

changes of serum hs-CRP, IL-4 and NLR in COPD patients are closely related to PAH. They can be used as evaluation indicators for COPD with PAH.

【Key words】 Chronic obstructive pulmonary disease; Pulmonary arterial hypertension; Hypersensitivity C-reactive protein; Interleukin-4; Neutrophil to lymphocyte ratio

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 以气流受阻为主要特征, 其患病率随着空气污染程度的加重显著增加^[1]。肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension, PAH) 是 COPD 常见并发症, 据统计, 我国 COPD 相关的 PAH 占比 60%, PAH 是导致 COPD 患者死亡的重要原因之一^[2]。因此, 及早发现 COPD 并发 PAH 至关重要。近年来, 炎症反应在 COPD 相关 PAH 发生发展中得到越来越多关注。超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 含量在受到急性损伤或炎症刺激后快速升高, 可增强吞噬功能, 调控嗜中性粒细胞, 在 COPD 进展过程中, 患者血液中 hs-CRP 浓度明显升高, 因此, hs-CRP 可用于 COPD 疾病进展的监测^[3,4]。白介素-4 (IL-4) 作为一种代表性的 CD4⁺ 细胞因子, 可反映机体 Th1/Th2 平衡, 影响 COPD 疾病进展^[5]。中性粒细胞/淋巴细胞比值 (NLR) 可反映炎症反应的活跃程度, 促进下游炎症因子扩散, 从而影响 PAH 发

展^[6]。本研究旨在分析 COPD 患者 hs-CRP、IL-4、NLR 水平以及与 PAH 间关系, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 3 月至 2024 年 1 月山西医科大学第一附属医院收治的 110 例 COPD 患者。纳入标准: ①符合 COPD 的诊断标准^[7]; ②患者及家属知情并签署同意书。排除标准: ①病情重需要机械通气辅助呼吸的患者; ②合并肝肾衰竭、心血管系统及脑血管病患者; ③恶性肿瘤; ④自身免疫性、风湿免疫性疾病; ⑤合并肺结核等其他呼吸系统疾病; ⑥其他原因导致 PAH, 如遗传性 PAH 等。110 例患者中男 69 例, 女 41 例, 年龄 60~80 岁 [(63.28±7.71) 岁]。根据是否发生 PAH^[8], 分为单纯 COPD 组 62 例, COPD 合并 PAH 组 48 例, 两组一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。本研究已获得伦理委员会批准 (编号: KYLL-2021-023)。

表 1 两组一般资料比较

组别	n	性别 [n (%)]		年龄 (岁)	体质量指数 (kg/m ²)	病程 (年)	吸烟史 [n (%)]	
		男	女				有	无
单纯 COPD 组	62	42 (67.74)	20 (32.26)	63.21±6.94	22.19±2.38	8.26±1.05	24 (38.71)	38 (61.29)
COPD 合并 PAH 组	48	27 (56.25)	21 (43.75)	63.38±8.69	22.50±3.02	8.17±1.21	19 (39.58)	29 (60.42)
统计量		$\chi^2=1.528$		$t=0.114$	$t=0.602$	$t=0.417$	$\chi^2=0.009$	
P		0.216		0.909	0.548	0.677	0.926	

1.2 方法 ①测定肺功能: 使用日本进口捷斯特肺功能仪检测第 1 秒用力呼气容积占用力肺活量百分比 (FEV₁/FVC), 心脏超声检查收缩期肺动脉压力。②测定血清 hs-CRP、IL-4、NLR 水平: 采集患者空腹静脉血 6 ml, 3500 r/min, 4℃, 离心 15 min, 收集上清液, 血液系统分析仪器检测淋巴细胞和中性粒细胞, 计算 NLR, 采用酶联免疫吸附试验法评估 hs-CRP 和 IL-4 水平。

1.3 观察指标 比较两组一般资料、肺动脉压力、肺功能、hs-CRP、IL-4 和 NLR 水平; 评估 hs-CRP、IL-4 和 NLR 对 COPD 合并 PAH 诊断价值。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 24.0 软件分析数据。计量资料以均数±标准差表示, 组间比较采用独立样本 *t* 检验; 计数资料以例数 (%) 表示, 组间比较采

