

慢性阻塞性肺疾病患者血管内皮素-1 与降钙素基因相关肽检测 临床价值的研究

孙伟 黄永刚 许玺

【摘要】 目的 探讨慢性阻塞性肺疾病患者血管内皮素-1(ET-1)与降钙素基因相关肽(CGRP)检测的临床价值。方法 选取 86 例慢性阻塞性肺疾病患者作为观察组, 50 例同期健康志愿者为对照组, 测定两组 ET-1 及 CGRP 水平, 并结合慢性阻塞性肺疾病临床分级作比较分析。结果 I、II、III级慢性阻塞性肺疾病患者 CGRP 水平分别为 $(26.8 \pm 10.1) \mu\text{g/L}$ 、 $(23.5 \pm 6.9) \mu\text{g/L}$ 、 $(21.3 \pm 3.5) \mu\text{g/L}$, 均低于对照组, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); III级慢性阻塞性肺疾病患者 ET-1 水平为 $(90.2 \pm 6.3) \mu\text{g/L}$, 高于对照组及 I 级慢性阻塞性肺疾病患者 ($P < 0.05$); II 级慢性阻塞性肺疾病患者 ET-1 水平为 $(74.6 \pm 5.5) \mu\text{g/L}$, 高于对照组及 I 级慢性阻塞性肺疾病患者 ($P < 0.05$); 相比于吸氧前, II 级及 III 级慢性阻塞性肺疾病患者吸氧后 CGRP 水平 [$(17.5 \pm 5.8) \mu\text{g/L}$ 、 $(19.8 \pm 9.6) \mu\text{g/L}$] 明显升高, ET-1 水平 [$(61.4 \pm 6.3) \mu\text{g/L}$ 、 $(73.2 \pm 5.4) \mu\text{g/L}$] 明显降低 ($P < 0.05$)。Spearman 相关分析显示慢性阻塞性肺疾病患者 CGRP 与 ET-1 间存在显著负相关 ($r = -0.754$, $P < 0.05$)。结论 ET-1 及 CGRP 水平是判断慢性阻塞性肺疾病患者病情的重要指标, 缺氧可能通过影响 CGRP 与 ET-1 间动态平衡导致慢性阻塞性肺疾病发生。

【关键词】 肺疾病, 慢性阻塞性; 内皮缩血管肽 1; 降钙素基因相关肽; 肺气肿

Clinical value of vascular endothelin-1 and calcitonin gene related peptide in chronic obstructive pulmonary patients Sun Wei, Huang Yonggang, Xu Xi. Department of Respiratory Medicine, Xishan People's Hospital, Wuxi 214105, China

Corresponding author: Sun Wei, Email: sunwei5006@126.com

【Abstract】 **Objective** To study the chronic obstructive pulmonary disease(COPD) in patients with vascular endothelin-1 (ET-1) and calcitonin gene related peptide (CGRP) and clinical value of detection. **Methods** 86 patients with COPD as the observation group, 50 healthy volunteers as control group, ET-1 and CGRP levels of two groups were detected, COPD clinical classification were comparative analyzed. **Results** I, II, III COPD patients, CGRP levels were $(26.8 \pm 10.1) \mu\text{g/L}$, $(23.5 \pm 6.9) \mu\text{g/L}$, $(21.3 \pm 3.5) \mu\text{g/L}$, were lower than the control group, with significant difference ($P < 0.05$); The level of ET-1 in patients with grade III COPD was $(90.2 \pm 6.3) \mu\text{g/L}$, higher than that of the control group and grade COPD patients ($P < 0.05$); The level of ET-1 in patients with class II COPD $(74.6 \pm 5.5) \mu\text{g/L}$, higher than that of the control group and grade COPD patients ($P < 0.05$); Compared to the oxygen, CGRP level [$(17.5 \pm 5.8) \mu\text{g/L}$, $(19.8 \pm 9.6) \mu\text{g/L}$] of II and III COPD patients after oxygen treatment increased significantly, the level of ET-1 [$(61.4 \pm 6.3) \mu\text{g/L}$, $(73.2 \pm 5.4) \mu\text{g/L}$] was significantly decreased ($P < 0.05$). Spearman correlation analysis showed that there was significant negative correlation between ET-1 and COPD in patients with CGRP ($r = -0.754$, $P < 0.05$). **Conclusion** ET-1 and CGRP levels are important index to judge the condition of patients with COPD, hypoxia may lead to COPD occurs through the effect of dynamic balance of CGRP and ET-1.

