

- (收稿日期:2024-03-01)

(基础医学栏目编辑:张明溪)

[illegible]COPD并Ⅱ型呼吸衰竭患者HIF-1 α 、SP-D、Copeptin水平及价值

(中国人民解放军联勤保障部队第九八八医院呼吸消化内科,河南焦作 450042)

关键词: 慢性阻塞性肺疾病; II型呼吸衰竭; 缺氧诱导因子1 α ; 肺表面活性物质蛋白D; 和肽素

中图分类号: R562.2 文献标志码: A 文章编号: 1004-6879(2024)05-0372-06

LI Mei-xia, WU Na-na

(Department of Respiratory and Gastroenterology, 988 Hospital of Chinese People's Liberation Army Joint Logistic Support Force, Jiaozuo, Henan, 450042, China)

Abstract: **Objective** To investigate the changes of serum hypoxia-inducing factor 1 α (HIF-1 α), pulmonary surfactant protein D (SP-D), and Copeptin levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) complicated with type II respiratory failure, and to analyze their prognostic value. **Methods** A total of 120 patients with COPD combined with type II respiratory failure admitted to 988 Hospital of Chinese People's Liberation Army Joint Logistic Support Force from January 2020 to January 2023 were selected as the study objects, and were divided into poor prognosis group and good prognosis group according to the survival status within 28 days of treatment. Compare clinical data and serum levels of HIF-1 α , SP-D, and Copeptin between two groups. Use receiver operating characteristic curve (ROC) to analyze the predictive value of serum indicators for prognosis. **Results** After 7 days of treatment, the serum levels of HIF-1 α , SP-D, and Copeptin in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group ($P<0.05$); the serum levels of HIF-1 α , SP-D, and Copeptin were positively correlated with APACHE II score, cTnT, NT proBNP, and CRP ($P<0.05$); the AUC predicted by HIF-1 α +SP-D+Copeptin was higher than that predicted by single index and predicted by any two indexes ($P<0.05$). **Conclusion** The increase of serum HIF-1 α , SP-D and Copeptin levels is closely related to poor prognosis and severity of COPD patients with type 2 respiratory failure, which has important clinical significance in predicting prognosis.

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease; Type II respiratory failure; Hypoxia inducible factor 1 α ; Pulmonary surfactant protein D; Vasopeptin

慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种慢性呼吸系统疾病,肺部影像学检查、病情评分系统等可用于预测预后,但无法全面反映病情变化且存在一定滞后性^[1]。正常生理条件下,缺氧诱导因子1 α (Hypoxia-inducible factor 1 α , HIF-1 α)水平较低,在低氧或缺氧条件下, HIF-1 α 可介导上下游低氧信号通路,损伤血管内皮功能,参与动脉粥样病变过程^[2]。肺表面活性物质蛋白D(Surfactant protein D, SP-D)可降低肺泡表面张力,其水平变化与COPD发生发展密切相关^[3]。和肽素(Copeptin)是一种由神经垂体分泌的急性时相反应蛋白,在感染发生后其水平升高,可通过网织蛋白系统确保精氨酸加压素(Arginine vasopressin, AVP)发挥生物学效应, AVP可参与机体多种应激反应,感染、缺血缺氧等情况发生时,下丘脑神经元可生成大量AVP,但AVP稳定性较差且检测难度较大,而Copeptin属于AVP羟基末端部分肽段,可与AVP同时释放入血,且不易被降解,因而其检测价值更高^[4]。目前, HIF-1 α 、SP-D、Copeptin在COPD合并II型呼吸衰竭中联合应用研究报道相对较少,因此,本研究主要探讨COPD合并II型呼吸衰竭患者血清HIF-1 α 、SP-D、Copeptin水平变化,并分析其对预后的预测价值,旨在为临床防治工作提供指导。

1 资料与方法

1.1 资料

经本院伦理委员会审核批准,选取2020年1月~2023年1月本院收治的120例COPD合并II型呼吸衰竭患者为研究对象,纳入标准:符合COPD诊断标准^[5];符合II型呼吸衰竭诊断标准^[6];动脉血氧分压(PaO₂) $\leq$ 60 mmHg、动脉血二氧化碳分压(PaCO₂) $>$ 50 mmHg;近3个月未使用免疫抑制剂治疗者。排除标准:合并心肾等重要脏器功能不全者;合并肺结核等呼吸系统疾病者;伴有新冠肺炎感染者;既往肺部手术史者;合并血液系统疾病者;合并自身免疫性疾病者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法及预后分组 研究对象予以基础治疗^[7]:包括补液、呼吸支持、利尿剂、支气管扩张剂、糖皮质激素抗感染、纠正酸碱平衡等,其中依据药敏试验情况与本院常见致病菌类型选择抗生素治疗;静脉滴注氨溴索、支气管扩张剂二羟丙茶碱、注射阿片受体拮抗剂盐酸纳洛酮注射液。依据治疗28 d内生存情况分为预后不良组、预后良好组。

