

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.23.001

中重度慢性阻塞性肺疾病患者外周血去甲肾上腺素表达水平的研究^{*}蔡传旭, 薛明汕, 胡海圣, 刘晓清, 黄志锋, 邹湘玮, 孙宝清[△]

广州医科大学附属第一医院变态反应科/广州呼吸健康研究院/呼吸疾病国家重点实验室/

国家呼吸系统疾病临床医学研究中心, 广东广州 510120

摘要:目的 调查血浆去甲肾上腺素(NE)水平与中重度慢性阻塞性肺疾病(COPD)之间的联系。方法 全程随访 32 例中重度 COPD 患者 1 年,患者接受常规药物治疗,分别在研究开始(V₀期),第 6 个月(V₁期)和第 12 个月(V₂期)时进行回访、肺功能检查、血浆 NE 及其他实验室生化指标检测。结果 与健康对照组相比,COPD 组 NE 水平明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。在 COPD 患者中,随时间推移,NE 水平有上升趋势,治疗期间出现急性加重的患者 NE 水平高于未曾加重的患者,且肺功能 1 秒钟用力呼气量/用力肺活量与 NE 水平呈负相关($r = -0.211, P = 0.039$)。结论 COPD 患者 NE 水平在疾病的发生和进展中有一定作用,检测血浆 NE 水平有利于监测 COPD 患者的病情变化,进行提前干预,以改善患者的生存预后。

关键词:慢性阻塞性肺疾病; 去甲肾上腺素; 肺功能**中图法分类号:**R563**文献标志码:**A**文章编号:**1672-9455(2019)23-3393-04

Expression level of peripheral blood noradrenaline in patients
with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease^{*}

CAI Chuanxu, XUE Mingshan, HU Haisheng, LIU Xiaoqing,
HUANG Zhifeng, ZOU Xiangwei, SUN Baoqing[△]

Department of Allergic Reaction, First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University/
Guangzhou Institute of Respiratory Health/State Key Laboratory of Respiratory Disease/
National Clinical Research Center for Respiratory Disease, Guangzhou, Guangdong 510120, China

Abstract: **Objective** To investigate the association between plasma noradrenaline(NE) level and moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** Thirty-two patients with COPD conducted the whole course follow up for one year, received the routine medication therapy, and carried out the return visit, pulmonary function examination, plasma NE detection and other laboratory biochemical detections at the beginning of the study (stage V₀), in 6 months(stage V₁) and 12 months(stage V₂). **Results** Plasma NE level in the COPD group was significantly elevated compared with the healthy control group ($P < 0.05$). In the cases of COPD, the NE level had an upward trend with time lapse. The NE level in the patients with acute exacerbations during treatment was higher than that in the patients without acute exacerbation, moreover FEV₁/FVC in the lung function showed the significantly positive correlation with plasma NE level ($r = -0.211, P = 0.039$). **Conclusion** NE in the patients with COPD has a certain effect in the occurrence and development of the disease. Detecting plasma NE level is beneficial to monitor the disease condition of the patients with COPD and conduct the intervention in advance for improving their survival prognosis.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; norepinephrine; pulmonary function

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种常见的进行性肺部疾病,由于肺组织损伤和细支气管炎,患者肺功能通常会随着时间推移而恶化^[1]。长期呼吸气流不畅是 COPD 的一大特征,呼吸困难不仅会导致患者运动耐受力下降、低氧血症、酸中毒,还会打破体内激素的平衡^[2]。去甲肾上腺素(NE)与交感神经系统密切相关,影响机体心率和血压,NE 表达异常会引起氧化

应激,导致血管炎症和内皮功能障碍,从而促进动脉粥样硬化的发展^[3-4]。而心血管病变是导致中重度 COPD 患者死亡的主要原因,40%的患者有全身性动脉粥样硬化^[5]。因此,NE 水平可能与 COPD 病程进展有关,可增加 COPD 患者的死亡风险。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究选取 2018 年 1 月至 2019 年

