维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253－3626(2004)02－0229－02

围急性呼吸窘迫综合征患者血清 Clara 细胞分泌蛋白水平的预警意义

李敏超，周向东

(重庆医科大学第二临床学院呼吸内科，重庆 400010)

【摘　要】目的：为寻找能反映围急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者病情进展的早期预警指标。方法：采用双抗体夹心酶联免疫吸附(ELISA)法检测正常人及围 ARDS 患者病程各阶段即系统性炎症反应综合征(SIRS)、急性肺损伤(ALI)、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)及临终期血清中肺 Clara 细胞分泌的特异性蛋白－CC16 水平。结果：炎症反应的初期即 SIRS 时，其血清 CC16 蛋白水平已比正常显著升高($P<0.01$)，随病程恶性进展，CC16 蛋白水平进一步呈进行性升高即 ALI 期高于 SIRS 期($P<0.01$)，ARDS 期高于 ALI 期($P<0.01$)。而临终期与 ARDS 期比较 CC16 蛋白水平则无显著差异($P>0.01$)。结论：CC16 是一个反映肺泡上皮及血管内皮细胞完整性的敏感指标。在急性炎症反应的早期即有明显改变，其变化早于血气分析指标的改变，故在临床上可作为早期预警和判断预后的良好指标。

【关键词】急性呼吸窘迫综合征；CC16；系统性炎症反应综合征；急性肺损伤

【中国图书分类法分类号】R56；R446.1　　【文献标识码】B　　【收稿日期】2003－06－18

The alert role of Clara cell secretory protein in serum from patients in the developing course of acute respiratory distress syndrome

LI Minchao, et al

(*Department of Respiratory Diseases, the Second College of Clinical Medicine, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To search for a prophetic marker reflecting the progress of acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Methods*: The serum was obtained from normal controls and patients at difierent stages of ARDS: systemic inflammatory response syndrome (SIRS), acute lung injury(ALI), ARDS and just before dying. Clara cell secretory protein (CC16) in serum was detected using enzyme－linked immunoadsordent assay (ELISA). *Results*: In the early stage of inflammatory reaction, that is, stage of SIRS, the CC16 levels in serum were higher than normal controls ($P<0.01$). With the progress of disease, CC16 levels would be gradually higher, that is, CC16 levels of ALI stage were higher than that of SIRS stage ($P<0.01$). Similarity was found between SIRS stage and ARDS stage ($P<0.01$). However CC16 levels at dying stage showed no difference with that of ARDS ($P>0.01$). *Conclusion*: The determination of CC16 in serum is a sensitive marker reflecting the integrity of alveolar epithelium and vascular endothelial cell. The alteration of CC16 is presented in the early period of acute inflammatory reaction. The alteration of CC16 is earlier than that of blood gas analysis. CC16 may serve as a helpful marker to foresee and evaluate prognosis of ARDS in early stage.

【Key words】Acute respiratory distress syndrome; Clara cell secretory protein; Systemic inflammatory response syndrome; Acute lung injury

多种直接或间接因素可致机体沿系统性炎症反应综合征(SIRS)、急性肺损伤(ALI)、急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 途径恶性发展，在此围 ARDS 过程的本质是致炎因子导致的弥漫性肺泡－毛细血管膜急性炎性损伤。从上述炎性损伤过程中寻找到敏感、易观察的生物学预警指标就成为临床救治工作中的迫切要求[1]。目前常采有的一些反映肺损伤的指标如前炎性因子及某些酶等需由支气管肺泡灌洗液(BALF)或痰液中测定，因为侵袭性或操作过程繁琐，在临床广泛应用有局限性[2]。因此观察了围 ARDS 患者与正常人的血清可能靶指标 Clara 细胞分泌的特异性蛋白－CC16 蛋白水平的变化，旨在探讨血清 CC16 作为围 ARDS 患者外周性肺生物学

作者介绍：李敏超(1971－　)，女，主治医师，硕士生，主要研究方向：肺癌早期诊断。

维普资讯 http://www.cqvip.com

标志的预警作用。

1 材料与方法

1.1 资料及分组

正常组 13 名,其中男性 10 名、女性 3 名,平均年龄(61.2±4.0)岁,为健康体检者,均除外心肺疾患。围 ARDS 患者 18 例,其中男 14 例,女 4 例,年龄(67.1±2.8)岁,为本院呼吸科、普外科及神内科住院患者。所取样本按取样时患者所处病程阶段分别纳入 SIRS、ALI、ARDS 或临终组,判断标准符合中华医学会呼吸病学分会 2000 年颁发的急性肺损伤/ARDS 诊断标准[3]。正常组与围 ARDS 各阶段患者间年龄均无显著差异($P>0.01$)。

