

• 论 著 •

A2M、A1PI、MMPs 水平与肺部感染合并肺不张患者的相关性及其临床意义*

王 攀, 曹益瑞, 王红玉, 达 力

(成都市温江区人民医院重症医学科, 四川成都 611130)

摘 要:目的 探讨 $\alpha 2$ -巨球蛋白(A2M)、 $\alpha 1$ -蛋白酶抑制物(A1PI)、血清基质金属蛋白酶(MMPs)水平与肺部感染合并肺不张患者的相关性及其临床意义。方法 选取 2018 年 1—12 月于该院就诊的 100 例患者作为研究组;选取同期就诊的肺部感染患者 45 例和体检健康者 100 例分别作为对照组和健康对照组。检测各组血清 A2M、A1PI、MMP-1、MMP-2 和 MMP-9 水平,比较组间水平差异。对研究组行常规治疗,对比治疗前、后各指标水平差异。结果 研究组 A2M、A1PI 和 MMPs 水平均明显高于对照组和健康对照组($P<0.05$),对照组各指标水平均明显高于健康对照组($P<0.05$)。研究组和对照组患者随着肺部疾病程度增加,A1PI 和 MMPs 水平逐步升高($P<0.05$),对照组各感染程度患者间 A2M 水平差异无统计学意义($P>0.05$),而研究组差异有统计学意义($P<0.05$)。常规治疗后研究组各指标水平均明显下降($P<0.05$)。结论 肺部感染合并肺不张患者血清 A2M、A1PI 和 MMPs 水平异常升高,A2M、A1PI 和 MMPs 可为临床肺部感染合并肺不张提供诊断参考。

关键词: $\alpha 2$ -巨球蛋白; $\alpha 1$ -蛋白酶抑制物; 基质金属蛋白酶; 肺部感染合并肺不张

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.10.005

中图法分类号:R563.9

文章编号:1673-4130(2020)10-1171-04

文献标识码:A

Correlation and clinical significance of A2M, A1PI, MMPs levels in patients with pulmonary infection and atelectasis*

WANG Pan, CAO Yirui, WANG Hongyu, DA Li

(Department of Critical Medicine, Wenjiang District People's Hospital of Chengdu City, Chengdu, Sichuan 611130, China)

Abstract: **Objective** To investigate the correlation and clinical significance of $\alpha 2$ -macroglobulin (A2M), $\alpha 1$ -protease inhibitor (A1PI), serum matrix metalloproteinase (MMPs) levels with patients with pulmonary infection with atelectasis. **Methods** A total of 100 patients who were treated in our hospital from January to December 2018 were selected as the study group; 45 patients with pulmonary infection and 100 healthy people who underwent medical examination during the same period were selected as the control group and the healthy control group. Serum A2M, A1PI, MMP-1, MMP-2, and MMP-9 levels were measured in each group, and the levels were compared between groups. The study group was treated conventionally, and the levels of each index were compared before and after treatment. **Results** The levels of A2M, A1PI and MMPs in the study group were significantly higher than those in the control group and the healthy control group ($P<0.05$). The levels of all indicators in the control group were significantly higher than those in the healthy control group ($P<0.05$). As the degree of disease increased in the study group and the control group, the levels of A1PI and MMPs gradually increased ($P<0.05$). There was no significant difference in A2M levels between patients in the control group ($P>0.05$), but significant differences in the study group ($P<0.05$). The levels of all indexes in the study group decreased significantly after routine treatment ($P<0.05$). **Conclusion** The serum levels of A2M, A1PI and MMPs are abnormally elevated in patients with pulmonary infection and atelectasis. A2M, A1PI and MMPs can provide a diagnostic reference for clinical pulmonary infection with atelectasis.

Key words: $\alpha 2$ -macroglobulin; $\alpha 1$ -protease inhibitor; matrix metalloproteinase; pulmonary infection with atelectasis

* 基金项目:四川省医学科研青年创新课题(Q17023)。

作者简介:王攀,男,副主任医师,主要从事脓毒症及重症急性胰腺炎相关研究。

本文引用格式:王攀,曹益瑞,王红玉,等. A2M、A1PI、MMPs 水平与肺部感染合并肺不张患者的相关性及其临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(10): 1171-1174.

