

doi:10.3969/j.issn.1000-9760.2014.04.009

血清 CXCL10 水平与特发性肺动脉高压预后的关系*

林祥晓 张 成

(济宁医学院附属医院,山东 济宁 272029)

摘要 **目的** 探讨血清 CXCL10 水平与特发性肺动脉高压(IPAH)预后的关系。**方法** 选择 2009 年 1 月至 2012 年 12 月间我院收治的 IPAH 患者 40 例,并对其进行随访,随访终点为全因死亡,对随访结果进行生存分析。**结果** IPAH 患者血清 CXCL10 水平明显高于正常人,生存曲线分析表明,血清 CXCL10 \geq 225.5pg/ml 的患者有较高的生存率。**结论** 血清 CXCL10 水平与 IPAH 患者的预后密切相关,血清 CXCL10 水平越高,预后越好。

关键词 肺动脉高压;预后;趋化因子

中图分类号:R563 **文献标识码**:A **文章编号**:1000-9760(2014)08-263-03

Relationship between serum CXCL10 levels and prognosis in idiopathic pulmonary arterial hypertension

LIN Xiang-xiao, ZHANG Cheng

(Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272029, China)

Abstract: Objective To explore the relationship between serum CXCL10 levels and prognosis in idiopathic pulmonary arterial hypertension(IPAH). **Methods** A total of 40 IPAH patients were enrolled consecutively and followed up until the endpoint of all-cause death. The results of the follow-up were carried on survival analysis. **Results** The serum level of CXCL10 in IPAH was significantly higher than normal, and the higher level CXCL10 group (the serum CXCL10 \geq 225.5 pg/ml) had a higher survival rate. **Conclusion** The serum level of CXCL10 correlates significantly with prognosis in IPAH. And a higher serum level of CXCL10 predicts better conditions and prognosis.

Key words: Pulmonary hypertension; Prognosis; Chemokines

CXCL10 与特发性肺动脉高压(idiopathic pulmonary arterial hypertension, IPAH)的血流动力学指标及心功能密切相关^[1],但 IPAH 患者血清 CXCL10 水平与预后的关系尚缺乏相关研究。我们分析了 40 例 IPAH 患者的临床及随访资料,旨在进一步探讨血清 CXCL10 水平与疾病预后的关系,揭示其作为反映 IPAH 病情预后的标志物的价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料

连续选自 2009 年 1 月至 2012 年 12 月在我院住院并诊断为 IPAH 的患者 40 例,IPAH 的诊断

标准采用世界卫生组织推荐的超声心动图拟诊断 IPAH 的标准:肺动脉收缩压 \geq 40mmHg^[2]。所有患者在诊断 IPAH 之前,均排除了家族性肺动脉高压,慢性阻塞性肺疾病、间质性肺疾病、肺血栓栓塞症、神经肌肉疾病、先天性心脏病等疾病导致的肺动脉高压,排除冠心病、高血压病、糖尿病、慢性肝肾疾病等慢性病。另选取健康人 15 例,作为对照组。IPAH 组年龄为(48.9 \pm 13.1)岁,其中女 11 例,男 29 例,正常对照组年龄为(48.13 \pm 15.5)岁,其中女 5 例,男 10 例。两组性别($\chi^2=0.180$, $P=0.671$),年龄($t=0.183$, $P=0.855$),差异均无统计学意义。

1.2 方法

1.2.1 药物治疗 在常规治疗的基础上,口服西

*[基金项目]济宁医学院青年基金资助项目(编号:济医院字2009)

地那非 25mg(饭前 1h 空腹服用),每日 3 次。

1.2.2 肺动脉压测定 所有受试者均采用 HDI5000 型超声心动图仪(美国惠普公司生产)做经胸多普勒超声心动图检查^[3]。

1.2.3 随访及预后 生存期时间以月为单位记录,行超声心电图检查为记录开始时间。采用电话随访,电话无法接通者采用信件随访,随访终点为患者是否死亡,记录死亡的时间及原因,随访截止时间为 2012 年 12 月。

1.2.4 CXCL10 检测 采集空腹静脉血 4ml,室温静置 10min 后离心分离血清置 -80℃ 冰箱保存。避免反复冻融,采用双抗体夹心 ELISA 法检测,试剂盒购自美国 R&D 公司。

1.3 统计学方法

统计分析采用 SPSS13.0 软件包。采用 ROC 曲线确定 CXCL10 区分患者生存和死亡的临界点,用 Kaplan-Meier 曲线分析患者生存率,采用 Log-rank 检验。

