

• 论 著 •

血清 CYR61、suPAR、8-OHdG 联合检测在 AECOPD 并发肺动脉高压患者中的临床应用*

王明明¹, 刘灵芝¹, 易小明¹, 赵钢艳¹, 高 辉²

湖南中医药高等专科学校附属第一医院/湖南省直中医医院: 1. 检验科; 2. 呼吸内科, 湖南株洲 412000

摘 要:目的 研究血清富半胱氨酸蛋白 61(CYR61)、可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体(suPAR)、8-羟基脱氧鸟苷酸(8-OHdG)联合检测在慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)并发肺动脉高压(PH)患者的临床价值。**方法** 选取 2019 年 1 月至 2022 年 3 月该院 158 例 AECOPD 患者,根据肺动脉收缩压(PASP)测量结果分为 AECOPD 组($n=102$)与并发 PH 组($n=56$),并发 PH 组进一步分为轻度组、中度组、重度组。另选同期 60 例体检健康者作为健康组。检测各组血清 CYR61、suPAR、8-OHdG 水平,分析 AECOPD 并发 PH 的影响因素,以及 CYR61、suPAR、8-OHdG 对 AECOPD 并发 PH 的诊断效能。**结果** AECOPD 组与并发 PH 组血清 CYR61、suPAR、8-OHdG 水平高于健康组,差异有统计学意义($P<0.05$);并发 PH 组 CYR61、suPAR、8-OHdG 水平高于 AECOPD 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。中度组、重度组血清 CYR61、suPAR、8-OHdG 水平高于轻度组,差异有统计学意义($P<0.05$);重度组 CYR61、suPAR、8-OHdG 水平高于中度组,差异有统计学意义($P<0.05$)。Logistic 回归分析显示 PASP、CYR61、suPAR、8-OHdG 水平为 AECOPD 并发 PH 的独立影响因素($P<0.05$)。受试者工作特征曲线(ROC 曲线)及联合应用的回归预测模型分析显示,血清 CYR61、suPAR、8-OHdG 单独及联合应用时,对 AECOPD 并发 PH 的诊断评估价值:ROC 曲线的曲线下面积(95%CI)分别为 0.726(0.496~0.931)、0.753(0.514~0.986)、0.715(0.510~0.911)、0.866(0.798~0.925)。**结论** 血清 CYR61、suPAR、8-OHdG 在 AECOPD 并发 PH 患者中水平上升,3 个指标联合应用对 AECOPD 并发 PH 具有更高的诊断价值。

关键词:慢性阻塞性肺疾病; 富半胱氨酸蛋白 61; 可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体; 8-羟基脱氧鸟苷酸

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.05.015 中图法分类号:R563.9;R544.1
文章编号:1673-4130(2023)05-0588-06 文献标志码:A

Clinical application of combined detection of serum CYR61, suPAR and 8-OHdG in patients with AECOPD complicated with pulmonary hypertension*

WANG Mingming¹, LIU Lingzhi¹, YI Xiaoming¹, ZHAO Gangyan¹, GAO Hui²

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Respiratory Medicine, the First Affiliated Hospital of Hunan College of Traditional Chinese Medicine/Hunan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhuzhou, Hunan 412000, China

Abstract: Objective To study the clinical value of combined detection of serum cysteine rich protein 61 (CYR61), soluble urokinase type plasminogen activator receptor (suPAR) and 8-hydroxydeoxyguanosine acid (8-OHdG) in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) complicated with pulmonary hypertension (PH). **Methods** 158 patients with AECOPD who were admitted to a hospital from January 2019 to March 2022 were selected. According to the measurement results of pulmonary artery systolic pressure (PASP), the patients were divided into AECOPD group ($n=102$ cases) and complicated with PH group ($n=56$ cases). The complicated with PH group was further divided into mild group, moderate group and severe group. Another 60 healthy people in the same period were selected as the healthy group. The serum levels of CYR61, suPAR and 8-OHdG were detected in each group, and the influencing factors of AECOPD complicated with PH were analyzed. The diagnostic efficacy of CYR61, suPAR and 8-OHdG for AECOPD complicated with PH was analyzed. **Results** The levels of serum CYR61, suPAR and 8-OHdG in the AECOPD group and complicated with PH group were higher than those in the healthy group, and the differ-

