

论著·临床研究

# 血清 SAA、IL-6 和 TNF- $\alpha$ 水平在特发性间质性肺炎中的价值分析

温晓峥, 何 流, 苏惠婷

(四川大学华西广安医院检验科, 四川广安 638000)

**摘 要:**目的 探究血清淀粉样蛋白 A(SAA)、白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平在特发性间质性肺炎(IIP)中的价值分析。方法 收集该院 2016 年 1 月至 2018 年 1 月确诊的 IIP 患者 124 例与同期该院健康体检人群 130 例,对受试者血清 SAA、IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平进行检测,分析三者对 IIP 的诊断价值及其与 IIP 分型、临床病情程度的关系。结果 IIP 患者的血清 SAA、IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平均高于健康人群,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。各型 IIP 的血清 SAA、IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平表达不一,三者 in 普通型间质性肺炎(UIP)中的表达水平最高,其次为特发性非特异度间质性肺炎(INSIP)。此外,血清 SAA、IL-6 和 TNF- $\alpha$  在临床影像生理(CRP)评分高分组的水平高于低分组,且差异有统计学意义( $P<0.05$ )。联合血清 SAA、IL-6 和 TNF- $\alpha$  在区分 IIP 与健康人的受试者工作特征曲线下面积(AUC)为 0.974[95% 置信区间(CI):0.943~0.996,  $P<0.001$ ],灵敏度 94.5%,特异度 95.0%。结论 血清 SAA、IL-6 和 TNF- $\alpha$  可协助早期诊断 IIP,三者在 IIP 患者体内的水平对 IIP 分型、病情程度的判断有重要意义。

**关键词:**特发性间质性肺炎; 血清淀粉样蛋白 A; 白细胞介素-6; 肿瘤坏死因子- $\alpha$

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2019.12.015

**中图法分类号:**R446.6;R563

**文章编号:**1673-4130(2019)12-1471-04

**文献标识码:**A

## Analysis of the clinical value of serum SAA, IL-6 and TNF- $\alpha$ in idiopathic interstitial pneumonia

WEN Xiaozheng, HE Liu, SU Huiting

(Department of Clinical Laboratory, West China Guang'an Hospital of Sichuan University, Guang'an, Sichuan 638000, China)

**Abstract: Objective** To explore the clinical values of serum amyloid A (SAA), interleukin -6 (IL-6) and tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in idiopathic interstitial pneumonia (IIP). **Methods** 124 IIP patients diagnosed in the hospital from January 2016 to January 2018, and 130 healthy people in the same period were collected. The serum levels of SAA, IL-6 and TNF- $\alpha$  were detected, and the diagnostic value of above three and their relationship with IIP classification and clinical severity for IIP were analyzed. **Results** The levels of serum SAA, IL-6 and TNF- $\alpha$  in patients with IIP were significantly higher than those in healthy people, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). Expression levels of SAA, IL-6 and TNF- $\alpha$  were not consistent in different types of IIP. The three had the highest levels of expression in usual interstitial pneumonia (UIP), followed by idiopathic nonspecific interstitial pneumonia (INSIP). In addition, the levels of serum SAA, IL-6 and TNF- $\alpha$  in the clinical image physiology (CRP) high score group were higher than that in the low score group, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). Area Under Curve (AUC) of combined detection of serum SAA, IL-6 and TNF- $\alpha$  in distinguishing IIP from healthy persons was 0.974 [95% confidence interval (CI): 0.943—0.996,  $P<0.001$ ], and the sensitivity and specificity were 94.5% and 95.0%. **Conclusion** Serum SAA, IL-6 and TNF- $\alpha$  can assist the early diagnosis of IIP. The levels of the three in the patients with IIP are of great significance to the IIP classification and the degree of this disease.

**Key words:** idiopathic interstitial pneumonia; serum amyloid A; interleukin-6; tumor necrosis factor- $\alpha$

**作者简介:**温晓峥,女,副主任技师,主要从事细菌与临床感染方向研究。

**本文引用格式:**温晓峥,何流,苏惠婷.血清 SAA、IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平在特发性间质性肺炎中的价值分析[J].国际检验医学杂志,2019,40(12):1471-1474.

