

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.008

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.008>

慢性阻塞性肺病患者新喋呤浓度及与病情严重程度的关系

周春霞, 倪芳

(华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院呼吸与危重症医学科, 武汉 430014)

[摘要] 目的: 探讨新喋呤浓度与慢性阻塞性肺病(chronic obstruction pulmonary disease, COPD)患者病情严重程度的关系。方法: 纳入华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院COPD患者65例为COPD组, 25名健康者为对照组, ELISA检测COPD组与对照组血清和痰液中新喋呤浓度, 分析其与COPD严重程度的关系。结果: COPD组血清中新喋呤浓度高于对照组[(20.34±4.70) nmol/L vs (6.27±3.35) nmol/L, $t=5.556$, $P=0.015$]; COPD组痰液中新喋呤浓度高于对照组[(32.07±8.14) nmol/L vs (4.13±2.25) nmol/L, $t=7.483$, $P=0.005$]; COPD稳定期患者血清中新喋呤浓度低于COPD急性恶化期患者[(14.69±4.76) nmol/L vs (23.47±2.56) nmol/L, $t=3.005$, $P=0.042$]; COPD稳定期患者痰液中新喋呤浓度低于COPD急性恶化期患者[(27.91±5.95) nmol/L vs (39.94±5.47) nmol/L, $t=4.723$, $P=0.020$]。COPD极重度患者血清和痰液新喋呤浓度高于轻、中、重度患者, 血清和痰液新喋呤浓度间呈正相关($r=0.679$, $P<0.001$)。目前吸烟者血清新喋呤浓度高于过去吸烟者和非吸烟者($F=4.972$, $P=0.037$), 目前吸烟者痰液新喋呤浓度高于过去吸烟者和非吸烟者($F=5.830$, $P=0.021$)。结论: COPD患者血清与痰液中新喋呤浓度与患者病情严重程度相关, 且与患者吸烟状况相关。

[关键词] 慢性阻塞性肺病; 新喋呤; 吸烟; 危险因素

Relationship between neopterin concentration and severity of chronic obstructive pulmonary disease

ZHOU Chunxia, NI Fang

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Central Hospital of Wuhan, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430014, China)

Abstract **Objective:** To investigate the association between the concentration of neopterin and the severity of chronic obstruction pulmonary disease (COPD). **Methods:** Sixty-five COPD patients in our hospital was enroll as a COPD group, while 25 healthy people as a control group. The concentration of neopterin in serum and sputum samples from the COPD group and the control group was detected by ELISA, and their association with the severity of COPD was also analyzed. **Results:** The concentration of serum neopterin in COPD group was significantly higher than that in control group [(20.34±4.70) nmol/L vs (6.27±3.35) nmol/L, $t=5.556$, $P=0.015$]. Meanwhile, the concentration of sputum neopterin in the COPD group was also significantly higher than that in the control group [(32.07±8.14) nmol/L

收稿日期 (Date of reception): 2019-04-14

通信作者 (Corresponding author): 倪芳, Email: fangni098@tom.com

vs (4.13±2.25) nmol/L, $t=7.483$, $P=0.005$]. The concentration of serum neopterin in stable COPD patients was significantly lower than that in patients with acute exacerbation of COPD [(14.69±4.76) nmol/L vs (23.47±2.56) nmol/L, $t=3.005$, $P=0.042$]. Also, the concentration of sputum neopterin in stable COPD patients was significantly lower than that in patients with acute exacerbation of COPD [(27.91±5.95) nmol/L vs (39.94±5.47) nmol/L, $t=4.723$, $P=0.020$]. The concentration of serum and sputum neopterin in extremely severe COPD patients was significantly higher than mild, moderate and severe COPD patients. There was a positive correlation between serum and sputum neopterin concentration ($r=0.679$, $P<0.001$). The concentration of current smoker serum neopterin was statistically higher than that of past smokers and of non-smokers ($F=4.972$, $P=0.037$). Also, the concentration of current smoker sputum neopterin was statistically higher than that of past smokers and of non-smokers ($F=5.830$, $P=0.021$). **Conclusion:** Concentrations of neopterin in COPD patients' blood and sputum samples are related with COPD severity, which also relate with patients' smoking status.

