

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.14.004
文章编号: 1005-8982 (2024) 14-0020-08

慢性阻塞性肺疾病专题·论著

血清脑钠肽、白细胞介素-6、外泌体环状RNA BPTF对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的预后分析*

赵越¹, 耿跃², 倪艾珺¹, 杨磊¹

(1.常州市妇幼保健院 呼吸内科, 江苏 常州 213000; 2.复旦大学附属上海市第五人民医院 老年医学科, 上海 200240)

摘要: 目的 分析血清脑钠肽(BNP)、白细胞介素-6(IL-6)、外泌体环状RNA BPTF(circRNA BPTF)在慢性阻塞性肺疾病(COPD)急性加重期患者中的表达水平, 以及对患者预后的预测价值。**方法** 选取2021年5月—2023年5月常州市妇幼保健院收治的118例COPD急性加重期患者(急性加重期组), 另取同期该院80例COPD稳定期患者(稳定期组)和80例健康体检成人(对照组)。比较3组血清BNP、IL-6和circRNA BPTF的表达差异。分析疾病炎症程度与血清BNP、IL-6和circRNA BPTF的相关性。应用多因素一般Logistic回归模型分析COPD急性加重期患者预后不良的危险因素, 并通过受试者工作特征(ROC)曲线评价BNP、IL-6和circRNA BPTF对预后的预测价值。**结果** 急性加重期组、稳定期组血清BNP、IL-6、circRNA BPTF相对表达量均高于对照组($P < 0.05$), 急性加重期组又均高于稳定期组($P < 0.05$)。疾病严重程度与血清BNP、IL-6、circRNA BPTF呈负相关($r_s = -0.733, -0.918$ 和 -0.926 , 均 $P < 0.05$)。多因素一般Logistic回归分析显示: 肺功能Ⅲ、Ⅳ级[$\hat{OR} = 55.649$ (95% CI: 10.429, 296.939)]、APACHE II评分高[$\hat{OR} = 1.213$ (95% CI: 1.020, 1.444)]、Charlson合并症指数 ≥ 3 [$\hat{OR} = 81.696$ (95% CI: 15.888, 420.076)]、PCT高水平[$\hat{OR} = 4.629$ (95% CI: 1.198, 17.888)]、BNP高水平[$\hat{OR} = 1.025$ (95% CI: 1.009, 1.042)]、IL-6高水平[$\hat{OR} = 1.429$ (95% CI: 1.021, 1.999)]和circRNA BPTF高水平[$\hat{OR} = 20.942$ (95% CI: 2.772, 158.200)]是COPD急性加重期患者死亡的危险因素($P < 0.05$)。ROC曲线结果表明, 血清BNP、IL-6、circRNA BPTF联合预测的曲线下面积为0.943(95% CI: 0.875, 1.000), 敏感性为91.7%(95% CI: 0.861, 0.972), 特异性为94.7%(95% CI: 0.924, 0.969)。**结论** 血清BNP、IL-6和circRNA BPTF的表达与COPD急性加重期患者的病情严重程度和预后密切相关, 可作为有效的预后评估生物标志物。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病; 急性加重期; 血清脑钠肽; 白细胞介素-6; 外泌体环状RNA; BPTF; 预后

中图分类号: R563.9

文献标识码: A

Predictive values of serum BNP, IL-6, and extracellular vesicle-derived circular RNA BPTF for prognosis of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease*

Zhao Yue¹, Geng Yue², Ni Ai-jun¹, Yang Lei¹

(1. Department of Respiratory Medicine, Changzhou Maternal and Child Health Hospital, Changzhou, Jiangsu 213000, China; 2. Department of Geriatrics, Shanghai Fifth People's Hospital Affiliated to

收稿日期: 2024-02-13

* 基金项目: 江苏省老年健康科研项目(No: LKM2022032)

[通信作者] 杨磊, E-mail: 3515245929@qq.com; Tel: 15861775662

Fudan University, Shanghai 200240, China)

