

括 IL-6、TNF- α 、IFN- γ , 这些物质在疾病的发生和疾病发展中具有十分重要的作用。IL-6、TNF- α 、IFN- γ 是机体产生的促炎性因子, 与活动期肺结核的关系也较为密切。有研究证实结核感染后激活了机体的免疫防御机制, 使得上述细胞因子的表达增加, 以清除结核分枝杆菌病原体^[8]。本研究同时测定了活动期肺结核患者及健康志愿者血浆中的 IL-6、TNF- α 、IFN- γ 的浓度, 通过比较后发现活动期肺结核患者血浆中上述细胞因子的浓度均高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 这与以往的研究结果相似, 提示结核分枝杆菌病原体能够刺激机体上调上述细胞因子的表达水平。

通过查阅文献后发现在结核分枝杆菌感染后机体 miRNAs 的表达水平会发生改变。关于外周血 mir-144 表达水平与血浆中的 IL-6、TNF- α 、IFN- γ 的浓度相关性的研究较少。本研究进一步分析验证了活动期肺结核患者外周血 mir-144 的表达水平与血浆中的 IL-6、TNF- α 、IFN- γ 浓度相关性, 通过计算上述指标之间的 Pearson 相关系数 r , 笔者发现, 外周血 mir-144 的表达水平与 IL-6、TNF- α 、IFN- γ 的浓度呈负相关, 且相关性很好。mir-144 表达水平越高, 相应的 IL-6、TNF- α 、IFN- γ 则较低, 这一研究结果与 Liu 等^[2] 的研究结果相符合, 进一步说明 mir-144 在结核分枝杆菌的发生和发展中起到负性的调节作用。

综上所述, 活动期肺结核患者外周血中 mir-144 的表达水平明显上调。外周血 mir-144 的表达水平可能作为活动性肺结核诊断和病情严重性评估的潜

在生物学指标。此外, mir-144 表达水平与血清中 IL-6、TNF- α 、IFN- γ 等细胞因子呈负相关, 提示 mir-144 在机体结核杆菌感染后免疫反应中发挥着一定的作用。

参考文献

- Lewis BP, Burge CB, Bartel DP. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets[J]. Cell, 2005, 120 (1): 15-20
- Liu Y, Wang X, Jiang J, et al. Modulation of T cell cytokine production by miR-144 * with elevated expression in patients with pulmonary tuberculosis[J]. Mol Immunol, 2011, 48 (9-10): 1084-1090
- Hur K, Toiyama Y, Takahashi M, et al. MicroRNA-200c modulates epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) in human colorectal cancer metastasis[J]. Gut, 2013, 62 (9): 1315-1326
- Song J, Bai Z, Han W, et al. Identification of suitable reference genes for qPCR analysis of serum microRNA in gastric cancer patients[J]. Digest Dis Sci, 2012, 57 (4): 897-904
- 王铮, 张明鑫, 张灵敏, 等. miR-144 表达质粒的构建及其对肝癌细胞生物学行为的影响[J]. 西北农林科技大学学报: 自然科学版, 2011, 10: 17-22+27
- 杨锐. microRNA-144 在胆管癌中的表达及功能机制研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2014
- Spinelli SV, Diaz A, D'Attilio L, et al. Altered microRNA expression levels in mononuclear cells of patients with pulmonary and pleural tuberculosis and their relation with components of the immune response[J]. Mol Immunol, 2013, 53 (3): 265-269
- Joshi L, Ponnana M, Sivangala R, et al. Evaluation of TNF- α , IL-10 and IL-6 cytokine production and their correlation with genotype variants amongst tuberculosis patients and their household contacts[J]. PLoS One, 2015, 10 (9): e0137727

(收稿日期: 2016-02-06)

(修回日期: 2016-03-21)

慢性阻塞性肺疾病急性加重患者血清 sTREM-1 水平及其临床诊断价值研究

陈玺卿 杨玉波 庄志雄 付言杰 吕丽辉

摘要 目的 探讨慢性阻塞性肺疾病急性加重 (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD) 患者的血清可溶性髓细胞触发受体-1 (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1, sTREM-1) 水平及其诊断 AECOPD 的临床价值。**方法** 纳入 2012 年 2 月~2015 年 10 月就诊的 AECOPD 患者 70 例, 同时纳入稳定 COPD 患者 44 例 (稳定 COPD 组) 及健康人 33 例 (健康对照组) 作为对照。首次就诊时记录患者一般情况并检测呼吸功能, 同时检测外周血 sTREM-1 水平、C 反应

