

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.12.014

◇临床医学◇

血清白细胞介素-38、沉默信息调节因子2相关酶1 预测慢性阻塞性肺疾病急性加重的效能评价

白华, 左秀萍, 张美霞, 郭韦倩

作者单位: 空军军医大学第一附属医院综合诊疗科, 陕西 西安 710032

通信作者: 郭韦倩, 女, 副主任护师, 研究方向为健康医学, E-mail: 492936846@qq.com

基金项目: 陕西省重点研发计划项目(2017SF-003)

摘要: **目的** 评价血清白细胞介素-38(IL-38)、沉默信息调节因子2相关酶1(SIRT1)在慢性阻塞性肺疾病(COPD)急性加重中的预测效能。**方法** 回顾性分析空军军医大学第一附属医院2017年1月至2018年9月收治的120例COPD急性加重期病人临床资料,将其作为研究组,并依据预后情况分为死亡组($n=32$ 例)和好转组($n=88$ 例),同时选取同期该院健康志愿者60例作为对照组。检测所有研究对象的血清IL-38水平、SIRT1水平。分析疾病转归与IL-38水平、SIRT1水平的相关性,并评估其水平在COPD中的临床预测价值。**结果** 与对照组(42.43 ± 5.65)ng/L相比,好转组和死亡组IL-38水平明显升高,且死亡组(58.17 ± 6.21)ng/L明显高于好转组(49.26 ± 8.62)ng/L($P<0.05$);与对照组(1.10 ± 0.06)μg/L相比,好转组和死亡组SIRT1水平明显下调,且死亡组(0.51 ± 0.05)μg/L明显低于好转组(0.73 ± 0.08)μg/L($P<0.05$)。IL-38水平是COPD急性加重期病人死亡的危险因素($OR=1.684, P<0.05$),SIRT1水平是COPD急性加重期病人死亡的保护因素($OR=0.562, P<0.05$)。**结论** IL-38水平、SIRT1水平与COPD急性加重期病人的死亡发生风险相关(IL-38为危险因素, SIRT1为保护因素),可作为血清标志物监测疾病严重程度和预测预后,具有一定的临床诊断效能。

关键词: 肺疾病, 慢性阻塞性; 沉默信息调节因子2相关酶1; 白细胞介素-38; 危险因素

Evaluation of serum interleukin-38 and silent information regulator 2 related enzyme 1 in predicting acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

BAI Hua, ZUO Xiuping, ZHANG Meixia, GUO Weiqian

Author Affiliation: Department of General Surgery, The First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi 710032, China

Abstract: **Objective** To evaluate the predictive performance of serum interleukin-38 (IL-38) and silent information regulator 2 related enzyme 1 (SIRT1) in the acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** A retrospective analysis was made of the clinical data of 120 patients with acute exacerbation of COPD admitted to The First Affiliated Hospital of the Air Force Military Medical University from January 2017 to September 2018. The patients were taken as the study group and assigned into death group ($n=32$) and improved group ($n=88$) based on the prognosis, and 60 healthy volunteers from the hospital during the same period were selected as control group. The serum IL-38 levels and SIRT1 levels of all subjects were detected. The correlation between disease outcome and IL-38 level and SIRT1 level was analyzed, and the clinical predictive value of IL-38 and SIRT1 in COPD was evaluated. **Results** Compared with the control group [(42.43 ± 5.65) ng/L], IL-38 levels in the improved group and the death group were significantly increased, and the death group [(58.17 ± 6.21) ng/L] was significantly higher than the improved group [(49.26 ± 8.62) ng/L] ($P<0.05$). Compared with the control group [(1.10 ± 0.06) μg/L], the levels of SIRT1 in the improved group and the death group were significantly reduced, and the death group [(0.51 ± 0.05) μg/L] was significantly lower than the improved group [(0.73 ± 0.08) μg/L] ($P<0.05$). IL-38 level was a risk factor for death in patients with acute exacerbation of COPD ($OR=1.684, P<0.05$), and SIRT1 level was a protective factor for death in patients with acute exacerbation of COPD ($OR=0.562, P<0.05$). **Conclusions** IL-38 level and SIRT1 level are related to the risk of death in patients with acute exacerbations of COPD (IL-38 is a risk factor, while SIRT1 is a protective factor). Both can be used as serum markers to monitor disease severity and predict prognosis, which show certain clinical diagnostic efficacy.