特发性间质性肺炎(IIP)定义为一组病因不明的间质性肺疾病<sup>[1]</sup>。病理过程一般为进展缓慢的弥漫性肺炎和/或肺泡结构紊乱,最终导致肺泡结构破坏,形成肺泡腔内完全型纤维化和囊泡状的蜂窝肺<sup>[2-3]</sup>。最常见的 IIP 包括普通型间质性肺炎(UIP)与特发性非特异度间质性肺炎(INSIP),其次为特发性脱屑性间质性肺炎(IDIP)与急性间质性肺炎(AIP)<sup>[4]</sup>。迄今 IIP 仍无特效治疗,对人类呼吸系统健康构成了极大的威胁。IIP 的早期诊断及病情监测有助于病情的控制,提高预后。目前 IIP 的诊断主要依靠影像学与病理资料,缺乏可靠的早期标志物<sup>[5-6]</sup>。此外,IIP 治疗过程中尚无有效手段监测病情活动性,这在一定程度上极大地限制了 IIP 的治疗,严重影响预后。本研究旨在探究血清淀粉样蛋白 A(SAA)、白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平在 IIP 中的诊断价值,以及三者与 IIP 分型、临床病情程度的关系,以期寻找早期诊断、监测 IIP 病情活动的理想生物学标志物,为 IIP 的诊断和治疗提供新的途径。

1 材料与方法

1.1 一般资料 收集本院 2016 年 1 月至 2018 年 1 月确诊的 IIP 患者 124 例,其中男 83 例,女 41 例,UIP 患者 53 例,INSIP 患者 42 例,IDIP 患者 19 例,AIP 患者 10 例,平均年龄(57±5)岁。IIP 的诊断标准参照 2002 年中华医学会呼吸病学分会制定的“特发性肺(间质)纤维化诊断及治疗指南”<sup>[7]</sup>,分类依据 2002 年 IIP 的 ATS/ERS 分类<sup>[8]</sup>。对照来源于本院体检中心的健康人群,共 130 例,其中男 85 例,女 45 例,平均年龄(56±3)岁。所有受试者均排除感染、糖尿病、恶性肿瘤、严重心脑血管疾病等。本课题的开展经过本院伦理会批准,研究对象均签署知情同意书。

1.2 方法 受试者在入院当天抽取静脉血 5 mL,进行血清 SAA、IL-6 和 TNF-α 水平检测。由专业人员收集性别、年龄、吸烟史等基本信息。随后运用临床影像生理(CRP)评分系统<sup>[9]</sup>,对 IIP 患者进行 CRP 评分,并根据评分结果将 124 例患者分为≥50 分的高分组(*n*=56)与<50 分的低分组(*n*=68)。

1.3 统计学处理 本研究应用 SPSS20.0 软件进行统计学分析。对于正态分布和偏态分布数据资料,分别以  $\bar{x} \pm s$  和  $M(P_{25} \sim P_{75})$  表示。正态分布数据两组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用方差分析,偏态分布两组间比较则应用 Mann-Whitney *U* 法。率的比较采用  $\chi^2$  检验。相关性分析采用 Spearman 秩相关。Logistic 回归分析计算血清 SAA、IL-6 和 TNF-α 水平预测 IIP 的 OR 值和 95% 置信区间(CI)。受试者工作特征曲线(ROC)分析计

算血清 SAA、IL-6 和 TNF-α 水平判别 IIP 患者的曲线下面积(AUC)及其 95%CI,同时提供灵敏度和特异度。本次统计分析选择的检验水准为  $\alpha=0.05$ ,*P*<0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象的临床基本信息与血清 SAA、IL-6 和 TNF-α 水平 IIP 组和对照组的临床基本信息与血清 SAA、IL-6 和 TNF-α 水平,见表 1。IIP 组与对照组在年龄、性别组成、吸烟史等方面差异无统计学意义(*P*>0.05)。与对照组比较,IIP 组的血清 SAA、IL-6 和 TNF-α 水平显著增高,且差异有统计学意义(*P*<0.05)。

