

引用本文: 姬泽萱, 张长洪, 冯平, 等. 血清人软骨糖蛋白-39对慢性阻塞性肺疾病急性加重的诊断价值[J]. 安徽医药, 2024, 28(4): 723-726. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2024.04.018.

◇临床医学◇



血清人软骨糖蛋白-39对慢性阻塞性肺疾病急性加重的诊断价值

姬泽萱, 张长洪, 冯平, 冯改霞, 郭志青

作者单位: 河北北方学院附属第一医院呼吸与危重症学科, 河北 张家口 075000

基金项目: 河北省2019年度医学科学研究课题计划项目(20190119)

摘要 目的 探讨血清人软骨糖蛋白-39(YKL-40)对于慢性阻塞性肺疾病(COPD)急性加重(AECOPD)的诊断价值。**方法** 纳入2018年9月至2019年6月在河北北方学院附属第一医院住院AECOPD病人85例及同期70例COPD稳定期病人作为对照组, 受试者均检测血清YKL-40、降钙素原(PCT)及C反应蛋白(CRP)水平, 收集各受试者在院检测的肺功能、血气分析结果。观察各指标在不同的AECOPD临床分级的变化以及YKL-40与相关临床参数的关系。**结果** 两组YKL-40(58.03 ± 12.78) $\mu\text{g/L}$ 比(38.69 ± 8.72) $\mu\text{g/L}$ 、PCT(7.54 ± 2.71) $\mu\text{g/L}$ 比(3.72 ± 1.79) $\mu\text{g/L}$ 、CRP(99.29 ± 34.98) mg/L 比(52.91 ± 27.77) mg/L 比较均差异有统计学意义。随着病人病情加重, AECOPD I、II、III级血清YKL-40水平逐渐升高(49.23 ± 11.26) $\mu\text{g/L}$ 、(56.70 ± 10.38) $\mu\text{g/L}$ 、(67.93 ± 10.32) $\mu\text{g/L}$, 各组间比较均差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。YKL-40与PCT、CRP、动脉血二氧化碳分压(PaCO_2)呈正相关, 但与预测的第一秒用力呼气容积(FEV_1)、第一秒用力呼气容积占预计值的百分比($\text{FEV}_1\%$)、第一秒用力呼气量占用力肺活量百分率(FEV_1/FVC)和动脉血氧分压(PaO_2)呈负相关($P < 0.05$)。**结论** AECOPD病人血清YKL-40水平随病情加重而升高, 升高程度与病情严重程度相关。

关键词 肺疾病, 慢性阻塞性; 用力呼气量; 人软骨糖蛋白-39; 降钙素原; C-反应蛋白

Diagnostic value of serum YKL-40 in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

Ji Zexuan, Zhang Changhong, Feng Ping, Feng Gaixia, Guo Zhiqing

Author Affiliation: Department of Respiratory and Critical Care, First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei 075000, China

Abstract Objective To investigate the diagnostic value of serum human cartilage glycoprotein-39 (YKL-40) in the diagnosis of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (AECOPD). **Methods** A total of 85 patients with AECOPD and 70 patients with stable COPD in the First Affiliated Hospital of Hebei North University from September 2018 to June 2019 were enrolled as the control group, and the serum levels of YKL-40, procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) were measured, and the results of lung function and blood gas analysis were collected. The changes of each index in different clinical grades of AECOPD and the relationship between YKL-40 and related clinical parameters were observed. **Results** There were significant differences in YKL-40 (58.03 ± 12.78) $\mu\text{g/L}$ vs. (38.69 ± 8.72) $\mu\text{g/L}$, PCT (7.54 ± 2.71) $\mu\text{g/L}$ vs. (3.72 ± 1.79) $\mu\text{g/L}$, and CRP (99.29 ± 34.98) mg/L vs. (52.91 ± 27.77) mg/L . With the aggravation of the disease, the serum YKL-40 level gradually increased (49.23 ± 11.26) $\mu\text{g/L}$, (56.70 ± 10.38) $\mu\text{g/L}$, (67.93 ± 10.32) $\mu\text{g/L}$, and the differences between the groups were statistically significant (all $P < 0.05$). YKL-40 was positively correlated with PCT, CRP, and arterial carbon dioxide partial pressure (PaCO_2), but negatively correlated with predicted forced expiratory volume in one second (FEV_1), forced expiratory volume in one second as a percentage of predicted value ($\text{FEV}_1\%$), ratio of forced expiratory volume in one second to occupied vital capacity (FEV_1/FVC), and arterial partial pressure of oxygen (PaO_2) ($P < 0.05$). **Conclusion** The serum level of YKL-40 in patients with AECOPD increases with the severity of the disease, and the degree of elevation is related to the severity of the disease.

