

平与糖尿病视网膜病变的相关性[J]. 广东医学, 2014, 51(12): 1893-1894, 1895.

[7] 周蓓, 陈学峰, 杭宇, 等. 血清胱抑素 C 在 2 型糖尿病肾病早期诊断中的临床价值探讨[J]. 中华全科医学, 2014, 12(9): 1379-1381.

[8] 陈海燕, 宝轶, 叶菲, 等. 老年 2 型糖尿病患者胰岛素样生长因子 1 及胱抑素 C 与糖尿病肾病的关系[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17(4): 342-345.

[9] THOMAS R L, DUNSTAN F D, LUZIO S D, et al. Prevalence of diabetic retinopathy within a National diabetic retinopathy screening service[J]. Br J Ophthalmol, 2015, 99(1): 64-68.

[10] 郝建军. 血清胱抑素 C、尿微量清蛋白在糖尿病早期肾损害诊断中的应用价值评估[J]. 实验与检验医学, 2011, 29(2): 171-172.

[11] ABOUGALAMBOU S S, ABOUGALAMBOU A S. Risk factors associated with diabetic retinopathy among type 2 diabetes patients at teaching hospital in Malaysia[J]. Diabetes Metab Syndr, 2015, 9(2): 98-103.

• 短篇论著 •

[12] RAJALAKSHMI R, AMUTHA A, RANJANI H, et al. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy in Asian Indians with young onset type 1 and type 2 diabetes[J]. J Diabetes Complications, 2014, 28(3): 291-297.

[13] KARLBERG C, FALK C, GREEN A, et al. Proliferative retinopathy predicts nephropathy: a 25-year follow-up study of type 1 diabetic patients[J]. Acta Diabetol, 2012, 49(4): 263-268.

[14] NITODA E, KALLINIKOS P, PALLIKARIS A, et al. Correlation of diabetic retinopathy and corneal neuropathy using confocal microscopy[J]. Curr Eye Res, 2012, 37(10): 898-906.

[15] TANG J, KERN T S. Inflammation in diabetic retinopathy[J]. Prog Retin Eye Res, 2011, 30(5): 343-358.

(收稿日期: 2017-12-14 修回日期: 2018-02-16)

8-异前列腺素、ADAM33 基因、超敏 C 反应蛋白在慢性阻塞性肺疾病患者血清中表达的意义

吴大威¹, 杨玉双¹, 崔清志¹, 刘立奇¹, 刘 洁²

(解放军第二〇三医院: 1. 消化呼吸科; 2. 检验科, 黑龙江齐齐哈尔 161000)

摘要:目的 探讨血清 8-异前列腺素(8-iso-PG)、ADAM33 基因、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)在慢性阻塞性肺疾病(简称慢阻肺)患者中表达的意义, 以为慢阻肺诊断提供一种潜在的鉴别方法。方法 收集 2016 年 6 月至 2017 年 6 月在本院检验科检测的 47 例慢阻肺急性发作患者、44 例慢阻肺患者、30 例健康者血清, 采用酶联免疫法测定血清中 8-iso-PG、ADAM33、hs-CRP 的相对表达值, 运用 ROC 曲线及二元 logistic 回归分析 8-iso-PG、ADAM33、hs-CRP 及联合检测的诊断价值。结果 慢阻肺急性发作组血清 8-iso-PG、ADAM33、hs-CRP 表达水平明显高于慢阻肺组和健康对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 单独检测时 ADAM33 诊断值最大($AUC = 0.837, P = 0.000$), hs-CRP 诊断值次之($AUC = 0.828, P = 0.000$), 8-iso-PG 诊断值最小($AUC = 0.732, P = 0.008$), 联合检验诊断值($AUC = 0.925, P = 0.031$)高于任一指标单独检测; 偏回归系数显示, 8-iso-PG、ADAM33、hs-CRP 与慢阻肺均呈正相关($P < 0.05$)。其中 ADAM33 的灵敏度最高, 为 84.62%, 8-iso-PG 的特异性最高, 为 90.00%, 3 项指标联合检测时灵敏度为 94.51%, 准确率提升至 92.56%。结论 8-iso-PG、ADAM33、hs-CRP 水平与慢阻肺严重程度相关, 3 项指标联合检测可提高慢阻肺诊断的准确率。

