

• 论 著 •

载脂蛋白 M 对细菌性肺炎的诊断和病情严重程度的判断价值

赵婷婷

(荆门市第一人民医院检验科,湖北荆门 448000)

摘要:目的 探讨血清载脂蛋白 M(APOM)浓度对细菌性肺炎的诊断以及病情严重程度的评估价值。方法 采用双抗体夹心 ELISA 法检测 250 例肺炎患者及 50 例健康对照组的血清 APOM 浓度,利用 ROC 曲线分析其对细菌性肺炎的诊断价值,并采用 Bayes 判别分析方法构建基于血清 APOM 浓度的判别方程,评价其对细菌性肺炎严重程度的判别意义。结果 细菌性肺炎组的血清 APOM 浓度(28.9 ± 10.5) $\mu\text{g}/\text{mL}$ 显著高于病毒性肺炎组(19.4 ± 8.93) $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、其他肺炎组(16.4 ± 5.62) $\mu\text{g}/\text{mL}$ 和健康对照组(18.1 ± 6.15) $\mu\text{g}/\text{mL}$, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。血清 APOM 浓度在细菌性肺炎诊断中的 ROC 曲线面积可达 0.843,具有良好的特异度和灵敏度。此外,血清 APOM 浓度与细菌性肺炎严重程度呈正相关,基于其与性别、年龄、收缩压、体温和心率几个指标构建的判别方程可较好地对细菌性肺炎的严重程度进行分类,准确度可达 86.7%。结论 血清 APOM 浓度在细菌性肺炎的诊断和疾病严重程度的评估中具有重要的临床价值。

关键词:血清载脂蛋白 M; 细菌性肺炎; ROC 曲线

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.05.006

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)05-0588-03

Value of serum APOM concentration for diagnosis of bacterial pneumonia and judgment of disease severity

Zhao Tingting

(Department of Clinical Laboratory, Jingmen Municipal First People's Hospital, Jinmen, Hubei 448000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the value of serum apolipoprotein M (APOM) concentration in the diagnosis of bacterial pneumonia and its disease severity evaluation. **Methods** The serum APOM concentration was examined in 250 cases of pneumonia and 50 healthy controls by using the double antibody sandwich ELISA. The ROC curve was used to evaluate the diagnostic value of APOM on bacterial pneumonia and the Bayes discriminant analysis was adopted to construct the discriminant equation based on APOM concentration for evaluating its discriminant significance to the disease severity. **Results** The serum APOM concentration in the bacterial pneumonia group was (28.9 ± 10.5) $\mu\text{g}/\text{mL}$, which was significantly higher than (19.4 ± 8.93) $\mu\text{g}/\text{mL}$ in viral pneumonia group, (16.4 ± 5.62) $\mu\text{g}/\text{mL}$ in the other pneumonia group and (18.1 ± 6.15) $\mu\text{g}/\text{mL}$ in the healthy controls, the differences had statistical significance ($P < 0.01$). The area under ROC curve for APOM in diagnosing bacterial pneumonia could reach 0.843, showing the good sensitivity and specificity. Moreover, the serum APOM concentration was positively correlated with the disease severity of bacterial pneumonia. The discriminant equation based on APOM concentration as well as sex, age, systolic pressure, body temperature and heart rate could better conduct the classification on the disease severity of bacterial pneumonia and its accuracy could reach to 86.7%. **Conclusion** The serum APOM concentration has an important clinical value for the diagnosis of bacterial pneumonia and its disease severity evaluation.

Key words: apolipoprotein M; bacterial pneumonia; ROC curve

细菌性肺炎是由细菌引起的急性肺部感染,其可导致肺炎炎症并通过血液转移而累及机体其他器官,引起器官损伤,严重时可导致患者死亡。及时有效的诊断并结合抗菌药物治疗是减少细菌性肺炎发病率和病死率的必要措施。临床上对细菌性肺炎的诊断主要采用病原学检查,但其具有一定的滞后性并且细菌性肺炎的病情程度评价涉及多项实验室检查,程序复杂、费用较高。近年来,随着临床诊断技术的提高,越来越多的研究关注分子诊断即利用病原体特异性分子来诊断疾病,其可为疾病的诊断和分类鉴别提供可靠的参考依据,且与疾病的病情进展密切相关。载脂蛋白 M(APOM)是近年来新发现的一个特异性载脂蛋白,其与机体脂代谢关系密切^[1-2]。APOM 在多种炎症相关疾病的患者血浆中存在异常表达现象,如冠心病、糖尿病、肝炎、脓毒血症等^[3]。最近有报道,APOM 在细菌感染过程中特异度升高且与细菌的感染严重程度密切相关^[4]。APOM 被认为是细菌感染的一个敏感指标,其有可能作为细菌性感染疾病的诊断标志及与细菌感染程度密切相关

