

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.19.016

SP-D、CCL18、CC16 在慢性阻塞性肺疾病急性加重期血清和呼气冷凝液中的变化及临床价值

陈忠仁, 秦 篙[△]

(海南省海口市人民医院呼吸内科 570208)

[摘要] **目的** 探讨肺表面活性蛋白 D(SP-D)、肺部活化调节趋化因子(CCL18)、Clara 细胞蛋白(CC16)在慢性阻塞性肺疾病(COPD)急性加重期血清和呼气冷凝液中的变化及临床价值。**方法** 选择 2010 年 1 月至 2013 年 12 月被该院收治的 COPD 患者 62 例。将 62 例患者按照 COPD 严重程度分为 COPD 急性加重期 32 例(A 组),COPD 缓解期 30 例(B 组)。另选择同期在该院体检的健康人群 36 例为对照组。统计受试者血清和呼气冷凝液中 SP-D、CCL18、CC16 水平,并对各指标与年龄、烟龄、肺功能、体质量指数(BMI)的关系进行相关性分析。**结果** A 组呼气冷凝液 SP-D、CCL18 水平明显高于 B 组和对照组($P<0.05$),且 B 组 SP-D、CCL18 水平高于对照组($P<0.05$)。A 组血清 SP-D、CCL18、CC16 水平明显高于 B 组和对照组($P<0.05$),且 B 组 SP-D、CCL18、CC16 水平高于对照组($P<0.05$)。血清 SP-D、CCL18 水平明显高于呼气冷凝液($P<0.01$)。呼气冷凝液 SP-D 与烟龄呈正相关($r=0.298, P<0.05$),与第 1 秒用力呼气容积(FEV1%pred)、1 秒率[FEV1/FVC(%)]呈负相关($r=-0.318, -0.402, P<0.05$);血清 SP-D 与烟龄呈正相关($r=0.297, P<0.05$),与 FEV1%pred、FEV1/FVC(%)呈负相关($r=-0.278, -0.298, P<0.05$);血清 CC16 与 FEV1%pred、FEV1/FVC(%)呈负相关($r=-0.358, -0.382, P<0.05$);呼气冷凝液 SP-D、CCL18 及 SP-D、CCL18、血清 CC16 之间两两均呈正相关($P<0.05$);其他指标与年龄、烟龄、肺功能、BMI 等因素无相关性。**结论** 呼气冷凝液及血清中 SP-D、CCL18、CC16 与 COPD 急性加重密切相关,监测上述指标可对 COPD 病情及预后进行监测与判断。

[关键词] 肺疾病,慢性阻塞性;肺表面活性物质相关蛋白质 D;肺部活化调节趋化因子;Clara 细胞蛋白

[中图分类号] R563.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2015)19-2638-03

Change and clinical value of SP-D, CCL18 and CC16 in serum and in exhaled breath condensate in acute exacerbation of COPD

Chen Zhongren, Qin Gao[△]

(Department of Respiratory Medicine, Haikou People's Hospital, Haikou, Hainan 570208, China)

