

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.19.016

血清 pro-ADM、PTX3、cf-DNA/NETs 联合检测对卒中相关性肺炎患者预后不良的预测效能研究

李志恒¹,李世芳²,葛君琍^{1△}

陕西省宝鸡市第三医院:1.检验科;2.神经内科,陕西宝鸡 721004

摘要:目的 研究血清肾上腺髓质素前体(pro-ADM)、正五聚蛋白 3(PTX3)、游离脱氧核糖核酸/中性粒细胞外诱捕网(cf-DNA/NETs)联合检测对卒中相关性肺炎(SAP)患者预后不良的预测效能。**方法** 选择 2020 年 3 月至 2022 年 3 月该院收治的 82 例 SAP 患者为研究对象,根据随访 6 个月后改良 Rankin 量表(mRS)评分将所有患者分为预后不良组、预后良好组。对比两组血清 pro-ADM、PTX3 及 cf-DNA/NETs 水平以及基线资料。采用多因素 Logistic 回归分析 SAP 患者预后不良的影响因素。通过受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 pro-ADM、PTX3 及 cf-DNA/NETs 联合检测预测 SAP 患者预后不良的效能。**结果** 根据 mRS 评分分为预后不良组 35 例,预后良好组 47 例。预后不良组血清 pro-ADM、PTX3 及 cf-DNA/NETs 水平均高于预后良好组($P<0.05$)。预后不良组年龄 ≥ 60 岁、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分 ≥ 20 分、肺炎严重指数(PSI)评分分级Ⅳ~Ⅴ级人数占比分别为 60.00%、51.43%、54.29%,相较于预后良好组均更高($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析发现:SAP 患者预后不良的危险因素有年龄 ≥ 60 岁、NIHSS 评分 ≥ 20 分、PSI 评分分级Ⅳ~Ⅴ级,以及 pro-ADM、PTX3、cf-DNA/NETs 水平升高($P<0.05$)。血清 pro-ADM、PTX3 及 cf-DNA/NETs 联合检测预测 SAP 患者预后不良的效能优于上述 3 项指标单独检测。**结论** 血清 pro-ADM、PTX3、cf-DNA/NETs 联合检测对 SAP 患者预后不良的预测具有重要的参考价值。此外,年龄 ≥ 60 岁、NIHSS 评分 ≥ 20 分、PSI 评分分级Ⅳ~Ⅴ级以及 pro-ADM、PTX3、cf-DNA/NETs 水平升高均是 SAP 患者预后不良的危险因素,应予以重点关注。

关键词:卒中相关性肺炎; 预后不良; 肾上腺髓质素前体; 正五聚蛋白 3; 游离脱氧核糖核酸/中性粒细胞外诱捕网

中图法分类号:R563.1 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2023)19-2846-04

Predictive efficiency of serum pro-ADM,PTX3 and cf-DNA/NETs combined detection for predicting poor prognosis in patients with stroke-associated pneumonia

LI Zhiheng¹,LI Shifang²,GE Junli^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Neurology, Baoji Municipal Third Hospital, Baoji, Shaanxi 721004, China

Abstract: Objective To study the predictive efficiency of serum pro-adrenomedullin (pro-ADM), pentraxin 3 (PTX3) and free deoxyribonucleic acid/neutrophil extracellular traps (cf-DNA/NETs) combined detection for predicting the poor prognosis in the patients with stroke-associated pneumonia (SAP). **Methods** Eighty-two patients with SAP admitted and treated in this hospital from March 2020 to March 2022 were selected as the study subjects and divided into the poor prognosis group and good prognosis group according to the modified Rankin Scale (mRS) score after 6-month follow-up. Serum pro-ADM, PTX3, cf-DNA/NETs levels and baseline data were compared between the two groups. The multivariate Logistic regression was used to analyze the influence factors of poor prognosis in the patients with SAP. The efficiency of the combination detection of serum pro-ADM, PTX3 and cf-DNA/NETs levels in predicting the poor prognosis of the patients with SAP was analyzed by the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** There were 35 cases in the poor prognosis group and 47 cases in the good prognosis group according to the mRS score. The serum pro-ADM, PTX3 and cf-DNA/NETs levels in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group ($P<0.05$). In the poor prognosis group, the proportion of the patients with the age ≥ 60 years old, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score ≥ 20 points and pneumonia severity index (PSI) score grade Ⅳ—Ⅴ were 60.00%, 51.43% and 54.29% respectively, which were higher than those in the good prognosis group ($P<0.05$). The multivariate Logistic regression analysis found that the risk factors of poor prognosis of the patients with SAP were the age ≥ 60 years old, NIHSS score ≥ 20 points, PSI score grade Ⅳ—Ⅴ and

