

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.22.002

YKL-40 和 NGAL 联合检测在哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠患者中的诊断价值*

邓林锋¹, 石建邦^{2△}, 徐非州², 吴健卫²

九江市第一人民医院/南昌大学附属九江医院:1. 检验科;2. 呼吸内科, 江西九江 332000

摘要:目的 探讨 YKL-40 和中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白(NGAL)联合检测对哮喘-慢性阻塞性肺疾病(COPD)重叠(ACO)的诊断价值。**方法** 选取 2019 年 1 月至 2021 年 12 月就诊于该院呼吸内科门诊的 40 例 ACO 患者(重叠组)、40 例哮喘患者(哮喘组)、40 例 COPD 患者(COPD 组),同时选取同期在健康体检中心体检的健康者,其中包括 20 例健康吸烟者(健康吸烟组)及 20 例健康不吸烟者(健康不吸烟组)。采用酶联免疫吸附试验检测研究对象血清和痰中 YKL-40 与 NGAL 水平,采用单因素方差分析各组血清和痰 YKL-40 与 NGAL 水平差异,采用受试者工作特征曲线评价 YKL-40 与 NGAL 对 ACO 的诊断价值,采用多元逐步线性回归分析血清和痰 YKL-40 和 NGAL 水平与患者临床特征之间的相关性,采用 Pearson 直线相关性分析血清与痰 YKL-40 和 NGAL 水平的相关性。**结果** 重叠组、哮喘组及 COPD 组血清 YKL-40 水平明显高于健康吸烟组和健康不吸烟组($P<0.05$),重叠组和哮喘组血清 YKL-40 水平明显低于 COPD 组($P<0.05$)。重叠组和 COPD 组痰 YKL-40 水平明显高于哮喘组、健康吸烟组和健康不吸烟组($P<0.05$),重叠组痰 YKL-40 水平明显高于 COPD 组($P<0.05$),哮喘组和健康吸烟组痰 YKL-40 水平明显高于健康不吸烟组($P<0.05$)。重叠组和 COPD 组血清 NGAL 水平明显高于哮喘组、健康吸烟组和健康不吸烟组($P<0.05$),哮喘组和健康吸烟组血清 NGAL 水平明显高于健康不吸烟组($P<0.05$)。重叠组和 COPD 组痰 NGAL 水平明显高于哮喘组、健康吸烟组和健康不吸烟组($P<0.05$),哮喘组和健康吸烟组痰 NGAL 水平明显高于健康不吸烟组($P<0.05$)。血清 YKL-40 可以鉴别 ACO 和 COPD[曲线下面积(AUC)=0.944, $P<0.05$],血清 NGAL 水平可以鉴别 ACO 和哮喘(AUC=0.763, $P<0.05$);痰 YKL-40 水平既可以鉴别 ACO 与 COPD(AUC=0.868, $P<0.05$),也可鉴别 ACO 和哮喘(AUC=0.973, $P<0.05$),痰 NGAL 水平可以鉴别 ACO 和哮喘(AUC=0.982, $P<0.05$)。血清总 IgE、吸烟指数和 FEV₁/预计值均是血清和痰 YKL-40 的影响因素($P<0.05$);而 FEV₁/预计值是血清和痰 NGAL 的影响因素($P<0.05$)。血清 YKL-40 水平与痰 YKL-40 水平呈正相关($r=0.231$, $P=0.003$);而血清 NGAL 水平与痰 NGAL 水平呈正相关($r=0.472$, $P<0.05$)。**结论** YKL-40 和 NGAL 的联合检测对鉴别 ACO、哮喘及 COPD 有较高的临床价值,可能是诊断 ACO 的潜在生物标志物。

关键词:哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠; YKL-40; 中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白; 联合检测
中图法分类号:R446.6 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2022)22-3028-06

Diagnostic value of the combined detection of YKL-40 and NGAL in patients with asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap*

DENG Linfeng¹, SHI Jianbang^{2△}, XU Feizhou², WU Jianwei²

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Respiratory Medicine, Jiujiang First People's Hospital/Jiujiang Hospital Affiliated to Nanchang University, Jiujiang, Jiangxi 332000, China

