

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.10.016

HIF-1 α 、VEGF、PCT 在 COPD 患者中的表达及临床意义马明,于康[△]

山东省聊城市人民医院检验科,山东聊城 252000

摘要:目的 探讨缺氧诱导因子(HIF-1 α)、血管内皮生长因子(VEGF)、降钙素原(PCT)在慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者中的表达及临床意义。方法 选择 2021 年 1 月至 2022 年 6 月收治的 125 例 COPD 患者作为观察组,根据急性生理和慢性健康状况(APACHE II)评分分为轻症组 75 例,重症组 50 例。选择同期 100 例健康体检者作为对照组。比较各组 HIF-1 α 、VEGF、PCT 水平,分析其对重症 COPD,以及重症 COPD 预后不良的预测价值。结果 观察组 HIF-1 α 、PCT 水平明显高于对照组,VEGF 水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);重症组 HIF-1 α 、PCT 水平明显高于轻症组,VEGF 水平明显低于轻症组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。Pearson 相关分析显示,HIF-1 α 、PCT 水平与 APACHE II 评分呈正相关($r = 0.621, P = 0.027$; $r = 0.603, P = 0.035$),VEGF 水平与 APACHE II 评分呈负相关($r = -0.563, P = 0.035$)。HIF-1 α 、VEGF、PCT 联合检测预测重症 COPD 的曲线下面积为 0.803,灵敏度和特异度分别为 90.1%、70.1%,优于单项指标检测。Logistic 回归模型显示,HIF-1 $\alpha \geq 35.25$ pg/mL、VEGF ≤ 130.10 pg/mL、PCT ≥ 2.95 ng/mL 是重症 COPD 患者发生预后不良的危险因素($P < 0.05$)。结论 HIF-1 α 、VEGF、PCT 在 COPD 患者中出现明显异常,在重症患者中更明显,3 项指标联合检测对 COPD 的诊断、病情评估、预后预测具有重要作用。

关键词:慢性阻塞性肺疾病; 缺氧诱导因子; 血管内皮生长因子; 降钙素原

中图法分类号:R563.9

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)10-1413-04

Expression and clinical significance of HIF-1 α , VEGF and PCT in patients with COPDMA Ming, YU Kang[△]

Department of Clinical Laboratory, Liaocheng People's Hospital, Liaocheng, Shandong 252000, China

Abstract: Objective To investigate the expressions of hypoxia-inducible factor (HIF-1 α), vascular endothelial growth factor (VEGF) and procalcitonin (PCT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and analyze their clinical significance. **Methods** A total of 125 COPD patients admitted to Liaocheng People's Hospital from January 2021 to June 2022 were collected as the observation group. According to the acute physiology and chronic health status (APACHE II) score, they were divided into mild group (75 cases) and severe group (50 cases). At the same time, 100 healthy subjects were collected as control group. The expression of HIF-1 α , VEGF and PCT in the each group were compared, and these clinical significance in predicting severe COPD and poor prognosis of severe COPD were analyzed. **Results** The levels of HIF-1 α and PCT in the observation group were significantly higher than those in the control group, and the level of VEGF was significantly lower than that in the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of HIF-1 α and PCT in the severe COPD group were significantly higher than those in the mild COPD group, and the level of VEGF was significantly lower than that in the mild COPD group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that the levels of HIF-1 α and PCT correlated positively with APACHE II score ($r = 0.621, P = 0.027$; $r = 0.603, P = 0.035$), and the level of VEGF correlated negatively with APACHE II score ($r = -0.563, P = 0.035$). The area under curve of the combined detection of HIF-1 α , VEGF and PCT for predicting severe COPD was 0.803, the sensitivity and specificity were 90.1% and 70.1%, which were better than those of the single detection. Logistic regression model showed that HIF-1 $\alpha \geq 35.25$ pg/mL, VEGF ≤ 130.10 pg/mL and PCT ≥ 2.95 ng/mL were risk factors for poor prognosis in patients with severe COPD ($P < 0.05$). **Conclusion** HIF-1 α , VEGF and PCT are significantly abnormal in COPD patients, especially in severe patients. The combined detection of the three indicators play important roles in disease diagnosis, disease assessment and prognosis prediction.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; hypoxia-inducible factor; vascular endothelial growth factor; procalcitonin

