

- ations in the analysis of gingival crevicular fluid[J]. *Periodontology*, 2016, 70(1): 65-79.
- [5] 许音, 马哲, 刘春艳, 等. 不同类型保持器对固定矫治后再矿化的影响[J]. 牙体牙髓牙周病学杂志, 2014, 24(11): 654-657.
- [6] 闫翔, 苏寒, 谭葆春, 等. 比较 2 种不同类型固定矫治器在尖牙远移过程中对龈沟液碱性磷酸酶含量变化的影响[J]. 医学研究生学报, 2013, 26(8): 813-815.
- [7] 张文玲, 薛鹏, 赵勇, 等. 口腔正畸治疗对口腔中细菌微生态影响的临床分析[J]. 江苏医药, 2014, 40(9): 1095-1096.
- [8] Amini F, Harandi S, Mollaei M, et al. Effects of fixed orthodontic treatment using conventional versus metal-injection molding brackets on salivary nickel and chromium levels: a double-blind randomized clinical trial[J]. *Eur J Orthod*, 2015, 37(5): 522-530.
- [9] Balli U, Keles ZP, Avci B, et al. Assessment of periostin levels in serum and gingival crevicular fluid of patients with periodontal disease[J]. *J Period Res*, 2015, 50(6): 707-713.
- [10] Soorya KV, Suchetha A, Lakshmi P, et al. The effect of scaling and root planing on glycaemic control, periodontal status and gingival crevicular fluid TNF- α levels in an in-
- 临床研究 •
- dian population-to reveal the ambivalent link[J]. *J Clin Diagn Res*, 2014, 8(11): 22-26.
- [11] 赵宁宁, 林久祥, 陈智滨, 等. 正畸保持期龈沟液骨保护素/核因子 kappa B 受体活化因子配体水平对牙槽骨改建状态的意义[J]. 北京大学学报(医学版), 2012, 44(1): 108-112.
- [12] Paschoal MA, Moura CM, Jeremias F, et al. Longitudinal effect of curcumin-photodynamic antimicrobial chemotherapy in adolescents during fixed orthodontic treatment: a single-blind randomized clinical trial[J]. *Lasers Med Sci*, 2015, 30(8): 2059-2065.
- [13] 方明, 王稚英, 于晋, 等. 不同角度机械力刺激后犬种植体周围龈沟液中骨保护素的表达[J]. 中国组织工程研究, 2015, 8(19): 1255-1260.
- [14] 龚爱秀, 李静, 胡芳. Damon 自锁矫治器远移尖牙对龈沟液白介素-1 β 及前列腺素 E2 表达的影响[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2015, 35(4): 538-541.
- [15] 舒丹. 口腔正畸改建术对患者血清 β -EP、5-HT 影响及康复新液对治疗后牙痛的疗效研究[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(5): 988-991.

(收稿日期: 2017-02-13 修回日期: 2017-04-13)

慢性阻塞性肺疾病急性加重期肿瘤标志物与炎性标志物的变化

欧阳玥¹, 谢媛媛^{2△}

(重庆市大渡口区重钢总医院: 1. 检验科; 2. 呼吸内科, 重庆 400081)

摘要: 目的 探讨肿瘤标志物和血清炎性细胞因子在慢性阻塞性肺疾病(COPD)急性期的变化及关系。方法 46 例 COPD 急性加重期患者, 按照慢性阻塞性肺疾病全球倡议(GOLD)的严重程度分为 GOLD3 级(25 例)和 GOLD4 级(21 例)。测量肿瘤标志物癌胚抗原(CEA)、糖原抗体 19-9(CA19-9)、糖原抗体 125(CA125)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)以及炎症标志物 C-反应蛋白(CRP)和白细胞计数(WBC)的水平。结果 CEA、CA19-9 和 CA125 在 GOLD4 级患者中明显高于 GOLD3 级患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 在 GOLD3 级患者 CRP 和 CA125 之间具有相关性($P < 0.05$); 在 GOLD4 组 WBC 与 CEA、CA19-9、NSE 之间具有相关性($P < 0.05$); CRP 与 CEA、CA19-9、CA125、NSE 之间具有相关性($P < 0.05$)。结论 COPD 急性加重期, 某些肿瘤标志物随疾病严重程度增加, 并且与炎症标志物的水平有一定的相关性。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病; 急性期; 白细胞; C-反应蛋白; 肿瘤标志物