Abstract: Objective To investigate the diagnostic value of the combined detection of YKL-40 and neutrophil gelatinase associated apolipoprotein (NGAL) for asthma-chronic obstructive pulmonary disease (COPD) overlap (ACO). **Methods** 40 ACO patients (overlap group), 40 asthma patients (asthma group), 40 COPD patients (COPD group) admitted in Department of Respiratory Medicine Clinic of the hospital from January 2019 to December 2021 were selected, and another 20 healthy smokers (healthy smoking group) and 20 healthy non-smoking (healthy non-smokers group) from the health examination center were selected. The levels of YKL-40 and NGAL in serum and sputum of the subjects were detected by enzyme linked immunosorbent assay. The differences of levels of YKL-40 and NGAL in serum and sputum were analyzed by one-way ANOVA. The diagnostic value of YKL-40 and NGAL in ACO were evaluated using the the receiver operating

* 基金项目:江西省卫生健康委科技计划项目(20202032)。
作者简介:邓林锋,女,主管技师,主要从事慢性阻塞性肺疾病与肺部感染研究。△ 通信作者, E-mail: shijianbang-dlf@163.com。

characteristic curve. The correlation between YKL-40 and NGAL in serum and sputum and clinical characteristics were analyzed by multiple stepped-linear regression analysis. Pearson linear correlation was used to analyze the correlation between serum and sputum YKL-40 and NGAL. **Results** The levels of serum YKL-40 in overlap group, asthma group and COPD group were significantly higher than those in healthy smoking group and healthy non-smoking group ($P < 0.05$), and the level of serum YKL-40 in overlap group and asthma group were significantly lower than those in COPD group ($P < 0.05$). The levels of YKL-40 in sputum in overlap group and COPD group were significantly higher than those in asthma group, healthy smoking group and healthy non-smoking group ($P < 0.05$). The level of YKL-40 in sputum in overlap group was significantly higher than that in COPD group ($P < 0.05$), and those in asthma group and healthy smoking group were significantly higher than that in healthy non-smoking group ($P < 0.05$). The levels of serum NGAL in overlap group and COPD group were significantly higher than those in asthma group, healthy smoking group and healthy non-smoking group ($P < 0.05$), the levels of serum NGAL in asthma group and healthy smoking group were significantly higher than that in healthy non-smoking group ($P < 0.05$). The levels of NGAL in sputum in overlap group and COPD group were significantly higher than those in asthma group, healthy smoking group and healthy non-smoking group ($P < 0.05$), and the levels of NGAL in sputum in asthma group and healthy smoking group were significantly higher than that in healthy non-smoking group ($P < 0.05$). Serum YKL-40 could distinguish ACO from COPD ($AUC = 0.944, P < 0.05$). Serum NGAL level could distinguish ACO from asthma ($AUC = 0.763, P < 0.05$). Sputum YKL-40 level could not only distinguish ACO from COPD ($AUC = 0.868, P < 0.05$), but also distinguish ACO from asthma ($AUC = 0.973, P < 0.05$). Sputum NGAL level could distinguish ACO from asthma ($AUC = 0.982, P < 0.05$). Serum total IgE, smoking index and FEV_1 /predicted value were the influencing factors of serum and sputum YKL-40 ($P < 0.05$), and FEV_1 /predicted value was the influencing factor of serum and sputum NGAL ($P < 0.05$). There was a positive correlation between serum YKL-40 and sputum YKL-40 ($r = 0.231, P = 0.003$). There was also a positive correlation between serum NGAL and sputum NGAL ($r = 0.472, P < 0.05$). **Conclusion** The combined detection of YKL-40 and NGAL has high clinical value in differentiating ACO, asthma and COPD, and may be potential biomarkers of ACO diagnosis.