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是临床上常见的一种以持续气流受限导致机体出现相应的呼吸系统症状的疾病,主要表现为咳嗽、喘息等。随着人口老龄化的加剧、吸烟率的上升,COPD 患病率在未来 40 年将会持续上升,预计到 2060 年其疾病相关死亡病例将超过 540 万^[1]。以往临床上针对这类疾病大多通过肺功能检查来诊断并评估病情,但部分患者依从性差,症状也较重,不能接受肺功能检查,单纯的肺功能检查也无法全面反映患者病情变化^[2]。因此,一些血清学指标已成为临床研究的重点。缺氧诱导因子(HIF-1 α)是目前发现的在缺氧状态下可发挥活性的唯一的高度特异性核转录因子,与人类缺氧性疾病相关^[3];血管内皮生长因子(VEGF)能够有效调节肺泡上皮细胞、血管内皮细胞,重塑炎症对肺组织的损伤^[4];降钙素原(PCT)是细菌感染性疾病的敏感指标,是预测 COPD 患者病情发展的有效指标之一^[5]。基于此,本研究通过研究 HIF-1 α 、VEGF、PCT 在 COPD 患者中的表达及其临床意义,旨在为临床治疗提供数据支持,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2021 年 1 月至 2022 年 6 月本院收治的 125 例 COPD 患者作为观察组,其中男 80 例,女 45 例;年龄 40~76 岁,平均(59.3 \pm 8.0)岁。纳入标准:(1)年龄 30~70 岁,临床资料完整;(2)符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021 年修订版)》^[6]中相关诊疗标准。排除标准:(1)存在肝、肾等重要脏器功能障碍;(2)既往使用过糖皮质激素类药物;(3)合并严重免疫系统疾病;(4)存在其他肺部疾病;(5)存在无创呼吸机治疗禁忌证。再根据急性生理和慢性健康状况(APACHE II)评分评估患者病情,主要包括急性生理学评分、年龄评分、慢性健康状况评分 3 部分。分值越高,患者病情越严重。依据 APACHE II 评分将入组的所有 COPD 患者分为轻症组 75 例,重症组 50 例。根据预后情况,将重症组患者进一步分为预后良好组和预后不良组。同期招募 100 例健康体检者作为对照组,其中男 64 例,女 36 例;年龄 30~70 岁,平均(58.8 \pm 7.6)岁。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有研究对象均签署知情同意书,本研究经本院医学伦理委员会批准。

1.2 方法 各组研究对象在空腹状态下抽取静脉血 3 mL,真空负压吸入无添加剂干燥试管,颠倒混匀数次。静置 30 min 后以 3 000 r/min 离心 10 min,取上清液保存于 -20 $^{\circ}$ C 的低温冰箱中待测。HIF-1 α 、VEGF 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)进行检测,HIF-1 α 检测试剂盒购自美国 Cloud-Clone Corp 公司,VEGF 检测试剂盒购自武汉博士德公司,酶标仪购自瑞士帝肯公司。所有操作严格按照试剂盒说明书进行,阴阳性对照均在质控范围内。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数

据处理及统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估 HIF-1 α 、VEGF、PCT 对重症 COPD 患者的预测价值;采用 Pearson 相关分析 HIF-1 α 、VEGF、PCT 与 APACHE II 评分的相关性;采用 Logistic 回归模型分析重症 COPD 患者发生预后不良的危险因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组与对照组 HIF-1 α 、VEGF、PCT 水平比较 观察组的 HIF-1 α 、PCT 水平明显高于对照组,VEGF 水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 观察组与对照组 HIF-1 α 、VEGF、PCT 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	HIF-1 α (pg/mL)	VEGF(pg/mL)	PCT(ng/mL)
观察组	125	32.57 \pm 7.05	139.48 \pm 30.55	2.67 \pm 1.14
对照组	100	21.83 \pm 5.77	274.82 \pm 81.07	0.05 \pm 0.01
<i>t</i>		18.147	20.453	26.488
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同严重程度 COPD 患者 HIF-1 α 、VEGF、PCT 水平比较 重症组的 HIF-1 α 、PCT 水平明显高于轻症组,VEGF 水平明显低于轻症组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 不同严重程度 COPD 患者 HIF-1 α 、VEGF、PCT 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	HIF-1 α (pg/mL)	VEGF(pg/mL)	PCT(ng/mL)
重症组	50	35.35 \pm 7.75	130.45 \pm 27.00	3.00 \pm 0.84
轻症组	75	30.72 \pm 6.11	145.50 \pm 30.96	2.45 \pm 0.69
<i>t</i>		13.455	15.037	20.012
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 HIF-1 α 、VEGF、PCT 水平与 APACHE II 评分的相关性 HIF-1 α 、PCT 水平与 APACHE II 评分呈正相关($r=0.621, P=0.027; r=0.603, P=0.035$),VEGF 水平与 APACHE II 评分呈负相关($r=-0.563, P=0.035$)。