Keywords chronic obstruction pulmonary disease; neopterin; smoking; risk factor

慢性阻塞性肺病(chronic obstruction pulmonary disease, COPD)是一个重大的公共健康问题。预计到2020年, COPD在引起疾病负担排名中排第5位^[1]。炎症和氧化应激是COPD的基本特征, 其主要涉及嗜中性粒细胞、巨噬细胞和淋巴细胞的激活和炎症因子的释放, 导致气道对外界持久慢性的炎症刺激, 并与气道和肺实质细胞相互作用^[2]。多种炎症介质在COPD患者中表达增加, 吸引炎症细胞, 放大肺部炎症反应, 诱导肺部微结构改变^[3]。在COPD预后的预测中, 患者病情的严重程度、第一秒用力呼气量(forced expiratory volume in the first second, FEV₁)、BODE指数等为影响预后的因素, 但仍有部分患者的预后无法准确预测, 因此开发新的预后标志物对提高COPD的诊治水平具有重要的意义^[3]。

新喋呤是三磷酸鸟苷的分解代谢产物, 在干扰素- γ 、 α 和 β 刺激下, 由活化的单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞和内皮细胞合成后释放到血液和体液中, 肿瘤坏死因子可增强其释放效能^[4-5]。新喋呤为系统性免疫激活标志物, 在病毒感染、炎症性疾病、同种异体移植后的排斥反应、自身免疫性疾病及一些恶性疾病中, 血清、脑脊液或尿液中新喋呤浓度升高^[6-7]。COPD的主要发病机制为慢性炎症反应和氧化应激, 本研究旨在通过检测COPD患者及正常健康对照人群血液和痰液中新喋呤的浓度, 分析新喋呤的浓度与COPD严重程度的关系。

1 对象与方法

1.1 对象

选择从2016年6月到2017年6月在华中科技大学

学同济医学院附属武汉中心医院呼吸科收治的COPD患者65例作为COPD组, 其中男50例, 女15例, 年龄(56.49±8.52)岁, 包括41例COPD稳定期患者和24例COPD急性恶化期患者; 选择同期健康体检者25例作为对照组, 其中男17例, 女8例, 年龄(54.37±7.33)岁。根据GOLD临床指南^[1], 通过临床症状、体格检查、胸片和肺功能检查确定COPD诊断。纳入标准: 根据中华医学会呼吸病学分会2013年COPD诊断指南^[8]确诊为COPD的患者; 病例及随访资料齐全者。剔除标准: 住院原因非COPD如因肺结核、肺部手术入院者; 既往有尘肺病、肺纤维化、哮喘等疾病者; 有自身免疫性疾病、肿瘤及器官移植史的患者; 随访资料不全者。纳入研究后, COPD患者依据吸入支气管扩张剂后FEV₁/用力肺活量(FVC)和FEV₁预测值, 将COPD患者分为I~IV期: FEV₁≥80%为I期(轻度); 50%~80%为II期(中度); 30%~50%为III期(重度); FEV₁<30%为IV期(极重度)。COPD稳定期的诊断为研究前3个月无任何急性恶化期发作^[9]。根据美国胸科学会和欧洲呼吸学会急性恶化期定义, COPD患者短期内出现呼吸困难加重、咳嗽加重、脓性痰中的两项者^[10], 确诊为COPD的急性恶化期。本研究征得患者及家属同意, 并经医院伦理委员会批准实施。

1.2 患者临床资料收集

收集两组患者完整的病例资料, 包括体格检查、胸片、肺功能测试、血常规及和CRP浓度。

1.3 新喋呤浓度测定

将COPD组和对照组全部研究对象在清晨8点抽取空腹静脉血10 mL, 通过离心10 min分离

血清,并在-70℃下避光冷冻。收集所有COPD患者痰液标本,对照组在痰液诱导技术后收集标本^[11]。将痰样品于4℃下保存,用二硫苏糖醇和Dulbecco's磷酸盐缓冲液溶解痰样品,过滤混合物并离心。吸出上清液并在-70℃下冷冻保存。采用新喋呤试剂盒(德国IBL公司),用ELISA法测定血清和痰液中的新喋呤浓度^[12]。

1.4 随访

成立专门的随访小组,对所有患者进行1周1次的电话或微信或门诊随访,同时建立患者随访表格,对患者出院后作息时间、是否按照医嘱戒烟、病情状况、生活方式进行记录。

1.5 统计学处理

采用SPSS 20.0软件进行数据分析。对正态分布的连续变量做成对t检验分析,多组之间的连续变量使用单因素方差分析,两组连续变量之间的相关性分析使用Pearson相关性分析。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 COPD组和对照组临床特征比较

