

· 临床研究 ·

特发性肺纤维化患者 CRP 评分与血清 MDA、PCⅢ 和 LN 水平的相关性分析*

李爱敏¹, 袁雅冬^{2△}

(1. 河北省邢台市人民医院呼吸科 054031; 2. 河北医科大学第二医院呼吸科, 石家庄 050000)

摘要:目的 对特发性肺(间质)纤维化(IPF)患者病情严重程度与血清脂质过氧化终产物丙二醛(MDA)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、层粘连蛋白(LN)水平的相关性进行分析。方法 对 31 例 IPF 患者进行临床-影像-生理(CRP)评分,同时测定血清 MDA、PCⅢ 和 LN 水平。选择 20 例在该院体检的健康者为对照组。结果 IPF 患者血清 MDA、PCⅢ、LN 水平与对照组相比明显升高($P < 0.01$);CRP 评分与血清 MDA、PCⅢ、LN 水平呈显著正相关($r = 0.926, r = 0.920, r = 0.924, P < 0.01$)。结论 IPF 患者随着 CRP 评分的增高,血清 MDA、PCⅢ 及 LN 水平呈增高趋势。

关键词:肺纤维化;损伤严重度评分;丙二醛;前胶原;层粘连蛋白

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.35.024

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)35-3587-02

A correlation analysis of CRP score with serum levels of MDA, PCⅢ and LN of patients with idiopathic pulmonary fibrosis*

Li Aimin¹, Yuan Yadong^{2△}

(1. Department of Respiratory Medicine, Xingtai People's Hospital, Xingtai, Hebei 054031, China; 2. Department of Respiratory Medicine, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050000, China)

Abstract: Objective To analyze the correlation of illness severity of patients with idiopathic pulmonary (interstitial) fibrosis (IPF) with serum levels of lipid peroxidation end-products such as malondialdehyde (MDA), Ⅲ procollagen (PC Ⅲ) and laminin (LN). **Methods** 31 patients with IPF were graded by clinical-radiographic-physiologic (CRP) score system, and their serum MDA, PC Ⅲ and LN were detected simultaneously. 20 healthy people who had undergone physical examination in this hospital were selected for the control group. **Results** Serum levels of MDA, PC Ⅲ and LN of patients with IPF were markedly higher than those of people in control group ($P < 0.01$). The CRP score showed a significantly positive correlation with serum levels of MDA, PC Ⅲ and LN ($r = 0.926, r = 0.920, r = 0.924, P < 0.01$). **Conclusion** Patients with IPF shows a trend of increasing serum levels of MDA, PC Ⅲ and LN with increasing CRP score.

Key words: pulmonary fibrosis; injury severity score; malondialdehyde; procollagen; laminin

特发性肺(间质)纤维化(IPF)是最常见的肺间质疾病,其发病机制目前未完全阐明,临床预后不良,晚近发病率有增高趋势,早期的诊断及治疗对预后至关重要。本研究观察了 IPF 患者病情严重程度与血清脂质过氧化终产物丙二醛(MDA)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、层粘连蛋白(LN)的相关性,以期对临床上筛选 IPF、观察 IPF 的病情变化,为 IPF 患者的诊断及预后判断提供新的依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2007 年 9 月至 2009 年 12 月邢台市人民医院呼吸内科门诊及住院部 IPF 患者 31 例,其中男 17 例,女 14 例;平均年龄(59.6 ± 12.7)岁,所有病例符合中华医学会呼吸病学会 2002 年发布的《IPF 诊断和治疗指南》(草案)^[1]。排除:(1)急性间质性肺炎或晚期危重患者;(2)妊娠或哺乳期妇女;(3)合并严重心、肝、肾和血液系统等疾病;(4)精神病患者,免疫系统疾病、消化性溃疡、糖尿病、严重骨质疏松及结核病患者。同时选择 20 例在本院体检的健康者为对照组。男 11 例,女 9 例;年龄 41~74 岁,平均(58.6 ± 11.5)岁,无心、肝、肺、胃等重要脏器疾病,且肝、肾功能试验正常。与病例组在年龄、性别上差异无统计学意义($P < 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 标本及处理 所有病例及对照组均于清晨空腹抽取外

