

• 论 著 •

联合检测血清 IL-8, TNF- α , KL-6、SP-D 在特发性肺纤维化辅助诊断中的价值

黄 舒, 翟文倩, 钱树苑

(厦门大学附属东南医院/中国人民解放军第一七五医院, 福建漳州 363000)

摘 要:目的 研究联合检测血清白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、II 型肺泡细胞表面抗原(KL-6)、肺表面活性蛋白 D(SP-D)在特发性肺纤维化(IPF)诊断中的临床价值。方法 选取 73 例经诊断为 IPF 患者作为研究对象,另选取 73 例细菌性肺炎的患者作为细菌性肺炎组,采用 ELISA 法检测血清中 IL-8、TNF- α 、KL-6 和 SP-D 各指标水平,比较 IPF 组患者和细菌性肺炎组患者的血清 IL-8、TNF- α 、KL-6 和 SP-D 水平,比较 4 项指标单独检测 IPF 和联合检测 IPF 的灵敏度和特异度。结果 IPF 组的 IL-8、TNF- α 、KL-6 和 SP-D 水平均显著高于细菌性肺炎组($P<0.05$),4 项指标对 IPF 组患者的单独检测阳性率均显著高于细菌性肺炎组的检测阳性率($P<0.05$)。4 项指标联合检测用于 IPF 诊断的灵敏度和特异度分别为 90.4%和 93.2%,均显著高于每个指标单独检测的灵敏度和特异度($P<0.05$)。结论 IL-8、TNF- α 、KL-6 和 SP-D 4 项指标联合检测较 IL-8、TNF- α 、KL-6 和 SP-D 4 项指标单独检测用于 IPF 诊断具有良好的灵敏度和特异度。

关键词:白细胞介素-8; 肿瘤坏死因子; II 型肺泡细胞表面抗原; 肺表面活性蛋白 D; 特发性肺纤维化
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.05.021 文献标识码:A 文章编号:1673-4130(2017)05-0628-03

Value of combined detection of serum IL-8, TNF- α , KL-6 and SP-D in assisted diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis HUANG Shu, ZHAI Wenqian, QIAN Shuyuan

(Affiliated Dongnan Hospital of Xiamen University/ 175 Hospital of PLA, Zhangzhou, Fujian 363000, China)

Abstract: **Objective** To study the clinical value of combined detection of serum interleukin(IL)-8, tumor necrosis factor(TNF)- α , alveolar cell surface antigen II (KL-6) and surface protein D(SP-D) in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis(IPF). **Methods** Seventy three patients with IPF were selected as the research subjects, other 73 patients with bacterial pneumonia were taken as the bacterial pneumonia group. The levels of serum IL-8, TNF- α , KL-6 and SP-D were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The serum levels of IL-8, TNF- α , KL-6 and SP-D were compared between the IPF group and bacterial pneumonia group. The sensitivity and specificity of IPF detection were compared between the 4- index combined detection and single item detection. **Results** The levels of IL-8, TNF- α , KL-6 and SP-D in the IPF group were significantly higher than those in the bacterial pneumonia group ($P<0.05$). The positive rate of single detection of four indexes in the IPF group was significantly higher than that in the bacterial pneumonia group ($P<0.05$). The sensitivity and specificity of the 4-index combined detection for diagnosing IPF were 90.4% and 93.2% respectively, which were significantly higher than the those of single index detection ($P<0.05$). **Conclusion** The combined detection of IL-8, TNF- α , KL-6 and SP-D has better sensitivity and specificity in IPF diagnosis compared with single detection of IL-8, TNF- α , KL-6 and SP-D.

Key words: interleukin-8; tumor necrosis factor- α ; alveolar cell surface antigen II; surface protein D; idiopathic pulmonary fibrosis

特发性肺纤维化(IPF)是一种慢性炎症性间质性肺疾病,临床主要表现为渐进性劳力性胸闷及呼吸困难,发热、干咳或伴有 Velcro 啰音,胸部高分辨 CT 表现为双肺网状改变,或出现蜂窝肺^[1]。肺功能常表现为限制性通气功能障碍和气体交换障碍。由于 IPF 发病隐匿,当前对于该疾病的病因和发病机制研究尚不清楚,因此临床对 IPF 尚无明确有效的治疗措施,据统计学研究显示,IPF 的 5 年生存率为 30%~50%^[2],因此早期诊断 IPF 和尽早采取治疗干预措施,对于提高 IPF 患者预后具有重要意义^[3]。近年来研究显示白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子(TNF- α)、II 型肺泡细胞表面抗原(KL-6)、肺表面活性蛋白 D(SP-D)等指标在临床上可作为判断 IPF 病情活动性的指标^[4-5],对于诊断、判断 IPF 疾病的进展具有一定的价值。但之前研究对与每种指标在 IPF 中的诊断价值的研究是独立的,本研究旨在探讨以 IL-8、TNF- α 、KL-6 和 SP-D 作为血