Key words: asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap; YKL-40; neutrophil gelatinase associated apolipoprotein; combined detection

2014 年慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 全球倡议 (GOLD) 和哮喘全球倡议 (GINA) 联合提出哮喘-COPD 重叠 (ACO) 的概念^[1]。ACO 患者不但具有 COPD 的部分特征, 而且还具有支气管哮喘的部分临床特征, 而小气道结构的变化是 ACO 的独特病理生理特点。研究表明, 与 COPD 或哮喘患者比较, ACO 患者发作频率明显增加, 病情更重, 肺功能下降更快, 生活质量更差, 且死亡率更高, 因此早期识别 ACO 具有重要意义^[2]。目前 ACO 发病机制尚未完全明确, 临床诊断主要依据患者疾病特征及肺功能等综合判断, 缺乏可靠的诊断生物标志物。

YKL-40 可由多种细胞分泌, 包括中性粒细胞、活化的巨噬细胞、分化晚期的巨噬细胞、分化的血管平滑肌细胞、内皮细胞、关节炎软骨细胞等, 它可诱导多种慢性炎症性疾病的发生, 如骨关节炎、哮喘等^[3]。YKL-40 是辅助型 T 细胞 2 (Th2) 介导的炎症和组织重塑的关键调节因子, 可刺激树突状细胞聚集活化, 并抑制 T 细胞和巨噬细胞凋亡。血清 YKL-40 水平与上皮基底膜厚度以及气道壁中的细胞外基质沉

积呈正相关, 其在气道重塑中起着重要的作用^[4]。MATSUURA 等^[5]的研究发现, 吸烟的 COPD 患者血清 YKL-40 水平明显高于不吸烟的 COPD 患者。JAMES 等^[6]同样发现, 与健康对照组比较, 哮喘组和 COPD 组的血清 YKL-40 水平均有升高, 但 COPD 组升高更明显。鉴于 YKL-40 与吸烟和气道重塑的相关性, 以及 ACO、COPD 和哮喘患者中 YKL-40 水平存在差异, 笔者认为 YKL-40 可能有助于 ACO 的诊断。中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白 (NGAL) 是一种急性期反应蛋白, 主要由中性粒细胞分泌, 也能由各种上皮细胞, 包括肺泡上皮细胞、肾脏上皮细胞、消化道内皮细胞等分泌^[7]。NGAL 与中性粒细胞性炎症、吸烟和支气管气道重塑有关, 并可在血清和肺泡灌洗液中检测到^[8]。EAGAN 等^[7]研究发现, COPD 患者血清 NGAL 水平明显高于健康者, 且气道阻塞程度越严重者血浆 NGAL 水平越高。提示 NGAL 对 ACO 的诊断有较大的临床意义, 可能是诊断 ACO 的生物标志物。

本研究旨在探讨血清和痰中 YKL-40 和 NGAL

水平对 ACO 的诊断价值,以及探讨临床特征与血清和痰中 YKL-40 和 NGAL 水平的关系,以期为临床的精准治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1 月至 2021 年 12 月就诊于本院呼吸内科门诊的 40 例 ACO 患者(重叠组)、40 例哮喘患者(哮喘组)、40 例 COPD 患者(COPD 组),同时选取同期在健康体检中心体检的健康者,其中包括 20 例健康吸烟者(健康吸烟组)及 20 例健康不吸烟者(健康不吸烟组)。重叠组、哮喘组及 COPD 组纳入标准(全部满足):(1)年龄 40~80 岁。(2)重叠组患者符合 GINA 2014 年版制订的关于 ACO 的诊断标准^[1],即满足以下两个诊断标准之一,①40 岁之前诊断为哮喘,具备气流受限的证据[使用支气管扩张剂后第 1 秒用力呼气容积(FEV_1)/用力肺活量(FVC)<0.7];②既往诊断或新诊断的 COPD,使用支气管扩张剂后 FEV_1 改善>12%且绝对值>200 mL)。(3)哮喘组符合 GINA 2014 年制订的关于哮喘的诊断标准^[1],并处于稳定期。(4)COPD 组患者符合中华医学会呼吸病分会慢性阻塞性肺疾病学组制订的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)》的诊断标准^[9],并处于稳定期。(5)自愿配合完成研究。健康吸烟组和健康不吸烟组纳入标准(全部满足):(1)年龄 40~80 岁,无过敏史;(2)最近 4 周内无上、下呼吸道感染史;(3)无慢性呼吸道疾病或其他系统严重疾病史;(4)可完成肺功能检查及肺功能正常;(5)自愿配合完成研究。排除标准(满足其中之一):(1)心脏动力学不稳定;(2)合并其他呼吸系统疾病,如典型支气管扩张、典型肺纤维化、睡眠呼吸暂停、肺结核等;(3)存在任何系统恶性肿瘤;(4)最近 1 个月病情出现急性加重并使用糖皮质激素或抗菌药物;(5)有自身免疫性疾病、精神疾病、神经肌肉疾病或严重脑血管意外后遗症。本研究经本院伦理委员会审批,所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 方法 所有研究对象均记录血常规、红细胞沉降率(ESR)、C 反应蛋白(CRP)、性别、肺功能(FEV_1 和 FVC)、吸烟史等。(1)血液标本:分别收集研究对象清晨空腹外周静脉血于 EDTA 抗凝管中(2 管,5 mL),常温下静置 30 min,然后分别以 8 cm 离心半径,3 000 r/min 离心 10 min,分别留取血清于-80℃冰箱保存待测。(2)痰标本:通过超声雾化吸入高渗(3%)盐水诱导患者咳出痰液(合格痰标本满足痰直接涂片光镜下每低倍镜视野下痰标本的白细胞数>25 个、鳞状上皮细胞<10 个,或鳞状上皮细胞数:白细胞数<1:2.5);合格痰标本予以 0.1%二硫苏糖醇磷酸盐缓冲液(PBS)处理后离心,吸取上清液于 EP 管中,-80℃保存待测。(3)采用酶联免疫吸附试验检测血清和痰上清液中 YKL-40 及 NGAL 水平,试剂

