

网络出版时间: 2019-7-15 18:07 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20190715.0922.028.html>

AECOPD 患者血 ACE2 水平和 NLR 改变与 CAT 相关性研究的临床意义

王利民 季爽 费广鹤

摘要 目的 通过调查慢性阻塞性肺病急性加重(AECOPD)患者外周血中血管紧张素转化酶2(ACE2)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)及血小板/淋巴细胞比值(PLR)治疗前后水平的改变与慢性阻塞性肺病评估测试(CAT)、改良英国医学研究委员会呼吸困难指数(mMRC)及圣乔治呼吸问卷(SGRQ)评分的关系,探讨炎症指标与量表评分相结合的方法对评估AECOPD病情严重程度的临床应用价值。方法 募集AECOPD患者97例,根据肺功能分为轻、中度组46例,重度组51例。检测治疗前后血清ACE2、C-反应蛋白(CRP)、全血中性粒细胞、淋巴细胞及血小板计数,同步完成CAT、mMRC、SGRQ问卷调查。结果 与轻、中度组比较,重度组ACE2、CRP、NLR、PLR水平显著升高($P < 0.05$),差异有统计学意义;与治疗前比较,治疗后AECOPD患者外周血中ACE2、CRP、NLR及PLR显著降低($P < 0.05$),差异有统计学意义;AECOPD患者外周血中ACE2、CRP、NLR及PLR水平改变分别与CAT、mMRC、SGRQ评分呈正相关($P < 0.05$)。结论 炎症指标与量表评分相结合的方法对评估

AECOPD病情严重程度具有良好的临床应用价值,为进一步指导临床治疗提供直接理论依据。

关键词 慢性阻塞性肺病急性加重;血管紧张素转化酶2;中性粒细胞/淋巴细胞比值;CAT评分

中图分类号 R 563.9

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2019)08-1304-05
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2019.08.028

慢性阻塞性肺病急性加重(acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)是指患者呼吸道症状恶化,需改变治疗方案的急性过程,近年因其逐年增高的发病率而成为研究热点^[1]。临床常用慢性阻塞性肺病评估测试(chronic obstructive pulmonary disease assessment test, CAT)、改良英国医学研究委员会呼吸困难指数(modified medical research council, mMRC)和圣乔治呼吸问卷(st george's respiratory questionnaire, SGRQ)^[2] 3种量表对其病情做简要评估,但它们均易受患者主观因素的影响,因此,将客观炎症标志物与之结合可能更有价值。研究^[3-5]证实血管紧张素转化酶2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)参与了慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)的病理过程。C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是反映机体炎症状态的经典指标。近年研究^[6-8]显示

2019-05-15 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 81570034); 安徽省重点研究和开发计划(编号: 1804h08020237)

作者单位: 安徽医科大学第一附属医院呼吸与危重症医学科, 合肥 230022

作者简介: 王利民, 女, 硕士研究生;

费广鹤, 男, 教授, 主任医师, 博士生导师, 责任作者,

Email: guanghefei@126.com

the level of UACR: $UACR < 14.5 \text{ mg/g}$ (group 1), $14.5 \text{ mg/g} \leq UACR < 36.5 \text{ mg/g}$ (group 2), $36.5 \text{ mg/g} \leq UACR < 60.5 \text{ mg/g}$ (group 3), $60.5 \text{ mg/g} \leq UACR$ (group 4). To evaluate the impact of UACR on left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end diastolic volume (LVEDV), left ventricular end systolic volume (LVESV), N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and left ventricular diastolic function. **Results**

In HFpEF subjects, UACR positively correlated with LVEDV ($r = 0.822$, $P < 0.01$), LVESV ($r = 0.859$, $P < 0.01$), NT-proBNP ($r = 0.697$, $P < 0.01$) and negatively correlated with LVEF ($r = -0.460$, $P < 0.01$). UACR (AUC = 0.778, 95% CI: 0.712 ~ 0.843, $P < 0.01$) also played an important role in diagnosing left ventricular dysfunction. And left ventricular diastolic function became severer with the growing level of UACR ($P < 0.05$).

