

• 论 著 •

HCgp-39、CRP、IL-2 表达水平与老年慢性
阻塞性肺疾病急性发作的关联赵 静¹, 程 青¹, 钟 强²

1. 泰康同济(武汉)医院急诊科, 湖北武汉 430050; 2. 华中科技大学同济医学院

附属同济医院急诊科, 湖北武汉 430000

摘要:目的 探讨血清人类软骨糖蛋白-39(HCgp-39)、C 反应蛋白(CRP)及白细胞介素(IL)-2 表达水平与老年慢性阻塞性肺疾病(COPD)急性发作的关联。方法 将 120 例老年 COPD 患者根据是否出现急性发作分为急性组(50 例)和非急性组(70 例), 收集两组患者的一般资料, 测定其血清 HCgp-39、CRP、IL-2 水平, 并采用 Logistic 回归筛选出影响 COPD 急性发作的因素。结果 急性组血清 HCgp-39、CRP 和 IL-2 水平高于非急性组($P < 0.05$), Logistic 回归分析显示, HCgp-39 水平升高($OR = 2.45, 95\%CI: 1.61 \sim 4.02$)、年龄增加($OR = 1.68, 95\%CI: 1.42 \sim 1.91$)、体质指数(BMI)降低($OR = 0.77, 95\%CI: 0.69 \sim 0.85$)以及病程 > 5 年($OR = 1.82, 95\%CI: 1.47 \sim 2.20$)为老年 COPD 急性发作的危险因素。结论 老年 COPD 患者急性发作期血清 HCgp-39、CRP 以及 IL-2 的表达水平均明显升高, 血清 HCgp-39 水平升高、年龄增加、BMI 减低以及病程 > 5 年为老年 COPD 急性发作的危险因素。

关键词: 人类软骨糖蛋白-39; 老年; 慢性阻塞性肺疾病

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.22.023

中图法分类号: R563

文章编号: 1673-4130(2021)22-2795-04

文献标志码: A

The relationship between the expression level of HCgp-39, CRP, IL-2 and the risk of
acute attack in elderly patients with chronic obstructive pulmonary diseaseZHAO Jing¹, CHENG Qing¹, ZHONG Qiang²

1. Department of Emergency, Taikang Tongji (Wuhan) Hospital, Wuhan, Hubei 430050, China;

2. Department of Emergency, Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College of
Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430000, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between serum HCgp-39, C-reactive protein (CRP), interleukin (IL)-2 expression and acute onset of elderly chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** 120 elderly COPD patients were divided into acute onset group and non-acute onset group according to whether the attack was the occurrence of acute onset. The patient's basic information were collected, the serum levels of HCgp-39, CRP and IL-2 were determined, and the factors affecting the acute onset of COPD were screened out using the Logistic regression analysis. **Results** The levels of serum HCgp-39, CRP and IL-2 in the acute onset group were significantly higher than those in the non-acute onset group. High HCgp-39 level ($OR = 2.45, 95\%CI: 1.61 - 4.02$), old age ($OR = 1.68, 95\%CI: 1.42 - 1.91$), low body mass index (BMI) ($OR = 0.77, 95\%CI: 0.69 - 0.85$), and disease course > 5 years ($OR = 1.82, 95\%CI: 1.47 - 2.20$) were risk factors for acute onset of COPD in the elderly patients. **Conclusion** The expression levels of serum HCgp-39, CRP and IL-2 in elderly COPD patients are significantly increased during acute episode, high serum HCgp-39 level, old age, low BMI, and disease course > 5 years are risk factors for acute onset of COPD in the elderly, which should be prevented and controlled clinically.

