

社区获得性肺炎患儿血浆和肽素水平改变及其意义

蒋丰智 邓皓辉 麦远长

【摘要】目的 通过观察社区获得性肺炎(CAP)患儿体内血浆和肽素(Copeptin)水平的改变,探讨其临床意义。**方法** 入选住院 CAP 患儿 46 例,其中普通 CAP 30 例,重症 16 例;同时选健康儿童 30 例作为正常对照组。检测 CAP 患儿入院诊断时和对照组血浆中 Copeptin、白细胞(WBC)及中性粒细胞(N)计数、C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)及血清钠水平。**结果** CAP 患儿(包括普通和重症病例)血浆 Copeptin 均显著高于对照组($P < 0.01$),同时普通和重症 CAP 间也有统计学意义($P < 0.05$);而各组间 CRP 及血清钠水平则无统计学意义差异($P > 0.05$),WBC、N 及 PCT 在普通和重症组间无统计学意义差异($P > 0.05$)。且血浆中 Copeptin 水平与 WBC、N、CRP 及血清钠无显著相关性。受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析显示血浆 Copeptin 水平对诊断重症 CAP 有一定诊断效能(曲线下面积 = 0.753, 95% CI: 0.605 ~ 0.902, $P = 0.005$);以 Copeptin > 0.92 ng/mL 为界点,对诊断重症 CAP 有 50% 的敏感度和 86.67% 的特异度。**结论** 测定 CAP 患儿体内血浆 Copeptin 或有助于判断 CAP 的病情及其严重程度,但仍需更深入的研究。

【关键词】 社区获得性肺炎; 血浆; 和肽素; 儿童

中图分类号: R466.11 文献标识码: A doi:10.3969/j.issn.1671-332X.2016.09.018

The Changes of Plasma Copeptin Levels in Children with Community-acquired Pneumonia and Its Significance

JIANG Fengzhi, DENG Haohui, MAI Yuanchang

【Abstract】 Objective To investigate clinical significances through observing the changes of plasma copeptin levels in children with community-acquired pneumonia (CAP). **Methods** 46 hospitalized children with CAP were selected, including 30 cases with common pneumonia (common group) and 16 severe ones (severe group), meanwhile, 30 healthy children were enrolled as normal control group. Plasma copeptin level, white blood cell (WBC) and neutrophil (N) count, plasma levels of C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT) and serum sodium level were detected in the CAP children and normal children. **Results** Plasma copeptin levels in the common and severe groups were significantly higher than the control group ($P < 0.01$) and the differences were significant between common and severe cases ($P < 0.05$), and no statistical significant difference was found in CRP and serum sodium levels ($P > 0.05$) among the groups. No significant differences were found in WBC, N and PCT between the common and severe groups. There was no significant correlation between plasma copeptin level and other indicators. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis showed that plasma copeptin possesses diagnostic value for intensive CAP (area under curve = 0.753, 95% CI: 0.605 - 0.902, $P = 0.005$). The sensitivity and specificity of the diagnosis for the severe cases were 50% and 86.67%, respectively when copeptin > 0.92 ng/mL was taken as boundary point. **Conclusion** Determination of plasma copeptin of children with CAP may contribute to the diagnosis and evaluation of severity of CAP, but further research is still needed.

【Key words】 Community-acquired Pneumonia; Plasma; Copeptin; Children

【Author's address】 Dongguan Maternal and Child Health Care Hospital, Dongguan 523000, China

小儿社区获得性肺炎(Community-acquired Pneumonia, CAP)是儿科常见多发病,及时发现和正确认识病情及其严重程度,对指导有效早干预有着重要的临床意义。和肽素(Copeptin)是精氨酸加压素(Arginine Vasopressin, AVP)前体的 C 末端成分,众多研究表明, Copeptin 可作为血浆 AVP 检测替代物用于多种疾病的早期诊断、病情严重程度评估、危险分层及预后评价^[1-5]。本研究拟通过测定 CAP

患儿体内 Copeptin 水平的改变,探讨其对病情早期诊断及严重程度评估的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

病例选自 2014 年 9 月 - 2016 年 2 月东莞市妇幼保健院儿科新收入院 CAP 患儿。纳入及排除标准: CAP 诊断患儿均行胸片检查提示新发肺部浸润阴影的肺炎放射学改变,临床上有咳嗽、呼吸增快等呼吸道症状。除外急性传染病、院内感染获得性肺炎和吸入性、过敏性及尿毒症性等非感染性肺炎,同

