大。当约登指数为 0.788 时,预测重症肺炎患者死亡的 AUC 为 0.875,灵敏度为 96.67%,特异度为 82.09%。见图 1、表 7。

表 6 不同预后重症肺炎患者实验室指标比较($\bar{x}\pm s$)					
组别	n	TLR4 (ng/mL)	sTREM-1 (ng/L)	IL-17A (pg/mL)	IL-8 (pg/mL)
死亡组	30	7.28 $\pm$ 1.54	84.52 $\pm$ 5.41	45.25 $\pm$ 4.18	656.31 $\pm$ 83.28
存活组	67	3.09 $\pm$ 0.86	59.37 $\pm$ 5.72	24.36 $\pm$ 4.39	421.46 $\pm$ 85.47
t		17.144	20.345	21.977	12.606
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

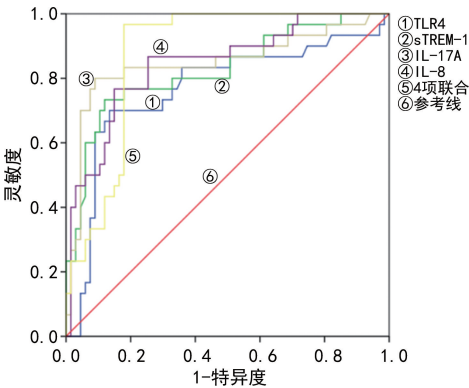


图 1 重症肺炎患者 BALF 中 TLR4、sTREM-1、IL-17A 及 IL-8 预测预后的 ROC 曲线

2.7 重症肺炎患者 BALF 中实验室指标水平与 APACHE II 评分的相关性 重症肺炎患者 BALF 中 TLR4、sTREM-1、IL-17A、IL-8 水平与 APACHE II 评分均呈正相关($r=0.312、0.343、0.331、0.306$,均 $P<0.05$)。

表 7 重症肺炎患者 BALF 中 TLR4、sTREM-1、IL-17A 及 IL-8 预测预后的效能分析							
项目	AUC	AUC 的 95%CI	P	最佳截断值	约登指数	灵敏度(%)	特异度(%)
TLR4	0.766	0.670~0.846	<0.001	4.58 ng/mL	0.566	70.00	86.57
sTREM-1	0.826	0.735~0.895	<0.001	70.57 ng/L	0.614	73.33	88.06
IL-17A	0.848	0.760~0.912	<0.001	32.82 pg/mL	0.710	80.00	91.04
IL-8	0.844	0.756~0.910	<0.001	524.77 pg/mL	0.617	76.67	85.07
4 项联合	0.875	0.792~0.934	<0.001	—	0.788	96.67	82.09

注:—表示无数据。

3 讨论

TLR4 属于 Toll 样受体家族的跨膜蛋白受体,其能结合细菌脂多糖等外源性配体,激活髓样分化因子 88 信号通路,引发炎症反应,其水平升高可能反映炎症刺激增强^[13]。本研究结果显示,分别与对照组、非危重组、有效组、存活组比较,观察组、危重组、无效组、死亡组 BALF 中 TLR4 水平更高($P<0.05$),重症肺炎患者 BALF 中 TLR4 水平与 APACHE II 评分呈正相关($P<0.05$)。以上结果提示重症肺炎患者疾病严重程度、疗效及预后与 TLR4 水平异常升高有关。罗丽等^[14]的研究结论与此结论一致,分析原因可能为:重症肺炎患者病原微生物直接侵入肺组织细胞,通过释放毒素、激活宿主免疫系统等方式导致肺组织损伤,引起细胞膜受损,促进细菌脂多糖的释放,引起持续炎症刺激,导致免疫系统异常激活,炎症反应释放大量的肿瘤坏死因子- α 及白细胞介素-1 β 等炎症介质,进而促使 TLR4 过度表达;且 TLR4 的过度表达可能增加肺泡壁通透性,进一步增强其对细菌脂多糖的敏感性,加剧炎症反应和组织损伤,损害气体交换功能;还可能破坏肺泡的完整性,减少氧气和二氧化碳的交换效率,引发呼吸功能急剧下降、多器官功能障碍综合征等严重并发症,促进重症肺炎的进展,严重影响患者预后^[15]。

