



(OSID码)

· 论著 ·

氧化应激失衡在慢性阻塞性肺疾病急性加重期中的作用及其机制研究

王曦¹, 苑群¹, 黄莎², 邱国辉³, 嵩冰⁴, 杨朝¹

【摘要】 背景 慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种严重危害人类健康的慢性病,氧化应激失衡是导致慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)的主要原因之一,但其具体机制尚未完全阐明,而通过抑制氧化应激损伤的作用靶点来减少AECOPD的发病是目前研究的热点。目的 探讨氧化应激失衡在AECOPD中的作用并分析其机制。方法 选取2016年10月—2017年3月于西北民族大学第一附属医院暨宁夏回族自治区人民医院呼吸内科住院的AECOPD患者60例为病例组。选择同期于西北民族大学第一附属医院暨宁夏回族自治区人民医院体检的健康者60例为对照组。病例组患者经14 d雾化吸入和抗感染等对症治疗后好转出院,14 d后门诊随访病情明显缓解,咳嗽、咳痰、气促等症状稳定或症状轻微,未超出日常变异,为COPD稳定期。收集受试者一般资料,检测受试者氧化应激指标[活性氧(ROS)、8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG)、蛋白质羰基(PC)、丙二醛(MDA)]、抗氧化应激指标[硫化氢(H₂S)、总抗氧化能力(T-AOC)]及血气分析指标[动脉血氧分压(PaO₂)、动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)]、第1秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV₁%pred)、肺动脉收缩压(PASP)。根据《慢性阻塞性肺病全球倡议慢性阻塞性肺病指南(2013更新版)》中的分期标准,将AECOPD患者进一步分为Ⅱ级亚组(50% ≤ FEV₁%pred < 80%, 25例)、Ⅲ级亚组(30% ≤ FEV₁%pred < 50%, 21例)、Ⅳ级亚组(FEV₁%pred < 30%, 14例)。根据《2015年欧洲心脏病学会(ESC)/欧洲呼吸学(ERS)肺动脉高压诊治指南》推荐的肺动脉高压(PH)诊断标准,以入院时PASP > 50 mm Hg(6.67 kPa, 1 mm Hg = 0.133 kPa)为PH,将AECOPD患者进一步分为PH亚组(23例)、非PH亚组(37例)。结果 病例组第1秒用力呼气容积占用力肺活量百分比(FEV₁/FVC)低于对照组($P < 0.05$)。COPD患者急性加重期ROS、8-OHdG、PC、MDA、PaCO₂、PASP高于对照组,H₂S、T-AOC、PaO₂、FEV₁%pred低于对照组($P < 0.05$)。COPD患者稳定期ROS、8-OHdG、PC、MDA、PASP高于对照组,H₂S、T-AOC、PaO₂、FEV₁%pred低于对照组($P < 0.05$)。COPD患者急性加重期ROS、8-OHdG、PC、MDA、PaCO₂、PASP高于稳定期,H₂S、T-AOC、PaO₂低于稳定期($P < 0.05$)。Ⅲ级亚组PC、MDA高于Ⅱ级亚组,H₂S、T-AOC低于Ⅱ级亚组($P < 0.05$);Ⅳ级亚组ROS、8-OHdG、PC、MDA、PaCO₂、PASP高于Ⅱ级亚组、Ⅲ级亚组,H₂S、T-AOC、PaO₂低于Ⅱ级亚组、Ⅲ级亚组($P < 0.05$)。PH亚组ROS、8-OHdG、PC、MDA、PaCO₂高于非PH亚组,H₂S、T-AOC、PaO₂低于非PH亚组($P < 0.05$)。AECOPD患者ROS、8-OHdG、PC、MDA与FEV₁%pred呈负相关(r 值分别为-0.698、-0.411、-0.567、-0.300),与PASP呈正相关(r 值分别为0.477、0.388、0.469、0.283)($P < 0.05$);H₂S、T-AOC与FEV₁%pred呈正相关(r 值分别为0.605、0.453),H₂S、T-AOC、PaO₂与PASP呈负相关(r 值分别为-0.436、-0.501、-0.652)($P < 0.05$)。结论 氧化应激失衡参与了AECOPD的发病,表现为氧化应激指标(ROS、8-OHdG、PC、MDA)异常升高和抗氧化应激指标(H₂S、T-AOC)异常下降;其机制可能为ROS通过损伤DNA(增加8-OHdG)、蛋白质(增加PC)参与AECOPD及其相关PH的发生与发展。

【关键词】 肺疾病,慢性阻塞性;急性加重期;氧化性应激

【中图分类号】 R 563.9 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.12.012

王曦, 苑群, 黄莎, 等. 氧化应激失衡在慢性阻塞性肺疾病急性加重期中的作用及其机制研究[J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2020, 28(12): 64-70.