* 基金项目:湖南省自然科学基金科卫联合项目(2019LH0064)。
作者简介:王明明,男,主管技师,主要从事临床检验、诊断研究。
网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1176.R.20230206.1049.001.html>(2023-02-06)

ence was statistically significant ($P < 0.05$). The levels of CYR61, suPAR and 8-OHdG in complicated with PH group were higher than those in AECOPD group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The levels of serum CYR61, suPAR and 8-OHdG in the moderate group and severe group were higher than those in the mild group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The levels of CYR61, suPAR and 8-OHdG in severe group were higher than those in moderate group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that PASP, CYR61, suPAR and 8-OHdG levels were independent influencing factors in AECOPD complicated with PH ($P < 0.05$). Analysis of receiver Operating characteristic curve (ROC curve) and regression prediction model of combined application showed that serum CYR61, suPAR and 8-OHdG alone and combined application had the diagnostic value of AECOPD complicated with PH: the AUC (95%CI) of ROC curve were 0.726 (0.496—0.931), 0.753 (0.514—0.986), 0.715 (0.510—0.911) and 0.866 (0.798—0.925) respectively. **Conclusion** The levels of serum CYR61, suPAR and 8-OHdG increased in patients with AECOPD complicated with PH, the combined application of these three index has higher diagnostic value for AECOPD complicated with PH.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; cysteine rich protein 61; soluble urokinase type plasminogen activator receptor; 8-hydroxydeoxyguanosine acid

慢性阻塞性肺疾病(COPD)为慢性呼吸系统疾病,主要特征为气流阻塞,患者表现为慢性咳嗽、喘息等症状,进一步可发展为呼吸衰竭、肺性脑病、肺源性心脏病等,严重者甚至导致死亡^[1-2]。慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)是 COPD 最为严重的状态,患者因呼吸道急性感染而气流受限,导致急性加重,对生活质量有严重影响^[3-4]。肺动脉高压(PH)为 AECOPD 常见并发症,与机体慢性炎症、氧化应激反应有关,增加患者致残与致死率,故早期诊断并监测 PH 对改善 AECOPD 患者预后极为重要^[5]。右心导管检查为确诊 PH 金标准,但该方式操作较为复杂,且对机体有创,不适用于早期诊断^[6]。超声心动图为评估 PH 的常用筛查方式,但有一定局限性^[7]。血清标志物检测方法简便快捷,且价格低廉,能重复测定并动态监测,广泛用于临床检验^[8]。故寻找操作简便的有效指标对早期评估 AECOPD 并发 PH 患者病情变化与严重程度具有重要价值。富半胱氨酸蛋白 61 (CYR61)在肺脏不同细胞与细胞外基质中表达,可调控细胞生长、分化等多种生理功能,且在部分炎症疾病中表达上调^[9]。可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体(suPAR)是源于未成熟的髓系细胞中循环信号分子,能介导纤溶酶原发生反应,为新型炎症标志物^[10]。8-羟基脱氧鸟苷酸(8-OHdG)为脱氧核糖核酸(DNA)氧化损伤的重要标志物,是核苷酸氧化应激损伤结果,可反映机体代谢与修复力下降^[11]。有关 CYR61、suPAR、8-OHdG 在 AECOPD 并发 PH 中的研究较少。本研究通过检测 AECOPD 并发 PH 患者的 CYR61、suPAR、8-OHdG 水平,探究其在该病患者中的应用,进而为临床防治提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1 月至 2022 年 3 月本院收治的 158 例 AECOPD 患者作为研究对象,其中男 87 例,女 71 例;年龄 47~76 岁,平均(64.74±10.61)岁。按参考文献[12]中分组标准,根据肺动脉

