

· 论 著 ·

血清和肽素对慢性阻塞性肺急性加重伴呼吸衰竭预后的价值

艾红军¹, 陈元菁¹, 彭 娟²

(1. 上海市杨浦区控江医院呼吸内科 200093; 2. 上海交通大学医学院附属新华医院呼吸内科 200092)

摘 要:目的 探讨血清和肽素对慢性阻塞性肺急性加重(AECOPD)伴呼吸衰竭预后的预测价值,为临床诊治 AECOPD 伴呼吸衰竭提供参考。方法 选择 AECOPD 伴呼吸衰竭患者 60 例作为患者组,同期健康体检者 30 例作为健康对照组,采集所有研究对象的血液标本,检测血浆中和素肽水平并分析其与临床风险因素和生活质量之间的关系。结果 AECOPD 伴呼吸衰竭患者的血清和素肽水平显著高于健康对照组,但经治疗后,患者的和素肽水平下降,差异具有统计学意义($P<0.05$)。血清和素肽水平与患者的肺功能分级、慢性阻塞性肺病评估测试(CAT)评分呈正相关($r=0.058$ 和 $0.821, P=0.00$),与 6 min 步行距离呈负相关($r=-0.652, P=0.00$)。结论 血清和素肽水平可作为评估 AECOPD 伴呼吸衰竭患者病情严重程度的 1 项生物标志物,对预测患者的生活质量和预后情况具有重要参考价值。

关键词:慢性阻塞性肺疾病; 急性加重期; 呼吸衰竭; 和肽素

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.02.031 文献标识码:A 文章编号:1673-4130(2017)02-0229-03

Prognostic value of serumal copeptin patientswith acute exacerbation of COPD complicated with respiratory failure

AI Hongjun¹, CHEN Yuanjing¹, PENG Juan²

(1. Department of Respiratory Medicine, Kongjiang Hospital of Shanghai Yangpu District, Shangahi 200093, China;

2. Department of Respiratory Medicine, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai

Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200092, China)

Abstract:Objective To analyse the prognostic value of serumal copeptin in patients with acute exacerbation of COPD complicated withrespiratory failure. **Methods** The serumal copeptin were detected in 60 hospitalized AECOPD patients before and after the treatment and in 30 healthy controls. **Results** Comparing with control groups, the serumal levels was significantly elevated in the patient with AECOPD before the treatment and declined two months later($P<0.05$). The level of serum copeptin wereincreasing with the increase in the severity of the disease in a certain extent; The serumalcopeptin were positively correlated with lung function and CAT ($r=0.058$ and $0.821, P=0.00$) and were negativelycorrelated with 6MWD($r=-0.652, P=0.00$). **Conclusion** Serum copeptin could assess the incidence of acute exacerbations ofchronic obstructive pulmonary disease and its therapeutic effect; Serum copeptin can reflect the severity of AECOPD patients in a certain extent, and has certain clinical value to evaluate the quality of life in patients.

Key words:chronicobstructive pulmonary disease; acute exacerbation; serumal copeptin; respiratory failure

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是 1 种以持续气流受限为特征的疾病,其气流受限多呈进行性发展,是 1 种严重危害人类健康、严重影响患者生命质量的常见病、多发病,病死率较高^[1]。慢性阻塞性肺急性加重(AECOPD)是指以患者呼吸道症状加重为特征的临床事件,其症状变化程度超过日常变异范围并导致药物治疗方案改变,尤其是并发呼吸衰竭时,病情更为复杂,进展迅速,病死率显著升高^[2]。但临床对 AECOPD 伴呼吸衰竭患者病情和预后的判断仍缺乏客观指标。近来有研究指出,在脓毒性休克、COPD、急性心肌梗死和心力衰竭中,患者的血清或血浆和素肽水平显著升高,并且与患者的病情严重程度关系密切^[3]。本研究通过动态检测 AECOPD 伴呼吸衰竭患者血清和素肽水平的变化情况,旨在评估其对该类疾病患者临床风险和预后的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 1—12 月本科收治的 AECOPD 合并Ⅱ型呼吸衰竭患者 60 例作为患者组,其中男 45 例,女 15 例;年龄 60~80 岁,平均(72.8±9.7)岁,均符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)》中关于 AECOPD 合并Ⅱ型呼吸衰竭患者的诊断标准^[1]。排除标准:睡眠呼吸暂停低通气综合征、肺性脑病以外的其他中枢神经疾病,合并有其他系统严重疾病者,大出血或近期行手术治疗者,无法行肺功能检查者,精神障碍者,临床资料不全者。同时选择同期在本院行健