Key words: Pulmonary disease, chronic obstructive; Silent information regulator 2 related enzyme 1; Interleukin-38; Risk factors

慢性阻塞性肺疾病(COPD)具有极高的致死率,尤其是在急性加重期,多种炎性因子大量分泌,全身炎症反应加剧,致残率、致死率急剧升高,是影响病人健康状况和预后的重要事件^[1-3]。因此,若能对疾病发作和进展相关分子机制进行研究,找到便于临床检测的生物标志物对监测疾病进展、开发新型治疗药物和评估预后具有正面作用。近年来,沉默信息调节因子2相关酶1(SIR2-related enzyme 1, SIRT1)和白细胞介素-38(Interleukin-38, IL-38)被发现可参与调节炎症反应,并与多种疾病的发生发展密切相关。鉴于此,本研究对SIRT1和IL-38在COPD中的表达水平和临床发生风险的关系进行探究,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用回顾性分析法,选取空军军医大学第一附属医院2017年1月到2018年9月收治的COPD急性加重期病人120例作为研究组,其中男性85例,女性35例;年龄(65.96 ± 7.81)岁,范围为54~78岁。纳入标准^[4-5]:①符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)》中关于COPD的相关诊断标准,并经影像学检查确诊;②疾病进展至急性加重期:咳嗽、咯痰、呼吸困难等呼吸道症状急性加重,并超过日常变异范围;③临床资料齐全者;④取得入选病人及其近亲属同意且已签署知情同意书。排除标准:①合并有哮喘、肺炎、肺结核、急性肺栓塞、呼吸窘迫综合征等呼吸系统疾病;②伴有急性心脑血管疾病;③合并有严重的肝肾功能障碍者;④患有糖尿病、恶性肿瘤、自身免疫性疾病、风湿结缔组织疾病者。将研究组预后结果为死亡的病人设为死亡组(32例),将预后结果为治疗后好转的病人设为好转组(88例)。其中死亡组男21例、女11例,年龄(65.78 ± 5.93)岁,范围为52~78岁;好转组男66例、女22例,年龄(66.09 ± 6.14)岁,范围为51~76岁。选取同期健康志愿者60例作为对照组,其中男47例、女13例;年龄(65.87 ± 8.13)岁,范围为52~77岁。所有研究对象基线资料组间差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 方法 对照组在体检当日空腹采集静脉血5 mL,研究组病人在入院后第2天清晨抽取空腹外周静脉血5 mL,室温下静置60 min,以3 000 r/min离心10 min,取上层血清放置于-80℃超低温冰箱低温保存待测。

采用酶联免疫吸附测定检测血清SIRT1、IL-38水平,试剂盒由厦门慧嘉生物科技有限公司提供,

实验步骤和操作严格按照试剂说明书进行。

1.3 统计学方法 利用SPSS 21.0软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以百分率(%)表示,采用 χ^2 检验,采用logistic进行回归分析,并作出受试者工作特征曲线(ROC),分析SIRT1和IL-38在疾病预测中的价值。以 $P < 0.05$ 提示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组SIRT1和IL-38水平比较 好转组和死亡组IL-38水平明显高于对照组,SIRT1水平明显低于对照组($P < 0.05$);死亡组IL-38水平明显高于好转组,SIRT1水平明显低于对照组($P < 0.05$)。见表1。

表1 三组慢性阻塞性肺疾病(COPD)急性加重期病人沉默信息调节因子2相关酶1(SIRT1)和白细胞介素-38(IL-38)水平比较 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	SIRT1/($\mu\text{g/L}$)	IL-38/(ng/L)
对照组	60	1.10 ± 0.06	42.43 ± 5.65
好转组	88	0.73 ± 0.08	49.26 ± 8.62
死亡组	32	0.51 ± 0.05	58.17 ± 6.21
F值		8.45	10.24
P值		0.013	0.004

注:两指标三组间两两对比,均 $P < 0.05$

2.2 COPD急性加重期病人死亡发生风险与SIRT1、IL-38水平的logistic回归分析 以SIRT1和IL-38为自变量,以COPD急性加重期病人死亡发生风险为因变量进行logistic回归分析。结果显示,IL-38水平是COPD急性加重期病人死亡的危险因素($OR = 1.684, P < 0.05$);SIRT1水平是COPD急性加重期病人死亡的保护因素($OR = 0.562, P < 0.05$)。见表2。

