

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.15.029

血清 C 反应蛋白、正五聚蛋白 -3 对小儿肺动脉高压的诊断价值 *

陈雨华¹ 殷洪明^{1,2} 曹 烨¹ 陈 艳² 张 健^{1,2Δ}

(1 无锡市儿童医院医学检验科 江苏 无锡 214023; 2 无锡市人民医院儿童医院医学检验科 江苏 无锡 214023)

摘要 目的:研究血清 C 反应蛋白(CRP)和正五聚蛋白 -3(PTX-3)在小儿肺动脉高压(PAH)诊断中的临床价值。**方法:**选择 32 例 PAH 患儿及 32 例健康小儿,检测并比较其血清 CRP、PTX-3 水平,分析血清 CRP、PTX-3 水平的相关性,通过绘制 ROC 曲线评价其对于 PAH 的诊断价值。**结果:**PAH 组血清 CRP 水平(29.63 ± 15.82 mg/L)、PTX-3 水平(1.20 ± 1.03 ng/mL)与对照组[CRP 水平(3.38 ± 1.74 mg/L)、PTX-3 水平(0.64 ± 0.43 ng/mL)]相比均显著升高($P < 0.01$)。血清 CRP 与 PTX-3 的相关系数 r 为 0.356 ($P < 0.05$)。血清 CRP 诊断 PAH 的 ROC 曲线 AUC 为 0.983,临界点为 6.6 mg/L;PTX-3 诊断 PAH 的 ROC 曲线 AUC 为 0.669,临界点为 0.95 ng/mL;两者联合诊断的 AUC 为 0.986,临界点为 1.01。**结论:**PAH 患儿血清 PTX-3 和 CRP 水平均显著升高,CRP 大于 PTX 对 PAH 的诊断价值,两者联合诊断的价值更大。

关键词:C 反应蛋白;正五聚蛋白 -3;肺动脉高压

中图分类号:R725.4 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2018)15-2934-03

Diagnostic Value of Serum c-reactive Protein and Pentraxin-3 for the Children with Severe Pulmonary Hypertension*

CHEN Yu-hua¹, YIN Hong-ming^{1,2}, CAO Ye¹, CHEN Yan², ZHANG Jian^{1,2Δ}

(1 Department of medical laboratory, Wuxi children's Hospital, Wuxi, Jiangsu, 214023, China;

2 Department of Clinical Laboratory, Wuxi People's Hospital, Wuxi, Jiangsu, 214023, China)

ABSTRACT Objective: To research the clinical value of serum c-reactive protein (CRP) and pentraxin-3 (PTX-3) for the diagnosis of children with pulmonary hypertension (PAH). **Methods:** 32 cases of children with PAH and 32 cases of normal children were chosen. The serum levels of CRP and PTX-3 were detected and compared between two groups, the correlation between CRP and PTX-3 was also assessed. Diagnostic value was evaluated by ROC curve. **Results:** The serum levels of CRP (29.63 ± 15.82 mg/L) and PTX-3 (3.38 ± 1.74 mg/L) in PAH group were significantly higher than those of the control group respectively [CRP level (1.20 ± 1.03 ng/mL) and PTX-3 level (0.64 ± 0.43 ng/mL), $P < 0.01$]. Correlation coefficient was 0.335 ($P < 0.05$) between CRP and PTX-3 in serum. With ROC curve for diagnosis of PAH, AUC of CRP was 0.983($P < 0.05$), and cut off point was 6.6 mg/L. AUC of PTX-3 was 0.669($P < 0.05$), cut off point was 0.95 ng/mL. AUC of combination of CRP and PTX-3 was 0.986, cut off point was 1.01. **Conclusions:** Upregulation of serum levels of CRP and PTX-3 were found in children with PAH. The diagnostic value of CRP was better than PTX-3 for PAH. Meanwhile, the combination of serum levels of CRP and PTX-3 had better diagnostic value for children with PAH.

