

• 论 著 •

血清 GDF-15 和 CXCL12 检测在老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期的应用价值*

郭 丽¹, 纪 红^{1△}, 邹外龙², 严之红¹

航天中心医院; 1. 老年医学二科; 2. 呼吸科, 北京 100049

摘 要:目的 探讨血清生长分化因子 15(GDF-15)和趋化因子配体 12(CXCL12)检测在老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)的应用价值。**方法** 选取 2017 年 1 月至 2018 年 12 月该院诊治的 119 例慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者,根据病情轻重分为 AECOPD 组(68 例)和 COPD 稳定期组(51 例),选取同期 60 例健康体检者作为对照组,检测各组血清 GDF-15、CXCL12 和降钙素原(PCT)水平,收集 3 组肺功能结果和慢性阻塞性肺疾病评估测试量表(CAT)评分。**结果** AECOPD 组和 COPD 稳定期组血清 GDF-15、CXCL12、PCT 水平和 CAT 评分高于对照组($P<0.05$),AECOPD 组血清 GDF-15、CXCL12、PCT 水平和 CAT 评分高于 COPD 稳定期组($P<0.05$)。AECOPD 组和 COPD 稳定期组第 1 秒用力呼气容积占预计值的百分比($FEV_1\%$ pred)和第 1 秒用力呼气容积与用力肺活量比值(FEV_1/FVC)水平低于对照组,AECOPD 组 $FEV_1\%$ pred 和 FEV_1/FVC 水平低于 COPD 稳定期组($P<0.05$)。血清 GDF-15、CXCL12、PCT 水平与 $FEV_1\%$ pred 和 FEV_1/FVC 呈负相关($P<0.05$),与 CAT 评分呈正相关($P<0.05$)。受试者工作特征(ROC)曲线分析显示,血清 GDF-15、CXCL12 对 AECOPD 的诊断价值优于 PCT。**结论** 老年 AECOPD 患者血清 GDF-15、CXCL12 水平上升,与肺功能和 CAT 评分密切相关,GDF-15 和 CXCL12 可作为老年 AECOPD 的诊断指标。

关键词:生长分化因子 15; 趋化因子配体 12; 慢性阻塞性肺疾病; 慢性阻塞性肺疾病急性加重期

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.02.011 **中图分类号:**R563.9

文章编号:1673-4130(2021)02-0177-04 **文献标志码:**A

Application value of serum GDF-15 and CXCL12 detection in elderly patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease*

GUO Li¹, JI Hong^{1△}, ZOU Wailong², YAN Zhihong¹

1. Second Department of Geriatric Medicine; 2. Department of Respiration, Aerospace Central Hospital, Beijing 100049, China

Abstract: Objective To investigate the application value of serum growth differentiation factor 15 (GDF-15) and chemokine ligand 12 (CXCL12) detection in elderly patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods** One hundred and nineteen elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) diagnosed and treated in this hospital from January 2017 to December 2018 were selected and divided into the AECOPD group (68 cases) and COPD stable stage group (51 cases) according to the disease condition. At the same period, 60 people undergoing healthy physical examination were selected as the control group. The serum levels of GDF-15, CXCL12 and procalcitonin (PCT) were detected in each group. The results of pulmonary function and CAT scores were collected in 3 groups. **Results** The levels of serum GDF-15, CXCL12, PCT and CAT scores in the AECOPD group and COPD stable stage group were higher than those in the control group, and the levels of serum GDF-15, CXCL12, PCT and CAT in the AECOPD group were higher than those in the COPD stable stage group ($P<0.05$). The $FEV_1\%$ pred and FEV_1/FVC in the AECOPD group and COPD stable stage group were lower than those in the control group, and the $FEV_1\%$ pred and FEV_1/FVC in the AECOPD group were lower than those in the COPD stable stage group ($P<0.05$). Serum GDF-15, CXCL12 and PCT levels were negatively correlated with $FEV_1\%$ pred and FEV_1/FVC , and positively correlated with CAT scores ($P<0.05$). The ROC curve analysis showed that ser-

* 基金项目:中国航天科工集团课题(2018-LCYX-007)。

作者简介:郭丽,女,副主任医师,主要从事老年呼吸疾病研究。△ 通信作者,E-mail:jirenxin@126.com。

本文引用格式:郭丽,纪红,邹外龙,等.血清 GDF-15 和 CXCL12 检测在老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期的应用价值[J].国际检验医学杂志,2021,42(2):177-180.

um GDF-15 and CXCL12 were superior to PCT in the diagnostic value of AECOPD. **Conclusion** The levels of GDF-15 and CXCL12 in elderly patients with AECOPD are increased, which are closely correlated with the pulmonary function and CAT score, and could be used as the diagnostic indicators in elderly patients with AECOPD.

