

[15] 周蕾, 盛明燕, 吴怀, 等. 胎膜早破孕妇 B 族链球菌与支原体和衣原体感染状况对妊娠结局的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(9): 1408-1411.

(收稿日期: 2019-10-22 修回日期: 2020-01-09)

• 短篇论著 •

患者血清 ANGPT2、VEGFR-3、YKL-40 水平与寻常型银屑病皮损面积和严重程度的相关性研究

姚海云

(济南市血液供保中心办公室, 山东济南 250001)

摘要:目的 探讨患者血清中血管生成素 2(ANGPT2)、血管内皮生长因子受体 3(VEGFR-3)、几丁质酶-3 样蛋白 1(YKL-40)水平与寻常型银屑病的皮损面积和严重程度的相关性。方法 纳入 2016 年 5 月至 2019 年 5 月该院收治的 60 例寻常型银屑病患者为研究组, 体检健康者 60 例为对照组。采用酶联免疫吸附试验检测 2 组血清中 ANGPT2、VEGFR-3、YKL-40 水平。比较寻常型银屑病不同严重程度 ANGPT2、VEGFR-3、YKL-40 的水平。分析患者血清中 ANGPT2、VEGFR-3、YKL-40 的水平与银屑病皮损面积与严重程度指数(PASI)评分的相关性。结果 寻常型银屑病患者血清中 ANGPT2、VEGFR-3、YKL-40 水平均高于体检健康者($P < 0.05$)。轻度寻常型银屑病患者血清中 ANGPT2、VEGFR-3、YKL-40 水平低于中度寻常型银屑病患者($P < 0.05$)。中度寻常型银屑病患者血清中 ANGPT2、VEGFR-3、YKL-40 水平低于重度寻常型银屑病患者($P < 0.05$)。活动期寻常型银屑病患者血清中 ANGPT2、VEGFR-3、YKL-40 水平高于稳定期寻常型银屑病患者($P < 0.05$)。寻常型银屑病患者血清中 ANGPT2、VEGFR-3、YKL-40 的水平均与 PASI 评分存在相关性($P < 0.05$)。结论 血清中 ANGPT2、VEGFR-3、YKL-40 的水平可作为评估寻常型银屑病皮损面积和严重程度的潜在指标之一。

关键词:血管生成素 2; 血管内皮生长因子受体 3; 几丁质酶-3 样蛋白 1; 寻常型银屑病

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.09.027

中图法分类号:R578.63; R446.1

文章编号:1673-4130(2020)09-1135-04

文献标识码:B

寻常型银屑病是一种影响世界人口 2%~3% 的皮肤病, 其特征是皮肤发痒和炎症^[1]。寻常型银屑病的慢性特征不仅会对患者产生负面心理影响, 而且还与几种并发症有关。尽管在过去几十年中已经研究了潜在的血清生物标志物, 但是没有一种临床上可用的生物标志物可以帮助监测寻常型银屑病的严重程度和皮损面积^[2]。血管生成素 2(ANGPT2)具有血管重塑能力, 并可诱导内皮细胞凋亡^[3]。ANGPT2 与中国东北地区汉族人群的寻常型银屑病发生风险有关^[4]。血管内皮生长因子受体 3(VEGFR-3)参与淋巴管生成和淋巴管内皮细胞的维持^[5]。一项试验性纵向研究表明, 血清 VEGFR-3 水平可以反映寻常型银屑病的疾病进展^[6]。几丁质酶-3 样蛋白 1(YKL-40)是由活化的巨噬细胞、软骨细胞、中性粒细胞和滑膜细胞分泌^[7]。KESLI^[8]研究发现, YKL-40 可能在银屑病的发病机制中起作用。基于此, 本研究旨在探讨患者血清中 ANGPT2、VEGFR-3、YKL-40 水平与寻常型银屑病皮损面积和严重程度的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入 2016 年 5 月至 2019 年 5 月本

院收治的 60 例寻常型银屑病患者为研究组, 其中男 36 例, 女 24 例; 年龄 24~62 岁, 平均年龄(48.29±15.92)岁。60 例寻常型银屑病患者均依据《中国临床皮肤病学》标准确诊^[9]。研究组排除标准: (1)抽取肘前静脉血前接受任何治疗的患者; (2)肿瘤患者; (3)全身性自身免疫疾病患者; (4)严重心、肝、肾功能损害者; (5)长期使用皮质类固醇激素及免疫抑制剂者。其中, 皮损面积 1 个月内增大>体表面积 10% 的活动期寻常型银屑病患者 36 例, 皮损面积 1 个月内增大≤体表面积 10% 的稳定期寻常型银屑病患者 24 例。同时选取同期在本院体检的健康者 60 例为对照组, 其中男 30 例, 女 30 例; 年龄 20~65 岁, 平均年龄(45.81±21.49)岁。研究组排除标准: (1)有牛皮癣家族史者; (2)患有系统性自身免疫性疾病者。各组一般资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$), 可纳入此次分析。受试者均知情同意且本研究获得本院伦理委员会批准。

