

## 隐源性机化性肺炎患者血清半乳凝素 9 水平变化及其临床意义研究

郭祥君, 史家欣, 温燕, 李家树

**【摘要】** 目的 分析隐源性机化性肺炎 (COP) 患者血清半乳凝素 9 (Galectin-9) 水平变化及其临床意义。方法 选取 2009 年 5 月—2015 年 12 月在连云港市第一人民医院呼吸内科住院治疗的社区获得性肺炎 (CAP) 患者 26 例 (A 组) 和 COP 患者 26 例 (B 组), 另选取同期连云港市第一人民医院体检健康者 26 例作为对照组。比较 3 组受试者血清 Galectin-9 水平, 血清 Galectin-9 水平与 COP 患者 COP 面积比的相关性分析采用 Pearson 相关性分析, 比较 COP 患者治疗前和治疗两周后血清 Galectin-9 水平和 COP 面积比。**结果** A 组和 B 组患者血清 Galectin-9 水平高于对照组, B 组患者血清 Galectin-9 水平高于 A 组 ( $P < 0.05$ )。Pearson 相关性分析结果显示, 血清 Galectin-9 水平与 COP 患者 COP 面积比呈正相关 ( $r = 0.784, P < 0.05$ )。COP 患者治疗两周后血清 Galectin-9 水平和 COP 面积比均低于治疗前 ( $P < 0.05$ )。**结论** COP 患者血清 Galectin-9 水平明显升高, 且血清 Galectin-9 水平可用于辅助诊断 COP、评估患者病情严重程度及预后。

**【关键词】** 隐源性机化性肺炎; 半乳凝素 9; 社区获得性肺炎

**【中图分类号】** R 562.21 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2017.04.011

郭祥君, 史家欣, 温燕, 等. 隐源性机化性肺炎患者血清半乳凝素 9 水平变化及其临床意义研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25 (4): 48-50, 55. [www.syxnf.net]

GUO X J, SHI J X, WEN Y, et al. Change and clinical significance of serum Galectin-9 level in patients with cryptogenic organizing pneumonia [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2017, 25 (4): 48-50, 55.

### Change and Clinical Significance of Serum Galectin-9 Level in Patients with Cryptogenic Organizing Pneumonia GUO

Xiang-jun, SHI Jia-xin, WEN Yan, LI Jia-shu

Department of Respiratory Medicine, the First People's Hospital of Lianyungang, Lianyungang 222002, China

**【Abstract】** **Objective** To analyze the change and clinical significance of serum Galectin-9 level in patients with cryptogenic organizing pneumonia. **Methods** From May 2009 to December 2015 in the Department of Respiratory Medicine, the First People's Hospital of Lianyungang, 26 inpatients with community-acquired pneumonia were selected as A group, 26 inpatients with cryptogenic organizing pneumonia were selected as B group, meanwhile 26 healthy people admitted to this hospital for physical examination were selected as control group. Serum Galectin-9 level was compared among the three groups, and correlation between serum Galectin-9 level and cryptogenic organizing pneumonia area ratio was analyzed by Pearson correlation analysis; serum Galectin-9 level and cryptogenic organizing pneumonia area of A group were compared before treatment and after 2 weeks of treatment. **Results** Serum Galectin-9 level of A group and B group was statistically significantly higher than that of control group, respectively, meanwhile serum Galectin-9 level of B group was statistically significantly higher than that of A group ( $P < 0.05$ ). Pearson correlation analysis results showed that, serum Galectin-9 level was positively correlated with cryptogenic organizing pneumonia area ratio in patients with cryptogenic organizing pneumonia ( $r = 0.784, P < 0.05$ ). After 2 weeks of treatment, serum Galectin-9 level and cryptogenic organizing pneumonia area ratio of A group were statistically significantly lower than those before treatment. **Conclusion** Serum Galectin-9 level is significantly elevated in patients with cryptogenic organizing pneumonia, can be used as assistant diagnostic indicator for cryptogenic organizing pneumonia, is helpful to evaluate the severity of illness and prognosis.

