

DOI: 10.14188/j.1671-8852.2024.0932

文章编号 1671-8852(2026)05-0666-05

血清可溶性肿瘤坏死因子受体 1 与老年重症肺炎患者谵妄及 28 d 死亡风险的关系

魏文娇¹ 王倩¹ 孙雯¹ 陈文霞¹ 吕睿冰²

¹武汉市第三医院 ICU 湖北 武汉 430060;

²武汉科技大学附属华润武钢总医院 ICU 湖北 武汉 430080

摘要 目的:观察老年重症肺炎(SP)患者血清可溶性肿瘤坏死因子受体 1(sTNFR1)水平变化与并发谵妄及 28 d 死亡风险的关联性。方法:纳入 2021 年 8 月—2024 年 8 月武汉市第三医院收治的 80 例老年 SP 患者,测定患者血清 sTNFR1 水平,分析其水平变化与患者发生谵妄及 28 d 死亡风险的关联性,并评估其预测价值。结果:老年 SP 患者不同谵妄程度 sTNFR1 水平有差异($P<0.05$),其中发生谵妄综合征患者 sTNFR1 水平明显高于无谵妄患者($P<0.05$),谵妄持续时间 ≥ 4 d 患者 sTNFR1 水平明显高于谵妄持续时间 <4 d 患者($P<0.05$)。ROC 曲线显示:sTNFR1 水平评估老年 SP 患者并发谵妄的 AUC 为 0.821(95%CI:0.709~0.932),SE:0.057, $P<0.001$,敏感度、特异度分别为 0.679、0.923。单因素分析显示:死亡患者年龄、sTNFR1 水平及合并糖尿病、谵妄、脓毒症占比高于生存患者($P<0.05$)。纳入 Logistic 回归分析显示:年龄、sTNFR1 水平及合并糖尿病、谵妄、脓毒症是患者 28 d 死亡的危险因素($P<0.05$)。ROC 曲线显示:sTNFR1 水平评估老年 SP 患者 28 d 死亡风险的 AUC 为 0.879(95%CI:0.804~0.953),SE:0.038, $P<0.001$,敏感度、特异度分别为 0.857、0.797。结论:老年 SP 患者血清 sTNFR1 异常升高与并发谵妄有关,且会增加 28 d 死亡风险。

关键词 重症肺炎;可溶性肿瘤坏死因子受体 1;谵妄;预后;关联性

中图分类号 R563.1

文献标识码 A

Association between serum soluble tumor necrosis factor receptor 1 and delirium and 28-day mortality risk in elderly patients with severe pneumonia

WEI Wenjiao¹, WANG Qian¹, SUN Wen¹, CHEN Wenxia¹, LYU Ruibing²

¹ICU, Wuhan Third Hospital, Wuhan 430060, Hubei, China;

²ICU, China Resources WISCO General Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430080, Hubei, China

Abstract

Objective: To investigate the association between serum soluble tumor necrosis factor receptor 1 (sTNFR1) level and concurrent delirium and 28-day mortality risk in elderly patients with severe pneumonia (SP). **Methods:** Eighty elderly patients with SP at Wuhan Third Hospital were included from August 2021 to August 2024. Serum sTNFR1 level was measured, and the associations of sTNFR1 level with delirium and 28-day mortality risk was analyzed, and its predictive value was evaluated. **Results:** Among elderly SP patients, the sTNFR1 level differed significantly according to delirium severity ($P<0.05$). The sTNFR1 level in patients with delirium syndrome was significantly higher than

