

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.23.011

重症肺炎患儿血清 CCL17、GDF-15、ANG2 水平表达 及对预后的评估价值*

王爱丽 韩 焱 何金孝 李秋红 张 焱 黄 娜[△]

(空军军医大学西京医院儿科 陕西 西安 710032)

摘要 目的:探讨重症肺炎(SP)患儿血清趋化因子配体 17(CCL17)、生长分化因子 -15(GDF-15)、血管生成素 2(ANG2)水平表达及对预后的评估价值。**方法:**选取 344 例 SP 患儿(SP 组)和 150 例体检健康儿童(对照组)。检测并对比两组血清 CCL17、GDF-15、ANG2、炎症因子[白细胞介素 -6(IL-6)、C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)]水平。采用多因素 Logistic 回归分析影响 SP 患儿预后的因素。采用受试者操作特征(ROC)曲线分析血清 GDF-15、ANG2 和 CCL17 对 SP 患儿预后的评估价值。**结果:**相较于对照组,SP 组血清 CCL17、GDF-15、ANG2、IL-6、CRP、PCT 水平均显著升高($P<0.05$)。小儿危重病例评分(PCIS)降低、血清 CCL17、GDF-15、ANG2 水平均升高是 SP 患儿预后不良的危险因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,CCL17、GDF-15、ANG2 单独及联合预测 SP 患儿预后的曲线下面积(AUC)分别为 0.833、0.801、0.806、0.974,联合预测 SP 患儿预后不良的价值高于各指标单独预测($P<0.05$)。**结论:**SP 患儿血清 CCL17、GDF-15、ANG2 水平呈异常高表达,且与预后不良密切相关,三指标联合检测对预测 SP 患儿预后不良具有较高价值。

关键词:重症肺炎;趋化因子配体 17;生长分化因子 -15;血管生成素 -2;炎症因子;预后

中图分类号:R563.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2024)23-4452-03

Expression of Serum CCL17, GDF-15 and ANG2 Levels in Children with Severe Pneumonia and Their Prognostic Value*

WANG Ai-li, HAN Yi, HE Jin-xiao, LI Qiu-hong, ZHANG Yao, HUANG Na[△]

(Department of Pediatrics, Xijing Hospital of Air Force Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the expression of serum chemokine ligand 17 (CCL17), growth differentiation factor-15 (GDF-15) and angiopoietin 2 (ANG2) in children with severe pneumonia (SP) and their prognostic value. **Methods:** 344 SP children (SP group) and 150 healthy children (control group) were selected. The levels of serum CCL17, GDF-15, ANG2, inflammatory factors [interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT)] were detected and compared between two groups. Multivariate logistic regression was used to analyze the prognostic factors of children with SP. The prognostic value of serum GDF-15, ANG2 and CCL17 in children with SP was analyzed using receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results:** Compared with control group, the levels of serum CCL17, GDF-15, ANG2, IL-6, CRP and PCT in SP group were significantly increased ($P<0.05$). The decrease of pediatric critical illness score (PCIS) and the increase of serum CCL17, GDF-15 and ANG2 levels were risk factors for poor prognosis in children with SP ($P<0.05$). The results of ROC curve analysis showed that, the areas under the curve (AUC) of CCL17, GDF-15 and ANG2 alone and in combination for predicting the prognosis of children with SP were 0.833, 0.801, 0.806 and 0.974, respectively, the value of combined prediction of poor prognosis in children with SP was higher than that of each index alone ($P<0.05$). **Conclusion:** The levels of serum CCL17, GDF-15 and ANG2 in children with SP are abnormally high, and are closely related to the poor prognosis, the combined detection of the three indexes has a high value in predicting the poor prognosis of children with SP.

