

慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清趋化因子配体 18 的表达水平及其诊断价值

王玲 赵轲

〔摘要〕 **目的** 探讨慢性阻塞性肺疾病(COPD)急性加重期(AECOPD)患者血清趋化因子配体 18(CCL-18)的表达水平及其诊断价值。**方法** 纳入 AECOPD 患者 60 例(AECOPD 组),根据过去 1 年 COPD 急性加重发作次数将其分为频发组 27 例和偶发组 33 例;依据 COPD 全球倡议(GOLD)分期将其分为 I + II 期组 30 例、III 期组 20 例、IV 期组 10 例。选取肺功能正常的健康吸烟者 20 例作为对照组。比较各组受试者血清 CCL-18 水平。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 CCL-18 水平鉴别 AECOPD 患者和健康对照者、频发型和偶发型 AECOPD 患者的诊断效能。**结果** AECOPD 组患者血清 CCL-18 水平明显高于对照组($P < 0.001$)。频发组 AECOPD 血清 CCL-18 水平明显高于偶发组($P < 0.05$)。I + II 期组、III 期组、IV 期组 AECOPD 患者血清 CCL-18 水平依次升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 CCL-18 诊断 AECOPD 的敏感度为 84.1%,特异度为 76.7%,ROC 曲线下面积(AUC)为 0.86(95% CI 0.77 ~ 0.94, $P < 0.001$);血清 CCL-18 诊断频发型 AECOPD 的敏感度为 88.0%,特异度为 88.2%,AUC 为 0.92(95% CI 0.85 ~ 0.99, $P < 0.001$)。**结论** AECOPD 患者血清 CCL-18 水平较健康对照者升高,且随 GOLD 分期增高而升高,血清 CCL-18 可较好地鉴别 AECOPD 患者与健康对照者、频发型与偶发型 AECOPD 患者。

〔关键词〕 慢性阻塞性肺疾病; 急性加重期; 血清趋化因子配体 18; 诊断价值

Expression level of serum chemokine ligand 18 in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and its diagnostic value Wang Ling*, Zhao Ke. * Department of the Fifth Internal Medicine, Donghu Hospital, Wuhan 430074, China

〔Abstract〕 **Objective** To explore the expression level of serum chemokine ligand 18(CCL-18) in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease(AECOPD) and its diagnostic value. **Methods** A total of 60 patients with AECOPD(AECOPD group) were concluded. According to the frequency of acute exacerbation of COPD in the past year, they were divided into frequent group(27 cases) and accidental group(33 cases). According to the stage of global initiative for COPD(GOLD), they were divided into stage I + II group(30 cases), stage III group(20 cases) and stage IV group(10 cases). The 20 healthy smokers with normal lung function were selected as the control group. Levels of serum CCL-18 in subjects of each group were detected by enzyme linked immunosorbent assay(ELISA) and compared. The diagnostic efficacy of serum CCL-18 in distinguishing AECOPD patients from healthy controls, frequent AECOPD patients from occasional AECOPD patients was analyzed by receiver operating characteristic(ROC) curve. **Results** Level of serum CCL-18 in patients of AECOPD group was higher than that in control group($P < 0.001$). Level of serum CCL-18 in AECOPD patients of frequent group was higher than that in incidental group($P < 0.05$). Levels of serum CCL-18 in stage I + II group, stage III group and stage IV group increased gradually, and the differences were significant($P < 0.05$). Results of ROC curve analysis showed that sensitivity, specificity and area under ROC curve(AUC) of serum CCL-18 in diagnosing AECOPD were 84.1%, 76.7% and 0.86(95% CI 0.77-0.94, $P < 0.001$) respectively. Sensitivity, specificity and AUC of serum CCL-18 in diagnosing frequent AECOPD were 88.0%, 88.2% and 0.92(95% CI 0.85-0.99, $P < 0.001$). **Conclusion** The level of serum CCL-18 in patients with AECOPD is higher than that in healthy controls, and it increases along with GOLD stage increasing. Serum CCL-18 can distinguish AECOPD patients from healthy controls, frequent AECOPD patients and incidental AECOPD patients.

