

• 论 著 •

RBC-C3bR、锌指蛋白 A20、MIF 水平与 TRALI 的相关性研究*

王 青¹, 许 慧²

1. 北京中西医结合医院检验科, 北京 100039; 2. 应急总医院输血科, 北京 100028

摘 要:目的 探究红细胞 C3b 受体(RBC-C3bR)、锌指蛋白 A20、巨噬细胞移动抑制因子(MIF)与输血相关性急性肺损伤(TRALI)的相关性。方法 前瞻性选取 2017 年 2 月至 2020 年 1 月在应急总医院进行输血治疗的 120 例患者作为研究对象,依据美国国家心肺血液研究所公布的 TRALI 诊断标准,分为 TRALI 组(60 例)和非 TRALI 组(60 例),比较两组患者的 RBC-C3bR、锌指蛋白 A20、MIF 水平之间的差异,分析患者的 TRALI 与 RBC-C3bR、锌指蛋白 A20、MIF 的相关性,以及 RBC-C3bR、锌指蛋白 A20、MIF 联合检测的诊断效能。**结果** TRALI 组的 RBC-C3bR 水平明显低于非 TRALI 组,TRALI 组的锌指蛋白 A20、MIF 水平明显高于非 TRALI 组($P<0.05$)。相关性分析结果显示,患者发生 TRALI 的风险与 RBC-C3bR 呈负相关($r=-0.456, P<0.05$),与锌指蛋白 A20、MIF 水平呈正相关($r=0.524, 0.855, P<0.05$)。RBC-C3bR、锌指蛋白 A20、MIF 联合检测的灵敏度明显高于各指标单项检测;受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析结果显示,RBC-C3bR、锌指蛋白 A20、MIF 水平诊断 TRALI 的临界值分别为 9.12、14.11、151.29 ng/mL。通过对 TRALI 危险因素分析发现,RBC-C3bR、锌指蛋白 A20、MIF 均是造成患者发生 TRALI 的影响因素($P<0.05$)。**结论** RBC-C3bR、锌指蛋白 A20、MIF 与 TRALI 存在一定相关性,可作为日后判断 TRALI 的重要参考。

关键词:红细胞 C3b 受体; 锌指蛋白 A20; 巨噬细胞移动抑制因子; 输血相关性急性肺损伤

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.08.020

中图法分类号:R457.1

文章编号:1673-4130(2022)08-0995-04

文献标志码:A

Correlation between RBC-C3bR, zinc finger protein A20, MIF levels and TRALI*

WANG Qing¹, XU Hui²

1. Department of Clinical Laboratory, Beijing Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Beijing 100039, China; 2. Department of Blood Transfusion, Emergency General Hospital, Beijing 100028, China

Abstract: **Objective** To investigate the correlation between red blood C3b receptor (RBC-C3bR), zinc finger protein A20, macrophage migration inhibitory factor (MIF) and transfusion associated acute lung injury (TRALI). **Methods** A total of 120 patients who received blood transfusion treatment in the Emergency General Hospital from February 2017 to January 2020 were prospectively selected as the research objects. According to the diagnostic criteria of TRALI published by the National Heart, Lung and Blood Institute of the United States, they were divided into TRALI group (60 cases) and non-TRALI group (60 cases). The differences of RBC-C3bR, zinc finger protein A20 and MIF between the two groups were compared, and the correlation between TRALI and RBC-C3bR, zinc finger protein A20 and MIF, and the diagnostic efficacy of combined detection of RBC-C3bR, zinc finger protein A20 and MIF were analyzed. **Results** RBC-C3bR level in the TRALI group was significantly lower than that in the non-TRALI group, zinc finger protein A20 and MIF levels in the TRALI group were significantly higher than those in the non-TRALI group ($P<0.05$). Correlation analysis results showed that the risk of TRALI in patients was negatively correlated with RBC-C3bR ($r=-0.456, P<0.05$), and was positively correlated with zinc finger protein A20 and MIF ($r=0.524, 0.855, P<0.05$). The sensitivity of combined detection of RBC-C3bR, zinc finger protein A20 and MIF was significantly higher than that of single detection. The results of receiver operating characteristic curve (ROC curve) analysis showed that the cut off values of RBC-C3bR, zinc finger protein A20 and MIF in the diagnosis of TRALI were

* 基金项目:北京市自然科学基金项目(7212097)。

作者简介:王青,男,主管技师,主要从事检验方向的研究。

本文引用格式:王青,许慧. RBC-C3bR、锌指蛋白 A20、MIF 水平与 TRALI 的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(8):995-997.

