

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.08.028

❖ 临床研究 ❖

COPD合并呼吸衰竭患者血清 HMGB1、IL-27 水平变化及其与预后的关系

甘庆, 唐勇

(成都市第二人民医院急诊科, 四川 成都 610000)

【摘要】目的: 研究慢性阻塞性肺疾病(COPD)合并呼吸衰竭患者血清高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)和白细胞介素 27(IL-27)水平变化及其与预后的关系。**方法:** 分别选取 102 例 COPD 合并呼吸衰竭患者、100 例 COPD 患者及 100 名健康体检者设为 COPD 合并呼吸组、COPD 组、健康对照组;检测并比较三组血清 HMGB1、IL-27 和 C 反应蛋白(CRP)水平;随访 COPD 合并呼吸衰竭患者 28 d 死亡率,并根据结果将患者分为存活组和死亡组,比较两组各项检测结果;分析血清 HMGB1 和 IL-27 水平与患者动脉血气指标的相关性及其对 COPD 合并呼吸衰竭患者 28 d 死亡率的预测价值。**结果:** COPD 合并呼吸组血清 HMGB1、IL-27 和 CRP 水平及外周血单核细胞计数高于 COPD 组和健康对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);102 例 COPD 合并呼吸衰竭患者 28 d 死亡 29 例(28.43%),死亡组动脉血氧分压(PaO_2)低于存活组,而动脉血二氧化碳分压(PaCO_2)和血清 HMGB1、IL-27 和 CRP 水平及外周血单核细胞计数高于存活组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);COPD 合并呼吸衰竭患者血清 HMGB1 和 IL-27 水平与 PaO_2 具有明显负相关性($P < 0.05$);HMGB1、IL-27 及两者联合诊断预测 COPD 合并呼吸衰竭患者 28 d 死亡的 AUC 分别为 0.776、0.787 和 0.863,灵敏度分别为 63.01%、45.21% 和 64.38%,特异度分别为 86.21%、96.55% 和 96.55%。**结论:** HMGB1 和 IL-27 可能通过调节肺部炎症反应影响 COPD 合并呼吸衰竭患者病情进展和预后。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病;呼吸衰竭;预后;高迁移率族蛋白 B1;白细胞介素 27

【中图分类号】 R563.9;R563.8 **【文献标志码】** A

Levels of serum HMGB1 and IL-27 in COPD patients with respiratory failure and their relationship with prognosis

GAN Qing, TANG Yong

(Department of Emergency, Second People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610000, Sichuan, China)

【Abstract】Objective: To study the levels of serum high mobility group protein B1 (HMGB1) and interleukin 27 (IL-27) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) complicated with respiratory failure and their relationship with prognosis. **Methods:** 102 patients with COPD and respiratory failure (COPD with respiratory failure group), 100 patients with COPD (COPD group) and 100 healthy subjects with physical examination (healthy control group) were selected for the study. The levels of serum HMGB1, IL-27 and C-reactive protein (CRP) were detected and compared among the three groups. The 28d mortality rate was followed up among patients with COPD and respiratory failure, according to the results, the patients were divided into survival group and death group, the detection results of the two groups were compared. The correlation between levels of serum HMGB1 and IL-27 and arterial blood gas indicators and their predictive value on 28 d death of COPD patients with respiratory failure were analyzed. **Results:** The levels of serum HMGB1, IL-27, CRP and the count of peripheral blood mononuclear cells in COPD with respiratory failure group were higher than those in COPD group and control group ($P < 0.05$). There were 29 cases (28.43%) with 28 d death among 102 patients with COPD and respiratory failure, and the partial pressure of arterial blood oxygen (PaO_2) in death group was lower than that in survival group, while the partial pressure of arterial blood carbon dioxide (PaCO_2), levels of serum HMGB1, IL-27 and CRP and the count of peripheral blood mononuclear cells were higher than those in survival group ($P < 0.05$). The levels of serum HMGB1 and IL-27 in patients with COPD and respiratory failure were significantly negatively correlated with PaO_2 ($P < 0.05$). The AUCs of HMGB1, IL-27 and their combined diagnosis in predicting the 28d death of patients with COPD and respiratory failure were 0.776, 0.787 and 0.863 respectively, and the sensitivities were 63.01%, 45.21% and 64.38% respectively, and the specificities were 86.21%, 96.55% and 96.55%, respectively. **Conclusion:** HMGB1 and IL-27 can affect the progression and prognosis of patients with COPD and respiratory failure by regulating the pulmonary inflammatory response.

