

慢性阻塞性肺疾病患者中瘦素水平与其预后的关系

步睿 黄淑君 张新 刘立杰 梁蕊

摘要 目的 通过检测其水平高低预测预后,评估发生慢性肺源性心脏病的风险,探索其对于慢性阻塞性肺疾病患者 FEV₁%、BNP、血氧等的影响。**方法** 选择来自哈尔滨医科大学附属第四医院就诊患者,分为 COPD 组($n=137$ 例)及对照组($n=78$ 例),分别测量两组最初、第1年、第2年时的肺功能、瘦素、血气分析及 BNP。**结果** 随着时间延长,FEV₁% 逐渐降低,瘦素逐渐升高,血氧分压逐渐降低。**结论** 本研究揭示了瘦素水平变化可用于预测 COPD 患者肺部高风险患者功能下降,以及可提供患有肺源性心脏病的风险。

关键词 瘦素 肺功能 慢性阻塞性肺疾病 肺源性心脏病

中图分类号 R543

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.04.017

Relationship between Leptin Level and Prognosis in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Bu Rui, Huang Shujun, Zhang Xin, et al. The Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Heilongjiang 150001, China

Abstract Objective The risk of chronic pulmonary heart disease is assessed by detecting its level and predicting the risk of chronic pulmonary heart disease. The effects of FEV₁%, BNP and blood oxygen on chronic obstructive pulmonary disease patients were studied. **Methods** People from the forth Affiliated Hospital of Harbin Medical University were selected to be divided into group COPD (137 cases) and control group (78 cases) to measure lung function, leptin, blood gas analysis and BNP in the first and second years of the two groups. **Results** FEV₁% gradually decreased, leptin increased and blood oxygen partial pressure decreased. **Conclusion** This study reveals that changes in leptin levels can be used to predict functional decline in patients with high risk of lung disease in COPD patients and provide the risk of pulmonary heart disease.

Key words Leptin; Pulmonary function; Chronic obstructive pulmonary disease; Pulmonary heart disease

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)通常与心力衰竭有关, COPD 患者发生心力衰竭的风险比未患 COPD 的患者高 4.5 倍,且合并肺动脉高压提示预后较差,右心功能下降是肺动脉高压预后不良的有效指标,即使在积极的药物治疗的情况下,心脏指数和 RV 射血分数下降也与病死率升高有关^[1]。血浆 BNP 水平在评估 COPD 合并心力衰竭方面具有较高的准确性,临床上可以通过 B 型利钠肽等生物学标志物来判断 COPD 患者是否患有心力衰竭,另外有研究表明,瘦素可以降低大鼠心房钠尿蛋白水平,瘦素可能与 BNP 水平之间存在关联^[2]。尽管针对 COPD 患者的治疗不可否认地影响心力衰竭患者的疾病进展,但对于 COPD 患者是否会发生慢性肺源性心脏病并没有多少预测。COPD 的特点是存在持续性的气流受限,并且是世界范围内发

生率和病死率的主要原因。最近的前瞻性观察队列研究表明, COPD 患者 FEV₁ 变化高度不一。FEV₁ 迅速下降,与基线肺功能无关^[3]。需要可靠的血液生物标志物来预测患者的预后,如果此项指标在日常临床实践中轻松测量,可能有助于减少 COPD 出现肺源性心脏病的风险。

研究表明,随着 COPD 患者疾病的不断进展,部分患者可能会发生营养不良。患者这种营养状况的变化,不仅与患者病情相关以外,也可受到体内其他因素作用影响,其中瘦素起着很关键的作用。瘦素是主要由脂肪组织分泌的细胞因子,并且与全身性炎症活动和营养状况相关^[4]。COPD 患者的脂肪细胞因子水平较高,并与目前的肺气肿严重程度和恶化事件相关^[5,6]。在疾病状态下,瘦素为促炎因子,可协助释放炎性介质,同时,瘦素可调节免疫作用正向发展保护机体。但是,在 COPD 患者体内,可发现气道出现慢性炎症和全身免疫功能下降,瘦素作为一种生物标志物,与 COPD 有密切关联,因此瘦素在 COPD 发生、发展中的作用值得进一步研究。

