

· 论著 ·

血清相关细胞因子水平变化与COPD肺功能的相关性及临床意义

李璐* 鹿敏

周口市中心医院(河南周口 466000)

【摘要】目的 探讨血清相关细胞因子水平与慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者肺功能的关系。**方法** 选取我院2020年3月至2022年6月收治的113例COPD加重期(AECOPD)为AECOPD组,同期113例COPD稳定期患者(SCOPD)为SCOPD组。比较两组入院时血清高迁移率族蛋白1(HMGB1)、肝素结合蛋白(HBP)、趋化因子配体13(CXCL13)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平、肺功能相关指标[用力肺活量(FVC)、最大呼气中段流量(MMEF)、第1秒用力呼气容积(FEV1)、呼气峰流速(PEF)],分析入院时血清HMGB1、HBP、CXCL13、hs-CRP水平与肺功能指标的相关性及AECOPD发生的危险因素,探讨血清HMGB1、HBP、CXCL13、hs-CRP水平联合检测对AECOPD的诊断价值。**结果** 入院时AECOPD组血清HMGB1、HBP、CXCL13、hs-CRP水平较SCOPD组高,FVC、FEV1、PEF、MMEF指标较SCOPD组低($P<0.05$);入院时血清HMGB1、HBP、CXCL13、hs-CRP水平与FVC、FEV1、PEF、MMEF呈负相关($P<0.05$);Logistic回归分析显示,入院时血清HMGB1($>4.36\mu\text{g/L}$)、HBP($>65.04\text{ng/L}$)、CXCL13($>35.41\text{pg/mL}$)、hs-CRP($>18.52\text{mg/L}$)水平为发生AECOPD的独立危险因素($P<0.05$);入院时血清HMGB1、HBP、CXCL13、hs-CRP水平联合诊断的AUC、灵敏度、特异度均最大。**结论** 血清HMGB1、HBP、CXCL13、hs-CRP水平与COPD病情程度、肺功能相关,联合检测对临床预测AECOPD发生具有重要作用。

【关键词】 COPD; 诊断; 肺功能; HMGB1; HBP; CXCL13; hs-CRP

【中图分类号】 R563

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.7.016

Changes in Serum Levels of Cytokines Associated with Lung Function in Patients with COPD Correlation and Its Clinical Significance

Li Lu*, Lu Min.

Zhoukou Central Hospital, Zhoukou 466000, Henan Province, China

Abstract: Objective Related to serum cytokine levels and pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** A total of 113 patients with COPD exacerbation (AECOPD) admitted to our hospital from March 2020 to June 2022 were selected as the AECOPD group, during the same period 113 patients with COPD stabilization (SCOPD) for SCOPD group. Serum high mobility group protein 1 (HMGB1) was compared between the two groups on admission, Heparin-binding protein (HBP), Chemokine ligand 13 (CXCL13), High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) level, Pulmonary function related indicators [forced vital capacity (FVC)], Maximum mid-expiratory flow (MMEF), Forced expiratory volume in 1 second (FEV1), Peak expiratory flow (PEF)]. Analysis on serum HMGB1, HBP, CXCL13 and hs - the correlation of CRP levels and pulmonary function index and the dangerous factors of AECOPD happened. **Results** The serum levels of HMGB1, HBP, CXCL13 and hs-CRP in the AECOPD group were higher than those in the SCOPD group on admission, FVC, FEV1, PEF, MMEF index was lower than those of SCOPD group ($P<0.05$). On admission serum HMGB1, HBP, CXCL13 and hs - CRP levels and FVC, FEV1, PEF, MMEF negatively correlated ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that serum HMGB1 on admission ($>4.36\mu\text{g/L}$), HBP ($>65.04\text{ng/L}$), CXCL13 ($>35.41\text{pg/mL}$), hs CRP levels ($>18.52\text{mg/L}$) for the occurrence of AECOPD independent risk factors ($P<0.05$). On admission serum HMGB1, HBP, CXCL13, hs CRP level joint diagnosis of AUC, sensitivity, speciality degree were the biggest. **Conclusion** Serum levels of HMGB1, HBP, CXCL13 and hs - CRP levels associated with COPD disease, pulmonary function, Combined detection plays an important role in clinical prediction of AECOPD.