Key words: HCgp-39; the elderly; chronic obstructive pulmonary disease

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是呼吸道常见的慢性炎症性疾病之一, 通常表现为不完全可逆性气流受限^[1]。COPD 在老年人群中发病率较高, 且病情容易

持续进展^[2]。由于老年人免疫力、机体反应能力低下, 肺内常存在潜在的致病菌, 如肺炎链球菌等^[3], 常出现 COPD 急性发作, 对患者生活质量产生严重影响

作者简介: 赵静, 女, 主治医师, 主要从事心血管及呼吸系统常见疾病相关研究。

本文引用格式: 赵静, 程青, 钟强. HCgp-39、CRP、IL-2 表达水平与老年慢性阻塞性肺疾病急性发作的关联[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(22): 2795-2798.

响,甚至导致患者死亡,因此,早期诊断和治疗 COPD,避免 COPD 急性发作对老年患者至关重要。

人类软骨糖蛋白-39 (HCgp-39), 又称 YKL-40, 是一种肝素和几丁质的结合蛋白, 相对分子质量约 40 000, 可由中性粒细胞、活化的巨噬细胞以及内皮细胞等多种细胞分泌产生, 是一种新发现的与慢性炎症相关的炎症因子^[4]。C 反应蛋白(CRP)是由肝细胞合成的一种非特异性急性时相反应蛋白, 在组织受到感染或出现炎症时, 其水平会明显升高, 因此常作为炎症的非特异性指标^[5-6]。有研究表明, HCgp-39 属于哺乳动物 18-糖基水解酶家族成员, 与炎症和肿瘤有关^[7-8]。HCgp-39 可能参与了支气管哮喘的发生、发展, 并且与气道重塑密切相关。白细胞介素(IL)-2 是体内一种重要的细胞因子, 通常由 T 细胞通过分泌或旁分泌方式产生并发挥效应, 其表达水平降低常提示机体免疫功能受到不良影响。因此, 本文通过分析 HCgp-39、CRP、IL-2 表达水平与 COPD 急性发作的关联, 为老年患者 COPD 的早期诊断和治疗提供理论依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016—2017 年于华中科技大学同济医学院附属同济医院就诊的 COPD 患者 120 例为研究对象, 根据患者是否出现 COPD 急性发作将其分为急性组(50 例)和非急性组(70 例)。急性发作判定标准: 患者主诉症状的突然变化超过日常变异范围(气促加重, 常伴有喘息、胸闷、咳嗽加重、痰量增多、痰液颜色和/或黏度改变以及发热等, 可出现全身不适、疲乏、抑郁、失眠、嗜睡和昏睡等非特异性症状)。纳入标准: (1) 符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指

南(2013 年修订版)》中的诊断标准^[9]; (2) 年龄 ≥ 60 岁。排除标准: (1) 近两个月内使用过免疫刺激剂; (2) 合并糖尿病、活动性肺结核、慢性消耗性疾病及其他重要脏器严重疾病; (3) 患者及其家属不愿配合。本研究经医院伦理委员会批准, 所有患者均签署知情同意书。

1.2 方法 收集所有患者的年龄、性别、体质指数(BMI)、病程、第 1 秒用力呼气容积(FEV1)、用力肺活量(FVC)、FEV1/FVC。采用德国公司生产的 Carefusion 肺功能仪检测 FEV1 及 FVC, 并计算 FEV1/FVC。采集患者静脉血 5 mL, 置于 2 000 r/min 的离心机中, 离心 10 min, 分离血清, 采用乳胶增强速率散射比浊法(长沙赢润生物科技有限公司)测定血清 CRP 水平, 使用 IL-2 酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(深圳市达科为生物技术有限公司)测定血清 IL-2 水平, HCgp-39 ELISA 试剂盒(美国 ADL 公司)测定血清 HCgp-39 水平, 各项指标检测均严格按说明书操作。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验; 计数资料以例数或百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 采用 Logistic 回归进行危险因素分析。纳入标准 $\alpha_{\text{入}} = 0.10$, 剔除标准 $\alpha_{\text{出}} = 0.15$ 。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 急性组与非急性组一般资料比较 两组患者年龄、性别、BMI、病程、FEV1、FVC、FEV1/FVC 等一般资料比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 急性组与非急性组一般资料比较 ($n/\bar{x} \pm s$)

