

· 论 著 ·

在慢性阻塞性肺疾病不同分期中血清胎盘生长因子水平的变化

荣淑慧¹, 宋艳红¹, 靳国田¹, 于雪梅¹, 赵尚德¹, 李维才²

1. 内蒙古医科大学第四附属医院呼吸科, 内蒙古 包头 014030;

2. 内蒙古医科大学附属医院儿科, 内蒙古 呼和浩特 010000

摘要: **目的** 探讨慢性阻塞性肺疾病(COPD)急性加重期和稳定期血清中胎盘生长因子(PIGF)的水平,及其与高敏C反应蛋白(hs-CRP)和第一秒用力呼气容积(FEV₁)的相关性。**方法** 连续选择2011年12月至2012年10月就诊的COPD患者60例,其中急性加重期和稳定期组各30例,同时纳入30例健康体检者为正常对照组。采用ELISA法和胶体金法,分别测定血清中PIGF和hs-CRP的水平,并检测FEV₁。所得资料采用非参数法和线性相关进行比较分析。**结果** (1)3组PIGF浓度的秩均值比较,急性加重期组高于稳定期组和正常对照组(P 均 < 0.01),稳定期组亦高于正常对照组($P < 0.01$)。(2)3组hs-CRP浓度的秩均值比较,急性加重期组高于稳定期组和正常对照组(P 均 < 0.01),稳定期组亦高于正常对照组($P < 0.01$)。(3)3组FEV₁占预计值百分比的秩均值比较,急性加重期组均低于稳定期组和正常对照组(P 均 < 0.01),稳定期组亦比正常对照组低($P < 0.01$)。(4)急性加重期组和稳定期组PIGF与FEV₁均呈负相关($r = -0.465, -0.402, P$ 均 < 0.05)。**结论** COPD患者尤其是急性期患者血清中PIGF的水平增高,并与FEV₁呈负相关,提示PIGF参与COPD的发病过程。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病; 胎盘生长因子; 血管内皮生长因子; 高敏C反应蛋白; 第一秒用力呼气容积

中图分类号: R 563 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2015)02-0159-04

Levels of serum placenta growth factor in different stages of chronic obstructive pulmonary disease

RONG Shu-hui*, SONG Yan-hong, JIN Guo-tian, YU Xue-mei, ZHAO Shang-de, LI Wei-cai

*Department of Respiratory Medicine, Fourth Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Baotou, Inner Mongolia 014030, China

Corresponding author: SONG Yan-hong, E-mail: songyanhong369@163.com

Abstract: Objective To investigate the levels of serum placental growth factor (PIGF) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) at acute exacerbation (AECOPD) stage and stable stage, and its association with high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and forced expiratory volume in first second (FEV₁). **Methods** The consecutive 60 COPD patients including 30 cases of AECOPD and 30 cases of stable stage presented between December 2011 and October 2012 were enrolled in this study. At the same time, 30 healthy volunteers were selected as control group. The levels of serum PIGF and hs-CRP were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and colloidal gold method, respectively. The FEV₁ was also detected. The obtained data were analyzed using nonparametric test and linear correlation analysis. **Results** The mean rank of serum concentration of PIGF in AECOPD group was higher than those in stable stage group and control group (all $P < 0.01$), and it in stable stage group was higher than that in control group ($P < 0.01$). The mean rank of serum hs-CRP concentration in AECOPD group was higher than those in stable stage group and control group (all $P < 0.01$), and it in stable stage group was higher than that in control group ($P < 0.01$). The mean rank of the percentage of FEV₁ value in predicted value (FEV₁% pred) in AECOPD group was lower than those in stable stage group and control group (all $P < 0.01$), and it in stable stage group was lower than that in control group ($P < 0.01$). In AECOPD group and stable stage group, the levels of serum PIGF were all negatively correlated with FEV₁, respectively ($r = -0.465, -0.402$, all $P < 0.05$). **Conclusions** Serum concentration of PIGF increases and is correlated with FEV₁ in COPD especially

AECOPD patients, suggesting PlGF may be involved in the pathogenesis of COPD.