sTREM-1 是由单核细胞和中性粒细胞等髓系细胞表达的膜联结受体的可溶性形式,其可激活成熟单核细胞和中性粒细胞的脱颗粒作用,使其合成释放炎症因子,引发持续的炎症反应,导致肺炎病情进展^[16]。本研究结果显示,分别与对照组、非危重组、有效组、存活组比较,观察组、危重组、无效组、死亡组 BALF 中 sTREM-1 水平更高($P<0.05$),重症肺炎患者 BALF 中 sTREM-1 水平与 APACHE II 评分呈正相关($P<0.05$)。这说明重症肺炎患者疾病严重程度、疗效及预后与 sTREM-1 水平异常升高有关。牛芳等^[17]分析了重症肺炎血清 sTREM-1 水平与病情严重程度的关系,其相关系数较低,而本研究通过检测 BALF 中 sTREM-1 水平发现:当细菌或真菌感染引起重症肺炎时,机体免疫细胞可通过细胞表面 Toll 样受体识别释放的细菌脂多糖及真菌 β -葡聚糖,促进核因子 κ B、丝裂原活化蛋白激酶等信号通路的激活,使其启动炎症基因的转录,促进炎症介质释放,增加 sTREM-1 表达。且在免疫细胞的激活过程中,髓系细胞表面上的髓样细胞触发受体-1 可能被活化、剪切,从而释放其可溶性形式 sTREM-1,导致炎症反应的强度和持续性增加,加剧对肺部组织的破坏,恶化肺功能,导致重症肺炎进展^[18];同时 sTREM-1 通过调节免疫细胞的活化和迁移,影响气道炎症状态,导致气道狭窄,降低气道通畅性,影响肺功能,加重病情。

IL-17A 是由 T 淋巴细胞产生的促炎性细胞因子,其可与 IL-17 受体结合激活核因子 κ B、丝裂原活化蛋白激酶等信号通路,促进中性粒细胞、单核细胞和上皮细胞等趋化和活化,从而增强炎症反应,其水平升高可能导致过度的炎症反应和组织损伤^[19]。本研究结果显示,分别与对照组、非危重组、有效组、存活组比较,观察组、危重组、无效组、死亡组 BALF 中 IL-17A 水平更高($P<0.05$),重症肺炎患者 BALF 中 IL-17A 水平与 APACHE II 评分呈正相关($P<0.05$)。这说明重症肺炎患者疾病严重程度、疗效及预后与 IL-17A 水平异常升高有关,此结论与丁鹏等^[20]的研究结论一致,但该研究仅评估 IL-17A 水平与重症肺炎患者预后的关系,其他结论为本文创新之处。分析原因:重症肺炎患者肺部遭受细菌或病毒感染后,其免疫系统通过识别病毒 DNA 激活免疫细胞,促进白细胞介素-1 β 及白细胞介素-23 等炎症介质释放,其中白细胞介素-23 是促炎介质,其可促使 CD4⁺ T 淋巴细胞向 Th17 分化,增加 Th17 活性,进而释放大量的 IL-17A。而 IL-17A 与 IL-17 受体结合促进其趋化和浸润,增强炎症细胞的趋化和激活,增加炎症介质的释放,形成正反馈回路,导致局部炎症反应的持续性增强,加重肺部组织的损伤和病变,使气道变窄,气流受限,影响通气功能,可能导致气道纤维化和气道狭窄,进一步限制气道的通畅性,影响肺功能^[21]。

IL-8 是由巨噬细胞、上皮细胞等炎症细胞产生的趋化因子,其可与中性粒细胞和嗜酸性粒细胞表面受体结合,引导其迁移至炎症部位,促进炎症反应的发生,其水平升高反映更多白细胞向炎症部位聚集,局部炎症反应加剧,可能导致组织损伤加重和器官功能恶化^[22]。本研究结果显示,分别与对照组、非危重组、有效组、存活组比较,观察组、危重组、无效组、死亡组 BALF 中 IL-8 水平更高($P<0.05$),重症肺炎患者 BALF 中 IL-8 水平与其 APACHE II 评分呈正相关($P<0.05$)。这说明重症肺炎患者疾病严重程度、疗效及预后与 IL-8 水平异常升高有关,王建伟等^[23]的研究中仅分析血清 IL-8 水平与重症肺炎疾病严重程度的关系,其特异度较 BALF 中 IL-8 低。分析原因:重症肺炎患者肺部受到细菌及病毒的入侵,其释放的脂多糖及 β -葡聚糖被 Toll 样受体识别并激活,启动核因子 κ B 信号通路的转录,促进 IL-8 基因的转录,增加其释放。同时 IL-8 具备正反馈机制,其可通过作用于趋化因子受体 1 及趋化因子受体 2 进一步激活核因子 κ B 信号转导通路,加重机体炎症反应,促进自身表达及释放,导致免疫系统失调,进一步加剧炎症反应及病情严重程度^[24]。同时 IL-8 诱导的炎症细胞浸润会破坏肺泡-毛细血管屏障,导致液体和蛋白质的渗漏,引发肺水肿,影响气体互换效率,从而限制通气和