时剔除合并慢性病、先天性免疫缺陷、心力衰竭及内分泌等疾病患者。符合纳入标准患儿共 46 例,男/女为 20/26 例,年龄 2 个月~4 岁,平均年龄(1.25 ± 0.85)岁,影像学均为支气管肺炎表现。同期选取本院保健科健康体检儿童 30 例作为对照组,男女各 15 例,年龄 6 个月~3 岁,平均年龄(1.10 ± 0.77)岁。

1.2 诊断标准

CAP 患儿病情严重度分组参照相关文献^[6],其中重症 CAP 判断标准为符合以下任何一项:①一般情况差;②拒食或脱水征;③存在意识障碍;④呼吸频率明显增快,婴儿 > 70 次/分,年长儿 > 50 次/分;⑤出现紫绀;⑥有呻吟、鼻扇或下胸壁凹陷;⑦放射学提示多肺叶或 2/3 以上肺受累;⑧出现胸腔积液;⑨脉氧 ≤ 92%;⑩存在肺外并发症。入选 CAP 患儿包括普通肺炎 30 例,平均年龄(1.26 ± 0.98)岁,男/女为 13/17 例;符合重症肺炎者共 16 例,平均年龄(0.86 ± 0.48)岁,男/女为 7/9 例。

1.3 检测方法

1.3.1 血常规、C 反应蛋白(C-reactive Protein, CRP)及降钙素原(Procalcitonin, PCT)检测 CAP 患儿均在入院后 1 h 内(治疗前)及正常对照组入选时采集静脉血送本院检验科检测。血常规分析所用全自动血液细胞分析仪,行白细胞(WBC)及中性粒细胞(N)计数。常规分离血浆标本,全自动生化分析仪进行血清钠检测;荧光免疫层析法和免疫荧光法分别检测 CRP(试剂购自深圳康乃格公司)和 PCT(试剂购自法国梅里埃公司)。

1.3.2 Copeptin 检测 上述检测同时,采集 CAP 患儿和正常对照组静脉血后即常规进行 3 000 转/

分离离心分离,10 min 后留取出上清液 1 mL,储藏于 -70℃ 冰箱备定期集中检测。ELISA 法进行和肽素浓度检测,所有步骤均严格按照 CPP 酶联免疫吸附测定试剂盒(购自上海 Elabscience 公司)使用说明书要求进行。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件,计量数据服从正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示,偏态分布数据使用中位数(四分位数间距)进行描述。资料符合相关要求采取单因素方差分析和 SNK-q 检验,否则采用 Kruskal Wallis H 和 Wilcoxon 秩和检验;两组相关性分析采用直线相关法。以 $P = 0.05$ 为判断标准, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。进一步绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评价 Copeptin 对重症 CAP 的诊断效能,计算曲线下面积(Area Under Curve, AUC)并综合敏感度、特异度测定筛查阳性界值(Cut-off 值)。

2 结果

2.1 各组 Copeptin、各炎症指标及血清钠比较

三组间血浆 Copeptin、WBC、N 和 PCT 水平差异有统计学意义($P < 0.01$),CRP 及血清钠差异无统计学意义($P > 0.05$)。不同 CAP 组血浆 Copeptin 水平平均高于正常对照组,且重症组显著高于普通 CAP 组(均 $P < 0.01$);WBC、N 和 PCT 则在普通和重症 CAP 组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 各组 Copeptin 与各炎症指标及血清钠相关性分析

CAP 患儿血浆 Copeptin 与 CRP 及血清钠比均无相关性($P > 0.05$),与 WBC 及 N 则无明显相关性($r < 0.50, P < 0.01$),与 PCT 成正相关($r = 0.527, P < 0.01$)。

表 1 各组 CAP 患儿血浆和肽素、炎症指标及血清钠水平比较

($n, \bar{x} \pm s$)

	例数	Copeptin(ng/mL)	WBC($\times 10^9/L$)	N($\times 10^9/L$)	CRP(mg/L)	PCT(ng/mL)	血清(mmol/L)
正常对照组	30	0.37 ± 0.13	6.37 ± 1.60	2.33 ± 0.79	0.30(0.30,0.50)	0.06(0.05,0.17)	139.50 ± 6.41
普通 CAP 组	30	0.65 ± 0.25	11.72 ± 7.52	4.95 ± 4.92	0.44(0.30,7.23)	0.24(0.05,0.60)	138.56 ± 2.08
重症 CAP 组	16	1.02 ± 0.45	11.59 ± 4.84 ¹⁾	6.22 ± 4.21 ¹⁾	0.58(0.30,19.48)	0.31(0.05,1.33) ¹⁾	139.08 ± 3.32
$f(H)$		37.478	28.207	19.058	0.715	21.533	0.496
P		0.000	0.000	0.000	0.699	0.000	0.780