^{*} 基金项目:国家自然科学基金项目(81871736);广东省中医药局科研项目(20192048);广州市科创委重点项目(201831802)。

作者简介:蔡传旭,男,技师,主要从事临床检验诊断方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: sunbaoqing@vip.163.com。

1 月本院收治的中重度 COPD 患者 32 例。诊断依据 GOLD 指南^[6],肺功能符合中重度标准(吸入沙丁胺醇 400 μg 后 20 min 测定,1 秒钟用力呼气量(FEV1)/用力肺活量(FVC)<70%且 FEV1≤50% 预计值)。排除标准:合并 COPD 外的重大疾病,如心血管疾病、恶性肿瘤等。此外,本研究还招募选取了年龄段一致的 14 例无呼吸道疾病的志愿者作为健康对照组。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 32 例患者入选后均接受 1 年的常规药物治疗:长效 β 受体激动剂(LABA)与吸入糖皮质激素(ICS)联用。病情加重时,根据实际情况使用茶碱类、抗菌药物、祛痰类药物治疗。

1.2.2 检测方法 分别在研究开始(V₀期)、第 6 个月(V₁期)和第 12 个月(V₂期)时收集患者病情信息(用药情况、有无急性加重等),并进行肺功能检查,血浆 NE 及常规血液生化指标[天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、总胆红素(TBIL)、碱性磷酸酶(ALP)、血肌酐(Cr)]检测。

血浆 NE 水平采用 ELISA 试剂盒(Noradrenaline ELISA,DRG Instruments GmbH,Germany)进行检测。抽取研究对象静脉血 2 mL 于乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K₂)抗凝的试管中,室温静置后 1 000×g 离心 10 min,取上层血浆待测。NE 的最小可检测水平为 0.093 ng/mL,测定范围为 0.093~33.333 ng/mL。

肺功能检查根据美国胸科学会和欧洲呼吸学会(ATS/ERS)标准^[7],使用质控标准统一的肺功能仪进行检测,每次测试尽量安排在一天的同一时段(±2 h)进行。检查参数包括 FVC、FEV1、百分比预测值参数(FVC%,FEV1%)和 FEV1/FVC 比率等。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,非正态分布的计量资料以中位数(范围)表示,组间差异比较采用参数秩和检验。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

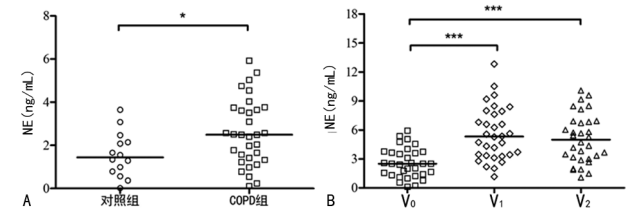
2.1 研究对象的临床信息 两组研究对象性别、年龄比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05),COPD 组 BMI 低于健康对照组,但差异无统计学意义(*P*>0.05)。COPD 组中有吸烟史者高达 93.8%,且显著高于健康组(*P*<0.05)。肺功能结果显示,COPD 组 FVC%预测值、FEV1%预测值和 FEV1/FVC 显著低于健康对照组(*P*<0.01),且经过 1 年常规药物治疗后均有下降趋势。见表 1。

2.2 健康对照组与 COPD 组血浆 NE 水平比较 与健康对照组[1.45(0.02~3.65)ng/mL]相比,COPD 组血浆 NE 水平[2.49(0.10~5.92)ng/mL]显著升高(图 1A)。在观察 COPD 患者 1 年期间,V₂ 期[4.99(1.08~10.07)ng/mL]和 V₁ 期[5.31(1.17~

12.81)ng/mL]的血浆 NE 水平均显著高于 V₀ 期[2.49(0.10~5.92)ng/mL]。而 V₁ 期和 V₂ 期血浆 NE 水平差异无统计学意义(*P*>0.05)(图 1B)。

