

【文章编号】1006-6233(2023)03-0393-05

肺纤维化合并肺气肿患者血清 IGF-1 VEGF MMP-9 表达变化及其与肺功能水平的相关性分析

戴晓瑛, 王志峰, 颜洪顺, 符之月

(海南省琼海市人民医院呼吸内科, 海南 琼海 571400)

【摘要】目的:探讨肺纤维化合并肺气肿(CPFE)患者血清胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、血管内皮生长因子(VEGF)、基质金属蛋白酶9(MMP-9)表达及其与肺功能的相关性分析。**方法:**选取本院2015年1月至2021年12月58例CPFE患者纳入CPFE组,另选取30例单纯肺纤维化患者纳入肺纤维化组,30例单纯肺气肿患者纳入肺气肿组,30例健康体检者纳入对照组,检测血清IGF-1、VEGF、MMP-9水平,比较各组IGF-1、VEGF、MMP-9水平差异,分析CPFE组患者血清IGF-1、VEGF、MMP-9水平与肺功能指标[第1秒用力肺活量(FEV1)、用力肺活量(FVC)、一秒率(FEV1/FVC)]、血气指标[动脉血氧分压、二氧化碳分压(PaO_2 、 PaCO_2)]的关系。**结果:**比较四组患者血清IGF-1、VEGF、MMP-9表达水平,肺纤维化组>CPFE组>肺气肿组>对照组($P<0.05$);CPFE组 PaO_2 水平低于肺纤维化组与肺气肿组($P<0.05$);CPFE组肺功能指标FEV1/FVC水平低于肺纤维化组与肺气肿组($P<0.05$);CPFE组患者血清IGF-1、VEGF、MMP-9与血氧分压指标 PaO_2 呈现负相关($r=-0.379$ 、 -0.357 、 -0.283 ,均 $P<0.05$),与 PaCO_2 呈现正相关($r=0.394$ 、 0.302 、 0.330 ,均 $P<0.05$);CPFE组患者血清IGF-1、VEGF、MMP-9与肺功能指标FEV1、FEV1/FVC水平呈现负相关($r=-0.301$ 、 -0.246 、 -0.251 、 -0.411 、 -0.373 、 -0.310 ,均 $P<0.05$),与FVC水平呈现正相关($r=0.271$ 、 0.253 、 0.234 ,均 $P<0.05$)。**结论:**CPFE患者血清IGF-1、VEGF、MMP-9呈高表达,且其高表达状态与肺功能呈现负相关,与血氧分压水平呈现正相关,在一定程度上可反映患者肺功能以及通气功能受限程度。

【关键词】 肺纤维化; 肺气肿; 病情; 胰岛素样生长因子-1; 血管内皮生长因子; 基质金属蛋白酶9

【文献标识码】A

【doi】10.3969/j.issn.1006-6233.2023.03.08

Correlation between Serum IGF-1 VEGF MMP-9 Levels and Disease Severity in Patients with Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema

DAI Xiaoying, WANG Zhifeng, YAN Hongshun, et al

(Qionghai People's Hospital, Hainan Qionghai 571400, China)

【Abstract】Objective: To explore the correlation between serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1), vascular endothelial growth factor (VEGF), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) levels and disease severity in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE). **Methods:** A total of 58 patients with CPFE in the hospital were enrolled as CPFE group, 30 patients with pulmonary fibrosis were enrolled as pulmonary fibrosis group, 30 patients with simple emphysema were enrolled as emphysema group, and 30 healthy controls were enrolled as control group between January 2015 and December 2021. The levels of serum IGF-1, VEGF and MMP-9 were detected, and their differences in different groups were compared. The relationship between serum IGF-1, VEGF, MMP-9 and pulmonary function indexes [forced expiratory volume in 1 second (FEV1), forced vital capacity (FVC), FEV1/FVC], blood gas indexes [partial pressure of arterial blood oxygen (PaO_2), partial pressure of carbon dioxide (PaCO_2)] was analyzed. **Results:** The levels of serum IGF-1, VEGF and MMP-9 were the highest in pulmonary fibrosis group, followed by CPFE group, emphysema group and control group ($P<0.05$). PaO_2 level in CPFE group was lower than that in pulmonary fibrosis group and emphysema group ($P<0.05$), and FEV1/FVC was lower than that in pulmonary fibrosis

