

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.23.014

# 血清巨噬细胞炎性蛋白-1 $\alpha$ 、中性粒细胞与淋巴细胞计数比值与肾移植受者术后肺部感染风险的关系分析\*

黄莹 孙煦勇<sup>△</sup> 廖吉祥 曹嵩 苏庆东

(广西医科大学第二附属医院移植研究所 / 广西器官移植临床医学研究中心 /

广西器官捐献与移植研究重点实验室 广西南宁 530000)

**摘要 目的:** 分析血清巨噬细胞炎性蛋白-1 $\alpha$ (MIP-1 $\alpha$ )、外周血中性粒细胞与淋巴细胞计数比值(NLR)与肾移植受者术后肺部感染风险的关系。**方法:** 选择 308 例接受肾移植的患者,根据患者术后是否发生肺部感染分为未感染组(n=253)、感染组(n=55),对比两组血清 MIP-1 $\alpha$ 、外周血 NLR。多因素 logistic 回归分析影响术后肺部感染发生的危险因素。**结果:** 308 例肾移植受者术后 1 年肺部感染发生率为 17.86%。感染组血清 MIP-1 $\alpha$ 、外周血 NLR 比未感染组高( $P<0.05$ )。肾移植受者术后肺部感染的独立危险因素为 MIP-1 $\alpha$  升高、NLR 升高、PCT 升高、有吸烟史( $P<0.05$ )。**结论:** 肾移植受者血清 MIP-1 $\alpha$  及外周血 NLR 上升会增加术后肺部感染发生风险。

**关键词:** 肾移植;肺部感染;巨噬细胞炎性蛋白-1 $\alpha$ ;中性粒细胞与淋巴细胞计数比值

中图分类号:R699.2;R563.1 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2024)23-4461-03

## Analysis of the Relationship between Serum Macrophage Inflammatory Protein-1 $\alpha$ , Neutrophil to Lymphocyte Count Ratio and the Risk of Pulmonary Infection after Renal Transplantation\*

HUANG Ying, SUN Xu-yong<sup>△</sup>, LIAO Ji-xiang, CAO Song, SU Qing-dong

(Transplant Institute, The Second Affiliated Hospital of Guangxi Medical University/Guangxi Organ Transplantation Clinical Medical Research Center/Guangxi Key Laboratory of Organ Donation and Transplantation Research, Nanning, Guangxi, 530000, China)

**ABSTRACT Objective:** To analyze the relationship between serum macrophage inflammatory protein-1 $\alpha$  (MIP-1 $\alpha$ ), peripheral blood neutrophil to lymphocyte count ratio (NLR) and the risk of pulmonary infection after renal transplantation. **Methods:** 308 patients who underwent renal transplantation were selected, which were divided into uninfected group (n=253) and infected group (n=55) according to whether pulmonary infection occurred after operation. Serum MIP-1 $\alpha$  and peripheral blood NLR were compared in two groups. The risk factors affecting the occurrence of postoperative pulmonary infection were analyzed by multivariate logistic regression analysis. **Results:** The incidence of pulmonary infection in 308 renal transplant recipients was 17.86% at 1 year after operation. The serum MIP-1 $\alpha$  and peripheral blood NLR in infected group were higher than those in uninfected group ( $P<0.05$ ). The independent risk factors for postoperative pulmonary infection in renal transplant recipients were increased MIP-1 $\alpha$ , increased NLR, increased PCT, and smoking history ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** The increase of serum MIP-1 $\alpha$  and peripheral blood NLR in renal transplant recipients will increase the risk of postoperative pulmonary infection.

**Key words:** Renal transplantation; Pulmonary infection; Macrophage inflammatory protein-1 $\alpha$ ; Neutrophil to lymphocyte count ratio

**Chinese Library Classification(CLC):** R699.2; R563.1 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2024)23-4461-03

### 前言

肾移植是治疗各种终末期肾病的成熟方法,但由于长期慢性疾病会消耗患者抵抗力,且术后需接受大量且长期的免疫抑制剂、激素类药物,故术后易诱发感染、移植肾功能延迟恢复、排斥反应等并发症<sup>[1]</sup>。因肾移植术后肺部感染影像学表现多样且起病急、病情变化快,故早期积极找寻灵敏度高、特异度高的血清标志物在预测肾移植术后肺部感染具有重要意义。在传

