

DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2013.11.015

论著·临床研究

毛细支气管炎患儿血清肺表面活性蛋白 A 和 D 的检测及临床意义

姚欢银 王伟 张佩红 王小仙 刘淑梅 陈啸洪

(浙江省绍兴市人民医院 / 浙江大学绍兴医院儿内科, 浙江 绍兴 312000)

[摘要] 目的 探讨血清肺表面活性蛋白 A (SP-A) 和 D (SP-D) 在不同程度毛细支气管炎患儿中的变化及其临床意义。方法 将 70 例毛细支气管炎患儿依据临床症状分为毛细支气管炎急性期组 (42 例) 和恢复期组 (28 例), 另选取 26 例同期因非感染性疾病住院的小儿外科手术前患儿为对照组; 同时依据症状严重程度将急性期毛细支气管炎患儿分为重症组 (12 例) 和轻症组 (30 例)。采用竞争性 ELISA 法定量测定各组血清 SP-A 和 SP-D 水平变化。结果 毛细支气管炎急性期组患儿血清 SP-A 和 SP-D 水平显著高于恢复期组和对照组 (均 $P < 0.01$), 且恢复期组与对照组比较, 血清 SP-A 和 SP-D 仍维持在较高水平 ($P < 0.01$); 重症组患儿血清 SP-A 和 SP-D 水平明显高于轻症组 ($P < 0.01$)。结论 毛细支气管炎患儿急性期血清 SP-A 和 SP-D 水平明显增高, 且随病情加重而增高; 临床症状缓解后, 血清 SP-A 和 SP-D 水平仍然维持在较高水平。

[中国当代儿科杂志, 2013, 15(11): 987-989]

[关键词] 肺表面活性蛋白 A; 肺表面活性蛋白 D; 毛细支气管炎; 儿童

Determination and clinical significance of serum surfactant proteins A and D in children with bronchiolitis

YAO Huan-Yin, WANG Wei, ZHANG Pei-Hong, WANG Xiao-Xian, LIU Shu-Mei, CHEN Xiao-Hong. Department of Pediatrics, Shaoxing People's Hospital & Shaoxing Hospital of Zhejiang University, Shaoxing, Zhejiang 312000, China (Email:hyao@sina.com)

Abstract: Objective To study the variation and clinical significance of serum levels of surfactant proteins A (SP-A) and D (SP-D) among children with different degrees of bronchiolitis. **Methods** Seventy children with bronchiolitis were divided into acute ($n=42$) and recovery phase groups ($n=28$). According to the severity of symptoms, the acute phase group was further divided into severe ($n=12$) and mild subgroups ($n=30$). Another 26 children who were hospitalized in the same period due to non-infectious diseases and had not undergone surgery were used as the control group. Competitive enzyme-linked immunosorbent assay was performed to measure serum levels of SP-A and SP-D in each group. **Results** The acute phase group had significantly higher serum levels of SP-A and SP-D compared with the recovery phase ($P < 0.01$) and control groups ($P < 0.01$). Compared with the control group, the recovery phase group had elevated levels of SP-A and SP-D ($P < 0.01$). Within the acute phase group, serum levels of SP-A and SP-D in the severe subgroup were significantly higher than in the mild subgroup ($P < 0.01$). **Conclusions** Serum levels of SP-A and SP-D are significantly elevated in children with acute bronchiolitis, and severe cases have higher serum levels of SP-A and SP-D than mild cases. Even after the relief of clinical symptoms, serum levels of SP-A and SP-D remain high. These findings suggest that serum levels of SP-A and SP-D might be useful biomarkers for evaluating the severity of bronchiolitis among children.

[Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(11): 987-989]

Key words: Surfactant protein A; Surfactant protein D; Bronchiolitis; Child

毛细支气管炎是婴幼儿时期以喘息为主要临床表现的下呼吸道感染性疾病, 是导致婴幼儿住院的最常见原因。由于毛细支气管炎的发病机

制尚未完全阐明, 寻找毛细支气管炎急性肺损伤时特异性的血清标志物成为临床研究的热点。肺表面活性蛋白 A (surfactant protein A, SP-A) 和 D

