

• 论 著 •

## NGAL 和 NLR 在革兰阴性菌感染重症肺炎中的鉴别和预后分析\*

王珊珊, 刘 周, 周 强<sup>△</sup>

安徽医科大学第二附属医院检验科, 安徽合肥 230601

**摘要:目的** 探讨中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)和中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)对革兰阴性菌感染重症肺炎患者的早期鉴别诊断和预后价值。**方法** 选取该院 2021 年 8 月至 2022 年 8 月收治的 98 例革兰阴性菌感染的重症肺炎患者为研究对象,根据细菌培养结果分为肠杆菌组(51 例)与非发酵菌组(47 例);根据患者预后分为预后不佳组(38 例)和预后良好组(60 例)。选取同期于该院进行体检的 50 名体检健康者为健康对照组(50 例)。采集患者痰液标本,采用全自动细菌分析仪进行细菌鉴定。采集受试者血清,采用酶联免疫吸附试验检测 NGAL 水平,计算 NLR。采用受试者工作特征(ROC)曲线对 NGAL、NLR 诊断革兰阴性菌感染重症肺炎的价值进行分析。**结果** 肠杆菌组 NGAL 水平高于非发酵菌组( $P < 0.05$ ),非发酵菌组 NGAL 水平高于健康对照组( $P < 0.05$ );肠杆菌组 NLR 与非发酵菌组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );预后不佳组患者 NGAL 水平、NLR 高于预后良好组( $P < 0.05$ );NGAL、NLR 及二者联合检测革兰阴性菌感染重症肺炎的曲线下面积分别为 0.702(95%CI 0.590~0.814)、0.707(95%CI 0.604~0.811)、0.758(95%CI 0.660~0.856),联合检测诊断效能更高。**结论** NGAL 对早期鉴别肠杆菌与非发酵菌感染的重症肺炎患者有指导意义,NGAL 和 NLR 对评估革兰阴性菌感染的重症肺炎患者预后有一定的参考价值。

**关键词:** 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白; 中性粒细胞与淋巴细胞比值; 重症肺炎; 革兰阴性菌; 肠杆菌; 非发酵菌

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.12.007

中图法分类号:R446.5

文章编号:1673-4130(2023)12-1442-04

文献标志码:A

**Differential diagnosis and prognostic analysis of NGAL and NLR in severe pneumonia caused by Gram-negative bacteria\***WANG Shanshan, LIU Zhou, ZHOU Qiang<sup>△</sup>*Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230601, China*

**Abstract: Objective** To investigate the early differential diagnosis and prognostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) in patients with severe pneumonia caused by Gram-negative bacteria. **Methods** A total of 98 patients with severe pneumonia caused by Gram-negative bacteria admitted to this hospital from August 2021 to August 2022 were selected as the research objects. According to the results of bacterial culture, they were divided into enterobacteriaceae group (51 cases) and non-fermentative bacteria group (47 cases). According to the prognosis, the patients were divided into poor prognosis group (38 cases) and good prognosis group (60 cases). A total of 50 healthy people who underwent physical examination in the hospital during the same period were selected as the healthy control group (50 cases). Sputum samples were collected from patients, and bacteria were identified by automatic bacterial analyzer. Serum NGAL levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay, and NLR was calculated. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the value of NGAL and NLR in the diagnosis of severe pneumonia caused by Gram-negative bacteria. **Results** The level of NGAL in enterobacteriaceae group was higher than that in non-fermentative bacteria group ( $P < 0.05$ ), and the level of NGAL in non-fermentative bacteria group was higher than that in healthy control group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in NLR between enterobacteriaceae group and non-fermentative bacteria group ( $P > 0.05$ ). The NGAL level and NLR in the poor prognosis group were higher than those in the good prog-

\* 基金项目:安徽省高校自然科学研究重大项目(KJ2021ZD0029);安徽省转化医学研究院科研基金项目(2021zhyx-C47)。

作者简介:王珊珊,女,医师,主要从事微生物免疫相关研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail:zhouqiang20080828@126.com。网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20230610.0809.004.html\(2023-06-12\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20230610.0809.004.html(2023-06-12))

nosis group ( $P < 0.05$ ). The area under the curve of NGAL, NLR and their combination were 0.702 (95%CI 0.590–0.814), 0.707 (95%CI 0.604–0.811) and 0.758 (95%CI 0.660–0.856), respectively. The diagnostic efficiency of combined detection was higher. **Conclusion** NGAL has a guiding significance for early differentiation of severe pneumonia patients caused by Enterobacteriaceae and non-fermentative bacteria. NGAL and NLR have a certain reference value for evaluating the prognosis of severe pneumonia patients caused by Gram-negative bacteria.