〔Key words〕 Chronic obstructive pulmonary disease; Acute exacerbation; Serum chemokine ligand 18; Diagnostic value

慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 是一种慢性进行性不可逆气流受限疾病。COPD 急性加重频繁发作不仅增加患者的经济负担,也是其住院率和死亡率增加的主要危险因素^[1-2]。COPD 是一种高度异质性疾病,其诊断主要依据症状和肺功能检查。趋化因子配体 18 (CCL-18) 是由肺内激活的单核/巨噬细胞和树突状细胞表达并分泌至循环中的大小为 7 kD 的蛋白质,其水平可反映肺部炎症状态^[3]。既往研究结果显示,COPD 患者血清 CCL-18 水平高于健康人群,其升高与 COPD 患者死亡率增加相关^[4]。本研究旨在探讨血清 CCL-18 水平是否可鉴别 COPD 急性加重期 (AECOPD) 患者和健康对照者、频发型和偶发型 AECOPD 患者。

对象与方法

1. 对象:纳入 2017 年 1 月~12 月武汉市东湖医院内五科收治的 AECOPD 患者 60 例 (AECOPD 组),其中 COPD 全球倡议 (GOLD) 分期 I、II、III、IV 期患者分别为 5 例 (1.8%)、25 例 (45.6%)、20 例 (35.1%)、10 例 (17.5%)。纳入标准:(1) 年龄 40~75 岁;(2) 吸烟量 ≥ 10 包/年;(3) 符合 GOLD 指南^[5] 的诊断标准:有持续性气流限制[吸入支气管扩张剂后第 1 秒用力呼气容积 (FEV₁)/用力肺活量 (FVC) < 0.70]。排除标准:(1) 哮喘、支气管扩张、结核、肺炎或其他部位感染;(2) 结缔组织疾病、关节炎、炎症性肠病;(3) 合并恶性肿瘤。AECOPD 的诊断标准^[6]:患者出现呼吸困难加重、咳嗽和 (或) 痰质、痰量改变超出日常变化,需要使用糖皮质激素或抗生素治疗,或去急诊室或住院治疗。根据过去 1 年 COPD 急性加重发作次数,将其分为频发组 (过去 1 年 COPD 急性发作次数 ≥ 2 次) 27 例和偶发组 (过去 1 年 COPD 急性发作次数 < 2 次) 33 例^[7]。选取同期于武汉市东湖医院就诊的年龄、性别与 AECOPD 组相匹配且吸烟量 ≥ 10 包/年、肺功能检查结果正常、有吸烟史的健康者 20 例作为对照组 (其中 16 例仍在吸烟,4 例正在戒烟)。本研究通过武汉市东湖医院伦理委员会审核批准,所有受试者均签署知情同意书。

2. 方法

(1) 肺功能检查:所有受试者均在安静状态下休

息 30 min,分别在吸入短效 β_2 受体激动剂 (沙丁胺醇) 前后采用肺功能测定仪 (美国 Sensormedics 公司) 检测肺功能 [包括 FEV₁ 占预测值的百分比 (FEV₁% pred) 和 FEV₁/FVC]。依据 GOLD 指南^[4] 对肺功能检查结果进行分期, GOLD I 期: FEV₁% pred $\geq 80\%$; GOLD II 期: $50\% \leq \text{FEV}_1\% \text{ pred} \leq 79\%$; GOLD III 期: $30\% \leq \text{FEV}_1\% \text{ pred} \leq 49\%$; GOLD IV 期: FEV₁% pred $\leq 29\%$ 。

(2) 血清 CCL-18 和 C 反应蛋白 (CRP) 水平测定:受试者在肺功能检查前安静状态下抽取上肢静脉血约 8 ml, 1 500 g 离心 10~15 min, 取血清保存于 -80°C 冰箱。采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测血清 CCL-18 水平, 采用免疫比浊法检测血清 CRP 水平。

