

• 论 著 •

可溶性髓系细胞触发受体-1 在呼吸机相关性肺炎早期诊断中的价值*

谭家余, 黄 湘[△], 钟苑芳

(南方医科大学附属中山市博爱医院中心 ICU, 广东中山 528403)

摘要:目的 通过 Meta 分析探讨可溶性髓系细胞触发受体-1(sTREM-1)在呼吸机相关性肺炎(VAP)早期诊断中的价值。方法 通过检索 PubMed、MEDLINE、Embase、Cochrane、中国知网、万方、维普数据库,收集有关 sTREM-1 和 VAP 的文献,用 QUADAS-2 量表进行文献质量评价,Stata 13.0 软件进行 Meta 分析。结果 检索日期截至 2019 年 6 月 30 日,共有 12 篇文献入选。研究发现 VAP 组 sTREM-1 水平明显高于无呼吸机相关性肺炎(no-VAP)组,差异有统计学意义($Z=3.05, P=0.002$)。异质性分析提示入选文献存在高度异质性($I^2=95.0\%, P<0.001$),与作者国籍和文献结论有关,而与课题设计、检测方法和诊断金标准无关。共 7 篇文献入选诊断试验的 Meta 分析,合并灵敏度为 0.82(0.76, 0.86),特异度为 0.70(0.59, 0.79),阳性似然比为 2.70(1.90, 3.90),阴性似然比为 0.26(0.18, 0.38),诊断比值比为 10(5, 21)。受试者工作特征曲线下面积为 0.84(0.81~0.87)。结论 sTREM-1 水平检测可用于 VAP 的早期诊断,有一定的灵敏度和特异度,但结论可靠性较低。

关键词:呼吸机相关性肺炎; 可溶性髓系细胞触发受体-1; Meta 分析

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.16.010 **中图法分类号:**R446.6

文章编号:1673-4130(2020)16-1962-05 **文献标识码:**A

Study on the value of soluble triggering receptor expression myeloid cells-1
in early diagnosis ventilator-associated pneumonia*

TAN Jiayu, HUANG Xiang[△], ZHONG Yuanfang

(Central ICU, Boai Hospital of Zhongshan Affiliated to Southern Medical
University, Zhongshan, Guangdong 528403, China)

Abstract: Objective To explore the value of soluble triggering receptor expression myeloid cells-1 (sTREM-1) in early diagnosis of ventilator-associated pneumonia (VAP) by Meta-analysis. **Methods** PubMed, MEDLINE, Embase, Cochrane, CNKI, Wanfang and VIP databases were retrieved. The literatures about serum sTREM-1 in the diagnosis of VAP were collected. QUADAS-2 scale was used to evaluate the quality of diagnostic experiments. Stata 13.0 software was used to complete Meta-analysis. **Results** The date of retrieval was up to June 30 in 2019 and a total of 12 articles were selected. The research found that the sTREM-1 level of VAP group was significantly higher than that of no-VAP group, and there was significant difference between the two groups ($Z=3.05, P=0.002$). Heterogeneity analysis indicated that there was a high degree of heterogeneity in the selected literature ($I^2=95.0\%, P<0.001$), which related to author's nationality and literature conclusion, but had no relationship with the subject design, detection method and diagnostic gold standard. A total of 7 literatures were included in the Meta-analysis of diagnostic experiments. The combined sensitivity was 0.82 (0.76, 0.86), specificity was 0.70 (0.59, 0.79), positive likelihood ratio was 2.70 (1.90, 3.90), negative likelihood ratio was 0.26 (0.18, 0.38) and diagnostic ratio (DOR) was 10 (5, 21). The area under receiver operator characteristics curve was 0.84 (0.81—0.87). **Conclusion** sTREM-1 level might be used in the early diagnosis of VAP, with some sensitivity and specificity, but the conclusion is less reliable.

Key words: ventilator-associated pneumonia; soluble triggering receptor expression myeloid cells-1; Meta-analysis

* 基金项目:广东省自然科学基金项目(10151401501000001);广东省中山市社会公益科技研究项目(2019B1104)。

作者简介:谭家余,男,主任医师,主要从事呼吸重症研究。 [△] 通信作者, E-mail: tjyytxz@qq.com。

本文引用格式:谭家余,黄湘,钟苑芳.可溶性髓系细胞触发受体-1 在呼吸机相关性肺炎早期诊断中的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(16):1962-1965.