**Key words:** neutrophil gelatinase-associated lipocalin; neutrophil to lymphocyte ratio; severe pneumonia; Gram-negative bacteria; Enterobacteriaceae; non-fermentative bacteria

重症肺炎是一种严重危害患者生命的呼吸道疾病,病情进展迅速,病死率居高不下<sup>[1]</sup>,其病原菌以革兰阴性菌为主。近年有研究指出,革兰阴性菌占临床分离株的 71.8%,其中肠杆菌占 44.0%,非发酵菌占 24.3%,并且肠杆菌与非发酵菌对抗菌药物的耐药率呈逐年上升趋势<sup>[2]</sup>。病原学检测是诊断细菌性感染的“金标准”,但培养时间长,标本易受到污染,不利于早期准确诊断。中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)参与细菌铁转运,具有趋化和抑菌作用<sup>[3-4]</sup>。中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)是临床评价炎症的实验室指标<sup>[5]</sup>。本研究通过分析革兰阴性菌感染重症肺炎患者血液中 NGAL 和 NLR 水平,为革兰阴性菌感染重症肺炎患者的诊疗提供客观依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取本院 2021 年 8 月至 2022 年 8 月革兰阴性菌感染重症肺炎患者 98 例,根据细菌培养结果分为肠杆菌组(51 例),非发酵菌组(47 例),同时根据患者 30 d 内病情变化分为预后不佳组(38 例)和预后良好组(60 例)。选取同期 50 名体检健康者为健康对照组。纳入标准:(1)重症肺炎诊断参照相关标准执行<sup>[6]</sup>;(2)肺炎患者均由革兰阴性菌中肠杆菌属及非发酵菌属感染所致;(3)患者由单一细菌感染。排除标准:(1)由其他病原体感染所致;(2)并发其他感染性疾病;(2)自身免疫性疾病;(4)恶性肿瘤。

**1.2 仪器与试剂** 生物安全柜(上海力申科学仪器有限公司),Microflex-LT/SH 型质谱分析仪(德国 BRUKER 公司),XN-20 A1 全自动血液分析仪(日本 Sysmex 公司),NGAL 检测试剂盒(武汉伊莱瑞特生物有限公司)。

**1.3 方法** 按照纳入和排除标准,筛选符合要求的患者,记录其临床数据,包括一般情况、实验室检查、诊断等。

采集患者痰液标本,分离培养获得分离菌株,采用全自动细菌分析仪进行细菌鉴定。质控菌株阴沟肠杆菌 ATCC700323,铜绿假单胞菌 ATCC27853。采集受试者空腹静脉血,以 3 000 r/min 离心 10 min,离心后获得血清储存于-20 °C 冰箱。取出标本,在室温下解冻,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 NGAL 水平。所有操作均按照说明书执行。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS26.0 软件进行数据处

理和分析。呈正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用独立样本  $t$  检验;多组间比较采用单因素方差分析;不呈正态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,组间比较采用 Mann-Whitney  $U$  非参数秩和检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法;采用受试者工作特征(ROC)曲线对诊断价值进行分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 3 组一般资料比较** 肠杆菌组中,男 30 例,女 21 例,平均年龄(67.69±12.95)岁,吸烟患者 23 例,高血压患者 30 例,糖尿病患者 11 例;非发酵菌组中,男 28 例,女 19 例,平均年龄(67.79±12.74)岁,吸烟患者 22 例,高血压患者 31 例,糖尿病患者 11 例;健康对照组中,男 26 例,女 24 例,平均年龄(61.14±10.21)岁,吸烟患者 13 例,高血压患者 26 例,糖尿病患者 9 例。3 组一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 3 组一般资料比较( $n$  或  $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	男	年龄(岁)	吸烟	高血压	糖尿病
肠杆菌组	51	30	67.69±12.95	23	30	11
非发酵菌组	47	28	67.79±12.74	22	31	11
健康对照组	50	26	61.14±10.21	13	26	9
$\chi^2/t$		0.712	1.321	3.617	1.940	0.482
$P$		0.713	0.163	0.059	0.383	0.821