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.17.051

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2017)17-2467-03

慢性阻塞性肺疾病(COPD)居全球死亡原因第 4 位, 其患病率和病死率近年不断增加, 对个人健康和家庭带来很大的影响^[1-2]。COPD 急性加重是患者住院治疗最常见的原因之一。慢性阻塞性肺疾病全球倡议(GOLD)将 COPD 急性加重期患者按照严重程度分为 GOLD1~4 个等级。目前为止, 有研究表明在 COPD 急性加重期, 炎性标志物如 C-反应蛋白(CRP)、白血细胞计数(WBC)和红细胞沉降率增加^[3-5]。但肿瘤标志物, 如癌胚抗原(CEA)、糖原抗体 19-9(CA19-9)与糖原抗体 125(CA125)和神经元特异性烯醇化酶(NSE)在 COPD 急性加重期变化的报道较少。因此, 本研究的目的是评估 COPD 加重期患者, 上述肿瘤标志物和炎症标志物与 COPD 严重程度的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 6 月到 2016 年 6 月在本院呼吸内科住院的 COPD 急性加重期患者。排除合并肺癌、胰腺癌和卵巢癌及其他已知的恶性肿瘤, 心力衰竭、肺炎及其他系统感染可导致炎性标志物升高的疾病, 服用免疫抑制剂的患者。另外, 按照 GOLD 分类为 1~2 级的患者由于其病情相对于 3~4 级风险较低, 占急诊的比例较低, 所以也被排除在研究样本之外。最终共招募到 GOLD3~4 级组的 COPD 患者 46 例, 男性 32 例, 女性 14 例, 年龄 46~85 岁, 平均(66.3±8.8)岁, GOLD3 级患者 25 例, GOLD4 级患者 21 例。

1.2 COPD 气流受限严重程度分级 患者给予舒张后的 1 s 用力呼气容积(FEV1)值, FEV1/用力肺活量(FVC) < 0.70, 分

△ 通信作者, E-mail: 251634245@qq.com。

级标准:COLD1 级为轻度, $FEV_1 > 80\%$ 预计值; COLD2 级为中度, $50\% \leq FEV_1 < 80\%$ 预计值; COLD3 级为中度, $30\% \leq FEV_1 < 50\%$ 预计值; COLD4 级为极重度, $FEV_1 < 30\%$ 预计值。

1.3 方法

1.3.1 炎症标志物测定 患者空腹 EDTA 抗凝全血用于 WBC 和 CRP 测定。WBC 由日本希森美康公司生产的 XT4000i 型血细胞分析仪测定; 血浆 CRP 检测采用深圳普门 PA-900 特定蛋白分析仪。

1.3.2 肿瘤标志物测定 患者空腹血清标本 -80°C 保存, 用于 CEA、CA19-9、CA125 和 NSE 的电化学发光法测定, 仪器为瑞士罗氏 E701 全自动生化免疫分析仪, 试剂为瑞士罗氏公司配套产品。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间对比采用非配对双尾 t 检验进行分析; 计数资料采用 χ^2 检验, 使用 Pearson 相关分析比较炎症标志物与肿瘤标志物之间的相关性。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者临床资料及各项实验室指标比较 46 例 COPD 患者根据 GOLD 分类分为 GOLD3 级组 25 例 (54.3%), 男性 16 例, 女性 9 例, 平均年龄 (65.6 ± 9.8) 岁, GOLD4 级患者 21 例 (45.7%), 男性 16 例, 女性 5 例, 平均年龄 (67.1 ± 7.5) 岁。两组患者在年龄、性别构成比方面比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。GOLD4 级组患者的 CRP、CEA、CA19-9 和 CA125 明显高于 GOLD3 级组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); GOLD4 级组的患者的病程也明显比 GOLD3 级组患者的长 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者临床资料及各项实验室指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	GOLD3 级组 (n=25)	GOLD4 级组 (n=21)	P
男/女 (n/n)	16/9	16/5	0.522
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	65.6 ± 9.8	67.1 ± 7.5	0.548
WBC ($\times 10^9/\text{L}$)	10.3 ± 5.0	12.3 ± 5.7	0.183
CRP (mg/L)	15.2 ± 5.1	61.8 ± 14.1	< 0.05
CEA ($\mu\text{g/L}$)	3.3 ± 1.2	5.7 ± 2.9	0.002
CA19-9 (U/mL)	11.1 ± 6.9	20.9 ± 5.4	< 0.05
CA125 (U/mL)	13.9 ± 5.2	55.3 ± 10.2	< 0.05
NSE (U/mL)	7.8 ± 4.6	9.2 ± 3.9	0.286
COPD 病程 (年)	5.4 ± 1.2	8.9 ± 2.4	< 0.05

