

血清一氧化氮、N 端脑利钠肽前体和降钙素原与慢性阻塞性肺疾病严重程度的相关性研究

田强, 沈云峰, 张洪波

(江汉大学附属医院检验科, 湖北 武汉 430015)

【摘要】 目的 探讨血清中一氧化氮(NO)、N 端脑利钠肽前体(NT-proBNP)和降钙素原(PCT)浓度与慢性阻塞性肺疾病(COPD)严重程度的相关性。方法 选取我院 2013-2015 年期间确诊为 COPD 患者 175 例作为研究组, 并根据 FEV₁/FVC、FEV₁% 预计值和临床症状将 COPD 分为轻度(45 例)、中度(40 例)、重度(46 例)和极重度(44 例)四组, 选取健康体检者 50 例作为对照组。检测五组受检者血清中 NO、NT-proBNP 和 PCT 浓度, 分析四组 COPD 患者和对照组之间各指标的差异及其与 FEV₁% 预计值的相关性。结果 对照组、COPD 轻度组、中度组、重度组和极重度组患者 FEV₁% 预计值分别为(87.1±6.7)%、(82.4±4.8)%、(58.9±6.2)%、(43.8±4.2)%和(26.7±2.7)%, 血清中 NO 水平分别为(35.66±13.85) μmol/L、(28.45±10.50) μmol/L、(20.65±7.56) μmol/L、(13.41±4.34) μmol/L 和(8.54±3.26) μmol/L, 呈递减趋势且各组 FEV₁% 预计值和 NO 水平差异有统计学意义($P<0.05$); 五组 NT-proBNP 水平分别为(45.6±8.6) pg/mL、(102±34.4) pg/mL、(214±45.2) pg/mL、(348±60.3) pg/mL 和(425±105.2) pg/mL, 呈递增趋势且各组 NT-proBNP 水平差异有统计学意义($P<0.05$); 重度和极重度 COPD 患者血清中 PCT 水平明显高于轻度、中度 COPD 患者和对照组 [(1.055±0.536) ng/mL、(2.564±1.135) ng/mL vs (0.081±0.043) ng/mL、(0.087±0.045) ng/mL、(0.062±0.026) ng/mL], 差异有统计学意义($P<0.05$); COPD 患者 FEV₁% 预计值与 NO 的浓度呈正相关($r=0.525, P<0.05$), 与 NT-proBNP 和 PCT 的浓度呈负相关($r=-0.685, P<0.05$; $r=-0.424, P<0.05$)。结论 COPD 患者严重程度的增加与血清 NO 浓度呈负相关与血清 NT-proBNP 和 PCT 浓度呈正相关。

【关键词】 一氧化氮; N 端脑利钠肽前体; 降钙素原; 慢性阻塞性肺疾病; 严重程度; 相关性

【中图分类号】 R563 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2016)07-1077-03

Correlation of NO, NT-proBNP and PCT in serum with the severity of chronic obstructive pulmonary disease.

TIAN Qiang, SHEN Yun-feng, ZHANG Hong-bo. Department of Clinical Laboratory, the Affiliated Hospital of Jianghan University, Wuhan 430015, Hubei, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the correlation and clinical significance of the levels of nitric oxide (NO), N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and procalcitonin (PCT) in serum with the severity of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** A total of 175 COPD patients in our hospital from 2013 to 2015 were selected as the research subjects, which were divided into four groups according to the FEV₁/FVC, FEV₁% predicted values and symptoms: mild group (45 cases), moderate group (40 cases), severe group (46 cases) and extremely severe group (44 cases). Fifty healthy subjects were selected as the control group. NO, NT-proBNP and PCT levels were detected, and changes of NO, NT-proBNP, PCT and their correlations with FEV₁% expected value were analyzed. **Results** The FEV₁% expected values in the control group, mild group, moderate group, severe group and extremely severe group were (87.1±6.7)%, (82.4±4.8)%, (58.9±6.2)%, (43.8±4.2)% and (26.7±2.7)%, and the serum NO levels were (35.66±13.85) μmol/L, (28.45±10.50) μmol/L, (20.65±7.56) μmol/L, (13.41±4.34) μmol/L and (8.54±3.26) μmol/L, respectively, showing an decreasing trend and with statistically significant difference ($P<0.05$). The serum NT-proBNP levels in the five groups were (45.6±8.6) pg/mL, (102±34.4) pg/mL, (214±45.2) pg/mL, (348±60.3) pg/mL and (425±105.2) pg/mL,

