

# 肺泡灌洗液和血清炎症因子对呼吸道重症感染转归的预测意义

张洪浩 甘兵 王巧燕 周国峰 张兆光 陈正贤

**【摘要】 目的** 探讨肺泡灌洗联合局部用药治疗呼吸道重症感染的效果及肺泡灌洗液(BALF)和血清炎症因子水平对其转归的预测意义。**方法** 纳入呼吸道重症感染患者 125 例,入院后均完善相关检查,给予对症治疗,常规静脉应用抗生素联合肺泡灌洗及局部用药治疗。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测灌洗前和灌洗后 1 d 血清炎症因子[包括白细胞介素(IL)-6、IL-8、C 反应蛋白(CRP)和降钙素原(PCT)]水平及灌洗后 BALF 中上述炎症因子水平。根据临床转归将患者分为有效组 105 例和无效组 20 例,比较两组患者灌洗前和灌洗后 1 d 血清炎症因子水平及灌洗后 BALF 炎症因子水平。采用 Pearson 相关分析评估两组患者灌洗前后血清与灌洗后 BALF 炎症因子水平的相关性。**结果** 两组患者 BALF 细菌培养总阳性率及菌群分布构成比比较差异均无统计学意义( $\chi^2 = 0.163, P = 0.687; \chi^2 = 0.956, P = 0.916$ )。两组患者灌洗前血清炎症因子水平比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。有效组灌洗后血清炎症因子水平明显低于灌洗前( $P < 0.05$ ),而无效组灌洗前后血清炎症因子水平比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。有效组灌洗后血清和 BALF 炎症因子水平均低于无效组同一时间同一部位( $P < 0.05$ )。Pearson 相关分析结果显示,有效组患者灌洗前血清与灌洗后 BALF IL-6、IL-8、CRP 及 PCT 水平均呈正相关( $P < 0.05$ ),而有效组患者灌洗后血清与灌洗后 BALF 及无效组灌洗前血清与灌洗后 BALF、灌洗前血清与灌洗后 BALF IL-6、IL-8、CRP 及 PCT 水平均无相关性( $P > 0.05$ )。**结论** 肺泡灌洗联合局部用药治疗呼吸道重症感染具有较高的安全性和有效性,检测 BALF 和血清炎症因子水平对其转归具有重要的预测意义。

**【关键词】** 肺泡灌洗液; 炎症因子; 呼吸道重症感染

呼吸道重症感染的死亡率较高,常合并多种肺源性疾病(如支气管扩张、慢性阻塞性肺疾病、肺癌)及其他基础疾病(如心功能不全和肝、肾功能障碍)等,给临床治疗增加了难度。早期、足量、敏感抗生素应用是临床主要的治疗方案,但由于常规痰液或血液微生物培养阳性率较低,静脉应用到达病变部位的药物浓度有限,加之细菌耐药率的不断上升,临床治疗效果不甚满意。纤维支气管镜下支气管肺泡灌洗联合局部注药可反复多次冲洗病变肺部组织并抽取灌洗液,减少炎性渗液堵塞小气道,改善吸气和呼气功能<sup>[1]</sup>;同时可进行肺组织细菌培养和药物敏感试验(简称药敏试验),提高了诊断阳性率<sup>[2]</sup>;局部注射敏感抗生素提高了肺组织药物浓度,也减少了全身静脉用药的疗程和剂量,有助于降低细菌耐药性<sup>[3]</sup>。纤维支气管镜下支

气管肺泡灌洗具有视野清晰、创伤小、操作时间短、技术要求不高、安全性较好的优点,在临床中应用越来越普遍。多项研究结果显示,循环外周血炎症因子水平与肺部感染的严重程度有较好的相关性,同时对预测疾病转归有重要意义<sup>[4-5]</sup>。但由于外周血炎症因子主要由肺内炎症细胞产生并释放入血,如肺泡巨噬细胞和肺上皮细胞等,因此外周血炎症因子水平与肺组织局部炎症因子表达是否具有相关性、肺泡灌洗是否对其表达产生影响及其对疾病转归的预测意义尚需进一步探讨。同时,与肺部感染相关的炎症因子较多,如何筛选灵敏度和特异度较高的指标对指导临床工作也有积极意义。因此,本研究重点分析肺泡灌洗联合局部用药治疗呼吸道重症感染的效果及肺泡灌洗液(BALF)和血清炎症因子水平对其转归的预测意义。

## 对象与方法

1. 对象:纳入 2017 年 1 月~2018 年 10 月于我院确诊为呼吸道重症感染的患者 125 例,男 70 例,女 55 例,年龄 55~73 岁,平均年龄( $63.5 \pm 7.8$ )岁;其中慢性

