

• 临床研究 •

慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血浆 SP-D 水平测定及临床意义

吴友茹, 陈明勇, 李 惠

(四川省绵阳市中心医院呼吸内科 621000)

摘 要:目的 检测慢性阻塞性肺疾病(COPD)急性加重期及稳定期患者血浆肺表面活性物质相关蛋白 D(SP-D)含量并探讨其临床意义。方法 选择 COPD 急性加重期(AECOPD)患者住院治疗时及治疗后获得缓解的患者 69 例,采用双抗体夹心酶标免疫分析法检测血浆 SP-D 浓度,同时进行血常规检测。检测 42 例健康体检者作为对照。结果 AECOPD 及稳定期 COPD 患者血浆 SP-D 平均浓度分别为 (183 ± 86) 、 (126 ± 72) ng/mL,对照组为 (96 ± 47) ng/mL,AECOPD 与稳定期、对照组比较差异有统计学意义($P < 0.01$),AECOPD 患者血浆 SP-D 阳性率为 85.50%,与 WBC、中性粒细胞的阳性率比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。结论 血浆 SP-D 可作为 AECOPD 诊断的潜在生物学指标。

关键词:肺疾病,慢性阻塞性;肺表面活性物质相关蛋白质 D;血浆;急性加重期

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.36.027

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)36-3701-02

Detection and its clinical significance of serum SP-D level in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

Wu Youru, Chen Mingyong, Li Hui

(Department of Respiratory Medicine, Mianyang Central Hospital, Mianyang, Sichuan 621000, China)

Abstract:Objective To detect the content of serum pulmonary surfactant-associated protein D(SP-D) in patients with chronic obstructive pulmonary disease(COPD) during acute exacerbation and in stable phase and discuss its clinical significance. **Methods** 69 patients with acute exacerbation of COPD(AECOPD) which achieved remission during and after hospital treatment were selected. Double-antibody sandwich enzyme linked immunosorbent assay was employed to measure the concentration of serum SP-D, and the complete blood count test was performed simultaneously. 42 cases of healthy people accepted physical examine served as control. **Results** Average concentration of serum SP-D in patients with AECOPD during acute exacerbation and in stable phase were (183 ± 86) , (126 ± 72) ng/mL, respectively, while that in control group [(96 ± 47) ng/mL]. There were statistically significant differences between patients with AECOPD and patients in stable phase or in control group ($P < 0.01$). The positive rate of serum SP-D in patients with AECOPD were 85.50% which demonstrated statistical difference when compared with those of WBC and neutrophils ($P < 0.01$). **Conclusion** Serum SP-D may be a potential biological indicator for AECOPD diagnosis.

Key words: pulmonary disease, chronic obstructive; pulmonary surfactant-associated protein D; plasma; acute exacerbation

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是因为肺脏对有害颗粒或气体的异常反应引起气道炎症或肺泡破坏,临床表现以气流受限为主要特征^[1],但越来越多的证据显示,COPD 不应再被定义为局限于肺部的疾病。COPD 与全身氧化应激、循环炎症细胞的活化^[2]和血浆前炎症细胞因子水平的增高有关^[3]。表面活性物质相关蛋白 D(SP-D)是一种多亚基亲水性钙结合胶原糖蛋白,相对分子质量为 43×10^3 ^[4],主要来源于肺泡 II 型上皮细胞,其他如呼吸性细支气管上 Clara 细胞、消化道的内皮细胞及腺体细胞少量分泌。在人体的天然免疫中起重要作用并增强宿主防御吸入的微生物和粉尘清除。已有研究对吸烟老鼠模型检测,结果显示吸烟增加肺 SP-D mRNA 表达和肺支气管肺泡灌洗液(BAL)中 SP-D 的含量^[5]。但亦有研究发现吸烟者与不吸烟者相比 BAL SP-D 含量更低,认为可能与肺损伤有关^[6-7]。本研究旨在通过检测 COPD 急性加重期(AECOPD)患者血浆中 SP-D 含量,探讨血浆 SP-D 含量变化与能否作为 AECOPD 患者检测的一个生物学指标。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2010 年 1~12 月在本院呼吸内科因 AECOPD 住院的患者 69 例,其中男 50 例,女 19 例;年龄 59~

