

肺纤维化患者血清及诱导痰肺表面活性蛋白水平测定及意义

吴友茹, 陈明勇[△], 朱 静 (四川省绵阳市中心医院呼吸内科 621000)

【摘要】 目的 检测特发性肺纤维化患者急性加重期血清及诱导痰肺表面活性蛋白 D(SP-D)水平并探讨其临床治疗意义。**方法** 选择特发性肺纤维化患者急性加重期住院治疗 26 例,分别收集纳入患者入院时及治疗后病情缓解血清及诱导痰液标本,采用酶联免疫吸附试验检测血清及诱导痰 SP-D 水平。选择 42 例健康人群作为对照组。**结果** 特发性肺纤维化患者急性加重期及病情缓解期血清 SP-D 平均水平分别为(196±82)、(125±69)ng/mL,健康对照组为(96±47)ng/mL,诱导痰 SP-D 平均水平为(153±71)、(106±64)ng/mL,急性加重期与缓解期及健康对照组 SP-D 水平比较差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 血清 SP-D 检测可作为特发性肺纤维化患者急性加重诊断的生物学指标。

【关键词】 特发性肺纤维化; 急性加重期; 肺表面活性蛋白 D; 血清; 诱导痰

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.03.025 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)03-0350-02

The levels and clinical significance of serum and induced sputum sputum pulmonary surfactant protein inpatients with pulmonary fibrosis WU You-ru, CHEN Ming-yong[△], ZHU Jing (Department of Respiratory Medicine, Center Hospital of Mianyang, Mianyang, Sichuan 621000, China)

【Abstract】 Objective To explore levels and the clinical significance of serum and induced sputum(SP)-D in patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis(AEIPF). **Methods** The contents of serum and induced sputum SP-D for 26 patients with AEIPF and stable IPF were detected by ELISA, 42 cases of healthy people were choosen as control group. **Results** Average serum SP-D levels in patients who experienced an acute exacerbation and remission were (196±82), (125±69)ng/mL, respectively, the control group was (96±47)ng/mL, induced sputum SP-D was(153±71), (106±64)ng/mL. The serum SP-D for patients with COPD in acute exacerbation stage was significantly higher than that for patients in stable stage and controls($P<0.05$). **Conclusion** The serum SP-D may be a potential diagnostic biomarker for AEIPF.

【Key words】 idiopathic pulmonary fibrosis; acute exacerbation; SP-D; serum; induced sputum

特发性肺纤维化(IPF)是最常见的、致死性的间质性肺疾病,是一种病因不明,局限于肺部,慢性进行性纤维化间质性肺炎的一种特殊形式,组织病理学和/或高分辨计算机断层 X 线成像术显示为普通间质性肺炎特征^[1]。新近观点认为,IPF 的发生是由于尚未明确的刺激导致序贯性肺损伤,反复过度损伤修复最终导致肺纤维化。肺表面活性蛋白 D(SP-D)为肺高度特异性蛋白,参与免疫、炎症及过敏反应调节,近年来国内、外进行的多项研究证明 SP-D 与慢性气道炎症的形成有关^[2-3]。本研究旨在通过检测 IPF 急性加重期患者血清及诱导痰液标本中 SP-D 水平,探讨血清及诱导痰液标本 SP-D 水平变化及能否作为 IPF 患者严重程度检测的一项生物学指标。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2011 年 6 月至 2014 年 6 月在绵阳市中心医院呼吸内科因 IPF 急性加重(AEIPF)住院的患者共 26 例,其中男 13 例,女 13 例,年龄 51~67 岁,平均(62±6)岁。IPF 诊断标准采用 2011 年 3 月美国胸科协会/欧洲呼吸协会提出的 IPF 诊断标准^[1];所有入选患者都行肺部 HRCT 扫描,HRCT 表现为典型的 UIP 模式,双侧肺部病灶表现主要分布在胸膜下及基底部的网格状阴影、蜂窝肺、牵拉性支气管扩张、肺结构扭曲及少磨玻璃影。排除其他已知原因的间质性肺疾病,如家庭或职业环境暴露,结缔组织疾病和药物毒性等。AEIPF 诊断标准:(1)过去或现在诊断 IPF;(2)1 个月内发生

