

呼吸机相关性肺炎患者血浆内毒素的诊断及预后分析

福建中医药大学附属厦门市中医院重症医学科（厦门 361009） 周红卫 黄志俭¹

【摘要】 目的 探讨血浆内毒素的检测在呼吸机相关性肺炎患者中的诊断价值及对其预后的评估作用。**方法** 选择我院急诊科 ICU 呼吸机相关性肺炎患者 52 例，根据内毒素检测结果，将其分为内毒素检测阳性组 29 例（A 组）组及内毒素检测阴性组 23 例（B 组）；采用鲎试剂的显色基质法，检测血浆内毒素含量，以 ≥ 0.4 EU/mL 为阳性结果，分析比较两组的临床指标。**结果** A 组合并真菌感染及肝功能不全患者的比率显著高于 B 组（ $P < 0.05$ ）；两组合并脓毒血症、多脏器功能不全（MODS）、急性呼吸窘迫综合征（ARDS）、弥漫性血管内凝血（DIC）等指标比较，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）；两组病死率比较，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。**结论** 血浆内毒素检测可能不是作为诊断革兰氏阴性菌呼吸机相关性肺

基金项目：厦门市科技计划项目（3502Z20139005）

1 通信作者

炎的有效诊断指标, 对其预后评估无明显作用。

【关键词】内毒素; 革兰氏阴性菌; 呼吸机相关性肺炎; 诊断; 预后

【中图分类号】R563.1 【文献标识码】B 【文章编号】1002-2600(2018)06-0041-04

呼吸机相关性肺炎 (ventilator associated pneumonia, VAP) 是重症监护病房常见的医院内获得性感染, 病死率高达 24% ~ 50%^[1], 其中革兰氏阴性菌感染占 70%^[2]。传统的病原学培养往往需要 48~72 h, 因此探寻一种能快速诊断、分辨革兰氏阴性菌 VAP 的方法尤为必要。近年来, 一些感染标志物虽可提高临床对感染的识别, 如降钙素原 (PCT)、C 反应蛋白 (CRP)、可溶性髓系细胞触发受体 1 (sTREM-1) 等, 但并不能用于病原学鉴别, 指导抗生素的使用。虽然气道分泌物涂片检查, 革兰氏染色法则是一种快速的检查方法, 但分泌物涂片法诊断 VAP 阳性预测值和阴性预测值分别为 40% 和 90%, 提示分泌物革兰氏染色对 VAP 的诊断价值有限^[3]。内毒素是革兰氏阴性菌细胞壁的重要组成部分, 而革兰氏阴性菌感染的致病性主要为内毒素, 即革兰氏阴性菌细胞壁的脂多糖 (LPS), LPS 在血液中不断刺激靶细胞产生多种细胞损伤的活性物质, 从而造成机体一系列损伤。内毒素的检测方法快速、经济、灵敏, 通过检测血浆中内毒素, 有助于革兰氏阴性菌感染的 VAP 患者的诊断及预后。

1 资料与方法

1.1 一般资料: 选择 2014 年 12 月至 2016 年 1 月我院综合 ICU 需有创机械通气的成人患者 52 例, 其中男 34 例 (65.38%), 女 18 例 (34.62%), 年龄 32~67 岁, 平均 (49.9±17.9) 岁。入选标准: 符合美国胸科学会、美国传染病学会对于 VAP 临床诊断标准^[4]。排除标准: 肺部有原发性感染、全身慢性疾病 (结核、肿瘤等)、放弃治疗、无法获得知情同意书者。其中重型颅脑 22 例, 脑出血 12 例, 多发伤 15 例, 重症哮喘 2 例, 重症肌无力 1 例。根据内毒素检测结果, 将患者分为内毒素检测阳性组 29 例 (A 组) 和内毒素检测阴性组 23 例 (B 组), 两组年龄、性别等一般资料差异无统计学意义, 具有可比性。

1.2 方法: 采用鲎试剂的显色基质法, 检测试剂及设备均由厦门市鲎试剂厂提供。检测血浆内毒素

含量, 以 ≥ 0.4 EU/mL (界点的取值为 100 例健康志愿者的均值加上两倍标准差) 为阳性结果。患者在 24 h 内发现符合 VAP 的诊断标准, 用无菌抗凝剂 (肝素钠) 的一次性采血管采取静脉血 1~2 mL/L, 缓慢放入无热原离心管中, 然后 3 000 转/min 离心 60 s 分离为富含血小板的血浆, 取出后立即放在 -70 °C 冰箱中保存待测。所有患者均行外周血培养, 根据具体情况行痰液、经纤维支气管镜气道吸引液、肺泡灌洗液、气管插管及气管切开套管内用封闭式吸痰管获取标本、胸腔积液等行病原学培养。

1.3 统计学分析: 采用 SPSS 18.0 统计软件进行分析。计量资料以均数±标准差表示, 组间比较采用 *t* 检验; 计数资料以百分数表示, 组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组内毒素阳性率比较: 两组革兰氏阴性菌及革兰氏阳性菌感染的呼吸机相关性肺炎患者比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); A 组中合并真菌感染的比率显著高于 B 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组内毒素阳性率比较 [例 (%)]