76(69±8)岁。所有患者诊断均符合中华医学会呼吸病学会 2007 年 COPD 诊治指南中的《慢性阻塞性肺疾病诊断标准》^[1]。所有入选对象均排除其他感染性疾病、肺间质纤维化、自身免疫性疾病等。所有患者入院后经抗感染、化痰、平喘等常规治疗病情转入缓解期,并收集缓解期血液标本。另选择健康体检者 42 例作为对照组。

1.2 方法 采集所有纳入 AECOPD 患者入院时、缓解期及对照者清晨肘静脉空腹血液标本 5 mL 各 1 份,血样加入 EDTA-Na2(1 mg/mL)和抑肽酶(500 kIU/mL,均为 Sigma 公司产品)混匀,4℃、3 500 r/min 离心 10 min,分离血浆,于-70℃保存。测定前将样本置于室温复融,混匀,再次离心,取上清液测定。采用双抗体夹心酶标免疫分析法测定血浆标本中 SP-D 浓度,检测范围 6.25~400 ng/mL。操作严格按试剂盒说明书进行。用酶标仪(ELX800 型,美国产)在 450 nm 波长依序测量各孔的光密度(OD 值)。所有患者均在采集检测 SP-D 血液标本的同时抽取静脉血检测血白细胞计数(WBC)及中性粒细胞计数(N)。WBC 及 N 以超过正常值上限为阳性。

1.3 统计学处理 应用 SPSS10.0 统计软件分析数据,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,阳性率比较采用 χ^2

检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

AECOPD 患者血浆 SP-D 阳性率为 85.51%(59/69),血常规检测结果 WBC、N 阳性率分别为 44.93%(31/69)和 52.17%(36/69),AECOPD 患者血浆 SP-D 阳性率与 WBC 及 N 阳性率比较差异有统计学意义($P<0.01$),见表 1。SP-D 阳性值系超过对照组+1.96 SD 值。AECOPD 患者(治疗前)血浆 SP-D 浓度增高为(183±86)pg/mL,经治疗后血清 SP-D 浓度下降为(126±72)pg/mL,治疗前、后比较差异有统计学意义($P<0.01$)。与对照组[(96±47)pg/mL]比较,AECOPD 患者血浆 SP-D 浓度增高,两组比较差异有统计学意义($P<0.01$)。

表 1 AECOPD 患者血浆 SP-D 检测指标阳性率比较

检测指标	n	阳性(n)	阳性率(%)
SP-D	69	59	85.51*
WBC	69	31	44.93
N	69	36	52.17

*: $P<0.01$,与 WBC 及 N 阳性率比较。

3 讨 论

SP-D 属于胶原凝集素亚族,其单体由 4 个区域构成:1 个富含半胱氨酸的氨基末端区域、1 个胶原区域、1 个 α -螺旋结构和 1 个 C 型凝集素区域,C 型凝集素区域是糖识别区域。SP-D 可调节人体先天性非特异性免疫力对细菌和病毒的作用,有助于机体对病原体的清除。Lomas 等^[8]对 1 888 例 COPD 患者和 296 名目前或以前的吸烟者(但没有气流受限)检测平均血浆 SP-D 含量为 121.1、114.3 ng/mL($P=0.021$)。Shakoori 等^[9]检测 14 例稳定期 COPD 患者血浆 SP-D 含量及 13 例 AECOPD 患者和 54 例对照者,并比较含量的变化,结果 AECOPD 患者血浆 SP-D 含量为(227±120)ng/mL,稳定期患者的含量为(151±83)ng/mL,在急性加重期含量比稳定期明显增加,对照者为(128±65)ng/mL($P=0.003$)。本研究结果也显示 AECOPD 及稳定期患者血浆 SP-D 平均含量比较,差异有统计学意义。