关键词:慢性阻塞性肺疾病; 8-异前列腺素; ADAM33; 超敏 C 反应蛋白; 联合检测; 诊断价值

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.14.035 **中图法分类号:**R446.11

文章编号:1673-4130(2018)14-1782-04 **文献标识码:**B

慢性阻塞性肺疾病(简称慢阻肺)是一种常见的呼吸系统疾病, 其具有高发病率和病死率的特点^[1]。慢阻肺的病理特征是气流受限不完全可逆并伴有气道高反应性, 最突出特点是持续性气道慢性炎症^[2]及肺气肿。研究表明, 慢阻肺的发病机制与体内炎症因子、氧化应激及免疫抑制相关, 且已证实慢阻肺患者血清中反映气道炎症、应激反应的生物标记物高于正常人, 免疫功能标记物低于正常人群^[3-4]。而有关血清 8-异前列腺素(8-iso-PG)、ADAM33、超敏 C

反应蛋白(hs-CRP)与慢阻肺关系的临床研究较少, 本研究拟通过检测慢阻肺患者血清中 8-iso-PG、ADAM33、hs-CRP 表达的变化, 以期探讨 3 项指标表达的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 6 月至 2017 年 6 月在本医院就诊的慢性阻塞性肺疾病急性发作患者 47 例, 其中男 28 例, 女 19 例, 年龄 38~69 岁, 平均为 (54.82±12.24) 岁。慢阻肺患者 44 例, 其中男 24 例, 女 20 例,

年龄 36~70 岁,平均为(51.56±13.44)。所有患者均经临床病例确诊,选取该院同期体检健康成人 30 例作为健康对照组,其中健康对照组男 19 例,女 11 例,年龄 35~65 岁,平均为(48.15±10.32)岁,各项体检指标正常。健康对照组与慢阻肺组、慢阻肺急性发作组年龄与性别比较,差异均无统计学意义($P<0.05$),具有可比性。全部受试者均签署知情同意书,本次研究经本院伦理委员会审批同意。

1.2 纳入标准与排除标准 纳入标准:(1)所有患者符合慢阻肺诊治指南(2013 年修订版)^[5];(2)不合并支气管扩张、支气管哮喘;(3)不合并肺纤维化和矽肺;(4)无严重心脑血管疾病;(5)肝、肾功能无明显损伤。排除标准:(1)既往病史不清楚者;(2)合并有其他慢性疾病的;(3)孕期、哺乳期患者。

1.3 标本收集与处理 采集清晨空腹外周静脉血 4 mL,3 000 r/min 离心 10 min 后分离得到血清,置-80 ℃冰箱保存。

1.4 试剂与仪器 8-iso-PG、ADAM33、hs-CRP 检测试剂盒购自赛默飞公司,全波长酶标仪购自美国贝克曼公司。

1.5 检测方法 8-iso-PG、ADAM33、hs-CRP 抗体包被微孔板分别加标准品、空白对照、各组待测血清 100 μL,37 ℃孵育 60 min,洗涤 3 次后各微孔分别加 100 μL 酶标二抗,37 ℃孵育 30 min,洗涤 3 次,加 90 μL 底物,避光 37 ℃孵育 15 min,再加终止液,立即放入酶标仪检测。

1.6 统计学处理 所有数据均采用 SPSS19.0 软件分析,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,方差不齐时采用非参数检验;二元 logistic 回归分析及受试者工作曲线(ROC)分析 8-iso-PG、ADAM33、hs-CRP 及联合检测的诊断价值,AUC 的统计学比较采用 Z 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 8-iso-PG、ADAM33、hs-CRP 表达水平在不同组别的比较 血清 8-iso-PG、ADAM33、hs-CRP 表达水平在健康对照组、慢阻肺组和慢阻肺急性发作组之间差异有统计学意义($P<0.05$);3 组患者血清 8-iso-PG、ADAM33、hs-CRP 表达水平由高到低排序为慢阻肺急性发作组>慢阻肺组>健康对照组。