表 1 两组研究对象基本临床信息比较		
项目	健康对照组	COPD 组
<i>n</i>	14	32
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	58.77±5.59	60.08±4.61
性别(男/女, <i>n</i> / <i>n</i>)	11/3	31/1
BMI($\bar{x} \pm s$,kg/m ²)	22.95±2.38	20.61±3.61
吸烟史[<i>n</i> (%)]	4(28.6)	30(93.8)*
治疗 1 年期间病情加重(<i>n</i>)	—	11
FEV1($\bar{x} \pm s$,%)	91.77±7.14	38.26±9.9*
治疗 1 年 FEV1%变化($\bar{x} \pm s$,%)	—	-5.99±3.54
FVC($\bar{x} \pm s$,%)	81.24±5.00	74.33±14.56*
治疗 1 年 FVC%变化($\bar{x} \pm s$,%)	—	-6.57±14.62
FEV1/FVC($\bar{x} \pm s$,%)	92.38±6.05	40.56±8.62*
治疗 1 年 FEV1/FVC 变化($\bar{x} \pm s$)	—	-1.13±11.75

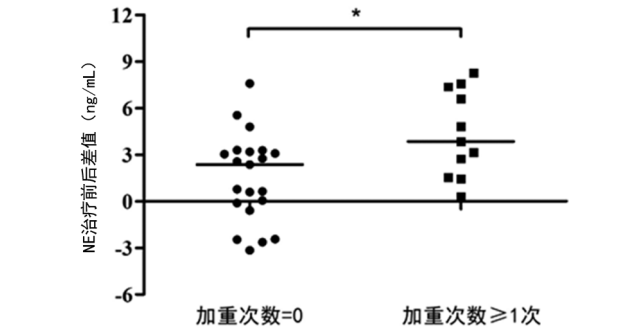
注:与健康对照组比较,**P*<0.01;—为无数据



注:A 为健康对照组与 COPD 组血浆 NE 水平对比,**P*<0.05;B 为 COPD 组患者 1 年研究期间血浆 NE 水平变化,****P*<0.001

图 1 健康对照组与 COPD 组血浆 NE 水平比较

2.3 血浆 NE 水平与 COPD 急性加重的关系 32 例 COPD 患者在为期 1 年的研究期间,有 11 例(34.4%)出现过急性加重,其中 6 例(54.5%)加重次数为 1 次,4 例(36.4%)加重次数为 2 次,1 例(9.1%)加重次数为 3 次,提示,发生急性加重的 COPD 患者血浆 NE 水平[(4.33±0.84)ng/mL]波动比未曾发生急性加重患者[(1.53±0.62)ng/mL]程度大,且大部分以升高为主。见图 2。

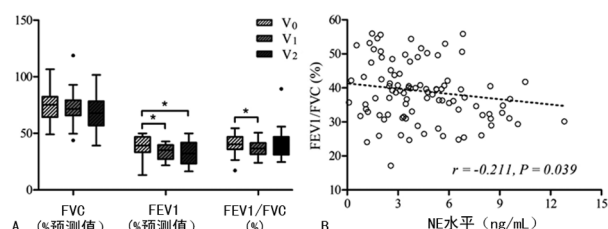


注:与加重次数=0 的患者比较,**P*<0.05

图 2 COPD 患者研究期间加重次数与血浆 NE 治疗前后差值水平关系

2.4 血浆 NE 水平与患者肺功能的相关性 比较治疗前后 COPD 患者血液生化指标(AST、ALT、TBIL、ALP、Cr),差异均无统计学意义(*P*>0.05)。肺功能