统感染指标中,淋巴细胞、中性粒细胞通过免疫应答机制可促使感染发生,而中性粒细胞与淋巴细胞计数比值(NLR)则包含二者免疫炎症信息<sup>[2]</sup>。巨噬细胞炎性蛋白-1 $\alpha$ (MIP-1 $\alpha$ )属于重组人趋化因子之一,可与不同靶细胞上的诸多受体相结合,并参与气道免疫与炎症反应机制,有助于判断炎症感染程度<sup>[3,4]</sup>。但目前关于 MIP-1 $\alpha$ 、NLR 与肾移植术后肺部感染的关系尚不清楚,基于此,本研究分析血清 MIP-1 $\alpha$ 、外周血 NLR 与肾移植受者术后肺部感染风险的关系。

\* 基金项目:广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题项目(Z20200653)

作者简介:黄莹(1981-),男,硕士,主治医师,从事器官移植方向的研究,E-mail: huangyingvivi@163.com

<sup>△</sup> 通讯作者:孙煦勇(1970-),男,博士,主任医师,从事器官移植方向的研究,E-mail: Sxywn@sohu.com

(收稿日期:2024-06-05 接受日期:2024-06-29)

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择 2021 年 3 月至 2023 年 1 月于我院接受肾移植的 308 例患者, 其中男 215 例, 女 93 例; 年龄 33-68 岁, 平均  $(42.54 \pm 4.98)$  岁; 吸烟史 83 例, 饮酒史 30 例; 糖尿病病史 32 例, 高血压病史 186 例; 术前透析类型: 血液透析 205 例, 腹膜透析 103 例。纳入标准: (1) 首次施行肾移植术; (2) 术前肺功能评估正常; (3) 符合肾移植手术指征; (4) 自愿签署知情同意书。排除标准: (1) 合并糖尿病肾病、系统性红斑狼疮等代谢或免疫原发性疾病; (2) 受者存在肢体疾患或精神障碍; (3) 胰肾联合移植或二次移植; (4) 严重血液系统疾病或凝血功能障碍; (5) 既往有重大创伤和手术。本研究已通过我院医学伦理委员会审批。

### 1.2 方法

**1.2.1 血清 MIP-1 $\alpha$ 、外周血 NLR 检测** 采集时间: 移植前清晨; 采集条件: 安静且空腹状态; 采集标本容量: 6 mL, 均分为两份; 采集部位: 肘正中静脉。取一份血液标本置入含抗凝剂试管中, 通过全自动生化分析仪测定中性粒细胞计数、淋巴细胞计数, 并计算 NLR。取另一份血液标本离心 10 min 后取血清, 通过酶联免疫吸附法试剂盒测定血清 MIP-1 $\alpha$ 。

**1.2.2 临床资料收集** 收集患者性别、年龄、身体质量指数 (BMI)、吸烟史 (截至目前至少吸过 20 包香烟且仍在吸烟或截至目前至少吸过 20 包香烟且戒烟 > 1 个月)、饮酒史、原发病类型、高血压病史、糖尿病病史、术前透析类型、降钙素原 (PCT)。

**1.2.3 分组方法** 术后随访 1 年, 将符合肺部感染诊断标准<sup>[1]</sup>的患者纳入感染组, 其余未感染的患者纳入未感染组。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS25.0 处理数据, 计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  表示, 采用 t 检验; 计数资料用百分比表示, 采用  $\chi^2$  检验。多因素 logistic 回归分析影响术后肺部感染发生的危险因素。  $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组临床资料及血清 MIP-1 $\alpha$ 、外周血 NLR 比较

随访 1 年发现, 308 例肾移植受者术后肺部感染发生率为 17.86% (55/308)。将 55 例肺部感染的患者纳入感染组, 其余 253 例未感染的患者纳入未感染组。感染组血清 MIP-1 $\alpha$ 、外周血 NLR、吸烟史比例、糖尿病病史比例、PCT 均高于未感染组 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 多因素 logistic 回归分析

以肾移植受者术后肺部感染 (发生 / 未发生 = 1/0) 为因变量, 表 1 中有差异项目 [吸烟史 (是 / 否 = 1/0)、糖尿病病史 (是 / 否 = 1/0)、MIP-1 $\alpha$ 、NLR、PCT 均原值录入] 为自变量, 多因素 logistic 回归分析结果显示, 肾移植受者术后肺部感染的独立危险因素为 MIP-1 $\alpha$  升高 (OR=1.543, 95%CI=1.358-1.752)、NLR 升高 (OR=3.943, 95%CI=2.636-5.899)、PCT 升高 (OR=4.291, 95%CI=2.686-6.854)、有吸烟史 (OR=2.546, 95%CI=1.387-4.673) ( $P < 0.05$ )。

