

稳定期慢性阻塞性肺疾病患者血清血管黏附蛋白-1、分泌型卷曲相关蛋白 1 水平与气流受限和生活质量的相关性

马峰¹, 朱文丽²

(1. 北京大学公共卫生学院, 北京 100191; 2. 航天中心医院呼吸科)

[摘要] **目的** 探讨稳定期慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者血清血管黏附蛋白-1(VAP-1)、分泌型卷曲相关蛋白 1(SFRP-1)水平与气流受限和生活质量的相关性,为临床诊治提供理论依据。**方法** 选取稳定期 COPD 患者 167 例作为研究组,根据 COPD 全球倡议(GOLD)对患者进行分级;选取 84 名同期健康体检人群作为对照组。采用 ELISA 法检测血清 VAP-1、SFRP-1 水平,患者整个肺活量占预计值百分比(FVC% pred)、第 1 秒用力呼气容积占预计值的百分比(FEV₁% pred)、第 1 秒用力呼气容积/用力肺活量百分比(FEV₁/FVC)等肺功能指标,采用 COPD 评估测试量表(CAT)评定 COPD 患者的生活质量,分析血清 VAP-1、SFRP-1 水平与气流受限指标和生活质量的相关性。**结果** 观察组患者血清 VAP-1、SFRP-1 水平高于对照组($P < 0.05$),血清 VAP-1、SFRP-1 水平随着 COPD 患者病情严重程度和 CAT 评分增加($P < 0.05$);FVC% pred、FEV₁% pred、FEV₁/FVC 水平随着 COPD 患者病情严重程度和 CAT 评分下降($P < 0.05$)。血清 VAP-1、SFRP-1 水平与 FVC% pred($r = -0.759$, $r = -0.503$, P 均 < 0.05)、FEV₁% pred($r = -0.626$, $r = -0.683$, P 均 < 0.05)及 FEV₁/FVC($r = -0.581$, $r = -0.637$, P 均 < 0.05)呈负相关,与 CAT 评分($r = 0.712$, $r = 0.574$, P 均 < 0.05)、GOLD 分级呈正相关($r = 0.755$, $r = 0.642$, P 均 < 0.05)。**结论** 血清 VAP-1、SFRP-1 水平与稳定期 COPD 患者病情严重程度、气流受限和生活质量密切相关,可作为反映稳定期 COPD 患者病情的生物学指标。

[关键词] 肺疾病,慢性阻塞性;肺通气;生活质量;健康状况指标

DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2019.01.010

Correlation analysis of serum VAP-1 and SFRP-1 levels with airflow limitation and quality of life in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease Ma Feng*, Zhu Wenli (* School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China)

Corresponding author: Zhu Wenli, Email: zhuwenli@bjmu.edu.cn

[Abstract] **Objective** To investigate the correlation of serum vascular adhesion protein-1 (VAP-1) and secretory curl related protein 1 (SFRP-1) with air flow limitation and quality of life in patients with stable COPD (chronic obstructive pulmonary disease) and provide a theoretical basis for clinical diagnosis and treatment. **Methods** 167 patients with stable period of COPD were selected as the research group, which were classified according to the COPD Global Initiative (GOLD). 84 healthy people were selected as the control group. The serum VAP-1 and SFRP-1 levels were detected by Elisa, and FVC% pred, FEV₁% pred, FEV₁/FVC and other lung function indexes were measured. The quality of life was analyzed by assessment test scale (CAT). To analyze the correlation of VAP-1, SFRP-1 levels with air flow limitation and quality of life in patients with stable COPD. **Results** The level of serum VAP-1 and SFRP-1 in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$), and the level of serum VAP-1 and SFRP-1 increased with the severity of COPD patients ($P < 0.05$), FVC% pred, FEV₁% pred and FEV₁/FVC levels were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The FVC% pred, FEV₁% pred, FEV₁/FVC and CAT levels decreased with severity of the disease ($P < 0.05$). The level of serum VAP-1 and SFRP-1 has a negative correlation with FVC% pred ($r = -0.759$, $r = -0.503$, $P < 0.05$), FEV₁% pred ($r = -0.626$, $r = -0.683$, $P < 0.05$) and FEV₁/FVC ($r = -0.581$, $r = -0.637$, $P < 0.05$), which were also positively correlated with CAT score ($r = 0.712$, $r = 0.574$, $P <$