康体检者 30 例作为健康对照组,男 23 例,女 7 例;年龄 61~80 岁,平均(73.1±10.2)岁。入组时,所有研究对象对本研究知情同意并签署知情同意书,详细记录研究对象的临床基本资料(包括年龄、性别、文化程度、吸烟史、COPD 病程及病史等),均接受肝肾功能、心电图、超声心动图、肺功能、胸部 CT 等检查。患者组与健康对照组的性别构成、年龄、文化程度、吸烟史等一般资料差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 标本采集及检测方法 AECOPD 伴呼吸衰竭患者于住院次日和出院前 1 日清晨、健康体检者于体检当日清晨空腹抽取肘静脉血 5 mL,3 000 r/min 离心 15 min 取上清液,采用酶联免疫吸附法检测血清中和素肽水平,和肽素酶试剂盒购于武汉新启迪生物科技有限公司。所有检测均由同一名检验技师完成,操作过程严格按照试剂盒说明书进行。

1.3 观察指标 血清和素肽水平及其与病情、生活质量、功能状态之间的相关性显示,其中生活质量评估采用慢性阻塞性肺病评估测试(CAT)评分,总分 40 分,0~<10 分为“轻微影响”;≥10~<20 分为“中等影响”;≥20~<30 分为“严重影响”;≥30~<40 分为“非常严重影响”^[4]。功能状态评估采用 6 min 步行距离(6MWD)试验,试验前后测定患者的血压、心率、指脉氧饱和度及呼吸困难评分(Borg 评分),试验结束后测定患者的步行距离,并根据步行距离判断功能状态,<300 m 为 1 级,≥300~<375 m 为 2 级,≥375~<450 m 为 3

级, ≥ 450 m 为 4 级^[5]。问卷和试验均由同一名经验丰富的研究者进行。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件对数据进行统计分析, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组比较采用单因素方差分析, 组内两两间比较采用 SNK 检验, 相关性分析采用 Pearson 法分析。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 血清和素肽变化情况 本组 60 例患者住院期间病死 6 例, 54 例好转出院。治疗后, 患者的血清和素肽水平显著下降 $[(201.7 \pm 42.6) \text{ pg/mL}]$, 但仍显著高于健康对照组 $[(57.9 \pm 21.4) \text{ pg/mL}]$, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.2 患者病情稳定期不同肺功能分级的血清和素肽水平比较 不同肺功能分级间的血清和素肽水平显示, I 级 $(114.7 \pm 533.9) \text{ pg/mL}$, II 级 $(224.2 \pm 47.5) \text{ pg/mL}$, III 级 $(295.8 \pm 71.3) \text{ pg/mL}$, IV 级 $(368.7 \pm 73.1) \text{ pg/mL}$, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05, F = 17.297$)。相关性分析显示, 血清和素肽水平与患者的肺功能分级呈正相关 ($r = 0.058, P = 0.00$)。

2.3 血清和素肽水平与 CAT 评分和 6MWD 的相关性分析 随着患者症状评分加重, 血清和素肽水平呈增高趋势, 其与 CAT 评分呈正相关 ($r = 0.821, P = 0.00$), 见图 1。血清和素肽水平高的患者, 6MWD 步行距离较短, 两者呈负相关 ($r = -0.652, P = 0.00$), 见图 2。

