



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2021.02.011

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.02.011

· 论著 ·

慢性阻塞性肺疾病患者血清神经生长素受体的表达水平及其与慢性阻塞性肺疾病评估测试评分、BODE 指数的相关性

李宁宁 甘文云 刘辉 李春苗 李海明

[摘要] **目的** 探讨慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者血清神经生长素受体(NGFR)的表达水平及其与慢性阻塞性肺疾病评估测试(CAT)评分、BODE 指数的相关性。**方法** 纳入 COPD 患者 96 例,包括 54 例急性加重期 COPD(AECOPD)患者(AECOPD 组)和 42 例稳定期 COPD(SCOPD)患者(SCOPD 组),同时纳入 30 例健康体检者作为对照组。检测 3 组受试者血清 NGFR、降钙素原(PCT)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素(IL)-6 水平并进行比较。对两组 COPD 患者行肺功能检查及 CAT 评分、BODE 指数评估。采用 Pearson 相关分析探讨 COPD 患者血清 NGFR 水平与第 1 秒用力呼气容积(FEV_1)/用力肺活量(FVC)、血清 PCT、hs-CRP、IL-6、CAT 评分及 BODE 指数的关系。**结果** SCOPD 组和 AECOPD 组患者血清 NGFR、PCT、hs-CRP、IL-6 水平均高于对照组,且 AECOPD 组患者上述指标均高于 SCOPD 组患者($P < 0.05$)。AECOPD 组患者 FEV_1/FVC 低于 SCOPD 组,CAT 评分和 BODE 指数均高于 SCOPD 组患者($P < 0.05$)。Pearson 相关分析结果显示,COPD 患者血清 NGFR 水平与 PCT、hs-CRP、IL-6、CAT 评分、BODE 指数均呈正相关,而与 FEV_1/FVC 呈负相关($P < 0.05$)。**结论** COPD 患者血清 NGFR 水平升高,且与 CAT 评分、BODE 指数均呈正相关,在一定程度上可反映 COPD 患者的疾病严重程度和炎症反应程度。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病; 神经生长素受体; 慢性阻塞性肺疾病评估测试; BODE 指数
[中图分类号] R563.3 **[文献标识码]** A

Expression level of serum nerve growth factor receptor in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its correlation with chronic obstructive pulmonary disease assessment test score and BODE index Li Ningning, Gan Wenyun, Liu Hui, Li Chunmiao, Li Haiming. Department of Respiratory and Critical Medicine, Zhumadian Central Hospital, Zhumadian 463000, China

[Abstract] **Objective** To explore the expression level of serum nerve growth factor receptor (NGFR) and its correlation with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) assessment test (CAT) score and BODE index in patients with COPD. **Methods** A total of 96 patients with COPD were enrolled, including 54 cases COPD at acute exacerbation (AECOPD) as AECOPD group and 42 cases COPD at stable stage (SCOPD) as SCOPD group. 30 healthy subjects were recruited as control group. Serum NGFR, procalcitonin (PCT), high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and interleukin (IL)-6 levels were detected and compared. Pulmonary function test, CAT score and BODE index evaluation were performed of COPD patients of two groups. Pearson correlation analysis was used to evaluate the relationship among serum NGFR level and forced expiratory volume in the first second (FEV_1)/forced vital capacity (FVC), serum PCT, hs-CRP, IL-6, CAT score and BODE index. **Results** Serum NGFR, PCT, hs-CRP, IL-6 in AECOPD group and SCOPD group were both higher than those in control group, and above indexes in AECOPD group were both higher than those in SCOPD group ($P < 0.05$). FEV_1/FVC in AECOPD group was lower than that in SCOPD group, CAT score and BODE index were both higher than those in SCOPD group ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum NGFR level was positively correlated with PCT, hs-CRP, IL-6, CAT score and BODE index, while was negatively correlated with FEV_1/FVC ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum NGFR level significantly increases in patients with COPD and is positively correlated with CAT scores and BODE index, which would reflect the severity of patients with COPD and inflammation degree.