作者简介: 马峰, 硕士研究生, 副主任医师, Email: mf1039@163.com

通信作者: 朱文丽, 教授, Email: zhuwenli@bjmu.edu.cn

0.05) and GOLD classification ($r=0.755, r=0.642, P<0.05$). **Conclusion** The levels of serum VAP-1 and SFRP-1 in patients with stable COPD are closely related to the severity of airflow obstruction, the quality of life and the degree of hypoxia, and thus they may be used as indicators of the control and quality of life of patients with stable COPD.

[Keywords] Pulmonary disease; chronic obstructive; Pulmonary ventilation; Quality of life; Health status indicators

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种常见呼吸道疾病,目前是世界第四位致死性疾病,发病率和死亡率呈逐年上升的趋势,给公共卫生带来巨大的挑战^[1-2]。我国40岁以上人群发病率约为9.9%,造成的直接医疗卫生费用约占患者家庭收入的40%,给患者及其家庭带来沉重的经济负担和生活压力,严重影响其生活质量^[3-4]。研究表明^[5-6]血管黏附蛋白-1(VAP-1)和分泌性卷曲相关蛋白-1(SFRP-1)与哮喘、肺气肿等肺部疾病有关,但是VAP-1和SFRP-1在COPD中的作用价值及两者与患者气流受限和生活质量相关性研究很少。本研究通过观察稳定期COPD患者血清VAP-1、SFRP-1水平及其与气流受限和生活质量的相关性,为临床诊治提供依据。

1 对象和方法

1.1 研究对象 选取2015年1月到2017年6月本院呼吸科诊治的稳定期COPD患者167例作为研究组,选取84名同期健康体检人群作为对照组。

1.2 纳入标准 所有COPD病例均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,且患者咳嗽、咳痰及气短等呼吸道症状轻微或者稳定,第1秒用力呼气容积/用力肺活量百分比(FEV_1/FVC) $<70\%$;研究对象均知情同意,且能配合。

1.3 排除标准 患有肺炎、肺脓肿、活动性肺结核等其他呼吸系统疾病者;患有感染性疾病或自身免疫性疾病者;糖尿病、超重或肥胖等代谢性疾病者;近期有手术、外伤者;肿瘤者;精神障碍、认知功能障碍、不能交流或拒绝配合者。

1.4 基线比较 根据COPD全球倡议(GOLD)^[8]对患者进行病情严重程度分级:GOLD I级(17例) $FEV_1 \geq 80\%$ pred; GOLD II级(67例) $50\% \text{ pred} \leq FEV_1 < 80\%$ pred; GOLD III级(49例) $30\% \text{ pred} \leq FEV_1 < 50\%$ pred; GOLD IV级(34例) $FEV_1 < 30\%$ pred或 $FEV_1 < 50\%$ pred合并慢性呼吸衰竭。病例组FVC% pred(66.48 ± 8.12)、 $FEV_1\%$ pred($50.14 \pm$

9.29)、 FEV_1/FVC (54.24 ± 12.31);对照组FVC% pred(84.67 ± 8.85)、 $FEV_1\%$ pred(91.37 ± 8.61)、 FEV_1/FVC (89.37 ± 10.29),两组肺功能指标比较,差异有统计学意义($P<0.001$)。

1.5 方法

1.5.1 血清标本采集 抽取研究对象清晨空腹静脉血3 mL,按照3000 r/min速度离心10 min,吸取上清液,放置 -20°C 冰箱备用。

1.5.2 血清VAP-1、SFRP-1的检测 VAP-1、SFRP-1采用ELISA法检测(用Thermo全自动酶标仪测OD值,计算血清VAP-1、SFRP-1水平),所有操作均严格按照相应试剂盒的说明书进行。

1.5.3 肺功能检测 采用MasterScreen肺功能仪对稳定期慢性阻塞性肺疾病患者重复检测3次肺功能,选择最佳值为最终值。记录用力肺活量(FVC)、用力肺活量占预计值百分比(FVC pred)、第1秒用力呼气容积(FEV_1)、第1秒用力呼气容积占预计值百分比($FEV_1\%$ pred)、 FEV_1/FVC 。

