

论著·临床研究

IL-8、CXCL14、IGFBP-2 联合在特发性肺纤维化中的诊断价值

朱益鹏¹，范道圣¹，顾艳芳^{2△}

(鄂州市中心医院:1. 呼吸内科;2. 内分泌科,湖北鄂州 436000)

摘要:目的 探讨白细胞介素(IL-8)、C-X-C Motif趋化因子配体14(CXCL14)、胰岛素样生长因子结合蛋白2(IGFBP-2)联合在特发性肺纤维化中的诊断价值。**方法** 选取特发性肺纤维化患者30例为纤维组,细菌性肺炎患者30例为肺炎组,同时选取体检健康者30例为对照组,检测3组血清中IL-8、CXCL14、IGFBP-2的表达量。用受试者工作特征曲线(ROC曲线)下面积分析IL-8、CXCL14、IGFBP-2对特发性肺纤维化的诊断价值。**结果** 特发性肺纤维化患者血清中IL-8、CXCL14和IGFBP-2的表达量均明显高于细菌性肺炎患者和体检健康者,差异有统计学意义($P<0.05$)。诊断特发性肺纤维化患者与细菌性肺炎患者IL-8、CXCL14、IGFBP-2的灵敏度分别为80%、77%、70%,特异度为80%、87%、87%;诊断特发性肺纤维化患者与体检健康人群IL-8、CXCL14、IGFBP-2的灵敏度分别为83%、97%、83%,特异度为83%、87%、87%;IL-8、CXCL14、IGFBP-2联合对特发性肺纤维化患者诊断的灵敏度为86.67%,特异度为83.33%,准确度为84.44%。**结论** IL-8、CXCL14、IGFBP-2可作为联合诊断特发性肺纤维化的潜在标志物。

关键词:白细胞介素-8; C-X-C Motif趋化因子配体14; 胰岛素样生长因子结合蛋白2; 特发性肺纤维化; 诊断

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.16.014**中图法分类号:**R563**文章编号:**1673-4130(2019)16-1976-04**文献标识码:**A**Diagnostic value of combination of IL-8, CXCL14 and IGFBP-2 in idiopathic pulmonary fibrosis**ZHU Yipeng¹, FAN Daosheng¹, GU Yanfang^{2△}

(1. Department of Respiratory Medicine; 2. Department of Endocrinology, Central Hospital of Ezhou City, Ezhou, Hubei 436000, China)

Abstract: Objective To investigate the diagnostic value of interleukin (IL-8), C-X-C Motif chemokine ligand 14 (CXCL14), insulin-like growth factor binding protein 2 (IGFBP-2) in idiopathic pulmonary fibrosis. **Methods** A total of 30 patients with idiopathic pulmonary fibrosis were selected as the fibrous group, 30 patients with bacterial pneumonia as the pneumonia group, and 30 healthy people as the control group. The levels of IL-8, CXCL14 and IGFBP-2 in serum of the three groups were detected. The diagnostic value of IL-8, CXCL14 and IGFBP-2 in early colorectal cancer was analyzed by the area under ROC curve. **Results** The levels of IL-8, CXCL14 and IGFBP-2 in serum of patients with idiopathic pulmonary fibrosis were significantly higher than those of patients with bacterial pneumonia and healthy persons ($P<0.05$). The sensitivity and specificity of IL-8, CXCL14, IGFBP-2 in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis and bacterial pneumonia were 80%, 77%, 70%; 80%, 87%, 87%, respectively. The sensitivity and specificity of IL-8, CXCL14, IGFBP-2 in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis were 83%, 97%, 83%; 83%, 83%, 83%, 87%, respectively. The sensitivity, specificity and accuracy were 86.67%, 83.33% and 84.44% respectively. **Conclusion** IL-8, CXCL14 and IGFBP-2 can be used as potential markers for the combined diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis.

Key words: interleukin-8; C-X-C motif chemokine ligand 14; insulin-like growth factor binding protein 2; idiopathic pulmonary fibrosis; diagnosis

特发性肺纤维化(IPF)是一种进行性纤维化肺病,但驱动其进展的机制仍未完全确定^[1-2]。胰岛素

作者简介:朱益鹏,男,主治医师,主要从事支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病方面的研究。 **△ 通信作者:**E-mail:408324550@qq.com。

本文引用格式:朱益鹏,范道圣,顾艳芳.朱益鹏,男,主治医师,主要从事支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病方面的研究[J].国际检验医学杂志,2019,40(16):1976-1979.

