

COPD 患者血清 Cav-1 及 CXCL12 水平检测与 并发肺动脉高压的相关性研究

王 苗¹, 张 萍²

(1. 咸阳市第一人民医院检验科, 陕西咸阳 712000; 2. 商洛市中心医院医学检验科, 陕西商洛 726000)

摘要: **目的** 探讨血清小窝蛋白-1(caveolave-1,Cav-1)及趋化因子 C-X-C 基元配体 12(chemokine C-X-C ligand 12,CXCL12)水平与慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease,COPD)并发肺动脉高压(pulmonary hypertension,PH)的相关性。**方法** 收集2019年3月~2020年3月期间在咸阳市第一人民医院和商洛市中心医院就诊的115例COPD患者作为研究对象,依据患者是否并发PH分为非PH组(NPH组,70例)和PH组(45例)。另选取43例同期体检健康者作为对照组,采用酶联免疫吸附法测定血清Cav-1和CXCL12水平,所有患者均接受肺功能检测,用肺功能检测仪检测患者治疗前的1s用力呼气容积占预计值的百分比(forced expiratory volume/predicted value,FEV1/Pre),FEV1占用力肺活量(Forced vital capacity, FVC)的百分比(FEV1/FVC)。通过彩色多普勒超声检查获得所有COPD患者的肺动脉收缩压(pulmonary artery systolic pressure,PASP)。收集患者的临床资料,包括二氧化碳分压(PCO₂)、氧分压(PO₂)、B型脑利钠肽(brain natriuretic peptide,BNP)以及白介素-6(interleukin-6,IL-6)等,比较分析以上指标的变化与COPD并发PH的相关性。**结果** 在对照组,NPH组和PH组中,血清Cav-1和CXCL12水平分别为10.37±2.28,7.23±1.72,4.81±0.90 μg/L和65.74±12.27,175.36±26.19,270.33±43.79pg/ml,与对照组比较,NPH组和PH组的CXCL12水平明显增高,且PH组增高更显著;与对照组比较,NPH组和PH组的Cav-1水平则明显降低,且PH组降低更显著,差异均有统计学意义($F=103.71 \sim 130.67$, 均 $P=0.000$)。相关性分析显示,NPH组和PH组的血清Cav-1及CXCL12水平分别呈负相关性($r=-0.813, -0.827$, 均 $P<0.01$),NPH组的CXCL12水平分别与PCO₂, PASP, IL-6及BNP水平呈正相关性,而与FEV1/Pre, FEV1/FVC及PO₂呈负相关性。NPH组的Cav-1分别与PCO₂, PASP, IL-6及BNP水平呈负相关性,而与FEV1/Pre, FEV1/FVC及PO₂呈正相关性($r_{CXCL12}=0.845, 0.810, 0.807, 0.783, -0.799, -0.775$ 和 -0.793 , 均 $P<0.01$; $r_{Cav-1}=-0.853, -0.828, -0.816, -0.792, 0.763, 0.803, 0.822$, 均 $P<0.01$)。PH组的CXCL12水平分别与PCO₂, PASP, IL-6及BNP水平呈正相关性,而与FEV1/Pre, FEV1/FVC及PO₂呈负相关性。PH组的Cav-1水平分别与PCO₂, PASP, IL-6及BNP水平呈负相关性,而与FEV1/Pre, FEV1/FVC及PO₂呈正相关性($r_{CXCL12}=0.839, 0.816, 0.817, 0.806, -0.782, -0.785, -0.809$, 均 $P<0.01$; $r_{Cav-1}=-0.862, -0.821, -0.819, -0.797, 0.782, 0.811, 0.829$, 均 $P<0.01$)。**结论** 血清Cav-1及CXCL12水平的差异性变化可能与COPD患者PH的形成有关,调节Cav-1及CXCL12水平能抑制炎症因子释放,缓解COPD病情进展,改善患者的临床症状。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病; 肺动脉高压; 肺动脉收缩压; 肺功能检测; 小窝蛋白-1; 趋化因子 C-X-C 基元配体 12; 白介素-6; B型脑利钠肽