increase of pro-ADM,PTX3 and cf-DNA/NETs levels ($P<0.05$). The efficiency of serum pro-ADM,PTX3 and cf-DNA/NETs combined detection in predicting the poor prognosis of the patients with SAP was superior to that of the single detection of the above three indicators. **Conclusion** Serum pro-ADM,PTX3 and cf-DNA/NETs combined detection has an important reference value for the prediction of poor prognosis in the patients with SAP. In addition,the age ≥ 60 years old,NIHSS score ≥ 20 points,PSI score grade IV—V ,increase of pro-ADM,PTX3,cf-DNA/NETs levels are all risk factors for poor prognosis in the patients with SAP,which should be paid more attention to.

Key words: stroke-associated pneumonia; poor prognosis; pro-adrenomedullin; pentraxin 3; free deoxyribonucleic acid/neutrophil extracellular traps

卒中相关性肺炎(SAP)属于脑卒中患者较为常见的一种并发症,多见于卒中患者急性期及后遗症期^[1]。相关调查数据显示,SAP 发生率为 7%~38%,SAP 的发生会直接导致脑卒中患者死亡风险增加^[2]。有研究者发现,部分 SAP 患者在接受积极治疗后仍可能出现预后不良,且临床上较缺乏有效评估 SAP 患者预后的监测指标^[3]。肾上腺髓质素前体(pro-ADM)是近年来发现的新型预测感染的炎症指标,和肺炎严重程度及预后转归相关^[4]。正五聚蛋白 3(PTX3)属于长五聚蛋白家族重要成分之一,是一种与炎症免疫反应有关的急性期蛋白,具有调控炎症反应的功能,可能与肺炎的发生、发展及预后有关^[5]。游离脱氧核糖核酸/中性粒细胞外诱捕网(cf-DNA/NETs)是与中性粒细胞外诱捕网含量密切相关的指标,而 NETs 主要是由促炎因子或病原体刺激导致中性粒细胞活化后细胞内染色质 DNA 和抗菌颗粒蛋白等物质释放至细胞外形成的网状结构,可能介导了肺炎的发生、发展过程^[6]。鉴于此,本研究通过研究血清 pro-ADM、PTX3、cf-DNA/NETs 联合检测对 SAP 患者预后不良的预测价值,旨在为临床诊治提供参考依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2020 年 3 月至 2022 年 3 月本院收治的 82 例 SAP 患者为研究对象。其中男 47 例,女 35 例;年龄:<60 岁 47 例, ≥ 60 岁 35 例;卒中类型:脑梗死 69 例,脑出血 13 例;美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分:<20 分 58 例, ≥ 20 分 24 例;肺炎严重指数(PSI)评分分级:I~Ⅲ级 55 例,Ⅳ~Ⅴ级 27 例。纳入标准:(1)所有患者均经头颅电子计算机断层扫描(CT)或磁共振(MRI)检查确诊为脑卒中,均符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[7]中制定的标准;(2)均和《卒中相关性肺炎诊治中国专家共识(2019 更新版)》^[8]中所制定的诊断标准相符。排除标准:(1)入院 24 h 内死亡;(2)合并凝血功能障碍和(或)自身免疫性疾病;(3)入院前 1 周内手术史;(4)神志异常。本院医学伦理委员会已批准本研究,且所有患者家属均签署知情同意书。

1.2 方法 (1)血清 pro-ADM、PTX3 及 cf-DNA/NETs 水平检测:采集所有患者入院后次日晨起空腹静脉血 3 mL,以离心半径 8 cm,速度 3 600 r/min,离