表 1 IIP 组和对照组临床基本信息与血清 SAA、IL-6 和 TNF-α 水平的比较

| 组别                             | IIP 组<br>( <i>n</i> =124) | 对照组<br>( <i>n</i> =130) | <i>t</i> / $\chi^2$ | <i>P</i> |
|--------------------------------|---------------------------|-------------------------|---------------------|----------|
| 年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )        | 57±5                      | 56±3                    | 1.403               | 0.633    |
| 男性[ <i>n</i> (%)]              | 83(66.9)                  | 85(65.4)                | 2.007               | 0.724    |
| 吸烟史[ <i>n</i> (%)]             | 57(46.0)                  | 55(42.3)                | 1.502               | 0.554    |
| SAA(mg/L, $\bar{x} \pm s$ )    | 23.31±5.07                | 6.38±1.98               | 4.432               | 0.000    |
| IL-6(ng/mL, $\bar{x} \pm s$ )  | 0.55±0.11                 | 0.32±0.07               | 3.879               | 0.014    |
| TNF-α(ng/mL, $\bar{x} \pm s$ ) | 3.67±0.06                 | 1.68±0.05               | 4.876               | 0.003    |

2.2 血清 SAA、IL-6 和 TNF-α 水平与 IIP 临床特征的关系 如表 2 所示,血清 SAA、IL-6 和 TNF-α 水平与 IIP 患者的年龄、性别、吸烟史等因素均无明显相关性,差异无统计学意义(*P*>0.05),而与 IIP 患者的 CRP 评分、分型显著相关,差异有统计学意义(*P*<0.05)。血清 SAA、IL-6 和 TNF-α 在 UIP 中的表达水平最高,其次为 INSIP。

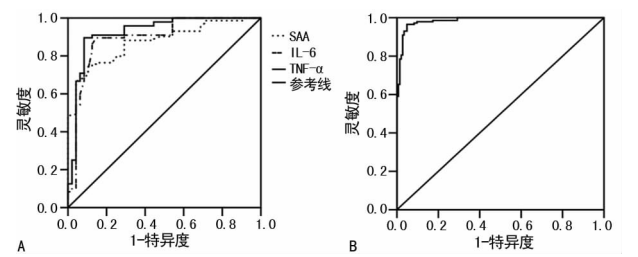
2.3 ROC 曲线分析 ROC 曲线分析显示,血清 SAA、IL-6 和 TNF-α 在区分 IIP 与健康人的 AUC 分别为:0.841(95%CI:0.771~0.911,*P*<0.001)、0.901(95%CI:0.853~0.949,*P*<0.001)和 0.939(95%CI:0.900~0.978,*P*<0.001);灵敏度/特异度分别为:85.9%/63.1%、90.1%/85.9%和 90.3%/91.3%;对应的临界值分别为:19.37 mg/L、0.53 ng/mL 和 3.28 ng/mL,见图 1A。联合血清 SAA、IL-6 和 TNF-α 在区分 IIP 与健康人的 AUC 为 0.974(95%CI:0.943~0.996,*P*<0.001),灵敏度 94.5%,特异度 95.0%,见图 1B。

2.4 风险评估 血清 SAA、IL-6 和 TNF-α 水平与 IIP 的发病风险的单因素与多因素分析结果见表 3。单因素分析结果显示,血清 SAA、IL-6 和 TNF-α 水平是 IIP 发病的危险因素。多因素分析结果表明,在校正年龄、性别、吸烟等因素影响后,高 SAA、IL-6 和