Key words: C-reactive protein; Pentraxin-3; Pulmonary artery hypertension

Chinese Library Classification(CLC): R725.4 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)15-2934-03

前言

肺动脉高压(pulmonary artery hypertension, PAH)定义为肺动脉压平均 >25 mmHg^[1],症状为非特异性,疾病早期可以无症状,然后随着病情进展逐步出现呼吸困难、乏力及晕厥、胸痛及咯血等。PAH 的发生是多因素共同作用的结果^[2],甚至包括中药^[3]。小儿 PAH 主要继发于未诊断及治疗的先天性心脏病,尤其是血液左向右分流缺陷。目前,临床对 PAH 的诊断需多种方法联合应用,包括实验室检查、心电图、胸片、超声心动图、肺功能、CT、核磁共振及肺动脉造影等,其中实验室检查包括自身

抗体、肝功能与肝炎病毒标志物、HIV 抗体、甲状腺功能检查、血气分析、凝血酶原时间与活动度、BNP 或 NT-proBNP 等。

正五聚蛋白(pentraxin, PTX)是一个蛋白质家族,包括超敏 C 反应蛋白、血清淀粉样物质 P 组分和神经元的正五聚蛋白,其中一些成员还有糖结合活性。PTX 具有特定的正五边形。正五聚蛋白 -3(PTX-3)是 PTX 家族中的一个长正五聚蛋白,由局部血管细胞合成,在细胞增殖和凋亡的调控中起重要作用^[4],在炎症中也发挥作用^[5]。C 反应蛋白(c-reactive protein, CRP)是肝脏产生的继发于系统炎症的快速标志物。而炎症在 PAH 的发生过程中有重要作用^[6]。因此,本研究通过检测肺动脉高血压患

* 基金项目:江苏省科教卫创新团队基金项目(CXTDB2017016)

作者简介:陈雨华(1987-),本科,主管技师,主要研究方向:临床检验,电话:15161558243,E-mail: 532733390@qq.com

Δ 通讯作者:张健,本科,副主任技师,主要研究方向:临床检验,电话:15961838555,E-mail: ewxetyyjk@163.com

(收稿日期:2017-12-06 接受日期:2018-01-05)

儿的血清 PTX-3 和 CRP 水平, 探讨其对肺动脉高压的临床意义, 以期对 PAH 患儿的诊断提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 对象

32 例 PAH 患儿均为 2017 年 1 月至 10 月无锡市儿童医院住院患儿, PAH 的诊断标准为静息状态下肺动脉平均压差 ≥ 25 mmHg。另选取同期儿保科健康体检的小儿 32 例作为对照组。两组小儿在年龄、性别匹配, 均进行体格检查, 排除感染、发烧及其它慢性肝肾心疾病。

1.2 检测方法

两组小儿均于清晨空腹状态抽取静脉血 3 mL, 放入分离胶促凝管, 静止放置 30 min 后 3000 r/min 离心 10 min 分离血清, 标本 4℃ 保存, 72 h 内完成检测。CRP 采用 Beckman-coulter 公司 Immage800 特定蛋白免疫比浊法检测; PTX-3 采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测, 试剂为 Sigma 公司提供。检测过程均

严格按照 SOP 操作执行, 试剂、标准品、定标液均为公司原装配套产品。

1.3 统计学分析

统计学用 SPSS19.0 进行。计数资料用均数 $\pm$ 标准差表示, 组间差异用 Mann-Whitney U 检测, 相关性比较采用 Pearson 检验, 绘制 ROC 曲线评估诊断价值, 以 $P < 0.05$ 为具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 PTX-3、CRP 水平的比较

两组患儿的年龄分布差异无统计学意义, 但对照组患儿的体重显著高于 PAH 组($P < 0.05$)。由于 PTX-3、CRP 水平呈非正态分布, 因此采用 Mann-Whitney U 检验比较组间数据。PAH 组的 CRP 水平 (29.63 ± 15.82 mg/L)、PTX-3 水平 (1.20 ± 1.03 ng/mL) 与对照组水平 (CRP: 3.38 ± 1.74 mg/L; PTX-3: 0.64 ± 0.43 ng/mL) 比较有显著性差异, PAH 组血清 PTX-3 及 CRP 水平均显著高于对照组($P < 0.01$), 结果见表 1。

表 1 病患组和对照组年龄、体重、血清 PTX-3、CRP 水平的比较

Table 1 Comparison of the age, weight, serum PTX-3, CRP levels between the two groups

