

• 论著 •

颅内动脉瘤肺部感染患者体内 β -防御素-3 水平与 TARC 水平变化及检测意义

程玮涛 王宁 曲鑫 尚峰 赵浩 张鸿祺

[摘要] 目的 研究确认颅内动脉瘤术后肺部感染患者机体胸腺活化调节的趋化因子(Chemokines regulated by thymus activation, TARC)和 β -防御素-3 变化以及其对患者预后的价值。方法 选择 2016 年 1 月到 2022 年 1 月到我院进行神经外科进行手术治疗的颅内动脉瘤患者 120 例。参考《医院感染诊断标准》,患者术后出现肺部感染分为感染组,共 70 例,未出现肺部感染患者分为非感染组,共 50 例。参考临床肺部感染评分对患者疾病严重程度进行评分。术后 3 天内对疑似肺部感染患者深部痰取样,在培养基中接种后培养 72 h,应用 Microscan Walk-Away96 鉴别菌种。术后 3 天内收集患者外周静脉血,应用酶联免疫吸附法对血清中 β -防御素-3、TARC 和白介素-6(IL-6)水平进行检测。应用全自动生化分析仪对血清中降钙素(Procalcitonin, PCT)和 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平进行检测。治疗 1 周后疗效评价主要参考《抗菌药物临床应用指导原则》。结果 在 70 例感染组患者中共培养出 72 株病原菌,其中 48 株革兰氏阴性菌,占比 66.67%,24 株革兰阳性菌,占比 33.33%,感染组患者的 TARC、IL-6、PCT 和 CRP 表达水平平均相对于非感染组患者高($P < 0.05$),感染组患者的 β -防御素-3 表达水平相对于非感染组患者低($P < 0.05$),而且感染组患者的感染程度越高,患者的 TARC、IL-6、PCT 和 CRP 表达水平呈升高趋势($P < 0.05$),患者的 β -防御素-3 表达水平呈降低趋势($P < 0.05$)。依据患者预后情况将 70 例感染组患者分为 22 例恶化组患者和 48 例好转组,经过 7 日治疗后,好转组患者的 TARC、IL-6、PCT 和 CRP 表达水平平均相对于恶化组患者低($P < 0.05$),好转组患者的 β -防御素-3 表达水平相对于的恶化组患者高($P < 0.05$)。经过 ROC 曲线分析,患者 β -防御素-3、TARC、IL-6、PCT 和 CRP 表达水平对颅内动脉瘤术后出现肺部感染的预测曲线下面积分别为 0.763、0.813、0.812、0.804 和 0.832。结论 颅内动脉瘤术后肺部感染患者多感染革兰氏阴性菌,机体 TARC 和 β -防御素-3 水平能够在一定程度上反映患者感染的严重程度,具有一定的临床推广价值。

[关键词] 颅内动脉瘤;肺部感染; β -防御素-3;TARC

中图分类号:R74 文献标识码:A 文章编号:1008-2425(2022)04-0

DOI:10.19854/j.cnki.1008-2425.2022.04.0001

Changes and significance of β -defensin-3 and TARC levels in patients with intracranial aneurysm pulmonary infection Cheng Wei-Tao, WANG Ning, QU Xin, et al. Department of Neurosurgery, Xuanwu Hospital Capital Medical University, Beijing 100053, China

[Abstract] **Objective** To study the changes of Chemokines regulated by thymus activation (TARC) and β -defensin-3 in patients with postoperative pulmonary infection after intracranial aneurysm and their prognostic value. **Methods** A total of 120 patients with intracranial aneurysm who underwent neurosurgery in our hospital from January 2016 to January 2022 were selected. Referring to the “Diagnostic Criteria for Nosocomial Infections”, patients with postoperative pulmonary infection were divided into infection group with a total of 70 cases, and patients without pulmonary infection were divided into non-infection group with a total of 50 cases. The disease

收稿日期:

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81971113)

作者单位:100053 北京 首都医科大学宣武医院神经外科

通讯作者:程玮涛 chengwt_2013@163.com

severity of the patients was scored with reference to the clinical lung infection score. The deep sputum of patients with suspected pulmonary infection was sampled within 3 days after operation, and cultured for 72 hours after inoculation in culture medium. Microscan WalkAway96 was used to identify bacterial species. The peripheral venous blood of the patients was collected within 3 days after operation, and the serum levels of β -defensin-3, TARC and interleukin-6 (IL-6) were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The levels of calcitonin (Procalcitonin, PCT) and C-reactive protein (CRP) in serum were detected by an automatic biochemical analyzer. The efficacy evaluation after 1 week of treatment mainly refers to the "Guidelines for Clinical Application of Antibacterial Drugs".