样生长因子结合蛋白 2(IGFBP-2)能够抑制 IPF 介导的生长和发育速率。GUIOT 等^[3]发现 IPF 患者血清中 IGFBP-2 的水平有所增加。白细胞介素-8(IL-8)是一种趋化因子,可吸引中性粒细胞、嗜碱性粒细胞和 T 细胞。YANG 等^[4]发现 IL-8 能调控纤维化间充质祖细胞的增殖和运动。C-X-C Motif 趋化因子配体 14(CXCL14)为中性粒细胞的有效化学引诱物。JIA 等^[5]发现 IPF 患者血浆中循环 CXCL14 蛋白水平显著高于健康人群。基于此,本文旨在探讨 IL-8、CXCL14、IGFBP-2 联合在 IPF 中的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入 2016 年 5 月至 2018 年 5 月本院收治的 IPF 患者 30 例为 IPF 组,其中男 13 例,女 17 例,平均(42.95±14.82)岁;细菌性肺炎患者 30 例为肺炎组,其中男 15 例,女 15 例,平均(43.82±18.33)岁。纳入的 IPF 患者和细菌性肺炎患者均经病理科明确诊断。排除标准:(1)患有癌症者;(2)患有其他气管疾病者;(3)长期使用皮质类固醇激素及免疫抑制剂者;(4)精神疾病者;(5)经过相应的药物治疗;(6)肺结核患者。纳入同期在本院接受健康体检的健康者 30 例为对照组,其中男 15 例,女 15 例,平均(44.31±14.27)岁。各组一般资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),可纳入此次分析。本研究获本院伦理委员会批准,且受试者均签署知情同意书。

1.2 方法 采取 IPF 患者、细菌性肺炎患者和体检健康者的肘前静脉血 6 mL,进行酶联免疫吸附试验(ELISA)。IL-8 ELISA 试剂盒购自上海晶抗生物工程有限公司(货号:JK-(a)-1002)。CXCL14 ELISA 试剂盒购自上海群已生物科技有限公司(货号:KA4742)。IGFBP-2 ELISA 试剂盒购自上海樊克生物科技有限公司(货号:FK-R0029)。根据相应说明书检测 3 组血清中 IL-8、CXCL14、IGFBP-2 的表达量。

1.3 统计学处理 PRISM7.0 软件进行统计分析,3 组的 IL-8、CXCL14、IGFBP-2 指标比较采用 t 检验,用 $\bar{x}\pm s$ 表示。多组间比较采用单因素方差分析。应用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)下面积(AUC)分析 IL-8、CXCL14、IGFBP-2 检测 IPF 的临床诊断价值。以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组血清中 IL-8、CXCL14 和 IGFBP-2 的表达量比较 IPF 患者血清中 IL-8、CXCL14 和 IGFBP-2 的表达量均明显高于肺炎组患者和对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。肺炎组患者血清中 IL-8、CXCL14 和 IGFBP-2 的表达量均明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 IPF 组与肺炎组血清中 IL-8、CXCL14 和 IGFBP-2 的 AUC、灵敏度、特异度和截断值 为了评估 IL-8、CXCL14 和 IGFBP-2 在 IPF 组与肺炎组中的诊断价值,绘制 30 例 IPF 患者与 30 例细菌性肺炎患者的 ROC 曲线(图 1)。IL-8 的 AUC 为 0.82 ± 0.05 (95%CI:0.716 2~0.930 5),以 IL-8 的阳性临界值,其诊断灵敏度为 80%,特异度为 80%;CXCL14 的 AUC 为 0.81 ± 0.05 (95%CI:0.716 2~0.930 5),以 CXCL14 的阳性临界值,其诊断灵敏度为 77%,特异度为 87%;IGFBP-2 的 AUC 为 0.82 ± 0.05 (95%CI:0.716 8~0.932 1),以 IGFBP-2 的阳性临界值,其诊断灵敏度为 70%,特异度为 87%。见图 1 和表 2。

表 1 3 组血清中 IL-8、CXCL14 和 IGFBP-2 的表达量比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-8 (ng/mL)	CXCL14 (ng/mL)	IGFBP-2 (ng/mL)
纤维组	30	315.24±30.13 [*] [#]	4.51±1.36 [*] [#]	59.84±8.38 [*] [#]
肺炎组	30	147.82±13.47 [*]	2.27±0.49 [*]	41.67±6.33 [*]
对照组	30	41.98±6.48	1.03±0.17	30.15±5.87

