

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.21.011

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20210820.1321.013.html>(2021-08-21)不同病原体感染致肺炎患者血清 ADA、PAB、LTB<sub>4</sub> 水平变化情况及与患者肺泡上皮损伤程度的关系\*龙瑜琴,莫兰英<sup>△</sup>

(重庆市大足区人民医院呼吸与危重症医学科 402360)

**[摘要]** **目的** 探讨不同病原体感染致肺炎患者血清腺苷酸脱氨酶(ADA)、前清蛋白(PAB)、白三烯 B<sub>4</sub>(LTB<sub>4</sub>)水平变化情况及其与患者肺泡上皮损伤程度的关系。**方法** 选取 2017 年 6 月至 2019 年 12 月该院收治的肺炎患者 125 例作为研究对象,其中病毒感染 39 例(病毒感染组),细菌感染 37 例(细菌感染组),支原体感染 49 例(支原体感染组),另选取 125 例门诊健康体检者作为对照组,比较 4 组患者血清 ADA、PAB、LTB<sub>4</sub>、肺表面活性物质相关蛋白 A(SP-A)表达水平,采用 Western blot 检测 SP-A 表达水平,分析不同肺泡上皮损伤程度患者血清 ADA、PAB、LTB<sub>4</sub> 水平的差异,并对上皮损伤程度与血清 ADA、PAB、LTB<sub>4</sub> 水平进行相关性分析。**结果** 4 组患者血清 ADA、PAB、LTB<sub>4</sub>、SP-A 水平比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );血清 ADA、LTB<sub>4</sub>、SP-A 水平由高至低依次为细菌感染组、支原体感染、病毒感染组,PAB 水平由高至低依次为病毒感染组、支原体感染、细菌感染组。**结论** 细菌感染患者肺泡上皮损伤程度较高,检测血清 ADA、PAB、LTB<sub>4</sub> 水平有助于了解患者肺泡上皮损伤情况。

**[关键词]** 肺炎;血清白三烯 B<sub>4</sub>;血清前清蛋白;腺苷酸脱氨酶;相关性**[中图分类号]** R563.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)21-3652-04

## Changes of serum ADA, PAB and LTB<sub>4</sub> levels in patients with pneumonia caused by different pathogens and their relationship with severity of alveolar epithelial injury\*

LONG Yuqin, MO Lanying<sup>△</sup>

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Dazu District People's Hospital, Chongqing 402360, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the changes of serum ADA, PAB and LTB<sub>4</sub> levels in the patients with pneumonia caused by different pathogens and their relationship with the degree of alveolar epithelial injury. **Methods** One hundred and twenty-five patients with pneumonia treated in this hospital from June 2017 to December 2019 were selected as the research subjects, including 39 cases of viral infection (viral infection group), 37 cases of bacterial infection (bacterial infection group) and 49 cases of mycoplasma infection (mycoplasma infection group). Other 125 subjects undergoing healthy physical examinations in the outpatients department were selected as the control group. Serum ADA, PAB, LTB<sub>4</sub> and SP-A expression levels were compared among the four groups. The Western blot was used to detect the expression level of SP-A. The differences in the levels of serum ADA, PAB and LTB<sub>4</sub> of the patients with different degrees of alveolar epithelial injury were analyzed, and the correlation between the epithelial injury degree with serum ADA, PAB and LTB<sub>4</sub> levels was analyzed. **Results** There were statistically significant differences in serum ADA, PAB, LTB<sub>4</sub> and SP-A levels among the four groups ( $P < 0.05$ ). The levels of serum ADA, LTB<sub>4</sub> and SP-A from high to low were in turn the bacterial infection group, mycoplasma infection group and viral infection group, and the levels of PAB levels from high to low were in turn was the viral infection group, mycoplasma infection group and bacterial infection group. **Conclusion** The alveolar epithelium in the patients with bacterial infection has a higher degree of damage. Detecting serum ADA, PAB and LTB<sub>4</sub> levels is helpful to understand the damage situation of alveolar epithelium.