组别	n	性别		年龄(岁)			BMI(kg/m ²)			
		男	女	<70	70~80	>80	<18.5(营养不良组)	18.5~22.9(正常组)	>22.9~25.9(超重组)	>25.9(肥胖组)
急性组	50	34	16	13	21	16	19	19	8	4
非急性组	70	43	27	16	34	20	25	27	10	8
χ^2/t		0.548		2.96			0.444			
P		0.459		0.228			0.931			

组别	n	病程(年)			FEV1(L)	FVC(L)	FEV1/FVC(%)
		<3	3~5	>5			
急性组	50	8	12	30	1.33±0.36	2.16±0.75	64.83±17.49
非急性组	70	12	17	41	1.45±0.47	2.33±0.54	59.08±20.52
χ^2/t		0.034			0.572	0.559	0.924
P		0.983			0.641	0.618	0.437

2.2 急性组与非急性组 HCgp-39、CRP 和 IL-2 水平比较 急性组血清 HCgp-39、CRP 和 IL-2 水平高于非急性组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 影响 COPD 急性发作的多因素分析 以 COPD 急性发作与否作为结局指标, 采用 Logistic 回归筛选出影响急性发作的因素, 将收集的所有研究对象所涉

及的变量转换后得到的虚拟变量作为自变量,以是否出现 COPD 急性发作为因变量,赋值情况见表 3。

通过 Logistic 回归分析,进入回归方程的自变量包括血清 HCgp-39、年龄、BMI 以及病程,结合自变量和因变量的赋值情况,以及 OR 值可发现,HCgp-39 水平升高、年龄增加、BMI 降低以及病程>5 年为老年 COPD 急性发作的危险因素($P<0.05$)。见表 4。

表 2 急性组及非急性组 HCgp-39、CRP 和 IL-2 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	HCgp-39 (ng/L)	CRP (mg/L)	IL-2 (ng/L)
急性组	50	43.83±11.08	31.72±12.57	54.26±19.22
非急性组	70	31.64±11.46	17.83±10.32	41.37±12.68
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

表 3 Logistic 回归分析变量赋值

变量名称	赋值
COPD 急性发作	0=否,1=是
性别	1=女,2=男
年龄	1=<70 岁,2=>70~80 岁,3=>80 岁
BMI	1=营养不良,2=正常,3=超重,4=肥胖
病程	1=<3 年,2=3~5 年,3=>5 年
FEV1	1=Ⅰ级,2=Ⅱ级,3=Ⅲ级 Ⅰ级(轻度):FEV1/FVC<70%,FEV1 占预计值百分比≥80%;避免危险因素:接种流感疫苗;按需使用短效支气管舒张剂。Ⅱ级(中度):FEV1/FVC<70%,50%≤FEV1 占预计值百分比<80%,在上一级治疗的基础上,规律应用一种或多种长效支气管舒张剂,康复治疗。Ⅲ级(重度):FEV1/FVC<70%,30%≤FEV1 占预计值百分比<50%,在上一级治疗的基础上,反复急性发作,可吸入糖皮质激素。
FVC	1=>80%,2=60%~80%,3=<60%
FEV1/FVC	1=>80%,2=60%~80%,3=<60%
血清 HCgp-39	原始定量结果
CRP	原始定量结果
IL-2	原始定量结果

表 4 影响 COPD 急性发作的多因素回归分析

入选变量	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)
年龄	0.429	0.077	42.526	<0.001	1.68(1.42~1.91)
BMI	-0.201	0.083	18.347	<0.001	0.77(0.69~0.85)
病程	0.579	0.114	32.618	<0.001	1.82(1.47~2.20)
血清 HCgp-39	0.742	0.917	11.219	<0.001	2.45(1.61~4.02)