Keywords Pulmonary disease, chronic obstructive; Forced expiratory volume; YKL-40; Procalcitonin (PCT); C-reactive protein (CRP)

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种以持续气流受限以及急性加重为主要特征的进行性发展的慢

性炎症性疾病^[1], COPD的急性加重常导致病人住院, 不仅增加了病人经济负担, 还导致病人肺功能

急剧下降,影响病人的运动耐力和生活质量。因此,寻找与COPD急性加重相关的并且能够评估病情,评价治疗效果的潜在炎症标志物,对提前干预,预防病情恶化以及指导治疗具有重要意义。近年来,慢性阻塞性肺疾病的发病机制成为研究热点,其中细胞因子和炎症因子被认为在COPD的进展中起着重要的作用^[2-3]。人软骨糖蛋白-39(YKL-40)由活化的巨噬细胞、中性粒细胞以及软骨细胞分泌,能够广泛与几丁质结合,被认为是炎症活动的另一个潜在生物标志物^[4]。有研究表明,YKL-40可在慢性炎症性疾病例如炎症肠病、心血管疾病^[5]、终末期肾病^[6]、类风湿性关节炎^[7]中升高,也有研究显示,YKL-40对于预测COPD炎症反应程度及评估疾病预后具有一定的价值^[8]。目前对于YKL-40能否监测AECOPD病人的病情变化以及评估AECOPD病人病情严重程度的研究较少,因此本研究通过对比血清YKL-40水平在不同AECOPD临床分级病人的变化,探讨其对AECOPD病人的临床诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究共纳入2018年9月至2019年6月于河北北方学院附属第一医院住院的AECOPD病人85例(病例组),男52例,女33例,年龄(74.5±10.30)岁,并根据AECOPD的临床分级^[9]将病人分为I级24例、II级35例、III级26例,同时选取同期70例COPD稳定期病人作为对照组,其中男48例,女22例,年龄(72.8±10.35)岁,两组病人在性别、年龄及身体质量指数(BMI)方面差异无统计学意义。所有受试者均签署了知情同意书。纳入标准:纳入病人疾病符合AECOPD诊治中国专家共识(2017年更新版)^[9]。在招募时收集病人的流行病学(年龄、性别、身体质量指数)和临床数据(血压、吸烟状况、家庭氧疗、是否有合并症)。排除标准:①有活动性肺结核、支气管哮喘、支气管扩张或囊性纤维化病史的病人;②存在精神异常或认知功能障碍的病人;③合并有癌症、肝硬化、妊娠、慢性肾功能衰竭、自身免疫系统疾病、阻塞性呼吸暂停综合征、其他部位感染以及失代偿心力衰竭的病人;④4周内接受免疫抑制剂、抗生素、或皮质类固醇治疗的病人。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 标本的采集 所有受试者均于入院当天空腹采集静脉血3~5 mL送检降钙素原(PCT)、C-反应蛋白(CRP),同时分别抽取受试者静脉血5 mL后,2 500 r/min离心10 min,离心半径10 cm,用吸管分离血清,置于-80 °C冰箱内保存用于YKL-40的检测,病人入院后安静休息15 min后采取桡动脉血标

本并送检,血标本严格与空气隔绝。

1.3 检测方法 使用酶联免疫吸附测定(ELISA)检测受试者血清YKL-40水平,使用免疫荧光法检测PCT,细胞分析仪检测CRP。通过肺功能仪测定肺功能指标,包括第1秒用力呼气量(FEV₁)、FEV₁占预计值百分比(FEV₁/pred)和FEV₁/用力肺活量(FVC)值,血气分析仪测定动脉血氧分压(PaO₂)、动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)。

1.4 观察指标 比较COPD稳定期和急性加重期YKL-40、PCT、CRP表达水平,观察YKL-40、PCT、CRP、肺功能、PaO₂及PaCO₂在不同AECOPD临床分级中的变化,以及YKL-40与PCT、CRP、肺功能、PaO₂及PaCO₂的相关性。