周血 4 mL,静置 1 h,离心后取血清,置于 -20 °C 冰箱保存,用时冻融。

1.2.2 检测血清 PCⅢ、LN、MDA 浓度。采用放射免疫平衡法检测 PCⅢ 及 LN 浓度。LN 放射免疫分析检测试剂盒及 PCⅢ 放射免疫分析测试试剂盒均由上海海军医学研究所提供。MDA 测定采用硫巴比妥酸反应底物法(TBARs)测定 MDA,利用 MDA 与 TBA 缩合形成红色产物的原理,用可见分光光度计(532 nm)测定其最大吸收峰的吸光度。MDA 测定试剂盒由南京建成生物工程研究所提供。

1.2.3 CRP 评分标准 参照 Watter's 等^[2]推荐的临床-影像-生理(CRP)综合积分法,根据患者呼吸困难及咳嗽的严重程度、胸部高分辨 CT(HRCT)的磨玻璃样变及纤维化范围及肺活量(VC)、一秒量(FEV1)、肺总量(TLC)、一氧化碳弥散量(DLCO/VA)、肺泡动脉氧分压差[P(A-a)O₂]给出 CRP 总分。

1.3 统计学处理 所有数据用 SPSS11.5 软件进行处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间显著性检验用 t 检验。血清学指标相关性采用线性相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 IPF 患者 CRP 评分及血清中 MDA 与 PCⅢ、LN 的变化 IPF 患者血清 MDA、PCⅢ、LN 与对照组比较,差异有统计

* 基金项目:2011 年邢台市科学技术研究计划自筹经费资助项目(2011ZC170)。△ 通讯作者, Tel:15803210960; E-mail:yydzzy62@si-na.com。

学意义($P < 0.01$),见表 1。

2.2 IPF 患者 CRP 评分与 MDA、PCIII、LN 之间的相关性分析 CRP 评分与血清 MDA、PC III、LN 呈显著正相关($r = 0.926, r = 0.920, r = 0.924, P < 0.01$),见图 1~3。

表 1 IPF 患者与健康对照组 MDA、PC III、LN 水平变化

组别	n	CRP 评分(分)	MDA($\mu\text{mol/L}$)	PCIII($\mu\text{g/L}$)	LN(ng/mL)
病例组	31	58.32±10.28*	6.32±0.78*	133.87±21.42*	170.41±14.43*
对照组	20	—	3.43±0.50	100.40±19.17	116.20±19.24

