

胸腺基质淋巴细胞生成素 在慢性阻塞性肺疾病急性加重患者中的表达及临床意义

李志波¹,林淑媚¹,陈丽华¹,严达尊²,廖浪霞²

(中山市陈星海医院重症医学科¹、检验科²,广东 中山 528415)

【摘要】目的 观察胸腺基质淋巴细胞生成素(TSLP)在慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)患者中的表达,并探讨其对AECOPD患者的临床意义。**方法** 选取我院重症医学科2013年1月至2014年12月收治的41例AECOPD患者和41例非急性加重(COPD)患者。比较两组患者血清TSLP、降钙素原(PCT)及治疗前的白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-5(IL-5)、白细胞介素-13(IL-13)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白细胞计数(WBC)等指标,并作相关分析。**结果** AECOPD组患者的TSLP水平为 $(48.49\pm19.63)\text{ p}\cdot\text{ng}^{-1}\cdot\text{L}^{-1}$,明显高于COPD组的 $(29.16\pm4.87)\text{ p}\cdot\text{ng}^{-1}\cdot\text{L}^{-1}$,差异有统计学意义($P<0.05$);AECOPD组患者的IL-4水平为 $(8.42\pm2.46)\text{ ng/mL}$,略高于COPD组的 $(7.94\pm1.02)\text{ ng/mL}$,但差异无统计学意义($P>0.05$);AECOPD组患者的IL-5水平为 $(14.93\pm2.01)\text{ ng/mL}$,明显高于COPD组的 $(4.93\pm1.42)\text{ ng/mL}$,差异有统计学意义($P<0.05$);AECOPD组患者的IL-13水平为 $(402.16\pm24.62)\text{ ng/mL}$,明显高于COPD组的 $(109.83\pm12.55)\text{ ng/mL}$,差异有统计学意义($P<0.05$);AECOPD组患者的PCT [$(0.28\pm0.19)\text{ mg/L}$]、hs-CRP [$(0.84\pm0.35)\text{ mg/L}$]、WBC [$(7.49\pm1.80)\times10^9$]水平均低于COPD组,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。相关分析显示,AECOPD患者血清TSLP水平与患者的IL-4 ($r=0.114$)、IL-5 ($r=0.052$)、IL-13 ($r=0.101$)水平呈正相关($P<0.05$);血清TSLP水平与患者的PCT ($r=-0.006$)、hs-CRP ($r=P0.110$)、WBC ($r=P0.130$)水平呈负相关($P<0.05$)。**结论** 血清TSLP水平与AECOPD患者的病程发展有关;针对血清TSLP水平治疗急性加重慢性阻塞性肺疾病患者可能会有更显著的效果,血清TSLP水平检测可能在AECOPD患者的治疗中具有重要的价值。

【关键词】 胸腺基质淋巴细胞生成素;慢性阻塞性肺疾病急性加重期;降钙素原;临床应用

【中图分类号】 R563 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2017)04—0551—03

Expression of thymic stromal lymphopoietin in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and its clinical significance. LI Zhi-bo¹, LIN Shu-mei¹, CHEN Li-hua¹, YAN Da-zun², LIAO Lang-xia². Critical Care Medicine¹, Department of Clinical Laboratory², the Chen Xinghai Hospital of Zhongshan City, Zhongshan 528415, Guangdong, CHINA