1.2 酶联免疫吸附试验(ELISA) 采取 120 例寻常型银屑病患者和 120 例体检健康者的肘前静脉血进行 ELISA 检测。ANGPT2 的 ELISA 试剂盒购自上

海群己生物科技有限公司(货号:KA3021), VEGFR-3 的 ELISA 试剂盒购自上海樊克生物科技有限公司(货号:FK-R0109), YKL-40 的 ELISA 试剂盒购自上海广锐生物科技有限公司(货号:R-1480)。按照试剂盒说明书操作。

1.3 皮损面积和严重程度指数(PASI)评分 PASI 评分用于量化寻常型银屑病的皮损面积^[10]。简单来说,面积依据颈部、上肢、躯干和下肢 4 个部位的皮损面积进行评分,临床严重程度依据上述 4 个部位的红斑、浸润、鳞屑的程度进行评分。PASI<6 分为轻度寻常型银屑病患者, PASI 6~12 分为中度寻常型银屑病患者, PASI>12 分为重度寻常型银屑病患者。

1.4 统计学处理 采用 RISM 7.0 软件进行统计分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间采用两独立样本 *t* 检验, 等级计量资料比较采用非参数秩和检验分析。Pearson 相关分析血清中 ANGPT2、VEGFR-3、YKL-40 水平与 PASI 评分的相关性。 *P*<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 研究组与对照组血清中 ANGPT2、VEGFR-3、YKL-40 水平比较 研究组患者血清中 ANGPT2、VEGFR-3、YKL-40 水平均高于对照组, 差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 研究组与对照组血清中 ANGPT2、VEGFR-3、YKL-40 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	ANGPT2 (ng/mL)	VEGFR-3 (pg/mL)	YKL-40 (ng/mL)
研究组	60	295.41±72.18	2 859.23±629.48	135.92±41.28
对照组	60	49.29±12.49	735.30±184.28	14.41±3.53
<i>t</i>		26.03	25.09	22.72
<i>P</i>		<0.000 1	<0.000 1	<0.000 1

2.2 不同分级寻常型银屑病患者血清中 ANGPT2、VEGFR-3、YKL-40 水平比较 轻度、中度、重度寻常型银屑病患者血清中 ANGPT2、VEGFR-3、YKL-40 水平差异有统计学意义(*P*<0.05)。轻度寻常型银屑病患者血清中 ANGPT2、VEGFR-3、YKL-40 水平低于中度寻常型银屑病患者(*t*=7.232, *P*<0.000 1; *t*=5.873, *P*<0.000 1; *t*=5.487, *P*<0.000 1), 中度寻常型银屑病患者血清中 ANGPT2、VEGFR-3、YKL-40 水平低于重度寻常型银屑病患者(*t*=8.000, *P*<0.000 1; *t*=5.947, *P*<0.000 1; *t*=9.499, *P*<0.000 1)。见表 2。

2.3 不同分期寻常型银屑病患者血清中 ANGPT2、VEGFR-3、YKL-40 水平比较 活动期寻常型银屑病患者血清中 ANGPT2、VEGFR-3、YKL-40 水平高于稳定期寻常型银屑病患者, 差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 3。

2.4 血清中 ANGPT2、VEGFR-3、YKL-40 水平与

PASI 评分的相关性 寻常型银屑病患者血清中 AN-GPT2、VEGFR-3、YKL-40 水平均与 PASI 评分存在相关性(*r*=0.287, *P*=0.026 2; *r*=0.472, *P*=0.000 1; *r*=0.318, *P*=0.013 3)。

表 2 不同分级寻常型银屑病患者血清中 ANGPT2、VEGFR-3、YKL-40 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	ANGPT2 (ng/mL)	VEGFR-3 (pg/mL)	YKL-40 (ng/mL)
轻度	12	105.28±24.18	1 302.00±321.49	56.20±14.27
中度	22	225.19±54.28	2 406.00±603.28	95.56±22.41
重度	26	392.41±84.29	3 782.00±931.83	205.29±50.04
<i>F</i>		87.91	51.78	89.67
<i>P</i>		<0.000 1	<0.000 1	<0.000 1