Abstract: Objective To investigate the levels of serum brain natriuretic peptide (BNP), interleukin-6 (IL-6), and extracellular vesicle-derived circular RNA BPTF (circRNA BPTF) in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and to assess their predictive values for the prognosis of patients. **Methods** Between May 2021 and May 2023, 118 patients experiencing acute exacerbation of COPD were selected from Changzhou Maternal and Child Health Care Hospital as the acute exacerbation group. Additionally, 80 patients in the stable phase of COPD were included as the stable phase group, and 80 healthy adults undergoing routine checkups during the same period were selected as the control group. Differences in the expressions of serum BNP, IL-6, and circRNA BPTF among the three groups were compared, and the correlations between the disease severity and serum levels of BNP, IL-6, and circRNA BPTF were analyzed. Multivariable regression analysis was utilized to identify risk factors for poor prognosis in patients with acute exacerbation of COPD, and predictive values of BNP, IL-6, and circRNA BPTF for the prognosis were assessed through the receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. **Results** The levels of BNP, IL-6, and circRNA BPTF were found to be higher in both the acute exacerbation group and the stable phase group compared to those in the control group ($P < 0.05$), and those in the acute exacerbation group were even higher than those in the stable phase group ($P < 0.05$). The disease severity was negatively correlated with the serum levels of BNP, IL-6, and circRNA BPTF ($r_s = -0.733, -0.918, \text{ and } -0.926$, all $P < 0.05$). Multivariable Logistic regression analysis indicated that grade III and IV pulmonary function [$\hat{OR} = 55.649$ (95% CI: 10.429, 296.939)], high APACHE II scores [$\hat{OR} = 1.213$ (95% CI: 1.020, 1.444)], Charlson Comorbidity Index ≥ 3 [$\hat{OR} = 81.696$ (95% CI: 15.888, 420.076)], and high levels of PCT [$\hat{OR} = 4.629$ (95% CI: 1.198, 17.888)], BNP [$\hat{OR} = 1.025$ (95% CI: 1.009, 1.042)], IL-6 [$\hat{OR} = 1.429$ (95% CI: 1.021, 1.999)], and circRNA BPTF [$\hat{OR} = 20.942$ (95% CI: 2.772, 158.200)] were independent risk factors for death of patients with acute exacerbation of COPD ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve of the combined detection of serum BNP, IL-6, and circRNA BPTF for predicting the poor prognosis of patients with acute exacerbation of COPD was 0.943 (95% CI: 0.875, 1.000), with a sensitivity of 91.7% (95% CI: 0.861, 0.972), and a specificity of 94.7% (95% CI: 0.924, 0.969). **Conclusion** The serum levels of BNP, IL-6, and circRNA BPTF are closely related to the disease severity and prognosis of patients with acute exacerbation of COPD, and can serve as effective prognostic biomarkers.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease; acute exacerbation phase; serum brain natriuretic peptide; interleukin-6; extracellular vesicle-derived circular RNA; BPTF; prognosis

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 急性加重期是 COPD 进程中的关键阶段, 通常表现为呼吸困难、咳嗽和痰量增加等症状显著恶化^[1]。此阶段不仅会加重患者病情, 还可能导致急性呼吸衰竭和其他严重并发症, 从而显著增加死亡风险^[2]。由于 COPD 的病理生理机制复杂, 涉及炎症反应、气道重塑和肺功能持续下降等多个方面, 因此准确评估急性加重期患者的病情严重程度及其预后显得尤为重要^[3-4]。COPD 急性加重期的临床评估主要依赖于病史收集、体征观察和肺功能测试等方法, 但这些方法在预测疾病预后方面存在一定的局限性。

近年来, 随着生物标志物研究的深入, 血清脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、外泌体环状 RNA BPTF

(circRNA BPTF) 等分子因其在 COPD 急性加重期的独特表达模式, 被认为是评估疾病预后的重要指标^[5-6]。在 COPD 的肺血管重塑初期阶段, circRNA BPTF 能够通过调节 microRNA-486-5p 来影响细胞外基质金属蛋白酶诱导因子的表达, 促进低氧环境下人肺动脉平滑肌细胞增殖^[7]。本研究旨在分析血清 BNP、IL-6、circRNA BPTF 在 COPD 急性加重期患者中的表达水平, 及其在预后评估中的应用价值, 为 COPD 急性加重期患者的临床管理提供更精准的生物学依据, 优化患者的治疗效果, 提高生存质量。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究采用回顾性研究。选取 2021 年 5 月—