WANG X, YUAN Q, HUANG S, et al. Effect and mechanism of oxidative stress imbalance in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2020, 28(12): 64-70.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81560014); 2018宁夏回族自治区重点研发计划一般项目(2018BEG03052); 2019年度苏州市临床重点病种诊疗技术专项项目(LCZX201931); 2019年度苏州高新区医疗卫生科技计划项目(2019Z002); 2019年度苏州科技城医院中青年骨干预研基金项目(2019Y07)

1.215153 江苏省苏州市, 南京医科大学附属苏州科技城医院呼吸内科 2.643020 四川省自贡市精神卫生中心老年科 3.261100 山东省潍坊市中医院肺病科 4.750011 宁夏回族自治区银川市, 西北民族大学第一附属医院暨宁夏回族自治区人民医院呼吸内科

通信作者: 杨朝, E-mail: greentree66611@sina.com

Effect and Mechanism of Oxidative Stress Imbalance in Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

WANG Xi¹, YUAN Qun¹, HUANG Sha², QIU Guohui³, ZHUAN Bing⁴, YANG Zhao¹

1. Department of Respiratory Medicine, the Affiliated Suzhou Science & Technology Town Hospital of Nanjing Medical University, Suzhou 215153, China

2. Department of Geriatrics Medicine, Zigong Mental Health Center, Zigong 643020, China

3. Department of Lung Disease, Weifang Traditional Chinese Hospital, Weifang 261000, China

4. Department of Respiratory Medicine, the First Affiliated Hospital of Northwest University for Nationalities and People's Hospital of Ningxia Hui Autonomous Region, Yinchuan 750011, China

Corresponding author: YANG Zhao, E-mail: greentree66611@sina.com

【Abstract】 Background Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a chronic disease that seriously affects human health. The imbalance of oxidative stress is one of the main causes of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). However, the specific mechanism has not been fully elucidated, and reducing the incidence of AECOPD by inhibiting the target of oxidative stress injury is a hot research topic. **Objective** To explore the effect of oxidative stress imbalance in AECOPD, and analyze its mechanism. **Methods** A total of 60 AECOPD patients hospitalized in the Department of Respiratory Medicine, the First Affiliated Hospital of Northwest University for Nationalities and People's Hospital of Ningxia Hui Autonomous Region from October 2016 to March 2017 were selected as the case group. Sixty healthy subjects who had received physical examination in the same hospital were selected as the control group. Patients in the case group were discharged after 14 days of symptomatic treatment such as atomization inhalation and anti-infection. After 14 days of outpatient follow-up, the condition was significantly relieved. Symptoms such as cough, sputum and shortness of breath were stable or mild, which did not exceed the daily variation, patients at this stage are considered to be in the COPD stable period. The general information of the subjects were collected, the oxidative stress indicators (ROS, 8-OHdG, PC, MDA), antioxidant stress indicators (H₂S, T-AOC) and blood gas analysis indexes (PaO₂, PaCO₂), FEV₁%pred and PASP of the subjects were detected. According to the staging criteria of *Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Guidelines for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2013 Update)*, AECOPD patients were further divided into grade II subgroup (50% ≤ FEV₁%pred < 80%, 25 cases), grade III subgroup (30% ≤ FEV₁%pred < 50%, 21 cases), grade IV subgroup (FEV₁%pred < 30%, 14 cases). According to the *PH Diagnostic Criteria Recommended in 2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension*, patients with AECOPD were further divided into PH subgroup (23 cases) and non-PH subgroup (37 cases), with PASP > 50 mm Hg (6.67 kPa, 1 mm Hg = 0.133 kPa) at admission as PH. **Results** FEV₁/FVC in the case group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). ROS, 8-OHdG, PC, MDA, PaCO₂, and PASP in the AECOPD patients were higher than those in the control group, while H₂S, T-AOC, PaO₂, and FEV₁%pred were lower than those in the control group ($P < 0.05$). ROS, 8-OHdG, PC, MDA, and PASP in stable COPD patients were higher than those in control group, while H₂S, T-AOC, PaO₂, and FEV₁%pred in stable COPD patients were lower than those in control group ($P < 0.05$). ROS, 8-OHdG, PC, MDA, PaCO₂, and PASP in COPD patients in acute exacerbation stage were higher than those in stable stage, while H₂S, T-AOC, and PaO₂ were lower than those in stable stage ($P < 0.05$). PC and MDA in grade III subgroup were higher than those in grade II subgroup, H₂S and T-AOC were lower than those in grade II subgroup ($P < 0.05$); ROS, 8-OHdG, PC, MDA, PaCO₂, and PASP in grade IV subgroup were higher than those in grade II subgroup and grade III subgroup, while H₂S, T-AOC, and PaO₂ were lower than those in grade II subgroup and grade III subgroup ($P < 0.05$). ROS, 8-OHdG, PC, MDA and PaCO₂ in the PH subgroup were higher than those in the non-PH subgroup, while H₂S, T-AOC and PaO₂ were lower than those in the non-PH subgroup ($P < 0.05$). In AECOPD patients, ROS, 8-OHdG, PC and MDA were negatively correlated with FEV₁%pred (r values were -0.698, -0.411, -0.567 and -0.300, respectively), and positively correlated with PASP (r values were 0.477, 0.388, 0.469 and 0.283, respectively) ($P < 0.05$); H₂S, T-AOC were positively correlated with FEV₁%pred (r values were 0.605, 0.453, respectively), but H₂S, T-AOC and PaO₂ were negatively correlated with PASP (r values were -0.436, -0.501 and -0.652, respectively) ($P < 0.05$). **Conclusion** Oxidative stress imbalance is involved in the pathogenesis of AECOPD, which is manifested as increase of oxidative stress indicators (ROS, 8-OHdG, PC and MDA) and decrease of antioxidant stress indicators (H₂S and T-AOC). The mechanism may be that ROS participates in the occurrence and development of AECOPD and its related PH through damaging DNA (increasing 8-OHdG) and protein (increasing PC).