【Abstract】 Objective To observe the expression of thymic stromal lymphopoietin (TSLP) in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) and its clinical significance. **Methods** Forty-one AECOPD patients (AECOPD group) and 41 patients with non-acute exacerbation of COPD (COPD group) were selected from January 2013 to December 2014 in Critical Care Medicine of our hospital. Serum TSLP, procalcitonin (PCT), and interleukin-4 (IL-4), interleukin-5 (IL-5), interleukin-13 (IL-13), hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), white blood cell count (WBC) levels were compared and analyzed. **Results** TSLP level in AECOPD group was $(48.49\pm19.63)\text{ p}\cdot\text{ng}^{-1}\cdot\text{L}^{-1}$, significantly higher than $(29.16\pm4.87)\text{ p}\cdot\text{ng}^{-1}\cdot\text{L}^{-1}$ in COPD group, $P<0.05$. IL-4 level in AECOPD group was $(8.42\pm2.46)\text{ ng/mL}$, slightly higher than $(7.94\pm1.02)\text{ ng/mL}$ in COPD group, but the difference was not statistically significant ($P>0.05$). IL-5 level in AECOPD group was $(14.93\pm2.01)\text{ ng/mL}$, significantly higher than $(4.93\pm1.42)\text{ ng/mL}$ in COPD group, $P<0.05$. IL-13 level in AECOPD group was $(402.16\pm24.62)\text{ ng/mL}$, which was significantly higher than $(109.83\pm12.55)\text{ ng/mL}$ in COPD group ($P<0.05$). The levels of PCT, hs-CRP and WBC in AECOPD group, $(0.28\pm0.19)\text{ mg/L}$, $(0.84\pm0.35)\text{ mg/L}$, $(7.49\pm1.80)\times10^9$ respectively, were significantly lower than those in COPD group ($P<0.05$). Correlation analysis showed that AECOPD patient's TSLP levels had positive correlation with IL-4 ($r=0.114$), IL-5 ($r=0.052$), IL-13 ($r=0.101$) levels ($P<0.05$), and were negatively correlated with PCT ($r=-0.006$), hs-CRP ($r=-0.110$), WBC ($r=-0.130$), $P<0.05$. **Conclusion** TSLP levels in serum have an important relationship with the disease progression of patients with AECOPD. Treatment based on serum TSLP levels for patients with AECOPD may have a significant effect, and the detection of serum TSLP levels may have a broader application in AECOPD patients.

【Key words】 Thymic stromal lymphopoietin; Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; Procalcitonin; Clinical application

基金项目:广东省中山市科技计划项目(编号:2014A1FC077)

通讯作者:李志波。E-mail:lzb175175@sina.com

慢性阻塞性肺疾病急性加重(acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)是一种常见的呼吸系统疾病^[1-2],40岁以上的发病率高达8.2%。近年来AECOPD患病率正在不断上升,且具有很高的致残率、死亡率。AECOPD患病病程发展较快^[3]且只有50%左右的患者一年内就诊两次或者两次以上,从而导致慢性阻塞性肺疾病的加重,严重影响着患者的劳动能力和生活质量^[4]。临幊上AECOPD患者出院后会发生肺功能下降的情况,并且随着病程的发展不断恶化,给患者带来极大的痛苦。及时发现患者的病情并进行相应的干预措施是缓解患者病情加重的有效方法,但目前通过白细胞计数(WBC)、降钙素原(PCT)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)等因子检测患者的病情发展情况效果不佳。胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP)是一种IL-7样细胞因子。近年来研究发现,TSLP广泛应用于多种组织细胞,以参与多种免疫反应的方式激活多种细胞因子。这些细胞因子在气道致敏及炎症启动阶段有重要的作用。本文旨在观察TSLP在AECOPD患者中的表达,并探讨其对AECOPD患者的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院重症医学科2013年1月至2014年12月收治的41例AECOPD患者和41例非急性加重(COPD)患者。其中AECOPD患者中男性22例,女性19例,年龄48~75岁,平均(60.3±1.2)岁;COPD患者中男性20,女性21,年龄46~73岁,平均(58.7±1.3)岁。两组患者的年龄、性别比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。AECOPD患者入选标准:(1)符合慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013)版,确诊为AECOPD患者。(2)近3个月内接受过相关药物治疗,无感染、急性加重症状;(3)同意签署本次研究知情同意书。COPD患者入选标准:(1)均符合慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013)版,确诊为COPD患者。(2)入院后血常规检查白细胞低于 $7.0\times10^9/L$ 。(3)同意签署本次研究知情同意书。排除标准:(1)恶性肿瘤患者;(2)长期全身性使用糖皮质激素者;(3)合并严重内科疾病者;(4)合并自身免疫性疾病者;(5)重症肺炎患者。

1.2 研究方法 所有患者于入院时抽取2~3 mL静脉血液,取上清液进行检测,检查两组患者的血清TSLP、PCT及治疗前hs-CRP、白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-5(IL-5)、白细胞介素-13(IL-13)、WBC指标,探讨TSLP在评价AECOPD中的作用。