Key words: growth differentiation factor 15; chemokine ligand 12; chronic obstructive pulmonary disease; acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种常见的呼吸道疾病,发病率和病死率呈上升趋势,已成为全球第三大死亡原因^[1-2]。慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AE-COPD)是 COPD 进展的重要阶段,患者肺功能迅速下降,易诱发呼吸衰竭、心力衰竭等,影响患者的预后^[3]。研究表明,COPD 的发病与炎症介质参与的气道炎症反应有关^[4]。降钙素原(PCT)是临床常用的炎症标志物,可用于 AECOPD 的诊断,但灵敏度较差。生长分化因子 15(GDF-15)是一种由巨噬细胞、脂肪细胞分泌的细胞因子,可作为急性呼吸困难患者的诊断标志物^[5]。趋化因子配体 12(CXCL12)是一种由滤泡基质细胞分泌的炎症因子,参与肺癌等呼吸系统疾病的病理生理过程^[6]。本研究通过探讨老年 COPD 患者血清 GDF-15、CXCL12、PCT 水平与肺功能和慢性阻塞性肺疾病评估测试量表(CAT)评分的关系及 3 项指标诊断 AECOPD 的价值,为临床诊疗提供相应的理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月至 2018 年 12 月本院诊治的 119 例老年 COPD 患者,根据病情轻重分为 AECOPD 组(68 例)和 COPD 稳定期组(51 例);选取同期 60 例健康体检者作为对照组。纳入标准:COPD 的诊断符合中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组制定的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)》^[7]中的诊断标准;年龄≥60 岁。排除标准:严重肝、肾功能障碍者;合并肺栓塞、哮喘、活动性肺结核、支气管扩张症、气胸等其他呼吸系统疾病者;合并癌症、免疫系统疾病和感染性疾病者;精神障碍、不能配合者;合并心脑血管疾病者。各组研究对象年龄、性别、体质质量指数(BMI)、吸烟情况等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经本院伦理委员会审核通过,研究对象均知情同意。见表 1。

表 1 各组研究对象一般资料比较

组别	<i>n</i>	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	男/女(<i>n</i> / <i>n</i>)	BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	吸烟[<i>n</i> (%)]
AECOPD 组	68	70.13±8.12	40/28	22.15±3.12	36(52.94)
COPD 稳定期组	51	69.51±6.89	26/25	22.68±3.15	24(47.06)
对照组	60	68.70±6.24	28/32	23.50±4.03	31(51.67)
<i>F</i> / χ^2		0.632	1.956	2.329	0.428
<i>P</i>		0.533	0.376	0.090	0.807

1.2 方法 入组后,采集所有研究对象清晨空腹静脉血 3 mL,3 000 r/min 离心 10 min,吸取血清,放置于-20℃冰箱备用。采用 ELISA 法检测 GDF-15 和 CXCL12 水平;采用胶乳免疫比浊法检测 PCT 水平;采用肺功能检测仪检测患者第 1 秒用力呼气容积占预计值的百分比(FEV₁%pred),计算第 1 秒用力呼气容积与用力肺活量比值(FEV₁/FVC);采用 CAT 评价患者的生活质量,该量表共 8 个问题,总计 40 分,分值越高,提示患者病情越严重,生活质量越差。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件对数据进行处理。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验;计数资料以率或例数表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Pearson 相关分析血清 GDF-15、CXCL12、PCT 水平与肺功能和 CAT 评分的关系;应用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 GDF-15、CXCL12、PCT 对 AE-COPD 的诊断价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组血清 GDF-15、CXCL12 和 PCT 水平比较 3 组血清 GDF-15、CXCL12 和 PCT 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。AECOPD 组和 COPD 稳定期组血清 GDF-15、CXCL12 和 PCT 水平高于对照组($P<0.05$),AECOPD 组血清 GDF-15、CXCL12 和 PCT 水平高于 COPD 稳定期组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 3 组血清 GDF-15、CXCL12 和 PCT 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	GDF-15 (μg/L)	CXCL12 (ng/L)	PCT (ng/mL)
AECOPD 组	68	2.65±0.69 ^{ab}	308.92±37.07 ^{ab}	5.01±1.45 ^{ab}
COPD 稳定期组	51	1.70±0.61 ^a	257.19±27.94 ^a	3.81±1.52 ^a
对照组	60	0.63±0.11	93.84±26.00	0.66±0.14
<i>F</i>		223.098	804.160	214.956
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与 COPD 稳定期组比较,^b $P<0.05$ 。

