

# 社区获得性肺炎患者呼出气冷凝液和血清中 8-异前列腺素检测的临床意义\*

姚苏梅, 陈金亮<sup>△</sup>, 吕学东, 徐永谦, 陶一江, 陈建荣(南通大学第二附属医院呼吸科, 江苏南通 226001)

**【摘要】 目的** 探讨社区获得性肺炎(CAP)患者呼出气冷凝液(EBC)和血清中 8-异前列腺素(8-isoPG)对病情评估及疗效评价中的价值。**方法** 选择 CAP 患者 71 例(CAP 组), 给予正规治疗, 分别收集患者入院第 1、3、7 天 EBC 及血清标本, 并记录患者入院时白细胞计数、红细胞沉降率、CURB-65 评分。选择健康体检者 46 例(健康对照组), 收集其 EBC 及血清标本。以酶免疫法测定 EBC 和血清中 8-isoPG 浓度。**结果** CAP 患者 EBC 和血清中 8-isoPG 浓度均高于健康对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。与入院第 1 天比较, CAP 患者入院第 3、7 天 EBC 和血清中 8-isoPG 浓度均下降, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。CAP 患者 EBC 和血清中 8-isoPG 浓度与 CURB-65 评分呈正相关( $r$  分别为 0.774、0.655,  $P < 0.05$ )。**结论** CAP 患者体内存在不同程度的炎性反应和氧化应激, EBC 和血清中的 8-isoPG 浓度对 CAP 的病情评估和疗效评价具有价值。

**【关键词】** 社区获得性肺炎; 呼出气冷凝液; 8-异前列腺素; CURB-65 评分

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.08.005 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2016)08-1020-02

**Clinical significance of detection of 8-iso-prostaglandin in exhaled breath condensate and serum of patients with community-acquired pneumonia\*** YAO Su-mei, CHEN Jin-liang<sup>△</sup>, LYU Xue-dong, XU Yong-qian, TAO Yi-jiang, CHEN Jian-rong (Department of Respiration, Second Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong, Jiangsu 226001, China)

**【Abstract】 Objective** To study the value of 8-isoprostane (8-isoPG) in exhaled breath condensate (EBC) and serum in the patients of community-acquired pneumonia (CAP). **Methods** Totally 71 cases of CAP were selected as the CAP group and given the routine therapy. EBC and serum samples on 1, 3, 7 d of admission were collected. The white blood cell (WBC) count, erythrocyte sedimentation rate (ESR) and CURB-65 score were recorded. Other 46 individuals undergoing the healthy physical examination were collected as the healthy control group and their EBC and serum samples also collected for detecting 8-isoPG by the enzyme immunosorbent assay. **Results** The EBC and serum 8-isoPG levels in the CAP group were higher than those in the healthy control group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). Compared with 1 d of admission, the EBC and serum 8-isoPG levels in the CAP group were decreased on 3, 7 d, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The EBC and serum 8-isoPG levels were positively correlated with the CURB-65 score ( $r = 0.774, r = 0.655, P < 0.05$ ). **Conclusion** Varying degrees of inflammation reaction and oxidative stress exist in CAP patients. The EBC and serum 8-isoPG levels have value for evaluating the disease condition and therapeutic effect of CAP.

**【Key words】** community-acquired pneumonia; exhaled breath condensate; 8-iso-prostaglandin; CURB-65 score

社区获得性肺炎(CAP)是指在医院外罹患的感染性肺实质炎症, 尽管新型抗菌药物不断出现, 但 CAP 仍是威胁人类健康的重要疾病, 其患病率和致死率居高不下。因此, CAP 越来越为人们所重视, 并成为研究热点<sup>[1]</sup>。