DOI:10.3969/j.issn.1001-9057.2019.11.014

作者单位:528318 广东佛山,广东医科大学附属第三医院呼吸内科(张洪浩、甘兵、王巧燕、周国峰、张兆光);中山大学附属第六医院呼吸内科(陈正贤)

通讯作者:陈正贤, E-mail:drchzx@sohu.com

阻塞性肺疾病 45 例,高血压 20 例,糖尿病 9 例,行机械通气 73 例,感染性休克 30 例。纳入标准:(1)年龄 18~75 岁;(2)符合呼吸道重症感染的诊断标准,分为主要标准和次要标准,其中主要标准包括有创机械通气、感染性休克、需用血管收缩药物;次要标准包括呼吸频率 $\geq 30$  次/分、氧合指数 $\leq 250$  mmHg、多肺叶浸润、意识障碍、尿素氮(BUN) $\geq 20$  mg/dl、WBC 计数 $< 4.0 \times 10^9$ /L、PLT 计数 $< 10.0 \times 10^9$ /L、体温 $< 36$  ℃、低血压、需液体复苏,符合 1 项主要标准或 3 项次要标准可诊断;(3)符合纤维支气管镜下支气管肺泡灌洗的应用指征。排除标准:(1)细菌耐药、多器官功能障碍或病情严重、预计生存期不足 72 h;(2)合并其他部位感染;(3)近期服用糖皮质激素或免疫抑制剂。所有患者均签署知情同意书。

2. 方法

(1)治疗方法:所有患者入院后均完善相关检查,综合评估病情给予对症治疗,如机械通气、广谱抗生素抗感染、补液、维持血压和内环境稳定等。所有患者均常规静脉应用抗生素联合肺泡灌洗及局部用药,根据经验性用药选择广谱抗生素,如头孢菌素类、亚胺培南、哌拉西林他唑巴坦等。单次肺泡灌洗具体操作流程:术前禁食 12 h、禁饮 4 h,备好抢救药物和器械,患者取仰卧位,采用 2%利多卡因麻醉气道,经鼻缓慢插入纤维支气管镜,对灌洗部位的支气管局部麻醉,病变局限者选择病变段,弥漫者常选右肺中叶或左上肺舌段,放置纤维支气管镜顶端于灌洗的段或亚段支气管开口处,将 37 ℃灭菌生理盐水由活检孔快速注入,每次 20~50 ml,总量 60~120 ml,同时应用 50~100 mmHg 负压吸引回收灌洗液,保证回收量至少 30%,将黏液用双层无菌纱布过滤,然后将灌洗液装入硅塑瓶中送检,采用法国生物梅里埃公司 VITEK 2 Compact 全自动微生物分析系统及配套药敏卡片行细菌培养和药敏试验,结果参照 2012 年美国临床和实验室标准化协会标准进行判定。最后将抗生素溶于 10 ml 生理盐水中,经纤支镜将抗生素溶液注入相应气道内<sup>[5]</sup>。

(2)观察指标:采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测灌洗前和灌洗后 1 d 患者血清炎症因子[包括白细胞介素(IL)-6、IL-8、C 反应蛋白(CRP)和降钙素原(PCT)]水平及灌洗后 BALF 中上述炎症因子水平。临床转归中有效定义为肺部感染控制,且无严重并发症,反之为无效。

3. 统计学处理:应用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验;计数资料以例数和百分比表示,两组间比较采用  $\chi^2$  检验;相关性分析采用 *Pearson* 相关分析。以  $P < 0.05$

为差异有统计学意义。

结 果

1. 125 例患者的转归情况:125 例患者中,有效 105 例(84.0%,有效组);无效 20 例(16.0%,无效组),其中并发脓毒血症 8 例,呼吸功能衰竭 7 例,多器官功能衰竭 3 例,死亡 2 例。

2. 两组患者 BALF 细菌培养结果比较:两组患者均以细菌感染为主,部分为真菌感染,细菌感染中常见菌群有鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌等。有效组 BALF 细菌培养结果阳性 90 例(85.7%),真菌 10 例(9.5%),共 100 例(95.2%);无效组 BALF 细菌培养结果阳性 15 例(75.0%),真菌 3 例(15.0%),共 18 例(90.0%)。两组患者 BALF 细菌培养总阳性率及菌群分布构成比比较差异均无统计学意义( $\chi^2 = 0.163, P = 0.687; \chi^2 = 0.956, P = 0.916$ )。见表 1。

表 1 两组患者 BALF 细菌培养结果比较[例,(%)]