COPD组和对照组在性别、年龄上差别无统计学意义,COPD组FEV₁,FEV₁/FVC、血氧分压(partial pressure of oxygen, PO₂)及血二氧化碳分压

(partial pressure of carbon dioxide, PCO₂)较对照组差,差异有统计学意义。COPD组中目前吸烟者有25例,过去吸烟者有33例,不吸烟者有7例,COPD I期12例,II期19例,III期24例,IV期10例(表1)。

2.2 COPD组和对照组血清和痰液中新喋呤浓度比较

COPD组血清中新喋呤浓度高于对照组,差异有统计学意义($t=5.556$, $P=0.015$);COPD组痰液中新喋呤浓度高于对照组,差异有统计学意义($t=7.483$, $P=0.005$;表2)。

2.3 COPD稳定期和急性恶化期血清和痰液中新喋呤浓度比较

COPD稳定期患者血清中新喋呤浓度与COPD急性恶化期患者差异有统计学意义($t=3.005$, $P=0.042$);COPD稳定期患者痰液中新喋呤浓度与COPD急性恶化期患者差异有统计学意义($t=4.723$, $P=0.020$;表3)。

2.4 新喋呤浓度与COPD严重程度的关系

单因素方差分析示:不同严重程度的COPD间血清新喋呤的浓度差异有统计学意义($F=5.57$, $P<0.01$);不同严重程度的COPD间痰液新喋呤的浓度差异有统计学意义($F=6.02$, $P<0.01$),COPD极重度患者血清和痰液新喋呤浓度高于轻、中、重度患者(表4)。Pearson相关分析示,血清和痰液新喋呤浓度间呈正相关($r=0.679$, $P<0.001$)。

表1 COPD组和对照组的临床特征比较

Table 1 Comparison of clinical characteristics between the 2 groups

组别	n	性别 (男/女)/例	年龄/岁	FEV ₁	FEV ₁ /FVC/%	PO ₂ /mmHg	PCO ₂ /mmHg
COPD组	65	50/15	56.49 ± 8.52	51.88 ± 17.52	60.7 ± 5.33	62.54 ± 15.25	43.10 ± 7.55
对照组	25	17/8	54.37 ± 7.33	93.66 ± 5.42	90.75 ± 4.1	95.88 ± 2.70	39.40 ± 2.62
t/χ ²		14.843	1.096	-11.674	-25.413	-10.829	2.388
P		0.456	0.275	<0.001	<0.001	<0.001	0.019
组别	吸烟状态/例			COPD严重程度/[例(%)]			
	目前吸	过去吸	不吸	I期	II期	III期	IV期
COPD组	25	33	7	12 (18.4)	19 (29.2)	24 (36.9)	10 (15.5)
对照组	0	5	20	—	—	—	—
t/χ ²		26.487					
P		0.032					

1 mmHg=0.133kPa.

表2 COPD组和对照组血清和痰液中新喋呤浓度的比较

Table 2 Comparison of neopterin concentration in serum and sputum of the COPD group and the control group

组别	n	新喋呤浓度/(nmol·L ⁻¹)	
		血清	痰液
COPD组	65	20.34 ± 4.70	32.07 ± 8.14
对照组	25	6.27 ± 3.35	4.13 ± 2.25
t		5.556	7.483
P		0.015	0.005

表3 COPD稳定期和急性恶化期患者血清和痰液中新喋呤浓度的比较

Table 3 Comparison of neopterin concentration in serum and sputum of patients with COPD in stable and acute deterioration stages

组别	n	新喋呤浓度/(nmol·L ⁻¹)	
		血清	痰液
稳定期	41	14.69 ± 4.76	27.91 ± 5.95
急性恶化期	24	23.47 ± 2.56	39.94 ± 5.47
t		3.005	4.723
P		0.042	0.020

表4 COPD不同严重程度的新喋呤浓度比较

Table 4 Comparison of neopterin concentrations in different severities of COPD

COPD严重程度	n	血清/(nmol·L ⁻¹)	痰液/(nmol·L ⁻¹)
轻度	12	14.50 ± 2.58	24.16 ± 3.06
中度	19	20.36 ± 5.34	29.42 ± 7.12
重度	24	20.92 ± 3.60	34.48 ± 8.36
极重度	10	24.40 ± 3.20	39.60 ± 0.89
F		5.57	6.02
P		<0.01	<0.01