2.4 HIF-1 α 、VEGF、PCT 对重症 COPD 患者的预测价值 绘制 ROC 曲线可知,HIF-1 α 、VEGF、PCT 预测重症 COPD 的曲线下面积(AUC)分别为 0.772、0.701、0.643,3 项指标联合检测的 AUC 为 0.803,灵敏度和特异度分别为 90.1%、70.1%,优于单项指标检测。见表 3 和图 1。

表 3 HIF-1 α 、GP73、PCT 对重症 COPD 患者的预测价值

检测指标	AUC	95%CI	灵敏度 (%)	特异度 (%)	最佳截断值
HIF-1 α	0.772	0.716~0.898	82.2	72.6	35.25 pg/mL
VEGF	0.701	0.604~0.859	70.0	55.1	130.10 pg/mL
PCT	0.643	0.545~0.820	60.1	60.2	2.95 ng/mL
联合检测	0.803	0.718~0.906	90.1	70.1	—

注:—为无数据。

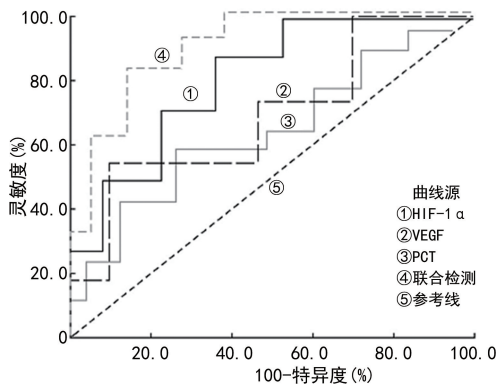


图 1 HIF-1α、VEGF、PCT 预测重症 COPD 的 ROC 曲线

2.4 重症 COPD 患者发生预后不良的单因素分析

根据不同预后情况,将重症 COPD 患者分为预后

表 4 重症 COPD 患者发生预后不良的单因素分析

组别	n	性别[n(%)]		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	吸烟史 [n(%)]	HIF-1α ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)	VEGF ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)	PCT ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)
		男	女					
预后良好组	30	18(60.00)	12(40.00)	60.39±8.77	12(40.00)	33.66±7.75	131.49±28.89	2.88±0.79
预后不良组	20	12(60.00)	8(40.00)	61.22±9.01	6(30.00)	37.89±8.05	128.89±26.34	3.18±0.88
χ^2/t		0.083		0.557	0.096	19.449	18.034	17.703
P		0.523		0.065	0.122	<0.001	<0.001	<0.001

表 5 重症 COPD 患者发生预后不良的多因素分析

项目	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
HIF-1α(≥ 35.25 pg/mL)	1.176	0.599	2.512	0.005	1.518	1.002~3.001
VEGF(≤ 130.10 pg/mL)	1.480	0.573	3.009	0.007	1.645	1.013~3.085
PCT(≥ 2.95 ng/mL)	1.633	0.508	2.947	0.009	1.732	1.045~4.077

3 讨论

COPD 在临床上具有较高的发病率和病死率,给患者和社会带来了严重的负担,目前还没有能够阻止或逆转 COPD 进展的有效方法^[7]。COPD 的发病机制目前尚未完全明确,但大多数报道显示炎症反应、氧化应激反应是其重要影响因素^[8]。

HIF-1α 是一种核转录蛋白,对环境中的缺氧程度比较敏感,是机体低氧表达过程中最关键的调节因子之一,其特点是在低氧环境下快速表达,常氧环境下迅速降解,与 COPD 的发生、发展密切相关^[9]。冯力等^[10]的研究指出,HIF-1α 参与了 COPD 的缺氧、氧化应激、炎症反应过程,能够在一定程度上反映出 COPD 患者的肺功能水平。VEGF 是一种促进人体血管生成的生长因子,可以调节血管渗透压,参与调控肺泡上皮细胞和血管内皮细胞凋亡信号通路,在肺组织血管的再生及修复中起重要作用^[11]。VEGF 还能减轻患者因炎症产生的肺泡损伤,促进人体内皮细胞的增殖和迁移,增加超氧化物歧化酶在内皮细胞中的表达以对抗氧化应激反应^[12]。PCT 主要来自甲状腺 C 细胞,是降钙素的前体蛋白,在健康人血清中低表达或不表达,是机体细菌感染引发呼吸系统炎症反应时较好的诊断性标志物,在合并细菌感染的早期诊断中具有重要作用^[13]。本研究结果显示,观察组的

