

· 论 著 ·

慢性阻塞性肺病患者血清中脂联素水平的变化及其与肺功能的相关性

武玉荣¹, 李国吾²

1. 郑州市第三人民医院呼吸科, 河南 郑州 450000; 2. 郑州市第三人民医院重症医学科, 河南 郑州 450000

摘要: **目的** 通过研究慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者肺功能及血清中脂联素水平的变化,探讨脂联素在 COPD 发病机制中的作用及其与肺功能的相关性。**方法** 选取 2012 年 6 月至 2014 年 1 月住院的 COPD 急性加重期(AECOPD)男性患者 30 例,其中 AECOPD II 级 12 例, III 级 13 例, IV 级 5 例; COPD 稳定期男性患者 30 例,其中 COPD II 级 13 例, III 级 13 例, IV 级 4 例; 男性体检者健康对照 30 例。收集所有入选者的年龄、身高、体重及病程等资料,测定其肺功能,并采用双抗体夹心酶联免疫吸附(ABC-ELISA)法检测入选者血清脂联素水平。**结果** AECOPD 组的第一秒用力呼气容积占预计值百分比($FEV_1\% \text{ pred}$)、第一秒用力呼气容积占用力肺活量百分比($FEV_1/FVC\%$)较 COPD 稳定期组及健康对照组明显降低(P 均 < 0.01),残气量占预计值百分比($RV\% \text{ pred}$)较 COPD 稳定期组及健康对照组明显增高(P 均 < 0.01); COPD 稳定期组的 $FEV_1\% \text{ pred}$ 、 $FEV_1/FVC\%$ 较健康对照组明显降低(P 均 < 0.01), $RV\% \text{ pred}$ 较健康对照组明显增高($P < 0.01$)。AECOPD 组的血清脂联素较 COPD 稳定期组及健康对照组明显增高(P 均 < 0.01); COPD 稳定期组的血清脂联素较健康对照组明显增高($P < 0.01$); AECOPD 组和 COPD 稳定期组患者血清脂联素水平与 $FEV_1\% \text{ pred}$ ($r = -0.826, r = -0.729, P$ 均 < 0.01) 和 $FEV_1/FVC\%$ ($r = -0.624, r = -0.661, P$ 均 < 0.01) 均呈负相关,与 $RV\% \text{ pred}$ 呈正相关($r = 0.715, r = 0.902, P$ 均 < 0.01)。**结论** 脂联素参与了 COPD 慢性气道炎症的发生发展,可作为 COPD 一种新的炎症标志物。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病,急性加重期,稳定期; 脂联素; 肺功能**中图分类号:** R 563 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2015)01-0011-03

Changes of serum adiponectin and its correlation with lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease

WU Yu-rong*, LI Guo-wu

* Department of Respiratory Medicine, Third People's Hospital of Zhengzhou City, Zhengzhou, Henan 450000, China

Abstract: Objective To investigate the changes of pulmonary function and adiponectin level in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in order to explore the role of adiponectin in pathogenesis of COPD and its correlation with pulmonary function. **Methods** Thirty male patients with acute exacerbation phase of COPD (AECOPD group, AECOPD classification: 12 cases for grade II, 13 cases for grade III, 5 cases for grade IV) and 30 male patients with COPD stable phase (stable phase group, COPD classification: 13 cases for grade II, 13 cases for grade III, 4 cases for grade IV) who admitted in the third people's hospital of Zhengzhou city between June 2012 and January 2014 were selected. In addition, 30 healthy male subjects were selected as control group. The participants, data of age, height, body weight and course of disease were collected. The pulmonary functions were measured, and the serum adiponectin level was detected by double antibody sandwich enzyme linked immunosorbent assay (ABC-ELISA) method. **Results** The percentage of the first second forced expiratory volume in expected value ($FEV_1\% \text{ pred}$) and the percentage of first second forced expiratory volume in forced vital capacity ($FEV_1/FVC\%$) in AECOPD group decreased significantly compared with stable phase group and control group (all $P < 0.01$), and the percentage of residual volume in expected value ($RV\% \text{ pred}$) in AECOPD group increased significantly compared with stable phase group and control group (all $P < 0.01$). $FEV_1\% \text{ pred}$ and $FEV_1/FVC\%$ in COPD stable phase group decreased significantly compared with control group (all $P < 0.01$), and $RV\% \text{ pred}$ in COPD stable phase group increased significantly compared with control group ($P < 0.01$). The serum adiponectin levels in AECOPD group increased significantly compared with stable phase group and control group (all $P <$

