

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.32.021
文章编号: 1005-8982 (2018) 32-0107-05

COPD 稳定期患者血清 Galectin-3、 VAP-1 水平及其临床意义

沈亚卉¹, 卢慧宇¹, 沈亚青², 陈蓉¹, 吴凯¹, 高小燕¹

(1. 江苏省泰州市人民医院 呼吸内科, 江苏 泰州 225300; 2. 江苏省泰州市妇幼保健院
检验科, 江苏 泰州 225309)

摘要: 目的 探究慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 稳定期患者血清半乳糖凝集素-3 (Galectin-3)、血管黏附蛋白-1 (VAP-1) 的表达水平及其临床意义。**方法** 选取 2016 年 1 月-2017 年 12 月在该院就诊的 100 例 COPD 稳定期患者作为 COPD 组, 同期选取 100 例健康志愿者作为对照组。比较两组患者的血清 Galectin-3、VAP-1 水平, 以及肺功能指标、炎症因子水平、慢性阻塞性肺病评估测试 (CAT) 评分的差异。分析血清 Galectin-3 或 VAP-1 水平与肺功能指标、炎症因子水平、CAT 评分的关系。分析血清 Galectin-3 水平与血清 VAP-1 水平的相关性。**结果** COPD 组患者的血清 Galectin-3、VAP-1 水平高于对照组 ($P < 0.05$)。COPD 组患者的用力肺活量 (FVC)、1 s 用力呼气容积 (FEV1) 及 FEV1/FVC 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。COPD 组患者的白介素-6、超敏 C 反应蛋白、肿瘤坏死因子- α 高于对照组 ($P < 0.05$)。COPD 组患者 CAT 评分高于对照组 ($P < 0.05$)。Spearman 相关分析结果显示, COPD 稳定期患者的血清 Galectin-3、VAP-1 水平与患者肺功能指标呈负相关 ($P < 0.05$), 与炎症因子水平、CAT 评分呈正相关 ($P < 0.05$); 血清 Galectin-3 与 VAP-1 水平呈正相关 ($P < 0.05$)。**结论** COPD 稳定期患者的血清 Galectin-3、VAP-1 水平升高, 且与肺功能、炎症因子水平及生活质量相关。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病; 半乳糖凝集素-3; 血管黏附蛋白-1; 肺功能; 炎症因子; CAT 评分
中图分类号: R563.9 **文献标识码:** A

Clinical significance of serum galectin-3 and VAP-1 levels in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease

Ya-hui Shen¹, Hui-yu Lu¹, Ya-qing Shen², Rong Chen¹, Kai Wu¹, Xiao-yan Gao¹

(1. Department of Respiratory Medicine, Taizhou People's Hospital, Taizhou, Jiangsu 225300, China;
2. Department of Laboratory Medicine, Taizhou Maternity and Child Health Hospital,
Taizhou, Jiangsu 225309, China)

Abstract: Objective To detect the expression levels of serum galectin-3 and vascular adhesion protein-1 (VAP-1) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and to explore its clinical significance. **Methods** From January 2016 to December 2017, 100 patients with stable COPD were selected as the stable COPD group, and 100 healthy volunteers were selected as the control group. The differences in serum galectin-3 level, serum VAP-1 level, pulmonary function indexes, inflammatory cytokines levels and the COPD Assessment Test (CAT) score were compared between the two groups. The correlations of serum galectin-3 and VAP-1 levels with pulmonary function indexes, inflammatory cytokines levels and the CAT score were analyzed,