**【Key words】** Cryptogenic organizing pneumonia; Galectin-9; Community acquired pneumonia

隐源性机化性肺炎 (cryptogenic organizing pneumonia, COP) 是指无明显致病原或其他临床伴随疾病所出现的机化性肺炎, 其属于特发性间质性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonia, IIP), 病变主要累及肺泡腔、肺泡管、小气道及肺间质。2002 年美国胸科学会 (ATS) 和欧洲呼吸病学会 (ERS) 联合制定的《特发性间质性肺炎专家共识》指出, 根据肺脏病理学表现可将 IIP 分成 7 种类型, COP 属于其中 1 种类型<sup>[1]</sup>。据流行病学调查结果显示, COP 发病率极低, 对糖皮质激素较敏感, 预后良好, 但 COP 无特异性临床表现、影像学表现, 且缺乏特异性生物学标志物, 尤其与社区获得性肺炎 (CAP) 鉴别诊断困难<sup>[2]</sup>。因此, 寻找 COP 的生物学标志物具有重要的临床意义。半乳糖素 9 (Galectin-9) 属于哺乳动物  $\beta$ -半乳糖苷凝集素。临床研究显示, Galectin-9 可参与机体多种免疫反应, 包括细胞黏附、化学性诱导和细胞凋亡, 其可以通过影响辅助性 T 细胞 1 (Th1) 和辅助性 T 细胞 17 (Th17) 而发挥免疫调节作用<sup>[3]</sup>。国外研究显示, 与其他类型 IIP 相比, COP 患者支气管肺泡灌洗液 (BALF) 中 Galectin-9 水平明显升高<sup>[4]</sup>, 提示 BALF 中 Galectin-9 水平有利于 COP 的诊断, 但该研究未观察 COP 患者血清 Galectin-9 水平变化。本研究旨在分析 COP 患者血清 Galectin-9 水平变化及其临床意义, 现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 诊断与排除标准 诊断标准: COP 的主要病理学诊断依据是肺泡内、肺泡管、呼吸性细支气管及终末细支气管内有息肉状肉芽组织增生, 但肺结构常表现正常; CAP 的诊断标准符合 2006 年中华医学会呼吸病学分会制定的《中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南 (2016 年版)》<sup>[5]</sup> 中的 CAP 诊断标准。排除标准: (1) 有肺外职业粉尘接触史、结缔组织疾病史者; (2) 伴有药物性及中毒性肺损伤、放射等已知原因所致的间质性肺疾病者; (3) 特殊类型肺部感染者, 包括肺结核、肺曲霉病、隐球菌肺炎; (4) 合并肿瘤者。

1.2 一般资料 选取 2009 年 5 月—2015 年 12 月在连云港市第一人民医院呼吸内科住院治疗的 CAP 患者 26 例 (A 组) 和 COP 患者 26 例 (B 组), 另选取同期连云港市第一人民医院体检健康者 26 例作为对照组。3 组受试者年龄、性别、身高、体质指数及吸烟史比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ , 见表 1), 具有可比性。本研究经连云港市第一人民医院医学伦理委员会审核批准, 所有受试者签署知情同意书。

1.3 治疗方法 COP 患者起始治疗均按照标准激素剂量治疗<sup>[6]</sup>, 即泼尼松  $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。

1.4 观察指标 比较 3 组受试者血清 Galectin-9 水平,

分析 COP 患者血清 Galectin-9 水平与 COP 面积比的相关性, 比较 COP 患者治疗前和治疗两周后血清 Galectin-9 水平。

表 1 3 组受试者一般资料比较

Table 1 Comparison of general information among the three groups

组别	例数	年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	性别 (男/女)	身高 ( $\bar{x} \pm s$ , cm)	体质指数 ( $\bar{x} \pm s$ , $\text{kg}/\text{m}^2$ )	吸烟史 [n(%)]
对照组	26	47.3 $\pm$ 15.3	13/13	168.5 $\pm$ 9.1	24.5 $\pm$ 3.9	5(19.2)
A 组	26	48.1 $\pm$ 17.0	12/14	169.6 $\pm$ 6.9	22.8 $\pm$ 3.1	8(30.8)
B 组	26	46.3 $\pm$ 13.2	16/10	168.0 $\pm$ 7.4	23.7 $\pm$ 3.8	6(23.1)
$t(\chi^2)$ 值		0.092	1.337 <sup>a</sup>	0.303	1.293	0.974 <sup>a</sup>
P 值		0.912	0.513	0.740	0.281	0.614