**[Key words]** pneumonia; serum leukotriene B<sub>4</sub>; serum prealbumin; adenylyate deaminase; correlation

\* 基金项目:重庆科卫联合医学科研项目(2020FYYX053)。 作者简介:龙瑜琴(1982—),副主任医师,本科,主要从事支气管哮喘、肺癌等研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail:27128891@qq.com。

肺炎是临床常见呼吸道疾病之一,其症状多不典型,病情进展较快<sup>[1]</sup>;以呼吸急促及呼吸困难为主要临床表现,其常见病因主要包括大肠杆菌、克雷伯杆菌、绿脓杆菌、流感杆菌等革兰阴性杆菌感染<sup>[2]</sup>,以及细菌、病毒、真菌、需氧菌、厌氧菌感染等,有研究表明,患者肺泡表面物质主要由 90% 的磷脂和 10% 的蛋白质组成,具有较高的表面活性<sup>[3]</sup>,对患者肺泡张力的维持具有积极作用。腺苷酸脱氨酶(adenosine deaminase, ADA)促使患者腺嘌呤核苷酸代谢具有催化作用,引起中心粒细胞的浸润,进而造成其抗炎反应<sup>[4]</sup>。血清前清蛋白(prealbumin, PAB)在一定程度上反映了患者的免疫状态,血清白三烯 B4(leukotriene B4, LTB4)对患者的炎症反应水平具有一定的指示意义<sup>[5]</sup>。本研究探讨了不同病原体感染致肺炎患者血清 ADA、PAB、LTB4 水平变化情况及与患者肺泡上皮损伤程度的关系,旨在为了解患者肺泡上皮损伤程度奠定血清学基础。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2017 年 6 月至 2019 年 12 月本院收治的肺炎患者 125 例作为研究对象,其中男 59 例,女 66 例;平均年龄(45.94±5.09)岁;平均体重指数(23.17±1.84)kg/m<sup>2</sup>;病毒感染 39 例(病毒感染组),细菌感染 37 例(细菌感染组),支原体感染 49 例(支原体感染组)。另按照患者性别、年龄、体重指数进行匹配,选取体检健康者 125 例作为对照组。4 组患者性别、年龄、体重指数比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。本研究经医院伦理委员会审批通过。

表 1 4 组患者一般资料比较

组别	n	性别(n)		年龄 ( $\bar{x}\pm s$ , 岁)	体重指数 ( $\bar{x}\pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )
		男	女		
病毒感染组	39	21	18	45.97±5.15	23.19±1.24
细菌感染组	37	19	18	46.00±5.42	23.34±1.42
支原体感染组	49	19	30	45.86±4.89	23.03±2.45
对照组	125	62	63	45.83±5.15	23.20±1.24
$\chi^2/F$		2.482		0.015	0.283
P		0.479		0.997	0.838

### 1.2 纳入标准

(1)符合肺炎诊断标准<sup>[6]</sup>;(2)入院前未进行抗生素治疗;(3)无免疫缺陷性疾病;(4)对本研究知情同意并签署知情同意书。

### 1.3 排除标准

(1)严重心、肝、肾功能障碍者;(2)入院前 3 个月内服用过糖皮质激素药物。

### 1.4 方法

#### 1.4.1 肺泡上皮损伤程度评定

采用血清肺表面活性物质相关蛋白 A(pulmonary surfactant associated protein A, SP-A)表达水平作为肺泡上皮损伤程度评定标准。采集 4 组研究对象静脉血 4 mL, 3 500 r/min 离心 15 min, 采用总蛋白提取试剂提取蛋白, 采用蛋白定量法测定总蛋白水平, 采用酶联免疫吸附试验测定 SP-A 表达水平, 试验试剂由上海星汉生物科技有限公司提供, 操作流程严格按照说明书进行。SP-A 1.4~1.6 ng/mL 评定为肺泡上皮高损伤, 1.2~<1.4 ng/mL 评定为肺泡上皮低损伤<sup>[7]</sup>。

#### 1.4.2 血清 ADA、PAB、LTB4 水平检测

采集 4 组研究对象静脉血 4 mL, 3 500 r/min 离心 15 min, 采用酶联免疫吸附试验测定血清 ADA、PAB、LTB4 水平, 操作流程严格按照说明书进行。