[Abstract] **Objective** To study the change and clinical value of SP-D, CCL18 and CC16 in serum and in exhaled breath condensate in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. **Methods** Sixty two cases of COPD patients admitted in our hospital from 2010 January to 2013 December were selected as the research object. All the 62 patients were divided into group A(32 patients with COPD in acute exacerbation) and group B(30 patients with COPD in remission stage) in accordance with the severity of COPD. Thirty six cases of health people were selected as the control group. Statistical subjects SP-D, CCL18, CC16 content in serum and in exhaled breath condensate, and the relations between the various indexes and age, smoking, pulmonary function and BMI were analyzed. **Results** The exhaled breath condensate SP-D, CCL18 content in group A was significantly higher than that of B group and the control group ($P<0.05$), and the SP-D, CCL18 in group B was higher than that in control group ($P<0.05$). The serum SP-D, CCL18, CC16 content in group A was significantly higher than that of B group and the control group ($P<0.05$), and the SP-D, CCL18, CC16 in group B was higher than that in control group ($P<0.05$). Serum SP-D, CCL18 levels were significantly higher than those in the exhaled breath condensate ($P<0.01$). Exhaled breath condensate SP-D was positively associated with smoking age ($r=0.298, P<0.05$), and FEV1% pred, FEV1/FVC (%) showed a negative correlation ($r=-0.318, -0.402, P<0.05$); the serum levels of SP-D was positively associated with tobacco ($r=0.297, P<0.05$), and FEV1% pred, FEV1/FVC (%) were negative correlated ($r=-0.278, -0.298, P<0.05$); serum CC16 and FEV1% pred, FEV1/FVC (%) were negatively correlated ($r=-0.358, -0.382, P<0.05$); Exhale breath condensate SP-D, condensate CCL18, SP-D, CCL18 serum, serum CC16 were are positively correlated in each two ($P<0.05$); and there was no significant correlation between other indexes and age, smoking, pulmonary function and BMI etc. **Conclusion** Exhaled breath condensate, serum SP-D, serum CCL18, exhaled breath condensate, exhaled breath condensate, serum CC16 are closely related to acute exacerbation of COPD, and monitoring the indicators can be judgment of the degree and prognosis of COPD.

[Key words] pulmonary disease, chronic obstructive; pulmonary surfactant-associated protein D; pulmonary activation regulated chemokine; Clara cell protein

作者简介:陈忠仁(1981—),主治医师,硕士,主要从事支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病的研究。 [△] **通讯作者,** Tel:13807565790; E-mail: qinhe0202@sina.com.

慢性阻塞性肺疾病(COPD)为一种慢性进行性肺部疾病,以气流受限为主要特征,随着人口老龄化程度的加剧,其发病有上升趋势^[1]。预计到 2020 年,COPD 病死率将仅次于心脑血管疾病,给社会及家庭带来沉重负担^[2]。有研究显示,氧化应激、感染、炎症及生物标志物表达变化等多种因素与 COPD 的发病关系密切,在 COPD 进展过程中起重要作用^[3-6]。肺表面活性蛋白 D(surfactant protein D,SP-D)为胶原凝集素蛋白家族成员,肺部活化调节趋化因子(pulmonary and activation-regulated chemokine,CCL18)、Clara 细胞蛋白(clara cell protein,CC16)主要在肺中表达,研究显示,上述指标在肺部疾病中均存在异常表达^[7]。本研究通过检测 COPD 急性加重期、临床缓解期患者及健康人群血清、呼气冷凝液中 SP-D、CCL18、CC16 水平,旨在探讨 SP-D、CCL18、CC16 在 COPD 急性加重期的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2010 年 1 月至 2013 年 12 月本院收治的 COPD 患者 62 例,年龄 59~85 岁,中位年龄 62 岁。将 62 例患者按照 COPD 严重程度分为 COPD 急性加重期 32 例(A 组),COPD 缓解期 30 例(B 组)。另选择同期在本院体检的健康人群 36 例为对照组。3 组年龄、性别、吸烟状况、体质量指数(BMI)等数据比较,差异无统计学意义($P>0.05$);但 3 组在烟龄、第 1 秒用力呼气容积(FEV1%pred,以测量值占预计值的百分比表示)、1 秒率[FEV1/FVC(%)]方面差异有统计学意义($P<0.05$)。纳入标准:符合 COPD、COPD 急性加重期、COPD 缓解期的诊断标准;无严重肝肾疾病;近期末接受激素治疗;依从性佳;患者知情同意。排除标准:伴有其他呼吸系统疾病者;合并免疫系统疾病者;职业暴露者;有精神疾病者;吸入有害气体者;未完成研究者。

1.2 方法

1.2.1 标本收集 于清晨空腹状态下抽取受试者外周静脉血 4 mL,3 500 r/min 离心 10 min,上清液-80 ℃保存待测。采用德国 Jaeger 公司呼气冷凝液收集装置 Ecoscreen 收集呼气冷凝液。该装置由制冷器和呼气冷凝液收集管路构成,受试者呼气时,气体由进气口进入冷凝室,再由出气口排出,气体在冷凝室遇冷凝集成液体。

