

COPD合并肺动脉高压患者血浆内皮素、一氧化氮、D-二聚体水平与肺动脉收缩压的关系

王 云, 阮威杰, 孙少平, 方 佳, 郑祝权 (广东省东莞市东南部中心医院内科, 广东东莞 523710)

摘 要: 目的 分析慢性阻塞性肺疾病(COPD)合并肺动脉高压(PH)患者血浆内皮素(ET-1)、一氧化氮(NO)、D-二聚体水平与肺动脉收缩压(PASP)的关系。方法 100例COPD合并PH患者(A组)、100例COPD非PH患者(B组)、100例体检健康者(C组)测定血浆ET-1、NO及D-二聚体水平, 并分析其与PASP的关系。结果 A、B组ET-1、D-二聚体水平高于C组, NO水平低于C组($P<0.01$), 其中A组更显著($P<0.01$)。COPD合并PH患者血清中ET-1、D-二聚体水平与PASP呈显著正相关($r=0.462$ 、 0.473 , $P<0.01$), NO水平与PASP呈显著负相关($r=-0.527$, $P<0.01$)。结论 COPD合并PH患者血浆ET-1、NO、D-二聚体水平可间接反映PASP水平。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病; 肺动脉高压; 内皮素; 一氧化氮; D-二聚体

中图分类号: R 563

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2020)05-0576-03

Relationship between plasma endothelin-1, nitric oxide, D-dimer levels and pulmonary artery systolic pressure in chronic obstructive pulmonary disease with pulmonary hypertension

WANG Yun, RUAN Wei-jie, SUN Shao-ping, FANG Jia, ZHENG Zhu-quan (Department of Internal Medicine, Dongguan Southeast Central Hospital, Dongguan 523710, China)

Abstract: Objective To analyze the relationship between plasma endothelin-1 (ET-1), nitric oxide (NO), D-dimer levels and pulmonary artery systolic pressure (PASP) in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with pulmonary hypertension (PH). Methods Plasma levels of ET-1, NO and D-dimer were determined in 100 cases of COPD with PH (group A), COPD without PH (group B) and 100 healthy controls (group C), and their correlation with PASP was then analyzed. Results Compared with group C, ET-1 and D-dimer levels were higher, while NO content was lower in groups A and B ($P<0.01$), especially in group A ($P<0.01$). Plasma levels of ET-1 and D-dimer were positively correlated with PASP ($r=0.462$, $P<0.01$; $r=0.473$, $P<0.01$), but NO content was contrary ($r=-0.527$, $P<0.01$). Conclusion Plasma levels of ET-1, NO and D-dimer might indirectly reflect PASP in COPD patients with PH.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; pulmonary hypertension; endothelin; nitric oxide; D-dimer

肺动脉高压(PH)是慢性阻塞性肺疾病(COPD)形成慢性肺心病的关键病理环节。肺血管内皮功能的变化及体液因子在PH的发病中有重要作用。研究认为内皮素(ET-1)、一氧化氮(NO)、D-二聚体与PH的发生、发展有关^[1-2]。肺动脉收缩压(PASP)的持续升高(即PH加重),可诱发和加重心力衰竭,增加肺心病的致死和致残率。本课题通过检测COPD合并PH患者血浆ET-1、NO和D-二聚体的含量,探讨其与PASP的关系,为PH的治疗提供理论依据。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2013年8月-2014年8月在我院呼吸内科和广东医学院附属医院呼吸内科住院确诊的COPD患者,诊断依据《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》。PH诊断标准参照《肺动脉高压筛查诊断与治疗专家共识》^[3],同时排除其他心肺疾病引起的PH。研究入选COPD合并PH患者100例(A组),COPD非PH患者100例(B组),同时选取同期体检健康者100例作对照(C组)。A组男57例,女43例,平均年龄(63.2 ± 11.0)岁;B组男61例,女39例,平均年龄(64.1 ± 10.0)岁;C组男55例,女45例,平均年龄(64.6 ± 9.0)岁。3组患者的年龄、性别差异无统计学意义($P>0.05$)。

基金项目: 东莞市科学技术局立项课题(No.20131051010039)

收稿日期: 2020-05-07; 修订日期: 2020-06-19

作者简介: 王 云(1972-),男,硕士,副主任医师

1.2 方法

所有研究对象均在清晨空腹抽取肘静脉血5 mL。采用放射免疫分析法测定血浆ET-1水平, 比色法测定血浆NO水平, 测定试剂盒由武汉博士德生物技术工程公司提供。采用免疫比浊法检测血浆D-二聚体水平, 试剂由上海科华生物有限公司提供。