Key words: Severe pneumonia; Chemokine ligand 17; Growth differentiation factor-15; Angiopoietin-2; Inflammatory factor; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R563.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)23-4452-03

前言

重症肺炎(SP)是儿童呼吸系统常见疾病之一,可造成严重血液感染,导致患儿死亡^[1]。研究显示,促炎和抗炎反应失衡是

发生 SP 的关键^[2]。白细胞介素 -6(IL-6)、C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)均是能反映 SP 炎症严重程度的血清指标^[3],但其特异性不强,无法准确评估 SP 患儿的病情及预后情况。趋化因子配体 17(CCL17)在炎症、免疫性疾病及肿瘤等多种病理过程

* 基金项目:陕西省自然科学基金面上项目(2021JM-227)

作者简介:王爱丽(1981-),女,硕士,主治医师,研究方向:小儿呼吸系统疾病及急重症诊治,E-mail: Zxy79608779@163.com

△ 通讯作者:黄娜(1982-),女,硕士,主治医师,研究方向:小儿呼吸系统疾病及急重症诊治,E-mail: huangna82611@163.com

(收稿日期:2024-06-05 接受日期:2024-07-20)

中异常表达,既往有研究显示^[4],CCL17与肺炎患儿的病情存在一定的关联。既往研究发现生长分化因子-15(GDF-15)可通过调节炎症反应参与成人SP的发生发展^[5]。血管生成素-2(ANG2)参与成人SP的发生、发展过程^[6]。本研究拟探讨SP患儿血清CCL17、GDF-15、ANG2水平的表达水平及对SP患儿预后的评估价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年2月~2023年11月我院收治的344例SP患儿(SP组)。SP组,男192例,女152例;年龄3~8岁,平均(5.57±0.84)岁。本研究已通过我院医学伦理委员会批准。纳入标准:(1)参照SP相关诊断标准^[7];(2)病变部位均为双侧;(3)发病至入院时间>24h;(4)患儿家属签署同意书。排除标准:(1)合并其他呼吸疾病;(2)存在先天性疾病者;(3)存在主要脏器(肝、心、肾等)受损者;(4)合并急、慢性肺部疾病史者。另选取150例同期于我院体检健康的儿童(对照组),男81例,女69例;年龄3~7岁,平均(5.49±0.79)岁。对照组和SP组的一般资料组间对比未见统计学差异($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集 收集所有研究对象的一般资料,包括性别、年龄、发病至就诊时间、并发症、小儿危重病例评分(PCIS)、机械通气时间、住院时间等。

1.2.2 血清CCL17、GDF-15、ANG2及炎症因子检测 抽取SP组入院次日清晨、对照组体检当天的空腹静脉血5mL,离心处理后保存待检测。采用酶联免疫吸附法检测血清CCL17、GDF-15、ANG2、IL-6、CRP、PCT水平。

1.3 预后评定标准及分组

随访3个月后,参照预后判定标准^[8]评估患儿预后情况,并根据预后情况将其分为预后良好组($n=272$)和预后不良组($n=72$)。

1.4 统计学方法

采用SPSS28.0软件。计量资料以" $\bar{x}\pm s$ "表示,行t检验。计数资料以" $n(\%)$ "表示,行 χ^2 检验。多因素Logistic回归分析SP预后的影响因素。受试者操作特征(ROC)曲线分析血清GDF-15、ANG2和CCL17对SP患儿预后的评估价值。检验标准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 CCL17、GDF-15、ANG2、IL-6、CRP、PCT水平

SP组血清CCL17、GDF-15、ANG2、IL-6、CRP、PCT含量均高于对照组($P<0.05$)。见表1。

2.2 单因素和多因素Logistic回归分析SP患儿预后不良的影响因素

单因素分析结果显示,SP患儿预后与PCIS、血清CCL17、GDF-15、ANG2、IL-6、CRP、PCT有关($P<0.05$)。见表2。以SP患儿的预后情况为因变量(预后不良/良好=1/0),以表2中有统计学差异的因素为自变量(PCIS、CCL17、GDF-15、ANG2、IL-6、CRP、PCT均为连续性变量,原值输入),构建多因素Logistic回归模型。结果显示,PCIS降低(OR=1.265,95%CI=1.186~1.369)、血清ANG2(OR=1.307,95%CI=1.215~1.436)、GDF-15(OR=1.297,95%CI=1.164~1.382)、CCL17(OR=1.348,95%CI=1.272~1.463)水平升高是SP患儿预后不良的危险因素($P<0.05$)。