[Key words] Chronic obstructive pulmonary disease; Nerve growth factor receptor; Chronic obstructive pulmonary disease assessment test; BODE index

神经营养因子属于一类炎症信号传导介质,不仅可调节神经元的分化、传导等过程^[1],还与很多非神经系统疾病密切相关^[2]。气道炎症是慢性阻塞性肺疾病(COPD)重要的病理机制之一。既往研究已证实,神经生长因子(NGF)、脑源性神经营养因子(BDNF)等在肺脏疾病患者血清^[3]、痰液^[4]及肺组织^[5]中均呈高表达。神经营养因子在内质网内合成后,转化为成熟因子分泌至细胞外,通过与神经因子受体结合,一方面参与慢性炎症反应,另一方面通过提高胆碱能受体的兴奋性诱发气道痉挛,进一步加重 COPD 患者的气流受限^[6]。目前已知的神经营养因子相关受体包括高亲和力受体-酪氨酸激酶家族(Trk)和低亲和力受体-神经生长素受体(NGFR)。尹琦等^[7]发现 NGFR 在哮喘大鼠肺组织中呈高表达,且推断其可能是哮喘气道神经源性炎症反应的关键因子。另有研究证实 NGFR 胞外段可被血浆中的酶降解,成为可溶性的游离分子^[8]。考虑到 COPD 患者肺组织标本来源有限,我们通过检测其血清 NGFR 的表达水平,分析其与肺功能及各项评分指标的相关性,为指导临床诊断和个体化治疗提供理论依据。

对象与方法

1. 对象:纳入 2018 年 1 月~2019 年 5 月于我科就诊的 COPD 患者 96 例,其中 54 例急性加重期 COPD (AECOPD)患者(AECOPD 组),42 例稳定期 COPD (SCOPD)患者(SCOPD 组)。纳入标准:(1)符合慢性阻塞性肺疾病全球倡议(GOLD 2017)^[9]关于 COPD 的诊断标准:吸入支气管舒张剂后第 1 秒用力呼气容积(FEV_1)/用力肺活量(FVC) $<70\%$;(2)AECOPD 患者:临床症状和体征符合急性加重期的标准,主诉症状突然变化超过日常变异范围或需要改变用药方案,病情加重者;SCOPD 患者:近 3 个月内临床症状相对稳定或症状轻微,用药方案不需要调整者;(3)神志清楚,无精神障碍。排除标准:(1)近 3 个月内有急慢性感染或炎症疾病者;(2)合并神经系统疾病、脑部创伤史、恶性肿瘤、严重肝肾功能障碍、肺间质性疾病者。另外纳入 30 例健康体检人群为对照组。3 组受试者性别构成比、年龄及 BMI 比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究经我院伦理委员会审核批准,所有受试者均签署知情同意书。

2. 方法

(1)血清 NGFR 水平检测:采集 3 组受试者肘静脉血 3 ml,静置 30 min 后,以 3 000 r/min 离心 10 min,取上清液,保存于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱待测。统一于检测前 30 min 取出 100 μl 血清样本,室温下溶解,采用酶联免

表 1 3 组受试者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别(男/女)	年龄(岁)	BMI(kg/m^2)
对照组	30	16/14	66.94 \pm 14.73	23.47 \pm 2.13
SCOPD 组	42	29/13	69.18 \pm 13.44	23.85 \pm 2.05
AECOPD 组	54	36/18	68.02 \pm 14.75	23.94 \pm 2.10
χ^2/F 值		2.116	0.218	0.507
P 值		0.347	0.805	0.604

疫吸附试验(ELISA)试剂盒检测 NGFR 水平。

(2)血清降钙素原(PCT)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)和白细胞介素(IL)-6 水平检测:采用免疫比浊法、全自动血液生化免疫分析仪检测血清 hs-CRP 水平。采用荧光免疫分析法检测血清 PCT、IL-6 水平。

(3)肺功能检查:参考《肺功能检查指南(第二部分)-肺量计检查》^[10],于安静环境下采用 Master-scope 型肺功能测试仪检测所有 COPD 患者的 FEV_1/FVC 、 FEV_1 占预计值的百分比($FEV_1\%$ pred)。

(4)问卷调查:采用中文版慢性阻塞性肺疾病评估测试(CAT)评分评估患者的生活质量,包括咳嗽、咳痰量、胸闷、气喘、耐受性、自信心、睡眠、精力 8 项指标,评分范围为 0~40 分,得分越高,病情越重。CAT 问卷调查由我科室医务人员负责发放问卷和统计结果,且该问卷由患者独立完成。