1.3 统计学方法 应用SPSS19.0统计软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用t检验,血清TSLP水平与各项临床指标的相关性采用Pearson相关性分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者的血清TSLP表达水平比较 AECOPD组患者的TSLP水平为(48.49±19.63) p·ng⁻¹·L⁻¹,COPD组为(29.16±4.87) p·ng⁻¹·L⁻¹,差异具有统计学意义($t=2.385, P<0.05$)。

2.2 两组患者的血清IL-4、IL-5、IL-13水平比较 AECOPD组与COPD组患者比较,AECOPD组患者血清中提示炎症的因子IL-4、IL-5、IL-13水平均高于COPD组,IL-5、IL-13水平差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 两组患者血清IL-4、IL-5、IL-13水平比较(ng/mL, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	IL-4	IL-5	IL-13
AECOPD组	41	8.42±2.46	14.93±2.01	402.16±24.62
COPD组	41	7.94±1.02	4.93±1.42	109.83±12.55
<i>t</i> 值		1.854	2.270	2.286
<i>P</i> 值		0.058	0.024	0.023

2.3 两组患者的血清PCT、hs-CRP、WBC水平比较 AECOPD组患者的PCT、hs-CRP、WBC水平均低于COPD组,差异均具有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2 两组患者血清PCT、hs-CRP、WBC水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	PCT (mg/L)	hs-CRP (mg/L)	WBC ($\times 10^9$)
AECOPD组	41	0.28±0.19	0.84±0.35	7.49±1.80
COPD组	41	1.05±0.69	2.33±1.30	9.04±3.83
<i>t</i> 值		-2.288	-2.381	-2.167
<i>P</i> 值		0.023	0.019	0.028

2.4 TSLP与各指标的相关性 AECOPD组患者的血清TSLP水平与患者的IL-4、IL-5、IL-13水平呈正相关($P<0.05$),与患者的PCT、hs-CRP、WBC水平呈负相关($P<0.05$),见表3。

表3 TSLP与各指标的相关性

指标	IL-4	IL-5	IL-13	PCT	hs-CRP	WBC
<i>r</i> 值	0.114	0.052	0.101	-0.006	-0.11	-0.13
<i>P</i> 值	0.031	0.012	0.027	0.201	0.015	0.004

3 讨 论

COPD急性加重是导致肺功能损害、生活质量下降的主要原因^[1-2]。临幊中,由于缺乏准备判断,大部分患者是在急性加重后才意识到患有此病,而此时肺功能损害已非常明显^[3-4]。虽有研究称,可依赖PCT、WBC、hs-CRP等生化结果对患者的病情做出判断,但是PCT、WBC、q-CRP这些指标仅为细菌感染所致急性加重的判断指标而不能对所有的患者做出正确的判断^[5-6]。正是由于这种诊断指标的缺陷,才使得近年来AECOPD的发病率居高不下。因此寻找区分细菌、病毒感染,理化因素刺激和吸入有毒颗粒等几种因素所致AECOPD的指标^[8-10]具有重要意义。

TSPL 在皮肤黏膜免疫、胃肠道疾病、癌症、心血管疾病,尤其是感染及呼吸系统相关疾病^[11]等多种免疫相关性急性的进展过程中发挥重要作用。TSPL 由肠道、肺、皮肤上皮细胞产生,作用在参与免疫的 T 细胞上。TSPL 可以直接影响 T 细胞的功能,通过单核细胞来源的树突状细胞起作用。在本次研究中发现,AECOPD 患者 TSPL 水平较非急性加重组明显增高,同时治疗后 TSPL 水平下降至约非急性加重组水平,显示 TSPL 与急性病程具有良好的一致性。相关分析显示,TSPL 与 PCT、hs-CRP 和 WBC 具有良好的相关性,说明血清中的 TSPL 水平在判断急性加重时与 PCT 具有相同的效能。但是 PCT 的下降幅度较低且治疗后 PCT 通常会降至正常水平,而 TSPL 在治疗后并未完全降至正常水平,因此 TSPL 更符合 AECOPD 自然病程。本研究中选用提示 Th1 炎症因子的指标 IL-2 和提示 Th2 炎症因子的指标 IL-4 评价在两组 COPD 患者中的 Th1/Th2 炎症情况。研究显示 AECOPD 组与 COPD 组比较 IL-2 明显增高,而 IL-4 水平虽有所增高但差异无统计学意义,提示在 AECOPD 炎症中 Th1 炎症为主,但可能存有 Th2 炎症的激活。医生可以根据这个提示判断患者可能是同时存在慢性气道炎症损害和细菌感染所致急性加重。与 Caramori 等^[12]的研究结论相似,本研究发现,TSPL 在提示炎症感染中具有重要作用。在患者感染时启动 CD4⁺T 细胞,处于炎症早期,因此检验血清中 TSPL 水平可以作为判断患者是否合并感染的重要指标。TSPL 最初被鉴定为一个由胸腺基质分泌的分子,不同于 WBC、PCT、hs-CRP 等,无细菌感染时,COPD 患者检测这些细胞因子可以完全正常^[7,13]。但因其在气道致敏及炎症启动阶段有重要的作用^[14],所以在慢性气道炎症性疾病如哮喘和 COPD 中可以检测到 TSPL 增高。因此 TSPL 在 COPD 患者的检测中具有更好的提示作用。尽管研究显示,引起 AECOPD 患者肺功能下降的主要原因是肺泡换气功能下降和肺泡通气不足,但本研究并未显示 TSPL 与肺功能改变具有相关性^[15]。