作者单位: 315040 宁波, 中国人民解放军第 113 医院呼吸与重症医学科

通讯作者: 吕丽辉, 电子信箱: lvlihui1979@sina.com

蛋白(c-reactive protein,CRP)及降钙素原(procalcitonin,PCT)水平。结果 AECOPD 组 sTREM-1 水平显著高于 sCOPD 组及健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。AECOPD 组患者治疗前 sTREM-1 水平显著高于治疗后,差异有统计学意义($P < 0.05$)。AECOPD 组患者血清 sTREM-1 与 CRP($r = 0.674, P = 0.000$)、PCT($r = 0.616, P = 0.000$)、WBC($r = 0.648, P = 0.000$)及呼吸功能 GOLD 分级($r = 0.454, P = 0.000$)呈显著正相关;sTREM-1 水平与 PO_2 ($r = -0.363, P = 0.002$)、FEV1%($r = -0.489, P = 0.000$)呈显著负相关。血清 sTREM-1 单独诊断 AECOPD 的 AUC 为 0.793(95% CI:0.717~0.868),sTREM-1 联合 CRP 及 PCT 诊断 AECOPD 的 AUC 为 0.830(95% CI:0.762~0.898)。结论 AECOPD 患者血清 Strem-1 水平可出现显著增高,且与呼吸功能损害严重程度相关。STREM-1 可作为 AECOPD 诊断的候选指标,且联合 CRP 及 PCT 可进一步改进诊断效能。

关键词 慢性阻塞性肺疾病急性加重 可溶性髓细胞触发受体-1 C 反应蛋白 降钙素原 诊断
中图分类号 R563 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.01.041

Serum sTREM-1 Level in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Its Clinical Diagnostic Value.

Chen Xiqing, Yang Yubo, Zhuang Zhixiong, et al. Department of Respiratory and Intensive Care Medicine, The 113 Hospital of PLA, Zhejiang 315040, China

Abstract Objective To investigate the serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) level in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) and its clinical value. **Methods** A total of 70 patients with AECOPD from February 2012 to October 2015 were enrolled, and 44 patients with stable COPD (stable COPD group) and 33 healthy people (control group) were enrolled as control. General situations and pulmonary function were recorded. The sTREM-1, C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) levels were detected. **Results** The sTREM-1 level in AECOPD group was significantly higher than sCOPD group and control group. sTREM-1 level in pre-treatment patients was significantly higher than post-treatment. In AECOPD group, sTREM-1 was significantly positively associated with CRP ($r = 0.674, P = 0.000$), PCT ($r = 0.616, P = 0.000$), WBC ($r = 0.648, P = 0.000$) and GOLD grade ($r = 0.454, P = 0.000$), and was negatively associated with PO_2 ($r = -0.363, P = 0.002$), FEV1% ($r = -0.489, P = 0.000$). AUC of sTREM-1 for AECOPD diagnosis was 0.793 (95% CI:0.717-0.868), and AUC of sTREM-1 combined with CRP and PCT was 0.830 (95% CI:0.762-0.898). **Conclusion** There is an elevated serum sTREM-1 level in AECOPD patients, which is associated with severity of respiratory function. The sTREM-1 is a candidate for AECOPD diagnosis, which could be improved by combining with CRP and PCT.

Key words Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1; C-reactive protein; Procalcitonin; Diagnosis

慢性阻塞性肺疾病急性加重 (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD) 是发生于慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 患者的常见呼吸科急症^[1]。AECOPD 的致病因素包括细菌、病毒及药物等,通常伴随通气功能的下降及全身相关严重并发症,如未及时进行干预,可导致预后不良。目前,对 AECOPD 的临床诊断仍依赖于对临床表现、实验室及影像学检查等情况的综合性分析,需要同时排除多种可能病因,容易因患者个体差异及医生经验而导致漏诊误诊,影响临床决策^[2]。因此,临床上一直在寻找特异性无创生物学指标来改进对 AECOPD 的诊断及预后。髓样细胞触发受体-1 (triggering receptor expressed on myeloid cells-1, TREM-1) 是只由髓样细胞表达的分子质量为 30kDa 的糖蛋白,其结构由免疫球蛋白样胞外区、酪氨酸富集的跨膜区及短小的胞内区构成^[3]。可溶性髓样细胞触发受体-1 (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1, sTREM-1)

是 TREM-1 的可溶亚型,在包括感染、炎症在内的一些病理生理情况下可释放到外周循环中,且与疾病严重程度存在一定相关性^[4]。但是,关于 AECOPD 患者外周循环中的 sTREM-1 表达情况的研究仍较为匮乏,sTREM-1 是否能单独或联合其他指标用于 AECOPD 的诊断及预后也还需要深入探讨。因此,本研究通过对临床 AECOPD 患者循环中 sTREM-1 水平的检测及分析其与各项指标的相关性,探讨了其用于 AECOPD 临床诊断的价值。