2.2 两组患者炎症标志物与肿瘤标志物相关性分析 对两组患者炎症标志物与肿瘤标志物进行相关性分析发现, 在 GOLD3 级组患者 CRP 与 CA125 之间呈正相关 ($P < 0.05$); 而 WBC 与肿瘤标志物之间无明显的相关性, 见表 2。

表 2 GOLD3 级患者炎症标志物和肿瘤标志物相关性分析

指标	r_1	P_1	r_2	P_2
CEA	-0.149	0.478	0.108	0.609
CA19-9	-0.058	0.781	0.335	0.101
CA125	-0.026	0.549	0.912	< 0.05
NSE	0.303	0.141	-0.204	0.328

注: r_1, P_1 为 WBC 与肿瘤标志物相关分析; r_2, P_2 为 CRP 与肿瘤标志物相关分析。

在 GOLD4 级患者 WBC 与 CEA、CA19-9 和 NSE 之间具有相关性 ($P < 0.05$); CRP 与这些肿瘤标志物也具有相关性

($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 GOLD4 级患者炎症标志物和肿瘤标志物相关性分析

指标	r_1	P_1	r_2	P_2
CEA	0.449	0.041	0.455	0.038
CA19-9	0.781	< 0.05	0.806	< 0.05
CA125	0.064	0.782	0.650	0.031
NSE	0.633	0.002	0.835	< 0.05

注: r_1, P_1 为 WBC 与肿瘤标志物相关分析; r_2, P_2 为 CRP 与肿瘤标志物相关分析。

3 讨 论

目前认为 COPD 不单是一种累及气道和肺部的慢性炎症反应, 而是一种全身慢性炎症综合征, 其中可能涉及多种炎症因子^[8], 其中单核细胞和巨噬细胞是主要的炎症细胞。这些炎症细胞分泌的多种炎症介质引起慢性炎症和从而导致肺组织损伤。尽管肿瘤标记物临床用于对癌症患者的早期诊断及治疗应答的监测, 但已报道的几种肿瘤标志物水平升高也可发生在良性疾病, 并发现其水平在非肿瘤性肺部疾病增加^[9]。

CEA 是参与细胞黏附的癌胚糖蛋白, 在胎儿发育过程中产生, 但在出生不久后停止。CEA 的血清水平是恶性肿瘤, 如肺癌的标记物, 也可在良性呼吸系统疾病, 如特发性肺纤维化, 支气管哮喘等疾病中升高^[9]。血清 CEA 水平的升高可能与肺炎症相关联, 可能预示局部炎症的存在。此外, 在男性、老年人及吸烟者中检测到的 CEA 浓度相比女性、年轻人以及非吸烟者要高^[6]。在本研究中, GOLD4 级患者的 CEA 的平均值高于 GOLD3 级患者, 并且与 WBC 和 CRP 均有相关性。