通讯作者: 田强。E-mail: 272193164@qq.com

- 小细胞肺癌临床疗效比较[J]. 海南医学, 2014, 25(21): 3151-3153.
- [13] Ellis PM, Coakley N, Feld R, et al. Use of the epidermal growth factor receptor inhibitors gefitinib, erlotinib, afatinib, dacomitinib, and icotinib in the treatment of non-small-cell lung cancer: a systematic review [J]. *Curr Oncol*, 2015, 22(3): 183-215.
- [14] Okamoto I, Fukuoka M. S-1: a new oral fluoropyrimidine in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer [J]. *Clin Lung Cancer*, 2009, 10(4): 290-294.
- [15] Ikemura S, Naoki K, Yasuda H, et al. A Phase II study of S-1 and irinotecan combination therapy in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2015, 45(4): 356-361.
- [16] Naito T, Seto T, Takeda K, et al. Phase II clinical trial of S-1 plus oral leucovorin in previously treated patients with non-small-cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2014, 86(3): 339-343.
- [17] 郭亚焕. 康艾注射液联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌疗效观察[J]. *陕西中医*, 2015, 36(10): 1322-1323.
- [18] Miyoshi S, Ito R, Katayama H, et al. Phase II trial of S-1 as third-line or further chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer [J]. *Int J Clin Oncol*, 2014, 19(6): 1005-1010.
- [19] Tomita Y, Oguri T, Takakuwa O, et al. S-1 monotherapy for previously treated non-small cell lung cancer: A retrospective analysis by age and histopathological type [J]. *Oncol Lett*, 2012, 3(2): 405-410.

(收稿日期: 2015-09-22)

respectively, showing an increasing trend, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The serum PCT levels in severe group and extremely severe group were significantly higher than those in mild group, moderate group, the control group [(1.055±0.536) ng/mL, (2.564±1.135) ng/mL vs (0.081±0.043) ng/mL, (0.087±0.045) ng/mL, (0.062±0.026) ng/mL]. In COPD patients, the FEV₁% predicted values had significant positive relationship with serum NO level ($r=0.525$, $P<0.05$), and were negatively correlated with the level of NT-proBNP and PCT ($r=-0.685$, $P<0.05$; $r=-0.424$, $P<0.05$). **Conclusion** There are significant relationships between aggravation of COPD and the reducing of NO level and the increasing of NT-proBNP and PCT.

【Key words】 Nitric oxide; NT-proBNP; Procalcitonin; Chronic obstructive pulmonary disease (COPD); Severity; Correlation

慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是以不完全可逆的气流受限为特征的气道阻塞性、肺部的破坏性疾病,是我国呼吸系统的常见病,其发生发展与空气污染、呼吸道感染等密切相关。研究表明,一氧化氮(NO)是一种由血管内皮细胞、上皮细胞、中性粒细胞以及部分神经细胞释放的血管活性物质,参与炎症反应过程;N端脑利钠肽前体(NT-proBNP)在心室受到负荷或损伤时明显升高,对急性心衰的鉴别诊断有较好的应用价值^[1];降钙素原(PCT)水平则可以反映肺部感染程度。本文旨在通过不同程度的COPD患者NO、NT-proBNP和PCT的变化,研究这些指标与COPD患者的严重程度相关性,为COPD患者病情发展、治疗及预后评估提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院2013-2015年期间确诊为COPD患者175例作为研究组,其中男性100例,女性75例,平均年龄(67.8±12.3)岁。所有患者的诊断与分期符合中华医学会关于慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2007年修订版)的诊断标准^[2],并依照第七版《内科学》中将FEV₁/FVC、FEV₁%预计值和临床症状作为COPD严重程度的分级标准,将175例COPD患者分为轻度,中度,重度和极重度。其中,轻度45例,中度40例,重度46例,极重度44例。选取健康体检者50例作为对照组,其中男性30例,女性20例,平均年龄(65.6±11.5)岁。患者在治疗前均未使用药物,且没有肝肾功能不全、恶性肿瘤等疾病。健康对照组均无吸烟史,没有呼吸道症状和心肺等疾病。所有患者和对照组的年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 检测指标 对所选取对象分别于治疗前测定肺功能,所有患者在入选时采用肺功能检测仪测定第1秒用力呼气肺活量(FEV₁)占预计值百分比(FEV₁%预计值)、1s内呼出的气量占全部用力呼气肺活量的比值(FEV₁/FVC),并于清晨空腹采抽取3 mL静脉血离心分离血清检测血清NO、NT-proBNP和PCT。