呼出气冷凝液(EBC)的检测是一种操作简捷、可以反复进行且无创的方法<sup>[2-3]</sup>, 收集 EBC 并检测其内容物对于进一步了解呼吸系统疾病的病理生理特性有十分重要意义<sup>[4]</sup>。8-异前列腺素(8-isoPG)是一种可靠的脂质过氧化反应的生物标记物, 并可以提示临床上各种潜在的氧化应激反应<sup>[5]</sup>。本研究检测了 CAP 患者 EBC 和血清中的 8-isoPG 浓度, 与健康对照组进行比较, 现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择江苏省南通大学第二附属医院 2012 年 11 月至 2015 年 2 月住院治疗的 CAP 患者共 71 例作为 CAP 组, 其中男 43 例, 女 28 例, 平均(48.25±13.39)岁; 所有研究对象均符合 2006 年中华医学会呼吸病学分会发表的 CAP 诊断标准<sup>[6]</sup>, 全部研究对象均排除下列疾病: 慢性阻塞性肺病、慢性肺源性心脏病、支气管哮喘、支气管扩张、肺脓肿、院内获得性肺炎、间质性肺病、肿瘤、风湿免疫性疾病、其他系统感染等。本研究得到本单位临床医学试验伦理委员会批准, 所有受试者均签署知情同意书。同期选择江苏省南通大学第二附属医院体检中心体检的健康者 46 例作为健康对照组, 其中男 28 例,

\* 基金项目: 江苏省南通市科技计划项目(HS149031)。

作者简介: 姚苏梅, 女, 主治医师, 硕士, 主要从事肺部感染、睡眠呼吸障碍研究。△ 通讯作者, E-mail: cjllcx123@126.com。

女 18 例,平均(46.13±11.25)岁。两组研究对象年龄和性别别差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

1.2 仪器与试剂

1.2.1 EBC 的收集和保存 所有研究对象均采用德国 JAEGER 公司的 EBC 收集器(HAAK EK20 EcoScreen)收集 EBC, 首先将收集器预冷 20 min, 检查前受试者漱口清洁口腔, 在冷凝液收集前 10 min, 不做用力肺活量、时间肺活量和最大通气量检查, 常规戴鼻夹, 通过咬口器做平静呼吸, 呼出气经冷凝装置, 收集 30 min 呼出气的冷凝物, 待融化后用吸管移至收藏管内, 置于-70℃恒低温冰箱保存待测。一般情况下成人呼吸 30 min, 可以收集到 2~3 mL EBC。

1.2.2 8-isoPG 的测定 采用酶免疫测定(EIA)法测定 8-isoPG, 相应的测试盒购自 Cayman Chemical 公司, 严格按照说明书操作。

1.3 方法

1.3.1 标本的收集与保存 CAP 患者分别在入院第 1、3、7 天收集 EBC; 健康对照组于体检当天收集 EBC。所有研究对象均于收集 EBC 过程中抽取肘静脉血 4 mL, 离心(3 000 r/min)10 min, 分离血清, 置于恒低温冰箱(-70℃)保存待测, 所有标本测定前置于室温复融。

1.3.2 临床资料收集 采用 CURB-65 评分表对入院诊断为 CAP 的患者进行病情严重程度分级, 并记录相关数据, 并于患者入院第 1 天检测血常规及红细胞沉降率。CURB-65 评分表临床指标包括: 新出现的意识障碍、血尿素氮>7 mmol/L、呼吸频率≥30 次/分、收缩压<90 mm Hg 或舒张压<60 mm Hg、年龄≥65 岁, 每项各 1 分。

1.4 统计学处理 应用 SPSS17.0 统计软件进行统计学处理, 所有数据均经 W 检验以确定数据是否符合正态分布。正态分布者计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 多样本均数比较采用方差分析(ANOVA), 方差不齐时, 对数据进行变换后采用 ANOVA, 两变量间关系采用直线回归与相关分析。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 CAP 组患者入院第 1 天 EBC 和血清中 8-isoPG 与健康对照组比较 见表 1。