中图分类号: R563; R392.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2021) 01-029-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2021.01.008

Correlation between Levels of Cav-1 and CXCL12 in Serum and Pulmonary Hypertension in Patients with COPD

WANG Miao¹, ZHANG Ping²

(1. Department of Clinical Laboratory, the First People's Hospital of Xianyang City, Shaanxi Xianyang 712000, China; 2. Department of Medical Laboratory, the Central Hospital of Shangluo City, Shaanxi Shangluo 726000, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation between caveolave-1 (Cav-1) and chemokine C-X-C ligand 12 (CXCL12) levels in serum and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) complicated with pulmonary hypertension (PH). **Methods** A total of 115 COPD patients from March 2019 to March 2020 in the the first people's Hospital of Xianyang city and the Central Hospital of Shangluo City were selected as the research objects. According to whether the patients complicated with PH, they were divided into non PH group (NPH group, 70 cases) and pH group (70 cases). The serum levels of Cav-1 and CXCL12 were

作者简介: 王苗 (1980-), 女, 大学本科, 主管检验师, 研究方向: 肺部疾病的实验室诊断, E-mail: 1533840062@qq.com。

通讯作者: 张萍 (1987-), 女, 大学本科, 主管检验师, 研究方向: 肺部疾病的实验室诊断, E-mail: 2634085934@qq.com。

measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). All patients received pulmonary function test. The forced expiratory volume / predicted value (FEV1 / pre) and FEV1 / FVC of forced vital capacity (FVC) were measured by pulmonary function analyzer, and pulmonary artery systolic pressure (PASP) was obtained by color doppler ultrasound. The clinical data of patients were collected, including partial pressure of carbon dioxide (PCO₂), partial pressure of oxygen (PO₂), brain natriuretic peptide (BNP) and interleukin-6 (IL-6). The correlation between the changes of the above indexes and COPD complicated with PH was analyzed. **Results** The serum levels of Cav-1 and CXCL12 were 10.37 ± 2.28 , 7.23 ± 1.72 , $4.81 \pm 0.90 \mu\text{g/L}$ and 65.74 ± 12.27 , 175.36 ± 26.19 , $270.33 \pm 43.79 \text{ pg/ml}$ in the control, NPH and PH groups, respectively. Compared with the control group, the level of CXCL12 in NPH group and PH group was increased, and the increase in PH group was more significant; However, Cav-1 level decreased significantly, and PH group decreased more significantly. Correlation analysis showed that serum levels of Cav-1 and CXCL12 in NPH group and PH group were negatively correlated ($r = -0.813$, -0.827 , $P < 0.01$). CXCL12 level of NPH group was positively correlated with PCO₂, PASP, IL-6 and BNP, and was negatively correlated with FEV1/pre, FEV1/FVC and PO₂. An opposite trend was presented for Cav-1 level of NPH group ($r_{\text{CXCL12}} = 0.845, 0.810, 0.807, 0.783, -0.799, -0.775$ and -0.793 , all $P < 0.01$; $r_{\text{Cav-1}} = -0.853, -0.828, -0.816, -0.816, -0.792, 0.763, 0.803$ and 0.822 , all $P < 0.01$). In PH group, CXCL12 was positively correlated with PCO₂, PASP, IL-6 and BNP, but was negatively correlated with FEV1 / pre, FEV1 / FVC and PO₂, and an opposite trend was presented for Cav-1 level ($r_{\text{CXCL12}} = 0.839, 0.816, 0.817, 0.806, -0.782, -0.785$ and -0.809 , all $P < 0.01$; $r_{\text{Cav-1}} = -0.862, -0.821, -0.819, -0.797, 0.782, 0.811$ and 0.829 , all $P < 0.01$). **Conclusion** The differences of serum levels of Cav-1 and CXCL12 may be related to the formation of PH in COPD. Regulating the levels of Cav-1 and CXCL12 can inhibit the release of inflammatory factors, relieve COPD disease progression, and improve the clinical symptoms of patients.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease; pulmonary hypertension; pulmonary systolic pressure; pulmonary function test; caveolin-1; chemokine (C-X-C) ligand 12; interleukin-6; B-type brain natriuretic peptide