*: $P < 0.01$, 与对照组比较; —: 此项无数据。

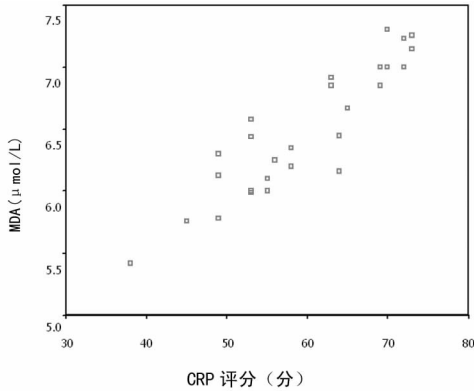


图 1 IPF 患者 CRP 评分与血清 MDA 的相关性

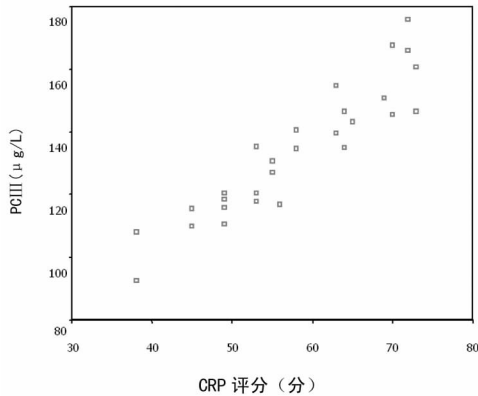


图 2 IPF 患者 CRP 评分与血清 PC III 的相关性

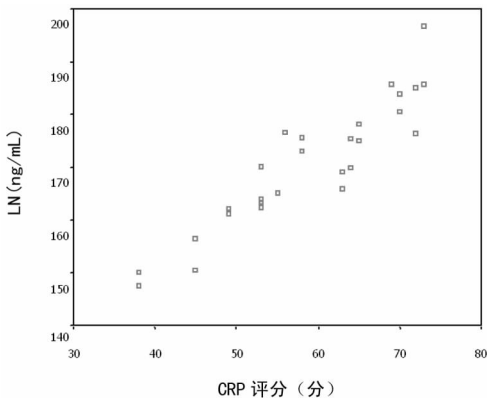


图 3 IPF 患者 CRP 评分与血清 LN 的相关性

3 讨论

IPF 是间质性肺疾病最常见的一种特殊类型,是一种原因不明,以弥漫性肺纤维化、肺功能损害和呼吸困难为特点的临床综合征。本病起病隐匿,预后不佳^[33]。CRP 评分标准系根

据患者呼吸困难及咳嗽的严重程度、胸部 HRCT 的磨玻璃样变及纤维化范围及肺功能检查[VC、FEV1、TLC、DICO/VA、P(A-a)O₂]给出 CRP 总分,可反映 IPF 患者的病情严重程度^[4-5]。PC III、LN 是细胞外基质重要成分^[6-7],临床上已广泛应用于肝纤维化程度及预后的判断^[8-9]。肺纤维化是肺成纤维细胞复制、增殖,合成过多的以胶原为主的细胞外基质堆积而引发的。MDA 是自由基损伤机体的产物,能在一定程度上反映体内氧自由基产生的多少,测定 MDA 可反映脂质过氧化水平,间接反映氧化应激的程度^[10-12]。越来越多的证据表明,氧化应激在 IPF 发病机制中起着非常重要的作用^[13-15]。在 IPF 患者中,肺泡上皮细胞、血管内皮细胞、炎性细胞等细胞膜受脂质过氧化损伤,最终致使肺成纤维细胞增殖,肺基质胶原沉积^[16-17]。本研究对反映 IPF 患者病情严重程度的临床指标 CRP 评分与反映氧化应激程度的血清学指标 MDA 及细胞外基质成分 PC III、LN 的相关性进行了分析,结果显示:(1)IPF 患者 CRP 评分、血清 MDA、PC III、LN 高于对照组;(2)IPF 患者随着 CRP 评分的增高,即肺纤维化损伤程度越严重,血清 MDA 与 PC III、LN 含量呈增高趋势。说明血清 MDA、PC III、LN 参与了 IPF 的发展,除 CRP 评分外,血清 MDA、PC III、LN 水平对肺间质纤维化患者的诊断及预后判断亦有一定临床意义。

参考文献:

