

COPD 患者相关炎症因子水平与其病情严重程度的相关性研究

李富寿^{1*}, 李沛繁²

(青海省交通医院 1. 呼吸科, 2. 麻醉科, 青海 西宁 810000)

摘要: 探讨慢性阻塞性肺病(COPD)患者的可溶性髓系细胞触发受体-1(sTREM-1)、结缔组织生长因子(CTGF)、亲环素-A(CyPA)水平与其病情严重程度的相关性。ELISA 检测 COPD 患者与健康人血清 sTREM-1、CTGF、CyPA 水平。结果显示, COPD 患者 sTREM-1、CTGF、CyPA 水平高于健康人。随着肺功能分级的增加, COPD 患者血清中 sTREM-1、CTGF、CyPA 水平也随之增加。sTREM-1、CTGF、CyPA 水平与 FEV1/FVC 呈现显著负相关性 ($P < 0.05$)。Logistic 回归分析显示, sTREM-1、CTGF、CyPA 水平是严重 COPD 的影响因素。结果说明, COPD 患者血清 sTREM-1、CTGF、CyPA 水平显著升高, 并且与患者肺功能指标显著相关, 可用于判断 COPD 患者的病情严重程度。

关键词: 慢性阻塞性肺病; 肺功能; 可溶性髓系细胞触发受体-1; 结缔组织生长因子; 亲环素-A
中图分类号: R563.9 文献标识码: A

Relationship between related inflammatory factors levels and severity of disease in patients with COPD

LI Fushou^{1*}, LI Peifan²

(1. Department of Respiration, 2. Department of Anesthesiology, Qinghai Transportation Hospital, Xining 810000, Qinghai, China)

Abstract: To explore the relationship between the levels of soluble myeloid cell trigger receptor-1 (sTREM-1), connective tissue growth factor (CTGF), cyclophilin-A (CyPA) and the severity of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The levels of sTREM-1, CTGF and CyPA between COPD patients and healthy people were detected by ELISA. The results showed that the levels of sTREM-1, CTGF and CyPA in the COPD patients were higher than those in the health. With the increase of lung function grade, serum levels of sTREM-1, CTGF and CyPA in COPD patients also increased. There was a significant negative correlation between sTREM-1, CTGF, CyPA and FEV1 / FVC ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that the levels of sTREM-1, CTGF and CyPA were the influencing factors of severe COPD. The study indicated that serum levels of sTREM-1, CTGF and CyPA were significantly increased in COPD patients, and they were significantly correlated with pulmonary function indexes, which can be used to judge the severity of COPD patients.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; pulmonary function; soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1; connective tissue growth factor; cyclophilins A

准确判断慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)患者的肺功能及病情严重程度, 对于选择合适的治疗方法尤为重要^[1]。可溶性髓系细胞触发受体-1(soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1, sTREM-1)可反映机体的炎症程度, 并且有研究发现重症 COPD 患者治疗后 sTREM-1 水平显著减低, 并且可用于判断预后^[2]。

COPD 会引起肺纤维化, 结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)是纤维化的参与因子, 并且其水平在 COPD 患者中升高^[3]。亲环素-A(cyclophilins A, CyP-A)是近几年来临床研究较多的一种多功能蛋白家族, 是一种新型的前炎症因子, 研究显示 CyP-A 可作为 COPD 患者的诊断因子^[4]。本研究主要分析 COPD 患者 sTREM-1、CTGF、CyPA 水平与其病情严重程度的相关性, 为临床更好地判断 COPD 病情与治疗提供新思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料

经本院伦理委员会批准,随机选择2017年8月至2018年8月期间,在本院诊治的COPD患者200例作为研究组,年龄37~74岁,平均(54.81±4.08)岁,其中男118例,女82例,选择同期健康者60人作为对照组,年龄35~75岁,平均(55.74±4.13)岁,男35例,女25例,两组的一般资料差异无统计学意义。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)年龄(18~75)岁;(2)符合COPD的诊断标准^[5];(3)资料完整;(4)签署知情同意书。排除标准:(1)入组2周内使用免疫抑制剂治疗;(2)合并其它部位感染;(3)合并恶性肿瘤;(4)哺乳或妊娠期妇女。

1.3 肺功能检测

两组参与者(患者和健康人)在本院均通过BLF28 masters型肺功能仪器(耶格,德国)检测第1s用力呼吸量(forced expiratory volume in 1, FEV1)与用力肺活量(forced vital capacity, FVC),并计算FEV1/FVC的比值,并分为I、II、III、IV级^[6]。其中I级:FEV1/FVC>80%;II级:50%≤FEV1/FVC≤80%;III级:30%≤FEV1/FVC<50%;IV级:FEV1/FVC<30%。以FEV1/FVC小于70%作为COPD的诊断标准,FEV1/FVC越低提示肺功能越差。