1.5.4 生活质量评估 COPD患者生活质量采用CAT评分量表对生活质量进行评估分析。CAT评分0~40分,分值越高,表明症状对生活质量影响越严重。根据CAT评分^[9]分为4级,即CAT I级,轻度影响(33例) <10 分, CAT II级,中度影响(63例)为10~20分, CAT III级,严重影响(50例)为21~30分, CAT IV级,非常严重影响(21例)为31~40分。

1.6 统计学处理 应用SPSS20.0统计学软件对数据进行统计分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较用LSD- t 检验。此外采用Pearson和Spearman相关性分析血清VAP-1、SFRP-1水平与稳定期慢性阻塞性肺疾病患者肺功能、生活质量、病情严重程度相关性。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清VAP-1、SFRP-1水平比较 病例组血清VAP-1、SFRP-1水平高于对照组,且差异有统计学意

义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者血清 VAP-1、SFRP-1 水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/L)

组别	例数	VAP-1	SFRP-1
对照组	84	507.32 ± 49.27	22.76 ± 3.76
病例组	167	801.25 ± 46.38	82.81 ± 27.38
<i>t</i> 值		46.395	19.987
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

注:VAP-1 为血管黏附蛋白-1, SFRP-1 为分泌性卷曲相关蛋白-1, 下表同

2.2 不同 GOLD 分级患者血清 VAP-1、SFRP-1 水平、CAT 评分及肺功能指标比较 稳定期 COPD 患者根据 GOLD 分级结果表明:不同 GOLD 分级患者血清 VAP-1、SFRP-1、CAT 评分、FVC% pred、FEV₁% pred 及 FEV₁/FVC 的水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),并且 VAP-1、SFRP-1 水平及 CAT 评分随 GOLD 分级增加呈上升趋势,而 FVC% pred、FEV₁% pred 及 FEV₁/FVC 的水平随 GOLD 分级增加呈下降趋势。见表 2。

2.3 不同 CAT 级别患者血清 VAP-1、SFRP-1 水平及肺功能指标比较 稳定期 COPD 患者根据 CAT 评分分级,结果表明:不同 CAT 级别患者血清

VAP-1、SFRP-1、FVC% pred、FEV₁% pred 及 FEV₁/FVC 的水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),并且 VAP-1、SFRP-1 水平随 CAT 评分增加呈上升趋势,而 FVC% pred、FEV₁% pred 及 FEV₁/FVC 的水平随 CAT 评分增加呈下降趋势。见表 3。

2.4 血清 VAP-1、SFRP-1 水平与肺功能、CAT 评分及 GOLD 分级相关性分析 经 *Pearson* 和 *Spearman* 相关性分析,血清 VAP-1、SFRP-1 水平与 FVC% pred ($r = -0.759, r = -0.503, P$ 均 < 0.05)、FEV₁% pred ($r = -0.626, r = -0.683, P$ 均 < 0.05)及 FEV₁/FVC ($r = -0.581, r = -0.637, P$ 均 < 0.05)呈负相关,与 CAT 评分($r = 0.712, r = 0.574, P$ 均 < 0.05)、GOLD 分级呈正相关($r = 0.755, r = 0.642, P$ 均 < 0.05)。

3 讨论

COPD 是临床上常见的一种气流受限为特征的呼吸道系统疾病,严重损害患者的身心健康^[10]。患者以慢性气道炎症和全身炎症为特征,肺组织中存在大量的炎性细胞、细胞毒性 CD8⁺ T 细胞和巨噬细胞,易引起肺组织损失。目前 COPD 的发病机制尚不明确,研究认为慢性炎性反应与 COPD 的病情发展密切相关。VAP-1 是一种介导组织选择淋巴细胞