用 χ^2 检验; 影响因素分析采用 Logistic 回归分析; 采用 ROC 曲线评估诊断效能。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组肺动脉压力、肺功能、hs-CRP、IL-4、NLR 水平比较 COPD 合并 PAH 组肺动脉压力、hs-CRP、IL-4 和 NLR 显著高于单纯 COPD 组, FEV₁/FVC 显著低于单纯 COPD 组 ($P<0.05$)。见表 2。

2.2 COPD 合并 PAH 患者肺动脉压力、肺功能与 hs-CRP、IL-4、NLR 水平相关性 COPD 合并 PAH 患者 hs-CRP、IL-4 和 NLR 与肺动脉压力呈正相关 ($P<0.05$), 与 FEV₁/FVC 呈负相关 ($P<0.05$)。见表 3。

2.3 血清 hs-CRP、IL-4、NLR 与 COPD 合并 PAH 的关系分析 经二元 Logistic 分析显示, hs-CRP、IL-4、NLR 水平是发生 COPD 合并 PAH 的独立危险因素 ($P<0.05$)。见表 4。

【基金项目】山西省回国留学人员科研基金资助项目 (编号: 2022-191)

【通讯作者】庞 敏

表 2 两组肺动脉压力、肺功能、hs-CRP、IL-4、NLR 水平比较

组别	n	肺动脉压力(mmHg)	FEV ₁ /FVC(%)	hs-CRP(mg/L)	IL-4(pg/ml)	NLR
单纯 COPD 组	62	28.28±6.34	61.36±5.31	38.32±7.87	40.36±4.22	2.54±0.78
COPD 合并 PAH 组	48	49.36±7.24	48.32±4.87	53.69±4.78	48.22±4.12	3.76±0.89
t		16.252	13.239	12.005	9.788	7.649
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 COPD 合并 PAH 患者肺动脉压力、肺功能与 hs-CRP、IL-4、NLR 水平相关性

变量	hs-CRP		IL-4		NLR	
	r	P	r	P	r	P
肺动脉压力	0.874	<0.05	0.869	<0.05	0.833	<0.05
FEV ₁ /FVC	-0.595	<0.05	-0.590	<0.05	-0.502	<0.05

表 4 血清 hs-CRP、IL-4、NLR 与 COPD 合并 PAH 的关系分析

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95% CI
hs-CRP	3.441	0.634	29.457	<0.001	31.218	9.010 ~ 108.163
IL-4	0.004	0.001	16.000	<0.001	1.004	1.002 ~ 1.006
NLR	0.172	0.035	24.150	<0.001	1.188	1.109 ~ 1.272

2.4 血清 hs-CRP、IL-4、NLR 对 COPD 合并 PAH

诊断价值分析 ROC 曲线结果显示,血清 hs-CRP、

IL-4、NLR 及联合预测 COPD 合并 PAH 的 AUC 值依次为 0.956、0.918、0.860 和 0.981。见表 5。

表 5 血清 hs-CRP、IL-4、NLR 对 COPD 合并 PAH 的诊断价值分析

检测项目	AUC	95% CI	约登指数	敏感度(%)	特异度(%)	截断值
hs-CRP	0.956	0.916 ~ 0.996	0.684	95.83	72.58	46.26(mg/L)
IL-4	0.918	0.862 ~ 0.973	0.637	89.58	74.19	43.47(pg/ml)
NLR	0.860	0.789 ~ 0.931	0.633	87.50	75.81	2.84
联合检测	0.981	0.955 ~ 1.000	0.688	97.92	70.96	-