减少氧气摄取,影响肺功能。

本研究结果显示,死亡组患者 ICU 总监护时间、发生误吸、发生谵妄的占比较存活组高,BALF 中 TLR4、sTREM-1、IL-17A 及 IL-8 水平均较存活组高($P<0.05$)。分析原因:重症肺炎患者病情危重,肺部炎症严重且可能播散至全身,导致呼吸衰竭、心力衰竭、肾功能不全等多个器官、系统功能障碍,长时间的 ICU 监护通常意味着患者的病情严重且复杂,对治疗的反应可能不佳。且重症肺炎患者体内存在强烈的炎症反应,可能导致免疫系统的失衡,炎症反应和免疫失衡可能进一步损害器官功能,提高并发症的风险,而在 ICU 中需使用抗生素、免疫抑制剂、机械通气等治疗,也可能导致呼吸机相关性肺炎及血压波动等。重症肺炎患者由于病情严重,可能伴随呼吸衰竭、心力衰竭等并发症,导致呼吸肌无力、咳嗽反射减弱或消失,难以有效清除呼吸道内的分泌物和异物,增加误吸的风险;误吸会导致胃内容物进入呼吸道,其中的胃酸、食物残渣等有害物质会损伤呼吸道黏膜,引发或加重肺部感染,导致死亡。重症肺炎患者常伴全身炎症反应综合征,导致体内炎症介质和细胞因子水平升高,可能通过血-脑脊液屏障,影响中枢神经系统功能,从而引发谵妄;谵妄患者由于病情复杂和治疗难度大,需要更长时间的 ICU 监护和住院治疗,不仅增加医疗资源的消耗,还可能因长时间卧床和缺乏运动而导致肌肉萎缩、深静脉血栓等并发症的发生,增加死亡风险。TLR4、sTREM-1、IL-17A 及 IL-8 水平是反映患者体内炎症反应和免疫状态变化的指标,其中 TLR4 是识别革兰阴性菌的主要受体,在机体免疫应答中起着重要作用,高 TLR4 水平可能意味着患者体内存在大量的革兰阴性菌感染,可能进一步引发全身炎症反应综合征和多器官功能障碍综合征,从而增加患者的死亡风险。sTREM-1 与细菌感染和炎症反应密切相关,高水平 sTREM-1 可能代表患者体内存在严重的细菌感染和炎症反应,可能进一步加重患者的病情,增加死亡风险。IL-17A 和 IL-8 是重要的促炎性细胞因子,在机体免疫应答中起着关键作用,高水平 IL-17A 和 IL-8 可能表示患者体内存在强烈的炎症反应,可能导致肺组织损伤、急性呼吸衰竭等并发症,增加死亡风险。

重症肺炎患者 BALF 中 TLR4、sTREM-1、IL-17A 及 IL-8 水平联合检测预测死亡的效能最高,灵敏度为 96.67%,特异度为 82.09%。陈文灯等^[25]提出,IL-17A 更直接反映重症肺炎患者的炎症状态及疾病严重程度,但本研究联合检测预测效果更佳。分析原因:TLR4 是一种重要的免疫受体,能够识别并响应多种病原体相关分子模式和损伤相关分子模式,从而触发免疫反应,重症肺炎患者 BALF 中 TLR4 的高表达

可能与病原体的识别和免疫反应的激活密切相关,其能反映患者体内免疫反应的活跃程度和对病原体的识别能力。sTREM-1 是诊断细菌感染较特异的指标,其水平在细菌感染时显著升高,有助于判断患者是否存在细菌感染,并评估感染的严重程度。IL-17A 是一种重要的炎症因子,能够促进中性粒细胞的招募和激活,从而加剧炎症反应,重症肺炎患者 BALF 中 IL-17A 的高表达可能与肺部炎症的加剧和免疫反应的失衡有关,其水平可以反映患者体内炎症反应的强度和免疫调节的失衡状态。IL-8 是一种趋化因子,能够吸引和激活中性粒细胞,促进炎症反应的发生和发展。在重症肺炎中,IL-8 的高表达可能与中性粒细胞的浸润和肺部损伤的加剧有关,其水平可以反映患者体内中性粒细胞的招募和激活程度,以及肺部损伤的严重程度。联合检测能够同时评估患者的免疫反应、感染情况及炎症反应,从而更全面了解患者的病情,提高预测的准确性。