盒购自美国 R&D 公司,试验步骤严格按照说明书操作。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行数据统计分析。所有计量数据均进行正态性检验,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两组间比较采用独立样本 t 检验。血清和痰 YKL-40 和 NGAL 水平与患者临床特征之间的关系分析采用多元逐步线性回归分析方法。血清与痰 YKL-40 和 NGAL 水平的相关性分析采用 Pearson 直线相关性分析。利用受试者工作特征(ROC)曲线评估血清和痰 YKL-40 与 NGAL 水平对于鉴别 ACO 和非 ACO 的价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组研究对象一般临床特征和生物标志物水平比较 所有研究对象年龄、性别比例、ESR、CRP、白细胞计数及淋巴细胞计数比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。与重叠组和哮喘组比较,COPD 组吸烟指数更高($P<0.05$),嗜酸性粒细胞计数、呼出一氧化氮($FeNO$)和血清总 IgE 水平更低($P<0.05$)。与哮喘组比较,重叠组和 COPD 组 FEV_1 、 FEV_1 /预计值、FVC 及 FEV_1 /FVC 更低($P<0.05$)。重叠组、哮喘组及 COPD 组血清 YKL-40 水平明显高于健康吸烟组和健康不吸烟组($P<0.05$),重叠组和哮喘组血清 YKL-40 水平明显低于 COPD 组($P<0.05$),重叠组和哮喘组之间及健康吸烟组和健康不吸烟组之间血清 YKL-40 水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。重叠组和 COPD 组痰 YKL-40 水平明显高于哮喘组、健康吸烟组和健康不吸烟组($P<0.05$),重叠组痰 YKL-40 水平明显高于 COPD 组($P<0.05$),哮喘组和健康吸烟组痰 YKL-40 水平明显高于健康不吸烟组($P<0.05$),而哮喘组和健康吸烟组痰 YKL-40 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。重叠组和 COPD 组血清 NGAL 水平明显高于哮喘组、健康吸烟组和健康不吸烟组($P<0.05$),哮喘组和健康吸烟组血清 NGAL 水平明显高于健康不吸烟组($P<0.05$),而哮喘组和健康吸烟组之间及 COPD 组和重叠组之间血清 NGAL 水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。重叠组和 COPD 组痰 NGAL 水平明显高于哮喘组、健康吸烟组和健康不吸烟组($P<0.05$),哮喘组和健康吸烟组痰 NGAL 水平明显高于健康不吸烟组($P<0.05$),而哮喘组和健康吸烟组之间及 COPD 组和重叠组之间痰 NGAL 水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 血清和痰 YKL-40 和 NGAL 水平鉴别 ACO 的价值 血清 YKL-40 水平可以鉴别 ACO 和 COPD [曲线下面积(AUC)=0.944, $P<0.01$],而不能鉴别 ACO 和哮喘;血清 NGAL 水平可以鉴别 ACO 和哮