无法解释的呼吸困难加重;(3)低氧血症加重或气体交换功能严重受损;(4)新出现的肺泡浸润影,排除肺部感染、肺栓塞、气胸及心力衰竭等。所有患者入院后都给予糖皮质激素抗炎联合乙酰半胱氨酸、氧疗、肺康复治疗,对感染诱发加重的患者同时予抗感染等治疗,病情缓解好转出院时,收集缓解期血清标本。42 例健康对照者来自医院的工作人员及门诊体检者,均无呼吸道疾病史及服用药物,所有对照者肺功能检查均正常。

1.2 仪器与试剂 人 SP-D 酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒购于上海丰寿实业有限公司。

1.3 方法

1.3.1 外周血标本的采集与处理 所有 AEIPF 患者入院时及缓解出院时清晨采肘静脉空腹血液标本 5 mL 各 1 份,静脉血采集后室温静置 30 min,3 500 r/min 离心 10 min,分离血清,于-70℃冰箱保存。测定前将样本置于室温复融,混匀,再次离心,取上清液测定。采用 ELISA 测定血清标本中 SP-D 水平。操作严格按说明书进行。

1.3.2 诱导痰的采集与处理 患者入院后清洁漱口后,雾化吸入 3%高渗性盐水 5~8 mL,诱导咳痰,将咳出的痰液置于培养皿中。向痰液内加入 4 倍体积的 0.1%的二硫苏糖醇,涡旋振荡 10 min;再加入等量的磷酸盐缓冲液振荡 5 min,2 000 r/min 离心 10 min,取上清液分装,于-70℃冰箱保存。采用 ELISA 测定痰液标本中 SP-D 水平。操作严格按说明书进行。

1.4 统计学处理 数据采用 SPSS18.0 统计软件包进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,以 $\alpha = 0.05$ 为检验水准,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 IPF 患者诱导痰 SP-D 水平比较 AEIPF 患者诱导痰液中 SP-D 水平为 (153 ± 71) ng/mL,缓解期患者诱导痰液中 SP-D 水平为 (106 ± 64) ng/mL,急性加重期较缓解期高,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.2 3 组血清 SP-D 水平比较 IPF 患者急性加重期血清 SP-D 水平为 (196 ± 82) ng/mL,缓解期血清 SP-D 水平为 (125 ± 69) ng/mL,经治疗后血清 SP-D 水平下降,治疗前、后血清 SP-D 水平比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。健康对照组血清 SP-D 水平为 (96 ± 47) ng/mL,AEIPF 患者血清 SP-D 水平显著高于健康对照组,两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨 论

既往临床研究发现,大部分慢性肺疾病患者血清 SP-D 水平相对于健康对照组有增高,这提示血清 SP-D 水平是慢性肺部疾病的血清学标志。本研究结果发现,健康对照组和 IPF 患者组血清 SP-D 水平具有明显差异,IPF 患者血清 SP-D 水平明显高于健康对照组。Nakamura 等^[4]对 10 例 AEIPF 患者进行 180 d 随访研究,并对入院当天血清Ⅱ型肺泡细胞表面抗原(KL-6)及 SP-D 水平进行检测,研究发现入院当天血清 SP-D 水平越低的患者其平均生存时间越长,认为 AEIPF 患者血清 SP-D 水平可作为 AEIPF 患者预后评估有价值的生物学标志。Huang 等^[5]对日本 IPF 患者研究发现,联合检测血清 KL-6、SP-A 和 SP-D 对 IPF 患者的诊断及预后判断意义更大。