CA19-9 是由中心气道和/或呼吸腺体合成和分泌的细胞间黏附分子。在胰腺癌和胆道癌患者首先增加, 另外在肺部肿瘤, 尤其是腺癌中也有一定的增高^[9]。已有报道发现, 在非恶性呼吸系统疾病, 如特发性间质性肺炎、弥漫性支气管炎、支气管扩张症、肺纤维化以及肺结核等疾病中, 血清 CA19-9 水平也有增高^[6]。通过免疫组化发现, CA19-9 在与炎症有关的肺部疾病中, 如特发性间质性肺炎和弥漫性全细支气管炎, 再生上皮细胞选择性表达 CA19-9。但血清 CA19-9 水平增高的机制目前尚不清楚。在这项研究中, CA19-9 水平在 GOLD4 级的患者中有明显的升高。研究表明, 与轻中度 COPD 患者相比, CA19-9 水平在严重 COPD 患者中显著升高^[6]。此外, 在 GOLD4 级患者中发现 CA19-9 与 WBC 和 CRP 水平之间存在显著相关性。

CA125 是一种有正常气道上皮细胞和腺体分泌的糖蛋白, CA125 水平升高认为与各种恶性疾病, 如肺癌、乳腺癌, 以及良性肺病有关。CA125 的可用于鉴定 COPD 患者与右心室衰竭^[10]。肺纤维化和 COPD 患者血清 CA125 水平比正常值高。CA125 的升高与急性支气管肺炎也有一定的相关性。在这项研究中, GOLD4 级患者的 CA125 水平高于 GOLD3 级患者, 与国外报道的重度 COPD 患者的 CA125 水平高于中度 COPD 患者的研究结果一致。在两组患者中, CA125 与 CRP 有一定的正相关性。

烯醇化酶在哺乳动物组织中是由 3 个不同的亚基 (α, β 和 γ) 组成的二聚体, 包含有 γ 亚基的烯醇化酶为 NSE, 其高度集中在神经元, 神经内分泌细胞和神经源性肿瘤^[11]。NSE 在小细胞肺癌高效表达, 被作为鉴别诊断小细胞肺癌与非小细胞肺癌之间的标记物^[12]。 γ -烯醇化酶被发现在支气管上皮细胞和 II 型肺泡细胞中表达。另外, 在非肿瘤性肺疾病中, 如结核、栓塞、肺炎中, 同样发现 NSE 的表达增高^[13], 而与 COPD、哮喘等

疾病的相关性不高。这些研究表明,肺泡、间质或远端气道损伤或者局部缺氧可能有助于 NSE 的释放。免疫组织化学发现在整个呼吸道的神经节细胞和神经纤维上有 NSE 的表达。本研究中,两组患者 NSE 的水平无明显的升高。在 GOLD4 级患者中,NSE 与 CRP 和 WBC 之间存在着显著相关。因此,NSE 不仅仅是独特的肿瘤标志物,与炎症也有一定的相关性。NSE 的水平与 COPD 的关系还需要进一步研究。

综上所述,CRP、CEA、CA125 和 CA19-9 水平随 COPD 病情严重程度而增高。WBC 和 NSE 的水平没有影响。在 GOLD3 级患者中,CRP 和 CA125 之间有相关性。在 GOLD4 级患者中,WBC 与 CEA、CA19-9,以及 NSE 有相关性;CRP 与 CEA、CA19-9、CA125 及 NSE 有相关性。炎症可能对于上述肿瘤标志物与 COPD 严重程度之间的关系有关键作用。