肺不张是肺组织塌陷导致的肺容量减少,可根据病例生理机制划分为阻塞或非阻塞型肺不张,也可根据肺容量划分,还可根据发生位置分为肺叶、节段或压段肺不张^[1-2]。其中阻塞型肺不张为气道堵塞,非阻塞型肺不张是实质压迫导致表面活性物质功能障碍,可能由气道内(异物或黏液栓)、从壁(肿瘤,常见于鳞状细胞癌)或从外部(淋巴结、结节、顶骨和内脏胸膜之间失去接触等)压迫引起^[2-3]。细菌、病毒、真菌等引起的肺部感染,引发患者痰量增多和痰液性状改变,严重或疏于治疗者可能因吸入性损伤引发误吸和气道内分泌物增加导致肺不张^[4-5]。目前,关于患者体内 $\alpha 2$ -巨球蛋白(A2M)、 $\alpha 1$ -蛋白酶抑制物(A1PI)和血清基质金属蛋白酶(MMPs)等指标变化的研究较少,且少有阐述单纯肺部感染患者与合并肺不张患者之间上述指标差异的研究。故本研究分析了上述指标在肺部感染合并肺不张患者体内的水平变化,旨在为该病的临床诊断和治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1—12 月于本院就诊的患者 100 例作为研究组,男 63 例,女 37 例,平均年龄(56.33 ± 10.18)岁;选取同期本院就诊的肺部感染患者 45 例作为对照组,男 26 例,女 19 例,平均年龄(55.71 ± 9.46)岁;体检健康者 100 例作为健康对照组,男 61 例,女 39 例,平均年龄(57.16 ± 8.51)岁。各组人群性别构成和年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。肺部感染诊断标准:临床表现、胸部 X 线片和气道内分泌物培养结果符合肺部感染诊断标准^[6]。肺不张诊断标准^[7-8]:(1)影像学可有气管向患侧移位(单侧肺不张)和(或)患侧肋间隙变窄;(2)胸部 X 线片可有局部组织密度均匀增高,肺叶体积缩小,组织均质毛玻璃状;(3)CT 检查有体积缩小伴片状密度升高,叶间胸膜移位;(4)纤维支气管镜检查可有支气管黏膜增厚、充血或水肿,无组织坏死和结节样或息肉样或菜花样改变。研究组纳入标准:(1)诊断为肺部感染合并肺不张^[6-8];(2)临床资料齐全;(3)年满 18 岁;(4)对治疗所用药物无过敏反应。对照组纳入标准:(1)胸部 X 线片或 CT 诊断为肺部感染;(2)年满 18 岁;(3)对治疗所用药物无过敏反应。健康对照组纳入标准:(1)年满 18 岁;(2)无肺部感染;(3)无肺不张。3 组排除标准:(1)1 个月内肺部感染合并肺不张治疗史;(2)有肺部手术史;(3)除肺部感染外,其他因素导致的肺不张(如外力压迫、肿瘤等);(4)肿瘤;(5)免疫系统功能障碍;(6)非自愿参与研究。本研究在本院伦理委员会监督下进行并取得全部参与人员及其家属同意。

1.2 方法 于检测日早晨 8:00 前,抽取研究对象外周静脉血 5 mL,4 ℃ 下 2 000 r/min 离心 10 min,取上清后-20 ℃ 保存待测。血清 A2M 使用免疫比浊法检测,血清 A1PI 使用酶联免疫吸附测定检测,MMPs(包括 MMP-1、MMP-2 和 MMP-9)使用化学

发光法检测,全部操作按照试剂盒(购自美国 RD 公司)说明书操作。均先制作标准曲线,A2M 检测:2 μ L 血样与试剂盒中 250 μ L 试剂 1 混合,37 ℃ 水浴 10 min 后加入 85 μ L 试剂 2,同样条件下水浴,后读取吸光度(A)₇₀₀ 值。A1PI 检测:在血样中加入抗体,洗涤后加入特异性抗原试剂,再洗涤后加入特异性酶标抗体,洗涤后显色,读取 A₄₀₅ 值。MMPs 检测:先提取血样中的总蛋白,检测其总蛋白后进行聚丙烯酰胺凝胶电泳,转膜后依次加入一抗和二抗,化学发光显影定影后凝胶图像分析。利用肺部感染评分^[9]对研究组和对照组患者进行肺部疾病程度分级,其中评分 ≤ 6 分者判定为轻度, $> 6 \sim 10$ 分为中度, > 10 分为重度。上述全部操作由同一组熟练的操作人员完成。

研究组患者全部采取常规治疗,包括给予吸氧、吸痰和体位引流,同时根据患者情况给予抗感染药物,疗程 1 个月。

1.3 统计学处理 使用 SPSS24.0 软件对数据进行分析,正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 F/t 检验;计数资料以例数表示,比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究组与对照组临床资料比较 2 组肺部感染严重程度、肺部感染原因等资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 研究组与对照组临床资料比较(n)