(5)BODE 指数计算:包括受试者营养状况(B)、气流阻塞程度(O)、呼吸困难程度(D)、运动耐力(E) 4 项指标。营养状况以 BMI 表示, $BMI > 21\text{ kg}/\text{m}^2$ 计 0 分,否则计 1 分。气流阻塞程度以 $FEV_1\%$ pred 表示, $FEV_1\%$ pred $\geq 65\%$ 计 0 分, $50\% \sim 64\%$ 计 1 分, $36\% \sim 49\%$ 计 2 分, $< 36\%$ 计 3 分。呼吸困难程度以英国医学研究学会改良呼吸困难评分(mMRC)表示,评分 ≤ 1 分计 0 分,评分为 2 分计 1 分,评分为 3 分计 2 分,评分为 4 分计 3 分。运动耐力以美国胸科学会制定的 6 分钟步行距离(6MWD)表示, $6MWD \leq 350\text{ m}$ 计 0 分, $250 \sim 349\text{ m}$ 计 1 分, $150 \sim 249\text{ m}$ 计 2 分, $\leq 149\text{ m}$ 计 3 分。BODE 指数是指将上述 4 项指标得分相加,0~2 分为 I 级,3~4 分为 II 级,5~6 分为 III 级,7~10 分为 IV 级。

3. 统计学处理:应用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。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,两两比较采用 LSD-t 检验,两组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。相关性分析采用 Pearson 相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1.3 组受试者血清生化指标比较:3 组受试者血清

NGFR、PCT、hs-CRP、IL-6 水平比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。SCOPD 组和 AECOPD 组患者血清 NGFR、PCT、hs-CRP、IL-6 水平均高于对照组,且 AECOPD 组患者血清 NGFR、PCT、hs-CRP、IL-6 水平均高于 SCOPD 组患者($P < 0.05$)。见表 2。

2. SCOPD 组和 AECOPD 组患者 FEV₁/FVC、CAT 评分及 BODE 指数比较:AECOPD 组患者 FEV₁/FVC 低于 SCOPD 组, CAT 评分和 BODE 指数均高于 SCOPD 组($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 SCOPD 组和 AECOPD 组患者肺功能、CAT 评分及 BODE 指数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FEV ₁ /FVC (%)	CAT 评分(分)	BODE 指数
SCOPD 组	42	63.71 ± 6.64	15.32 ± 5.11	4.74 ± 1.28
AECOPD 组	54	59.43 ± 7.58	22.64 ± 6.25	7.25 ± 1.56
<i>t</i> 值		2.895	6.155	8.445
<i>P</i> 值		0.005	<0.001	<0.001

3. 不同 BODE 指数的 COPD 患者血清 NGFR 水平比较:BODE I 级组、BODE II 级组、BODE III 级组及 BODE IV 级组 COPD 患者血清 NGFR 水平比较,差异均有统计学意义,且随着 BODE 指数升高,COPD 患者血清 NGFR 水平越高($P < 0.05$)。见表 4。

4. COPD 患者各指标之间的相关性:Pearson 相关分析结果显示,COPD 患者血清 NGFR 水平与 PCT、hs-CRP、IL-6、CAT 评分、BODE 指数均呈正相关,而与 FEV₁/FVC 呈负相关($P < 0.05$);血清 PCT 水平与 hs-CRP、IL-6、CAT 评分、BODE 指数均呈正相关,而与 FEV₁/FVC 呈负相关($P < 0.05$);血清 hs-CRP 水平与 IL-6、CAT 评分、BODE 指数均呈正相关,而与 FEV₁/FVC

呈负相关($P < 0.05$);血清 IL-6 水平与 BODE 指数呈正相关($P < 0.05$);FEV₁/FVC 与 CAT 评分、BODE 指数均呈负相关($P < 0.001$);CAT 评分与 BODE 指数呈正相关($P < 0.001$);其余指标之间均无明显相关性($P > 0.05$)。见表 5。

表 4 不同 BODE 指数的 COPD 患者血清 NGFR 水平比较

组别	例数	NGFR (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)
BODE I 级组	9	12.76 ± 5.48
BODE II 级组	27	28.69 ± 7.85 ^a
BODE III 级组	32	42.57 ± 11.76 ^{ab}
BODE IV 级组	28	58.40 ± 12.52 ^{abc}
<i>F</i> 值		58.599
<i>P</i> 值		<0.001

注:与 BODE I 级组比较,^a $P < 0.05$;与 BODE II 级组比较,^b $P < 0.05$;与 BODE III 级组比较,^c $P < 0.05$