呼吸机相关性肺炎(VAP)是一种医院获得性肺炎,它的诊断主要依据症状、体征、影像学 and 炎性反应指标。有研究显示 C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、胰石蛋白等生物学指标与 VAP 的发生有关,但对诊断 VAP 的特异度不高^[1]。可溶性髓系细胞触发受体-1(sTREM-1)是免疫球蛋白超家族中一员,可准确反映脓毒症的严重程度,是一个潜在的感染诊断指标。目前,关于 sTREM-1 能否用于 VAP 的诊断尚存在争议。本研究拟通过 Meta 分析来探讨其在 VAP 早期诊断中的意义。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准 纳入标准:所有发表在正式中英文期刊上的有关血清或血浆 sTREM-1 与 VAP 的文献。VAP 诊断标准:参照美国感染病学会和美国胸科学会制定的相关指南^[2]和中华医学会呼吸病学会发布的有关 VAP 诊治指南^[3]。血液标本采集于 VAP 确诊当天。排除标准:课题设计不合理,原始数据有误或不全,无法获得全文,重复发表文献只保留 1 篇相对优质的文献。

1.2 文献检索与质量评估 数据库选择:PubMed、MEDLINE、Embase、Cochrane、中国知网、万方和维普数据库,检索日期均截至 2019 年 6 月 30 日。关键词为:“呼吸机相关性肺炎”“肺炎”“可溶性髓系细胞触发受体-1”“髓系细胞触发受体-1”“Ventilator associated pneumonia”“pneumonia”“soluble triggering receptor expression myeloid cells-1”“sTREM-1”和“TREM-1”。通过阅读中英文摘要初步筛选文献,然后下载全文,由 2 名医师按照预先制订的纳入和排除标准决定取舍。采用 Cochrane 协作网提供的 QUADAS-2 量表完成诊断实验质量评价。

1.3 数据采集 首先,采集文献第一作者姓名、发表年限、发表杂志名称、作者国籍、研究方法和结论等。其次,采集研究对象的年龄、性别,标本来源,检测方法和诊断金标准等信息。最后,采集 sTREM-1 水平、受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)、切值、灵敏度、特异度等数据。将 VAP 患者纳入 VAP 组,无 VAP 患者纳入 no-VAP 组。

1.4 统计学处理 sTREM-1 水平均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,部分数据用 RevMan 5.3 软件进行转化。采用 Stata 13.0 软件对 VAP 组与 no-VAP 组的 sTREM-1 水平比较进行 Meta 分析。如 $I^2 > 50\%$ 表示存在高度异质性,则采用随机效应模型,计算合并效应量标准化均数差(SMD),并进行亚组分析,探讨异质性的来源。如果总的结论为阳性,再进行诊断试验的 Meta 分析。

2 结果

2.1 检索策略和结果 首先,初步检索出 351 篇文献,其中来自 PubMed 192 篇,Embase 23 篇,Cochrane 11 篇,中国知网 47 篇,万方 44 篇,维普 23 篇

和其他来源 11 篇。然后,对中英文摘要进行快速阅读,去除重复文献及不符合标准的文献,下载全文进行通读,最后共 12 篇文献入选^[4-15],其中中文 8 篇,英文 4 篇。但因 5 篇文献数据不全,最后只有 7 篇文献入选诊断实验的 Meta 分析^[6,10-15]。

2.2 纳入文献的质量评估 对 12 篇入选文献进行质量评估,发现入选文献均具有较低的偏倚和较高的临床适应性。见图 1。

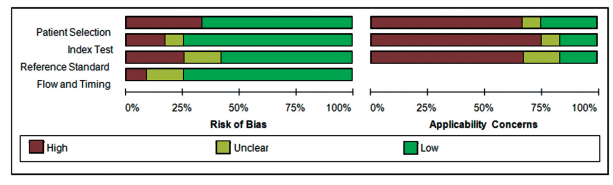


图 1 QUADAS-2 量表进行文献质量评价

2.3 连续变量的 Meta 分析

2.3.1 合并效应量 共有 12 篇文献入选研究。异质性分析显示,存在高度异质性($I^2 = 95.0\%$, $P < 0.001$),故采用随机效应模型计算,SMD 及 95%CI 为 1.08(0.39~1.78),SMD 的 95%CI 横线落在无效竖线右侧,提示 VAP 组和 no-VAP 组 sTREM-1 水平差异有统计学意义($Z = 3.05$, $P = 0.002$)。