Results A total of 72 pathogenic bacteria were cultured in 70 patients in the infection group, including 49 gram-negative bacteria, accounting for 61.67%, 24 gram-positive bacteria, accounting for 33.33%. The expression levels of TARC, IL-6, PCT and CRP in the infection group were higher than those in the non-infection group ($P < 0.05$), and the expression level of β -defensin-3 in the infection group was lower than that in the non-infection group ($P < 0.05$). < 0.05), and the higher the infection degree of the patients in the infection group, the higher the expression levels of TARC, IL-6, PCT and CRP in the patients ($P < 0.05$), the lower the expression levels of β -defensin-3 in the patients ($P < 0.05$). According to the prognosis of patients, the 70 patients in the infection group were divided into 22 patients in the worsening group and 48 patients in the improvement group. After 7 days of treatment, the expression levels of TARC, IL-6, PCT and CRP in the patients in the improvement group were higher than those in the patients in the worsening group. Low ($P < 0.05$), the expression level of β -defensin-3 in the improved group was higher than that in the worsening group ($P < 0.05$). After ROC curve analysis, the predictive areas under the curve of β -defensin-3, TARC, IL-6, PCT and CRP expression levels for postoperative pulmonary infection after intracranial aneurysm were 0.763, 0.813, 0.812, 0.804 and 0.804, respectively. 0.832.

Conclusion Patients with postoperative pulmonary infection after intracranial aneurysm are mostly infected with Gram-negative bacteria, and the levels of TARC and β -defensin-3 can reflect the severity of infection to a certain extent, which has a certain clinical value.

[**Key words**] Intracranial aneurysm; Pulmonary infection; β -defensin-3; TARC

颅内动脉瘤多是由于先天性的脑动脉管壁局部缺陷以及较高的腔内压力所造成的囊性膨出, 会有 80% 患者出现蛛网膜下腔出血^[1]。较高级别的颅内动脉瘤会造成患者较高的颅内压, 造成其意识障碍, 出现误吸和呕吐等症状, 进而造成患者极易出现肺部感染^[2]。前期研究显示, 约有 1/4 患者在进行颅内动脉瘤手术后会出现严重的肺部感染, 调查其病原学特点对于抗感染治疗是十分重要的^[3]。胸腺活化调节的趋化因子 (Chemokines regulated by thymus activation, TARC) 作为一种趋化因子, 其在支气管炎以及哮喘疾病中发挥着重要作用^[4]。 β -防御素-3 作为 β 防御素家族一员, 其能够有效预防菌株感染, 对革兰氏阴性和阳性菌均有杀伤作用, 但是两者在颅内动脉瘤术后肺部感染患者的表达还未有明确研究^[5]。

本研究分析了颅内动脉瘤术后肺部感染患者感染病原情况以及血清 TARC 和 β -防御素-3 表达意义, 为患者治疗和预后提供数据指导。

资料与方法

1. 一般资料 选择 2016 年 1 月到 2022 年 1 月到我院进行神经外科进行手术治疗的颅内动脉瘤患者 120 例。纳入标准: ①患者经数字减影血管造影或者 CT 血管造影诊断为颅内动脉瘤; ②患者具有完整的病历资料; ③患者入院前无肺部感染; ④患者无手术禁忌症, 在院内接受外科手术; ⑤所有患者及家属均知晓此项研究并签署知情同意书。排除标准: ①患者不符合手术指征; ②患者存在严重肝、肾功能不全; ③患者除肺部感染外还存在其它部位感