注:纤维组和肺炎组与对照组 IL-8、CXCL14 和 IGFBP-2 的表达量比较,^{*} $P<0.05$;纤维组与肺炎组 IL-8、CXCL14 和 IGFBP-2 的表达量比较,[#] $P<0.05$

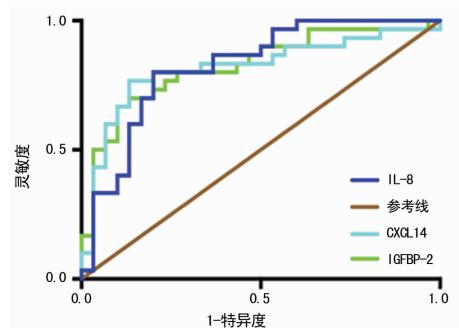


图 1 IPF 组与肺炎组血清中 IL-8、CXCL14 和 IGFBP-2 的 ROC 曲线

表 2 IPF 组与肺炎组血清中 IL-8、CXCL14 和 IGFBP-2 的 AUC、灵敏度、特异度和截断值

检测变量	灵敏度(%)	特异度(%)	截断值	AUC($\bar{x}\pm s$)	P	95%CI
IL-8	80	80	0.60	0.82±0.05	<0.000 1	0.716 2~0.930 5
CXCL14	77	87	0.63	0.81±0.05	<0.000 1	0.703 2~0.932 4
IGFBP-2	70	87	0.57	0.82±0.05	<0.000 1	0.716 8~0.932 1

2.3 IPF 组与对照组血清中 IL-8、CXCL14 和 IGFBP-2 的 AUC、灵敏度、特异度和截断值 为了评估 IL-8、CXCL14 和 IGFBP-2 在 IPF 组与对照组中的诊断价值,绘制 30 例 IPF 患者与 30 健康体检者的 ROC 曲线(图 2)。IL-8 的 AUC 为 0.84 ± 0.05 (95% CI: $0.7283 \sim 0.9428$),以 IL-8 的阳性临界值,其诊断灵敏度为 83%,特异度为 83%;CXCL14 的 AUC 为 0.90 ± 0.04 (95% CI: $0.8175 \sim 0.9892$),以 CXCL14 的阳性临界值,其诊断灵敏度为 97%,特异度为 87%;IGFBP-2 的 AUC 为 0.83 ± 0.06 (95% CI: $0.7191 \sim 0.9431$),以 IGFBP-2 的阳性临界值,其诊断灵敏度为 83%,特异度为 87%。见图 2 和表 3。

2.4 IL-8、CXCL14、IGFBP-2 联合对 IPF 的诊断 患有 IPF 的为真阳性,未患有 IPF 的为真阴性,IL-8、

CXCL14 和 IGFBP-2 联合对 IPF 的诊断的灵敏度为 86.67% (26/30),特异度为 83.33% (52/60),准确度为 84.44% (76/90)。见表 4。

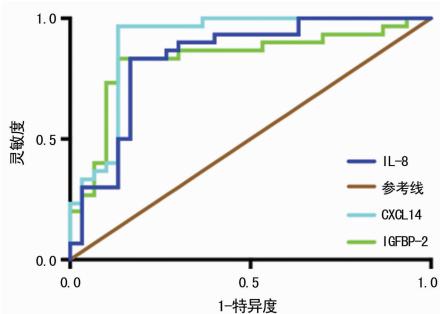


图 2 IPF 组与对照组血清中 IL-8、CXCL14 和 IGFBP-2 的 ROC 曲线

表 3 IPF 组与对照组血清中 IL-8、CXCL14 和 IGFBP-2 的 AUC、灵敏度、特异度和截断值

检测变量	灵敏度(%)	特异度(%)	截断值	AUC(±s)	P	95%CI
IL-8	83	83	0.67	0.84 ± 0.05	<0.0001	$0.7283 \sim 0.9428$
CXCL14	97	87	0.83	0.90 ± 0.04	<0.0001	$0.8175 \sim 0.9892$
IGFBP-2	83	87	0.7	0.83 ± 0.06	<0.0001	$0.7191 \sim 0.9431$