【Key words】 Pulmonary disease, chronic obstructive; Acute exacerbation; Oxidative stress

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary diseases, COPD) 是一种严重危害人类健康的慢性病, 目前其发病机制尚未被完全阐明。氧化应激失衡在慢性

阻塞性肺疾病急性加重期 (AECOPD) 中的作用引起了研究者极大的关注, 其中缺氧、感染等均可引起氧化应激反应增强, 导致氧化应激产物在体内蓄积, 对肺组织

及全身造成损伤,从而加重 AECOPD 的发生和发展^[1]。AECOPD 致残率、致死率很高,及时评估 AECOPD 的严重程度、寻找新的治疗靶点是实现 COPD 总体控制目标的必由之路。

本研究组前期研究发现,急性缺氧可引起肺动脉平滑肌细胞(PASMCs)活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成异常增加^[2]。ROS 是氧化应激的主要产物,人体内氧化/抗氧化失衡时,ROS 的大量产生可造成炎症基因过度表达、激素受体结构破坏及抗氧化产物活性降低。ROS 主要通过氧化细胞的 DNA、蛋白质及脂质对机体产生氧化损伤,进一步引起细胞凋亡和组织损伤。8-羟基脱氧鸟苷(8-hydroxydeoxyguanosine, 8-OHdG)是 DNA 氧化损伤的最终产物,能直接有效地评价细胞 DNA 损伤程度^[3]。蛋白质羰基(protein carbonyls, PC)是机体蛋白质氨基酸侧链过氧化的产物,其含量代表细胞蛋白水平的氧化损伤程度^[4]。丙二醛(malondialdehyde, MDA)为脂质过氧化产物,可反映细胞膜脂质过氧化水平^[5]。研究发现,内源性硫化氢(H_2S)可以直接清除胎鼠大脑中的 ROS,抑制 NADPH 氧化酶(NOX)活性,从而减轻氧化损伤^[6]。同时亦有研究发现,在单核细胞中 H_2S 可减轻机体的氧化应激损伤,提高机体抗氧化能力^[7]。而机体总抗氧化能力(total antioxidant capacity, T-AOC)代表机体拮抗氧化应激损伤的总能力,可作为反映机体抗氧化水平的可靠指标^[8]。但目前氧化应激失衡在 AECOPD 中作用机制的相关报道还较少。因此,本研究通过检测 AECOPD 患者血清 ROS、8-OHdG、PC、MDA、 H_2S 、T-AOC 水平,旨在探讨氧化应激失衡在 AECOPD 中的作用及其机制。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2016 年 10 月—2017 年 3 月于西北民族大学第一附属医院暨宁夏回族自治区人民医院呼吸内科住院的 AECOPD 患者 60 例为病例组。纳入标准:(1)符合《慢性阻塞性肺病全球倡议慢性阻塞性肺病指南(2013 更新版)》^[9]中关于 COPD 的诊断标准:第 1 秒用力呼气容积占用力肺活量百分比(FEV_1/FVC) $\leq 70\%$,且第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比($FEV_1\%pred$) $<80\%$;(2)处于急性加重期,即呼吸道症状急性加重,且症状变化程度高于日常变异。排除标准:(1)COPD 以外的其他呼吸系统疾病;(2)左心室收缩或舒张功能不全、急性心肌梗死、严重心律失常、不稳定型心绞痛、瓣膜性心脏病、心肌病;(3)严重的失代偿性肝、肾疾病;(4)脑卒中;(5)全身性自身免疫性疾病;(6)近期有重大手术史、创伤史;(7)近期有口服影响代谢类药物如免疫抑制剂等药物史;(8)不能配合肺功能检测者。