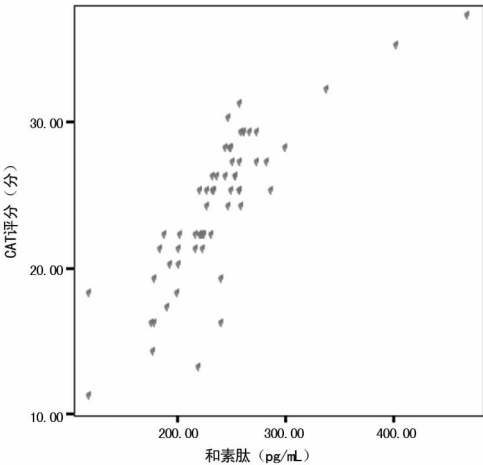


图 1 患者血清和肽素水平与 CAT 量表评分的散点图

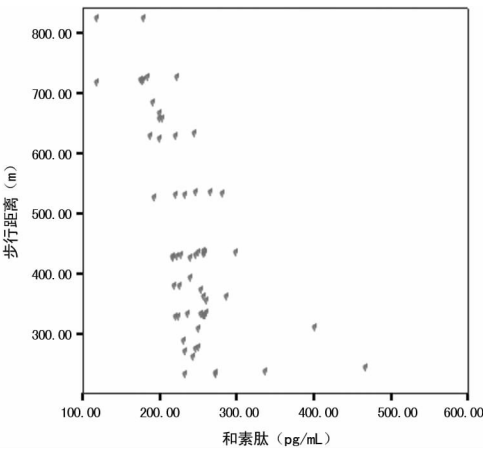


图 2 患者血清和肽素水平与 6MWD 步行距离的散点图

3 讨 论

AECOPD 伴呼吸衰竭患者的致残率和病死率都比较高, 给患者家庭和社会均带来了沉重的经济负担, 因此, 及时、准确、客观地评估患者的病情严重程度和预后情况, 对临床医生

及时调整治疗方案, 合理分配医疗资源, 提高临床治疗的有效性具有重要意义^[5-6]。

研究表明, 和素肽在 AECOPD 的发生、发展中起着重要作用, 且临床研究数据发现, AECOPD 患者的血清和素肽水平显著高于病情恢复期和健康对照人群, 还有研究发现, 血清和素肽水平与患者的住院时间和临床治疗失败率呈正相关^[7-9]。华锋等^[10]报道发现, 和素肽对呼吸机相关性肺炎患者的预后判断价值高于临床肺部感染评分系统和 C 反应蛋白。本组研究结果显示, AECOPD 伴呼吸衰竭患者的血清和素肽水平显著高于健康对照组, 但经治疗后显著下降, 与国内外报道的结果基本一致。此外, 本组研究还发现, 血清和素肽水平与患者的肺功能分级呈正相关, 说明和素肽是 AECOPD 伴呼吸衰竭患者的 1 项生物标志物, 可在一定程度上反映患者的病情严重程度。

为了进一步分析和素肽对 AECOPD 伴呼吸衰竭患者预后的预测价值, 本组研究中分析和素肽水平与 CAT 量表评分和 6MWD 之间的相关性。CAT 评分量表是 1 个以八大问卷调查为基础来评估和量化 COPD 患者的症状对其健康状况的影响, 涵盖了影响 COPD 患者生活质量的内容, 操作简单易行, 易被患者所接受并及时完成, 在临床应用较为广泛^[11]。6MWD 试验既可反映患者运动能力, 也常用于评价患者经治疗后的临床疗效, 对预测 COPD 患者的病死率和评估疾病严重程度有一定的临床应用价值, 6MWD 步行距离越短, 提示患者的预后越差, 生存率越低^[12-13]。本组研究结果显示, 血清和素肽水平与 CAT 评分呈正相关, 与 6MWD 步行距离呈负相关, 说明血清和素肽可反映患者的生活质量和预后情况。

血清和素肽水平可作为评估 AECOPD 伴呼吸衰竭患者病情严重程度的 1 项生物标志物, 对预测患者的生活质量和预后情况具有重要参考价值。

参考文献

[1] 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(2013 年修订版)[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2014, 6(2): 67-79.

[2] 李晓聪, 赵东琼, 何梦璋, 等. 智能呼吸床对慢性阻塞性肺疾病急性加重并 II 型呼吸衰竭患者的疗效观察[J]. 中国实用内科杂志, 2015, 35(5): 447-449.