喘($AUC=0.763, P<0.01$),而不能鉴别 ACO 和 COPD。痰 YKL-40 水平既可以鉴别 ACO 与 COPD ($AUC=0.868, P<0.01$),也可鉴别 ACO 和哮喘 ($AUC=0.973, P<0.01$);痰 NGAL 水平可以鉴别 ACO 和哮喘($AUC=0.982, P<0.01$),而不能鉴别 ACO 和 COPD。见表 2。

表 1 各组研究对象一般临床特征和生物标志物水平比较

项目	重叠组 (<i>n</i> =40)	哮喘组 (<i>n</i> =40)	COPD 组 (<i>n</i> =40)	健康吸烟组 (<i>n</i> =20)	健康不吸烟组 (<i>n</i> =20)	<i>F</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	63.85±6.36	60.88±7.00	64.68±7.16	62.25±7.22	64.05±7.97	1.78	0.140
男/女(<i>n</i> / <i>n</i>)	19/21	22/18	25/15	11/9	11/9	1.82	0.770
吸烟史(从不/曾经/目前, <i>n</i> / <i>n</i> / <i>n</i>)	14/16/10	17/16/7	4/23/13	0/0/20	20/0/0	99.77	<0.001
吸烟指数($\bar{x}\pm s$,包/年)	25.04±10.82	20.48±8.66	34.94±7.91	35.90±9.79	—	16.76	<0.001
ESR($\bar{x}\pm s$,mm/h)	8.80±4.15	8.52±3.99	9.98±4.39	7.70±3.16	7.35±3.30	1.96	0.100
CRP($\bar{x}\pm s$,mg/dL)	9.35±4.34	9.33±4.19	8.38±4.62	7.40±2.14	7.15±2.96	1.80	0.130
外周血细胞计数($\bar{x}\pm s$)							
白细胞计数($\times 10^9$ /L)	6.79±1.46	6.48±1.48	6.90±1.48	6.47±1.64	6.54±1.60	0.57	0.680
嗜酸性粒细胞计数($\times 10^8$ /L)	4.79±2.28	4.52±2.36	2.98±1.25	2.44±1.36	2.24±1.41	11.88	<0.001
嗜中性粒细胞计数($\times 10^9$ /L)	4.67±1.35	4.55±1.30	4.98±1.20	4.08±1.27	4.05±1.03	2.75	0.030
淋巴细胞计数($\times 10^9$ /L)	1.15±0.46	1.10±0.46	1.12±0.47	1.20±0.50	1.22±0.56	0.31	0.870
FEV ₁ ($\bar{x}\pm s$,L)	1.43±0.13	1.70±0.13	1.40±0.13	1.99±0.13	2.01±0.16	126.56	<0.001
FEV ₁ /预计值($\bar{x}\pm s$,%)	69.58±5.54	83.91±8.26	68.08±6.30	92.45±7.63	93.46±7.03	88.15	<0.001
FVC($\bar{x}\pm s$,L)	2.19±0.19	2.33±0.18	2.15±0.17	2.63±0.20	2.68±0.17	47.71	<0.001
FEV ₁ /FVC($\bar{x}\pm s$,%)	65.27±3.99	73.12±2.05	65.00±2.84	75.90±3.99	74.85±3.54	81.14	<0.001
FeNO($\bar{x}\pm s$,ppb)	26.15±8.32	23.71±8.93	14.53±4.10	11.04±3.97	9.77±3.21	37.27	<0.001
总 IgE($\bar{x}\pm s$,IU/mL)	287.65±101.06	268.03±104.55	69.45±35.78	75.95±41.72	73.05±34.60	70.96	<0.001
血清 YKL-40($\bar{x}\pm s$,ng/mL)	11.78±2.80	12.08±2.53	19.33±4.01	7.93±1.24	6.49±0.90	95.68	<0.001
血清 NGAL($\bar{x}\pm s$,ng/mL)	109.95±22.03	90.11±15.85	116.24±23.87	92.39±17.05	77.15±15.70	19.02	<0.001
痰 YKL-40($\bar{x}\pm s$,ng/mL)	90.33±20.72	48.64±10.12	61.46±15.77	42.61±14.08	23.98±9.03	79.84	<0.001
痰 NGAL($\bar{x}\pm s$,ng/mL)	136.48±28.92	63.34±12.79	133.72±26.83	66.47±14.68	56.95±10.96	111.73	<0.001

