

• 论 著 •

ADAM-33 对发热的 AECOPD 患者分层治疗的指导价值分析*

谢栩硕¹, 卓超¹, 温焕连¹, 张浩¹, 梁增伟¹, 杨玲¹, 朱汉平²

广州医科大学附属第一医院: 1. 感染内科; 2. 中医科, 广东广州 510120

摘要:目的 探讨解整合素-金属蛋白酶 33(ADAM-33)对发热的慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者分层治疗的指导价值。方法 选取 2020 年 1 月至 2022 年 4 月该院伴发热的 AECOPD 患者 98 例为观察组, 同期不伴发热的 AECOPD 患者 49 例为对照组。检测两组患者血清 ADAM-33 水平, 分析铜绿假单胞菌感染的影响因素, 绘制受试者工作特征曲线评估血清 ADAM-33 水平诊断铜绿假单胞菌感染的价值。结果 观察组血清 ADAM-33 水平高于对照组($P < 0.05$), 血清 ADAM-33 水平是铜绿假单胞菌感染的独立影响因素($P < 0.05$)。血清 ADAM-33 水平评估铜绿假单胞菌感染的曲线下面积为 0.855, 灵敏度为 78.95%, 特异度为 79.75%。结论 血清 ADAM-33 水平可预测 AECOPD 发热患者铜绿假单胞菌感染风险, 有效指导临床进行分层治疗。

关键词:解整合素-金属蛋白酶 33; 发热; 慢性阻塞性肺疾病; 急性加重期; 分层治疗

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.09.017 **中图法分类号:**R563.9

文章编号:1673-4130(2023)09-1105-05 **文献标志码:**A

Analysis of guiding value of ADAM-33 in stratified treatment of febrile AECOPD patients*

XIE Xushuo¹, ZHUO Chao¹, WEN Huanlian¹, ZHANG Hao¹,LIANG Zengwei¹, YANG Ling¹, ZHU Hanping²

1. Department of Infectious Diseases; 2. Department of Traditional Chinese Medicine, the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong 510120, China

Abstract: Objective To explore the guiding value of a disintegrin and metalloproteinase-33 (ADAM-33) in stratified treatment of febrile patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods** A total of 98 AECOPD patients with fever in our hospital from January 2020 to April 2022 were selected as the observation group, and 49 AECOPD patients without fever during the same period were selected as the control group. The serum ADAM-33 level of the two groups was detected, and the influencing factors of Pseudomonas aeruginosa infection were analyzed. Moreover, the value of serum ADAM-33 level in the diagnosis of Pseudomonas aeruginosa infection was evaluated by receiver operating characteristic curve. **Results** The serum ADAM-33 level in the observation group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). Serum ADAM-33 level was an independent influencing factor for Pseudomonas aeruginosa infection ($P < 0.05$). The area under curve of serum ADAM-33 level for assessing Pseudomonas aeruginosa infection was 0.855, with sensitivity of 78.95% and specificity of 79.75%. **Conclusion** Serum ADAM-33 level could predict the risk of Pseudomonas aeruginosa infection in febrile patients with AECOPD, and effectively guide clinical stratified treatment.

Key words: a disintegrin and metalloprotease-33; fever; chronic obstructive pulmonary disease; acute exacerbation; stratified treatment

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是临床常见呼吸系统疾病,以气流持续受限为主要特征,症状多见咳嗽、咳痰、呼吸困难等^[1]。COPD急性加重期(AECOPD)患者呼吸道症状出现急性加重,肺功能下降加剧,其诱发因素包括感染性因素和非感染性因素,其中细菌感染为最主要诱因,而细菌感染患者多伴有明显的发热

症状^[2]。因此,对于发热的 AECOPD 患者抗感染治疗至关重要。铜绿假单胞菌是 AECOPD 患者检出率较高的细菌之一,不仅有较高的耐药率,还会导致肺功能持续降低,严重影响患者预后^[3]。《慢性阻塞性肺疾病急性加重抗感染治疗中国专家共识》^[4]指出,临床需根据铜绿假单胞菌感染风险制订个体化抗感

* 基金项目:广州市卫生健康科技一般引导项目(20221A011077);广东省中医药局科研项目(20221236)。

作者简介:谢栩硕,女,主治医师,主要从事感染性疾病、肝病等方面研究。

染方案,若患者存在铜绿假单胞菌感染风险则需口服左氧氟沙星或环丙沙星,静脉用药可选择 β -内酰胺类或联合左氧氟沙星,而无铜绿假单胞菌感染风险的单纯 COPD 可选择口服大环内酯类、一代或二代头孢菌素,复杂 COPD 选用阿莫西林/克拉维酸。由此可见,及早判断患者铜绿假单胞菌感染风险对抗感染治疗具有积极意义。