1.2.2 指标检测 采用 ELISA 法检测血清和呼气冷凝液中 SP-A、SP-D、CCL18、CC16 等指标,试剂盒购自于上海华大基因,严格按照说明书进行操作。肺功能测定在上午进行,使用比利时 Medisoft-Hyp 肺功能仪进行检测,检测指标包括:FEV1/FVC(%)和 FEV1%pred。

1.2.3 统计指标 统计受试者血清和呼气冷凝液中 SP-D、CCL18、CC16 水平,并对各指标与年龄、烟龄、肺功能、BMI 进行相关性分析。

1.3 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验,组间比较采用单因素方差分析,采用 Spearman 检验进行相关性分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组呼气冷凝液中 SP-D、CCL18 水平分析 呼气冷凝液中 CC16 水平极微,几乎检测不到,故只对呼气冷凝液中 SP-

D、CCL18 水平进行了检测。检测结果显示,A 组呼气冷凝液 SP-D、CCL18 水平明显高于 B 组和对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),且 B 组 SP-D、CCL18 水平高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 3 组呼气冷凝液中 SP-D、CCL18 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	SP-D(ng/mL)	CCL18(pg/mL)
A 组	32	2.61±1.07	19.74±2.25
B 组	30	1.95±0.91	17.28±2.11
对照组	36	1.78±0.57	14.19±1.28
F		10.267 9	11.795 8
P		<0.05	<0.05

2.2 3 组血清中 SP-D、CCL18、CC16 水平分析 检测结果显示,A 组血清 SP-D、CCL18、CC16 水平明显高于 B 组和对照组($P<0.05$),且 B 组 SP-D、CCL18、CC16 水平高于对照组($P<0.05$),见表 2。

表 2 3 组血清中 SP-D、CCL18、CC16 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	SP-D(ng/mL)	CCL18(ng/mL)	CC16(pg/mL)
A 组	32	2.61±1.07	2.25±0.21	0.58±0.09
B 组	30	1.95±0.91	1.69±0.18	0.45±0.06
对照组	36	1.78±0.57	1.17±0.15	0.19±0.03
F		9.768 2	8.795 6	9.659 2
P		<0.05	<0.05	<0.05

2.3 血清、呼气冷凝液中 SP-D、CCL18 水平分析 对血清、呼气冷凝液中 SP-D、CCL18 水平进行比较,血清 SP-D、CCL18 水平明显高于呼气冷凝液,差异有统计学意义($P<0.01$),见表 3。

表 3 血清、呼气冷凝液中 SP-D、CCL18 水平比较($\bar{x}\pm s$,ng/mL)

分类	n	SP-D	CCL18
血清	98	296.28±21.57	2.18±0.28
呼气冷凝液	98	2.29±1.05	1.76±0.16
t		59.287 1	16.769 2
P		<0.05	<0.05

2.4 各指标与年龄、烟龄、肺功能、BMI 的相关性分析 对呼气冷凝液 SP-D、CCL18,血清 SP-D、CCL18、CC16 等指标与年龄、烟龄、肺功能、BMI 等因素进行相关性分析,结果显示,呼气冷凝液 SP-D 与烟龄呈正相关($r=0.298, P<0.05$),与 FEV1%pred、FEV1/FVC(%)呈负相关($r=-0.318, -0.402, P<0.05$);血清 SP-D 与烟龄呈正相关($r=0.297, P<0.05$),与 FEV1%pred、FEV1/FVC(%)呈负相关($r=-0.278, -0.298, P<0.05$);血清 CC16 与 FEV1%pred、FEV1/FVC(%)负相关($r=-0.358, -0.382, P<0.05$);呼气冷凝液 SP-D、CCL18 与血清 SP-D、CCL18、CC16 之间两两均呈正相关($P<0.05$);其他指标与年龄、烟龄、肺功能、BMI 等因素无