2023 年 5 月常州市妇幼保健院收治的 118 例 COPD 急性加重期患者(急性加重期组)和 80 例 COPD 稳定期患者(稳定期组)作为研究对象。另取同期本院 80 例健康体检成人作为对照组。纳入标准:①符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021 年修订版)》^[9]中 COPD 的诊断标准[8];②急性加重期患者符合相关诊断标准;③患者具有完整的临床资料及随访记录。排除标准:①存在严重心脏疾病、肝功能异常或脑血管疾病;②近 1 个月内接受免疫抑制治疗;③合并恶性肿瘤、严重免疫缺陷或凝血功能障碍;④无法配合研究或依从性差。本研究已获得医院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 收集患者的年龄、性别、病程、有创机械通气、肺功能分级、急性生理学和慢性健康状况评估 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)^[10]、Charlson 合并症指数^[11]。肺功能分级:参照文献[12],患者吸入支气管扩张剂后的第 1 秒最大呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV₁)与用力肺活量(forced vital capacity, FVC)之比 < 70%,则诊断为气流受限。根据 FEV₁ 百分比,将病情严重程度分为 4 级:Ⅰ级为 FEV₁% ≥ 80%,Ⅱ级为 FEV₁% 50% ~ < 80%,Ⅲ级为 FEV₁% 30% ~ < 50%,Ⅳ级为 FEV₁% < 30%。FEV₁ 与 FVC 的测试通过肺功能仪进行。

1.2.2 实验室资料 患者入院前采集 5 mL 静脉血,使用抗凝管在 4 °C 条件下保存。3 000 r/min 离心 10 min 分离血浆,采用山东博科生物产业有限公司 BK-400 自动化生化分析仪检测总蛋白(total protein, TP)、白蛋白(Albumin, ALB)、高敏 C 反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、降钙素原(Procalcitonin, PCT)、BNP、IL-6 水平。采用梅州康立高科技有限公司 BG-800A 血气分析仪测定酸碱度(potential of hydrogen, pH)、动脉血二氧化碳分压(partial pressure of carbon dioxide in arterial blood, PaCO₂)。采用深圳市帝迈生物技术有限公司全血细胞计数仪检测白细胞计数(white blood cell count, WBC),计算中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, N/L)比值。

1.2.3 逆转录聚合酶链反应(reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR)检测 circRNA BPTF 的表达 晨起空腹状态下抽取患者肘静脉血

5 mL,采用上海联迈生物工程有限公司外泌体提取试剂盒提取血清中的外泌体。通过醋酸铀酰染色技术和透射电子显微镜观察外泌体形态。通过 RNApure Hipure RNA 试剂盒从外泌体中提取总 RNA,逆转录为 cDNA,进行 RT-PCR 反应。扩增条件:95 °C 预变性 2 min,94 °C 变性 20 s,60 °C 退火 34 s,共 45 个循环。引物序列见表 1。采用 2^{-ΔΔCt} 法计算相对表达量。

表 1 RT-PCR 引物序列

基因	引物序列	长度/bp
RNA BPTF	正向: 5'-CCTGTGATCCTACACCCAGAAA-3'	22
	反向: 5'-TGCTCCTCCTTCTACTCCTTCT-3'	22
U6	正向: 5'-AATCCCATCACCATCTTC-3'	18
	反向: 5'-ACCCTCTTCTCATACTTC-3'	18

1.3 随访及分组

COPD 急性加重期患者随访 1 年,每月电话随访 1 次,3 个月上门随访 1 次,记录患者的生存状况。发生死亡为预后不良,随访期间未发生死亡为预后良好。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 27.0 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用 *t* 检验;计数资料以率(%)表示,比较用 χ^2 检验;相关性分析用 Spearman 法;多因素一般 Logistic 回归模型分析 COPD 急性加重期患者预后不良的危险因素;采用 R4.3.2 软件绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组血清 BNP、IL-6、circRNA BPTF 相对表达量比较

急性加重期组、稳定期组、对照组血清 BNP、IL-6、circRNA BPTF 相对表达量比较,经方差分析,差异均有统计学意义(*P* < 0.05)。急性加重期组、稳定期组血清 BNP、IL-6、circRNA BPTF 相对表达量均高于对照组(*P* < 0.05),急性加重期组均高于稳定期组(*P* < 0.05)。见表 2。

表 2 3组血清BNP、IL-6、circRNA BPTF相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	BNP/(pg/mL)	IL-6/(pg/mL)	circRNA BPTF
急性加重期组	118	193.64 ± 32.28 ^{①②}	17.40 ± 4.27 ^{①②}	1.58 ± 0.22 ^{①②}
稳定期组	80	178.29 ± 30.47 ^①	6.79 ± 1.68 ^①	1.06 ± 0.14 ^①
对照组	80	36.87 ± 6.93	3.15 ± 0.94	0.57 ± 0.09
F值		900.057	624.751	864.268
P值		0.000	0.000	0.000