2.2 血清 8-iso-PG、ADAM33、hs-CRP 回归分析及 ROC 曲线 应用二元 logistic 回归逐步分析筛选与慢阻肺相关的血清标志物。经回归分析可知,血清 8-iso-PG、ADAM33、hs-CRP 表达水平均与慢阻肺的诊断密切相关($\chi^2=0.411,0.584,0.587, P<0.05$),见表 1。将 8-iso-PG、ADAM33、hs-CRP 作为因变量代入回归方程,经检验,差异有统计学意义($P<0.05$)。以 8-iso-PG、ADAM33、hs-CRP 的预测概率作为检验变量,诊断结果作为状态变量绘制 ROC 曲

线,见图 1。由表 2 可知,单独检测时 ADAM33 诊断值最大($P=0.000$),hs-CRP 诊断值次之($P=0.000$),8-iso-PG 诊断值最小($P=0.008$),联合检验诊断值($P=0.031$)高于任一指标单独检测。偏回归系数显示 8-iso-PG、ADAM33、hs-CRP 与慢阻肺均呈正相关($P<0.05$)。 $AUC_{联合}>AUC_{8-iso-PG}$ ($Z=3.459, P=0.000$), $AUC_{联合}>AUC_{ADAM33}$ ($Z=2.129, P=0.033$), $AUC_{联合}>AUC_{hs-CRP}$ ($Z=2.273, P=0.023$), $AUC_{ADAM33}>AUC_{8-iso-PG}$ ($Z=1.685, P=0.092$), $AUC_{ADAM33}>AUC_{hs-CRP}$ ($Z=0.125, P=0.901$), $AUC_{hs-CRP}>AUC_{8-iso-PG}$ ($Z=1.603, P=0.109$)。选取 ROC 曲线最左上方点,计算灵敏度、特异度,灵敏度+特异度最大值为临界值。8-iso-PG 截断值为 24.65 ng/L,ADAM33 截断值为 27.87 pg/mL,hs-CRP 截断值为 9.96 mg/L。

表 1 血清 8-iso-PG、ADAM33、hs-CRP 3 项指标回归分析结果						
变量	B	S. E	Wals	df	Sig	Exp(B)
8-iso-PG	0.194	0.059	10.826	1	0.001	1.814
ADAM33	0.523	0.192	7.431	1	0.006	1.987
Hs-CRP	0.108	0.032	11.064	1	0.001	1.914

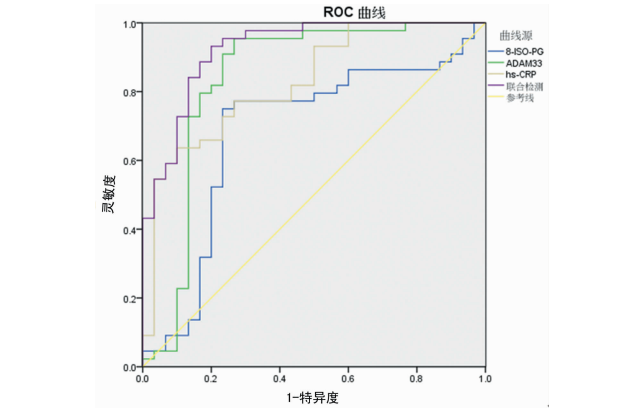


图 1 8-iso-PG、ADAM33、hs-CRP 对慢阻肺诊断价值的曲线分析

表 2 8-iso-PG、ADAM33、hs-CRP 和联合检测统计结果					
变量	AUC	标准误	Sig	95%CI	
				下限	上限
8-iso-PG	0.732	0.068	0.008	0.633	0.816
ADAM33	0.837	0.058	0.000	0.723	0.951
hs-CRP	0.828	0.048	0.000	0.733	0.923
联合	0.925	0.031	0.000	0.864	0.986

2.3 血清 8-iso-PG、ADAM33、hs-CRP 单独及联合检测结果 8-iso-PG、ADAM33、hs-CRP 单项诊断慢阻肺结果显示,其中当 8-iso-PG 截断值为 24.65 ng/L,ADAM33 截断值为 27.87 pg/mL,hs-CRP 截断值为 9.96 mg/L 时,ADAM33 的灵敏度最高,为