group and emphysema group ($P<0.05$). The levels of serum IGF-1, VEGF and MMP-9 was negatively correlated with PaO_2 ($r=-0.379, -0.357, -0.283, P<0.05$), while positively correlated with PaCO_2 ($r=0.394, 0.302, 0.330, P<0.05$). The levels of serum IGF-1, VEGF and MMP-9 was negatively correlated with FEV1 and FEV1/FVC ($r=-0.301, -0.246, -0.251, -0.411, -0.373, -0.310, P<0.05$), while positively correlated with FVC ($r=0.271, 0.253, 0.234, P<0.05$). **Conclusion:** The expression levels of serum IGF-1, VEGF and MMP-9 are high in CPFE patients, which are negatively correlated with lung function, while positively correlated with partial pressure of blood oxygen. They can reflect pulmonary function and limitation degree of ventilation function to a certain extent.

[Key words] Pulmonary fibrosis; Emphysema; Condition; Insulin-like growth factor-1; Vascular endothelial growth factor; Matrix metalloproteinase-9

传统观点认为,肺纤维化与肺气肿相互独立,不能并存,两种疾病临床特征、病理改变以及治疗与预后均存在差异^[1]。近年来,相关研究显示,在肺气肿疾病发展过程中,肺纤维是其中一种常见的病理改变类型,疾病双重病理改变加剧肺组织破坏,导致严重缺氧以及通气/弥散功能失调,病情恶化^[2]。肺纤维化合并肺气肿(Combined pulmonary fibrosis and emphysema, CPFE)综合征指同一患者,影像学检查显示上肺为主的肺气肿、以下肺及肺周边为主的肺纤维化表现^[3]。多数人认为,CPFE 发病机制中,气道反复炎症以及炎症修复、免疫复合物沉积是纤维化形成可能原因。胰岛素样生长因子-1(Insulin-like growth factor-1, IGF-1)是致纤维化因子,在促进成纤维细胞增殖和纤维化过程中发挥重要作用。血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)是最主要血管生成因子,可促进血管内皮细胞的分裂和增殖,参与肺纤维化形成。基质金属蛋白酶 9(MMP-9)是细胞外基质降解合成调节主要酶类,细胞外基质的合成、降解二者的

平衡对肺泡结构和功能的保证至关重要^[4]。本研究分析血清 IGF-1、VEGF、MMP-9 水平与 CPFE 发生发展的关系,报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料:选取本院 2015 年 1 月至 2021 年 12 月 58 例肺纤维化合并肺气肿 CPFE 患者纳入 CPFE 组,纳入标准:①符合 IPF 诊断标准^[5],符合肺气肿的诊断标准^[6];②年龄 ≥ 18 岁;③医院伦理委员会批准(QH062),患者及家属同意。排除标准:①合并高血压、甲状腺疾病、冠心病;②合并过敏性肺炎、结节病、结缔组织病等;③合并肾病综合征或动脉炎;④合并自身免疫性疾病,例如红斑狼疮、风湿性关节炎等;⑤合并急慢性感染者;⑥传染性疾病患者。另选取 30 例单纯肺纤维化患者纳入肺纤维化组,30 例单纯肺气肿患者纳入肺气肿组,30 例健康体检者纳入对照组。四组性别、年龄资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 四组患者性别年龄资料比较[n(%), $\bar{x}\pm s$]

组别	n	性别		年龄 (岁)
		男	女	
CPFE 组	58	49(84.48)	9(15.52)	67.70 $\pm$ 5.34
肺纤维化组	30	24(80.00)	6(20.00)	67.10 $\pm$ 5.77
肺气肿组	30	25(83.33)	5(16.67)	67.83 $\pm$ 6.02
对照组	30	25(83.33)	5(16.67)	68.15 $\pm$ 6.44
χ^2/F		0.287		0.136
P		0.963		0.873

维化组、肺气肿组患者就诊第 2 天清晨,吸支气管扩张剂后,通过日本 AS-407 型肺功能检查仪检测肺功能,检测三次取最大值,包括以下肺功能参数第 1 秒用力肺活量(FEV1)、用力肺活量(FVC)、一秒率(FEV1/FVC)。采用美国 koehler instrument 公司 SH138-i STAT 血气分析仪测定动脉血氧分压(PaO₂)、二氧化碳分压(PaCO₂)。

1.2.2 血清 IGF-1、VEGF、MMP-9 水平检测:CPFE 组、肺纤维化组、肺气肿组患者于就诊第 2 天清晨,对照组于体检当日抽取 3mL 空腹静脉血,3000r/min 离心 5min,取血清,-20℃ 保存,IGF-1、VEGF、MMP-9 水平检测采用酶联免疫吸附法,检测试剂盒来自南京卡

