

血清鸢尾素和热休克蛋白 27 及 D-二聚体水平对慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并肺栓塞的鉴别价值及其与预后的关系探讨*

李娜¹ 朱宏霞² 朱丹¹ 尚颖¹

[摘要] 目的:观察并探讨血清鸢尾素、热休克蛋白 27(HSP27)和 D-二聚体(D-D)水平在慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)合并肺栓塞(PE)中的变化意义及临床价值。方法:选取大连医科大学附属第二医院呼吸内科 2018 年 1 月—2020 年 12 月期间住院的 AECOPD 患者共 500 例,其中未合并 PE 的 AECOPD 患者(AECOPD 组)420 例,AECOPD 合并 PE 患者(AECOPD+PE 组)80 例,对 AECOPD 合并 PE 患者根据 PE 严重指数评分和危险分级,分为高、中、低危 3 个组;以截止末次随访患者是否死亡,将 AECOPD 合并 PE 患者分为存活组和死亡组;另选取体检中心的健康体检者 80 例为对照组。记录其性别、年龄、BMI、吸烟史及研究指标的数据,检测所有研究对象血清鸢尾素、HSP27、D-D 水平,并进行对比分析。结果:AECOPD+PE 组血清 HSP27 和 D-D 水平高于 AECOPD 组和对照组,且 AECOPD 组也高于对照组($P<0.05$),而 AECOPD+PE 组血清鸢尾素水平低于 AECOPD 组和对照组,且 AECOPD 组也低于对照组($P<0.05$);Spearman 相关性分析显示,AECOPD 合并 PE 患者血清 HSP27 和 D-D 水平与 PE 危险程度呈显著正相关,而血清鸢尾素水平与 PE 危险程度呈显著负相关($P<0.05$)。受试者工作特征曲线分析发现血清鸢尾素、HSP27 和 D-D 单独应用及联合应用鉴别 AECOPD 合并 PE 的受试者工作特征曲线下面积分别为 0.774、0.716、0.721、0.804。Logistic 回归分析结果显示:血清鸢尾素水平是预后的重要保护因素,而 HSP27 和 D-D 水平是预后的重要危险因素($P<0.05$)。结论:血清 HSP27、D-D 水平在 AECOPD 尤其是合并 PE 患者中升高,而血清鸢尾素水平则降低,且与 PE 危险程度有相关性,具有一定的鉴别价值,联合检测 3 个血清指标可能有助于及时判断患者的病情严重程度及评估预后。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病急性加重期;肺栓塞;鸢尾素;热休克蛋白 27;D-二聚体;鉴别;预后

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2022.05.008

[中图分类号] R563.5 **[文献标志码]** A

Discrimination value of serum irisin, HSP-27 and D-D in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease with pulmonary embolism and their relationship with prognosis

LI Na¹ ZHU Hongxia² ZHU Dan¹ SHANG Ying¹

(¹Department of Respiratory Medicine, the Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian, Liaoning, 116023, China; ² Department of General Medicine, Cardiovascular Hospital of the Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian Ruikang Cardiovascular Hospital)

Corresponding author: ZHU Hongxia, E-mail: 17709870267@163.com

Abstract Objective: To observe and explore the changes of serum irisin, heat shock protein 27(HSP27) and D-dimer(D-D) levels in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease(AECOPD) complicated with pulmonary embolism(PE) significance and clinical value. **Methods:** A total of 500 AECOPD patients who were hospitalized in the Department of Respiratory Medicine in The Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University from January 2018 to December 2020 were selected, including 420 AECOPD patients without PE(AECOPD group) and 80 AECOPD patients with PE(AECOPD+PE group). Patients with AECOPD combined with PE were divided into high, medium and low risk groups according to the PE severity index score and risk classification. Patients with AECOPD combined with PE were divided into survival group and death group according to

*基金项目:2017 年辽宁省自然科学基金指导计划(No:2017061036)

¹大连医科大学附属第二医院呼吸内科(辽宁大连,116023)

²大连医科大学附属第二医院心血管病医院(大连瑞康心血管病医院)综合内科
通信作者:朱宏霞,E-mail:17709870267@163.com

引用本文:李娜,朱宏霞,朱丹,等.血清鸢尾素和热休克蛋白 27 及 D-二聚体水平对慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并肺栓塞的鉴别价值及其与预后的关系探讨[J].临床急诊杂志,2022,23(5):337-342. DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2022.05.008.