	N	Age (year)	Weight (kg)	CRP (mg/L)	PTX-3 (ng/mL)
PAH group	32	9.1 $\pm$ 0.39	27.01 $\pm$ 15.25	29.63 $\pm$ 15.82	1.20 $\pm$ 1.03
Healthy control group	32	9.54 $\pm$ 4.33	37.37 $\pm$ 20.03	3.38 $\pm$ 1.74	0.64 $\pm$ 0.43
P value		>0.05	<0.05	<0.01	<0.01

2.2 血清 PTX-3、CRP 水平的相关性分析

将疾病组与对照组数据合并, 对血清 CRP 和 PTX-3 水平进行相关性检验, 本研究采用 Pearson 检验, 结果显示 r 为 0.356 ($P < 0.05$), 说明二者之间存在显著正相关。

2.3 血清 PTX-3、CRP 水平诊断 PAH 的 ROC 曲线

CRP 的 AUC 为 0.983($P < 0.05$), 临界点为 6.6 mg/L, 在临界

点的敏感性特异性分别为 0.968 和 1.0。PTX-3 的 AUC 为 0.669 ($P < 0.05$), 临界点为 0.95 ng/mL, 在临界点的敏感性特异性分别为 0.484 及 0.806。CRP 和 PTX 联合诊断的 AUC 为 0.986 ($P < 0.001$), 临界点为 1.01, 敏感性特异性分别为 0.968 和 1.0。诊断 PAH 的 ROC 曲线见图 1, 性能见表 2。

表 2 CRP、PTX-3 诊断 PAH 的性能评价

Table 2 Performance evaluation of diagnostic role of CRP and PTX-3 on PAH

Marker	AUC	95%CI	P value	Cut off point	Sensitivity	Specificity
CRP	0.983	0.95-1.016	<0.001	0.66 (mg/L)	0.968	1.0
PTX-3	0.669	0.534-0.804	0.022	0.95 (ng/mL)	0.484	0.806
Combination	0.986	0.959-1.00	<0.001	1.01	0.968	1.0

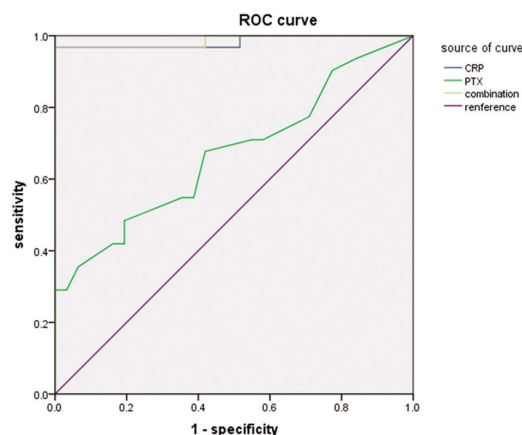


图 1 CRP、PTX-3 诊断 PAH 的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curves of CRP and PTX-3 in the diagnosis of PAH

3 讨论

PAH 是一种常见病、多发病, 致残率、致死率均很高。PAH 和许多因素相关, 包括小 RNA、血管内皮生长因子、转化生长因子- β 、肝细胞生长因子等^[9-15], 还与慢性血栓疾病及连接组织相关性 PAH 有关^[16]。小儿 PAH 可同时合并其他疾病^[7], 其发生发展与先天性心脏病及小儿肺疾病密切相关^[8]。临床上一般用炎症标志物水平反映炎症状态。炎症标志物除了常用的白细胞计数及 CRP 外, 还包括 IL-1b、IL-6、P 选择素等。现在研究显示 PAH 患儿血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、CRP 和 IL-6 水平显著增高, 提示 PAH 是一种炎症状态, 研究炎症标志物有助于了解 PAH 的炎症状态, 为 PAH 的诊断提供依据。