**2.2 主要病原菌分布情况** 肠杆菌组以肺炎克雷伯菌感染为主,构成比为 36.73%,非发酵菌组以铜绿假单胞菌为主,构成比为 22.45%,见表 2。

表 2 主要病原菌分布情况

项目	株数( $n$ )	构成比(%)
肠杆菌组	51	52.04
肺炎克雷伯菌	36	36.73
阴沟肠杆菌	6	6.12
其他	9	9.18
非发酵菌组	47	47.96
铜绿假单胞菌	22	22.45
鲍曼不动杆菌	18	18.37
其他	7	7.14

**2.3 3 组 NGAL 水平、NLR 比较** 3 组 NGAL 水

平、NLR 比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );肠杆菌组 NGAL 水平高于非发酵菌组( $P < 0.05$ ),非发酵组 NGAL 水平高于健康对照组( $P < 0.05$ );肠杆菌组 NLR 与非发酵菌组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 3。

表 3 3 组血清 NGAL、NLR 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	NGAL(ng/mL)	NLR
肠杆菌组	52	387.49 ± 69.93 <sup>ab</sup>	9.60 ± 3.05 <sup>a</sup>
非发酵菌组	47	295.86 ± 83.78 <sup>a</sup>	8.45 ± 2.71 <sup>a</sup>
健康对照组	50	107.18 ± 22.74	1.71 ± 0.64
F		447.841	88.959
P		<0.001	<0.001

注:与健康对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ,与非发酵菌组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

**2.4 NGAL 对鉴别肠杆菌和非发酵菌感染重症肺炎的早期预测价值** 结果显示,ROC 曲线下面积(AUC)为 0.792(95%CI 0.703~0.881, $P < 0.001$ ),最佳临界值为 323.82 ng/mL,灵敏度为 86.27%,特异度为 61.70%。

**2.5 不同预后患者 NGAL 水平、NLR 比较** 预后不佳组 NGAL 水平、NLR 高于预后良好组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 4。

表 4 不同预后患者 NGAL 水平、NLR 比较( $\bar{x} \pm s$  或  $M(P_{25}, P_{75})$ )

组别	n	NGAL(ng/mL)	NLR
预后不佳组	38	373.52 ± 86.07	10.02(7.35, 14.23)
预后良好组	60	324.56 ± 86.64	6.61(4.14, 10.17)
t/Z		2.733	-3.449
P		0.007	0.001

**2.6 NGAL、NLR 对革兰阴性菌感染重症肺炎患者预后的评估价值** NGAL 预测革兰阴性菌感染重症肺炎患者预后不佳的 AUC 为 0.702, 95%CI 0.590~0.814,最佳临界值为 375.77 ng/mL,灵敏度为 68.42%,特异度为 76.67%。NLR 预测革兰阴性菌感染重症肺炎患者预后不佳的 AUC 为 0.707, 95%CI 0.604~0.811,最佳临界值为 6.44,灵敏度为 86.84%,特异度为 48.33%。二者联合预测的 AUC 为 0.758, 95%CI 0.660~0.856,灵敏度为 73.68%,特异度为 75.00%。见表 5。

表 5 NGAL、NLR 及联合检测在革兰阴性菌感染重症肺炎患者预后的评估价值

指标	最佳临界值	AUC	灵敏度 (%)	特异度 (%)	95%CI	P
NGAL	375.77 ng/mL	0.702	68.42	76.67	0.590~0.814	0.001
NLR	6.44	0.707	86.84	48.33	0.604~0.811	0.001
联合检测	—	0.758	73.68	75.00	0.660~0.856	<0.001

