

体[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2018, 27(1): 47-52.

[14] 韦小妮, 严提珍, 罗颖花, 等. 非罗伯逊易位型的双着丝粒染色体的表型与分子、细胞遗传学分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2018, 26(6): 41-44.

[15] 严芳, 张智, 李亚红, 等. 等臂双着丝粒 Y 染色体的细胞遗传学相关研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2014, 22(10): 51-53.

(收稿日期: 2020-07-13 修回日期: 2020-11-28)

• 临床探讨 • DOI: 10.3969/j. issn. 1672-9455. 2021. 06. 020

COPD 合并 2 型糖尿病患者血清及呼出气冷凝液中 hs-CRP、IL-6 的水平变化及临床意义*

何海艳, 吴丹丹, 朱曼旎, 马航, 吕学东[△]
南通大学第二附属医院呼吸内科, 江苏南通 226001

摘要:目的 探讨慢性阻塞性肺疾病(COPD)合并 2 型糖尿病(T2DM)患者血清及呼出气冷凝液(EBC)中超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)和白细胞介素-6(IL-6)的水平变化及临床意义。方法 选取 2018 年 1 月至 2019 年 3 月在该院呼吸与危重症医学科门诊就诊的稳定期 COPD 患者, 按照是否合并 T2DM 分为 COPD 合并 T2DM 组(33 例)和单纯 COPD 组(31 例)。比较两组 COPD 病情、肺功能、血气分析指标, 以及血清及 EBC 中 hs-CRP、IL-6 水平。结果 单纯 COPD 组合并肺动脉高压、1 年内急性加重的人数比例低于 COPD 合并 T2DM 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。与单纯 COPD 组比较, COPD 合并 T2DM 组第 1 秒用力呼气容积、用力肺活量水平均明显下降, 血清及 EBC 中 hs-CRP、IL-6 水平明显升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组动脉血氧分压、动脉血二氧化碳分压水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 炎症反应在 COPD 合并 T2DM 中起重要作用。COPD 合并 T2DM 患者肺功能下降更明显, 更易合并肺动脉高压, 病情急性加重也更频繁。

关键词:慢性阻塞性肺疾病; 2 型糖尿病; 超敏 C 反应蛋白; 白细胞介素-6; 呼出气冷凝液
中图分类号:R563.9 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2021)06-0796-04

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种严重危害人类健康的疾病, 其特征是持续性气流受限, 病因与气道及肺部对有害气体和颗粒产生的异常炎症反应有关。除了肺功能异常外, COPD 还可累及多种肺外器官和组织^[1]。糖尿病是 COPD 最常见的合并症, 和 COPD 的不良预后密切相关。研究发现, 与未合并糖尿病的 COPD 患者相比, 合并糖尿病的患者 2 年死亡风险明显升高^[2]。本研究通过观察 COPD 合并 2 型糖尿病(T2DM)患者的临床特征、肺功能, 以及血清、呼出气冷凝液(EBC)中超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)和白细胞介素-6(IL-6)的水平变化, 探讨炎症反应在 COPD 合并 T2DM 患者中的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1 月至 2019 年 3 月在本院呼吸与危重症医学科门诊就诊的稳定期 COPD 患者 64 例为研究对象。按照是否合并 T2DM 分为 COPD 合并 T2DM 组和单纯 COPD 组。COPD 合并 T2DM 组 33 例, 其中男 18 例, 女 15 例; 平均年龄(69.0 ± 6.3)岁; 病程(16.3 ± 5.5)年。单纯 COPD 组

31 例, 其中男 17 例, 女 14 例; 平均年龄(69.6 ± 5.1)岁; 病程(15.1 ± 5.8)年。纳入标准: COPD 与 T2DM 均符合相关诊断标准; 年龄 > 18 岁。排除标准: 近期使用过糖皮质激素或抗菌药物; 合并其他肺部疾病、严重肝肾功能不全、感染性疾病、自身免疫性疾病、恶性肿瘤及血液系统疾病等。两组年龄、性别、病程等一般资料比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。所有患者均签署知情同意书。本研究经本院医学伦理委员会批准通过。

1.2 方法

1.2.1 肺功能及血气分析指标检测 采用肺功能仪检测第 1 秒用力呼气容积(FEV1)、用力肺活量(FVC)。抽取桡动脉血 3 mL, 用血气分析仪检测动脉血氧分压(PaO₂)和动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)水平。