【Key words】 Pulmonary disease, chronic obstructive; Endothelin-1; Calcitonin gene-related peptide; Pulmonary emphysema

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是指以不完全可逆气流受限为主要特征的肺部疾病,肺气肿、慢性支气管炎及支气管哮喘均与其密切相关^[1]。COPD发病急,易复发,肺功能呈进行性减退,进而造成缺氧及二氧化碳潴留,引起一系列代谢及生理功能紊乱临床综合征。降钙素基因相关肽(CGRP)及内皮素-1(ET-1)在气道反应性及肺循环中具有重要调节作用^[2-3],本研究就COPD患者ET-1及CGRP水平检测的临床价值报道如下。

资料与方法

一、一般资料

选取2011年1月至2013年12月我院收治的86例COPD患者作为观察组,根据患病程度可分为I级COPD患者28例,其中男18例,女10例,年龄52~76岁,平均(63.4±2.1)岁,II级COPD患者32例,其中男21例,女11例,年龄53~78岁,平均(64.1±1.1)岁,III级COPD患者26例,其中男17例,女9例,年龄54~75岁,平均(63.1±2.4)岁,选取50例健康志愿者为对照组,其中男26例,女24例,年龄52~75岁,平均(62.5±1.8)岁,各级COPD患者与对照组在性别及年龄等方面比较无统计学差异,具有可比性($P>0.05$),所有COPD患者均符合2007年中华医学会呼吸病学分会制定的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》诊断标准^[4-5],且均无肺心病、肺动脉高压病史及其他呼吸系统疾病,对该研究了解并签署知情同意书。

二、研究方法

观察组患者均予以吸氧治疗,采用双鼻塞吸氧,流量2 L/min,浓度29%,时间60 min,每日三次。检测对照组及各级COPD患者CGRP及ET-1水平,其中CGRP及ET-1试剂盒由上海西唐生物科技有限公司提供,严格按照试剂盒说明书检测步骤进行实验。观察组采血方法为清晨空腹肘静脉取3 mL血于试管中,加有50 ml 100 g/ml的乙二胺四乙酸(EDTA)及50 ml抑肽酶,充分混匀后进行离心处理,温度调至4 °C,转速为3 000 r/min,离心10 min后分离血浆,取上清液于-20 °C冰箱中保存,CGRP及ET-1水平的测定采用放射免疫法。对照组患者清

晨空腹肘静脉采血3 ml,处理方法与观察组相同。DDL-5冷冻离心机由上海安亭科学仪器厂生产,恒温水浴箱由上海医用恒温设备厂提供,全自动放射免疫计数仪由江苏省医疗电子研究所提供。

三、统计学分析

对文中所得数据采用SPSS 13.0软件进行统计学处理并作比较分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用多组间的方差分析和两独立样本 t 检验,计数资料采用卡方检验,相关性分析采用Spearman相关分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

一、各级COPD患者与对照组CGRP及ET-1水平比较

观察组I、II、III级COPD患者CGRP水平均低于对照组,差异均具有统计学意义($P<0.05$);III级COPD患者ET-1水平高于对照组及I级COPD患者,差异均具有统计学意义($P<0.05$);对照组与I级COPD患者ET-1水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);II级COPD患者ET-1水平高于对照组及I级COPD患者,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 各级COPD患者与对照组CGRP及ET-1水平比较($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CGRP	ET-1
对照组	50	53.6±9.7	53.2±3.2 ^{bc}
观察组			
I级	28	26.8±10.1 ^a	52.5±3.9 ^{bc}
II级	32	23.5±6.9 ^a	74.6±5.5 ^{ab}
III级	26	21.3±3.5 ^a	90.2±6.3 ^a