[Key words] Chronic obstructive pulmonary disease; Respiratory failure; Prognosis; High mobility group protein B1; Interleukin

27

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 为呼吸道慢性非特异性炎症,随病程进展可导致进行性呼吸道气流受限和肺功能障碍,引起呼吸衰竭^[1]。COPD 患者发生呼吸衰竭的主要原因包括机体缺氧、慢性炎症及营养不良等,多种炎症细胞和介质在其中发挥着重要作用^[2]。高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box 1, HMGB1) 是广泛分布于真核细胞的非组蛋白,通过调控基因转录和翻译发挥多种生物学功能^[3]。HMGB1 介导的炎症信号通路可参与 COPD 患者病情进展并增加患者的死亡风险^[4]。白细胞介素 27 (interleukin-27, IL-27) 为 IL-6/IL-12 家族成员,具有促炎和抗炎双重调节作用,在 COPD 患者中其表达水平可明显升高并影响疾病进展^[5]。本研究拟探讨 HMGB1 和 IL-27 在 COPD 合并呼吸衰竭患者中的表达水平及其与预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 6 月至 2020 年 6 月成都市第二人民医院收治的 102 例 COPD 合并呼吸衰竭患者为研究对象 (COPD 合并呼吸组) 进行横断面研究。其中男性 53 例,女性 49 例;年龄 47 ~ 82 岁,平均 (67.04 ± 9.15) 岁;体重指数 (BMI) 平均 (23.19 ± 3.46) kg/m²;COPD 病程平均 (12.76 ± 3.05) 年。纳入标准:(1)符合 COPD 临床诊断^[8];(2)静息状态下动脉血氧分压 (PaO₂) < 60 mmHg, 或不伴动脉血二氧化碳分压 (PaCO₂) > 50 mmHg;(3)患者意识清醒并能配合完成相关检查;(4)患者及家属签署知情同意书。排除标准:(1)伴红斑狼疮等系统性疾病;(2)伴心肾等重要器官功能不全;(3)伴感染、肿瘤或结核等其它肺部疾病;(4)伴呼吸系统手术

或外伤病史;(5)伴精神疾病或认知功能障碍;(6)伴其它影响患者预后的病变。另选取同期 100 例 COPD 患者 (COPD 组) 和 100 名健康体检者 (健康对照组) 进行对照研究,其中 COPD 患者纳入和排除标准同前,并排除合并呼吸衰竭者。

1.2 研究方法

采用 Cobasb 123 型全自动血气分析仪 (瑞士罗氏公司) 检测 PaO₂ 和 PaCO₂。采集三组晨起空腹肘静脉血 5 mL,室温静置 20 min 后以 3 000 rpm 离心 10 min,并取上清液冷冻保存。采用酶联免疫吸附测定 (ELISA) 法 (美国 R&D 公司) 检测 HMGB1 和 IL-27 水平,比较三组各项检查结果。COPD 患者按《慢性阻塞性肺疾病诊治指南 (2013 年修订版)》^[6] 给予化痰、吸氧以及抗感染等对症支持治疗。随访 COPD 合并呼吸衰竭患者 28 d 死亡率,并根据结果将患者分为存活组和死亡组进行对比分析;比较两组血清 HMGB1 和 IL-27 水平,分析其与患者动脉血气指标的相关性;同时探讨两者对 COPD 合并呼吸衰竭患者 28 d 死亡率的预测价值。