84.62%,8-iso-PG 的特异度最高为 90.00%,3 项指标联合检测时灵敏度为 94.51%,准确率提升至 92.56%,见表 3。

表 3 8-iso-PG、ADAM33、hs-CRP 单独与联合检测结果(%)

检测指标	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	准确率
8-iso-PG	71.43	90.00	95.59	50.94	76.03
ADAM33	84.62	83.33	93.90	64.10	84.29
hs-CRP	81.11	86.67	94.81	60.47	81.81
联合检测	94.51	86.67	95.56	83.87	92.56

3 讨 论

慢阻肺是一种临床常见的呼吸道疾病,本病患者气流受限情况进行性加重,对患者的供氧造成阻碍,研究显示,慢阻肺患者不仅在气流受限^[6],而且患者机体的许多相关指标也表现出不同程度异常,其中炎症因子和氧化应激反应为表现明显的一方面,其代表性的指标有 8-iso-PG、hs-CRP 等^[7-8]。而且,研究表明,ADAM33 在较多气道炎症疾病患者体内的波动幅度也较大^[9],且其具有一定诊断价值,但对其在慢阻肺患者的研究较少。因此,本研究以期通过单独或联合评价血清中 8-iso-PG、hs-CRP、ADAM33 对慢阻肺的诊断价值,为临床慢阻肺诊断提供一种潜在的辅助方法。

8-iso-PG 是一类前列腺素的异构体,主要由氧自由基催化花生四烯酸过氧化产生。其在几乎所有体液中均能检测到,且有研究指出,8-iso-PG 水平能灵敏的反映机体氧化应激水平^[10]。氧化应激是慢阻肺发病机制之一,吕娜等^[11]研究指出,在慢阻肺急性发作期包括 8-iso-PG、H₂O₂、MAD 等在内的多个氧化因素明显升高,而在用药治疗后显著下降。李小莉等^[12]研究显示,应用沙美特罗替卡松治疗慢阻肺后患者 8-iso-PG 水平明显下降。晏斌林等^[13]研究显示,8-iso-PG 水平的增高与慢阻肺急性加重有关,认为 8-iso-PG 的水平可反映慢阻肺急性发作及药物治疗情况。ADAM33 基因是被认为与慢性气道炎症有关的基因,有研究认为,ADAM33 可能参与慢阻肺的气道重塑过程^[14]。秦睿君等^[15]报道,ADAM33 与慢阻肺关系密切,其在慢阻肺患者的肺组织中表达升高。王爱华等^[16]研究显示,应用固本防哮饮寒瘀血清治疗哮喘,治疗后 ADAM33 mRNA 水平明显下降,减轻了患者气道高反应性,因此认为 ADAM33 与慢阻肺的病程进展密切相关。hs-CRP 是机体受到微生物入侵或组织损伤时肝细胞合成的急性蛋白,其水平通常在炎症数小时之内急剧升高。有研究指出,慢阻肺患者急性加重期血清 hs-CRP 水平明显高于健康人群^[17],水平越高,病情越严重。提示,hs-CRP 与疾病严重程度密切相关,可作为慢阻肺早期发作的评价指标。

本研究发现,慢阻肺急性发作组患者 8-iso-PG、ADAM33、hs-CRP 表达水平明显高于慢阻肺组患者

及健康人群,本研究将 8-iso-PG、ADAM33、hs-CRP 作为检验变量,以慢阻肺急性发作组及慢阻肺组作为状态变量,通过二元 logistic 回归及 ROC 曲线分析 8-iso-PG、ADAM33、hs-CRP 对慢阻肺的诊断价值。单独检测慢阻肺时发现,ADAM33 的灵敏度最高,8-iso-PG 的特异度最高,3 项指标联合检测时,慢阻肺诊断灵敏度为 94.51%,准确率为 92.56%。单独检测时,ADAM33 诊断值最大,hs-CRP 诊断值次之,8-iso-PG 诊断值最小,联合检验诊断值高于任一指标单独检测。