指标	研究组 (n=100)	对照组 (n=45)	F	P
肺部感染严重程度			2.02	0.364
轻度	15	3		
中度	43	22		
重度	42	20		
肺部感染原因			0.956	0.812
脑部手术	34	15		
胸部手术	31	11		
支气管扩张	25	13		
感染导致的肺脓肿	10	6		
肺不张类型			—	—
支气管黏膜肿胀	42	—		
支气管分泌物阻塞	45	—		
支气管内血痂阻塞	7	—		
急性肺水肿	6	—		
病原体分类			0.231	0.994
细菌	39	17		
真菌	31	13		
病毒	15	8		
非典型病原体	9	4		
其他	6	3		

续表 1 研究组与对照组临床资料比较(n)				
指标	研究组 (n=100)	对照组 (n=45)	F	P
病理分类			0.188	0.91
大叶性	65	28		
小叶性	20	9		
间质性	15	8		

注：—表示此项无数据。

2.2 3 组 A2M、A1PI 和 MMPs 水平比较 研究组 A2M、A1PI、MMP-1 和 MMP-2 水平均明显高于对照

组和健康对照组($P<0.05$),其中对照组各指标水平均明显高于健康对照组($P<0.05$),见表 2。

2.3 研究组和对照组不同疾病程度患者 A2M、A1PI 和 MMPs 水平比较 2 组患者随着肺部疾病严重程度增加,A1PI 和 MMPs 水平逐步升高($P<0.05$),对照组各感染程度患者间 A2M 水平差异无统计学意义($P>0.05$),而研究组差异有统计学意义($P<0.05$),对照组各疾病程度患者各指标水平均明显低于同程度研究组($P<0.05$),见表 3。

表 2 3 组 A2M、A1PI 和 MMPs 水平比较($\bar{x}\pm s$)

指标	研究组(n=100)	对照组(n=45)	健康对照组(n=100)	F	P
A2M(g/L)	1.95±0.82	1.63±0.48 ^a	1.17±0.37 ^{ab}	41.022	0.000
A1PI(μg/L)	0.35±0.12	0.24±0.02 ^a	0.09±0.03 ^{ab}	268.066	0.000
MMP-1(ng/mL)	6.10±0.49	4.37±0.40 ^a	2.13±0.20 ^{ab}	2 750.726	0.000
MMP-2(ng/mL)	19.05±2.03	10.74±1.98 ^a	6.78±0.54 ^{ab}	1 529.326	0.000
MMP-9(ng/mL)	165.25±12.75	131.23±10.09	87.57±7.56	1 395.656	0.000

注：与研究组相比，^a $P<0.05$ ；与对照组相比，^b $P<0.05$ 。

表 3 研究组和对照组不同疾病程度患者 A2M、A1PI 和 MMPs 水平比较($\bar{x}\pm s$)

指标	研究组					对照组				
	轻度(n=15)	中度(n=43)	重度(n=42)	F	P	轻度(n=3)	中度(n=22)	重度(n=20)	F	P
A2M(g/L)	1.57±0.51	1.90±0.76 ^a	2.26±0.84 ^{ab}	5.157	0.007	1.38±0.32 ^{bc}	1.60±0.45 ^{bc}	1.84±0.51 ^c	2.047	0.142
A1PI(μg/L)	0.21±0.03	0.36±0.03 ^a	0.54±0.05 ^{ab}	449.264	0.000	0.14±0.04 ^{abc}	0.23±0.04 ^{bcd}	0.31±0.06 ^{abcde}	22.555	0.000
MMP-1(ng/mL)	4.10±0.51	5.87±0.63 ^a	7.68±0.71 ^{ab}	189.502	0.000	3.07±0.45 ^{abc}	4.13±0.52 ^{acd}	6.42±0.57 ^{abcde}	116.316	0.000
MMP-2(ng/mL)	11.12±1.68	17.57±1.75 ^a	24.87±2.42 ^{ab}	287.714	0.000	6.95±1.27 ^{abc}	8.87±1.68 ^{abcd}	13.74±1.65 ^{abcde}	68.373	0.000
MMP-9(ng/mL)	129.52±10.38	164.70±15.27 ^a	190.59±23.51 ^{ab}	62.239	0.000	100.02±11.51 ^{abc}	129.15±9.34 ^{acd}	150.32±11.69 ^{abcde}	40.270	0.000