注:与普通 CAP 组比较,¹⁾ $P > 0.05$

2.3 血浆 Copeptin 对 CAP 患儿诊断重症病例的 ROC 曲线分析

CAP 患儿血浆 Copeptin 水平对重症者有较一定的诊断价值(AUC = 0.752, 95% CI 0.605 ~ 0.902, $P = 0.005$)。以最大约登指数取血浆 Copeptin > 0.92 ng/mL,诊断重症 CAP 有 50% 的敏感度和 86.67% 的特异度。见图 1。

3 讨论

CAP 是全球儿童死亡的首要原因,因儿童个体差异大等因素使对小儿 CAP 的诊断往往主要依靠临床经验^[7],由于小儿免疫力低下病情易迅速恶化,故寻找一种快速简便且客观性强的指标帮助早期识别 CAP 并有效评估病情严重程度,对避免延误治疗和正确处置有重要的临床意义。

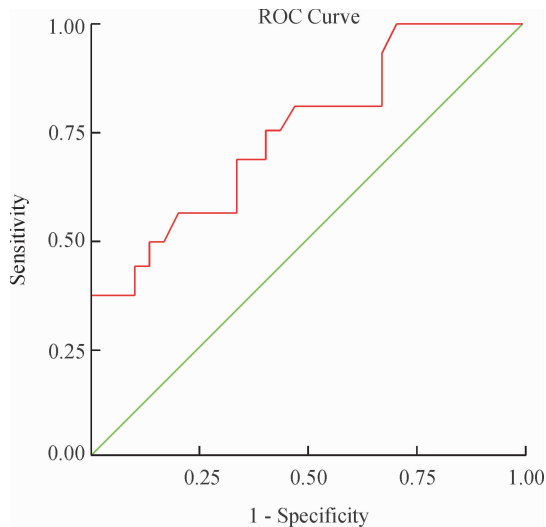


图 1 CAP 患儿血浆 Copeptin 水平对诊断重症肺炎的 ROC 曲线

已知 AVP 是下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴 (HPAA) 的重要激素之一, 与 ACTH (促肾上腺皮质激素) 释放激素有协同效应, 参与 ACTH 分泌的内分泌应激反应, 导致 ACTH 和皮质醇释放, 故 AVP 被认为可反映不同状态下机体的应激水平^[8], 测定 AVP 困难限制了其在临床上的应用。Copeptin 是一个自 AVP 前体裂开含有 39 个氨基酸残基的糖肽, 与 AVP 以等克分子数的方式释放入血循环, 离体 Copeptin 在室温下血清和血浆中均稳定, 采用夹心免疫测定法检测所需标本量仅 50 μ L, 最低检测范围为 1.7 pmol/L (97.5% 个体可检出), 性别间差异值极小且与年龄无关, 所以其测定方法快速简便且结果准确, 可作为检测血浆中 AVP 可靠的替代品^[9]。而且, 不同于体内高皮质醇反映应激水平有赖于 HPAA 完整性且有持续的生理节律, Copeptin 浓度与昼夜节律无关, 不同应激状态下较皮质醇变化更明显, 有检测的优越性^[10]。

近年来国内外研究多认为 Copeptin 是在多种临床急危重症的诊断和判断预后方面有应用前途的生物学标记物。陈刚等^[11]发现肺部感染患者血浆 Copeptin 水平与肺炎严重度指数 (PSI) 成显著正相关 ($r=0.935, P<0.05$), 有助于早期识别高危患者及评估病情。另一项多因素分析显示, 血清 Copeptin 浓度是 CAP 并发急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 的独立危险因素, ROC 曲线分析显示有显著诊断价值 ($AUC=0.874, 95\% CI=0.794 \sim 0.925, P<0.01$), 以 >428.6 pmol/L 为截点, 对诊断 CAP 并发 ARDS 有 84.2% 的灵敏度和 73.4% 的特异度^[12]。更多研究表明 Copeptin 可作为成人急性呼吸困难短期病死率、机械通气相关性肺炎 (VAP) 的严重程度和病死率及慢性阻塞性肺疾病急性加重期 (AECO-