染。参考《医院感染诊断标准》，患者术后出现肺部感染分为感染组，共 70 例，未出现肺部感染患者分为非感染组，共 50 例。参考临床肺部感染评分对患者疾病严重程度进行评分，其中重度感染评分在 10~12 分，中度感染为 8~9 分，轻度感染为 6~7 分。本研究经过我院伦理委员会审批。

2. 方法 ①病原菌确认 术后 3 天内对疑似肺部感染患者深部痰取样，在培养基中接种后培养 72h，应用 Microscan WalkAway96 鉴别菌种。②实验室指标检测 术后 3 天内收集患者外周静脉血，离心(3000 rpm，离心半径 10 cm)10 min 收集上层血清，应用酶联免疫吸附法对血清中 β -防御素-3、TARC 和白介素-6(IL-6)水平进行检测，其中试剂盒购自美国 R&D 公司，所有操作均按照试剂盒说明书进行。应用全自动生化分析仪对血清中降钙素(Procalcitonin, PCT)和 C-反应蛋白(C reactive protein, CRP)水平进行检测。治疗 1 周后疗效评价主要参考《抗菌药物临床应用指导原则》。

3. 数据分析 采用 SPSS19.0 统计软件建立资料库并进行数据统计整理和分析，计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示，计数资料比较采用 χ^2 检验或精确概率法，应用受试者工作特征(ROC)曲线评价其诊断价值，假设检验水准 $\alpha=0.05$ 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料 感染组中有男性患者 40 例，女性患者 30 例，患者平均年龄为 60.18 ± 6.23 岁，患者平均动脉瘤直径为 1.39 ± 0.47 cm，患者术前 NIHSS 评分为 12.63 ± 3.07 ；非感染组中有男性患者 29 例，女性患者 21 例，患者平均年龄为 61.04 ± 7.72 岁，患者平均动脉瘤直径为 1.42 ± 0.51 cm，患者术前 NIHSS 评分为 12.44 ± 3.25 ，两组患者术前 NIHSS 评分、动脉瘤直径、年龄和性别等一般资料

相似($P>0.05$)。详细数据见表 1。

表 1 两组患者一般资料

一般资料	感染组	非感染组	t/χ^2	P
性别 男/女	40/30	29/21	0.009	0.925
年龄(岁)	60.18 ± 6.23	61.04 ± 7.72	0.67	0.501
动脉瘤直径(cm)	1.39 ± 0.47	1.42 ± 0.51	0.33	0.74
术前 NIHSS 评分	12.63 ± 3.07	12.44 ± 3.25	0.33	0.745

2. 病原菌分布 在 70 例感染组患者中共培养出 72 株病原菌，其中 49 株革兰氏阴性菌，占比 66.67%，24 株革兰阳性菌，占比 33.33%，详细数据见表 2。

表 2 感染组病原菌分布

病原菌	菌株($n=72$)	比例%
革兰阴性菌	48	66.67
铜绿假单胞菌	16	22.22
肺炎克雷伯菌	12	16.67
鲍氏不动杆菌	10	13.89
大肠埃希菌	8	11.11
阴沟肠杆菌	2	2.78
革兰阳性菌	24	33.33
金黄色葡萄球菌	9	12.50
肺炎链球菌	7	9.72
表皮葡萄球菌	3	4.17
粪肠球菌	3	4.17
屎肠球菌	2	2.78

3. β -防御素-3、TARC、IL-6、PCT 和 CRP 表达水平 感染组患者的 TARC、IL-6、PCT 和 CRP 表达水平均相对于非感染组患者高($P<0.05$)，感染组患者的 β -防御素-3 表达水平相对于非感染组患者低($P<0.05$)，而且感染组患者的感染程度越高，患者的 TARC、IL-6、PCT 和 CRP 表达水平呈升高趋势($P<0.05$)，患者的 β -防御素-3 表达水平呈降低趋势($P<0.05$)详细数据见表 3。