表 1 CAP 组入院第 1 天 EBC 和血清中 8-isoPG 与健康对照组的比较 (pg/mL,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	EBC 中 8-isoPG 浓度	血清中 8-isoPG 浓度
CAP 组	71	26.09±5.86	33.62±6.37
健康对照组	46	4.61±0.93	15.03±3.19
t		6.137	9.979
P		<0.05	<0.05

2.2 CAP 组治疗前后 EBC 和血清中 8-isoPG 的比较 见表 2。

表 2 CAP 组治疗前后 EBC 和血清中 8-isoPG 的比较 (pg/mL,  $\bar{x} \pm s$ )

标本	第 1 天	第 3 天	第 7 天	F	P
EBC	26.09±5.86	20.48±4.80	13.37±3.94	48.953	<0.05
血清	33.62±6.37	26.19±4.98	15.43±3.26	114.763	<0.05

2.3 CAP 组 EBC 和血清中 8-isoPG 浓度与临床资料的相关性分析 CAP 患者 EBC 和血清中 8-isoPG 浓度均与 CURB-65 评分呈正相关, r 分别为 0.774、0.655, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ ), 而与白细胞计数和红细胞沉降率无明显相关性( $P>0.05$ )。

3 讨 论

EBC 是一种来源于下呼吸道内衬液的标本, 相比传统的支气管肺泡灌洗液、诱导痰等, 其具有收集简单、无创、可重复性高、时效性好、对呼吸道环境不产生影响等优点。EBC 中含有多种生化分子, 常见的如过氧化氢(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)、一氧化氮(NO)、白细胞介素、干扰素、前列腺素衍生物、白三烯等, 它们的变化可直接反映呼吸道的生理状态, 能够对呼吸系统的多种疾病提供动态监测, 为临床疾病的诊断和治疗提供帮助。

8-isoPG 为一组新的前列腺素, 是自由基催化生物膜上的花生四烯酸, 使其发生过氧化反应后的代谢产物, 被认为是脂质过氧化反应的可靠指标<sup>[7]</sup>。近年来, 8-isoPG 因体内产生, 稳定性高, 以及对脂质过氧化反应具有特异性指示作用而被关注, 其可在多种生物样品中被检测, 如血浆<sup>[8]</sup>、尿液<sup>[9]</sup>及 EBC<sup>[10]</sup>等。8-isoPG 作为一种炎性介质, 在严重的氧化应激时浓度增加, 可反映机体的生理状态<sup>[11]</sup>。多年来针对 8-isoPG 的众多研究已经发现, 吸烟、高血糖、肥胖症和高脂血症患者血、尿中的 8-isoPG 浓度均高于健康人, 冠心病、心力衰竭患者的 8-isoPG 明显升高, 且过高的 8-isoPG 浓度提示心脏疾病预后不良。呼吸系统疾病如慢性阻塞性肺病、急性肺损伤和急性呼吸窘迫综合征患者血、尿液 8-isoPG 水平虽因人而异, 但均比健康人高。重症肺炎患者体内 8-isoPG 升高, 并提示存在严重氧化应激<sup>[12]</sup>。本研究观察了 CAP 患者 EBC 和血清中的 8-isoPG 浓度, 探讨了其在 CAP 病情评估中的作用, 及其在治疗过程中的变化趋势及临床指导意义。