Conclusion In HFpEF patients, UACR is significantly related with LVEF, LVEDV, LVESV, NT-proBNP and left ventricular diastolic dysfunction. UACR may be regarded as an effective marker of cardiovascular damage.

Key words urinary albumin-to-creatinine ratio; heart failure with preserved ejection fraction; risk factor; left ventricular diastolic function; left ventricular systolic function

随着 COPD 患者病情加重,全血中中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil/lymphocyte ratio,NLR)、血小板/淋巴细胞比值(platelet/lymphocyte ratio,PLR)水平逐渐升高。该研究通过调查 AECOPD 患者血中以上 4 种炎症因子与 3 种常用评分的相关性,探讨炎症指标和量表联合使用在评估 AECOPD 患者病情严重程度中的科学性和实用性,以期进一步指导临床治疗。

1 材料与方法

1.1 病例资料

1.1.1 病例来源与入组条件 收集 2017 年 8 月~2018 年 3 月在安徽医科大学第一附属医院呼吸与危重症医学科住院治疗的 COPD 患者,符合入组条件并完成相关问卷调查及检查的 AECOPD 患者 97 例,其中男 52 例(53.61%),女 45 例(46.39%)。入院患者满足以下条件:①符合 2017 慢性阻塞性肺疾病全球倡议指南的诊断标准;②无激素使用禁忌证;③排除影响患者生活质量及外周血中炎症因子的其他疾病,如支气管哮喘、间质性肺疾病、心血管系统疾病及精神性疾病等。

1.1.2 病例分组 根据肺功能结果将 97 例 AECOPD 患者分为轻、中度组和重度组,第一秒用力呼气容积占预计值百分比(forced expiratory volume in one second predicted value ratio,FEV₁% Pred)≥50%者入轻中度组,FEV₁% Pred<50%者入重度组。轻、中度组 46 例,重度组 51 例。

1.2 方法

1.2.1 试剂及仪器 检测 ACE2 的 ELISA 试剂盒购自美国 R&D 公司;检测 CRP 的试剂盒及罗氏 Cobas 8000 生化仪购自上海罗氏诊断产品有限公司;酶标仪购自美国伯腾有限公司;全自动血液分析仪购自上海科华有限公司。

1.2.2 检测方法 分别于患者入院和出院时采集其空腹静脉血 5 ml 2 500 r/min 离心 10 min,分离血清,置-80℃冰箱保存。待检测时,取出室温解冻,严格按照试剂盒说明书操作,采用 ELISA 法检测血清 ACE2 水平;免疫比浊法检测血清 CRP 水平。

1.2.3 肺功能检测 使用德国 JAGER 肺功能仪,重复检测 3 次,取其中最佳值。采用 2017 年 GOLD 指南中的 COPD 诊断标准:吸入支气管舒张剂后 FEV₁/用力肺活量(forced vital capacity,FVC)<70%,结合临床症状和体征,并排除其他疾病即可诊断。

1.2.4 CAT、mMRC 和 SGRQ 量表调查 所有 AE-

COPD 患者均能独立完成 CAT、mMRC 及 SGRQ 量表的评分调查。于治疗前后采集患者各个量表的信息及得分。CAT 量表共含 8 项内容,总分值范围为 0~40 分,根据分值进行疾病严重程度分级:0~10 分为轻度,11~20 分为中度,21~30 分为重度,31~40 分为极重度;mMRC 量表主要用来评估患者呼吸困难的严重程度,总分值范围为 0~4 分,得分越高,呼吸困难的程度越重;SGRQ 量表主要反映呼吸问题对生活质量的影 响,总分值范围为 0~100 分,得分越高,代表呼吸问题对生活造成的困扰越大。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 17.0 进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前后两组均数间比较采用配对样本 *t* 检验;轻、中度组与重度组间均数的比较用两独立样本 *t* 检验;定性资料采用 χ^2 检验;相关关系采用 Pearson 直线相关分析。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本资料 轻、中度组与重度组间年龄、性别、体质指数(body mass index,BMI)及吸烟史差异无统计学意义(*P*>0.05);重度组患者住院天数显著高于轻、中度组,差异有统计学意义(*P*<0.05);重度组患者肺功能参数 FEV₁% Pred、FEV₁、FVC 显著低于轻、中度组,差异有统计学意义(*P*<0.001)。见表 1。