Keywords: COPD; Diagnosis; Pulmonary Function; HMGB1; HBP; CXCL13; hs-CRP

慢性阻塞性肺疾病(COPD)为常见气流受限性疾病,可呈进行性发展,其中慢性炎症反应为重要发病基础。COPD加重期(AECOPD)病情较重,患者常存在细菌和(或)病毒感染,若未及时干预,可引起呼吸衰竭,甚至死亡。因此,早期诊断、病情评估对COPD患者预后改善意义重大。高迁移率族蛋白1(HMGB1)能促进炎症因子释放,在评估炎症反应程度中具有重要价值^[1]。肝素结合蛋白(HBP)为中性粒细胞衍生的多功能蛋白,具有调节免疫功能、抗炎、促炎等作用,能预测疾病严重程度、发展趋势^[2]。趋化因子配体13(CXCL13)通过与B淋巴细胞表面CXCR4趋化因子受体5结合,能诱导形成异位B细胞淋巴生发中心,并能作为T细胞增殖的效应分子,参与到慢性炎症中^[3]。超敏C反应蛋白(hs-CRP)为常用非特异性炎症因子,是机体遭受微生物入侵或组织损伤时合成的急性反应蛋白。本研究选取我院113例AECOPD、113例COPD稳定期患者为研究对象,探讨血清HMGB1、HBP、CXCL13、hs-CRP水平联合检测对AECOPD的诊断价值。现分析如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院2020年3月至2022年6月收治的113例COPD加重期(AECOPD)为AECOPD组,同期113例COPD稳定期患者(SCOPD)为SCOPD组。AECOPD组女43例,男70例,年龄50~73岁,平均(60.58±4.92)岁,病程3~9年,平均(6.14±1.08)年,呼吸困难指数(mMRC)评分1~4分,平均(2.13±0.52)分,其中,家族史75例、影像学表现为桶状胸或肺气肿84例;SCOPD组女49例,男64例,年龄50~73岁,平均(61.25±4.73)岁,病程3~9年,平均(5.84±1.12)年, mMRC评分0~4分,平均(2.09±0.55)分,其中,家族史70例、影像学表现为桶状胸或肺气肿81例。两组一般资料(年龄、mMRC评分、性别、家族史、病程、影像学表现)均衡可比($P>0.05$)。

1.2 纳入及排除标准

1.2.1 纳入标准 均符合COPD相关诊断标准^[4],并经临床影像学、肺功能检查确诊;凝血等血液系统功能正常;知情本研究,签署同意书;视听、认知、理解能力正常;免疫系统功能正常。

【第一作者】 李璐,女,主管检验技师,主要研究方向:临床检验生物化学与免疫学。E-mail: 1510434136@qq.com

【通讯作者】 李璐

1.2.2 排除标准 支气管哮喘；肝肾衰竭；间质性肺疾病等其他肺部疾病；心功能不全；感染性疾病；恶性肿瘤；相关资料不完整；严重糖尿病、高血压。

1.3 方法

1.3.1 血清指标 采集患者约5mL空腹静脉血液，静置30min，3000r/min离心，时间15min，取血清，使用免疫比浊法及晶美生物技术有限公司提供的试剂盒测定hs-CRP，使用酶联免疫吸附试验及Mab Tech公司提供的试剂盒测定HMGB1、HBP、CXCL13。

1.3.2 肺功能 使用masterscreen仪(德国JAEGER公司)测定用力肺活量(FVC)、最大呼气中段流量(MMEF)、第1秒用力呼气容积(FEV1)、呼气峰流速(PEF)水平。