9.12,14.11 and 151.29 ng/mL respectively. By analyzing the risk factors of TRALI,it was found that RBC-C3bR,zinc finger protein A20 and MIF were the influencing factors of TRALI ($P<0.05$). **Conclusion** RBC-C3bR,zinc finger protein A20 and MIF have a certain correlation with TRALI,which can be used as important reference for judging TRALI in the future.

Key words:red blood C3b receptor; zinc finger protein A20; macrophage migration inhibitory factor; transfusion associated acute lung injury

输血相关性急性肺损伤 (TRALI) 是临床容易忽略的输血并发症之一,有流行病学调查结果显示,随着输血医学的不断发展,TRALI 的发病风险明显升高^[1]。有研究报道显示,TRALI 的发病机制与急性呼吸窘迫综合征类似^[2],但是临床研究中尚未发现明确的 TRALI 血清学相关指标。红细胞 C3b 受体 (RBC-C3bR) 对于局部病灶部位的血液黏稠程度及凝血指标具有重要意义^[3]。锌指蛋白 A20 同时具有去泛化素和泛化素双重活性,通过对核因子- κ B 的负性调控作用,可降低 TRALI 患者的炎性指标^[4]。巨噬细胞移动抑制因子 (MIF) 通过评估局部炎性反应水平,对输血患者的肺功能具有一定的预测价值^[5]。本研究主要对 RBC-C3bR、锌指蛋白 A20、MIF 与输血 TRALI 的相关性进行分析,以期为临床诊断及治疗效果评价提供科学依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究前瞻性纳入 2017 年 2 月至 2020 年 1 月在应急总医院进行输血治疗的 120 例患者作为研究对象,其中男 54 例,女 66 例;年龄 44~67 岁,平均 (52.22 ± 4.32) 岁;体质量指数 $(24.54 \pm 3.02) \text{ kg/m}^2$ 。所有患者在输血过程中,依据美国国家心肺血液研究所公布的 TRALI 诊断标准^[6],对患者输血过程中的 X 线、氧合指数、呼气末正压通气 (PEEP)、肺顺应性进行评分,得分在 0.25 分以上则可诊断为 TRALI,所有患者分为 TRALI 组 (60 例) 和非 TRALI 组 (60 例)。TRALI 组中男 25 例,女 35 例;平均 (52.15 ± 4.69) 岁;体质量指数 $(24.43 \pm 3.06) \text{ kg/m}^2$ 。非 TRALI 组中男 29 例,女 31 例;平均 (52.29 ± 4.97) 岁;体质量指数 $(24.65 \pm 2.33) \text{ kg/m}^2$ 。两组患者的一般资料比较差异无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性。所有患者均签署知情同意书,并经伦理委员会论证通过。

纳入标准:(1)符合 TRALI 诊断标准^[6];(2)知情同意。排除标准:(1)慢性阻塞性肺疾病;(2)心功能分级在 3 级以上;(3)神经源性肺水肿;(4)急性呼吸窘迫综合征;(5)食物误吸造成的肺损伤;(6)胸腔积液;(7)肿瘤。

1.2 方法 所有患者在入组后均进行静脉采血 4 mL,5 000 r/min 离心 15 min 后,取上清液,采用酶联免疫吸附试验对患者的 RBC-C3bR、锌指蛋白 A20、