1.3 仪器与试剂 日本美能肺功能检测仪AS-507测定FEV₁%预计值和FEV₁/FVC;NO测定用Olympus Au400生化分析仪及南京聚力生物医学研究所提供试剂盒,方法为化学比色法;NT-proBNP测定

采用罗氏公司的Roche cobas e411电化学发光分析仪及原装试剂;PCT采用法国梅里埃MINI VIDAS型全自动免疫荧光酶标分析仪及原装试剂进行检测。所有仪器测试前均经过校准,并且质控均在控。

1.4 统计学方法 应用SPSS17.0统计软件进行数据分析,计量数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 q 检验;采用Pearson相关分析计算相关系数,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 COPD患者与对照组的年龄及FEV₁%预计值和FEV₁/FVC比较 COPD轻度组、中度组、重度组和极重度组患者FEV₁%预计值、FEV₁/FVC随COPD严重程度加重而递减并且显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 五组年龄及FEV₁%预计值和FEV₁/FVC的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	FEV ₁ %预计值(%)	FEV ₁ /FVC(%)
对照组	50	65.6±11.5	87.1±6.7	79.3±6.1
轻度组	45	66.7±10.8	82.4±4.8 ^a	62.7±5.2 ^a
中度组	40	67.2±12.6	58.9±6.2 ^{ab}	54.9±4.3 ^{ab}
重度组	46	67.6±12.1	43.8±4.2 ^{abc}	42.1±2.9 ^{abc}
极重度组	44	68.5±13.5	26.7±2.7 ^{abcd}	31.7±7.1 ^{abcd}

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与轻度组比较,^b $P<0.05$;与中度组比较,^c $P<0.05$;与重度组比较,^d $P<0.05$ 。

2.2 COPD患者与对照组NO、NT-proBNP和PCT比较 对照组、COPD轻度组、中度组、重度组、极重度组NO水平呈递减趋势,NT-proBNP水平呈递增趋势,五组之间差异有统计学意义($P<0.05$);重度和极重度COPD患者血清中PCT水平明显高于轻度、中度COPD患者和对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);对照组、COPD轻度组和中度组的PCT水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表2。

表2 五组NO、NT-proBNP和PCT的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	NO(μmol/L)	NT-proBNP(pg/mL)	PCT(ng/mL)
对照组	50	35.66±13.85	45.6±8.6	0.062±0.026
轻度组	45	28.45±10.50 ^a	102±34.4 ^a	0.081±0.043
中度组	40	20.65±7.56 ^{ab}	214±45.2 ^{ab}	0.087±0.045
重度组	46	13.41±4.34 ^{abc}	348±60.3 ^{abc}	1.055±0.536 ^{abc}
极重度组	44	8.54±3.26 ^{abcd}	425±105.2 ^{abcd}	2.564±1.135 ^{abcd}

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与轻度组比较,^b $P<0.05$;与中度组比较,^c $P<0.05$;与重度组比较,^d $P<0.05$ 。

2.3 COPD患者NO、NT-proBNP和PCT与FEV₁%预计值的相关性 经Pearson相关分析,COPD患者FEV₁%预计值与NO的浓度呈正相关($r=0.525, P<0.05$),与NT-proBNP和PCT的浓度呈负相关($r=-0.685, P<0.05; r=-0.424, P<0.05$)。

3 讨论

COPD的发生发展与气道的炎症反应密切相关,气道炎症反应也是COPD病理改变的重要特征,所以引起气道炎症的损伤的相关机制与气流阻塞的发生发展一定存在重要联系。而气道的阻塞情况通常用肺功能的检查来判断,其中FEV₁%预计值和FEV₁/FVC用来评价气道阻塞严重程度,也是COPD患者严重程度分级的重要指标。NO是一种非常重要的内皮衍生舒张因子,也是一种重要的生物学信使,在生理条件下,NO能够维持气道内环境的稳定性、保护呼吸道、舒张肺动脉和抑制气道平滑肌细胞增生、抑制肺动脉壁胶原合成的作用,所以NO的含量在呼吸系统的生理和病理过程中起重要作用。本研究中,COPD患者随着病情的严重程度增加NO水平降低,而NT-proBNP浓度随之升高,重度COPD患者的PCT浓度也随病情加重而升高,差异具有统计学意义($P<0.05$)。说明COPD患者气道的受限程度的增加,病情越严重,患者长期处在缺氧状态,反复感染、慢性缺氧和一些氧化产物对血管内皮细胞造成损伤加重,一氧化氮合酶(NOS)活性随之降低,导致NO合成减少。因此,NO可以间接反映COPD患者的病情严重程度。有研究证实NO在肺动脉高压形成中起了重要的作用^[3],进一步说明了NO在COPD的发生与发展过程中起到了重要作用。