课题来源:2023 年度职业危害识别与控制湖北省重点实验室联合基金项目(编号:JF2023-Y03)。

作者简介:魏文娇,女,1988—,主治医师,主要从事重症肺炎疾病研究,E-mail:wegw59855@163.com。

those without delirium ($P < 0.05$), and the sTNFR1 level in patients with delirium duration ≥ 4 days was significantly higher than those with delirium duration < 4 days ($P < 0.05$). ROC curve revealed that the AUC of sTNFR1 level in evaluating delirium in elderly SP patients was 0.821 (95%CI: 0.709-0.932); (SE: 0.057, $P < 0.001$), and sensitivity and specificity were 0.679 and 0.923, respectively. Univariate analysis indicated that the age, sTNFR1 level and proportions of diabetes mellitus, delirium and sepsis in dead patients were higher than those in surviving patients ($P < 0.05$). Logistic regression analysis suggested that age, sTNFR1 level, diabetes mellitus, delirium and sepsis were risk factors for 28-day mortality ($P < 0.05$). ROC curve demonstrated that the AUC of sTNFR1 level in assessing 28-day mortality risk in elderly SP patients was 0.879 (95%CI: 0.804-0.953) (SE: 0.038, $P < 0.001$), with a sensitivity of 0.857 and a specificity of 0.797. **Conclusion:** The abnormal increase of serum sTNFR1 in elderly SP patients is related to concurrent delirium and will increase the risk of 28-day mortality.

Key Words Severe Pneumonia; Soluble Tumor Necrosis Factor Receptor 1; Delirium; Prognosis; Association

近年来临床重症肺炎(severe pneumonia, SP)的患病率仍保持着较高的水平,是导致住院患者死亡的主要原因,不仅促使临床面临巨大挑战,也极大增加了临床的医疗负担^[1-3]。相对于年轻人群,SP在老年人群中更多见,多与衰老后机体免疫功能下降有关,对抵御病原体入侵和清除感染靶细胞的能力不足,甚至易并发肺内外多种并发症,如器官功能衰竭、谵妄等,且临床结局往往不理想^[4-5]。目前SP的临床诊疗仍面临着诸多困难,仍缺乏对谵妄等并发症风险及预后的评估方案,需要临床探寻更具价值的生物标志物以促进临床医生对病情的把控^[6]。有研究^[7]显示可溶性肿瘤坏死因子受体1(soluble tumor necrosis factor-1 receptor, sTNFR1)能有效区分感染与其他原因导致的重症住院,其在脓毒症及死亡患者中表现出较高水平,可能对患者病情及预后具有一定的临床应用价值。为此本研究拟通过观察老年SP患者sTNFR1水平的变化,并分析其与患者发生谵妄及28 d死亡风险的关联性,为临床诊疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究资料 纳入2021年8月—2024年8月武汉市第三医院收治的80例老年SP患者。纳入标准:①符合肺炎的临床诊断^[8];②重症患者;③性别不限,年龄60岁及以上;④患者或家属无沟通、书写障碍;⑤患者或家属知情同意。排除标准:①合并哮喘、慢阻肺、支气管扩张等其他肺疾病及既往肺手术史;②合并其他急慢性感染,如泌尿、胃肠道急

性感染或肝炎、艾滋病等;③近2周免疫制剂、抗炎制剂应用史;④合并精神疾病、血液病及近期创伤或手术;⑤重要脏器功能不全及其他危重病症,如心梗、中风等。纳入患者信息:年龄60~82岁,平均(68.59 $\pm$ 5.36)岁;男性49例,女性31例。

1.2 方法

1.2.1 sTNFR1检测 收集所有入组对象空腹肘静脉血液样本,共收集5 mL,使用离心机以3 000 r $\cdot$ min⁻¹的转速分离血清备用。采用酶联免疫吸附法测定sTNFR1水平。

1.2.2 谵妄评估 每日清晨8点采用Richmond躁动-镇静评分量表(Richmond agitation and sedation scale, RASS)^[9]评估患者躁动情况,量表计分-5到+4,共10个等级,表现为从“昏迷”到“有攻击性”;同时采用重症监护室意识状态评估法(the confusion assessment method for the intensive care unit, CAM-ICU)^[10]评估患者的意识状态情况,该量表分注意力不集中、急性发作性精神状态改变或波动过程、思维紊乱、意识水平改变四项,符合前两项加第三或第四项定义为阳性。谵妄为RASS评分为-3分及以上且CAM-ICU阳性。谵妄持续时间:患者诊断为谵妄到转阴的天数。谵妄严重程度等级根据谵妄评定量表-98修订版^[11]评估,量表有13项用于评估谵妄严重程度,每项计0~3分,最高39分,分为无谵妄(0~6分)、亚谵妄综合征(7~11分)、谵妄综合征(12~39分)三个等级。