变化显示(图 3A),FVC%预测值、FEV1%预测值和 FEV1/FVC 比率均有下降趋势,其中 FVC%预测值 V_0 期 $[(74.33 \pm 14.56)\%]$ 、 V_1 期 $[(72.06 \pm 14.16)\%]$ 和 V_2 期 $[(67.76 \pm 15.73)\%]$ 呈下降趋势。FEV1%预测值的 V_2 期 $[(33.48 \pm 6.70)\%]$ 和 V_1 期 $[(32.27 \pm 10.05)\%]$ 相对于 V_0 期 $[(38.26 \pm 9.90)\%]$ 呈显著下降,FEV1/FVC 比率显著下降出现在 V_1 期 $[(37.11 \pm 7.24)\%]$ 、 V_0 期 $[(40.56 \pm 8.62)\%]$ 与 V_2 期 $[(39.43 \pm 13.20)\%]$ 间差异无统计学意义($P>0.05$)。COPD 患者血浆 NE 水平与肺功能 FEV1/FVC 比率呈负相关($r = -0.211, P = 0.039$),见图 3B。



注:A为COPD患者研究前后肺功能变化,* $P<0.05$;B为COPD患者血浆NE水平与FEV1/FVC的相关性分析

图3 血浆NE水平与患者肺功能之间的相关性分析

3 讨论

本研究发现,与健康对照组相比,COPD 患者血浆 NE 水平明显升高($P<0.05$)。COPD 导致机体激素水平异常的研究早已有报道,ZURFLUH 等^[8]的研究显示,肾上腺激素水平与 COPD 急性加重患者的病死率相关。肾上腺激素和 NE 同为儿茶酚胺类激素,虽然二者结构相似,但作用不尽相同,NE 的特异性更强,而肾上腺素作用更广泛,NE 以低水平持续释放到循环中,肾上腺素仅在压力期间释放^[9]。NE 会以能量消耗和磨损增加为代价,改变靶器官的状态,使其更活跃^[10]。笔者猜测,血浆 NE 水平可能更能反映 COPD 患者的心血管功能状态,对病情进展预测有一定帮助。

COPD 是一种进行性疾病,由于气流受限不完全可逆,特别是中重度患者会随着时间的推移而进一步恶化,中晚期患者药物治疗虽然可以延缓病情,但无法完全治愈。本研究也发现,经过为期 1 年的 LABA+ICS 药物治疗,中重度 COPD 患者肺功能并未出现改善,且呈下降趋势。呼吸急促是 COPD 患者的典型症状,也是患者焦虑和生活质量低下的根源^[11]。一般情况下,呼吸困难在患者长时间运动时表现最为明显,随着病情的加重,即便患者处于非活动状态,也会出现呼吸困难。本研究还发现,COPD 患者血浆 NE 水平与肺功能 FEV1/FVC 比率呈显著负相关。MAEKURA 等^[12]也发现在病情较重的 COPD 患者中,NE 水平与肺功能呈负相关,与本研究结果相似。可以推测,COPD 之所以会导致机体激素

紊乱,特别是肾上腺髓质激素的紊乱,与呼吸困难有很大关系。呼吸运动驱动和呼吸自主控制,在解剖学和功能上与脑干紧密相连,呼吸的不适感,表现在边缘系统的感觉运动整合区域,该区域控制呼吸自主控制,而呼吸运动驱动则与脑干中枢交感神经分泌有关^[13]。如果呼吸不顺畅,患者需要努力呼吸,会刺激脑干中枢交感神经,改变激素分泌状态。

本研究还发现,在为期 1 年的研究中,曾有 COPD 患者在急性加重发生前后的血浆 NE 水平波动较大,且以升高为主。表明 COPD 急性加重期患者的 NE 表达异常,急性加重的 COPD 患者,其呼吸困难问题更加严重,从而导致机体激素紊乱进一步加剧。NE 通过结合并激活位于细胞表面的受体发挥作用,导致心率增加,血压升高等,对心脏产生更大的压力^[14]。而晚期 COPD 会导致肺动脉高压,导致心脏右心室紧张,而急性加重造成心脏病发作,正是 COPD 患者死亡最常见的原因^[15]。因此,NE 可能随着 COPD 病程的进展,表达水平紊乱愈发严重,进而加重心脏负担,影响心脏功能,最终导致肺心病。总而言之,本研究结果表明,NE 可能是 COPD 病程进展的不良因素之一,然而,NE 在 COPD 中的作用机制,还需进一步深入研究。