注:赋值情况同表 3。

3 讨 论

COPD 的主要临床表现是进展性的气流受限,常常由于气道以及肺实质炎症等病理变化而引发,且病情多较为复杂,也被认为是全身性的炎症病变^[10-13]。近年来,COPD 在老年患者中发病率和病死率居高不下,相当比例的患者因感染等因素引起 COPD 急性发作,最终引发呼吸衰竭^[14]。因此,对老年 COPD 患者进行早期诊断和治疗,避免 COPD 急性发作至关重要。

炎症被证实参与了 COPD 的发病过程,多数患者气道及肺血管中均可检出高水平炎症相关因子^[10]。研究提示,正常情况下人体内含含有正常剂量的 HCgp-39,可防止过度的炎症反应。而在 COPD 的进程中 HCgp-39 会过度表达,并参与疾病的发生、发展,主要机制与表达于人类单核细胞和滑膜细胞的 HCgp-39 参与调控机体免疫水平变化以及介导炎症发生有关^[15-17]。本研究结果显示,急性组血清 HCgp-39 水平显著高于非急性组,这与既往研究结果一致。此

外,通过 Logistic 回归发现,高水平 HCgp-39 为老年 COPD 急性发作的危险因素,说明老年 COPD 的急性发作与血清 HCgp-39 的水平具有一定的联系,血清 HCgp-39 越高,越易引起 COPD 急性发作,这可能与 HCgp-39 调控机体免疫和介导炎症发生有关。此外,年龄增加、BMI 降低以及病程>5 年也是老年 COPD 急性发作的危险因素,因此,对于高龄、体瘦和长病程的老年 COPD 患者,应警惕 COPD 急性发作。

约 80% 的 COPD 急性发作由细菌、病毒等病原体感染引起^[3],而 CRP 是细菌性感染的常见指标,同时也是急性炎症反应的非特异性标志物,CRP 不受放疗、化疗、皮质激素治疗的影响,COPD 患者外周血 CRP 水平显著升高^[18]。本研究结果也表明,老年 COPD 患者急性发作期 CRP 水平明显高于非急性发作患者。另外,IL-2 具有多种免疫增强活性,可以促进自然杀伤细胞增殖,增强其毒性并诱导干扰素的产生,促进 T 细胞、B 细胞增殖及分泌抗体^[19]。本研究结果显示,急性组血清 IL-2 水平显著高于非急性组,

但 CRP 和 IL-2 均不是老年 COPD 急性发作的危险因素,说明在老年 COPD 急性发作的诊断中,HCgp-39 的价值优于 IL-2 和 CRP。

综上所述,老年 COPD 患者急性发作期血清 HCgp-39、CRP 以及 IL-2 的表达水平均明显升高,HCgp-39 水平升高、年龄增加、BMI 降低以及病程>5 年为老年 COPD 急性发作的危险因素。HCgp-39 在预防、诊断老年患者 COPD 急性发作中的价值优于 IL-2 和 CRP,具有重要的临床意义。

