

8-异前列腺素、血管内皮素在慢性阻塞性肺疾病急性加重合并肺动脉高压患者中的应用价值

朱立成, 尚云飞

(南通大学附属南通第三医院 呼吸科, 江苏 南通, 226000)

摘要: **目的** 探讨8-异前列腺素、血管内皮素(ET-1)联合检测在慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)合并肺动脉高压(PAH)患者中的价值。**方法** 将40例AECOPD合并PAH患者按随机数字表法分为治疗组和对照组。另取20例AECOPD不合并PAH的患者作为对照,根据肺动脉压力水平进行分组,分析各组间的相关性及指标变化情况。**结果** 单纯AECOPD组与合并PAH组患者血清中8-iso-PG、内皮素(ET-1)水平存在显著差异($P<0.01$)。相关分析结果显示, AECOPD合并PAH组中8-iso-PG、ET-1水平与FEV₁、FVC、 $p(\text{CO}_2)$ 无相关性($P>0.05$),与 $p(\text{O}_2)$ 呈线性负相关($P<0.05$),与肺动脉压力呈正相关($P<0.05$)。不同肺动脉压力组血清8-iso-PG及ET-1水平差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗组及对照组血清中8-iso-PG、ET-1均显著降低,FEV₁、FVC较治疗前水平显著上升($P<0.05$),PASP水平显著下降($P<0.05$)。**结论** 8-iso-PG可以作为一氧化应激的良好标记物,联合检测8-iso-PG、ET-1可以作为AECOPD合并PAH病情程度及治疗评估的良好指标。

关键词: 8-异前列腺素; 血管内皮素; 慢性阻塞性肺疾病; 肺动脉高压; 氧化应激; N-乙酰半胱氨酸

中图分类号: R 441.8 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2017)09-035-04 **DOI:** 10.7619/jcmp.201709009

Value of 8-iso-PG and endothelin detections in treatment of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease complicated with pulmonary hypertension

ZHU Licheng, SHANG Yunfei

(Department of Respiratory, Nantong Third Hospital Affiliated to Nantong University, Nantong, Jiangsu, 226006)

ABSTRACT: **Objective** To explore the value of 8-iso-PG and endothelin (ET-1) detections in treatment of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) complicated with pulmonary hypertension (PAH). **Methods** A total of 40 AECOPD patients with pulmonary hypertension were randomly divided into treatment group and control group, another 20 COPD patients without pulmonary hypertension were selected as control group. According to the level of pulmonary arterial pressure, the patients were divided into subgroups, and correlation and changes of indexes were compared among groups. **Results** There were significant differences between the AECOPD group and combined PAH group in serum 8-iso-PG and endothelin levels ($P<0.01$). Correlation analysis showed that the levels of 8-iso-PG and ET-1 in the combined PAH group were not correlated with FVC, $p(\text{CO}_2)$ and FEV₁ ($P>0.05$), but there was a negative linear correlation with $p(\text{O}_2)$ and was positively correlated with pulmonary artery pressure ($P<0.05$). There were significant differences in 8-iso-PG and ET-1 levels among different PAH groups ($P<0.01$). After treatment, levels of ET-1 and 8-iso-PG significantly reduced, FEV₁ and FVC significantly increased ($P<0.05$), and the level of PASP reduced significantly in treatment group and control group ($P<0.05$). **Conclusion** 8-iso-PG can be used as a good marker of oxidative stress, and the combined detection of 8-iso-PG and ET-1 can be used as a good index for evaluating the severity and treatment of patients with AECOPD and PAH.