注:<sup>a</sup> 为  $\chi^2$  值

1.4.1 血清 Galectin-9 水平检测方法 采集受试者外周静脉血 6 ml, 离心率为  $1\ 500 \times g$ , 离心时间 5 min, 留取血清, 置于  $-70\text{ }^\circ\text{C}$  冰箱中保存待测。采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测血清 Galectin-9 水平, Galectin-9 抗体购自 Galpharm 公司, 酶标抗体为生物素标记的 Galectin-9 多克隆抗体 (Galpharma 公司)。

1.4.2 COP 面积比测算方法 由两位放射科医生利用 PACS 系统独立测算 COP 在胸部 CT 上累及面积占肺部面积的比值, 每例患者均独立测算两次取平均值。

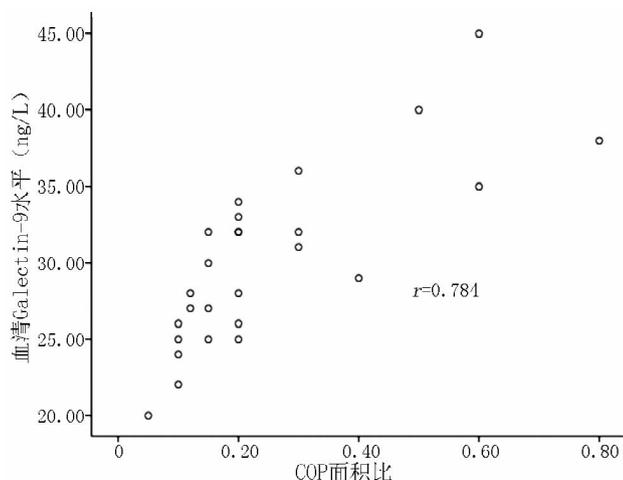
1.5 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据处理, 计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间比较采用配对  $t$  检验; 计数资料采用  $\chi^2$  检验; 血清 Galectin-9 水平与 COP 患者 COP 面积比的相关性分析采用 Pearson 相关性分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 3 组受试者血清 Galectin-9 水平比较 对照组受试者血清 Galectin-9 水平为 ( $10.19 \pm 3.28$ ) ng/L, A 组患者血清 Galectin-9 水平为 ( $11.77 \pm 2.86$ ) ng/L, B 组患者血清 Galectin-9 水平为 ( $30.08 \pm 5.74$ ) ng/L, 3 组受试者血清 Galectin-9 水平比较, 差异有统计学意义 ( $F = 183.19, P < 0.01$ ); 其中 A 组和 B 组患者血清 Galectin-9 水平高于对照组, B 组患者血清 Galectin-9 水平高于 A 组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

2.2 相关性分析 血清 Galectin-9 水平与 COP 患者 COP 面积比呈正相关 ( $r = 0.784, P < 0.05$ , 见图 1)。

2.3 治疗前后血清 Galectin-9 水平与 COP 患者 COP 面积比比较 治疗两周后 COP 患者血清 Galectin-9 水平和 COP 面积比均低于治疗前, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ , 见表 2)。



注：COP = 隐源性机化性肺炎，Galectin-9 = 半乳糖凝集素 9

图 1 血清Galectin-9水平与 COP 患者 COP 面积比相关性的散点图

Figure 1 Scatter plot for correlation between serum Galectin-9 level and COP area ratio in patients with COP

表 2 COP 患者治疗前后血清Galectin-9水平和 COP 面积比比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of serum Galectin-9 level and COP area ratio in COP patients before and after treatment

时间	Galectin-9 (ng/L)	COP 面积比
治疗前	30.08 ± 5.74	0.249 ± 0.185
治疗两周后	10.65 ± 1.80	0.112 ± 0.124
t 值	16.467	7.046
P 值	<0.001	<0.001