TNF-α 水平仍是 IIP 发病的独立危险因素。

表 2 血清 SAA、IL-6 和 TNF-α 水平与 IIP 临床特征的关系

| 指标     | <i>n</i> | SAA(mg/L, $\bar{x} \pm s$ ) | <i>t</i> | <i>P</i> | IL-6(ng/mL, $\bar{x} \pm s$ ) | <i>t</i> | <i>P</i> | TNF-α(ng/mL, $\bar{x} \pm s$ ) | <i>t</i> | <i>P</i> |
|--------|----------|-----------------------------|----------|----------|-------------------------------|----------|----------|--------------------------------|----------|----------|
| 年龄(岁)  |          |                             | 1.672    | 0.401    |                               | -0.253   | 0.235    |                                | -2.001   | 0.276    |
| <50    | 43       | 21.38±4.32                  |          |          | 0.53±0.19                     |          |          | 3.45±0.12                      |          |          |
| ≥50    | 81       | 23.51±3.07                  |          |          | 0.56±0.08                     |          |          | 3.77±0.08                      |          |          |
| 性别     |          |                             | 2.348    | 0.293    |                               | 1.385    | 0.226    |                                | -1.078   | 0.254    |
| 男      | 83       | 23.01±3.07                  |          |          | 0.52±0.09                     |          |          | 3.55±0.03                      |          |          |
| 女      | 41       | 23.48±6.21                  |          |          | 0.56±0.16                     |          |          | 3.79±0.10                      |          |          |
| 吸烟史    |          |                             | -2.837   | 0.109    |                               | -1.488   | 0.361    |                                | 1.227    | 0.554    |
| 有      | 57       | 24.78±6.37                  |          |          | 0.50±0.18                     |          |          | 3.98±0.12                      |          |          |
| 无      | 67       | 21.45±5.76                  |          |          | 0.58±0.12                     |          |          | 3.37±0.11                      |          |          |
| CRP 评分 |          |                             |          |          |                               |          |          |                                |          |          |
| ≥50    | 56       | 31.01±6.23                  | 4.432    | 0.018    | 0.75±0.15                     | 3.876    | <0.001   | 4.37±0.13                      | 3.985    | 0.007    |
| <50    | 68       | 20.13±5.24                  |          |          | 0.37±0.12                     |          |          | 2.87±0.08                      |          |          |
| IIP 分型 |          |                             |          |          |                               |          |          |                                |          |          |
| UIP    | 53       | 33.28±6.34                  | -4.873   | 0.000    | 0.85±0.15                     | -4.079   | 0.004    | 4.07±0.16                      | -3.509   | 0.003    |
| INSIP  | 42       | 25.31±6.03                  |          |          | 0.65±0.13                     |          |          | 3.85±0.12                      |          |          |
| IDIP   | 19       | 18.14±4.56                  |          |          | 0.25±0.09                     |          |          | 3.02±0.18                      |          |          |
| AIP    | 10       | 19.35±5.57                  |          |          | 0.35±0.11                     |          |          | 2.67±0.13                      |          |          |



注:A 图示血清 SAA、IL-6 和 TNF-α 在区分 IIP 与健康人的 ROC 曲线;B 图示联合血清 SAA、IL-6 和 TNF-α 在区分 IIP 与健康人的 ROC 曲线

图 1 ROC 曲线分析

| 指标    | 单因素分析           |          | 多因素分析 <sup>a</sup> |          |
|-------|-----------------|----------|--------------------|----------|
|       | OR(95%CI)       | <i>P</i> | OR(95%CI)          | <i>P</i> |
| SAA   | 3.51(2.18~7.45) | 0.002    | 4.31(1.49~5.82)    | 0.000    |
| IL-6  | 2.33(1.30~4.91) | 0.003    | 1.72(1.37~2.38)    | 0.006    |
| TNF-α | 3.36(1.24~5.16) | 0.000    | 1.68(1.16~3.28)    | 0.023    |

注:<sup>a</sup>校正年龄、性别、吸烟等因素影响

3 讨 论

IIP 是呼吸内科亟待解决的难题之一。近年来随着环境与人们日常生活习惯的改变,其发病率有逐年升高趋势。在 IIP 发病早期,肺泡间隔充血,淋巴细胞、浆细胞等炎症细胞弥漫浸润,刺激肺泡的巨噬细胞活化,诱导巨噬细胞分泌多种细胞因子,导致炎症反应并形成纤维化<sup>[10]</sup>。IIP 的临床症状具有较大异质性,早期仅表现为干咳或带有少量泡沫痰,晚期患者呼吸频率增快,可出现口唇紫绀,杵状指等缺氧症状<sup>[11]</sup>。因 IIP 早期症状缺乏特异性,患者来院就诊时多已到中晚期,严重影响了该病的治疗进程及预后。目前 IIP 的诊断主要依靠影像学与病理学资料,尚无有效的生物学标志物可对其进行早期诊断,治疗过程中也缺乏可靠的指标对其活动性进行监测。当下,寻找 IIP 早期诊断标志物已成为研究热点,已报道过的标志物有 TGF-β1<sup>[12]</sup>、I 型前胶原<sup>[13]</sup>、Ⅲ型前胶原、层黏连蛋白<sup>[14]</sup>等,但这些候选标志物在 IIP 临床诊疗中的价值还有待后续研究确证。