whether the patients died at the last follow-up up to discharge. 80 healthy subjects from the hospital's physical examination center were selected as the control group. Basic information such as gender, age, body mass index (BMI), smoking history and research indicators were recorded, and serum irisin, HSP27 and D-D of all subjects were detected and compared and analyzed. **Results:** The serum HSP27 and D-D in the AECOPD+PE group were higher than those in the AECOPD group and the control group, and the AECOPD group was also higher than the control group ($P < 0.05$), while the serum irisin in the AECOPD+PE group was lower than that in the AECOPD group and the control group, and the AECOPD group was also lower than the control group ($P < 0.05$). Spearman correlation analysis showed that serum HSP27 and D-D in AECOPD patients with PE were significantly positively correlated with the risk of PE, the degree of irisin was significantly negatively correlated ($P < 0.05$). ROC curve analysis found that the AUC of serum irisin, HSP27 and D-D single and combined application were 0.774, 0.716, 0.721, 0.804 respectively. Logistic regression analysis showed that serum irisin level was an important protective factor for prognosis, while HSP27 and D-D levels were important risk factors ($P < 0.05$). **Conclusion:** Serum HSP27 and D-D are elevated in AECOPD, especially in patients with PE, and are significantly correlated with the risk of PE, while serum irisin is the opposite, which may help to judge the severity of the disease in time and prognosis assessment.

Key words acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; pulmonary embolism; irisin; heat shock protein 27; D-dimer; differential; prognosis

在大多数国家,近 6% 的成年人患有慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD), 其在中国的发病率每年都在增长, 已然成为一个显著并且不断加重的公共卫生负担^[1-2]。COPD 尤其是 COPD 急性加重期 (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD) 患者由于吸烟、全身炎症和其他共存疾病而容易发生肺栓塞 (pulmonary embolism, PE), AECOPD 已被认为是 PE 的独立危险因素^[3]。由于 PE 与 AECOPD 患者的临床症状非常相似, 而且 PE 的症状和体征通常是非特异性的, 很多时候 AECOPD 合并 PE 患者可能无症状或偶尔在检查患者的其他疾病时被诊断出来, 很容易被忽视, 导致死亡风险增加, 住院时间延长^[4]。因此, 早期发现和治疗 AECOPD 合并 PE 是改善患者预后的关键。

D-二聚体 (D-dimer, D-D) 作为纤溶激活和炎症替代标志物之一, 其在 AECOPD 和 PE 患者中的表达水平均较高, 但是 D-D 升高并不能确诊, 只能作为排除诊断的一种方式^[5]。研究表明, 单独的 D-D 浓度不能很好地诊断 PE, 因此, 升高的 D-D 不能单独被视为 PE 的特定标志物^[6]。

热休克蛋白 27 (heat shock protein 27, HSP27) 属于小热休克蛋白家族, 与细胞间通讯、免疫细胞的激活以及促进抗炎和抗血小板反应有关, 据报道, 有吸烟史 COPD 患者的血清 HSP27 浓度升高, 加重发作后 HSP27 尿液排泄增加^[7-8]。PE 导致肺循环不稳定、灌注不足、缺氧和缺血, 进而导致机体发生氧化应激, 而 HSP27 在调节细胞迁移、凋亡、收缩、氧化应激状态等方面发挥重要作用, 是一种有效的抗凋亡蛋白, 能减轻细胞的凋亡^[9]。但是, HSP27 在 AECOPD 合并 PE 中的临床价值尚不清楚。

鸢尾素是肌肉在运动过程中分泌的一种肌促素, 通过具有抗氧化特性的转录因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor red 2 related factor 2, Nrf2) 来对抗氧化应激, 氧化应激是 COPD 发病的重要机制之一^[10-11]。急性 PE 患者血清中鸢尾素水平明显降低, 低鸢尾素组患者临床恶化事件发生率明显较高^[12]。本研究拟联合检测血清鸢尾素、HSP27、D-D 水平, 观察并探究其对 AECOPD 合并 PE 的鉴别诊断、疾病严重程度评估和预后评估中的临床意义, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取大连医科大学附属第二医院呼吸内科 2018 年 1 月—2020 年 12 月期间住院的 AECOPD 患者共 500 例, 其中未合并 PE 的 AECOPD 患者 (AECOPD 组) 420 例, AECOPD 合并 PE 患者 (AECOPD+PE 组) 80 例。对 AECOPD 合并 PE 患者根据 PE 严重指数评分和危险分级, 分为高、中、低危 3 个组。以截止末次随访时间患者是否死亡, 将 AECOPD 合并 PE 患者分为存活组和死亡组。另选取我院体检中心的健康体检者 80 例为对照组。记录其性别、年龄、BMI、吸烟史等基本资料。