选择同期于西北民族大学第一附属医院暨宁夏回族

自治区人民医院体检的健康者 60 例为对照组。

本研究经西北民族大学第一附属医院暨宁夏回族自治区人民医院伦理委员会批准(2017 伦审【科研】第 057 号),受试者均签署知情同意书。

1.2 研究方法 病例组患者经 14 d 雾化吸入和抗感染等对症治疗后好转出院,14 d 后门诊随访病情明显缓解,咳嗽、咳痰、气促等症状稳定或症状轻微,未超出日常变异,为 COPD 稳定期。

1.2.1 一般资料收集 收集受试者一般资料,包括年龄、性别、体质指数(BMI)、 FEV_1/FVC 。

1.2.2 氧化应激指标(ROS、8-OHdG、PC、MDA)、抗氧化应激指标(H_2S 、T-AOC)及血气分析指标〔动脉血氧分压(PaO_2)、动脉血二氧化碳分压($PaCO_2$)〕检测 病例组患者分别于入院当日(急性加重期)及出院 14 d 后门诊随访当日(稳定期),对照组于体检当日,抽取外周静脉血 4 ml、动脉血 2 ml。静脉血 2 h 内于常温低速离心机上以 4 000 r/min 离心 10 min(离心半径 80 mm),收集上清液,分装置于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱冻存备用。(1)采用酶联免疫吸附试验(ELISA)^[3]检测血清 ROS、8-OHdG、PC、 H_2S (试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司),测定 450 nm 处各孔吸光度(OD 值),通过绘制标准曲线计算各指标水平。(2)采用硫代巴比妥酸反应比色法^[4]检测血清 MDA,于波长 535 nm 处测定各孔 OD 值,MDA=(测定 OD 值-对照 OD 值)/(标准 OD 值-空白 OD 值) $\times$ 标准浓度 $\times$ 样品测试前稀释倍数,试剂盒购自南京建成生物工程研究所。(3)采用菲罗啉比色法^[5]检测血清 T-AOC,于波长 490 nm 处测定各孔 OD 值,绘制标准曲线计算 T-AOC,试剂盒购自南京建成生物工程研究所。动脉血行血气分析,记录 PaO_2 及 $PaCO_2$ 。

1.2.3 $FEV_1\%pred$ 检测 采用 MasterGreen 肺功能测定仪(购自德国 Jaeger 公司)检测受试者 $FEV_1\%pred$,连续检测 3 次,取最佳值。根据《慢性阻塞性肺病全球倡议慢性阻塞性肺病指南(2013 更新版)》^[9]中的分期标准,将 AECOPD 患者进一步分为 II 级亚组($50\% \leq FEV_1\%pred < 80\%$, 25 例)、III 级亚组($30\% \leq FEV_1\%pred < 50\%$, 21 例)、IV 级亚组($FEV_1\%pred < 30\%$, 14 例)。

1.2.4 肺动脉收缩压(pulmonary artery systolic pressure, PASP)检测 受试者均于平静呼吸 5 min 后由专业人员进行超声心动图检查。超声心动图诊断仪(iE33)购自美国 Philips Andover 公司。测量右房室瓣最大反流速度(V),然后根据伯努利公式计算跨右房室瓣反流压差(ΔP), $\Delta P=4V^2$;PASP= $4V^2$ +右心房压^[10]。根据《2015 年欧洲心脏病学会(ESC)/欧洲呼吸学会(ERS)肺动脉高压诊治指南》^[11]推荐的 PH 诊断

标准,以入院时 PASP>50 mm Hg (6.67 kPa, 1 mm Hg =0.133 kPa) 为 PH, 将 AECOPD 患者进一步分为 PH 亚组 (23 例)、非 PH 亚组 (37 例)。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 LSD- t 检验; 计数资料以相对数表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 两变量间的相关性分析采用 Pearson 相关分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例组与对照组一般资料比较 病例组与对照组年龄、性别、BMI 比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 病例组 FEV₁/FVC 低于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$, 见表 1)。