良好组 30 例和预后不良组 20 例,单因素分析结果显示,与预后良好组比较,预后不良组 HIF-1α、PCT 水平明显升高,VEGF 水平明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 重症 COPD 患者发生预后不良的多因素分析 以重症 COPD 患者为样本,以是否发生预后不良为因变量(未发生=0,发生=1),以 HIF-1α(≥ 35.25 pg/mL)、VEGF(≤ 130.10 pg/mL)、PCT(≥ 2.95 ng/mL)为自变量,建立 Logistic 回归模型,结果显示,HIF-1α ≥ 35.25 pg/mL、VEGF ≤ 130.10 pg/mL、PCT ≥ 2.95 ng/mL 是重症 COPD 患者发生预后不良的危险因素($P < 0.05$)。见表 5。

HIF-1α、PCT 水平明显高于对照组,VEGF 水平明显低于对照组,在重症组 COPD 患者中以上指标异常更明显,说明这些指标与疾病的发生、发展密切相关。孙永苗等^[14]的研究显示,HIF-1α 在 COPD 患者中过表达对患者短期预后不良有一定预测价值。王永丽^[15]的报道中提到,COPD 患者血清 VEGF 水平下降,与疾病进展存在密切关系。李庆旭^[5]指出,PCT 可有效预测 COPD 合并呼吸衰竭患者的预后,本研究与之结论基本一致。本研究 Pearson 相关分析显示,HIF-1α、PCT 水平与 APACHE II 评分呈正相关($P < 0.05$),VEGF 水平与 APACHE II 评分呈负相关($P < 0.05$)。由此可见,这些指标均与 COPD 的发生、发展相关。

另外,Logistic 回归模型显示,HIF-1α ≥ 30.25 pg/mL、VEGF ≤ 130.10 pg/mL、PCT ≥ 2.95 ng/mL 是重症 COPD 患者发生预后不良的危险因素。叶飒等^[16]的报道显示,HIF-1α 水平与 COPD 的病情发展有关,高 HIF-1α 水平的 COPD 患者预后较差。魏婷婷等^[17]指出,VEGF 缺乏是 COPD 发生、发展的独立危险因素($P < 0.05$)。陈健等^[18]的研究显示,PCT 是老年 COPD 患者病情及预后评估的敏感指标。本研究结论与以上研究结论基本相符。

综上所述,HIF-1α、VEGF、PCT 在 COPD 患者中

出现明显异常,在重症患者中更明显,3 项指标联合检测对疾病的诊断、病情评估、预后预测具有重要作用。

参考文献

[1] 蒋丽萍,李文珍,韦江妹. STC1、TWEAK、miR-183 在 COPD 患者中的表达及相关性研究[J]. 河北医科大学学报, 2022, 43(6): 651-656.

[2] 邓爱兵,宋健,王静,等. 肺 CT 联合降钙素原、C 反应蛋白检测对 COPD II 型呼吸衰竭疗效、预后评估的临床价值[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(2): 161-165.

[3] 武杰,张瑞,许旺,等. COPD 大鼠高凝状态与 HIF-1 α 、EPO、RBC 和 HGB 水平的相关性研究[J]. 宁夏医科大学学报, 2021, 43(6): 603-607.

[4] 曹婷婷,万俊,冯永海,等. 老年 COPD 伴严重呼吸衰竭患者血清 CysC、VEGF、IL-17、ACTA 水平变化[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(4): 533-537.

[5] 李庆旭. COPD 合并呼吸衰竭患者血清 PCT、ChE、CA125、FIB 的表达及与预后的相关性分析[J]. 中国医学创新, 2021, 18(25): 166-170.

[6] 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.

[7] 侯聪霞,孙芳,梁亚林. 负性调节细胞 CD4⁺CD25⁺T 及其相关细胞因子在 COPD 患者外周血中的表达与合并细菌感染的相关性研究[J]. 广州医药, 2022, 53(3): 13-17.

[8] 蔡燕. 慢性阻塞性肺疾病患者血清 miR-210、HIF-1 α 表达水平及意义[J]. 河北医药, 2021, 43(2): 223-226.

[9] 陈丽君,陈娟霞,马丽婷,等. HIF-1 α 表达在 COPD 及健康人群的差异性分析[J]. 宁夏医学杂志, 2021, 43(3): 229-231.