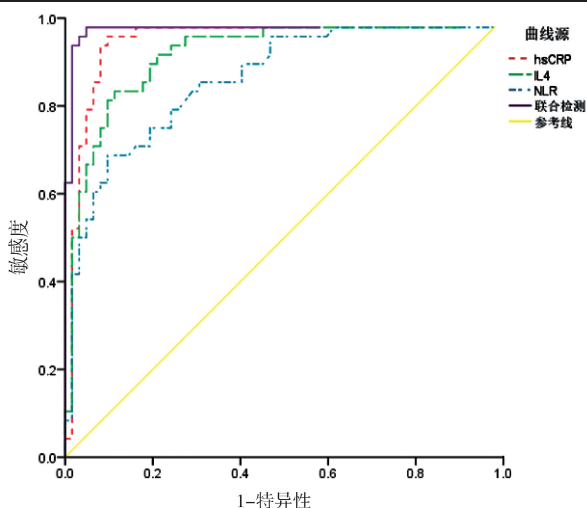


图 1 血清 hs-CRP、IL-4、NLR 及联合检测对 COPD 合并 PAH 的诊断价值 ROC 曲线

3 讨论

COPD 患者由于气道受限,肺部组织不断受到损伤和刺激,产生非特异性炎症反应,肺血管结构发生改变,增加肺循环阻力,诱发 PAH,严重情况下,可能导致呼吸衰竭,对患者生命安全构成威

胁^[9]。COPD 合并 PAH 患病率为(576 ~ 687)/10000,在病程较长或合并基础疾病的患者中,该比例可能进一步上升^[10]。因此,对 COPD 合并 PAH 的早期诊断具有重要意义,但目前尚无统一指标评价 COPD 合并 PAH 病情。既往研究多是利用心脏超声或右心导管等手段诊断 PAH,但右心导管有创伤、成本较高等局限性,而心脏超声对肺动脉压力的计算受到操作者主观感觉影响,存在一定误差^[11]。

相比之下,血清学标志物的研究测试更加经济,创伤更小,患者接受度更高。报道指出,研究表明,COPD 患者在发展 PAH 的过程中,其血管内皮细胞处于高炎症状态^[12]。在 COPD 患者中,炎症反应被认为是气道炎症、肺部组织破坏和纤维化的主要驱动力之一。hs-CRP 是一种炎症标志物,其水平升高可能反映了机体内炎症状态的加重,在 COPD 合并 PAH 的情况下,炎症反应可能进一步加剧,导致 hs-CRP 水平的升高,因此,hs-CRP 可以作为评估炎症程度和疾病活动性的指标^[13,14]。IL-4 是一种细胞因子,参与调节免疫反应和炎症过程,IL-4 水平

的变化可反映机体的免疫状态和炎症程度,IL-4 的异常表达可能导致免疫失衡,加剧疾病病情^[15]。中性粒细胞与淋巴细胞是 NLR 的两种白细胞组成部分,可较准确地反映患者的炎症反应,通常用于评估与呼吸系统疾病相关的炎症^[16]。NLR 升高可能导致中性粒细胞或单核细胞渗入,加剧下游炎症因子的播散速度,NLR 与肺动脉收缩压、肺动脉舒张压等指标呈显著相关,暗示了炎症在 PAH 病理生理过程中重要作用,可促进 PAH 的进展^[17]。因此,通过检测血清 hs-CRP、IL-4、NLR 水平可以评估 COPD 患者的炎症状态以及与 PAH 间关系。本研究结果显示 COPD 合并 PAH 组肺动脉压力、hs-CRP、IL-4 和 NLR 显著高于单纯 COPD 组,COPD 合并 PAH 组 FEV₁/FVC 显著低于单纯 COPD 组,hs-CRP、IL-4 和 NLR 与肺动脉压力呈正相关,与 FEV₁/FVC 呈负相关。且经 Logistic 分析显示 hs-CRP、IL-4、NLR 水平是 COPD 合并 PAH 发生的独立危险因素。ROC 曲线结果显示,hs-CRP、IL-4、NLR 及联合预测 COPD 合并 PAH 的 AUC 值依次为 0.956、0.918、0.860 和 0.981,进一步表明 hs-CRP、IL-4、NLR 可以作为临床诊断 COPD 合并 PAH 参考指标。hs-CRP、IL-4、NLR 等指标的联合应用,可以更全面地评估患者的炎症状态、免疫功能和疾病风险,有助于提高 COPD 合并 PAH 的早期诊断率和准确性。通过监测和调节 hs-CRP、IL-4、NLR 等指标的水平,可以更好地指导 COPD 合并 PAH 患者临床干预措施,及时有效控制疾病的进展,提高患者的生活质量和预后。本研究尚存不足,主要体现在样本规模较小,长期监测 COPD 与 PAH 患者数据不足,应扩大样本规模,加强患者长期监测,以深入探讨相关因素的关联。另外,治疗干预可能影响血清指标,值得进一步研究。