表 2 不同 GOLD 分级患者血清 VAP-1、SFRP-1 水平、CAT 评分及肺功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	VAP-1 (ng/L)	SFRP-1 (ng/L)	CAT 评分(分)	FVC% pred	FEV ₁ % pred	FEV ₁ /FVC (%)
GOLD I 级	17	420.36 ± 21.01 ^a	53.45 ± 25.96 ^a	8.15 ± 2.17 ^a	101.29 ± 7.26 ^a	80.25 ± 8.02 ^a	66.64 ± 10.66 ^a
GOLD II 级	67	697.85 ± 31.82 ^{ab}	75.13 ± 26.04 ^{ab}	19.01 ± 6.03 ^{ab}	76.76 ± 8.57 ^{ab}	61.36 ± 9.31 ^{ab}	60.18 ± 9.16 ^{ab}
GOLD III 级	49	990.34 ± 75.34 ^{ab}	96.98 ± 45.71 ^a	28.74 ± 5.89 ^a	57.84 ± 8.76 ^{ab}	41.62 ± 8.94 ^{ab}	50.37 ± 11.93 ^{ab}
GOLD IV 级	34	925.14 ± 80.28 ^b	92.36 ± 20.16 ^b	31.07 ± 5.03 ^b	42.72 ± 7.95 ^b	25.03 ± 7.91 ^b	39.94 ± 12.35 ^b
<i>F</i> 值		530.333	10.128	94.316	239.515	209.764	35.724
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:CAT 为 COPD 评估测试量表,FVC% pred 为整个肺活量占预计值百分比,FEV₁% pred 为第 1 秒用力呼气容积占预计值的百分比,FEV₁/FVC 为第 1 秒用力呼气容积/用力肺活量百分比;与 GOLD IV 级比较,^a $P < 0.05$;与 GOLD I 级比较,^b $P < 0.05$

表 3 不同 CAT 评分患者血清 VAP-1、SFRP-1 水平及肺功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	VAP-1 (ng/L)	SFRP-1 (ng/L)	FVC% pred	FEV ₁ % pred	FEV ₁ /FVC (%)
CAT I 级	33	649.38 ± 101.21 ^a	62.12 ± 30.31 ^a	95.26 ± 9.38 ^a	78.29 ± 8.02 ^a	64.53 ± 11.55 ^a
CAT II 级	63	686.42 ± 70.38 ^{ab}	71.56 ± 22.39 ^{ab}	81.23 ± 10.26 ^{ab}	59.86 ± 9.31 ^{ab}	57.25 ± 9.51 ^{ab}
CAT III 级	50	935.18 ± 63.02 ^{ab}	96.35 ± 42.13 ^{ab}	62.06 ± 8.51 ^{ab}	46.35 ± 8.94 ^{ab}	48.49 ± 10.88 ^{ab}
CAT IV 级	21	1068.98 ± 114.29 ^b	117.12 ± 51.36 ^b	44.31 ± 6.21 ^b	30.12 ± 9.37 ^b	39.52 ± 13.29 ^b
<i>F</i> 值		198.950	15.194	174.288	149.440	30.720
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与 CAT IV 级比较,^a $P < 0.05$;与 CAT I 级比较,^b $P < 0.05$

粘附的糖蛋白,主要来源于内皮、平滑肌和脂肪细胞,与糖尿病、炎症、血管、肾脏、神经系统及肺疾病的病理过程密切相关,其在白细胞渗出过程中发挥重要作用,可作为全身炎症反应的指标^[11-13]。研究表明^[14]Wnt/Frizzled 信号通路在炎症反应中发挥重要的作用,而 SFRP-1 是分泌型卷曲相关蛋白家族的一员,作为 Wnt/Frizzled 信号的拮抗剂,可以阻止白细胞活化和细胞因子的生成,在肺损失疾病修复过程发挥重要作用。目前有关血清 VAP-1 和 SFRP-1 在稳定期 COPD 患者中临床价值的研究尚少,因此本研究通过观察 VAP-1 和 SFRP-1 水平在稳定期 COPD 患者中的作用,为临床诊治提供相应理论依据。