### 1.5 观察指标

(1)比较 4 组患者血清 ADA、PAB、LTB4、SP-A 水平;(2)比较肺泡上皮高损伤与低损伤组患者血清 ADA、PAB、LTB4 水平。

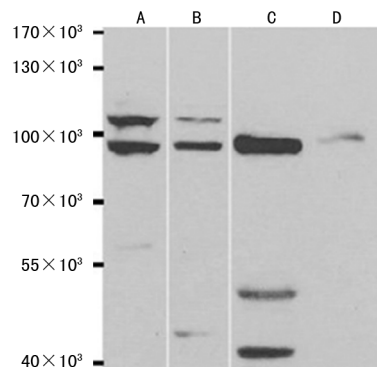
### 1.6 统计学处理

采用 SPSS16.0 软件进行数据分析, 计量资料采用  $\bar{x}\pm s$  表示, 多组间比较采用方差分析, 组间两两比较采用 LSD-t 检验; 计数资料采用例数或率表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用单因素相关性分析上皮损伤程度与血清 ADA、PAB、LTB4 水平的相关性, 采用 logistics 回归模型进行多因素分析, 以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 4 组患者血清 ADA、PAB、LTB4、SP-A 水平比较

4 组患者血清 ADA、PAB、LTB4、SP-A 水平比较, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ ); 细菌感染组、支原体感染组、病毒感染组患者血清 ADA、LTB4、SP-A 水平均明显高于对照组, 血清 PAB 水平均明显低于对照组, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ ), 见表 2、图 1。



A: 支原体感染组; B: 病毒感染组; C: 细菌感染组; D: 对照组。

图 1 4 组患者血清 SP-A 水平比较

### 2.2 不同肺泡上皮损伤程度患者血清 ADA、PAB、LTB4 水平比较

肺泡上皮高损伤患者(高损伤组)中病毒感染 21 例,细菌感染 13 例,支原体感染 15 例;肺泡上皮低损伤患者(低损伤组)中病毒感染 18 例,细菌感染 24 例,支原体感染 34 例。高损伤组患者血清 ADA、LTB4 水平明显高于低损伤组,血清 PAB 水平明显低于对照组,差

异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 3。

### 2.3 多因素分析

血清 ADA、PAB、LTB4 水平均为患者肺泡上皮损伤的危险因素,见表 4。

表 2 4 组患者血清 ADA、PAB、LTB4、SP-A 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	ADA(U/L)	PAB(mg/L)	LTB4(pg/L)	SP-A(ng/mL)
病毒感染组	39	28.58±1.34	129.33±10.47	157.91±10.89	1.33±0.54
细菌感染组	37	20.47±1.53	86.48±0.51	168.99±10.78	1.47±0.62
支原体感染组	49	27.33±1.15	117.29±10.52	161.12±4.33	1.43±0.15
对照组	125	16.33±1.15	177.29±10.52	89.12±4.33	1.13±0.11
F		1.353	1.675	0.524	1.319
P		0.179	0.097	0.602	0.190

表 3 不同肺泡上皮损伤程度患者血清 ADA、PAB、LTB4 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	ADA(U/L)	PAB(mg/L)	LTB4(pg/L)
高损伤组	49	31.58±1.22	72.33±9.25	177.91±10.88
低损伤组	76	19.47±1.30	132.12±10.98	108.52±10.98
t		52.072	31.563	34.617
P		0.001	0.001	0.001

表 4 多因素分析

指标	B	SE	t	P	OR	95%CI
ADA	0.887	0.347	2.556	0.011	1.019	0.899~1.226
PAB	0.964	0.351	2.746	0.006	0.481	0.336~1.364
LTB4	0.885	0.339	2.611	0.009	1.221	0.917~1.617