收缩压(PASP)检测结果将 AECOPD 患者分为 AECOPD 组($n=102$, $PASP < 36$ mm Hg)与并发 PH 组($n=56$, $PASP \geq 36$ mm Hg);并发 PH 组按 PASP 进一步分为 3 个亚组: $PASP 35 \sim 45$ mm Hg 为轻度组(19 例); $PASP > 45 \sim 55$ mm Hg 为中度组(24 例); $PASP > 55$ mm Hg 为重度组(13 例)。纳入标准:(1)符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》^[13]中 COPD 诊断标准,且患者处于急性加重期;PH 患者符合《中国肺高血压诊断和治疗指南 2018》标准^[14],且经超声检查确诊;(2)年龄 40~80 岁;(3)患者临床资料完整,且知情同意。排除标准:(1)其他心血管疾病及呼吸系统患者;(2)其他疾病导致的 PH 患者;(3)其他部位严重感染患者;(4)近期服用抗血小板聚集与抗凝药物患者;(5)恶性肿瘤患者;(6)精神病史患者。另选取 60 例体检健康者作为健康组,其中男 36 例,女 24 例;年龄 45~77 岁,平均(65.12±10.24)岁。AECOPD 患者与体检健康者性别、年龄资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本院伦理委员会已批准本研究。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集 AECOPD 患者入院时的性别、年龄、吸烟史、心率、肺功能指标、血气指标及血清学指标等资料。

1.2.2 PASP 检测 使用彩色超声仪(迈瑞公司, Resona7 型号)检查,经三尖瓣反流速度压差法测量 PASP;观察血流状态,连续测量三尖瓣最大反流速度(V),根据呼吸变异度与下腔静脉切面直径估算心房压(RAP),利用简易伯努利方程计算 ΔP , $\Delta P = 4 \times V^2$,按照 $4V^2 + RAP$ 计算出平均肺动脉压^[15]。

1.2.3 血清标本采集与测定 收集健康组体检当日、AECOPD 患者清晨空腹肘静脉血 2 mL,分别保存在无菌试管内放置室温下静置 2 h,以 3 000 r/min 的转速离心 10 min 后,离心半径 10 cm,取上层清液放于 EP 管内,标记后放置冰箱中(-80℃)冷冻环境

中保存,采用酶联免疫吸附试验及试剂盒检测血清 CYR61、suPAR、8-OHdG 水平, CYR61 试剂盒来自上海活乐生物科技有限公司, suPAR 试剂盒来自丹麦 ViroGates 公司, 8-OHdG 试剂盒来自宁波瑞源生物科技有限公司;操作严格按试剂盒说明书进行。

1.2.4 肺功能检查 使用肺功能检测仪(伟业安医疗公司/Master screen Ses 型号)检测患者第 1 秒用力呼气容积(FEV₁)及用力肺活量(FVC),并计算其 FEV₁/FVC。

1.2.5 动脉血气分析 于 AECOPD 患者肱动脉或桡动脉位置进针,抽取其 2 mL 动脉血,试管内加肝素抗凝,记录 AECOPD 患者氧浓度、体温,采用血气分析仪(美国 GEM 公司/GEM3500 型号)检测动脉血氧分压与动脉二氧化碳分压。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析,血清 CYR61、suPAR、8-OHdG 水平等符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较行 *t* 检验,

多组比较采用单因素方差分析;计数资料以例数或百分率表示,比较行 χ^2 检验;并发 PH 的影响因素分析及联合诊断评估模型的建立采用多因素 Logistic 回归;采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析 CYR61、suPAR、8-OHdG 联合检测对 AECOPD 并发 PH 的诊断效能。*P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组血清 CYR61、suPAR、8-OHdG 水平比较 AECOPD 组与并发 PH 组血清 CYR61、suPAR、8-OHdG 水平高于健康组,差异有统计学意义(*P* < 0.05);并发 PH 组 CYR61、suPAR、8-OHdG 水平高于 AECOPD 组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 1。

2.2 不同程度 PH 患者血清 CYR61、suPAR、8-OHdG 水平比较 中度组、重度组血清 CYR61、suPAR、8-OHdG 水平高于轻度组,差异有统计学意义(*P* < 0.05);重度组 CYR61、suPAR、8-OHdG 水平高于中度组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 2。