对象与方法

1. 对象:纳入 2012 年 2 月~2015 年 10 月在笔者医院呼吸科住院的 AECOPD 患者 70 例,同时设置稳定期 COPD 患者 44 例 (稳定 COPD 组) 及健康体检者 33 例 (健康对照组) 作为对照,所有研究对象的年龄、性别等人口学资料见表 1。(1) AECOPD 的诊断标准为^[5]:①存在 COPD 疾病基础;②短期内气促、咳嗽、咳痰和 (或) 喘息加重、痰量增多,可伴有发热等明显加重症状,且症状的突然变化超过日常变异范围;③

排除如心力衰竭、哮喘等其他可能的病因。(2)呼吸功能 GOLD 分级标准:在使用支气管扩张剂后 $FEV_1/FVC < 0.70$ 条件下,根据 $FEV_1\%$ 预计值及临床表现,分为 I 级 ($FEV_1\% \geq 80\%$)、II 级 ($50\% \leq FEV_1\% \leq 80\%$)、III 级 ($30\% \leq FEV_1\% < 50\%$)、IV 级 ($FEV_1\% < 30\%$)。所有 AECOPD 患者接受住院治疗,在完善相关病史采集、常规实验室及影像学检查后,采集患者痰液样本行常规染色涂片(考虑结核时进行抗酸染色排除)、细菌培养及耐药性检查。根据患者既往治疗史、临床症状等及时进行抗感染、支气管舒张剂及其他内科规范支持治疗,必要时给予呼吸机通气、心电监护等。

2. 血清 C 反应蛋白、降钙素原及 sTREM-1 检测:所有研究对象在入院时留取全血标本 2~5ml,离心后将血清分装冻存于 -20°C 冰箱,检测前提前 2h 取出,放置于室温下复融。血清 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)使用商品化聚合酶联反应(ELISA)试剂盒进行检测,试剂盒购自上海生物工程技术有限公司,操作按照相关要求进行检测。血清 sTREM-1 的检测使用北京四正柏生物科技有限公司生产的 ELISA 试剂盒(Human sTREM-1 ELISA Kit),操作在室温下进行,所有检测样品设置 2 个复孔,结果取平均值。

3. $FEV_1\%$ 、动脉血气检测:使用 COSMED pony FX 肺功能检测仪检测 $FEV_1\%$ 及用力肺活量(FVC)。常规肺功能检测后,受试者定量雾化吸入沙丁胺醇 $400\mu\text{g}$,休息 15min 后,再次检测肺功能,最后取平均值。患者就诊或入院时进行桡动脉或股动脉穿刺并采集动脉血样,使用美国实验仪器公司生产的 GEM premier 3000 全自动血气分析仪及配套试剂,按照相

关要求检测 pH 值及 PO_2 。

4. 统计学方法:使用 SPSS 18.0 软件分析数据, GraphPad Prism 5.0 软件绘制图形。正态分布的剂量资料使用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$),非正态分布资料使用中位值(P25~P75)表示,组间比较应用独立样本 t 检验或非参数检验;计数资料使用 $n(\%)$ 表示,组间比较使用 χ^2 检验。正态分布资料使用 Pearson 相关法而非正态资料使用 Spearman 相关法分析相关性。ROC 分析指标的诊断价值,曲线下面积(AUC) ≥ 0.700 提示诊断价值较高,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 患者一般情况、临床指标、CRP、PCT 及 sTREM-1 水平:AECOPD 组患者血清 sTREM-1 水平($105.30 \pm 49.11\text{pg/ml}$)显著高于稳定 COPD ($64.02 \pm 23.52\text{pg/ml}$)及健康对照组($51.08 \pm 17.71\text{pg/ml}$),差异有统计学意义($P = 0.000$);而 sCOPD 组 sTREM-1 水平与健康对照组相比,差异无统计学意义($P = 0.066$,图 1)。AECOPD 患者的呼吸功能 GOLD 分级情况为:II 级 19 例(27.1%)、III 级 21 例(30.0%)及 IV 级 30 例(42.9%)。各 GOLD 分级 AECOPD 患者血清 sTREM-1 水平由高至低分别为:IV 级($131.09 \pm 53.26\text{pg/ml}$)、III 级($95.06 \pm 37.65\text{pg/ml}$)及 II 级($75.89 \pm 30.93\text{pg/ml}$),各两组间差异有统计学意义($P = 0.000$)。AECOPD 患者住院治疗中位 11.2 (7.5~21.4) 天后病死 13 例(18.6%),治疗前血清 sTREM-1 水平显著高于治疗后,差异有统计学意义(105.30 ± 49.11 vs $65.70 \pm 35.20\text{pg/ml}$, $P = 0.000$,图 1),详见表 1。

表 1 患者一般资料、CRP、PCT 及 sTREM-1 水平 ($\bar{x} \pm s$)

