

血H-FABP、Cys-C及NO检测对AECOPD合并肺动脉高压的诊断价值

杨静,任春辉,周文龙

(资阳市第一人民医院呼吸内科,四川 资阳 641300)

摘要:目的:探讨血心型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)、胱抑素C(Cys-C)及一氧化氮(NO)检测对慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)合并肺动脉高压(PAH)的诊断价值。方法:选取50例AECOPD合并PAH病人为PAH组,50例单纯AECOPD病人为AECOPD组,45例健康体检者为健康组。检测三组血H-FABP、Cys-C及NO水平,观察不同肺动脉压病人H-FABP、Cys-C及NO水平差异,分析各指标对AECOPD合并PAH的诊断价值。结果:PAH组病人血H-FABP、Cys-C水平显著高于AECOPD组和健康组,血NO则低于AECOPD组和健康组($P<0.05$)。不同肺动脉压组病人血H-FABP、Cys-C及NO水平存在统计学差异($P<0.05$)。血H-FABP、Cys-C及NO诊断AECOPD合并PAH的灵敏度为82.0%、72.0%、90.0%,特异度为83.2%、84.2%、80.0%。三项指标联合检测的灵敏度显著高于各指标单独检测($P<0.05$),特异度则与各指标单独检测无统计学差异($P>0.05$)。PAH病人血H-FABP、Cys-C与NO均呈显著负相关,血H-FABP、Cys-C之间呈正相关($P<0.05$)。结论:血H-FABP、Cys-C及NO在AECOPD病人PAH发生和发展过程中具有重要作用,三者联合检测对AECOPD合并PAH的诊断具有一定参考价值。

关键词:肺动脉高压;慢性阻塞性肺疾病;心型脂肪酸结合蛋白;胱抑素C;一氧化氮

中图分类号:R44

文献标识码:B

文章编号:2095-512X(2020)03-0311-04

慢性阻塞性肺疾病(COPD)为呼吸系统较为常见的慢性疾病,表现为呼吸困难、气流阻塞等临床特征^[1]。吸烟、肺部感染以及环境剧变会导致COPD病情急性加重(AECOPD),容易诱发各种并发症。肺动脉高压(PAH)是COPD晚期常见并发症,可导致肺源性心脏病、心衰等情况的发生,极大威胁患者的生命安全^[2]。AECOPD和PAH病人存在典型呼吸困难、胸痛、发热、咳喘、昏厥等重叠症状,较难区分,导致临床医生对PAH的判断准确性大打折扣,影响疾病的治疗^[3]。目前临床上缺乏PAH的特异性诊断指标,心型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)是一种脂肪酸结合蛋白,有研究^[4]发现血浆H-FABP参与肺动脉高压的病理过程。胱抑素C(Cys-C)能够通过蛋白酶-抗蛋白酶系统影响肺动脉高压,一氧化氮(NO)属于血管内皮舒张因子,能选择性舒张肺动脉和降低血小板聚集,从而起到降低肺动脉压力作用^[5,6]。本研究通过观察AECOPD合并PAH病人血H-FABP、Cys-C、NO水平变化,分析三项指标在AECOPD合并PAH诊断过程中的应用价值。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2016-09~2018-01本院诊治的AECOPD合并PAH病人50例设为PAH组,其中男性21例,女性29例;年龄36~75岁,平均 58.62 ± 6.87 岁。将50例单纯AECOPD病人设为AECOPD组,其中男性23例,女性27例;年龄34~75岁,平均 58.69 ± 6.82 岁。另外选取45例健康志愿者设为健康组,其中男性21例,女性24例;年龄32~73岁,平均 58.71 ± 6.93 岁。三组受试者年龄和性别等资料无统计学差异($P>0.05$)。本研究资料提交医学委员会审批,研究对象均知情同意。