采用彩色多普勒超声仪(GE730超声诊断仪探头频率2.5 MHz)测定研究对象三尖瓣返流速度: 取心尖四腔切面, 取样线及取样容积放置于三尖瓣反流处, 于收缩期获得反流束的血流频谱, 测量频谱峰值; 右心房压采用正常右心房压平均值10 mmHg。按伯努利公式计算PASP^[4]。比较3组研究对象的血浆ET-1、NO、D-二聚体水平, 并将血浆ET-1、NO、D-二聚体水平与PASP进行相关分析。

1.3 统计学处理

采用SPSS 18.0软件进行统计学分析。计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用单因素方差分析及 q 检验, Pearson相关分析ET-1、NO、D-二聚体水平与PASP的相关性。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ET-1、NO、D-二聚体和PASP

A、B组的ET-1、D-二聚体、PASP水平高于C组, NO水平低于C组($P < 0.01$), 且A组更显著($P < 0.01$), 见表1。

2.2 Pearson相关分析

COPD合并PH患者血清中ET-1、D-二聚体水平与PASP呈显著正相关($r = 0.462$ 、 0.473 , 均 $P < 0.01$), NO水平与PASP呈显著负相关($r = -0.527$, $P < 0.01$)。

3 讨论

PH是一组由不同病因和发病机制引起的以肺血管阻力持续增加、肺血管压力持续升高为特征的临床综合征。肺血管收缩、肺血管壁重塑和原位血栓形成是肺动脉高压的病理特征, 最终导致右心功能不全, 严重影响患者的生活质量和预后。在COPD患者中PH常伴有慢性低氧血症, 平均肺动脉压的高

低与COPD的严重程度密切相关。PH是影响COPD患者疾病发生、发展的独立危险因素^[5]。各种类型PH虽然发病原因不同, 但病理生理改变相似, 表现为肺动脉收缩力增强, 内皮功能障碍, 内皮细胞和平滑肌细胞的重塑和增殖以及原位血栓的形成^[6]。

D-二聚体是纤维蛋白溶解过程的最小片段, 也是标记产物, 在机体存在血栓前状态和继发性纤溶时其水平明显升高^[7]。D-二聚体含量在慢性阻塞性肺疾病急性加重患者血清中明显增加^[8]。有研究结果显示PH患者存在更明显的高凝状态, 提示D-二聚体在COPD合并PH发病机制中起重要作用^[9]。Sabit等^[10]研究表明, COPD患者缺氧2 h, 凝血系统将会活化, 全身炎症反应将会加重, 长期缺氧及慢性炎症使肺血管内皮细胞受损, 进而激活凝血系统, 故COPD患者的血液黏度和凝结程度增高, 且随着病情发展, 高凝状态更加明显^[11]。而长期高凝状态可诱发肺内细小动脉微血栓持续形成, 不断刺激血管活性物质的释放, 后者可加重高凝状态, 形成恶性循环, 进而导致PH进一步加重^[12]。据文献报道, 原发性PH患者血浆D-二聚体水平与PASP水平呈正相关^[2]。本研究中COPD合并PH患者血清中D-二聚体水平与PASP呈显著正相关($P < 0.01$), 说明D-二聚体在一定程度上可反映PASP水平。

ET-1是一种血管活性肽, 可引起血管强烈收缩, 由血管内皮产生并通过自分泌或者旁分泌的方式介导血管平滑肌细胞的肥大、增殖、纤维化。ET-1含量的增加可引起肺部血管壁增厚而使肺血管阻力持续增加, 在PH的进展中起着重要作用^[4]。已知ET-1主要通过两种G蛋白偶联受体(ETA和ETB)起作用。在PASP病理生理过程中, 平滑肌细胞上的ETA和ETB受体的表达上调, 内皮细胞上的ETB受体的表达减少。另外, PH患者血浆和肺血管内皮细胞ET-1浓度升高^[13]。本课题中, COPD合并PH患者血清中ET-1水平明显比COPD非PH患者和健康者高, 且ET-1水平与PASP呈显著正相关, 与陈海华等^[14]研究结果一致。

一氧化氮合酶(eNOS)酶解L-精氨酸氨基末端而

表1 3组ET-1、NO、D-二聚体和PASP的比较

($\bar{x} \pm s$, $n=100$)

组别	ET-1/(ng/L)	D-二聚体/(μg/L)	NO/(μmol/L)	PASP/(mmHg)
A组	82.43 ± 10.59 ^{ab}	527.12 ± 29.36 ^{ab}	35.84 ± 5.91 ^{ab}	56.85 ± 9.14 ^{ab}
B组	55.35 ± 15.26 ^b	326.67 ± 24.87 ^b	38.64 ± 10.67 ^b	24.28 ± 4.97 ^b
C组	45.91 ± 9.68	319.47 ± 21.56	41.95 ± 10.15	18.93 ± 2.62