基金项目:黑龙江省青年科学基金资助项目(QC2013C107)

作者单位:150001 哈尔滨医科大学附属第四医院呼吸科

通讯作者:梁蕊,电子信箱:ysh0002@sina.com

本研究旨在探讨通过检测瘦素水平高低预测预后,评估发生慢性肺源性心脏病的风险,探索其对于慢性阻塞性肺疾病患者 $FEV_1\%$ 、BNP、血氧等的影响。

对象与方法

1. 对象: 研究人群包括 2016 年 1 月 1 日~2017 年 12 月 31 日就诊于笔者医院的 240 例患者,均排除原发性肺动脉高压及冠心病,包括 160 例 COPD 患者为 COPD 组,80 例与 COPD 组同民族的健康人,为对照组。根据 2018 GOLD 标准,COPD 的定义为根据患者

吸烟等高危因素史、临床表现及肺功能等,并排除可以引起类似表现和肺功能改变的其他疾病。肺功能需满足条件:吸入支气管扩张剂后 $FEV_1/FVC < 0.70$,此为持续气流受限的界限。同时,根据 GOLD 分级对患者进行分组,排除 GOLD1 级、GOLD4 级、BNP $> 100\text{pg/ml}$ 的患者,以及后续不能配合完成相关检查的患者,最终实验研究共包括 COPD 组 137 例患者,对照组入选 78 例健康人(图 1)。

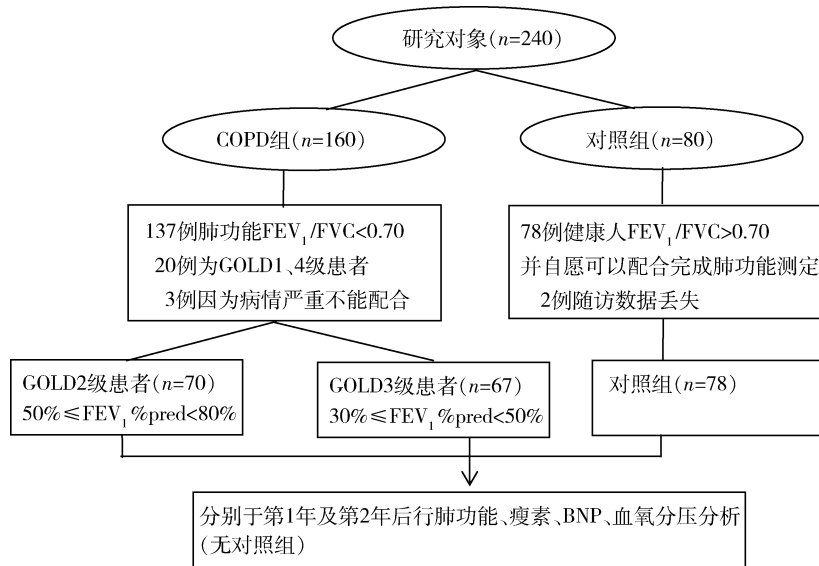


图 1 研究对象及方法

2. 方法: 研究方案通过当地笔者医院医学伦理学委员会审查,入选所有的人均签署知情同意书。经过筛选,询问患者基本临床特征,同时对患者进行肺功能检查、BNP、瘦素指标检查结果见表 1。分别于最初时、第 1 年及第 2 年比较 COPD 组及对照组的肺功能、瘦素、BNP 检查,同时探索 COPD 组在最初、第 1 年及第 2 年时肺功能变化及瘦素水平变化的关系。

137 例 COPD 患者与 78 例健康人提供了血液样本,生物标志候选物的测量使用 Human CardiovascularMAP v1.0 测量血浆样品(美国 Myriad RBM 公司),使用 Quantikine ELISA 试剂盒验证瘦素水平(美国 R&D Systems 公司)。肺功能检查于笔者医院肺功能实验室完成。

3. 统计学方法: 采用 SPSS 13.0 统计学软件对数据进行统计分析,定量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,定性资料以频数和百分比 (%) 表示。