1.2.3 资料收集与质控 收集患者的人口学特征、病例信息和相关检测项目信息,并记录患者预后(28 d死亡情况)。人口学信息内容包括:性别、年

龄、受教育情况、体质量指数(body mass index, BMI)等。病例信息包括:近期用药史、基础疾病(如高血压、糖尿病、高脂血症)等。RASS、CAM-ICU 评估由两名临床医生严格遵循诊疗流程进行评估、协商,获得结果。

1.3 统计学分析 以 SPSS 22.0、medcalc 软件处理本文数据,计数资料以百分比描述,组间以 χ^2 检验,计量资料服从正态分布以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)描述,两组间以 t 检验,多组间采用单因素方差分析,采用多因素 Logistic 回归模型分析影响患者 28 d 死亡的相关因素,并绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)分析 sTNFR1 对患者并发谵妄和 28 d 死亡风险的评估效能,以约登指数最大值为界点,确立各指标的最佳截断值和曲线下面积(area under curve, AUC),以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 老年 SP 患者不同谵妄程度及持续时间的 sTNFR1 水平 老年 SP 患者不同谵妄程度 sTNFR1 水平有差异($P<0.05$),其中发生谵妄综合征患者 sTNFR1 水平明显高于无谵妄患者($P<0.05$);谵妄持续时间 ≥ 4 d 患者 sTNFR1 水平明显高于谵妄持续时间 <4 d 患者($P<0.05$),见表 1。

表 1 老年 SP 患者不同谵妄程度及持续时间的 sTNFR1 水平($\bar{x}\pm s$)

项目	sTNFR1/ng·mL ⁻¹	F/t	P
谵妄			
谵妄综合征($n=17$)	6.52 $\pm$ 1.62 ^a	31.173	<0.05
程度			
亚谵妄综合征($n=11$)	4.66 $\pm$ 1.21		
无谵妄($n=52$)	3.95 $\pm$ 0.97		
谵妄持			
续时间 ≥ 4 d($n=9$)	7.23 $\pm$ 1.29	3.693	<0.05
续时间 <4 d($n=19$)	5.11 $\pm$ 1.47		

注:与无谵妄相比,^a $P<0.05$ 。

2.2 sTNFR1 水平评估老年 SP 患者并发谵妄的 ROC 曲线分析 ROC 曲线显示:sTNFR1 水平评估老年 SP 患者并发谵妄的 AUC 为 0.821(95%CI: 0.709~0.932), $SE:0.057$, $P<0.001$,敏感度、特异度分别为 0.679、0.923,见图 1。

2.3 老年 SP 患者不同预后临床特征比较 单因素分析显示:死亡患者年龄、sTNFR1 水平及合并糖尿病、谵妄、脓毒症占比高于生存患者($P<0.05$),见表 2。

2.4 影响老年 SP 患者 28 d 死亡风险的 Logistic 回归分析 以患者预后(28 d 死亡情况)为因变量(死

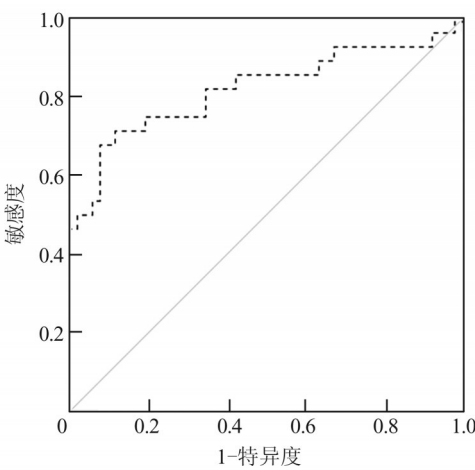


图 1 sTNFR1 水平评估老年 SP 患者并发谵妄的 ROC 曲线分析

表 2 老年 SP 患者不同预后临床特征比较
[$\bar{x}\pm s$;例(%)]