注:—为此项无数据。

### 3 讨论

重症肺炎是常见的呼吸道急重症疾病,会引起全身炎症反应,导致多个脏器受到损伤,因而病死率高。相关学者指出对于重症肺炎患者,应尽早合理使用抗菌药物,提高生存率<sup>[7]</sup>。细菌培养可为诊断细菌性肺炎提供重要依据,但培养周期长且阳性率低,往往延误最佳治疗时间。NGAL 是 lipocalin 家族中的一员,最初被认定为中性粒细胞颗粒中的分泌型糖蛋白,后发现也在其他细胞如巨噬细胞<sup>[8]</sup>和上皮细胞<sup>[9]</sup>中表达。当机体受到炎症刺激时,体内炎症因子激活中性粒细胞,从而释放出大量 NGAL,以杀灭感染病灶的微生物。NLR 是中性粒细胞与淋巴细胞的比值,中性粒细胞来源于骨髓,具有吞噬、趋化和杀菌作用。淋巴细胞由淋巴器官产生,是机体免疫应答的主要执行者。因此,NLR 可以全面反映机体的炎症状态。肠杆菌科细菌可通过氧化多种简单有机化合物和发酵葡萄糖、有机酸获取能量,是重症肺炎中最常见的细菌。本研究中肠杆菌组以肺炎克雷伯菌最常见,其次为阴沟肠杆菌。非发酵菌指的是不利用葡萄糖或者只以氧化形式利用葡萄糖的需氧或兼性厌氧的革兰阴性菌,大多为机会致病菌。本研究中非发酵菌组以铜绿假单胞菌最常见,其次是鲍曼不动杆菌。近年来,由革兰阴性肠杆菌和非发酵菌引发的院内外感染逐渐增多,并且随着临床抗菌药物的广泛使用,耐药率逐渐上升<sup>[10]</sup>。

本研究中革兰阴性菌感染的重症肺炎患者 NGAL 水平、NLR 均高于体检健康人群( $P < 0.05$ ),与相关报道一致<sup>[10-11]</sup>。当革兰阴性菌感染时,细菌表面脂多糖(LPS)识别 Toll 样受体 4 信号通路,刺激细胞因子和 NGAL 分泌,此外分泌的细胞因子白细胞介素-1 等也可以促进 NGAL 释放<sup>[12]</sup>。NLR 是反映机体炎症简单而有效的指标。当机体出现细菌感染时,其水平可迅速升高并抵御细菌侵入。NLR 能可靠地预测炎症反应并且会随着某些疾病的进展而增加。研究表明,升高的 NLR 可能是多种疾病临床结局的预测因子,包括急性呼吸窘迫综合征<sup>[13]</sup>、吸入性肺炎<sup>[14]</sup>等。此外,本研究还发现 NGAL 和 NLR 可用于预测革兰阴性菌感染重症肺炎患者预后。ROC 曲线分析结果表明,各指标联合检测对评估革兰阴性感染重症肺炎患者预后有一定意义,单一指标中,NGAL 判断预后特异度较高,NLR 的灵敏度较高。

本研究对革兰阴性菌种属的 NGAL 水平、NLR 进行比较,发现肠杆菌组引发的重症肺炎 NGAL 水平高于非发酵菌组( $P < 0.05$ );但各组 NLR 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。NGAL 是一种抗菌蛋白,它可与细菌分泌的铁载体结合,形成 NGAL-Fe<sup>3+</sup>-铁载体复合物,阻止细菌从周围环境获取铁。铁离子对大多数细菌来说是必不可少的物质<sup>[15]</sup>,细菌细胞内的氧



化还原反应、呼吸作用都需要铁离子参与。NGAL 水平升高后与细菌分泌铁载体结合,细菌内可利用铁降低,细菌不能进行有氧呼吸。肠杆菌属属于发酵菌,可以通过发酵葡萄糖利用能量存活,而非发酵菌因为不能利用葡萄糖而死亡。存活的肠杆菌属表面的 LPS 持续刺激细胞导致 NGAL 水平升高。此外,有研究表明肠杆菌属糖酵解产生的代谢产物乳酸也可以使 NGAL 水平升高<sup>[16]</sup>。本研究发现,NGAL 鉴别肠杆菌与非发酵菌灵敏度高,特异度较低,诊断假阳性率较高,分析其原因可能为非发酵菌感染肺部时,细菌代谢产生的毒素会造成不同程度的肾功能损伤。相关研究证明,在肾功能损伤早期,肾小管上皮细胞会释放 NGAL<sup>[17]</sup>,并且 NGAL 在脓毒血症、糖尿病肾病等各种状态下都能被检测到水平升高。