## 3 讨论

肺部感染是肾移植术后常见的并发症之一, 本研究统计结果显示, 308 例肾移植受者术后肺部感染发生率为 17.86%。随着肺部感染的病情不断进展, 其可发展为急性呼吸窘迫综合征, 增加肾移植术后死亡率<sup>[6]</sup>。因此, 如何尽早预测肾移植术后肺部感染是临床亟待解决的问题。

MIP-1 $\alpha$  是趋化因子 CCR1 的配体, 与受体相结合后通过信号传导, 可引起细胞内瀑布样活动, 诱发细胞脱颗粒、吞噬作用、趋化等大量靶细胞功能活动<sup>[7]</sup>。血清 MIP-1 $\alpha$  水平上升会加重肺部炎症反应, 增加肺部感染发生风险<sup>[8]</sup>。本研究中, 感染组血清 MIP-1 $\alpha$  高于未感染组, 血清 MIP-1 $\alpha$  水平升高是肾移植受者术后肺部感染的危险因素, 推测可能机制在于: 由于肾移植术后需长期且大量使用诸多免疫抑制剂, 会致使患者免疫力呈进行性下降趋势, 同时激活嗜酸性粒细胞 (EOS)、淋巴细胞、单核细胞与巨噬细胞等炎性细胞活化。在先天免疫反应局部释放趋化因子刺激下, 上述炎性细胞可黏附、趋化、游走至靶细胞部位, 激活浸润移植肾的巨噬细胞, 从而进一步合成与释放 MIP-1 $\alpha$  趋化因子<sup>[9]</sup>。此外, MIP-1 $\alpha$  可诱导肥大细胞脱颗粒, 激活 CC 趋化因子受体 1 (CCR1)、CCR5, 进一步释放钙离子, 促进白三烯 C4 等多种促炎性介质释放、激活, 招募促炎性细胞达到肺部, 进而诱发肺部感染<sup>[10]</sup>。

由于肾移植患者术后的内环境紊乱, 加之使用大量免疫抑制剂与激素类药物, 会增加免疫细胞抑制作用, 从而影响淋巴细胞计数、WBC、中性粒细胞等传统感染指标检测的准确性<sup>[11]</sup>。NLR 可反映淋巴细胞 (炎症调节因子)、中性粒细胞 (炎症激活因子) 间平衡, 故其能够更灵敏地反映机体炎症反应与感染状况<sup>[12]</sup>。本研究发现, 感染组外周血 NLR 值上升, 且肾移植患者术前 NLR 值高表达会增加术后肺部感染的发生风险。推测原因可能在于: 肾移植手术创伤会激活细胞免疫、体液免疫, 降低外周血淋巴细胞计数, 上调 T 细胞表面黏附分子表达, 从而导致 NLR 值升高。肺部感染一旦发生, 会刺激巨噬细胞分泌粒细胞集落刺激因子, 抑制免疫系统, 促进中性粒细胞增殖, 主要表现在中性粒细胞增多、淋巴细胞减少, 故 NLR 值异常上升可反映肺部感染情况<sup>[13]</sup>。此外, 本研究经多因素 logistic 回归还发现, PCT 升高、吸烟史也为肾移植受者术后肺部感染的独立危险因素, 分析原因长期吸烟会引起气管纤毛屏障受损, 降低机体防御机制, 从而增加肺部感染发生风险; 在炎症刺激尤其是细菌感染时, 机体诸多组织与细胞均可产生 PCT 并释放入血, 故血清 PCT 水平升高是肺部感染的危险因素。

综上所述, 肾移植受者血清 MIP-1 $\alpha$  及外周血 NLR 上升会增加术后肺部感染发生风险, 二者联合可提升肾移植受者术后 1 年内肺部感染发生的预测价值。

### 参考文献 (References)

- [1] Kim PY, Shoghi A, Fananapazir G. Renal Transplantation: Immediate and Late Complications[J]. Radiol Clin North Am, 2023, 61(5): 809-820.
- [2] 李革, 余怡如, 陈放, 等. NLR、25-(OH)D<sub>3</sub>、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.
- [3] 陶海娃, 叶晓洁, 林小容, 等. MCP-1 mRNA 和 MIP-1 $\alpha$  mRNA 表达与阿尔茨海默病晚期合并肺部感染的关系[J]. 中华医院感染学杂志