参考文献

- [1] 钟南山,曾广翹.慢性呼吸疾病的防治策略[J].中国临床保健杂志,2020,23(1):1-4.
- [2] 刘耘充,王红梅,郑丹蕾,等.早期慢性阻塞性肺疾病诊断及治疗进展与争议[J].中华医学杂志,2021,101(2):159-164.
- [3] 张大俊.中西医结合护理对慢性阻塞性肺疾病稳定期的干预效果观察[J].湖南中医杂志,2020,36(3):100-102.
- [4] 李晓.有氧-抗阻训练联合缩唇腹式呼吸对老年 COPD 稳定期患者肺功能及运动耐力的影响[J].中国疗养医学,2020,29(3):261-263.
- [5] RAO Y X. The relationship of serum HE4, CP2 and HCgp-39 levels with tumor malignancy in patients with endometrial carcinoma[J]. J Hainan Med Uni, 2017, 23(4):14-18.
- [6] 张国栋.比较吉非替尼,厄洛替尼或埃克替尼治疗非小细胞肺癌的临床疗效[J/CD].临床医药文献电子杂志,2019,34(24):184.
- [7] YANG L, DONG H, LU H, et al. Serum YKL-40 predicts long-term outcome in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(12):e14920.
- [8] VALGIMIGLI M, BUENO H, BYRNE R A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: the task force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)[J]. Eur Heart J, 2018, 39(3):213-260.
- [9] 中华医学会呼吸病学分会慢阻肺学组.慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)[J].中华结核与呼吸杂志,2013,36(4):255-264.
- [10] 顾引龙.慢性阻塞性肺疾病急性加重期肺康复治疗效果评价[J/CD].临床医药文献电子杂志,2019,6(A4):89.
- [11] 王凤燕,王凌伟,杨宇琼,等.慢性阻塞性肺疾病年度研究进展(2018-2019)[J].中华结核和呼吸杂志,2019,42(11):858-861.
- [12] JASPER A E, MCIVER W J, SAPEY E, et al. Understanding the role of neutrophils in chronic inflammatory airway disease[J]. F1000Res, 2019, 26(8):557.
- [13] 刘燕,景卫革,何士杰,等. AECOPD 与 AECOPD 合并支气管扩张患者的 T-IgE 与 FIB 水平比较[J].检验医学与临床,2019(14):2057-2059.
- [14] 郝崇奇,杨志清,王海星,等.某三甲医院老年住院患者疾病构成和住院费用分析[J].中国初级卫生保健,2020,34(8):31-34.
- [15] WANG J, LV H, LUO Z, et al. Plasma YKL-40 and NGAL are useful in distinguishing ACO from asthma and COPD[J]. Respir Res, 2018, 19(1):47.
- [16] PRZYSUCHA N, GÓRSKA K, KRENKE R. Chitinases and chitinase-like proteins in obstructive lung diseases-current concepts and potential applications [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2020, 23(15):885-899.
- [17] JIANG L, WANG Y, PENG Q, et al. Serum YKL-40 level is associated with severity of interstitial lung disease and poor prognosis in dermatomyositis with anti-MDA5 antibody[J]. Clin Rheumatol, 2019, 38(6):1655-1663.
- [18] 周璇,杨万春,王勇生,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清 PCT, hs-CRP, D-D 和 FIB 与肺功能和预后的关系研究[J].现代生物医学进展,2020,20(16):3168-3171.
- [19] FOUNTAS A, CHAI S T, AYUK J, et al. A rare challenging case of co-existent craniopharyngioma, acromegaly and squamous cell lung cancer[J]. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep, 2018, 28(18):18.

(收稿日期:2021-03-11 修回日期:2021-07-17)

(上接第 2794 页)

- and actin-associated proteins are disrupted by AG-205 [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 524(1):64-69.
- [15] 李雪,阮祥燕,谷牧青,等.孕激素受体膜组分 1 促进雌孕激素诱导的乳腺癌细胞增生的研究-雌二醇与周期序贯及连续联合比较[J].首都医科大学学报,2019,40(2):237-243.
- [16] CANTONERO C, SALIDO G M, ROSADO J A, et al. PGRMC1 inhibits progesterone-evoked proliferation and Ca^{2+} entry via STIM2 in MDA-MB-231 cells[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(20):7641.
- [17] ZENG C, RIAD A, MACH R H. The biological function of sigma-2 receptor/TMEM97 and its utility in PET imaging studies in cancer[J]. Cancers (Basel), 2020, 12(7):1877.
- [18] CAI G, RUAN X, GU M, et al. PGRMC1 in animal breast cancer tissue and blood is associated with increased tumor growth with norethisterone in contrast to progesterone and dydrogesterone: four-arm randomized placebo-controlled xenograft study[J]. Gynecol Endocrinol, 2020, 36(11):1024-1027.

(收稿日期:2021-03-11 修回日期:2021-07-12)