

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.20.012

# 特发性间质性肺炎急性加重期患者血清 TBIL、LDH、LTBP2 检测的临床意义分析\*

程雪 陆月兰 王晨 陈慧 孙德明 董宇超<sup>△</sup>

(海军军医大学第一附属医院呼吸与危重症医学科 上海 200433)

**摘要 目的:**探讨特发性间质性肺炎急性加重期(AE-IIP)患者血清总胆红素(TBIL)、乳酸脱氢酶(LDH)、潜在转化生长因子 $\beta$ 结合蛋白2(LTBP2)水平与预后的关系。**方法:**选取2018年1月~2023年8月我院收治的AE-IIP患者102例(AE-IIP组),根据随访3个月生存状态分为死亡组(30例)和存活组(72例),通过多因素 Logistic 回归分析 AE-IIP 患者死亡的因素。**结果:**与存活组比较,死亡组血清 TBIL 水平降低,LDH、LTBP2 水平升高( $P<0.05$ )。AE-IIP 患者死亡的独立保护因素为一氧化碳弥散量(DLCO)、动脉血氧分压/吸氧分数( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ )升高、TBIL 升高,独立危险因素为 LDH 升高、LTBP2 升高( $P<0.05$ )。**结论:**AE-IIP 患者血清 TBIL 水平降低和 LDH、LTBP2 水平升高,与不良预后密切相关。

**关键词:**特发性间质性肺炎;急性加重期;TBIL;LDH;LTBP2;预后

中图分类号:R563.13 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2024)20-3857-03

## Clinical Significance Analysis of Serum TBIL, LDH and LTBP2 Detection in Patients with Acute Exacerbation of Idiopathic Interstitial Pneumonia\*

CHENG Xue, LU Yue-lan, WANG Chen, CHEN Hui, SUN De-ming, DONG Yu-chao<sup>△</sup>

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai, 200433, China)

**ABSTRACT Objective:** To investigate the relationship between serum total bilirubin (TBIL), lactate dehydrogenase (LDH), latent transforming growth factor beta binding protein 2 (LTBP2) levels and prognosis in patients with acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonia (AE-IIP). **Methods:** 102 patients with AE-IIP (AE-IIP group) admitted to our hospital from January 2018 to August 2023 were selected, patients were divided into death group (30 cases) and survival group (72 cases) according to the survival status after 3 months of follow-up. The factors of death in patients with AE-IIP were analyzed by multivariate Logistic regression. **Results:** Compared with survival group, the serum TBIL level in death group was decreased, and the levels of LDH and LTBP2 were increased ( $P<0.05$ ). The independent protective factors of death in patients with AE-IIP were increased dynamic diffusion lung capacity of carbon monoxide (DLCO), partial pressure of oxygen/fraction of inspired oxygen ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ), and TBIL, the independent risk factors were increased LDH and LTBP2 ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** The decrease of serum TBIL level and the increase of LDH and LTBP2 levels in patients with AE-IIP are closely relate to the poor prognosis.

**Key words:** Idiopathic interstitial pneumonia; Acute exacerbation; TBIL; LDH; LTBP2; Prognosis

**Chinese Library Classification(CLC):** R563.13 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2024)20-3857-03

### 前言

特发性间质性肺炎(IIP)病程进展呈现高度异质性,部分患者表现为缓慢渐进性病程,也有部分患者可快速进展,经历一次或多次急性加重,可进展为 IIP 急性加重期(AE-IIP),AE-IIP 患者3个月病死率约34.4%<sup>[1]</sup>。胆红素是一种具有抗炎、抗氧化作用的代谢产物,总胆红素(TBIL)可以反映体内胆红素浓度,与特发性肺纤维化病情程度预后有关<sup>[2]</sup>。乳酸脱氢酶(LDH)是一种糖酵解酶,当肺组织受损时可引起 LDH 大量表达,其是特发性肺纤维化预后的影响因素<sup>[3]</sup>。潜在转化生长因子 $\beta$ 结合蛋

白2(LTBP2)能通过调节细胞外基质沉积促进纤维化发生发展,与特发性肺纤维化患者预后密切相关<sup>[4]</sup>,本研究探讨了 AE-IIP 患者血清 TBIL、LDH、LTBP2 水平与预后的关系,以期改善 AE-IIP 患者预后提供更多依据。