2.3.2 异质性与灵敏度分析 部分研究并没有落在漏斗内,证明本研究有高度异质性。通过亚组分析,比较各亚组的 I^2 值发现,作者国籍(中国:外国 = 95.80%:0.0%)和文献结论(阳性:阴性 = 96.80%:19.80%)与异质性的产生有关。而课题设计(前瞻性:不详 = 92.40%:94.20%)和诊断金标准(临床:细菌 = 92.00%:93.75%)与异质性的产生关系不大。见图 2。每个研究在剔除后对合并效应影响较小,Meta 分析的结果稳健可信。

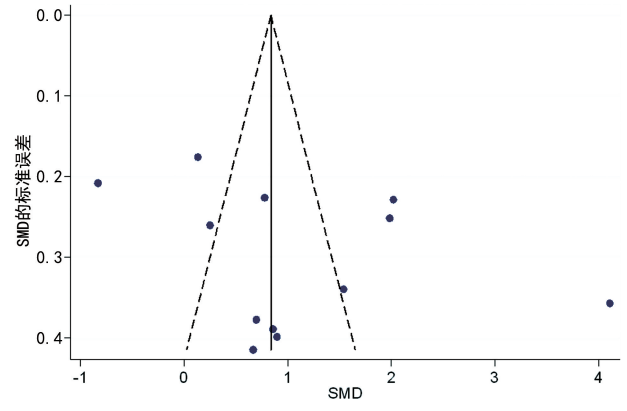


图 2 SMD 的漏斗图

2.3.3 发表偏倚分析 偏倚分析结果提示无发表偏倚($P = 0.178$)。见图 3。

2.4 诊断实验的 Meta 分析

2.4.1 发表偏倚分析 有 2 篇文献没有提供 $\bar{x} \pm s$,所以在 SMD 分析时没有纳入,在诊断实验的 Meta 分析时补入,另外有 7 篇文献因为阴性结果没有进一步

提供数据,因此在诊断实验的 Meta 分析中被剔除,最后共有 7 篇入选。尽管入选文献数量有较大变化,但未出现发表偏倚($P=0.87$)。见图 4。

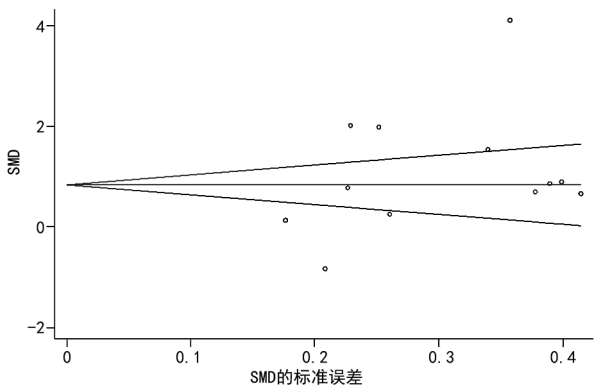


图 3 Begg 图

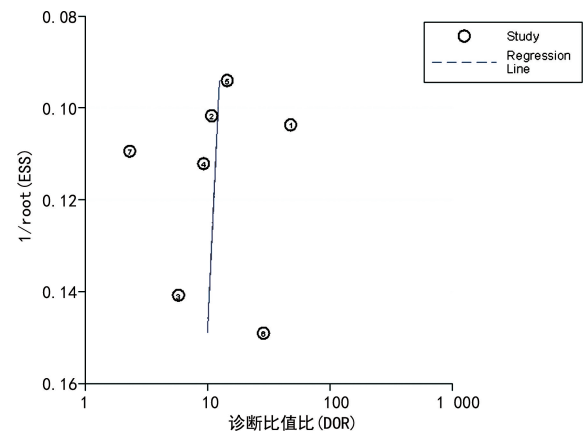


图 4 Deek 漏斗图

2.4.2 合并灵敏度和特异度 合并后的灵敏度为 0.82(0.76,0.86),特异度为 0.70(0.59,0.79),阳性似然比为 2.70(1.90,3.90),阴性似然比为 0.26(0.18,0.38),诊断比值比(DOR)为 10(5,21),提示血清中 sTREM-1 水平检测对 VAP 具有一定诊断价值。见图 5。

