

慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清甘油磷脂代谢物 LPC18:3, LPE 16:1 水平变化与临床预后相关性研究

金吉明, 吴艳杰, 闫世林, 李占增, 柳 洋 (唐山市人民医院急诊科, 河北唐山 063000)

摘要: **目的** 探索慢性阻塞性肺疾病急性加重期 (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD) 患者血清甘油磷脂代谢物溶血磷脂酰胆碱 (lysophosphatidylcholine, LPC) 18:3, 溶血磷脂酰乙醇胺 (lysophosphatidylethanolamine, LPE) 16:1 水平及两者对临床预后的相关性研究。**方法** 选取2019年1月~2022年1月唐山市人民医院诊治的112例AECOPD患者为AECOPD组, 根据随访3个月预后分为生存组 ($n=90$) 和死亡组 ($n=22$)。以同期60例COPD稳定期患者为稳定期组, 60例健康人群为对照组。应用高效液相色谱-串联质谱法 (HPLC-MS/MS) 检测各组血清LPC18:3和LPE16:1水平。相关性采用Pearson相关性分析。Logistic回归分析AECOPD患者预后影响因素。受试者工作特征 (ROC) 曲线分析LPC18:3, LPE16:1的预后评估价值。K-M曲线比较不同血清LPC18:3和LPE16:1表达组AECOPD患者预后差异。**结果** AECOPD组血清LPC18:3 ($21.67 \pm 4.35 \mu\text{mol/L}$)、LPE16:1 ($16.20 \pm 5.17 \mu\text{mol/L}$)、峰值呼气流速占预计值的百分比 (PEF%pred)、第1秒用力呼气容积占预计值百分比 (FEV1%pred), 1秒钟用力呼气容积占用力肺活量百分比 (FEV1/FVC%) 低于稳定期组 ($43.24 \pm 6.17 \mu\text{mol/L}$, $32.19 \pm 5.98 \mu\text{mol/L}$) 和对照组 ($68.14 \pm 8.78 \mu\text{mol/L}$, $44.82 \pm 7.44 \mu\text{mol/L}$), 差异具有统计学意义 ($F/\chi^2=461.240 \sim 1102.534$, 均 $P < 0.05$)。AECOPD组血清LPC18:3, LPE16:1水平与肺功能指标PEF%pred, F%pred, FEV1/FVC%呈显著正相关 ($r=0.603 \sim 0.756$, 均 $P < 0.05$)。死亡组AECOPD患者COPD病程、降钙素原高于生存组 ($t=3.961$, 2.509), PEF%pred, FEV1%pred, FEV1/FVC%, 血清LPC18:3 ($17.20 \pm 4.11 \mu\text{mol/L}$) 和LPE16:1 ($10.15 \pm 3.03 \mu\text{mol/L}$) 低于生存组 ($22.76 \pm 4.35 \mu\text{mol/L}$, $17.68 \pm 5.22 \mu\text{mol/L}$), 差异具有统计学意义 ($t=4.141 \sim 6.490$, 均 $P < 0.05$)。血清LPC18:3 (OR=0.691, 95%CI:0.519~0.920), LPE16:1 (OR=0.586, 95%CI:0.382~0.901) 是影响AECOPD患者预后独立保护因素; COPD病程 (OR=1.510, 95%CI:1.203~1.895)、降钙素原 (OR=1.759, 95%CI:1.159~2.671) 是危险因素。血清LPC18:3, LPE 16:1二者联合对AECOPD患者预后评估的曲线下面积 (95%CI) 为0.866 (0.822~0.907), 优于血清LPC18:3, LPE16:1单独预测的0.794 (0.748~0.830), 0.786 (0.739~0.836), 差异具有统计学意义 ($Z=3.957$, 4.195 , $P=0.002$, < 0.001)。血清LPC18:3, LPE16:1低表达组AECOPD患者的死亡风险高于血清LPC18:3, LPE16:1高表达组, 差异具有统计学意义 (Log-Rank $\chi^2=4.475$, 5.763 , $P=0.034$, 0.016)。**结论** AECOPD患者血清甘油磷脂代谢物LPC18:3, LPE16:1水平显著降低, 与肺功能状况有关, 两者联合能够有效评估AECOPD患者预后。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病急性加重期; 溶血磷脂酰胆碱 18:3; 溶血磷脂酰乙醇胺 16:1

中图分类号: R563; R446.11 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2024) 04-093-07

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2024.04.017

Study on the Correlation between Changes in Serum Glycerophospholipid Metabolites LPC18:3 and LPE 16:1 Levels and Their Clinical Prognosis in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

JIN Jiming, WU Yanjie, YAN Shilin, LI Zhanzeng, LIU Yang

(Department of Emergency, Tangshan People's Hospital, Hebei Tangshan 063000, China)