1.2 检测方法

采用双抗体夹心酶联免疫吸附(ELISA)方法,ELISA 试剂盒购自 DAKO 公司(Denmark),OD_{490} 值由全自动酶标读数仪测出。

1.3 统计学处理

利用 SAS6.12 软件进行统计分析。两组间比较采用 t 检验,数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,$P<0.01$ 定为有显著性差异。

2 结 果

炎症反应的初期即 SIRS 期时,其血清 CC16 蛋白水平为 74.6±19.4μg/ml,比正常组(40.3±7.8μg/ml)显著升高($P<0.01$)。随病程的恶性进展,CC16 蛋白水平进一步升高。ALI 期(102.6±22.4μg/ml)与 SIRS 期(74.6±19.4μg/ml)、ARDS 期(148.2±30.7μg/ml)与 ALI 期(102.6±22.4μg/ml)时的 CC16 水平比较均具显著性差异($P<0.01$),而临终期(146.3±35.8μg/ml)与 ARDS 期(148.2±30.7μg/ml)的 CC16 蛋白水平则无显著差异($P>0.01$),具体结果见表 1。

表 1 正常组、围 ARDS 期各阶段血清 CC16 水平(μg/ml,$\bar{x}\pm s$)

	正常组($n=13$)	SIRS 期($n=18$)	ALI 期($n=18$)	ARDS 期($n=12$)	临终期($n=10$)
CC16	40.3±7.8	74.6±19.4*	102.6±22.4*△	148.2±30.7*△	146.3±35.8*

与正常组相比:*$P<0.01$;与前一组相比△$P<0.01$。

3 讨 论

Clara 细胞 10kDa 蛋白(Clara cell protein, CC16)为细支气管、终末细支气管及呼吸性细支气管 Clara 细胞的特异性分泌蛋白,可抑制细胞膜磷脂酶 A2(PLA2)活性,减少细胞膜磷脂释放花生四烯酸(AA),抑制脂类介质如前列腺素、白三烯等的产生,抑制中性粒细胞的趋化性,从而表现很好的抗炎作用[2,4]。肺炎性损伤时,肺上皮衬液(EIF)及 BALF 中 CC16 蛋白含量可作为反映 Clara 细胞及肺泡毛细血管膜完整性早期改变的敏感指标[5,6]。

在炎症反应的初期即 SIRS 时,多种效应细胞的普遍激活和炎症介质的释放,Clara 细胞通过分泌特异性的 CC16 以抑制炎症过程进而保护机体免受炎症损伤,EIF 中高浓度的 CC16 顺浓度梯度经由肺泡毛细血管膜被动扩散入血液,故本实验发现在炎症反应的初期血清中的 CC16 水平即升高。随病情恶化,支气管上皮细胞中 Clara 细胞受损伤,Clara 细胞数量下降,同时分泌能力可能也有所下调,相应地引起 CC16 分泌蛋白水平的下降,但此时肺泡上皮和毛细血管内皮的完整性也受到破坏,膜屏障的通透性增强,故在 ALI 期 BALF 中 CC16 蛋白水平据报道可能下降[7],而血清中 CC16 水平却反而升高。ARDS 期 CC16 水平较 ALI 组高,可能提示肺泡上皮及血管内皮完整性受损伤程度的进一步加重。而在临终期,Clara 细胞功能衰竭,Clara 细胞数量已急剧减少,虽然此时肺泡上皮及血管内皮的完整性已极度受损,但由于 CC16 蛋白的来源已处于耗竭状态,故而导致血清中 CC16 水平不再继续升高。

因 ALI/ARDS 时肺脏局部发生的复杂的炎性反应是导致肺毛细血管通透性增高的主要原因,目前对 ALI/ARDS 研究的一个主要趋势是认为仅根据临床指标定义 ALI/ARDS 是不够的,而应结合肺泡局部的化学免疫指标。CC16 是在多种炎症介质作用下产生的,是一个反映肺泡上皮及血管内皮完整性的敏感指标。从实验观察到,CC16 在急性炎症反应的早期即有明显改变,随着病情的进一步恶化血清中 CC16 水平亦有显著性动态变化,故临床上将血清 CC16 作为围 ARDS 患者外周性肺生物学标志将有利于 ALI/ARDS 的诊断。CC16 水平的变化早于用于作为各期诊断重要参考的动脉血气指标,加之该测定为非侵入性,简单易行,故临床上可将血清中 CC16 水平作为围 ARDS 患者早(下转第 255 页)

维普资讯 http://www.cqvip.com

有效 26 例(52%)无效例 29(48%)见表 2

表 2 灯盏细辛对病毒性心肌炎早搏的疗效

N=50	显效	有效	无效	总有效
灯盏细辛组	8(16.00%)	28(56.00%)	16(32.00%)	29(68.00%)
对照组	5(10.00%)	21(42.00%)	24(48.00%)	26(52.00%)