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease; Placental growth factor; Vascular endothelial growth factor; High-sensitivity C-reactive protein; Forced expiratory volume in first second

慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 是一种具有缓慢进行性气流受限特征的, 并包括肺气肿和慢性支气管炎的疾病, 在肺实质和肺血管、外周气道和中央气道均有结构和功能改变, 严重者可引起全身机能损害^[1]。其中肺气肿是 COPD 的主要组成部分。其发病机制目前认为与炎症、肺部的蛋白酶和抗蛋白酶的失衡、氧化与抗氧化失衡以及自主神经系统功能紊乱等有关。血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 作为血管生长因子家族的一员, 是一种具有高度特异性的细胞因子, 通过作用于血管内皮细胞的 VEGF 受体而发挥促进细胞有丝分裂、增殖、趋化及抗细胞凋亡等作用。在 COPD 患者的肺组织中, VEGF 及其受体的蛋白和 mRNA 的表达水平降低, 肺泡间隔的凋亡细胞增加, 提示 VEGF 可能参与了 COPD 的发病过程。

胎盘生长因子 (placental growth factor, PlGF) 是 VEGF 家族的一员, 其碱基序列与 VEGF 基因有高度同源性。PlGF 和其特异性细胞表面受体 VEGF 受体 1 结合后, 可导致其磷酸化, 通过酪氨酸蛋白激酶激活途径将信号传入细胞质而发挥效应, 具有很强的生物活性^[2]。有研究表明, COPD 患者血清和支气管肺泡灌洗液中 PlGF 表达水平增加, 并与第一秒用力呼气容积 (FEV_1) 呈负相关^[3]。PlGF 是否也像 VEGF 一样参与了 COPD 的发病, 目前研究较少。本研究通过检测 COPD 急性加重期、稳定期患者和正常对照组血清 PlGF 的含量变化, 分析其与高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 和 FEV_1 的相关性, 旨在探讨 PlGF 在 COPD 炎症中的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2011 年 12 月至 2012 年 10 月, 在我院呼吸科就诊患者中, 连续选择 COPD 急性加重期患者 30 例 (急性加重期组), 男 23 例, 女 7 例; 年龄 43 ~ 85 岁, 平均 (72.90 ± 9.00) 岁; 其中 13 例为非吸烟者, 17 例为吸烟者, 平均吸烟指数 443.24 ± 119.46。同时连续选择 COPD 稳定期患者 30 例 (稳定期组), 男 27 例, 女 3 例; 年龄 43 ~ 78 岁, 平均 (71.00 ± 8.51) 岁; 其中 15 例为非吸烟者, 15 例为吸烟者, 平均吸烟指数 422.40 ± 109.40。于同时间、同群体中, 选择在我院健康体检中心体检的健康者 30 例 (正常对照组), 男 22 例, 女 8 例; 年龄 60 ~ 82 岁, 平均

(68.27 ± 5.49) 岁; 其中 19 例为非吸烟者, 11 例为吸烟者, 平均吸烟指数 372.27 ± 109.62。3 组间年龄、性别和吸烟指数比较, 差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准: (1) 符合中华医学会呼吸病学分会 2007 年《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》中 COPD 的诊断标准^[4]; (2) 签署知情同意书, 并经医院临床医学伦理委员会同意。排除标准: (1) 无气流受限的慢性支气管炎和/或肺气肿、支气管哮喘等呼吸系统疾病; (2) 合并严重的心、脑、肾、血管疾病、肿瘤、自身免疫性疾病、职业病者; (3) 近期手术者; (4) 近 1 个月内有感染者。

1.3 方法

1.3.1 标本采集与保存 所有入组对象均于次日晨起采集空腹静脉血 6 ml, 注入试管中, 在 15 ~ 20℃ 环境下, 3 000 r/min 离心, 沉淀 10 min, 取血清分装于 EP 管中, -20℃ 冷冻保存。同时建档记录采血时间及患者基本资料。

1.3.2 血清 PlGF 和 hs-CRP 的测定 采用美国 Rapidbio 公司 PlGF 酶联免疫分析试剂盒检测 PlGF。采用南京基蛋生物科技有限公司 hs-CRP 胶体金法检测试剂盒检测 hs-CRP。均严格按试剂盒说明书操作。