2.2 COPD 患者急性加重期、稳定期与对照组氧化应激、抗氧化应激、血气分析指标及 FEV₁%pred、PASP 比较 COPD 患者急性加重期 ROS、8-OHdG、PC、MDA、PaCO₂、PASP 高于对照组, H₂S、T-AOC、PaO₂、FEV₁%pred 低于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$, 见表 2)。COPD 患者稳定期 ROS、8-OHdG、PC、MDA、PASP 高于对照组, H₂S、T-AOC、PaO₂、FEV₁%pred 低于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); COPD 患者稳定期与对照组 PaCO₂ 比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$, 见表 3)。COPD 患者急性加重期 ROS、8-OHdG、PC、MDA、PaCO₂、PASP 高于稳定期, H₂S、T-AOC、PaO₂ 低于稳定期, 差异有统计

学意义 ($P<0.05$); COPD 患者急性加重期与稳定期 FEV₁%pred 比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$, 见表 4)。

2.3 II 级亚组、III 级亚组、IV 级亚组氧化应激、抗氧化应激、血气分析指标及 PASP 比较 II 级亚组、III 级亚组、IV 级亚组 ROS、8-OHdG、PC、MDA、H₂S、T-AOC、PaO₂、PaCO₂、PASP 比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。III 级亚组 PC、MDA 高于 II 级亚组, H₂S、T-AOC 低于 II 级亚组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); IV 级亚组 ROS、8-OHdG、PC、MDA、PaCO₂、PASP 高于 II 级亚组、III 级亚组, H₂S、T-AOC、PaO₂ 低于 II 级亚组、III 级亚组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$, 见表 5)。

2.4 PH 亚组与非 PH 亚组氧化应激、抗氧化应激、血气分析指标及 FEV₁%pred 比较 PH 亚组 ROS、8-OHdG、PC、MDA、PaCO₂ 高于非 PH 亚组, H₂S、T-AOC、PaO₂ 低于非 PH 亚组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); PH 亚组与非 PH 亚组 FEV₁%pred 比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$, 见表 6)。

表 1 病例组与对照组一般资料比较

组别	例数	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	性别 (男/女)	BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	FEV ₁ /FVC ($\bar{x} \pm s$, %)
对照组	60	71.6 ± 6.5	27/33	23.5 ± 3.3	80.6 ± 7.4
病例组	60	74.0 ± 9.2	33/27	22.8 ± 4.6	47.7 ± 16.1
t (χ^2) 值		1.650	1.200 ^a	0.958	14.382
P 值		0.102	0.273	0.340	<0.001

注: BMI= 体质指数, FEV₁/FVC= 第 1 秒用力呼气容积占用力肺活量百分比; ^a 为 χ^2 值

表 2 COPD 患者急性加重期与对照组氧化应激、抗氧化应激、血气分析指标及 FEV₁%pred、PASP 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of oxidative stress, antioxidant stress, blood gas analysis indexes and FEV₁%pred, PASP between COPD patients in acute exacerbation stage and control group

组别	例数	ROS (U/ml)	8-OHdG (ng/L)	PC (μg/L)	MDA (μmol/L)	H ₂ S (μmol/L)	T-AOC (U/ml)	PaO ₂ (mm Hg)	PaCO ₂ (mm Hg)	FEV ₁ %pred (%)	PASP (mm Hg)
对照组	60	285.0 ± 68.9	5.2 ± 1.5	3.9 ± 1.0	1.2 ± 0.3	38.2 ± 4.6	15.6 ± 2.4	81.9 ± 5.7	39.8 ± 2.8	84.3 ± 3.2	17.7 ± 1.5
COPD 患者 急性加重期	60	569.8 ± 74.0	10.4 ± 1.7	7.4 ± 1.0	3.7 ± 1.0	19.7 ± 4.0	9.6 ± 1.9	58.6 ± 11.8	48.0 ± 13.8	53.1 ± 26.4	61.9 ± 10.2
t 值		-21.820	-17.766	-19.170	-18.548	16.646	15.183	13.772	-4.511	9.081	-33.209
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: ROS= 活性氧, 8-OHdG=8-羟基脱氧鸟苷, PC= 蛋白质羰基, MDA= 丙二醛, H₂S= 硫化氢, T-AOC= 总抗氧化能力, PaO₂= 动脉血氧分压, PaCO₂= 动脉血二氧化碳分压, FEV₁%pred= 第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比, PASP= 肺动脉收缩压; COPD= 慢性阻塞性肺疾病

表 3 COPD 患者稳定期与对照组氧化应激、抗氧化应激、血气分析指标、FEV₁%pred、PASP 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of oxidative stress, antioxidant stress, blood gas analysis indexes and FEV₁%pred, PASP between COPD patients at stable stage and control group