清学联合检测指标在 IPF 诊断及疾病进展判断中的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2015 年 5 月至 2016 年 5 月收治的 73 例 IPF 患者作为研究对象,其中男 41 例、女 32 例,年龄 29~75 岁,平均(43.7 $\pm$ 8.2)岁。所有纳入研究的 IPF 患者均通过临床表现症状、高分辨率 CT、肺功能进行综合诊断,诊断标准参照《特发性肺纤维化诊治国际循证指南(2011)》^[6-7]: (1) 渐进性劳力性胸闷及呼吸困难; (2) 发热、干咳或伴有 Velcro 啰音; (3) 胸部高分辨 CT 表现为双肺网状改变,或出现蜂窝肺; (4) 肺功能表现异常,包括限制性通气功能障碍和气体交换障碍。排除标准: (1) 排除合并肺部及其他部位感染的患者; (2) 排除近 1 个月内应用过免疫抑制剂和激素的患者; (3) 排除伴有支气管哮喘、COPD、支气管扩张等疾病的患者。另选取 73 例细菌性肺炎的患者作为细菌性肺炎组,其中男 45 例、女

28 例,年龄 33~76 岁,平均(45.7±7.6)岁。全部细菌性肺炎患者均经临床检查和病原学检查证实为细菌感染,排除肺结核患者。本研究经本院伦理委员会审批,全部患者均签署知情同意书。IPF 组和细菌性肺炎组患者的年龄、性别等一般资料差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 收集全部受试者晨起空腹静脉血 3 mL,常温下静置 1 h,3 500 r/min 离心 15 min,留取上清液,−80 ℃ 保存,待测。采用酶联免疫吸附测定(ELISA)检测血清中 IL-8、TNF-α、KL-6 和 SP-D 水平,严格按照说明书步骤进行操作。

1.3 评价标准 阳性标准:KL-6>500 U/mL,SP-D>98.1 ng/mL,IL-8>21.3 ng/mL,TNF-α>1.54 ng/mL 为阳性值。

1.4 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计软件包进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组间 IL-8、TNF-α、KL-6 和 SP-D 水平的比较 IPF 组的 IL-8、TNF-α、KL-6 和 SP-D 水平均高于细菌性肺炎组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组患者血清 4 项指标水平的比较($\bar{x}\pm s$)				
检测项目	IPF 组	细菌性肺炎组	t	P
IL-8	246.31±20.62	186.37±13.52	13.69	0.021
TNF-α	286.39±22.46	96.35±10.47	16.35	0.008
KL-6	1 167.35±357.86	392.73±108.56	22.57	0.017
SP-D	172.39±16.54	73.59±10.33	19.36	0.023

2.2 两组间 IL-8、TNF-α、KL-6 和 SP-D 阳性率的比较 IPF 组患者 IL-8、TNF-α、KL-6 和 SP-D 单独检测的阳性率均高于细菌性肺炎组患者,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组患者血清 4 项指标单独检测的情况[$n(\%)$]				
项目	IPF 组	细菌性肺炎组	χ^2	P
IL-8				
阳性	54(74.0)	18(24.7)	7.26	0.027
阴性	19(26.0)	55(75.3)		
TNF-α				
阳性	53(72.6)	21(28.8)	9.67	0.011
阴性	20(27.4)	52(71.2)		
KL-6				
阳性	61(83.3)	13(17.8)	8.31	0.008
阴性	12(16.7)	60(82.2)		
SP-D				
阳性	59(80.8)	15(20.5)	6.92	0.013
阴性	14(21.2)	58(79.5)		

2.3 两组患者 IL-8、TNF-α、KL-6 和 SP-D 联合检测的情况 IPF 组患者血清 IL-8、TNF-α、KL-6 和 SP-D 联合检测的阳性率为 90.4%(66/73),显著高于细菌性肺炎组的检测阳性率[6.8%(5/73)],差异有统计学意义($\chi^2=8.59$, $P<0.05$)。

2.4 4 项指标联合及单独检测的比较 4 项指标联合诊断 IPF 的灵敏度和特异度分别为 90.4%和 93.2%,均显著高于每个指标单独检测的灵敏度和特异度($P<0.05$),见表 3。

表 3 4 项指标单独及联合检测的灵敏度、特异度(%)		
指标	灵敏度	特异度
IL-8	74.0	75.3
TNF-α	72.6	71.2
KL-6	83.3	82.2
SP-D	80.8	79.5
联合检测	90.4	93.2
χ^2	9.75	9.31
P	0.016	0.008