1.3 统计学分析

采用了 SPSS 22.0 软件进行统计分析。计数资料组间比较采用 χ^2 检验;计量资料,多组间比较采用单因素方差分析,两组比较采用独立样本 *t* 检验,采用 Pearson 积差进行相关性分析,作受试者工作特征曲线 (ROC) 并计算曲线下面积 (AUC) 分析血清 HMGB1 和 IL-27 水平对 COPD 合并呼吸衰竭预后诊断价值。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组临床基本资料比较

三组性别、年龄、BMI 及个人史等基本资料比较,差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。见表 1。

表 1 三组临床基本资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	男/女	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	COPD 病程(d)	吸烟史	饮酒史
COPD 合并呼吸组 (<i>n</i> = 102)	53/49	67.04 ± 9.15	23.19 ± 3.46	12.76 ± 3.05	47(46.08)	35(34.31)
COPD 组 (<i>n</i> = 100)	51/49	65.92 ± 8.76	23.61 ± 3.74	12.49 ± 2.83	41(41.00)	32(32.00)
健康对照组 (<i>n</i> = 100)	47/53	67.34 ± 8.41	23.95 ± 3.07	-	36(36.00)	29(29.00)
χ^2/F 值	0.557	0.732	1.237	0.445	2.120	0.661
<i>P</i> 值	0.757	0.482	0.292	0.657	0.145	0.719

2.2 三组血清检测结果比较

三组血清 HMGB1、IL-27 和 CRP 水平及外周血单核细胞计数比较,差异有统计学意义 (*P* < 0.05);

COPD 合并呼吸组 和 COPD 组 HMGB1、IL-27 和 CRP 及外周血单核细胞计数高于对照组,且 COPD 合并呼吸组高于 COPD 组,差异有统计学意义 (*P* <

0.05)。见表 2。

2.3 COPD 合并呼吸衰竭组患者存活组和死亡组的各项检查结果比较

COPD 合并呼吸衰竭组患者 28 d 死亡 29 例

(28.43%), 死亡组 PaO₂ 低于存活组, 但 PaCO₂ 和血清 HMGB1、IL-27 和 CRP 水平及外周血单核细胞计数高于存活组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 三组血清检测结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	HMGB1 ($\mu\text{g/L}$)	IL-27 (ng/L)	单核细胞计数 ($\times 10^9/\text{L}$)	CRP (mg/L)
COPD 合并呼吸组 ($n = 102$)	4.13 \pm 0.98 ^{*#}	182.49 \pm 43.62 ^{*#}	1.78 \pm 0.46	21.83 \pm 5.09
COPD 组 ($n = 100$)	3.52 \pm 0.79 [*]	130.27 \pm 39.15 [*]	1.29 \pm 0.41	14.28 \pm 3.72
健康对照组 ($n = 100$)	1.46 \pm 0.37	67.08 \pm 14.83	0.92 \pm 0.35	8.06 \pm 1.24
F 值	343.364	275.901	111.897	347.795
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

* $P < 0.05$, 与健康对照组相比; # $P < 0.05$, 与 COPD 组相比。

表 3 COPD 合并呼吸衰竭组患者存活组和死亡组各项检查结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	PaO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	HMGB1 ($\mu\text{g/L}$)	IL-27 (ng/L)	单核细胞计数 ($\times 10^9/\text{L}$)	CRP (mg/L)
存活组 ($n = 73$)	51.39 \pm 10.76	58.24 \pm 5.39	3.58 \pm 0.63	151.70 \pm 38.46	1.62 \pm 0.43	20.51 \pm 4.76
死亡组 ($n = 29$)	46.52 \pm 12.08	64.17 \pm 5.42	4.35 \pm 0.81	194.72 \pm 41.29	2.18 \pm 0.45	25.15 \pm 4.97
t 值	1.991	3.317	8.021	6.846	5.856	4.386
P 值	0.049	0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.4 HMGB1 和 IL-27 与动脉血气指标的相关性分析