综上所述,重症肺炎患者 BALF 中 TLR4、sTREM-1、IL-17A 及 IL-8 水平较高,且均可作为评估重症肺炎疾病严重程度、疗效、预测预后的有效指标,临床可通过早期检测上述指标,为不同严重程度的重症肺炎提供个性化治疗,以提高治疗效果。但本研究纳入的样本量较少,未来可进一步扩大样本量后开展联合检测研究。

参考文献

- [1] 王雯娟,方天露,马晓蓉,等.老年卧床继发多重耐药菌重症肺炎患者血清 CRP、PCT 水平与预后的关系[J].保健医学研究与实践,2024,21(3):33-37.
- [2] 杨丽莎,王艳平,李淑娇,等. NLR、D-D、MLR 评估重症肺炎患者病情严重程度及预后的价值[J].分子诊断与治疗杂志,2023,15(7):1203-1206.
- [3] AFSIN E,DEMIRKOL M E. Factors affecting prognosis and mortality in severe COVID-19 pneumonia patients [J]. Acta Clin Croat,2023,62(1):106-114.
- [4] 康晓红,颜海鹏,卢秀兰.支气管肺泡灌洗液肝素结合蛋白水平对儿童重症肺炎的评价作用[J].中国小儿急救医学,2022,29(2):104-108.
- [5] 陈静静.血清 TLR4、HMGB1 对重度烧伤患者急性肾损伤的早期诊断价值分析[J].中国血液净化,2022,21(8):580-583.
- [6] 逮青霞,李素和,薛月梅,等.2 型糖尿病老年患者合并尿路感染及其与血清 sTREM-1、HMGB1 的关系[J].中国病原生物学杂志,2023,18(9):1083-1087.
- [7] 程惠芬.血清 P-选择素、ICAM-1、IL-17A 水平在 HBV 感染相关疾病中的临床价值[J].检验医学,2021,36(6):646-649.
- [8] 陆伟伟,周登,余陈亮.细菌性败血症新生儿白细胞计数、NLR、ELR 和血清炎症因子水平变化及临床意义[J].广

西医学,2022,44(17):1950-1954.

[9] 中国医师协会急诊医师分会. 中国急诊重症肺炎临床实践专家共识[J]. 中国急救医学,2016,36(2):97-107.

[10] 裴益萍,胡丹平,赵德军,等. 重症肺炎肺泡灌洗液 TLR4、TLR2、HMGB1 表达水平变化及其预后评估价值分析[J]. 中国卫生检验杂志,2022,32(21):2627-2631.

[11] 徐诚之,刘云,殷菲. 床旁超声对重症肺炎患者病情严重程度及预后的评估价值[J]. 实用临床医药杂志,2022,26(22):38-42.

[12] 中国医师协会急诊医师分会. 中国急诊重症肺炎临床实践专家共识[J]. 中国急救医学,2016,36(2):97-107.

[13] 李戔,李连香,张先娇,等. Notch 信号通路 Toll 样受体 4 的相互作用对慢性丙型肝炎患者 CD14⁺ 单核细胞功能的影响[J]. 中华肝病杂志,2019,27(7):527-532.

[14] 罗丽,蔡婷,何鸿志. 重症肺炎肺泡灌洗液 TLR4、sTREM-1、HMGB1 表达水平变化及其预后评估价值[J]. 中华医院感染学杂志,2022,32(20):3078-3082.

[15] 赵永刚,龙辉. 重症肺炎相关脓毒症患者 CVVHDF 治疗前后外周血 HMGB1 和 TLR4 及 MCP-1 水平变化与预后的关系[J]. 热带医学杂志,2023,23(4):516-521.

[16] WANG Z, CHANG B, ZHANG Y, et al. Clinical value of serum sTREM-1 and HBP levels in combination with traditional inflammatory markers in diagnosing hospital-acquired pneumonia in elderly[J]. BMC Infect Dis, 2022, 22(1):773.

[17] 牛芳,张翠翠,唐素娟. sTREM-1、BNP、D-二聚体、PCT、IL-6 在老年重症肺炎中的评估价值[J]. 临床肺科杂志, 2021, 26(8):1208-1211.

[18] 王凤玲,李利娟,唐燕玉,等. 获得性肺部感染老年患者肺泡灌洗液和血清中 sTREM-1、HMGB1 的表达及临床意义[J]. 贵州医科大学学报,2021,46(6):719-723.