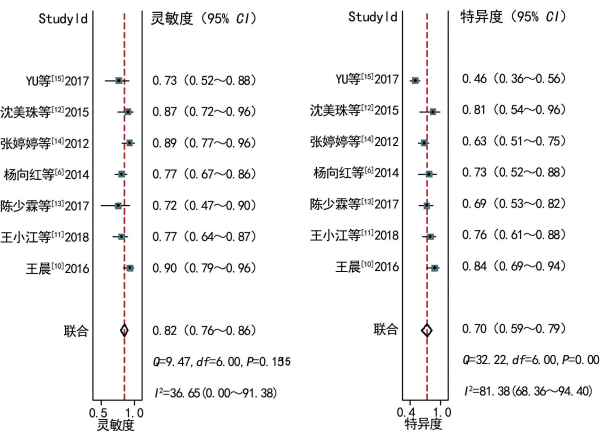


图 5 合并灵敏度和特异度

2.4.3 ROC 曲线和分析预测后验概率 $AUC=0.84(0.81\sim0.87)$,见图 6。sTREM-1 检测对 VAP 诊断的先验概率为 20%,如检测阳性时,后验概率为 40%,阴性时后验概率为 6%,见图 7。

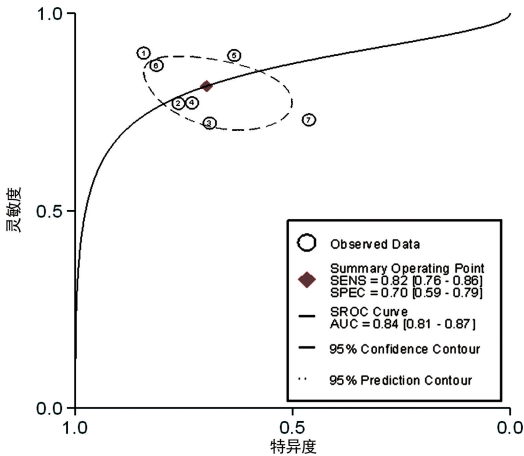


图 6 ROC 曲线

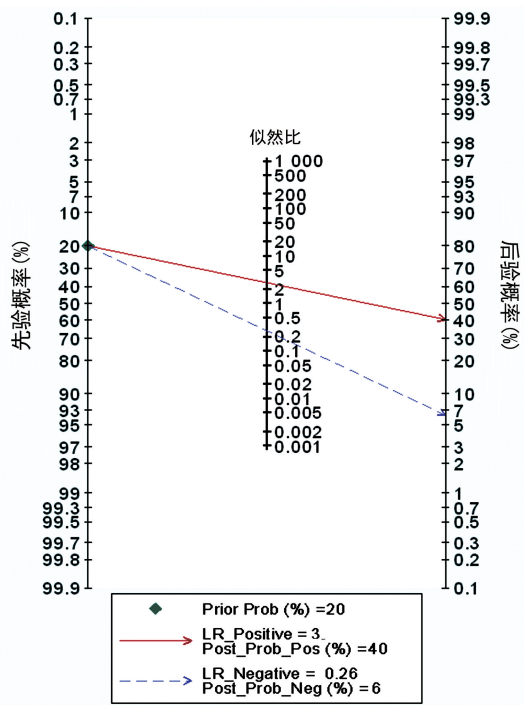


图 7 预测后验概率

3 讨 论

sTREM-1 是一种免疫球蛋白,它在中性粒细胞和单核细胞中有选择性地表达,能明显放大脂多糖等细菌产物引起的急性炎症反应,与感染性疾病的发生、发展密切相关。同时,它也是一种白细胞膜表面受体,当机体受到细菌或真菌感染时,表达量会升高,并脱落于血清中,因此,检测 sTREM-1 有利于感染性疾病的诊断。例如,杨进如等^[4]报道血清中 sTREM-1 与儿童发生细菌性肺炎有密切的相关性,可以作为预测细菌性肺炎发生、发展的指标。韩中秋等^[5]也同样报道慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清 sTREM-1 水平与慢性阻塞性肺疾病的严重程度可能有一定的相关性。