两组独立样本的均数比较使用 t 检验,多组独立样本的均数比较使用完全随机设计的资料方差分析,组间均数的多重比较采用 $SNK - q$ 检验。多组独立样本率的比较使用 χ^2 检验或 $Fisher$ 确切概率法。对于纵向数据, $FEV_1\%$ 与瘦素和 BNP 的关联性分析,则采取广义估计方程,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

COPD 组(中度、重度)与对照组基线的性别、年龄、吸烟情况和 BNP 比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。COPD 组(中度、重度)与对照组的 FEV_1/FVC 、 $FEV_1\%$ 、瘦素比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。COPD 组中度的血氧分压与 COPD 组重度比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。进一步检验,COPD 组(中度、重度)与对照组基线的 FEV_1/FVC 、 $FEV_1\%$ 、瘦素比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。COPD 组(重度)的瘦素在 3 组中的总体均数最高,对照组的 FEV_1/FVC 和 $FEV_1\%$ 在 3 组中的总体均数最

高, COPD组(中度)介于两者之间, COPD组中度与重度组的瘦素比较, 差异有统计学意义。COPD组中

度的血氧分压的总体均数高于 COPD组重度, 详见表1。

表1 COPD组与对照组基线特点比较 [$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$]

项目	对照组	COPD组(中度)	COPD组(重度)	$F, t/\chi^2$	P
n	78	70	67		
性别					
女性	5(6.41)	4(5.71)	1(1.49)		0.333
男性	73(93.59)	66(94.29)	66(98.51)		
年龄(岁)	69.80 ± 7.88	69.85 ± 7.02	70.79 ± 5.85	0.436	0.647
吸烟					
无	10(12.82)	7(10)	5(7.46)	1.133	0.568
有	68(87.18)	63(90)	62(92.54)		
BNP	94.52 ± 18.72	98.63 ± 17.05	101.25 ± 20.49	2.386	0.094
FEV ₁ /FVC	0.75 ± 0.12	0.55 ± 0.07	0.45 ± 0.06	220.0	0.000
FEV ₁ %	89.75 ± 9.85	66.83 ± 8.02	40.79 ± 5.85	645.9	0.000
瘦素	1.98 ± 0.69	2.48 ± 0.70	3.27 ± 0.88	52.39	0.000
血氧分压	-	69.83 ± 8.02	49.75 ± 6.83	15.74	0.000

1年后 COPD组(中度、重度)与对照组 FEV₁%、瘦素比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。COPD组中度的 BNP 与对照组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), COPD组重度的 BNP 与对照组比较, 差异有

统计学意义($P < 0.05$)。COPD组中度的血氧分压的总体均数高于 COPD组重度, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 详见表2。

表2 1年后 COPD组与对照组特征变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组	COPD组(中度)	COPD组(重度)	F/t	P
n	76	65	65		
BNP	96.79 ± 18.46	104.08 ± 19.30	115.90 ± 23.16	15.65	0.000
FEV ₁ %	83.89 ± 9.71	62.73 ± 5.79	39.77 ± 4.83	646.40	0.000
瘦素	2.19 ± 0.87	3.15 ± 1.16	3.84 ± 1.26	40.42	0.000
血氧分压	-	61.68 ± 6.76	44.77 ± 4.83	16.42	0.000

2年后 COPD组(中度、重度)与对照组 FEV₁%、瘦素、BNP 比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), COPD组中度与重度的血氧分压比较, 差异有统计学

意义($P < 0.05$), COPD组中度的血氧分压的总体均数高于 COPD组重度, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 详见表3。

表3 2年后 COPD组与对照组特征变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组	COPD组(中度)	COPD组(重度)	F/t	P
n	71	61	59		
BNP	99.67 ± 19.93	113.00 ± 18.84	128.55 ± 24.97	29.63	0.000
FEV ₁ %	84.89 ± 6.98	53.58 ± 7.93	37.65 ± 5.99	770.40	0.000
瘦素	2.28 ± 1.10	3.54 ± 1.19	4.12 ± 1.30	41.11	0.000
血氧分压	-	55.74 ± 4.96	38.77 ± 4.00	20.60	0.000