表 1 各组血清 CYR61、suPAR、8-OHdG 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CYR61(pg/mL)	suPAR(pg/mL)	8-OHdG(ng/mL)
健康组	60	1 067.27±160.76	1.71±0.30	2.18±0.85
AECOPD 组	102	2 403.25±894.53 [*]	3.59±1.48 [*]	10.17±4.19 [*]
并发 PH 组	56	2 832.50±941.40 ^{*#}	5.61±1.54 ^{*#}	14.55±5.04 ^{*#}
<i>F</i>		84.436	133.847	155.849
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与健康组比较,^{*} *P* < 0.05;与 AECOPD 组比较,[#] *P* < 0.05。

表 2 不同程度 PH 患者血清 CYR61、suPAR、8-OHdG 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CYR61 (pg/mL)	suPAR (pg/mL)	8-OHdG (ng/mL)
轻度组	19	2 536.91±404.27	4.69±1.23	12.04±4.69
中度组	24	2 797.03±508.01 [*]	5.76±1.46 [*]	14.22±5.03 [*]
重度组	13	3 334.39±719.09 ^{*#}	6.78±2.06 ^{*#}	19.10±5.68 ^{*#}
<i>F</i>		8.723	7.125	7.591
<i>P</i>		0.001	0.002	0.001

注:与轻度组比较,^{*} *P* < 0.05;与中度组比较,[#] *P* < 0.05。

2.3 单因素分析 AECOPD 并发 PH 的影响因素

AECOPD 组与并发 PH 组的性别、年龄、心率、吸烟史比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05),两组 PASP、FEV₁、FEV₁/FVC、动脉血氧分压、动脉二氧化碳分压、CYR61、suPAR、8-OHdG 水平比较,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 3。

2.4 AECOPD 并发 PH 的多因素 Logistic 回归分析 以 PASP、FEV₁、FEV₁/FVC、动脉血氧分压、动脉二氧化碳分压及血清 CYR61、suPAR、8-OHdG 水平为连续自变量,均为原值输入;有无并发 PH 为因变量,其中有 = 1,无 = 0,行 Logistic 回归分析,结果显示 PASP、CYR61、suPAR、8-OHdG 水平为 AECOPD 并发 PH 的独立影响因素(*P* < 0.05)。见表 4。

表 3 单因素分析 AECOPD 并发 PH 的影响因素

临床资料	AECOPD 组(<i>n</i> = 102)	并发 PH 组(<i>n</i> = 56)	<i>t</i> /χ ²	<i>P</i>
性别(男/女, <i>n</i> / <i>n</i>)	57/45	30/26	0.078	0.780
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	64.56±8.96	65.07±8.78	0.345	0.731
心率(次/分)	90.54±15.13	90.03±13.58	0.210	0.834
吸烟史[<i>n</i> (%)]	41(40.20)	23(41.07)	0.012	0.915
PASP($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	26.81±6.42	67.42±7.08	36.662	<0.001
FEV ₁ ($\bar{x} \pm s$, %)	42.55±6.68	39.45±6.01	2.889	0.004

续表 3 单因素分析 AECOPD 并发 PH 的影响因素				
临床资料	AECOPD 组(<i>n</i> =102)	并发 PH 组(<i>n</i> =56)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
FEV ₁ /FVC($\bar{x}\pm s$)	39.32±3.81	36.47±3.52	4.168	<0.001
动脉血氧分压($\bar{x}\pm s$, mm Hg)	72.95±8.64	67.81±8.40	3.162	<0.001
动脉二氧化碳分压($\bar{x}\pm s$, mm Hg)	51.54±3.03	61.09±3.46	18.010	<0.001
CYR61($\bar{x}\pm s$, pg/mL)	2 403.25±894.53	2 832.50±941.40	2.832	0.005
suPAR($\bar{x}\pm s$, pg/mL)	3.59±1.48	5.61±1.54	8.809	<0.001
8-OHdG($\bar{x}\pm s$, ng/mL)	10.17±4.19	14.55±5.04	5.842	0.001