相关性($P>0.05$)。

3 讨论

COPD 是一种慢性全身性疾病,发病原因复杂,与多种因素相关,如吸烟、年龄、遗传、炎症等因素均可引起 COPD^[7]。COPD 以气流受限为特征,同时伴有气道、肺组织等呼吸系统慢性炎症反应,因此 C 反应蛋白、IL 等炎症介质可作为 COPD 诊断、治疗的参考指标,但上述指标在评判 COPD 严重程度方面效果欠佳^[8-11]。新近研究发现,SP-D、CCL18、CCL16 等指标在 COPD 发病机制中起重要作用,与 COPD 的发病、进展及严重程度相关^[12-18]。Kelly 等^[3]研究发现,与健康人群相比,COPD 患者血清 CCL18 水平明显较高,且 COPD 急性加重期患者血清 CCL18 表达明显增强。本研究显示,COPD 患者血清 CCL18 水平高于健康人群,且 COPD 急性加重期患者血清 CCL18 水平高于 COPD 缓解期患者,检测呼气冷凝液中 CCL18 亦有相似发现,与相关文献基本一致。提示 CCL18 在不同严重程度 COPD 患者呼气冷凝液及血清中表达状况存在差异,因此可以作为 COPD 严重程度及预后评判的参考指标。

SP-D 为肺源性的胶原凝素,近年来研究发现其在一些慢性疾病的发病及进展中起重要作用^[11-15]。Liu 等^[11]研究发现,COPD 患者血清中 SP-D 表达水平明显高于健康人群,且 COPD 在急性加重时 SP-D 表达水平可明显增强。Güzel 等^[12]报道,COPD 患者血清 SP-D 比基线水平高出 95% 以上时,COPD 急性加重的发病风险明显增加。本研究显示,COPD 患者血清、呼气冷凝液中 SP-D 水平明显高于健康人群,且在 COPD 急性加重期,SP-D 在血清、呼气冷凝液中的表达强度高于 COPD 缓解期。与相关文献报道基本一致。提示血清、呼气冷凝液中 SP-D 可作为 COPD 急性加重风险的预测指标。COPD 急性加重时血清、呼气冷凝液中 SP-D 表达增强主要与 COPD 急性加重期患者炎症反应加重、缺氧反应明显、肺泡毛细血管通透性增强等因素有关,上述因素可引起机体血清、呼气冷凝液中 SP-D 表达增强。

CC16 可抑制炎症介质的表达,因此具有较强的抗炎作用,且可拮抗外源性蛋白的抗原性。MacNee^[5]研究发现,COPD 患者血清 CC16 检测水平明显高于健康人群,且 COPD 病情恶化时机体血清 CC16 水平明显升高,即血清 CC16 水平与 COPD 病情严重程度密切相关。本研究显示,COPD 患者血清、呼气冷凝液中 CC16 水平均明显高于健康人群,且在 COPD 急性加重时,血清、呼气冷凝液中 CC16 水平亦明显上升,与文献报道基本一致。COPD 急性加重期患者受炎症、氧化应激、感染等因素影响,机体肺泡-毛细血管通透性明显加强,进而导致 CC16 表达增强,并释放入血液及其他组织中,继而引起机体血清、呼气冷凝液中 CC16 水平明显升高。

本研究对呼气冷凝液 SP-D、CCL18,血清 SP-D、CCL18、CCL16 等指标与年龄、烟龄、肺功能、BMI 等因素进行相关性分析,结果显示,呼气冷凝液、血清中 SP-D 与烟龄呈正相关($P<0.05$),与肺功能呈负相关($P<0.05$);血清 CC16 与肺功能呈负相关($P<0.05$);呼气冷凝液 SP-D、CCL18 与血清 SP-D、CCL18、CC16 之间两两均呈正相关($P<0.05$)。吸烟是导致 COPD 和使其病情恶化的最常见危险因素,肺功能检测中的 FEV1%pred、FEV1/FVC(%)可反映 COPD 病情严重程度及