在 ICU,VAP 的发生可明显增加患者的病死率、住院时间和住院费用。VAP 的诊断又缺乏明确的生物特异性诊断指标,易漏诊和误诊,影响到抗菌药物

的使用和患者预后。既往的研究表明,除了 CRP 和 PCT 是诊断 VAP 的常用指标外,sTREM-1 可能是一项很好的 VAP 早期诊断生物学指标和预后判断指标^[6-10]。例如,杨向红等^[6]研究表明血清 sTREM-1 为 98.40 pg/mL 时,诊断 VAP 的灵敏度为 77.03%,特异度为 73.68%,血清 sTREM-1 水平检测有利于早期诊断 VAP。秦珊等^[7]提出患者外周血血清中 PCT、白细胞介素(IL)-17 和 sTREM-1 水平对 VAP 均具有一定的辅助诊断价值。洪智峰等^[8]则提出 sTREM-1、可溶性 CD163 分子(sCD163)及其联合检测在 VAP 中具有较高的早期诊断价值。陈月馨等^[9]认为血浆 sTREM-1 可作为 VAP 患者早期诊断的参考指标,诊断价值优于血浆 PCT 和 IL-6。王晨^[10]研究则认为血清 sTREM-1 水平与病情的严重程度及预后相关。王小江等^[11]提出 VAP 确诊当天血清 sTREM-1 水平可预测 28 d 病死率。沈美珠等^[12]则提出 VAP 确诊第 7 天血清和呼出气冷凝液(EVC)中 sTREM-1 水平有助于判断 VAP 的预后。但也有研究提出不同观点,例如,陈少霖等^[13]研究发现血清 sTREM-1 作为 VAP 早期诊断指标,其灵敏度及特异度不如肺支气管肺泡灌洗液(BALF)中 sTREM-1。张婷婷等^[14]也发现血浆 sTREM-1 对 VAP 的诊断价值低于气管内抽吸物中 sTREM-1。YU 等^[15]报道血清 sTRM-1 的 AUC 为 0.528,具有较低的灵敏度和特异度。国外学者提出,在 VAP 确诊当天,VAP 组血清 sTRM-1 的峰值与 no-VAP 组比较,差异无统计学意义($P=0.16$)^[16],GROVER 等^[17]也提出同样的观点。由于结论不一致,难以在临床推广应用,因此,有必要进行 Meta 分析来评估血清 sTREM-1 在 VAP 诊断和预后判断中的价值。

首先,本研究进行连续变量的 Meta 分析,通过对筛选到的 12 篇文献统计发现,与 no-VAP 组相比,VAP 组的 sTREM-1 水平明显升高,且两组间差异有统计学意义($P<0.05$),说明 sTREM-1 水平检测可以用于 VAP 的早期诊断。但是,也发现入选文献存在高度异质性,与作者国籍和文献结论有关。切值的选择最容易导致异质性的发生,但由于入选文献提供的切值较少,本文没有进行切值的亚组分析。从入选的 12 篇文献可以看出,其中 4 篇英文文献中有 2 篇还是中国人发表的,而且 2 篇英文文献的结论均是阴性。同时,尽管 Meta 分析没有发现发表偏倚,但是进行诊断实验的 Meta 分析时,由于有些文献是阴性结果没有进一步提供灵敏度和特异度等数据,最后入选的 7 篇文献均为中国人发表,且均为阳性结论,因此,可能会导致发表偏倚。

本课题诊断实验的 Meta 分析发现合并后的灵敏度为 0.82(0.76,0.86),特异度为 0.70(0.59,0.79),DOR 为 10,AUC=0.84(0.81~0.87),提示血清中

sTREM-1 水平检测对 VAP 具有一定诊断价值,但是合并灵敏度和特异度均不高,正如上述陈少霖等^[13]和张婷婷等^[14]研究显示,血清 sTREM-1 水平检测对 VAP 的诊断价值可能不如气管抽吸液和 BALF 中 sTREM-1。

4 结 论

sTREM-1 水平检测可用于 VAP 的早期诊断,有一定的灵敏度和特异度,但结论可靠性较低,最好与其他炎性反应指标进行联合检测。对于 sTREM-1 水平能否作为 VAP 预后的指标,与 PCT、IL-17 等其他感染性指标是否具有相关性,因报道文献过少,本研究没有进行 Meta 分析,有赖于更多大样本的研究。