2 结果

2.1 IPAH 组与对照组血清 CXCL10 水平比较

IPAH 组和对照组血清 CXCL10 水平分别为 (237.6 ± 78) pg/ml、(80 ± 10.7) pg/ml, IPAH 患者血清 CXCL10 水平明显高于对照组 ($t=11.727$, $P=0.000$), 差异有统计学意义。见图 1。

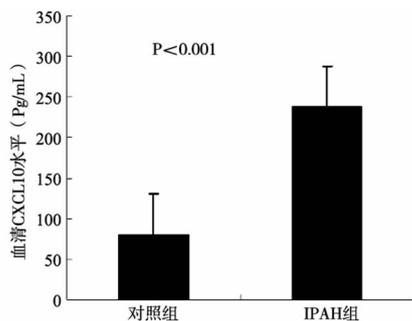


图 1 IPAH 组与对照组血清 CXCL10 水平比较

2.2 IPAH 组 ROC 工作曲线以及生存曲线分析

ROC 曲线显示(图 2), 血清 CXCL10 ≥ 225.5 pg/ml 的患者有较高的生存率, 曲线下面积为 0.809(95% 可信区间为 0.649~0.969)。在该点诊断灵敏度为 88.5%, 特异度为 71.4%。以 225.5 pg/ml 为界, 将分 IPAH 组分为 2 组, 进行生存曲线分析(图 3), 经 Log-rank 检验, χ^2 值 =

24.586, $P=0.000$, 差异有统计学意义, 血清 CXCL10 ≥ 225.5 pg/ml 组患者预后较好。

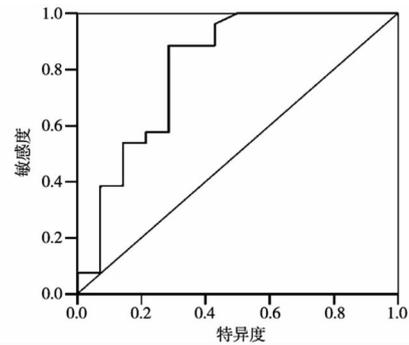


图 2 受试者工作曲线

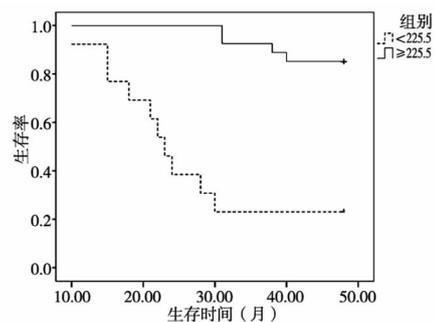


图 3 CXCL10 < 225.5 pg/ml 组与 CXCL10 ≥ 225.5 pg/ml 组生存分析

3 讨论

IPAH 是一种进行性加重性疾病, 其发病机制与遗传因素、自身免疫及肺血管收缩等因素有关, 预后较差, 因此识别提示病情预后的因素至关重要。CXCL10 属于趋化因子 CXC 家族。1985 年 Luster 等^[4]首先发现并报道的能使细胞发生趋化运动的小分子细胞因子, 由干扰素诱导表达, 由多种淋巴细胞、肠内上皮细胞分泌, 其受体为 CXCR3。本文结果表明, IPAH 患者的血清 CXCL10 水平高于正常人, 且高水平的 CXCL10 伴随着 IPAH 患者的较高生存率(图 2, 图 3), 说明 CXCL10 水平在一定程度上可反映 IPAH 的病情严重程度, 提示 CXCL10 水平是预测 IPAH 患者预后的一个重要指标, 即 IPAH 患者血清 CXCL10 水平越高, 预后越好。其机制目前并不非常清楚。

IPAH 的典型病理改变为肺血管小动脉中膜增厚, 内皮细胞呈向心性单克隆丛状增生, 内皮细胞增殖紊乱, 平滑肌细胞无限增殖, 但平滑肌凋亡减少, 导致血管中膜增厚, 管腔狭窄, 肺毛细血管丛状增生, 毛细血管内皮损伤和修复不平衡, 导致肺毛细血管阻力增加, 进而导致肺 (下转第 267 页)

1500g 或孕龄 < 32 周 (我国规定出生体重 < 2000g) 的早产儿是发病的高危人群, 都应列为筛查对象^[10]。

临床医师应采取各种方法降低新生儿及低体重儿的出生率, 提高围生医学的医疗及护理质量, 合理用氧, 减少新生儿期心、肺、脑等疾病对氧的需求, 对高危儿密切随访。对 ROP 阈值期、阈值前期 (I 型) 病变及时进行激光或冷凝治疗, 以及个体化应用调节新生血管生成的药物, 综合性降低 ROP 的发生率, 降低由 ROP 所致的视功能损害甚至失明, 提高新生儿生存质量。新生儿眼底的检查应由眼科医生和儿科医生共同完成^[11]。ROP 的治疗前景在于预防, 而不是治疗。需要依靠妇产科、新生儿科、眼科医生以及家长们的共同努力。

参考文献:

[1] 董文丽, 王宗华, 张燕, 等. 早产儿视网膜病变激光光凝治疗效果及预后影响因素分析[J]. 国际眼科杂志, 2013, 13(3): 532-536.
 [2] 张士震, 周瑞芹, 张华. 早产儿视网膜病变的研究进展[J]. 济宁医学院学报, 1998, 21(4): 63-64.