1.3.3 肺功能 FEV_1 的测定 采用德国 JAEGERMS-PFT 肺功能仪测试 3 组患者 FEV_1 占预计值百分比 ($FEV_1\%$ pred)。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 17.0 统计软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 3 组间年龄和吸烟指数比较, 采用单因素方差分析。PlGF、hs-CRP 和 FEV_1 行 3 组间分别比较, 因方差均不齐, 采用非参数法 K-W 检验, 并以 M-W 检验进行任意两组间比较; PlGF 分别与 hs-CRP 及 FEV_1 间的相关性分析, 采用两变量线性相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组间血清 PlGF 水平比较 急性加重期组、稳定期组和正常对照组血清 PlGF 浓度的秩均值差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 1。进一步任意两组比较显示: 急性加重期组均高于稳定期组和正常对照组 (P 均 < 0.01), 稳定期组亦高于正常对照组 ($P <$

0.01)。见表 2。

2.2 3 组血清 hs-CRP 水平比较 3 组 hs-CRP 浓度的秩均值差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 1。进一步任意两组比较显示:急性加重期组均高于稳定期组和正常对照组(P 均 < 0.01),稳定期组亦高于正常对照组($P < 0.01$)。见表 2。

2.3 3 组 FEV₁% pred 的比较 3 组 FEV₁% pred 的秩均值差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 1。急性加重期组均比稳定期组和正常对照组低(P 均 < 0.01),稳定期组亦低于正常对照组($P < 0.01$)。见表 2。

2.4 不同分期 COPD 患者血清 PIGF 水平与 hs-CRP 和 FEV₁ 水平相关性分析 对急性加重期组和稳定期组患者血清 PIGF 水平分别与 hs-CRP 和 FEV₁ 水平作相关性分析,PIGF 与 hs-CRP 的散点图均不呈线性趋势,故认定无相关性,见图 1a、1b 和表 3;而 PIGF 与 FEV₁ 散点图均呈线性趋势, r 均 < 0 , P 均 < 0.05 ,提示均呈负相关,见图 1c、1d 和表 3。

表 1 3 组 PIGF、hs-CRP 和 FEV₁ 水平比较(K-W 检验)

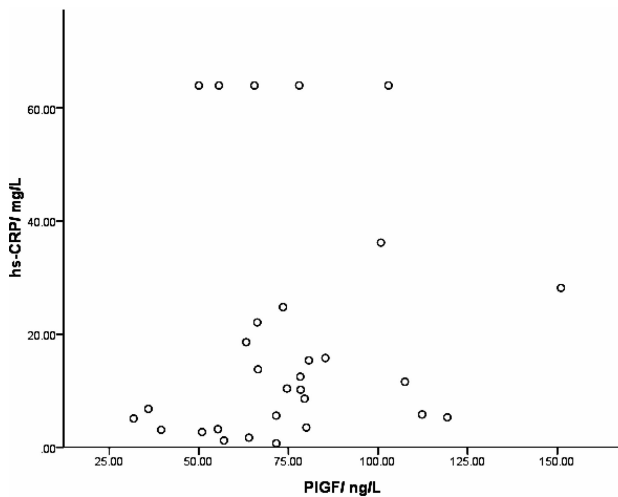
组别	例数	PIGF 的秩均值	hs-CRP 的秩均值	FEV ₁ 的秩均值
急性加重期组	30	68.17	72.20	23.67
稳定期组	30	41.78	38.27	41.15
正常对照组	30	26.55	26.03	71.68
χ^2 值		38.98	51.07	51.93
P 值		0.000	0.000	0.000

表 2 PIGF、hs-CRP 和 FEV₁ 的两组间比较(M-W 检验)