BNP的回归系数为 -0.583, 瘦素的回归系数为 -12.929, 血氧分压的回归系数为 0.850。随着时间延长, FEV₁% 逐渐降低, 瘦素逐渐升高、血氧分压逐渐降低, 详见表4。

表4 调整组别后 FEV₁% 与瘦素和 BNP 的回归结果

变量	β	SE	P
BNP	-0.583	0.029	0.000
瘦素	-12.929	0.480	0.000
血氧分压	0.850	0.026	0.000

讨 论

本研究发现,随着时间延长,FEV₁% 逐渐降低,瘦素逐渐升高、血氧分压逐渐降低,说明瘦素产生与 COPD 炎性反应有关,并且随着病情的加重表达水平逐渐升高。瘦素高水平表达可伴随着代谢的增高,从而出现能量消耗的增加,部分患者出现营养不良。同时 COPD 组瘦素水平升高,提示了瘦素可能在 COPD 的发生、发展中起到了作用,并且与病情程度呈正相关。同时可以看出瘦素与 BNP 水平升高具有一致性,表明瘦素可能能够作为 COPD 患者发生慢性肺源性心脏病的预测因子。

当 COPD 患者病情不断进展时,可出现小气道的阻塞、肺实质的破坏以及肺血管的异常等情况,从而肺气体交换量减少,进而引起低氧血症,器官、组织缺氧,细胞因子释放。而 COPD 患者部分出现营养不良,可能一部分原因是由于呼吸功能的下降以及耗氧量的增加,但呼吸做功的增加并不能单独解释体重的下降,所以 COPD 难以纠正的营养不良可能有其他的机制在其中作用。营养状况可直接影响 COPD 的进展,而且营养不良是 COPD 预后不良的独立危险因素。

瘦素是一种脂肪细胞衍生的激素,现在已知具有多效功能。是食物摄取和能量消耗之间平衡的重要介质,它通过下丘脑的功能性受体发出信号,主要功能可调节机体的体重。Leptin 通过中枢及周围性受体而发挥生理效应,反馈性调节脂肪组织的合成,减少脂肪体积和数量,限制脂肪的增长和胰岛素分泌,还可以抑制食欲、减少能量摄入,在调节能量平衡、糖类和脂质代谢、维持体脂相对稳定方面发挥重要作用。除此之外,瘦素是主要促炎性脂肪因子,其影响先天性和适应性免疫应答,可发现瘦素在人类肺部表达,包括支气管上皮细胞和肺泡 II 型肺细胞和巨噬细胞中。正常情况下,瘦素可抑制食欲,从而达到能量消耗的增加,来抑制脂肪的合成;但在疾病中,瘦素可能在影响其进展。啮齿动物研究表明瘦素在香烟暴露后小鼠中的气道固有和适应性免疫反应有差异,并且瘦素受体可以激活在调节肺部的香烟烟雾引起的炎性反应。一些研究已探索过瘦素与人类 COPD 之间的关联,但是研究结果各不相同^[7-9]。

COPD 的特征是气流阻塞不完全可逆,并且与肺对有害颗粒或气体的异常炎性反应相关,特别是香烟。COPD 将成为未来 10 年全球第三大死因。最近的研究表明,COPD 不仅是肺部疾病,事实上可能是全身炎性过程的后果^[10]。COPD 与炎性反应有关,主

要在气道末端部分,例如中性粒细胞、巨噬细胞以及气道中淋巴细胞有所增加。肺部炎症过程中,增加的瘦素水平表明瘦素在呼吸道免疫反应和最终炎性呼吸系统疾病如 COPD 的发病机制中起重要作用^[11]。但全身性瘦素增加的潜在机制和原因尚不清楚,有可能是瘦素作为抵消全身炎症的抗炎分子而升高,因为瘦素在气道中可通过上皮细胞,单核细胞系和巨噬细胞细胞发挥促炎作用,但这些结果只能说明,瘦素可能与肺部局部炎症相关,但不一定与全身炎症相关。

因此本研究探索了瘦素是否为与 FEV₁% pred 相关的重要蛋白质,根据结果,无论是同时间点不同组间、还是同组间不同时间点都可以观察到,随着 FEV₁% pred 的降低,瘦素水平逐渐升高,因此瘦素的血浆水平可能具有临床效用,可用于预测哪些患者肺功能下降更快并与早期肺心病发病相关。