本研究经本院医学伦理委员会批准 (No: 201701635L), 研究对象均签署知情同意书。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准: ①所有 AECOPD 患者的诊断均符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南 (2021 年修订版)》中的诊断标准^[13]。②PE 患者的诊断均符合《急性肺栓塞多学科团队救治中国专家共识》^[14] 中的诊断标准, 且经螺旋 CT 证实肺动脉内血栓, 并均进行危险程度分层。

排除标准: ①近 2 周内有大手术、输血、严重外伤或活动性内出血者; ②血小板低于 $80 \times 10^9 / L$ 或

近期有应用免疫抑制剂、抗血小板聚集、抗凝等药物者;③合并血液系统或严重心脏、肝、肾功能疾病者;④患有精神疾病者。

1.3 研究方法

1.3.1 治疗方法 AECOPD 合并 PE 的治疗方案应根据病情严重程度而定,必须迅速准确地对患者进行危险度分层,然后参照《急性肺栓塞多学科团队救治中国专家共识》^[14]制定相应的治疗策略。

1.3.2 影像学检查 所有 AECOPD 和 AECOPD 合并 PE 患者均行 64 排双源螺旋 CT 肺动脉造影,以明确或排除是否合并 PE。

1.3.3 PE 严重程度分级 根据肺栓塞严重指数的评分标准对 PE 进行危险度分层:≤65 分为 I 级,>65~85 分为 II 级,>85~105 分为 III 级,>105~125 分为 IV 级,>125 分为 V 级。危险度分层:I~II 级为低危,III~IV 级为中危,V 级为高危^[14]。

1.3.4 血清鸢尾素、HSP27 和 D-D 的检测 所有研究对象均进行静脉采血 5 mL,3500 r/min 离心 15 min,置于 EDTA 管中,采用酶联免疫吸附法按照试剂盒操作说明对血清鸢尾素、HSP27 和 D-D 水平进行测定,检测试剂均来自北京康贝莱科技有限公司提供。

1.4 随访

对所有研究对象进行总生存时间随访,总生存时间为初始治疗至末次随访日期任何原因的死亡,随访截止时间为 2021 年 12 月。

1.5 统计学处理

所有数据处理分析均采用统计软件 SPSS 22.0 进行。计量资料用 $\bar{X} \pm S$ 来表示,多组间比较应用单因素方差分析和两两比较 LSD-*t* 检验。相关性检验应用 Spearman 相关分析。影响因素应用 logistic 回归分析。此外,通过受试者工作特

征(receiver operation characteristic, ROC)曲线计算曲线下面积(area under curve, AUC)来分析血清鸢尾素、HSP27 和 D-D 在 AECOPD 合并 PE 中的鉴别价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组受试者一般资料的比较

对照组(80 例)中男 68 例,女 12 例;年龄(68.15±6.04)岁;BMI 22.64±2.17;吸烟者 50 例。AECOPD 组(420 例)患者中男 352 例,女 68 例;年龄(71.58±7.15)岁;BMI 22.88±2.42;吸烟者 269 例。AECOPD+PE 组(80 例)患者中男 70 例,女 10 例;年龄(72.13±6.84)岁;BMI 22.73±2.34;吸烟者 51 例。3 组受试者的性别、年龄、BMI、吸烟史等比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。

2.2 3 组受试者血清鸢尾素、HSP27 和 D-D 水平的比较

AECOPD+PE 组血清 HSP27 水平和 D-D 水平高于 AECOPD 组和对照组,且 AECOPD 组也高于对照组($P < 0.05$),而 AECOPD+PE 组血清鸢尾素水平低于 AECOPD 组和对照组,且 AECOPD 组也低于对照组,3 组间两两比较均差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 AECOPD 合并 PE 患者不同 PE 危险程度血清鸢尾素、HSP27 和 D-D 水平及相关性分析

AECOPD+PE 组患者的血清 HSP27 和 D-D 水平随着 PE 危险程度的升高而升高,鸢尾素水平反而随着 PE 危险程度的升高而降低($P < 0.05$)。经 Spearman 相关性分析显示,AECOPD 合并 PE 患者血清 HSP27 水平和 D-D 水平与 PE 危险程度呈显著正相关($r = 0.794, 0.812$,均 $P < 0.001$),而血清鸢尾素水平与 PE 危险程度呈显著负相关($r = -0.737, P = 0.014$)。见表 3。