1.2.2 收集临床资料及检测生化指标 收集研究对象临床资料,包括性别、基础疾病、COPD病程、II型呼吸

衰竭病程、急性生理学与慢性健康状况Ⅱ评分(Acute physiology and chronic health e-valuationⅡ,APACHEⅡ)^[8]、心率、第1秒用力呼气容积占用力肺活量百分比(FEV1/FVC)、FEV1。于入组时采集空腹外周静脉血5 mL,常规离心后分离血清保存待测。采用电化学发光法检测血清心肌钙蛋白(Cardiac troponin T,cTnT)、氨基末端脑钠肽前体(N-terminal pro-B natriuretic peptide,NT-proBNP)水平,上海罗氏诊断产品公司提供检测试剂盒。采用ELISA法检测血清C反应蛋白(C-reactive protein,CRP)、降钙素原(Procalcitonin,PCT)水平,上海森珏公司提供检测试剂盒。

1.2.3 检测血清HIF-1α、SP-D、Copeptin水平 于治疗前8 h、治疗7 d后分别采集空腹外周静脉血4 mL,3000 r/min离心10 min后分离血清,采用ELISA法检测血清HIF-1α、SP-D、Copeptin水平,上海仪盛和生物公司提供HIF-1α检测试剂盒,上海一研生物公司提供SP-D检测试剂盒,上海江莱生物公司提供Copeptin检测试剂盒。

1.3 统计学分析

采用SPSS 25.0软件,计数资料用*n*(%)表示, χ^2 检验;计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,*t*检验;应用Pearson分析血清HIF-1α、SP-D、Copeptin与APACHEⅡ评分、生化指标相关性;采用受试者工作特征曲线(Receiver operating characteristic curve,ROC)及ROC下面积(Area under the roc curve,AUC)分析血清指标对预后的预测价值,预测可靠性用AUC表示,不同方案间的AUC比较采用DeLong检验,*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组临床资料比较

根据治疗后28 d生存情况分为预后不良组(29例)、预后良好组(91例),预后不良发生率为24.17%(29/120)。预后不良组APACHEⅡ评分高于预后良好组,cTnT、NT-proBNP、CRP、PCT水平高于预后良好组,FEV1、FEV1/FVC低于预后良好组(*P*<0.05),见表1。

表1 2组临床资料比较 [$\bar{x}\pm s,n(\%)$]

组别		预后不良组(<i>n</i> =29)	预后良好组(<i>n</i> =91)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
性别	男	19(65.52)	56(61.54)	0.149	0.700
	女	10(34.48)	35(38.46)		
年龄(岁)		63.54±10.03	65.72±9.52	1.060	0.291
体质量指数(kg/m ²)		24.01±3.13	25.13±4.01	1.375	0.172
基础疾病	高血压	9(31.03)	23(25.27)	0.373	0.541
	糖尿病	7(24.14)	18(19.78)	0.253	0.615
	高脂血症	6(20.69)	17(18.68)	0.057	0.811
COPD病程(年)		5.62±1.03	6.01±1.24	1.532	0.128
Ⅱ型呼吸衰竭病程(年)		4.86±0.85	4.77±0.91	0.471	0.639
APACHEⅡ评分(分)		12.63±2.21	9.62±2.06	6.733	0.000
cTnT(ng/L)		386.35±88.79	206.27±48.75	13.915	0.000
NT-proBNP(pg/mL)		506.37±108.63	328.74±89.52	8.824	0.000
CRP(mg/L)		95.67±21.89	72.19±14.63	6.616	0.000
PCT(μg/L)		2.16±0.52	0.88±0.19	19.823	0.000
FEV1(L)		1.26±0.22	1.62±0.44	4.232	0.000
FEV1/FVC(%)		59.24±10.74	68.22±12.74	3.425	0.001

2.2 2组血清HIF-1α、SP-D、Copeptin水平比较

治疗前,2组血清HIF-1α、SP-D、Copeptin水平比较无明显差异(*P*>0.05)。治疗7 d后,2组血清HIF-1α、SP-D、Copeptin水平低于治疗前,且预后不良组高于预后良好组(*P*<0.05),见表2。