表1 CCL17、GDF-15、ANG2、IL-6、CRP、PCT水平($\bar{x}\pm s$)
Table 1 CCL17, GDF-15, ANG2, IL-6, CRP and PCT levels($\bar{x}\pm s$)

Groups	CCL17(ng/L)	GDF-15(g/L)	ANG2(mg/mL)	IL-6(pg/mL)	CRP(mg/L)	PCT(ng/mL)
Control group (n=150)	58.41±9.27	0.89±0.21	0.97±0.15	9.52±2.31	2.49±0.72	1.06±0.14
SP group(n=344)	239.37±24.28	3.12±0.57	5.79±0.93	97.99±11.24	16.57±2.40	6.09±0.84
t	-88.471	-46.536	-63.084	-95.473	-70.447	-72.859
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 CCL17、GDF-15、ANG2预测SP患儿预后不良的价值

ROC曲线显示,血清CCL17、GDF-15、ANG2单独预测SP患儿预后不良的曲线下面积(AUC)分别为0.833(95%CI=0.789~0.871)、0.801(95%CI=0.755~0.842)、0.806(95%CI=0.758~0.845),联合预测的AUC为0.974(95%CI=0.951~0.988),高于各指标单独预测($P<0.05$)。见图1。

3 讨论

SP是临床常见儿科危重病之一,早期准确地评估SP患儿的预后情况对改善SP患儿的临床转归具有重要意义^[9]。既往研究证实,炎症反应始终贯穿于SP的发生、发展过程中,临床上多采用IL-6、CRP、PCT等炎症因子指标来评估SP患儿的预后情况^[2]。本研究结果显示:相较于对照组,SP组血清IL-6、CRP、

PCT水平显著升高。分析其原因,IL-6、CRP、PCT作为常见的促炎因子,参与SP患儿机体炎症反应,其表达升高,加剧SP的发生发展。但上述炎症因子指标均缺乏一定特异性,无法准确评估SP患儿的预后情况。

CCL17属于CC型趋化因子家族,在SP的发生、发展中起重要作用^[10]。通常情况下GDF-15在不同的器官和细胞系中呈低水平表达,其表达水平升高与SP炎症反应有关^[11]。ANG2是一种血管生成因子,在SP所导致的血管增长、生成及重构过程中起重要调节作用^[12]。本次研究结果显示,SP组血清CCL17、GDF-15、ANG2水平均升高,且与血清IL-6、CRP、PCT呈正相关,血清CCL17、GDF-15、ANG2水平均升高是SP患儿预后不良的危险因素。分析其原因:CCL17能够被辅助型T细胞2产生的细胞因子如白细胞介素-13、肿瘤坏死因子- α 等诱导产

表 2 SP 患儿预后的单因素分析 [$\bar{x}\pm s, n(\%)$]
Table 2 Univariate analysis of prognosis in children with SP [$\bar{x}\pm s, n(\%)$]

Factors	Good prognosis group (n=272)	Poor prognosis group (n=72)	χ^2/t	P
Gender			0.002	0.960
Male	152(55.88)	40(55.56)		
Female	120(44.12)	32(44.44)		
Age(year)	5.58±0.96	5.53±0.87	0.401	0.689
Time from onset to treatment(d)	4.82±0.96	5.06±0.94	-1.894	0.059
Complication	24(8.82)	12(16.67)	3.738	0.053
PCIS(score)	75.64±7.62	54.24±6.57	21.778	<0.001
Mechanical ventilation time(h)	5.91±1.24	6.24±1.45	-1.936	0.054
Hospitalization time(d)	12.41±2.69	12.48±2.76	-0.195	0.845
CCL17(ng/L)	208.63±24.57	355.50±21.89	-46.100	<0.001
GDF-15(g/L)	2.64±0.39	4.93±0.51	-41.360	<0.001
ANG2(mg/mL)	5.49±0.34	6.92±0.49	-28.689	<0.001
IL-6(pg/mL)	93.56±8.22	114.72±10.53	-18.247	<0.001
CRP(mg/L)	14.71±2.36	23.58±4.39	-23.072	<0.001
PCT(ng/mL)	5.55±0.83	8.12±1.42	-19.745	<0.001