项目	AECOPD 组 ($n = 70$)	稳定 COPD 组 ($n = 44$)	健康对照组 ($n = 33$)	P
年龄(岁)	61.00 ± 7.04	60.58 ± 6.34	59.13 ± 5.99	0.400
性别(男性/女性)	50/20	31/13	20/12	0.135
吸烟史 [$n(\%)$]	53(75.7)	30(68.2)	20(62.5)	0.379
COPD 时间(年)	8.75 ± 3.49	6.92 ± 3.44	—	0.210
BMI(kg/m^2)	23.03 ± 2.90	24.46 ± 2.53	23.76 ± 3.50	0.406
$FEV_1\%$ (%)	38.39 ± 18.98	81.16 ± 14.59	—	0.000
pH 值	7.28 ± 0.06	7.19 ± 0.08	—	0.320
PO_2 (mmHg)	60.84 ± 10.60	88.68 ± 9.95	—	0.000
WBC ($\times 10^9$)	10.74 ± 3.79	8.06 ± 2.71	—	0.000
CRP (ng/ml)	397.81 ± 235.30	200.29 ± 99.58	170.05 ± 63.65	0.000
PCT (ng/ml)	16.32 ± 6.61	12.63 ± 4.45	5.45 ± 4.76	0.000
sTREM-1 (pg/ml)	105.30 ± 49.11	64.02 ± 23.52	51.08 ± 17.71	0.000

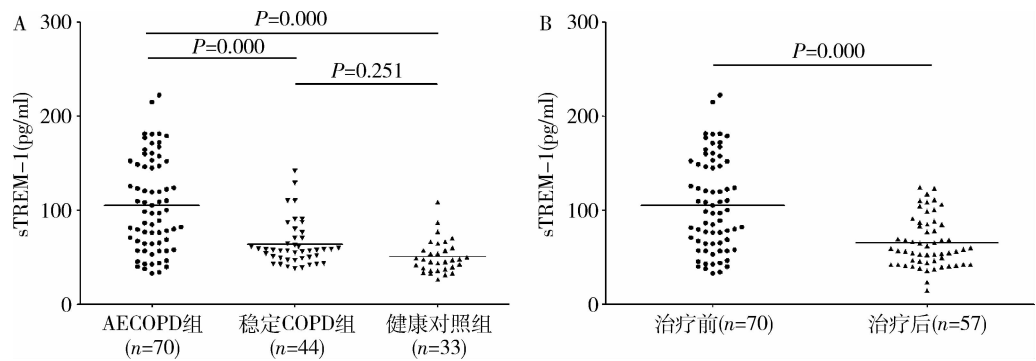


图 1 各组患者及 AECOPD 治疗前后血清 sTREM - 1 水平
A. AECOPD、sCOPD 及健康对照组患者;B. AECOPD 患者治疗前后

2. 血清 sTREM - 1 水平与临床指标的相关性: AECOPD 组患者血清 sTREM - 1 与 CRP ($r = 0.674, P = 0.000$)、PCT ($r = 0.616, P = 0.000$)、WBC ($r = 0.648, P = 0.000$) 及呼吸功能 GOLD 分级 ($r = 0.454, P = 0.000$) 呈显著正相关 (图 2、图 3); sTREM - 1 水平与 PO_2 ($r = -0.363, P = 0.002$)、 $FEV_1\%$ ($r =$

$-0.489, P = 0.000$) 呈显著负相关 (图 4); sTREM - 1 与年龄 ($r = 0.026, P = 0.831$)、BMI ($r = 0.121, P = 0.318$)、pH 值 ($r = 0.147, P = 0.225$)、COPD 时间 ($r = 0.036, P = 0.769$) 并无相关性。稳定 COPD 组及健康对照组患者 sTREM - 1 水平仅与各项指标并无显著相关性。

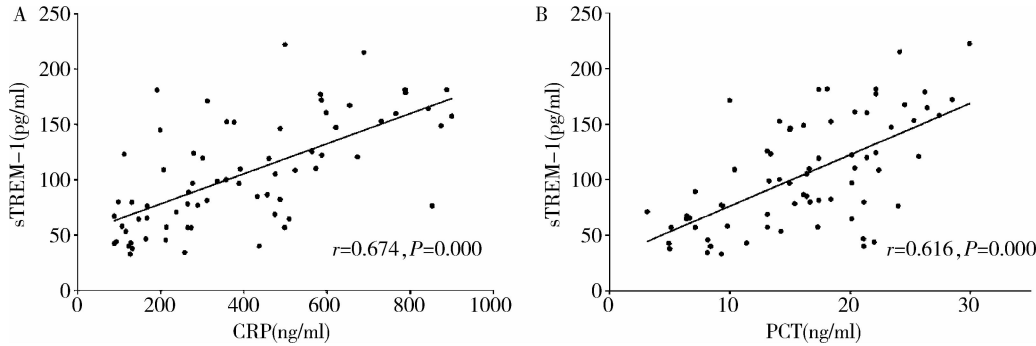


图 2 AECOPD 患者 sTREM - 1 水平与临床指标的相关性分析
A. sTREM - 1 与 CRP 的相关性分析;B. sTREM - 1 与 PCT 的相关性分析