表 3 不同分期寻常型银屑病患者血清中 ANGPT2、VEGFR-3、YKL-40 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	ANGPT2 (ng/mL)	VEGFR-3 (pg/mL)	YKL-40 (ng/mL)
稳定期	24	145.25±29.13	1 739.00±421.94	79.15±19.88
活动期	36	359.12±87.28	3 419.00±827.47	189.31±43.28
<i>t</i>		11.55	9.17	11.65
<i>P</i>		<0.000 1	<0.000 1	<0.000 1

3 讨 论

寻常型银屑病是一种常见的慢性免疫介导的炎性皮肤病,影响 2%~3% 的人群^[11-15]。寻常型银屑病发病年龄显示 2 个峰值,占比最大的为 20~30 岁,较小为 50~60 岁。银屑病的特征在于表皮角质形成细胞的过度增殖和异常分化,淋巴细胞浸润主要由 T 淋巴细胞和真皮层中的几种内皮血管改变组成,如血管生成、扩张和高内皮微静脉形成。寻常型银屑病是一种慢性疾病,其特征是缓解和发作。典型的银屑病病变是由银白色鳞片覆盖的明显划分的红斑,最常见于肘部、膝盖、头皮、脐部和腰部区域。寻常型银屑病 PASI 评分是基于分布部位(头部、躯干、上肢、下肢和臀部)、形态(硬结、红斑和鳞屑)、病变严重程度(无症状、轻度、中度、严重)和分布面积百分比来计算疾病严重程度的重要工具。

YKL-40 是缺乏几丁质酶活性的几丁质酶样蛋白。YKL-40 的生理功能尚未完全明确,但其至少在抗原致敏中发挥关键作用^[7]。有研究报道,其他炎症性疾病如哮喘和类风湿性关节炎, YKL-40 血清水平升高,但这些疾病中 YKL-40 水平仅限于高出 2 倍左右^[16]。而本研究发现,寻常型银屑病患者血清中 YKL-40 的水平高出体检健康者约 10 倍。此外,轻度寻常型银屑病患者血清中 YKL-40 水平低于中度寻常型银屑病患者,中度寻常型银屑病患者血清中 YKL-40 水平低于重度寻常型银屑病患者。并且,活

动期寻常型银屑病患者血清中 YKL-40 水平高于稳定期寻常型银屑病患者,寻常型银屑病患者血清中 YKL-40 水平均与 PASI 评分存在相关性。血清 YKL-40 的主要来源可能是活化的嗜中性粒细胞,因为嗜中性粒细胞在表皮中强烈表达 YKL-40 以形成 Kogoj 的海绵状脓疱^[17]。因此,银屑病中 YKL-40 水平升高可能表明关节炎症或更多全身或严重炎症状况。

本研究发现,寻常型银屑病患者血清中 ANGPT2 水平均高于体检健康者。此外,轻度寻常型银屑病患者血清中 ANGPT2 水平低于中度寻常型银屑病患者,中度寻常型银屑病患者血清中 ANGPT2 水平低于重度寻常型银屑病患者。并且,活动期寻常型银屑病患者血清中 ANGPT2 水平高于稳定期寻常型银屑病患者,寻常型银屑病患者血清中 ANGPT2 水平均与 PASI 评分存在相关性。据报道,ANGPT2 多态性 rs2442598 和 rs1868554 与严重创伤后患者急性肺损伤的发展密切相关^[18]。而 ANGPT2 多态性 rs2442598 与寻常型银屑病风险之间存在关联^[4]。因此,ANGPT2 的多态性可能影响寻常型银屑病患者血清中 ANGPT2 的水平,并且 ANGPT2 在银屑病易感性中具有重要作用。

虽然 VEGFR-3 在银屑病发病机制中的作用尚不清楚,但有文献提示 VEGF-C、VEGFR-3 通路的激活可能通过促进淋巴管生成来预防炎症^[19],VEGF-C/VEGFR-3 信号传导的激活可以减少小鼠模型中 UVB 诱导的皮肤炎症,与 CD11b 阳性巨噬细胞的数量减少相关。本研究发现,寻常型银屑病患者血清中 VEGFR-3 的水平均高于体检健康者。此外,轻度寻常型银屑病患者血清中 VEGFR-3 水平低于中度寻常型银屑病患者,中度寻常型银屑病患者血清中 VEGFR-3 水平低于重度寻常型银屑病患者。并且,活动期寻常型银屑病患者血清中 VEGFR-3 水平高于稳定期寻常型银屑病患者,寻常型银屑病患者血清中 VEGFR-3 水平均与 PASI 评分存在相关性。VEGFR-3 阻断可抑制淋巴管生成和淋巴引流,并增加慢性炎症性关节炎小鼠模型中炎症的严重程度^[20]。因此,刺激淋巴管生长和功能可能能够治疗慢性炎症性疾病。此外,VEGFR-3 可能在慢性炎症性疾病如寻常型银屑病中起保护作用^[21]。寻常型银屑病中 VEGFR-3 水平升高可能是由于在寻常型银屑病慢性炎症条件下发生的保护性反应。