[3] Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler NG, et al. Copeptin, C-reactive protein, and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD[J]. Chest, 2007, 131(4): 1058-1067.

[4] 张琴琴. 血清和肽素、降钙素原在慢性阻塞性肺疾病急性加重患者中的临床价值[D]. 宁夏: 宁夏医科大学, 2015.

[5] Morsi TS, Degady AE. Value of copeptin and C-reactive protein in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Egyptian Journal of Chest Diseases & Tuberculosis, 2014, 63(4): 853-859.

[6] 刘魁, 彭文鸿, 王萍. AECOPD 伴重度 II 型呼吸衰竭患者 IPPV 临床疗效及预后危险因素分析[J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(4): 653-655.

[7] 吴丽芳, 张卫国, 姜艳平, 等. 血清和肽素、降钙素原对 COPD 急性加重患者临床风险预测的价值[J]. 东南大学学报(医学版), 2012, 31(1): 47-50.

[8] Brashier B, Dhembare P, Jantikar A, et al. Tiotropium administered by a pressurized metered dose inhaler(pMDI) and spacer produces a similar bronchodilator (下转第 232 页)

酸变异的 7 个突变位于编码主衣壳蛋白 VP1 的开放阅读框 2 中,其中 4 个突变位于高变区(P2 区)。P2 区的 4 个变异氨基酸中,残基 373 和 377 直接相邻预测存在的表位 C(由氨基酸残基 296 和 372 组成)以及表位 B(由氨基酸残基 340 和 376 组成)。

2.3 变异株进化情况分析 使用 BEAST 软件包分析了时间跨度达 39 年(1974—2013 年)的 76 个 GⅡ.4 分离株的全基因组序列。根据最保守的分子进化钟模型,GⅡ.4 变异株最近祖先约出现在 40 年前,核苷酸单位点替换率为 4.80×10^{-3} 核苷酸/(位点×年) $[(4.33 \sim 5.28) \times 10^{-3}]$ 。根据上述分析,可推断出最大分支可信树,结果显示目前流行的悉尼 2012 变异株可能来自 20 世纪 80 年代的 CHDC 株。

3 讨 论

近年来,国内已报道多起诺如病毒感染事件。诺如病毒感染主要通过粪、口传播,在冬季多隐藏在贝类海鲜等食物中,并可通过患者的排泄物和呕吐物污染环境,进行传播。诺如病毒的基因易发生突变,可引起抗原转变和重组,从而产生新的感染毒株。2012 年 3 月在悉尼发现了新的 GⅡ.4 型变异株,随后该变异株很快传播到北美、美洲、欧洲和其他地区。根据报道,全球诺如病毒胃肠炎疫情大部分由 GⅡ.4 型诺如病毒感染引起^[7-9]。悉尼 GⅡ.4 类似株首先在 2013 年 1 月发现于中国湖州。

本研究中,新的悉尼 2012 GⅡ.4 变异株的类似株(荆州 2013 GⅡ.4 株)和悉尼 2012 原型株相比,发现新分离株已经出现了较大的变异,包括存在于主衣壳蛋白 VP1 基因高变区(P2 区)的突变。其变异可能导致新的变异株和体内相应抗体结合力减弱以及和组织血型抗原结合力出现变化,和湖州 2013 分离株的 VP1 序列相比,存在 14 个核苷酸差异,导致了相应的 2 个氨基酸差异。

目前悉尼 2012 GⅡ.4 流行株类似变异株已传播到中国及世界其他地方,且 GⅡ.4 变异株 VP1 进化较快。诺如病毒的基因易发生突变,可引起抗原转变和重组,从而产生新的感染毒株,机体感染诺如病毒后,各亚型毒株间缺乏完全的交叉保护,人体感染后的免疫力也不持久,可发生反复感染。对全球流行株主衣壳蛋白抗原性变异的认识有助于疫苗开发和治疗性单抗制备。随着我国因诺如病毒而暴发的病毒性胃肠炎报道的增加,诺如病毒的严重性及危害性也受到广泛的重视^[10]。考虑到中国人口众多以及诺如病毒已成为成人腹泻中最常见病原和儿童腹泻中第 2 位病原(仅次于轮状病毒),加强胃肠炎疫情中诺如病毒检测,特别是 GⅡ.4 型诺如病毒基因亚型鉴定对于疫情防控具有重要意义^[11]。通过对腹泻患者流行病学