注:①与对照组比较, $P < 0.05$; ②与稳定期组比较, $P < 0.05$ 。

2.2 疾病严重程度与血清 BNP、IL-6、circRNA BPTF 的相关性

Spearman 相关性分析结果表明,疾病严重程度

与血清 BNP、IL-6、circRNA BPTF 呈负相关 ($r_s = -0.733, -0.918$ 和 -0.926 , 均 $P = 0.000$)。见图 1。

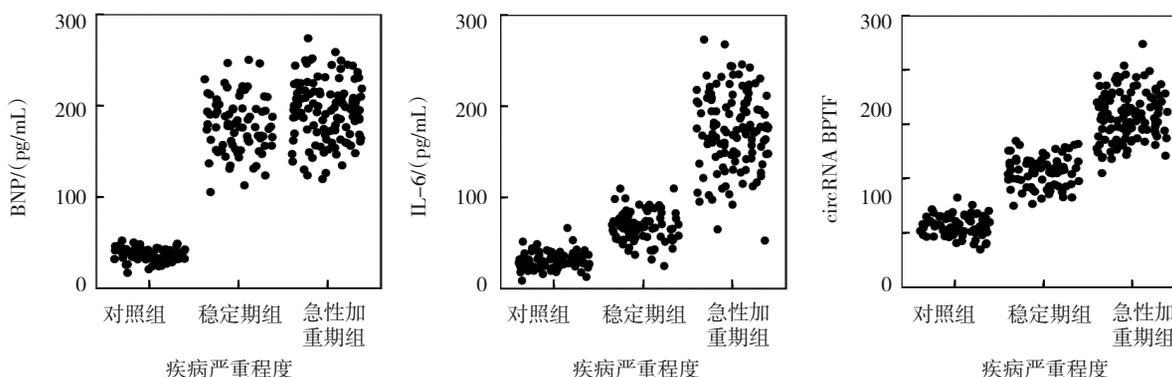


图 1 疾病严重程度与血清 BNP、IL-6、circRNA BPTF 的相关性散点图

2.3 COPD 急性加重期患者预后不良的单因素分析

本研究随访结果显示,根据患者的预后情况分为死亡组(24例)和生存组(94例)。死亡组与生存组在性别、年龄、病程、有创机械通气、WBC、N/L、TP、ALB、hs-CRP、pH、PaCO₂方面比较,经 χ^2/t 检验,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。死亡组与生存组

在肺功能分级、APACHE II 评分、Charlson 合并症指数、PCT、BNP、IL-6、circRNA BPTF 方面比较,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$);死亡组肺功能 III、IV 级占比、APACHE II 评分、Charlson 合并症指数 ≥ 3 占比、PCT、BNP、IL-6、circRNA BPTF 均高于生存组。见表 3。

表 3 死亡组与生存组临床特征分析

组别	n	性别 例(%)		年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	病程 例(%)		有创机械通气 例(%)	
		男	女		< 10年	≥ 10 年	是	否
死亡组	24	16(66.67)	8(33.33)	73.82 ± 6.74	10(41.67)	14(58.33)	6(25.00)	18(75.00)
生存组	94	65(69.15)	29(30.85)	72.37 ± 5.92	48(51.06)	46(48.94)	17(18.09)	77(81.91)
χ^2/t 值		0.055		1.041	0.676		0.583	
P值		0.815		0.300	0.411		0.445	

组别	肺功能分级 例(%)		APACHE II 评分 ($\bar{x} \pm s$)	Charlson 合并症指数 例(%)		WBC ($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	N/L ($\bar{x} \pm s$)	TP/(g/L, $\bar{x} \pm s$)
	I、II级	III、IV级		< 3	≥ 3			
死亡组	7(29.17)	17(70.83)	23.57 ± 3.12	9(37.50)	15(62.50)	11.78 ± 3.63	25.26 ± 5.04	54.74 ± 7.62
生存组	61(64.89)	33(35.11)	17.92 ± 2.68	82(87.23)	12(12.77)	10.92 ± 2.98	23.85 ± 4.42	56.18 ± 7.48
χ^2/t 值	9.994		8.91	26.799		1.205	1.355	0.839
P值	0.002		0.000	0.000		0.231	0.178	0.403