心 10 min,离心后取血清保存至低温冰箱中备用。采用酶联免疫吸附试验检测血清 pro-ADM、PTX3 水平,采用免疫荧光染色法检测 cf-DNA/NETs 水平,操作严格按照试剂盒说明书进行。血清 pro-ADM 检测试剂盒购自上海冠导生物工程有限公司,PTX3 及 cf-DNA/NETs 检测试剂盒均购自武汉博士德生物工程有限公司。(2)基线资料采集、处理:采用医院的病历系统以及自制调查问卷等方式完成对所有患者基线资料的统计,内容主要有性别、年龄、卒中类型、NIHSS 评分、PSI 评分分级、接受教育年限、吸烟、饮酒、高血压、糖尿病。(3)随访方式为电话随访以及门诊复查随访等,随访频率为 1 次/月,持续随访 6 个月。(4)分组方式:随访 6 个月按照改良 Rankin 量表(mRS)评分将所有患者分为预后不良组、预后良好组。 ≤ 2 分即预后良好, >2 分即预后不良^[9]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 22.0 统计软件分析数据。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以多因素 Logistic 回归分析 SAP 患者预后不良的影响因素。通过受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 pro-ADM、PTX3 及 cf-DNA/NETs 水平联合检测预测 SAP 患者预后不良的效能。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 pro-ADM、PTX3 及 cf-DNA/NETs 对比 根据 mRS 评分将患者分为预后不良组 35 例,预后良好组 47 例。预后不良组血清 pro-ADM、PTX3 及 cf-DNA/NETs 水平相较于预后良好组均更高($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组血清 pro-ADM、PTX3 及 cf-DNA/NETs 对比($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	pro-ADM (nmol/L)	PTX3 (ng/mL)	cf-DNA/NETs (ng/mL)
预后不良组	35	2.05±0.42	27.19±3.49	1 187.45±310.52
预后良好组	47	1.67±0.31	15.87±2.10	857.12±241.73
<i>t</i>		2.302	8.789	2.655
<i>P</i>		0.034	<0.001	0.016

2.2 两组各项基线资料对比 预后不良组年龄 ≥ 60

岁、NIHSS 评分 ≥ 20 分、PSI 评分分级Ⅳ~Ⅴ级患者占比相较于预后良好组均更高($P<0.05$),而两组性别、卒中类型、接受教育年限、吸烟、饮酒、高血压、糖尿病等基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 2 两组各项基线资料对比[n(%)或 $\bar{x}\pm s$]				
项目	预后不良组 (n=35)	预后良好组 (n=47)	χ^2/t	P
性别			0.001	0.978
男	20(57.14)	27(57.45)		
女	15(42.86)	20(42.55)		
年龄(岁)			7.485	0.006
<60	14(40.00)	33(70.21)		
≥ 60	21(60.00)	14(29.79)		
卒中类型			0.076	0.783
脑梗死	29(82.86)	40(85.11)		
脑出血	6(17.14)	7(14.89)		
NIHSS 评分(分)			14.485	<0.001
<20	17(48.57)	41(87.23)		
≥ 20	18(51.43)	6(12.77)		
PSI 评分分级			12.614	<0.001
Ⅰ~Ⅲ级	16(45.71)	39(82.98)		
Ⅳ~Ⅴ级	19(54.29)	8(17.02)		
接受教育年限(年)	8.10 $\pm$ 1.04	8.14 $\pm$ 1.09	0.168	0.867
吸烟	14(40.00)	17(36.17)	0.125	0.724
饮酒	12(34.29)	13(27.66)	0.416	0.519
高血压	30(85.71)	33(70.21)	2.708	0.100
糖尿病	21(60.00)	19(40.43)	3.076	0.079

2.3 SAP 患者预后不良影响因素的多因素 Logistic

表 3 SAP 患者预后不良影响因素的多因素 Logistic 回归分析						
影响因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	OR 的 95%CI
年龄 ≥ 60 岁	0.526	0.215	10.482	<0.001	1.692	1.121~2.884
NIHSS 评分 ≥ 20 分	0.222	0.197	7.848	<0.001	1.248	1.005~1.826
PSI 评分分级Ⅳ~Ⅴ级	0.314	0.233	5.892	0.016	1.369	1.015~1.572
pro-ADM 水平升高	0.484	0.271	7.162	<0.001	1.622	1.104~2.105
PTX3 水平升高	0.701	0.264	9.544	<0.001	2.016	1.492~3.692
cf-DNA/NETs 水平升高	0.351	0.186	11.482	<0.001	1.421	1.144~1.958

表 4 血清 pro-ADM、PTX3、cf-DNA/NETs 单独及联合预测 SAP 患者预后不良的效能分析						
检测指标	曲线下面积	曲线下面积的 95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	cut-off 值
pro-ADM	0.718	0.621~0.804	73.41	69.56	0.430	1.94 nmol/L
PTX3	0.726	0.633~0.816	74.05	70.18	0.442	24.33 ng/mL
cf-DNA/NETs	0.731	0.640~0.832	75.26	71.04	0.463	1 092.62 ng/mL
3 项联合	0.892	0.845~0.956	90.58	69.41	0.600	—