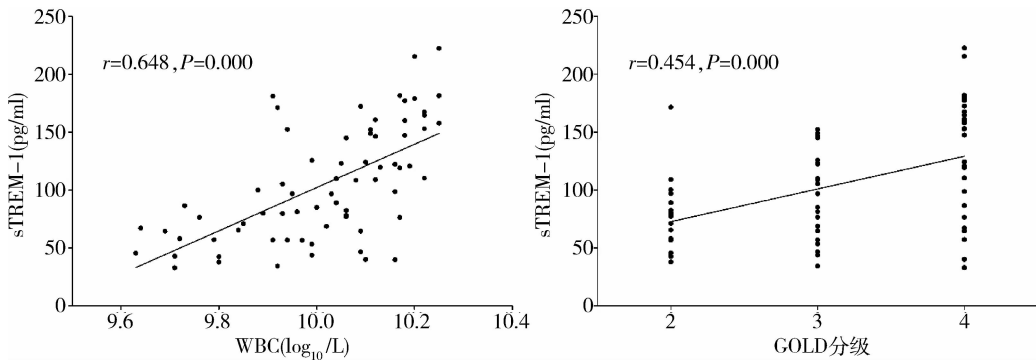


图 3 AECOPD 患者血清 sTREM - 1 水平与 WBC 及 GOLD 分级的相关性分析
A. sTREM - 1 与 WBC 的相关性分析;B. sTREM - 1 与 GOLD 分级的相关性分析

3. sTREM - 1 水平诊断 AECOPD 的价值: 单独应用血清 sTREM - 1 水平诊断 AECOPD 的 AUC 为

0.793 (95% CI: 0.717 ~ 0.868), CRP 单独的 AUC 为 0.777 (95% CI 为 0.699 ~ 0.856), PCT 的 AUC 为

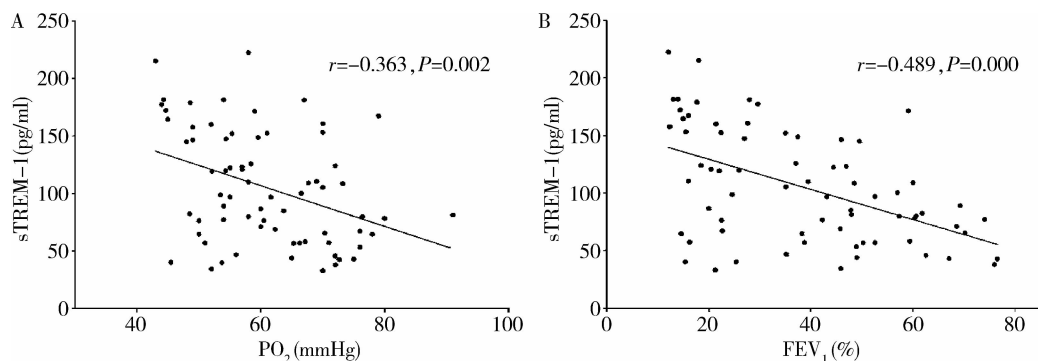


图4 AECOPD患者血清sTREM-1水平与 PO_2 及 $FEV_1\%$ 的相关性

A. sTREM-1与 PO_2 的相关性分析; B. sTREM-1与 $FEV_1\%$ 的相关性分析

0.768(95% CI: 0.693 ~ 0.843, 图5)。血清sTREM-1水平的cut-off值取64.00pg/ml, 诊断特异性为73.6%, 敏感度为77.1%。在指标联合方面, 血清sTREM-1联合CRP诊断AECOPD的AUC为0.814(95% CI: 0.741 ~ 0.886), sTREM-1联合CRP的AUC为0.817(95% CI: 0.747 ~ 0.887), sTREM-1联合CRP及PCT的AUC为0.830(95% CI: 0.762 ~ 0.898, 图6)。

