

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.29.018  
文章编号: 1005-8982 (2018) 29-0094-05

## 骨膜蛋白在慢性阻塞性肺病急性加重期的表达及诊断意义

董媛, 朱述阳, 卞宏, 朱洁晨

(徐州医科大学附属医院 呼吸内科, 江苏 徐州 221002)

**摘要: 目的** 探讨骨膜蛋白在慢性阻塞性肺病急性加重期(AECOPD)中的表达及其诊断意义。  
**方法** 选取2017年2月-11月就诊于徐州医科大学附属医院呼吸内科的AECOPD患者62例作为AECOPD组,慢性阻塞性肺病稳定期(SCOPD)患者35例作为SCOPD组,健康体检群众40例作为对照组。所有受试者完成统一的调查问卷、抽血及肺功能检查,对各临床资料进行分析比较。**结果** 3组患者吸烟量、白细胞计数、中性粒细胞计数、骨膜蛋白、FEV1/FVC、嗜酸性粒细胞计数、CAT和mMRC评分比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),骨膜蛋白与嗜酸性粒细胞计数呈负相关( $P < 0.05$ ),骨膜蛋白与CAT评分、mMRC评分无相关性( $P > 0.05$ )。骨膜蛋白联合中性粒细胞和CAT评分诊断AECOPD的ROC曲线下面积为0.930(95%CI: 0.875, 0.986),敏感性为0.887(95%CI: 0.782, 0.947);特异性为0.886(95%CI: 0.735, 0.961)。  
**结论** 骨膜蛋白联合中性粒细胞和CAT评分可作为诊断AECOPD的指标。

**关键词:** 慢性阻塞性肺疾病;骨膜蛋白;中性粒细胞;CAT评分

**中图分类号:** R563.9

**文献标识码:** A

## Expression of periostin in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and its diagnostic significance

Yuan Dong, Shu-yang Zhu, Hong Bian, Jie-chen Zhu

(Department of Respiratory Medicine, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221002, China)

**Abstract: Objective** To observe the expression and diagnostic significance of periostin in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods** In this study 62 patients with AECOPD (AECOPD group) and 35 patients with stable chronic obstructive pulmonary disease (SCOPD group) who were hospitalized in our department from February to November of 2017 were randomly selected. At the same time, 40 healthy patients were selected as a control group. All subjects completed uniform questionnaires and finished blood tests and lung function tests. The measured data were statistically analyzed. **Results** There were significant differences in smoking, white blood cell count, neutrophil count, periostin, FEV1/FVC, eosinophil count, CAT score and mMRC score among the three groups ( $P < 0.05$ ). Periostin was negatively correlated with eosinophil count ( $P < 0.05$ ), but not correlated with CAT score or mMRC score ( $P > 0.05$ ). The area under the ROC curve for diagnosis of AECOPD with periostin combined neutrophil count and CAT score was 0.930 (95% CI: 0.875, 0.986), the sensitivity was 0.887 (95% CI: 0.782, 0.947), the specificity was 0.886 (95% CI: 0.735, 0.961). **Conclusions** Periostin combined with neutrophil and CAT score can be used as an indicator for the diagnosis of AECOPD.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease; periostin; neutrophil; CAT score

收稿日期: 2018-05-30

[通信作者] 朱述阳, E-mail: jieyangz356@sohu.com; Tel: 15905201269

慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是全球范围内致残致死率增加的主要原因之一, 造成严重的经济及社会负担, 且发病率逐年增加<sup>[1]</sup>。故对于 COPD 急性加重期 (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD) 患者早诊断及干预则显得尤为重要。骨膜蛋白是一种细胞外基质蛋白, 涉及到组织及器官的发育、愈合过程<sup>[2]</sup>。多项研究发现骨膜蛋白涉及呼吸系统疾病的肺纤维化、气道炎症等过程。本研究主要探讨骨膜蛋白等对 AECOPD 诊断的临床意义。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2017 年 2 月 -2017 年 11 月就诊于徐州医科大学附属医院呼吸内科的 AECOPD 患者 62 例作为 AECOPD 组。其中, 男性 50 例, 女性 12 例; 年龄 47 ~ 83 岁, 平均 (66.0 ± 1.0) 岁。选取同期于本院门诊定期随访的 COPD 稳定期 (stable chronic obstructive pulmonary disease, SCOPD) 患者 35 例作为 SCOPD 组。其中, 男性 29 例, 女性 6 例, 年龄 50 ~ 79 岁, 平均 (66.1 ± 1.3) 岁。纳入标准: ①存在 COPD 疾病基础; ②短期内气促、咳嗽、咳痰和/或喘息加重, 痰量增多, 可伴有发热等明显加重症状, 且症状突然变化超过日常变异范围<sup>[3]</sup>。排除标准: ①支气管哮喘、支气管扩张、肺间质纤维化及肺结核等严重肺部疾病; ②不稳定的或者未经治疗的心血管疾病; ③免疫系统疾病、任何恶性肿瘤性疾病; ④呼吸系统以外存在细菌或病毒感染等。选取同期于本院门诊体检的健康群众 40 例作为对照组。其中, 男性 33 例, 女性 7 例; 年龄 54 ~ 76 岁, 平均 (63.3 ± 1.0) 岁。