的疾病恶性程度的评价标志。本研究通过检测本院收治的 250 例肺炎患者及 50 例健康人群血浆中 APOM 的表达浓度,旨在探讨 APOM 的浓度对细菌性肺炎的诊断及病情评价的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2013 年 1 月至 2014 年 3 月在荆门市第一人民医院收集初次确诊的社区获得性肺炎患者 250 例以及从体检健康者中随机选取健康对照 50 例,肺炎的确诊主要依据胸部 X 线显示片状、斑点状浸润阴影或间质性改变。入院前 2 周内使用过抗菌药物以及呼吸系统之外器官存在细菌感染的患者被排除。利用病历摘录研究对象的性别和年龄等基本资料。

1.2 肺炎严重程度评定 对于初次确诊的肺炎患者,根据美国感染病学会和美国胸科学会(IDSA/ATS)制定的指南采用肺炎严重指数(PSI)来评估肺炎的严重程度,其主要通过对年龄、性别、合并疾病和生命体征等 20 个参数进行计分,根据评

分将肺炎严重程度分为 I 级(0 分)、II 级(1~70 分)、III 级(71~90 分)、IV 级(91~130 分)和 V 级(>130 分)^[5]。

1.3 血浆 APOM 的表达检测 所有研究对象经 6 h 以上空腹后,采集外周静脉血 5 mL,离心取上清液后,参照国内黎照环等建立的双抗体夹心 ELISA 法检测 APOM 的表达^[6]。该方法采用抗 APOM 单克隆抗体作包被抗体,辣根过氧化物酶(HRP)标记的抗 APOM 单克隆抗体作酶标记抗体,在芬兰雷勃 Multiskan Ascent 酶标仪上进行测量,通过绘制 APOM 蛋白表达的标准曲线来计算研究样品血清 APOM 的浓度。本研究所用抗体均购自湖南长沙远泰生物技术有限公司。

1.4 统计学处理 应用 STATA11.0 软件进行统计分析。采用 2 检验分析性别在不同病原体肺炎以及细菌性肺炎 PSI 级别各组间的频率分布差异;利用 One way ANOVA 检验分析年龄和血清 APOM 浓度在不同病原体肺炎以及细菌性肺炎 PSI 级别各组间的差异;采用 ROC 分析血清 APOM 的浓度对肺炎的诊断价值以及对不同病原性肺炎的鉴别诊断价值;采用 Pearson 等级相关分析探讨血清 APOM 的浓度与细菌性肺炎病情程度的关联,进而用 Bayes 判别分析方法建立基于血清 APOM 的浓度和性别、年龄及生命特征等指标来评估细菌性肺炎病情程度的判别方程^[7]。所有检验均为双侧检验,检验水准为 $\alpha=0.05, P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般资料 如表 1 所示,本研究共收集肺炎患者 250 例,男 136 例,女 114 例,年龄为 5~81 岁,平均(42.4±19.4)岁以及体检健康者 50 例为健康对照组,男 26 例,女 24 例,年龄为 6~81 岁,平均(45.8±20.9)岁。经血清学微生物检测发现,250 例肺炎患者中细菌性肺炎组 143 例(57.2%),病毒性肺炎组 59 例(23.6%),其他肺炎组包括其他病原体肺炎及非感染性肺炎 48 例(19.2%)。此外,250 例肺炎患者包括 I 级 22 例(8.80%)、II 级 151 例(60.4%)、III 级 61 例(24.4%)、IV 级 13 例(5.20%)和 V 级 3 例(1.20%)。其中,143 例细菌性肺炎患者中 I 级 3 例(2.10%)、II 级 95 例(66.4%)、III 级 36 例(25.2%)、IV 级 7 例(4.90%)和 V 级 2 例(1.40%)。