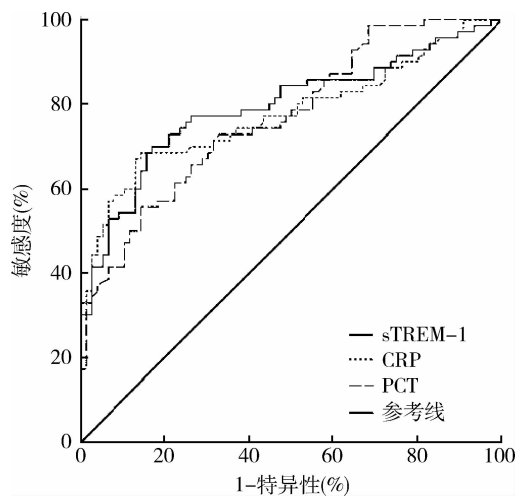


图5 sTREM-1、CRP及PCT独立诊断AECOPD的ROC

讨 论

AECOPD在临床上十分常见, 由于老年化、吸烟、空气严重污染等因素, 在我国40岁以上人群COPD的发生率约为8.0%, 在此基础上AECOPD的发生率可达0.5~3.5次/年^[6]。对AECOPD的早期诊断有助于及时干预, 防止患者呼吸功能进一步恶化, 减少严重致死性并发症的发生, 从而显著改善预后。然而, 目前对AECOPD的诊断仍是以对临床症状的综

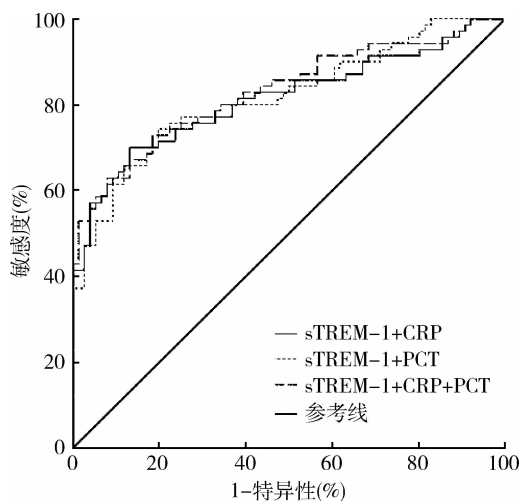


图6 sTREM-1联合PCT、CRP用于AECOPD诊断的ROC

合分析为主, 同时需要排除其他可能病因, 缺少客观的实验室指标, 诊断及预后结果受患者个体差异影响极大。呼吸道急性感染是导致AECOPD的最常见原因, 约70%的AECOPD患者有明确的病毒及细菌感染证据, 50%合并有上呼吸道病毒(如流感病毒、鼻病毒等)感染, 40%~60%痰液中可培养出致病性细菌^[7]。基于此, 临床研究者一直在探索将诊断感染及系统性炎症的无创生物学指标应用到AECOPD的诊断及预后中。

sTREM-1在多种全身系统性感染及炎症中存在表达升高, 是一种反映感染性炎症的可靠无创血清学标志物^[8]。但是关于sTREM-1在AECOPD时的表达情况及相关诊断预后价值的研究数据还相对匮乏。CRP及PCT是临床上用于诊断及评估严重感染及脓毒血症的无创血清学指标, 国内外的研究均积累了大量的数据, 也有学者尝试将其应用于AECOPD

时感染的诊断^[9, 10]。因此,笔者的研究通过观察 AE-COPD 时血清 sTREM-1 水平变化情况,并通过与 CRP 及 PCT 进行比较,探讨其单独或联合用于 AE-COPD 诊断的临床价值。

本研究结果显示,AECOPD 患者血清 sTREM-1 水平显著高于稳定期 COPD 患者及健康对照。同时,AECOPD 患者的血清 sTREM-1 水平与 CRP、PCT、WBC、呼吸功能 GOLD 分级呈显著正相关,与 PaO₂、FEV₁% 呈显著负相关。此外,在经过临床有效治疗后,AECOPD 患者血清 sTREM-1 水平可显著降低,并伴随着患者临床症状缓解。这也提示 sTREM-1 水平可作为评估 AECOPD 治疗效果的有效指标。Rohde 等^[11]的研究显示,AECOPD 患者血清 sTREM-1 水平较健康对照患者显著升高,而且存在细菌感染证据的 AECOPD 患者 sTREM-1 较其他 AECOPD 患者更高。同时,范春红等^[12]的研究也显示,重症肺炎患者血浆 sTREM-1 水平较普通肺炎患者及健康对照显著增高,sTREM-1 与 CRP、PCT 及 sCD163 等反映炎症的指标均存在显著相关性。这也与笔者的研究结果相似,提示了 sTREM-1 水平升高反映了 AE-COPD 时存在的感染、炎症激活及通气功能下降。而 PaO₂ 及 FEV₁% 降低代表了患者呼吸通气功能损害情况,是临床上判断患者危重程度的重要参考指标,也是 AECOPD 时严重气道炎症及并发症的结果^[13]。sTREM-1 水平与 PaO₂ 及 FEV₁% 呈显著负相关,也提示了 AECOPD 时的感染及炎症是导致呼吸功能受损的重要原因。

