



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2020.04.018

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.04.018

· 论著摘要 ·

血清淀粉样蛋白 A 在特发性肺纤维化中的临床价值分析

袁伟伟 惠智艳 齐茗

[关键词] 淀粉样蛋白 A; 特发性肺纤维化

特发性肺纤维化(IPF)是一种慢性、进行性、间质纤维化性肺部疾病,导致不可逆性呼吸功能减退,其发病率较高,但起病隐匿,临床表现缺乏特异性^[1]。目前 IPF 的诊断主要依据病史、体格检查、肺功能、CT 及肺活检结果,IPF 相关的生物标志物可以帮助 IPF 的诊断和疾病严重程度的判断。近年来,脂代谢被认为参与间质性肺疾病(ILD)的发病,IPF 患者血浆和支气管肺泡灌洗液中脂代谢产物和脂蛋白失衡均有报道^[2-4]。血清淀粉样蛋白 A(SAA)属于载脂蛋白家族中的一种异质类蛋白质,主要由肝脏合成,是一种较为敏感的急性期炎症反应标志物^[5-6]。目前有研究认为 SAA 与系统性硬化^[7]、慢性阻塞性肺疾病^[8]等关系密切。本研究主要探讨 SAA 作为生物标志物在 IPF 中的作用及其在判断 IPF 严重程度中的价值。

对象与方法

1. 对象:纳入 2018 年 1 月~8 月于我院就诊的 IPF 患者 40 例作为 IPF 组,其中男 21 例,女 19 例,年龄 55~69 岁,平均年龄(62.4±5.1)岁。选取同期于我院健康体检中心体检的健康者 40 例作为对照组,其中男 18 例,女 22 例,年龄 52~72 岁,平均年龄(61.5±7.3)岁。纳入标准:(1)试验组所有患者均符合 2018 年美国胸科协会(ATS)/欧洲呼吸协会(ERS)/日本呼吸协会(JRS)/拉丁美洲胸科协会(ALAT)提出的 IPF 诊断标准^[9];(2)排除其他 ILD;(3)知情并自愿参与本研究。本研究经我院伦理委员会审核批准,所有受试者均签署知情同意书。

2. 方法:收集两组受试者静脉血 3 ml,于低速离心机上以 1 000 r/min 离心 10 min 后,留取上清液存放于 -80℃ 冰箱备用。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 SAA 水平。同时收集两组受试者的临床资料,包括 C 反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)及 WBC 计数。试验组患者均进行肺功能检

查,检测指标包括用力呼气容积(FVC)占预测值的百分比(FVC% pred)、第 1 秒用力呼气容积(FEV₁)占预测值的百分比(FEV₁% pred)、FEV₁/FVC、一氧化碳弥散量占预测值的百分比(DLCO% pred)]。

3. 统计学处理:应用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。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;计数资料以例数和百分比表示,两组间比较采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 SAA 对 IPF 的诊断价值。相关性分析采用 Pearson 相关分析。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组受试者临床资料比较:两组受试者性别、年龄、吸烟史比较差异均无统计学意义(*P* > 0.05)。IPF 组 CRP、ESR、LDL-C 水平及 WBC 计数均明显高于对照组,HDL-C 水平明显低于对照组(*P* < 0.05)。见表 1。试验组患者 FVC% pred 为(58.4±25.9)%,FEV₁% pred 为(64.0±22.4)%,FEV₁/FVC 为(78.3±7.8)%,DLCO% pred 为(41.4±15.5)%。

2. 两组受试者血清 SAA 水平比较:IPF 组受试者血清 SAA 水平高于对照组[(5 890±1 852)ng/ml 比(4 262±2 023)ng/ml],差异有统计学意义(*t* = 3.124, *P* = 0.004)。

3. 血清 SAA 诊断 IPF 的价值分析:ROC 曲线分析结果显示,血清 SAA 诊断 IPF 的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.791,当血清 SAA 取 6 300 ng/ml 为临界值时,敏感度为 71%,特异度为 85%。见图 1。

4. IPF 组患者血清 SAA 与其他指标的相关性分析:Pearson 相关分析结果显示,IPF 患者血清 SAA 与 FVC% pred 呈负相关(*P* < 0.05),与 CRP、ESR、HDL-C、LDL-C、WBC 计数均无相关性(*P* > 0.05)。见表 2。