KEY WORDS: 8-iso-PG; ET-1; chronic obstructive pulmonary disease; pulmonary hypertension; oxidative stress; N-acetylcysteine

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是呼吸科常见的慢性反复发作性疾病,严重影响患者的生命质量^[1]。8-异前列腺素(8-iso-PG)仅在氧化应激水平升高时大量生成,是一种能够准确稳定反映患者体内氧化应激状态的特异性标记物^[2]。血管内皮素在低氧性肺血管收缩、肺血管重构中发挥重要的调节作用,动物试验^[3-5]证明抑制氧化应激能够改善肺血管重塑或者阻止肺动脉高压的发展。本研究探讨 8-iso-PG、ET-1 在慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)合并肺动脉高压(PAH)病情检测中的应用价值,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 12 月—2016 年 5 月本院呼吸科住院的 AECOPD 合并 PAH 患者 40 例。使用随机数字表法分为治疗组、对照组各 20 例。治疗组男 15 例,女 5 例,年龄 52~82 岁,平均年龄(72.87 ± 7.31)岁,病程 4~16 年,平均(8.12 ± 3.12)年;对照组男 16 例,女 4 例,年龄 53~81 岁,平均(73.02 ± 6.93)岁,病程 3~15 年,平均(7.92 ± 2.86)年。2 组患者一般资料无显著差异($P > 0.05$),具有可比性。另选取 20 例住院部单纯 AECOPD 不合并 PAH 的患者作为参照病例。诊断标准:① 根据《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》(2013 年修订版)^[1]中慢性阻塞性肺疾病诊断及急性加重期相关标准制定。② 年龄 18~85 岁。③ 肺动脉高压诊断标准:参照 2009 年欧洲心脏病学会(ESC)指南^[6]:以心超检查中的 PASP 值分为 3 组,正常 PAH 组: $PASP < 35$ mmHg;轻度 PAH 组: $PASP \geq 35 \sim < 50$ mmHg;中度 PAH 组: $PASP \geq 50 \sim < 70$ mmHg;重度 PAH 组: $PASP \geq 70$ mmHg。④ 自愿加入并签署知情同意书。排除标准:① 合并其他慢性呼吸系统疾病,如肺栓塞、肺癌、支气管哮喘等;② 左心功能不全、心肌梗死、冠心病、房颤等心血管疾病;③ 肝肾疾病,如慢性肝病及肾功能不全等疾病,精神异常者;④ 内分泌及代谢系统疾病,如甲状腺功能亢进等;⑤ 其他恶性肿瘤疾病等;⑥ 孕妇、哺乳期妇女、过敏体质者。

1.2 方法

所有入选患者均按《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》^[1]并按照卫生部慢性阻塞性肺疾病临床路径管理方案给予吸氧、抗生素使用、抗炎解痉平

喘、止咳化痰及纠正酸碱水电解质紊乱等常规治疗。治疗组在前常规治疗的基础上,使用较大剂量乙酰半胱氨酸泡腾片(富露施)600 mg,3 次/d 口服;对照组仅给予常规治疗,不给予乙酰半胱氨酸泡腾片。疗程为 14 d。

1.3 观察项目

① 记录患者年龄、性别等基本信息资料,治疗前后常规检查如血常规、肝肾功能、CRP、CRPH、PCT、凝血功能、血气分析化验指标,行胸部 CT、心电图、肺功能、心超等辅助检查。② 8-iso-PG、血管内皮素 ET-1 的测定:取清晨空腹肘静脉血 3 mL,室温静置 1 h 后 2 000 r/min 离心 15 min,吸取血清于 Ependof 管中, -80 °C 冰箱保存待测。采用 ELISA 法测定血清中 8-iso-PG 和血管内皮素 ET-1 浓度。所有标本严格按照 ELISA 试剂盒说明书测定方法操作。③ 心脏彩超的测定:采用彩色多普勒心超机测定三尖瓣最大返流速度(V),据简化伯努利公式肺动脉收缩压(PASP) = $4V^2$ + 右心房压。右心房增大时 $PASP = 4V^2 + 10$,右心房正常时 $PASP = 4V^2 + 5$ 。

1.4 统计学分析

应用 SPSS 22.0 统计软件分析数据,计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,同组治疗前后比较采用配对 t 检验,两组间均数比较采用独立 t 检验,相关性分析采用 Pearson 法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