注:—为无数据。

表 2 血清和痰 YKL-40 和 NGAL 鉴别 ACO 的 ROC 曲线分析

项目	血清		痰	
	YKL-40	NGAL	YKL-40	NGAL
重叠组与 COPD 组				
AUC(95%CI)	0.944(0.895~0.998)	0.567(0.441~0.694)	0.868(0.791~0.944)	0.552(0.424~0.680)
最佳截断值(ng/mL)	12.880	98.315	67.900	153.800
灵敏度/特异度	0.975/0.750	0.775/0.350	0.900/0.675	0.425/0.225
<i>P</i>	<0.001	0.299	<0.001	0.424
重叠组和哮喘组				
AUC(95%CI)	0.547(0.421~0.674)	0.763(0.659~0.868)	0.973(0.938~1.000)	0.982(0.953~1.000)
最佳截断值(ng/mL)	11.205	92.535	63.750	77.800
灵敏度/特异度	0.575/0.500	0.800/0.575	0.925/0.950	0.975/0.775
<i>P</i>	0.465	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 血清及痰 YKL-40 和 NGAL 水平与临床特征之间的关系分析 将重叠组、哮喘组和 COPD 组患者生物标志物汇集分析,采用多元逐步线性回归分析方法分析作为依赖因素的生物标志物水平与临床变量之

间的关系。结果显示,血清总 IgE、吸烟指数和 FEV₁/预计值均是血清和痰 YKL-40 的影响因素($P<0.05$);而 FEV₁/预计值是血清和痰 NGAL 的影响因素($P<0.05$)。见表 3。

表 3 血清和痰 YKL-40 和 NGAL 与临床变量的多元逐步线性回归分析					
项目	系数	标准误	标准系数	<i>t</i>	<i>P</i>
血清 YKL-40					
总 IgE	-0.150	0.003	-0.422	-5.118	<0.001
吸烟指数	0.057	0.025	0.190	2.313	0.022
FEV ₁ /预计值	-0.079	0.037	-0.164	-2.105	0.037
痰 YKL-40					
总 IgE	0.053	0.017	0.295	3.204	0.002
吸烟指数	0.061	0.029	0.196	2.226	0.031
FEV ₁ /预计值	-0.967	0.211	-0.401	-4.596	<0.001
血清 NGAL					
FEV ₁ /预计值	-0.667	0.218	-0.279	-3.052	<0.001
痰 NGAL					
FEV ₁ /预计值	-0.032	0.345	-0.477	-5.888	<0.001

2.4 血清及痰中 YKL-40 和 NGAL 相关性分析 血清 YKL-40 与痰 YKL-40 水平呈正相关($r=0.231$, $P=0.003$);而血清 NGAL 与痰 NGAL 水平呈正相关($r=0.472$, $P<0.01$)。

3 讨 论

本研究探讨了血清和痰中 YKL-40 和 NGAL 作为生物标志物从哮喘和 COPD 中鉴别 ACO 的能力,结果显示,COPD 患者血清 YKL-40 水平明显高于 ACO 和哮喘患者;而哮喘患者血清 NGAL 水平明显低于 ACO 患者。ACO 患者痰 YKL-40 水平明显高于哮喘和 COPD 患者,ACO 患者痰 NGAL 水平明显高于哮喘患者。与 COPD 患者比较,ACO 患者血清 YKL-40 水平较低,而痰 YKL-40 水平较高;与哮喘患者比较,ACO 患者血清和痰 NGAL 水平较高,且痰 YKL-40 水平较高。ACO 是同时具有哮喘和 COPD 特征的一类疾病,具有独特的病理生理特征;血清和痰 YKL-40 和 NGAL 水平可能是鉴别 ACO 与哮喘和 COPD 的有价值的生物标志物。

YKL-40 是 Th2 介导的炎症反应和组织重塑的关键调节剂^[10]。有研究表明,在支气管哮喘患者血清及肺组织中 YKL-40 水平明显升高,且与疾病的严重程度及气道重塑有关^[11]。本研究表明,ACO、哮喘和 COPD 患者血清 YKL-40 水平均明显高于健康吸烟者和健康不吸烟者,但哮喘和 ACO 患者之间血清 YKL-40 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。而 JAMES 等^[6]的研究报道,COPD 患者 YKL-40 水平