续表 3

组别	ALB/(g/L, $\bar{x} \pm s$)	hs-CRP/(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	PCT/($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)	pH ($\bar{x} \pm s$)	PaCO ₂ /(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	BNP/(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)	IL-6/(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)	circRNA BPTF ($\bar{x} \pm s$)
死亡组	29.92 ± 5.37	60.43 ± 9.28	1.35 ± 0.58	7.34 ± 0.15	82.18 ± 20.56	238.34 ± 38.22	14.83 ± 2.35	1.86 ± 0.38
生存组	31.28 ± 3.29	58.29 ± 7.15	0.68 ± 0.42	7.30 ± 0.13	84.71 ± 25.98	187.19 ± 29.88	11.29 ± 1.98	1.02 ± 0.24
χ^2/t 值	1.567	1.228	6.422	1.303	0.443	7.053	7.519	13.429
P 值	0.120	0.222	0.000	0.195	0.659	0.000	0.000	0.000

2.4 COPD 急性加重期患者预后不良的多因素分析

以 COPD 急性加重期患者死亡为因变量(生存=0,死亡=1),将单因素分析中差异有统计学意义的因素为自变量:肺功能分级(I、II级=0,III、IV级=1)、APACHE II 评分(实测值)、Charlson 合并症指数($< 3=0, \geq 3=1$)、PCT(实测值)、BNP(实测值)、IL-6(实测值)、circRNA BPTF(实测值),进行多因素一般 Logistic 回归分析,结果显示:肺功能 III、IV 级

[$\hat{OR}=55.649$ (95% CI: 10.429, 296.939)], APACHE II 评分高 [$\hat{OR}=1.213$ (95% CI: 1.020, 1.444)], Charlson 合并症指数 ≥ 3 [$\hat{OR}=81.696$ (95% CI: 15.888, 420.076)], PCT 高水平 [$\hat{OR}=4.629$ (95% CI: 1.198, 17.888)], BNP 高水平 [$\hat{OR}=1.025$ (95% CI: 1.009, 1.042)], IL-6 高水平 [$\hat{OR}=1.429$ (95% CI: 1.021, 1.999)] 和 circRNA BPTF 高水平 [$\hat{OR}=20.942$ (95% CI: 2.772, 158.200)] 是 COPD 急性加重期患者死亡的危险因素 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 COPD 急性加重期患者预后不良的多因素一般 Logistic 回归分析参数

自变量	b	S _b	Wald χ^2	P 值	\hat{OR}	95% CI	
						下限	上限
肺功能分级	4.019	0.854	22.130	0.000	55.649	10.429	296.939
APACHE II 评分	0.193	0.089	4.747	0.029	1.213	1.020	1.444
Charlson 合并症指数	4.403	0.835	27.776	0.000	81.696	15.888	420.076
PCT	1.532	0.690	4.936	0.026	4.629	1.198	17.888
BNP	0.025	0.008	9.054	0.003	1.025	1.009	1.042
IL-6	0.357	0.171	4.331	0.037	1.429	1.021	1.999
circRNA BPTF	3.042	1.032	8.692	0.003	20.942	2.772	158.200

2.5 血清 BNP、IL-6、circRNA BPTF 对 COPD 急性加重期患者预后的预测价值

ROC 曲线结果表明,血清 BNP、IL-6、circRNA BPTF 联合预测的曲线下面积 (area under curve,

AUC) 为 0.943 (95% CI: 0.875, 1.000), 敏感性为 91.7% (95% CI: 0.861, 0.972), 特异性为 94.7% (95% CI: 0.924, 0.969)。见表 5 和图 2。

表 5 血清 BNP、IL-6、circRNA BPTF 预测 COPD 急性加重期患者预后不良的效能分析

指标	截断值	约登指数	敏感性/ %	95% CI		特异性/ %	95% CI		AUC	95% CI	
				下限	上限		下限	上限		下限	上限
BNP	206.010 pg/mL	0.589	83.3	0.759	0.908	75.5	0.712	0.799	0.822	0.718	0.926
IL-6	13.175 pg/mL	0.580	75.0	0.663	0.837	83.0	0.792	0.868	0.851	0.768	0.934
circRNA BPTF	1.430	0.707	75.0	0.663	0.837	95.7	0.937	0.978	0.921	0.858	0.984
三者联合	-	0.863	91.7	0.861	0.972	94.7	0.924	0.969	0.943	0.875	1.000