2.2 3 组肺功能和 CAT 评分比较 3 组肺功能和

CAT 评分比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。AE-COPD 组和 COPD 稳定期组 $FEV_1\%$ pred 和 FEV_1/FVC 水平低于对照组($P<0.05$), CAT 评分高于对照组($P<0.05$); AECOPD 组 $FEV_1\%$ pred 和 FEV_1/FVC 水平低于 COPD 稳定期组($P<0.05$), CAT 评分高于 COPD 稳定期组($P<0.05$)。见表 3。

表 3 3 组肺功能和 CAT 评分比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	$FEV_1\%$ pred (%)	FEV_1/FVC (%)	CAT 评分 (分)
AECOPD 组	68	55.57±6.49 ^{ab}	55.78±4.57 ^{ab}	21.96±4.71 ^{ab}
COPD 稳定期组	51	58.25±5.87 ^a	61.75±4.53 ^a	13.80±4.03 ^a
对照组	60	83.23±4.37	84.26±5.09	3.02±0.83
<i>F</i>		438.016	619.263	428.913
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与 COPD 稳定期组比较,^b $P<0.05$ 。

2.3 血清 GDF-15、CXCL12、PCT 水平与肺功能和 CAT 评分的相关性 经 Pearson 相关性分析, 血清 GDF-15、CXCL12、PCT 水平与 $FEV_1\%$ pred ($r=-0.503$ 、 -0.610 、 -0.214 , $P<0.05$) 和 FEV_1/FVC ($r=-0.514$ 、 -0.586 、 -0.184 , $P<0.05$) 呈负相关, 与 CAT 评分呈正相关($r=0.636$ 、 0.483 、 0.350 , $P<0.05$)。

2.4 血清 GDF-15、CXCL12、PCT 对 AECOPD 的诊断价值 ROC 曲线分析显示, 血清 GDF-15、CXCL12 对 AECOPD 的诊断价值优于 PCT。见表 4 和图 1。

表 4 血清 GDF-15、CXCL12 和 PCT 对 AECOPD 的诊断效能比较					
指标	AUC	灵敏度	特异度	95%CI	<i>P</i>
GDF-15	0.850	0.779	0.804	0.773~0.909	<0.001
CXCL12	0.874	0.838	0.824	0.801~0.928	<0.001
PCT	0.730	0.765	0.667	0.641~0.807	<0.001

注:AUC 为曲线下面积。

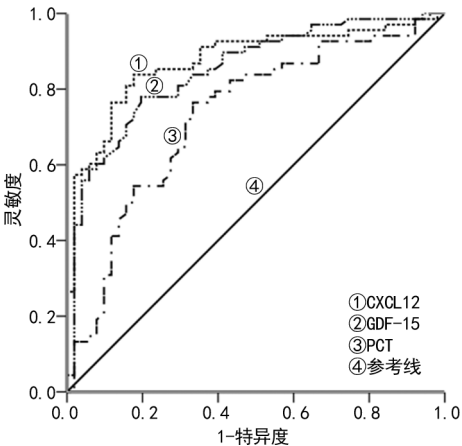


图 1 GDF-15、CXCL12 和 PCT 诊断 AECOPD 的 ROC 曲线分析

3 讨论

COPD 患者急性加重期支气管黏膜的炎症反应

较为剧烈, 呼吸困难加重, 支气管黏膜增厚, 纤毛清除功能降低, 引起分泌物增多, 导致肺通气功能迅速下降, 加重缺氧和二氧化碳潴留, 诱发呼吸衰竭, 增加患者的死亡风险^[8]。因此, 早期识别 AECOPD, 防止稳定期患者向急性期发展具有重要的意义。研究发现, AECOPD 患者炎症细胞被激活, 机体释放大量的炎症因子并向炎症部位聚集, 加重炎症损伤和炎性反应, 引起疾病的进展^[9]。PCT、GDF-15 和 CXCL12 是机体分泌的炎症因子, 能够反映机体炎性反应的程度。