表 1 两组临床资料及血清 MIP-1 $\alpha$ 、外周血 NLR 比较[n(%),  $\bar{x}\pm s$ ]

Table 1 Comparison of clinical data, serum MIP-1 $\alpha$  and peripheral blood NLR in two groups [n(%),  $\bar{x}\pm s$ ]

Profile	Infected group (n=55)	Uninfected group(n=253)	$\chi^2/t$	P	
Gender	Male	37(67.27)	178(70.36)	0.204	0.652
	Female	18(32.73)	75(29.64)		
Smoking history	Yes	24(43.64)	59(23.32)	9.472	0.002
	No	31(56.36)	194(76.68)		
Drinking history	Yes	5(9.09)	25(9.88)	0.032	0.858
	No	50(90.91)	228(90.12)		
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	<18	17(30.91)	88(34.78)	0.888	0.375
	18-24	30(54.55)	144(56.92)		
	>24	8(14.55)	21(8.30)		
Type of primary disease	Chronic Pyelonephritis	27(49.09)	113(44.66)	0.544	0.587
	Chronic renal insufficiency	18(32.73)	89(35.18)		
	Primary glomerular disease	6(10.91)	30(11.86)		
	Other	4(7.27)	21(8.35)		
History of diabetes	Yes	11(20.00)	21(8.30)	6.642	0.010
	No	44(80.00)	232(91.70)		
History of hypertension	Yes	34(61.82)	152(60.08)	0.057	0.811
	No	21(38.18)	101(39.92)		
Type of preoperative dialysis	Hemodialysis	37(67.27)	168(66.40)	0.015	0.902
	Peritoneal dialysis	18(32.73)	85(33.60)		
	Undialyzed	37(67.27)	168(66.40)		
Age (years)	43.26 $\pm$ 5.15	42.18 $\pm$ 4.69	1.520	0.129	
PCT( $\mu$ g/L)	6.33 $\pm$ 2.83	2.90 $\pm$ 0.58	8.741	0.000	
MIP-1 $\alpha$ (ng/L)	41.64 $\pm$ 6.25	32.75 $\pm$ 3.80	13.797	0.000	
NLR	4.59 $\pm$ 1.86	2.69 $\pm$ 0.72	12.550	0.000	

志, 2022, 32(11): 1654-1658.

[4] 谭映辉, 杨祥正, 任伟明. MIP-1 $\alpha$ , SOCS-1 和 SOCS-3 mRNA 检测在哮喘合并肺部感染患儿中的诊断价值 [J]. 现代临床医学, 2023, 49(6): 401-405.

[5] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018,41(4): 255-280.

[6] Mangalgi S, Madan K, Das CJ, et al. Pulmonary infections after renal transplantation: a prospective study from a tropical country [J]. Transpl Int, 2021, 34(3): 525-534.

[7] 刘莹, 陈卓, 赵晴, 等. 巨噬细胞炎性蛋白 1- $\alpha$ , 同型半胱氨酸在预测卧床脑卒中患者下肢深静脉血栓形成中的价值分析[J]. 中国实验诊断学, 2020, 24(7): 1078-1081.

[8] Lee YC, Chang CH, Lee WJ, et al. Altered chemokine profile in Refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia infected children[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2021, 54(4): 673-679.

[9] Wang J, Ortiz C, Fontenot L, et al. Therapeutic Mechanism of

Macrophage Inflammatory Protein 1  $\alpha$  Neutralizing Antibody (CCL3) in Clostridium difficile Infection in Mice [J]. J Infect Dis, 2020, 221 (10): 1623-1635.

[10] 张福鑫, 郑扬, 涂攀. 急性胰腺炎患者 MIP-1 $\alpha$  和 MIP-1 $\beta$  及 APACHE II 评分与感染及病情严重程度的相关性研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(19): 2990-2993.

[11] Zeng J, Tang Y, Lin T, et al. Torque-teno virus for the prediction of graft rejection and infection disease after kidney transplantation: A systematic review and meta-analysis [J]. J Med Virol, 2023, 95(3): e28677.

[12] Taner S, Goktepe B, Zaman EI, et al. Role of Systemic Inflammatory Markers in Pediatric Kidney Transplantation [J]. Transplant Proc, 2023, 55(5): 1152-1155.

[13] Jahn N, Voelker MT, Laudi S, et al. Correlation of Different Serum Biomarkers with Prediction of Early Pancreatic Graft Dysfunction Following Simultaneous Pancreas and Kidney Transplantation [J]. J Clin Med, 2022, 11(9): 2563.