### 1 资料与方法

#### 1.1 临床资料

选取2018年1月~2023年8月我院收治的AE-IIP患者102例(AE-IIP组),年龄范围44~88岁,平均(65.10 $\pm$ 11.75)岁;女41例、男61例,纳入标准:(1)年龄18岁及以上;(2)符

\* 基金项目:上海市科委科研项目(19411950402)

作者简介:程雪(1989-),女,本科,初级技师,研究方向:慢性阻塞性肺疾病、肺炎,E-mail:chengxue20@163.com

<sup>△</sup> 通讯作者:董宇超(1973-),男,博士,主任医师,研究方向:非小细胞肺癌、支气管镜介入、呼吸危重症,E-mail:dongyc1020@163.com

(收稿日期:2024-05-05 接受日期:2024-05-30)

合《美国胸科学会 / 欧洲呼吸学会 IIP 分类更新指南》<sup>[9]</sup>的诊断标准。排除标准:(1)结缔组织病、药物性肺病、职业性肺病、肉芽肿性、肺出血 - 肾炎综合征等其他任何明确病因的间质性肺疾病;(2)合并肺栓塞、肺结核、气胸、慢阻肺等其他肺部疾病或肺移植史;(3)自身免疫性疾病或近期使用免疫抑制剂;(4)妊娠及哺乳期妇女、院内死亡。

### 1.2 血清 TBIL、LDH、LTBP2 水平检测

收集 3 mL 入院次日 AE-IIP 患者空腹肘静脉血,取上层血清用上海羽喙生物科技有限公司提供的 TBIL 氧化酶法试剂盒、南京森贝伽生物科技有限公司提供的 LDH 酶联免疫吸附试验试剂盒、武汉益普生物科技有限公司提供的 LTBP2 酶联免疫吸附试验试剂盒检测 TBIL、LDH、LTBP2 水平。

### 1.3 预后分组

AE-IIP 患者出院后通过电话或门诊随访 3 个月,根据生存状态分为死亡组和存活组。

### 1.4 统计学分析

采用 SPSS27.0 软件进行统计分析,(%) 表示的计数资料

使用  $\chi^2$  检验; $M(P_{25},P_{75})$ 表示的偏态计量资料使用  $U$  检验;表示正态计量资料行  $t$  检验;多因素 Logistic 回归分析 AE-IIP 患者死亡的因素,检验水准设定为  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 不同预后 AE-IIP 患者血清 TBIL、LDH、LTBP2 水平比较

102 例随访 3 个月,死亡 30 例,死亡率为 29.41%(30/102)。死亡组 TBIL 水平为 3.35 (2.73,4.76) $\mu\text{mol/L}$ , 低于存活组的 5.37 (4.01,6.63) $\mu\text{mol/L}$ , 差异有统计学意义 ( $U=-4.458, P<0.001$ ), 死亡组 LDH、LTBP2 水平分别为 374.67 (298.20, 460.80)U/L、(58.86  $\pm$  7.96)ng/mL, 高于存活组的 271.20 (218.99,335.80)U/L、(48.63  $\pm$  9.21)ng/mL, 差异有统计学意义 ( $U/t=4.458, 5.309, P<0.001$ )。

### 2.2 不同预后 AE-IIP 患者一般资料比较

与存活组比较,死亡组一氧化碳弥散量(DLCO)、动脉血氧分压 / 吸氧分数(partial PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>)降低( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 不同预后 AE-IIP 患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general data in AE-IIP patients with different prognosis

Projects	Death group(n=30)	Survival group(n=72)	$\chi^2/t/U$	P
Gender[n(%)]				
Male	17(56.67)	44(61.11)	0.174	0.677
Female	13(43.33)	28(38.89)		
Age(years, $\bar{x}\pm s$ )	65.33 $\pm$ 11.24	65.00 $\pm$ 12.04	0.130	0.897
IIP type[n(%)]			0.031	0.860
Main IIP	25(83.33)	61(84.72)		
Rare IIP	5(16.67)	11(15.28)		
Basic disease[n(%)]				
Coronary disease	6(20.00)	11(15.28)	0.340	0.560
Diabetes	7(23.33)	11(15.28)	0.946	0.331
Hypertension	4(13.33)	6(8.33)	0.167	0.683
Mechanical ventilation [n(%)]			3.231	0.199
Invasive mechanical ventilation	20(66.67)	34(47.22)		
Non-invasive mechanical ventilation	5(16.67)	18(25.00)		
Non-mechanical Ventilation(oxygen therapy)	5(16.67)	20(27.78)		
DLCO(% ,)	65.76 $\pm$ 15.17	78.57 $\pm$ 16.05	-3.733	<0.001
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> [mmHg, $M(P_{25},P_{75})$ ]	184.12(138.68,289.69)	282.10(214.00,342.43)	-3.569	<0.001