SAA 是组织淀粉样蛋白的前体物质,作为一种急性时相蛋白,在炎症活动期,SAA 水平可急剧增高。前期研究发现,SAA 与慢性阻塞性肺疾病(COPD)的活动性相关,可作为 COPD 疾病进展及药物干预治疗后疗效评估的生物学标志物<sup>[15]</sup>。此外,SAA 还具有诱导巨噬细胞促炎基因表达的作用<sup>[10]</sup>,提示 SAA 可能与 IIP 早期炎症反应相关。IL-6 是一种多效性细胞因子,可诱导多种急性炎症蛋白的合成,是参与慢性炎症反应的主要炎症因子之一。李亚萍<sup>[16]</sup>研究发现,IL-6 可作为 COPD 急性加重期与缓解期的主要指标之一,且在 COPD 病情改变的早期阶段,IL-6 的水

胞活化,诱导巨噬细胞分泌多种细胞因子,导致炎症反应并形成纤维化<sup>[10]</sup>。IIP 的临床症状具有较大异质性,早期仅表现为干咳或带有少量泡沫痰,晚期患者呼吸频率增快,可出现口唇紫绀,杵状指等缺氧症状<sup>[11]</sup>。因 IIP 早期症状缺乏特异性,患者来院就诊时多已到中晚期,严重影响了该病的治疗进程及预后。目前 IIP 的诊断主要依靠影像学与病理学资料,尚无有效的生物学标志物可对其进行早期诊断,治疗过程中也缺乏可靠的指标对其活动性进行监测。当下,寻找 IIP 早期诊断标志物已成为研究热点,已报道过的标志物有 TGF-β1<sup>[12]</sup>、I 型前胶原<sup>[13]</sup>、Ⅲ型前胶原、层黏连蛋白<sup>[14]</sup>等,但这些候选标志物在 IIP 临床诊疗中的价值还有待后续研究确证。

平即可出现显著改变。胡玲丽<sup>[17]</sup>研究发现, IL-6 可通过多种通路诱导肺纤维化, 表明 IL-6 与 IIP 的肺纤维化可能也有一定关系。TNF- $\alpha$  是一种由巨噬细胞和单核细胞产生的促炎细胞因子, 可参与正常炎症反应、免疫反应与病理炎症反应, 还可通过调节血管内皮细胞间的紧密连接和缝隙连接改变血管通透性。研究证实, TNF- $\alpha$  在急性肺损伤早期可介导肺通透性增加, 促进炎症介质在肺间质的聚集<sup>[18]</sup>。本研究探究了血清 SAA、IL-6 与 TNF- $\alpha$  在 IIP 诊断与病情监测中的价值, 结果与前期相关研究相呼应, 表明三者在 IIP 的早期诊断与疾病活动性评估方面具有重要意义。

4 结 论

血清高 SAA、IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平是 IIP 发病的独立风险因素, 且有助于 IIP 亚型的判断, 表明三者对于该病的早期预防及分类具有一定价值。本研究提示血清 SAA、IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平对 IIP 的早期诊断、发病风险评估及疾病的分类均有重要意义, 有望为 IIP 的诊疗提供新途径。

参考文献

[1] 邵旭光, 马育霞, 孙昕. 低分子肝素联合环磷酰胺治疗特发性间质性肺炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2016, 31(7):978-981.

[2] 张桂驰, 崔岩. 老年隐性吸入性肺炎临床特点研究[J]. 临床军医杂志, 2017, 45(11):1162-1163.

[3] 王志梅, 李猛, 马战平. 中医药治疗老年肺炎研究进展[J]. 四川中医, 2018, 36(1):219-221.

[4] 叶晓蕾, 酆银芳, 殷佩玲. 肺炎支原体肺炎伴喘息儿童血清 25(OH)D<sub>3</sub> 水平与血清 IL-10、VEGF 水平及肺功能的相关性[J]. 标记免疫分析与临床, 2017, 24(10):1108-1111.