单纯 AECOPD 组血清 8-iso-PG、ET-1 水平分别为(22.42 ± 1.68)、(75.04 ± 3.95) ng/L,低于合并 PAH 组的(34.54 ± 5.79)、(86.55 ± 4.36) ng/L,差异有统计学意义($P < 0.01$)。8-iso-PG、ET-1 水平与 FEV_1 、FVC、 $p(CO_2)$ 、 $p(O_2)$ 、PASP 采用 Pearson 相关分析,结果显示 AECOPD 合并 PAH 组中 8-iso-PG、ET-1 水平与肺功能中 FEV_1 、FVC 及血气 $p(CO_2)$ 无相关性($P > 0.05$),与 $p(O_2)$ 呈线性负相关($P < 0.05$),与肺动脉压力呈正相关($r = 0.462$, $P < 0.01$; $r = 0.397$, $P < 0.05$)。说明肺功能、血气分析部分指标在病情评估中不能作为很好的评价指标,而 8-iso-PG、ET-1 与肺动脉压力存在相关性可以作为参考。见表 1。

重度 PAH 组血清 8-iso-PG 及 ET-1 水平均显著高于单纯 AECOPD 组及轻中度 PAH 组

表1 AECOPD 合并 PAH 组中 8-iso-PG、ET-1 与 相关临床指标的相关性分析				
指标	8-iso-PG/(ng/L)		ET-1/(ng/L)	
	r	P	r	P
FEV ₁	-0.071	0.936	-0.308	0.136
FVC	0.028	0.682	-0.307	0.084
p(O ₂)	-0.415	0.008	-0.563	0.001
p(CO ₂)	0.201	0.37	0.239	0.172
PASP	0.462	0.006	0.397	0.001

($P<0.05$); 中度 PAH 组血清 8-iso-PG 及 ET-1 水平显著高于合并轻度 PAH 组和单纯 AECOPD

组($P<0.05$); 合并轻度 PAH 组 8-iso-PG 及 ET-1 水平显著高于单纯 AECOPD 组($P<0.05$)。见表 2。2 组治疗前血清中 8-iso-PG、ET-1 比较差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗后,2 组血清中 8-iso-PG、ET-1 均显著降低,且治疗组显著优于对照组($P<0.05$),见表 3。2 组治疗前 FEV₁、FVC、PASP 无显著差异($P>0.05$); 治疗后,2 组的 FEV₁、FVC 较治疗前显著改善($P<0.05$),PASP 水平显著下降($P<0.05$),且治疗组的改善结果显著优于对照组($P<0.05$)。见表 4。

表2 4 组研究对象血清中 8-iso-PG、ET-1 水平及 PASP 的比较				
组别	n	8-iso-PG/(ng/L)	ET-1/(ng/L)	PASP/mmHg
合并重度 PAH 组	11	40.77 ± 0.63 *#△	91.65 ± 1.58 *#△	47.84 ± 3.12 *#△
合并中度 PAH 组	15	35.17 ± 4.42 *#	86.40 ± 3.25 *#	40.02 ± 2.97 *#
合并轻度 PAH 组	14	28.97 ± 3.52 *	82.71 ± 2.39 *	35.34 ± 2.88 *
单纯 AECOPD 组	20	22.42 ± 1.68	75.04 ± 3.95	32.93 ± 3.05

与单纯 AECOPD 组比较, * $P<0.05$; 与合并轻度 PAH 组比较, # $P<0.05$; 与合并中度 PAH 组比较, △ $P<0.05$ 。

表 3 2 组治疗前后血清中 8-iso-PG、ET-1 水平的比较					
组别	n	8-iso-PG/(ng/L)		ET-1/(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	30	35.35 ± 5.81	24.67 ± 4.30 * #	87.13 ± 4.84	72.03 ± 1.45 * #
对照组	30	33.72 ± 5.78	28.45 ± 5.48 *	85.97 ± 3.85	76.84 ± 2.94 *

与治疗前比较, * $P<0.05$; 与对照组比较, # $P<0.05$ 。

表4 2 组治疗前后 FEV1、FVC、PASP 的比较				
组别	时间	FEV ₁ /L	FVC/L	PASP/mmHg
治疗组	治疗前	0.72 ± 0.18	1.33 ± 0.34	47.84 ± 10.12
	治疗后	0.96 ± 0.26 **	1.55 ± 0.25 **	38.93 ± 7.95 **
对照组	治疗前	0.78 ± 0.15	1.38 ± 0.32	47.49 ± 13.02
	治疗后	0.83 ± 0.21 *	1.44 ± 0.29 *	46.25 ± 10.86 *