表 1 3 组受试者的一般资料比较

一般资料	对照组($n=80$)	AECOPD 组($n=420$)	AECOPD+PE 组($n=80$)	例(%), $\bar{X} \pm S$	F/χ^2	P
性别						
男	68(85.00)	352(83.80)	70(87.50)		0.707	0.702
女	12(15.00)	68(16.20)	10(12.50)			
年龄/岁	68.15±6.04	71.58±7.15	72.13±6.84		13.284	0.122
BMI	22.64±2.17	22.88±2.42	22.73±2.34		0.234	0.792
吸烟史	50(62.50)	269(64.05)	51(63.75)		0.039	0.981

表 2 3 组受试者血清鸢尾素、HSP27 和 D-D 水平的比较

检测指标	对照组($n=80$)	AECOPD 组($n=420$)	AECOPD+PE 组($n=80$)	F	P
鸢尾素/(ng·mL ⁻¹)	52.17±5.63	30.35±4.29 ¹⁾	23.04±3.63 ¹⁾²⁾	603.321	<0.001
HSP27/(ng·mL ⁻¹)	7.32±2.04	9.06±3.37 ¹⁾	10.42±3.65 ¹⁾²⁾	11.894	<0.001
D-D/(mg·L ⁻¹)	0.31±0.07	0.48±0.44 ²⁾	2.62±1.01 ¹⁾²⁾	377.963	<0.001

与对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$;与 AECOPD 组比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

表 3 AECOPD 合并 PE 患者不同 PE 危险程度血清鸢尾素、HSP27 和 D-D 水平的比较

检测指标	低危组 (n=36)	中危组 (n=24)	高危组 (n=20)	F	P
鸢尾素/(ng·mL ⁻¹)	26.35±3.97	21.68±3.51 ¹⁾	18.71±2.74 ¹⁾²⁾	32.694	<0.001
HSP27/(ng·mL ⁻¹)	9.84±3.07	10.31±3.36 ¹⁾	11.60±4.14 ¹⁾²⁾	4.293	0.017
D-D/(mg·L ⁻¹)	1.48±0.57	2.86±0.85 ¹⁾	4.38±1.42 ¹⁾²⁾	63.598	<0.001

与低危组比较,¹⁾P<0.05;与中危组比较,²⁾P<0.05。

2.4 血清鸢尾素、HSP27 和 D-D 单独应用及联合应用鉴别 AECOPD 合并 PE 的价值

进一步探讨血清鸢尾素、HSP27 和 D-D 鉴别 AECOPD 合并 PE 的价值,以 AECOPD 合并 PE 组为阳性样本(80 例),以 AECOPD 组为阴性样本(随机抽样 80 例),建立 ROC 诊断分析模型。2 个指标均参考临床实践划分成若干个组段,再以软件拟合之 ROC 曲线读取约登指数最大值点,对应计算理论阈值和各项参数,并按实测样本计算敏感度、特异度、准确度。结果:3 个指标单独应用时 AUC (95% CI) 分别为 0.774 (0.556~0.981)、0.716 (0.450~0.977)、0.721 (0.461~0.973),鉴别效能较高。而 3 个指标联合应用时:AUC (95% CI) 为 0.804 (0.634~0.977),鉴别效能更高。

联合应用为参考 SPSS 软件的联合应用之理

论 Log(P)模式,即基于回归预测模型结果,将各单独应用指标的回归系数 B 作为计分参数,归一化加权计算并对应处理各样本资料,计算各 ROC 参数并制作 ROC 分析曲线。分析结果见表 4,ROC 分析曲线见图 1。

2.5 不同预后 AECOPD 合并 PE 患者血清鸢尾素、HSP27 和 D-D 水平的变化

死亡组的 AECOPD 合并 PE 患者血清 HSP27 水平和 D-D 水平明显高于存活组,而血清鸢尾素水平低于存活组(P<0.05),见表 5。

以 AECOPD 合并 PE 不同预后作为因变量,血清鸢尾素、HSP27 和 D-D 水平为自变量,进行 logistic 回归分析,发现血清鸢尾素水平是预后的重要保护因素,而 D-D 水平是预后的重要危险因素(P<0.05),见表 6。

表 4 血清鸢尾素、HSP27 和 D-D 单独应用及联合应用鉴别 AECOPD 合并 PE 的效能

检测指标	AUC(95%CI)	阈值	敏感度	特异度	约登指数	准确度
鸢尾素	0.716(0.450~0.977)	26 ng/mL	0.713(57/80)	0.700(56/80)	0.413	0.706(113/160)
HSP27	0.721(0.461~0.973)	9 ng/mL	0.700(56/80)	0.725(58/80)	0.425	0.713(114/160)
D-D	0.774(0.556~0.981)	0.4 mg/L	0.788(63/80)	0.750(60/80)	0.538	0.769(123/160)
联合应用	0.804(0.634~0.977)		0.838(67/80)	0.775(62/80)	0.613	0.806(129/160)