### 1.2 方法

所有受试者于入院次日上午 8 : 00 空腹状态下抽取肘正中静脉血 1 和 3 ml。1 ml 血液标本检测外周血白细胞、中性粒细胞计数等指标, 并检测患者 1 s 用力呼气容积占预计值百分比 (forced expiratory volume in 1 second/Forced vital capacity, FEV1/FVC)。3 ml 血液标本在室温放置 2 h 后, 4 000 r/min 离心 15 min, 离心后收集血清样本, 保存于 -80℃ 备用。骨膜蛋白应用 POSTN 酶联免疫吸附试剂盒检测, 各种试剂按照操作方法配制处理。

### 1.3 主要试剂与仪器

骨膜蛋白应用人骨膜蛋白 / 成骨细胞特异性因子 2

(human periostin/osteoblast specific factor 2, POSTN) 酶联免疫吸附试剂盒 (徐州市康美生物科技有限公司), TL80-1 型医用离心机 (姜堰市天力医疗器械有限公司), MS Diffusion 肺功能仪 (德国耶格公司), 全自动模块式血液体液分析系统 (上海市希森美康医用电子有限公司)。

### 1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 16.0 统计学软件, 计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 或中位数和四分位间距  $M(P_{25}, P_{75})$  表示, 比较用方差分析或非参数 Kruskal-Wallis H 检验, 计数资料以构成比表示, 比较用  $\chi^2$  检验。方差分析的两两比较用 LSD- $t$  检验, 秩和检验的两两比较用  $\chi^2$  检验, 相关性分析用 Spearman 法, 绘制 ROC 曲线,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 3 组患者临床资料比较

3 组患者吸烟量、白细胞计数、中性粒细胞计数、骨膜蛋白、FEV1/FVC、嗜酸性粒细胞计数、CAT 评分及 mMRC 评分比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。3 组患者性别、年龄、身高及体重比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见附表。

### 2.2 3 组患者各项检测指标比较

3 组骨膜蛋白、白细胞计数、中性粒细胞计数、嗜酸性粒细胞计数、FEV1/FVC 比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。进一步两两比较, AECOPD 组骨膜蛋白与 SCOPD 组比较, 差异有统计学意义 ( $Z = -1.964, P = 0.046$ ); AECOPD 组骨膜蛋白与对照组比较, 差异有统计学意义 ( $Z = -3.989, P = 0.001$ ); SCOPD 组骨膜蛋白与对照组比较, 差异有统计学意义 ( $Z = -2.120, P = 0.030$ )。AECOPD 组白细胞与 SCOPD 组比较, 差异有统计学意义 ( $Z = -2.885, P = 0.004$ ); AECOPD 组白细胞与对照组比较, 差异有统计学意义 ( $Z = -4.051, P = 0.001$ ); SCOPD 组白细胞与对照组比较, 差异无统计学意义 ( $Z = -1.189, P = 0.234$ )。AECOPD 组中性粒细胞与 SCOPD 组比较, 差异有统计学意义 ( $Z = -3.749, P = 0.001$ ); AECOPD 组中性粒细胞与对照组比较, 差异有统计学意义 ( $Z = -5.435, P = 0.001$ ); SCOPD 组中性粒细胞与对照组比较, 差异有统计学意义 ( $Z = -2.145, P = 0.032$ )。AECOPD 组嗜酸性粒细胞与 SCOPD 组比较, 差异有统计学意义 ( $Z = -4.049,$