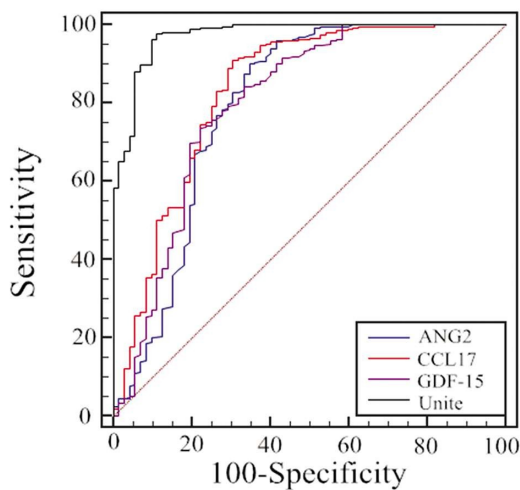


图 1 CCL17、GDF-15、ANG2 预测 SP 患儿预后不良的 ROC 曲线
Fig. 1 ROC curve of CCL17, GDF-15 and ANG2 in predicting the poor prognosis of children with SP

生。而炎症因子在 SP 患儿致病进程中具有关键作用,当 SP 发生后,诱发机体过度免疫应答,导致炎症因子释放增加,进而促使血清 CCL17 水平升高。CCL17 异常高表达反映了 SP 患儿的炎症严重程度加重,患儿预后不良的发生风险增加。GDF-15 可通过增强单核细胞对内皮细胞的附着和降低巨噬细胞特性来促进 SP 病情进展,进而导致患儿预后不良^[13]。而 ANG2 可与血管内皮特异性受体酪氨酸激酶相结合,使得血管通透性提高,从而诱发血管内皮细胞的分裂、凋亡,促使 SP 患儿肺部损伤,从而增加患儿预后不良的发生风险^[14]。

ROC 曲线结果显示,血清 GDF-15、ANG2、CCL17 单独及联合预测 SP 患儿预后不良的 AUC 分别为 0.801、0.806、0.833、0.974,联合预测 SP 患儿预后不良的价值高于单项指标,提示

三指标联合检测对预测 SP 患儿的预后具有较高的评估价值。综上所述,SP 患儿血清 CCL17、GDF-15、ANG2 水平升高,是患儿预后不良的独立危险因素,联合检测对预测 SP 患儿预后不良具有较高价值。

参考文献(References)

- [1] Sharma PK, Vinayak N, Aggarwal GK, et al. Severe Necrotizing Pneumonia in Children: A Challenge to Intensive Care Specialist[J]. J Trop Pediatr, 2020, 66(6): 637-644.
- [2] Muhammad W, Zhai Z, Wang S, et al. Inflammation-modulating nanoparticles for pneumonia therapy [J]. Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol, 2022, 14(2): e1763.
- [3] 李革, 余怡如, 陈放, 等. NLR、25- (OH)D3、IL-6、PCT 与重症肺炎支原体肺炎患儿免疫功能和预后不良的关系研究[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(3): 461-465, 528.
- [4] 孙晓丽, 颜鲁霞, 吴娥玲. 肺炎支原体肺炎患儿血清 CCL17 水平与疾病严重程度的相关性 [J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(16): 2004-2007, 2011.
- [5] 宋秉睿, 王建洪, 史丽娜. 老年重症肺炎合并呼吸衰竭患者血清 DcR3、GDF-15、HBP 水平及其对病情、预后的影响[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2024, 19(1): 56-60.
- [6] 王敏, 郝明伟, 陈晓明, 等. 血清 CC16、Ang-2 水平对重症肺炎患者预后的预测价值[J]. 山东医药, 2021, 61(16): 11-15.
- [7] 中华人民共和国国家健康委员会, 国家中医药局. 儿童社区获得性肺炎诊疗规范 (2019 年版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2019, 12(1): 6-13.
- [8] 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童社区获得性肺炎管理指南 (2013 修订)(下)[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(11): 856-862.