组别	例数	革兰氏阴性菌	革兰氏阳性菌	合并真菌感染性
A 组	29	17 (58.6)	4 (13.8)	8 (27.6)
B 组	23	14 (60.7)	8 (34.8)	1 (4.35)
χ^2 值		0.027	3.183	4.840
<i>P</i> 值		1.000	0.072	0.028

2.2 两组内毒素合并症比较: A 组肝功能不全患者所占比率显著高于 B 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 脓毒血症、多脏器功能不全 (MODS)、急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)、弥漫性血管内凝血 (DIC) 等的比率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组间病死率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 两组内毒素合并症比较 [例 (%)]

组别	例数	肝功能不全	肾功能不全	DIC	ARDS	MODS	脓毒血症	病死患者
A 组	29	8 (27.59)	5 (17.24)	4 (13.8)	3 (10.34)	6 (20.69)	9 (31.03)	6 (20.69)
B 组	23	1 (4.35)	3 (13.05)	2 (8.7)	2 (8.7)	3 (13.05)	4 (17.4)	3 (13.05)
χ^2 值		4.840	0.174	0.327	0.040	0.524	1.273	0.524
P 值		0.034	1.000	0.682	1.000	0.714	0.341	0.714

3 讨论

目前 VAP 主要依据临床表现、影像学改变和病原学来诊断,然而临床表现和影像学的改变缺乏特异性,病原学诊断通常耗时较长,不利于早期快速诊断。现有的生物学指标,虽然对 VAP 的诊断有一定的作用,但无法对病原学做出鉴别诊断,指导抗生素的使用。内毒素是革兰阴性菌细胞壁的重要组成部分,可引起致热反应,趋化白细胞、激活补体和炎性反应,故此认为可通过检测血浆中的内毒含量对诊断革兰氏阴性杆菌感染导致的肺部感染的诊断及预后具有较大的临床意义。

国内一些研究表明血浆内毒素测定具有快速、敏感的特点,检测血浆内毒素水平有助于早期诊断革兰阴性菌引发的肺炎,判断感染的轻重,有助于区分致病细菌的种类^[5-7]。但是国外有研究表明革兰氏阴性菌感染与内毒素血症之间并无一定的相关性,在革兰氏阴性杆菌感染的患者中只有近半的人数检测到内毒素血症,而且,只有一半的内毒素血症的患者检测到革兰氏阴性菌^[8]。在一项 473 例发热患者的研究中,有 53 例革兰氏阴性菌血症患者,但只有 31 例有内毒素血症,17 例患者两者皆有,对革兰氏阴性杆菌血症的阳性预测值仅为 28%^[9]。Pugin^[10]和 Flanagan^[11]研究也发现,肺泡灌洗液内毒素检测对诊断革兰氏阴性菌肺部感染有较好的敏感性和特异性,但并不能通过检测血浆中的内毒素来诊断革兰氏阴性菌引起的肺部感染。本研究中,内毒素检测阳性组与内毒素检测阴性组患者中革兰氏阴性菌 VAP 所占的比例并无显著性差异,而且两组中革兰氏阳性球菌 VAP 患者所占的比率也无显著性差异。表明血浆中内毒素检测并不能有效用于革兰氏阴性菌 VAP 的诊断,与国外的研究结果较为一致。通常认为只有内毒素能可产生鲎试剂的检测阳性,但有研究报道,鲎试剂也可与其他一些微生物产物发生反应,如念珠菌细胞壁上的 β -葡聚糖,它可通过活化 G 因子可产生凝集反应,也就是说,鲎试剂产生凝集反应的另一条途径,即在有真菌感染,葡聚糖类存在时,可能会出现假阳性结果^[12]。本研究中也发现,合并真菌感

染患者的比率,内毒素检测阳性组显著高于内毒素检测阴性组。此外,内毒素会与血浆中一些成分发生反应,主要包括胆盐、蛋白质、脂蛋白,导致内毒素分解,形成复合物,从而使得内毒素失去活性^[13]。

关于内毒素血症是否可用于感染性疾病严重性和预后的判断,也存在一些分歧。一些研究表明在脑膜炎球菌血症、鼠疫和钩端螺旋体病患者中,内毒素血症的水平与疾病的严重程度和病死率有直接的相关性^[14-16]。但 Stumacher 等^[17]通过大样本研究发现,数百例革兰氏阴性菌脓毒血症的患者中不良反应仅仅与内毒素血症的定性有一些相关性,与内毒素血症的水平并无关联。Elin 等^[18]研究表明,内毒素血症不论是在定性和定量方面均与脓毒血症的预后无相关性。即使内毒素血症的水平能预测脓毒血症的预后,也是在需要联合其他炎症因子如肿瘤坏死因子 (TNF)、白介素- β 1 (IL- β 1)、白介素-6 (IL-6) 的情况下,而且主要是与这些炎症因子有较大的关系^[19-21]。本研究中,存活组患者与死亡组患者内毒素检测阳性率之间并无显著性差异,也说明血浆内毒素检测可能只是在特定的感染中对疾病的预后有一定的评估作用,但对革兰氏阴性菌引起的肺部感染严重程度及预后并无预见性。