目前尚无准确的无创生物学标志物用于 AECOPD 的早期诊断及预后,虽然学者已开展了这方面的研究,但是并无显著的进展,距离临床应用还有一定距离。本研究也同时考察了 sTREM-1 单独或联合 CRP 及 PCT 用于 AECOPD 诊断的临床价值,结果显示,sTREM-1 单独诊断 AECOPD 的准确度 (AUC = 0.793) 与 CRP (AUC = 0.777) 及 PCT (AUC = 0.768) 相当,三者联合较单独指标诊断效能更高。Barati 等^[14]的研究显示,sTREM-1 用于诊断入住 ICU 患者发生全身炎症反应综合征的 AUC 为 0.65,诊断敏感度为 70%,特异性为 60%,与 CRP 的诊断价值相当。同时,Wu 等^[15]完成的 Meta 分析,纳入了 11 项研究共 1795 例患者,结果显示血浆 sTREM-1 诊断脓毒症及全身炎症反应综合征的准确度较高,总体的敏感度及特异性分别为 79% (95% CI:65% ~ 89%) 及 80% (95% CI:69% ~ 88%)。此外,Xie 等^[16]研究

同时评估 CRP、PCT 及 sTREM-1 用于预测患者发生休克早期相关肺炎的效能,结果显示,PCT 联合 sTREM-1 预测肺炎发生的敏感度为 84.6%,特异性为 71.2%。这些研究结果均提示了 sTREM-1 用诊断感染的临床价值,与笔者的结果相似。

综上所述,AECOPD 患者血清 sTREM-1 存在显著升高且在有效治疗后可出现下降,sTREM-1 单独或联合 CRP 及 PCT 均有较好的诊断价值,是 AECOPD 诊断的潜在特异性无创性诊断指标。然而,本研究也存在不足之处,如样本量较小及未对 AECOPD 患者血清 sTREM-1 变化情况进行长期动态观察等,sTREM-1 诊断 AECOPD 的价值也还需在前瞻性患者队列中进一步验证并建立更为精确的数学诊断预后模型。

参考文献

- 1 Ko FW, Chan KP, Hui DS, *et al.* Acute exacerbation of COPD[J]. *Respirology*, 2016,21(7):1152-1165
- 2 Dixit D, Bridgeman MB, Andrews LB, *et al.* Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: diagnosis, management, and prevention in critically ill patients[J]. *Pharmacotherapy*, 2015, 35(6):631-648
- 3 Pelham CJ, Agrawal DK. Emerging roles for triggering receptor expressed on myeloid cells receptor family signaling in inflammatory diseases[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2014, 10(2):243-256
- 4 Halim B, Ozlem T, Melek C, *et al.* Diagnostic and prognostic value of procalcitonin and sTREM-1 levels in sepsis[J]. *Turk J Med Sci*, 2015, 45(3):578-586
- 5 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 (2014 年修订版) [J]. *国际呼吸杂志*, 2014, 34(1):1-11
- 6 Zhong N, Wang C, Yao W, *et al.* Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in China: a large, population-based survey[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176(8):753-760
- 7 Mackay AJ, Hurst JR. COPD exacerbations: causes, prevention, and treatment[J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2013, 33(1):95-115
- 8 Shi JX, Li JS, Hu R, *et al.* Diagnostic value of sTREM-1 in bronchoalveolar lavage fluid in ICU patients with bacterial lung infections: a bivariate meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5):e65436
- 9 Duran L, Unsal M, Yardan T, *et al.* The evaluation of serum pentraxin-3 and high-sensitivity C-reactive protein levels in patients with acute attack of COPD[J]. *Clin Lab*, 2015, 61(12):1911-1916
- 10 Hodges GW, Bang CN, Wachtell K, *et al.* suPAR: a new biomarker for cardiovascular disease? [J]. *Can J Cardiol*, 2015, 31(10):1293-1302
- 11 Rohde G, Radsak MP, Borg I, *et al.* Levels of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1 in infectious exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Respiration*, 2012, 83(2):133-139

(下转第 163 页)

视网膜病变的研究发现,胰激肽原酶在治疗糖尿病视网膜病变总有效率明显高于一般治疗药物,总有效率差异有统计学意义 ($OR = 2.73$, $95\% CI: 1.89 \sim 3.95$)。本次系统评价有其不足之处,主要体现在以下几点:①本研究筛选样本数量有限,且纳入文献的研究质量均为中等;②本次 Meta 分析未纳入未发表的文献,可能存在发表偏倚;③因治疗周期长,失访难以避免;④疗效指标不够完善。总体来看,样本数量较小,样本质量级别中等,加之没有制定完善的疗效评价指标,因此本研究所得结果仍有待进一步验证,方有较高临床应用价值。