Abstract: Objective To explore the expression levels of serum glycerophospholipid metabolites lysophosphatidylcholine (LPC) 18:3 and lysophosphatidylethanolamine (LPE) 16:1 in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) and their correlation with clinical prognosis. **Methods** A total of 112 AECOPD patients diagnosed and treated in Tangshan People's Hospital from January 2019 to January 2022 were selected as the AECOPD group. According to the 3-month follow-up prognosis of the AECOPD group patients, they were divided into survival group ($n=90$) and death group ($n=22$). During the same period, 60 stable COPD patients were selected as the stable period group, while 60 healthy individuals in the same period were selected as the control group. High performance liquid chromatography tandem mass spectrometry

基金项目: 河北省医学科学研究课题 (20191726)。

作者简介: 金吉明 (1964-), 男, 本科, 副主任医师, 研究方向: 急诊医学, E-mail: jinjiming7797@126.com。

(HPLC-MS/MS) was used to detect serum LPC18:3 and LPE16:1 levels in each group. Pearson method was used to analyze their correlation. Logistic regression analysis was used to analyze factors affecting the prognosis of AECOPD patients. Receiver operating characteristic curve was drawn to evaluate the prognostic value of LPC18:3 and LPE16:1 in AECOPD patients. The prognosis of AECOPD patients with different serum LPC18:3 and LPE16:1 expression groups was compared by K-M curve. **Results** Serum LPC18:3 ($21.67 \pm 4.35 \mu\text{mol/L}$), LPE16:1 ($16.20 \pm 5.17 \mu\text{mol/L}$), PEF% pred, FEV1% pred, and FEV1/FVC% in AECOPD group were lower than those of stable phase group ($43.24 \pm 6.17 \mu\text{mol/L}$, $32.19 \pm 5.98 \mu\text{mol/L}$) and the control group ($68.14 \pm 8.78 \mu\text{mol/L}$, $44.82 \pm 7.44 \mu\text{mol/L}$), with significant differences ($F=461.240 \sim 102.534$, all $P<0.05$). The serum LPC18:3 and LPE16:1 levels in the AECOPD group were positively correlated with lung function indicators such as PEF% pred, FEV1% pred, and FEV1/FVC% ($r=0.603 \sim 0.756$, all $P<0.05$). The course of COPD and PCT of AECOPD patients in the death group were higher than those in the survival group ($t=3.961, 2.509$), while the PEF% pred, FEV1% pred, FEV1/FVC%, serum LPC18:3 ($17.20 \pm 4.11 \mu\text{mol/L}$), and LPE16:1 ($10.15 \pm 3.03 \mu\text{mol/L}$) in the death group were lower than those in the survival group ($22.76 \pm 4.35 \mu\text{mol/L}$, $17.68 \pm 5.22 \mu\text{mol/L}$), with significant differences ($t=4.141 \sim 6.490$, all $P<0.05$). Serum LPC18:3 (OR=0.691, 95%CI:0.519~0.920) and LPE16:1 (OR=0.586, 95%CI:0.382~0.901) were independent protective factors, while the course of COPD (OR=1.510, 95%CI:1.203~1.895) and procalcitonin (OR=1.759, 95%CI:1.159~2.671) were risk factors affecting the prognosis of AECOPD patients. The area under the curve (95%CI) of combined serum LPC18:3 and LPE16:1 for prognosis evaluation of AECOPD patients was better than that of serum LPC18:3 and LPE16:1 predicted separately [0.866 (0.822~0.907) vs 0.794 (0.748~0.830), 0.786 (0.739~0.836)] ($Z=3.957, 4.195, P=0.002, <0.001$). The mortality risk of AECOPD patients in the low expression group of LPC18:3 and LPE16:1 was higher than that in the high expression group of LPC18:3 and LPE16:1 (log rank $\chi^2=4.475, 5.763, P=0.034, 0.016$). **Conclusion** The serum levels of glycerophospholipid metabolites LPC18:3 and LPE16:1 in AECOPD patients were decreased, which were related to lung function status. The combination of the two may effectively evaluate the prognosis of AECOPD patients.

Keywords: acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; LPC18:3; LPE16:1

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是持续慢性气道炎症导致的不完全可逆的气道阻塞, 中老年人常见^[1]。细菌、病毒及空气污染等因素能够加重 COPD 稳定期患者的下呼吸道炎症, 诱发 COPD 急性加重期 (acute exacerbation of COPD, AECOPD), 严重时可导致患者死亡^[2]。寻找到可靠和客观的生物标志物, 对于 AECOPD 的早期诊断和指导治疗意义重大。甘油磷脂是细胞膜的主要成分, 能够包裹生物活性物质, 作为信号分子的前体, 参与细胞生长、迁移、信号识别和转导以及细胞凋亡等过程, 在肺部感染、哮喘和 COPD 等疾病中均发挥重要的调节作用^[3-5]。有学者通过高通量代谢组学研究发现, COPD 患者甘油磷脂的代谢产物溶血磷脂酰胆碱 (lysophosphatidylcholin, LPC) 18:3 和溶血磷脂酰乙醇胺 (lysophosphatidylethanolamine, LPE) 16:1 表达下调, 影响肺泡表面活性物质的产生, 是潜在的评估 AECOPD 发生的血清标志物^[6-7]。但目前为止, 对于 AECOPD 患者 LPC18:3, LPE16:1 的表达及两者在预后评估价值的研究较少。本研究通过检测 AECOPD 患者血清 LPC18:3 和 LPE16:1 水平, 分析两者对 AECOPD 患者预后评估价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2019 年 1 月~2022 年 1 月唐山市人民医院诊治的 112 例 AECOPD 患者为