综上所述,血清 TSPL 水平与 AECOPD 患者的病程发展具有重要关系;血清 TSPL 水平检测可能在 AECOPD 患者的治疗中具有重要的价值。

参考文献

- [1] Albarbarawi O, Barton A, Milhr D, et al. Characterization and validation of anisotope-dilution LC-MS/MS method for quantification of total desmosine and isodesmosine in plasma and serum [J]. Bioanalysis, 2013, 5(16): 1991-2001.
- [2] Indberg CA, Engström G, de Verdier MG, et al. Total desmosines in plasma and urine correlate with lung function [J]. Eur Respir J, 2012, 39(4): 839-845.
- [3] Harrison SL, Goldstein R, Desveaux L, et al. Optimizing nonpharmacological management following an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2014, 29(9): 1197-1205.
- [4] Chhabra SK, Dash DJ. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: causes and impacts [J]. Indian J Chest Dis Allied Sci, 2014, 56(2): 93-104.
- [5] Soltani A, Reid D, Wills K, et al. Prospective outcomes in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) presenting to hospital: a generalisable clinical audit [J]. Intern Med J, 2015, 4(5): 101-111.
- [6] Kitchlu A, Abdelshaheed T, Tullis E, et al. Gaps in the inpatient management of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and impact of an evidence-based order set [J]. Can Respir J, 2015, 22(3): 157-162.
- [7] Higashimoto Y, Iwata T, Okada M, et al. Serum biomarkers as predictors of lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Respir Med, 2009, 103(8): 123.
- [8] Hasegawa K, Tsugawa Y, Tsai CL, et al. Frequent utilization of the emergency department for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Respir Res, 2014, 10(15): 40.
- [9] Bauer TT, Nilius G, Grüning W, et al. Diagnosis and therapy of COPD exacerbation [J]. Med Klin Intensivmed Notfmed, 2012, 107(3): 172-178.
- [10] Dixit D, Bridgeman MB, Andrews LB, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: diagnosis, management, and prevention in critically ill patients [J]. Pharmacotherapy, 2015, 1(1): 100-101.
- [11] Ying G, Zhang Y, Tang G, et al. Functions of thymic stromal lymphopoietin in non-allergic diseases [J]. Cell Immunol, 2015, 1(2): 144-149.
- [12] Caramori G, Adcock IM, Di Stefano A, et al. Cytokine inhibition in the treatment of COPD [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2014, 4(9): 397-412.
- [13] Heradmand F, Shan M, Xu C, et al. Autoimmunity in chronic obstructive pulmonary disease: clinical and experimental evidence [J]. Expert Rev Clin Immunol, 2012, 8(3): 285-292.
- [14] Redhu NS, Gounni AS. Function and mechanisms of TSPL/TSPLR complex in asthma and COPD [J]. Clin Exp Allergy, 2012, 42(7): 994-1005.
- [15] Tojo N. Pulmonary function testing: history up to the present [J]. Rinsho Byori, 2014, 62(12): 1205-1211.

(收稿日期:2016-04-26)