本研究发现,病例组血清 VAP-1 和 SFRP-1 水平显著高于对照组,提示 VAP-1 和 SFRP-1 与 COPD 有关;根据 GOLD 评分对患者气流受限严重程度进行分组比较,结果显示 VAP-1 和 SFRP-1 水平随着症状加重而增加,表明 VAP-1、SFRP-1 与 COPD 的气流受限严重程度有关;根据 CAT 评分对患者进行分组比较,发现 VAP-1 和 SFRP-1 水平随着症状对生活质量影响程度加重,呈增加趋势,表明 VAP-1 和 SFRP-1 水平与 COPD 患者的生活质量有关。本研究进一步对 COPD 患者血清 VAP-1 和 SFRP-1 水平与 GOLD 分级、CAT 水平、肺功能参数的相关性分析,结果显示与 GOLD 分级、CAT 评分呈正相关, FVC% pred、FEV₁% pred 及 FEV₁/FVC 呈负相关,再次证实 VAP-1 与 COPD 患者病情严重程度、气流受限及生活质量有关,其在 COPD 的发病过程中发挥重要的作用,与文献报道^[12,15]结果类似,提示 VAP-1 和 SFRP-1 可能参与 COPD 患者病情进展、气道重塑,并加剧对患者气流受限及生活质量的影响。SFRP-1 表达越高时,肺损伤修复抑制程度就越高,病情也就越严重^[16-18]。因此,临床上通过降低血清 VAP-1 和 SFRP-1 水平可能会成为治疗稳定期 COPD 患者的新方向。

综上所述,VAP-1 和 SFRP-1 与稳定期 COPD 患者病情严重程度、气流受限和生活质量密切相关,可作为评价稳定期 COPD 患者病情的生物学指标。本研究存在一定的局限性,仅研究稳定期 COPD 患者,未包含其他类型 COPD 患者,而且样本量相对较少,因此需今后进一步研究分析。

参考文献

[1] BARNES P J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Allergy Clin

Immunol, 2016, 138(1):16-27.

[2] SINHA B, SINGLA R, CHOWDHURY R. An epidemiological profile of chronic obstructive pulmonary disease: A community-based study in Delhi [J]. J Postgrad Med, 2017, 63(1):29-35.

[3] HATIPOGLU U. Chronic obstructive pulmonary disease: More than meets the eye[J]. Ann Thorac Med, 2018, 13(1):1-6.

[4] 张小娥, 张彩莲. 慢性阻塞性肺疾病流行病学及疾病经济负担研究进展[J]. 中国慢性病预防与控制, 2017, 25(6):472-476.

[5] PANNECOECK R, SERRUYS D, BENMERIDJA L, et al. Vascular adhesion protein-1: Role in human pathology and application as a biomarker[J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2015, 52(6):284-300.

[6] FORONJY R, IMAI K, SHIOMI T, et al. The divergent roles of secreted frizzled related protein-1 (SFRP1) in lung morphogenesis and emphysema[J]. Am J Pathol, 2010, 177(2):598-607.

[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]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(4):255-264.

[8] GHOBADI H, ASLANI M R, HOSSEINIAN A, et al. The correlation of serum brain natriuretic peptide and interleukin-6 with quality of life using the chronic obstructive pulmonary disease assessment test[J]. Med Princ Pract, 2017, 26(6):509-515.

[9] GHOBADI H, AHARI S S, KAMELI A, et al. The Relationship between COPD Assessment Test (CAT) scores and severity of airflow obstruction in stable COPD Patients[J]. Tanaffos, 2012, 11(2):22-26.

[10] 王艳娥, 余波, 丰莉娟, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清 GRO- α 、MRpro-ADM 水平变化及临床意义[J]. 山东医药, 2017, 57(38):1-4.

[11] CHANG Y C, HEE SW, LEE W J, et al. Genome-wide scan for circulating vascular adhesion protein-1 levels: MACROD2 as a potential transcriptional regulator of adipogenesis[J/OL]. J Diabetes Investig, 2018 [2018-06-10]. http://xueshu.baidu.com/s?wd=paperuri%3A%2881ee9a200eab1565f46278d22530642c%29&filter=sc_long_sign&tn=SE_xueshusource_2kduw22v&sc_vurl=http%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2Fpubmed%2F29364582&ie=utf-8&sc_us=16996740003338267521. DOI:10.1111/jdi.12805.

[12] AMANI M, GHADIMI N, ASLANI M R, et al. Correlation of serum vascular adhesion protein-1 with airflow limitation and quality of life in stable chronic obstructive pul-