## 3 讨论

### 3.1 肺炎与肺泡上皮损伤

肺炎是常见呼吸系统疾病,肺炎主要是由于细菌、病毒或支原体感染所致<sup>[8]</sup>;在肺炎患者中细菌感染占 50%,病毒感染占 25%~48%<sup>[9]</sup>。随着细菌、病毒或支原体对患者肺泡上皮的损伤,造成患者肺泡表面渗透压发生改变,肺泡表面蛋白水平发生改变,张力发生改变,造成呼吸困难及咳喘等临床症状<sup>[10]</sup>。在临床治疗中及时对患者肺泡上皮损伤情况进行综合分析,及时掌握患者肺损伤情况,采取干预措施,以改善患者预后。目前,对肺炎患者肺泡上皮损伤情况的分析主要通过肺泡细胞线粒体乙醛脱氢酶水平进行评价,有研究表明,随着患者乙醛脱氢酶水平的升高,患者线粒体的呼吸链各种酶水平明显降低,局部新陈代谢功能降低,患者肺泡上皮损伤情况加重,对患者预后具有消极意义<sup>[11]</sup>。但对患者乙醛脱氢酶水平的检测较为困难,费用较高,不宜在临床推广使用,所以,及时对患者进行新的血清学指标的研究具有重要

意义<sup>[12]</sup>。

### 3.2 不同病原菌对肺炎患者的影响

在正常人体中,T 淋巴细胞由诱导性 T 淋巴细胞及毒性 T 淋巴细胞群组成,而诱导性 T 淋巴细胞主要由 CD4 细胞组成,而毒性 T 淋巴细胞主要由 CD8 细胞组成,在正常情况下,患者 CD8 细胞及 CD4 细胞数量处于动态平衡,进而在神经内分泌免疫网中具有重要作用。在致病微生物对患者免疫功能的影响中,由于细菌感染过程中大量分泌细菌毒素,同时其显著的致病原型造成患者局部免疫细胞繁殖能力下降,最终造成 T 淋巴细胞亚群紊乱,而相对于病毒及支原体,由于其显著的细菌细胞壁的抗原性,造成患者免疫失衡作用较强,所以,其治疗难度及对其他周围组织的损伤程度较高。同时随着患者免疫功能下降,大量细胞聚集于肺泡上皮,造成上皮功能失调。所以,本研究结果显示,相对于其他病原微生物感染,细菌感染患者肺泡上皮损伤较为严重。在病毒及支原体的繁殖过程中,脂膜蛋白对肺泡上皮具有明显抑制作用,同时对细胞壁具有显著的侵袭作用,造成肺泡上皮损伤。

### 3.3 血清 ADA、PAB、LTB4 水平变化情况及其与患者肺泡上皮损伤程度的关系

ADA 属核苷酸代谢酶,主要存在于机体的淋巴细胞中,有研究表明,通过对 CD4 细胞的促增值作用,诱导患者巨噬细胞分化,参与机体的细胞免疫过程<sup>[13]</sup>。血液 ADA 水平变化对机体遭受感染后的细胞免疫反应具有一定的指示性作用。另外在对不同病原体感染患者的研究中,病毒具有一定的胞内寄生性,机体抗病毒过程具有一定的适应性免疫作用,而在对患者的细菌感染中,主要通过细菌的侵袭力及分泌毒素而发挥作用。本研究结果显示,相对于细菌感染组,病毒感染组、支原体感染组患者 ADA 水平明显升高,符合病毒及支原体感染的疾病进展免疫过程。

PAB 是由肝脏合成的载体蛋白,其水平在一定程度上反映了患者的营养状况,在正常情况下,患者的载体蛋白可在一定程度上对细菌分泌的毒素具有一定的清除作用,并逐渐消耗,而本研究结果显示,相比于支原体感染,细菌感染患者 PAB 水平明显下降,进一步证实了患者 PAB 水平在机体的免疫过程发挥重要作用。邵志莉等<sup>[14]</sup>的研究表明,细菌感染患者 PAB 水平明显下降,而其 ADA 水平下降程度低于病毒感染患者,与本研究结果相互印证。而 LTB<sub>4</sub> 在一定程度上反映了患者炎性反应水平。本研究结果显示,细菌感染组患者 LTB<sub>4</sub> 水平明显高于其他组,分析认为在细菌对机体感染过程中,其在新陈代谢过程中,由细菌释放并分泌的细菌毒素造成肺泡上皮损伤及内皮细胞破坏,造成局部炎性反应水平升高,而随着患者炎性反应水平升高,炎性反应呈现级联式反应<sup>[15]</sup>。本研究相关性分析结果显示,患者肺泡上皮损伤程度与血清 ADA、LTB<sub>4</sub> 水平呈正相关,与血清 PAB 水平呈负相关,也在一定程度上反映了以上病原微生物在肺炎患者发病中的免疫应答机制。