1.2.2 心脏彩超检查 采用彩色多普勒超声诊断仪检测三尖瓣最大返流速度(V), 根据简化伯努利公式计算肺动脉收缩压(PASP) = $4V^2$ + 右心房压。右心房增大时 PASP = $4V^2 + 10$, 右心房无增大时 PASP = $4V^2 +$

* 基金项目: 江苏省自然科学基金青年基金项目(BK20180267)。
[△] 通信作者, E-mail: xuedonglv@126.com。
本文引用格式: 何海艳, 吴丹丹, 朱曼旎, 等. COPD 合并 2 型糖尿病患者血清及呼出气冷凝液中 hs-CRP、IL-6 的水平变化及临床意义[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(6): 796-799.

5,PASP>40 mm Hg 认为存在肺动脉高压。

1.2.3 血清及 EBC 的收集及保存 采用德国 JAEGER 公司生产的 EBC 收集器收集 EBC。首先安装好收集管,将收集器预冷 20 min,收集前让受试者漱口,清洁口腔,常规带鼻夹,通过咬口器平静呼吸 20 min。将收集的呼出气冷凝物融化后移至 Ep 管内,置入-70 ℃冰箱保存待测。抽取空腹肘静脉血 5 mL,室温静置 1 h 后 2 000 r/min 离心 15 min,吸取血清于 Ep 管中,-70 ℃冰箱保存待测。

1.2.4 炎症因子检测 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清及 EBC 中的 hs-CRP 及 IL-6 水平。hs-CRP 试剂盒购自森贝伽生物科技有限公司,IL-6 试剂盒购自上海恪敏生物科技有限公司。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件分析数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组 COPD 病情比较 单纯 COPD 组合并肺

动脉高压、1 年内急性加重的人数比例低于 COPD 合并 T2DM 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组 COPD 病情比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	合并肺动脉高压	1 年内急性加重
单纯 COPD 组	31	10(32.3)	11(35.5)
COPD 合并 T2DM 组	33	21(63.6)	20(60.6)
χ^2		6.301	4.039
<i>P</i>		0.012	0.044

2.2 两组肺功能及血气分析指标比较 与单纯 COPD 组比较,COPD 合并 T2DM 组 FEV₁、FVC 水平明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组 PaO₂、PaCO₂ 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 两组血清及 EBC 中炎症因子水平比较 与单纯 COPD 组比较,COPD 合并 T2DM 组血清及 EBC 中 hs-CRP、IL-6 水平明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 两组肺功能及血气分析指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	PaO ₂ (mm Hg)	PaCO ₂ (mm Hg)	FEV ₁ (L)	FVC(L)
单纯 COPD 组	31	62.6±3.9	63.9±6.9	0.99±0.23	1.49±0.11
COPD 合并 T2DM 组	33	61.1±5.6	66.2±6.2	0.82±0.21	1.28±0.09
<i>t</i>		1.225	-1.396	3.049	8.161
<i>P</i>		0.225	0.168	0.003	<0.001

表 3 两组血清及 EBC 中炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	血清 hs-CRP(mg/L)	血清 IL-6(ng/L)	EBC 中 hs-CRP(mg/L)	EBC 中 IL-6(ng/L)
单纯 COPD 组	31	11.23±4.16	70.62±13.27	1.49±0.59	9.91±3.02
COPD 合并 T2DM 组	33	17.17±4.79	83.94±14.21	2.03±0.55	12.36±2.82
<i>t</i>		-5.272	-3.869	-3.691	-3.349
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

3 讨 论

COPD 最常见的危险因素是吸烟,其他危险因素包括遗传因素、空气污染、粉尘暴露及反复下呼吸道感染等。近年来研究表明,糖尿病也是引起 COPD 的危险因素^[3]。肺部有丰富的肺泡毛细血管网,容易成为糖尿病微血管病变的累及部位。此外,COPD 患者由于长期使用糖皮质激素及活动量下降,易导致肥胖,这些因素使得 COPD 患者易合并代谢综合征和糖尿病。糖尿病作为 COPD 的合并症与患者的疾病进展和不良预后相关,其可对肺部结构、炎性反应及细菌防御等方面产生影响。据报道,COPD 合并糖尿病患者的病死率明显高于未合并糖尿病患者,在调整年龄、性别、GOLD 分级、合并症等因素后,COPD 合并糖尿病患者的 2 年病死率是非糖尿病 COPD 患者的 1.62 倍^[4]。