与治疗前比较, * $P<0.05$; 与对照组比较, # $P<0.05$ 。

3 讨论

氧化应激是 COPD 重要的发病机制,多种类型肺动脉高压中也都有着氧化应激状态^[7-11],与肺血管重塑、肺血管调节失常均相关^[2, 12-13],伴随着氧化应激的增加 ROS 相应增加激活相关炎症细胞,巨噬细胞释放炎性介质,促进气道上皮细胞损伤或平滑肌细胞增殖,这些影响最终可能形成气流限制、气道狭窄和血管重建,最终形成 PAH 的发生发展^[14-17]。DeMarco 等^[3]做了氧化应激的动物模型,发现转基因(mRren2)27 大鼠肺动脉压升高、肺血管重塑,而抑制氧化应激可以控制肺动脉高压的发展。

8-iso-PG 仅在氧化应激加重时大量生成,血清、尿、呼出气均能检测到,与肺动脉高压的发病

机制相关,故可以选为评价指标,内皮损伤是导致肺动脉重构的重要机制,肺血管重塑又可导致 COPD 肺动脉高压,血浆内皮素水平与肺动脉高压呈正相关^[18],氧化应激又是低压缺氧性肺动脉高压及血管重塑的重要机制之一^[19-22]。在选择治疗药物方面,N-乙酰半胱氨酸(NAC)随着其在临床中越来越广泛的使用和研究,不仅具有溶解痰液作用,而且还具有较强的抗氧化特性和细胞保护作用^[23-25],动物试验中能降低缺氧后大鼠平均肺动脉压及右心室收缩压及改善肺血管重塑^[26]。利用新生羊 PAH 模型,Teng 等^[5]发现应用 N-乙酰半胱氨酸可有效降低羊肺动脉高压内皮细胞凋亡数量,故理论上 N-乙酰半胱氨酸有可能干预慢阻肺急性加重期合并肺动脉高压患者的肺动脉压水平。

本研究相关分析结果提示,肺功能、血气分析部分指标在病情评估中的作用有限或不能很好应用,而 8-iso-PG、ET-1 水平与肺动脉压力呈正相关,乙酰半胱氨酸泡腾片治疗可以调整此类患者的氧化应激及血管内皮素水平,肺动脉压力 PASP 得到改善,8-iso-PG 可以作为一个氧化应激的良

好标记物,联合监测 8-iso-PG、ET-1 可以作为 AECOPD 合并 PAH 病情程度的监测及治疗评估的有效指标,对于疾病的早期诊断和预后判断有着重要的临床意义。乙酰半胱氨酸泡腾片的作用理论上推测机制为通过抑制 AECOPD 合并 PAH 患者氧化应激水平改善了患者的肺血管重塑及肺血管收缩,进而可能改善了此类患者肺动脉高压。

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] 陶学芳, 杨金荣, 郑晓燕, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者氧化应激与血清基质金属蛋白酶 9 的关系及其在并发肺动脉高压中的作用[J]. 浙江医学, 2010, 32(12): 1795-1797.
- [3] Demarco V G, Habibi J, Whaley-Connell A T, et al. Oxidative Stress contributes to pulmonary hypertension in the transgenic (mRen2)27 rat[J]. Am J Heart Circ Mol Physiol, 2008, 294(6): 2659-2668.
- [4] 曾群丽, 李振华, 胡振红, 等. 氧化应激在低压缺氧性肺动脉高压形成中的作用[J]. 临床军医杂志, 2012, 40(4): 762-764.
- [5] Teng R J, Eis A, Bakhutashvili I, et al. Increased superoxide production contributes to the impaired angiogenesis of fetal pulmonary arteries with in utero pulmonary hypertension[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2009, 297(1): 184-195.
- [6] 徐凌, 柴晶晶, 蔡柏蔷. 2009 年欧洲呼吸学会和欧洲心脏病学会肺动脉高压指南解读[J]. 国际呼吸杂志, 2013, 30(8): 449-457.
- [7] Stockley R A. Biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease: confusing or useful? [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2014, 9(1): 163-177.
- [8] 王娜娜, 孟自力, 陈亮, 等. 慢性阻塞性肺疾病并发肺动脉高压血清标志物研究[J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(6): 1051-1055.
- [9] Peterson K M, Aly A, Lerman A, et al. Improved survival of mesenchymal stromal cell after hypoxia preconditioning: role of oxidative stress[J]. Life Sci, 2011, 88(1/2): 65-73.
- [10] Fuchs B, Dietrich A, Gudermann T, et al. The role of classical transient receptor potential channels in the regulation of hypoxia pulmonary vasoconstriction[J]. Adv Exp Med Biol, 2010, 661: 187-200.
- [11] Brennan L A, Steinhorn R H, Wedgwood S, et al. Increased superoxide generation is associated with pulmonary hypertension in fetal lambs: a role of NADPH oxidase[J]. Circ Res, 2003, 92(6): 683-691.
- [12] Doruk S, Ozyurt H, Inonu H, et al. Oxidative status in the lungs associated with tobacco smoke exposure[J]. Clin Chem