2.2 血清 APOM 浓度对细菌性肺炎的诊断价值 经 One way ANOVA 检验分析发现,细菌性肺炎组的血清 APOM 浓度(28.9±10.5) $\mu\text{g/mL}$ 高于病毒性肺炎组(19.4±8.93) $\mu\text{g/mL}$ 、其他肺炎组(16.4±5.62) $\mu\text{g/mL}$ 和健康对照组(18.1±6.15) $\mu\text{g/mL}$,差异有统计学意义($P<0.01$)。两两比较发现细菌性肺炎组的血清 APOM 浓度均显著高于其他 3 组($P<0.01$)。进一步采用分析 ROC 曲线分析 APOM 浓度对肺炎的诊断价值发现,APOM 可区分细菌性肺炎与其他肺炎组和健康对照组,其对细菌性肺炎诊断准确度较高,曲线下面积为 0.843(95%CI=0.790~0.896),当取 APOM 浓度 26.04 $\mu\text{g/mL}$ 诊断为临界点时,灵敏度和特异度分别为 79.72% 和 92.36%。此外,APOM 对总肺炎的诊断价值不高,其曲线下面积仅为 0.686(95%CI=0.620~0.751)。

2.3 血清 APOM 浓度与细菌性肺炎严重程度的关联 如表 1 所示,总肺炎 PSI 评分各分级间血清 APOM 浓度比较,差异无统计学意义($P=0.063$),但细菌性肺炎 PSI 评分各分级间血清 APOM 浓度比较,差异有统计学意义($P=0.017$)。Pearson 等级相关分析进一步显示血清 APOM 浓度与细菌性肺炎患者 PSI 得分显著相关($r=0.239, P<0.01$)。由于 PSI 评分涉及实验室检查指标如血糖血钠和氧合指标等,增加了 PSI 评分的检测费用。研究者利用 Bayes 判别分析方法建立基于

APOM 浓度、性别、年龄和生命特征包括收缩压、体温和心率这 3 个基本指标的 PSI 分级判别方程,以降低 PSI 评分的检测耗费。通过对随机筛选的 100 例细菌性肺炎患者进行 Bayes 判别分析,利用上述 6 个因素构造判别函数,将细菌性肺炎严重程度按 PSI 分数划分为轻度(I 级+II 级,记为 y_1),中度(III 级,记为 y_2)和重度(IV 级+V 级,记为 y_3),可得分类函数: $y_1 = -13.885 + 0.184 \times \text{年龄} + 5.538 \times \text{性别} + 0.294 \times \text{APOM 浓度} + 0.104 \times \text{收缩压得分} + 0.093 \times \text{心率得分} + 0.222 \times \text{体温得分}$; $y_2 = -21.345 + 0.248 \times \text{年龄} + 4.256 \times \text{性别} + 0.373 \times \text{APOM 浓度} + 0.253 \times \text{收缩压得分} + 0.221 \times \text{心率得分} + 0.520 \times \text{体温得分}$; $y_3 = -24.331 + 0.286 \times \text{年龄} + 2.985 \times \text{性别} + 0.361 \times \text{APOM 浓度} + 0.342 \times \text{收缩压得分} + 0.328 \times \text{心率得分} + 0.599 \times \text{体温得分}$,其中,当研究对象的相应因素值代入分类方程后, y 值最大者为该研究对象的肺炎严重程度。为进一步验证上述判别方程的准确性,将剩余 43 例细菌性患者上述 6 项指数带入该判别方程,通过 y 值判断各患者的病情程度,将其与 PSI 实际得分所得到的病情程度比较,结果发现利用上述判别方程判别后的准确率为 86.7%。

表 1 肺炎患者 PSI 评分各等级间血清 APOM 浓度的比较

PSI 分级	病情严重程度	样本量 (n)	APOM ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/mL}$)	P
总肺炎 PSI 分级				
I 级+II 级	轻度	173	23.2±9.96	0.063
III 级	中度	61	26.4±12.5	
IV 级+V 级	重度	16	27.3±11.3	
细菌性肺炎 PSI 分级				
I 级+II 级	轻度	98	27.2±9.80	0.017
III 级	中度	36	32.5±11.1	
IV 级+V 级	重度	9	32.6±11.6	