的升高较哮喘患者更明显,这也与本研究结果相似。本研究结果显示,健康吸烟者血清 YKL-40 水平高于健康不吸烟者,这表明血清 YKL-40 可能与吸烟引起气道或系统性炎症有关。国外研究表明,血清 YKL-40 水平可用于鉴别 ACO 和 COPD^[12],这与本研究结果相似。笔者通过多元逐步线性回归分析发现,血清总 IgE、吸烟指数和 FEV₁/预计值均是血清和痰 YKL-40 的影响因素($P<0.05$)。重叠组、哮喘组、COPD 组及健康吸烟组痰 YKL-40 水平均明显高于健康不吸烟组,且重叠组明显高于哮喘组和 COPD 组,这提示 ACO 患者气道炎症反应可能更严重,从而导致 ACO 患者更易出现急性加重的情况。而血清和痰 YKL-40 水平仅呈弱相关,这可能与本研究所有入组患者均为稳定期及纳入标本量有限有关。因此,YKL-40 可能是临床上鉴别 ACO 的潜在生物标志物^[13],将来需要进行更多多中心前瞻性的研究以阐明 YKL-40 在慢性气道疾病发病机制中的作用。

目前研究表明,NGAL 与吸烟和慢性感染相关疾病的炎症和肺气肿高度相关^[7]。而 ACO 在长期吸烟和反复发作的哮喘患者中很常见,特别是在老年患者中^[14]。本研究表明,重叠组、哮喘组、COPD 组及健康吸烟组血清 NGAL 水平均明显高于健康不吸烟组,COPD 组和重叠组均高于哮喘组,但在 COPD 组和重叠组之间差异无统计学意义($P>0.05$)。重叠组和 COPD 组中痰 NGAL 水平均明显高于哮喘组、健康吸烟组和健康不吸烟组。ROC 曲线分析结果显示,血清和痰 NGAL 均可用于鉴别 ACO 和哮喘。多元逐步线性回归分析结果显示,FEV₁/预计值是血清和痰 NGAL 的影响因素($P<0.05$)。且血清与痰 NGAL 呈正相关,这表明肺功能越差的患者血清及痰 NGAL 水平可能更高。COPD 患者的气道炎症细胞以中性粒细胞、CD8⁺ T 淋巴细胞为主,血清和痰 NGAL 水平的升高与气道中性粒细胞炎症反应和呼吸道上皮持续损伤有关。本研究结果也证实了 ACO 具有与 COPD 相似的炎症反应,且与哮喘之间存在差异,这与以往研究结果相似^[15]。

目前关于 ACO 前瞻性治疗相关研究较少,未来需要基于不同表型的患者制订最佳的治疗方案^[16]。血清和痰 YKL-40 是鉴别 ACO 和 COPD 有价值的生物标志物,同时血清和痰 NGAL 是鉴别 ACO 和哮喘有价值的标志物,因此可通过 YKL-40 和 NGAL 的联合检测来鉴别 ACO,这些对于早期识别 ACO 及随后的靶向干预具有重要临床意义。在未来需要进一步研究这些生物标志物在疾病发病机制中的可能作用,同时增加样本量来进一步确定 YKL-40 和 NGAL 的鉴别意义,并通过疾病严重程度的分层研究进一步分