组别	例数	鲍曼不动杆菌	铜绿假单胞菌	金黄色葡萄球菌	肺炎链球菌	白色念珠菌
有效组	105	30(28.6)	25(23.8)	20(19.0)	15(14.3)	9(8.6)
无效组	20	5(25.0)	4(20.0)	3(15.0)	3(15.0)	3(15.0)

3. 两组患者灌洗前后血清及灌洗后 BALF 炎症因子水平比较:两组患者灌洗前血清 IL-6、IL-8、CRP 及 PCT 水平比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。有效组患者灌洗后血清 IL-6、IL-8、CRP 及 PCT 水平明显低于灌洗前( $P < 0.05$ ),而无效组患者灌洗前后血清 IL-6、IL-8、CRP 及 PCT 水平比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。有效组患者灌洗后血清和 BALF IL-6、IL-8、CRP 及 PCT 水平均低于无效组同一时间同一部位( $P < 0.05$ )。见表 2。

4. 两组患者灌洗前后血清与灌洗后 BALF 炎症因子水平的相关性分析:*Pearson* 相关分析结果显示,有效组患者灌洗前血清与灌洗后 BALF IL-6、IL-8、CRP 及 PCT 水平均呈正相关( $P < 0.05$ ),而有效组患者灌洗后血清与灌洗后 BALF 及无效组灌洗前血清与灌洗后 BALF、灌洗前血清与灌洗后 BALF IL-6、IL-8、CRP 及 PCT 水平均无相关性( $P > 0.05$ )。见表 3。

讨 论

有研究发现,纤支镜下支气管肺泡灌洗联合局部用药治疗呼吸道重症感染可缩短抗生素应用时间、改善肺功能、降低并发症的发生率、抑制细菌耐药,且操作安全性较高<sup>[6]</sup>,临床应用越来越广泛。本研究中肺泡灌洗联合局部用药治疗的总有效率为 84.0%,两组

表 2 两组患者灌洗前后血清及 BALF 炎症因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

	组别	例数	IL-6( mg/L)	IL-8( mg/L)	CRP( mg/L)	PCT( ng/ml)
有效组	灌洗前血清	105	35.6 ± 5.4	23.5 ± 5.2	18.9 ± 3.2	10.5 ± 4.1
	灌洗后血清	105	24.3 ± 4.5 <sup>ab</sup>	20.8 ± 4.3 <sup>ab</sup>	10.8 ± 3.1 <sup>ab</sup>	6.7 ± 3.3 <sup>ab</sup>
	灌洗后 BALF	105	55.7 ± 6.8 <sup>c</sup>	46.9 ± 7.2 <sup>c</sup>	30.5 ± 5.5 <sup>c</sup>	18.7 ± 6.3 <sup>c</sup>
无效组	灌洗前血清	20	37.2 ± 5.9	25.3 ± 5.4	17.8 ± 3.3	10.1 ± 4.3
	灌洗后血清	20	35.6 ± 6.2	23.8 ± 5.5	15.9 ± 3.5	9.6 ± 4.2
	灌洗后 BALF	20	60.3 ± 8.5	56.4 ± 8.3	42.5 ± 6.6	25.5 ± 8.3

注:与同组灌洗前血清比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与无效组灌洗后血清比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与无效组灌洗后 BALF 比较,<sup>c</sup> $P < 0.05$

表 3 两组患者灌洗前后血清与灌洗后 BALF 炎症因子水平的相关性分析

组别		例数	IL-6		IL-8		CRP		PCT	
			<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
有效组	灌洗前血清与灌洗后 BALF	105	0.835	0.006	0.806	0.012	0.842	0.003	0.866	0.001
	灌洗后血清与灌洗后 BALF	105	0.635	0.352	0.598	0.465	0.467	0.325	0.538	0.298
无效组	灌洗前血清与灌洗后 BALF	20	0.397	0.283	0.425	0.432	0.538	0.169	0.625	0.385
	灌洗后血清与灌洗后 BALF	20	0.524	0.362	0.635	0.424	0.487	0.529	0.298	0.632

患者 BALF 细菌培养阳性率和菌群分布比较差异均无统计学意义,具有可比性。对肺泡灌洗液进行培养可提高微生物培养的阳性率,并可根据药敏试验结果选择敏感抗生素。重症肺炎的主要致病菌为鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌,真菌则以白色念珠菌为主<sup>[7]</sup>。