综上所述,血浆内毒素的检测方法虽然快捷、经济,在特定的感染中对疾病的预后有一定的评估作用,但对于肺部感染病原学的分类及严重程度及预后并无明显的预见性。

参考文献

- [1] Seligman R, Seligman B G, Teixeira P J, et al. Comparing the accuracy of predictors of mortality in ventilator-associated pneumonia [J]. J Bras Pneumol, 2011, 37 (4): 495-503.
- [2] de Jaeger A, Litalien C, Lacroix J, et al. Protected specimen brush or bronchoalveolar lavage to diagnose bacterial nosocomial pneumonia in ventilated adults: a meta-analysis [J]. Crit Care Med 1999, 27 (3): 2548-2560.
- [3] O'Horo J C, Thompson D, Safdar N. Is the gram stain useful in the microbiologic diagnosis of VAP: a meta-analysis [J]. Clin Infect Dis, 2012, 55 (4): 551-561.
- [4] American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of A-

- merica. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 171 (9): 388-416.
- [5] 王华彬, 王萍, 罗开源, 等. 降钙素原和内毒素定量测定在小儿肺炎中的诊断价值 [J]. *赣南医学院学报*, 2015, 35 (3): 388-389.
- [6] 韩金霞, 司进, 周锦云, 等. 血浆细菌内毒素检测对下呼吸道 G-菌感染诊治的临床意义 [J]. *天津医药*, 2004, 32 (3): 177-179.
- [7] 代华平, 王辰, 黄秀霞, 等. 肺部感染时血浆内毒素水平的变化 [J]. *中国实用内科杂志*, 1996, 16 (9): 541-542.
- [8] Hurley J C. Concordance of endotoxemia with gram-negative bacteremia in patients with gram-negative sepsis: a meta-analysis [J]. *J Clin Microbiol*, 1994, 32 (5): 2120-2127.
- [9] Van Deventer S J H, Buller H R, Cate J W, et al. Endotoxaemia: an early predictor of septicaemia in febrile patients [J]. *Lancet* 1988, 1 (8586): 605-609.
- [10] Pugin J, Auckenthaler R, Delaspre O, et al. Rapid diagnosis of gram negative pneumonia by assay of endotoxin in bronchoalveolarlavage fluid [J]. *Thorax*, 1992, 47 (7): 547-549.
- [11] Flanagan P G, Jackson S K, Findlay G. Diagnosis of gram negative, ventilator associated pneumonia by assaying endotoxin in bronchial lavage fluid [J]. *J Clin Pathol*, 2001, 54 (2): 107-110.
- [12] Roslansky P F, Novitsky T J. Sensitivity of Limulus amebo-cytelysate (LAL) to LAL reactive glucans [J]. *J Clin Microbiol*, 1991, 29 (3): 2477-2483.
- [13] Flegel W A, Wolpl A, Mannel D N, et al. Inhibition of endotoxin-induced activation of human monocytes by human lipoproteins [J]. *Infect Immun*, 1989, 57 (5): 2237-245.
- [14] Brandtzaeg P, Kierulf P, Gaustad P, et al. Plasma endotoxin as a predictor of multiple organ failure and death in systemic meningococcal disease [J]. *J Infect Dis*, 1989, 159 (2): 195-204.
- [15] Butler T, Levin J, Linh N N, et al. Quantitative blood cultures and detection of endotoxin in the cerebrospinal fluid of patients with meningitis [J]. *J Infect Dis*, 1976, 133 (6): 493-499.
- [16] Watt G, Padre L P, Tuazon M, et al. Limulus lysate positivity and Herxheimer-like reactions in leptospirosis: a placebo controlled study [J]. *J Infect Dis*, 1990, 2 (162): 564-567.
- [17] Stumacher R J, Kovnat M J, McCabe W R. Limitations of the usefulness of the limulus assay for endotoxin [J]. *N Engl J Med*, 1973, 288 (24): 1261-1264.
- [18] Elin R J, Robinson R A, Levine A S. Lack of clinical usefulness of the limulus test in the diagnosis of endotoxemia [J]. *N Engl J Med*, 1975, 293 (11): 521-524.
- [19] Casey L C, Balk R A, Bone R C. Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome [J]. *Ann Intern Med*, 1993, 119 (8): 771-778.
- [20] Endo S, Inada K, Inoue Y, et al. Two types of septic shock classified by the plasma levels of cytokines and endotoxin [J]. *Circ Shock*, 1992, 38 (4): 264-274.
- [21] Dofferhoff A S M, Bom V J J, de Vries-Hospers H G, et al. Patterns of cytokines, plasma endotoxin, plasminogen activator inhibitor, and acute phase proteins during the treatment of severe sepsis in humans [J]. *Crit Care Med* 1992, 20 (2): 185-192.