COPD 合并糖尿病的机制目前尚不明确,但炎性

反应在 COPD 和糖尿病的发生中均起重要作用。RONA 等^[5]研究发现,COPD 和 T2DM 之间有着相同的炎症机制,二者的炎性反应均是由中性粒细胞、巨噬细胞及辅助性 T 细胞介导的。IL-6 是一种具有多种生物学效应的细胞因子,参与 COPD 患者的全身炎性反应。CRP 为急性时相反应蛋白,是全身炎性反应的主要标志物。研究表明,在 COPD 患者外周血中 CRP、IL-6 水平明显升高,同时 CRP、IL-6 也被认为是胰岛素抵抗和 T2DM 发生的预测因子^[6-7]。在本研究中,COPD 合并 T2DM 组血清 CRP 及 IL-6 水平明显高于单纯 COPD 组,提示炎症因子水平升高在 COPD 合并 T2DM 的发病机制中起重要作用。除了全身系统炎症外,COPD 的主要发病机制还包括气道、肺实质和肺血管的慢性炎症。EBC 是一种不干扰呼吸道生理或病理过程的用于检测呼吸道生化成分的新型标本类型。EBC 中的相关指标检测是近年来出现的

评价气道炎症、氧化应激和进行病理、生理诊断的先进手段。对 EBC 中炎症因子的检测可反映呼吸道局部的炎症状态^[8]。本研究发现, COPD 合并 T2DM 组 EBC 中 CRP 及 IL-6 水平明显高于单纯 COPD 组, 提示 COPD 合并 T2DM 时不但系统性炎症反应增强, 呼吸道局部的炎症反应也明显增强, 这与 PEKALA 等^[9]的研究结果类似。

肺功能是判断 COPD 患者病情严重程度的重要指标。糖尿病是一种慢性代谢性疾病, 可引起多个靶器官损害, 如糖尿病神经病变、肾脏病变、心血管病变和视网膜病变等, 而这些靶器官损害的基本病理改变是微血管病变。肺也是一个微血管非常丰富的器官, 因此也易受糖尿病的影响。研究表明, COPD 合并 T2DM 与和肺功能下降有显著相关性^[10]。LANGE 等^[11]研究发现, 糖尿病和 FVC 的快速下降有关, 这提示糖尿病患者可能存在限制性通气功能障碍。KAPOOR 等^[12]研究显示, T2DM 患者 FEV₁、FEV₁/FVC、FVC 水平均较健康人群明显下降, 进一步表明 T2DM 患者还存在阻塞性通气功能障碍。本研究中, 与单纯 COPD 组相比, COPD 合并 T2DM 组 FEV₁ 及 FVC 水平均明显下降, 提示 COPD 合并 T2DM 患者不但存在阻塞性通气功能障碍, 还存在限制性通气功能障碍。虽然目前 COPD 合并 T2DM 患者肺功能快速下降的机制尚不清楚, 但考虑加重的系统性炎症反应及呼吸道局部的炎症反应可能在其中起重要作用。增强的炎症反应可导致肺实质的破坏及小气道的病变, 这些均可引起肺通气功能障碍。既往研究表明, T2DM 可导致胸壁和支气管树蛋白的糖基化, 肺结缔组织胶原蛋白多肽间交联的增加, 以及肺毛细血管基底膜的增厚, 这些病理改变亦可导致肺功能的下降^[13]。

COPD 合并 T2DM 患者增强的炎症反应还导致了更多的并发症和频繁的急性加重。本研究中, 和单纯 COPD 组相比, COPD 合并 T2DM 组合并肺动脉高压的人数比例明显增高。目前, 关于肺动脉高压的病因学分类中并未提及高血糖的潜在作用, 然而有证据表明糖尿病是肺动脉高压的独立预测因子^[14]。英国的一项调查显示, 在 50 岁以上的肺动脉高压患者中 23% 合并糖尿病, 高于健康人群的糖尿病发病率, 表明糖尿病和肺动脉高压之间存在联系^[15]。高血糖和胰岛素抵抗可影响肺动脉高压形成的多条信号通路, 如高血糖可抑制内皮细胞一氧化氮合酶, 从而减少内皮细胞一氧化氮(NO)的生成^[16]; 高血糖还可激活内皮细胞中的蛋白激酶 C, 进一步减少 NO 的产生, 同时增加内皮素、肿瘤坏死因子- β 水平; 此外, 局部高血糖和因此产生的氧化应激和炎症反应增加了毛细血管的通透性^[17]。以上因素共同参与了肺动脉高压的发生和发展。本研究中, COPD 合并 T2DM 组 1 年内急性加重人数比例明显高于单纯 COPD 组, 这