[19] 倪道斌,吕宏祥,陈蓉,等. 吉西他滨对小鼠实验性自身免疫性心肌炎的影响[J]. 江苏大学学报(医学版),2019,29(2):117-122.

[20] 丁鹏,周媛,张航,等. 重症肺炎患者肺泡灌洗液细胞因子水平与预后的评估作用[J]. 中国免疫学杂志,2023,39(10):2207-2210.

[21] IDER M, MADEN M. Biomarkers of infectious pneumonia in naturally infected calves[J]. Am J Vet Res, 2022, 83(8):172.

[22] 马叶萍,严一核,孙雪东,等. 重症肺炎肺泡灌洗液的炎症因子表达水平与预后的相关性[J]. 中华医院感染学杂志,2019,29(7):1007-1010.

[23] 王健伟,张庆龙,王楠楠,等. 重症肺炎患者治疗期间血清 sICAM-1、IL-8 动态监测对病情进展的影响[J]. 广东医学,2023,44(1):13-18.

[24] CHEN Q Q, LV N, WANG X, et al. Association of IL-8 levels in serum and bronchoalveolar lavage fluid with sputum emboli in children with lobar pneumonia[J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2023, 69(15):193-197.

[25] 陈文灯,卢蔚薇,陈彬,等. 肺泡灌洗液白介素-17A 含量与重症肺炎患者预后的关系[J]. 医学综述,2024,30(12):1528-1532.

(收稿日期:2024-12-12 修回日期:2025-02-15)

(上接第 1572 页)

[9] 毛富刚,武馨馨,陈鑫昊,等. 过表达 NKx2.5 基因对间充质干细胞抗凋亡能力及对心肌梗死后心功能的影响[J]. 中国综合临床,2024,40(3):191-196.

[10] GÓRSKA A, MAZUR A J. Integrin-linked kinase (ILK): the known vs. the unknown and perspectives[J]. Cell Mol Life Sci, 2022, 79(2):100.

[11] CAO R C, LV Y, LU G, et al. Extracellular vesicles from iPSC-MSCs alleviate chemotherapy-induced mouse ovarian damage via the ILK-PI3K/AKT pathway[J]. Zool Res, 2023, 44(3):620-635.

[12] 杨陆涛,张友来,丁毓威,等. 整合素连接激酶(ILK)通过调控自噬影响深度烧伤创面愈合[J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39(3):537-542.

[13] DRAICCHIO F, BEHREND S V, TILLIN N A, et al. Involvement of the extracellular matrix and integrin signaling proteins in skeletal muscle glucose uptake[J]. J Physiol, 2022, 600(20):4393-4408.

[14] ZHANG Z Z, TANG J Q, SONG J W, et al. Elabela alleviates ferroptosis, myocardial remodeling, fibrosis and heart dysfunction in hypertensive mice by modulating the IL-6/STAT3/GPX4 signaling[J]. Free Radic Biol Med, 2022, 181:130-142.

[15] SUN J Y, DU L J, SHI X R, et al. An IL-6/STAT3/Mr/FGF21 axis mediates heart-liver cross-talk after myocardial infarction[J]. Sci Adv, 2023, 9(14):eade4110.

[16] WU J W, HU H, LI D, et al. Hypoxia-inducible factor 2- α -dependent induction of IL-6 protects the heart from ischemia/reperfusion injury[J]. Aging (Albany NY), 2021, 13(3):3443-3458.

[17] YANKEY A, OH M, LEE B L, et al. A novel partnership between lncTCF7 and SND1 regulates the expression of the TCF7 gene via recruitment of the SWI/SNF complex[J]. Sci Rep, 2024, 14(1):19384.

[18] WANG Y, HE L, DU Y, et al. The long noncoding RNA lncTCF7 promotes self-renewal of human liver cancer stem cells through activation of Wnt signaling[J]. Cell Stem Cell, 2015, 16(4):413-425.

[19] E M Y, REN F F, YU Y H, et al. The role of lncRNA KCNQ1OT1/miR-301b/Tcf7 axis in cardiac hypertrophy[J]. Cardiol Young, 2024, 34(7):1493-1505.

[20] WU J, ZHANG J, SHEN B, et al. Long noncoding RNA lncTCF7, induced by IL-6/STAT3 transactivation, promotes hepatocellular carcinoma aggressiveness through epithelial-mesenchymal transition[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2015, 34:116.

(收稿日期:2024-10-11 修回日期:2025-03-05)