1.2 入选和排除标准

入选标准:(1)AECOPD诊断依据2013年慢性阻塞性肺疾病诊疗指南中相关标准^[7];(2)PAH诊断依据欧洲呼吸学会和心脏病协会联合制定的PAH诊断及分级标准^[8],根据病人静息肺动脉收缩压分为轻度组(肺动脉收缩压介于30~50mmHg)、中度组(肺动脉收缩压介于50~70mmHg)和重度组(肺动脉收缩

收稿日期:2020-03-06;修回日期:2020-05-08

作者简介:杨静(1984-),女,资阳市第一人民医院呼吸内科主治医师。

压高于70mmHg);(3)通过CT、X线、肺功能等检查明确诊断;(4)病理资料完整,自愿纳入研究。

排除标准:(1)先天性心脏病、心肌梗塞、肝肾功能不全以及原发性高血压疾病病人;(2)恶性肿瘤、免疫性疾病及其他急慢性炎症疾病病人;(3)哮喘、呼吸道感染、支气管扩张及肺癌等其他呼吸系统疾病病人;(4)拒绝参加研究或中途退出者。

1.3 研究方法

所有受试者入院或体检时抽取外周静脉血4mL,室温放置30min后,以相对离心力1000g离心10min收集血清,将血清标本置于-70℃保存待检。采用酶联免疫法(ELISA)检测H-FABP水平,试剂盒购于伊莱瑞特公司;采用比浊法检测CysC水平,试剂盒购于贝克曼公司;采用硝酸还原酶法检测NO水平,试剂盒购自南京建成生物研究所。所有血液标本统一交给专人完成检验操作,严格按说明

书检测。

1.4 统计学方法

应用SPSS19.0软件统计分析,计量资料用均数±标准差描述,多组间采用方差分析;计数资料用率(%)描述,采用χ²分析;绘制ROC曲线分析H-FABP、Cys-C及NO对AECOPD合并PAH的诊断价值,各指标相关性采用Pearson分析;以P<0.05为具有统计学差异。

2 结果

2.1 三组H-FABP、Cys-C及NO水平比较

PAH组和AECOPD组病人血H-FABP、Cys-C水平显著高于健康组,血NO水平则低于健康组(P<0.05);而PAH组和AECOPD组之间血H-FABP、Cys-C及NO水平也存在统计学差异(P<0.05)(见表1)。

表1 三组H-FABP、Cys-C及NO水平比较(̄x±s,n)

组别	n	H-FABP(μg/L)	Cys-C(mg/L)	NO(μmol/L)
PAH组	50	15.66 ± 5.18	1.37 ± 0.41	51.72 ± 9.45
AECOPD组	50	9.68 ± 3.85	0.97 ± 0.34	63.38 ± 8.21
健康组	45	7.02 ± 3.04	0.74 ± 0.31	74.48 ± 8.37
F值		57.639	38.686	93.296
P值		0.000	0.000	0.000

2.2 不同肺动脉压病人血H-FABP、Cys-C及NO比较

PAH轻度组病人H-FABP、Cys-C显著低于中度

组和重度组,而血NO水平则高于中度组和重度组(P<0.05);血H-FABP、Cys-C及NO水平在中度组和重度组之间也存在统计学差异(P<0.05)(见表2)。

表2 不同肺动脉压患者H-FABP、Cys-C及NO比较(̄x±s,n)

组别	n	H-FABP(μg/L)	Cys-C(mg/L)	NO(μmol/L)
轻度组	14	11.83 ± 4.39	1.12 ± 0.34	58.09 ± 7.82
中度组	27	16.24 ± 4.05	1.39 ± 0.39	51.32 ± 8.65
重度组	9	19.87 ± 5.81	1.69 ± 0.34	43.01 ± 7.29
F值		9.305	6.509	9.424
P值		0.000	0.003	0.000