PTX-3 是一种长五正聚蛋白,由平滑肌细胞、内皮细胞、纤维细胞及炎症部位的其它免疫细胞合成,在细胞增殖、调控中起重要作用^[3]。近年研究显示 PTX-3 与肝胆管癌、乳腺转移癌、慢性阻塞性肺病、自发性荨麻疹、新生儿败血症等疾病相关^[17-22]。PTX-3 与炎症也有密切关系^[4]。在 PAH 方面,Tamura 等^[23]认为 PTX-3 可作为诊断 PAH 新的标志物,他们发现 50 例 PAH 患者体内 PTX-3 水平显著增高,研究对象包括 27 例先天性 PAH、17 例连接组织疾病和 6 例先天性心脏病。本研究结果显示 PAH 组 PTX-3 水平(1.20 ± 1.03 ng/mL)与对照组(0.64 ± 0.43 ng/mL) 比较有显著性差异,PAH 组含量显著高于对照组($P < 0.01$),说明 PTX-3 在 PAH 的发生发展过程中起重要作用;ROC 曲线结果显示 PTX-3 诊断 PAH 的 AUC(area under curve) 为 0.669(95%CI: 0.534-0.804),临界点为 0.95 ng/mL,此时敏感性和特异性分别是 0.484 和 0.806,与 Tamura 等^[23]的结论基本一致。这些结果说明血清 PTX-3 对 PAH 诊断具有一定的临床意义。

C 反应蛋白(C-reactionprotein,CRP)是一种可与肺炎链球菌的荚膜 C-多糖发生反应的蛋白质,是机体受到感染或组织损伤时血浆中急剧上升的一类蛋白质(急性蛋白)。CRP 和肝胆管癌、乳腺转移癌、慢性阻塞性肺病、自发性荨麻疹、新生儿败血症、心血管疾病及泌尿道癌症密切相关^[24-30]。本研究结果显示 PAH 组的 CRP 水平显著高于对照组,说明 CRP 在 PAH 的发生发展过程中有一定作用。ROC 曲线结果显示,相比 PTX-3,CRP 对 PAH 的诊断意义加大;同时,两者联合诊断的意义更大。

为了解 PTX-3 和 CRP 在临床上的关系,本研究对两组数据间的相关性进行了分析,通过合并 PAH 组和对照组的数据,可更全面反映两项目在疾病和正常状态下的关系。Pearson 相关性检验分析相关系数 r 为 0.356,表明 PTX-3 和 CRP 存在正相关性,提示 PTX-3 在某些疾病状况下可作为炎症标志物反映机体的炎症状况,PTX-3 和 CRP 具有相同的临床意义。本研究 PAH 组 PTX-3、CRP 均显著高于对照组,表明 PAH 患者处于炎症状态,提示炎症在 PAH 的发生发展过程中起促进作用。综上所述,PAH 患儿血清 PTX-3 和 CRP 水平都显著上调,炎症在 PAH 的发生发展中起促进作用。PTX-3 和 CRP 对 PAH 的诊断都具有一定价值,CRP 大于 PTX 对 PAH 的诊断价值,两者联合诊断的价值更大。

参考文献(References)