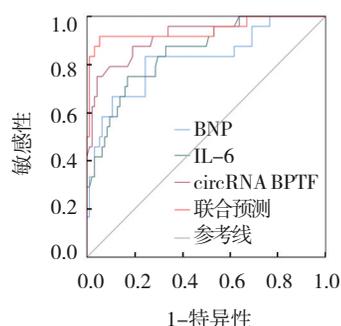


图2 血清BNP、IL-6、circRNA BPTF预测COPD急性加重期患者预后不良的ROC曲线

3 讨论

COPD是一种以气流受限和气道炎症为特征的复杂疾病,其病理生理机制涉及气道和肺泡的长期炎症反应、氧化应激增加及气道重构^[4]。这些过程共同作用导致气道狭窄和气流阻力增加,从而引发呼吸困难和气体交换效率下降。COPD急性加重期通常由呼吸道感染或环境因素引起,导致症状显著恶化^[13]。ALBANO等^[14]研究结果表明环境污染物的长期暴露是COPD发展和加重的重要因素之一,这些污染物能通过损伤气道上皮屏障功能和加剧气道炎症反应,促进COPD进展。这一阶段的炎症反应增强,伴随着氧化应激显著上升和气道黏膜损伤,加剧气流限制和呼吸功能减退。因此,COPD急性加重的管理对防止疾病进一步恶化至关重要,需要及时识别和处理诱发因素,控制炎症,减少气道损伤和功能障碍^[15]。特别是COPD患者在急性加重后可能遭受持续的生理和心理负担,包括身体功能下降、生活质量降低及社会和心理问题,给患者及其家庭带来重大挑战^[16-18]。在COPD急性加重期,临床评估和标准实验室检查常被用于监测病情,在早期预测疾病恶化和评估疾病进展方面的能力有限。因此,探索敏感且非侵入性的生物标志物对优化COPD急性加重期患者的早期诊断和预后评估显得尤为重要^[19-21]。血清BNP、IL-6、circRNA BPTF作为反映心血管应激、炎症状态和细胞间通讯的生物标志物,在COPD急性加重期患者中的变化可能与疾病严重程度和预后紧密相关。

本研究不同组别血清BNP、IL-6、circRNA BPTF相对表达量有差异,表明COPD急性加重期与疾病稳定期相比,体内炎症反应和心血管负担显著增加。在COPD急性加重期,由于气道炎症加剧和氧

合不足,体内炎性介质IL-6水平升高,促进全身性炎症反应^[22]。孙文杰等^[23]研究表明在COPD急性加重阶段,中性粒细胞显著增加,促进sIL-6R的产生,这种现象通过激活mTOR复合体1(mTORC1)、STAT3等途径,在缺乏膜结合IL-6R(mIL-6R)的细胞上产生效应,可能与COPD相关的肺部炎症扩散有关。同时,氧合不足及炎症反应对心脏功能的负面影响可能导致心脏应激增加,表现为血清BNP水平升高^[24]。circRNAs在胃癌、结直肠癌、肝癌等多种癌症中表达异常,这对癌细胞的生长、扩散、侵入性、死亡及对治疗的抵抗性有关键作用。circRNA BPTF为细胞应激和损伤响应的标志。ZHANG等^[25]研究发现,circRNA BPTF通过靶向miR-384正向调控LIN28B表达,能够保护高葡萄糖诱导的人脐静脉内皮细胞免受炎症损伤和氧化应激。代萌等^[26]研究发现,BPTF高表达为肺腺癌患者预后不良的指标,其上调与肺腺癌患者较差的生存预期密切相关。上述生物标志物升高反映COPD急性加重期患者炎症反应加剧和心血管负担加重的生理状态。血清BNP、IL-6、circRNA BPTF与疾病严重程度呈负相关,可能揭示这些生物标志物在COPD进展中扮演复杂角色。IL-6作为炎症的驱动因子,在疾病早期可能因为免疫应答而升高,而在疾病严重程度加重时,可能由于细胞功能耗竭和反馈抑制机制的激活导致其水平相对下降。BNP作为心脏应激的响应物,在心脏负担初期显著升高,但随着疾病的恶化和心脏功能进一步衰竭,其表达可能受到限制。circRNA BPTF的表达与疾病严重程度呈负相关,可能反映在疾病早期细胞应激和损伤信号的激活导致其升高,而在后期由于细胞代谢紊乱和细胞死亡增加,相关信号传导路径受损,导致其表达下降,上述结论与闫卫国等^[27]的研究一致。这种负相关可能反映COPD进展过程中生物标志物表达的动态变化和复杂的生理调控机制。本研究结果表明,COPD急性加重期患者出现预后不良与多种因素相关,包括肺功能Ⅲ、Ⅳ级、APACHE II评分高、Charlson合并症指数 ≥ 3 ,以及血清PCT、BNP、IL-6、circRNA BPTF水平升高。其中肺功能Ⅲ、Ⅳ级反映患者肺部通气和气体交换功能显著降低,表明氧合不足和二氧化碳潴留的风险升高^[28]。APACHE II评分是评估急性生理状态和预测重症患者预后的重要工具,其评分