[3] 童笑梅, 刘子源. 2013 年美国儿科学会早产儿视网膜病变诊治指南介绍[J]. 中国新生儿科杂志, 2013, 28(5): 359-360.
 [4] 罗先琼, 高利伟, 张国明, 等. 广东省三家医院早产儿视网膜病变发生特点及转归分析[J]. 中华眼底病杂志, 2012, 28(1): 49-52.
 [5] 赵欢欢, 黄学林, 谢素贞, 等. 抗 VEGF 药物治疗早产儿视网膜病变的研究进展[J]. 国际眼科杂志, 2013, 13(12): 2421-2423.
 [6] 濮清岚, 周向明, 孙琪, 等. 嘉兴市 206 例早产儿视网膜病变筛查分析[J]. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2013, 13(3): 176-179.
 [7] 谢婉花, 李亚洁, 项道满, 等. 早产儿视网膜病变筛查的风险分析与对策[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(20): 3411-3412.
 [8] 吕帆, 吴松一, 李晓霞, 等. 早产儿 383 例 ROP 筛查情况分析报告[J]. 国际眼科杂志, 2012, 12(2): 298-300.
 [9] 马萍萍, 张敏, 张秋玲, 等. 东莞市早产儿视网膜病变筛查初步报告[J]. 中华眼底病杂志, 2011, 27(2): 179-180.
 [10] Gibert C, Rahi J, Eckutein M, et al. Retinopathy of prematurity in middle-income countries[J]. Lancet, 1997, 350(9070): 12-14.
 [11] Nawshad AS, Muslima H, Anwar KS, et al. Retinopathy of prematurity in Bangladeshi Neonates[J]. J Trop Pediatrics, 2008, 54(5): 333-339.

(收稿日期 2014-06-15)

(上接第 264 页) 动脉压力升高, 最终引起右心功能不全, 导致死亡^[5]。最近的 1 项研究表明, 活化的 T 淋巴细胞可以防止肺血管的重构^[6], CXCL10 通过与 T 淋巴细胞受体 CXCR3 的相互作用, 趋化活化的 T 淋巴细胞^[7-8], 并抑制血管生成^[9]。因此, CXCL10 活性增加, 通过趋化活化的 T 淋巴细胞, 及抑制血管的作用, 减少了血管重建, 降低了肺动脉压力, 从而提高了 IPAH 患者的生存率。本文结果表明, CXCL10 作为一种标志物在 IPAH 预后预测中具有一定的价值。

参考文献:

[1] 李震南. 特发性肺动脉高压的生物学标记物研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2013.
 [2] McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, et al. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects[J]. Circulation, 2001, 104(23): 2797-2802.
 [3] Nauser TJD, Stites SW. Diagnosis and treatment of pulmonary Hypertension[J]. Am Fam Physician, 2001, 63(9): 1789-1798.

[4] Luster AD, Unkeless JC, Ravetch JV. Gamma-interferon transcriptionally regulates an early-response gene containing homology to platelet proteins[J]. Nature, 1985, 315(6021): 672-676.
 [5] Yu sL. Medical statistics[M]. Beijing: People Health Publishing House, 2002: 164-178.
 [6] 张韩, 李彦明, 万琪琳, 等. 特发性肺动脉高压患者外周血内皮祖细胞数量和肺动脉压力的关系研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2013, 21(2): 87-88.
 [7] Taraseviciene-Stewart L, Nicolls MR, Kraskauskas D, et al. Absence of T cells confers increased pulmonary arterial hypertension and vascular remodeling[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2007, 175(12): 1280-1289.
 [8] Luster AD. Chemokines-chemotactic cytokines that mediate inflammation[J]. N Engl J Med, 1998, 338(7): 436-445.
 [9] Loetscher M, Gerber B, Loetscher P, et al. Chemokine receptor specific for IP10 and mig: structure, function, and expression in activated T lymphocytes[J]. J Exp Med, 1996, 184(3): 963-969.
 [10] Angiolillo AL, Sgadari C, Taub DD, et al. Human interferon-inducible protein 10 is a potent inhibitor of angiogenesis in vivo[J]. J Exp Med, 1995, 182(1): 155-162.

(收稿日期 2014-07-01)