0.01), and the serum adiponectin level in stable phase group increased significantly compared with control group ($P < 0.01$). The serum adiponectin levels in AECOPD group and COPD stable phase group were all negatively correlated with FEV₁% pred ($r = -0.826, r = -0.729, \text{all } P < 0.01$) and FEV₁/FVC% ($r = -0.624, r = -0.661, \text{all } P < 0.01$) and positively correlated with RV% pred ($r = 0.715, r = 0.902, P < 0.01$). **Conclusion** Adiponectin is involved in the occurrence and development of chronic airway inflammation of COPD and can serve a new marker of inflammation.

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease, acute exacerbation phase; Adiponectin; Pulmonary function

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种具有气流受限特征的可以预防和治疗的疾病,气流受限不完全可逆,呈进行性发展。肺功能是判断气流受限的主要客观指标^[1]。脂联素是一种由脂肪组织细胞分泌的细胞因子,其作为一种新炎症介质而参与COPD的炎症过程。有研究表明脂联素与气道炎症的病理生理过程有关^[2]。但其在COPD发病机制中的具体作用及其与肺功能关系尚不清楚。本研究通过测定COPD患者肺功能及血清中脂联素的水平,探讨脂联素在COPD发病机制中的作用及其与肺功能的相关性。

1 资料与方法

1.1 病例选择 选取2012年6月至2014年1月郑州市第三人民医院呼吸科收治的COPD急性加重期(AECOPD)男性患者30例,其中AECOPDⅡ级12例,Ⅲ级13例,Ⅳ级5例;呼吸科门诊COPD稳定期男性患者30例,其中COPDⅡ级13例,Ⅲ级13例,Ⅳ级4例。纳入标准:(1)符合中华医学会呼吸病学会2013年《慢性阻塞性肺病诊治指南》^[1]中COPD的诊断标准及严重程度分级标准;(2)因脂联素受性别及体质指数影响,本研究选择男性患者,体质指数 $18.5 \sim 24.9 \text{ kg/m}^2$;(3)所有研究对象均签署知情同意书。排除标准:(1)合并有严重支气管哮喘、支气管扩张疾病者;(2)合并有糖尿病患者;(3)合并严重心、脑、肾、血管疾病或肿瘤、自身免疫系统疾病;(4)近期外科手术史。从同期健康体检人群中选取男性健康者30例作为健康对照组。

1.2 血清脂联素浓度的测定 收集所有入选者的年龄、身高、体重及病程等情况;AECOPD患者于入院后次日早晨8:00空腹采集静脉血5ml;COPD稳定期患者及健康体检者于当日早晨8:00空腹采集静脉血5ml。将收集的标本分离血清,采用双抗体夹心酶联免疫吸附(ABC-ELISA)法检测脂联素水平,试剂盒购自美国Linco Research, St. Louis, MO。严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.3 肺功能测定 用肺功能仪测定所有入选者第一秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV₁% pred)、第一秒用力呼气容积占用力肺活量百分比(FEV₁/

FVC%)及残气量占预计值百分比(RV% pred)。

1.4 对测定结果的分析 对肺功能指标、血清脂联素测定结果进行3组间的总体比较和两两比较,对两组COPD患者肺功能指标与血清脂联素水平的相关性进行相关分析。

1.5 统计学处理 用SPSS 15.0统计软件进行数据处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多样本均数比较采用方差分析和LSD-*t*检验。相关性采用Pearson相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况比较 AECOPD组、COPD稳定期组及健康对照组的年龄、体质指数、病程之间差异无统计学意义(P 均 >0.05)。见表1。