附表 3 组患者临床资料比较

组别	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$ )	男 / 女 / 例	身高 / (cm, $\bar{x} \pm s$ )	体重 / (kg, $\bar{x} \pm s$ )	吸烟 [包 / 年, M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ) ]	白细胞计数 [10 <sup>9</sup> /L, M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ) ]
对照组 (n=40)	63.300 ± 0.985	33/7	164.775 ± 1.1229	62.800 ± 12.410	-	5.740 (5.456, 6.133)
SCOPD 组 (n=35)	66.090 ± 1.338	29/6	167.257 ± 0.9952	61.800 ± 7.100	30 (21.395, 49.805)	6.130 (5.724, 6.703)
AECOPD 组 (n=62)	66.000 ± 0.952	50/12	164.790 ± 1.1131	61.600 ± 9.050	22.500 (25.224, 42.479)	7.550 (7.380, 9.079)
F/χ <sup>2</sup> /Z 值	2.002	0.095	1.363	0.189	-0.148	18.918
P 值	0.139	0.954	0.259	0.828	0.048	0.001

  

组别	中性粒细胞计数 / [10 <sup>9</sup> /L, M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ) ]	骨膜蛋白 / [ng/ml, M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ) ]	FEV1/FVC/ (%, $\bar{x} \pm s$ )	嗜酸性粒细胞计数 / [10 <sup>9</sup> /L, M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ) ]	CAT 评分 / [分, M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ) ]	mMRC 评分 / [分, M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ) ]
对照组 (n=40)	3.290 (3.105, 3.639)	30.536 (23.640, 39.716)	-	0.090 (0.0940, 0.141)	-	-
SCOPD 组 (n=35)	3.750 (3.508, 4.398)	37.946 (34.700, 51.561)	39.263 ± 1.413	0.090 (0.101, 0.299)	12 (12.510, 15.040)	3 (2.723, 3.162)
AECOPD 组 (n=62)	5.175 (5.399, 7.066)	48.861 (55.039, 87.836)	51.138 ± 1.325	0.035 (0.047, 0.113)	22 (21.120, 23.970)	3 (2.988, 3.431)
F/χ <sup>2</sup> /Z 值	34.399	17.091	-5.766	24.376	-6.548	-2.162
P 值	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.031

$P=0.001$ ); AECOPD 组嗜酸性粒细胞与对照组比较, 差异有统计学意义 ( $Z=-4.141$ ,  $P=0.001$ ); SCOPD 组嗜酸性粒细胞与对照组比较, 差异无统计学意义 ( $Z=-0.122$ ,  $P=0.903$ )。AECOPD 组 FEV1/FVC 与 SCOPD 组比较, 差异有统计学意义 ( $Z=-5.101$ ,  $P=0.001$ ); AECOPD 组 CAT 评分与 SCOPD 组比较, 差异有统计学意义 ( $Z=-6.548$ ,  $P=0.001$ ); AECOPD 组 mMRC 评分与 SCOPD 组比较, 差异有统计学意义 ( $Z=-2.162$ ,  $P=0.031$ )。见附表。

### 2.3 骨膜蛋白与嗜酸性粒细胞计数、CAT 评分及 mMRC 评分的相关性

骨膜蛋白与嗜酸性粒细胞计数呈负相关 ( $r=-0.189$ ,  $P=0.027$ ), 骨膜蛋白与 CAT 评分、mMRC 评分无相关性 ( $r=0.160$  和  $0.017$ ,  $P=0.118$  和  $0.870$ )。

### 2.4 各指标单独诊断 AECOPD 的 ROC 曲线

各指标单独诊断 AECOPD 的 ROC 曲线下面积值在 0.5 ~ 1.0, 越接近 1 表示其诊断价值越大。骨膜蛋白 AUC 为 0.621 (95%CI: 0.506, 0.735), 敏感性为 0.226 (95%CI: 0.138, 0.345), 特异性为 1.000 (95%CI: 1.000, 1.000)。白细胞 AUC 为 0.677 (95%CI: 0.571, 0.782); 敏感性为 0.597 (95%CI: 0.472, 0.710); 特异性为 0.800 (95%CI: 0.638, 0.903)。中性粒细胞 AUC 为 0.730 (95%CI: 0.631, 0.829); 敏感性为 0.581

(95%CI: 0.457, 0.695); 特异性为 0.857 (95%CI: 0.702, 0.942)。CAT 评分 AUC 为 0.901 (95%CI: 0.836, 0.966); 敏感性为 0.871 (95%CI: 0.763, 0.936); 特异性为 0.829 (95%CI: 0.669, 0.923)。mMRC 评分 AUC 为 0.622 (95%CI: 0.510, 0.735); 敏感性为 0.435 (95%CI: 0.319, 0.560); 特异性为 0.831 (95%CI: 0.664, 0.934)。骨膜蛋白、白细胞、中性粒细胞及 mMRC 评分其诊断价值准确性低于 CAT 评分, 骨膜蛋白诊断敏感性不高, 但其特异性高, CAT 评分特异性较骨膜蛋白低, 但其敏感性较骨膜蛋白高。