组别	例数	ROS (U/ml)	8-OHdG (ng/L)	PC (μg/L)	MDA (μmol/L)	H ₂ S (μmol/L)	T-AOC (U/ml)	PaO ₂ (mm Hg)	PaCO ₂ (mm Hg)	FEV ₁ %pred (%)	PASP (mm Hg)
对照组	60	285.0 ± 68.9	5.2 ± 1.5	3.9 ± 1.0	1.2 ± 0.3	38.2 ± 4.6	15.6 ± 2.4	81.9 ± 5.7	39.8 ± 2.8	84.3 ± 3.2	17.7 ± 1.5
COPD 患者稳定期	60	396.9 ± 83.4	8.1 ± 1.3	5.2 ± 1.1	2.6 ± 0.8	24.4 ± 7.3	11.7 ± 1.9	68.4 ± 22.0	41.6 ± 9.7	54.0 ± 24.7	54.2 ± 5.1
t 值		-7.965	-11.317	-6.774	-12.692	12.389	9.869	4.601	1.342	9.456	-53.184
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.184	<0.001	<0.001

2.5 AECOPD 患者氧化应激指标、抗氧化应激指标、 PaO_2 与 $\text{FEV}_1\%\text{pred}$ 、PASP 的相关性分析 AECOPD 患者 ROS、8-OHdG、PC、MDA 与 $\text{FEV}_1\%\text{pred}$ 呈负相关, 与 PASP 呈正相关 ($P<0.05$); H_2S 、T-AOC 与 $\text{FEV}_1\%\text{pred}$ 呈正相关, H_2S 、T-AOC、 PaO_2 与 PASP 呈负相关 ($P<0.05$, 见表 7)。

3 讨论

气道阻塞和肺气肿是 COPD 患者气道损伤的主要病理学改变, 而肺血管收缩、重塑是 COPD 相关 PH 患者主要的病理生理改变。研究发现, 氧化应激不仅直接损伤肺组织, 而且可激活相应的分子机制, 导致肺内炎症、抗蛋白酶氧化失活和气道黏液高分泌等病理改变, 从而

促进 AECOPD 的发生、发展^[1]。ROS 作为氧化应激的主要代谢产物, 可以通过氧化损伤 DNA、蛋白质及诱导脂质过氧化、活化肥大细胞等方式引起一系列病理生理改变^[2]。本研究结果显示, COPD 患者急性加重期 ROS、8-OHdG、PC、MDA、 PaCO_2 、PASP 高于对照组, 而 PaO_2 、 $\text{FEV}_1\%\text{pred}$ 低于对照组; COPD 患者急性加重期 ROS、8-OHdG、PC、MDA、 PaCO_2 、PASP 高于稳定期, PaO_2 低于稳定期, 考虑在 COPD 发病时存在氧化应激失衡、高碳酸血症及肺血管压力上升, 而在 AECOPD 时上述表现更加明显。Ⅲ级亚组 PC、MDA 高于Ⅱ级组; Ⅳ级亚组 ROS、8-OHdG、PC、MDA、 PaCO_2 、PASP 高于Ⅱ级亚组、Ⅲ级亚组, 提示氧化应激失衡随着肺功

表 4 COPD 患者急性加重期与稳定期氧化应激、抗氧化应激、血气分析指标、 $\text{FEV}_1\%\text{pred}$ 、PASP 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of oxidative stress, antioxidant stress, blood gas analysis indexes and $\text{FEV}_1\%\text{pred}$, PASP between acute exacerbation stage and stable stage of COPD patients

组别	例数	ROS (U/ml)	8-OHdG (ng/L)	PC ($\mu\text{g/L}$)	MDA ($\mu\text{mol/L}$)	H_2S ($\mu\text{mol/L}$)	T-AOC (U/ml)	PaO_2 (mm Hg)	PaCO_2 (mm Hg)	$\text{FEV}_1\%\text{pred}$ (%)	PASP (mm Hg)
COPD 患者 急性加重期	60	569.8 ± 74.0	10.4 ± 1.7	7.4 ± 1.0	3.7 ± 1.0	19.7 ± 4.0	9.6 ± 1.9	58.6 ± 11.8	48.0 ± 13.8	53.1 ± 26.4	61.9 ± 10.2
COPD 患者 稳定期	60	396.9 ± 83.4	8.1 ± 1.3	5.2 ± 1.1	2.6 ± 0.8	24.4 ± 7.3	11.7 ± 1.9	68.4 ± 22.0	41.6 ± 9.7	54.0 ± 24.7	54.2 ± 5.1
<i>t</i> 值		12.012	8.325	11.463	6.653	-4.374	-6.054	-3.041	2.939	-0.178	5.230
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.003	0.004	0.859	<0.001

表 5 Ⅱ级亚组、Ⅲ级亚组、Ⅳ级亚组氧化应激、抗氧化应激、血气分析指标及 PASP 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of indexes of oxidative stress, antioxidant stress and blood gas analysis and PASP in grade Ⅱ, Ⅲ and Ⅳ subgroups