表2 2组血清HIF-1 α 、SP-D、Copeptin水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	HIF-1 α (ng/L)		SP-D(μ g/L)		Copeptin(pmol/L)	
		治疗前	治疗7 d后	治疗前	治疗7 d后	治疗前	治疗7 d后
预后不良组	29	70.36 $\pm$ 16.85	60.24 $\pm$ 20.01 [*]	122.63 $\pm$ 30.87	97.74 $\pm$ 30.58 [*]	7.96 $\pm$ 2.15	5.83 $\pm$ 1.65 [*]
预后良好组	91	71.12 $\pm$ 18.92	40.93 $\pm$ 10.63 [*]	126.75 $\pm$ 32.25	65.31 $\pm$ 20.77 [*]	8.01 $\pm$ 2.17	3.06 $\pm$ 0.98 [*]
<i>t</i>		0.193	6.727	0.605	6.479	0.108	11.064
<i>P</i>		0.847	0.000	0.546	0.000	0.914	0.000

与治疗前比较,^{*}*P*<0.05。

2.3 血清指标水平与APACHE II评分、生化指标相关性

相关性分析显示血清HIF-1 α 、SP-D、Copeptin与APACHE II评分、cTnT、NT-proBNP、CRP呈正相关(*P*<0.05),见表3。

表3 血清指标水平与APACHE II评分、生化指标相关性

指标	HIF-1 α		SP-D		Copeptin	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
APACHE II评分	0.632	< 0.05	0.458	< 0.05	0.491	< 0.05
cTnT	0.527	< 0.05	0.601	< 0.05	0.524	< 0.05
NT-proBNP	0.419	< 0.05	0.537	< 0.05	0.611	< 0.05
CRP	0.552	< 0.05	0.482	< 0.05	0.581	< 0.05
PCT	0.203	> 0.05	0.186	> 0.05	0.197	> 0.05

2.4 各血清指标对预后的预测价值

ROC分析治疗7 d后血清HIF-1 α 、SP-D、Copeptin水平对预后的预测价值,结果显示,HIF-1 α +SP-D+Copeptin联合预测预后的AUC分别大于单项指标预测、任意两项指标联合预测(*P*<0.05),见表4。

表4 各血清指标对预后的预测价值

指标	AUC	95%CI	cut-off值	敏感度(%)	特异度(%)	<i>P</i>
HIF-1 α	0.776	0.638~ 0.801	> 66.48 ng/L	55.17	90.11	< 0.001
SP-D	0.703	0.608~ 0.796	> 76.08 μ g/L	72.41	58.24	< 0.001
Copeptin	0.712	0.611~ 0.832	> 4.36 pmol/L	62.07	70.33	< 0.001
HIF-1 α +SP-D	0.831	0.724~ 0.901		79.31	76.92	< 0.001
SP-D+Copeptin	0.837	0.733~ 0.914		82.76	74.73	< 0.001
HIF-1 α +Copeptin	0.825	0.701~ 0.906		75.86	79.12	< 0.001
HIF-1 α +SP-D+Copeptin	0.955	0.816~ 0.982		93.10	87.91	< 0.001

3 讨论

COPD气道受阻可增加机体能量消耗,长期低氧引起消化吸收功能减弱,导致营养物质摄入不足,引起呼吸肌代谢萎缩,降低收缩力,进而引发呼吸衰竭,COPD合并Ⅱ型呼吸衰竭患者通气或换气功能障碍,可引起微循环障碍,进而造成预后不良^[9]。

HIF-1 α 在COPD发生发展过程中发挥重要作用,可促使机体处于慢性炎症状态,间接引起炎症因子释放量增加,造成肺血管内皮损害、肺血管内皮功能异常,引

起通气功能障碍^[10-11]。本研究结果显示,预后不良组血清HIF-1 α 水平高于预后良好组,提示HIF-1 α 水平升高与COPD合并Ⅱ型呼吸衰竭患者预后不良密切相关。分析其原因可能为预后不良者肺组织缺血缺氧程度加重,可引起HIF-1 α 水平升高。APACHE II评分可用于评估病情进展;cTnT、NT-proBNP水平可反映心肌损伤程度,CRP、PCT水平可用于评估感染、炎症程度。本研究发现,预后不良组APACHE II评分高于预后良好组,cTnT、NT-

proBNP、CRP、PCT水平高于预后良好组,FEV₁、FEV₁/FVC低于预后良好组,且HIF-1 α 与APACHE II评分、cTnT、NT-proBNP、CRP呈正相关,提示HIF-1 α 水平升高可参与COPD合并II型呼吸衰竭发生发展过程,且与心肌损伤密切相关。分析其原因可能为预后不良者肺组织缺氧缺血情况加重,加速心室耗氧量,引起心肌损伤,导致HIF-1 α 水平升高.SP-D可结合革兰阳性菌、肺炎支原体等,促使肺表面活性物质吸附于肺泡表面,降低肺泡表面张力,其水平变化与肺部疾病严重程度呈正相关^[12]。本研究发现预后不良组血清SP-D水平高于预后良好组,与李江涛等^[13]研究报道相近。同时,本研究发现SP-D与APACHE II评分、cTnT、NT-proBNP、CRP呈正相关,提示SP-D水平升高可能促进COPD合并II型呼吸衰竭病情进展。其原因可能为肺泡上皮细胞、血管内皮细胞损伤后,通透性增加,导致SP-D水平升高,降解血管内皮细胞基膜,促使炎性细胞浸润,加重肺组织损伤程度,进而诱发预后不良。