AECOPD 组。纳入标准: ① AECOPD 的诊断符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》标准, 吸入支气管扩张剂后行肺功能检查第一秒用力呼气容积 (forced expiratory volume in one second, FEV1) / 用力肺活量 (forced vital capacity, FVC) $<70\%$ ^[8]; ② 临床资料、实验室检查及随访资料完整; ③ 患者已签署知情同意书。排除标准: ① 并发 COPD 以外的其它肺部疾病, 如肺纤维化、间质性肺炎等; ② 近二个月接受糖皮质激素治疗; ③ 并发自身免疫性疾病、恶性肿瘤及急性心脑血管疾病; ④ 并发严重肝肾肾功能不全; ⑤ 并发急慢性感染性疾病、炎症性疾病及结缔组织病等。AECOPD 组患者中, 男性 63 例, 年龄 47~78 (63.10 ± 9.87) 岁, 女性 49 例, 年龄 48~79 (62.86 ± 10.12) 岁, 体质指数 (body mass index, BMI) $18.16 \sim 28.17$ (22.27 ± 2.61) kg/m^2 ; 吸烟史 51 例, 高血压史 37 例。选取同期收治的 60 例 COPD 稳定期患者为稳定期组。稳定期组患者近三个月内的临床症状相对稳定或较轻, 无需住院治疗或调整日常用药及剂量, 同时排除其它肺部疾病、自身免疫性疾病、恶性肿瘤及急性心脑血管疾病及激素用药史等。其中男性 33 例, 女性 27 例, 年龄 46~78 (61.88 ± 9.72) 岁, BMI $18.21 \sim 29.03$ (22.27 ± 2.61) kg/m^2 ; 吸烟史 26 例, 高血压史 21 例。选取体检的 60 例健康人为对照组, 男性 34 例, 女性 26 例, 年龄 47~78 ($62.33 \pm$

10.25) 岁; BMI 18.15 ~ 28.85 (22.30 ± 2.73) kg/m²; 吸烟史 25 例, 高血压史 23 例。三组年龄、性别、BMI、吸烟史及高血压史比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2/F=0.038, 0.194, 0.148, 0.251, 0.483$, 均 $P>0.05$)。本研究已通过医院伦理审核 (20241598)。

1.2 仪器与试剂 采用美国 Beckman AU680 全自动生化分析仪及配套试剂检测血生化指标。采用雷度公司生产的 ABL80 型血气分析仪分析血清指标。采用德国 MasterScreen 型肺功能测试系统检测肺功能指标。使用美国 Thermo 公司, Ultimate 3000LC,Q Exactive 型液相色谱质谱联用分析平台分析脂质成分。使用 Lipid Search 软件 (美国 Thermo 公司) 对检测数据进行提取和处理。

1.3 方法

1.3.1 临床资料收集: 收集研究对象性别、年龄、BMI, 吸烟史、高血压史、COPD 病程、多器官功能不全及住院期间有无使用无创正压机械通气等临床资料。血生化指标: 收集患者入院后空腹 8h 以上肘部静脉血 5ml, 放置于经抗凝处理的试管内, 送至我院化验中心检查, 记录参数包括: 三酰甘油 (triacylglycerol, TG)、总胆固醇 (Total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、降钙素原 (procalcitonin, PCT) 和 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)。血气分析指标: 入院当天, 不吸氧时抽取 2 ml 桡动脉血, 检测动脉血氧分压 (partial pressure of oxygen, PaO₂), 动脉血二氧化碳分压 (partial pressure of carbon xide, PaCO₂), 氧合指数 (PaO₂/FiO₂)。记录患者肺功能报告中肺功能指标, 包括峰值呼气流速占预计值的百分比 (peak expiratory flow rate as a percentage of predicted normal value, PEF%pred), FEV1 占预计值百分比 (FEV1 in one second/Predicted value ratio, FEV1%pred), FEV1 占 FVC 百分比 (FEV1/FVC%)。