1.4 ELISA检测sTREM-1、CTGF、CyPA水平

抽取每位患者清晨空腹外周静脉血5 mL,静置30 min后离心取上层血清,采用酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)法检测上层血清中sTREM-1、CTGF、CyPA水平,ELISA试剂盒购自武汉华美公司,按照说明书步骤分别加入特异性抗体和酶标抗体,反应后加入显色。根据标准曲线和检测值计算sTREM-1、CTGF、CyPA浓度。

1.5 统计学处理

采用SPSS 19.0软件进行统计分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,计数资料用百分率(%)表示,采用 χ^2 检验,多组间比较采用方差分析;使用Spearman进行相关性分析,采用Logistic多元回归分析法分析各指标与COPD严重程度间的关系,以 $P<0.05$ 表示差异具有显著性。

2 结果

2.1 血清sTREM-1、CTGF、CyPA水平

如见表1所示,与对照组比较,COPD患者血清

sTREM-1、CTGF、CyPA水平均显著增高($P<0.05$),说明sTREM-1、CTGF、CyPA水平与COPD发病有关。

表1 两组sTREM-1、CTGF、CyPA水平比较

组别	<i>n</i>	sTREM-1 (pg/mL)	CTGF (ng/mL)	CyPA (μg/L)
对照组	60	21.56±2.45	52.45±6.21	0.52±0.10
研究组	200	56.74±5.78 ^a	93.57±9.78 ^a	1.82±0.34 ^a

与对照组比较,^a $P<0.05$

2.2 不同肺功能分级患者sTREM-1、CTGF、CyPA水平

不同肺功能分级的COPD患者血清sTREM-1、CTGF、CyPA水平存在显著差异,随着肺功能分级的增加,COPD患者血清中sTREM-1、CTGF、CyPA水平也随之显著增加($P<0.05$,见表2),说明sTREM-1、CTGF、CyPA水平增加与肺功能下降有关。

表2 不同肺功能分级患者sTREM-1、CTGF、CyPA水平

肺功能分级	<i>n</i>	sTREM-1 (pg/mL)	CTGF (ng/mL)	CyPA (μg/L)
I	38	41.46±2.85	65.67±6.32	0.94±0.18
II	70	53.27±4.16 ^a	85.32±7.85 ^a	1.53±0.26 ^a
III	62	63.78±5.02 ^{ab}	105.36±10.42 ^{ab}	2.26±0.37 ^{ab}
IV	30	69.64±6.21 ^{abc}	123.79±11.05 ^{abc}	2.70±0.41 ^{abc}
<i>F</i>		279.899	289.219	241.460
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01

与I级比较,^a $P<0.05$;与II级比较,^b $P<0.05$;与III级比较,^c $P<0.05$

2.3 COPD患者sTREM-1、CTGF、CyPA水平与肺功能相关性分析

相关性分析结果显示COPD患者血清sTREM-1、CTGF、CyPA水平与肺功能分级间呈现显著负相关性($P<0.01$,见表3)。

表3 sTREM-1、CTGF、CyPA水平与肺功能相关性分析

项目	<i>r</i>	<i>P</i>
sTREM-1	-0.604	<0.01
CTGF	-0.621	<0.01
CyPA	-0.597	<0.01

2.4 Logistic回归分析

以COPD患者血清sTREM-1、CTGF、CyPA水平作为自变量,肺功能分级作为因变量采用Logistic回

归分析,结果显示,血清 sTREM-1、CTGF、CyPA 水平是 COPD 患者肺功能的独立影响因素 ($P < 0.05$, 见表 4)。

表 4 Logistic 回归分析

影响因素	β	S. E.	Wald	P	OR	95% CI
sTREM-1	-0.598	0.156	14.694	0.000	0.550	0.405 ~ 0.747
CTGF	-0.607	0.212	8.198	0.004	0.545	0.360 ~ 0.826
CyPA	-0.568	0.219	6.727	0.009	0.567	0.369 ~ 0.870

3 讨 论

COPD 在临床上常表现为咳嗽咳痰、气喘、呼吸困难等症状,若得不到有效的救治会诱发严重的炎症反应以及肺纤维化,甚至导致呼吸衰竭,严重危害患者的生命健康。随着空气环境污染等原因,我国 COPD 的发病率呈上升趋势,因此,准确判断病情对于 COPD 的精准治疗有重要意义^[7]。

本次研究结果发现 COPD 患者 sTREM-1 显著高于健康者,并且随着肺功能的降低,sTREM-1 水平显著升高,与 FEV1/FVC 呈现显著负相关性。炎症反应是 COPD 的主要特征之一,大量的炎症相关细胞因子不但会引起机体的炎症水平的升高,还会导致肺损伤。研究表明急性 COPD 患者血清中 sTREM-1 水平显著升高,低水平的 sTREM-1 水平提示急性 COPD 患者具有更好的预后^[8-9]。国外研究显示 sTREM-1 水平与其它炎症因子如白细胞介素-6(IL-6)水平呈现正相关关系^[10]。这说明了 COPD 患者血清 sTREM-1 与肺功能有关,sTREM-1 可能通过炎症反应加重 COPD。