综上所述,胰激肽原酶治疗糖尿病视网膜病变疗效明显,应作为临床治疗糖尿病视网膜病变的推广药物之一。但本研究所纳入样本数量有限及质量不高,为推广本研究的研究结论,仍要进行更多样本、更高质量 RCTs 加以验证。此外,日后的研究还需要进一步规范临床研究,制定实施与疗效评价标准,为胰激肽原酶治疗糖尿病视网膜病变疗效及临床推广提供科学的理论依据。

参考文献

- 李丽,任莺,叶存喜. 糖尿病视网膜病变治疗的临床研究新进展[J]. 河北医科大学学报,2013,12:1606-1609
- 方朝晖,赵进东,刘剑,等. 芪贞降糖颗粒治疗肝肾阴虚型非增殖期糖尿病视网膜病变患者 40 例的临床观察[J]. 天津中医药大学学报,2014,6:330-332
- 相萍萍,王旭. 中医药治疗糖尿病视网膜病变研究进展[J]. 中华中医药杂志,2014,3:813-815
- 黄俊臣. 中医辨证治疗糖尿病视网膜病变 28 例[J]. 中国民间疗法,2015,8:35-36
- 裴锦云,晏丕军. 糖尿病视网膜病变的临床治疗进展[J]. 重庆医学,2015,5:706-708
- 杨宇,田敏,吕红彬. 糖尿病视网膜病变的治疗进展[J]. 眼科新

进展,2015,5:497-500

- 王英彪. 胰激肽原酶治疗糖尿病视网膜病变的临床观察与疗效[J]. 大家健康:学术版,2014,4:214
- 吴清萍,张娜,付爱华,等. 胰激肽原酶联合甲钴胺治疗糖尿病视网膜病变的临床研究[J]. 基层医学论坛,2014,16:2061-2062
- 蔡军. 胰激肽原酶治疗早期糖尿病视网膜病变 45 例疗效分析[J]. 海峡药学,2013,9:119-120
- Higgins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions[J]. Cochrane Book, 2009, 6(14):308
- 曹继高,吕双燕,刘霞. 胰激肽原酶治疗糖尿病视网膜病变 128 例临床观察[J]. 延安大学学报:医学科学版,2006,4(3):20-22
- 顾杰,赵东生. 胰激肽原酶治疗糖尿病早期视网膜病变 120 例[J]. 国际眼科杂志,2012,12(6):1170-1171
- 王朋波,张书信. 胰激肽原酶片联合至目明合剂治疗非增殖性糖尿病视网膜病变 62 例疗效观察[J]. 中国社区医师:医学专业,2012,14(7):187
- 孙群林,赵长霖,樊凡. 胰激肽释放酶联合脉络宁治疗视网膜静脉栓塞[J]. 美中国际眼科杂志,2002,2(3):77-78
- 王翠平. 怡开治疗糖尿病、肾病、眼底病 160 例疗效观察[J]. 中国现代医学杂志,2002,12(19):75-78
- 宋晓,王朋波,张书信,等. 胰激肽原酶联合至目明合剂治疗非增殖型糖尿病视网膜病变 32 例疗效观察[J]. 山东医药,2011,51(49):109-110
- 王小玲,胡咏梅. 糖尿病患者视网膜病变患病率及影响因素分析[J]. 中国现代医生,2015,2:14-16+23
- 陈霞琳,汪迎,张凯等. 糖尿病性视网膜病变相关危险因素分析[J]. 临床眼科杂志,2013,4:35-37
- 倪莉莎. 糖尿病视网膜病变发病危险因素分析[D]. 上海交通大学,2014
- 靳秋分,丁淑华. 糖尿病性视网膜病变的相关危险因素分析及治疗近况[J]. 中医学报,2013,1:98-101

(收稿日期:2015-11-10)

(修回日期:2015-11-20)

(上接第 159 页)

- 范春红,李时悦,范惠群等. 重症肺炎患者血浆可溶性髓样细胞触发受体 1 与可溶性血红蛋白清道夫受体的水平变化[J]. 重庆医学,2015,44(34):4780-4783
- Lindinger MI, Heigenhauser GJ. Effects of gas exchange on acid-base balance[J]. Compr Physiol, 2012, 2(3):2203-2254
- Barati M, Bashir FR, Shahrami R, et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1 and the diagnosis of sepsis[J]. J Crit Care, 2010, 25(2):362 e361-366
- Wu Y, Wang F, Fan X, et al. Accuracy of plasma sTREM-1 for

sepsis diagnosis in systemic inflammatory patients: a systematic review and meta-analysis[J]. Crit Care, 2012, 16(6):R229

- Xie J, Zhang XH, Zhu WY. Values for serum procalcitonin, C-reactive protein, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in predicting survival of patients with early-onset stroke-associated pneumonia[J]. Genet Mol Res, 2015, 14(2):4716-4723

(收稿日期:2016-05-25)

(修回日期:2016-05-25)