- [1] Ivy D. Advances in pediatric pulmonary arterial hypertension [J]. Curr Opin Cardiol, 2012, 27(2): 70-81
- [2] Beghetti M, Tissot C. Pulmonary hypertension in congenital shunts[J]. Rev Esp Cardiol, 2010, 63(10): 1179-1193
- [3] Nishio M, Hirooka K, Doi Y. Chinese herbal drug natural indigo may cause pulmonary artery hypertension [J]. Eur Heart J, 2016, 37(25): 1992
- [4] Mantovani A, Garlanda C, Doni A, et al. Pentraxins in innate immunity: from c-reactive protein to the long pentraxin PTX3 [J]. J Clin Immunol, 2008, 28(1): 1-13
- [5] Liu S, Qu X, Liu F, et al. Pentraxin 3 as a prognostic biomarker in patients with systemic inflammation or infection[J]. Mediators Inflamm, 2014, 2014: 421-429
- [6] Maciocia PM. Inflammatory signaling in pulmonary hypertension: the controversial role of CRP, and the search for new therapies [J]. Cardiovasc Ther, 2010, 28(1): 1-4
- [7] Jindal AK, Rawat A, Suri D, et al. Severe aspergillus pneumonia and? pulmonary artery hypertension in a child with autosomal recessive chronic granulomatous disease and selective IgA deficiency[J]. J Clin Immunol, 2017, 37(4): 333-335
- [8] Van Loon RL, Roofthoof MT, van Osch-Gevers M, et al. Clinical characterization of pediatric pulmonary hypertension: complex presentation and diagnosis[J]. J Pediatr, 2009, 155(2): 176-182
- [9] Sargento L, Longo S, Lousada N, et al. Nt-ProBNP, anaemia and renal function are independent predictors of hospitalization in outpatients with pulmonary artery hypertension [J]. Rev Port Pneumol (2006), 2015, 21(1): 46-47
- [10] Lee HW, Jin SW. VEGFR3 as a novel modulator for PAH [J]. Oncotarget, 2017, 8(49): 84610-84611
- [11] Li Q, Qian Z, Wang L. Pri-microRNA-124 rs531564 polymorphism minor allele increases the risk of pulmonary artery hypertension by abnormally enhancing proliferation of pulmonary artery smooth muscle cells[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2017, 12: 1351-1361
- [12] Prabhu MA, Ismael S, Remani K, et al. Association of transforming growth factor- β superfamily genes with non-regression of pulmonary artery hypertension following balloon mitral valvotomy: a pilot study [J]. J Heart Valve Dis, 2016, 25(6): 708-715
- [13] Hao M, Li M, Li W. Galectin-3 inhibition ameliorates hypoxia-induced pulmonary artery hypertension [J]. Mol Med Rep, 2017, 15(1): 160-168
- [14] Liang M, Pang Y, Zhang S, et al. Utility of hepatocyte growth factor as a biomarker for early diagnosis of pulmonary artery hypertension [J]. Mol Diagn Ther, 2016, 20(5): 463-468
- [15] Liu Y, Liu G, Zhang H, et al. MiRNA-199a-5p influences pulmonary artery hypertension via downregulating Smad3 [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 473(4): 859-866
- [16] Ramakrishnan S, Kukreti BB, Salahudin S, et al. Inflammatory markers are elevated are in Eisenmenger syndrome [J]. Pediatr Cardiol, 2013, 34(8): 1791-1796
- [17] Narciso-Schiavon JL, Pereira JG, Silva TE, et al. Circulating levels of pentraxin-3 (PTX3) in patients with liver cirrhosis [J]. Ann Hepatol, 2017, 16(5): 780-787
- [18] Hamed S, Behnes M, Pauly D, et al. Diagnostic value of Pentraxin-3 in patients with sepsis and septic shock in accordance with latest sepsis-3 definitions[J]. BMC Infect Dis, 2017, 17(1): 554
- [19] Jo YS, Cheon JY, Ahn JW, et al. Pentraxin 3 and lipid profile status in pregnancy[J]. J Obstet Gynaecol, 2017, 37(6): 727-730
- [20] Vengen IT, Enger TB, Videm V, et al. Pentraxin 3, ficolin-2 and lectin pathway associated serine protease MASP-3 as early predictors of myocardial infarction - the HUNT2 study [J]. Sci Rep, 2017, 7: 43045
- [21] Gurel H, Genç H, Celebi G, et al. Plasma pentraxin-3 is associated with endothelial dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(20): 4305-4312