1.4 观察指标 (1)比较两组入院时血清HMGB1、HBP、CXCL13、hs-CRP水平。(2)比较两组入院时肺功能相关指标，包括FVC、MMEF、FEV1、PEF。(3)入院时血清HMGB1、HBP、CXCL13、hs-CRP水平与肺功能指标的相关性。(4)偏回归分析影响AECOPD发生的危险因素。(5)血清HMGB1、HBP、CXCL13、hs-CRP水平联合检测对AECOPD的诊断价值。

1.5 统计学分析 采用SPSS 22.0对数据进行分析，计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示，t检验，相关性分析采用Spearman进行，以Logistic回归方程行危险因素分析，临床诊断价值根据受试者工作特征(receiveroperating characteristic, ROC)曲线，获取截断值(cut-off值)、置信区间(confidence interval, CI)、曲线下面积(areaundercurve, AUC)、特异度、灵敏度进行分析， $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

表1 两组入院时血清HMGB1、HBP、CXCL13、hs-CRP水平比较

组别	例数	HMGB1($\mu\text{g/L}$)	HBP(ng/L)	CXCL13(pg/mL)	hs-CRP(mg/L)
AECOPD组	113	5.63 \pm 1.27	82.46 \pm 14.35	48.25 \pm 7.32	24.65 \pm 3.17
SCOPD组	113	3.08 \pm 0.84	47.61 \pm 9.61	22.56 \pm 5.17	12.39 \pm 3.38
t值		17.802	21.450	30.473	28.124
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表2 两组入院时肺功能相关指标比较

组别	例数	FVC(L)	FEV1(L)	PEF(pg/mL)	MMEF(mg/L)
AECOPD组	113	1.43 \pm 0.48	1.06 \pm 0.37	3.91 \pm 0.62	1.03 \pm 0.33
SCOPD组	113	2.65 \pm 0.54	2.17 \pm 0.46	5.78 \pm 0.51	2.56 \pm 0.45
t值		17.950	19.988	24.761	29.145
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表3 入院时血清HMGB1、HBP、CXCL13、hs-CRP水平与肺功能指标的相关性

项目	FVC		FEV1		PEF		MMEF	
	r	P	r	P	r	P	r	P
HMGB1	-0.483	<0.05	-0.711	<0.05	-0.529	<0.05	-0.644	<0.05
HBP	-0.495	<0.05	-0.654	<0.05	-0.608	<0.05	-0.706	<0.05
CXCL13	-0.617	<0.05	-0.592	<0.05	-0.745	<0.05	-0.435	<0.05
hs-CRP	-0.536	<0.05	-0.473	<0.05	-0.486	<0.05	-0.529	<0.05

3 讨论

COPD病因未明，病理学改变主要与气道、肺实质和肺血管异常有关。COPD临床发生率较高，急性发作后，患者肺功能会持续恶化，加之自身免疫功能降低，病情反复发作，可导致多种心肺并发症，甚至危及生命。对于AECOPD，临床主要依赖临床

2 结果

2.1 两组入院时血清HMGB1、HBP、CXCL13、hs-CRP水平比较 入院时AECOPD组血清HMGB1、HBP、CXCL13、hs-CRP水平较SCOPD组高($P < 0.05$)。见表1。

2.2 两组入院时肺功能相关指标比较 与SCOPD组相比，入院时AECOPD组FVC、FEV1、PEF、MMEF指标较低($P < 0.05$)。见表2。

2.3 入院时血清HMGB1、HBP、CXCL13、hs-CRP水平与肺功能指标的相关性 入院时血清HMGB1、HBP、CXCL13、hs-CRP水平与FVC、FEV1、PEF、MMEF呈负相关($P < 0.05$)。见表3。