2.2 各组肺功能之间的比较 AECOPD组的FEV₁% pred、FEV₁/FVC%较COPD稳定期组及健康对照组明显降低(P 均 <0.01),RV% pred较COPD稳定期组及健康对照组明显增高(P 均 <0.01);COPD稳定期组的FEV₁% pred、FEV₁/FVC%较健康对照组明显降低(P 均 <0.01),RV% pred较健康对照组明显增高($P < 0.01$)。见表2。

2.3 各组脂联素水平的比较 AECOPD组的血清脂联素较COPD稳定期组及健康对照组明显增高(P 均 <0.01);COPD稳定期组的血清脂联素较健康对照组明显增高($P < 0.01$)。见表2。

2.4 两组COPD患者脂联素水平与肺功能指标的相关性分析 AECOPD组和COPD稳定期组患者血清脂联素水平分别与FEV₁% pred ($r = -0.826, r = -0.729, P$ 均 <0.01)和FEV₁/FVC% ($r = -0.624, r = -0.661, P$ 均 <0.01)呈负相关,与RV% pred呈正相关($r = 0.715, r = 0.902, P$ 均 <0.01)。

表1 各组的年龄、体质指数及病程比较

($n = 30, \bar{x} \pm s$)

| 组别 | 年龄(岁) | 体质指数 | 病程(年) |
|----------|--------------|--------------|--------------|
| AECOPD组 | 64.50 ± 4.15 | 22.86 ± 0.75 | 15.24 ± 1.85 |
| COPD稳定期组 | 65.35 ± 3.64 | 23.08 ± 0.81 | 14.96 ± 1.62 |
| 健康对照组 | 64.84 ± 5.10 | 23.15 ± 1.05 | - |

表 2 各组肺功能指标及血清脂联素比较 ($n = 30, \bar{x} \pm s$)

| 组别 | FEV ₁ % pred | FEV ₁ /FVC% | RV% pred | 脂联素 (ng/ml) |
|-----------|-------------------------|------------------------|-----------------|----------------|
| 健康对照组 | 90.15 ± 8.27 | 88.92 ± 9.42 | 97.82 ± 7.46 | 5.56 ± 1.05 |
| COPD 稳定期组 | 60.61 ± 7.04* | 62.18 ± 7.64* | 126.28 ± 8.64* | 10.29 ± 2.37* |
| AECOPD 组 | 50.12 ± 6.86** | 49.71 ± 6.76** | 145.52 ± 9.37** | 18.41 ± 3.16** |

注:与 COPD 稳定期组比较, # $P < 0.01$;与健康对照组比较, * $P < 0.01$ 。

3 讨论

COPD 以持续气流受限为特征,其气流受限多呈进行性发展^[1]。肺功能检测中 FEV₁% pred 和 FEV₁/FVC% 的降低显示着肺功能损害的程度,也是 COPD 诊断及分级的重要指标^[3]。本研究显示:AECOPD 组的 FEV₁% pred、FEV₁/FVC% 较 COPD 稳定期组及健康对照组明显降低,RV% pred 较 COPD 稳定期组及健康对照组明显增高;COPD 稳定期组的 FEV₁% pred、FEV₁/FVC% 较健康对照组明显降低,RV% pred 较健康对照组明显增高。