本研究也发现,AEIPF 患者血清 SP-D 水平在入院当天较恢复期出院时明显升高,可能与在院治疗使用糖皮质激素有关。同样国外有研究证实,IPF 患者在疾病恶化时血清 SP-D 水平会升高,当全身应用糖皮质激素后其水平会下降^[6]。Janssen 等^[7]进一步研究发现,血清 SP-D 水平可以作为结节病及 IPF 患者疾病严重程度及预后的生物学标志,死亡患者较生存下来的 IPF 患者 SP-D 水平要高,且血清 SP-D 水平和激素治疗的效果呈平行关系。SP-D 在肺主动防御中起核心作用,能够增强抗原清除,调和过敏反应,有利于炎症消退。Kucejko 等^[8]对 27 例结节病、7 例 IPF 及 9 例过敏性肺炎患者支气管肺泡灌洗液用 ELISA 检测 SP-D、Clara 细胞分泌的蛋白-16 和白细胞介素-10 水平,发现 SP-D 水平为 76.49 ng/mL,并发现其水平与患者第 1 秒用力呼气容积及肺活量检测水平呈负相关。Bonella 和 Costabel^[9]同样对结缔组织相关性间质性肺疾病血清源自肺泡上皮蛋白 KL-6、SP-D 及 SP-A 等血清学标志物研究发现其血清水平升高或支气管肺泡灌洗液水平升高能反映肺纤维化的发展,以及肺功能损伤和预后判断。

本研究对 IPF 患者急性加重期及缓解期血清 SP-D 水平检测证实,AEIPF 患者血清 SP-D 水平明显高于健康对照人群及恢复期患者,监测血清 SP-D 水平为 AEIPF 病情及疗效评价提供了一个新的生物学检测指标。

参考文献

[1] Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis; evidence-based guidelines for diagnosis and management[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183(6): 788-824.

[2] Yoshida M, Whitselt JA. Alveolar macrophages and emphysema in surfactant protein-D-deficient mice[J]. Respiratory, 2006, 11(Suppl): S37-40.

[3] Pastva AM, Wright JR, Williams KL. Immunomodulatory roles of surfactant protein A and D; implications in lung disease[J]. Proc Am Thorac Soc, 2007, 4(3): 252-257.

[4] Nakamura M, Ogura T, Miyazawa N, et al. Outcome of patients with acute exacerbation of idiopathic interstitial fibrosis (IPF) treated with sivelestat and the prognostic value of serum KL-6 and surfactant protein D[J]. Related Citations, 2007, 45(6): 455-459.

[5] Huang H, Peng X, Nakajima J. Advances in the study of biomarkers of idiopathic pulmonary fibrosis in Japan[J]. Author Information, 2013, 7(4): 172-177.

[6] Song JW, Hong SB, Lim CM, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis; incidence, risk factors and outcome[J]. Eur respire J, 2011, 37(2): 356-363.

[7] Janssen R, Sato H, Grutters J, et al. Study of Clara cell 16, KL-6, and surfactant protein-D in serum as disease markers in pulmonary sarcoidosis [J]. Chest, 2003, 124(6): 2119-2125.

[8] Kucejko W, Chyczewska E, Naumnik W, et al. Concentration of surfactant protein D, Clara cell protein CC-16 and IL-10 in bronchoalveolar lavage (BAL) in patients with sarcoidosis, hypersensitivity pneumonitis and idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Folia Histochem Cytobiol, 2009, 47(2): 225-230.

[9] Bonella F, Costabel U. Biomarkers in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. Semin[J]. Respir Crit Care Med, 2014, 35(2): 181-200.

(收稿日期:2014-06-21 修回日期:2014-11-12)

(上接第 349 页)

袋血肿的临床分析与处理对策[J]. 中国医药导报, 2008, 5(14): 169.

[13] Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH, et al. Management and outcome of permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infections [J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 49(18): 1851-1859.

[14] Klug D, Wallet F, Lacroix D, et al. Local symptoms at the

site of pacemaker implantation indicate latent systemic infection[J]. Heart, 2004, 90(8): 882-886.

[15] Opic P, Van Kranenburg M, Yap SC, et al. Complications of pacemaker therapy in adults with congenital heart disease; a multicenter study[J]. Int J Cardiol, 2013, 168(4): 3212-3216.

(收稿日期:2014-08-19 修回日期:2014-10-26)