综上所述,血清中 ANGPT2、VEGFR-3、YKL-40 水平可作为评估寻常型银屑病皮损面积和严重程度的潜在指标之一。

参考文献

[1] 尚静雯,杜春伟.疏风解毒胶囊联合消银颗粒治疗寻常型银屑病(血热证)的临床研究[J].现代药物与临床,2017,

32(4):714-717.
 [2] 陈春风,郑益志,贾丽莹,等.舒肝解郁胶囊治疗寻常型银屑病的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2017,33(3):222-225.
 [3] 张凤霞,徐瑞权.血管生成素 2 与抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎活动的关系[J].中国现代医生,2017,55(25):15-18.
 [4] HE L,DANG L,ZHOU J,et al. Association of angiopoietin-1, angiopoietin-2 and caspase-5 polymorphisms with psoriasis vulgaris[J]. Clin Exp Dermatol, 2015, 40(5):556-563.
 [5] 张东梅,卿晨.血管内皮生长因子家族及其受体与肿瘤血管新生[J].医学综述,2017,23(3):417-420.
 [6] XIA H,SHAN L,NANCY M,et al. Serum vascular endothelial growth factor receptor 3 as a potential biomarker in psoriasis[J]. Exp Dermatol, 2018, 27(9):1053-1057.
 [7] 赵沙沙,高景利.血清几丁质酶 3 样蛋白 1 与糖尿病足病的相关性探讨[J/CD]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2017,5(1):105.
 [8] KESLI R. Novel inflammatory markers in psoriasis vulgaris:vaspin, vascular adhesion protein-1 (VAP-1), and YKL-40[J]. G Ital Dermatol Venereol, 2016, 151(3):244-250.
 [9] 赵辨.中国临床皮肤病学[M].南京:江苏科学技术出版社,2009:1008-1009.
 [10] MARKS R,BARTON S P,SHUTTLEWORTH D,et al. Assessment of disease progress in psoriasis[J]. Arch Dermatol, 1989, 125(2):235.
 [11] 张润田,陈曦,李玲玲,等.寻常型银屑病中医三证型形成与皮肤组织中 JAK1/STAT3 信号通路关系的研究[J].世界中医药,2017,12(7):1702-1705.
 [12] LEE Y J,JIN H B,KANG S G,et al. Pro-oxidant status and Nrf2 levels in psoriasis vulgaris skin tissues and dimethyl fumarate-treated HaCaT cells[J]. Arch Pharm Res, 2017, 40(9):1105-1116.
 [13] LU A,DISOMA C,ZHOU Y,et al. Protein interactome of the deamidase phosphoribosylformylglycinamide synthetase (PFAS) by LC-MS/MS[J]. Biochem Biophys Res Communicat, 2019, 513(3):746-752.
 [14] NAGUI,NOHA A R,SAYED,et al. Expression of soluble and membrane-bound programmed death protein 1 in psoriasis vulgaris patients; a case-controlled study[J]. J Egypt Women's Dermatol Soc, 2018, 15(1):10-14.
 [15] PAUL C,BANG B,LEBWOHL M. Fixed combination calcipotriol plus betamethasone dipropionate aerosol foam in the treatment of psoriasis vulgaris:rationale for development and clinical profile[J]. Expert Opin Pharmacother, 2017, 18(1):115-121.
 [16] 张达成,邵金莲,肖端,等.支气管哮喘患者诱导痰中甲壳质酶蛋白 40 的表达及其意义[J].中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(5):367-369.
 [17] MABUCHI T,MANABE Y,YAMAOKA H,et al. Case of generalized pustular psoriasis with end-stage renal disease successfully treated with granulocyte monocyte a-

pheresis in combination with hemodialysis[J]. J Dermatol, 2014, 41(6):521-524.

[18] MEYER N J, LI M, FENG R, et al. ANGPT2 Genetic variant is associated with trauma-associated acute lung injury and altered plasma angiopoietin-2 isoform ratio[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183(10):1344-1353.