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种以呼吸气流阻塞为主要特征的呼吸系统疾病^[1]。COPD 相关肺动脉高压 (pulmonary hypertension, PH) 是影响 COPD 患者预后的严重并发症, 研究认为慢性缺氧引起肺小动脉收缩而导致的血管重塑最终引起 PH 的发生^[2]。动物实验的研究显示小窝蛋白-1 (caveolin-1, Cav-1) 与 COPD 大鼠的肺损伤有关, 其通过抑制肺血管重塑而延缓 PH 的病情进展^[3-4]。另外的研究表明 COPD 患者血清中的趋化因子 C-X-C 基元配体 12 (chemokine C-X-C ligand 12, CXCL12) 水平明显增高, 该指标对老年 COPD 患者的预后具有较高的预测价值^[5]。本研究通过分析 COPD 患者血清 Cav-1 和 CXCL12 水平的变化, 探讨两指标与 COPD 患者 PH 形成的相关性。现报道如下:

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2019 年 3 月 ~ 2020 年 3 月于咸阳市第一人民医院和商洛市中心医院就诊的 115 例 COPD 患者作为研究对象。依据患者是否并发 PH 分为非 PH 组 (NPH 组, 45 例) 和 PH 组 (70 例)。PH 组男性 47 例, 女性 23 例; 年龄 43~71 岁, 平均年龄 57.23 ± 9.12 岁; COPD 病程 4~11 年, 平均 7.82 ± 2.37 年, NPH 组男性 29 例, 女性 16 例; 年龄 45~70 岁, 平均年龄 56.19 ± 9.73 岁; COPD 病程 3~11 年, 平均 7.99 ± 2.26 年。COPD 诊断均符合我国《慢性阻塞性肺疾病诊治指南 (2013 年修订版)》^[6]。排

除标准: 原发性 PH、肺栓塞及严重肝肾功能不全者; 并发自身免疫系统疾病或血液系统疾病者; 气流阻塞的其他疾病或需无创正压机械通气治疗者及精神性疾病、并发糖尿病者。另选取同期体检健康者 43 例作为对照组, 男性 28 例, 女性 15 例; 年龄 43~70 岁, 平均年龄 57.39 ± 8.86 岁, 三组研究对象的性别和年龄比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), COPD 两组的病程比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究经咸阳市第一人民医院和商洛市中心医院医学伦理委员会批准, 并得到所有研究对象的知情同意。

1.2 仪器与试剂 B 型脑利钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP) 和白介素-6 (interleukin-6, IL-6) 水平检测采用罗氏 ROCHE ECL411 电化学发光分析仪及其配套试剂盒; CXCL12 试剂盒购于江莱生物科技有限公司; Cav-1 试剂盒购于美国 CST 公司。采用 GE Volution E8 彩色多普勒超声诊断仪 (美国 GE 公司 Vivid7-BT6 型) 测量肺动脉收缩压 (pulmonary artery systolic pressure, PASP)。

1.3 方法

1.3.1 观察指标: 收集各组的临床基线资料, 包括性别、年龄、二氧化碳分压 (PCO₂)、氧分压 (PO₂) 等。

1.3.2 标本采集: 所有研究对象禁食 8 h 后被采集静脉血 5 ml, 然后以 3 000 r/min 离心 15 min, 取上层血清用于检测 Cav-1, CXCL12, IL-6 和 BNP 水平。Cav-1 和 CXCL12 水平采用酶联免疫吸附法检测, IL-6 和 BNP 水平采用电化学发光免疫法检测。

1.3.3 肺功能检测: 用肺功能检测仪检测患者治疗前的1s用力呼气容积占预计值的百分比(forced expiratory volume/predicted value, FEV1/Pre)及FEV1占用力肺活量(forced vital capacity, FVC)的百分比(FEV1/FVC), 每项结果均检测3次, 结果取平均值^[6]。