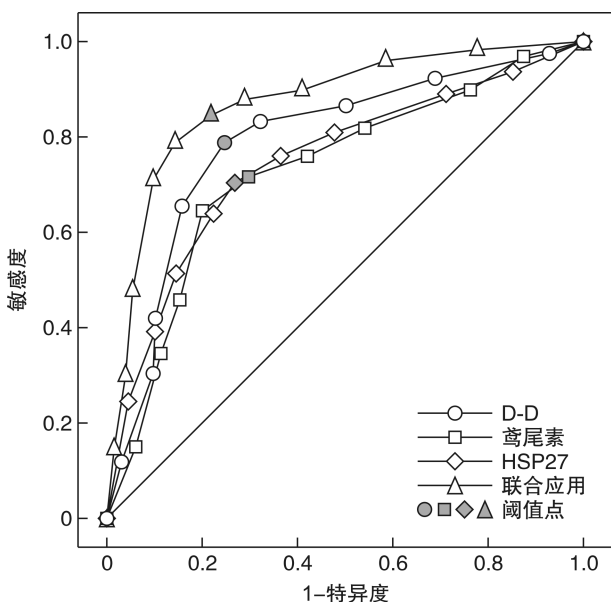


图 1 血清鸢尾素、HSP27 和 D-D 单独及联合应用鉴别 AECOPD 合并 PE 的 ROC 曲线分析

3 讨论

COPD 是目前世界上发病率和病死率的第 3 大原因,仅次于缺血性心脏病和中风^[15]。在中国, COPD 的总体患病率为 8.6%,其中 20 岁及以上人群有 9990 万人^[16]。AECOPD 的特征是呼吸道症状突然恶化、呼吸功能恶化和预后不良。COPD 被认为是 PE 的独立危险因素,有研究发现,COPD 患者的 PE 发生率是非 COPD 患者的 4 倍^[17]。因为其临床症状与 AECOPD 相似,常导致治疗延迟,而且 COPD 合并 PE 患者病情更为复杂,其 PE 复发率与病死率均升高,预后更差^[18]。COPD 患者易合并 PE 是多因素共同作用的结果,血液淤滞、高凝状态及内皮损伤是血栓栓塞形成的 3 个重要因素,研究表明炎症可以通过多种方式导致高凝状态^[19]。AECOPD 发生时全身炎症反应可进一步升高,血清标志物可以利用其水平高低和变化规律等为临床测定和评价 AECOPD 合并 PE 的诊断、分级、治疗及其预后提供客观、有价值的临床信

息^[20]。尽管近年来在寻找 AECOPD 合并 PE 生物标志物方面付出了巨大努力,但目前仍缺乏诊断 AECOPD 合并 PE 特异的生物标志物^[21]。

表 5 不同预后 AECOPD 合并 PE 患者血清鸢尾素、HSP27 和 D-D 水平的变化 例(%), $\bar{X} \pm S$

因素	存活组(n=63)	死亡组(n=17)	t/ χ^2	P
性别				
男	56(88.89)	14(82.35)	0.096	0.757
女	7(11.11)	3(17.65)		
年龄/岁	72.35±6.84	71.31±6.84	0.556	0.580
BMI	22.91±2.34	22.06±2.34	1.329	0.188
吸烟史	40(63.49)	11(64.71)	0.009	0.926
鸢尾素/(ng·mL ⁻¹)	24.22±3.84	18.67±2.20	7.706	<0.001
HSP27/(ng·mL ⁻¹)	9.34±3.47	14.42±2.25	5.706	<0.001
D-D/(mg·L ⁻¹)	2.37±0.46	3.55±0.91	5.171	<0.001

表 6 AECOPD 合并 PE 预后影响因素的 logistic 回归分析

因素	赋值	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95% CI
常数		-0.039	0.021	3.422	0.064	0.962	0.923~1.002
血清鸢尾素	1= \geq 23.13 ng/mL, 0=否	-0.609	0.248	6.015	0.014	0.544	0.334~0.885
血清 HSP27	1= \geq 10.40 ng/mL, 0=否	0.578	0.188	9.440	0.002	1.783	1.233~2.578
血清 D-D	1= \geq 2.63 mg/L, 0=否	0.655	0.184	12.714	<0.001	1.926	1.343~2.761