研究根据 BNP 的结果及患者呼吸困难症状加重,判断出患者心力衰竭可能,因此,根据结果还发现,升高的瘦素水平与更高的肺心病发生率相关。这表明测量瘦素水平可能用于临床研究中的风险评估,尽管这一点仍有待未来研究证实。此外,血液中瘦素水平有可能受到 COPD 急性加重的影响,血液样本是从稳定状态的患者身上采集的,可能会受到一定的影响。

本研究仍存在一定的局限性:(1)在实验进行 1 年的过程中,COPD 患者 FEV₁% pred 逐渐降低,个别患者从中度及重度组偏移,可能会对结果稍有影响。(2)因 GOLD1 级患者病情较轻、GOLD4 级患者病情较重,为了减少患者的偏移性,排除 GOLD1、GOLD4 级患者,但 GOLD2、GOLD3 级是否具有代表性,如果条件允许,可增加对 GOLD1、GOLD4 级患者的研究。(3)根据临床经验判断心力衰竭结果,可能存在一定误差。因此笔者可以通过扩大人群量、完善相关检查及延长时间来减少误差出现,同时,将来可进一步对诊断心力衰竭患者进行追踪。

综上所述,升高的瘦素可能与 COPD 患者肺功能快速下降相关。因此,升高的瘦素水平在预测 COPD 患者预后方面具有临床效用。

参考文献

- 1 Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, *et al.* Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen - associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era [J]. *Circulation*, 2010, 122 (2): 156 - 163
- 2 Krommidas G, Kostikas K, Papatheodorou G, *et al.* Plasma leptin and adiponectin in COPD exacerbations: associations with inflammatory biomarkers [J]. *Respir Med*, 2010, 104 (1): 40 - 46

(下转第 119 页)

为相对数据不如绝对值准确,所以该组人群仍然处于免疫功能低下状态。

低磷血症组老年重症肺炎患者外周血中 T 淋巴细胞绝对值、CD4⁺T 细胞绝对值及其百分比、CD8⁺T 细胞百分比、CD4⁺/CD8⁺ 比值与非低磷血症组老年重症肺炎患者群体水平比较,差异有统计学意义。T 淋巴细胞绝对值和 CD4⁺T 细胞绝对值的低下是伴有低磷血症的老年重症肺炎患者群体较之不伴有低磷血症的老年重症肺炎患者群体免疫功能紊乱的根本原因。老年重症肺炎患者(包括低磷和非低磷组)B 淋巴细胞和 NK 细胞的绝对值和百分比与对照组相比显著降低,这提示 B 淋巴细胞和 NK 细胞的数量下降或许是老年重症肺炎患者的普遍状况。另外,对照组的分析中,CD4⁺/CD8⁺ 比值虽然处于参考区间内,但也是低值水平,这也与老年人免疫功能减低的普遍认识一致。研究发现,老年重症肺炎患者血清无机磷和 CD4⁺/CD8⁺ 比值具有相关性($P=0.000$),相关系数为 0.626。这说明老年重症肺炎患者的血清磷水平越低下,CD4⁺/CD8⁺ 比值越低,免疫功能越处于紊乱状态。

综上所述,老年重症肺炎患者免疫功能状态紊乱,而近来很多研究表明,免疫治疗可以提高重症肺炎患者的免疫功能改善预后^[15-17]。本研究显示伴有低磷血症的患者免疫功能紊乱更为明显,笔者今后通过研究纠正低磷血症促进患者免疫功能的恢复以改善预后。