1.3.4 肺动脉收缩压检测: 取患者仰卧位或左侧卧位, 获取三尖瓣返流最大流速, 计算肺动脉收缩压。根据2009年欧洲呼吸学会和欧洲心脏病学会联合颁布的肺动脉高压诊治指南^[7], 以肺动脉收缩压 $\leq 36\text{mmHg}$ 诊断为COPD肺动脉压正常, $> 36\text{mmHg}$ 诊断为COPD并发肺动脉高压。

1.4 统计学分析 采用SPSS 20.0软件进行数据分析。所有资料呈现正态分布, 计数资料以均数

\pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。COPD患者的年龄, FEV1/FVC, FEV1/Pre, PCO_2 , PO_2 , CXCL12, Cav-1, IL-6和BNP水平的组间比较采用单因素方差分析及 q 检验。性别的组间比较采用 χ^2 检验, 相关性分析采用Pearson法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 COPD患者的肺功能评价及PASP, IL-6和BNP水平分析 见表1。与对照组比较, NPH组和PH组的FEV1/Pre, FEV1/FVC及 PO_2 明显降低, 且PH组 PO_2 降低更显著; 与对照组比较, NPH组和PH组的 PCO_2 , PASP, IL-6及BNP水平明显增高, 且PH组增高更显著, 以上差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。

表1 COPD患者的肺功能评价及PASP, IL-6和BNP水平分析($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组($n=43$)	NPH组($n=70$)	PH组($n=45$)	F值	P值
FEV1/Pre (%)	83.23 \pm 5.67	46.29 \pm 3.07 [*]	43.30 \pm 2.99 [*]	38.91	0.000
FEV1/FVC (%)	85.09 \pm 5.35	54.21 \pm 3.06 [*]	53.62 \pm 3.02 [*]	31.97	0.000
PO_2 (mmHg)	88.71 \pm 6.22	67.16 \pm 4.69 [*]	62.39 \pm 3.68 ^{**}	46.32	0.000
PCO_2 (mmHg)	38.35 \pm 2.61	49.53 \pm 3.09 [*]	54.22 \pm 3.26 ^{**}	45.17	0.000
PASP(mmHg)	21.35 \pm 2.72	32.43 \pm 3.13 [*]	55.46 \pm 4.50 ^{**}	63.93	0.000
IL-6(ng/L)	7.23 \pm 3.97	19.51 \pm 7.19 [*]	27.45 \pm 9.60 ^{**}	96.52	0.000
BNP(ng/L)	36.39 \pm 13.27	165.26 \pm 31.39 [*]	436.59 \pm 89.76 ^{**}	130.67	0.000

注: 与对照组比较, ^{*} $P < 0.01$; 与NPH组比较, ^{**} $P < 0.01$ 。

2.2 COPD患者血清Cav-1及CXCL12水平分析 见表2。与对照组比较, NPH组和PH组的CXCL12水平明显增高, 且PH组增高更显著。与对照组比

较, NPH组和PH组的Cav-1水平明显降低, 且PH组降低更显著, 以上比较的差异均有统计学意义($P < 0.01$)。

表2 COPD患者血清Cav-1及CXCL12水平分析($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组($n=43$)	NPH组($n=70$)	PH组($n=45$)	F值	P值
Cav-1($\mu\text{g/L}$)	10.37 \pm 2.28	7.23 \pm 1.72 [*]	4.81 \pm 0.90 ^{**}	103.71	0.000
CXCL12(pg/mL)	65.74 \pm 12.27	175.36 \pm 26.19 [*]	270.33 \pm 43.79 ^{**}	130.67	0.000