表 4 IL-8、CXCL14、IGFBP-2 联合对 IPF 的诊断(n)

联合诊断结果	病理结果		合计
	阳性	阴性	
阳性	26	10	36
阴性	4	50	54
合计	30	60	90

3 讨 论

IPF 是病因不明的致命性间质性肺病,从诊断时起相关的中位生存时间为 3~5 年^[6~7]。对于 IPF 无有效的治疗方法。这种破坏性疾病的所谓效应细胞是成纤维细胞,在患病肺中有明显不同的纤维化病灶。在本研究中,发现血清中 IL-8、CXCL14、IGFBP-2 联合对 IPF 患者诊断的灵敏度为 86.67%,特异度为 83.33%,准确度为 84.44%,具有较好的诊断效能。

CXCL14 是 C-X-C 家族的趋化因子。虽然其体内细胞受体尚未明确鉴定,但据报道 CXCL14 对各种炎症单核细胞具有趋化活性^[8]。在本研究中,发现 IPF 患者血清中 CXCL14 的表达量均明显高于细菌性肺炎患者和体检健康者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。据报道^[9],CXCL14 表达在健康吸烟者中略有升高,在慢性阻塞性肺疾病和肺腺癌患者中表达显著增加。提示 CXCL14 是与肺具有相关性的一个蛋白分子。相较于传统的乳酸脱氢酶^[10],CXCL14 更能反映肺部功能。诊断 IPF 患者与细菌性肺炎患者

CXCL14 的灵敏度和特异度分别为 77% 和 87%;诊断 IPF 患者与体检健康人群 CXCL14 的灵敏度和特异度分别为 97% 和 87%。因此,CXCL14 在诊断 IPF 中具有极高的灵敏度。

IPF 患者的支气管肺泡灌洗液、痰液和血清中存在升高的 IL-8 水平^[11]。从 IPF 患者分离的肺泡巨噬细胞具有升高的 IL-8 mRNA 表达,其与支气管肺泡灌洗液中的 IL-8 蛋白水平和灌洗液中的中性粒细胞数量相关^[12]。本研究发现,IPF 患者血清中 IL-8 的表达量均明显高于细菌性肺炎患者和体检健康者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。IL-8 诊断 IPF 患者与细菌性肺炎患者和体检健康人群的灵敏度分别为 80% 和 83%,特异度分别为 80% 和 83%。显示其在甄别 IPF 患者、细菌性肺炎患者和体检健康人群中的较高诊断效能。IPF 的纤维化间充质祖细胞及其后代均分泌大量 IL-8 并表达 IL-8 同源受体 CXCR1^[4],提示 IL-8 以自分泌方式起作用并促进纤维化间充质祖细胞自我更新。

IGFBP-2 因肺实质恶化而过度表达^[11~12]。这种过表达主要是在核周,并证明是成纤维细胞增殖的潜在因素^[13~14]。在本研究中,发现 IPF 患者血清中 IGFBP-2 的表达量均明显高于细菌性肺炎患者和体检健康者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。IGFBP-2 诊断 IPF 患者与细菌性肺炎患者和体检健康人群的灵敏度分别为 70% 和 83%,特异度分别为 87% 和 87%。

然而,之前的报道显示,患有不同间质性肺病的患者血清中 IGFBP-2 也增加^[15]。因此,IGFBP-2 虽然不是一种 IPF 特异性的生物标志物,但是其与病理生理学相关,提示 IGFBP-2 可作为肺部疾病的广谱标志物。

4 结 论

IL-8、CXCL14、IGFBP-2 联合具有较好的检验效能。因此,IL-8、CXCL14、IGFBP-2 可作为联合诊断 IPF 的潜在标志物。目前的发现可能为诊断 IPF 增加新的前景。