[收稿日期] 2013-05-14; [修回日期] 2013-05-31

[作者简介] 姚欢银, 男, 硕士, 副主任医师。

(SP-D)是肺表面活性物质的重要组成部分,SP的缺乏将导致病毒清除减少,炎症反应加剧,加重疾病的严重程度^[1]。因此,全面了解SP-A和SP-D在毛细支气管炎中的发病机制,将有助于开发新的治疗措施。本研究通过对不同程度毛细支气管炎患儿进行血清SP-A和SP-D测定,了解其对疾病严重程度及炎症反应的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2012年11月至2013年2月于我院儿内科住院的毛细支气管炎患儿70例为研究对象,年龄1~12个月,均为首次发病。按临床症状分为急性期毛细支气管炎组(42例),男27例,女15例,平均年龄 5.1 ± 2.2 个月,其中重症毛细支气管炎12例,诊断标准参照文献^[2];恢复期毛细支气管炎组(28例),系急性期毛细支气管炎患儿经治疗后,临床症状和体征消失,男19例,女9例,平均年龄 4.3 ± 2.3 个月。对照组26例,为同期因非感染性疾病住院的小儿外科术前患儿,无特异性及过敏性疾病家族史,其中男18例,女8例,年龄4.3~12个月,平均年龄 7.6 ± 3.3 个月。所有病例病程均在5d内,1个月内无类固醇激素应用史,临床诊断全部符合第7版诸福棠实用儿科学诊断标准^[3],排除其他喘息性疾病。

1.2 方法

采用竞争性ELISA法定量测定急性期、恢复期毛细支气管炎及对照组患儿血清SP-A和SP-D水平,所用试剂购自上海彩佑生物科技有限公司。所有患儿入院后常规空腹采集外周静脉血3mL,恢复期患儿于出院前1d采集空腹晨血3mL,静置1h,1500 r/min离心,提取血清,-20℃保存待检。

1.3 统计学分析

采用SPSS 17.0统计软件对数据进行统计学分析。计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两样本均数之间的比较采用 t 检验;多个样本均数间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用LSD- t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患儿血清SP-A, SP-D水平比较

毛细支气管炎急性期组血清SP-A和SP-D水平显著高于恢复期和对照组患儿(均 $P < 0.01$),且毛细支气管炎恢复期患儿血清SP-A和SP-D水

平与对照组比较,仍维持在较高水平($P < 0.01$)。见表1。

2.2 毛细支气管炎急性期轻症与重症患儿血清SP-A和SP-D水平比较

毛细支气管炎急性期重症组患儿血清SP-A和SP-D水平均明显高于轻症组(均 $P < 0.01$)。见表2。

表1 各组患儿血清SP-A和SP-D水平比较

($\bar{x} \pm s$, mg/L)			
组别	例数	SP-A	SP-D
对照组	26	11 ± 4	38 ± 8
毛细支气管炎急性期组	42	47 ± 14^a	138 ± 35^a
毛细支气管炎恢复期组	28	$30 \pm 9^{a,b}$	$62 \pm 12^{a,b}$
F 值		91.386	155.233
P 值		<0.01	<0.01

a: 与对照组比较, $P < 0.01$; b: 与毛细支气管炎急性期组比较, $P < 0.01$ 。

表2 毛细支气管炎急性期轻症与重症患儿血清SP-A和SP-D水平比较 ($\bar{x} \pm s$, mg/L)

组别	例数	SP-A	SP-D
轻症组	30	41 ± 10	121 ± 22
重症组	12	64 ± 9	182 ± 21
t 值		6.823	8.077
P 值		<0.01	<0.01

3 讨论

毛细支气管炎是婴幼儿时期最常见的下呼吸道感染性疾病之一,多见于6个月以下的小婴儿,以喘息为主要的临床表现,与日后反复喘息和婴幼儿哮喘关系密切^[4]。由于对毛细支气管炎的发病机制尚未完全明确,目前对毛细支气管炎的治疗主要为对症支持治疗,严重的需要机械通气,因此寻找特异性的血清标志物早期判断疾病严重程度成为临床研究热点。越来越多的证据表明,肺表面活性物质的含量和组成成分的变化对毛细支气管炎严重程度起着重要作用。SP是肺表面活性物质的活性成分,主要由II型肺泡上皮细胞和Clara细胞合成和分泌^[5],它们不仅可以维持肺的动态平衡和减轻肺表面张力,还是肺先天性免疫系统的重要组成部分,在维持肺泡正常结构和病毒清除方面发挥重要作用^[6]。国内外目前对SP的研究主要集中在成人各种肺部疾病中的变化^[7-8],而对儿童肺部感染性疾病中SP的变化研究甚少。SP-A、SP-D是亲水性的SP,在II型肺泡上皮细胞中含量丰富,信号表达强烈,而且具有很好的肺特异性^[9],因此能全面反映肺组织中的SP水平。在正常人,肺泡-

毛细血管屏障完好无损,可以阻止SP进入血液循环,血清中只能检测到少量SP。本研究发现,急性期毛细支气管炎患儿血清SP-A、SP-D水平明显高于恢复期和对照组;与对照组比较,恢复期毛细支气管炎患儿血清SP-A、SP-D水平仍处于较高水平($P<0.01$),提示SP-A、SP-D在毛细支气管炎发生及恢复后的一段时期内维持较高水平,推测可能由于毛细支气管炎患儿存在肺泡-毛细血管膜屏障的破坏^[10],SP通过损伤的肺泡-毛细血管膜屏障进入血循环,引起血清SP-A、SP-D水平的升高。