注: 与对照组比较, ^{*} $P < 0.01$; 与NPH组比较, ^{**} $P < 0.01$ 。

2.3 相关性分析 NPH组和PH组的血清Cav-1及CXCL12水平分别呈负相关性($r = -0.813, -0.827$, 均 $P < 0.01$)。NPH组的CXCL12水平分别与 PCO_2 , PASP, IL-6及BNP水平呈正相关性, 而与FEV1/Pre, FEV1/FVC及 PO_2 呈负相关性。NPH组的Cav-1水平分别与 PCO_2 , PASP, IL-6及BNP水平呈负相关性, 而与FEV1/Pre, FEV1/FVC及 PO_2 呈正相关性($r_{\text{CXCL12}} = 0.845, 0.810, 0.807, 0.783, -0.799, -0.775, -0.793$, 均 $P < 0.01$; $r_{\text{Cav-1}} = -0.853, -0.828, -0.816, -0.792, 0.763, 0.803, 0.822$, 均 $P < 0.01$)。PH组的CXCL12水平分别与 PCO_2 , PASP, IL-6及BNP水平呈正相关性, 而与FEV1/Pre, FEV1/FVC及 PO_2 呈负相关性。PH组的Cav-1水平分别与 PCO_2 , PASP, IL-6及BNP水平呈负相关性, 而与FEV1/Pre, FEV1/FVC及 PO_2 呈正

相关性($r_{\text{CXCL12}} = 0.839, 0.816, 0.817, 0.806, -0.782, -0.785, -0.809$, 均 $P < 0.01$; $r_{\text{Cav-1}} = -0.862, -0.821, -0.819, -0.797, 0.782, 0.811, 0.829$, 均 $P < 0.01$)。

3 讨论

既往研究表明, 炎症、低氧、烟草烟雾的暴露是引发COPD血管重塑、肺血流动力学改变的主要因素^[8]。研究认为肺动脉于低氧条件下加速收缩并加重肺淤血的形成, 这些因素是导致COPD患者肺动脉压升高的重要原因^[9]。本研究发现, COPD患者存在显著的低氧和高碳酸血症, 而当COPD并发PH时表现更为严重, 提示长期的低氧和高碳酸血症在COPD相关的PH发展过程中发挥重要作用。同时发现, 炎症作用可能参与COPD的病理过程并诱导PH的发生, 同时BNP水平的增高提示PH的

发生增加心力衰竭的风险。

小窝蛋白(caveolae,Cav)是一种50~100nm的瓶颈形质膜内陷结构,其参与细胞质膜微囊的组成。Caveolae家族有Caveolin-1,Caveolin-2和Caveolin-3三种蛋白亚型^[10],Cav-1是Caveolae的主要蛋白质成分,其存在于多种细胞中,包括内皮细胞、平滑肌细胞和上皮细胞。最近的研究表明Cav-1可能与PH的发病机制有关^[11],Cav-1通过和内皮型一氧化氮合成酶结合对靶蛋白进行负调控。研究发现野百合碱诱导的大鼠PH模型和人PH内皮细胞中的Cav-1水平显著丢失^[9],目前Cav-1在PH的研究主要集中在动物实验中,与COPD相关的PH患者的人体研究较少。侯万举等^[12]通过分析65例稳定期COPD患者的临床资料结果显示对照组、COPD组及COPD-PH组Cav-1水平呈逐渐降低趋势,血清Cav-1对诊断COPD并发PH有较高的敏感度和特异度,这与多普勒超声诊断仪测量的PASP结果比较有较好的一致性。本研究对COPD患者的研究结果与侯万举等的结论相符,进一步研究显示Cav-1分别与FEV1/Pre,FEV1/FVC,PO₂呈正相关性,而与PCO₂,PASP,IL-6及BNP水平呈负相关性。提示Cav-1可能参与了COPD患者PH的形成过程,推测其可能通过抑制炎症因子的释放延缓COPD患者的气管重塑和血管内皮的损伤。