1.3.2 血清 LPC18:3, LPE16:1 检测: 取 AECOPD 组、稳定期组和对照组空腹 8h 以上静脉血 5ml, 3 000r/

min 离心 10min, 取血清使用仪器分析平台为 LC-MS (Thermo, Ultimate 3000LC,Q Exactive) 提取脂质。色谱柱: Phenomenex Kinetex C18 (100 mm × 2.1 mm, 1.7 μm)。色谱分离条件为: 柱温 50℃, 流速 0.3 ml/min。流动相组成: A: 乙腈:水 (60:40, v/v), 溶液含 10 mmol/L 甲酸铵。B: 乙腈:异丙醇 (10:90, v/v), 溶液含 10mmol/L 甲酸铵。进样量为 2 μl, 自动进样器温度 10℃。质谱检测参数: 扫描模式: 一级全扫描 (Full Scan, ESI+, m/z 200~1 200; ESI-, m/z 200~1200)与数据依赖性二级质谱扫描 (dd-MS2, TopN=10)。分辨率: 70 000(一级质谱)&17 500 (二级质谱)。碰撞模式: 高能量碰撞解离。根据血清 LPC18:3, LPE16:1 表达的平均值 21.67 μmol/L, 16.20 μmol/L, 将 AECOPD 组患者分为 LPC18:3 高表达组 (n=52) 和低表达组 (n=60), LPE16:1 高表达组 (n=55) 和低表达组 (n=57)。

1.3.3 随访方法: AECOPD 患者均随访 3 个月, 以电话及门诊复查的方式随访, 了解患者生存状态, 随访终点为患者出现死亡或到达随访终止时间, 随访期间无失访。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 26.0 软件处理数据。计数资料以 n (%) 表示, 组间采用卡方检验。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间用独立样本 t 检验。三组比较采用 F 检验, 组间比较采用 LSD-t 检验。相关性分析采用 Pearson 法。Logistics 回归分析 AECOPD 预后影响因素。受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 LPC18:3, LPE16:1 对 AECOPD 的预后评估价值。K-M 曲线比较不同血清 LPC18:3, LPE16:1 表达组 AECOPD 患者预后差异。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组血清 LPC18:3, LPE16:1 水平及肺功能指标比较 见表 1。AECOPD 组血清 LPC18:3, LPE16:1, PEF%pred, FEV1%pred, FEV1/FVC% 低于稳定期组和对照组, 差异具有统计学意义 (均 P<0.05)。

表 1 三组血清 LPC18:3, LPE16:1 水平比较

参数	AECOPD 组 (n=112)	稳定期组 (n=60)	对照组 (n=60)	F	P
LPC18:3 (μmol/L)	21.67 ± 4.35 ^{##}	43.24 ± 6.17 [*]	68.14 ± 8.78	1 102.534	< 0.001
LPE16:1 (μmol/L)	16.20 ± 5.17 ^{##}	32.19 ± 5.98 [*]	44.82 ± 7.44	461.240	< 0.001
PEF%pred	52.36 ± 4.69	56.78 ± 5.65	81.83 ± 8.62	466.191	< 0.001
FEV1%pred	47.25 ± 5.06	57.22 ± 6.15	89.64 ± 7.34	988.423	< 0.001
FEV1/FVC%	41.19 ± 5.63	61.09 ± 6.21	83.49 ± 7.91	858.091	< 0.001

注: * 与对照组比较, t=46.446, 17.973, 29.544, 10.249, 均 P<0.05; * 与稳定期组比较, t=26.644, 18.289, 均 P<0.05。

2.2 AECOPD 组血清 LPC18:3, LPE16:1 水平与肺功能指标的相关性 见表 2。AECOPD 组血清 LPC18:3, LPE16:1 水平与 PEF% pred, FEV1%pred, FEV1/FVC% 呈显著正相关。

2.3 不同预后 AECOPD 患者临床指标比较 见表 3。AECOPD 患者随访中, 无失访, 死亡 22 例, 死亡原因均与 AECOPD 病情相关。死亡组 AECOPD 患者 COPD 病程、PCT 高于生存组, PEF%pred, FEV1%pred, FEV1/FVC%, 血清 LPC18:3, LPE16:1 水平低于生存组, 差异具有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

表 3 不同预后 AECOPD 患者临床指标比较 [$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$]

类 别	死亡组 ($n=22$)	生存组 ($n=90$)	t/χ^2	P
年龄 (岁)	64.34 \pm 10.12	62.20 \pm 9.41	0.942	0.348
性别 (男/女)	13/9	50/40	0.090	0.764
BMI (kg/m^2)	21.91 \pm 2.80	22.36 \pm 2.25	0.800	0.425
吸烟史 [$n(\%)$]	12 (54.55)	39 (43.33)	0.896	0.344
高血压史 [$n(\%)$]	7 (31.82)	30 (33.33)	0.015	0.904
COPD 病程 (年)	5.54 \pm 1.33	4.31 \pm 1.30	3.961	< 0.001
TC (mmol/L)	7.91 \pm 2.13	7.84 \pm 2.14	0.138	0.891
TG (mmol/L)	2.54 \pm 0.72	2.50 \pm 1.00	0.176	0.860
HDL-C (mmol/L)	0.75 \pm 0.16	0.80 \pm 0.17	1.250	0.214
LDL-C (mmol/L)	7.09 \pm 2.18	6.86 \pm 1.92	0.490	0.625
CRP (mg/L)	80.17 \pm 22.30	74.50 \pm 20.34	1.150	0.253
PCT ($\mu\text{g}/\text{L}$)	0.52 \pm 0.15	0.44 \pm 0.13	2.509	0.014
无创正压机械通气 [$n(\%)$]	14 (55.56)	50 (52.48)	0.513	0.474
PaCO ₂ (mmHg)	84.01 \pm 11.47	82.34 \pm 10.92	0.637	0.526
PaO ₂ (mmHg)	58.17 \pm 9.35	59.26 \pm 8.87	0.511	0.610
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	196.46 \pm 14.42	198.22 \pm 15.26	0.490	0.625
PEF%pred	50.01 \pm 4.51	55.26 \pm 4.73	4.708	< 0.001
FEV1%pred	44.19 \pm 5.13	50.10 \pm 4.86	5.058	< 0.001
FEV1/FVC%	38.32 \pm 5.70	43.72 \pm 5.43	4.141	< 0.001
多器官功能不全 [$n(\%)$]	7 (31.82)	8 (8.89)	3.037	0.081
LPC18:3 ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	17.20 \pm 4.11	22.76 \pm 4.35	5.430	< 0.001
LPE16:1 ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	10.15 \pm 3.03	17.68 \pm 5.22	6.490	< 0.001