表2 慢性阻塞性肺疾病(COPD)急性加重期病人死亡发生风险与沉默信息调节因子2相关酶1(SIRT1)和白细胞介素-38(IL-38)水平的logistic回归分析

因素	回归系数	Wald χ^2 值	OR值	95%CI	P值
SIRT1	-0.643	5.874	0.562	0.364-0.873	0.022
IL-38	0.522	9.351	1.684	1.131-7.522	0.013

2.3 SIRT1、IL-38水平在COPD急性加重期死亡关系的ROC曲线 拟合SIRT1、IL-38水平与COPD急性加重期病人死亡关系的ROC曲线。结果显示,SIRT1水平曲线下面积(AUC)为0.890(95%CI: 0.814~0.938),IL-38水平AUC为0.927(95%CI: 0.864~0.955),差异无统计学意义($Z = 0.275, P = 0.528$),见图1。依据曲线分别计算SIRT1和IL-38的约登指数,当SIRT1 = 58.13 $\mu\text{g/L}$,其约登指数最大(0.473),灵敏度、特异度分别为0.79, 0.84;当

IL-38 = 0.57 ng/L, 其约登指数最大(0.451), 灵敏度、特异度分别为0.73、0.78, 是预测 COPD 病人死亡发生风险的最佳预测值。

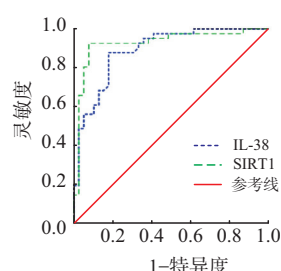


图1 沉默信息调节因子2相关酶1(SIRT1)和白细胞介素-38(IL-38)水平在慢性阻塞性肺疾病(COPD)急性加重期死亡关系的受试者工作特征曲线(ROC)

3 讨论

COPD 的发作与进展与机体炎症应激反应密切相关^[6-7]。SIRT1 是一类烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)依赖性蛋白去乙酰化酶, 具有高度保守性, 可通过调节乙酰化/脱乙酰化平衡多重底物蛋白实现神经保护、细胞周期控制、延缓细胞衰老、抑制炎症反应、抗氧化应激、促进糖脂代谢、增殖分化神经元、参与自噬等生理功能^[8-9], 在多种疾病的发生发展中起到至关重要的作用。SIRT1 是沉默信息调节因子(SIR2)家族的同源物, 可穿梭于细胞核和细胞质, 并能够在血清检出, 是性能稳定的血清指标。既往研究证实, SIRT1 在糖尿病、冠心病、高脂血症、阿尔茨海默病等老龄化相关疾病中可随着年龄增长而持续降低^[10-11]。近年来, 有学者发现 SIRT1 可参与呼吸系统疾病的发生发展调节^[12], 其表达水平与疾病严重程度密切相关。有文献报道, SIRT1 水平在 COPD 病人外周血单个核细胞中明显下调, 且急性加重期下调程度明显高于缓解期^[13]。本研究结果显示, 与对照组相比, 好转组和死亡组 SIRT1 水平显著下调, 与上述研究结果一致; 与好转组相比, 死亡组 SIRT1 水平显著下调, 我们猜想这可能与 SIRT1 调控炎症氧化应激反应相关。进一步进行 COPD 急性加重期病人死亡与血清 SIRT1 水平的 logistic 回归分析显示, 血清 SIRT1 水平是 COPD 急性加重期病人死亡的保护因素, 提示 SIRT1 可作为疾病评估的生物标志物, 其水平随疾病进展变化而逐渐降低。

COPD 是一种慢性炎症性疾病, 其疾病进展与多种炎症介质和细胞因子密切相关。急性加重期全身炎症反应亦随之加强^[14]。IL-38 最早被发现是在 2001 年, 主要由皮肤基层细胞和扁桃体增殖的 B 细胞产生, 与 IL-36 受体拮抗剂(IL-36Ra)、IL-1 受体拮抗剂(IL-1Ra)的基因序列具有高度同源