3. 统计学处理:应用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 *t* 检验, 3 组间比较采用单因素方差分析, 两两比较用 *LSD-t* 检验; 计数资料以例数和百分比表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 CCL-18 水平鉴别 AECOPD 患者和健康对照者、频发型和偶发型 AECOPD 患者的诊断效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 对照组和 AECOPD 组受试者临床资料比较:对照组和 AECOPD 组患者性别构成比、年龄、BMI 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); AECOPD 组有吸烟史患者比例、FEV₁% pred 及 FEV₁/FVC 低于对照组, 吸烟量和血清 CCL-18 水平高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 1。

2. 偶发组和频发组患者临床资料比较:偶发组和频发组患者性别构成比、年龄、BMI 及 CRP 水平比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 频发组患者吸烟量、血清 CCL-18 水平、发作次数及需要住院患者比例均高于偶发组, FEV₁% pred 和 FEV₁/FVC 均低于偶发组 ($P < 0.05$), 见表 2。

3. 不同 GOLD 分期的 AECOPD 患者血清 CCL-18 和 CRP 水平比较:I + II 期组、III 期组及 IV 期组 AECOPD 患者血清 CCL-18 水平依次升高, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。I + II 期组、III 期组及 IV 期组 AECOPD 患者血清 CRP 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),

表 1 对照组和 AECOPD 组受试者临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 性别 (男/女) | 年龄 (岁) | BMI (kg/m ²) | 吸烟史 [例, (%)] | 吸烟量 (包/年) | FEV ₁ % pred (%) | FEV ₁ /FVC (%) | CCL-8 (ng/ml) |
|--------------|----|-------------|-------------------|-----------------------------|------------------|-------------------|--------------------------------|------------------------------|--------------------|
| 对照组 | 20 | 15/5 | 59.91 \pm 12.62 | 27.82 \pm 5.31 | 20 (100.0) | 22.31 \pm 17.20 | 84.41 \pm 21.90 | 76.83 \pm 10.52 | 95.40 \pm 38.22 |
| AECOPD 组 | 60 | 51/9 | 66.11 \pm 8.80 | 28.13 \pm 6.83 | 9 (15.0) | 49.52 \pm 24.93 | 45.73 \pm 15.24 | 62.10 \pm 11.41 | 180.31 \pm 75.50 |
| χ^2/t 值 | | 5.254 | 2.465 | 3.987 | 9.376 | 14.267 | 15.295 | 10.654 | 17.927 |
| <i>P</i> 值 | | 0.450 | 0.250 | 0.871 | 0.041 | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 |

表 2 偶发组和频发组患者临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 性别 (男/女) | 年龄 (岁) | BMI (kg/m ²) | 吸烟量 (包/年) | FEV ₁ % pred (%) | FEV ₁ /FVC (%) | CCL-18 (ng/ml) | CRP (mg/dl) | 发作次数 (次/年) | 需要住院 [例,(%)] |
|--------------|----|-------------|-------------|-----------------------------|--------------|--------------------------------|------------------------------|-------------------|----------------|---------------|-----------------|
| 偶发组 | 33 | 29/4 | 66.00±10.00 | 29.81±5.64 | 42.60±21.31 | 50.51±13.00 | 65.41±8.70 | 167.91±76.53 | 1.00±1.01 | 1.02±0.53 | 7(21.2) |
| 频发组 | 27 | 27/0 | 67.00±8.30 | 26.22±7.63 | 56.63±26.71 | 40.52±15.62 | 58.50±13.14 | 215.90±72.63 | 1.13±1.21 | 3.40±2.13 | 18(66.7) |
| χ^2/t 值 | | 13.202 | 1.943 | 1.451 | 8.250 | 18.366 | 4.454 | 3.204 | 1.767 | 6.743 | 15.280 |
| <i>P</i> 值 | | 0.060 | 0.691 | 0.065 | 0.036 | 0.012 | 0.026 | 0.010 | 0.528 | <0.001 | <0.001 |