3 讨 论

当前临床常应用影像学检查、肺功能检查、实验室检查等方法诊断 IPF,然而这些检查均属于非特异性的,相比以上检测手段,生物学标志物检测用于 IPF 诊断具有操作便捷,安全可靠等优点。因此,需要寻找更具灵敏度和特异度的诊断指标,IL-8、TNF-α、KL-6 和 SP-D 均是经研究证实与 IPF 具有相关性的血清标志物^[8-9]。

IL-8 属于小分子多肽,由多种免疫细胞或非免疫细胞在刺激因子作用下均能产生,在肺部内,IL-8 主要来源于巨噬细胞^[6]。有研究发现在特发性间质性肺炎患者、结节病患者等体内 IL-8 水平显著升高,本研究显示,IPF 组的 IL-8 水平均显著高于细菌性肺炎组($P<0.05$),与之前研究结果相似。相关研究显示 IL-8 作为化学趋化因子参与了肺间质纤维化的发病。

TNF-α 主要是由活化的单核巨噬细胞产生,此外,如成纤维细胞、肿瘤细胞等也能产生 TNF-α^[10]。TNF-α 参与肺纤维化的机制在于当肺组织发生炎性损伤时,损伤组织周围被巨噬细胞聚集,并释放较多 TNF-α,使炎症反应加重。此外由于成纤维细胞增生,分泌的胶原蛋白与纤维合素共同作用,形成肺泡炎,加速肺纤维化进程。

KL-6 为Ⅱ型肺泡细胞表面抗原,是一种高分子量黏蛋白,属于 MUC1 基因家族^[11]。KL-6 可以在Ⅱ型肺泡上皮、胰腺和乳腺导管组织中表达,其中在Ⅱ型肺泡上皮中的表达居多^[12]。KL-6 能敏感地反映肺泡上皮和间质的损伤程度,在诊断 IPF 方面的临床应用价值优于 C-反应蛋白和乳酸脱氢酶^[13-14]。其机制在于 KL-6 能够与成纤维细胞表面的特异性蛋白 G 偶联受体结合,并通过调节 G 蛋白构象,使细胞其他部分收缩蛋白网络解聚,诱导纤维细胞增殖,促进成纤维细胞迁徙,从而影响肺纤维化的发生和发展^[15]。Doishita 等^[16] 研究显示血清 KL-6 水平大于 500 U/mL,是结缔组织病并发间质性肺疾病的标志。

SP-D 是一种由肺泡上皮Ⅱ型细胞合成并分泌水溶性抗原糖蛋白,位于肺泡间隙。SP-D 主要可以作为活性物质参与肺部免疫防御,能够降低肺泡内表面张力,维持呼气末肺泡扩张^[17-18]。当大量炎症损伤肺部时,肺泡上皮Ⅱ型细胞也受到破坏,肺泡液-气液面的 SP-D 的水平会随之发生变化,是阻碍病原体的第一道防线,因此主要与肺组织损伤程度相关。

本研究通过对 IPF 组和细菌性肺炎组患者的血清进行了 IL-8、TNF-α、KL-6 和 SP-D 水平检测。结果显示 IPF 组的 IL-8、TNF-α、KL-6 和 SP-D 水平均显著高于细菌性肺炎组($P<0.05$)。提示可以将 IL-8、TNF-α、KL-6 和 SP-D 作为鉴别 IPF 和细菌性肺炎的参考指标,对 IPF 的诊断具有重要作用。本研究通过对 IL-8、TNF-α、KL-6 和 SP-D 各指标检测的阳性率进行了比较,结果显示联合检测时敏感度和特异度显著提高至 90.4%和 93.2%,与单一血清指标比较,差异具有统计学意义($P<0.05$),提示 4 项指标的联合检测可作为 IPF 早期诊断和

鉴别的重要参考指标。

综上所述,本研究结果显示在 IPF 患者的诊断中,IL-8、TNF- α 、KL-6 和 SP-D 4 种血清标志物联合检测可提高 IPF 患者早期诊断的灵敏度,较 IL-8、TNF- α 、KL-6 和 SP-D 4 项指标单独检测更具特异性,具有良好的临床应用价值,为 IPF 的早期鉴别诊断和早期临床治疗提供依据。

参考文献

[1] Okada F, Ando Y, Honda K, et al. Comparison of pulmonary CT findings and serum KL-6 levels in patients with cryptogenic organizing pneumonia[J]. Br J Radiol, 2009, 82(975):212-218.

[2] Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis-progress in the first 44 years[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 166(2):215-235.

[3] Huang H, Peng X, Nakajima J. Advances in the study of biomarkers of idiopathic pulmonary fibrosis in Japan[J]. Biosci Trends, 2013, 7(4):172-177.