参考文献

- [1] 梁添书,杨博,谭家余,等.胰石蛋白与呼吸机相关性肺炎的关系研究[J].国际检验医学杂志,2017,38(12):1589-1593.
- [2] American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005,171(4):388-416.
- [3] 中华医学会呼吸病学分会感染学组.中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018 年版)[J].中华结核和呼吸杂志,2018,41(4):255-280.
- [4] 杨进如,杨念,刘松学,等.血清 CD64、CD54、sTREM-1 及炎性因子在儿童细菌性肺炎进展中的表达水平分析[J].中华医院感染学杂志,2017,27(13):3066-3072.
- [5] 韩中秋,曾玉兰. AECOPD 患者血清 sTREM-1、PCT 的变化及意义[J].临床肺科杂志,2014,19(2):246-248.
- [6] 杨向红,孙仁华,陈敏,等.可溶性髓细胞触发受体-1 对呼吸机相关性肺炎的早期诊断价值[J].中华急诊医学杂志,2014,23(4):200-203.
- [7] 秦珊,何先弟,汪华学.外周血 PCT、IL-17 及 sTREM-1 检测在呼吸机相关性肺炎早期诊断中的价值[J].中国急救医学,2017,37(5):427-432.
- [8] 洪智峰,陈伟健,李明霞,等.可溶性髓样细胞触发受体 1 (sTREM-1) 与可溶性血红蛋白清道夫受体(sCD163) 在呼吸机相关性肺炎诊断中的临床意义[J].临床肺科杂志,2017,22(3):431-433.
- [9] 陈月馨,张贵昌,黄晨达,等.可溶性髓样细胞触发受体-1 水平在呼吸机相关性肺炎监测中的意义[J].海南医学,2013,24(20):2976-2978.
- [10] 王晨.血 sTREM-1 对呼吸机相关性肺炎的诊断价值研究[J].现代实用医学,2016,28(2):242-244.
- [11] 王小江,李承红.呼吸机相关肺炎患者血清 sTREM-1 水平变化与临床预后相关性研究[J].现代医学,2018,46(4):434-437.
- [12] 沈美珠,周超,薛菲,等.血清和呼出气冷凝液中可溶性髓系细胞触发受体-1 检测有助于呼吸机相关性肺炎早期诊断及预后判断[J].国际呼吸杂志,2015,35(14):1041-1047.

能都出现一定的受损现象。随着静脉曲张严重程度的加重,D-乳酸和内毒素水平上升,但 DAO 水平下降。D-乳酸作为一种细菌代谢产物,其水平与肠道缺血情况密切相关,内毒素是革兰阴性菌细胞壁分泌的特异性标志物,当肠道菌群发生紊乱时,内毒素释放增加。DAO 大多数存在于哺乳动物小肠的黏膜或绒毛上皮细胞中,在健康人血清中水平很低。当小肠黏膜屏障功能被破坏时,肠上皮细胞功能受损,DAO 进入淋巴液和血液,其检测水平上升。DAO 可反映肠道屏障受损与修复情况。本研究结果发现,随着静脉曲张程度的增加,DAO 水平降低,这可能是由于肠黏膜屏障严重受损,黏膜细胞大量坏死、脱落,造成 DAO 的耗竭,故水平反而下降^[12]。

对肠黏膜屏障功能的检测能反映出肝脏损伤程度,并作为乙型肝炎肝硬化合并食管胃底静脉曲张程度变化的参考指标。

4 结 论

乙型肝炎肝硬化合并不同程度食管胃底静脉曲张患者的肠道屏障功能会有损伤,且损伤程度随着静脉曲张严重程度而加重。近年来,有研究发现肝硬化患者肠黏膜中的 α 防御素、CD20⁺ B 淋巴细胞和上皮内 CD3⁺ T 淋巴细胞的表达水平可作为反映肠道屏障功能检测的新标志物^[13],这提示肠道屏障功能与肝硬化之间的关系需要更为深入的研究,可以通过寻找更多的治疗靶点和综合治疗的方式减轻肠道屏障功能受损,延缓乙型肝炎肝硬化的病情发展。

参考文献

[1] 王贵强,王福生,成军,等.慢性乙型肝炎防治指南(2015 年更新版)[J].临床肝胆病杂志,2015,31(12):1941-1960.