PD) 患者发生远期呼吸衰竭的独立预测指标^[13-15]。

前有研究显示血浆 Copeptin 水平升高可作为学龄前儿童 CAP 出现并发症和胸腔积液的生物学标记物^[16], 出现并发症往往是重症肺炎表现, 提示 Copeptin 有助于重症 CAP 病情的判断。本研究发现患儿 CAP 体内血浆 Copeptin 水平显著高于健康儿童, 且重症 CAP 组显著高于普通组 ($P<0.01$)。将 Copeptin 与临床常用的传统炎症指标对比, 发现各组间 CRP 差异无统计学意义, WBC、N 及 PCT 则在普通与重症 CAP 间差异也无统计学意义 ($P>0.05$), 上述炎症指标因可受如不同病原、特殊药物和非感染因素等较多因素影响, 特异性均不高^[17-18], 临床上任单一指标包括 PCT、CRP 等均未用于评估小儿 CAP 病情严重程度^[19]。Copeptin 与各指标的直线相关性分析也未见与之有显著相关性 ($r<0.80$), 说明 Copeptin 升高可能存在不同的途径与机制; 同时, CAP 患儿 Copeptin 和血钠水平无相关性 ($P>0.05$), 这与 Wrotek A 等^[20]研究中发现一致, 提示血渗透压的改变可能不是患肺炎时血浆 Copeptin 升高的主要原因。有研究认为 CAP 患者或因炎症、内毒素、持续缺氧导致的心血管功能障碍及 AVP - V1 受体下调等致 Copeptin 水平升高^[21-22], 由此表现出作为评估 CAP 严重程度的生物学标记物特性。

进一步做血浆 Copeptin 水平诊断重症 CAP 的 ROC 曲线分析, $AUC=0.753$ (95% CI: 0.605 ~ 0.902, $P=0.005$), 表现出一定的诊断效能。取 Copeptin >0.92 ng/mL 为界点, 对诊断重症 CAP 有较高的特异度 (86.67%), 与李玉勤等^[15]的研究结论相近, 但敏感度却不高 (仅 50%), 是否与小儿重症 CAP 诊断标准中一些指标偏主观, 或存在入院前难控的抗生素、糖皮质激素等应用对 Copeptin 水平影响等有关^[23-24], 值得关注和进一步探讨。究其由于 Copeptin 的分泌与释放受多种因素影响, 对其本身的生理与病理生理意义等都未完全明确^[25], 目前认为单以 Copeptin 对小儿重症 CAP 的诊断效能有限。

由上可见, 血浆 Copeptin 测定或可成为一种利于小儿 CAP 诊断及病情严重程度分层判断的生物学标记物, 尽管其与作为用于小儿特定病症的理想标记物尚有差距, 为解读其“内涵”, 有待在深入阐释其改变的机制、规范检验流程或联合其他指标等方面进一步研究。