MIF 水平进行检测,所有试剂均来自瑞士罗氏公司,操作流程严格按照说明书进行。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件包进行数据处理及统计分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Spearman 相关性分析,对患者的 RBC-C3bR、锌指蛋白 A20、MIF 水平与 TRALI 发生情况之间的相关性进行分析;分析 RBC-C3bR、锌指蛋白 A20、MIF 联合检测对 TRALI 的诊断效能,灵敏度=真阳性患者例数/(真阳性患者例数+假阴性患者例数) $\times 100\%$,特异度=真阴性患者例数/(真阴性患者例数+假阳性患者例数) $\times 100\%$,符合率=(真阳性患者例数+真阴性患者例数)/总例数 $\times 100\%$,阳性预测值=真阳性患者例数/(真阳性患者例数+假阳性患者例数) $\times 100\%$,阴性预测值=真阴性患者例数/(真阴性患者例数+假阴性患者例数) $\times 100\%$,并绘制受试者工作特征曲线 (ROC 曲线) 分析 RBC-C3bR、锌指蛋白 A20、MIF 诊断 TRALI 的最佳截断值;采用 Logistics 回归对患者发生 TRALI 的影响因素进行多因素分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组 RBC-C3bR、锌指蛋白 A20、MIF 水平比较 TRALI 组 RBC-C3bR 水平明显低于非 TRALI 组,TRALI 组锌指蛋白 A20、MIF 水平明显高于非 TRALI 组 ($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组 RBC-C3bR、锌指蛋白 A20、MIF 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	<i>n</i>	RBC-C3bR	锌指蛋白 A20	MIF
TRALI 组	60	9.74 $\pm$ 1.37	14.21 $\pm$ 1.95	152.33 $\pm$ 1.33
非 TRALI 组	60	15.70 $\pm$ 1.51	11.60 $\pm$ 1.96	92.37 $\pm$ 1.57
<i>t</i>		22.643	7.312	225.721
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 相关性分析 患者发生 TRALI 的风险与 RBC-C3bR 呈负相关 ($r=-0.456, P<0.05$),与锌指蛋白 A20、MIF 水平呈正相关 ($r=0.524, 0.855, P<0.05$)。

2.3 联合检测诊断效能比较 RBC-C3bR、锌指蛋白 A20、MIF 三者联合检测的灵敏度明显高于各指标单项检测,见表 2。

2.4 ROC 曲线分析 ROC 曲线分析结果显示,

RBC-C3bR、锌指蛋白 A20、MIF 水平诊断 TRALI 的最佳截断值分别为 9.12、14.11、151.29 ng/mL,三者联合检测的曲线下面积(AUC)最大。见表 3。

表 2 3 项指标单项检测及三者联合检测诊断 TRALI 的效能比较

检测方法	真阳性 (n)	假阳性 (n)	真阴性 (n)	假阴性 (n)	准确率 (%)	灵敏度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)
RBC-C3bR	43	48	12	17	45.83	71.67	21.82	47.25	41.38
锌指蛋白 A20	41	52	8	19	40.83	68.33	16.33	44.09	29.63
MIF	42	42	18	18	50.00	70.00	30.00	50.00	50.00
三者联合检测	45	45	15	15	50.00	75.00	25.00	50.00	50.00

表 3 ROC 曲线分析

检测方法	标准误	AUC	95%CI	P
RBC-C3bR	11.231	0.775	0.52~0.87	0.017
锌指蛋白 A20	9.252	0.603	0.60~0.75	<0.001
MIF	9.665	0.622	0.23~0.77	<0.001
三者联合检测	10.263	0.892	0.65~0.91	<0.001

表 4 Logistics 多因素回归分析

因素	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
RBC-C3bR	-1.02	2.36	1.32	<0.001	1.02	0.90~1.93
锌指蛋白 A20	1.06	3.27	1.33	<0.001	1.63	1.33~2.32
MIF	1.26	3.33	1.23	<0.001	1.25	1.02~1.29

3 讨 论

TRALI 是临床较为常见的急性呼吸窘迫综合征,一般可能在输血治疗 6 h 内发生^[7]。流行病学调查显示,TRALI 的发病率为 1.3%~9.7%^[8],同时,通过对不同科室患者输血情况的分析,重症监护室输血患者的 TRALI 明显高于普通住院患者。病理生理学的研究指出,TRALI 的发病主要与免疫反应及二次打击等明显相关^[9]。有研究报道显示,在对输血患者的输血治疗中,由于免疫反应,大量中性粒细胞在肺泡微血管中黏附及聚集,同时中性粒细胞在疾病进展的过程中,大量氧自由基及蛋白酶释放,进一步损伤患者的微血管内皮,局部肺泡毛细血管的通透性明显升高,同时细胞的间隙逐渐增宽,肺泡表面的活性物质呈现逐渐下降的趋势,进而造成患者肺泡换气功能异常^[11]。目前针对 TRALI 疾病进展中的血清标志物的研究尚未形成统一的意见。临床主要是针对 TRALI 患者的临床症状进行判断,对于早期的识别缺乏相应的依据。在对输血患者进行治疗时,及时对患者的危险因素,例如心源性肺炎、循环超负荷及输血反应等进行治疗方案调整,对于改善患者的预后具有重要意义^[12]。