1.5 统计学方法 采用SPSS 21.0统计软件分析数据。计量资料使用 $\bar{x} \pm s$,两组间均数比较使用独立样本 t 检验,多组间均数比较使用单因素方差分析(analysis of variance, ANOVA)。使用Pearson直线相关分析分析YKL-40与PCT、CRP、肺功能、PaO₂、PaCO₂的关系,AECOPD病人病情加重的危险因素分析使用logistic非条件回归。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组YKL-40、PCT、CRP比较 两组血清YKL-40、PCT、CRP比较均差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 COPD急性加重85例及COPD稳定期70例YKL-40、PCT、CRP比较 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	YKL-40/($\mu\text{g/L}$)	PCT/($\mu\text{g/L}$)	CRP/(mg/L)
对照组	70	38.69±8.72	3.72±1.79	52.91±27.77
病例组	85	58.03±12.78	7.54±2.71	99.29±34.98
t 值		11.15	10.51	9.20
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:COPD为慢性阻塞性肺疾病,YKL-40血清人软骨糖蛋白-39,PCT降钙素原,CRP为C反应蛋白。

2.2 不同AECOPD临床分级的YKL-40、PCT、CRP的比较 AECOPD I级、II级、III级YKL-40、PCT及CRP均数两两比较均差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 不同AECOPD临床分级病人肺功能指标、血气指标的比较 AECOPD I级、II级、III级FEV₁/FVC、FEV₁/pred、PaCO₂、PaO₂两两均数比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

2.4 AECOPD病人血清YKL-40水平与各临床参数的相关性 Pearson相关分析显示,AECOPD病人血清YKL-40浓度与血清PCT及CRP浓度及PaCO₂呈正相关($r=0.51, 0.41, 0.52$,均 $P < 0.001$),与FEV₁/FVC、FEV₁/pred及PaO₂呈负相关($r=-0.55, -0.52$,

表2 AECOPD组不同临床分级血清YKL-40、PCT、CRP水平比较 $\bar{x} \pm s$

AECOPD 分级	例数	YKL-40/($\mu\text{g/L}$)	PCT/($\mu\text{g/L}$)	CRP/(mg/L)
I级	24	49.23 \pm 11.26	4.61 \pm 0.97	62.18 \pm 21.51
II级	35	56.70 \pm 10.38 ^①	7.06 \pm 1.32 ^①	98.02 \pm 21.16 ^①
III级	26	67.93 \pm 10.32 ^{①②}	10.88 \pm 2.71 ^{①②}	135.24 \pm 20.23 ^{①②}
F值		19.81	41.74	75.79
P值		<0.001	<0.001	<0.001

注: AECOPD为慢性阻塞性肺疾病急性加重期, YKL-40为血清人软骨糖蛋白-39, PCT为降钙素原, CRP为C反应蛋白。

①与I级相比, $P < 0.05$ 。②与II级相比, $P < 0.05$ 。

-0.54, 均 $P < 0.001$)。

2.5 AECOPD病人病情急性加重危险因素分析
将影响AECOPD病人病情急性加重的危险因素进行logistic非条件回归分析, 结果发现年龄 >60 岁, 男性, 合并肺部感染, 存在其他脏器损伤, 吸烟以及血清YKL-40浓度升高将影响COPD病人急性加重($P < 0.05$), 见表4。

3 讨论

COPD是一种累及肺血管、气道及肺泡壁的炎症性疾病, 人口老龄化、大量吸烟以及空气污染等原因, 导致COPD的发病率正逐年上升, 给社会及家庭带来了沉重的经济负担^[10]; 而COPD的急性加重更容易促进COPD的恶化, 导致肺功能急剧恶化, 严重影响了病人的日常生活, 因此及时诊断并干预AECOPD对延长病人的生命及改善病人的生活质量具有重要意义。目前已知的COPD的发病机制包括慢性气道炎症反应、自主功能神经失调、氧化应激、营养不良、蛋白酶/抗蛋白酶失衡, 其中炎症细胞的活化以及细胞因子的释放并且通过多种环节引起气道慢性炎症的发生及发展, 从而破坏肺实质是导致COPD的重要环节。研究表明, YKL-40水平在健康吸烟者^[11]、COPD病人血清中均明显升高^[12], YKL-40可能与COPD的发生、发展有关, 并且可能参与COPD的具体发病机制^[13]。但是目前关于血清YKL-40水平对COPD急性加重的诊断价值及指导

表4 AECOPD病人85例病情加重的危险因素的logistic回归分析

影响因素	β 值	SE值	Wald χ^2 值	OR值	P值
年龄	-1.83	0.72	6.40	0.16	0.011
性别	-1.58	0.60	6.92	0.21	0.009
伴有肺部感染	-1.66	0.57	8.47	0.19	0.006
合并其他脏器损伤	-1.55	0.57	7.46	0.21	0.006
吸烟	-2.28	0.61	13.72	0.10	<0.001
血清YKL-40水平升高	0.16	0.03	24.22	1.18	<0.001