表 3 不同 GOLD 分期的 AECOPD 患者血清 CCL-18 和 CRP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | CCL-18 (ng/ml) | CRP (mg/dl) |
|------------|----|---------------------------|-------------------------|
| I + II 期组 | 30 | 96.71±39.03 ^{ab} | 0.41±0.82 ^{ab} |
| III 期组 | 20 | 146.73±41.01 ^b | 1.10±0.82 |
| IV 期组 | 10 | 289.44±71.61 ^a | 1.23±1.34 |
| <i>F</i> 值 | | 22.780 | 3.290 |
| <i>P</i> 值 | | <0.001 | 0.025 |

注:与 III 期比较,^a*P*<0.05;与 IV 期比较,^b*P*<0.05

而 GOLD I + II 期 AECOPD 患者血清 CRP 水平低于 III 期组和 IV 期组(*P*<0.05), III 期组和 IV 期组 AECOPD 患者血清 CRP 水平比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 3。

4. 血清 CCL-18 水平对 AECOPD 和频发型 AECOPD 的诊断能力:ROC 曲线分析结果显示,当截断值为 108.76 ng/ml 时,血清 CCL-18 诊断 AECOPD 的敏感度为 84.1%,特异度为 76.7%,ROC 曲线下面积(*AUC*)为 0.86(95% *CI* 0.77~0.94, *P*<0.001),见图 1。当截断值为 184.71 ng/ml 时,血清 CCL-18 诊断频发型 AECOPD 的敏感度为 88.0%,特异度为 88.2%,*AUC* 为 0.92(95% *CI* 0.85~0.99, *P*<0.001),见图 2。

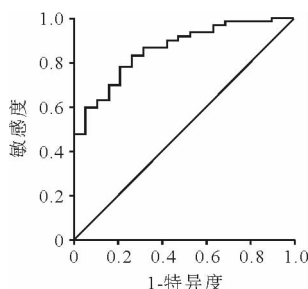


图 1 血清 CCL-18 水平鉴别 AECOPD 和健康对照者的 ROC 曲线

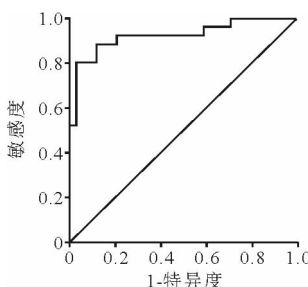


图 2 血清 CCL-18 水平鉴别频发型和偶发型 AECOPD 的 ROC 曲线

讨 论

COPD 是常见的呼吸系统慢性疾病,患者病情常在稳定期和急性加重期交替^[8-9]。AECOPD 病情严重程度的鉴别主要依靠患者的临床症状,缺乏有效的客观标准^[10]。除了已知的血清 CRP 外,尚无公认的可反映 COPD 严重程度的标志物^[11]。CCL-18 可参与原发性免疫反应及诱导肺成纤维细胞中的胶原产生^[12]。各种肺纤维化疾病如特发性肺纤维化、特发性间质性肺炎、系统性硬化症、结节病及过敏性肺炎患者均可出现血清 CCL-18 水平升高^[12]。本研究结果显示,AECOPD 患者血清 CCL-18 水平高于有吸烟史的健康者,与既往研究结果一致^[3]。AECOPD 患者血清 CCL-18 水平升高的确切机制尚未明确,可能因为,在各种有害物质的刺激下,巨噬细胞/单核细胞被激活,激活后的巨噬细胞转化为 M2 巨噬细胞^[13],而 M2 巨噬细胞活化与 COPD 患者肺内炎症失调显著相关^[14]。Shaykhiev 等^[15]报道,在吸烟患者的支气管肺泡灌洗液中,M2 巨噬细胞计数升高。M2 巨噬细胞激活后可刺激促炎因子白细胞介素(IL)-6、IL-8、基质金属蛋白酶(MMP)-1、MMP-9 及 CCL-18 的表达。既往大样本的研究结果显示,AECOPD 患者血清 CCL-18 水平明显高于稳定期 COPD 患者^[16]。