表 1 轻、中度组与重度组患者基本信息的比较($\bar{x} \pm s$, *n*=97)

基本情况	轻、中度组 (<i>n</i> =46)	重度组 (<i>n</i> =51)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	68.80±7.48	70.04±8.74	-0.741	0.42 ^a
男/女	24.00/22.00	28.00/23.00	0.072	0.78 ^b
BMI(kg/m ²)	20.67±2.71	19.81±2.76	1.517	0.13 ^a
抽烟状态[<i>n</i> (%)]			0.182	0.88 ^b
吸烟	8(17.39)	10(19.61)		
已戒烟	9(19.57)	11(21.57)		
不吸烟	29(63.04)	30(58.82)		
住院天数(d)	8.30±2.42	10.29±3.04	-3.501	0.001 ^a
肺功能				
FEV ₁ % Pred	67.33±10.92	32.01±10.05	16.417	0.00 ^a
FEV ₁ (L)	1.40±0.30	0.94±0.30	7.365	0.00 ^a
FVC(L)	2.73±0.41	2.04±0.54	6.853	0.00 ^a

^a 两独立样本 *t* 检验; ^b χ^2 检验

2.2 轻、中度组和重度组间各项炎症指标的比较 与轻、中度组比较,重度组 ACE2、CRP、NLR、PLR 均显著升高,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

2.3 ACE2、CRP、NLR 及 PLR 治疗前后测量值的

比较 与治疗前比较,治疗后 AECOPD 患者外周血中 ACE2、CRP、NLR 及 PLR 水平均显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图 1。

表 2 轻、中度组与重度组各项指标的比较($\bar{x} \pm s$ $n=97$)

炎症指标	轻、中度组 ($n=46$)	重度组 ($n=51$)	t 值	P 值
治疗前				
ACE2	26.11 ± 7.98	31.54 ± 8.24	-3.288	<0.050
logCRP	0.83 ± 0.76	1.22 ± 0.72	-2.600	<0.050
NLR	4.01 ± 3.28	10.26 ± 8.14	-4.819	<0.001
PLR	185.01 ± 118.55	245.42 ± 164.33	-2.056	<0.050
治疗后				
ACE2	18.97 ± 6.25	22.41 ± 5.61	-2.854	<0.050
logCRP	0.24 ± 0.17	0.56 ± 0.42	-4.814	<0.050
NLR	3.16 ± 2.46	6.69 ± 4.66	-4.561	<0.001
PLR	137.63 ± 80.26	182.09 ± 111.73	-2.231	<0.050

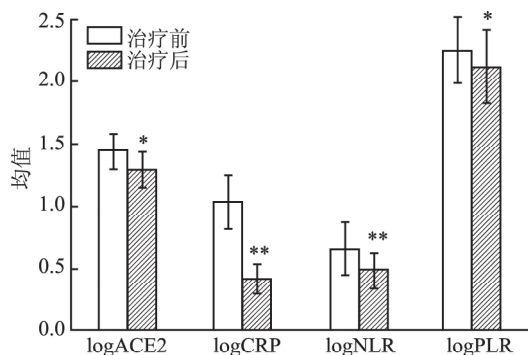


图 1 治疗前后 AECOPD 患者血中 ACE2、CRP、NLR、PLR 的变化比较

与治疗前比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

2.4 CAT、mMRC、SGRQ 治疗前后得分的比较 与治疗前比较,治疗后 97 例 AECOPD 患者 CAT、mMRC 及 SGRQ 得分均显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图 2。