注：与研究组轻度感染相比，^a $P<0.05$ ；与研究组中度感染相比，^b $P<0.05$ ；与研究组重度感染相比，^c $P<0.05$ ；与对照组轻度感染相比，^d $P<0.05$ ；与对照组中度感染相比，^e $P<0.05$ 。

2.4 治疗前、后研究组患者各指标水平比较 常规治疗后研究组各指标水平均明显下降($P<0.05$),见表 4。

表 4 治疗前、后研究组患者各指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

指标	治疗前	治疗后	t	P
A2M(g/L)	1.95±0.82	1.26±0.42	7.489	0.000
A1PI(μg/L)	0.35±0.12	0.11±0.03	19.403	0.000
MMP-1(ng/mL)	6.10±0.49	2.91±0.58	42.014	0.000
MMP-2(ng/mL)	19.05±2.03	7.13±1.67	45.346	0.000
MMP-9(ng/mL)	165.25±12.75	108.72±10.56	34.146	0.000

3 讨 论

近期报道显示,在支原体肺炎患者体内 A2M 和 A1PI 水平均明显升高,且可作为肺炎诊断的辅助指标^[10]。因此,笔者推测,这二项指标在肺部感染患者中也表现异常。本研究结果验证了笔者的猜想,在研究组和对照组患者体内,A2M 和 A1PI 水平相较于健

康对照组的确异常增高,且合并肺不张患者(研究组)上述二项指标水平增高更明显。此外,研究表明 A2M 还能够通过吞噬细胞的上清道夫受体,与循环中活性形式的 MMPs(MMP-2 和 MMP-9)结合并从中除去^[11-12]。故笔者推测,A2M、MMP-1、MMP-2、MMP-9 的水平变化具有同步性。检查肺部感染患者体内 MMPs 水平发现,MMP-1、MMP-2 和 MMP-9 水平的确高于体检健康者,且与 A2M 变化趋势相同,在合并肺不张患者体内 MMPs 水平更高。LIU 等^[13]研究结果显示,A2M 表达与 MMPs 相关联,且呈正相关,与本研究结果一致。将肺部感染患者根据病情进行划分,再次分析其体内上述各指标水平发现,轻度患者各指标水平明显低于中度和重度患者,而中度又明显低于重度患者,这说明随着疾病严重程度增加,各指标水平明显上升。同时,仅肺部感染各疾病程度患者体内上述各指标水平均低于合并肺不张患者,说明 A2M、A1PI 和 MMPs 可用来辅助区分体检健康者、仅肺部感染患者和肺部感染合并肺不张患者。此

外,接受 1 个月治疗后,肺部感染合并肺不张患者各指标水平均趋于正常(未达到健康水平但均极低于治疗前)。这也能从侧面体现本文研究的三项指标可用于表征肺部感染合并肺不张患者疾病情况。

在肺部感染过程中不免发生病理性变化,导致肺组织损伤,进而影响肺功能和(或)造成肺不张,在这一系列过程中,多种效应细胞和炎症因子均参与反应。A2M 能够通过抑制纤溶酶和激肽释放酶以充当抗蛋白酶从而灭活多种蛋白酶,也可以作为载体蛋白发挥作用^[14]。研究结果显示,在肺部感染患者体内,Toll 样受体、白细胞介素等细胞因子的水平均异常增多^[15],而 A2M 能够与多种细胞因子结合并影响其功能^[10]。因而推测,在肺部感染患者体内 A2M 水平随着 Toll 样受体、白细胞介素等细胞因子和蛋白酶水平的升高而升高,以此在宿主抵御肺部感染中发挥重要作用;而这些效应细胞和炎症因子同时影响 MMP 的 RNA 表达,进而影响 MMPs 表达。另一方面,当机体发生病变而导致蛋白酶释放增加和病原体入侵机体释放外源性蛋白酶时,A2M 会与之相结合并将其清除以达到组织免受损害的目的,而 MMPs 则因细胞外机制动态平衡的打破而与其抑制物水平失衡^[16-17]。相对于单纯肺部感染患者,合并肺不张患者机体病变程度加剧,导致 A2M 水平升高并保护组织。在感染过程中,病毒基因编码需要蛋白酶作用以裂解发挥功能,而 A1PI 阻止这一过程发生从而使其不能发挥作用,故 A1PI 水平也反映疾病程度。