表 3 β -防御素-3、TARC、IL-6、PCT 和 CRP 表达水平

指标	非感染组(50)	感染组				F	P
		整组($n=70$)	轻度感染组($n=28$)	中度感染组($n=23$)	重度感染组($n=19$)		
β -防御素-3(ng/ml)	55.03 ± 3.09	19.23 ± 2.85	22.86 ± 2.97	19.19 ± 2.02	13.93 ± 3.01	61.588	<0.001
TARC(ng/L)	382.18 ± 48.92	459.36 ± 38.28	441.65 ± 39.62	452.91 ± 42.06	493.27 ± 36.04	10.108	<0.001
IL-6(ng/ml)	12.64 ± 5.28	27.83 ± 4.92	21.38 ± 5.01	27.95 ± 3.06	37.19 ± 4.26	78.322	<0.001
CRP(mg/L)	5.56 ± 1.82	17.21 ± 1.61	13.28 ± 1.68	17.06 ± 1.59	23.19 ± 1.27	231.675	<0.001
PCT(ng/ml)	0.15 ± 0.14	0.76 ± 0.08	0.62 ± 0.10	0.75 ± 0.12	0.98 ± 0.12	58.236	<0.001

4. 各因子与患者预后相关性 依据患者预后情况将 70 例感染组患者经过 7 日治疗后分为 22 例恶化组患者和 48 例好转组,好转组患者的 TARC、IL-6、PCT 和 CRP 表达水平均相对于恶化组患者低 ($P < 0.05$),好转组患者的 β -防御素-3 表达水平相对于的恶化组患者高 ($P < 0.05$)。详细数据见表 4。

表 4 各因子与患者预后相关性

指标	好转组(n=48)	恶化组(n=22)	t	P
β -防御素-3(ng/ml)	21.03±3.11	15.30±2.91	7.298	<0.001
TARC(ng/L)	442.98±38.28	495.10±40.17	5.208	<0.001
IL-6(ng/ml)	23.72±3.92	36.80±4.92	11.942	<0.001
CRP(mg/L)	14.03±1.32	24.15±1.73	26.941	<0.001
PCT(ng/ml)	0.72±0.09	0.85±0.11	5.226	<0.001

5. 各因子对感染患者不良的预后价值 经过 ROC 曲线分析,患者 β -防御素-3、TARC、IL-6、PCT 和 CRP 表达水平对颅内动脉瘤术后出现肺部感染的预测曲线下面积分别为 0.763、0.813、0.812、0.804 和 0.832,详细数据见表 5。

表 5 各因子对感染患者不良的预后价值

指标	曲线下面积	95%CI	灵敏度 (%)	特异度 (%)	准确度 (%)
β -防御素-3(ng/ml)	0.763	0.695-0.766	77.93	68.32	73.12
TARC(ng/L)	0.813	0.720-0.787	70.11	69.95	75.65
IL-6(ng/ml)	0.812	0.716-0.782	70.06	72.02	75.62
CRP(mg/L)	0.804	0.703-0.774	73.72	70.22	75.07
PCT(ng/ml)	0.832	0.740-0.807	75.65	73.08	77.19

讨 论

颅内动脉瘤患者常应用手术治疗,患者围手术期极易出现肺部感染,患者在发生肺部感染后,除放气道、机械排痰以及体位引流等必要操作外,对患者进行必要的抗生素治疗对感染控制是十分必要的^[6-7]。本研究分析了近几年来我院所收治的颅内动脉瘤术后肺部感染患者,对患者感染的病原菌进行分析,分析表明,约有 61.11% 的患者感染菌株为革兰氏阴性菌,这与先前研究结果相似,在感染革兰氏阴性菌患者中,主要的感染菌型为金黄色葡萄球菌、鲍氏不动杆菌、肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌,其中铜绿假单胞菌的检出率最高,这几类菌在人体表面、医疗器械以及环境中分布较为广泛,这也是常

见的呼吸系统感染病原,对于这些菌种的感染患者,除了必要的药物治疗外,还要积极消杀医院环境,尽可能降低此类感染的发生。神经外科是医院内发生感染的高发科室,前期统计研究表明患者进行颅内动脉瘤手术结束后 3d 内出现肺部感染的几率较大,而且该感染菌株较多、容易反复、具有较重程度、持续时间较长而且极易出现耐药性,对于该类患者进行及时有效治疗控制能够显著影响患者预后,在进行常规护理同时进行气道保护是十分必要的,例如进行机械通气的无菌操作以及气道湿化强化^[8-9]。