讨 论

根据我国各省份监测点流行病学数据统计,年龄 ≥40 岁以上人群中城市居民 COPD 发病率约为 8.4%,乡村居民则为 15.4%,男性的发病率远高于女性,这可能与男性吸烟比例更高有关^[11]。本研究连续纳入的 COPD 患者多数也为 40 岁以上的男性患者。COPD 是由香烟、生物燃料等有害颗粒引起的支气管和肺组织发生慢性炎症反应,但具体的发病机制尚未定论。2011 年汪群等^[12]通过建立大鼠 COPD 模型,发现大鼠海马组织和血清脑源性神经营养因子(BDNF)的表达水平较对照组大鼠明显升高,推断 BDNF 在 COPD 的发生和进展过程中具有重要作用。随后冯帅等^[3]也证实,BDNF 在支气管哮喘患者外周血清中的表达水

表 2 3 组受试者血清生化指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	NGFR (pg/ml)	PCT (pg/ml)	hs-CRP (mg/L)	IL-6 (pg/ml)
对照组	30	7.58 ± 4.35	59.53 ± 18.47	3.31 ± 1.30	16.53 ± 6.47
SCOPD 组	42	24.76 ± 11.28 ^a	351.74 ± 54.38 ^a	12.86 ± 5.26 ^a	87.95 ± 28.44 ^a
AECOPD 组	54	48.93 ± 17.62 ^{ab}	774.56 ± 173.65 ^{ab}	43.42 ± 12.49 ^{ab}	154.26 ± 46.37 ^{ab}
<i>F</i> 值		98.119	378.586	249.876	155.078
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与 SCOPD 组比较,^b $P < 0.05$

表 5 COPD 患者各指标之间的相关性

变量	PCT		hs-CRP		IL-6		FEV ₁ /FVC		CAT 评分		BODE 指数	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
NGFR	0.415	<0.001	0.377	<0.001	0.287	<0.001	-0.272	0.006	0.315	0.001	0.570	<0.001
PCT	-	-	0.483	<0.001	0.345	<0.001	-0.280	0.002	0.453	<0.001	0.587	<0.001
hs-CRP	0.483	<0.001	-	-	0.333	<0.001	-0.246	0.011	0.174	0.037	0.344	<0.001
IL-6	0.345	<0.001	0.333	<0.001	-	-	-0.097	0.341	0.105	0.174	0.228	0.043
FEV ₁ /FVC	-0.280	<0.001	-0.246	0.011	-0.097	0.341	-	-	-0.475	<0.001	-0.511	<0.001
CAT 评分	0.453	<0.001	0.174	0.037	0.105	0.174	-0.475	<0.001	-	-	0.468	<0.001
BODE 指数	0.587	<0.001	0.344	<0.001	0.228	0.043	-0.511	<0.001	0.468	<0.001	-	-

平明显升高。最近 de Araujo 等^[5]提出 BDNF 可作为诊断 COPD 患者疾病严重程度的重要分子标志物,且随着肺康复训练的进行,COPD 患者血清 BDNF 水平迅速降低,其变化趋势与患者 BODE 指数呈正相关。

目前,慢性炎症假说、蛋白酶-抗蛋白酶失衡假说、线粒体基质障碍等被认为是 COPD 重要的发生和进展机制。但近年来有学者提出气道改变和肺实质损伤可能是其不同的发生机制。Tyl 等^[13]曾通过解剖具有吸烟史的肺癌患者的尸体,发现气道上皮基底细胞增生应该是香烟颗粒引起的第一种气道组织学变化,推测这与气道纤毛上皮细胞和分泌细胞支气管第一重防御屏障有关。而气道纤毛上皮细胞和分泌细胞均来源于气道干/祖细胞,因此具有一定的自我修复能力。正常生理条件下,气道基底细胞处于休眠状态,若受到香烟或有害颗粒刺激时,会促使气道基底细胞增生和鳞状上皮化生,导致气道上皮重构,进一步导致气道基底细胞的自我更新能力和多能分化潜能降低,从而引起 COPD。Jones 等^[14]证实上述病理性改变是出现在肺实质损伤之前,推测可能是 COPD 发生的起始阶段。而神经营养因子及其受体在气道上皮组织重构过程中发挥着重要作用。Stabile 等^[15]发现,神经生长因子及其高亲和受体 Trk 和低亲和受体 NGFR 在 COPD 患者外周血中呈高表达,其可能的作用机制为通过影响人气道基底细胞的增殖和分化,进而促进 COPD 的发生和发展。