Lab Med, 2011, 49(12): 2007-2012.

- [13] 钱晨, 姚坚. 阿托伐他汀对肺心病患者血清中 8-iso-PG 水平的影响[J]. 临床肺科杂志, 2014, 19(8): 1435-1437.
- [14] Demareo V G, Whaley-Connell A T, Sowers J R, et al. Contribution of oxidative stress to pulmonary arterial hypertension[J]. World J Cardiol, 2010, 2(10): 316-324.
- [15] Yen C H, Leu S, Lin Y C, et al. Sildenafil limits monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats through suppression of pulmonary vascular remodeling[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2010, 55(6): 574-584.
- [16] Grobe A C, Wells S M, Benavidez E, et al. Increased oxidative stress in lambs with increased pulmonary blood flow and pulmonary hypertension: role of NADPH oxidase and endothelial NO synthase[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2006, 290(6): 1069-1077.
- [17] Wunderlich C, Schmeisser A, Heerwagen C, et al. Chronic NOS inhibition prevents adverse lung remodeling and pulmonary arterial hypertension in caveolin-1 knockout mice[J]. Pulm Pharmacol Ther, 2008, 21(3): 507-515.
- [18] Bern R L, Mehta S, Kcosh A, et al. Sitaxsentan treatment for patients with pulmonary arterial hypertension discontinuing bosentan[J]. J Heart Lung Transplant, 2007, 26(1): 63-69.
- [19] Awad N, Khatib N, Ginsberg Y, et al. N-acetyl-cysteine (NAC) attenuates LPS-induced maternal and amniotic fluid oxidative stress and inflammatory responses in the preterm gestation[J]. Am J Obstet Gynecol, 2011, 204(5): e15-20.
- [20] 高怡, 钟丽萍, 谢慧玲, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者心肺运动试验安全性分析[J]. 中国实用内科杂志, 2013(S1): 85-85.
- [21] 买尼沙木·亚生. 乙酰半胱氨酸辅助治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的疗效及其对氧化应激、肺功能的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2014, 18(17): 47-51.
- [22] 王惠霞, 魏胜全, 梁淑玲. 多沙普仑治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并 II 型呼吸衰竭患者的疗效观察[J]. 实用临床医药杂志, 2014, 18(11): 118-120.
- [23] 阎红娥, 张尧, 鲍文华, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者血清中 IL-32, 8-iso-PGF2 α 的变化及意义[J]. 黑龙江医药科学, 2014, 37(2): 6-7.
- [24] 钟小东, 陈学清, 王晨, 等. 右美托咪啶联合舒芬太尼在 ICU 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者有创机械通气中的应用[J]. 中华全科医学, 2015(5): 766-768.
- [25] 贡春梅, 刘华, 敬金焕. 丹参注射液联合布地奈德/福莫特罗对老年 AECOPD 患者血气指标、血液流变学、内皮细胞功能的影响[J]. 中华全科医学, 2015, 13(7): 1057-1059.
- [26] 史鹏, 安东善. 布地奈德混悬液和异丙托溴铵溶液雾化吸入治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期临床观察[J]. 吉林医学, 2012, 33(31): 6740-6741.