PCT 是降钙素前体物, 是由 116 个氨基酸组成的前肽糖蛋白, 相对分子质量约为 13×10^3 。正常情况下, 机体血清 PCT 水平较低, 但是当机体出现感染后 2~3 h PCT 水平开始升高, 12 h 后达到高峰, 与病情严重程度和预后密切相关^[10]。本研究发现, AECOPD 组和 COPD 稳定期组患者血清 PCT 水平明显高于对照组($P<0.05$), 而且 AECOPD 组患者血清 PCT 水平也明显高于 COPD 稳定期组($P<0.05$), 与程英等^[11]的研究结果一致, 提示 PCT 参与 COPD 的发病过程。这是由于 AECOPD 患者的细菌感染引起炎性反应加剧, 刺激机体分泌 PCT, 致使血清 PCT 水平升高。

GDF-15 属于转化生长因子- β 超家族成员, 是由 308 个氨基酸组成的应激反应蛋白, 也是巨噬细胞、脂肪细胞受到刺激后分泌的细胞因子, 广泛参与机体生长发育、炎症等病理生理过程^[12]。正常情况下, 机体血清 GDF-15 水平较低, 当机体出现炎性反应时血清 GDF-15 水平上升。本研究发现, AECOPD 组和 COPD 稳定期组患者血清 GDF-15 水平明显高于对照组($P<0.05$), 而且 AECOPD 组患者血清 GDF-15 水平也明显高于 COPD 稳定期组患者($P<0.05$), 与 MUTLU 等^[13]的研究结果一致, 提示 GDF-15 参与 COPD 病情的进展。这可能是由于患者发生 COPD 时, 气道痉挛造成局部组织缺氧, 损伤的组织不能及时修复, 加剧炎性反应, 导致机体各组织内 GDF-15 水平上升。

CXCL12 又称为基质细胞衍生因子-1(SDF-1), 属于趋化因子蛋白家族成员, 可与其受体结合形成 CXCL12/CXCR4 复合体, 广泛表达于肺和肝脏等器官的基质细胞, 参与机体的炎性反应^[14]。本研究发现, COPD 患者血清 CXCL12 水平明显高于健康对照者($P<0.05$), 而且 AECOPD 患者血清 CXCL12 水平也明显高于 COPD 稳定期患者($P<0.05$), 与段敬柱等^[15]的研究结果类似, 提示 CXCL12 可参与 COPD 发生、发展过程。这可能是由于 COPD 发病时, 在脂多糖暴露的情况下, 引起炎性反应, 促使 CXCL12 与 CXCR4 特异性结合, 导致中性粒细胞等炎症因子向损伤部位迁移, 加重组织的损伤, 而且 COPD 患者由于长时间的缺氧, 刺激血管内皮细胞分泌 CXCL12,

致使血清中 CXCL12 水平明显上升^[16]。

肺功能是常用于判断 COPD 患者病情严重程度和预后的指标。本研究发现, AECOPD 组患者 FEV₁%pred 和 FEV₁/FVC 水平低于 COPD 稳定期组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 提示病情越严重, 气流受限越明显。这可能是由于患者发生 COPD 后, 中性粒细胞和巨噬细胞等炎症细胞释放炎症介质, 加剧气道炎性反应, 气道壁结构受到破坏, 发生气流受限, 而且机体的氧化应激反应也会加重 COPD 的炎性反应, 降低肺功能^[17]。CAT 内容简单、易操作, 临床上常用作 COPD 患者生活质量和病情严重程度的评价^[18]。本研究发现, AECOPD 组 CAT 评分高于 COPD 稳定期组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 提示 AECOPD 患者生活质量较差, 病情较严重。Pearson 相关分析发现, 血清 GDF-15、CXCL12、PCT 水平与 FEV₁%pred 和 FEV₁/FVC 呈负相关, 与 CAT 评分呈正相关, 进一步提示 GDF-15、CXCL12 和 PCT 与 COPD 患者的肺功能和 CAT 有关, 参与 COPD 的病理生理过程。ROC 曲线分析结果显示, GDF-15、CXCL12 对 AECOPD 患者的诊断价值优于 PCT。