2.4 偏回归分析影响AECOPD发生的危险因素 以是否发生AECOPD为因变量，患者入院时血清HMGB1、HBP、CXCL13、hs-CRP水平为自变量，对自变量进行赋值(以226例的平均值为界： \leq 平均值=1， $>$ 平均值=2)。Logistic回归分析显示，入院时血清HMGB1($>4.36\mu\text{g/L}$)、HBP($>65.04\text{ng/L}$)、CXCL13($>35.41\text{pg/mL}$)、hs-CRP($>18.52\text{mg/L}$)水平为发生AECOPD的独立危险因素($P < 0.05$)。见表4。

2.5 血清HMGB1、HBP、CXCL13、hs-CRP水平联合检测对AECOPD的诊断价值 以AECOPD患者为阳性样本，以SCOPD患者为阴性样本绘制ROC曲线，结果显示，入院时血清HMGB1、HBP、CXCL13、hs-CRP水平诊断AECOPD的AUC分别为0.742、0.620、0.649、0.693，联合诊断的AUC为0.904，大于各单一指标，最佳诊断灵敏度为84.07%，特异度为96.46%。见表5。

表4 偏回归分析影响AECOPD发生的危险因素

影响因素	β	S.E.	Wald χ^2	P	OR	95%CI
HMGB1	2.121	0.478	19.696	<0.05	8.343	3.641~19.115
HBP	1.460	0.336	18.877	<0.05	4.305	1.154~16.062
CXCL13	2.189	0.569	14.806	<0.05	8.930	4.593~17.362
hs-CRP	1.715	0.425	16.277	<0.05	5.555	2.325~13.271

赋值：HMGB1 $\leq 4.36\mu\text{g/L}$ =1， $>4.36\mu\text{g/L}$ =2；HBP $\leq 65.04\text{ng/L}$ =1， $>65.04\text{ng/L}$ =2；CXCL13 $\leq 35.41\text{pg/mL}$ =1， $>35.41\text{pg/mL}$ =2；hs-CRP $\leq 18.52\text{mg/L}$ =1， $>18.52\text{mg/L}$ =2。

表5 血清HMGB1、HBP、CXCL13、hs-CRP水平联合检测对AECOPD的诊断价值

指标	AUC	95%CI	cut-off值	灵敏度(%)	特异度(%)	P
HMGB1	0.742	0.678~0.811	$>5.18\mu\text{g/L}$	67.26	79.65	0.000
HBP	0.620	0.581~0.662	$>78.46\text{ng/L}$	55.75	66.37	0.000
CXCL13	0.649	0.594~0.709	$>43.39\text{pg/mL}$	59.29	69.91	0.000
hs-CRP	0.693	0.615~0.782	$>21.07\text{mg/L}$	62.83	75.22	0.000
联合检测	0.904	0.856~0.954		84.07	96.46	0.000

表现、患者主诉进行诊断，缺乏灵敏度、特异性辅助诊断标志物^[5]。

COPD患者免疫功能存在不同程度降低、紊乱现象，易造成炎症因子大量生成^[6]。hs-CRP表达水平与组织损伤、急性细菌感染密切相关，并与疾病严重程度呈正相关^[7]。本研究也发现，

AECOPD患者hs-CRP水平较SCOPD者高,与肺功能呈负相关,且表达水平>18.52mg/L时为AECOPD发生的独立危险因素。可见,关注COPD患者hs-CRP表达水平具有重要作用。但在本研究中,hs-CRP单独预测AECOPD的AUC为0.693,且灵敏度、特异性有待提升,故而还需探索其他相关指标进行联合检测。

COPD除局部炎症反应外,T淋巴细胞介导的细胞免疫在发生进展阶段也发挥了重要作用。HMGB1对基因转录、修复具有良好的调控作用,能在此基础上调控细胞发育、分化,在机体病理改变时,其可对炎症病变、自身免疫性病变加以预警^[8]。AECOPD患者血清HMGB1水平与呼吸道炎症程度有关,在感染刺激下,可导致其水平升高。在本研究中, HMGB1表达水平随着COPD患者病情加重而升高,且与肺功能存在显著相关性。HMGB1主要由活化单核巨噬细胞主动分泌、坏死细胞释放,与晚期糖基化终产物受体、Toll样受体结合后,能激活NF-κB信号通路,促进炎症、趋化因子分泌,从而不断刺激下游炎症因子释放,加重机体炎症反应^[9-10]。