本研究有几点不足:(1)研究的样本量较小,进一步研究需加大样本量。(2)研究只考虑了患者的肺功能状态,没有考虑到患者的血氧分压水平,该指标可能更能代表患者呼吸困难程度。(3)COPD 患者急性加重期血浆 NE 水平增加,对 COPD 的 NE 水平临床监测价值需进一步深入研究。

综上所述,相较于肺功能,血浆 NE 水平可能从另一方面反映了 COPD 患者的严重程度,并在 COPD 累及心脏的过程中起作用。因此,监测 COPD 患者血浆 NE 水平,在病情加重前提前干预,对改善 COPD 患者的预后有一定意义。

参考文献

- [1] VESTBO J, HURD S S, RODRIGUEZ-ROISIN R, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease; GOLD executive summary[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 187(4):347-365.
- [2] GELB A F, CHRISTENSON S A, NADEL J A. Understanding the pathophysiology of the asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome[J]. Curr Opin Pulm Med, 2016, 22(2):100-105.
- [3] TANK A W, LEE WONG D. Peripheral and central effects of circulating catecholamines[J]. Compr Physiol, 2015, 5(1):1-15.
- [4] MALPAS S C. Sympathetic nervous system overactivity and its role in the development of cardiovascular disease [J]. Physiol Rev, 2010, 90(2):513-557. (下转第 3400 页)

在鼻咽癌疗效评估及 TNM 分期和临床分期中的价值尚有待进一步研究。

参考文献

[1] CHUA M L, WEE J T, HUI E P, et al. Nasopharyngeal carcinoma[J]. Lancet, 2016, 387(10022): 1012-1024.

[2] XU X F, LU R Q, XIAO R, et al. Rta-IgG as a biomarker for diagnosis and post treatment prognostic of nasopharyngeal carcinoma[J]. Cancer Biomark, 2016, 16(3): 467-476.

[3] 许可葵, 史百高, 廖先珍, 等. 湖南省 2011 年肿瘤登记地区恶性肿瘤发病及死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2015, 24(5): 354-362.

[4] 邹艳花, 廖先珍, 许可葵, 等. 2009—2012 年湖南省肿瘤登记地区鼻咽癌的发病与死亡分析[J]. 实用预防医学, 2016, 23(12): 1415-1418.

[5] 中国鼻咽癌临床分期工作委员会. 中国鼻咽癌分期 2017 版(2008 鼻咽癌分期修订专家共识) [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2017, 26(10): 1119-1125.

[6] 祝元雪, 李晓江. EB 病毒 Rta 蛋白在鼻咽癌早期诊断中的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2013, 21(12): 2844-2846.

[7] AI P, WANG T, ZHANG H, et al. Determination of antibodies directed at EBV proteins expressed in both latent and lytic cycles in nasopharyngeal carcinoma [J]. Oral Oncol, 2013, 49(4): 326-331.

[8] 张晓琍, 周建林, 曹颖平, 等. 鼻咽癌筛查中三种 EB 病毒抗体检测的应用[J]. 中华检验医学杂志, 2015, 38(2): 111-114.

[9] 许琴, 郑水华, 林素香, 等. Rta/IgG 在珠海地区鼻咽癌诊

断中的应用价值[J]. 医学信息, 2014, 27(7): 97-98.

[10] 杜满兴, 王伟佳. 联合检测 Rta-IgG、EBNA1-IgA 和 VCA-IgA 抗体对中山地区鼻咽癌的诊断价值研究[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(13): 1856-1857.