[19] KAJIYA K, SAWANE M, HUGGENBERGER R, et al. Activation of the VEGFR-3 pathway by VEGF-C attenuates UVB-induced edema formation and skin inflammation by promoting lymphangiogenesis[J]. J Invest Dermatol, 2008, 129(5):1292-1298.

[20] GUO R, ZHOU Q, PROULX S T, et al. Inhibition of lymphangiogenesis and lymphatic drainage via VEGFR-3 blockade increases the severity of inflammation in chronic inflammatory arthritis [J]. Arthritis Rheum, 2010, 60(9):2666-2676.

[21] RETO H, MICHAEL D. The cutaneous vascular system in chronic skin inflammation [J]. J Invest Dermatol Symp Proc, 2011, 15(1):24-32.

(收稿日期:2019-10-22 修回日期:2020-01-26)

• 短篇论著 •

串联质谱技术筛查新生儿甲基丙二酸血症回顾性分析*

朱永阒, 张春燕, 程昱璇, 崔佳奕, 蒋 涛, 檀旭东,
桑培培, 舒 杨, 史文杰, 张民杰, 田亚平[△]
(中国人民解放军总医院转化医学实验室, 北京 100853)

摘要:目的 回顾性分析串联质谱技术在新生儿甲基丙二酸血症筛查中的应用。方法 利用液相串联质谱技术筛查 2015 年 10 月至 2017 年 12 月在该院进行 48 项遗传代谢病检测的样本近 10 万例,对初筛为阳性的样本做召回复查,对复查仍为阳性的样本通过气相色谱质谱技术进行尿有机酸分析,并采用基因测序作进一步确诊。结果 通过对近 10 万例样本进行筛查,发现 132 例疑似甲基丙二酸血症、丙酸血症样本,确诊甲基丙二酸血症 1 例,丙酸血症 1 例。结论 串联质谱技术对甲基丙二酸血症的诊断有重要的提示作用,需密切结合气相色谱质谱和测序技术鉴别诊断丙酸血症。

关键词:甲基丙二酸血症; 丙酸血症; 液相串联质谱; 新生儿筛查
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.09.028 **中图法分类号:**R772.11
文章编号:1673-4130(2020)09-1138-04 **文献标识码:**B

甲基丙二酸血症是先天性有机酸代谢缺陷病中最常见的病种,其发病率较高,危害较大,于 1967 年首次被报道^[1]。该病由甲基丙二酸辅酶 A 变位酶缺陷或其辅酶钴胺素代谢异常导致甲基丙二酸、甲基枸橼酸、丙酸等代谢物蓄积,进一步造成肾脏、神经、肝脏等多脏器损害^[2]。此病多从新生儿或婴儿期开始出现症状,致死率高,临床表现存在个体差异,极易漏诊、误诊^[3],因此,早发现、早治疗非常重要。目前,串联质谱技术因其简便廉价、高通量的特点已广泛应用于新生儿遗传代谢的筛查^[4]。本研究采用串联质谱技术筛查 2015 年 10 月至 2017 年 12 月在中国人民解放军总医院进行新生儿筛查的样本,现对这部分样本应用串联质谱筛查甲基丙二酸血症,结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2015 年 12 月至 2017 年 12 月在中国人民解放军总医院转化医学实验室进行新生儿 48

项遗传代谢病筛查样本近 10 万例,样本来自四川、贵州、湖北、西藏、新疆、北京,所有参与筛查者家长均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 液相串联质谱分析 参照文献[5],利用非衍生生化串联质谱试剂盒(美国 PerkinElmer 公司)完成样本上机前处理。利用 Waters TQ Dectector 串联质谱仪对样品进行检测,用 Masslynx. V4.0 软件(美国 Waters 公司)处理数据。将数据上传至新生儿疾病筛查系统(杭州博圣公司定制),通过检查和审核生成报告。其中样本的置信区间是以人群指标浓度分布的 0.5%~99.5%作为临床判读截断范围。

1.2.2 气相色谱质谱分析 参照文献[6]中的方法对尿液样本进行处理和检测。所用仪器为 Thermo fisher 公司的气相色谱质谱联用仪(TSQ 8000 Evo)。

1.2.3 基因突变分析 本文筛查样本采用全外显子

* 基金项目:国家重点研发计划项目(2017YFC1001700);北京市科技新星计划(Z181100006218038)。
[△] 通信作者, E-mail: tianyp@301hospital.com。
本文引用格式:朱永阒,张春燕,程昱璇,等. 串联质谱技术筛查新生儿甲基丙二酸血症回顾性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(9): 1138-1140.