- [1] 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]. 中华结核和呼吸杂志, 2002, 25(8): 453-460.
- [2] Watter's LC, King TE, Schwarz MI, et al. A clinical, radiographic, and physiologic scoring system for the longitudinal assessment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Am Rev Respir Dis, 1986, 133(1): 97-103.
- [3] 崔社怀. 特发性肺间质纤维化[J]. 重庆医学, 2003, 32(7): 803-804.
- [4] 杨健, 毛健强, 秦清训. 特发性肺间质纤维化影像诊断探讨[J]. 广西医学, 2007, 29(11): 1708-1710.
- [5] 崔社怀, 罗香国, 曹国强, 等. 特发性肺纤维化 HRCT 的诊断价值[J]. 重庆医学, 2003, 32(7): 905-907.
- [6] Miner JH, Li C, Mudd JL, et al. Compositional and structural requirements for laminin and basement membranes during mouse embryo implantation and gastrulation[J]. Development, 2004, 131(10): 2247-2256.
- [7] 杨瑞生, 谢海英, 曾碧娟. 肺纤维化患者血清 III 型前胶原和层粘连蛋白监测的临床意义[J]. 中国热带医学, 2005, 5(2): 215-217.
- [8] 马德佳, 何新发, 李燕妮. HA、PC-III、IV-C 及 LN 对肝纤维化的诊断价值[J]. 广西医学, 2011, 33(3): 312-314.
- [9] 陈瑞烈, 李晓君, 连素文, 等. 病毒性肝炎患者血清 IV 型胶原、透明质酸和层粘连蛋白的检测及其意义[J]. 海南医学, 2011, 12(8): 12-13.
- [10] Deger Y, Yur F, Ertekin A, et al. Protective effect of alpha-tocopherol on oxidative stress in experimental pulmonary fibrosis in rats[J]. Cell Biochem Funct, 2007, 25(6): 633-637.
- [11] 刘瑞, 李成刚, 梁欣, 等. 博来霉素诱导大鼠肺纤维化过程中脯氨酸及氧化应激指标的变化[J]. 第四军医大学学报, 2004, 25(23): 2202-2204.
- [12] 梁祚仁, 赵善民, 何显教, 等. 低温低氧(下转第 3591 页)

率^[2],结合改变母体体位使显示率更高。因母体体位的改变会使羊水重新分布,同时改变胎头与母体间的空间关系,胎头离开子宫壁,胎头枕部朝向探头,使大多数侧位的胎头方位易找到 FCEP。正枕前或正枕后时、在不改变母体体位的情况下就能获取 FCEP。枕朝向母体后、下方的胎头方位在改变母体体位前、后的显示率都相对较低,因胎头枕部离探头远,即使改变母体体位也不可能将所有的胎头枕部都“拉”近探头,因而获取 FCEP 概率相对较低;枕朝向下的情况因母体耻骨联合的遮挡获取 FCEP 概率也相对较低。另外,孕龄大、羊水量少也会使胎耳显示率下降。观察胎儿外耳的最佳时期为孕 17~24 周^[6],有学者观察孕 17~27 周胎儿外耳显示率可达 95.90%^[3]。因为这时期羊水相对较多,胎儿活动度大,易于改变胎头方位。本组探讨的是中、晚期妊娠的胎儿外耳显示率的情况,故部分被检者孕周较大,因而还有近 12.15% 的胎耳不能被检出。

无耳及小耳畸形发病率美国加利福尼亚州为 2.00/万^[7];意大利 1983~1992 年为 1.46/万^[8]。1988~1992 年中国住院围生儿无耳和小耳 5 年发病率为 1.40/万^[9]。小耳、无耳畸形除本身形态功能缺陷外,还伴有其他严重缺陷,如泌尿系统异常、染色体异常等。超声测胎耳长度为 Down 综合征主要的超声标记之一^[10]。临床体检中发现许多染色体综合征各畸形综合征的症状之一为无耳和小耳畸形^[11]。近年来国外学者研究发现,产前系统超声检查在对于发现一些常见的染色体疾病方面有重要的提示作用^[12]。国内吴琼等^[13]发现的 13 例外耳畸形产前超声筛查出 7 例,漏诊 6 例;13 例中 9 例为单纯性的外耳畸形,4 例合并多系统畸形。胎儿外耳畸形有其特殊的声像图表现,产前超声检查胎儿外耳可为产前诊断胎儿畸形提供丰富的诊断信息。尽快将目前发现的超声标记与现有的其他筛查方法有效地结合,是产前诊断领域提高检出率急需解决的问题^[14]。因此提高胎耳显示率,减少耳异常的漏诊,对耳畸形本身及其他畸形的检出都具有重要意义。

正常胎耳的检出是减少耳异常漏诊的前提。产前检查在手法熟练的基础上,每例耗时 30 min 或更长^[15]。其中包括对胎耳的检查必需的耐心和细致以及发现新的方法以消除各种不利因素的影响。

参考文献:

[1] 李胜利,陈秀兰,欧阳淑媛,等. 1999~2006 年 993 例胎儿结构异常数据资料分析[J]. 中国医学科学院学报, 2008,

30(1):69-74.