可能与炎症反应增强及呼吸道局部高血糖水平更利用病原体的生长、繁殖, 呼吸道局部免疫防御功能减弱有关。

综上所述, 炎症反应在 COPD 合并 T2DM 中起重要作用。COPD 合并 T2DM 患者肺功能下降更明显, 更易合并肺动脉高压, 病情急性加重也更频繁。提示临床更好地控制血糖可延缓肺功能下降, 减轻 COPD 患者的炎症反应。

参考文献

- [1] VESTBO J, HURD S S, AGUSTI A G, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease; GOLD executive summary[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(4):347-365.
- [2] GUPTA K K, SINGH J, GUPTA P, et al. Uncovering metabolic syndrome among chronic obstructive pulmonary disease patients in a tertiary care hospital[J]. *J Clin Diagn Res*, 2017, 11(5):8-11.
- [3] VISCA D, PIGNATTI P, SPANEVELLO A, et al. Relationship between diabetes and respiratory diseases: clinical and therapeutic aspects[J]. *Pharmacol Res*, 2018, 137:230-235.
- [4] HO T W, HUANG C T, TSAI Y J, et al. Metformin use mitigates the adverse prognostic effect of diabetes mellitus in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Respir Res*, 2019, 20(1):69-79.
- [5] RONA J S, MITTLEMAN M, SHEIKH J, et al. Chronic obstructive pulmonary disease, asthma and risk of type 2 diabetes in women[J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(10):2478-2484.
- [6] FESTA A, AGOSTINO R D, TRACY R P, et al. Elevated levels of acute-phase protein and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study [J]. *Diabetes*, 2002, 51(4):1131-1137.
- [7] EMAMJ A M, ZAERIN O. Role of serum interleukin 6 albumin and C-reactive protein in COPD patient[J]. *Tanaffos*, 2015, 14(2):134-140.
- [8] KONSTANTINIDI E M, LAPPAS A S, TZORTZI A S. Exhaled breath condensate: technical and diagnostic aspects[J]. *Sci World J*, 2015, 2015:435160.
- [9] PEKALA W A, MICHAL P, KAMIL S, et al. Concentration of 8-isoprostanes in the exhaled breath condensate as a marker of oxidative stress in patients with type 1 diabetes[J]. *Adv Respir Med*, 2018, 86(1):2-6.
- [10] YE H C, PUNJABI N M, WANG N Y, et al. Cross-sectional and prospective study of lung function in adults with type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study[J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(4):828-832.
- [11] LANGE P, PARNER J, SCHNOHR P, et al. Copenhagen city heart study: longitudinal analysis of ventilatory ca-

capacity in diabetic and non-diabetic adults[J]. Eur Respir J, 2002,20:1406-1412.

[12] KAPOOR D,KUMAR P,RANJAN A,et al. Assessment of pulmonary function in patients with type 2 diabetes mellitus: a case-control study[J]. Int J Res Med Sci, 2015,61(3):155-158.

[13] SHRAVYA K G,SHARAN B,SINGH M,et al. Deterioration of pulmonary functions in type 2 diabetes mellitus [J]. J Pharm Bio Sci,2012,1(1):39-43.

[14] BENSON L,BRITTAIN EML,PUGH M E,et al. Impact of diabetes on survival and right ventricular compensation in pulmonary arterial hypertension[J]. Pulm Circ,2014,4 (2):311-318.

[15] LING Y,JOHNSON M K,KIELY D G,et al. Changing

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.06.021

demographics,epidemiology,and survival of incident pulmonary arterial hypertension:results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland [J]. Am J Respir Crit Care Med,2012,186(8):790-796.