[4] Zhang Y, Kaminski N. Biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Curr Opin Pulm Med, 2012, 18(5):441-446.

[5] Ohshimo S, Ishikawa N, Horimasu YA, et al. Baseline KL-6 predicts increased risk for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Respir Med, 2014, 108(7):1031-1039.

[6] Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis, evidence-based guidelines for diagnosis and management[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183(6):788-824.

[7] 蔡后荣. 2011 年特发性肺纤维化诊断和治疗循证新指南解读[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2011, 10(4):313-316.

[8] Hisata S, Kimura Y, Shibata N, et al. A normal range of KL-6/MUC1 independent of elevated SP-D indicates a better prognosis in the patients with honeycombing on high-resolution computed tomography [J]. Pulm Med, 2011, 2011:806014.

[9] Kida Y, Ohshimo S, Ota K, et al. KL-6, a human MUC1 mucin, as a prognostic marker for diffuse alveolar hemorrhage syndrome[J]. Orphanet J Rare Dis, 2012, 7(1):99.

[10] Ohshimo S, Yokoyama A, Hattori N, et al. KL-6, a human MUC1 mucin, promotes proliferation and survival of lung fibroblasts[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2005, 338(4):1845-1852.

[11] Kondo T, Hattori N, Ishikawa N, et al. KL-6 concentration in pulmonary epithelial lining fluid is a useful prognostic indicator in patients with acute respiratory distress syndrome[J]. Respir Res, 2011, 12(1):32.

[12] Xu L, Yan DR, Zhu SL, et al. KL-6 regulated the expression of HGF, collagen and myofibroblast differentiation [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2013, 17(22):3073-3077.

[13] 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(1):76-78.

[14] Doishita S, Inokuma S, Asashima H, et al. Serum KL-6 level as an indicator of active or inactive interstitial pneumonia associated with connective tissue diseases[J]. Intern Med, 2011, 50(23):2889-2892.

[15] 王颀, 王立群, 郭迪斌, 等. 血清 KL-6 与 SP-D 在结缔组织病并发间质性肺炎及细菌性肺炎中的应用[J]. 武汉大学学报(医学版), 2014, 35(4):565-568.

[16] Khamri W, Moran AP, Worku ML, et al. Variations in Helicobacter pylori lipopolysaccharide to evade the innate immune component surfactant protein D[J]. Infect Immun, 2005, 73(11):7677-7686.

[17] Wehrle J, Seeger TS, Schwemmers S, et al. Transcription factor nuclear factor erythroid-2 mediates expression of the cytokine interleukin 8, a known predictor of inferior outcome in patients with myeloproliferative neoplasms [J]. Haematologica, 2013, 98(7):1073-1080.

[18] Szlosarek P, Charles KA, Balkwill FR. Tumour necrosis factor- α as a tumour promoter[J]. Eur J Cancer, 2006, 42(6):745-750.

(收稿日期:2016-10-18 修回日期:2016-12-25)

(上接第 627 页)

[4] Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention[J]. Circulation, 2003, 107(3):363-369.

[5] 李丽娟, 陈炜, 古旭云, 等. 血浆 PCT 和 CRP 水平的动态变化对脓毒症严重程度的评估及相关性研究[J]. 中国实验诊断学, 2013, 17(6):1010-1013.

[6] Desmard M, Benbara A, Boudinet S, et al. Post-operative kinetics of procalcitonin after lung transplantation[J]. J Heart Lung Transplant, 2015, 34(2):189-194.

[7] Ramirez MF, Ai D, Bauer M, et al. Innate immune function after breast, lung, and colorectal cancer surgery[J]. J Surg Res, 2015, 194(1):185-193.

[8] Ryding AD, Kumar S, Worthington AM, et al. Prognostic value of brain natriuretic peptide in noncardiac surgery: a

meta-analysis[J]. Anesthesiology, 2009, 111(2):311-319.

[9] Cuthbertson BH, Patel RR, Croal BL, et al. B-type natriuretic peptide and the prediction of outcome in patients admitted to intensive care[J]. Anaesthesia, 2005, 60(1):16-21.

[10] Mclean AS, Huang SJ, Nalos M, et al. The confounding effects of age, gender, serum creatinine, and electrolyte concentrations on plasma B-type natriuretic peptide concentrations in critically ill patients[J]. Crit Care Med, 2003, 31(11):2611-2618.

[11] 卢家泉, 刘影. 血浆 BNP 水平与老年重症肺炎患者 A-PACHE II 评分及近期预后相关性分析[J]. 陕西医学, 2015, 6:714-717.

(收稿日期:2016-09-28 修回日期:2016-12-20)