2.4 Logistics 回归分析影响 AECOPD 患者预后的因素 见表 4, 图 1。以 AECOPD 患者预后为因变量 (1=死亡, 0=生存), 将表 3 中差异具有统计学意义的指标 ($P < 0.05$) 纳入多因素 Logistic 回

表 2 AECOPD 组血清 LPC18:3, LPE16:1 水平与肺功能指标的相关性

项目	LPC18:3		LPE16:1	
	r	P	r	P
PEF% pred	0.668	< 0.001	0.691	< 0.001
FEV1%pred	0.712	< 0.001	0.756	< 0.001
FEV1/FVC%	0.707	< 0.001	0.603	< 0.001

归方程, 结果 COPD 病程、PCT 是影响 AECOPD 患者预后独立危险因素, 血清 LPC18:3, LPE16:1 是保护因素。

表 4 Logistics 回归分析影响 AECOPD 患者预后的因素

因 素	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
COPD 病程	0.412	0.116	12.615	1.510	1.203~1.895	< 0.001
PCT	0.565	0.213	7.036	1.759	1.159~2.671	< 0.001
PEF% pred	0.246	0.208	1.399	1.279	0.851 ~ 1.923	0.348
FEV1%pred	0.378	0.251	2.268	1.461	0.892 ~ 2.387	0.261
FEV1/FVC%	0.171	0.160	1.142	1.186	0.867 ~ 1.624	0.457
LPC18:3	-0.369	0.146	6.388	0.691	0.519 ~ 0.920	< 0.001
LPE16:1	-0.534	0.219	5.946	0.586	0.382 ~ 0.901	< 0.001

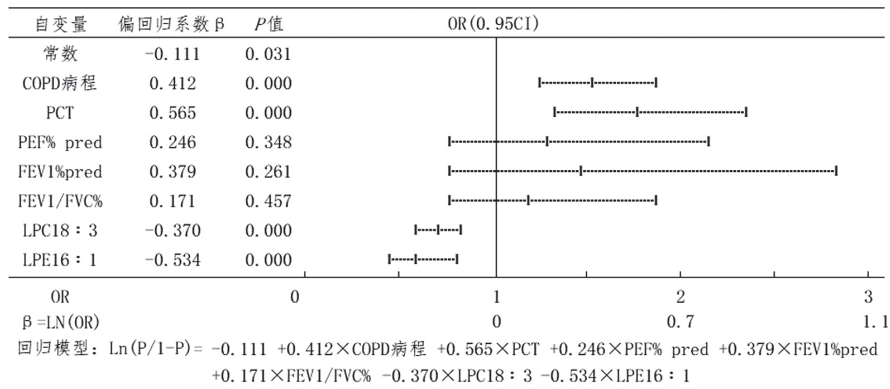


图1 回归模型及回归结果森林图

2.5 血清 LPC18:3, LPE16:1 对 AECOPD 患者预后的评估价值 血清 LPC18:3, LPE16:1 联合对 AECOPD 患者预后评估的曲线下面积分别是 0.866, 优于血清 LPC 18:3, LPE 16:1 单独预测的 0.794, 0.786, 差异具有统计学意义 ($Z=3.957, 4.195, P=0.002, < 0.001$)。见表 5, 图 2。

表 5 血清 LPC18:3, LPE16:1 及联合对 AECOPD 患者预后的评估价值

项目	最佳截断值	约登指数	敏感度	特异度	曲线下面积	95%CI
LPC18:3	17.66 $\mu\text{mol/L}$	0.495	0.705	0.790	0.794	0.748-0.830
LPE16:1	11.14 $\mu\text{mol/L}$	0.494	0.691	0.803	0.786	0.739-0.836
联合诊断		0.577	0.812	0.765	0.866	0.822-0.907