本研究中,有效组患者灌洗后血清 IL-6、IL-8、CRP 及 PCT 水平均低于灌洗前,BALF 上述炎症因子水平也低于灌洗前,但无效组灌洗前后血清 IL-6、IL-8、CRP 及 PCT 水平比较差异均无统计学意义。IL-6 主要由单核巨噬细胞和辅助性 T 淋巴细胞 2 (Th2 细胞) 释放,通过刺激活化的 B 淋巴细胞增殖并分泌抗体、T 淋巴细胞的增殖和活化、肝细胞合成急性期蛋白 (以 CRP 为主) 参与炎症反应<sup>[8]</sup>。IL-8 为前炎症介质,是迄今发现最强的中性粒细胞趋化因子,IL-8 主要来源于支气管上皮细胞和肺泡巨噬细胞,其水平可能更直接地反映气道内炎症状况<sup>[9]</sup>。CRP 是公认的重要急性时相炎症标志物,正常情况下,健康人群血清中 CRP 水平很低,但炎症、组织损伤或手术应激可诱导机体释放大量的 CRP,常比体温或 WBC 计数的改变更早。CRP 主要由 IL-6 和 TNF- $\alpha$  等细胞因子诱导肝脏产生,48 h 可达峰值,上升速度、持续时间与病情严重程度密切相关,感染控制后其水平可迅速下降<sup>[10]</sup>。PCT 被认为是反映细菌感染较敏感的指标之一,在无感染状态下,血 PCT  $< 0.1$  ng/ml,几乎检测不到,但细菌感染可诱导 PCT 早期大量并持续释放表达。既往研究指出,BALF 中 PCT 在疾病早期即处于较高水平,感染后期血清中 PCT 水平降至正常时,BALF 中 PCT 仍处于较高水平<sup>[11]</sup>,提示 BALF 中 PCT 对预测疾病转归有重要意义。本研究中 Pearson 相关分析结果显示,有效组患者灌洗前血清与灌洗后 BALF IL-6、IL-8、

CRP 及 PCT 水平均呈正相关,提示定量检测灌洗前血清炎症因子水平可能更加准确地反映机体的炎症状态,对预测疾病转归意义更大。

综上所述,肺泡灌洗联合局部用药治疗呼吸道重症感染具有较高的安全性和有效性,检测 BALF 和血清炎症因子水平对其转归具有重要的预测意义。

## 参 考 文 献

- [1] 李斯南. 肺泡灌洗对急诊重症肺炎合并呼吸衰竭患者血清学指标的影响[J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(6): 1142-1144.
- [2] Sircar M, Ranjan P, Gupta R, et al. Authors' commentary: impact of bronchoalveolar lavage multiplex PCR on microbiological yield and therapeutic decisions in severe pneumonia in ICU [J]. J Crit Care, 2016, 33(5): 275-276.
- [3] 杨和平, 金润女, 苏伟平, 等. 纤维支气管镜肺泡灌洗在重症肺炎治疗中的应用[J]. 东南国防医药, 2015, 17(3): 306-308.
- [4] 王智峰. 支气管肺泡灌洗对重症细菌性肺炎患者炎症因子及肺功能的影响[J]. 中国医学工程, 2018, 26(9): 69-71.
- [5] Wang X, Guo J, Wang Y, et al. Expression Levels of Interferon Regulatory Factor 5 (IRF5) and Related Inflammatory Cytokines Associated with Severity, Prognosis, and Causative Pathogen in Patients with Community-Acquired Pneumonia [J]. Med Sci Monit, 2018, 24(5): 3620-3630.
- [6] 刘波, 陈栏心. 纤维支气管镜下支气管肺泡灌洗联合局部注药治疗重症肺炎的 Meta 分析[J]. 广西医学, 2018, 40(3): 314-318.
- [7] 赵志伟. 支气管肺泡灌洗液用量对重症肺炎患者病原学检测结果的影响[J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(8): 1386-1389.
- [8] Heldt S, Eigl S, Prattes J, et al. Levels of interleukin (IL)-6 and IL-8 are elevated in serum and bronchoalveolar lavage fluid of haematological patients with invasive pulmonary aspergillosis [J]. Mycoses, 2017, 60(12): 818-825.
- [9] Wang Y, Wang H, Zhang C, et al. Lung fluid biomarkers for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. Crit Care, 2019, 23(1): 43.
- [10] Wu J, Jin YU, Li H, et al. Evaluation and significance of C-reactive protein in the clinical diagnosis of severe pneumonia [J]. Exp Ther Med, 2015, 10(1): 175-180.
- [11] Ito A, Ishida T, Tokumasu H, et al. Impact of procalcitonin-guided therapy for hospitalized community-acquired pneumonia on reducing antibiotic consumption and costs in Japan [J]. J Infect Chemother, 2017, 23(3): 142-147.

(收稿日期: 2019-04-28)

(本文编辑: 周三凤)