收稿日期: 2018-05-31

[通信作者] 卢慧宇, E-mail: tzhuxi888@163.com; Tel: 15951870298

and the correlation between serum galectin-3 level and serum VAP-1 level was also analyzed. **Results** The serum galectin-3 and VAP-1 levels in the stable COPD group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The pulmonary function indexes in the stable COPD group including forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in one second (FEV1) and FEV1/FVC were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The inflammatory cytokines in the stable COPD group including IL-6, hs-CRP and TNF- α were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The CAT score in the stable COPD group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). The serum galectin-3 and VAP-1 levels in the stable COPD group were negatively correlated with the pulmonary function indexes ($P < 0.05$), but positively correlated with the inflammatory cytokines and the CAT score ($P < 0.05$). There was a positive correlation between the serum galectin-3 and VAP-1 levels ($P < 0.05$). **Conclusions** Serum levels of galectin-3 and VAP-1 in patients with stable COPD are increased, and closely related to pulmonary function, inflammatory factors and the quality of life.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease; galectin-3; VAP-1; lung function; inflammatory cytokines; CAT score

气道和肺组织的慢性炎症反应是慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 的特征性改变, 在 COPD 发生、发展及预后中占重要地位^[1]。半乳糖凝集素 3 (Galectin-3) 是唯一的嵌合型半乳糖凝集素, 主要表达于上皮细胞和免疫细胞^[2]。研究表明, 炎症环境可刺激 Galectin-3 表达, 且 Galectin-3 可促进多种炎症性疾病的发生、发展^[3]。血管粘附蛋白-1 (vascular adhesion protein-1, VAP-1) 是一种同型二聚体唾液酸糖蛋白。研究发现, VAP-1 与急慢性炎症性疾病紧密相关^[4]。本研究旨在检测 COPD 稳定期患者血清 Galectin-3、VAP-1 水平, 分析其表达水平与肺功能、炎症因子水平及慢性阻塞性肺病评估测试 (COPD assessment test, CAT) 评分的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月-2017 年 12 月在江苏省泰州市人民医院接受治疗的 100 例 COPD 稳定期患者为观察对象。纳入标准: ①年龄 40 ~ 75 岁; ②依从性好; ③符合中国慢性阻塞性肺疾病诊治指南的诊断标准^[5]; ④经肺功能、影像学检查证实为 COPD 稳定期。排除标准: ① COPD 急性加重期; ②合并心、肝、肾等重要脏器严重疾病; ③合并肺癌、肺结核及支气管扩张等其他肺部疾病。COPD 组男性 78 例, 女性 22 例; 年龄 41 ~ 75 岁, 平均 (54.26 ± 6.28) 岁。同期收集 100 例健康志愿者为对照组。其中, 男性 80 例, 女性 20 例; 年龄 43 ~ 74 岁, 平均 (55.29 ± 5.68) 岁。两

组研究对象的性别、年龄等基础资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。所有研究对象签署知情同意书, 本研究经医院伦理委员会审核批准。

1.2 血清 Galectin-3 和 VAP-1 测定

抽取所有研究对象的晨起空腹肘静脉血 5 ml 至 EDTA 抗凝管中, 室温静置 30 min, 4℃、1 000/min 离心 15 min, 收集上清, 置于 -80℃ 冰箱保存备用。① Galectin-3: 采用酶联免疫吸附法 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 测定血清 Galectin-3 浓度 (ng/ml), 操作步骤严格参照试剂盒 (ZK-H1734, 深圳子科生物科技有限公司) 说明书进行。② VAP-1: 采用 ELISA 测定血清 VAP-1 浓度 (pg/ml), 操作步骤严格参照试剂盒 (E-EL-H2259c, 武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司) 说明书进行。

1.3 肺功能指标检测

采用 Master Screen™ PFT 系统肺功能仪 (德国 Jaeger 公司) 对所有研究对象进行肺功能检查。主要监测指标包括: 用力肺活量 (forced vital capacity, FVC)、1s 用力呼气容积 (forced expiratory volume in one second, FEV1)、FEV1/FVC。各指标重复测定 3 次, 取平均结果。

1.4 血清炎症因子水平测定

采用免疫分析法检测血清白介素-6 (interleukin-6, IL-6) 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 水平。采用免疫比浊法检测血清超敏 C 反应蛋白 (hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP) 水平。检测试剂盒均购自武汉博士