析生物标志物在 ACO、哮喘及 COPD 治疗指导和预防判断等多方面的可能价值。

参考文献

- [1] Global Initiative for Asthma. Diagnosis of disease of chronic airflow limitation; asthma, COPD and asthma-COPD overlap syndrome(ACOS)[EB/OL]. (2014-08-05)[2021-11-24]. [http://www. goldcopd. org/asthma-copd-overlap. html](http://www.goldcopd.org/asthma-copd-overlap.html).
- [2] MENEZES A M, MONTES DE O M, PÉREZ-PADILLA R, et al. Increased risk of exacerbation and hospitalization in subjects with an overlap phenotype: COPD-asthma[J]. Chest, 2014, 145(2): 297-304.
- [3] GOMEZ J L, YAN X, HOLM C T, et al. Characterisation of asthma subgroups associated with circulating YKL-40 levels[J]. Eur Respir J, 2017, 50(4): 1700800.
- [4] BARA I, OZIER A, GIRODET P O, et al. Role of YKL-40 in bronchial smooth muscle remodeling in asthma[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 185(7): 715-722.
- [5] MATSUURA H, HARTL D, KANG M J, et al. Role of breast regression protein-39 in the pathogenesis of cigarette smoke-induced inflammation and emphysema[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2011, 44(6): 777-786.
- [6] JAMES A J, REINIUS L E, VERHOEK M, et al. Increased YKL-40 and chitotriosidase in asthma and chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 193(2): 131-142.
- [7] EAGAN T M, DAMAS J K, UELAND T, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin a biomarker in COPD[J]. Chest, 2010, 138(4): 888-895.
- [8] KOBAYASHI S, HANAGAMA M, YAMANDA S, et al. Inflammatory biomarkers in asthma-COPD overlap syndrome[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2016, 11

(7): 2117-2123.

- [9] 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]. 中国结核和呼吸杂志, 2013, 36(4): 255-264.
- [10] XU Q, CHAI S J, QIAN Y Y, et al. Breast regression protein-39 (BRP-39) promotes dendritic cell maturation in vitro and enhances Th2 inflammation in murine model of asthma[J]. Acta Pharmacol Sin, 2012, 33(12): 1525-1532.
- [11] KONRADSEN J R, JAMES A, NORDLUND B, et al. The chitinase-like protein YKL-40: a possible biomarker of inflammation and airway remodeling in severe pediatric asthma[J]. J Allergy Clin Immunol, 2013, 132(2): 328-335.
- [12] SHIRAI T, HIRAI K, GON Y, et al. Combined assessment of serum periostin and YKL-40 may identify asthma-COPD overlap[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2019, 7(1): 134-145.
- [13] JIN Y, SONG J, XU F, et al. Association between YKL-40 and asthma: a systematic meta-analysis[J]. Sleep Breath, 2021, 25(2): 21-29.
- [14] KILJANDER T, HELIN T, VENHO K, et al. Prevalence of asthma-COPD overlap syndrome among primary care asthmatics with a smoking history: a cross-sectional study[J]. NPJ Prim Care Respir Med, 2015, 25(16): 15047.
- [15] WANG J, LV H, LUO Z, et al. Plasma YKL-40 and NGAL are useful in distinguishing ACO from asthma and COPD[J]. Respir Res, 2018, 19(1): 47.
- [16] MASELLI D J, HANANIA N A. Management of asthma COPD overlap[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2019, 123(4): 335-344.

(收稿日期: 2021-12-16 修回日期: 2022-04-08)

(上接第 3027 页)

- 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 29-31.
- [8] 张丹. 自拟“温经通便汤”治疗女性功能性便秘的临床观察[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2018.
- [9] 赵贞贞, 林征, 林琳, 等. 中文版患者便秘状况评估量表在应用评价中的信效度研究[J]. 中华护理杂志, 2010, 45(12): 1124-1126.
- [10] 郭晓峰, 柯美云, 潘国宗, 等. 北京地区成人慢性便秘整群、分层、随机流行病学调查及其相关因素分析[J]. 中华消化杂志, 2002, 22(10): 637-638.
- [11] MUGIE S M, BENNINGA M A, LORENZO C D. Epidemiology of constipation in children and adults[J]. Gastro-

enterology, 2011, 140(5): 3-18.

- [12] 刘宝华, 刘沂. 国内外便秘诊治指南比较分析[J]. 第三军医大学学报, 2019, 41(19): 1845-1850.
- [13] 何丰华, 刘毓姿, 吴晔, 等. 加减黄芪汤治疗气虚型老年功能性便秘[J]. 环球中医药, 2014, 38(S2): 29.
- [14] 徐春甫. 古今医统大全集要[M]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 2007: 247-248.
- [15] 姜华, 高强强, 牛魁, 等. 通调三焦法治疗湿热蕴结型功能性便秘的疗效[J]. 临床医学研究与实践, 2018, 3(29): 104-105.

(收稿日期: 2021-12-22 修回日期: 2022-06-05)