参考文献

[1] 沈鹏. 和肽素在临床危急重症中的应用进展[J]. 转化医学

- 电子杂志,2015(8):125-127.
- [2] 王安娜. 急性缺血性脑卒中患者血液和肽素水平与病情及预后临床分析[J]. 国际医药卫生导报,2015,21(6):799-800.
- [3] 张浩,任国庆,孙文文,等. 检测和肽素及肌钙蛋白 I 对急性非 ST 段抬高型心肌梗死的早期诊断价值[J]. 实用医学杂志,2014,30(19):3096-3099.
- [4] 梁亚鹏,刘志祯,尹其翔. 血浆和肽素与多发伤患者损伤严重程度评分及短期死亡的相关性分析[J]. 实用医学杂志,2015,31(12):2064-2065.
- [5] 吕远军,刘健培. 血清和肽素对急性胰腺炎的诊断和预后判断作用[J]. 实用医学杂志,2015,31(16):2658-2660.
- [6] 陆权,陈慧中,沈叙庄. 儿童社区获得性肺炎管理指南(试行)(下)[J]. 中华儿科杂志,2007(3):223-230.
- [7] 高中秋,殷丽桦,刘孟妮. 无咳嗽症状小儿早期肺炎的临床诊断及误诊分析[J]. 现代医院,2014,14(10):38-39,42.
- [8] NICKEL C H, BINGISSER R, MORGENTHALER N G. The role of copeptin as a diagnostic and prognostic biomarker for risk stratification in the emergency department[J]. BMC Med, 2012, 10: 7.
- [9] 贾骏,张冬颖,覃数. 和肽素在心血管疾病中的应用研究进展[J]. 实用医院临床杂志,2013(3):185-188.
- [10] KATAN M, MORGENTHALER N, WIDMER I, et al. Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, correlates with the individual stress level[J]. Neuro Endocrinol Lett, 2008, 29(3): 341-346.
- [11] 陈刚,邢雅军. 和肽素测定对下呼吸道感染的诊断价值[J]. 现代医院,2014,14(3):37-38.
- [12] 于进,赵伟. 血清和肽素浓度与社区获得性肺炎并发急性呼吸窘迫综合征的相关分析[J]. 放射免疫学杂志,2013(2): 235-236.
- [13] 曹芳英,朱智明. Copeptin 的生物特性及与疾病的关系研究进展[J]. 天津医药,2012(11):1176-1180.
- [14] BOECK L, EGGIMANN P, SMYRNIOS N, et al. The Sequential Organ Failure Assessment score and copeptin for predicting survival in ventilator-associated pneumonia[J]. J Crit Care, 2012, 27(5): 523.
- [15] 祝建勇. 和肽素在急危重症中的临床应用进展[J]. 中华危重症医学杂志(电子版),2012(1): 53-56.
- [16] DU J M, SANG G, JIANG C M, et al. Relationship between plasma copeptin levels and complications of community-acquired pneumonia in preschool children[J]. Peptides, 2013, 45: 61-65.
- [17] 谷梅金. 感染性疾病的早期诊断及预后评估相关指标的研究进展[J]. 临床肺科杂志,2014(11):2071-2074.
- [18] 季娟娟,孙耕耘. 降钙素原和常用炎症指标在脓毒症诊断及预后中的价值[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版),2015(4):416-420.
- [19] 李玉勤,唐炜,金胜利. 和肽素在小儿社区获得性肺炎中的变化及意义[J]. 广东医学,2014(24):3855-3857.
- [20] WROTEK A, JACKOWSKA T, PAWLK K. Sodium and copeptin levels in children with community acquired pneumonia[J]. Adv Exp Med Biol, 2015, 835: 31-36.
- [21] NICKEL C H, BINGISSER R, MORGENTHALER N G. The role of copeptin as a diagnostic and prognostic biomarker for risk stratification in the emergency department[J]. BMC Med, 2012, 10: 7.
- [22] BOLIGNANO D, CABASSI A, FIACCADORI E, et al. Copeptin (CTproAVP), a new tool for understanding the role of vasopressin in pathophysiology[J]. Clin Chem Lab Med, 2014, 52(10): 1447-1456.
- [23] KRÜGER S, EWIG S, KUNDE J, et al. C-terminal vasopressin (copeptin) in patients with community-acquired pneumonia-influence of antibiotic pre-treatment: results from the German competence network CAPNETZ[J]. J Antimicrob Chemother, 2009, 64(1): 159-162.
- [24] DE KRUIF M D, LEMAIRE L C, GIEBELEN I A, et al. The influence of corticosteroids on the release of novel biomarkers in human endotoxemia[J]. Intensive Care Med, 2008, 34(3): 518-522.
- [25] 付春毅,温伟,张新超. 和肽素能否成为急危重症的一个良好生物学标记物[J]. 中国急救医学,2014(11): 1044-1047.

(上接第 1294 页)

- [3] JAMES JOSEPH THOMAS M D, DAVID POLANER M D. Harlequin Syndrome associated with thoracic epidural analgesia[J]. Anesthesiology, 2015, 123(5): 1187.
- [4] 黄铁刚,张世明. Horner 综合征[J]. 中国临床解剖学杂志, 2008, 26(6): 696-699.
- [5] MORGAN J R G E, MIKHAIL M S, MURRAY M J. 摩根临床麻醉学[M]. 岳云,吴新民,罗爱伦,译. 4 版. 北京:人民卫生出版社,2009:276-280.
- [6] BIOUSSE V, GUEVARA R A, NEWMAN N J. Transient Horner's syndrome after lumbar epidural anesthesia[J]. Neurology, 1998, 51(5): 1473-1475.
- [7] SULEMANJI DS, CANDAN S, TORGAY A, et al. Horner syndrome after subclavian venous catheterization[J]. Anesth Analg, 2006, 103(2): 509-510.
- [8] BARBUT D, GOLD J P, HEINEMANN M H, et al. Horner's syndrome after coronary artery bypass surgery[J]. Neurology, 1996, 46(1): 181-184.
- [9] RAMEZ BARBARA, MBCHB, RIAD TOME M D, et al. Transient Horner Syndrome Following Epidural Anesthesia for Labor: Case Report and Review of the Literature[J]. CME REVIEW ARTICLE, 2011, 2(66): 114-119.