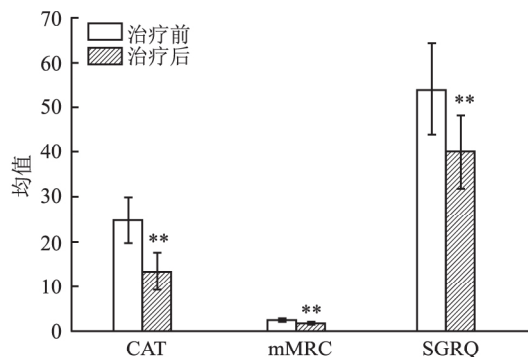


图 2 治疗前后 AECOPD 患者的 CAT、mMRC、SGRQ 得分分布

与治疗前比较: ** $P < 0.01$

2.5 AECOPD 患者炎症指标与各评分的相关性分析 相关分析结果显示,AECOPD 患者治疗前 ACE2、CRP、NLR、PLR 分别与 CAT、mMRC、SGRQ 评分均呈正相关,治疗后 ACE2、CRP、NLR、PLR 分别与 CAT、mMRC、SGRQ 评分均呈正相关。见表 3。

表 3 治疗前后各项炎症指标与各量表评分的相关性结果

组别	治疗前		治疗后	
	r 值	P 值	r 值	P 值
ACE2 vs CAT	0.538	<0.001	0.387	<0.001
logCRP vs CAT	0.510	<0.001	0.302	<0.001
NLR vs CAT	0.406	<0.001	0.206	<0.050
PLR vs CAT	0.304	<0.001	0.212	<0.050
ACE2 vs mMRC	0.322	<0.050	0.329	<0.001
logCRP vs mMRC	0.301	<0.050	0.204	<0.050
NLR vs mMRC	0.411	<0.001	0.232	<0.050
PLR vs mMRC	0.344	<0.001	0.226	<0.050
ACE2 vs SGRQ	0.480	<0.001	0.299	<0.001
logCRP vs SGRQ	0.422	<0.001	0.215	<0.050
NLR vs SGRQ	0.374	<0.001	0.253	<0.050
PLR vs SGRQ	0.247	<0.050	0.237	<0.050

3 讨论

AECOPD 常因其病情重、进展快、死亡率高而需要住院治疗或动态评估从而不断调整治疗方案,目前治疗方案的调整常依赖于炎症指标的测定,但近年来的研究^[2]表明,临床常用的评分量表不仅对稳定期 COPD 有很好的评价作用,而且与 AECOPD 病情变化也具有相当的一致性,因此,该研究将临床常用的 CAT、mMRC 及 SGRQ 3 种量表与 ACE2、CRP、NLR 及 PLR 4 种炎症指标结合,探讨其在 AECOPD 病情评估中的临床应用价值。

近年研究^[9]表明肾素-血管紧张素系统在肺部疾病的发生发展中起着重要作用,如肺动脉高压、肺纤维化及 SARS 病毒所致的急性肺损伤。2005 年 Kuba et al^[10]研究表明 ACE2 是 SARS 冠状病毒的受体,并证实 ACE2 在严重的肺损伤中起保护作用,自此关于 ACE2 与肺疾病的关系越来越受到人们的关注。Imai et al^[11]研究显示在胃酸吸入诱导的急性呼吸窘迫综合征小鼠模型中,与正常组比较,ACE2 基因敲除小鼠表现出的症状更为严重。Lin et al^[12]发现在 PM2.5 诱导的急性肺损伤小鼠模型中,与野生型相比,ACE2 基因敲除小鼠肺组织的损伤程度更为严重。因此说明 ACE2 是负性调节因子,对肺组织有显著保护作用。本研究显示 AECOPD

患者血清中 ACE2 水平在重度组及治疗前显著升高,推测 ACE2 在 AECOPD 发生早期高表达是机体的一种代偿性保护机制,经过规范治疗,AECOPD 患者体内炎症反应减弱,相应的抗炎因子表达下降,血清中 ACE2 的表达减少;本研究还表明 AECOPD 患者血清 ACE2 水平与其 CAT、mMRC、SGRQ 得分显著相关,说明 ACE2 可结合各评分判断 AECOPD 患者的病情变化。