[16] WILLIAMS S B,GOLDFINE A B,TIMIMI F K,et al. Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo[J]. Circulation,1998,97 (17):1695-1701.

[17] KIZUB I V,KLYMENKO K I,SOLOVIEV A I. Protein kinase C in enhanced vascular tone in diabetes mellitus [J]. Int J Cardiol,2014,174(2):230-242.

(收稿日期:2020-07-18 修回日期:2020-11-13)

MFC 监测 MRD 在 AML 形态学缓解患者中的应用价值

王楠,冯砚平,陈康,傅强,王伟佳[△]
广东省中山市人民医院检验医学中心,广东中山 528400

摘要:目的 探讨多参数流式细胞术(MFC)监测微小残留病灶(MRD)在急性髓系白血病(AML)形态学完全缓解(mCR)患者中的应用价值。方法 选取 2015 年 5 月至 2019 年 5 月该院收治的经过 1~2 个疗程诱导化疗后达到 mCR 的 138 例 AML 患者(排除 M3)为研究对象,于每次化疗后 3 周左右或下次化疗前抽取骨髓,使用 MFC 检测 MRD,比较 MRD 阳性和阴性患者的复发及生存情况,分析 MFC 监测 MRD 在 AML mCR 患者预后评估中的价值。结果 138 例患者中,MRD 阳性 31 例,占 22.5%。在化疗第 1 疗程达到 mCR 的患者中,MRD 阴性有 89 例(83.2%),MRD 阳性有 16 例(51.6%),差异有统计学意义($P<0.05$)。MRD 阳性患者累计复发率为 61.3%,高于 MRD 阴性患者的 48.6%($\chi^2=4.407,P=0.036$);MRD 阳性患者总生存率为 54.8%,低于 MRD 阴性患者的 70.1%($\chi^2=4.332,P=0.037$);MRD 阳性患者的无复发生存率为 38.7%,低于 MRD 阴性患者的 49.5%($\chi^2=4.408,P=0.035$)。MRD 阳性患者中,巩固化疗患者总生存率为 47.4%,低于异基因造血干细胞移植患者的 66.7%($\chi^2=4.190,P=0.041$)。结论 mCR 后的 MRD 阳性患者复发率高,采用 MFC 监测 MRD 对 AML 患者预后具有重要意义,可以早期发现易复发患者,为个性化地制订缓解后治疗方案提供依据。

关键词:多参数流式细胞术; 微小残留病灶; 急性髓系白血病; 形态学完全缓解

中图分类号:R733.71 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2021)06-0799-04

急性髓系白血病(AML)是一种恶性、异质性、克隆性疾病,具有高度基因复杂性。通过联合化疗诱导缓解后,80%的 AML 患者可以达到形态学完全缓解(mCR),但是超过 50%的成年患者会复发,这与化疗后微小残留病灶(MRD)的增殖有关。所以,寻找采用传统形态学方法无法观察到的 MRD,对于指导临床治疗策略,改善疾病预后,延长患者生存期具有重要意义。多参数流式细胞术(MFC)通过使用荧光染料标记的单克隆抗体组来评估造血细胞的抗原表达,识别白血病相关免疫表型(LAIP),可广泛应用于 90%的 AML 患者,且检测速度快,灵敏度高^[1]。本研究对 138 例经诱导化疗后达到 mCR 的 AML 患者进行了相关分析,应用 MFC 监测患者骨髓标本的 MRD,分析其在 AML 复发与预后评估中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 5 月至 2019 年 5 月本院收治的经过 1~2 个疗程诱导化疗后达到 mCR 的 AML 患者(排除 M3 型)138 例。所有患者均进行骨髓形态学、细胞遗传学、免疫表型、分子生物学检查,按照世界卫生组织(WHO)和 FAB 标准进行确诊和分型,参照 2019 年美国国立综合癌症网络(NCCN)AML 相关标准进行危险分层^[2]。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案及疗效判断

白细胞水平过高的患者首先使用羟基脲或联合白细胞单采清除术降低白细胞水平。根据患者的年龄及各方面情况,采用 IA、

[△] 通信作者,E-mail:wwj0760@163.com。
本文引用格式:王楠,冯砚平,陈康,等. MFC 监测 MRD 在 AML 形态学缓解患者中的应用价值[J]. 检验医学与临床,2021,18(6):799-802.