德生物工程有限公司。

1.5 生活质量评分

CAT 量表包括 8 项内容: 咳嗽程度、咯痰程度、胸闷程度、活动量增加后呼吸困难程度、日常生活受限程度、户外活动信心程度、睡眠情况和精神情况。每项评分 0 ~ 5 分, CAT 总分 0 ~ 40 分, CAT 评分越高, 表示 COPD 患者生活质量越差。由同一位研究者向所有研究对象解释问卷内容及评分方法后, 所有研究对象独立完成评分, 记录 CAT 评分。

1.6 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 t 检验, 相关性分析用 Spearman 法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血清 Galectin-3、VAP-1 水平比较

COPD 组与对照组血清 Galectin-3 和 VAP-1 水平比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), COPD 组血清 Galectin-3、VAP-1 水平均、高于对照组。见表 1。

2.2 两组患者肺功能、炎症因子水平及 CAT 评分变化

2.2.1 肺功能指标 COPD 组与对照组患者 FVC、FEV1 及 FEV1/FVC 水平比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), COPD 组低于对照组。见表 2。

2.2.2 炎症因子水平 COPD 组与对照组患者 IL-6、hs-CRP 及 TNF- α 水平比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), COPD 组高于对照组。见表 2。

2.2.3 CAT 评分 COPD 组与对照组患者 CAT 评分比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), COPD 组高于对照组。见表 2。

表 1 两组患者血清 Galectin-3、VAP-1 水平比较
($n = 100, \bar{x} \pm s$)

组别	Galectin-3/ (ng/ml)	VAP-1/ (pg/ml)
COPD 组	11.46 \pm 5.29	834.27 \pm 69.16
对照组	4.58 \pm 1.67	505.38 \pm 49.59
t 值	12.402	38.647
P 值	0.000	0.000

表 2 两组患者肺功能、炎症因子水平及 CAT 评分比较 ($n = 100, \bar{x} \pm s$)

组别	肺功能			炎症因子			CAT 评分
	FVC/L	FEV1/L	FEV1/FVC/%	IL-6/ (mg/L)	hs-CRP/ (mg/L)	TNF- α / (ng/L)	
COPD 组	1.95 \pm 0.61	1.75 \pm 0.34	56.24 \pm 8.14	22.25 \pm 3.68	13.26 \pm 2.14	42.35 \pm 5.24	16.14 \pm 3.57
对照组	2.84 \pm 0.59	2.61 \pm 0.16	84.21 \pm 8.99	17.38 \pm 2.62	10.75 \pm 2.17	36.67 \pm 5.25	5.01 \pm 1.15
t 值	-10.487	-22.887	-23.063	10.781	8.236	7.658	29.675
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

2.3 COPD 稳定期患者血清 Galectin-3、VAP-1 水平与各指标的相关性

Spearman 相关性分析结果显示, COPD 稳定期患者的血清 Galectin-3 与 FVC、FEV1、FEV1/FVC 水平呈负相关 ($P < 0.05$), 与 IL-6、hs-CRP、TNF- α 呈正相关 ($P < 0.05$); 血清 VAP-1 与 FVC、FEV1、FEV1/FVC 水平呈负相关 ($P < 0.05$), 与 IL-6、hs-CRP、TNF- α 呈正相关 ($P < 0.05$); 血清 Galectin-3、VAP-1 水平与 CAT 评分呈正相关 ($P < 0.05$); 血清 Galectin-3 与 VAP-1 水平呈正相关 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 COPD 稳定期患者肺功能指标、炎症因子指标、CAT 评分与血清 Galectin-3、VAP-1 水平的相关性

指标	Galectin-3		VAP-1	
	r_s	P 值	r_s	P 值
FVC	-0.306	0.022	-0.654	0.017
FEV1	-0.196	0.035	-0.485	0.038
FEV1/FVC	-0.496	0.046	-0.249	0.027
IL-6	0.341	0.034	0.654	0.006
hs-CRP	0.298	0.027	0.541	0.009
TNF- α	0.367	0.038	0.351	0.042
CAT 评分	0.382	0.026	0.588	0.017