表 4 AECOPD 并发 PH 的多因素 Logistic 回归分析							
指标	赋值	β	SE	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	95%CI
常数	—	-0.089	0.048	3.370	0.066	—	—
PASP	≥40 mm Hg=1, 否=0	0.984	0.231	18.160	<0.001	2.674	1.701~4.206
FEV ₁	≥49%=1, 否=0	-0.412	0.239	2.978	0.084	0.662	0.415~1.058
FEV ₁ /FVC	≥38=1, 否=0	-0.335	0.206	2.651	0.103	0.715	0.478~1.071
动脉血氧分压	≥70 mm Hg =1, 否=0	-0.317	0.176	3.233	0.072	0.728	0.516~1.029
动脉二氧化碳分压	≥55 mm Hg =1, 否=0	0.344	0.214	2.593	0.107	1.411	0.928~2.144
CYR61	≥2 600 pg/mL =1, 否=0	0.364	0.111	10.739	0.001	1.439	1.158~1.789
suPAR	≥4.5 pg/mL =1, 否=0	0.696	0.183	14.455	<0.001	2.006	1.401~2.871
8-OHdG	≥12 ng/mL =1, 否=0	0.578	0.236	6.019	0.014	1.782	1.123~2.829

注：—表示无数据。

2.5 血清 CYR61、suPAR、8-OHdG 对 AECOPD 并发 PH 的鉴别价值分析 另以该 3 个指标数据建立 Logistic 回归预测(诊断评估)模型,并以连续数值原型输入,因变量同 2.4 节设计,回归预测模型结果见表 5。由该回归预测模型获知 $\text{Log}(P/1-P)=0.025+0.044\times\text{CYR61}+0.205\times\text{suPAR}+0.087\times 8\text{-OHdG}$,并进行 ROC 曲线分析和曲线下面积(AUC)计算。分析结果显示,血清 CYR61、suPAR、8-OHdG 单独及联合应用时,对 AECOPD 并发 PH 的诊断评估价值:ROC 曲线的 AUC(95%CI)分别为 0.726(0.496~0.931)、0.753(0.514~0.986)、0.715(0.510~0.911)、0.866(0.798~0.925)。3 个指标联合应用对 AECOPD 并发 PH 的诊断评估效能更高,AUC 及灵敏度、特异度、准确度均较各指标单独应用

有明显提升。见表 6 和图 1。

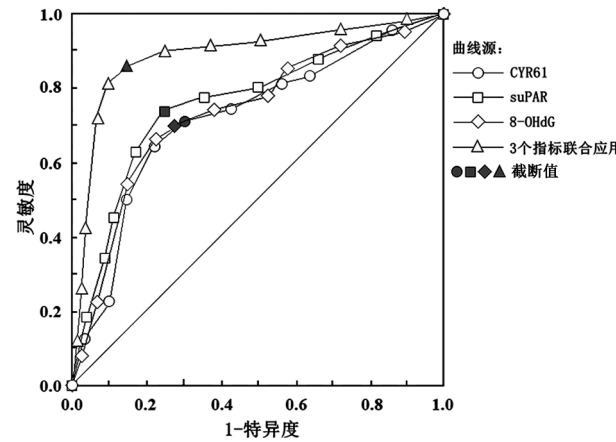


图 1 血清 CYR61、suPAR、8-OHdG 及 3 个指标联合应用对 AECOPD 并发 PH 的诊断评估的 ROC 曲线分析

表 5 血清 CYR61、suPAR、8-OHdG 联合应用对 AECOPD 并发 PH 的诊断评估的回归预测模型结果						
指标/因素	赋值	β	SE	Wald χ^2	<i>P</i>	OR(95%CI)
常数	—	0.055	0.026	4.423	0.035	—
CYR61	连续数值原型输入	0.025	0.006	14.874	<0.001	1.025(1.012~1.038)
suPAR	连续数值原型输入	0.205	0.058	12.591	<0.001	1.227(1.096~1.375)
8-OHdG	连续数值原型输入	0.087	0.033	6.958	0.008	1.091(1.023~1.164)

注：—表示无数据。

表 6 血清 CYR61、suPAR、8-OHdG 及其联合应用对 AECOPD 并发 PH 的诊断评估的 ROC 曲线分析						
指标	AUC(95%CI)	截断值	灵敏度	特异度	约登指数	准确度
CYR61	0.726(0.496~0.931)	2 630 pg/mL	0.714	0.686	0.400	0.696
suPAR	0.753(0.514~0.986)	4.5 pg/mL	0.732	0.755	0.487	0.747