虽然本文探究了 A2M、A1PI 和 MMPs 在肺部感染合并肺不张患者体内表达情况,但由于部分患者临床资料缺失,没有分析 A2M、A1PI 等与动脉血气等指标之间的关系。下一步拟重新筛选患者资料,保留动脉血气数据完整的患者,分析 A2M、A1PI 等与肺功能参数、血氧饱和度等之间的关系,为临床初步判断这类患者肺功能受损程度提供依据。另外,上述疾病过程中的分子机制均根据既往文献报道推测而来,下一步需要建立模型验证。

4 结 论

综上所述,肺部感染合并肺不张患者血清 A2M、A1PI 和 MMPs 水平异常升高,随着病情加重,各指标水平显著增高,常规治疗后其水平趋于正常水平,可为临床肺部感染合并肺不张患者提供诊断依据。

参考文献

- [1] FERRANDO C,ROMERO C,TUSMAN G A,et al. The accuracy of postoperative, non-invasive air-test to diagnose atelectasis in healthy patients after surgery: a prospective, diagnostic pilot study[J]. *BMJ Open*, 2017, 7(5):e015560.
- [2] 李艳翠,信瑞强,蔡建新,等. 球形肺不张的 CT 影像分析[J]. *放射学实践*, 2018, 33(7):683-687.

- [3] DUSSAULT C,GONTIER E,VERRET C,et al. Hypoxia and hypergravity are independent risk factors of atelectasis in healthy sitting humans:a pulmonary ultrasound and SPECT/CT study[J]. *J Appl Physiol*, 2016, 121(1): 66-77.
- [4] 邵春梅,王淑敏. ICU 气管切开患者肺部感染危险因素分析及护理对策[J]. *中华现代护理杂志*, 2016, 22(15): 2097-2100.
- [5] 杨欣刚,安海龙,马修尧,等. 重型颅脑损伤患者气管切开后肺部感染特点与危险因素分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2016, 26(2):323-325.
- [6] 刘朝晖. 临床肺部感染病学[M]. 广州:广东科技出版社, 2010:13-15.
- [7] 米娟,裴理辉,李君,等. 胸部 X 线联合 CT 检查对肺部感染早期筛查的诊断意义[J]. *中华医院感染学杂志*, 2016, 26(13):2963-2965.
- [8] 罗玮燕,林芹,吴少敏. 纤维支气管镜诊治肺不张临床分析[J]. *陕西医学杂志*, 2017, 46(8):1006-1007.
- [9] 廖雪莲,康焰. 再议降钙素原与临床肺部感染评分在呼吸机相关性肺炎诊治中的应用[J]. *中华内科杂志*, 2018, 57(5):368-369.
- [10] 李文斌,邢静,王艳飞,等. 血 $\alpha_1, \alpha_2, \beta, \gamma$ 球蛋白及 κ, λ 轻链在儿童支原体肺炎的意义[J]. *临床肺科杂志*, 2018, 23(5):781-784.
- [11] 皇甫超齐,吕茂民,马玉媛,等. α_2 -巨球蛋白的特性与功能[J]. *中国输血杂志*, 2016, 29(2):217-222.
- [12] ZHAO K W,MURRAY E J,MURRAY S S. Fibroblastic synoviocytes secrete plasma proteins via (2)-macroglobulins serving as intracellular and extracellular chaperones[J]. *J Cell Biochem*, 2015, 116(11):2563-2576.
- [13] LIU R F,WU W,CHEN L F,et al. Transcriptional expression profiles of the main proteinases and their regulators in coronary artery ectasia patients' mononuclear cells[J]. *Acta Cardiol*, 2016, 71(2):157-163.
- [14] GOPAL U,GONZALEZ-GRONOW M,PIZZO S V. Activated alpha (2)-macroglobulin regulates transcriptional activation of c-MYC target genes through cell surface grp78 protein[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(20):10904-10915.
- [15] 冉庆林,林浩,李东,等. 胸腰椎压缩性骨折老年患者肺部感染对 TLR7/IL-23/IL-17 信号通路的影响[J]. *临床和实验医学杂志*, 2018, 17(7):733-737.
- [16] QIAN J,REN C H,XIA J J,et al. Comparative characterization of sequence structure, gene expression, and enzyme activity of alpha-2-macroglobulin between *stichopus monotuberculatus* (stichopodidae) and *holothuria atra* (holothuriidae)[J]. *J World Aquacult Soc*, 2017, 48(2): 360-373.
- [17] 刘燕,姬冬林. 心力衰竭伴肺部感染患者血清 PCT、Galectin-3 及 MMP-9 变化及临床意义研究[J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2016, 13(6):125-128.