机体处于感染、缺氧等应激状态下时,Copeptin水平升高,其可参与调节胶体渗透压、血流动力学、循环系统稳定性,并可反映心肺疾病严重程度^[14]。娄海玲等^[15]研究表明,COPD合并II型呼吸衰竭患者血清Copeptin水平升高,且与病情严重程度、疾病转归密切相关。本研究发现,预后不良组血清Copeptin水平高于预后良好组,且与病情严重程度密切相关,与上述研究报道结果相似。同时,本研究发现HIF-1 α +SP-D+Copeptin联合预测预后的AUC,分别大于单项指标预测、任意两项指标联合预测,提示联合检测HIF-1 α 、SP-D、Copeptin水平可为临床诊疗提供科学依据。

综上所述,COPD合并II型呼吸衰竭患者血清HIF-1 α 、SP-D、Copeptin水平升高,且与病情严重程度密切相关,联合检测其水平,可为预后预测提供指导,具有一定临床应用价值。

参考文献

- [1] 白碧慧,陈余思,宋本艳,等.老年COPD合并肺部感染患者血清ANXA1、sCD14、HPT水平变化及对预后的预测价值[J].疑难病杂志,2021,20(12):1192-1196.
- [2] 吴薇薇,陈鸿敏,吕洪萍.经鼻高流量湿化氧疗治疗AECOPD合并II型呼吸衰竭的疗效及对血清HIF-1 α 和

- IL-17水平的影响[J].中国医学装备,2021,18(8):118-122.
- [3] 梁丹丹,纵书芳.小儿难治性肺炎支原体肺炎肺泡灌洗液SF、SP-A、SP-D变化及其对治疗效果预测价值[J].临床误诊误治,2021,34(11):92-96.
- [4] 卓小岸,欧阳艳红,廖卫,等.急性肺栓塞患者血清Apelin-13、Copeptin及D-D水平与疾病严重程度和预后的相关性研究[J].临床肺科杂志,2020,25(2):205-208.
- [5] 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.
- [6] 邓爱兵,宋健,王静,等.CT联合炎症因子对COPD合并II型呼吸衰竭患者的预后评估价值[J].广西医科大学学报,2021,38(5):1019-1024.
- [7] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组,中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会.慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021年修订版)[J].中华结核和呼吸杂志,2021,44(3):170-205.
- [8] Kądziołka I, Świątek R, Borowska K, et al. Validation of APACHE II and SAPS II scales at the intensive care unit along with assessment of SOFA scale at the admission as an isolated risk of death predictor[J]. Anaesthesiol Intensive Ther, 2019, 51(2): 107-111.
- [9] 甘庆,唐勇.COPD合并呼吸衰竭患者血清HMGB1、IL-27水平变化及其与预后的关系[J].川北医学院学报,2021,36(8):1064-1067.
- [10] 杜鹏,张向立,朱勇锋.血清肌钙蛋白I、内皮素-1联合缺氧诱导因子-1 α 对心力衰竭预测价值[J].实用医学杂志,2022,38(24):3077-3080.
- [11] 郑辉才,邢崇浩,王远明.血清缺氧诱导因子-1 α 和高敏肌钙蛋白I对慢性阻塞性肺疾病-阻塞性睡眠呼吸暂停重叠综合征患者发生心血管事件的预测价值[J].临床内科杂志,2020,37(1):36-39.
- [12] 王静,汤昱,赵二要,等.血清SP-D、IL-17、IL-33与重症肺炎患儿肺损伤程度的关系及判断预后的价值[J].医学研究杂志,2022,51(6):89-92.
- [13] 李江涛,王媛,王亮,等.血清HDAC2和SP-D对经鼻高流量氧疗治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并轻中度II型呼吸衰竭患者预后的诊断价值[J].中国医药导报,2022,19(10):25-29.
- [14] 张亭亭,李星妍,刘映辉,等.血清Copeptin与老年慢性心力衰竭患者病情严重程度关系及对预后预测作用[J].临床误