CyPA 作为一种炎症因子,可趋化嗜酸性粒细胞以及 T 细胞,加重炎症反应甚至引发肺水肿,影响肺功能^[11]。本次研究结果发现,随着 COPD 肺功能分级的升高,CyPA 水平也显著升高,与 FEV1/FVC 负相关。文献报道,老年 COPD 患者血清 CyPA 水平与肿瘤坏死因子 α 和 C-反应蛋白等因子呈显著正相关^[12],可以用于预测不同时期的 COPD^[13]。另有研究结果显示,与健康人相比,恢复期 COPD 患者的血清 CyPA 显著增加,并且在急性发作的 COPD 患者中血清 CyPA 进一步升高,血清 CyPA 与血清 IL-6、基质金属蛋白酶-9 和高敏 C 反应蛋白呈正相关^[14]。本次研究结果显示 CyPA 与 COPD 患者肺功降低呈正相关,可用于判断病情的

严重程度。

肺纤维化也是 COPD 的严重并发症之一,这会影响肺的正常呼吸功能,最终引起呼吸衰竭。本次研究结果发现随着 COPD 肺功能分级的升高,CTGF 水平也显著升高,与 FEV1/FVC 负相关。研究显示 CTGF 可促进 MRC-5 细胞系肺纤维化^[15]。Jang 等^[16]研究显示 CTGF 表达与 COPD 严重程度成正相关,CTGF 在 COPD 肺的上皮细胞中表达与肺水肿有关。这提示 CTGF 可能通过影响肺纤维化影响 COPD 患者肺功能,并且与 COPD 病情严重程度相关。

综上所述,COPD 患者血清 sTREM-1、CTGF、CyPA 水平显著升高,并且与患者肺功能指标显著相关,可用于判断 COPD 患者的病情严重程度,其具体机制还需要进一步研究。

参考文献:

- [1] RABE K F, WATZ H. Chronic obstructive pulmonary disease[J]. Lancet, 2017, 389(10082):1931-5.
- [2] 吴娟, 沙杭. 稳定期慢性阻塞性肺病患者血清可溶性髓样细胞触发受体-1 的检测及临床意义[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(10):1609-12.
- [3] 陈永春, 王天轶. 不同时期慢性阻塞性肺病患者血清炎症因子水平和肺功能情况分析[J]. 解放军医药杂志, 2017, 29(4):38-40.
- [4] 陈福涛, 钟富宽, 卞光荣, 等. 亲环素 A 及降钙素原联合检测对慢性阻塞性肺疾病的临床意义[J]. 中国全科医学, 2016, 12(12):114-5.
- [5] 柳涛, 蔡柏蔷. 慢性阻塞性肺疾病诊断、处理和预防全球策略(2011 年修订版)介绍[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2012, 11(1):1-12.
- [6] 罗勇. 慢性阻塞性肺疾病的肺功能诊断标准及其局限性[J]. 临床误诊误治, 2011, 24(11):1-4.
- [7] OERMANN C, SOCKRIDER M M, LANGSTON C. Severe necrotizing pneumonitis in a child with Mycoplasma pneumoniae infection[J]. Pediatr Pulm, 2015, 24(1):61-5.
- [8] 陈玺卿, 杨玉波, 庄志雄, 等. 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[J]. 医学研究杂志, 2017, 46(1):154-9.
- [9] 孙月玲, 林森, 邓武兴, 等. 纳美芬联合无创正压通气对 AE-COPD 并发呼吸衰竭患者 Th1、Th2、sTREM-1 的影响[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(11):122-4.
- [10] PROBOSZCZ M, PAPLINSKA-GORYCA M, NEJMAN-GRYZ P, et al. A comparative study of sTREM-1, IL-6 and IL-13 concentration in bronchoalveolar lavage fluid in asthma and COPD: A preliminary study[J]. Adv Clin Exp Med, 2017, 26(2):231-6.
- [11] 张利宏, 应德美, 宁琳洪, 等. 细胞外亲环素 A 与炎症疾病[J]. 免疫学杂志, 2018, 8(8):722-4.