参考文献

1 李敏静,朱慧莉. 老年人肺部感染及重症肺炎诊治研究的新进展[J]. 老年医学与保健, 2010,16(3):183-185

2 张建群. 低磷血症在危重症患者中的临床意义及研究进展[J]. 中国现代药物应用, 2014,8(12):240-242
 3 于振玲. 危重症病人低磷血症与其免疫指标的相关性分析[D]. 青岛:青岛大学, 2014
 4 张瑞. 低磷血症对危重症患者影响的研究进展[J]. 创伤与急诊电子杂志, 2015,3(1):1-3
 5 蒋湘翔. 危重症患者并发电解质紊乱 40 例的临床治疗探析[J]. 2013,7(7):92
 6 Amanzadh J, Reilly RF Jr. Hypophosphatemia: an evidence - based approach to its clinical consequences and management [J]. Nat Clin Pract Nephrol, 2006,2(3):136-148
 7 李静,尉俊生. 重症肺炎患者血清磷水平与 30d 病死率的相关性研究[J]. 检验医学与临床, 2016,13(18):2607-2609
 8 彭碧云,李君,姚伟,等. 重症监护病房患者早期低磷血症对预后的影响[J]. 淮海医药, 2015,33(3):266-267
 9 陈知,江桂忠,郭勖琳. 低磷血症对老年社区获得性肺炎患者近期预后的影响[J]. 中国医药导报, 2017,14(20):125-127
 10 Naffaa ME, Mustafa M, Azzam M. Serum inorganic phosphorus levels predict 30 - day mortality in patients with community acquired pneumonia[J]. BMC Infect Dis, 2015,15:332
 11 连宁芳,陈公平,林其昌,等. 老年重症肺炎患者细胞免疫功能的初步研究——附 60 例报告[J]. 新医学, 2016,6(41):385-387
 12 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016 版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016,39(4):253-279
 13 Murer H, Forster I, Biber J. The sodium phosphate cotransporter family SLC34[J]. Pflugers Arch, 2004,447(5):763-767
 14 Gaasbeek A, Meinders AE. Hypophosphatemia: an update on its etiology and treatment[J]. Am J Med, 2005,118(10):1094-1101
 15 海红艳. 免疫治疗对重症肺炎患者免疫功能指标的影响研究[J]. 中国现代药物应用, 2016,10(17):226-227
 16 占林兵,谢波,华锋,等. 重症肺炎患者免疫治疗前后免疫功能的变化[J]. 实用医学杂志, 2015,31(13):2145-2147
 17 李瑞书. 免疫治疗对重症肺炎患者免疫功能指标的影响研究[J]. 2017,8(19):82-83

(收稿日期:2018-03-06)

(修回日期:2018-03-20)

(上接第 74 页)

3 Nishimura M, Makita H, Nagai K, et al. Hokkaido COPD Cohort Study Investigators. Annual change in pulmonary function and clinical phenotype in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012,185:44-52
 4 Hillas G, Perlikos F, Tsiglianni I, et al. Managing comorbidities in COPD[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2015,10:95-109
 5 Postma DS, Bush A, van den Berge M. Risk factors and early origins of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Lancet, 2015,385(9971):899-909
 6 van den Borst B, Gosker HR, Koster A, et al. The influence of abdominal visceral fat on inflammatory pathways and mortality risk in obstructive lung disease[J]. Am J Clin Nutr, 2012,96(3):516-526
 7 Knoop RF, Sparr M, Waldmann J, et al. Chronic pancreatitis and systemic inflammatory response syndrome prevent impact of chemotherapy with gemcitabine in a genetically engineered mouse model of pancreatic cancer[J]. Neoplasia, 2014,16(6):463-470

8 Zhou L, Yuan C, Zhang J, et al. Circulating leptin concentrations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta - analysis[J]. Respiration, 2013,86(6):512-522
 9 Breyer MK, Rutten EP, Vernooy JH, et al. Gender differences in the adipose secretome system in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a pivotal role of leptin [J]. Respir Med, 2011,105:1046-1053
 10 Griffo R, Spanevello A, Temporelli PL, et al. Italian survey on prevalence and disease management of chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease comorbidity in ambulatory patients. SUSPIRIUM study rationale and design [J]. Monaldi Arch Chest Dis, 2014,82(1):29-34
 11 Vernooy JH, Ubags ND, Brusselle GG. Leptin as regulator of pulmonary immune responses: involvement in respiratory diseases[J]. Pulm Pharmacol Ther, 2013,26(4):464-472

(收稿日期:2018-06-23)

(修回日期:2018-06-26)