本研究中 8-iso-PG 试剂盒为赛默飞公司,其检测范围的最小值为 30 ng/L,检测结果<30 ng/L 均以 30 ng/L 为结果,ADAM33 检测范围最小值为 30 pg/L,检测结果<30 pg/L 均以 30 pg/L 为标准,hs-CRP 检测范围为 15 mg/L,检测结果<15 mg/L 均以 15 mg/L 为标准,因此检测范围对结果存在一定限制。本研究中 8-iso-PG 截断值为 24.65 ng/L,ADAM33 截断值为 27.87 pg/mL,hs-CRP 截断值为 9.96 mg/L,表明联合检测可明显提高各指标的灵敏度,降低漏检率。

然而,本研究仍有不完善之处:(1)纳入样本量较少,因此指标的诊断价值仍需多中心、大样本量研究来验证;(2)未对慢阻肺进行分期,因此,仅评价了指标对慢阻肺的诊断价值,并未对其早期诊断价值进行评价;(3)基于血清中 8-iso-PG、ADAM33 和 hs-CRP 3 项指标对于慢阻肺的诊断价值进行评价,仅作为一种临床上的辅助诊断方法。

4 结 论

8-iso-PG、ADAM33、hs-CRP 3 项指标运用 logistic 回归和 ROC 曲线综合分析可提高慢阻肺诊断的灵敏度和准确性。

参考文献

[1] 林洁. 慢阻肺的治疗研究进展[J]. 临床医药文献电子杂志, 2016, 3(18): 3600-3601.

[2] 各廷秋, 张念志, 王陶, 等. 呼出气一氧化氮(FeNO)检测在慢性阻塞性肺疾病中的应用进展[J]. 临床肺科杂志, 2017, 22(1): 148-151.

[3] 杨颖, 华树成, 李丹, 等. 大气细颗粒物污染与慢性阻塞性肺疾病气道炎症和氧化应激关系研究[J]. 中国实用内科杂志, 2015, 33(11): 935-937.

[4] 郁震, 曹娟, 王红梅, 等. 噻托溴铵联合沙美特罗替卡松对慢阻肺急性加重期患者免疫功能的影响[J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(5): 795-798.

[5] 陈欣, 曹洁, 陈宝元. 慢性阻塞性肺疾病患者肺组织中白细胞介素 17 的表达及其临床意义[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(26): 2086-2090.

[6] LAUCHOCONTRERAS M E, POLVERINO F, TES-FAIGZI Y, et al. Club cell protein 16(CC16) augmentation: a potential disease-modifying approach for chronic obstructive pulmonary disease(COPD)[J]. Expert Opin

- Ther Targets, 2016, 20(7): 869-883.
- [7] 兰芳. 稳定期中重度慢阻肺患者血清 IL-6、IL-8、TNF- α 、hs-CRP 与肺功能的相关性研究[J]. 中国医药科学, 2017, 7(7): 228-229, 233.
- [8] 李小莉, 黄平, 杜秀芳. 慢性阻塞性肺疾病治疗期间呼出气冷凝液中 8-异前列腺素, IL-6, IL-10 的变化及与气道炎症的相关性研究[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2014, 13(5): 445-448.
- [9] 方丽萍, 陈敏, 张方, 等. 解整合素-金属蛋白酶 33 在不同严重程度哮喘患者血清中的表达水平及其与气道慢性炎症的关系[J]. 医学研究生学报, 2017, 30(5): 521-524.
- [10] 朱立成. N-乙酰半胱氨酸对慢阻肺合并 PAH 患者血氧化应激相关指标的影响研究[J]. 中外医学研究, 2017, 15(17): 24-26.
- [11] 吕娜, 强丽霞, 赵婷婷, 等. 氧化应激在慢性阻塞性肺疾病发病机制中作用的研究进展[J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(4): 746-749.
- [12] 李小莉, 黄平, 杜秀芳. 慢性阻塞性肺疾病治疗期间呼出气冷凝液中 8-异前列腺素、IL-6、IL-10 的变化及与气道炎症的相关性研究[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2014, 13(05): 445-448.
- [13] 晏斌林, 顾为丽, 杜娟, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者呼出气冷凝液 IL-17, IL-10, 8-iso-PG 的测定及临床意义[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2017, 16(02): 142-146.
- [14] SHAH S, RASHID A, SHAH Z A, et al. A disintegrin and metalloprotease 33 polymorphism association with COPD in long-term tobacco smokers of the ethnic Kashmiri population of India[J]. Lung India, 2015, 32(3): 220-224.
- [15] 秦睿君, 王虹, 郭长城, 等. ADAM33 基因单核苷酸多态性及单体型与慢性阻塞性肺疾病的关联性研究[J]. 国际呼吸杂志, 2012, 32(3): 182-187.
- [16] 王爱华, 陈文君, 徐建亚, 等. 固本防哮饮含药血清对 IL-4 刺激的人胚肺成纤维细胞中 ADAM33、ETS1 表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(4): 1742-1746.
- [17] 沈柳强. 血清 PCT、hs-CRP 检测对慢阻肺急性加重期患者预后的评价指导意义[J]. 中外医学研究, 2017, 15(15): 46-47.
- (收稿日期: 2017-11-29 修回日期: 2018-02-15)