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与III级比较,^b $P<0.05$;与II级比较,^c $P<0.05$

二、II、III级COPD患者吸氧前后CGRP及ET-1水平比较

相比于吸氧前,II级及III级COPD患者吸氧后CGRP水平明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$);ET-1水平明显降低,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

三、CGRP与ET-1的相关性分析

Spearman相关分析显示COPD患者CGRP与

ET-1间存在显著负相关 ($r = -0.754, P < 0.05$)。

表2 II、III级COPD患者吸氧前后CGRP及ET-1水平比较 ($\mu\text{g/L}, \bar{x} \pm s$)

组别	例数	CGRP	ET-1
II级	吸氧前	23.5±6.9	74.6±5.5
	吸氧后	29.4±5.8 ^a	63.4±6.3 ^a
III级	吸氧前	21.3±3.5	90.2±6.3
	吸氧后	26.8±9.6 ^a	83.2±5.4 ^a

注:与吸氧前比较, ^a $P < 0.05$

讨 论

COPD属于当今世界影响人类健康的主要疾病之一,近年来发病率及死亡率呈逐年上升趋势,诱因及发病机制至今仍未完全阐明。多项研究表明,COPD患者存在肺血管内皮细胞损伤、重建及增生等一系列病理生理变化,且与肺动脉高压的形成有关,血管内皮细胞合成释放的CGRP及ET-1等血管活性物质则与COPD的发生密切相关,共同参与呼吸衰竭、肺源性心脏病及COPD等病理过程^[6]。正常生理状态下,血浆ET-1及CGRP水平维持动态平衡,共同参与肺血管舒缩调节过程,当血管内皮细胞受到损伤时,CGRP及ET-1分泌增加,两者的代谢变化可在一定程度上反映血管内皮机能。

ET-1属于一种含21个氨基酸的生物活性多肽,在肺部具有广泛生物学效应,能发挥强烈收缩支气管及缩血管作用。ET主要包括ET-1、ET-2及ET-3三种异构体,其中生物活性最强的为ET-1,可促进支气管平滑肌、气管及肺血管收缩。另外,肺泡低氧可引起ET-1含量增加,低氧环境又可使血管紧张素II及血栓素A2等活性物质释放增加,进而刺激内皮细胞大量释放ET-1^[7]。本研究得到相比于吸氧前,II级及III级COPD患者吸氧后ET-1水平明显降低,比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),表明刺激内皮细胞释放ET-1增多及缺氧性损伤是COPD形成的机制之一,与上述结论相一致。

研究表明^[8],COPD急性加重期患者血浆ET-1水平显著升高,治疗后ET-1水平有所下降,但仍高于正常水平,表明ET-1参与COPD的病理生理过程,与本研究结果相似,可能原因为慢性缺氧、管腔纤维化或狭窄及肺小动脉痉挛等因素造成COPD患者血管内膜损伤,引起内皮细胞异常分泌,ET-1水平随之升高,另外,ET-1升高可促进肺血管强烈收缩,导致血管平滑肌细胞增殖及肺内血管重构,导致形成肺动脉高压。

CGRP属于一种保护性生物活性肽,在体内主要分布于肺内分泌细胞、神经系统、神经上皮体及心血管系统,是一种非胆碱能受体型及非肾上腺素能血管舒张因子。CGRP可降低肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性,持久、强烈扩张体循环血管,并可通过多羟色胺扩张支气管及肺动脉血管,进而减少气道上皮细胞损伤,通过降低肺循环阻力缓解肺动脉痉挛,发挥舒张血管作用^[9-10]。本研究发现,II级及III级COPD患者吸氧后CGRP水平显著升高,ET-1水平则显著低,且Spearman相关分析显示COPD患者CGRP与ET-1间存在显著负相关,说明两者间存在明显的相关性,提示两者生物学效应相互拮抗。CGRP对ET生物学效应具有显著拮抗作用,且能促进炎性及缺氧受损血管内皮细胞恢复。