[11] 朱文良, 梁新强, 章阳, 等. EB 病毒 Rta 蛋白抗体 IgG 在鼻咽癌诊断中的应用[J]. 中国癌症防治杂志, 2009, 1(3): 211-213.

[12] 唐国全, 沙慧芳, 唐玉竺, 等. 血清 EB 病毒 Rta-IgG 抗体检测对鼻咽癌的诊断价值[J]. 广西医学, 2014, 36(8): 1083-1085.

[13] 王朱健, 曹文俊, 陈浮, 等. 上海地区鼻咽癌患者血清 EB 病毒抗体检测结果分析[J]. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2012, 12(1): 40-41.

[14] 李筱莉, 陈燕, 郑瑞卿, 等. EB 病毒 Rta 蛋白抗体 IgG 联合两种抗体在鼻咽癌诊断和筛查中的应用价值[J]. 检验医学与临床, 2013, 10(3): 321-323.

[15] 邓洪, 曾毅, 郑裕明, 等. 自然人群 413164 人鼻咽癌血清学普查[J]. 中国癌症杂志, 2003, 13(2): 109-111.

[16] 刘文俊. 鼻咽癌放疗前后 EB 病毒 IgA 抗体水平变化及其临床意义[J]. 广西医学, 2016, 38(11): 1603-1605.

[17] 李仕伟, 林艳丽, 瞿卫, 等. 探讨 EB 病毒抗体对鼻咽癌筛查和疗效的临床价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2016, 23(1): 113-114.

[18] 杜云, 俞霞, 季明芳. EB 病毒血清抗体水平与鼻咽癌临床分期相关性研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2016, 43(19): 869-872.

(收稿日期: 2019-03-20 修回日期: 2019-06-12)

(上接第 3395 页)

[5] LIU X, TAN W, LIU Y, et al. The role of the beta2 adrenergic receptor on endothelial progenitor cells dysfunction of proliferation and migration in chronic obstructive pulmonary disease patients[J]. Expert Opin Ther Targets, 2013, 17(5): 485-500.

[6] KÖKTÜRK N, GÜRGÜN A, SEN E, et al. The View of the Turkish Thoracic Society on the Report of the GOLD 2017 Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD[J]. Turk Thorac J, 2017, 18(2): 57-64.

[7] NON E. Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society [J]. Am J Respir Crit Care Med, 1995, 152(3): 1107-1136.

[8] ZURFLUH S, NICKLER M, OTTIGER M, et al. Association of adrenal hormone metabolites and mortality over a 6-year follow-up in COPD patients with acute exacerbation[J]. Clin Chem Lab Med, 2018, 56(4): 669-680.

[9] EISENHOFER G, KOPIN I J, GOLDSTEIN D S. Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine[J]. Pharmacol Rev, 2004, 56(3): 331-349.

[10] RINAMAN L. Hindbrain noradrenergic A2 neurons; di-

verse roles in autonomic, endocrine, cognitive, and behavioral functions [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2011, 300(2): R222-R235.

[11] MAHLER D A. Mechanisms and measurement of dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Proc Am Thorac Soc, 2006, 3(3): 234-238.

[12] MAEKURA R, HIRAGA T, MIKI K, et al. Differences in physiological response to exercise in patients with different COPD severity [J]. Respir Care, 2014, 59(2): 252-262.

[13] SHIELDS R J. Functional anatomy of the autonomic nervous system[J]. J Clin Neurophysiol, 1993, 10(1): 2-13.

[14] CHISTIakov D A, ASHWELL K W, OREKHOV A N, et al. Innervation of the arterial wall and its modification in atherosclerosis[J]. Auton Neurosci, 2015, 193: 7-11.

[15] HIROTANI A, MAEKURA R, OKUDA Y, et al. Exercise-induced electrocardiographic changes in patients with chronic respiratory diseases: differential diagnosis by 99mTc-tetrofosmin SPECT [J]. J Nucl Med, 2003, 44(3): 325-330.

(收稿日期: 2019-03-16 修回日期: 2019-06-08)