- [25] P Sun, Y Mu, S Zhang, et al. A novel NF-kappaB/MMP-3 signal pathway involves in the aggressivity of glioma promoted by Bmi-1[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(12): 12721-12727
- [26] 朱爱华, 陆华, 肖新如, 等. 人脑胶质瘤中 BMI1 的表达及其意义[J]. *中国肿瘤临床*, 2009, 36(11): 640-643
- Zhu Ai-hua, Lu Hua, Xiao Xin-ru, et al. Expression of BMI1 in Human Gliomas and Its Significance [J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2009, 36(11): 640-643
- [27] M Zak, T van Oort, F G Hendriksen, et al. LGR4 and LGR5 Regulate Hair Cell Differentiation in the Sensory Epithelium of the Developing Mouse Cochlea[J]. *Front Cell Neurosci*, 10: 186
- [28] Z Lv, J J Yu, W J Zhang, et al. Expression and functional regulation of stemness gene Lgr5 in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(16): 26492-26504
- [29] C L Trejo, G Luna, C Dravis, et al. Lgr5 is a marker for fetal mammary stem cells, but is not essential for stem cell activity or tumorigenesis [J]. *NPJ Breast Cancer*, 2017, 3: 16
- [30] S Nakata, B Campos, J Bageritz, et al. LGR5 is a marker of poor prognosis in glioblastoma and is required for survival of brain cancer stem-like cells[J]. *Brain Pathol*, 2013, 23(1): 60-72
- [31] D Wang, J Zhou, C Fan, et al. Knockdown of LGR5 suppresses the proliferation of glioma cells in vitro and in vivo[J]. *Oncol Rep*, 2014, 31(1): 41-49
- [32] S Jelen, B Parm Ulhoi, A Larsen, et al. AQP9 expression in glioblastoma multiforme tumors is limited to a small population of astrocytic cells and CD15 (+)/CalB (+) leukocytes [J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e75764
- [33] R H Dahlrot, S K Hermansen, S Hansen, et al. What is the clinical value of cancer stem cell markers in gliomas? [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2013, 6(3): 334-348
- [34] 李世泽, 黄玮, 杨雷霆, 等. 人脑胶质瘤中 CD133、SSEA-1、Nestin 的表达和意义[J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2014, 19(7): 327-330
- Li Shi-ze, Huang Wei, Yang Lei-ting, et al. Expression of CD133, SSEA-1 and Nestin in human gliomas and its significance [J]. *Chin J Minim Invasive Neurosurg*, 2014, 19(7): 327-330
- [35] P Bach, T Abel, C Hoffmann, et al. Specific elimination of CD133+ tumor cells with targeted oncolytic measles virus[J]. *Cancer research*, 2013, 73(2): 865-874
- [36] U D Kahlert, N O Bender, D Maciaczyk, et al. CD133/CD15 defines distinct cell subpopulations with differential in vitro clonogenic activity and stem cell-related gene expression profile in in vitro propagated glioblastoma multiforme-derived cell line with a PNET-like component [J]. *Folia Neuropathol*, 2012, 50(4): 357-368
- [37] P Sathyan, P O Zinn, A L Marisetty, et al. Mir-21-Sox2 Axis Delineates Glioblastoma Subtypes with Prognostic Impact [J]. *J Neurosci*, 2015, 35(45): 15097-15112

(上接第 2936 页)

- [22] Uzun S, Ozari M, Gursu M, et al. Changes in the inflammatory markers with advancing stages of diabetic nephropathy and the role of pentraxin-3[J]. *Ren Fail*, 2016, 38(8): 1193-1198
- [23] Tamura Y, Ono T, Kuwana M, et al. Human pentraxin 3 (PTX3) as a novel biomarker for the diagnosis of pulmonary arterial hypertension [J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e45834
- [24] Zheng BH, Yang LX, Sun QM, et al. A new preoperative prognostic system combining CRP and CA199 for patients with intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2017, 8(10): e118
- [25] El-Abd E, El-Sheikh M, Zaky S, et al. Plasma TuM2-PK correlates with tumor size, CRP and CA153 in metastatic breast carcinomas; short versus long term follow up study of the Egyptian breast cancer patients[J]. *Cancer Biomark*, 2017, 20(2): 123-133
- [26] Lin YH, Liao XN, Fan LL, et al. Long-term treatment with budesonide/formoterol attenuates circulating CRP levels in chronic obstructive pulmonary disease patients of group D [J]. *PLoS One*, 2017, 12(8): e0183300
- [27] Kolkhir P, Pogorelov D, Olisova O. CRP, D-dimer, fibrinogen and ESR as predictive markers of response to standard doses of levocetirizine in patients with chronic spontaneous urticaria [J]. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 2017, 49(4): 189-192
- [28] Shabuj KH, Hossain J, Moni SC, et al. C-reactive protein (CRP) as a single biomarker for diagnosis of neonatal sepsis: a comprehensive meta-analysis[J]. *Mymensingh Med J*, 2017, 26(2): 364-371
- [29] Saito I, Maruyama K, Equchi E. C-reactive protein and cardiovascular disease in East Asians: a systematic review [J]. *Clin Med Cardiol*, 2015, 8(Suppl 3): 35-42
- [30] Zhou L, Cai X, Liu Q, et al. Prognostic role of c-reactive protein in urological cancers: a meta-analysis[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 12733