### 2.3 AE-IIP 患者死亡的多因素 Logistic 回归分析

多因素 Logistic 回归分析显示:AE-IIP 患者死亡的独立保护因素为 DLCO 升高、PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 升高、TBIL 升高,独立危险因素为 LDH 升高、LTBP2 升高( $P<0.05$ )。见表 2。

## 3 讨论

烟雾诱导的大鼠肺损伤模型中,补充胆红素能抑制炎症细胞募集、促炎细胞因子分泌和增加抗炎、抗氧化细胞因子水平,进而减轻肺损伤<sup>[6]</sup>。博来霉素建立的肺纤维化小鼠模型中,补充

胆红素能通过抗氧化和抗炎作用抑制肺纤维化进程<sup>[7]</sup>。TBIL 是血液中直接和间接胆红素的总和,研究报道,血清 TBIL 低水平与特发性肺纤维化和慢性阻塞性肺疾病急性加重有关<sup>[8]</sup>。本研究结果显示,AE-IIP 患者 TBIL 升高为 AE-IIP 患者死亡的独立保护因素,推测胆红素能影响核因子- $\kappa$ B 等炎症相关信号通路,减少炎症介质的释放,降低肺组织炎症反应程度;胆红素能增强红素加氧酶-1 能抗炎信号通路活性,增加抗氧化因子水平,保护组织免受氧化及其诱导的炎症损伤,有助于维持肺组织的正常结构和功能,改善 AE-IIP 患者预后<sup>[9,10]</sup>。

表 2 AE-IIP 患者死亡的多因素 Logistic 回归分析

Table 2 Multivariate Logistic regression analysis of death in patients with AE-IIP

Variables	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	OR	95%CI
Elevated DLCO	-0.044	0.021	4.408	0.036	0.957	0.919~0.997
Elevated PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	-0.009	0.003	7.638	0.006	0.991	0.985~0.997
Elevated TBIL	-0.718	0.219	10.697	0.001	0.488	0.317~0.750
Elevated LDH	0.015	0.004	15.526	<0.001	1.016	1.008~1.023
Elevated LTBP2	0.088	0.036	5.844	0.016	1.092	1.017~1.173

陈媛媛等<sup>[11]</sup>研究显示, 结缔组织病相关间质性肺炎患者血清 LDH 水平随着病情程度加重和预后不良而升高。卢文佳等<sup>[12]</sup>研究显示, 血清 LDH 水平升高与特发性肺纤维化急性加重患者死亡有关。本研究结果显示, AE-IIP 患者血清 LDH 水平升高, 为 AE-IIP 患者死亡的独立危险因素, 分析原因为血清 LDH 水平升高反映肺损伤后糖酵解途径激活, 引起 LDH 大量水平以补充肺组织损伤消耗, 故血清 LDH 水平越高说明肺组织炎症、氧化应激、纤维化损伤更严重<sup>[13]</sup>。同时, 大量水平 LDH 介导的糖酵解也能为炎症过程中细胞提供更多的能量和代谢产物, 加剧肺组织炎症反应和结构功能损害, 导致病情加重和预后不良。

特发性肺纤维化患者肺成纤维细胞中, LTBP2 能激活 TGF- $\beta$  信号通路促进细胞外基质沉积, 从而加剧肺纤维化<sup>[14]</sup>。LTBP2 在博来霉素建立肺纤维化小鼠肺肌成纤维细胞中高水平, 并激活 TGF- $\beta$ /核因子- $\kappa$ B 信号通路, 诱导成纤维细胞向肌成纤维细胞分化, 促进肺纤维化<sup>[15]</sup>。有学者报道, 血清 LTBP2 水平升高与特发性肺纤维化患者肺功能降低和预后不良有关<sup>[16]</sup>。本研究结果显示, AE-IIP 患者血清 LTBP2 水平升高, 为 AE-IIP 患者死亡的独立危险因素, 推测 LTBP2 能结合并增强 TGF- $\beta$  信号通路的活性, 促进成纤维细胞向肌成纤维细胞分化和肺部细胞外基质沉积, 导致肺纤维化程度加重。LTBP2 也可增加肺部促炎介质水平, 加剧肺组织结构和功能破坏, 导致病情程度加重和预后不良<sup>[17]</sup>。