参考文献

- [1] Chen CY, Liao KM. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with risk of chronic kidney disease: A nationwide case-cohort study[J]. *Scientific Rep*, 2016, 20(1): 216-218.
- [2] 刘淑,何远强,郑玉龙,等. COPD 严重程度分级与 6 分钟步行试验距离的关系[J]. 广东医学, 2011, 20(3): 344-345.
- [3] Thomsen M, Ingebrigtsen TS, Marott JL, et al. Inflammatory biomarkers and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Jama J American Med*, 2013, 309(22): 2353-2361.
- [4] Saldías PF, Díaz PO, Dreyse DJ, et al. Etiology and biomarkers of systemic inflammation in mild to moderate COPD exacerbations[J]. *Rev Med*, 2012, 140(1): 10-18.
- [5] Bues T, Ludwig C. Diagnostic value of C-reactive protein in comparison with erythrocyte sedimentation as routine admission diagnostic test[J]. *Schw Med Woch*, 1995, 125(4): 120-124.
- [6] Bulut I, Arbak P, Coskun A, et al. Comparison of serum CA-199, CA-125 and CEA levels with severity of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Med Principl*, 2009, 18(4): 289-293.
- [7] Hillas G, Moschos C, Dimakou K, et al. Carcinoembryonic antigen, neuron-specific enolase and cytokeratin fragment 19(CYFRA 21-1) levels in induced sputum of lung cancer patients[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2009, 68(7): 542-547.
- [8] 陈刘通,廖晨,涂洪波,等. 吸烟及全身炎症反应与慢性阻塞性肺疾病患者中发生肺动脉高压的相关性研究[J]. 第三军医大学学报, 2016, 38(11): 100-102.
- [9] Marechal F, Berthiot G, Deltour G. Serum levels of CA-50, CA-199, CA-125, CA-153, enolase and carcino-embryonic antigen in non neoplastic diseases of the lung[J]. *Anti-T Res*, 1988, 8(4): 677-680.
- [10] Fesc MB, Zorlu MD, Dogan OT, et al. Role of CA-125 in identification of right ventricular failure in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Clin Card*, 2011, 34(4): 244-248.
- [11] Wang R, Wang G, Zhang N, et al. Clinical evaluation and cost-effectiveness analysis of serum tumor markers in lung cancer[J]. *Biomed Res Inter*, 2013, 20(4): 195-199.
- [12] Inomata M, Hayashi R, Yamamoto A, et al. Plasma neuron-specific enolase level as a prognostic marker in patients with non-small cell lung cancer receiving gefitinib [J]. *Mole Clin Onco*, 2015, 30(4): 151-154.
- [13] Nam SJ, Jeong JY, Jang TW, et al. Neuron-specific enolase as a novel biomarker reflecting tuberculosis activity and treatment response[J]. *Korean J Inter Med*, 2016, 31(4): 694-702.

(收稿日期:2017-02-15 修回日期:2017-04-15)

• 临床研究 •

补体 C1q 的功能及其与系统性红斑狼疮的相关性

沈 括,冯建明,李文倩,陈绍斌,王小蕊,艾 国,赵强强

(青海省人民医院风湿免疫科,西宁 810007)

摘要:目的 探究补体 C1q 的功能与系统性红斑狼疮(SLE)活动性的关系。方法 随机选择 2014 年 1 月至 2016 年 12 月该院风湿免疫科进行治疗的 SLE 患者 100 例、非 SLE 患者 100 例及健康人群 100 例分别作为观察组、阳性对照组和对照组,观察 3 组研究对象补体 C1q 水平,阳性率,以及观察组稳定期与活动期补体 C1q 水平。结果 观察组患者的补体 C1q 水平明显低于对照组,而阳性对照组的补体 C1q 水平明显高于对照组,且均差异有统计学意义($P < 0.05$),观察组补体 C1q 的阳性率为 56.00%,阳性对照组阳性率为 18.00%,对照组阳性率为 3.00%。观察组阳性率高于阳性对照组和对照组,且差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组患者活动期 C1q 水平为 (171.33 ± 16.81) mg/L,明显低于稳定期 (202.44 ± 26.31) mg/L,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 SLE 患者的补体 C1q 会明显降低,且随着病情的变化而变化,补体 C1q 的水平能够作为 SLE 患者疾病诊断和疗效评估的可靠依据。

关键词:补体 C1q; 系统性红斑狼疮; 相关性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.17.052

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)17-2469-03

系统性红斑狼疮(SLE)是一种自身免疫性炎症性结缔组织疾病,青年女性为好发人群,男性与女性发病比例约为 1:

7,往往累及包括肾脏、心脏、呼吸系统、骨骼肌肉系统在内的全身多个脏器和系统。其病因病机尚未完全清楚^[1-3]。近年来研