COPD 合并呼吸衰竭患者血清 HMGB1 和 IL-27 水平与 PaO₂ 呈负相关 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 HMGB1 和 IL-27 对 COPD 合并呼吸衰竭患者预后的评估价值

HMGB1、IL-27 及两者联合诊断预测 COPD 合并呼吸衰竭患者 28 d 死亡率的 AUC 分别为 0.776、0.787 和 0.863, 灵敏度分别为 63.01%、45.21% 和

64.38%, 特异度分别为 86.21%、96.55% 和 96.55%。见表 5。

表 4 血清 HMGB1 和 IL-27 水平与动脉血气指标的相关性分析

检测指标	HMGB1		IL-27	
	r 值	P 值	r 值	P 值
PaO ₂	-0.376	0.008	-0.352	0.019
PaCO ₂	0.245	0.079	0.214	0.126

表 5 HMGB1 和 IL-27 对 COPD 合并呼吸衰竭患者预后的评估价值

DCE 参数	AUC 值	SE 值	95% CI	Cutoff 值	约登指数	灵敏度 (%)	特异度 (%)
HMGB1	0.776	0.048	0.682 ~ 0.852	>4.08	0.492	63.01	86.21
IL-27	0.787	0.047	0.695 ~ 0.862	>203.22	0.418	45.21	96.55
联合诊断	0.863	0.036	0.781 ~ 0.923		0.609	64.38	96.55

3 讨论

呼吸衰竭是 COPD 常见并发症, 可导致患者病情迅速恶化, 治疗难度增加且病死率明显升高, 既往研究^[7]认为, COPD 的发生与长期慢性炎症引起的气道重塑紧密相关。HMGB1 是对炎症反应、氧化应激和损伤修复均具有广泛调节作用的晚期细胞因子, 由单核细胞等在受刺激后约 16 ~ 20 h 释放或自凋亡细胞中被动释放, 在血液中可持续存在 1 ~ 3 d, 可参与调解机体免疫和炎症, 启动和维持炎

症反应瀑布式级联放大, 故检测血清 HMGB1 对评估炎症水平有较良好的参考价值。IL-27 是主要表达于树突状细胞、单核细胞及巨噬细胞的异源二聚体, 包括 EB13 和 gp130 两类亚基, 通过调节 Th 淋巴细胞增殖和炎症介质分泌来调控机体的炎症反应, 以减轻炎症引起的组织损伤^[8]。本研究中, COPD 患者血清 HMGB1、IL-27 和 CRP 水平及外周血单核细胞计数较健康对照组升高, 且 COPD 合并呼吸衰竭患者中上述指标的表达水平进一步升高, 可见随着 COPD 患者病情进展, 单核细胞大量增殖并活化,

促进 HMGB1 和 IL-27 表达并加重炎症反应。炎症反应级联放大导致气道重塑是 COPD 疾病进展的关键环节,其中 HMGB1 通常在感染和炎症条件下释放,与晚期的糖基化终产物受体(RAGE)和 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)结合,启动下游 ERK/MAPK、MyD88/NF- κ B 及 syk/PI3K 信号通路,与 IL-1、IL-6 和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等多种炎症因子形成正反馈环路并促进肺泡内炎症介质聚集,放大炎症效应,引起气道平滑肌增生和纤维化,导致呼吸功能逐渐减退和呼吸衰竭发生^[9-10]。