预后情况,因此呼气冷凝液、血清中 SP-D、CC16 与肺功能的相关性及上述指标之间的相关性结果表明,上述指标对监测 COPD 病情具有重要意义。

与呼气冷凝液比较,血清 SP-D、CCL18、CC16 的表达受诸多因素干扰。肝脏、淋巴结等器官组织均可表达 SP-D、CCL18、CC16,因此 SP-D、CCL18、CC16 检测结果受肺外器官 SP-D、CCL18、CC16 的表达状况影响。而呼气冷凝液中 SP-D、CCL18、CC16 随呼气冷凝液而成,检测特异性高,受影响的因素较少,能可靠地反映肺部 SP-D、CCL18、CC16 水平的变化,结果更为准确、可靠。

本研究不足之处是入组对象较少、规模较小,在一定程度上可能影响研究的结果和精确性。因此,仍然需要更大规模的临床研究进一步验证。

综上所述,呼气冷凝液和血清中的 SP-D、CCL18、CC16 等指标与 COPD 急性加重密切相关,监测上述指标可对 COPD 病情及预后进行监测与判断。

参考文献

- [1] Yao TC, Du G, Han L, et al. Genome-wide association study of lung function phenotypes in a founder population [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133(1): 248-255.
- [2] Maclay JD, MacNee W. Cardiovascular disease in COPD: mechanisms [J]. *Chest*, 2013, 143(3): 798-807.
- [3] Kelly E, Owen CA, Pinto-Plata V, et al. The role of systemic inflammatory biomarkers to predict mortality in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Expert Rev Respir Med*, 2013, 7(1): 57-64.
- [4] 张玉婷, 许西琳, 牛斌, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者血清 CC16 及 SP-D 水平变化及意义 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2013, 27(6): 581-582.
- [5] MacNee W. Systemic inflammatory biomarkers and comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Ann Med*, 2013, 45(3): 291-300.
- [6] Pinto-Plata V, Casanova C, Müllerova H, et al. Inflammatory and repair serum biomarker pattern; association to clinical outcomes in COPD [J]. *Respir Res*, 2012, 13: 71.
- [7] 刘双林, 沈奕播, 李琦, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重时血清和痰液中 SP-D 的变化和临床意义 [J/CD]. *中华肺部疾病杂志: 电子版*, 2013, 6(2): 26-29.
- [8] Kim DK, Cho MH, Hersh CP, et al. Genome-wide association analysis of blood biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186(12): 1238-1247.
- [9] Engström G, Lindberg C, Gerhardsson de Verdier M, et al. Blood biomarkers and measures of pulmonary function—a study from the Swedish twin registry [J]. *Respir Med*, 2012, 106(9): 1250-1257.
- [10] 陈明勇, 陈勃江, 陈斌, 等. 吸入沙美特罗替卡松粉剂对稳定期 COPD 患者血清 SP-D 浓度的影响 [J/CD]. *中华哮喘杂志: 电子版*, 2013, 7(1): 35-38. (下转第 2643 页)