本研究中,发生 TRALI 患者的 RBC-C3R 明显低于未发生 TRALI 患者。分析认为,红细胞免疫是机

2.5 Logistics 多因素回归分析 RBC-C3bR、锌指蛋白 A20、MIF 均是患者发生 TRALI 的影响因素($P<0.05$),见表 4。

体重要的防御机制之一,在免疫反应中,红细胞可以通过对抗原的识别对其进行杀灭,同时红细胞还可通过与 T 细胞及 B 细胞的相互作用,同时在循环作用中,通过对抗原复合物的明显识别作用,对病原菌进行吞噬及清除^[13]。而在本研究中,随着患者肺部发生损伤,局部病灶部位的免疫功能发生明显改变,红细胞发挥免疫应答作用明显减弱。李保德等^[14]通过对脑出血患者的肺部感染情况与 TRALI 的分析中发现,患者的 TRALI 随着感染程度的升高,呈显著下降趋势,与本研究类似。锌指蛋白 A20 与全身炎症反应程度明显相关,当机体发生炎症反应时,其水平呈现明显升高趋势。随着 TRALI 患者锌指蛋白 A20 水平明显地升高,其巨噬细胞呈现明显的活跃状态,在疾病的进展过程中,随着炎症反应水平的明显升高趋势,炎症分子的抑制剂明显被磷酸化,二聚体明显进入细胞核的概率显著提升,此时通过对机体锌指蛋白 A20 水平的分析,进一步对炎症反应水平进行预测。本研究中,TRALI 组 MIF 水平高于非 TRALI 组,MIF 主要参与了疾病发生发展过程中的炎症反应、细胞生长及血管生成作用。在疾病进展过程中,MIF 明显抑制输血患者的巨噬细胞从 T 细胞的激活区域向外运动,同时,激活周边的巨噬细胞,促进其吞噬作用^[15]。与其他促炎症细胞不同的是,MIF 主要以前体的形式储存于输血患者的垂体前叶细胞中,当患者的应激反应水平处于较高水平,MIF 会迅速分泌。输血患者 RBC-C3bR、锌指蛋白 A20、MIF 水平联合检测对于输血过程中 TRALI 的发生具有重要意义。

综上所述,RBC-C3bR、锌指蛋白 A20、MIF 与 TRALI 存在一定相关性,可作为日后判断 TRALI 的重要参考。

参考文献

[1] 谷斌,叶欣,付涌水,等. 针对 HLA-DRB*04:05-DQB1*03:01 抗体致输血相关性急性肺损伤 1 例[J]. 中国输血杂志,2019,32(11):1192-1194. (下转第 1001 页)

在高危孕妇产前诊断中的效能较高。

参考文献

- [1] 佟玉龙,潘虹,卫凯平,等. 985 例早孕期绒毛活检样本的遗传学结果分析[J]. 中华围产医学杂志, 2020, 23(1): 2-7.
- [2] 史珊珊,查庆兵,施资坚,等. 产前绒毛染色体核型分析为假阴性的 13 三体胎儿的遗传学分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2020, 37(8): 839-842.
- [3] 刘妍,山丹,杨怡珂,等. 探讨 NT 增厚经腹行绒毛活检的适应证-附 30 例临床病例分析[J]. 中国妇产科临床杂志, 2018, 19(1): 75-76.
- [4] 龙喜贵,覃婷,莫伟英,等. 1 875 例孕妇产前遗传学诊断结果与产前诊断指征分析[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(10): 1630-1634.
- [5] 杨微微,任晨春,王文靖,等. 13 042 例孕妇早期产前筛查的研究分析[J]. 现代妇产科进展, 2018, 27(3): 179-181.
- [6] SILJEE J E, KNEGT A C, KNAPEN M F, et al. Positive predictive values for detection of trisomies 21, 18 and 13 and termination of pregnancy rates after referral for advanced maternal age, first trimester combined test or ultrasound abnormalities in a national screening programme (2007-2009)[J]. Prenat Diagn, 2014, 34(3): 259-264.
- [7] 李娜,崔玉兰. 从孕妇外周血分选胎儿细胞行无创性产前诊断的研究[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(11): 2056-2057.
- [8] 唐卉,卢建,刘玲,等. 可疑复发性胎儿 Beckwith-Wiedemann 综合征产前诊断一例并文献复习[J]. 中华围产医

学杂志, 2021, 24(4): 283-287.