性^[15-16]。临床研究显示^[17-19], IL-38 是具有抗炎作用的细胞因子, 其抗炎特性主要体现在以下两个方面: 作用于白细胞介素-36 γ , 减少促炎细胞因子白细胞介素-8 的产生; 抑制辅助性 T 细胞(Th17)直接产生白细胞介素-17 和白细胞介素-22 等促炎细胞因子。本研究结果显示, 好转组和死亡组 IL-38 水平明显高于对照组, 且死亡组水平显著高于好转组, 说明 IL-38 在 COPD 急性加重期可高度表达, 其表达水平与疾病严重程度密切相关, 可用作反映疾病严重程度和监测疗效。进一步进行 IL-38 水平与 COPD 急性加重期死亡关系的 logistic 回归分析发现, IL-38 水平是 COPD 急性加重期病人死亡的危险因素。

ROC 曲线^[20]的 AUC 是评价诊断系统优劣最常用、客观的参数。本研究拟合 SIRT1 水平、IL-38 水平与 COPD 急性加重期病人死亡关系的 ROC 曲线发现, SIRT1 的 AUC 为 0.890, IL-38 的 AUC 为 0.927。当 SIRT1 取值为 58.13 μ g/L 时, 约登指数最大, 为 0.473, 其特异度为 0.84, 灵敏度为 0.79; 当 IL-38 取值为 0.57 ng/L 时, 约登指数最大, 为 0.451, 其特异度为 0.78, 灵敏度为 0.73。

综上所述, 血清 IL-38 水平在 COPD 急性加重期高度表达, 血清 SIRT1 水平在 COPD 急性加重期明显下调, 其表达水平与疾病的发生、发展密切相关, 对疾病的预后具有一定诊断价值, 可作为 COPD 病情监测及预后评估的血清标志物, 有助于临床诊疗工作的开展。但本研究由于纳入对象年龄偏大, 可能存在年龄偏倚, 导致病死率过高, 加之样本量较少, 且由于研究方法的局限性, 缺乏动态监测的评估价值, 可进一步进行后续研究探索。

参考文献

- [1] 陈新芝, 张亚飞, 伊曲康唑在慢性阻塞性肺疾病合并真菌感染治疗的疗效评价[J]. 临床肺科杂志, 2017, 22(5): 868-870.
- [2] 李鸿霖, 杨珺超, 王真. 健脾益气方联合噻托溴铵治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期肺脾气虚型 25 例[J]. 浙江中医杂志, 2016, 51(11): 813.
- [3] 肖靖华, 陈子盛, 陈卫萍, 等. 不同剂量全身糖皮质激素对重度慢阻肺合并肺部感染患者血糖的影响[J]. 临床肺科杂志, 2017, 22(9): 1611-1613.
- [4] 江苏安, 严建平, 陈方方. COPD 继发肺部真菌感染的临床特征及发病相关因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(1): 105-108.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)[J/CD]. 中国医学前沿杂志电子版, 2014, 6(2): 67-80. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2013.04.007.
- [6] 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治专家组. 慢性阻塞