[2] 中华医学会消化内镜食管胃静脉曲张学组.消化道静脉曲张及出血的内镜诊断和治疗规范试行方案[J].中华消化内镜杂志,2010,27(1):1-4.

[3] PIJLS K E, JONKERS D M, ELAMIN E E, et al. Intestinal epithelial barrier function in liver cirrhosis: an extensive review of the literature[J]. Liver Int, 2013, 33(10):

(上接第 1965 页)

[13] 陈少霖,张卫星,张声,等.可溶性髓样细胞触发受体-1 在呼吸机相关性肺炎的早期诊断及预后评估中的临床应用[J].中华医院感染学杂志,2017,27(13):2968-2971.

[14] 张婷婷,高宝安,陈世雄.可溶性髓样细胞触发受体 1 对呼吸机相关性肺炎临床诊断价值的研究[J].中华呼吸与危重监护杂志,2012,11(1):37-40.

[15] YU Y, ZHU C, LIU C, et al. Diagnostic performance of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in ventilator-associated pneumonia of patients with ischemic stroke[J]. Can J Infect Dis Med Microbiol, 2017, 2017:9513690.

1457-1469.

[4] SCHWABL P, HAMBRUCH E, SEELAND B A, et al. The FXR agonist PX20606 ameliorates portal hypertension by targeting vascular remodelling and sinusoidal dysfunction[J]. J Hepatol, 2017, 66(4):724-733.

[5] FUKUI H, WIEST R. Changes of Intestinal Functions in Liver Cirrhosis[J]. Inflamm In Dis, 2016, 1(1):24-40.

[6] REIBERGER T, FERLITSCH A, PAYER B A, et al. Vienna hepatic hemodynamic lab non-selective betablocker therapy decreases intestinal permeability and serum levels of LBP and IL-6 in patients with cirrhosis[J]. J Hepatol, 2013, 58(1):911-921.

[7] USAMI M, MIYOSHI M, YAMASHITA H. Gut microbiota and host metabolism in liver cirrhosis[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(41):11597-11608.

[8] BETRAPALLY N S, GILLEVET P M, BAJAJ J S. Gut microbiome and liver disease[J]. Transl Res, 2017, 1(179):49-59.

[9] MILOSEVIC I, VUJOVIC A, BARAC A, et al. Gut-liver axis, gut microbiota, and its modulation in the management of liver diseases: a review of the literature[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(2):395-411.

[10] SALVO R E, ALONSO C C, PARDO C C, et al. The intestinal barrier function and its involvement in digestive disease[J]. Rev Esp Enferm Dig, 2015, 105(17):686-696.

[11] ZHAO T Y, SU L P, MA C Y, et al. IGF-1 decreases portal vein endotoxin via regulating intestinal tight junctions and plays a role in attenuating portal hypertension of cirrhotic rats[J]. BMC Gastroenterol, 2015, 15(1):77-87.

[12] 顾林,燕善军,王启之,等.肝硬化患者肠黏膜屏障功能的变化[J].中华全科医学,2014,12(11):1733-1735.

[13] TSIAOISS G I, PAPAIOANNOU E C, KOUREA E P, et al. Expression of α -defensins, CD20⁺ B-lymphocytes, and intraepithelial CD3⁺ T-lymphocytes in the intestinal mucosa of patients with liver cirrhosis: emerging mediators of intestinal barrier function[J]. Dig Dis Sci, 2018, 63(10):2582-2592.

(收稿日期:2020-01-02 修回日期:2020-03-17)

[16] MATSUNO A K, CARLOTTI A P. Role of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 for diagnosing ventilator-associated pneumonia after cardiac surgery: an observational study[J]. BMC Cardiovasc Disor, 2013, 13:107-120.

[17] GROVER V, PANTELIDIS P, SONI N, et al. A biomarker panel (Bioscore) incorporating monocytic surface and soluble TREM-1 has high discriminative value for ventilator-associated pneumonia: a prospective observational study[J]. PLoS One, 2014, 9(10):e109686.

(收稿日期:2019-11-01 修回日期:2020-01-06)