升高表明患者全身状况不佳和多器官功能受损的风险升高,意味着更高的病死率^[29]。Charlson 合并症指数 ≥ 3 表示患者存在多种慢性疾病或重症合并症,合并症加剧患者的疾病负担,进而影响预后^[30]。PCT水平作为细菌性感染和系统性炎症的生物标志物,在COPD急性加重期显著升高,反映体内存在明显的感染压力和炎症活动^[31]。这可能进一步损害肺组织,加剧呼吸功能障碍,促使全身炎症反应综合征的发展,从而加重疾病严重程度和预后不良的风险。血清BNP、IL-6、circRNA BPTF联合检测在COPD急性加重期患者预后评估中展现较好的预测能力和良好的敏感性和特异性。本研究的创新之处在于综合考虑了影响COPD急性加重期患者预后的多种生物标志物,通过精细化的生物标志物分析,提高预后评估的准确性。这为COPD急性加重期患者的风险评估提供新的视角,也为未来的疾病管理和治疗决策提供科学依据。

综上所述,血清BNP、IL-6和circRNA BPTF与COPD病情严重程度呈负相关。联合标志物进行预后评估可为临床医生提供有力工具,便于早期识别高风险患者,并进行适当的干预和管理。本研究仍存在局限性。首先,研究样本单一,可能存在地域偏差,限制结果的广泛适用性。其次,尽管研究采用多因素一般Logistic回归分析,但潜在的干扰因素仍可能影响结果的准确性。因此,这些生物标志物的预后评估价值需通过更广泛地区和更大样本量的研究进一步验证。尽管如此,本研究仍为COPD急性加重期患者的生物标志物研究提供了有价值的参考,对临床改善COPD患者预后和制订治疗策略具有潜在的推广价值。

参 考 文 献 :

- [1] 康敏, 吴轶, 罗帅, 等. 布地格福与开放三联治疗AECOPD的疗效及安全性分析[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2023, 16(2): 248-250.
- [2] ZHANG J H, XU N, ZHENG D H. Effect of high-quality nursing care on patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease complicated with respiratory failure: an observational cohort study[J]. Appl Bionics Biomech, 2022, 2022: 9440899.
- [3] MA H M, YANG L, LIU L L, et al. Using inflammatory index to distinguish asthma, asthma-COPD overlap and COPD: a retrospective observational study[J]. Front Med (Lausanne), 2022, 9: 1045503.
- [4] KUME H, YAMADA R, SATO Y, et al. Airway smooth muscle regulated by oxidative stress in COPD[J]. Antioxidants (Basel), 2023, 12(1): 142.
- [5] JIANG T T, WANG Q, ZHANG Z P, et al. Value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in chronic obstructive pulmonary disease complicated with pulmonary hypertension[J]. J Int Med Res, 2023, 51(9): 3000605231200266.
- [6] R S, M N, L D, et al. Could disease severity and inflammatory markers (IL-6, Hs-CRP, TNF- α) be related to frailty in COPD? A prospective study[J]. J Assoc Physicians India, 2022, 70(4): 11-12.
- [7] WANG C G, LIU Y Y, ZHANG W Y, et al. circ-BPTF serves as a miR-486-5p sponge to regulate CEMIP and promotes hypoxic pulmonary arterial smooth muscle cell proliferation in COPD[J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2022, 55(3): 438-448.
- [8] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组, 中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(3): 170-205.
- [9] TUNG L F, SHEN S Y, SHIH H H, et al. Effect of high-flow nasal therapy during early pulmonary rehabilitation in patients with severe AECOPD: a randomized controlled study[J]. Respir Res, 2020, 21(1): 84.
- [10] NIEWIŃSKI G, STARCZEWSKA M, KAŃSKI A. Prognostic scoring systems for mortality in intensive care units--the APACHE model[J]. Anaesthesiol Intensive Ther, 2014, 46(1): 46-49.
- [11] GLASSOU E N, KJØRHOLT K K, HANSEN T B, et al. Delay in surgery, risk of hospital-treated infections and the prognostic impact of comorbidity in hip fracture patients. A Danish nationwide cohort study, 2005-2016[J]. Clin Epidemiol, 2019, 11: 383-395.
- [12] 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.
- [13] 王海英, 陈莉, 王允, 等. 环境因素对慢性阻塞性肺疾病患者的预后影响[J]. 公共卫生与预防医学, 2023, 34(3): 83-87.
- [14] ALBANO G D, GAGLIARDO R P, MONTALBANO A M, et al. Overview of the mechanisms of oxidative stress: impact in inflammation of the airway diseases[J]. Antioxidants (Basel), 2022, 11(11): 2237.
- [15] MIKLÓS Z, HORVÁTH I. The role of oxidative stress and antioxidants in cardiovascular comorbidities in COPD[J]. Antioxidants (Basel), 2023, 12(6): 1196.
- [16] ILARI S, VITIELLO L, RUSSO P, et al. Daily vegetables intake and response to COPD rehabilitation. the role of oxidative stress, inflammation and DNA damage[J]. Nutrients, 2021, 13(8): 2787.
- [17] 董庆平, 汪丽, 倪丹. 五位一体康复护理干预模式对老年COPD患者肺功能及生活质量的影响[J]. 国际护理学杂志, 2023, 42(19): 3597-3601.
- [18] 王宇敏, 党璋, 于先吉. 正念放松训练联合心理疏导对慢性阻塞性肺疾病患者心理状态、肺功能及生活质量的影响[J]. 中