3 讨 论

细菌性肺炎是最常见的肺炎,也是最常见的感染性疾病之一。它主要由肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、甲型溶血性链球菌、肺炎克雷伯杆菌、流感嗜血杆菌、铜绿假单胞菌肺炎等细菌的感染引起,对儿童和老年人的健康危害极大。细菌感染后所释放的毒素和引起的机体炎症反应是机体病变以及疾病进展的重要原因。因此,对患者进行相应指标的检测不仅有利于细菌性肺炎的早期诊断,并且对疾病恶性程度的评估具有重要意义。

APOM 是新近报道的一个特异性载脂蛋白,由 188 个氨基酸组成,分子量为 26×10^3 。在血浆中,主要存在于高密度脂蛋白。APOM 在一些炎症相关疾病如肝炎、脓毒血症、系统性炎症反应综合征等中浓度异常变化,且其浓度与部分疾病的严重程度呈正相关^[8-9]。最新研究发现,血清 APOM 浓度与细菌感染程度密切相关,其随细菌感染程度加深而下降,从而被认为是判断感染严重程度的指标^[4]。该研究同样发现 APOM 浓度在细菌急性感染期会迅速增加^[4]。多个证据表明 APOM 是一种急性期反应蛋白,其在细菌感染急性期异常增高,提示其可以作为细菌感染性疾病以及感染程度的标志,但目前尚无研究报道其对细菌感染性疾病的诊断价值。本研究通过检测初次确诊的肺炎患者以及健康对照组血清 APOM 浓度发现,其在细菌性肺炎患者血清中的 APOM 浓度要显著高于其他肺

炎组和健康对照组的血清浓度。并且,当 APOM 浓度临界值为 26.04 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时,具有较好的诊断价值(ROC 曲线下面积可达 0.843),其灵敏度和特异度分别可达 79.72% 和 92.36%。相较当前主要依靠血清 C 反应蛋白(CRP)和降钙素原(PCT)诊断细菌性肺炎,其特异度较优,但灵敏度次之,后期研究可将三种蛋白组合分析以探讨细菌性肺炎的最佳诊断组合^[10]。总而言之,APOM 可作为细菌感染的预测指标,对肺炎患者血清 APOM 进行检测,可早期特异性诊断细菌性肺炎,具有重要的实用价值。

本研究还发现血清 APOM 浓度与细菌性肺炎的 PSI 分数呈正相关,表明其与细菌性肺炎的疾病程度相关,这一结论与国内郭伶俐等^[4]报道的血清 APOM 浓度与细菌感染程度负相关的结论不一致,这可能与本研究所研究样本均为初次诊断的肺炎患者,大部分患者可能正处于急性感染期所造成。PSI 评分是评估肺炎严重程度的重要指数^[5],其需要收集患者的性别、年龄、养老院居住、合并疾病、生命特征及多项实验室检查指标,因而在进行相应的 PSI 评价时其花费较高,不利于疾病的严重程度评价。本研究利用血清 APOM 浓度集合性别、年龄、收缩压、体温和心率等常规指标对细菌性肺炎的严重程度构建了判别方程,结果发现其预测准确度可达 86.7%,这一结论可极大地降低对细菌性肺炎严重程度评估的时间和花费。

综上所述,血清 APOM 浓度在细菌性肺炎患者浓度显著升高,对其血清浓度进行检测可早期特异性诊断细菌性肺炎,且其浓度与细菌性肺炎严重程度密切相关,基于其及性别、年龄、收缩压、体温和心率构建的判别方程可有效判别细菌性肺炎的严重程度,提示血清 APOM 检测对临床医生判断细菌性肺炎及严重程度具有实用价值。

(上接第 587 页)

患者进行相应的肿瘤筛查及随诊,其中 RA 组中发现结肠癌 1 例,健康对照组中发现发现肺癌 1 例。进一步对两组患者肿瘤发生率进行统计学分析,两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),结果与 Arai 等^[11]研究一致。可以初步认为血清肿瘤标志物水平轻度升高的 RA 患者肿瘤发生率与健康对照组无明显不同。

综上所述,本研究的结果提示部分 RA 患者血清肿瘤标志物水平可出现轻度升高,且与其急性相反应物 ESR、CRP 及 DAS28 评分呈正相关,提示其升高可能与体内炎症反应及疾病活动度有关,但其肿瘤发生率与健康对照组无明显不同,因而血清肿瘤标志物 CA153 水平升高可提示 RA 患者体内炎症反应情况,可作为评估 RA 患者疾病活动度的参考指标之一。但 RA 患者血清肿瘤标志物水平升高的机制有待进一步探讨。