- [9] 代鹏,赵干业,王晓锋,等. 无创产前诊断 EDA 基因突变致外胚层发育不良一例[J]. 中华围产医学杂志, 2020, 23(7): 456-459.
- [10] 佟玉龙,潘虹,卫凯平,等. 20 486 例产前诊断样本中额外小标记染色体的核型结果分析[J]. 中华围产医学杂志, 2019, 22(5): 303-309.
- [11] 胡仲任,陈敏,赖峥菲,等. 无创 DNA 检测在单项超声软指标异常中的应用价值[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(9): 2014-2017.
- [12] 王挺,黄华梅,胡晶晶,等. 染色体核型分析联合超声检查对胎儿颈部淋巴水囊瘤预后评估[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(4): 794-796.
- [13] INBAR-FEIGENBERG M, BLASER S, HAWKINS C, et al. Mitochondrial POLG related disorder presenting prenatally with fetal cerebellar growth arrest[J]. Metab Brain Dis, 2018, 33(4): 1369-1373.
- [14] BAKKER M, BIRNIE E, ROBLES DE MEDINA P, et al. Total pregnancy loss after chorionic villus sampling and amniocentesis: a cohort study[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2017, 49(5): 599-606.
- [15] KANCHERLA V, RAISANEN S, GISSLER M, et al. Placenta previa and risk of major congenital malformations among singleton births in Finland[J]. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2015, 103(6): 527-535.

(收稿日期: 2021-08-18 修回日期: 2022-03-30)

(上接第 997 页)

- [2] 邱敏珊,尹海燕. 输血相关性急性肺损伤 1 例[J]. 中国输血杂志, 2016, 29(7): 764-766.
- [3] 杜红梅,李淑红,吴松远. 输血相关性急性肺损伤回顾性调查分析: 附 2 例报告[J]. 中国输血杂志, 2016, 29(4): 395-397.
- [4] 张海云,韩伟东,刘海梅,等. microRNA-1285-3p 在脓毒症急性肺损伤中的表达及其与炎症因子水平的相关性[J]. 免疫学杂志, 2020, 36(8): 683-689.
- [5] 王贵强,林新梅,杨盛泉,等. 大量输血前后血清凝液糖链抗原-6 的变化及其临床价值[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(6): 888-892.
- [6] 王秋实,杨巧妮,林强. 成人手术患者输血相关呼吸系统不良反应调查分析[J]. 中国输血杂志, 2016, 29(12): 1345-1349.
- [7] 周鹏,王文萍,覃景. 上饶市区 3 年内输血不良反应的回顾分析[J]. 中国输血杂志, 2019, 32(1): 67-69.
- [8] 林强,王秋实,徐昕,等. 骨科患者输血不良反应的临床研究[J]. 中国输血杂志, 2017, 30(6): 617-620.
- [9] PENAJOSEPH J, BOTTIGERBRANDI A, MILTIADISANDREA N. Perioperative management of bleeding and transfusion for lung transplantation[J]. Semin Cardiothorac Vasc Anesth, 2020, 24(1): 74-83.

- [10] KULDANEK S A, KELHER M, SILLIMAN C C. Risk factors, management and prevention of transfusion-related acute lung injury: a comprehensive update[J]. Expert Rev Hematol, 2019, 12(9): 773-785.
- [11] CLIPPEL D D, EMONDS M P, COMPERNOLLE V. Are we underestimating reverse TRALI? [J]. Transfusion, 2019, 59(9): 2788-2793.
- [12] ROBERT S B, ROY B, BIN C, et al. The clinical and economic burden of patients with chronic liver disease and thrombocytopaenia receiving platelet transfusions during planned invasive procedures[J]. GastroHep, 2019, 1(5): 236-248.
- [13] SARAH V, JED G, DEBRA A K, et al. Ten years of TRALI mitigation: measuring our progress[J]. Transfusion, 2019, 59(8): 2567-2574.
- [14] 李保德,杨恒沛. 微量元素与红细胞对脑出血患者肺部感染的影响[J]. 医学理论与实践, 2020, 33(8): 1214-1216.
- [15] SANGHAMITRA R, RAKESH G, DEEPTI J. Transfusion-related acute lung injury due to iatrogenic IVIG overdose in Guillain-Barre syndrome[J]. J Pediatr Neurosci, 2019, 14(3): 140-142.

(收稿日期: 2021-09-22 修回日期: 2022-02-28)