2.5 结直肠癌患者术后复发转移的多因素 Logsitic 回归分析

以表 3、4 中有统计学意义的指标为自变量并进行赋值(淋巴结转移:有 =1, 无 =0, CCR3、CCL7 均原值输入),以患者术后复发转移为因变量(是 =1, 否 =0),结果显示,淋巴结转移 [OR (0.95CI)=4.086 (1.963~8.513)], CCL7 水平升高 [OR (0.95CI)=1.049 (1.016~1.083)], CCR3 水平升高 [OR (0.95CI)=1.027 (1.007~1.048)] 是结直肠癌患者术后复发转移的危险因素 ($P < 0.05$)。

3 讨论

根治性手术是治疗结直肠癌的常用方法,患者的生存时间和预后主要取决于肿瘤检出时间、恶性程度及侵袭转移情况等。影像学检查是诊断结直肠癌的方法之一,但无法准确检测微小转移病灶^[6]。因此有必要探寻与结直肠癌根治术患者术后复发转移有关的血清指标。

CCL7 作为炎症的重要递质,可以促进组织的慢性炎症反应发生,影响细胞增殖和分化,导致细胞恶性病变,其还可影响肿瘤细胞的迁移侵袭能力及与细胞间质的黏附,促进上皮间质转化,增加肿瘤的恶性程度^[7]。CCR3 是 CCL7 的主要受体之一,CCR3 在肝癌中存在高表达,发挥促癌作用^[8]。白细胞介素-30(IL-30)可调节 CCR3 等趋化因子受体参与结直肠癌细胞的扩增,促进结直肠癌细胞的侵袭^[9]。本研究发现,结直肠癌患者血清 CCR3、CCL7 水平显著高于健康人,表明 CCR3、CCL7 可促进结直肠癌的发展。分析 CCL7 可能通过促进结直肠癌的慢性炎症反应发生,并影响细胞的增殖和分化,导致结直肠癌黏膜细胞恶性病变^[10];IL-30 通过调节 CCR3,影响结直肠癌黏膜细胞的增殖和分化,促进肿瘤的形成。

本研究发现,有淋巴结转移、TNM 分期 III 期患者的血清 CCR3、CCL7 水平显著高于无淋巴结转移、TNM 分期 I~II 期患者,表明 CCR3、CCL7 与结直肠癌的淋巴结转移及恶性进展有关。分析其机制可能与 CCL7 可通过趋化肿瘤细胞运动,影响结直肠癌细胞的迁移侵袭能力,促进肿瘤的淋巴结转移;CCL7 可影响肿瘤细胞与细胞间质的黏附,促进上皮间质转化,促进淋巴结转移及恶性进展;CCR3 可促进结直肠癌细胞的迁移和淋巴结转移^[11]。

本研究结果还显示,复发转移组血清 CCR3、CCL7 水平显著高于未复发转移组,多因素 Logsitic 回归分析显示淋巴结转移、CCR3 水平升高、CCL7 水平升高是结直肠癌患者术后复发转移的危险因素。分析原因可能是血清 CCR3、CCL7 较高的患者

术前可能存在淋巴结转移,因此术后发生复发转移风险也较高;同时血清 CCR3、CCL7 可能会促进结直肠癌细胞恶性增殖^[12]。因此术前血清 CCR3、CCL7 较高的患者术后更容易发生复发转移。