注: AECOPD为慢性阻塞性肺疾病急性加重期, YKL-40为血清人软骨糖蛋白-39。

治疗的意义的研究仍较少, 本研究通过观察血清YKL-40水平在不同的AECOPD临床分级的变化以及YKL-40与相关临床参数的关系, 明确血清YKL-40浓度对AECOPD诊断价值。

在本研究中, AECOPD病人血清PCT、CRP及YKL-40水平均高于稳定组, 同时血清PCT、CRP及YKL-40水平在不同AECOPD临床分级中均有升高, 并且两两比较差异均具有统计学意义。而PCT、CRP与AECOPD相关性研究广泛, 其对于AECOPD的预测以及其与感染的相关性已经得到学术界的认可。Colak等^[14]发现在AECOPD病人的血清中PCT、CRP均高于COPD稳定期以及健康人群, 而Moraes等^[15]发现血清中PCT、CRP水平在AECOPD时明显升高, 而在稳定期逐渐下降。在本研究中血清YKL-40浓度与PCT、CRP呈正相关, 同时在不同AECOPD临床分级中均有不同程度的升高, 表明YKL-40可预测COPD病人的急性加重, 并且对于AECOPD严重程度有诊断价值, 而这一点, 也在Gumus等^[16]研究中得到证实。

YKL-40主要由活化的巨噬细胞、中性粒细胞、软骨细胞分泌, 在AECOPD病人中, 由于炎症的加重, 增加了TNF- α 刺激巨噬细胞分泌YKL-40及释放^[17], 同时随着COPD的发展可出现肺组织纤维化, 这主要是由于细胞外基质沉积导致^[18], 而有研究证明YKL-40可促进细胞外基质沉积以及组织重塑^[5],

表3 不同AECOPD临床分级病人肺功能、血气指标的比较 $\bar{x} \pm s$

AECOPD 分级	例数	(FEV ₁ /FVC)/%	(FEV ₁ /pred)/%	PaCO ₂ /mmHg	PaO ₂ /mmHg
I级	24	69.96 \pm 7.18	65.81 \pm 8.55	42.17 \pm 4.66	64.25 \pm 2.07
II级	35	52.84 \pm 6.96 ^①	58.52 \pm 5.76 ^①	54.31 \pm 1.81 ^①	54.91 \pm 2.99 ^①
III级	26	33.73 \pm 5.55 ^{①②}	43.52 \pm 8.14 ^{①②}	71.00 \pm 4.81 ^{①②}	42.69 \pm 3.89 ^{①②}
F值		187.06	62.26	44.31	43.81
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: AECOPD为慢性阻塞性肺疾病急性加重, FEV₁/FVC为第一秒用力呼气量占用力肺活量百分率, FEV₁/pred为第一秒用力呼气容积占预计值的百分比, PaCO₂为动脉血二氧化碳分压, PaO₂为动脉血氧分压。

①与I级相比, $P < 0.05$ 。②与II级相比, $P < 0.05$ 。

以上机制均可能导致AECOPD病人血清中YKL-40浓度升高。

另外在本研究中, AECOPD病人的 FEV_1 /pred、 PaO_2 及 $PaCO_2$ 在不同AECOPD临床分级中均差异有统计学意义, 而血清YKL-40浓度与 FEV_1 /FVC、 FEV_1 /pred、 PaO_2 呈负相关, 而与 $PaCO_2$ 呈正相关, 而 FEV_1 /FVC、 FEV_1 /pred及 PaO_2 、 $PaCO_2$ 是分别用来评估AECOPD病人肺功能受损程度以及呼吸衰竭严重程度的指标, 这表明当AECOPD病人炎症反应加重会导致血清YKL-40水平升高, 气流受限以及呼吸衰竭加重, 也提示血清YKL-40浓度可用于AECOPD病人肺功能受损程度以及呼吸困难严重程度的评估。同时在AECOPD病人病情急性加重危险因素的logistic回归分析中显示年龄>60岁、男性、伴有肺部感染、合并其他脏器损伤、吸烟以及血清YKL-40水平的升高均提示病人有急性加重的风险, 由此可见, 血清YKL-40水平对于预测AECOPD病人急性加重具有一定的参考意义, 同时也需要考虑到其他的干扰因素, 比如一些COPD急性加重期常用药物影响, 有研究表明, 布地奈德联合辛伐他汀对COPD大鼠的抗炎作用有协同作用, 能够降低YKL-40的表达水平^[19]。

综上所述, AECOPD病人血清中YKL-40水平高于COPD稳定期病人, 并且可随着的病情加重而进一步升高。血清YKL-40水平对于评估AECOPD病人炎症程度、肺功能受损程度以及呼吸衰竭的严重程度具有诊断意义, 对于预测病情的急性加重也有一定的参考价值, 值得临床借鉴。