综上所述,细菌感染患者肺泡上皮损伤程度较高,检测血清 ADA、PAB、LTB<sub>4</sub> 水平有助于了解患者肺泡上皮损伤情况。但本研究尚存在一定的不足之处,所选病例数较少,尚需长期观察。

## 参考文献

- [1] 魏萍,刘小香,朱捍君,等.血清降钙素原在老年细菌性肺炎诊断及严重程度评估中的作用[J].中华全科医学,2018,28(1):96-100.
- [2] EL-EMSHATY W, MASHALY M, MOAWAD A, et al. Diagnostic value of neutrophil-lymphocyte ratio versus C-reactive protein in discrimination between different pathogens causing community-acquired pneumonia[J]. Comparative Clinical Pathology, 2017, 26(4): 757-765.
- [3] ZHANG L, NING P, RONG F, et al. Change of prognosis and pathogens in adult patients with severe community-acquired pneumonia during different periods[J]. Zhong hua Yi Xue Za Zhi, 2017, 97(5): 332-337.
- [4] 许光兰,赵媚,钟云青,等.清金化痰颗粒对慢性阻塞性肺疾病加重期(痰热郁肺)大鼠白三烯 B<sub>4</sub>、白三烯 C<sub>4</sub> 及肺组织病理形态的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2017, 5(1): 174-177.
- [5] 蔡智国,刘琪,都沙沙,等.消退素 E1 抑制牙周炎及促进牙周组织重建的作用[J].中国组织工程研究, 2019, 23(11): 160-164.
- [6] 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.
- [7] 徐洪涛,余健,聂国明,等.SP-A 在高氧引起的肺泡上皮细胞损伤中的作用[J].华南国防医学杂志, 2014, 28(1): 34-37.
- [8] LEE E K S, GILLRIE M R, LI L, et al. Leukotriene B<sub>4</sub>-mediated neutrophil recruitment causes pulmonary capillaritis during lethal fungal sepsis[J]. Cell Host Microbe, 2018, 23(1): 121-133.
- [9] NÉMETH T, VIRTIC O, SITARU C, et al. The Syk tyrosine kinase is required for skin inflammation in an in vivo mouse model of epidermolysis bullosa acquisita[J]. J Invest Dermatol, 2017, 137(10): 2131-2139.
- [10] YE Z N, WU L Y, LIU J P, et al. Inhibition of leukotriene B<sub>4</sub> synthesis protects against early brain injury possibly via reducing the neutrophil-generated inflammatory response and oxidative stress after subarachnoid hemorrhage in rats[J]. Behav Brain Res, 2018, 339: 19-27.
- [11] HA K N, XIA Y, TRAN Y, et al. Investigating the conformational transitions of human adipocyte fatty acid binding protein upon binding leukotriene B<sub>4</sub> by Solution-State NMR spectroscopy[J]. Bio J, 2018, 114(3): 26.
- [12] JIANG X, HAWKINS J S, LEE J, et al. Let-7 microRNA-dependent control of leukotriene signaling regulates the transition of hematopoietic niche in mice[J]. Nat Commun, 2017, 8(1): 128.
- [13] AL-ROUJAYEE A S. Naringenin improves the healing process of thermally-induced skin damage in rats[J]. J Int Med Res, 2017, 45(2): 570-582.
- [14] 邵志莉,孙宝兰,赵建美,等.血清腺苷脱氨酶与前白蛋白鉴别儿童肺炎病原体的临床研究[J].中华医院感染学杂志, 2016, 26(10): 2361-2363.
- [15] SILVA C A, WEBB K, ANDRE B G, et al. Type 1 reaction in patients with leprosy corresponds to a decrease in proresolving lipid mediators and an increase in proinflammatory lipid mediators[J]. J Infect Dis, 2017, 215(3): 431-439.