项目	死亡($n=21$)	生存($n=59$)	χ^2/t	P
性别				
男	12(57.14)	37(62.71)	0.202	0.653
女	9(42.86)	22(37.29)		
受教育				
初中及以上	5(23.81)	7(11.86)	0.923 [*]	0.337
情况 初中以下	16(76.19)	52(88.14)		
吸烟史				
有	7(33.33)	9(15.25)	2.135 [*]	0.144
无	14(66.67)	50(84.75)		
饮酒史				
有	8(38.10)	14(23.73)	0.964	0.326
无	13(61.90)	45(76.27)		
合并症				
糖尿病	4(19.05)	1(1.69)	5.273 [*]	0.022
高血压	9(42.86)	16(27.12)	1.786	0.181
高脂血症	10(47.62)	17(28.81)	2.450	0.118
类型				
细菌性	7(33.33)	18(30.51)	0.535	0.765
病毒性	6(28.57)	22(37.29)		
混合性	8(38.10)	19(32.20)		
谵妄				
有	13(61.90)	15(25.42)	9.060	0.003
无	8(39.10)	44(74.58)		
侵入性				
有	13(61.90)	28(47.46)	1.294	0.255
通气 无	8(38.10)	31(52.54)		
并发脓				
毒症 有	15(71.43)	17(28.81)	11.719	<0.001
毒症 无	6(28.57)	42(71.19)		
年龄/岁	71.10 $\pm$ 5.13	67.69 $\pm$ 5.19	2.585	0.012
BMI/kg·m ⁻²	21.38 $\pm$ 2.41	22.46 $\pm$ 2.57	1.680	0.097
sTNFR1/ng·mL ⁻¹	6.11 $\pm$ 1.41	4.05 $\pm$ 1.20	6.440	<0.001

注:^{*}连续性校正检验。

亡=1,生存=0),以年龄、sTNFR1 水平及合并糖尿病(有=1,无=0)、谵妄(有=1,无=0)、脓毒症(有=1,无=0)为自变量,纳入 Logistic 回归分析,结果显示:年龄、sTNFR1 水平及合并糖尿病、谵妄、脓毒症是患者 28 d 死亡的危险因素($P<0.05$),见表 3。

表3 影响老年SP患者28 d死亡风险的Logistic回归分析

项目	β	SE	Wald	OR	P	95%CI
年龄	0.382	0.151	6.400	1.465	0.012	1.090~1.970
sTNFR1	0.563	0.185	9.261	1.756	0.002	1.222~2.523
糖尿病	0.868	0.432	4.037	2.382	0.045	1.022~5.555
谵妄	1.399	0.422	10.988	4.051	0.001	1.771~9.263
脓毒症	3.033	1.462	4.306	20.763	0.038	1.183~364.307

2.5 sTNFR1水平评估老年SP患者28 d死亡风险的ROC曲线分析 ROC曲线显示:sTNFR1水平评估老年SP患者28 d死亡风险的AUC为0.879(95%CI:0.804~0.953),SE:0.038, $P<0.001$,敏感度、特异度分别为0.857、0.797,见图2。

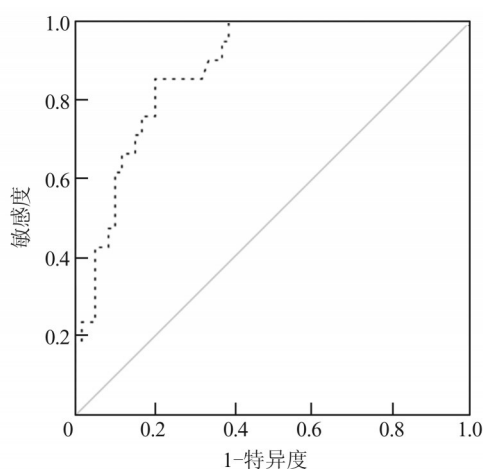


图2 sTNFR1水平评估老年SP患者28 d死亡风险的ROC曲线分析

3 讨论

SP是临床住院患者常见的危重病症,常合并肺内外多种并发症,死亡风险较高^[12]。谵妄在SP患者中并不少见,据报道^[13]在国外占17%~35%,国内略高(22%~44.9%),谵妄的发生会增加机械通气时间和患者死亡风险。