D-D 是纤维蛋白降解产物,由纤溶酶(主要的纤维蛋白溶解酶)降解血凝块产生。迄今为止,D-D 是诊断 PE 重要的生物标志物之一^[22],研究还发现 COPD 稳定组血浆 D-D 含量远高于健康对照组^[23]。国内研究显示,血清 D-D 水平在 AECOPD 患者继发的 PE 中也显著升高^[24]。本研究进一步还发现 D-D 水平随着 PE 危险程度的升高而升高,与 PE 危险程度呈显著正相关。这可能与发生 PE 时组织缺氧、高碳酸血症引起引起血管内皮细胞损伤、释放炎症递质、激活凝血系统有关。由于凝血过程可以被几个不同的过程(例如炎症、癌症、怀孕)激活,D-D 增加了死亡风险。炎症可以通过细胞因子介导的内皮细胞表面组织因子表达上调激活凝血途径,而且 D-D 水平还会随着年龄的增长而增加,本研究也发现单独应用 D-D 诊断 AECOPD 合并 PE 的特异度和敏感度分别为 0.750、0.788。

HSP27 是一种抗凋亡蛋白,能减轻细胞的凋亡和坏死,它在许多病理条件下,比如当身体暴露于高温、炎症、缺血、氧化应激和缺氧等环境时,就会触发热休克蛋白分泌到细胞外环境,参与细胞间通讯、免疫细胞的激活以及促进抗炎和抗血小板反应^[25-27],但血清 HSP27 在 COPD 发病机制中的作用尚未完全确定。研究表明热休克蛋白参与了 COPD 的炎症过程^[28],血清 HSP27 浓度升高可通过识别 AECOPD 高危患者来帮助改善预后^[29]。本研究发现 AECOPD 合并 PE 组血清 HSP27 高

于 AECOPD 组和对照组,并且随着 PE 危险程度的升高而升高,与 PE 危险程度呈显著正相关,同时还发现死亡组的 AECOPD 合并 PE 患者血清 HSP27 水平明显高于存活组,推测这可能是由于 AECOPD 合并 PE 时机体的高凝、缺血缺氧环境触发热休克蛋白分泌到细胞外,导致 HSP27 水平升高有关,并且危险程度越高,HSP27 分泌的越多,进而通过细胞间通讯、免疫细胞的激活发挥抗炎、抗血小板反应作用,HSP27 单独诊断 AECOPD 合并 PE 的特异度和敏感度分别为 0.725、0.700。

鸢尾素是肌肉在运动过程中分泌的一种肌促素,它的产生与体力活动密切相关^[30],有报道称 COPD 患者的血清鸢尾素水平显著降低并与患者的体力活动水平相关。鸢尾素在脂肪组织褐变中起着重要作用以及对能量消耗的调节^[31]。此外,越来越多的证据证实了鸢尾素的抗凋亡、抗炎、抗氧化特性,它能够通过 Nrf2 来对抗氧化应激,参与如炎症、海马神经发生和衰老等多种疾病的发生、发展及预后^[32]。COPD 的特点是气流受限,不完全可逆,通常是进行性的,并与肺的异常炎症反应相关,而氧化应激又是 COPD 发病的重要机制之一^[33]。在 PE 患者中,缺氧-复氧和缺血-再灌注诱导氧化应激,伴随着氧自由基和内源性可用抗氧化剂的产生之间的失衡,同时伴有炎症反应。Gurger 等^[12]的研究发现 PE 患者血清鸢尾素水平明显降低。我们的研究也发现血清鸢尾素水平在 AECOPD 合并 PE 患者中均降低,与 PE 危险程度呈显著

负相关,同时,死亡组血清鸢尾素水平低于存活组,是预后的重要保护因素,推测这可能与 AECOPD 合并 PE 患者中更多的鸢尾素参与了抗凋亡、抗炎、抗氧化应激过程,导致血清中鸢尾素降低有关,而危险程度越高,需要消耗的鸢尾素就越多。血清鸢尾素诊断 AECOPD 合并 PE 的特异度和敏感度分别为 0.700、0.713。另外,本研究结果显示鸢尾素同时与炎症和氧化应激相关的标志物联合应用,其鉴别效能更高,AUC 在 0.8 以上,有助于 AECOPD 合并 PE 患者的诊断、对疾病严重程度和预后评估。