### 3 讨论

COP 是一种临床病理学综合征，其最先是由 Davison 等学者于 1983 年描述的<sup>[7]</sup>，COP 主要是息肉状肉芽组织增生充填于肺泡内、肺泡管、呼吸性细支气管及终末细支气管内导致的临床症状。COP 多发于 40 ~ 60 岁人群，偶见于青少年<sup>[8]</sup>。COP 通常呈亚急性起病，病情相对较轻，病程多在 3 个月内，常见临床表现为发热、呼吸困难、咳嗽、乏力、食欲不振和消瘦等，影像学检查表现为双肺多发的游走性片状影<sup>[9]</sup>。既往研究显示，游走性片状影是 COP 的特征性临床表现，但近年研究显示过敏性肺炎、嗜酸粒细胞肺炎及真菌感染等疾病均可出现游走性片状影，故很难从临床表现及影像学检查方面诊断 COP，尤其是 COP 发病初期与 CAP 鉴别诊断困难<sup>[10]</sup>。目前，临床尚缺乏诊断 COP 的有效生物学标志物，既往有研究评价 KL-6、肌腱蛋白 C (tenascin-C) 等对 COP 的诊断价值，但均存在一定局限<sup>[11-12]</sup>，故 COP 确诊主要依靠开胸肺活检或胸腔镜肺活检。

Galectin-9 是一种新发现的 β-半乳糖苷凝集素，其广泛分布于肺脏、胸腺、肾脏、小肠及脾脏等<sup>[4]</sup>。在体内，Galectin-9 通过结合 T 细胞表面抗原 CD44 而发挥免

疫调节作用，其可以抑制成纤维细胞增殖及诱导其凋亡，从而阻断间质性炎症的发生<sup>[13]</sup>。目前有研究证实，与 IPF 相比，COP 患者 BALF 中 Galectin-9 水平明显升高，提示 Galectin-9 对 COP 患者肺组织具有保护作用<sup>[4]</sup>。但行支气管肺泡灌洗会给患者带来较大痛苦，且存在一定风险。基于此，本研究探讨 COP 患者血清 Galectin-9 水平变化及其临床意义，结果显示，B 患者血清 Galectin-9 水平高于对照组和 A 组，提示血清 Galectin-9 水平有助于诊断 COP，尤其是用于 COP 与 CAP 的鉴别诊断。COP 患者肺部病灶面积可在一定程度上反映疾病严重程度<sup>[9]</sup>，本研究结果显示，血清 Galectin-9 水平与 COP 患者 COP 面积比呈正相关，提示血清 Galectin-9 水平与 COP 严重程度有关。目前，临床上治疗 COP 仍以激素治疗为主，且 65% ~ 80% 的 COP 患者经激素治疗后获得临床和病理生理上的完全缓解<sup>[14]</sup>。本研究结果显示，COP 患者治疗两周后血清 Galectin-9 水平和 COP 面积比低于治疗前，提示血清 Galectin-9 水平可用于评估 COP 的治疗效果。有临床研究显示，肿瘤患者血清 Galectin-9 水平可能升高<sup>[15]</sup>，但本研究已排除合并肿瘤者，故本研究结果较可靠。

综上所述，COP 患者血清 Galectin-9 水平明显升高，且血清 Galectin-9 水平可用于辅助诊断 COP 及评估患者病情严重程度及预后。但本研究样本量较小，且为单中心研究，故本研究结果结论尚需要大样本量、多中心研究进一步证实。

作者贡献：郭祥君进行试验设计与实施、资料收集整理、撰写论文、成文并对文章负责；史家欣、温燕进行试验实施、评估、资料收集；李家树进行质量控制及审校。

本文无利益冲突。

#### 参考文献

- [1] DEMEDTS M, COSTABEL U. ATS/ERS international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias [J]. Eur Respir J, 2002, 19(5): 794 - 796.
- [2] 张明, 范贤明. 隐源性机化性肺炎的研究进展 [J]. 临床肺科杂志, 2013, 18 (1): 110 - 111. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009 - 6663. 2013. 01. 059.
- [3] WADA J, KANWAR Y S. Identification and characterization of galectin - 9, a novel b - galactoside - binding mammalian lectin [J]. J Biol Chem, 1997, 272 (9): 6078 - 6086.
- [4] KATO H, IKEDA M, SHIMIZU H, et al. Increased Galectin-9 Concentration and Number of CD4<sup>+</sup> Foxp3<sup>high</sup> + Cells in Bronchoalveolar Lavage Fluid of Patients with Cryptogenic Organizing Pneumonia [J]. Lung, 2015, 193 (5): 683 - 689. DOI: 10. 1007/s00408 - 015 - 9775 - x.

(下转第 55 页)