I、II、III级COPD患者CGRP水平均低于对照组,比较均有统计学差异 ($P < 0.05$),原因可能为随COPD病情的不断加重,缺氧程度升高引起CGRP水平进一步降低,进而促进肺组织生成及释放ET-1,增强支气管及肺血管收缩,患者缺氧程度也随之增加;另一方面,缺氧引起心血管系统及肺神经系统受损,CGRP合成受阻,CGRP水平随之降低。另外,CGRP水平降低可减弱扩血管作用,促进肺毛细血管收缩,进一步加重患者缺氧。因此CGRP水平变化情况可作为判断COPD患者病情的重要指标。

综上所述,ET-1及CGRP水平是判断COPD患者病情的重要指标,缺氧可能通过影响CGRP与ET-1间动态平衡导致COPD发生。ET-1与CGRP共同参与COPD病理生理过程,可为COPD防治提供新途径。

参 考 文 献

- [1] 党红星, 杨林, 王少华, 等. CGRP减轻高氧诱导的早产鼠肺泡II型细胞损伤及对Gli1表达的影响[J]. 基础医学与临床, 2013, 33(1): 49-54.
- [2] 刘平, 郑世良, 李汉高, 等. 噻托溴铵对老年慢性阻塞性肺疾病患者血浆ET和CGRP的影响[J]. 山东医药, 2012, 52(21): 62-64.
- [3] Xu R, Yang R, Hu H, et al. Diabetes alters the expression of partial vasoactivators in cerebral vascular disease susceptible regions of the diabetic rat[J]. Diabetol Metab Syndr, 2013, 5(1): 63.
- [4] 刘慧琳, 魏敏, 刘涛, 等. 降钙素基因相关肽对肺泡II型上皮细胞的保护作用[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(4): 587-589.
- [5] 杜雷亚. 血管内皮素生长因子及内皮抑素的表达水平与肺肿瘤分期、转移和治理的关系[J]. 重庆医学, 2013, 42(9): 1063-1065.
- [6] 李莹, 纪霞, 王海燕, 等. 青岛地区支气管哮喘患者TNF- α 基因rs1800629位点多态性与表达及TNF- α 、内皮素水平相关研究[J]. 国际呼吸杂志, 2013, 33(3): 165-169.
- [7] 陈怡静, 邓春玉, 邝素娟, 等. 慢性阻塞性肺疾病病人肺内小动脉对血栓素及内皮素的反应性降低[J]. 南方医科大学学报, 2013,

33(3): 360-364.

[8] 吕民, 符邵鹏, 张秀和, 等. 高肺血流致肺动脉高压幼猪模型中血清内皮素水平的变化[J]. 中国实验诊断学, 2012, 16(8): 1360-1362.

[9] Hartopo AB, Emoto N, Vignon-Zellweger N, et al. Endothelin-converting enzyme-1 gene ablation attenuates pulmonary fibrosis via CGRP-cAMP/EPAC1 pathway[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2013,

48(4): 465-476.

[10] 孙立红, 肖海云, 刘海峰, 等. 血内皮祖细胞与降钙素基因相关肽在慢性阻塞性肺疾病并发肺动脉高压中的变化及意义[J]. 国际呼吸杂志, 2010, 30(9): 513-517.

(收稿日期: 2014-05-13)

(本文编辑: 戚红丹)

孙伟, 黄永刚, 许奎. 慢性阻塞性肺疾病患者血管内皮素-1与降钙素基因相关肽检测临床价值的研究[J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2014, 8(13): 2394-2397.