NT-proBNP在心室表达,由人心肌细胞首先合成含108个氨基酸的B型钠尿肽原(proBNP),之后在内切酶的作用下被切割为含76个氨基酸的N末端B型钠尿肽原(即NT-proBNP)和含32个氨基酸的C端多肽BNP,当心室壁压力和张力的增加时分泌增加。目前,大家认为BNP和NT-proBNP与心力衰竭密切相关^[4],可以作为监测心衰的重要指标;随着COPD严重程度增加,患者气流受限程度加重,发生低氧血症和二氧化碳潴留以及肺泡毛细血管床破坏程度越高,更容易引起肺动脉高压,如果超过心功能代偿能力,引发心衰,心脏负荷加重,加上心肌缺氧和代谢障碍等因素,心肌细胞会分泌大量的NT-proBNP,因此COPD患者血清中NT-proBNP浓度与其严重程度呈正相关($P<0.05$)。

PCT主要由甲状腺C细胞产生,当严重的细菌、真菌、寄生虫感染以及脓毒血症和多脏器功能衰竭时血浆中的浓度升高;自身免疫性疾病、过敏和病毒感染时PCT不会升高;局部有限的细菌感染、轻微的和慢性炎症PCT水平也不会升高,是用于评估机体感染类别和活动情况的良好指标^[5],在反映其病情演变过程中具有早期诊断价值^[6],也为COPD患者的药物治疗提供指导依据。本文中,重度COPD患者病情越严重,体内产生的PCT水平越高,说明气道感染的炎症反应也越严重,这与PCT评价COPD患者严重程度及临床相关^[7]的结论基本一致,但在轻中度COPD患者中PCT水平差异无统计学意义($P>0.05$),因为PCT水平随细菌性感染特异性升高,而轻中度COPD患者的病情较为稳定,稳定期COPD患者很多情况下无细菌感染,但存在气道炎症反应^[8],因此PCT升高不明显。

总之,COPD的血清NO、NT-proBNP及PCT水平在评价COPD的严重程度有一定价值,可作为评估COPD患者病情发展,治疗及预后的参考指标。

参考文献

- [1] 胡北,叶珩,孙诚,等.床边检测氨基末端脑钠肽前体对急性呼吸困难的鉴别诊断价值[J].实用医学杂志,2013,29(6):925-927.
- [2] 中华医学会呼吸病分会慢性阻塞性肺疾病组.慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2007年修订版)[J].中华结核和呼吸杂志,2007,30(1):8-17.
- [3] Zhang D, Fang P, Jiang X, et al. Seaver hyperhomocysteinemia promotes bone marrow-derived and resident inflammatory monocyte differentiation and atherosclerosis in LDLr/CBS-deficient mice [J]. Circ Res, 2012, 111(1): 37-49.
- [4] Sakata K, Iida K, Mochiduki N, et al. Brain natriuretic peptide (BNP) level is closely related to the extent of left ventricular sympathetic overactivity in chronic ischemic heart failure [J]. Intern Med, 2009, 48(6): 393-400.
- [5] Lacoma A, Prat C, Andreo F, et al. Value of procalcitonin, C-reactive protein, and neopterin in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2011, 6: 157-169.
- [6] 骆婷婷,朱邦,方海俊,等.慢性阻塞性肺疾病细菌性肺炎患者PCT检测的临床意义[J].中华医院感染学杂志,2012,22(23):5196-5198.
- [7] 韦俊平,杨瑞青,刘斌,等.韦俊平,杨瑞青,刘斌,等.PCT与超敏C反应蛋白在AECOPD临床意义[J].临床肺科杂志,2014,19(12):2192-2194.
- [8] 王海英,谢明锦.慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清降钙素原、超敏C反应蛋白检测及其临床意义[J].海南医学,2014,25(21):3175-3176.

(收稿日期:2015-09-27)