本研究结果显示, CAP 组患者 EBC 和血清中的 8-isoPG 浓度均高于健康对照组。分析其原因: 正常情况下, 肺内的氧化剂与抗氧化剂水平是处于平衡状态的, 氧化剂增多或者抗氧化剂过度消耗时则发生氧化应激。肺部发生感染时, 在病原体刺激下, 巨噬细胞、中性粒细胞和内皮细胞被激活, 并在其表面产生黏附因子, 促进中性粒细胞向肺泡和气道内移动。活化的中性粒细胞等产生大量的氧化剂, 主要为活性氧和活性氮, 导致氧化应激产生。氧化应激使细胞膜发生脂质过氧化反应, 这种信息常以前列腺素的形式表现出来, 并可直观地反映肺脏氧化应激状态。研究发现, CAP 组患者 EBC 和血清中的 8-isoPG 浓度随着治疗时间增加而降低。这是因为当感染被控制后, 导致巨噬细胞和中性粒细胞活化的病原体被消灭, 体内的自由基也相应减少, 氧化和抗氧化逐渐趋于平衡, 氧化应激状态随即消失, 提示 EBC 和血清中 8-isoPG 是评价临床治疗效果的一项有价值的指标。相关分析显示, 8-isoPG 浓度与 CURB-65 评分呈正相关。CURB-65 评分较高的患者, 相比评分低者病情往往更为严重, 其体内氧化应激反应也较为强烈, 因而 8-isoPG 浓度较高。这表明 8-isoPG 可被用来评价 CAP 患者的病情严重程度。

综上所述, CAP 患者体内存在不同程度的炎性反应和氧化应激, EBC 的收集是一种简单、无创、可反复操作、无副作用的方法, EBC 中 8-isoPG 浓度的改变可作为评价 CAP 发病、判断病情严重程度和观察疗效的指标之一。(下转第 1024 页)

子水平随之升高, FFA 随之升高, 而 APN 随之下降。其中, TNF- $\alpha$  是介导炎症反应的重要炎性细胞因子, CRP 是各种急、慢性炎症发生时所产生的一种敏感的急性期反应蛋白, IL-6 则是参与炎症反应的重要介质因子, 三者均为反映机体炎症反应的重要指标<sup>[8]</sup>。而针对 HUA 患者, 随着 ALT 的升高, 提示 HUA 病情的加重, 并进一步造成 TNF- $\alpha$ 、CRP、IL-6 的升高, 即炎症因子也明显影响着 HUA 病情的进展, 尿酸可能通过诱发炎症因子的产生而加重 HUA 病情, 造成 ALT 的升高。FFA 是存在于人体内的脂肪因子, 大量研究报道证实, FFA 浓度的升高是诱发代谢综合征的重要因素, 且其水平与 SUA 呈正相关性<sup>[9]</sup>。即在与 ALT 的关系上, 随 SUA 水平的升高, HUA 病情加重, FFA 水平随之升高, ALT 随之升高。APN 是脂肪细胞分泌的脂肪激素, 相关研究报道指出, 其表达水平与 SUA 呈负相关, 即在与 ALT 的关系上, 随 SUA 水平的升高, HUA 病情加重, APN 水平随之下降, ALT 随之升高<sup>[10]</sup>。因此, 针对 HUA 患者, ALT、SUA 的相互影响机制可能是通过血清炎症因子 TNF- $\alpha$ 、CRP、IL-6 及脂肪因子 FFA、APN 的变化来实现的, 通过这两类指标的检测, 可作为判断 HUA 病情进展及 ALT 升高程度的依据。

综上所述, 血清 ALT 升高与 SUA 的发生密切相关, 二者指标变化趋势一致, 相互影响, 而影响机制可能与血清炎症因子及脂肪因子的改变有关。

#### 参考文献

[1] 杨建英, 陈淑萍, 刘会彦. 高尿酸血症与血脂、血糖及谷丙转氨酶相关性分析[J]. 疾病预防控制通报, 2014, 29(2): 80-81.

[2] 余丽莎, 孙晓红, 马黔平, 等. 贵州省少数民族地区部分成人高尿酸血症的相关因素分析[J]. 中华疾病控制杂志, 2015, 19(5): 443-446.

[3] 马东芹, 郭晖, 吕欣航, 等. 2 型糖尿病患者血尿酸与血脂、血清谷氨酰转氨酶的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(9): 2421-2423.

[4] 罗海清. 高尿酸血症患者血清炎症因子水平与颈动脉粥样硬化的关系研究[J]. 中国当代医药, 2015, 22(10): 27-29.