CXCL12是一种与炎症反应密切相关的细胞因子,研究显示COPD患者外周血液CXCL12含量明显增加,经过治疗后其水平明显降低^[13]。有报道认为CXCL12能促进淋巴细胞和单核巨噬细胞等炎症细胞的聚集和浸润,诱导炎症反应的进一步加重^[5]。CXCL12在PH中的作用已被证实,内皮细胞的增殖对PH的发病机制至关重要。BHAGWANI等^[14]研究发现,PH患者肺血管内皮细胞的增殖与巢蛋白的上调有关,体外培养的大鼠和人肺内皮细胞中均表达巢蛋白。研究发现内皮细胞中巢蛋白过度表达,促进CXCL12的过量表达导致肺血管内皮细胞增殖并诱导PH的发生。本研究显示对照组、NPH组及PH组CXCL12水平呈逐渐升高趋势,分析原因认为COPD患者机体处于慢性炎症状态,这种状况诱导了肺血管的重构,最终导致PH的形成。进一步地研究显示CXCL12水平与FEV1/Pre,FEV1/FVC,PO₂,PCO₂,PASP,IL-6及BNP水平呈明显相关性,提示CXCL12可能与COPD的发生发展相关。推测下调CXCL12水平可能抑制炎症因子释放,缓解COPD病情进展,改善患者的临床症状。

本研究还存在一定的局限性,如样本量少不足以代表所有病患情况,期待更深入、更大样本的研究。但本研究确切发现,血清Cav-1和CXCL12水

平在COPD的发生发展中具有重要的作用,其水平的变化可能与PH的发生相关。

参考文献:

- [1] 崔雨佳,刘忠.外周血嗜酸性粒细胞水平与慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者临床预后的相关性分析[J].现代检验医学杂志,2020,35(3):129-132,164.
CUI Yujia, LIU Zhong. Relationship between peripheral blood eosinophil level and the prognosis of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine,2020,35(3): 129-132,164
- [2] 王永丽.慢性阻塞性肺病患者血清VEGF,bFGF水平与肺动脉高压的关系研究[J].临床肺科杂志,2019,24(5):849-852.
WANG Yongli. Relationship between serum VEGF and bFGF levels and pulmonary arterial hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Journal of Clinical Pulmonary Medicine, 2019, 24 (5): 849-852.
- [3] GUAN P, CAI WT, JIANG F, et al. Caveolin-1 improves lung injury in rats with chronic obstructive pulmonary disease partially through Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents, 2020, 34(2):457-465.
- [4] YU Wancheng, CHEN Haiying, YANG Hongli, et al. Dissecting molecular mechanisms underlying pulmonary vascular smooth muscle cell dedifferentiation in pulmonary hypertension: role of mutated caveolin-1 (Cav1 F92A)-bone marrow mesenchymal stem cells [J]. Heart Lung Circ. 2019,28(10):1587-1597.
- [5] 郭青春,张杰根,华军霞,等.血清趋化因子CXCL12与LCR用于老年COPD合并呼吸衰竭患者预后预测的临床价值[J].新疆医科大学学报,2019,42(9):1163-1166,1170.
GUO Qingchun, ZHANG Jiegen, HUA Junxia, et al. The predictive value of serum CXCL12 and LCR in the prognosis of elderly patients with COPD complicated with respiratory failure[J]. Journal of Xinjiang Medical University,2019,42(9): 1164-1166,1170.
- [6] 张子洲,钱璞,沈科.布地奈德福莫特罗粉吸入剂联合血必净治疗慢性阻塞性肺疾病患者的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2019,35(1):10-13.
ZHANG Zizhou, QIAN Pu, SHEN Ke. Clinical trial of budesonide formoterol powder inhaler combined with Xuebijing on patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. the Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2019,35 (1): 10-13.
- [7] 曹秀丽,宫志鹏,康玉英,等.炎症因子与慢性阻塞性肺疾病并发肺动脉高压的相关性研究[J].中国煤炭工业医学杂志,2020,23(1):99-103.
CAO Xiuli, GONG Zhipeng, KANG Yuying, et al. Study on the relationship between inflammatory factors and chronic obstructive pulmonary disease complicated with pulmonary hypertension[J]. Chinese Journal of Coal Industry Medicine, 2020,23 (1): 99-103.
- [8] 王琛,李智,谭林.PPAR γ 激动剂对COPD大鼠炎症及血管重塑指标的影响[J].中国临床医学,2020,27(4):670-673.

(下转第50页)