综上所述,本研究发现血清鸢尾、HSP27 和 D-D 水平与 AECOPD 合并 PE 疾病的发生、发展有关,对于早期鉴别发现 AECOPD 是否合并 PE 有一定的临床价值,同时在评估 PE 风险、判断预后方面也具有重要价值,未来进一步的深入研究可能有助于 AECOPD 合并 PE 的临床诊治。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Halpin DMG, Criner GJ, Papi A, et al. Global Initiative for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. The 2020 GOLD Science Committee Report on COVID-19 and Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 203(1): 24-36.
- [2] Katzenberg G, Deacon A, Aigbirior J, et al. Management of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Br J Hosp Med (Lond)*, 2021, 82(7): 1-10.
- [3] Yang RH, Liu GQ, Deng CS. Pulmonary embolism with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Chronic Dis Transl Med*, 2021, 7(11): 149-156.
- [4] 武红莉, 田瑞雪, 叶青, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期伴肺栓塞的危险因素及临床特征[J]. *中国临床保健杂志*, 2018, 21(2): 251-254.
- [5] 周璇, 杨万春, 王勇生, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清 PCT、hs-CRP、D-二聚体和 FIB 与肺功能和预后的关系研究[J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(16): 3168-3171, 3173-3173.
- [6] 程哲, 杨梦, 张楨, 等. Wells 评分、修正 Geneva 评分联合 D-二聚体对慢阻肺急性加重合并肺栓塞风险的预测价值[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(48): 3925-3929.
- [7] Unver R, Devci F, Kirki IG, et al. Serum Heat Shock Protein Levels and the Relationship of Heat Shock Proteins with Various Parameters in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients[J]. *Turk Thorac J*, 2016, 17(24): 153-159.
- [8] Traxler D, Zimmermann M, Simader E, et al. Fractional heat shock protein 27 urine excretion as a short-term predictor in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(10): 117.
- [9] Akin E, Devci F, Kaman D. Assessment of heat shock proteins and endothelial dysfunction in acute pulmonary embolism[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2016, 27(27): 378-383.
- [10] 徐瑄培, 黄凌依, 赵凤艳, 等. 鸢尾素对新生大鼠缺氧缺血性脑损伤的作用及机制[J]. *中国当代儿科杂志*, 2020, 22(1): 58-64.
- [11] Finicelli M, Digilio FA, Galderisi U, et al. The Emerging Role of Macrophages in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The Potential Impact of Oxidative Stress and Extracellular Vesicle on Macrophage Polarization and Function[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(3): 464.
- [12] Gurger M, Telo S, Yilmaz M, et al. Diagnostic and Prognostic Relevance of Serum Irisin Level in Patients with Pulmonary Embolism[J]. *Clin Lab*, 2021, 67(3): 221-222.
- [13] 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.
- [14] 中华医学会心血管病学分会肺血管病学组. 急性肺栓塞诊断与治疗中国专家共识(2015)[J]. *中华心血管病杂志*, 2016, 44(3): 197-211.
- [15] 李正欢, 张晓云, 陈杨, 等. 基于 2021 年 GOLD《COPD 诊断、治疗与预防全球策略》解析慢性阻塞性肺疾病稳定期非药物管理策略[J]. *中国全科医学*, 2022, 25(2): 135-138.
- [16] 赵艺璞, 李亚军, 张瑞, 等. 老年慢性阻塞性肺疾病患者健康管理需求及其相关因素调查研究[J]. *实用医技杂志*, 2020, 27(4): 474-477.
- [17] 何建国, 黄丽. 肺动脉高压靶向药物治疗进展[J]. *中国循环杂志*, 2017, 32(12): 1145-1148.
- [18] 刘亚琼. 慢性阻塞性肺疾病合并肺栓塞发生的影响因素分析[J]. *中外医学研究*, 2020, 18(16): 58-60.
- [19] Fu XF, Zhong YH, Xu WC, et al. The prevalence and clinical features of pulmonary embolism in patients with AE-COPD: A meta-analysis and systematic review[J]. *PLoS One*, 2021, 16(5): e0256480.
- [20] Maritano FJ, Castro HM, De VEL, et al. Diagnosis of pulmonary embolism in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A cross-sectional study[J]. *Clin Respir J*, 2020, 14(45): 1176-1181.
- [21] 晏露, 李欣, 柳志红. 不同生物标志物在急性肺血栓栓塞症中的应用价值[J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(5): 687-692.
- [22] Kearon C, de Wit K, Parpia S, et al. Diagnosis of Pulmonary Embolism with d-Dimer Adjusted to Clinical Probability[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(22): 2125-2134.
- [23] 卢飞, 康彬, 赵洪娟. COPD 急性加重期患者血浆 D-二聚体水平的变化及临床意义[J]. *国际检验医学杂志*, 2017, 38(24): 3447-3449.