COPD 也是一种慢性气道炎症性疾病,近年来研究发现许多细胞因子参与了 COPD 气道炎症反应,细胞因子介导的气道炎症是其重要发病机制之一^[4]。脂联素是一种新发现的细胞因子,在免疫性和炎症性疾病中其水平升高^[5],Tomoda 等^[6]研究发现 COPD 患者血清中的脂联素水平明显高于正常人,提示 COPD 可能与脂联素密切相关。Miller 等^[7]研究发现在 COPD 的支气管肺泡灌洗液中 IL-8、TNF- α 、脂联素等因子高表达,其中脂联素含量最高。Rubinsztajn 等^[8]研究显示,在 COPD 急性发作 1 次以上患者中脂联素浓度明显高于 COPD 急性发作 1 次或无急性发作患者。谢娟等^[9]研究发现 COPD 患者诱导痰中的脂联素升高,且与中性粒细胞呈正相关,提示脂联素参与了 COPD 炎症的发生、发展。Leivo-Korpela 等^[10]研究认为脂联素可能在 COPD 发病机制中起一定作用,它也可作为疾病的严重程度及治疗反应的一个生物标记物。本研究结果发现,AECOPD 组的血清脂联素水平较 COPD 稳定期组及健康对照组明显增高;COPD 稳定期组的血清脂联素水平较健康对照组明显增高,这与 Kirdar 等^[11]的研究结果一致。COPD 患者血清脂联素增高可能与系统性炎症反应及 COPD 上调全身和肺部脂联素的表达有关^[12]。本研究相关分析显示 AECOPD 组和 COPD 稳定期组患者血清脂联素水平与 FEV₁% pred、FEV₁/FVC% 均呈负相关,与 RV% pred 呈正相关,提示脂联素参与了 COPD 气道炎症反应,脂联素的升高可能加速肺部慢性炎症的发生发展,使气道反复损伤与修复,引起肺泡壁破坏及纤维化,最终导致气道壁结构重塑和气流

受限,从而影响肺功能。

综上所述,肺功能是评价气流受限的敏感指标;脂联素参与了 COPD 慢性气道炎症的发生发展,可作为 COPD 新的炎症标志物,但脂联素与肺部慢性炎症的发生发展的具体机制仍不明确,有待进一步探讨。

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]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(4):255-264.
- [2] Bianco A, Mazzarella G, Turchiarelli V, et al. Adiponectin; an attractive marker for metabolic disorders in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)[J]. Nutrients, 2013, 5(10):4115-4125.
- [3] 吴尚洁, 陈平, 蒋惜念, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者 C 反应蛋白水平及其与肺功能变化的相关性[J]. 中南大学学报(医学版), 2005, 30(4):444-446.
- [4] 郭新跃. 辛伐他汀对 COPD 患者肺功能、血清 IL-17、IL-13 及脂联素的影响[J]. 中国现代医生, 2012, 50(26):61-63.
- [5] Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino J, et al. Adipokines as emerging mediators of immune response and inflammation[J]. Nat Clin Pract Rheumatol, 2007, 3(12):716-724.
- [6] Tomoda K, Yoshikawa M, Ito T, et al. Elevated circulating plasma adiponectin in underweight patients with COPD[J]. Chest, 2007, 132(1):135-140.
- [7] Miller M, Cho JY, Pahma A, et al. Adiponectin and functional adiponectin receptor 1 are expressed by airway epithelial cells in chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Immunol, 2009, 182(1):684.
- [8] Rubinsztajn R, Przybyłowski T, Maskey-Warzechowska M, et al. Effect of exacerbation frequency on body composition and serum ghrelin and adiponectin concentrations in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Pol Arch Med Wewn, 2014, 124(7-8):403-409.
- [9] 谢娟, 杨兴易, 施劲东, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者一种新的炎症标志物 - 脂联素[J]. 中华急诊医学杂志, 2010, 19(12):1313.
- [10] Leivo-Korpela S, Lehtimäki L, Vuolteenaho K, et al. Adiponectin is associated with dynamic hyperinflation and a favourable response to inhaled glucocorticoids in patients with COPD[J]. Respir Med, 2014, 108(1):122-128.
- [11] Kirdar S, Serter M, Ceylan E, et al. Adiponectin as a biomarker of systemic inflammatory response in smoker patients with stable and exacerbation phases of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2009, 69(2):219-224.
- [12] Sood A. Obesity, adipokines and lung disease[J]. J Appl Physiol, 2010, 108(3):744-753.