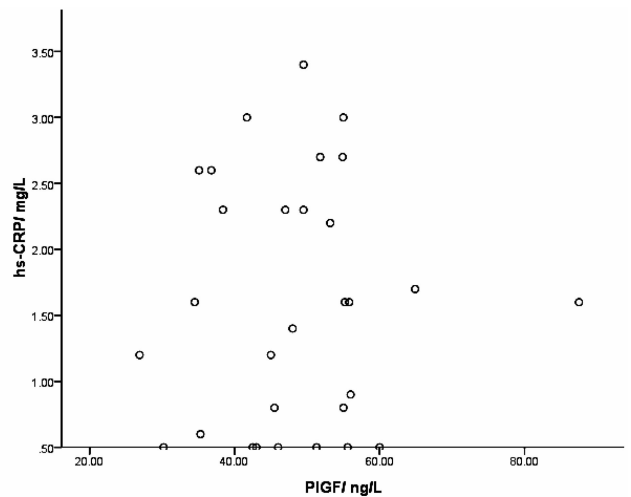
组别	PIGF		hs-CRP		FEV ₁	
	Z 值	P 值	Z 值	P 值	Z 值	P 值
急性加重期组与稳定期组	-4.67	0.000	-5.81	0.000	-3.39	0.001
急性加重期组与正常对照	-5.39	0.000	-6.09	0.000	-6.30	0.000
稳定期组与正常对照组	-3.02	0.003	-2.66	0.008	-5.32	0.000

表 3 COPD 不同分期患者 PIGF 与 hs-CRP 和 FEV₁ 的相关性分析结果

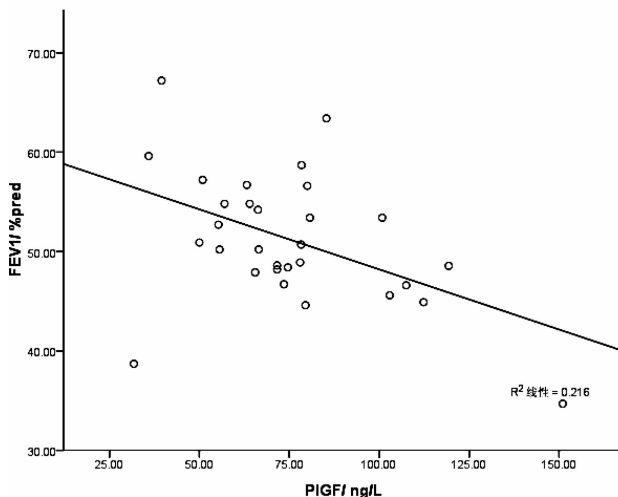
组别	PIGF 与 Hs-CRP		PIGF 与 FEV ₁	
	r 值	P 值	r 值	P 值
急性加重期组	0.093	0.624	-0.465	0.010
稳定期组	0.035	0.853	-0.402	0.028



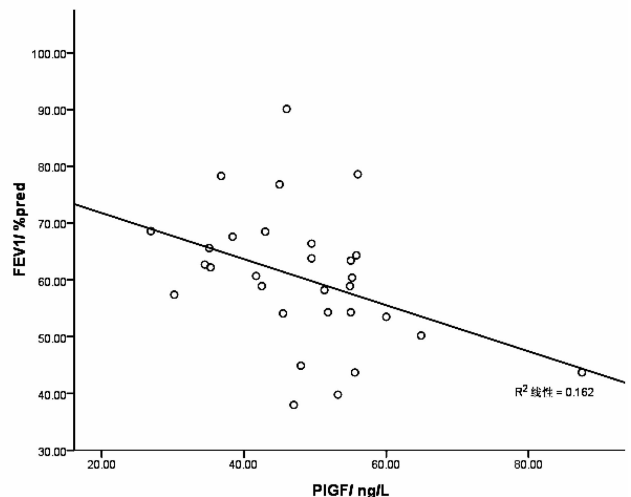
1a



1b



1c



1d

注:1a:COPD 急性加重期血清 PIGF 与 hs-CRP 相关性分析散点图;1b:COPD 稳定期血清 PIGF 与 hs-CRP 相关性分析散点图;1c:COPD 急性加重期血清 PIGF 与 FEV₁ 相关性分析散点图;1d:COPD 稳定期血清 PIGF 与 FEV₁ 相关性分析散点图。