既往多数学者只关注神经营养因子及高亲和力受体 Trk 与各种疾病的关系,往往忽略 NGFR 的作用。NGFR 属于肿瘤坏死因子受体 I 家族成员,分为胞质区、跨膜区和胞外区 3 部分,其中胞质区结构与神经营养因子结合发挥生物学作用,而胞外区部分可被水解酶降解进入循环血。本研究中,我们采用 ELISA 检测血清中 NGFR 水平,结果显示,SCOPD 组和 AECOPD 组受试者血清 NGFR 均高于对照组,且 AECOPD 组患者血清 NGFR 水平高于 SCOPD,表明 NGFR 在 COPD 的发生和急性发作过程中发挥着一定作用。进一步通过 Pearson 相关分析探讨 NGFR 与疾病严重程度、肺功能状态、炎症反应以及 CAT 生活质量评分、BODE 指数的相关性,结果显示,COPD 患者血清 NGFR 水平与 PCT、hs-CRP、IL-6、CAT 评分、BODE 指数均呈正相关,

而与 FEV1/FVC 呈负相关,也证实血清 NGFR 水平可反映 COPD 患者疾病严重情况和炎症状态,可为 COPD 患者预后的预测提供一定参考。

综上所述,COPD 患者血清 NGFR 水平高于健康对照者,且在急性发作期时血清 NGFR 水平进一步升高 COPD 患者血清 NGFR 水平与肺功能呈负相关,与炎症反应程度、CAT 评分及 BODE 指数呈正相关,提示检测血清 NGFR 水平可反映 COPD 患者的疾病状态及病情转归。

参 考 文 献

- [1] Gibon J, Barker PA. Neurotrophins and Proneurotrophins: Focus on Synaptic Activity and Plasticity in the Brain[J]. *Neuroscientist*, 2017, 23(6):587-604.
- [2] Hoyle GW. Neurotrophins and lung disease[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2003, 14(6):551-558.
- [3] 冯帅,陈波,尹晓文,等. 脑源性神经营养因子与儿童哮喘严重程度的关系[J]. *中国当代儿科杂志*, 2017, 19(2):167-170.
- [4] Stoll P, Wuertemberger U, Bratke K, et al. Stage-dependent association of BDNF and TGF-β₁ with lung function in stable COPD[J]. *Respir Res*, 2012, 13(1):116.
- [5] de Araujo CLP, da Silva IRV, Reinaldo GP, et al. Pulmonary rehabilitation and BDNF levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A pilot study[J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2019, 259:63-69.
- [6] Mendes-Ferreira P, Maia-Rocha C, Adão R, et al. Neuregulin-1 improves right ventricular function and attenuates experimental pulmonary arterial hypertension[J]. *Cardiovasc Res*, 2016, 109(1):44-54.
- [7] 尹琦,陆晶晶,郭忠良,等. 神经营养因子 3 及其受体在哮喘大鼠肺组织中的表达[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2012, 32(7):871-874.
- [8] 詹传华,汪宏良,李艳,等. 乳腺癌患者血浆神经生长因子和神经生长因子受体检测的临床意义[J]. *检验医学与临床*, 2016, 13(4):485-486,489.
- [9] Marçõa R, Rodrigues DM, Dias M, et al. Classification of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) according to the new Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017: Comparison with GOLD 2011[J]. *COPD*, 2018, 15(1):21-26.
- [10] 中华医学会呼吸病学分会. 肺功能检查指南(第二部分)——肺量计检查[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2014, 37(7):481-486.
- [11] 王恩俊. 慢性阻塞性肺疾病流行病学特征和管理研究进展[J]. *中国城乡企业卫生*, 2019, 6(6):43-45.
- [12] 汪群,林勇,张蕾,等. 慢性阻塞性肺疾病大鼠海马区和血清中脑源性神经营养因子蛋白的表达变化[J]. *生理学报*, 2011, 49(6):505-510.
- [13] Tyl M, Domagała-Kulawik J. Lung cancer and COPD-growing clinical problem[J]. *Pol Merkur Lekarski*, 2017, 43(253):5-9.
- [14] Jones B, Donovan C, Liu G, et al. Animal models of COPD: What do they tell us? [J]. *Respirology*, 2017, 22(1):21-32.
- [15] Stabile A, Pistilli A, Crispoltoni L, et al. A role for NGF and its receptors TrkA and p75NTR in the progression of COPD[J]. *Biol Chem*, 2016, 397(2):157-163.

(收稿日期:2019-11-13)

(本文编辑:周三凤)