综上所述, AE-IIP 患者血清 TBIL 低水平和 LDH、LTBP2 高水平与预后有关, 是不良预后的独立影响因素。

#### 参考文献(References)

[1] 符艳, 金朝晖, 王伟, 等. 急性加重期特发性间质性肺炎患者血清 CD59、Gremlin-1 表达及与近期预后的相关性 [J]. 疑难病杂志, 2023, 22(12): 1262-1267.

[2] Shi S, Liu Y, Qiu X, et al. Correlation between serum bilirubin levels and the severity as well as the prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Chron Respir Dis, 2020, 12(17): 1479973120957676.

[3] 刘雪娇, 盛伟利, 丁艳艳, 等. 特发性肺纤维化急性加重患者预后危险因素及意义[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2022, 15(2): 212-214.

[4] 张新月, 陈明茜, 白巧红, 等. 特发性肺纤维化患者血清 LTBP2、CXCL14 水平变化及其与预后的关系 [J]. 山东医药, 2022, 62(13): 62-65.

[5] Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of

the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 188(6): 733-748.

[6] Wei J, Zhao H, Fan G, et al. Bilirubin treatment suppresses pulmonary inflammation in a rat model of smoke-induced emphysema [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 465(2): 180-187.

[7] Keum H, Kim D, Kim J, et al. A bilirubin-derived nanomedicine attenuates the pathological cascade of pulmonary fibrosis [J]. Biomaterials, 2021, 42(275): 120986.

[8] 承璐潇, 徐婷婷, 李姝, 等. 血清胆红素在慢性阻塞性肺疾病中的临床意义[J]. 国际呼吸杂志, 2021, 41(7): 481-488.

[9] Ma C, Meng K, Shi S, et al. Clinical significance of interleukin-6, total bilirubin, CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T cells counts in the acute exacerbation of connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a cross-sectional study[J]. Eur J Med Res, 2023, 28(1): 393.

[10] Ryter SW. Heme Oxygenase-1: An anti-inflammatory effector in cardiovascular, lung, and related metabolic disorders[J]. Antioxidants (Basel), 2022, 11(3): 555.

[11] 陈媛媛, 李娜, 李长永, 等. 结缔组织病相关间质性肺炎患者血清 NLR、PLR 以及 LDH 水平的表达及临床意义[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(23): 4506-4510.

[12] 卢文佳, 张晓萍, 孙广浩, 等. 格拉斯哥及改良格拉斯哥预后评分对特发性肺纤维化急性加重患者预后的意义 [J]. 临床肺科杂志, 2021, 26(9): 1326-1331.

[13] Watase M, Mochimaru T, Kawase H, et al. Diagnostic and prognostic biomarkers for progressive fibrosing interstitial lung disease[J]. PLoS One, 2023, 18(3): e0283288.

[14] Zou M, Hu X, Song W, et al. Plasma LTBP2 as a potential biomarker in differential diagnosis of connective tissue disease-associated interstitial lung disease and idiopathic pulmonary fibrosis: a pilot study[J]. Clin Exp Med, 2023, 23(8): 4809-4816.

[15] Zou M, Zou J, Hu X, et al. Latent transforming growth factor- $\beta$  binding protein-2 regulates lung fibroblast-to-myofibroblast differentiation in pulmonary fibrosis via NF- $\kappa$ B signaling [J]. Front Pharmacol, 2021, 12(12): 788714.

[16] 丁丽丽, 蔡暖暖, 陈丽瑾, 等. 血清 HMGB1、LTBP2、AGE/RAGE 水平与特发性肺纤维化患者肺功能及预后的关系[J]. 疑难病杂志, 2021, 20(5): 470-475.

[17] 魏会强, 李海宁, 郝秀玲, 等. 特发性肺纤维化患者血清血管生成素-2、潜在转化生长因子结合蛋白 2、趋化因子配体 14 水平与预后的关系研究[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(7): 1301-1305.