GOLD 分期是评估 COPD 患者病情严重程度的金标准^[17]。本研究结果显示,I + II 期组、III 期组及 IV 期组 AECOPD 患者血清 CCL-18 水平依次升高,其原因可能为随着气道阻塞程度加重,患者肺内炎症和缺氧程度也随之增加,进而导致炎症因子释放,刺激炎症细胞释放更多的 CCL-18 进入血液循环^[18]。

COPD 患者存在高度异质性,频发和偶发急性加重被认为是影响 COPD 患者治疗效果的两个重要表型^[19]。总体而言,频发组患者疾病严重程度高于偶发组,发作次数更为频繁,肺气流受限更为严重。有研究报道,COPD 急性加重频繁发作不仅是患者需要住院治疗的主要原因,也是患者死亡的主要危险因素^[19]。采用生物标志物鉴别这类患者并进行针对性治疗十分重要,也是未来 COPD 患者个体化治疗的研究方向。本研究结果显示,血清 CCL-18 水平不仅可以很好地鉴别 AECOPD 患者和健康对照者,还可鉴别频发型和偶发

型 AECOPD 患者,提示血清 CCL-18 不仅可作为诊断 AECOPD 的潜在标志物,还具有鉴别 COPD 不同亚型的能力。频发组患者血清 CCL-18 水平高于偶发组,可能因为频发组患者存在反复肺部感染,刺激 M2 巨噬细胞分泌并产生累积效应,导致血清中 CCL-18 增多。

CRP 是公认的非特异性炎症标志物^[20]。本研究结果显示,频发组和偶发组患者血清 CRP 水平比较差异无统计学意义,GOLD 分期Ⅳ期和Ⅲ期 AECOPD 患者血清 CRP 水平比较差异也无统计学意义,提示 CRP 是 AECOPD 非特异性的炎症标志物,而血清 CCL-18 主要由肺脏分泌^[21],可能更能反映 AECOPD 的严重程度和鉴别其表型。

本研究也有一定的局限性,首先,本研究为根据每位患者的病史和病历记录中前 1 年 COPD 急性加重次数而对患者进行分组的回顾性研究,将来需进行前瞻性队列研究以评估血清 CCL-18 水平与 COPD 患者未来急性加重发作的关系;其次,血清 CCL-18 主要是由肺脏释放的趋化因子,但骨髓的髓样细胞也可少量分泌,可能存在干扰,检测支气管肺泡灌洗液中 CCL-18 水平可能更为准确^[21]。

综上所述,AECOPD 患者血清 CCL-18 水平较健康对照者升高,且随 GOLD 分期增高而升高,血清 CCL-18 可较好地鉴别 AECOPD 患者与健康对照者、频发型与偶发型 AECOPD 患者。将来需扩大样本量进一步探讨血清 CCL-18 水平对 AECOPD 的诊断价值。

参 考 文 献

- [1] Hollander Z, DeMarco ML, Sadatsafavi M, et al. Biomarker development in COPD: moving from P values to products to impact patient care[J]. Chest, 2017, 151(2): 455-467.
- [2] 李晓晨, 刘先胜. 慢性阻塞性肺疾病全球倡议 2018 更新与临床实践[J]. 临床内科杂志, 2018, 35(11): 729-732.
- [3] Sin DD, Miller BE, Duvoix A, et al. Serum PARC/CCL-18 concentrations and health outcomes in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183(9): 1187-1192.
- [4] Pinto-Plata V, Casanova C, Müllerova H, et al. Inflammatory and repair serum biomarker pattern. Association to clinical outcomes in COPD[J]. Respir Res, 2012, 13(1): 71.