[10] 冯力,苏然. COPD 患者血清 8-isoprostane、HIF-1 α 、SP-D 水平与肺功能及生活质量的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(2): 214-217.

[11] 孙杏梅. 不同 APACHE II 评分年龄 > 60 岁 COPD 合并呼吸衰竭患者血清 ACTA、IL-17、VEGF、CysC 水平变化及联合检测诊断效能分析[J]. 实验与检验医学, 2021, 39(5): 1262-1265.

[12] 翟梅,薛华,亢锴,等. COPD 合并肺动脉高压患者的氧化应激状况及 VEGF、MMP-9 表达分析[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2019, 16(5): 129-132.

[13] 闫秀文,赵艺璞,李亚军,等. 血清 PSGL-1、ANXA1、PCT 对 COPD 急性发作并发肺部感染的诊断价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(2): 274-281.

[14] 孙永苗,陈向红,易文轶,等. 血清生长分化因子-15、缺氧诱导因子-1 α 与老年慢性阻塞性肺疾病患者短期预后的关系[J]. 国际老年医学杂志, 2022, 43(2): 154-158.

[15] 王永丽. 慢性阻塞性肺疾病患者血清 VEGF、bFGF 水平与肺动脉高压的关系研究[J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(5): 849-852.

[16] 叶飒,王飞燕,周宏斌. leptin 和 HIF-1 α 对慢性阻塞性肺疾病患者预后影响的研究[J]. 浙江医学, 2020, 42(17): 1809-1813.

[17] 魏婷婷,霍建民,徐萍. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者预后预测评估工具的研究进展[J]. 临床肺科杂志, 2021, 26(4): 581-584.

[18] 陈健,林永平. β 型脑钠肽、D-二聚体、降钙素原在老年慢性阻塞性肺疾病病情、近远期治疗预后评估的意义[J]. 中国当代医药, 2019, 26(8): 48-51.

(收稿日期:2022-07-23 修回日期:2023-02-05)

(上接第 1412 页)

胞收缩、蠕动,还能促进胃排空能力。本研究结果显示,治疗后观察组胃动素、胃泌素、血管 P 物质、胃运动节律等均高于对照组,而生长抑素低于对照组,可见,健脾疏肝汤联合莫沙必利可改善肝胃不和型 FD 患者胃肠激素、胃肠动力,且未增加不良反应发生率。

综上所述,健脾疏肝汤联合莫沙必利不仅能提高肝胃不和型 FD 治疗效果,还可改善胃肠激素水平,增强胃肠动力。

参考文献

[1] WAUTERS L, TALLEY N J, WALKER M M, et al. Novel concepts in the pathophysiology and treatment of functional dyspepsia[J]. Gut, 2020, 69(3): 591-600.

[2] 张静瑜,吕丹丹,谢燕东. 雷贝拉唑联合莫沙必利治疗功能性消化不良患者的疗效观察[J]. 实用临床医药杂志, 2020, 24(16): 43-46.

[3] 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组, 中华医学会消化病学分会胃肠功能性疾病协作组. 中国功能性消化不良专家共识意见(2015 年, 上海)[J]. 中华消化杂志,

2016, 36(4): 217-229.

[4] 中华中医药学会脾胃病分会. 消化系统常见病功能性消化不良中医诊疗指南(基层医生版)[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(8): 3619-3625.

[5] 董丽娟,贺继东,赵文亭,等. 莫沙必利联合氟哌噻吨美利曲辛治疗功能性消化不良对患者近端胃舒张及胃排空功能影响分析[J]. 临床误诊误治, 2020, 33(3): 48-52.

[6] 史海娟,杜强. 疏肝健脾汤联合莫沙必利治疗功能性消化不良疗效分析[J]. 山西医药杂志, 2022, 51(6): 685-687.

[7] 毛兰芳,汪龙德,杜晓娟,等. 基于 ICC 自噬探讨疏肝健脾法调节功能性消化不良胃肠动力障碍的研究思路[J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(12): 1916-1919.

[8] 周丽,王丹,潘小丽,等. 电针治疗肝胃不和型功能性消化不良的临床疗效及对血清胃泌素、胃动素水平的影响[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(4): 538-542.

[9] 梁君蓉,周永强,胡康,等. 胃苏颗粒联合多潘立酮治疗肝胃不和型功能性消化不良及对胃肠激素影响的临床研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2021, 29(4): 272-275.

(收稿日期:2022-09-28 修回日期:2023-02-10)