参考文献

[1] 张乃峥,曾庆徐,张凤山,等. 中国风湿性疾病流行情况的调查研究[J]. 中华风湿病学杂志,1997,1(1):31-35.
 [2] 邱娟,谭政良,雷萌. 系统性红斑狼疮女性患者血清 CA125, CA199 化学发光法测定的临床应用[J]. 中国现代医学杂志, 2003,13(17):93-95.
 [3] 田满福,韩波. 检测 CA199、CA125、CA153 及 CEA 在肿瘤诊断中的意义[J]. 临床和实验医学杂志,2010,9(7):483-485.
 [4] 雷丽华,练颖,陶黎. 类风湿性关节炎并发恶性肿瘤 14 例临床分

参考文献

[1] Xu N, Dahlback B. A novel human apolipoprotein (apom)[J]. J Biol Chem, 1999, 274(44): 31286-31290.
 [2] Yang L, Zhao S. Effect of simvastatin on the expression and regulation mechanism of apolipoprotein m[J]. Int J Mol Med, 2012, 29(3): 510-514.
 [3] Christoffersen C, Nielsen LB. Apolipoprotein m: Bridging hdl and endothelial function[J]. Curr Opin Lipidol, 2013, 24(4): 295-300.
 [4] 郭伶俐,王玲,周后钢,等. 细菌感染患者载脂蛋白 m 与感染程度的相关性研究[J]. 临床实验诊断研究, 2013, 32(8): 575-578.
 [5] Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia[J]. N Engl J Med, 1997, 336(4): 243-250.
 [6] 黎照环,胡敏. 人血清 apom 的 ELISA 检测方法评价[J]. 临床检验杂志, 2011, 29(3): 168-170.
 [7] 李晓毅. Bayes 判别分析及其在疾病诊断中的应用[J]. 中国卫生统计, 2004, 21(6): 356-374.
 [8] Jiang J, Zhang X, Wu C, et al. Increased plasma apom levels in the patients suffered from hepatocellular carcinoma and other chronic liver diseases[J]. Lipids Health Dis, 2008, 7(1): 25.
 [9] Kumaraswamy SB, Linder A, Akesson P, et al. Decreased plasma concentrations of apolipoprotein m in sepsis and systemic inflammatory response syndromes[J]. Crit Care, 2012, 16(2): 60.
 [10] 赵珊,冯海萍,王琼娇,等. 血清降钙素原在社区获得性肺炎中的临床价值[J]. 中国医师进修杂志, 2012, 35(4): 1-4.

(收稿日期:2014-09-08)

析[J]. 现代临床医学, 2008, 34(4): 255-256.

[5] 张胜桃,周逸婷,朱琳,等. 系统性红斑狼疮患者血清 CA125 的测定及其临床意义[J]. 华中科技大学学报:医学版, 2009, 38(6): 844-846.
 [6] 高艳丽,刘晓华,赵衍江. 肿瘤标志物检测肝癌血清的阳性率与临床意义[J]. 中国医学创新, 2013, 10(3): 94-95.
 [7] Szekanecz E, Sándor Z, Antal-Szalmás P, et al. Increased production of the soluble tumor-associated antigens CA19-9, CA125, and CA15-3 in rheumatoid arthritis: potential adhesion molecules in synovial inflammation? [J]. Ann N Y Acad Sci, 2007, 1108(1): 359-371.
 [8] Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke A. Malignancy and autoimmunity[J]. Curr Opin Rheumatol, 2006, 18(2): 129-134.
 [9] Kim YJ, Shim JS, Choi CB, et al. Mortality and incidence of malignancy in Korean patients with rheumatoid arthritis[J]. J Rheumatol, 2012, 39(2): 226-232.
 [10] Dias C, Isenberg DA. Susceptibility of patients with rheumatic diseases to b-cell non-Hodgkin lymphoma[J]. Nat Rev Rheumatol, 2011, 7(6): 360-368.
 [11] Arai H, Maki K, Tadokoro J, et al. Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type, developed in a patient with rheumatoid arthritis[J]. Rinsho Ketsueki, 2011, 52(7): 551-555.

(收稿日期:2014-11-20)