调查发现,诺如病毒核苷酸片段的检测和序列分析以及发现该病毒的流行状况和血清型分布,同时,构建该病毒的感染性 cDNA,以进一步研究该病毒的分子生物学特性和致病机制,从而控制诺如病毒的变异和流行。因此,需密切关注诺如病毒在中国的传播和进化情况。

参考文献

[1] 谢雯,冯亮.诺瓦克病毒性腹泻临床研究进展[J].中国医刊,2007,42(4):5-8.

[2] Mathapati BS,Mishra N,Rajukumar K,et al. Entry of bovine viral diarrhea virus into ovine cells occurs through clathrin-dependent endocytosis and low pH-dependent fusion[J]. In Vitro Cell Dev Biol Anim,2010,46(5):403-407.

[3] 纪蕾,吴晓芳,徐德顺,等.湖州市非细菌性急性胃肠炎暴发中诺如病毒的分析生物学特点初步研究[J].病毒学杂志,2011,27(5):469-474.

[4] Hall AJ,Eisenbart VG. Epidemiology of Foodborne Norovirus Outbreaks, United states, 2001—2008[J]. Emerging Infectious Diseases,2012,18(10):1566-1573.

[5] 孟祥杰,孙亚萍,赵俊,等.诺如病毒 GⅡ型感染的流行病学研究[J].中华预防医学杂志,2012,46(2):186.

[6] Green KY,Arlido T,Balayan MS,et al. Taxonomy of the caliciviruses[J]. J Infect Dis,2000,181(Suppl 2):S322-330.

[7] 王作麟,韩悦,安淑一,等.诺如病毒 RT-PCR 检测及进化树分析[J].中国卫生检验杂志,2008,18(5):783-785.

[8] Desai R,Hembree CD,Handel A,et al. Severe outcomes are associated with genogroup 2 genotype 4 noroviruses outbreaks: A systematic literature review[J]. Clinical Infectious Diseases,2012,55(2):189-193.

[9] 靳森,孙军玲,常昭瑞,等.中国 2006~2007 年诺如病毒胃肠炎暴发及其病原学特征分析[J].中华流行病学杂志,2010,31(5):549-553.

[10] 刘远兴,郑志远.病毒性胃肠炎患者中诺如病毒感染情况的检测分析[J].中外医学研究,2014,12(11):53-55.

[11] 宋灿磊,刘燕.国内诺如病毒胃肠炎疫情分子流行病学分析[J].实用预防医学,2013,20(11):1294-1296.

(收稿日期:2016-09-14 修回日期:2016-11-03)

(上接第 230 页)

response as that administered by a Rotahaler in adult subjects with stable moderate-to-severe COPD[J]. Respir Med,2007,101(12):2464-2471.

[9] 张琴琴,许德凤,刘锦铭,等.和肽素对 AECOPD 患者的病情严重程度及生活质量评估的价值[J].国际呼吸杂志,2015,35(1):25-29.

[10] 华锋,王斌,崔恩海.和肽素对呼吸机相关性肺炎预后判断的临床意义[J].中华医院感染学杂志,2013,23(4):743-745.

[11] 李艳肖,史金英,袁德琴,等.无创正压通气治疗慢性阻塞

性肺疾病急性加重期并重度二氧化碳潴留效果观察[J].临床误诊误治,2013,26(3):75-77.

[12] 井军虎,李立宇,李建强.慢性阻塞性肺疾病急性加重期血清和肽素水平的变化及临床意义[J].山东医药,2014,54(37):19-20.

[13] Sandhu SK,Chu J,Yurkovich M,et al. Variations in the management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Canadian Respiratory Journal,2013,20(3):175-179.

(收稿日期:2016-09-01 修回日期:2016-10-20)