续表 6 血清 CYR61、suPAR、8-OHdG 及其联合应用对 AECOPD 并发 PH 的诊断评估的 ROC 曲线分析

指标	AUC(95%CI)	截断值	灵敏度	特异度	约登指数	准确度
8-OHdG	0.715(0.510~0.911)	12 ng/mL	0.696	0.716	0.412	0.709
3 个指标联合应用	0.866(0.798~0.925)	—	0.857	0.863	0.720	0.861

注：—表示无数据。

3 讨 论

COPD 为严重危害人类健康的慢性呼吸系统疾病,随着近年来空气污染加重与吸烟人群增加,该病发病率呈上升趋势^[16-17]。而该病主要病变在肺部,随着临床对 COPD 的认识逐渐从单纯肺疾病转为复发且具有一致性的全身疾病,故更重视 COPD 肺外症状与合并症。AECOPD 是根据既往病史与临床症状诊断的特异性疾病,发病原因较多,主要诱因为呼吸道感染,严重者出现呼吸衰竭等急性加重症状^[18]。PH 为 AECOPD 常见并发症,发病机制复杂,是多因素导致的肺动脉压异常上升的病理生理状态,呼吸系统疾病为 PH 发病的主要原因之一。PH 发病机制涉及多因素,主要为肺血管内皮细胞损伤后机体分泌的多种血管舒缩因子紊乱,使早期肺部血管收缩过度而血管重构^[19]。AECOPD 并发 PH 时,患者心肺功能损伤更为严重,具有明显的全身症状,急性加重频繁,且病死率更高。PH 严重程度对患者预后有直接影响,PH 严重程度与预后成正比^[20-21]。右心导管检测为诊断 PH 的金标准,但该方式对机体有较大创伤性,重复性较差,无法作为常规检查方式^[6]。对肺部疾病或低氧导致的 PH 患者,临床多采用超声心动图测量三尖瓣反流速度以评估 PH,但对危重症及无法移动患者存在一定局限性。故早期诊疗 AECOPD 患者有无并发 PH 对延缓病情并延长患者生存时间具有重要价值。

CYR61 在生理状态下可参与肺泡成熟与细胞外基质生成,不同病理下借助不同细胞异常表达以发挥多种调控作用。因 CYR61 具有特殊的结构,其受体多样性,广泛参与炎症反应、组织重塑、血管生成等病理生理过程,特别是与多种炎症有关,是新型炎症调节因子^[22-23]。本研究中 AECOPD 组与并发 PH 组血清 CYR61 水平高于健康组,且并发 PH 组 CYR61 水平高于 AECOPD 组,提示 CYR61 可能参与 COPD 发病过程。作用机制可能为 CYR61 特殊的结构与多样性受体而参与炎症反应等, CYR61 表达上调以诱发一系列炎症反应,诱导 COPD 发生发展。suPAR 位于单核与中性粒等多细胞表面的多功能受体,可反映机体免疫活动。suPAR 在肺结核等传染性疾病的诊断中具有标识作用,且对评估诊断 AECOPD 发挥积极效果^[24-25]。本研究中 AECOPD 组与并发 PH 组血清 suPAR 水平高于健康组,且并发 PH 组 suPAR 水平高于 AECOPD 组。原因为呼吸道感染引发免疫活动,机体肺部淋巴细胞处于高表达状态,且 COPD 患者急性加重导致血清 suPAR 水平上升。COPD 患者易发生氧化应激,而 8-OHdG 不仅为氧化应激的重要

标志物,也是代谢与修复力下降的重要标志。机体出现氧化应激会产生大量活性氧,活性氧经毒性作用对周围组织有损伤作用,进而使 DNA 氧化损伤并出现细胞凋亡^[26-27]。研究显示,本研究中 AECOPD 组与并发 PH 组血清 8-OHdG 水平高于健康组,且并发 PH 组 8-OHdG 水平高于 AECOPD 组,提示 AECOPD 并发 PH 患者血清 8-OHdG 水平上升,其可能参与 COPD 发病过程。