患者进行颅内动脉瘤手术后出现肺部感染的具体机制还未研究明确,其发生可能与一些炎症趋化因子表达存在相关性^[10]。TARC 作为一种 Th2 炎症标志物,其与 IgE 和嗜酸性粒细胞有着相关性,该因子水平增高会造成机体免疫失衡^[11-12]。其还是一种白细胞在炎症和免疫中运输调节的细胞因子,其会固定白细胞在特定部位,进而能够聚集 CD4+T 淋巴细胞表达 CCR4 进而诱发 Th2 型免疫反应^[13-14]。 β -防御素在黏膜及皮肤组织中有着较多表达,其是一种小分子多肽,其能够有效杀伤肿瘤细胞、RNA 病毒、DNA 病毒、真菌、杆菌和球菌等,其是天然免疫系统的重要组成部分^[15-16]。 β -防御素-3 是重要的 β 防御素成员,其在后天性和先天性活动免疫应答中均有着表达,对于酶、趋化因子和病原体杀伤有着协同作用^[17-18]。当机体受到病原体刺激时, β -防御素-3 会被诱导释放,进而杀伤病原体,当机体内的 β -防御素-3 出现扩散并且浓度降低, β -防御素-3 会出现病原体趋化能力,进而促使感染部位聚集大量免疫细胞因子,进而造成组织局部免疫反应能力增强^[19-20]。虽然 TACR 和 β -防御素-3 在多种炎症中均有特异性表达,但是其在颅内动脉瘤合并肺部感染患者中的临床价值还未有明确研究。

本研究结果显示,相对于非感染组患者,感染组患者的 TARC 水平高,而 β -防御素-3 水平低,而且伴随着患者感染程度加重而出现更大差距,该结果表明以上两指标参与了颅内动脉瘤术后肺部感染的炎症反应,其能够在一定程度上反映患者的感染程度。本研究结果还显示,经过治疗好转组患者的 TACR 水平要低于恶化组患者,其 β -防御素-3 水平要高于恶化组患者,该结果表明患者在确认感染后,可以通过 TACR 和 β -防御素-3 表达水平对患者治疗疗效进行判断。本研究应用 ROC 曲线分

析了 PCT、CRP、IL-6、TACR 和 β -防御素-3 对治疗 7d 患者疗效的预测价值,分析显示 TACR 和 β -防御素-3 的曲线下面积为 0.813 和 0.763,虽然其相对于 PCT 要低,但是其在患者预后方面有一定价值,将多种指标进行联合,进而能够提高其诊断价值^[21~22]。

综上所述,革兰氏阴性菌是颅内动脉瘤术后肺部感染的主要菌株,在对患者进行药物治疗时应该加以重视,血清 TARC 和 β -防御素-3 能够在一定程度反映患者的感染程度。但是本研究所纳入患者数量较少,结果可能存在一定偏倚,该结论还需大样本数据验证。