本研究数据显示sTNFR1水平在SP并发谵妄患者中明显升高,且谵妄程度越高、持续时间越长的患者sTNFR1水平相对更高,这揭示sTNFR1可能参与了SP病情发展过程中炎症级联,通过介导神经炎症增加了谵妄的风险,同时sTNFR1水平与谵妄也增加了老年SP患者28 d死亡风险。在临床炎症信号的激活是SP发生、进展的主要病理,许多炎症介质参与了该过程,其中TNF通路是SP炎症激活的常见途径,并可诱导白细胞介素6等多种炎症介质的分泌,过度的炎症是导致患者预后的危险因素^[14-15]。尤其是在老年患者中TNF通路的激活

会增加患者对肺炎的易感性,有研究^[16]指出TNF升高会增加糖皮质激素相关丝裂原活化蛋白激酶信号传导抑制因子双特异性磷酸酶1和酪氨酸磷酸酶受体S的表达,从而抑制肺泡巨噬细胞激活,导致免疫抑制,且这种风险与年龄增长有关,而给予TNF中和抗体后明显降低了病情的严重程度。而TNF的促炎和溶细胞作用主要是通过sTNFR1/2结合介导的,其中sTNFR1可介导肺部过度炎症、屏障功能受损和肺泡液的清除受损等病理^[17]。由此可见sTNFR1水平可有效反映SP的病理发展,这对于临床诊疗评估具有重要的指导意义。

本研究数据显示sTNFR1水平评估老年SP患者并发谵妄风险的AUC为0.821,提示通过监测sTNFR1水平可能有助于临床早期防范谵妄风险。目前肺炎并发谵妄可能是在SP发展过程中过度的炎症破坏神经组织介导了神经功能障碍的一种体现,有研究^[18]指出sTNFR1可诱导靶细胞释放趋化因子、黏附因子和凋亡相关分子来调节人体多项功能,在一定程度上,其与TNF结合可对炎症起到一定的抑制效果,但过度表达则会加重炎症,导致血脑屏障受损、神经递质失衡和神经元凋亡等病理,从而增加谵妄风险。另有研究^[19]指出炎症是导致人体认知功能受损的重要病理,该研究发现较高的sTNFR1水平与较差的认知功能相关,其机制可能与神经炎症通过影响淀粉样蛋白表达、星形胶质细胞增生和神经元损伤等有关,显然这也揭示sTNFR1可能是介导认知损害的重要途径。此外本研究还显示sTNFR1水平评估患者28 d死亡风险的AUC为0.879,揭示sTNFR1水平还能早期评估患者预后情况,临床可借助对该因子的监测加强对患者病情程度的把控。

综上所述,老年SP患者血清sTNFR1水平异常升高,可能通过介导神经炎症导致患者神经组织损伤,从而增加谵妄的发生风险,同时sTNFR1水平还能有效早期预测患者谵妄的发生风险和28 d患者的临床结局,对sTNFR1水平的监测可能有助于临床对患者病情的把控,以指导临床诊疗。

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



参考文献

- [1] OLIVEIRA E, SILVA P G, CERQUEIRA BATISTA FILHO L A, et al. Community-acquired pneumo-