### 2.5 各指标两两联合诊断 AECOPD 的 ROC 曲线

骨膜蛋白联合中性粒细胞 AUC 为 0.741 (95%CI: 0.645, 0.838); 敏感性为 0.565 (95%CI: 0.441, 0.681); 特异性为 0.943 (95%CI: 0.769, 0.978)。骨膜蛋白 & 白细胞 AUC 为 0.724 (95%CI: 0.624, 0.824); 敏感性为 0.597 (95%CI: 0.472, 0.710); 特异性为 0.943 (95%CI: 0.804, 0.994)。骨膜蛋白联合 CAT 评分 AUC 为 0.901 (95%CI: 0.836, 0.966); 敏感性为 0.871 (95%CI: 0.763, 0.936); 特异性为 0.829 (95%CI: 0.669, 0.923)。骨膜蛋白联合 CAT 评分相较于骨膜蛋白联合其他指标诊断而言, 其曲线下面积最接近 1, 敏感性高于其他联合指标, 特异性低于其他联合指标, 综合分析, 骨膜蛋白联合 CAT 评分其诊断效果相对较好。

## 2.6 各指标 3 项联合诊断 AECOPD 的 ROC 曲线

骨膜蛋白联合中性粒细胞、CAT 评分 AUC 为 0.930 (95%CI:0.875, 0.986); 敏感性为 0.887 (95%CI: 0.782, 0.947); 特异性为 0.886 (95%CI:0.735, 0.961)。骨膜蛋白联合中性粒细胞、白细胞 AUC 为 0.756 (95%CI:0.661, 0.851); 敏感性为 0.597 (95%CI:0.472, 0.710); 特异性为 0.857 (95%CI: 0.702, 0.942)。骨膜蛋白联合中性粒细胞、CAT 评分其 AUC、95%CI、敏感性及特异性最佳, 诊断效果最好。

## 3 讨论

2020 年 COPD 预计将成为世界第 3 大死亡病因, 反复的急性加重是导致疾病恶化及死亡的主要原因<sup>[4-5]</sup>。且由于近年来哮喘-慢阻肺 (asthma-copd overlap, ACO) 发病率的升高, 其异质炎症过程提示不同临床表现, 故其鉴别诊断难上加难, COPD 的炎症过程表现为气道慢性炎症反应导致气体潴留和进行性气流受限, 活化的嗜中性粒细胞和淋巴细胞增加, 炎症细胞与上皮细胞等一起释放多种炎症介质参与肺炎反应<sup>[6]</sup>。

骨膜蛋白通过二硫键形成二聚体, 其在气道发育及肺泡上皮修复中起重要作用<sup>[7-8]</sup>。其可通过与其他细胞外基质蛋白及酶的相互作用促进组织重构及胶原蛋白交联。且被认为是异常气道及实质纤维化演变的关键环节<sup>[9]</sup>。基于多年大量研究结果表明, 在组织纤维化、关节炎、动脉粥样硬化、其他炎性疾病及肿瘤的发展和转移等发病机制中均有骨膜蛋白的参与<sup>[10]</sup>。另有研究发现骨膜蛋白在 ACO 及慢性阻塞性肺病方面水平相似, 均高于哮喘的骨膜蛋白水平<sup>[11]</sup>。但目前 ACO 的发病机制及炎症通路仍未能完全明确, 故仍需进一步研究验证。

CAT 评分是一种 COPD 个人测试问卷, 内容涵盖多个方面, 评分范围为 0 ~ 40 分, 分数越高提示疾病越严重, 反映了 COPD 对患者生活质量的影响<sup>[12]</sup>。ELTBOLI 等<sup>[13]</sup>认为中性粒细胞是 COPD 主要的炎性细胞, 在其发病机制中发挥重要作用。有证据表明一定比例的 COPD 急性加重患者的中性粒细胞及其他炎性细胞数量增加<sup>[14]</sup>。

本研究发现, AECOPD 组骨膜蛋白水平及 CAT 评分小于 SCOPD 组, 骨膜蛋白水平在急性加重期治疗前高于治疗后, 提示骨膜蛋白作为住院的 AECOPD 患者的预测指标有一定价值, 这与 KONSTANTELOU 和袁义等的研究结果一致或相似<sup>[15-16]</sup>。类似结果亦