组别	例数	ROS (U/ml)	8-OHdG (ng/L)	PC ($\mu\text{g/L}$)	MDA ($\mu\text{mol/L}$)	H_2S ($\mu\text{mol/L}$)	T-AOC (U/ml)	PaO_2 (mm Hg)	PaCO_2 (mm Hg)	PASP (mm Hg)
Ⅱ级亚组	25	553.5 ± 57.7	9.7 ± 1.1	6.7 ± 0.3	3.5 ± 0.7	22.2 ± 1.5	10.7 ± 0.8	64.2 ± 6.2	45.6 ± 11.4	54.9 ± 5.8
Ⅲ级亚组	21	567.9 ± 53.4	10.0 ± 2.1	7.6 ± 0.7 ^a	4.0 ± 0.7 ^a	19.7 ± 3.4 ^a	9.9 ± 1.1 ^a	61.5 ± 8.1	45.1 ± 10.4	53.8 ± 4.7
Ⅳ级亚组	14	608.9 ± 34.8 ^{ab}	11.0 ± 1.0 ^{ab}	8.3 ± 0.1 ^{ab}	4.5 ± 0.2 ^{ab}	17.4 ± 1.6 ^{ab}	8.7 ± 1.0 ^{ab}	54.3 ± 7.4 ^{ab}	56.4 ± 5.3 ^{ab}	61.2 ± 10.9 ^{ab}
<i>F</i> 值		5.218	3.402	57.570	11.934	19.241	19.515	8.604	6.602	5.207
<i>P</i> 值		0.008	0.040	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	0.003	0.008

注: 与Ⅱ级亚组比较, ^a $P<0.05$; 与Ⅲ级亚组比较, ^b $P<0.05$

表 6 PH 亚组与非 PH 亚组氧化应激、抗氧化应激、血气分析指标及 $\text{FEV}_1\%\text{pred}$ 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison of indexes of oxidative stress, antioxidant stress and blood gas analysis and $\text{FEV}_1\%\text{pred}$ in PH and non PH subgroups

组别	例数	ROS (U/ml)	8-OHdG (ng/L)	PC ($\mu\text{g/L}$)	MDA ($\mu\text{mol/L}$)	H_2S ($\mu\text{mol/L}$)	T-AOC (U/ml)	PaO_2 (mm Hg)	PaCO_2 (mm Hg)	$\text{FEV}_1\%\text{pred}$ (%)
非 PH 亚组	37	559.9 ± 64.1	9.9 ± 1.2	6.9 ± 0.4	3.5 ± 0.7	21.1 ± 2.6	10.5 ± 0.9	63.0 ± 7.4	44.6 ± 10.4	57.1 ± 22.4
PH 亚组	23	611.3 ± 32.4	11.1 ± 1.0	7.5 ± 0.8	4.0 ± 0.7	17.5 ± 1.8	8.1 ± 0.4	51.7 ± 4.8	53.4 ± 8.4	49.1 ± 22.4
<i>t</i> 值		-3.565	-4.005	-3.864	-2.690	5.821	12.041	6.510	-3.420	1.351
<i>P</i> 值		0.001	<0.001	0.001	0.009	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	0.182

注: PH= 肺动脉高压

表 7 AECOPD 患者氧化应激指标、抗氧化应激指标、 PaO_2 与 $\text{FEV}_1\%\text{pred}$ 、PASP 的相关性分析

Table 7 Correlation analysis of oxidative stress indexes, antioxidant stress indexes, PaO_2 and $\text{FEV}_1\%\text{pred}$ and PASP in AECOPD patients

项目	ROS		8-OHdG		PC		MDA		H_2S		T-AOC		PaO_2	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
$\text{FEV}_1\%\text{pred}$	-0.698	<0.001	-0.411	0.001	-0.567	<0.001	-0.300	0.020	0.605	<0.001	0.453	0.002	0.215	0.059
PASP	0.477	<0.001	0.388	0.002	0.469	<0.001	0.283	0.028	-0.436	<0.001	-0.501	<0.001	-0.652	0.001

能的下降而加重。AECOPD 患者 PaO_2 与 PASP 呈负相关,提示缺氧与肺动脉压力有关。AECOPD 患者 ROS、8-OHdG、PC 与 $\text{FEV}_1\% \text{pred}$ 呈负相关,提示 ROS、8-OHdG、PC 水平越高,患者气道阻塞程度越重,推测缺氧可引起 PSMCs 产生内源性 ROS,ROS 通过损伤 DNA、蛋白质,诱发气道阻塞,进而在 AECOPD 发生及发展中起重要作用。AECOPD 患者 MDA 与 $\text{FEV}_1\% \text{pred}$ 呈负相关,但相关性不大 ($r < 0.400$),考虑可能与糖皮质激素干扰有关。COPD 患者稳定期 ROS、8-OHdG、PC、MDA、PASP 高于对照组, PaO_2 、 $\text{FEV}_1\% \text{pred}$ 低于对照组,提示即使 COPD 患者处于稳定期,其也可能存在氧化应激失衡。罗勇等^[12]通过烟雾产生外源性 ROS 损伤大鼠肺组织,测得损伤肺组织中 8-OHdG、PC、MDA 水平较对照组明显升高,间接提示氧化应激负荷增加与 COPD 患者肺损伤有关,本研究结果与其一致。