与B组比较: ^a $P < 0.01$; 与C组比较: ^b $P < 0.01$

形成内源性NO, NO的主要生物学作用为结合可溶性鸟苷酸环化酶(sGC), 环化三磷酸鸟苷(GTP), 生成环磷酸鸟苷(cGMP), 激活肌球蛋白磷酸, 促使细胞内钙离子释放, 松弛肺血管平滑肌细胞, 降低肺动脉压力, 减缓肺动脉高压形成^[15]。正常情况下, ET-1和NO是维持相对平衡的。研究表明, PAH患者的肺动脉血管内皮细胞中eNOS表达减少, 导致患者体内cGMP降低, 并引起血管收缩、平滑肌细胞增殖、炎症和血栓形成^[16]。本课题中, COPD合并PH患者血清中NO水平明显比COPD非PH患者和健康者低, 且NO水平与PASP呈显著负相关。原因可能是合并PH的COPD患者肺血管内皮细胞NO合成酶表达减少, 导致内源性NO合成减少, 进而肺血管收缩增强, 促进PH形成和进展。

综上所述, 本研究提示COPD合并PH患者血浆ET-1、NO、D-二聚体水平与PASP有关, 能间接反映患者的PASP水平, 且此类检查相对简单, 比右心导管检查要求更低, 对于临床监测患者PASP, 评估患者病情及变化情况, 指导治疗均有重要的意义。

参考文献:

- [1] 郭晓燕, 钱家骅, 徐向前, 等. 川芎平喘合剂对COPD关肺动脉高压大鼠NO、ET-1的影响[J]. 方药·药理研究, 2018, 11(31): 14-17.
- [2] 赵燕霞, 黄相增. N-T Po r B N P、CRP及D-Dimer在COPD急性加重期合并肺动脉高压中的相关性研究[J]. 国际呼吸杂志, 2014, 34(5): 341-346.
- [3] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 肺动脉高压筛查诊断与治疗专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(11): 979-987.
- [4] LAJOIE A C, LAUZIERE G, LEGA J C, et al. Combination therapy versus monotherapy for pulmonary arterial hypertension: ameta-analysis[J]. Lancet Respir Med, 2016, 4(4): 291-305.
- [5] CHAOUAT A, NAEIJE R, WEITZENBLUM E. Pulmonary hypertension in COPD [J]. Eur R espir J, 2008, 32: 1371-1385.
- [6] ROBINSON J C, PUGLISE S C, FOX D L. Anticoagulation pulmonary arterial hypertension[J]. Curr Hypert Rep, 2016, 18(6): 47.
- [7] 周洋, 龚建化, 黄河, 等. COPD患者 D-二聚体和纤维蛋白原检测的临床价值[J]. 临床肺科杂志, 2012, 17(1): 16-17.
- [8] VAN GESTEL A J, KOHLER M, CLARENBACH C F. Sym Pathetic overactivity and cardiovascular disease in Patients with chronic obstructive Pulmonary disease (COPD)[J]. Discovery Medicine, 2012, 14(79): 359-368.
- [9] 杨小花, 苏洁, 徐建国. D-二聚体、血细胞比容在慢性阻塞性肺疾病加重期合并肺动脉高压诊断中的临床意义[J]. 中国老年病学, 2015(10): 2746-2748.
- [10] SABIT R, THOMAS P, SHALE D J, et al. The effects of hypoxia on markers of coagulation and systemic inflammation in Patients with COPD[J]. Chest, 2010, 138(1): 47.
- [11] VALVI D, MANNINO D M, MÜLLEROVA H, et al. Fibrinogen, chronic obstructive Pulmonary disease (COPD) and outcomes in two United States cohorts[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2012(7): 173-182.
- [12] MARTÍNEZGARCÍA M A, CARRILLO DE LA D, SOLERCATALUÍ A J J, et al. Prognostic value of bronchiectasis in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 187(8): 823-831.
- [13] TABIMA D M, FRIZZELL S. Reactive oxygen and nitrogen species in pulmonary hypertension[J]. Free Radic Biol Med, 2012, 52(9): 1970-1986.
- [14] 陈海华, 庄兰妹, 季志娟, 等. 慢阻肺引发肺动脉高压预后评价与ET-1、H2S、NO的相关性研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(4): 607-611.
- [15] LAN N S H, MASSAM B D, KULKARNI S S. Pulmonary arterial hypertension[J]. Diseases, 2018, 6(2): E38.
- [16] ROBINSON J C, PUGLIESE S C, FOX D L. Anticoagulation in pulmonary arterial hypertension[J]. Curr Hypert Rep, 2016, 18(6): 47.