参考文献

- [1] EWEDA I, HAMADA G. Concordance between Doppler and pulsed-wave Doppler tissue imaging in estimation of the degree of left ventricular dysfunction and correlating it to the degree of chronic obstructive pulmonary disease [J]. J Saudi Heart Assoc, 2016, 28(1): 15-21.
- [2] BARNES PETER J. Cellular and molecular mechanisms of asthma and COPD [J]. Clinical Science (London, England : 1979), 2017, 131(13): 1541-1558.
- [3] BARNES PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2016, 138(1): 16-27.
- [4] JOANNA S, ŁUKASZ M, DANUTA N, et al. Chitinase-3-like protein 1 (YKL-40) reflects the severity of symptoms in atopic dermatitis [J]. Journal of Immunology Research, 2017, 2017: 5746031. DOI: 10.1155/2017/5746031.
- [5] SAKAZAKI Y, HOSHINO T, TAKEI S, et al. Overexpression of chitinase 3-like 1/YKL-40 in lung-specific IL-18-transgenic mice, smokers and COPD [J]. PLoS One, 2011, 6(9): e24177. DOI: 10.1371/journal.pone.0024177.
- [6] LAUCYTE-CIBULSKIENE A, WARD LJ, EBERT T, et al. Role of GDF-15, YKL-40 and MMP 9 in patients with end-stage kidney disease: focus on sex-specific associations with vascular outcomes and all-cause mortality [J]. Biology of Sex Differences, 2021, 12(1): 50-50.
- [7] MICHELAKAKIS N, NEROUTSOS GJ, PERPINIA AS, et al. Chitinase-3-like protein-1 (YKL-40) before and after therapy in supraventricular arrhythmias [J]. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2017, 18(9): 650-654.
- [8] 余剑波, 杜昌. 慢性阻塞性肺疾病患者血清YKL-40与炎症因子、肺功能及预后相关性临床观察 [J]. 实用医学杂志, 2018, 34(21): 3517-3520.
- [9] 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治专家组. 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(2017年更新版) [J]. 国际呼吸杂志, 2017, 37(14): 1041-1057.
- [10] LAWRENCE G, DMITRY N. The global battle to improve patients' health outcomes: COPD awareness, activities, and progress [J]. Journal of Thoracic Disease, 2014, 6(2): 161-168.
- [11] MAJEWSKI S, TWOREK D, SZEWCZYK K, et al. Overexpression of chitinase and YKL-40 in peripheral blood and sputum of healthy smokers and patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. International Journal of COPD, 2019, 14: 1611-1631.
- [12] JAMES AJ, REINIUS LE, VERHOEK M, et al. Increased YKL-40 and chitinase in asthma and chronic obstructive pulmonary disease [J]. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2016, 193(2): 131-42.
- [13] YASUHIRO S, JUNPEI S, MAMI R, et al. Clinical application of sputum hydrogen sulfide and YKL-40 in Asthma, ACO and COPD [J]. European Respiratory Journal, 2019, 54(s63): 151-158.
- [14] ÇOLAK A, YILMAZ C, TOPRAK B, et al. Procalcitonin and CRP as biomarkers in discrimination of community-acquired pneumonia and exacerbation of COPD [J]. J Med Biochem, 2017, 36(2): 122-126.
- [15] DE MORAES MR, COSTA ACDA, CORRÊA KDE S, et al. Interleukin-6 and interleukin-8 blood levels' poor association with the severity and clinical profile of ex-smokers with COPD [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2014, 9: 735-743.
- [16] GUMUS A, KAYHAN S, CINARKA H, et al. High serum YKL-40 level in patients with COPD is related to hypoxemia and disease severity [J]. The Tohoku Journal of Experimental Medicine, 2013, 229(2): 163-170.
- [17] HOLMGAARD DB, MYGIND LH, TITLESTAD IL, et al. Plasma YKL-40 and all-cause mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. BMC Pulm Med, 2013, 13: 77. DOI: 10.1186/1471-2466-13-77.
- [18] HECTOR A, KORMANN MS, MACK I, et al. The chitinase-like protein YKL-40 modulates cystic fibrosis lung disease [J]. PLoS One, 2011, 6(9): e24399. DOI: 10.1371/journal.pone.0024399.
- [19] 杨丽霞, 贾钦尧, 蒋莉, 等. 布地奈德联合辛伐他汀对COPD大鼠肺组织NE及YKL-40表达的影响 [J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(12): 2151-2155.

(收稿日期: 2022-09-06, 修回日期: 2022-10-14)