本研究显示,并发 PH 组患者 PASP、动脉二氧化碳分压、CYR61、suPAR、8-OHdG 水平高于 AECOPD 组,FEV₁、FEV₁/FVC、动脉血氧分压低于 AECOPD 组,进一步行多因素 Logistic 回归分析显示, PASP、CYR61、suPAR、8-OHdG 水平为 AECOPD 并发 PH 患者的独立影响因素。肺功能为评估诊断 COPD 客观指标,但大多数患者由于肺功能检查不足而无法诊断,导致不能得到有效及时治疗^[28]。肺功能指标中 FEV₁/FVC 随年龄增长而下降,年龄不足 50 岁患者诊断不足,高龄患者过度诊断,故肺功能指标不是影响 AECOPD 并发 PH 的独立影响因素。当 AECOPD 并发 PH 患者机体血清指标变化较大,出现动脉血氧分压降低,二氧化碳分压上升,需通气以改善患者通气障碍以纠正其呼吸衰竭,减轻缺氧程度并改善血气指标^[29]。PASP 是影响 AECOPD 并发 PH 的独立因素,原因与 PH 引发肺血管阻力增加有关^[30]。ROC 曲线及联合应用的回归预测模型分析显示,血清 CYR61、suPAR、8-OHdG 单独及联合应用时,对 AECOPD 并发 PH 的诊断评估价值:ROC 曲线的 AUC(95%CI)分别为 0.726(0.496~0.931)、0.753(0.514~0.986)、0.715(0.510~0.911)、0.866(0.798~0.925)。其中 3 个指标联合应用诊断评估效能很高, AUC 及灵敏度、特异度、准确度均较各指标单独应用有明显提升。该结果提示早期检测 AECOPD 患者血清 CYR61、suPAR、8-OHdG 水平可预测其是否并发 PH 风险,可考虑动态监测 CYR61、suPAR、8-OHdG 水平,当发现 3 个指标水平异常上升,可提前采取干预措施以降低 PH 发生风险。

综上所述,AECOPD 并发 PH 患者血清 CYR61、suPAR、8-OHdG 水平上升,可能参与 PH 发生发展过程,且不同程度 PH 患者血清水平存在差异,3 个指标联合应用对 AECOPD 并发 PH 的诊断价值更高,可作为临床辅助鉴别疾病的有效指标。本研究由于为横断面研究,未对疾病治疗后效果进行评估,也未对患者生存情况进行随访,后续应扩大样本量,进一步行多中心深入研究。