米洛生物,严格按照试剂盒说明进行检测。

1.3 统计学方法:采用 SPSS20.0,计数资料以 n(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较通过单因素方差分析,组间两两比较采用 SNK 检验,血清指标与血氧分压、肺功能之间的关系采用 Pearson 相关性分析,P<0.05 为差异或相关性有统计学意义。

2 结 果

2.1 四组患者血清 IGF-1、VEGF、MMP-9 水平比较:比较四组患者血清 IGF-1、VEGF、MMP-9 表达水平,肺纤维化组>CPFE 组>肺气肿组>对照组(P<0.05)。见表 2。

表 2 四组患者血清 IGF-1 VEGF MMP-9 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	IGF-1 (pg/mL)	VEGF (pg/mL)	MMP-9 (ng/mL)
CPFE 组	58	177.61±25.33 ^{①②③}	390.51±51.73 ^{①②③}	76.40±13.84 ^{①②③}
肺纤维化组	30	199.05±30.06 ^{①②}	442.78±60.02 ^{①②}	87.88±15.06 ^{①②}
肺气肿组	30	141.33±19.81 ^①	340.83±47.81 ^①	43.60±8.89 ^①
对照组	30	88.93±13.95	188.62±30.06	26.88±4.06
F		153.771	384.956	216.008
P		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,①P<0.05;与肺气肿组比较,②P<0.05;与肺纤维化组比较,③P<0.05

表 3 四组患者血氧分压水平比较

组别	n	PaCO ₂ (mmHg)	PaO ₂ (mmHg)
CPFE 组	58	48.02±7.01 ^①	65.63±5.75 ^{①②③}
肺纤维化组	30	47.55±6.28 ^①	72.39±7.64 ^①
肺气肿组	30	46.91±5.93 ^①	71.91±6.08 ^①
对照组	30	39.27±4.63	91.66±5.84
F		0.284	15.548
P		0.753	<0.001

注:与对照组比较,①P<0.05;与肺气肿组比较,②P<0.

05;与肺纤维化组比较,③P<0.05

2.2 四组患者血氧分压水平比较:CPFE 组、肺纤维化组、肺气肿组 PaCO₂ 水平高于对照组,PaO₂ 水平低于对照组(P<0.05);CPFE 组 PaO₂ 水平低于肺纤维化组与肺气肿组(P<0.05);CPFE 组、肺纤维化组、肺气肿组 PaCO₂ 水平比较(P>0.05)。见表 3。

2.3 四组患者肺功能水平比较:CPFE 组、肺纤维化组、肺气肿组 FEV1、FVC、FEV1/FVC 水平均低于对照组(P<0.05);CPFE 组肺功能指标 FEV1/FVC 水平低于肺纤维化组与肺气肿组(P<0.05);CPFE 组、肺纤维化组、肺气肿组 FEV1、FVC 水平比较(P>0.05)。见表 4。

表 4 四组患者肺功能水平比较

组别	n	FEV1 (L)	FVC (L)	FEV1/FVC (%)
CPFE 组	58	1.87±0.30 ^{①②③}	2.66±0.43 ^{①②③}	70.30±7.05 ^{①②③}
肺纤维化组	30	1.93±0.27 ^①	2.60±0.39 ^①	74.23±6.32 ^①

肺气肿组	30	1. 96±0. 29 ^①	2. 62±0. 51 ^①	74. 81±5. 87 ^①
对照组	30	2. 64±0. 28	3. 23±0. 48	81. 73±6. 26
F		5. 631	5. 724	26. 359
P		0. 005	0. 004	<0. 001

注:与对照组比较,①P<0. 05;与肺气肿组比较,②P<0. 05;与肺纤维化组比较,③P<0. 05

2.4 CPFE 组患者血清 IGF-1、VEGF、MMP-9 与血气指标水平的相关性:CPFE 组患者血清 IGF-1、VEGF、MMP-9 与血氧分压指标 PaO₂ 呈现负相关($r=-0.379$ 、 -0.357 、 -0.283 ,均 $P<0.05$),与 PaCO₂ 呈现正相关($r=0.394$ 、 0.302 、 0.330 ,均 $P<0.05$)。见表 5。