气道炎症、气道重塑在 COPD 病情进展中具有重要作用。解整合素-金属蛋白酶 33(ADAM-33)主要表达于肺组织的成纤维细胞、血管内皮细胞、支气管上皮细胞、平滑肌细胞及间质细胞,与气道炎症、气道重塑等病理过程密切相关^[5-7]。既往关于 ADAM-33 的研究主要集中在哮喘的易感性及病情程度变化方面,包括成年患者及小儿^[8-10],但随着研究的不断进展,有学者发现,ADAM-33 基因多态性与 COPD 的发病及其肺功能下降密切相关^[11-12],但是否可通过血清 ADAM-33 水平变化判断发热的 AECOPD 患者铜绿假单胞菌感染风险尚未可知。本研究以本院出现发热的 AECOPD 患者为研究对象,测定其血清 ADAM-33 水平,评估患者铜绿假单胞菌感染风险,旨在为临床分层治疗提供指导。现将具体结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 1 月至 2022 年 4 月本院收治的伴发热(体温 ≥ 37.3 °C)AECOPD 患者 98 例为观察组,同期不伴发热的 AECOPD 患者 49 例为对照组。纳入标准:(1)符合 COPD 诊断标准^[13];(2)出现咳嗽、咳痰、呼吸困难等症状加重或痰量增加或咯黄痰等急性加重表现。排除标准:(1)合并支气管哮喘、活动性肺疾病、肺间质性疾病等其他严重呼吸系统疾病;(2)血液系统疾病;(3)恶性肿瘤;(4)合并其他感染性疾病;(5)肺部手术史。观察组男 58 例,女 40 例,年龄 48~72 岁,平均(58.77 \pm 4.84)岁;体重指数 17~30 kg/m²,平均(24.13 \pm 2.53)kg/m²。对照组男 30 例,女 19 例,年龄 46~75 岁,平均(57.96 \pm 5.01)岁;体重指数 17~30 kg/m²,平均(24.32 \pm 2.29)kg/m²。两组一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。本研究经本院医学伦理委员会批准(审批号:K20191218218)。所有患者或家属对本研究方案知情,并自愿签署同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 于两组患者入院后给予氧疗,必要时进行机械通气,给予短效支气管舒张剂解痉,祛痰补液,参照相关指南给予糖皮质激素、抗菌药物治疗。

1.2.2 检测方法 于两组入院时,采集 3 mL 静脉血,3 000 r/min 离心 10 min,离心半径设置为 8 cm,分离取上层血清。采用 Victor-TM1420 型时间分辨荧光检测仪测定 ADAM-33 水平(芬兰 Perkin Elmer

公司),实验过程严格按照试剂盒说明书操作。参照标准曲线采用 Lifecycle3.0 软件计算 ADAM-33 水平。

1.2.3 病原菌鉴定 观察组患者在入院当天用生理盐水清理 3 次口腔,然后嘱患者深咳嗽,咳出气道深部痰液,置于一次性无菌痰液收集器内,送检。由实验室人员进行痰涂片,显微镜下鳞状上皮细胞 <10 个/视野、白细胞 >25 个/视野为痰液标本合格。将合格痰液标本接种于 MH 琼脂培养基中,在 HF90 的 CO₂ 培养箱培养 24~48 h,取优势菌落,采用梅里埃 VITEK-2 Compact 全自动细菌鉴定系统进行菌种鉴定分析,以铜绿假单胞菌 ATCC27853 为质控菌株。所有患者均进行 3 次痰液培养,均为同一菌种则可判断为致病菌。操作步骤参照《全国临床检验操作规程(第 4 版)》^[14]相关要求。琼脂培养基由杭州滨和微生物试剂有限公司,培养箱由上海力申科学仪器有限公司提供,梅里埃 VITEK-2 Compact 全自动细菌鉴定仪由法国生物梅里埃公司提供。

1.3 观察指标 (1)比较两组血清 ADAM-33 水平。(2)比较观察组是否发生铜绿假单胞菌感染患者的资料。(3)分析观察组铜绿假单胞菌感染的影响因素。(4)分析血清 ADAM-33 水平评估铜绿假单胞菌感染的价值。