[5] 闫孝永. 血浆肌钙蛋白 I 和 NT-proBNP 含量对儿童肺炎合并心力衰竭的诊断价值[J]. 江苏大学学报(医学版), 2017, 27(4):312-315.

[6] 吴玉平, 徐华. 支气管肺炎患儿胃动力改变及其机制研究[J]. 空军医学杂志, 2017, 33(1):55-57.

[7] 中华医学会呼吸病学分会. 特发性肺(间质)纤维化诊断和治疗指南(草案)[J]. 中华内科杂志, 2002, 41(7):69-71.

[8] 李志奎. 特发性间质性肺炎诊治新进展[J/CD]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2013, 6(5):392-395.

[9] 张增高, 张磊, 孙之鹏, 等. PCT、CRP、ISS 评分与多器官功能障碍综合征[J]. 中国继续医学教育, 2017, 9(14):170-172.

[10] 严倩. 血清淀粉样蛋白 A 诱导巨噬细胞促炎基因表达的表观遗传学调控[D]. 上海: 上海交通大学, 2014.

[11] 桂红, 薛贝, 许红娟, 等. 血清降钙素原对小儿细菌性肺炎抗生素使用的指导价值[J]. 空军医学杂志, 2016, 32(3):216-217.

[12] 叶青, 虞永鑫, 周敏, 等. TGF- $\beta$ 1 的表达与特发性间质性肺炎关系分析[J]. 临床肺科杂志, 2014, 19(7):1231-1232.

[13] 张曙, 代华平, 王同德, 等. 不同类型特发性间质性肺炎患者胶原与血管生成相关因子的表达差异[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(5):713-717.

[14] 刘晖, 郗慧, 李萍, 等. 特发性间质性肺炎患者血清Ⅲ型前胶原和层粘连蛋白监测的临床价值[J]. 中国实用内科杂志, 2004, 24(7):421-422.

[15] 刘冬, 蒋雪龙, 许西琳, 等. 血清淀粉样蛋白酶 A 与慢性阻塞性肺疾病关系的 Meta 分析[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(22):5653-5654.

[16] 李亚萍. IL-22 和 IL-6 在慢性阻塞性肺疾病缓解期患者血清中的表达[D]. 云南: 昆明医科大学, 2017.

[17] 胡玲丽. 巨噬细胞中 IL-6 组蛋白乙酰化调控及其在 PQ 所致肺纤维化中的作用[D]. 江苏: 南京医科大学, 2017.

[18] 李方治, 侯春阳, 孙佳英. 急性肺损伤炎症环境中 TNF- $\alpha$  介导肺通透性增加的机制研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16(19):1914-1918.

(收稿日期: 2018-11-10 修回日期: 2019-01-18)

(上接第 1470 页)

Basic Med Sci, 2015, 18(5):430.

[15] MARKAKI A, PSYLINAKIS E, SPYRIDAKI A. Adiponectin and end-stage renal disease [J]. Hormones, 2016, 15(3):345.

[16] 成蔚, 刘玲玲, 潘金英, 等. 终末期肾病患者不同透析方式下血浆成纤维细胞生长因子 21 水平及临床意义[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2015, 24(6):529-533.

[17] 胡文, 郝海荣, 邵小娟, 等. 血清和肽素水平及肾血流参数对 2 型糖尿病患者肾功能状况的判断价值[J]. 山东医药, 2016, 56(32):66-68.

[18] 贺雪华, 关步云, 朱莉玲, 等. 彩色多普勒超声对儿童糖尿病肾动脉血流动力学变化的研究[J]. 中国医学影像学杂志, 2015, 23(4):273-276.

[19] 张飞娟, 陈晨, 冯淑芝, 等. 胰激肽原酶对糖尿病肾病患者肾功能及血流动力学的影响[J]. 山东医药, 2016, 56(6):73-75.

[20] 薛得文, 袁萍, 李峰, 等. 彩色多普勒超声在早期糖尿病肾病的应用[J]. 中国实用内科杂志, 2014, 34(s1):124-126.

(收稿日期: 2018-11-15 修回日期: 2019-02-15)