参 考 文 献

- [1] Taqi M A, Raz E, Vechera A, et al. Early Experience with Comaneci, a Newly FDA-Approved Controllable Assist Device for Wide-Necked Intracranial Aneurysm Coiling[J]. *Cerebrovascular Diseases*, 2021 ; 50(4):464~471.
- [2] Suzuki T, Takao H, Suzuki T, et al. Proposal of hematocrit-based non-Newtonian viscosity model and its significance in intracranial aneurysm blood flow simulation[J]. *Journal of Non-Newtonian Fluid Mechanics*, 2021, 290(9):104511.
- [3] Veiga I B, Hahn K, Wenker C, et al. Pulmonary Artery Aneurysm in a Greater Flamingo (*Phoenicopterus roseus*) Associated with *Aspergillus fumigatus* Infection [J]. *Journal of Comparative Pathology*, 2021, 184:19~23.
- [4] 许俊, 斯明强, 王力平. 哮喘合并肺炎支原体感染患儿血清 TARC、INF- γ 、CD40L 及 VCAM-1 的变化和意义[J]. *中国妇幼保健*, 2021, 36(22):5227~5229.
- [5] 陈彬, 韩利娜, 励黎, 等. β 防御素 2 与小鼠急性尿路感染的相关性[J]. *中华肾脏病杂志*, 2020, 36(1):47~50.
- [6] Yongsheng L, Feng W, Xiaochen F, et al. Clinical and angiographic outcomes following endovascular treatment of very small (3mm or smaller) intracranial aneurysm: A single-center experience [J]. *Medicine*, 2017 ; 96(37):e7457.
- [7] Zhang M Y, Tian M F, Li M H. Pulmonary Infection Due to Reactivation of Latent Epstein-Barr Virus in a Patient With Crohn's Disease Treated With Infliximab [J]. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2021 ; 28(6):e80~e81.
- [8] Verzele N, Chua B Y, Law C W, et al. The impact of influenza pulmonary infection and inflammation on vaginal bronchopulmonary sensory neurons [J]. *The FASEB Journal*, 2021 ; 35(3):e21320.
- [9] Olszewski J, Galvo C W, Lipuma J J, et al. Environmental and clinical isolates of *Herbaspirillum* induce pulmonary infection in mice and its secretome is cytotoxic to human lung cells[J]. *Journal of Medical Microbiology*, 2021, 70(4).
- [10] 谭传知, 储伟, 丁莉莉. 颅内动脉瘤术后肺部感染患者血清 MMP-9、FIB 和 hs-CRP 表达水平及意义[J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(15):2330~2334.
- [11] 林卓明, 杨燕娜, 严洪露. 哮喘合并肺炎支原体感染患儿血清 VCAM-1 和 RBP 与 γ 干扰素及 TARC 变化 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(5):787~790.
- [12] 刘彤, 银维谋, 蓝娇, 等. 哮喘小鼠 CCR4/TARC 信号轴对 Treg/Th17 细胞平衡的调控研究[J]. *实用医学杂志*, 2020, 36(19):2621~2624, 2629.
- [13] Montella F, Lopardo V, Vecchione C, et al. High TARC plasma levels confer protection to long living individuals by inducing M2 profile[J]. *Cytokine*, 2021, 137:155305.
- [14] Viviani S, Mazzocchi A, Pavoni C, et al. Early Serum TARC Reduction Predicts Prognosis in Advanced stage Hodgkin Lymphoma Patients Treated with a PET adapted Strategy[J]. *Hematological Oncology*, 2020 ; 38(4):501~508.
- [15] 陈思凯, 邢金明, 蒋华, 等. Gustilo III 型开放性骨折患者术后感染与血清 SAA、 β -防御素-3 水平的研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(7):1030~1033.
- [16] 林群, 贾雁平, 刘玉凤, 等. 血清 β 防御素-2 对早产儿晚发型败血症病情的评估价值[J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(12):1775~1780.
- [17] 肖非, 胡智, 阳君, 等. 肺炎克雷伯菌荚膜多糖激活 AP-1 诱导人支气管上皮细胞表达 β -防御素-3[J]. *中国免疫学杂志*, 2020(4):395~398.
- [18] 陈丽萍, 吕志宝, 葛贵杰, 等. 人 β -防御素-3 通过调控肠上皮细胞自噬对新生大鼠坏死性小肠结肠炎发挥保护作用的实验研究[J]. *中华小儿外科杂志*, 2021, 42(5):445~453.
- [19] 罗霖, 刘勇, 罗东霞, 等. 肺结核病患者外周血 α -防御素 HNP1-3 的表达及意义[J]. *临床肺科杂志*, 2020(4):496~500.
- [20] 颜文新, 刘刚, 方俊. 防御素对肠道炎症反应和微生物的调节机制[J]. *饲料工业*, 2020, 41(11):61~64.
- [21] 戴俊芬, 戴伟民, 戚东静, 等. 颅脑损伤开颅术后肺部感染危险因素分析及预测模型构建[J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(7):1034~1038.
- [22] 宋甜田, 李亚婷, 宋明, 等. 脑出血手术患者肺部感染风险预测评分模型的构建与验证[J]. *中国感染控制杂志*, 2021, 20(4):299~303.