(下转第 504 页)

参考文献:

- [1] 潘永梅, 陈志强, 贾蕊, 等. 糖尿病肾病大鼠模型肾小管间质纤维化与瘀血阻络的相关性分析 [J]. 时珍国医国药, 2017, 28(2): 493-5.
- [2] ZHAO L, CHI L, ZHAO J, et al. Serum response factor provokes epithelial-mesenchymal transition in renal tubular epithelial cells of diabetic nephropathy [J]. *Physiol Genomics*, 2016, 48(8): 580-8.
- [3] 王圆圆, 张小欢, 毛彦稳, 等. 蛋白酶体抑制剂 MG132 抑制糖尿病肾脏疾病机制的研究 [J]. 中国糖尿病杂志, 2018, 26(2): 189-93.
- [4] 卢家美, 刘丹, 张苏梅, 等. PPAR- γ 通过活化 PTEN 抑制肾间质成纤维细胞 MMP2 的活化 [J]. 西安交通大学学报(医学版), 2018, 39(3): 386-91.
- [5] LIAO Y, SHEN L, ZHAO H, et al. LncRNA CASC2 interacts with miR-181a to modulate glioma growth and resistance to TMZ through PTEN pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(7): 1889-99.
- [6] 甘伟平, 罗陈飘, 陈喜志, 等. 抑癌基因 PTEN 和 p53 在胃癌中的表达及意义 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2016, 25(1): 3956-8.
- [7] 赵敬柱, 郑向前, 高明. 肿瘤抑制基因 PTEN 的研究进展 [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 51(10): 797-800.
- [8] SANTAMARIA B, MARQUEZ E, LAY A, et al. IRS2 and PTEN are key molecules in controlling insulin sensitivity in podocytes [J]. *BBA-Mol Cell Res*, 2015, 1853(12): 3224-34.
- [9] 王圆圆, 刘瑞霞, 郭兵, 等. 大鼠肾组织 PTEN 表达下调在糖尿病肾病发展中的作用 [J]. 生理学报, 2011, 63(4): 325-32.
- [10] 刘丹, 师宁宁, 蔡博文, 等. PPARs 天然激动剂的研究进展 [J]. 中草药, 2017, 48(13): 2589-96.
- [11] TAN CK, YAN Z, WAHLI W. Synthetic and natural peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) agonists as candidates for the therapy of the metabolic syndrome [J]. *Expert Opin Ther Tar*, 2017, 21(3): 333-48.
- [12] 杜瑞雪, 叶平, 颜光涛, 等. 瑞舒伐他汀对颈动脉粥样硬化患者 PPARs 的调控作用 [J]. 中华保健医学杂志, 2016, 18(2): 93-5.
- [13] FLAQUER M, LLOBERAS N, FRANQUESA M, et al. The combination of sirolimus and rosiglitazone produces a renoprotective effect on diabetic kidney disease in rats [J]. *Life Sci*, 2010, 87(5): 147-53.
- [14] GUAN Y. Peroxisome proliferator-activated receptor family and its relationship to renal complications of the metabolic syndrome [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15(11): 2801-15.
- [15] LAMOUILLE S, XU J, DERYNCK R. Molecular mechanisms of epithelial - mesenchymal transition [J]. *Nat Rev Mol Cell Bio*, 2014, 15(3): 178-96.
- [16] ISKENDER B, IZGI K, CANATAN H. Novel anti-cancer agent myrtilcommulone-A and thymoquinone abrogate epithelial - mesenchymal transition in cancer cells mainly through the inhibition of PI3K/AKT signalling axis [J]. *Mol Cell Biochem*, 2016, 416(1-2): 71-84.
- [17] HOU X, TIAN J, GENG J, et al. MicroRNA-27a promotes renal tubulointerstitial fibrosis via suppressing PPAR γ pathway in diabetic nephropathy [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(30): 47760-76.

(本文编辑:秦旭平)

(上接第 489 页)

- [12] 陈福涛, 钟富宽, 卞光荣, 等. 血清亲环素 A、肿瘤坏死因子 α 和 C-反应蛋白水平对不同时期老年慢性阻塞性肺病的预测价值 [J]. 中华老年病研究电子杂志, 2017, 4(1): 36-9.
- [13] 陈福涛, 钟富宽, 卞光荣, 等. 老年慢性阻塞性肺病患者不同发病时期血清亲环素 A 的水平及意义 [J]. 中华老年病研究电子杂志, 2016, 3(2): 38-41.
- [14] ZHANG M, TANG J, YIN J, et al. The clinical implication of serum cyclophilin A in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Int J Chronic Obstr*, 2018, 19(13): 357-63.
- [15] HUANG M, YANG H, ZHU L, et al. Inhibition of connective tissue growth factor attenuates paraquat-induced lung fibrosis in a human MRC-5 cell line [J]. *Environ Toxicol*, 2016, 31(11): 1620-6.
- [16] JANG JH, CHAND HS, BRUSE S, et al. Connective tissue growth factor promotes pulmonary epithelial cell senescence and is associated with COPD severity [J]. *COPD*, 2017, 14(2): 228-37.

(本文编辑:秦旭平)