综上所述,结直肠癌患者血清 CCR3、CCL7 水平升高,其水平与淋巴结转移、TNM 分期有关,且是结直肠癌根治术治疗患者术后复发转移的危险因素。

参考文献(References)

- [1] 闫超, 陕飞, 李子禹. 2020 年中国与全球结直肠癌流行概况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2023, 45(3): 221-229.
- [2] 卢晓云, 俞姝含, 吴泽宇, 等. CCR2、CCL2、Foxp3 在结肠癌组织中的表达及其临床意义 [J]. 中华胃肠内镜电子杂志, 2023, 10 (1): 52-56.
- [3] Zajkowska M, Kulczyńska-Przybik A, Dulewicz M, et al. Eotaxins and Their Receptor as Biomarkers of Colorectal Cancer [J]. J Clin Med, 2021, 10(12): 2675.
- [4] Chidimatsu H, Tsunedomi R, Nakagami Y, et al. Serum CCL7 Is a Novel Prognostic Biomarker of Metastatic Colorectal Cancer [J]. Anticancer Res, 2023, 43(1): 105-114.
- [5] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局, 中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范 (2017 年版)[J]. 中华外科杂志, 2018, 56(4): 241-258.
- [6] 梅海涛, 郝家领, 刘洋, 等. GJA1 在结直肠癌组织中表达及促进侵袭转移的研究[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(17): 3201-3206.
- [7] Lee YS, Cho YB. CCL7 Signaling in the Tumor Microenvironment[J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 54(1231): 33-43.
- [8] Korbecki J, Kojder K, Simińska D, et al. CC Chemokines in a Tumor: A Review of Pro-Cancer and Anti-Cancer Properties of the Ligands of Receptors CCR1, CCR2, CCR3, and CCR4[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21 (21): 8412.
- [9] Asano T, Suzuki H, Tanaka T, et al. C3Mab-3: A Monoclonal Antibody for Mouse CC Chemokine Receptor 3 for Flow Cytometry [J]. Monoclon Antib Immunodiagn Immunother, 2022, 41(2): 74-79.
- [10] Yang H, Jian L, Jin Q, et al. CCL7 playing a dominant role in recruiting early OCPs to facilitate osteolysis at metastatic site of colorectal cancer[J]. Cell Commun Signal, 2022, 20(1): 94.
- [11] Zajkowska M, Mroczko B. Eotaxins and Their Receptor in Colorectal Cancer-A Literature Review[J]. Cancers (Basel), 2020, 12(6): 1383.
- [12] Lee YS, Kim SY, Song SJ, et al. Crosstalk between CCL7 and CCR3 promotes metastasis of colon cancer cells via ERK-JNK signaling pathways[J]. Oncotarget, 2016, 7(24): 36842-36853.

(上接第 4454 页)

- [9] de Benedictis FM, Kerem E, Chang AB, et al. Complicated pneumonia in children[J]. Lancet, 2020, 396(10253): 786-798.
- [10] Ishak SR, Ganzoury MME, Fouda EM, et al. Serum growth differentiation factor-15 (GDF-15) is a biomarker of cardiac manifestations in children with COVID-19 [J]. Eur J Med Res, 2023, 28(1): 527.
- [11] 汤敏敏. 血清 GDF-15 与社区获得性肺炎患者严重程度和预后的相关性: 一项前瞻性队列研究[D]. 安徽: 安徽医科大学, 2023.

- [12] 胡蓉, 肖洪洲, 隆福娟, 等. 血清 HO-1、Ang-2、Syndecan-4 与急性肺炎患儿病情变化的关系及其在临床预后中的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(20): 2453-2456, 2461.
- [13] 蒋真, 高英, 刘月芬. GDF-15 联合 cTnI 对重症肺炎患儿心肌损伤早期诊断的价值[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(23): 5423-5426.
- [14] Zhang R, Rai U, Ibrahim NBM, et al. Dysregulation of angiopoietin-Tie-2 axis in ugandan children hospitalized with pneumonia [J]. Cytokine, 2020, 133: 155175.