- Pac J Cancer, 2013, 14(4):2591-2594.
- [7] 刘东璐. 紫杉醇不同剂型的特点及临床应用[J]. 临床合理用药, 2014, 7(3):168-169.
- [8] Zhou HB, Zhu JR. Paclitaxel induces apoptosis in human gastric carcinoma cells[J]. World J Gastroenterol, 2003, 3(9):442-445.
- [9] Zhou J, Zhao WY, Ma X, et al. The anticancer efficacy of paclitaxel liposomes modified with mitochondrial targeting conjugate in resistant lung cancer[J]. Biomaterials, 2013, 34(14):3626-3638.
- [10] Gornstein E, Schwarz TL. The paradox of paclitaxel neurotoxicity: mechanisms and unanswered questions [J]. Neuropharmacology, 2014, 76 (Pt A):175-183.
- [11] Argyriou AA, Koltzenburg M, Polychronopoulos P, et al. Peripheral nerve damage associated with administration of taxanes in patients with cancer[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2008, 66(3):218-228.
- [12] Leal AD, Qin R, Atherton PJ, et al. North Central Cancer Treatment Group/Alliance trial N08CA-the use of glutathione for prevention of paclitaxel/carboplatin-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. Cancer, 2014, 120(12):1890-1897.
- [13] Mu L, Feng SS. A novel controlled release formulation for the anticancer drug paclitaxel PLGA nanoparticles containing vitamin E TPGS[J]. J Control Release, 2006, 86(1):33-48.
- [14] 谭燕, 周建平, 全新勇, 等. 紫杉醇脂质体大鼠体内药动学考察[J]. 江苏药学与临床研究, 2006, 14(2):69-71.
- [15] 卢佳, 芦芸, 杨永秀, 等. 紫杉醇脂质体联合卡铂治疗卵巢癌疗效及安全性的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2012, 12(1):110-111.
- [16] 李智敏, 王静, 胡沙, 等. 抑制卵巢癌 A2780/Taxol 细胞 hsa-miR-27a 表达对紫杉醇敏感性影响的研究[J]. 现代妇产科进展, 2010, 4(19):282-285.
- [17] 林琳, 哈敏文, 苏春勇, 等. 胸腔内灌注紫杉醇脂质体治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液[J]. 山东医药, 2011, 51(52):50-51.
- [18] Lin CC, Papadopoulos KP. Novel targeted therapies for advanced esophageal cancer[J]. Dis Esophagus, 2007, 20(5):365-371.

(收稿日期:2014-11-15 修回日期:2015-02-20)

(上接第 2640 页)

- [11] Liu W, Ju CR, Chen RC, et al. Role of serum and induced sputum surfactant protein D in predicting the response to treatment in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Exp Ther Med, 2014, 8(4):1313-1317.
- [12] Güzel A, Karadag A, Okuyucu A, et al. The evaluation of serum surfactant protein D (SP-D) levels as a biomarker of lung injury in tuberculosis and different lung diseases [J]. Clin Lab, 2014, 60(7):1091-1098.
- [13] 庞琪, 刘晓菊, 施凯, 等. 香烟烟雾对慢性阻塞性肺疾病患者单核细胞源性巨噬细胞吞噬功能的影响[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(12):895-898.
- [14] Søndergaard J, Halling A. The PROTECCT-M study: a cohort study investigating associations between novel specific biomarkers, patient-related, healthcare system markers and the trajectory of COPD patients treated in primary care[J]. BMC Pulm Med, 2014, 14:88.
- [15] 杜舒婷, 丁连明, 杨福兵, 等. 太极拳运动对稳定期慢性阻塞性肺疾病患者血清中 IL-6、IL-8 及 TNF- α 含量的影响 [J]. 中华物理医学与康复杂志, 2014, 36(5):337-340.
- [16] Johansson SL, Tan Q, Holst R, et al. Surfactant protein D is a candidate biomarker for subclinical tobacco smoke-induced lung damage [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2014, 306(9):L887-895.
- [17] Agusti A, Sin DD. Biomarkers in COPD[J]. Clin Chest Med, 2014, 35(1):131-141.
- [18] Issac MS, Ashur W, Mousa H. Genetic polymorphisms of surfactant protein D rs2243639, Interleukin (IL)-1 β rs16944 and IL-1RN rs2234663 in chronic obstructive pulmonary disease, healthy smokers, and non-smokers[J]. Mol Diagn Ther, 2014, 18(3):343-354.

(收稿日期:2014-12-11 修回日期:2015-02-21)

《重庆医学》开通微信公众平台

《重庆医学》已开通微信公众平台(微信号:ChongqingMedicine),《重庆医学》将以微信平台渠道向广大读者发送终审会动态报道、各期杂志目录、主编推荐文章、学术会议、《重庆医学》最新资讯等消息。欢迎广大读者免费订阅。读者可以点击手机微信右上角的“+”,在“添加朋友”中输入微信号“Chongqing Medicine”,或在“添加朋友”中的“查找公众号”一栏输入“重庆医学”,添加关注。