图 1 COPD 不同分期患者 PIGF 与 hs-CRP 和 FEV₁ 的相关性

3 讨论

COPD 发病机制复杂,尚不十分清楚。有研究发现,VEGF 参与了 COPD 的发病,给小鼠肺内输入骨髓间充质干细胞可以下调肺内多种促炎因子和金属蛋白酶,上调 VEGF 及其 VEGF 受体 2 的表达,减少肺内细胞凋亡,可以作为小鼠肺气肿的一种治疗方法^[5]。但 PIGF 是否也像 VEGF 一样参与 COPD 的发病,本研究显示,PIGF 在 3 组之间比较有差异,而稳定期水平亦高于正常对照组,这表明 COPD 存在 PIGF 的高水平,且急性加重期其水平更高,并贯穿于 COPD 的全过程,COPD 呈进行性发展迁延不愈可能是包括 PIGF 在内的多种因子共同作用的结果。COPD 患者血清 PIGF 表达增加的机制尚未完全清楚,推测可能与以下机制有关。(1)凋亡机制:PIGF 基因敲除的小鼠没有出现弹性蛋白酶引起的肺气肿,当加入外源性 PIGF,肺气肿又复出现,表明 PIGF 导致肺气肿^[6]。而在体外培养鼠肺上皮细胞过程中,加入外源性 PIGF 可以抑制肺泡上皮细胞的增殖,促进其凋亡。由于肺上皮细胞是产生 VEGF 的主要部位,肺泡上皮细胞数量减少时,可以造成 VEGF 生成减少,进而加速肺血管内皮细胞的凋亡过程。据 Liebow“血管假说”的病理学发现,COPD 肺气肿患者肺泡间隔非常薄,有的甚至没有血管,提示血管性因素可能也是 COPD 的发病因素之一。因此,PIGF 增多可能通过直接或间接抑制 VEGF 的作用导致肺内皮细胞凋亡过程的加速而参与到 COPD 的发病过程。(2)炎症机制:有研究显示,利用二氧化钛毫微型颗粒可以诱导小鼠肺气肿样损害,且这种损害是以巨噬细胞、中性粒细胞增多为主的炎症性反应,在这个过程中,PIGF 增多通过磷脂酰肌醇 3-激酶途径引起炎症反应的增加,介导了炎症反应^[7]。综上所述,PIGF 水平升高,可能通过上述两种机制参与 COPD 的发生和发展。

肺功能检查是判断中、重度气流受限的良好指标。本研究中,FEV₁ 在 COPD 急性加重期组较稳定

期和正常对照组明显降低,而稳定期组 FEV₁ 有所升高,但仍低于正常对照组,差异均有统计学意义。并且在 COPD 急性加重期和稳定期组 PIGF 与 FEV₁ 均呈负相关,与 Cheng 等^[3]和曹登瑞等^[8]报道的结果一致。另有研究表明,COPD 患者血清 PIGF 浓度较对照组增高,随病情的加重 PIGF 水平逐渐升高,并与 FEV₁ 呈负相关^[9]。在 COPD 中,血清 PIGF 水平越高,FEV₁ 越低,可能由于 PIGF 增多,加速了气道重塑,加重了气流受限。COPD 患者外周血清中 PIGF 的水平增高,并与 FEV₁ 呈负相关,亦提示 PIGF 参与了 COPD 的发病过程。

参考文献

- [1] 陆再英,钟南山. 内科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社, 2007:62-63.
- [2] 张翀,孙家邦. 胎盘生长因子的病理学作用[J]. 国际外科学杂志,2008,35(10):711-714.
- [3] Cheng SL, Wang HC, Yu CJ, et al. Increased expression of placenta growth factor in COPD[J]. Thorax, 2008, 63(6):500-506.
- [4] 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(2007 年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30(1):8-17.
- [5] Guan XJ, Song L, Han FF, et al. Mesenchymal stem cells protect cigarette smoke-damaged lung and pulmonary function partly via VEGF-VEGF receptors[J]. J Cell Biochem, 2013, 114(2):323-335.
- [6] Cheng SL, Wang HC, Yu CJ, et al. Prevention of elastase-induced emphysema in placenta growth factor knock-out mice[J]. Respir Res, 2009, 10:115.
- [7] Chen HW, Su SF, Chien CT, et al. Titanium dioxide nanoparticles induce emphysema-like lung injury in mice[J]. FASEB J, 2006, 20(13):2393-2395.
- [8] 曹登瑞,丁翠敏. COPD 患者血清胎盘生长因子水平的研究[J]. 临床肺科杂志, 2009, 14(4):494-495.
- [9] 关巍,冯喜英,许金花,等. 不同程度慢性阻塞性肺疾病患者血清胎盘生长因子水平的变化及意义[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(17):2864-2866.

收稿日期:2014-11-27 修回日期:2014-12-16 编辑:王国品