在炎症反应中,HBP由中性粒细胞释放,为早期感染的良好指标。本研究中,HBP表达水平越高,COPD患者病情越重,肺功能越差,血清水平>65.04ng/L时可独立预测AECOPD发生。HBP可参与整个炎症反应的发展、维持阶段,在机体感染初期便可出现。学者研究发现,相较于C反应蛋白、降钙素原,HBP对AECOPD发生的预测结果最好^[11]。故而,检测HBP表达水平对临床了解COPD患者病情具有重要作用。

本研究还发现,CXCL13在COPD患者呈异常表达,并与肺功能有关,且对AECOPD发生具有良好的预测价值。CXCL13通过趋化炎症细胞分泌细胞因子、介导白细胞介素21分泌,能调节免疫反应,在AECOPD发生过程中发挥促炎作用。COPD患者各种T细胞、单核细胞、B细胞大量聚集,导致CXCL13在局部过量表达,造成炎症发生、局部组织器官损伤。同时,CXCL13还可促进白介素32表达,而白介素32能促进、加重局部炎症反应,形成正反馈环效应,加重炎症微环境炎症程度。另外,本研究中ROC曲线结果显示,联合检测血清HMGB1、HBP、CXCL13、hs-CRP诊断AECOPD的AUC、灵敏度、特异度均最大,提示,联合检测具有良好的预测价值。

综上,COPD患者血清HMGB1、HBP、CXCL13、hs-CRP水平与病情程度、肺功能具有相关性,临床联合检测能辅助诊断AECOPD。

参考文献

- [1]高雅丽,王云霞,郭艳,等.血清高迁移率蛋白B1和可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体与急性胰腺炎患者病情严重程度及预后的关系[J].中华实用诊断与治疗杂志,2022,36(1):48-53.
- [2]赵芳丽,乔莉娜.肝素结合蛋白在感染中的应用及研究进展[J].河北医药,2020,42(24):3793-3797,3802.
- [3]王聪慧,张伟,刘建博,等.血清趋化因子CXCL13水平与支气管哮喘的相关性研究[J].安徽医学,2019,40(7):725-728.
- [4]中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等.慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南(2018年)[J].中华全科医师杂志,2018,17(11):856-870.
- [5]García-Sanz MT, González-Barcala FJ, Cánive-Gómez JC, et al. Prolonged stay predictors in patients admitted with chronic obstructive pulmonary disease acute exacerbation[J]. Lung India, 2018, 35(4): 316-320.
- [6]牟雄能,辛文伟,郑挺,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清激活素-A、白三烯B4和白细胞介素-17水平变化及临床意义[J].中国慢性病预防与控制,2021,29(3):198-201.
- [7]马群.血清PCT、hs-CRP检测对慢阻肺急性加重期患者预后的影响[J].航空航天医学杂志,2019,30(1):56,80.
- [8]马伟雄,沈晓莉,王丽娜.慢性阻塞性肺疾病患者TLR4、PD-1、HMGB1水平与肺功能的相关性研究[J].临床肺科杂志,2021,26(11):1699-1702.
- [9]张钊,王颖,李春双,等.慢阻肺合并肺部感染病原菌特点及其血清TLR4、HMGB1水平变化[J].中华医院感染学杂志,2021,31(9):1348-1352.
- [10]Haghjooy-Javanmard S, Ghasemi A, Laher I, et al. Influence of morphine on TLR4/ NF-κB signaling pathway of MCF-7 cells[J]. Bratisl Lek Listy, 2018, 119(4): 229-233.
- [11]鲍洪杰.肝素结合蛋白在慢阻肺急性加重中的预测价值[D].郑州大学,2019.