- nia: Epidemiology, diagnosis, prognostic severity scales, and new therapeutic options[J]. *Medwave*, 2023, 23(11):e2719.
- [2] CARELLA F, ALIBERTI S, STAINER A, et al. Long-term outcomes in severe community-acquired pneumonia[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2024, 45(2): 266-273.
- [3] YANG Y L, WANG Q Y, YU Z W. Prognostic factors of severe pneumonia in adult patients: A systematic review[J]. *Altern Ther Health Med*, 2024, 30(5): 80-89.
- [4] 马容莉, 胡格, 王晓. PSI评分联合PCT检测在老年肺部感染患者预后评估中的价值[J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2023, 44(7): 884-889.
- MA R L, HU G, WANG X. Value of PSI scoring combined with PCT detection in the prognosis evaluation of elderly patients with pulmonary infection[J]. *Med J Wuhan Univ*, 2023, 44(7): 884-889.
- [5] GONG K, XU J, TANG J L. Diagnostic and prognostic value of deregulated circulating long non-coding RNA TUG1 in elderly patients with severe pneumonia[J]. *Inflammation*, 2023, 46(1): 313-321.
- [6] SUNGURLU S, BALK R A. The role of biomarkers in the diagnosis and management of pneumonia[J]. *Clin Chest Med*, 2018, 39(4): 691-701.
- [7] 王静, 乔佑杰. 脓毒症相关生物标志物的研究进展[J]. *疑难病杂志*, 2023, 22(5): 540-545.
- WANG J, QIAO Y J. Research progress of sepsis related biomarkers[J]. *Chin J Difficult Complicat Cases*, 2023, 22(5): 540-545.
- [8] 瞿介明, 施毅. 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.
- QU J M, SHI Y. Guidelines for diagnosis and treatment of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in China (2018 edition) [J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2018, 41(4): 255-280.
- [9] BARDWELL J, BRIMMER S, DAVIS W. Implementing the ABCDE bundle, critical-care pain observation tool, and Richmond agitation-sedation scale to reduce ventilation time[J]. *AACN Adv Crit Care*, 2020, 31(1): 16-21.
- [10] RIECK K M, PAGALI S, MILLER D M. Delirium in hospitalized older adults[J]. *Hosp Pract*, 2020, 48(sup1): 3-16.
- [11] TACHIBANA M, INADA T, ICHIDA M, et al. Factors associated with the severity of delirium[J]. *Hum Psychopharmacol*, 2021, 36(5): e2787.
- [12] 刘丽红, 屈满英, 刘莹, 等. 成人重症肺炎临床特征及病原学分析[J]. *中华急诊医学杂志*, 2022, 31(11): 1521-1525.
- LIU L H, QU M Y, LIU Y, et al. Clinical characteristics and etiological analysis of severe pneumonia[J]. *Chin J Emerg Med*, 2022, 31(11): 1521-1525.
- [13] 曹爽, 翟广健, 黄穹琼, 等. 急性生理和慢性健康状况 II 评分联合中枢神经特异蛋白对重症肺炎患者谵妄发生的预测[J]. *国际老年医学杂志*, 2023, 44(3): 275-279.
- CAO S, ZHAI G J, HUANG Q Q, et al. Predictive value of APACHE II score combined with S100 β for delirium in patients with severe pneumonia[J]. *Int J Geriatr*, 2023, 44(3): 275-279.
- [14] COLÁS-ALGORA N, MUÑOZ-PINILLOS P, CACHO-NAVAS C, et al. Simultaneous targeting of IL-1-signaling and IL-6-trans-signaling preserves human pulmonary endothelial barrier function during a cytokine storm-brief report[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2023, 43(11): 2213-2222.
- [15] PANDEY P, AL RUMAIH Z, KELS M J T, et al. Targeting ectromelia virus and TNF/NF- κ B or STAT3 signaling for effective treatment of viral pneumonia[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, 119(8): e2112725119.
- [16] KRUCKOW K L, MURRAY E, SHAYHIDIN E, et al. Chronic TNF exposure induces glucocorticoid-like immunosuppression in the alveolar macrophages of aged mice that enhances their susceptibility to pneumonia[J]. *Aging Cell*, 2024, 23(6): e14133.
- [17] LUCAS R, HADIZAMANI Y, ENKHBAATAR P, et al. Dichotomous role of tumor necrosis factor in pulmonary barrier function and alveolar fluid clearance[J]. *Front Physiol*, 2022, 12: 793251.
- [18] 刘海棠, 唐倩芸, 周森. 血清可溶性肿瘤坏死因子受体 1 水平与重症患者并发谵妄和谵妄持续时间的相关性研究[J]. *中国医药*, 2023, 18(8): 1195-1199.
- LIU H T, TANG Q Y, ZHOU S. Correlation between serum soluble tumor necrosis factor receptor-1 level and concurrent delirium and duration of delirium in critically ill patients[J]. *China Med*, 2023, 18(8): 1195-1199.
- [19] STEPHAN Y, SUTIN A R, LUCHETTI M, et al. Personality and cognition: The mediating role of inflammatory markers[J]. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 2024, 79(1): gbad152.

(2024-12-01 收稿)

编辑 沈建国