- 性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(2017年修订版)[J].国际呼吸杂志,2017,37(14):1041-1057.
- [7] 崔顺顺,杨瑞青.慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压患者血清Cys-C水平变化及意义[J].临床肺科杂志,2018,23(1):32-34
- [8] YANAGISAWA S, PAPAIOANNOU AI, PAPAPORFYRIOU A, et al. Decreased serum sirtuin-1 in COPD [J]. Chest, 2017, 152(2):343-352.
- [9] 郭国华,肖建宏,宋彬,等.沉默信息调节因子2相关酶1在慢性阻塞性肺疾病患者血清中的表达水平及临床意义[J].中国呼吸与危重监护杂志,2018,17(4):336-338.
- [10] 谭逢梅,聂莉霞,李国英,等.沉默信息调节因子2相关酶1与氧化应激性疾病的研究进展[J].中华生物医学工程杂志,2017,23(6):521-524.
- [11] WONG SY, TANG BL. SIRT1 as a therapeutic target for Alzheimer's disease [J]. Rev Neurosci, 2016, 27(8):813-825.
- [12] 王琼,黄伟,吴洪阳.针刺对急性脑缺血大鼠沉默信息调节因子2相关酶1和核转录因子- κ B蛋白的影响[J].针刺研究,2018,43(3):146-151.
- [13] ONDRACEK CR, FRAPPIER V, RINGEL AE, et al. Mutations that allow SIR2 orthologs to function in a NAD⁺-depleted environment [J]. Cell Rep, 2017, 18(10):2310-2319.
- [14] 张晓慧.炎症细胞因子水平检测对慢性阻塞性肺疾病的临床意义[J].海南医学院学报,2016,22(3):240-242.
- [15] 朱亚茜,马淑萍,李波,等.白细胞介素38在慢性阻塞性肺疾病患者血清中的表达及临床意义[J].中华医学杂志,2018,98(10):759-762.
- [16] OGELMEIER CF, CRINER GJ, MARTINEZ FJ, et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report: GOLD executive summary [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 195(5):557-582.
- [17] 杨嫣华,李洺,何君宏,等.白细胞介素38过表达抑制氧化型低密度脂蛋白诱导内皮细胞炎症的分子机制研究[J].免疫学杂志,2017,33(5):415-421.
- [18] 宋延枫,王秀敏,廉信,等.寻常型银屑病外周血清IL-33、IL-38的表达及意义[J].中国中西医结合皮肤性病学杂志,2018,17(3):215-217.
- [19] WANG HJ, JIANG YF, WANG XR, et al. Elevated serum interleukin-38 level at baseline predicts virological response in telbivudine-treated patients with chronic hepatitis B [J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(18):4529-4537.
- [20] 陈佳,向玲亚,邵华侨,等.运用Logistic回归和ROC曲线综合评价肿瘤标志物对肺癌的诊断价值[J].检验医学与临床,2017,14(5):604-606.

(收稿日期:2019-12-09,修回日期:2020-04-09)

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2020.12.015

◇临床医学◇

脊柱平衡疗法应用于青少年特发性脊柱侧凸病人中的效果

高磊,瞿玉兴,沈鹏飞,高益,王斌,郑冲,谢子康,徐建达

作者单位:常州市中医医院骨科,江苏 常州 213000

通信作者:瞿玉兴,男,主任医师,硕士生导师,研究方向为骨关节疾病,E-mail:439706932@qq.com

基金项目:江苏省中医药局科技项目(LZ11137)

摘要:目的 探究脊柱平衡疗法应用于青少年特发性脊柱侧凸病人中的效果。方法 选取2016年7月至2017年7月常州市中医医院收治的给予常规疗法(佩戴支具)的青少年特发性脊柱侧凸病人60例作为对照组,另选取2017年8月至2018年8月该院收治的给予脊柱平衡疗法(对病人进行脊柱平衡导引训练、脊柱平衡推拿正骨等)的青少年特发性脊柱侧凸病人60例作为观察组,疗程均为6个月。对比两组凸凹侧表面平均肌电(AEMG)比值与脊柱侧弯角度(Cobb角)、肺功能改善情况及临床疗效。结果 观察组干预6个月后凸凹侧AEMG比值为 (1.09 ± 0.16) ,低于对照组的 (1.63 ± 0.45) ($P < 0.001$),观察组Cobb角为 $(9.08 \pm 1.43)^\circ$ 小于对照组的 $(10.32 \pm 2.11)^\circ$ ($P < 0.001$);观察组干预6个月后用力肺活量(FVC)为 (93.21 ± 4.54) L、第1秒用力呼气容积占用力肺活量的百分比(FEV₁/FVC)为 (93.01 ± 3.65) %、每分钟最大通气量(MVV)为 (75.46 ± 3.27) L,均高于对照组的 (87.64 ± 4.02) 、 (88.03 ± 4.38) 、 (70.65 ± 4.51) L ($P < 0.001$);观察组干预6个月后临床总疗效为95.00%,高于对照组的80.00% ($P < 0.05$)。结论 脊柱平衡疗法应用于青少年特发性脊柱侧凸病人中,可显著改善其凸凹侧AEMG比值,降低Cobb角,改善其肺功能,并有效提高其临床疗效,值得推广。

关键词:脊柱侧凸; 脊柱平衡疗法; 青少年; 姿势平衡; 导引; 肌电描记术; 肺功能

Effect of spinal balance therapy in adolescent idiopathic scoliosis

GAO Lei, QU Yuxing, SHEN Pengfei, GAO Yi, WANG Bin, ZHENG Chong, XIE Zikang, XU Jianda

Author Affiliation: Department of Orthopaedics, Changzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Changzhou, Jiangsu 213000, China