注:—表示无数据。

3 讨 论

SAP 的影响因素较多,包括高龄、高血压及 NIH-

回归分析 以 SAP 患者预后为因变量,赋值如下:预后不良=1,预后良好=0。以年龄、NIHSS 评分、PSI 评分分级以及血清 pro-ADM、PTX3、cf-DNA/NETs 为自变量,赋值如下:年龄<60 岁=0, ≥ 60 岁=1; NIHSS 评分<20 分=0, ≥ 20 分=1;PSI 评分分级Ⅰ~Ⅲ级=0,Ⅳ~Ⅴ级=1;血清 pro-ADM、PTX3、cf-DNA/NETs 水平均为原值输入。多因素 Logistic 回归分析发现:年龄 ≥ 60 岁、NIHSS 评分 ≥ 20 分、PSI 评分分级Ⅳ~Ⅴ级,以及 pro-ADM、PTX3、cf-DNA/NETs 水平升高为 SAP 患者预后不良的危险因素($P<0.05$),见表 3。

2.4 血清 pro-ADM、PTX3 及 cf-DNA/NETs 预测 SAP 患者预后不良的 ROC 曲线分析 血清 pro-ADM、PTX3、cf-DNA/NETs 单独及联合检测预测 SAP 患者预后不良的曲线下面积分别为 0.718、0.726、0.731、0.892,3 项指标联合检测预测 SAP 患者预后不良的效能优于上述 3 项指标单独检测,见图 1、表 4。

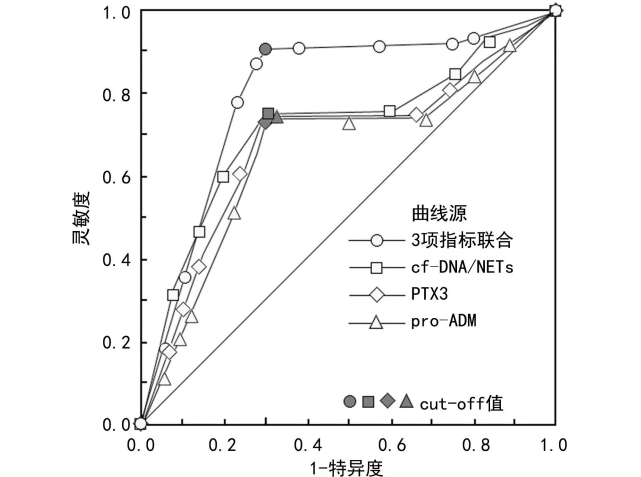


图 1 血清 pro-ADM、PTX3、cf-DNA/NETs 单独及联合检测预测 SAP 患者预后不良的 ROC 曲线

SS 评分等^[10],尽管目前有关 SAP 的致病因素及诊治手段的研究均获得了不少的成果,但并无确切生物学

标志物可用于 SAP 患者预后评估。因此,寻求可精准预测 SAP 患者预后的生物学指标显得尤为重要。

本研究结果显示,预后不良组血清 pro-ADM、PTX3 及 cf-DNA/NETs 水平相较于预后良好组均更高。且经多因素 Logistic 回归分析发现:血清 pro-ADM、PTX3 及 cf-DNA/NETs 水平升高均是 SAP 患者预后不良的危险因素。即随着上述 3 项血清学指标水平的升高,SAP 患者预后越差。可能原因:pro-ADM 是细菌感染和危险分层的生物标志物,且与肺部感染程度相关,其水平升高可加剧炎症反应,造成肺部感染加重,最终导致预后不良^[11]。PTX3 可由多种细胞分泌,并在不同疾病条件下发挥差异性作用,在机体发生感染时,肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及白细胞介素-6(IL-6)等炎症因子可促进血管内皮细胞及平滑肌细胞释放大量 PTX3,导致机体 PTX3 水平升高,且其在肺炎患者中的达峰时间早于 C 反应蛋白,可作为炎症指标,因此随着 PTX3 水平的升高,往往反映了机体炎症反应更加加剧,进而对预后产生负面影响^[12]。肺炎链球菌等致病菌可刺激中性粒细胞形成 NETs,进而导致 cf-DNA/NETs 水平升高,因此血清中 cf-DNA/NETs 水平可有效反映机体感染严重程度,且二者可能存在正相关关系,间接对预后转归造成影响^[13]。此外,预后不良组年龄 ≥ 60 岁、NIHSS 评分 ≥ 20 分、PSI 评分分级 IV~V 级患者占比相较于预后良好组均更高。且经多因素 Logistic 回归分析发现,以上因素是 SAP 患者预后不良的危险因素。分析原因:随着年龄的增长,患者机体抵抗力及免疫力均出现不同程度的降低,加之合并基础疾病的风险较高,从而可能导致临床治疗难度增加,对预后产生负面影响^[14]。NIHSS 评分反映了患者神经功能缺损程度,该分值升高提示神经功能缺损程度加剧,增加预后不良风险。而 PSI 评分反映了患者肺炎严重程度,该评分越高说明肺炎严重程度增加,可导致患者预后不良^[15]。另外,血清 pro-ADM、PTX3 及 cf-DNA/NETs 联合检测预测 SAP 患者预后不良的效能优于上述 3 项指标单独检测,提示了血清 pro-ADM、PTX3、cf-DNA/NETs 联合检测对 SAP 患者预后不良的预测效能较佳。3 项指标联合检测可为预测患者预后提供较为全面可靠的依据。与此同时,相较于 NIHSS 评分及 PSI 评分,血清指标检测具有客观性以及操作简便等优势,可在一定程度上弥补上述两项评分受主观性影响的不足,进而提高预测患者预后的效能。值得注意的是,本研究并未分析年龄、NIHSS 评分及 PSI 评分等因素是否会对血清 pro-ADM、PTX3 及 cf-DNA/NETs 水平产生影响,进而可能导致研究结果出现偏倚,尚待进一步研究证实。