与对照组比较灯盏细辛组治疗后早搏总有效有显著差异($P<0.05$)。

表 3 灯盏细辛对病毒性心肌炎治疗前后 QTd 的分布

QTd	灯盏细辛组($n=50$)		对照组($n=50$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
QTd<50ms	17	32*	19	21
QTd≥50ms	33	18*	31	29

两组治疗前 QTd 分布无显著差异($P>0.05$),与对照组比较,灯盏细辛组治疗后 QTd<50ms 病例数较对照组明显增加($P<0.001$)

2.2 QTd 分布情况

从表 1、表 3 可见灯盏细辛治疗后 QTcd 明显降低($P<0.01$);对照组治疗后 QTcd 无明显变化($P>0.05$);以 QTd≥50ms 为分界标准,治疗组治疗后 QTd<50ms 的例数明显多于对照组(32 vs. 21);$P<0.001$。

3 讨 论

Campbell 等[2]于 1985 年发现:心室复极时间的 QT 间期在心电图各导联存在差异,因此提出了 QT 离散度的概念;Day 等[3]在 1990 年才认识其临床价值:它反映了心室复极的不同步性及心电不稳定性。病毒性心肌炎由于心肌及间质弥漫性或的局部的炎症病变甚至疤痕形成使局部心肌代谢及心电发生紊乱,从而影响心肌细胞的离子流平衡,造成病变部位动作电位时间和传导的延长使心肌复极不均匀性增加,从而使其 QT 离散度(QTd、QTcd)增加,心律失常发生概率也增加。灯盏细辛(Erigeron breviscapus)是从中药灯盏花中分离得到的黄酮类化合物,有效成份为:4,5,6-三羟基黄酮-7 葡萄糖醛酸甙[4]。本研究结果表明:(1)灯盏细辛治疗病毒性心肌炎,QTcd 明显降低,室上性早搏,室性早搏有不同程度的减少且较对照组更明显。(2)病毒性心肌炎用灯盏细辛治疗后心室复极时间在心电图各导联存在的差异有明显减小、以 50ms 作为 QTd 的为分界标准、灯盏细辛组 QTd<50ms 的例数明显多于对照组(32 vs. 21),表明灯盏细辛可改善心肌炎患者的 QT 离散度,降低心律失常的发生率。灯盏细辛治疗病毒性心肌炎,降低其 QT 离散度的机制不明,推测其可能与:(1)扩张血管,改善心肌供血,从而稳定了心电生理,(2)灯盏细辛对细胞内钙离子释放的抑制,使心肌细胞的离子流达到平衡,心肌复极均匀;(3)灯盏细辛增加副交感的传入,减少交感的传入,使心率减慢。是否有其它机制参与有待进一步研究。

参 考 文 献

[1] 中华心血管杂志编委会心肌炎病对策专题组. 关于急性病毒性心肌炎诊断学参考标准和采纳世界卫生组织及国际心脏病学会联合工作组关于心肌病定义和分类的意见[J]. 中华心血管病杂志,1999;27(6):405-407.

[2] Campbel RWF, Gardiner P, Amos PA, et al. Meassurement of the QT interval[J]. Hert J,1985;6:81-85.

[3] Day CP, Mccomb JM, Campbel RWF. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals[J]. Br Heart J,1999;63:342-344.

[4] 周建中,雷 寒,陈运贞,等. 灯盏细辛注射液对自发性高血压大鼠心室重构的影响[J]. 中国中西医结合杂志 2002;(2):122-125.

(上接第 230 页)期预警和判断预后的良好指标。

参 考 文 献

[1] 孙耕耘,钱桂生,徐剑铖. 全身炎症反应综合征与急性肺损伤、多器官功能障碍综合征[J]. 中华结核和呼吸杂志,1997;20(2):67-68.

[2] Geerts L, Jorens PG, Willems J, et al. Natural inhibitors of neutrophil function in acute respiratory distress syndrome[J]. Crit Care Med,2001;29(10):1920-1924.

[3] 中华医学会呼吸病学分会. 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征的诊断标准(草案)[J]. 中华结核和呼吸杂志,2000;23(4):203.

[4] Lesur O, Bernard A, Arsalane K, et al. Clara cell protein (CC16) induces a phospholipase A2-mediated inhibition of fibroblast migration in vitro[J]. Am J Respir Crit Care Med,1995;152:290-297.

[5] Broeckaert F, Bernard A. Clara cell secretory protein (CC16): characteristics and perspectives as lung peripheral biomarker[J]. Clin Exp Allergy,2000;30(4):469-475.

[6] Hermans C, Knoops B, Wiedig M, et al. Clara cell protein as a marker of Clara cell damage and bronchoalveolar blood barrier permeability[J]. Eur Respir J,1999;13(5):1014-1021.