综上所述,COPD 患者血清 hs-CRP、IL-4、NLR 变化与 PAH 关系密切,对于指导 COPD 合并 PAH 临床诊断具有一定意义。

【参考文献】

- [1] 孙丽婷,左秋南. N-乙酰半胱氨酸在 COPD 治疗中的应用[J]. 保健医学研究与实践,2019,16(3):88-92.
- [2] 王瑾瑛,陈辉,耿芳,等. COPD 伴肺动脉高压患者血清 HMGB1、TNF- α 与病情、肺功能的相关性[J]. 分子诊断与治疗杂志,2023,15(4):618-621.
- [3] 许词,贾彦巍. IL-6、NT-proBNP、CRP 对 COPD 合并 CPHD 患者病情严重程度的预测价值[J]. 保健医学研究与实践,2022,19(11):47-51.
- [4] 李睿,曾雪梅,万碧莲,等. 血清 PCT、hs-CRP、BNP 与 COPD 合并呼吸衰竭患者病情急性发作及预后的相关性[J]. 分子诊断与治疗杂志,2023,15(1):77-80.
- [5] 邢贞泉,赵光强,李柳霞. 慢性阻塞性肺病合并细菌感染患者 CD4⁺CD25⁺T 调节细胞及相关细胞因子表达水平及意义[J]. 河北医学,2023,29(6):947-952.
- [6] 张鹏,齐保龙,孙耕耘. 中性粒细胞/淋巴细胞比值、红细胞分布宽度与慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压相关性分析[J]. 临床肺科杂志,2019,24(4):650-654.
- [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] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组,中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会,全国肺栓塞与肺血管病防治协作组,等. 中国肺动脉高压诊断与治疗指南(2021 版)[J]. 中华医学杂志,2021,101(1):11-51.
- [9] 李力. miR-144 在慢性阻塞性肺疾病患者外周血血清和单核细胞中的表达及其临床意义[J]. 医学分子生物学杂志,2023,20(1):14-19.
- [10] 陈好,梁世康,黄献欢,等. COPD 合并肺动脉高压患者 NLR、MSTN、TXB2、NT-proBNP 的变化及其意义[J]. 解放军预防医学杂志,2019,37(4):55-56.
- [11] 袁胜芳,宋宁,王布,等. 红细胞分布宽度联合血清胱抑素 C 早期诊断慢性阻塞性肺疾病继发肺动脉高压的价值[J]. 河北医科大学学报,2020,41(6):624-627,631.
- [12] 武媚曼,华毛. 高原慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压 TNF- α 、组织因子与凝血功能的研究进展[J]. 临床荟萃,2021,36(1):89-92.
- [13] 崔立慧,李素娟,陶建娇. COPD 急性加重期与稳定期患者血清白细胞介素水平变化及其与肺功能的相关性[J]. 川北医学院学报,2021,36(11):1516-1518,1540.
- [14] 王慧娟,张丽. 动脉氧分压联合血清超敏 C 反应蛋白、降钙素原检测对急性加重期慢性阻塞性肺疾病伴肺动脉高压诊断效能的影响[J]. 中国药物与临床,2020,20(6):979-981.
- [15] 曾慈梅,欧宗兴,黄邓高,等. IL-4 和 IFN- γ 对 COPD 患者肺成纤维细胞 HIF-1 α 和 TGF- β 1 表达的影响[J]. 中国医药导报,2019,16(29):16-20.
- [16] 唐文娟,李建强. 中性粒细胞/淋巴细胞比值在慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压患者中的临床意义[J]. 山西医科大学学报,2018,49(11):1329-1333.
- [17] 罗德云,陈菊屏. NLR 联合降钙素原对 COPD 急性加重期细菌感染患者预后价值探讨[J]. 天津医药,2019,47(10):1054-1057.

(收稿日期:2024-04-30;修回日期:2024-07-15)

(本文编辑:林 赞)