综上所述,随着血清 pro-ADM、PTX3 以及 cf-DNA/NETs 水平的升高,SAP 患者预后不良风险增加,临床工作中可通过对上述 3 项指标水平进行联合

检测,提高预测患者预后的效能。然而,本研究属于单中心对照试验,加之研究样本量偏少,从而可能导致研究结果出现偏倚。因此,为获取更为准确、可靠的数据,在今后的研究中应增大样本量,开展多中心对照试验。

参考文献

- [1] KISHORE A K,DEVARAJ A,VAIL A,et al. Use of pulmonary computed tomography for evaluating suspected stroke-associated pneumonia[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis,2021,30(6):1015757-1015758.
- [2] 潘希丁,周俊山. 卒中相关性肺炎诊疗进展[J]. 医学综述,2018,24(3):538-542.
- [3] 杨艳丽,罗国刚,丁强萌. 卒中相关性肺炎与缺血性脑卒中严重程度及预后的相关性关系[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(23):3823-3825.
- [4] 代兆华,柴瑞丽,唐立真,等. 老年呼吸机相关性肺炎严重程度和预后与血清中 VEGF 和 pro-AMD 水平的相关性[J]. 中国老年学杂志,2021,41(5):985-988.
- [5] 李潞露,刘青,潘昇. 血清 HBP、PTX3 表达水平与重症肺炎患儿病情严重程度及预后的相关性[J]. 四川医学,2021,42(6):590-594.
- [6] 孙万里,郭朝蕾,李养军,等. 血浆 cf-DNA/NETs 水平对重症肺炎患者预后评估的价值[J]. 临床肺科杂志,2020,25(9):1359-1362.
- [7] 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.
- [8] 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医学组,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.
- [9] 张磊,刘建民. 改良 Rankin 量表[J]. 中华神经外科杂志,2012,28(5):512.
- [10] 尤素伟,冯俊艳,冯欣,等. 急性脑梗死患者伴吞咽障碍的临床特征及发生卒中相关性肺炎的影响因素分析[J]. 现代生物医学进展,2022,22(6):1186-1190.
- [11] 王力鹏,陈军,罗穆玲,等. 肾上腺髓质素原联合降钙素原对老年重症社区获得性肺炎患者预后的预测价值[J]. 中华老年多器官疾病杂志,2018,17(3):202-206.
- [12] 付庆萍,黄万秀. 老年社区获得性肺炎患者血清 suPAR、PTX3 水平与疾病严重程度及死亡率的关系[J]. 东南大学学报(医学版),2022,41(2):215-221.
- [13] 颜博,岳宗伟,李华坚,等. 卒中相关性肺炎患者感染病原菌种类及其与血清 cf-DNA/NETs 的相关性[J]. 中国病原生物学杂志,2021,16(8):937-939.
- [14] 黄兰,王宋平. 卒中相关性肺炎病原学特点及预后影响因素分析[J]. 中国抗生素杂志,2020,45(10):1092-1096.
- [15] 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.