综上所述, 老年 AECOPD 患者血清 GDF-15 和 CXCL12 水平上升, 与肺功能和 CAT 评分相关。GDF-15 和 CXCL12 可作为诊断 AECOPD 的标志物。但本研究由于样本量较少, 为单中心研究, 存在一定的局限性, 尚需日后加大样本量和进行多中心研究以进一步探讨 GDF-15 和 CXCL12 在 AECOPD 患者发病过程中的具体作用机制。

参考文献

[1] XIONG G, QIAO B, WU Z G, et al. Diagnostic values of C-reactive protein, procalcitonin and serum amyloid A in predicting bacterial infection in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Int J Clin Exp Med, 2018, 11(7): 7118-7124.

[2] LÓPEZ-CAMPOS J L, TAN W, SORIANO J B. Global burden of COPD[J]. Respirology, 2016, 21(1): 14-23.

[3] BROWN K E, SIN D D, VOELKER H, et al. Serum bilirubin and the risk of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations[J]. Respir Res, 2017, 18(1): 179.

[4] 刘娟, 王军, 邓庆华. 慢性阻塞性肺疾病炎症机制及中药单体成分对其治疗作用的研究进展[J]. 中国药房, 2018, 29(8): 1145-1149.

[5] 卢森荣, 郭舜奇, 蔡宗群. 人生长分化因子-15 对不同原因急性呼吸困难患者的诊断价值[J]. 广东医学, 2017, 38(2): 217-219.

[6] 李浩, 侯殿臣. MTA1、CXCL12 在非小细胞肺癌中的表达

及相关性分析[J]. 医学理论与实践, 2017, 30(8): 1096-1097.

[7] 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, 36(2): 67-79.

[8] MATSUI H, JO T, FUSHIMI K, et al. Outcomes after early and delayed rehabilitation for exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide retrospective cohort study in Japan[J]. Respir Res, 2017, 18(1): 68.

[9] 钱俊峰, 金元虹, 王洪源. 咽喉反流、炎症因子与慢性阻塞性肺疾病急性加重的相关性研究[J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(8): 99-102.

[10] RAJI H, HAMID B, NIA E, et al. Relationship between serum procalcitonin level and chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Fam Med Prima Care, 2019, 8(2): 738.

[11] 程英, 宫京梅, 樊鹏燕. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清降钙素原与 C 反应蛋白检测的价值[J]. 宁夏医学杂志, 2016, 38(10): 896-897.

[12] SHEN Y, ZHANG Z B, WU S D, et al. Research on values of GDF-15 level in the diagnosis of primary liver cancer and evaluation of chemotherapeutic effect[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(12): 3749-3754.

[13] MUTLU L C, ALTINTAS N, AYDIN M, et al. Growth differentiation factor-15 is a novel biomarker predicting acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Inflammation, 2015, 38(5): 1805-1813.

[14] QIN L F, LV X D, LV X P, et al. Association between CXCL12 and CXCR4 polymorphisms and inflammatory bowel disease risk in a Guangxi Zhuang population[J]. Int J Clin Exp Med, 2017, 10(1): 434-441.

[15] 段敬柱, 唐以军, 李玉. 血清白介素 17A 和趋化因子 CXCL12 水平与慢性阻塞性肺疾病的相关性研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25(8): 145-147.

[16] ANDELID K, TENGVALL S, ANDERSSON A, et al. Systemic cytokine signaling via IL-17 in smokers with obstructive pulmonary disease: a link to bacterial colonization[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2015, 10: 689-702.

[17] 黄炜坤. 沙美特罗/丙酸氟替卡松治疗慢性阻塞性肺疾病的临床疗效及其对肺功能的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(3): 26-27.

[18] 赵冲. CAT、mMRC、CCQ、SGRQ 四种评分系统在 COPD 患者肺功能及生活质量评价中的价值与差异[J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(11): 2060-2064.

(收稿日期: 2020-05-02 修回日期: 2020-08-20)