- [5] Mittal R, Chhabra SK. GOLD classification of COPD: discordance in criteria for symptoms and exacerbation risk assessment[J]. COPD, 2017, 14(1): 1-6.
- [6] Vestbo J. COPD: definition and phenotypes[J]. Clin Chest Med, 2014, 35(1): 1-6.
- [7] Han MK, Quibrera PM, Carretta EE, et al. Frequency of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of the SPIROMICS cohort[J]. Lancet Respir Med, 2017, 5(8): 619-626.
- [8] Adeloye D, Chua S, Lee C, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis[J]. J Glob Health, 2015, 5(2): 020415.
- [9] 杜毓锋, 罗潇, 钱力, 等. 整蛋白型肠内营养剂对老年稳定期慢性阻塞性肺疾病患者营养干预的试验研究[J]. 中国医药, 2014, 9(10): 1451-1455.
- [10] Chen YWR, Leung JM, Sin DD. A systematic review of diagnostic biomarkers of COPD exacerbation[J]. PLoS One, 2016, 11(7): e0158843.
- [11] Zemans RL, Jacobson S, Keene J, et al. Multiple biomarkers predict disease severity, progression and mortality in COPD[J]. Respir Res, 2017, 18(1): 117.
- [12] Koder M, Hasegawa M, Komura K, et al. Serum pulmonary and activation-regulated chemokine/CCL18 levels in patients with systemic sclerosis: a sensitive indicator of active pulmonary fibrosis[J]. Arthritis Rheum, 2005, 52(9): 2889-2896.
- [13] Schraufstatter IU, Zhao M, Khaldoyanidi SK, et al. The chemokine CCL18 causes maturation of cultured monocytes to macrophages in the M2 spectrum[J]. Immunology, 2012, 135(4): 287-298.
- [14] Doyle TJ, Pinto-Plata V, Morse D, et al. The expanding role of biomarkers in the assessment of smoking-related parenchymal lung diseases[J]. Chest, 2012, 142(4): 1027-1034.
- [15] Shaykhiyev R, Krause A, Salit J, et al. Smoking-dependent reprogramming of alveolar macrophage polarization: implication for pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Immunol, 2009, 183(4): 2867-83.
- [16] Donaldson GC, Müllerova H, Locantore N, et al. Factors associated with change in exacerbation frequency in COPD[J]. Respir Res, 2013, 14(1): 79.
- [17] Erol S, Sen E, Kilic YG, et al. Does the 2017 revision improve the ability of GOLD to predict risk of future moderate and severe exacerbation? [J]. Clin Respir J, 2018, 12(8): 2354-2360.
- [18] Prasse A, Pechkovsky DV, Toews GB, et al. A vicious circle of alveolar macrophages and fibroblasts perpetuates pulmonary fibrosis via CCL18[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2006, 173(7): 781-792.
- [19] Biswas A, Mehta HJ, Folch EE. Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: inter-relationships[J]. Curr Opin Pulm Med, 2018, 24(2): 152-160.
- [20] Clark TW, Medina MJ, Batham S, et al. C-reactive protein level and microbial aetiology in patients hospitalised with acute exacerbation of COPD[J]. Eur Respir J, 2015, 45(1): 76-86.
- [21] Kollert F, Probst C, Müller-Quernheim J, et al. CCL18 production is decreased in alveolar macrophages from cigarette smokers[J]. Inflammation, 2009, 32(3): 163-168.

(收稿日期: 2019-04-16)

(本文编辑: 周三凤)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《临床内科杂志》2020 年重点内容安排

第一期 血栓与止血

第二期 肺部肿瘤的诊治进展

第三期 肿瘤相关性肾病

第四期 药物相关性消化系统损害或疾病

第五期 骨质疏松症的诊治进展

第六期 乙型肝炎的规范诊治和管理

第七期 脑小血管病的诊治进展

第八期 心力衰竭的诊治进展

第九期 肥胖及其慢性并发症的防治

第十期 肺部肉芽肿性疾病

第十一期 疑难肝病的诊治进展

第十二期 心房颤动的诊治进展