2.5 CPFE 组患者血清 IGF-1、VEGF、MMP-9 与肺功能水平的相关性:CPFE 组患者血清 IGF-1、VEGF、MMP-9 与肺功能指标 FEV1、FEV1/FVC 水平呈现负相关($r=-0.301$ 、 -0.246 、 -0.251 、 -0.411 、 -0.373 、 -0.310 ,均 $P<0.05$),与 FVC 水平呈现正相关($r=0.$

271 、 0.253 、 0.234 ,均 $P<0.05$)。见表 6。

表 5 CPFE 组患者血清 IGF-1 VEGF MMP-9 与血氧分压水平的相关性

指标	PaO ₂		PaCO ₂	
	r	P	r	P
IGF-1	-0.379	<0.05	0.394	<0.05
VEGF	-0.357	<0.05	0.302	<0.05
MMP-9	-0.283	<0.05	0.330	<0.05

表 6 CPFE 组患者血清 IGF-1 VEGF MMP-9 与肺功能水平的相关性

指标	FEV1		FVC		FEV1/FVC	
	r	P	r	P	r	P
IGF-1	-0.301	<0.05	0.271	<0.05	-0.411	<0.05
VEGF	-0.246	<0.05	0.253	<0.05	-0.373	<0.05
MMP-9	-0.251	<0.05	0.234	<0.05	-0.310	<0.05

3 讨 论

肺间质纤维化主要病变部位在肺,主要表现为过度生成细胞外基质、肺泡上皮细胞丢失等,作为疾病常见合并症,肺气肿影响纤维化病程及预后状态,降低患者生活质量,为患者及家庭带来沉重负担^[7]。

IGF-1 属于多功能多肽因子,与肺纤维化关系密切。研究认为^[8],肺纤维化与成纤维细胞增殖过度、凋亡障碍以及细胞外基质沉淀等相关。IGF-1 可诱导成纤维细胞增至,促进细胞外基质沉淀,故与肺间质纤维化关系密切;此外,IGF-1 还通过和肿瘤坏死因子 α 、血小板源性生长因子等共同作用促进肺纤维化的发生发展。谢佳峻等^[9]研究发现,肺纤维化患者血清及肺泡灌洗液中 IGF-1 水平均明显高于对照组,并认为 IGF-1 可作为肺纤维化疾病诊断及疗效评估的客观指标。本研究显示,CPFE 组、肺纤维化组患者血清 IGF-1 水平高于肺气肿组,肺气肿组高于对照组,说明

CPFE 患者 IGF-1 呈现高表达,与上述研究结果一致,进一步分析 CPFE 患者血清 IGF-1 表达水平与患者肺功能及血氧分压水平的相关性,结果显示患者 IGF-1 表达水平与患者肺功能水平呈现负相关,与 PaCO₂ 呈现正相关,与 PaO₂ 呈现负相关,进一步说明 CPFE 患者血清 IGF-1 表达与肺功能以及通气功能受限有关。

VEGF 为主要血管生成因子,可促进血管内皮细胞分裂与增殖,参与肺纤维化形成。健康人体 VEGF 合成主要在肺内,由巨噬细胞、上皮细胞、血管内皮细胞、肺间质细胞分泌^[10]。研究发现^[11],肺纤维化大鼠肺组织 VEGF 表达增高,肺纤维化肺泡炎期 VEGF 阳性表达与血管密度增加保持一致。本研究中,CPFE 组、肺纤维化组 VEGF 表达水平高于肺气肿组与对照组,损伤血管内皮促进 VEGF 合成与释放,加重患者肺纤维化,CPFE 患者肺功能受限,低氧状态进一步诱导 VEGF 的表达。本研究中 CPFE 患者血清 VEGF 表达

水平与患者肺功能、PaO₂ 呈现负相关,与 PaCO₂ 呈现正相关,表明 CPFE 患者血清 VEGF 高表达与患者肺功能以及通气功能受限程度有关,在一定程度上能够反映患者疾病严重程度。

MMP-9 是金属离子依赖蛋白酶,多途径参与肺纤维化发病机制。正常肺组织中少量表达 MMP-9,当受到外界刺激时,支气管上皮细胞、平滑肌细胞、成纤维细胞等均可表达 MMP-9。Lee FY 等^[12]研究显示肺纤维化患者与动物模型中,均可见 MMP-9 基因与蛋白高表达。本研究中血清 MMP-9 表达水平,肝纤维化组>CPFE 组>肺气肿组>对照组,与上述研究结果一致。MMP-9 作用底物主要为Ⅳ型胶原,作为肺泡主要基膜成分,Ⅳ型胶原在肺纤维化中表达水平增加,致使肺泡微环境改变,刺激肌纤维膜母细胞、Ⅱ型上皮细胞等细胞外基质生成细胞活化,使纤维细胞从间隙进入肺泡,引起纤维化。此外 MMP-9 表达与组织结构降解具有密切关系,肺气肿患者气道破坏与重塑,血清 MMP-9 呈现高表达。进一步分析血清 MMP-9 表达水平与 CPFE 患者功能受限的相关性,结果显示 CPFE 患者血清 MMP-9 表达与肺功能呈现负相关,与血氧分压水平呈现正相关,在一定程度上能够反映患者病情。