2.5 COPD患者吸烟状态与新喋呤浓度的关系

经方差分析, 目前吸烟者、过去吸烟者及非吸烟者血清新喋呤浓度差异有统计学意义($F=4.972$, $P=0.037$)。目前吸烟者血清新喋呤浓度高于过去吸烟者和非吸烟者; 目前吸烟者、过去吸烟者及非吸烟者痰液新喋呤浓度组间比较,

差异有统计学意义($F=5.830$, $P=0.021$)。目前吸烟者痰液新喋呤浓度高于过去吸烟者和非吸烟者(表5)。

表5 COPD患者不同吸烟状态患者血清和痰新喋呤水平的比较

Table 5 Comparison of serum and sputum neopterin levels in COPD patients with different smoking status

组别	n	血清新喋呤/(nmol·L ⁻¹)	痰液新喋呤/(nmol·L ⁻¹)
目前吸烟者	25	22.40 ± 3.04	39.60 ± 7.56
过去吸烟者	33	20.33 ± 4.67	29.84 ± 6.33
非吸烟者	7	16.00 ± 5.35	26.42 ± 6.60
F		4.972	5.830
P		0.037	0.021

3 讨论

近年来, 非传染性疾病的比例不断上升。世界范围内的死亡病例中每3人中有2人死于非传染性疾病, 其中COPD已成为美国第三大死亡原因, 全球受累人数约2亿人^[13]。COPD是一种以慢性炎症为特征的疾病, 在COPD的急性加重期, 多种因素与COPD的预后相关, 如BODE指数等, 但仍有高达30%的病例预后尚不明确^[14], 因而发现新的预后生物标志物成为研究的热点。

作为一种单核巨噬细胞活性的标志物, 新喋呤的水平被证实与肺部感染的严重程度密切相关^[15-16]。炎症和氧化应激是COPD发病的核心机制, 活性氧和氮类物质引起的氧化应激加速了COPD病程的进展^[17], 新近研究^[16]报道新喋呤衍生物参与白细胞的细胞毒性作用, 新喋呤与单核细胞/巨噬细胞/嗜中性粒细胞释放活性氧的能力之间有很强的相关性。新喋呤测定可被认为是免疫诱导的氧化应激量的间接标志物。新喋呤衍生物能够影响活性氧、氮和氯物质的生成, 是一种强效的双氧化氢、次氯酸、氯胺和过氧亚硝酸盐反应的增强剂, 7,8-二氢喋呤则为氧化应激反应物的清除剂^[17]。在体外, 新喋呤的衍生物诱导核因子- κ B^[18]和诱导型一氧化氮合酶基因的表达^[19]。同时, 新喋呤衍生物诱导或增强了程序性细胞死亡, 细胞凋亡^[20-21]。这些发现提示新喋呤在COPD发病机制中的新作用。以前的报道^[22]显示新喋呤

和7,8-二氢喋呤可以上调原癌基因c-fos的表达,所以这些物质甚至可能参与细胞的恶性转化。然而,新喋呤浓度与COPD患者病情严重程度的关系,目前尚未有文献报道。

本研究中COPD患者血清和痰液中新喋呤浓度显著高于对照组,表明新喋呤可能成为COPD诊断的生物标志物之一。同时,与稳定期COPD患者相比,COPD急性恶化期患者血清和痰液新喋呤浓度显著升高。此外,在COPD患者中,血清和痰液中新喋呤浓度和COPD的严重程度呈正相关。Takabatake等^[13]研究发现COPD稳定期患者血清中干扰素- γ 、可溶性白细胞介素-2受体、新喋呤和可溶性细胞间黏附分子-1的水平均高于健康对照组,与本研究结果一致。另一项研究^[14]表明:在COPD急性恶化期患者中,痰上清液的新喋呤和干扰素 γ 诱导蛋白-10的浓度较健康对照组显著增加。本研究进一步证实了新喋呤在COPD患者和健康对照组中存在差异。同时在对COPD患者进行分期后,使用单因素方差分析检验不同严重程度的COPD与血清和痰液新喋呤浓度之间的关联,结果表明血清和痰液新喋呤浓度与COPD严重程度呈正相关,在对不同时期COPD患者血清和痰液中新喋呤浓度进行Pearson相关性分析,结果表明两者呈正相关。血清和痰液新喋呤浓度在COPD患者不同吸烟状态组间比较中差异有统计学意义,随着吸烟程度的增加,血清和痰液新喋呤浓度不断增加,这与Garrod等^[15]发现一致。因此可以判定新喋呤与COPD危险因素吸烟同样存在着很强的相关性,以上结果表明新喋呤与患者病情的加重、疾病的分期显著关联,且与患者的危险因素具有关联,可能成为COPD预后的生物标志物。