2.3 血H-FABP、Cys-C及NO对AECOPD合并肺动脉高压的诊断价值

血H-FABP的ROC曲线下面积为0.876,诊断灵敏度为82.0%,特异度为83.2%;Cys-C的ROC曲

线下面积为0.835,灵敏度为72.0%,特异度为84.2%;NO诊断的ROC曲线下面积为0.904,灵敏度为90.0%,特异度为80.0%(见表3)。

表3 H-FABP、Cys-C及NO对AECOPD合并PAH的诊断价值

指标	最佳临界值	灵敏度(%)	特异度(%)	Youden指数	AUC	95%可信区间
H-FABP	13.16μg/L	82.0	83.2	0.652	0.876	0.812-0.940
Cys-C	1.29 mg/L	72.0	84.2	0.562	0.835	0.763-0.907
NO	62.12μmol/L	90.0	80.0	0.700	0.904	0.855-0.952

2.4 联合诊断价值

取H-FABP、Cys-C及NO中任意一项阳性判定为患病,三者联合检测的灵敏度为100.0%,显著高于各指标单独检测($\chi^2=19.780, P=0.000; \chi^2=32.558, P=0.000; \chi^2=10.526, P=0.002$)。联合检测的特异度为73.7%,与各指标单独检测无统计学差异($\chi^2=2.400, P=0.168; \chi^2=3.014, P=0.118; \chi^2=1.016, P=0.401$)。

2.5 相关性分析

PAH病人血H-FABP、Cys-C与NO均呈显著负相关($r=-0.440, P=0.000; r=-0.308, P=0.010$);血H-FABP、Cys-C之间呈显著正相关($r=0.445, P=0.000$)。

3 讨论

COPD继发PAH的机制目前尚未完全明确,可能是由于长期持续性气流受限,导致肺部血流阻力增大,肺结构重构,从而造成肺动脉高压;另外,AECOPD病人机体常呈高凝状态,也是导致PAH发生的危险因素之一^[9,10]。AECOPD合并PAH病情危重,若不及时救治,可引起心力衰竭等重大疾病,危及病人生命安全^[11]。目前对于肺动脉压测定主要通过动脉导管进行,其操作复杂、价格昂贵,且不能有效监测疾病进展情况,影响临床医生的判断^[12]。因此,寻找诊断AECOPD合并PAH的特异性指标具有重要意义。

H-FABP是心肌细胞内一种可溶性蛋白,参与 β 氧化产生ATP过程,从而为心肌细胞提供能量。H-FABP是心肌损伤的特异性标志物,具有稳定的细胞内半衰期,约为2~3d,当心肌细胞受损后,H-FABP被释放入血,1~3h内开始升高,并在4~8h内达到高峰^[13]。PAH病人肺循环阻力增加,造成右心室灌注压升高,心肌耗氧量增加,致使心肌细胞缺血缺氧损伤,血H-FABP水平升高^[14]。因此,H-FABP检测可能对PAH的诊断具有一定价值。Cys-C是有核细胞内非糖化碱性蛋白,通过抑制蛋白酶活性细胞因子,影响蛋白酶-抗蛋白酶系统平衡,从而诱发PAH;另外,PAH病人血流动力学异常,肾功能降低,作为肾功能变化的敏感指标,Cys-C随肾功能的下降而出现明显升高^[15]。NO是一种内源性气体分子,能够抑制肺动脉平滑肌收缩,促进平滑肌细胞凋亡,逆转肺血管重构;且NO还能抑制内皮素-1(ET-1)的合成,改善肺血管内皮功能失调状态。AECOPD病人在炎症的刺激作用下,原生酶(NOS)的表达被激活,NO的生成受到抑制,导致血