研究^[13-14]显示,AECOPD 患者全血中 NLR、PLR 水平较稳定期显著升高,本研究结果表明,与治疗前相比较,治疗后 AECOPD 患者全血中 NLR、PLR 显著降低,与以上研究结果较相似,说明 NLR、PLR 能够反映 AECOPD 患者的治疗效果。COPD 患者肺内炎症细胞主要有中性粒细胞、淋巴细胞及肺泡巨噬细胞,当 COPD 急性加重时,炎症细胞被激活释放大量的炎性介质,这些炎性介质进一步推动中性粒细胞相关的炎性反应;各种感染导致 AECOPD 患者细胞免疫功能降低,淋巴细胞产生减少。说明 COPD 急性加重期中性粒细胞介导的非特异性炎症反应增加、淋巴细胞介导的免疫反应减弱。PLR 是反映机体系统性炎症反应的重要指标,它参与凝血过程和炎症通路的传导,较高的血小板计数可能反映潜在的炎症,如一些炎症介质刺激巨核细胞增生导致血小板增多。因此随着 AECOPD 患者病情加重,NLR、PLR 均有升高。本研究还表明 NLR、PLR 分别与 CAT、mMRC、SGRQ 得分呈显著正相关,说明 AECOPD 患者全血中 NLR、PLR 可作为反映病情严重程度的客观炎性指标,与各量表结合判断其病情变化。

综上所述,AECOPD 患者外周血 ACE2、CRP、NLR 及 PLR 可反映机体炎症反应程度,与 CAT、mMRC 及 SGRQ 结合判断其病情变化和治疗效果,为更科学、全面地指导临床治疗提供理论依据。未来研究应扩大样本量,并添加正常对照组及稳定期患者,使研究结果更具可靠性。

参考文献

- [1] Wang C, Xu J, Yang L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study[J]. *Lancet* 2018, 391(10131): 1706-17.
- [2] Tu Y H, Zhang Y, Fei G H. Utility of the CAT in the therapy assessment of COPD exacerbations in China[J]. *Bmc Pulm Med*, 2014, 14: 42.
- [3] Kaparianos A, Argyropoulou E. Local renin-angiotensin II systems, angiotensin-converting enzyme and its homologue ACE2: their potential role in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary diseases, pulmonary hypertension and acute respiratory distress syndrome[J]. *Curr Med Chem*, 2011, 18(23): 3506-15.
- [4] Uçar G, Yildirim Z, Ataol E, et al. Serum angiotensin converting enzyme activity in pulmonary diseases: Correlation with lung function parameters[J]. *Life Sci*, 1997, 61(11): 1075-82.
- [5] Brice E A, Friedlander W, Bateman E D, et al. Serum angiotensin-converting enzyme activity, concentration, and specific activity in granulomatous interstitial lung disease, tuberculosis, and COPD[J]. *Chest*, 1995, 107(3): 706-10.
- [6] Taylan M, Demir M, Kaya H, et al. Alterations of the neutrophil-lymphocyte ratio during the period of stable and acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease patients[J]. *Clin Respir J* 2017, 11(3): 311-7.
- [7] Kurtipek E, Bekci T T, Kesli R, et al. The role of neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Pak Med Assoc*, 2015, 65(12): 1283-7.
- [8] 陈实,李承红.中性粒细胞/淋巴细胞比值与血小板/淋巴细胞比值与慢性阻塞性肺疾病的相关性研究[J]. *检验医学与临床*, 2017, 14(15): 2239-40.
- [9] Kuba K, Imai Y, Penninger J M. Angiotensin-converting enzyme 2 in lung diseases[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2006, 6(3): 271-6.
- [10] Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury[J]. *Nat Med*, 2005, 11(8): 875-9.
- [11] Imai Y, Kuba K, Rao S, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure[J]. *Nature*, 2005, 436(7047): 112-6.
- [12] Lin C I, Tsai C H, Sun Y L, et al. Instillation of particulate matter 2.5 induced acute lung injury and attenuated the injury recovery in ACE2 knockout mice[J]. *Int J Biol Sci*, 2018, 14(3): 253-65.
- [13] Taylan M, Demir M, Kaya H, et al. Alterations of the neutrophil-lymphocyte ratio during the period of stable and acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease patients[J]. *Clin Respir J* 2017, 11(3): 311-7.
- [14] Kurtipek E, Bekci T T, Kesli R, et al. The role of neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Pak Med Assoc* 2015, 65(12): 1283-7.