COPD 合并呼吸衰竭患者因肺通气或换气功能障碍,可导致缺氧和代谢障碍,严重者可诱发微循环障碍和酸中毒,从而造成患者预后不良^[11]。本研究随访结果显示,102 例 COPD 合并呼吸衰竭患者 28 d 死亡 29 例,死亡率为 28.43%,较李文文等^[12]报道的住院死亡率高,可能与本研究随访时间更长有关。同时,本研究显示,死亡组 PaO₂ 低于存活组,而 PaCO₂ 和血清 HMGB1、IL-27 和 CRP 水平及外周血单核细胞计数却高于存活组,表明死亡患者肺功能相对更差并导致机体缺氧和二氧化碳潴留,其中单核细胞活化以及 HMGB1、IL-27 表达水平升高可能发挥着重要作用。Pearson 积差系数分析显示 COPD 合并呼吸衰竭患者血清 HMGB1 和 IL-27 水平与 PaO₂ 呈负相关,可见 COPD 合并呼吸衰竭患者肺功能随着 HMGB1 和 IL-27 表达水平增加而减退,因此,对重症患者常规检测肺功能的难度较大,可尝试采用 HMGB1 和 IL-27 等实验室指标进行替代。本研究中 HMGB1 和 IL-27 预测 COPD 合并呼吸衰竭患者 28 d 死亡率的 AUC 分别为 0.776 和 0.787,灵敏度分别为 63.01% 和 45.21%,特异度分别为 86.21% 和 96.55%,灵敏度相对偏低但特异度较高,对排除患者死亡风险具有良好的参考价值。由于 HMGB1 和 IL-27 在促进炎症反应发生中的作用机制不同,本研究将两者联合进行预测,结果显示 AUC 为 0.863,灵敏度为 64.38%,特异度为 96.55%,其中灵敏度较单独检测有所提升,但仍难以满足临床诊断需求。因此,后续研究中还需要积极探索更多实验室指标进行综合评估,以为早发现

高死亡风险患者并进行干预。

综上, HMGB1 和 IL-27 可通过调节肺部炎症反应影响 COPD 合并呼吸衰竭患者病情进展和预后,但仅依据血清 HMGB1 和 IL-27 水平判断患者预后还存在不足,后续仍需寻求更多的指标以进行综合评估。

参考文献

- [1] Durão V, Grafino M, Pamplona P. Chronic respiratory failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease under home non-invasive ventilation: Real-life study [J]. *Pulmonology*, 2018, 24(5):280-288.
- [2] 辛晓峰,戴伟.老年慢性阻塞性肺疾病患者的营养管理[J]. *中华老年医学杂志*, 2018, 37(2):129-132.
- [3] Sonya VP, Yousef AA. High Mobility Group Box-1 (HMGB1): Current Wisdom and Advancement as a Potential Drug Target [J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2018, 61(12):5093-5107.
- [4] 游泳,刘升明.高迁移率族蛋白 B1 在慢性阻塞性肺疾病发病中的作用[J]. *实用医学杂志*, 2018, 34(21):15-18.
- [5] Müller SI, Aschenbrenner I, Zacharias M, et al. An Interspecies Analysis Reveals Molecular Construction Principles of Interleukin 27 [J]. *Journal of Molecular Biology*, 2019, 431(12):2383-2393.
- [6] 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.
- [7] 庞才双,曾妮,申永春.慢性阻塞性肺疾病气道重塑机制及其研究进展[J]. *西部医学*, 2017, 29(1):135-140.
- [8] Iwasaki Y, Fujio K, Okamura T, et al. Interleukin-27 in T cell immunity [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2015, 16(2):2851-2863.
- [9] Andersson U, Yang H, Harris H. High-mobility group box 1 protein (HMGB1) operates as an alarmin outside as well as inside cells [J]. *Seminars in Immunology*, 2018, 38:40-48.
- [10] 柏芳芳,陈子,韩露,等.高迁移率族蛋白 B1 对人气道平滑肌细胞增殖和迁移及 Akt 磷酸化的影响[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2016, 36(7):794-797.
- [11] 张璐璐,陈亮,郑辉才.血清 ChE 在老年 COPD 合并呼吸衰竭患者预后判断中的价值[J]. *山东医药*, 2018, 58(41):76-79.
- [12] 李文文,任昆仑,于佳,等.三种营养评估方法对老年慢性阻塞性肺疾病急性加重合并呼吸衰竭患者预后评估的比较研究 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2020, 43(1):54-57.

(收稿日期:2020-12-25)

修回日期:2021-02-12)