NO水平明显降低。

本研究结果表明,PAH组病人血H-FABP、Cys-C水平显著高于AECOPD组和健康组,而NO水平低于AECOPD组和健康组;且随着肺动脉高压病情的加重,病人血H-FABP、Cys-C水平显著升高,NO水平则明显降低,说明三项指标参与AECOPD病人PAH的发生发展过程,可能成为AECOPD合并PAH临床诊断和病情判断的参考性指标。绘制ROC曲线分析各指标对AECOPD合并PAH的诊断效能发现,H-FABP、Cys-C、NO诊断的ROC曲线下面积分别为0.876、0.835、0.904;检测灵敏度方面以NO最高,其次为H-FABP,而Cys-C的检测灵敏度最低,但三项指标在检测特异度方面无明显差异。H-FABP、Cys-C和NO联合检测的灵敏度较各指标单独检测显著提高,联合检测的特异度则较各指标单独检测无明显差异;相关性分析显示,PAH病人血H-FABP、Cys-C与NO呈显著负相关,而血H-FABP、Cys-C之间呈显著正相关,说明H-FABP、Cys-C与NO在PAH发生过程中存在一定联系,联合检测有助于提高诊断灵敏性,减少漏诊情况的发生。

综上所述,H-FABP、Cys-C与NO参与AECOPD合并PAH的发生发展过程,三者联合检测在诊断和评估病人PAH病情方面具有指导意义。

参考文献

- [1] Neukamm A, Einvik G, Didrik Høiseith A, et al. The prognostic value of measurement of high-sensitive cardiac troponin T for mortality in a cohort of stable chronic obstructive pulmonary disease patients [J]. *BMC Pulm Med*, 2016; **16**(1): 164
- [2] 焦建华. 慢性阻塞性肺疾病继发肺动脉高压患者血清相关指标与病情严重程度的相关性分析[J]. *中国临床医生杂志*, 2018; **46**(8): 907-909
- [3] 尹凤先, 回银娜. 慢性阻塞性肺疾病和肺心病患者利钠肽水平临床研究[J]. *中国医刊*, 2016; **51**(10): 42-45
- [4] 张小双, 季爽, 费广鹤. Hs-cTnT和H-FABP在COPD急性加重期患者心脏功能早期损害中的临床意义[J]. *中华全科医学*, 2017; **15**(6): 980-982, 1005
- [5] 李加新, 孙兴珍, 程学英, 等. 先天性心脏病合并肺动脉高压患儿血清Rho激酶、内皮素1和一氧化氮表达的意义[J]. *江苏医药*, 2016; **42**(12): 1348-1350
- [6] Zhang M, Fu SH, Cui H, et al. Serum cystatin C and indices of lung function in elderly Chinese men with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Aging Clin Exp Res*, 2014; **26**(2): 193-199
- [7] 中华医学会呼吸病学分会. 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

合感染。常规情况下,临床需要术前预防使用抗菌药物,《指导原则》中推荐选用第一、二代头孢菌素±甲硝唑,或头霉素类,或头孢曲松±甲硝唑^[3-7]。临床药师参与管理前科室选择头孢地嗪±奥硝唑和左氧氟沙星作为预防用药的比例偏高,选药品种单一,《指导原则》和《2017年CHINET中国细菌耐药性监测》数据均表明大肠埃希菌对氟喹诺酮类的耐药率较高,需要严格控制其作为外科围手术期的预防用药^[8]。科室医生对此规定的认识和执行方面较差,经过临床药师积极采取措施参与管理后,选药基本趋于合理。

预防用药时机和给药疗程方面不合理存在的问题主要为科室医生的用药习惯为术后给药,且用药疗程过长(4~8d)。《指导原则》规定,对于Ⅱ类、Ⅲ类切口,预防用药的给药时机应为皮肤、黏膜切开前0.5~1h内或麻醉开始时;预防用药疗程不超过48h。过度延长用药时间不会预防效果,反而会增加耐药菌感染风险^[9]。临床药师参与管理后给药疗程不合理问题有所改善,但给药时机不合理问题仍然需要进一步加强管理。

抗菌药物的合理使用是降低细菌耐药、不良反应发生率的有效措施,也是医院及科室抗菌药物管理的主要内容^[9-10]。临床药师参与抗菌药物的临床应用管理,发挥自身临床药学知识,与临床医师的积极配合,通过分析科室抗菌药物使用情况提出并提出合理化的解决方案,对科室培训抗菌药物相关知识,参与临床查房实时发现并切实帮助临床解决问题,减少药物不合理使用情况,提高科室治疗的有效率,降低不良反应发生率,促进科室抗菌药物