NGAL 有助于革兰阴性菌感染的重症肺炎患者病原菌的鉴别,并且 NGAL 和 NLR 对评估革兰阴性菌感染的重症肺炎患者预后有一定的参考价值。本研究也存在一定局限性,研究样本量较少,未来还需在大样本中进一步证实。

## 参考文献

- PIRALAM B, PROSPERI C, THAMTHITIWAT S, et al. Pneumococcal colonization prevalence and density among Thai children with severe pneumonia and community controls[J]. PLoS One, 2020, 15(4): e232151.
- 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2018 年 CHINET 中国细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2020, 20(1): 1-10.
- BAO G, CLIFTON M, HOETTE T M, et al. Iron traffics in circulation bound to a siderocalin (Ngal)-catechol complex[J]. Nat Chem Biol, 2010, 6(8): 602-609.
- SCHROLL A, ELLER K, FEISTRITZER C, et al. Lipocalin-2 ameliorates granulocyte functionality[J]. Eur J Immunol, 2012, 42(12): 3346-3357.
- 黎小梅, 夏宏, 郑应莲, 等. 外周血纤维蛋白降解产物、单核细胞/淋巴细胞比值、中性粒细胞/淋巴细胞比值对重症肺炎患儿预后的评估价值[J]. 儿科药理学杂志, 2021, 27(2): 5-9.
- MANDELL L A, WUNDERINK R G, ANZUETO A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults[J]. Clin Infect Dis, 2007, 44(Suppl 2): S27-S72.
- 陈静, 孙建, 冯晓丽, 等. 重症肺炎患者血清 CD40L、VCAM-1、sTREM-1 水平与病情和预后的关系[J]. 北华大学学报(自然科学版), 2020, 21(6): 775-778.
- JUNG M, WEIGERT A, TAUSENDSCHON M, et al. Interleukin-10-induced neutrophil gelatinase-associated lipocalin production in macrophages with consequences for tumor growth[J]. Mol Cell Biol, 2012, 32(19): 3938-3948.
- COWLAND J B, SORENSEN O E, SEHESTED M, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is up-regulated in human epithelial cells by IL-1 $\beta$ , but not by TNF- $\alpha$ [J]. J Immunol, 2003, 171(12): 6630-6639.
- 周云, 罗翠竹, 彭代娇. 革兰阴性菌感染重症肺炎患者 miRNA-155 与 NGAL 和 PCT 及 LA 对预后的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(19): 2978-2982.
- 李丽, 何正光, 赵勇, 等. 血清中性粒细胞/淋巴细胞比值、可溶性髓系细胞触发受体 1、降钙素原预测老年重症肺炎死亡风险的价值[J]. 安徽医药, 2021, 25(12): 2431-2435.
- COWLAND J B, MUTA T, BORREGAARD N. IL-1 $\beta$ -specific up-regulation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin is controlled by IkappaB-zeta[J]. J Immunol, 2006, 176(9): 5559-5566.
- YE Z, AI X L, LIAO Z L, et al. The prognostic values of neutrophil to lymphocyte ratio for outcomes in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(28): e16371.
- 卢水焕, 黄心元, 唐伟雄, 等. NLR 与老年吸入性肺炎严重程度及预后的相关性研究[J]. 中国社区医师, 2022, 38(25): 13-15.
- WEAVER E A, WYCKOFF E E, MEY A R, et al. FeoA and FeoC are essential components of the Vibrio cholerae ferrous iron uptake system, and FeoC interacts with FeoB[J]. J Bacteriol, 2013, 195(21): 4826-4835.
- BEGHINI J, GIRALDO P C, LINHARES I M, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin concentration in vaginal fluid: relation to bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis[J]. Reprod Sci, 2015, 22(8): 964-968.
- ALBERT C, ZAPF A, HAASE M, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin measured on clinical laboratory platforms for the prediction of acute kidney injury and the associated need for dialysis therapy: a systematic review and meta-analysis[J]. Am J Kidney Dis, 2020, 76(6): 826-841.

(收稿日期:2022-11-26 修回日期:2023-03-27)