本研究结果显示 AECOPD 患者血浆全身炎性标志物——SP-D 较稳定期和对照者升高,通过治疗达到稳定期 COPD 患者血浆浓度较急性期明显下降,其敏感性比血浆 WBC 及 N 检测更高,阳性率比较差异有统计学意义。SP-D 是一种主要来源于肺泡的蛋白质,有研究发现排除其他因素影响,COPD 患者 ABL P-D 浓度比不吸烟的正常对照者降低,同样发现其血浆浓度升高^[10],提示 COPD 本身对 BAL 与血浆中的 SP-D 浓度的影响相反,BAL 和血浆 SP-D 浓度受到肺泡Ⅱ型细胞分泌量和肺支气管黏膜对 SP-D 通透能力的综合作用影响,被认为是由肺内炎症介质溢出后进入外周循环所致。有动物模型实验研究显示肺损伤合并炎症增加了 SP-D 溢出到全身循环,Sorensen 等^[11]认为在肺局部表达的 SP-D,通过识别大多数细菌、病毒和真菌表面的糖类结构促进病原体清除,作为肺部感染的第一道防御屏障,对先天性免疫反应起调节作用,调节肺的炎症反应及抗炎作用和减少氧化应激反应。然而全身循环

血浆中 SP-D 可能是有害的。

通过对 AECOPD 患者及 COPD 缓解期血浆 SP-D 浓度测定证实 AECOPD 患者血浆 SP-D 浓度明显高于对照组及患者恢复期,监测血浆 SP-D 浓度可作为 AECOPD 诊断及疗效判定的指标,但与 AECOPD 患者预后关系还需进一步研究。

参考文献:

[1] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊断指南(2007 年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志,2007,30(1):8-17.

[2] Noguera A,Batle S,Miralles C,et al. Enhanced neutrophil response in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Thorax,2001,56(6):432-437.

[3] Schols AM,Buurman WA,Staal van den Brekel AJ,et al. Evidence for a relation between metabolic derangements and increased levels of inflammatory mediators in a subgroup of patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Thorax,1996,51(8):819-824.

[4] Atochina EN,Beers MF,Hawgood S,et al. Surfactant protein-D,a mediator of innate lung immunity,alters the products of nitric oxide metabolism[J]. Am J Respir Cell Mol Biol,2004,30(3):271-279.

[5] Hiram N,Shibata Y,Otake K,et al. Increased surfactant protein-D and foamy macrophages in smoking-induced mouse emphysema[J]. Respirology,2007,12(2):191-201.

[6] Betsuyaku T,Kuroki Y,Nagai K,et al. Effects of ageing and smoking on SP-A and SP-D levels in bronchoalveolar lavage fluid[J]. Eur Respir J,2004,24(6):964-970.

[7] Honda Y,Takahashi H,Kuroki Y,et al. Decreased contents of surfactant proteins A and D in BAL fluids of healthy smokers[J]. Chest,1996,109(4):1006-1009.

[8] Lomas DA,Silverman EK,Edwards LD,et al. Serum surfactant protein D is steroid sensitive and associated with exacerbations of COPD[J]. Eur Respir J,2009,34(1):95-102.

[9] Shakoori TA,Sin DD,Ghafoor F,et al. Serum surfactant protein D during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Dis Markers,2009,27(6):287-294.

[10] Sin DD,Pahlavan PS,Man SF. Surfactant protein D: a lung specific biomarker in COPD[J]. Ther Adv Respir Dis,2008,2(2):65-74.

[11] Sorensen GL,Husby S,Holmskov U. Surfactant protein A and surfactant protein D variation in pulmonary disease[J]. Immunobiology,2007,212(4/5):381-416.