表 1 两组受试者临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	吸烟史 [例,(%)]	CRP (mg/L)	ESR (mm/h)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	WBC 计数 ($\times 10^9/L$)
IPF 组	40	21/19	62.4±5.1	28(70.0)	10.00±5.20	27.72±14.10	1.09±0.43	2.40±1.12	9.10±3.40
对照组	40	18/22	61.5±7.3	25(62.5)	3.52±2.33	10.52±8.53	1.65±0.41	1.67±0.22	6.78±3.82
χ^2/t 值		0.450	0.257	0.503	2.217	4.249	3.651	4.014	1.954
<i>P</i> 值		0.502	0.321	0.478	0.004	<0.001	0.011	<0.001	0.022

作者单位:716000 陕西延安,延安大学附属医院重症医学科(袁伟伟、惠智艳),老年病科(齐茗)

通讯作者:齐茗,E-mail:qi0909ming@163.com

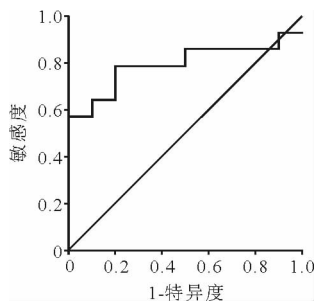


图1 血清 SAA 诊断 IPF 的 ROC 曲线

表2 IPF 组患者血清 SAA 与其他指标的相关性分析

指标	r 值	P 值
FVC% pred	-0.234	0.012
FEV ₁ % pred	0.021	0.124
FEV ₁ /FVC	0.014	0.321
DLC0% pred	0.053	0.571
CRP	0.132	0.256
ESR	0.142	0.325
HDL-C	0.019	0.149
LDL-C	0.058	0.651
WBC 计数	0.092	0.231

讨论

IPF 为一种原因不明、主要发生于中老年患者、病变部位局限于肺部的慢性进行性疾病,其病理表现主要为进行性肺间质纤维化,症状包括咳嗽、咳痰、进行性呼吸困难,伴有消瘦,疾病预后较差,在急性发作时可严重威胁患者生命。目前 IPF 的发病机制尚未完全明确。

本研究结果显示,IPF 组受试者炎症指标(WBC 计数、CRP 及 ESR)水平均明显高于对照组。既往有研究认为 IPF 与慢性炎症反应密切相关,炎症细胞可以产生大量的促纤维化生长因子,并作用于成纤维细胞,使其活化,合成细胞外基质蛋白,从而引起肺间质纤维化;此外,大量炎症细胞及细胞因子相互作用,发生一系列反应,加重肺组织炎症,刺激纤维母细胞分裂,进一步加重肺间质纤维化;也有研究认为炎症反应可激活体内免疫应答,刺激机体产生大量抗体,大量抗原抗体复合物沉积于肺部,最终导致肺纤维化的发生^[10-11]。本研究结果显示,IPF 组受试者 HDL-C 水平低于对照组,而 LDL-C 水平高于对照组。目前的研究结果认为 HDL-C 具有保护血管内皮、抗氧化、抗炎等作用,对因缺血和感染损伤的脏器起保护作用,而 LDL-C 可被巨噬细胞吞噬形成泡沫细胞,粘附于血管内皮形成粥样硬化,被氧化后的 LDL-C 具有一定毒性,可改变内皮壁细胞功能,进一步加重血管损伤,导致起各脏器功能出现异常^[12-13]。血脂水平变化在一定程度上反映全身脂代谢的状态。IPF 患者的肺泡表面气体交换功能出现异常,通气-血流比例失衡,可导致患者处于缺氧状态并进一步加重肺脏毛细血管内皮细胞的损伤,从而影响正常的脂代谢过程。因此认为 HDL-C 水平下降和 LDL-C 水平升高可能是 IPF 患者血脂异常的一个特点。