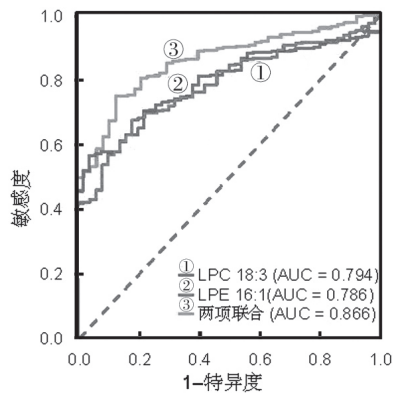
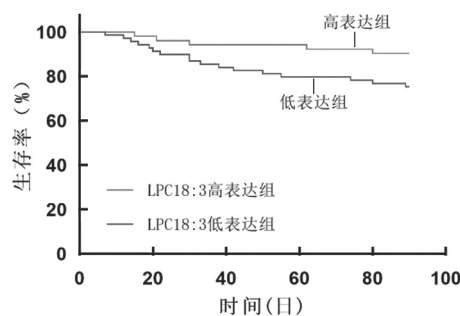


图2 血清 LPC18:3, LPE16:1 及联合检测对 AECOPD 患者预后的评估价值

2.6 不同血清 LPC18:3, LPE16:1 表达组 AECOPD 患者 K-M 曲线比较 见图 3。K-M 曲线分析发现, 血清 LPC18:3, LPE16:1 低表达组 AECOPD 患者



的死亡风险高于血清 LPC18:3, LPE16:1 高表达组, 差异具有统计学意义 ($\text{Log-Rank}\chi^2=4.475, 5.763, P=0.034, 0.016$)。

3 讨论

COPD 是一种异质性疾病, 是遗传因素、环境因素等导致肺血管、肺实质和气道的慢性炎症反应。COPD 病情不断进展, 当感染等诱因导致 AECOPD 发生时, 气道阻塞加重, 肺功能逐渐恶化, 严重时导致患者死亡^[9]。目前 AECOPD 的诊断主要根据患者临床症状、体征、肺功能检查、影像学检查和实验室检查综合评估, 但肺功能及影像学检查结果难以有效评估 AECOPD 疾病的发展进展和预后^[10]。因此, 有必要积极寻找影响 AECOPD 疾病进展及预后评估的血清生物标志物, 指导临床早期诊治和改善患者预后。

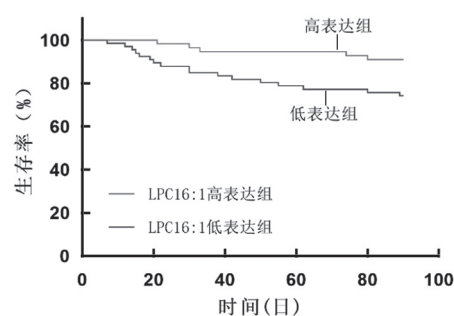


图3 不同血清 LPC18:3, LPE16:1 表达组 AECOPD 患者 K-M 曲线比较

甘油磷脂是细胞膜的重要组成部分, 参与维持细胞结构的完整和维持正常细胞的功能。近年

来研究发现, 磷脂酶 A2 能够切割降解甘油磷脂, 形成多种甘油磷脂代谢产物, 主要包括 LPC, LPE

等^[11]。LPC, LPE 均是二酰基甘油磷脂前体分子的单酰基水解产物,其中 LPC 是卵磷脂代谢产物,而 LPE 是磷脂酰乙醇胺经磷脂酶 A1 催化后的脱酰基产物,两者不仅参与维持细胞膜脂质双层的物理结构,还能直接与细胞膜表面的 G 蛋白偶联受体结合,影响膜受体的细胞信号传导^[12]。研究表明, LPC, LPE 作为细胞间和细胞内脂质介质,参与调节信号传导和气道炎症免疫反应,其表达失衡与 COPD, 肺纤维化及肺动脉高压等疾病的发生密切相关^[13]。研究表明, AECOPD 患者血清甘油磷脂代谢物, LPC18:3, LPE16:1 等溶血磷脂的异常表达,参与 AECOPD 的疾病发生,是 AECOPD 的早期诊断潜在生物标志物^[6]。