参考文献

- [1] 袁殷茹,张敏.特发性肺纤维化预后相关生物标志物的研究进展[J].中国医药导报,2017,14(5):31-34.
- [2] 朱莉莉,代华平,王辰.特发性肺纤维化急性加重研究进展[J].华西医学,2018,33(1):1-6.
- [3] GUIOT J, BONDUE B, HENKET M, et al. Raised serum levels of IGFBP-1 and IGFBP-2 in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. BMC Pulm Med, 2016, 16(1): 86-93.
- [4] YANG L B, HERRERA J, GILBERTSEN A, et al. IL-8 mediates idiopathic pulmonary fibrosis mesenchymal progenitor cell fibrogenicity[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2018, 314(1): L127-L136.
- [5] JIA G Q, CHANDRIANI S, ABBAS A R, et al. CXCL14 is a candidate biomarker for Hedgehog signalling in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Thorax, 2017, 72(9): 780-787.
- [6] 张楠,雷伟,曾辉,等.特发性肺纤维化合并肺癌 37 例临床分析[J].实用癌症杂志,2016,31(9):1473-1475.
- [7] 刘茗心,陈菊屏. Wnt 信号通路与肺纤维化的研究进展[J].现代医药卫生,2016,32(1):83-85.
- [8] 王金丹,黄茜茜,叶璐璐,等.趋化因子 CXCL14 在 SLE 患者外周血单个核细胞中的表达及启动子甲基化分析[J].中国应用生理学杂志,2017,33(3):197-201.
- [9] SHAYKHIEV R, SACKROWITZ R, FUKUI T, et al. Smoking-Induced CXCL14 expression in the human airway epithelium links chronic obstructive pulmonary disease to lung cancer[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2013, 49(3): 418-425.
- [10] 李鹏,朴龙. KL-6 蛋白对特发性肺纤维化诊断及治疗的意义研究进展[J].延边大学医学学报,2015,34(1):76-78.
- [11] 张瑜,冯颖. IGFBP-2、-3、-5 表达变化与非小细胞肺癌患者化疗敏感性的关系[J].临床与实验病理学杂志,2016,32(6):656-659.
- [12] 李会广,高贵荃.早期肺癌患者血清中 MIF、IGFBPs 含量与病灶中癌细胞活力的相关性[J].海南医学院学报,2017,23(7):987-989.
- [13] GAO C, ZHANG R S, ZHENG N, et al. Adeno-associated virus type 2-mediated gene transfer of a short hairpin-RNA targeting human IGFBP-2 suppresses the proliferation and invasion of MDA-MB-468 cells[J]. Mol Med Rep, 2018, 17(3): 4383-4391.
- [14] LIU H, LI L, CHEN H, et al. Silencing IGFBP-2 decreases pancreatic cancer metastasis and enhances chemotherapeutic sensitivity. [J]. Oncotarget, 2017, 8(37): 61674-61686.
- [15] CHADELAT K, BOULE M, CORROYER S, et al. Expression of insulin-like growth factors and their binding proteins by bronchoalveolar cells from children with and without interstitial lung disease[J]. Eur Respir J, 1998, 11(6): 1329-1336.

(收稿日期:2018-11-12 修回日期:2019-02-24)

(上接第 1975 页)

- [10] 卞成蓉,卢珊珊,宋英伟,等.老年患者梅毒螺旋体特异性抗体生物学假阳性结果分析[J].标记免疫分析与临床,2017,24(9):967-972.
- [11] 宋焕景,侯生根,陈建春,等.梅毒特异性抗体试验生物学假阳性分析[J].国际检验医学杂志,2013,34(14):1846-1847.
- [12] 宋燕,肖君.雅培 i2000 梅毒螺旋体特异性抗体检测阈值及假阳性结果分析[J].海南医学,2017,28(12):1962-1964.
- [13] 吴立春,代黄梅,谷仕艳.3 种梅毒抗体检测方法在梅毒诊断中的应用分析[J].国际检验医学杂志,2017,38(8):1053-1058.
- [14] CRUZ A R, RAMIREZ L G, ZULUAGA A V. Immune evasion and recognition of the syphilis spirochete in blood and skin of secondary syphilis patients: two immunologi-

cally distinct compartments[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2012, 6(71): e1717.

- [15] 陈兰兰,邵燕玲,王巧凤,等.自动化梅毒螺旋体抗体初筛实验的特异性及流程改进探讨[J].中华检验医学杂志,2013,36(10):891-894.
- [16] 蔡徐山,齐结华,陈宇,等.化学发光免疫分析法检测孕妇抗 TP 抗体阳性判断值探讨[J].检验医学,2015,30(12):1190-1192.
- [17] ALTER M J, KUHNER W L, FINELLI L, et al. Guidelines for laboratory testing and result reporting of antibody to hepatitis C virus. Centers for Disease Control and Prevention[J]. MMWR Recomm Rep, 2003, 52(RR-3): 1-13.

(收稿日期:2018-11-20 修回日期:2019-03-04)