综上,本研究发现COPD患者血清和痰液中新喋呤浓度显著性增加,其浓度和COPD严重程度呈正相关,新喋呤可能成为COPD预后的生物标志物,参与COPD的发病过程。

参考文献

1. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, 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. Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Clin Chest Med*, 2014, 35(1): 71-86.
3. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic

- obstructive pulmonary disease[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 138(1): 16-27.
4. Goyal N, Kashyap B, Singh NP, et al. Neopterin and oxidative stress markers in the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis[J]. *Biomarkers*, 2017, 22(7): 648-653.
5. Hoffmann G, Wirleitner B, Fuchs D. Potential role of immune system activation-associated production of neopterin derivatives in humans[J]. *Inflamm Res*, 2003, 52(8): 313-321.
6. Eisenhut M. Neopterin in diagnosis and monitoring of infectious diseases[J]. *J Biomark*, 2013, 56(3): 196-432.
7. Plata-Nazar K, Luczak G, Liberek A, et al. Evaluation of clinical usefulness of serum neopterin determination in children with bacterial infections[J]. *Acta Biochim Pol*, 2015, 62(1): 133-137.
8. 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]. *中国医学前沿杂志*, 2014, 6(2): 67-80.
Chronic Obstructive Pulmonary Disease Group, Society of Respiratory Diseases, Chinese Medical Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease (revised in 2013)[J]. *Chinese Medical Frontier Journal*, 2014, 6(2): 67-80.
9. Evensen AE. Management of COPD exacerbations[J]. *Am Fam Physician*, 2010, 81(5): 607-613.
10. Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society[J]. *Ann Intern Med*, 2011, 155(3): 179-191.
11. Gupta KB, Garg S. Sputum induction-A useful tool in diagnosis of respiratory diseases[J]. *Lung India*, 2006, 23(2): 82-83.
12. Wojciechowska C, Wodniecki J, Wojnicz R, et al. Neopterin and beta-2 microglobulin relations to immunity and inflammatory status in nonischemic dilated cardiomyopathy patients[J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 70(5): 585-587.
13. Takabatake N, Sata M, Abe S, et al. Impaired systemic cell-mediated immunity and increased susceptibility to acute respiratory tract infections in patients with COPD[J]. *Respir Med*, 2005, 99(4): 485-492.
14. Warwick G, Thomas PS, Yates DH. Non-invasive biomarkers in exacerbations of obstructive lung disease[J]. *Respirology*, 2013, 18(5): 874-884.
15. Garrod R, Marshall J, Barley E, et al. The relationship between inflammatory markers and disability in chronic obstructive pulmonary disease (COPD)[J]. *Prim Care Resp J*, 2007, 16(4): 236-240.
16. Mangge H, Becker K, Fuchs D, et al. Antioxidants, inflammation and cardiovascular disease[J]. *World J Cardiol*, 2014, 6(6): 462-477.
17. Antus B, Kardos Z. Oxidative stress in COPD: molecular background

- and clinical monitoring[J]. *Curr Med Chem*, 2015, 22(5): 627-650.
18. Ghisoni K, de Paula Martins R, Barbeito L, et al. Neopterin as a potential cytoprotective brain molecule[J]. *J Psychiatr Res*, 2015, 71(12): 134-139.
 19. Dantas de Lucas R, Caputo F, Mendes de Souza K, et al. Increased platelet oxidative metabolism, blood oxidative stress and neopterin levels after ultra-endurance exercise[J]. *J Sports Sci*, 2014, 32(1): 22-30.
 20. Toygar M, Aydin I, Agilli M, et al. The relation between oxidative stress, inflammation, and neopterin in the paraquat-induced lung toxicity[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2015, 34(2): 198-204.
 21. Egberts A, Wijnbeld EHA, Fekkes D, et al. Neopterin: a potential biomarker for delirium in elderly patients[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2015, 39(1-2): 116-124.
 22. Engin AB, Karahalil B, Karakaya AE, et al. Helicobacter pylori and serum kynurenine-tryptophan ratio in patients with colorectal cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(12): 3636-3643.

本文引用: 周春霞, 倪芳. 慢性阻塞性肺病患者新喋呤浓度及与病情严重程度的关系[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(1): 46-51. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.008

Cite this article as: ZHOU Chunxia, NI Fang. Relationship between neopterin concentration and severity of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(1): 46-51. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.008