本研究中, AECOPD 组血清 LPC18:3, LPE16:1 水平均明显降低,提示 LPC18:3, LPE16:1 均参与 AECOPD 的疾病发生。LPC18:3, LPE16:1 均是人血液中浓度相对较高的溶血磷脂, LPC 18:3 是由磷脂酶 A2 水解磷脂酰胆碱产生,而 LPE16:1 是由磷脂酶 A2 水解磷脂酰乙醇胺产生。AECOPD 疾病发生时,机体处于缺氧、氧化应激状态, T 细胞免疫稳态失调,磷脂酶活性增加,这些改变会导致 LPC, LPE 酰基链的长度和饱和度的改变,导致多不饱和性的 LPC18:3, LPE16:1 表达降低,而饱和性的 LPC14:0, LPE 16:0 表达升高,这些变化均会导致 LPC, LPE 分子的生物特性和活性改变。基础研究表明,慢性呼吸道炎症性疾病发生时,磷脂酶活性显著增加,其能够水解磷脂酰胆碱形成溶血磷脂酰胆碱,同时溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶促进溶血磷脂酰胆碱 sn-2 位点的酰基经过连续的脱酰反应,从而降低内源性多不饱和性 LPC 18:3, LPE16:1 的浓度^[14]。有学者报道,通过增加多不饱和性 LPC18:3, LPE16:1 水平,改善 AECOPD 患者肺泡表面活性物质的脂质代谢障碍,是 AECOPD 患者的潜在治疗方案^[15]。本研究中, AECOPD 患者血清 LPC18:3, LPE16:1 水平与肺功能指标 PEF%pred, FEV1% pred, FEV1/FVC% 呈显著正相关,提示血清 LPC18:3, LPE16:1 水平有助于反映 AECOPD 患者肺功能状况。笔者分析, LPC18:3, LPE16:1 是肺泡表面活性物质的主要构成成分, LPC18:3, LPE 16:1 的水平降低导致气道上皮细胞分泌到肺泡中肺泡表面活性物质减少,引起肺泡表面张力增大,气道梗阻的严重程度增加,导致肺部细菌等病原体感染的风险增加,降低 AECOPD 患者肺功能^[16]。有学者使用高效液相色谱-串联质谱法对 COPD 患者血清和支气管肺泡灌洗液中的甘油磷脂表达谱进行研究,结果也证实血清 LPC18:3, LPE16:1 与 FEV1% pred, FEV1/

FVC 正相关,且 LPC18:3, LPE16:1 的表达随着肺功能结果的恶化而逐渐降低^[17-18]。研究表明, LPC18:3, LPE16:1 的降低可引起线粒体损伤和帕金森相关蛋白 PINK1 介导的细胞坏死,诱导肺泡上皮细胞凋亡,破坏肺泡结构,诱导小鼠急慢性肺部炎症和肺气肿的发生^[5]。

本研究中, COPD 病程、PCT 是影响 AECOPD 患者预后独立危险因素。PCT 是机体感染过程中由肝脏单核巨噬细胞分泌产生, AECOPD 患者血清 PCT 水平升高反映患者炎症反应程度较为严重,心血管疾病发生率较高,生存预后较差。此外, COPD 病程较长的 AECOPD 患者肺功能损伤更为严重,心脏等重要脏器功能较差,患者死亡率更高。本研究中,血清 LPC 18:3, LPE16:1 是影响 AECOPD 患者预后的独立保护因素,提示血清中 LPC18:3, LPE16:1 水平有助于评估 AECOPD 患者的生存预后。分析其原因,可能是 LPC18:3, LPE16:1 在 AECOPD 中主要发挥抗炎的生理保护作用。研究表明, LPC18:3 作为一种主要的多不饱和溶血磷脂酰胆碱,能够有效拮抗饱和溶血磷脂酰胆碱诱导的 T 细胞免疫激活,减少白细胞介素 (IL)-1 β , 干扰素 γ 和转化生长因子 β 1 的分泌、产生和活化,抑制白细胞聚集和浸润,发挥抗炎作用, LPC 18:3 的表达降低加重肺组织炎症反应损伤,加重 AECOPD 病情程度,增加患者死亡风险^[19]。另外, LPE 16:1 作为一种多不饱和溶血磷脂酰乙醇胺,在 AECOPD 中也发挥重要的抗炎作用。有研究发现, LPE16:1 能够通过减少白三烯 C4 的形成,降低血管通透性,降低促炎介质 IL-1 β , IL-6, 肿瘤坏死因子- α 和一氧化氮的水平,同时增加抗炎介质 IL-10 的水平,减轻酵母多糖 A 诱导的小鼠急性腹膜炎的炎症反应^[7, 19]。因此,血清甘油磷脂代谢物 LPC18:3, LPE16:1 的降低参与促进 AECOPD 疾病的发生发展过程,是新的评估 AECOPD 患者预后的血清标志物,但 AECOPD 是一种复杂的全身性疾病状态, LPC18:3, LPE16:1 在 AECOPD 中的具体作用机制值得进一步研究。

综上所述, AECOPD 患者血清甘油磷脂代谢物 LPC18:3, LPE16:1 水平降低,两者与患者肺功能状况有关,均参与 AECOPD 疾病的发生发展过程。COPD 病程、PCT 是影响 AECOPD 患者预后独立危险因素,血清 LPC18:3, LPE16:1 是保护因素。血清 LPC18:3, LPE16:1 二者联合对 AECOPD 患者预后具有较高的评估价值,有利于辅助临床医生评估 AECOPD 患者的临床预后,指导临床诊治和随访。本项研究也存在局限性:首先,本项研究的样本量较小,纳入的研究群体可能存在一定选