- 国健康心理学杂志, 2023, 31(3): 377-382.
- [19] ZINELLU E, ZINELLU A, FOIS A G, et al. Oxidative stress biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a systematic review[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(5): 710.
- [20] 彭贵鑫, 管淑红, 周军. 内皮特异性分子-1、纤维蛋白原在慢性阻塞性肺疾病急性加重期诊断及病情评估中的价值[J]. *实用医学杂志*, 2022, 38(17): 2198-2202.
- [21] 高健敏, 朱勇德, 符国平. 血浆 miRNA-145、miRNA-183 水平在慢性阻塞性肺疾病急性加重期诊断及预后评估中的应用[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2022, 57(4): 491-495.
- [22] 赵方建, 刘唯, 陈键. IL-6、IL-10 及 IFN- γ 联合检测在 AECOPD 合并铜绿假单胞菌感染中的应用价值[J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2022, 19(6): 54-58.
- [23] 孙文杰, 李业山. IL-6 在慢性阻塞性肺疾病发病机制中的作用及研究进展[J]. *临床肺科杂志*, 2023, 28(10): 1588-1592.
- [24] 李淑芬, 李乐雯, 官碧琪, 等. AECOPD 合并肺动脉高压患者动脉血气分析指标、BNP 及 PCT、D-D 变化[J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2022, 19(3): 105-108.
- [25] ZHANG W, SUI Y N. CircBPTF knockdown ameliorates high glucose-induced inflammatory injuries and oxidative stress by targeting the miR-384/*LIN28B* axis in human umbilical vein endothelial cells[J]. *Mol Cell Biochem*, 2020, 471(1/2): 101-111.
- [26] 代萌, 任丽娜, 江玲, 等. BPTF 因子在肺腺癌中的表达及临床意义[J]. *大连医科大学学报*, 2017, 39(5): 433-436.
- [27] 闫卫国, 姜颖, 李叶. 血清外泌体 circ-BPTF 对 COPD 急性加重期预后分析[J]. *中华肺部疾病杂志(电子版)*, 2023, 16(6): 818-821.
- [28] 雷应军, 胡振红, 夏飞, 等. 多层螺旋 CT 对慢性阻塞性肺病严重程度的评估价值及其与肺功能的相关性[J]. *中国医学装备*, 2023, 20(9): 60-64.
- [29] TIAN Y, YAO Y, ZHOU J, et al. Dynamic APACHE II score to predict the outcome of intensive care unit patients[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 8: 744907.
- [30] ARGUN BARIŞ S, BOYACI H, AKHAN S, et al. Charlson comorbidity index in predicting poor clinical outcomes and mortality in patients with COVID-19[J]. *Turk Thorac J*, 2022, 23(2): 145-153.
- [31] JAFARI NEJAD S H, BEHZADI A, SHAFIEPOUR M, et al. Comparison of serum procalcitonin levels between patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) and patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Curr Respir Med Rev*, 2023, 19(2): 146-153.
- (童颖丹 编辑)
- 本文引用格式:** 赵越, 耿跃, 倪艾珺, 等. 血清脑钠肽、白细胞介素-6、外泌体环状 RNA BPTF 对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的预后分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(14): 20-27.
- Cite this article as:** ZHAO Y, GENG Y, NI A J, et al. Predictive values of serum BNP, IL-6, and extracellular vesicle-derived circular RNA BPTF for prognosis of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2024, 34(14): 20-27.