1.4 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件对数据分析。计量资料采用 Kolmogorov-Smirnov 正态性检验,确认符合正态分布,以 $\bar{x}\pm s$ 描述,经 Bartlett 方差齐性检验,具备方差齐性,采用独立样本 t 检验;计数资料以率或构成比描述,采用 χ^2 检验;有序变量比较采用秩和检验。采用多因素 Logistic 回归分析铜绿假单胞菌感染的影响因素,采用 MedCalc 11.4 绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 ADAM-33 水平评估铜绿假单胞菌感染的价值,获取曲线下面积(AUC)、置信区间,计算灵敏度、特异度。采用双侧检验,以 $\alpha=0.05$ 为检验水准,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组与对照组血清 ADAM-33 水平比较 观察组血清 ADAM-33 水平(60.27 \pm 8.46)ng/L 高于对照组(25.06 \pm 7.18)ng/L,差异有统计学意义($t=24.972, P<0.001$)。

2.2 观察组中是否发生铜绿假单胞菌感染患者的资料比较 观察组 98 例经病原菌培养发现铜绿假单胞菌感染 19 例,占比为 19.39%(19/98)。是否发生铜绿假单胞菌感染患者性别,年龄,体重指数,以及吸烟,饮酒,合并高血压、糖尿病、冠心病、高脂血症、脑血管疾病比例比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。铜绿假单胞菌感染患者合并低蛋白血症、COPD 分级、BODE 指数(B 为体重指数,O 为气流阻塞,D 为呼

吸困难, E 为运动能力)、并发呼吸衰竭、侵袭性操作、近 3 个月全身应用糖皮质激素、近 3 个月应用广谱抗菌药物的比例及血清 ADAM-33 水平高于无铜绿假

单胞菌感染患者, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 观察组是否发生铜绿假单胞菌感染患者的资料比较

项目	铜绿假单胞菌感染 ($n=19$)	无铜绿假单胞菌感染 ($n=79$)	$\chi^2/t/Z$	P
性别			0.154	0.695
男	12(63.16)	46(58.23)		
女	7(36.84)	33(41.77)		
年龄(岁)	59.37±4.72	58.62±5.03	0.590	0.557
体重指数(kg/m ²)	23.79±2.48	24.21±2.62	0.634	0.528
吸烟情况			0.141	0.932
无吸烟史	10(52.63)	42(53.16)		
吸烟时间≤10年	4(21.05)	19(24.05)		
吸烟时间>10年	5(26.32)	18(22.78)		
饮酒情况			0.448	0.800
无饮酒史	8(42.11)	40(50.63)		
饮酒时间≤10年	5(26.32)	18(22.78)		
饮酒时间>10年	6(31.58)	21(26.58)		
合并症/并发症				
高血压	4(21.05)	14(17.72)	0.000	0.995
糖尿病	2(10.53)	7(8.86)	0.047	0.829
冠心病	2(10.53)	5(6.33)	0.020	0.887
高脂血症	3(15.79)	10(12.66)	0.000	0.988
脑血管疾病	2(10.53)	6(7.59)	0.002	0.962
低蛋白血症	11(57.89)	24(30.38)	5.051	0.025
并发呼吸衰竭	9(47.37)	18(22.78)	4.637	0.031
COPD 分级			2.394	0.017
I 级	1(5.26)	15(18.99)		
II 级	2(10.53)	20(25.32)		
III 级	7(36.84)	25(31.65)		
IV 级	9(47.37)	19(24.05)		
BODE 指数			2.308	0.021
1 级	1(5.26)	16(20.25)		
2 级	2(10.53)	18(22.78)		
3 级	8(42.11)	28(35.44)		
4 级	8(42.11)	17(21.52)		
治疗情况				
侵袭性操作	15(78.95)	34(43.04)	7.900	0.005
近 3 个月全身应用糖皮质激素	8(42.11)	13(16.46)	4.558	0.033
近 3 个月应用广谱抗菌药物	10(52.63)	20(25.32)	5.380	0.020
血清 ADAM-33 水平(ng/L)	66.97±7.81	58.66±6.29	3.876	<0.001

2.3 铜绿假单胞菌感染的影响因素 以是否发生铜绿假单胞菌感染作为因变量, 以低蛋白血症、COPD 分级、BODE 指数、并发呼吸衰竭、侵袭性操作、近 3

个月全身应用糖皮质激素、近 3 个月应用广谱抗菌药物、血清 ADAM-33 水平作为自变量, 具体赋值见表 2。Logistic 回归模型分析结果显示, 校正合并低蛋白

血症、COPD 分级、BODE 指数、并发呼吸衰竭、侵袭性操作、近 3 个月全身应用糖皮质激素、近 3 个月应用广谱抗菌药物后，血清 ADAM-33 水平是铜绿假单胞菌感染的独立影响因素 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 变量赋值

变量	赋值
因变量	
铜绿假单胞菌感染	是=1, 否=0
自变量	
合并低蛋白血症	有=1, 无=0
COPD 分级	I 级=1, II 级=2, III 级=3, IV 级=4
BODE 指数	1 级=1, 2 级=2, 3 级=3, 4 级=4
并发呼吸衰竭	有=1, 无=0
侵袭性操作	有=1, 无=0
近 3 个月全身应用糖皮质激素	有=1, 无=0
近 3 个月应用广谱抗菌药物	有=1, 无=0
血清 ADAM-33 水平	实际值