参考文献

- [1] MARQUES A, CRUZ J, BROOKS D. Interventions to support informal caregivers of people with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic literature review[J]. *Respiration*, 2021, 100(12): 1230-1242.
- [2] BETTHAUSER K D, EBLE L N, JUANG P, et al. Short-versus standard-course nonmacrolide antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective, observational cohort study[J]. *Clin Ther*, 2021, 43(11): 1948-1956.
- [3] MATHIOUDAKIS A G, JANSSENS W, SIVAPALAN P, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: in search of diagnostic biomarkers and treatable traits[J]. *Thorax*, 2020, 75(6): 520-527.
- [4] 陈珂, 钱会, 张孝飞, 等. 布地奈德福莫特罗联合异丙托溴胺治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的疗效及对 Fe-NO_x、cTn I 的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2022, 22(4): 781-785.
- [5] MEDVEDEV R, SANCHEZ-ALONSO J L, ALVAREZ-LAVIADA A, et al. Nanoscale study of calcium handling remodeling in right ventricular cardiomyocytes following pulmonary hypertension[J]. *Hypertension*, 2020, 77(2): 605-6156.
- [6] TASTET L, VINCENT F, PIBAROT P. Cardiac damage staging in aortic stenosis: a perspective from the cardiac catheterization laboratory[J]. *Can J Cardiol*, 2020, 36(10): 1583-1586.
- [7] LAMMERS A E, APITZ C, MICHEL-BEHNKE I, et al. A guide to echocardiographic assessment in children and adolescents with pulmonary hypertension[J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2021, 11(4): 1160-1177.
- [8] MIRNA M, ROHM I, JIRAK P, et al. Analysis of novel cardiovascular biomarkers in patients with pulmonary hypertension (PH)[J]. *Heart Lung Circ*, 2020, 29(3): 337-344.
- [9] ZHU Y, ALMUNTASHIRI S, HAN Y, et al. The roles of CCN1/CYR61 in pulmonary diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21): 7810.
- [10] 何海栋, 柴秀娟, 徐卫华, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清 sTREM-1、suPAR、sICAM-1 水平及与病情程度的相关性[J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(20): 78-81.
- [11] COSKUN F Y, TAYSI S, KAYIKÇIOĞLU M. Can serum 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels reflect the severity of pulmonary arterial hypertension? [J]. *Rev Assoc Med Bras (1992)*, 2021, 67(10): 1437-1442.
- [12] 张忠华, 徐东波, 邹波. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期并发肺动脉高压患者血浆 BNP 水平的变化[J]. *宁夏医科大学学报*, 2017, 39(7): 837-839.
- [13] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2002, 25(8): 453-460.
- [14] 中华医学会心血管病学分会肺血管病学组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国肺高血压诊断和治疗指南 2018 [J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(12): 933-964.
- [15] 康丽惠, 张宝妮, 齐丽彤, 等. 超声心动图测定三尖瓣反流估测的肺动脉收缩压的影响因素探讨[J]. *中国超声医学杂志*, 2011, 27(5): 419-421.
- [16] LI T, ZHOU H P, ZHOU Z J, et al. Computed tomography-identified phenotypes of small airway obstructions in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Chin Med J*, 2021, 134(17): 2025-2036.
- [17] 熊小平, 张红丽, 席建宏, 等. 血清 GDF-15、BNP 水平与慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者肺动脉高压的相关性[J]. *国际检验医学杂志*, 2021, 42(23): 2890-2894.
- [18] YAO C, WANG L, SHI F, et al. Optimized combination of circulating biomarkers as predictors of prognosis in AECOPD patients complicated with heart failure[J]. *Int J Med Sci*, 2021, 18(7): 1592-1599.
- [19] 段雅静, 成孟瑜. 慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压发病机制研究进展[J]. *临床肺科杂志*, 2021, 26(5): 776-780.
- [20] CULLEY M K, ZHAO J, TAI Y Y, et al. Frataxin deficiency promotes endothelial senescence in pulmonary hypertension[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(11): e13645.
- [21] 艾月琴, 路东明, 张文娟, 等. AECOPD 患者并发肺动脉高压的危险因素分析[J]. *医学临床研究*, 2018, 35(9): 1755-1757.
- [22] TAN Z X, FU L, WANG W J, et al. Serum CYR61 is associated with airway inflammation and is a potential biomarker for severity in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Front Med*, 2021, 8(30): 781596.
- [23] FAN Y, ZHAO J, QIAN J, et al. Cysteine-rich protein 61 as a novel biomarker in systemic lupus erythematosus-associated pulmonary arterial hypertension[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2019, 37(4): 623-632.
- [24] 白玉霞, 黄少祥, 刘静, 等. COPD 急性加重期患者血清 suPAR、HNP1-3 水平变化及意义[J]. *山东医药*, 2021, 61(7): 28-31.
- [25] 卢翠莲, 窦立冬, 纪红. 血清可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体对老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期临床诊断的意义[J]. *标记免疫分析与临床*, 2019, 26(8): 1294-1297.
- [26] 刘星, 冯珏珠, 邓凯丽, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血浆 8-OHdG 表达水平及临床意义[J]. *临床肺科杂志*, 2017, 22(9): 1591-1594.
- [27] 孙芸, 陆士奇, 屠苏, 等. 血液标志物和心脏彩超检查在慢性阻塞性肺疾病急性加重期相关性肺动脉高压的评估价值[J]. *中国急救医学*, 2019, 39(11): 1058-1064.
- [28] 米崧, 张黎明. 慢性阻塞性肺疾病患者无创通气时吸氧方式对氧分压及二氧化碳分压的影响[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2017, 40(4): 267-271.
- [29] 杨妍, 朱涛峰, 王阳, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者肠道微生态环境与肺功能、血气分析的相关性[J]. *临床与病理杂志*, 2022, 42(3): 577-582.
- [30] 黄晓慧, 张劼. RDW 联合血浆 ET-1 对 COPD 急性加重期并发肺动脉高压的预测分析[J]. *热带医学杂志*, 2020, 20(1): 72-76.