(收稿日期:2023-05-25)

(校对编辑:翁佳鸿)



(上接第36页)

参考文献

- [1]李丹,宋灏哲,黄宗耀,等.孕前BMI、孕期随机空腹血糖最高值、孕期增重对28周后妊娠期糖尿病孕妇分娩巨大儿风险的评估价值[J].中国医师杂志,2021,23(7):1054-1057.
- [2]刘知远.高原地区老年慢性阻塞性肺疾病合并肺心病患者临床特征及吸氧治疗现状[J].罕少疾病杂志,2023(11):1-2.
- [3]李润萍,王优,贾鹏.血清C反应蛋白和D-二聚体水平与慢性阻塞性肺疾病急性加重期伴II型呼吸衰竭患者无创机械通气治疗预后的相关性研究[J].临床内科杂志,2023,40(5):326-329.
- [4]Chang K Y, Wu P C, Lee C H, et al. Clinical features and antimicrobial susceptibility of pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii complex isolates in intensive care patients with chronic obstructive pulmonary disease and community-acquired pneumonia in Taiwan[J]. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2021, 25(3): 1801-1811.
- [5]周大文,杨晓梅,赵文婷,等.慢性阻塞性肺疾病合并呼吸衰竭患者无创呼吸机治疗失败的影响因素及其风险预测列线图模型构建[J].实用心脑血管病杂志,2023,31(7):11-16.
- [6]张祖良.临床药师开展药学服务对老年慢性阻塞性肺疾病患者治疗效果的影响[J].罕少疾病杂志,2023(12):47-48.
- [7]何为,权婷,孙飞.血清sTREM-1、PCT、D-二聚体水平对AECOPD合并II型呼吸衰竭患者预后的预测价值[J].湖南师范大学学报(医学版),2021,18(6):240-244.
- [8]严俊,石宝平,程克文,等.慢性阻塞性肺疾病患者血浆Clara细胞分泌蛋白水平的变化及其与动脉血气的相关性[J].中国临床医学,2021,28(6):1011-1015.

- [9]Liu Y, Zhang C, Chen X. Effects of combination treatment with theophylline sustained release tablets and thymalfasin on pulmonary function, immunity, and inflammation in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease and respiratory failure[J]. Tropical Journal of Pharmaceutical Research, 2023, 22(1): 167-174.
- [10]张四维,刘登河,詹茂芹.糖皮质激素对慢性阻塞性肺疾病急性发作期患者肺功能及血清ApoA-I、ApoB浓度有改善作用[J].内科急危重症杂志,2021,27(4):340-342.
- [11]吕晓,张宏英,毛雅云,等.BNP、HCAR及D-D在慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并II型呼吸衰竭中的变化及与病情、预后的相关性[J].临床误诊误治,2021,34(6):86-91.
- [12]李雪梅,聂晓红.老年慢性阻塞性肺疾病伴肺部感染患者血清白细胞介素17、胆碱酯酶及和肽素的临床价值探讨[J].实用医院临床杂志,2021,18(3):71-74.
- [13]程蓄,刘杰峰,虎剑,等.血清同型半胱氨酸、D-二聚体及前白蛋白与慢性阻塞性肺疾病急性加重合并呼吸衰竭相关性[J].临床军医杂志,2020,48(12):1479-1481.
- [14]Chen Z, Wu J, Fu Y, et al. Analysis of respiratory mechanisms in chronic obstructive pulmonary disease patients under the effects of penecyclidine hydrochloride combined with continuous positive airway pressure ventilation[J]. Journal of Medical Imaging and Health Informatics, 2020, 10(6): 1395-1400.
- [15]易福凌,李宁,李永刚,等.cTnT、NT-proBNP、尿酸水平与慢性阻塞性肺疾病合并II型呼吸衰竭预后的关系研究[J].检验医学与临床,2020,17(15):2146-2149.

(收稿日期:2024-03-25)

(校对编辑:翁佳鸿)