既往的研究表明,肺泡灌洗液中SP水平的变化与肺部炎症程度密切相关^[11],国外研究亦发现,严重的毛细支气管炎患儿的支气管肺泡灌洗液中存在SP-A水平下降,同时SP-B及SP-D水平也下降,提示毛细支气管炎的过度损伤,导致肺表面活性物质产生与分泌减少,结果可能导致肺功能的异常^[12]。但是随着肺部炎症的加重,肺泡-毛细血管膜屏障的进一步破坏,导致更多的肺泡SP进入血液,引起血清SP水平升高^[13]。本研究对不同程度毛细支气管炎患儿血清SP-A、SP-D水平比较,发现重症组较轻症组明显升高,此结果佐证了上述结论。因此,SP可以作为毛细支气管炎急性肺损伤严重程度重要的血清标志物,提示临床可在早期检测血清SP-A、SP-D水平判断毛细支气管炎患儿肺损伤的严重程度。

因此,本研究认为血清SP水平的变化可以反映毛细支气管炎患儿肺损伤程度,与毛细支气管炎的严重程度密切相关。虽然肺泡灌洗液能更直接判断肺损伤程度,但由于纤支镜检查痛苦,需要熟练的操作技术,并且具有一定的危险性,检测血清SP-A、SP-D水平方法简单,可以作为判断毛细支气管炎严重程度的一个有用的血清标志物。

[参 考 文 献]

[1] Hartshorn KL. Role of surfactant protein A and D (SP-A and SP-

- D) in human antiviral host defense[J]. *Front Biosci*, 2010, 1(2): 527-546.
- [2] Aberle JH, Aberle SW, Dworzak MN, Mandl CW, Rebhandl W, Vollnhof G, et al. Reduced interferon- γ expression in peripheral blood mononuclear cells of infants with severe respiratory syncytial virus disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 160(4): 1263-1268.
- [3] 胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1199-1201.
- [4] Barreira ER, Precioso AR, Bousso A. Pulmonary surfactant in respiratory syncytial virus bronchiolitis: The role in pathogenesis and clinical implications[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2011, 46: 415-420.
- [5] Gram K, Yang S, Steiner M, Somani A, Hawgood S, Blazar BR, et al. Simultaneous absence of surfactant proteins A and D increases lung inflammation and injury after allogeneic HSCT in mice[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2009, 296(2): L167-L175.
- [6] Hartshorn KL. Role of surfactant protein A and D (SP-A and SP-D) in human antiviral host defense[J]. *Front Biosci*, 2010, 1(2): 527-546.
- [7] Duvoix A, Miranda E, Perez J, Sorensen GL, Holmskov U, Trapnell BC, et al. Evaluation of full-length, cleaved and nitrosylated serum surfactant protein D as biomarkers for COPD[J]. *COPD*, 2011, 8(2): 79-95.
- [8] 陈芳,舒晓明,王冬雪,谢瑶,王国春. 血清肺表面活性蛋白-A、D检测在多发性肌炎/皮炎炎合并间质性肺病中的意义[J]. *中华医学杂志*, 2012, 92(31): 2182-2185.
- [9] Ishikawa N, Hattori N, Tanaka S, Horimasu Y, Haruta Y, Yokoyama A, et al. Levels of surfactant proteins A and D and KL-6 are elevated in the induced sputum of chronic obstructive pulmonary disease patients: a sequential sputum analysis[J]. *Respiration*, 2011, 82(1): 10-18.
- [10] Kawasaki Y, Endo K, Suyama K, Sato M, Ito M, Hashimoto K, et al. Serum SP-D levels as a biomarker of lung injury in respiratory syncytial virus bronchiolitis[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2011, 46(1): 18-22.
- [11] 舒林华,尚云晓,蔡栩栩,张晗,李森,周倩兰,等. 肺炎支原体肺炎患儿支气管肺泡灌洗液和血清中肺表面活性蛋白的变化及意义[J]. *中国当代儿科杂志*, 2012, 14(12): 928-932.
- [12] Kerr MH, Paton JY. Surfactant protein levels in severe respiratory syncytial virus infection[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 159(4): 1115-1118.
- [13] El Saleeby CM, Li R, Somes GW, Dahmer MK, Quasney MW, DeVicenzo JP. Surfactant protein A2 polymorphisms and disease severity in a respiratory syncytial virus-infected population[J]. *J Pediatr*, 2010, 156: 409-414.

(本文编辑: 万静)