[2] 陈星明,张辉华,钟宇梅,等. 经第一颈椎双耳平面法在胎儿外耳超声显像中的应用[J]. 临床超声医学杂志, 2009, 11(6):411-412.

[3] 陈星明,樊月多,钟艳,等. 胎儿外耳正常超声测值[J]. 中国医学影像技术, 2009, 25(6):1069-1071.

[4] 魏俊,廖鸿飞,陈松,等. 实时三维超声检查在胎儿颜面部畸形的临床价值[J]. 重庆医学, 2009, 38(24):3080-3081.

[5] 余庆红,唐凤珍,柏艳红,等. 四维超声对胎儿表面成像的探讨与临床价值[J]. 中华中西医杂志, 2008, 9(5):388-389.

[6] 杨敏,郑敏,顾小宁,等. 超声观察胎儿外耳标准切面及观察时机[J]. 中国医学影像技术, 2010, 26(2):304-306.

[7] Harris J, Kallén B, Robert E. The epidemiology of anotia and microtia[J]. J Med Genet, 1996, 33(10):809-813.

[8] Mastroiacovo P, Corchia C, Botto LD, et al. Epidemiology and genetics of microtia-anotia: a registry based study on over one million births[J]. J Med Genet, 1995, 32(6):453-457.

[9] 朱军,王艳萍,梁娟,等. 1988~1992 年全国先天性无耳和小耳畸形发病率的抽样调查[J]. 中华耳鼻咽喉科杂志, 2000, 35(1):62-65.

[10] Awwad JT, Azar GB, Karam KS, et al. Ear length: a potential sonographic marker for Down syndrome[J]. Int J Gynaecol Obstet, 1994, 44(3):233-238.

[11] 孙聪勇,梁丽华,陈桂红,等. 超声检测胎儿头围耳长比值的临床意义[J]. 河北医药, 2010, 32(11):196-197.

[12] Benacerraf BR. The role of the second trimester genetic sonogram in screening for fetal Down syndrome[J]. Semin Perinatol, 2005, 29(6):386-394.

[13] 吴琼,张冬梅,周琪,等. 产前超声诊断胎儿外耳畸形的价值探讨[J]. 临床超声医学杂志, 2009, 11(10):703-704.

[14] 张玮,谢玉环,芦爱霞,等. 产前系统超声检查诊断胎儿畸形的临床研究[J]. 中国医师进修杂志, 2009, 23(3):56-57.

[15] 周毓青,严英榴. 产科超声筛选及高危胎儿畸形的诊断[J]. 上海医学影像, 2007, 16(1):30-35.

(收稿日期:2011-03-09 修回日期:2011-07-18)

(上接第 3588 页)

对心肌缺血家兔血浆丙二醛、内皮素和超氧化物歧化酶的影响[J]. 广西医学, 2005, 27(1):17-19.

[13] Liu R, Ahmed KM, Nantajit D, et al. Therapeutic effects of alpha-lipoic acid on bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats[J]. Int J Mol Med, 2007, 19(6):865-873.

[14] Arafa HM, Abdel-Wahab MH, El-Shafeey MF, et al. Anti-fibrotic effect of meloxicam in a murine lung fibrosis model[J]. Eur J Pharmacol, 2007, 564(1/3):181-189.

[15] Boyaci H, Maral H, Turan G, et al. Effects of erdoesteine

on bleomycin-induced lung fibrosis in rats[J]. Mol Cell Biochem, 2006, 281(1/2):129-137.

[16] 关天宇,焦扬,杨效华,等. 肺痹汤对肺间质纤维化大鼠血清细胞外基质影响的实验研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2007, 13(1):50-51.

[17] 王建英,任引哲,王迎新. 氧自由基与人体健康[J]. 化学世界, 2006, 47(1):61-63.

(收稿日期:2011-04-09 修回日期:2011-08-12)