临床应用管理指标达到医院和国家的要求。同时,也要求临床药师不断提高自身专业素质,在药学服务工作中能切实利用专业知识为临床解决用药问题,给出合理有效的药物治疗建议,确保临床用药的安全合理有效,与临床医生共同促进抗菌药物合理使用,有效遏制细菌耐药,为医院的抗菌药物合理使用提供强有力的支持。

参考文献

- [1]梅昭,郑铁骑,金桂兰,等.PDCA法参与管理呼吸科抗菌药物使用强度效果评价[J].中国药业,2019;28(6):78-80
 - [2]齐静,岳文静,宋爱萍,我院口腔科抗菌药物使用强度分析[J].内蒙古医科大学学报,2015;37(S1):333-335
 - [3]祝业琴,叶高峰,冯六泉,等,肛肠手术部位感染病原菌分布与耐药性分析[J].人民军医,2015;58(11):1289-1291
 - [4]《抗菌药物临床应用指导原则》修订工作组,抗菌药物临床应用指导原则[M].2015年版.北京:人民卫生出版社,2015:2-26
 - [5]周健,戴晓宇,丛继伟,等,肛肠外科围手术期抗菌药物输注对术后医院感染率的影响[J].中华医院感染学杂志.2019;29(6):893-896
 - [6]王玉霞,2011-2017年某医院肛肠外科围手术期抗菌药物的使用情况分析[J].中国现代药物应用,2018;12(2):191-193
 - [7]周国民,刘俊男,肛肠外科围手术期抗菌药物的使用情况分析[J].中国药业,2011;20(20):60-62
 - [8]胡付品,郭燕,朱德妹,等.2017年CHINET中国细菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2018;18(03):241-251
 - [9]刘莉,徐婷婷,汤拥军,临床药师参与管理抗菌药物使用的效果分析[J].中国药房.2016;27(32):4589-4591
 - [10]杜世霞,闫娜娜,蒋振国,临床药师参与管理呼吸内科抗菌药物应用效果分析[J].中国病案,2019;20(1):59-61
-
- (上接第313页)
- [8] ESC, ERS, SHLT, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension [J]. Eur Respir J, 2009; 34(6): 1219-1263
 - [9] 陈家贤. PCT、Hs-CRP联合动脉血气分析对AECOPD伴肺动脉高压的临床诊断价值[J]. 热带医学杂志, 2016; 16(11): 1410-1413
 - [10] 李洪力, 刘聪辉, 王红阳, 等. COPD伴OSAS患者肺动脉压力及血清IL-8、TNF- α 水平变化观察[J]. 山东医药, 2018; 58(31): 84-86
 - [11] Bajwa AA, Shujaat A, Patel M, et al. The safety and tolerability of inhaled treprostinil in patients with pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease [J]. Pulm Circ, 2017; 7(1): 82-88
 - [12] 魏俊, 孙军, 陈学东, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者肺动脉高压与血浆NT-proBNP的相关性[J]. 河北医学, 2017; 23(7): 1057-1060
 - [13] Shabaiek A, Ismael Nel-H, Elsheikh S, et al. Role of Cardiac Myocytes Heart Fatty Acid Binding Protein Depletion (H-FABP) in Early Myocardial Infarction in Human Heart (Autopsy Study) [J]. Open Access Maced J Med Sci, 2016; 4(1): 17-21
 - [14] 王铭健. E-选择素、心肌型脂肪酸结合蛋白和缺血修饰白蛋白在AECOPD合并肺栓塞中的意义[J]. 河北医药, 2016; 38(18): 2754-2757
 - [15] 孙莹, 刘长春, 郝丽梅, 等. RDW、Cys-C与慢性阻塞性肺疾病患者继发肺动脉高压关系的研究[J]. 临床输血与检验, 2018; 20(5): 531-533