择性偏倚。其次,本研究中检测的血清 LPC18:3, LPE16:1 水平是 AECOPD 患者对慢性气道炎症的全身反应,并不能完全代表支气管和肺部的局部环境的炎症变化情况。笔者拟下一步增加样本量,同时结合痰液和支气管肺泡灌洗液样本分析,进一步验证两者与 AECOPD 的关系,并进行深入的机制研究,探讨两者的临床意义。

参考文献:

- [1] CHRISTENSON S A, SMITH B M, BAFADHEL M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Lancet*, 2022, 399(10342): 2227-2242.
- [2] ADIBI A, SIN D D, SAFARI A, et al. The acute COPD exacerbation prediction tool (ACCEPT): a modelling study[J]. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2020, 8(10): 1013-1021.
- [3] 方德刚,肖清华,杨柳,等. 2型糖尿病并发非酒精性脂肪性肝炎患者血清脂质组学分析及诊断价值研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2023, 38(3): 159-164.
FANG Degang, XIAO Qinghua, YANG Liu, et al. Serum lipomics analysis and diagnostic value of type 2 diabetes patients with nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2023, 38(3): 159-164.
- [4] GAI Xiaoyan, ZHANG Lijiao, CHANG Chun, et al. Metabolomic analysis of serum glycerophospholipid levels in eosinophilic and neutrophilic asthma[J]. *Biomedical and Environmental Sciences*, 2019, 32(2): 96-106.
- [5] CHEN Haipin, LI Zhouyang, DONG Lingling, et al. Lipid metabolism in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 2019, 14: 1009-1018.
- [6] GAI Xiaoyan, GUO Chenglin, ZHANG Linlin, et al. Serum glycerophospholipid profile in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Frontiers in Physiology*, 2021, 12: 646010.
- [7] WANG Yating, CHANG Chun, TIAN Sifan, et al. Differences in the lipid metabolism profile and clinical characteristics between eosinophilic and non-eosinophilic acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 2023, 10: 1204985.
- [8] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组,中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021年修订版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2021, 44(3): 170-205.
Chronic Obstructive Pulmonary Disease Group of Chinese Thoracic Society, Chronic Obstructive Pulmonary Disease Committee of Chinese Association of Chest Physician. Guidelines for the diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease (revised version 2021)[J]. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 2021, 44(3): 170-205.
- [9] FAN Xiaoye, DONG Tingting, YAN Kun, et al. PM2.5 increases susceptibility to acute exacerbation of COPD via NOX4/Nrf2 redox imbalance-mediated mitophagy[J]. *Redox Biology*, 2023, 59: 102587.
- [10] MARTÍNEZ-GESTOSO S, GARCÍA-SANZ M T, CALVO-ÁLVAREZ U, et al. Variability of blood eosinophil count and prognosis of COPD exacerbations[J]. *Annals of Medicine*, 2021, 53(1): 1152-1158.
- [11] DENG Mingming, YIN Yan, ZHANG Qin, et al. Identification of Inflammation-Related biomarker Lp-PLA2 for patients with COPD by comprehensive analysis[J]. *Frontiers in Immunology*, 2021, 12: 670971.
- [12] ZHANG Wen, DUN Su, PING Yin, et al. Differentially expressed long noncoding RNAs and mRNAs in PC12 cells under lysophosphatidylcholine stimulation[J]. *Scientific Reports*, 2022, 12(1): 19333.
- [13] BEAULIEU D, ATTWE A, BREAU M, et al. Phospholipase A2 receptor 1 promotes lung cell senescence and emphysema in obstructive lung disease[J]. *European Respiratory Journal*, 2021, 58(2): 2000752.
- [14] WANG Bo, TONTONNOZ P. Phospholipid remodeling in physiology and disease[J]. *Annual review of Physiology*, 2019, 81: 165-188.
- [15] TLATELPA-ROMERO B, CÁZARES-ORDOÑEZ V, OYARZÁBAL L F, et al. The role of pulmonary surfactant phospholipids in fibrotic lung diseases[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 24(1): 326.
- [16] CHRISTMANN U, PAGE A E, HOROHOV D W, et al. Lipidomic analysis of surfactant and plasma from horses with asthma and age-matched healthy horses[J]. *American Journal of Veterinary Research*, 2022, 83(9): ajvr.21.11.0179.
- [17] CRUICKSHANK-QUINN C I, JACOBSON S, HUGHES G, et al. Metabolomics and transcriptomics pathway approach reveals outcome-specific perturbations in COPD[J]. *Scientific Reports*, 2018, 8(1): 17132.
- [18] HALPER-STROMBERG E, GILLENWATER L, CRUICKSHANK-QUINN C, et al. Bronchoalveolar lavage fluid from COPD patients reveals more compounds associated with disease than matched plasma[J]. *Metabolites*, 2019, 9(8): 157.
- [19] ETO M, SHINDOU H, YAMAMOTO S, et al. Lysophosphatidylethanolamine acyltransferase 2 (LPEAT2) incorporates DHA into phospholipids and has possible functions for fatty acid-induced cell death[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2020, 526(1): 246-252.

收稿日期: 2023-11-25

修回日期: 2024-01-11