在 ACO 中被发现, 已有大量试验及研究涉及 ACO 的不同炎症通路, DE LLANO 等<sup>[17]</sup>发现骨膜蛋白水平在区分不同类别的 ACO 时意义不大, 但相对于 COPD 而言, 在具有更可预测的 Th2 高标记 (哮喘和 ACO) 患者中水平升高。同时, 本研究结果显示通过两或三项联合可在一定程度上改进诊断效能。本实验表明骨膜蛋白可能参与了 COPD 疾病的气道炎症, 与 KONSTANTELOU 和庞才双等研究结果一致<sup>[15, 18]</sup>。进一步的研究需侧重于扩大样本量, 进行前瞻性研究来验证。

综上所述, 骨膜蛋白在 AECOPD 组中的水平高于 SCOPD 组和对照组, 对 AECOPD 的诊断有一定意义, 联合中性粒细胞及 CAT 评分可作为 AECOPD 的诊断指标。

## 参 考 文 献:

- [1] VOS T, FLAXMAN A D, NAGHAVI M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010:a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010[J]. Lancet, 2012, 380(9859): 2163-2196.
- [2] AKIRA K. Periostin in fibrillogenesis for tissue regeneration: periostin actions inside and outside the cell[J]. Cell Mol Life Sci, 2011, 68(19): 3201-3207.
- [3] 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.
- [4] MATHERS C D, LONCAR D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030[J]. PLoS Med, 2006, 3(11): DOI:10.1371/journal.pmed.0030442.
- [5] COTE C G, DORDELLY L J, CELLI B R. Impact of COPD exacerbations on patient-centered outcomes[J]. Chest, 2007, 131(3): 696-704.
- [6] BARNES P J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Allergy Clin Immunol, 2016, 138(1): 16-27.
- [7] LV Y, WANG W, JIA W D, et al. High preoperative levels of serum periostin are associated with poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma after hepatectomy[J]. Eur J Surg Oncol, 2013, 39(10): 1129-1135.
- [8] BOZYK P D, BENTLEY J K, POPOVA A P, et al. Neonatal periostin knockout mice are protected from hyperoxia-induced alveolar simplification[J]. PLoS One, 2012, 7(2): DOI: 10.1371/journal.pone.0031336.
- [9] LIU A Y, ZHENG H, OUYANG G, et al. Periostin, a multifunctional matricellular protein in inflammatory and tumor microenvironments[J]. Matrix Biol, 2014, 37: 150-156.
- [10] CONWAY S J, IZUHARA K, KUDO Y, et al. The role of periostin in tissue remodeling across health and disease[J]. Cell Mol Life



- Sci, 2014, 71(7): 1279-1288.
- [11] PÉREZ D E, LLANO L, COSÍO B G, et al. Accuracy of a new algorithm to identify asthma-COPD Overlap (ACO) patients in a cohort of patients with chronic obstructive airway disease[J]. Arch Bronconeumol, 2017, 2896(17): 30396-30394.
- [12] JONES P W, HARDING G, BERRY P, et al. Development and first validation of COPD assessment test[J]. Eur Respir J, 2009, 34(3): 648-654.
- [13] ELTBOLI O, MISTRY V, BARKER B, et al. Relationship between blood and bronchial submucosal eosinophilia and reticular basement membrane thickening in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Respirology, 2015, 20(4): 667-670.
- [14] GROENKE L, DISSE B. Blood eosinophil counts as markers of response to inhaled corticosteroids in COPD[J]. Lancet Respir Med, 2015, 3(8): DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00258-1.
- [15] KONSTANTELOU E, PAPAIOANNOU A I, LOUKIDES S, et al. Serum periostin in patients hospitalized for COPD exacerbations[J]. Cytokine, 2017, 93: 51-56.
- [16] 袁义, 杨刚. 慢性阻塞性肺疾病评估测试在急性加重期的研究 [J]. 临床肺科杂志, 2014, 19(5): 807-809.
- [17] De LLANO L P, COSÍO B G, IGLESIAS, et al. Mixed Th2 and non-Th2 inflammatory pattern in the asthma-COPD overlap: a network approach[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2018, 12(13): 591-601.
- [18] 庞才双, 龙虹羽, 吴艳秋, 等. CAT 评分在慢性阻塞性肺疾病中的临床应用 [J]. 临床肺科杂志, 2015, 12(12): 2173-2176.

(李科 编辑)