- [15] Meloux A, Rochette L, Maza M, et al. Growth Differentiation Factor-8(GDF8)/Myostatin is a Predictor of Troponin I Peak and a Marker of Clinical Severity after Acute Myocardial Infarction[J]. *J Clin Med*, 2019, 9(1):116.
- [16] Omosule CL, Phillips CL. Deciphering Myostatin's Regulatory, Metabolic, and Developmental Influence in Skeletal Diseases[J]. *Front Genet*, 2021, 12:662908.
- [17] Qi H, Ren J, Ba L, et al. MSTN Attenuates Cardiac Hypertrophy through Inhibition of Excessive Cardiac Autophagy by Blocking AMPK/mTOR and miR-128/PPAR γ /NF- κ B[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 19:507-522.
- [18] Ishida J, Konishi M, Saitoh M, et al. Myostatin signaling is up-regulated in female patients with advanced heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 238(1):37-42.
- [19] Furihata T, Kinugawa S, Fukushima A, et al. Serum myostatin levels are independently associated with skeletal muscle wasting in patients with heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 220(1):483-487.
- [20] Chen P, Liu Z, Luo Y, et al. Predictive value of serum myostatin for the severity and clinical outcome of heart failure[J]. *Eur J Intern Med*, 2019, 64:33-40.
- [21] Aravena J, Abrigo J, Gonzalez F, et al. Angiotensin(1-7) Decreases myostatin-induced nf-kappab signaling and skeletal muscle atrophy[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3):1-10.
- [22] 汤勇才, 廖军, 黄小媛, 等. 急性心衰患者 NTpro-BNP, cTnI, hs-CRP 的变化及其临床意义[J]. *广州医药*, 2017, 48(2):46-50.
- [23] Okazaki H, Shirakabe A, Kobayashi N, et al. The prognostic impact of uric acid in patients with severely decompensated acute heart failure[J]. *J Cardiol*, 2016, 68(5):384-391.
- [24] Konev AA, Kharitonov AV, Rozov FN, et al. CT-IGFBP-4 as a novel prognostic biomarker in acute heart failure[J]. *ESC Heart Fail*, 2020, 7(2):434-444.
- [25] Nishimoto Y, Kato T, Morimoto T, et al. C-reactive protein at discharge and 1-year mortality in hospitalised patients with acute decompensated heart failure: an observational study[J]. *BMJ Open*, 2020, 10(12):e041068.

(收稿日期:2022-02-15)

(上接第 342 页)

- [24] 来焱, 杨瑞青. D-二聚体联合二氧化碳分压检测在慢性阻塞性肺疾病合并肺栓塞中的诊断价值[J]. *安徽医药*, 2018, 22(10):1919-1921.
- [25] O'Brien ER, Sandhu JK. Sex differences in COVID-19 mortality: opportunity to develop HSP27 (HSPB1) immunotherapy to treat hyper-inflammation[J]. *Cell Stress Chaperones*, 2020, 25(5):725-729.
- [26] Mittal S, Rajala MS. Heat shock proteins as biomarkers of lung cancer[J]. *Cancer Biol Ther*, 2020, 21(6):477-485.
- [27] Yao Y, Cui L, Ye J, et al. Dioscin facilitates ROS-induced apoptosis via the p38-MAPK/HSP27-mediated pathways in lung squamous cell carcinoma[J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(15):2883-2894.
- [28] 王立芹, 李书阅, 蒋云书, 等. 热休克蛋白 27 对慢性阻塞性肺疾病急性加重住院患者预后的预测作用[J]. *国际呼吸杂志*, 2020, 40(20):1556-1561.
- [29] Zimmermann M, Traxler D, Bekos C, et al. Heat shock protein 27 as a predictor of prognosis in patients admitted to hospital with acute COPD exacerbation[J]. *Cell Stress Chaperones*, 2020, 25(1):141-149.
- [30] 潘如昕, 张美凤. 肌肉因子鸢尾素与心脑血管疾病[J]. *心血管病学进展*, 2018, 39(4):591-594.
- [31] Alyami RM, Alhowikan AM, Alharbi AR, et al. Impact of supervised exercise training on pulmonary function parameters, exercise capacity and Irisin Biomarker in Interstitial lung disease patients[J]. *Pak J Med Sci*, 2020, 36(5):1089-1095.
- [32] 郭瑞纯, 丛玉双, 戚思华. 鸢尾素在器官功能保护中的研究进展[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2021, 42(5):557-560.
- [33] Xu Y, Liu H, Song L. Novel drug delivery systems targeting oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease: a review [J]. *J Nanobiotechnol*, 2020, 18(1):145.

(收稿日期:2022-02-20)