3 讨论

COPD 是一种进行性发展、不完全可逆的慢性呼吸系统疾病, 具有高致残率和高致死率。研究表明, COPD 患者的死亡率居全球相关疾病死亡率的第 3 位^[6]。根据病程和临床表现, COPD 可分为急性加重期和慢性稳定期。COPD 的发生、发展与肺部、气道对有害气体和颗粒做出的慢性炎症反应紧密相关。研究表明, 慢性炎症是 COPD 和肺癌的共同病理基础, COPD 是肺癌的独立危险因素^[7]。因此, 准确评估患者病情进展程度, 并采取有效措施控制病情, 对提高患者生存质量、预防肺癌发生具有积极意义^[8]。寻找易检测、准确性高的能够预测 COPD 病情的分子标志物, 是临床亟需解决的问题。

Galectin-3 蛋白含有糖识别结构域和胶原蛋白样重复结构域, 可与其他蛋白质相互作用, 广泛表达于中性粒细胞、巨噬细胞等多种炎症细胞中, 在免疫细胞转运、激活和炎症因子释放中发挥至关重要的作用, 是免疫细胞浸润、激活和清除的重要调节器^[9]。此外, 外源性 Galectin-3 能够抑制结肠黏膜的炎症反应, 对疾病具有治疗作用^[10], 而内源性 Galectin-3 则可诱导促进动脉粥样硬化等疾病的发生、发展^[11]。

VAP-1 是一种内皮黏附分子, 介导淋巴细胞等炎症细胞黏附及迁移至炎症组织。KUSHIMOTO 等^[12]研究发现, 阻断 VAP-1 表达可抑制炎症介导的血管生成, 提示 VAP-1 可促进炎症反应。研究表明, 在慢性肾脏疾病、肝脏疾病及多发性硬化等炎症性疾病中, 外周血中 VAP-1 含量升高^[13], 进一步提示 VAP-1 参与炎症反应的病理过程。

肺实质组织破坏(肺气肿)、小气道病变(慢性气管炎)和小气道重塑是 COPD 的主要病理学表现, 而免疫细胞活性和炎症因子在 COPD 发生、发展过程中发挥关键作用^[14]。目前关于 Galectin-3 和 VAP-1 在 COPD 中的作用尚不清楚。

本研究结果显示, COPD 稳定期患者的血清 Galectin-3、VAP-1 水平、炎症因子水平及 CAT 评分高于健康志愿者, 而肺功能指标低于健康志愿者, 以上结果印证了 COPD 可引起慢性炎症的本质。炎症反应诱导气道壁进行不断的损伤和修复, 且在修复过程中, 气道壁中胶原含量增加, 瘢痕组织形成, 随着病程进展, 导致气道重构、气道狭窄, 引起固定性的不可逆的气道阻塞^[15]。由此推测, 临床上应加强 COPD 患者血清 Galectin-3、VAP-1 水平监测, 根据监测结

果采取积极有效的干预措施, 有利于改善患者肺功能、提高生活质量, 进而促进患者康复。

本研究中 Spearman 相关性分析结果显示, COPD 稳定期患者血清 Galectin-3、VAP-1 水平与肺功能指标呈负相关, 与炎症因子水平和 CAT 评分呈正相关。由此推测, 临床上加强 COPD 患者血清 Galectin-3、VAP-1 水平监测, 有助于评估患者病情进展、肺功能、炎症因子水平和生活质量。血清 Galectin-3 具有较好的稳定性, 可作为心力衰竭患者的预测标志物^[16], 且可作为评估哮喘的生物标志物和治疗靶标^[17]。此外, 本研究结果显示, COPD 稳定期患者血清 Galectin-3 与 VAP-1 水平呈正相关。由此推测, Galectin-3 与 VAP-1 可能共同参与 COPD 的慢性炎症反应, 且具有协同作用。

综上所述, COPD 稳定期患者血清中 Galectin-3、VAP-1 呈高表达, 且与患者肺功能存在紧密联系。临床上加强血清 Galectin-3、VAP-1 水平检测, 有助于评估患者病情严重程度。