2.4 血清 ADAM-33 水平对铜绿假单胞菌感染的评估价值 ROC 曲线分析结果显示，血清 ADAM-33 水平评估铜绿假单胞菌感染的 AUC 为 0.855 (95% CI: 0.768~0.943)，对应血清 ADAM-33 水平的 cut-off 值为 63.45 ng/L, Youden 指数为 0.587, 灵敏度为 78.95%，特异度为 79.75%。见图 1。

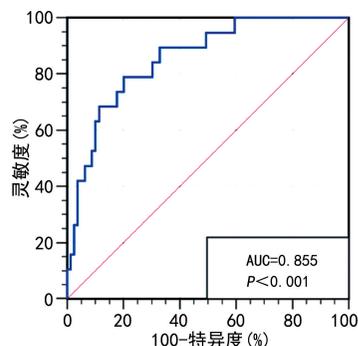


图 1 血清 ADAM-33 水平评估铜绿假单胞菌感染的 ROC 曲线

表 3 铜绿假单胞菌感染的影响因素

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95% CI
合并低蛋白血症	0.475	0.361	1.733	0.099	1.608	0.482~5.367
COPD 分级	0.552	0.382	2.085	0.091	1.736	0.612~4.924
BODE 指数	0.588	0.339	3.013	0.070	1.801	0.646~5.022
并发呼吸衰竭	0.589	0.346	2.895	0.079	1.802	0.538~6.034
侵袭性操作	0.479	0.372	1.657	0.101	1.614	0.372~7.005
近 3 个月全身应用糖皮质激素	0.439	0.395	1.238	0.204	1.552	0.458~5.258
近 3 个月应用广谱抗菌药物	0.602	0.340	3.136	0.062	1.826	0.503~6.629
血清 ADAM-33 水平	1.231	0.321	14.695	<0.001	3.423	1.594~7.351

3 讨论

COPD 患者支气管清除能力降低，呼吸道黏膜屏障功能遭到破坏，加之气道长时间炎症的消耗，极易出现细菌性感染。铜绿假单胞菌感染是导致 AECOPD 的重要因素之一，不仅会引起患者免疫损伤，还会造成持续性感染，增加治疗难度。目前临床已有关于 COPD 患者铜绿假单胞菌感染现状、耐药性分析、危险因素分析等相关报道^[15-17]，但是由于病原菌感染的个体化、区域化差异，是否可以通过生化指标检测客观判断 COPD 患者铜绿假单胞菌感染风险成为临床研究的热点。

病原菌是鉴别发热的 AECOPD 患者细菌感染类型的重要方案，具有较高的准确性，但耗时较长，在病原菌培养及药敏试验结果明确之前，多需根据临床经验选取抗菌药物进行抗感染治疗。而不同的病原菌类型对抗菌药物的选择差异显著，故及早判断患者感染情况对疾病的治疗具有重要意义。ADAM-33 是金属基质调控因子家族成员，包含解整合素样结合区域、金属蛋白酶结合区域、跨膜蛋白结合区域等，可诱

导呼吸道上皮细胞间质成分分解，加剧炎症细胞浸润、扩散，加重呼吸道黏膜炎性损伤，增加呼吸道高反应性^[18]。刘德义等^[19]通过检测哮喘患者血清 ADAM-33 水平，发现其水平升高对嗜酸性粒细胞 (EOS)、免疫球蛋白 E (IgE) 等变态反应相关因子均有一定调控作用，且 ADAM-33 水平与患者哮喘发作程度、肺功能降低等有关。同时，UZAN 等^[20]研究亦指出，在哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征患者中，ADAM-33 水平与第 1 秒钟用力呼气容积与用力肺活量比值呈负相关。本研究发现，观察组血清 ADAM-33 水平高于对照组，且观察组中铜绿假单胞菌感染患者血清 ADAM-33 水平高于无铜绿假单胞菌感染患者 ($P < 0.05$)。ADAM-33 表达增加会诱导白细胞介素-6、白细胞介素-8 等炎症因子富集，促使炎症细胞聚集、活化，刺激机体释放大量蛋白酶或氧化剂，导致气道上皮细胞损伤加重，增加呼吸道平滑肌痉挛风险；同时高表达的 ADAM-33 激活巨噬细胞，增加对肺泡上皮组织浸润，提高呼吸道黏膜反应性。此外，ADAM-33 会干扰金属蛋白水解酶活性，促使平滑肌