SAA 是一种不仅参与炎症过程而且参与脂代谢过程的多

效蛋白^[14]。既往研究结果显示,在系统性硬化患者中,SAA 升高者更易发生呼吸困难及肺间质纤维化^[7]。本研究结果显示,IPF 组受试者血清 SAA 水平高于对照组。目前认为 SAA 不仅可由肝脏产生,肺纤维母细胞也可产生。IPF 患者由于肺纤维化及低氧等刺激产生大量 SAA,SAA 可进一步诱导基质金属蛋白酶(MMP)-5、MMP-7 及 MMP-1 的过量产生,因此认为上述 MMPs 是 IPF 的潜在生物标志物。本研究中的 ROC 曲线分析结果显示,血清 SAA 诊断 IPF 的 AUC 为 0.791,表明血清 SAA 诊断 IPF 的价值较高,当血清 SAA 取 6 300ng/ml 为临界值时,其敏感度为 71%,特异度为 85%。因此,我们推测 SAA 有潜力成为诊断 IPF 的生物标志物。Pearson 相关分析结果显示,IPF 患者血清 SAA 与 FVC% pred 呈负相关。随着 IPF 患者的病情不断恶化,FVC% pred 也随之下降,SAA 或许可替代传统的肺功能用于判断 IPF 患者病情严重程度及其治疗效果。

总之,血清 SAA 对 IPF 具有重要的临床价值,可为 IPF 患者的诊治提供新的简便方法。但由于本研究纳入的样本量有限,后期仍需大样本量的研究进一步证实。

参考文献

- [1] 陈茂庆,刘晓秋. Thy-1 在肺纤维化形成中的作用[J]. 临床内科杂志,2019,36(11):791-792.
- [2] Yan F, Wen Z, Wang R, et al. Identification of the Lipid Biomarkers From Plasma in Idiopathic Pulmonary Fibrosis by Lipidomics[J]. BMC Pulm Med,2017,17(1):174.
- [3] Carleo A, Bargagli E, Landi C, et al. Comparative proteomic analysis of bronchoalveolar lavage of familial and sporadic cases of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. J Breath Res,2016,10(2):026007.
- [4] Landi C, Bargagli E, Carleo A, et al. Bronchoalveolar lavage proteomic analysis in pulmonary fibrosis associated with systemic sclerosis: S100A6 and 14-3-3 ϵ as potential biomarkers[J]. Rheumatology (Oxford), 2019, 58(1):165-178.
- [5] 肇玉博,张驰,常安琪,等. SAA、CRP 及 PCT 检测对感染性疾病的临床诊断价值[J]. 临床医学研究与实践,2018,3(34):105-107.
- [6] 刘鑫,雷磊,戴光荣,等. 继发性腹膜炎患者血清高迁移率族蛋白 1 及炎症标志物水平与疾病严重程度的关系研究[J]. 临床内科杂志,2018,35(11):762-765.
- [7] Lakota K, Carns M, Podlasky S, et al. Serum amyloid A is a marker for pulmonary involvement in systemic sclerosis[J]. PLoS One, 2015, 10(1):e0110820.
- [8] 钱宝,嵇华夏,胡小燕,等. 慢性阻塞性肺病急性加重期血清 SAA、PCT 的检测及临床意义[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2019,40(7):799-801.
- [9] Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline[J]. Am J Respir Crit Care Med,2018,198(5):e44-e68.
- [10] 刘建,张心远,王玉光. 特发性肺纤维化发病机制研究的变迁和现状[J]. 医学综述,2015,21(2):207-210.
- [11] Heukels P, Moor CC, von der Thüsen JH, et al. Inflammation and immunity in IPF pathogenesis and treatment[J]. Respir Med,2019,147:79-91.
- [12] 金炯,梁永杰. 高密度脂蛋白抗炎作用的新进展[J]. 诊断学理论与实践,2011,10(4):380-383.
- [13] Chang FJ, Yuan HY, Hu XX, et al. High density lipoprotein from patients with valvular heart disease uncouples endothelial nitric oxide synthase[J]. J Mol Cell Cardiol,2014,74:209-219.
- [14] Yarur AJ, Quintero MA, Jain A, et al. Serum Amyloid A as a Surrogate Marker for Mucosal and Histologic Inflammation in Patients with Crohn's Disease. Inflamm Bowel Dis,2017,23(1):158-164.

(收稿日期:2019-12-04)

(本文编辑:周三凤)