[5] 田卫东, 杨志娜, 魏金凤. 糖尿病患者血清尿酸与胆红素水平检测的临床意义[J]. 河北北方学院学报: 自然科学版, 2014, 30(5): 86.

[6] 郑红, 李旭东, 王华国. 促炎症脂肪因子与高尿酸血症相关性研究[J]. 西部医学, 2014, 26(10): 171-178.

[7] 俞婧, 吴皓, 李明珍, 等. 天津市高中生血清谷丙转氨酶升高与高尿酸血症的关系[J]. 中国医学创新, 2014, 11(3): 5-8.

[8] 曹赛霞, 刘国平. 高尿酸血症与 TNF- $\alpha$ 、动脉硬化之间关系的研究[J]. 内蒙古医科大学学报, 2014, 36(4): 351-354.

[9] 辛续丽, 杨桂花, 韩静, 等. 高脂血症人群的血清游离脂肪酸水平调查[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(1): 10-11.

[10] 王灿, 苗志敏, 李长贵, 等. 人体血尿酸水平对血清谷丙转氨酶和谷草转氨酶水平的影响[J]. 山东医药, 2010, 50(29): 1-3.

(收稿日期: 2015-10-11 修回日期: 2015-12-15)

(上接第 1021 页)

#### 参考文献

[1] Prina E, Ranzani OT, Torres A. Community-acquired pneumonia[J]. Lancet, 2015, 386(9998): 1097-1108.

[2] Ciebiada M, Górski P, Antczak A. Eicosanoids in exhaled breath condensate and bronchoalveolar lavage fluid of patients with primary lung cancer[J]. Dis Markers, 2012, 32(5): 329-335.

[3] Antus B, Barta I. Exhaled breath condensate pH in patients with lung cancer[J]. Lung Cancer, 2012, 75(2): 178-180.

[4] Dalaveris E, Kerenidi T, Katsabeki-Katsafli A, et al. VEGF, TNF- $\alpha$  and 8-isoprostane levels in exhaled breath condensate and serum of patients with lung cancer[J]. Lung Cancer, 2009, 64(2): 219-225.

[5] Lee W, Thomas PS. Oxidative stress in COPD and its measurement through exhaled breath condensate[J]. Clin Transl Sci, 2009, 2(2): 150-155.

[6] 中华医学会呼吸病学分会. 社区获得性肺炎诊断和治疗指南[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2006, 29(10): 651-655.

[7] Montuschi P, Barnes P, Roberts LJ. Insights into oxidative stress: the isoprostanes[J]. Curr Med Chem, 2007, 14(6): 703-717.

[8] Bastani NE, Gundersen TE, Blomhoff R. Determination of 8-epi PGF(2alpha) concentrations as a biomarker of oxidative stress using triple-stage liquid chromatography/tandem mass spectrometry [J]. Rapid Commun Mass Spectrom, 2009, 23(18): 2885-2890.

[9] Mure K, Yoshimura N, Hashimoto M, et al. Urinary 8-iso-prostaglandin F2 $\alpha$  as a marker of metabolic risks in the general Japanese population: The ROAD study[J]. Obesity (Silver Spring), 2015, 23(7): 1517-1524.

[10] He H, Tao Y, Chen X, et al. High levels of interleukin-6 and 8-iso-prostaglandin in the exhaled breath condensate and serum of patients with chronic obstructive pulmonary disease related pulmonary hypertension[J]. Chin Med J (Engl), 2014, 127(9): 1608-1612.

[11] 邢佳丽, 陈建荣, 蒋云书, 等. 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征患者呼出气冷凝液中 8-异前列腺素检测的临床意义[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2012, 1(11): 41-45.

[12] Romero PV, Rodriguez B, Martínez S, et al. Analysis of oxidative stress in exhaled breath condensate from patients with severe pulmonary infections[J]. Arch Bronconeumol, 2006, 42(3): 113-119.

(收稿日期: 2015-10-26 修回日期: 2015-12-23)