• 短篇论著 •

哮喘产妇新生儿脐血 IL-18、IL-5、IL-10、TNF- α 水平临床研究

杨瑞祥

(咸宁市中心医院/湖北科技学院附属第一医院新生儿科, 湖北咸宁 437100)

摘要:目的 研究哮喘产妇与健康产妇新生儿脐血白细胞介素(IL)-18、IL-5、IL-10、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平差异,探讨哮喘发病的早期检测及预防临床意义。方法 46例哮喘产妇为哮喘组,59例健康产妇为健康对照组,比较两组新生儿脐血 IL-18、IL-5、IL-10、TNF- α 水平差异,研究 4 指标的相关性;并对哮喘组新生儿行 10~13 个月随访,比较发生变态反应疾病研究对象(A 组,19 例)与无变态反应疾病研究对象(B 组,27 例)两组新生儿脐血 IL-18、IL-5、IL-10、TNF- α 水平差异。结果 哮喘组新生儿脐血 IL-18[(489.7 $\pm$ 145.3) ng/L]、IL-5[(144.2 $\pm$ 48.5) ng/L]、TNF- α [(129.6 $\pm$ 23.7) ng/L]水平高于健康对照组,IL-10[(24.7 $\pm$ 5.2) ng/L]水平低于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);IL10 与 IL5 呈负相关($r=-0.459, P<0.05$),IL-10 与 TNF 呈负相关($r=-0.586, P<0.05$),哮喘组发生变态反应新生儿脐血 IL-18[(515.1 $\pm$ 71.6) ng/L]、IL-5[(167.3 $\pm$ 25.7) ng/L]、TNF- α [(141.6 $\pm$ 15.3) ng/L]水平高于未发生变态反应新生儿,IL-10[(21.2 $\pm$ 3.2) ng/L]水平低于未发生变态反应新生儿。结论 新生儿脐血 IL-18、IL-5、IL-10、TNF- α 水平的监测有利于哮喘的早期辅助诊断。

关键词:哮喘; 白细胞介素; 肿瘤坏死因子

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.14.036

文章编号:1673-4130(2018)14-1785-03

中图法分类号:R446.6

文献标识码:B

哮喘为临床常见的慢性气道过敏性炎症性疾病。儿童为哮喘的高发人群,约占哮喘患者的 50%^[1]。据统计资料显示,我国儿童哮喘的发病率约为 0.09%~2.60%,哮喘的发病有明显的遗传趋向^[2]。父母双方均有哮喘家族史的儿童哮喘发病风险为无家族史儿童的 10 倍左右^[3]。哮喘严重影响患者的生活质量,给家庭造成沉重的经济负担。对于哮喘高危人群的早期防治对于哮喘的控制、生活质量的提高及家庭、

社会负担的减轻均有重要的临床意义。笔者对有哮喘家族史的儿童进行了前瞻性研究,旨在探讨新生儿脐血白细胞介素(IL)-18、IL-5、IL-10、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)检测在哮喘发病的早期检测及预防的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 1 月至 2017 年 6 月本院妇产科 46 例有哮喘反复发作史的孕产妇作为哮喘