(下转第 1312 页)

Whole-genome sequencing results and preliminary analysis of primary cutaneous amyloidosis

Zhang Yuling^{1,2}, Lü Ping², Wu Fangfang², et al

(¹Dept of Dermatology, Guangdong Provincial Dermatology Hospital, Clinical School of Anhui Medical University, Guangzhou 510091; ²Dept of Dermatology, Guangdong Provincial Dermatology Hospital, Guangzhou 510091)

Abstract Objective To search for candidate pathogenic genes by whole-genome sequencing technology in a familial primary cutaneous amyloidosis (FPCA). **Methods** Whole-genome sequencing was conducted on FPCA members of the family, and the candidate gene/site was obtained after the quality control and filtration. Then the candidate variants were confirmed by Sanger sequencing. **Results** Among 26 candidate genes, the low density lipoprotein receptor-related protein (LRP6) gene plays a vital role in the metabolism of amyloid precursor protein and the production of beta-amyloid protein. The filaggrin 2 (FLG2) gene is associated with skin keratinization and barrier function. Besides, a nonsynonymous mutation site c. 1538G > A, which located in exon 11 of the OSMR gene, was found in patients of this family. This mutation lead to the substitution of glycine by aspartic acid at position 513 and was not detected in the healthy members of this family. **Conclusion** In addition to strong replication for one mutation (p. Gly513Asp) in OSMR gene for PCA, LRP6 and FLG2 may be the susceptibility genes of PCA, but functional validation is still needed in a larger population.

Key words primary cutaneous amyloidosis; whole-genome sequencing; OSMR gene; LRP6 gene; FLG2 gene

(上接第 1307 页)

Relationships between the alteration of ACE2 and NLR levels before and after treatment and the CAT scores in patients with AECOPD

Wang Limin, Ji Shuang, Fei Guanghe

(Dept of Respiratory and Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Objective To investigate the relationships between the alteration of peripheral blood angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and platelet/lymphocyte ratio (PLR) before and after treatment and CAT, mMRC and SGRQ scores, and explore the clinical application significance of comprehensive assessment of combining inflammatory biomarkers with questionnaire scores in evaluating the severity of disease in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods** A total of 97 AECOPD patients were enrolled. According to pulmonary function, 97 patients were classified into two groups: mild to moderate group (46 cases) and severe group (51 cases). The serum levels of ACE2, C-reactive protein (CRP), whole blood neutrophils, lymphocytes and platelet counts were measured before and after treatment. CAT, mMRC and SGRQ were simultaneously completed. **Results** Compared to mild to moderate group, the levels of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and C-reactive protein (CRP), the value of neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and platelet/lymphocyte ratio (PLR) in severe group were significantly increased ($P < 0.05$). Compared to treatment before, the levels of ACE2 and CRP, the value of NLR and PLR were significantly decreased in patients with AECOPD after treatment ($P < 0.05$). The changes of the levels of ACE2 and CRP, the value of NLR and PLR were positively correlated with chronic obstructive pulmonary disease assessment test (CAT), modified medical research council (mMRC) and St George's respiratory questionnaire (SGRQ) scores in AECOPD patients, respectively ($P < 0.05$). **Conclusion** Comprehensive assessment of combining inflammatory biomarkers with questionnaire scores has a good clinical application value for assessing the severity of AECOPD, and provides a guide for the clinical treatment of AECOPD patients in the future.

Key words AECOPD; angiotensin converting enzyme 2; neutrophil/lymphocyte ratio; CAT score