参 考 文 献:

- [1] MACNEE W. Systemic inflammatory biomarkers and comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Ann Med*, 2013, 45(3): 291-300.
- [2] SUTHAHAR N, MEIJERS W C, HHW S, et al. Galectin-3 activation and inhibition in heart failure and cardiovascular disease: an update[J]. *Theranostics*, 2018, 8(3): 593-609.
- [3] MEDVEDEVA E A, BEREZIN I I, SURKOVA E A, et al. Galectin-3 in patients with chronic heart failure: association with oxidative stress, inflammation, renal dysfunction and prognosis[J]. *Minerva Cardioangiol*, 2016, 64(6): 595-602.
- [4] LEE W Y, SALMI M, KELLY M M, et al. Therapeutic advantage of anti-VAP-1 over anti- $\alpha 4$ integrin antibody in concanavalin a-induced hepatitis[J]. *Hepatology*, 2013, 58(4): 1413-1423.
- [5] 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)[J]. *中国医学前沿杂志: 电子版*, 2014, 6(2): 67-80.
- [6] LOZANO R, NAGHAVI M, FOREMAN K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the global burden of disease study 2010[J]. *Lancet*, 2012, 380(9859): 2095-2128.
- [7] SETHI T. DNA methylation profiling of non-small cell lung cancer reveals a COPD-driven immune-related signature[J]. *Thorax*, 2015, 70(12): 1110-1111.
- [8] KAMIO K, YOSHIDA T, GAO C, et al. $\alpha 1, 6$ -fucosyltransferase (Fut8) is implicated in vulnerability to elastase-induced emphysema in mice and a possible non-invasive predictive marker for disease progression and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease (COPD)[J]. *Biochem Biophys Res Commun*,

- 2012, 424(1): 112-117.
- [9] RAHIMIAN R, BÉLAND L C, KRIZ J. Galectin-3: mediator of microglia responses in injured brain[J]. *Drug Discov Today*, 2018, 23(2): 375-381.
- [10] TSAI H F, WU C S, CHEN Y L, et al. Galectin-3 suppresses mucosal inflammation and reduces disease severity in experimental colitis[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2016, 94(5): 545-556.
- [11] LU Y, ZHANG M, ZHAO P, et al. Modified citrus pectin inhibits galectin-3 function to reduce atherosclerotic lesions in apoE-deficient mice[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(1): 647-653.
- [12] KUSHIMOTO S, SHIBATA Y, KOIDO Y, et al. The clinical usefulness of procalcitonin measurement for assessing the severity of bacterial infection in critically ill patients requiring corticosteroid therapy[J]. *J Nippon Med Sch*, 2007, 74(3): 236-240.
- [13] YOSHIKAWA N, NODA K, SHINODA H, et al. Serum vascular adhesion protein-1 correlates with vascular endothelial growth factor in patients with type II diabetes[J]. *J Diabetes Complications*, 2013, 27(2): 162-166.
- [14] CHOUDHURY G, MACNEE W. Role of Inflammation and oxidative stress in the pathology of ageing in COPD: potential therapeutic interventions[J]. *COPD*, 2017, 14(1): 122-135.
- [15] HASEGAWA K, SATO S, TANIMURA K, et al. Emphysema and airway disease affect within-breath changes in respiratory resistance in COPD patients[J]. *Respirology*, 2015, 20(5): 775-781.
- [16] AMIN H Z, AMIN L Z, WIJAYA I P. Galectin-3: a novel biomarker for the prognosis of heart failure[J]. *Clujul Med*, 2017, 90(2): 129-132.
- [17] MAMMEN M J, SANDS M F, ABOU-JAOUDE E, et al. Role of Galectin-3 in the pathophysiology underlying allergic lung inflammation in a tissue inhibitor of metalloproteinases 1 knockout model of murine asthma[J]. *Immunology*, 2018, 153(3): 387-396.

(童颖丹 编辑)