肺纤维化组患者 IGF-1、VEGF、MMP-9 等临床指标显著高于 CPFE 组,差异显著,分析上述现象出现的可能原因,肺纤维化炎症反应状态下,刺激肺泡巨噬细胞、中性粒细胞等,促进血管内皮因子释放,同时血管通透性改变,进而形成恶性循环,引发血管内皮细胞因子水平暂时性显著增高。

综上所述,CPFE 患者血清 IGF-1、VEGF、MMP-9 呈高表达,且其高表达状态与肺功能呈现负相关,与血氧分压水平呈现正相关,在一定程度上可反映患者肺功能以及通气功能受限程度。

【参考文献】

[1] 吴苏信,谢敏. 肺纤维化合并肺气肿综合征发病机理与研究进展[J]. 四川医学,2019,40(3):310-314.

[2] Roux A, Sage E, Cerf C, et al. Evolution and progress of lung transplantation: an analysis of a cohort of 600 lung transplant patients at the Hospital Foch[J]. Rev Mal Respir, 2019, 36(2):142-154.

[3] 林敏杰,张英为,邱玉英. 肺纤维化合并肺气肿的研究进展[J]. 临床肺科杂志,2020,25(3):445-449.

[4] 张茹玉,叶潘,李月璐,等. 抗乳腺癌基质金属蛋白酶 9 类抑制剂的分子设计研究[J]. 成都医学院学报,2021,16(5):571-576.

[5] 中华医学会呼吸病学分会. 特发性肺(间质)纤维化诊断和治疗指南(草案)[J]. 中华结核和呼吸杂志,2002,25(7):387-389.

[6] Ju J, Li R, Gu S, et al. Impact of emphysema heterogeneity on pulmonary function[J]. PLoS One, 2014, 9(11):e113320.

[7] 曾绮娟,罗勤,赵青,等. 肺纤维化合并肺气肿综合征并发肺动脉高压患者的临床特征分析[J]. 中国循环杂志,2020,35(10):1000-1005.

[8] 李竹霞,汤亦凌,雷银兰,等. 儿童特发性肺纤维化临床特征、远期预后及肺功能改变[J]. 中华实用儿科临床杂志,2021,36(16):1240-1244.

[9] 谢佳峻,徐维国,吴君华,等. 外周血 IGF-1、PAI-1 和 TGF-β1 在肺间质纤维化合并肺气肿患者中的表达及意义分析[J]. 实用心脑血管病杂志,2019,15(S2):7-10.

[10] Qun L, Wang JJ, Xu CQ, et al. Pirfenidone alleviates pulmonary fibrosis in vitro and in vivo through regulating Wnt/GSK-3β/β-catenin and TGF-β1/Smad2/3 signaling pathways. [J]. Mol Med, 2020, 26(1):49.

[11] 敬小莉,孙续禄,张俊,等. 黄芪提取物对特发性肺纤维化小鼠的治疗效果及 TGF-β、VEGF 分析[J]. 中华中医药学刊,2021,39(4):248-250.

[12] Lee FY, Lee MS, Wallace CG, et al. Short-interval exposure to ambient fine particulate matter (PM_{2.5}) exacerbates the susceptibility of pulmonary damage in setting of lung ischemia-reperfusion injury in rodent: Pharmacomodulation of melatonin[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 113(6):96-99.

【文章编号】1006-6233(2023)03-0397-06

结核性胸膜炎胸腔积液中 sTREM-1 和 PTX3 表达及临床意义

李建荣¹, 章婷婷¹, 黄丽雲¹, 周莹¹, 刘欣¹, 王成竹¹, 杜俊生¹, 吴煌¹, 鲁进²

(1. 湖北省宜昌市第二人民医院/三峡大学第二人民医院, 湖北 宜昌 443000
2. 湖北省鄂州市第三医院/鄂州市传染病医院感染科, 湖北 鄂州 436000)