缺氧是导致肺血管收缩、重塑的主要原因之一。本研究组前期研究发现,PSMCs 线粒体电子传递链酶复合体可以感受缺氧,引起 ROS 生成增加,导致 PSMCs 收缩增强^[2, 13]。长期反复的肺血管异常收缩可促进肺血管细胞增殖,最终导致 PH 的形成。但 ROS 是否可以通过损伤肺通气功能引发通气/血流比例(V/Q)失调、肺泡换气能力下降,进而诱发缺氧进一步加重,从而导致 PASP 上升,尚待进一步临床研究证实。本研究结果显示,PH 亚组 ROS、8-OHdG、PC、MDA、 PaCO_2 高于非 PH 亚组, PaO_2 低于非 PH 亚组,提示 AECOPD 患者在合并 PH 的情况下,缺氧的程度与氧化应激程度更加严重。相关性分析结果显示,AECOPD 患者 ROS、8-OHdG、PC、MDA 与 PASP 呈正相关,说明氧化应激损伤程度越重,PASP 升高、肺血管重构程度越明显,提示 ROS 的氧化应激损伤可能通过损伤肺通气功能,进而与 PH 的发病有关。PEREZ-VIICAINO 等^[14]通过抗氧化处理,有效地抑制了鼠肺动脉血管重构及 PH 的程度,提示 ROS 与 PH 的病理生理改变相关,本研究结果与其一致。

内源性 H_2S 具有强大的抗氧化及抗炎作用。T-AOC 代表了机体整体抗氧化体系,包括抗氧化酶(如超氧化物歧化酶等)、非抗氧化酶(H_2S 等)两类抗氧化系统,这些抗氧化物质可清除自由基,减轻氧化应激对机体的损伤。氧化应激过度消耗抗氧化物时,T-AOC 水平降低。本研究结果显示,COPD 患者急性加重期、稳定期 H_2S 、T-AOC 均低于对照组,COPD 患者急性加重期 H_2S 、T-AOC 低于稳定期;Ⅲ级亚组 H_2S 、T-AOC 低于Ⅱ级亚组,Ⅳ级亚组 H_2S 、T-AOC 低于Ⅱ级亚组、Ⅲ级亚组;PH 亚组 H_2S 、T-AOC 低于非 PH 亚组;AECOPD 患者 H_2S 、T-AOC 与 $\text{FEV}_1\% \text{pred}$ 呈正相关,与 PASP 呈负相关。提示 AECOPD 发作时过度消耗了体内的抗氧

化物质,且疾病程度越重或者合并 PH 时,抗氧化物质水平下降也越明显;这也进一步说明,AECOPD 患者体内抗氧化能力下降,存在氧化/抗氧化失衡。朱宏伟等^[15]研究显示,外源性给予 H_2S 能够减轻大鼠肺组织的氧化应激和炎性反应。而增加血清 H_2S 能否改善 AECOPD 症状有待进一步实验证实。

综上所述,氧化应激失衡参与了 AECOPD 的发病,表现为氧化应激指标(ROS、8-OHdG、PC、MDA)异常升高和抗氧化应激指标(H_2S 、T-AOC)异常下降;其机制可能为 ROS 通过损伤 DNA(增加 8-OHdG)、蛋白质(增加 PC)及脂质水平(增加 MDA)参与 AECOPD 及其相关 PH 的发生与发展。但本研究仅对患者血清氧化应激、抗氧化应激指标进行分析,并未对肺组织氧化应激、抗氧化应激指标进行检测,后期可通过动物实验进一步验证本研究结论。

作者贡献:王曦进行文章构思、设计及文献整理,撰写论文;苑群负责整理数据;黄莎负责病例分组,文章校正;邱国辉负责摘要修订;崑冰负责文章质量控制;杨朝负责全文质量控制及审校,对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 李敏霞,陈亚红,廖程程,等.硫化氢对吸烟所致慢性阻塞性肺疾病大鼠模型肺血管重塑的作用及机制[J].中华医学杂志,2017,97(2):137-142.DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.02.012.
- LI M X, CHEN Y H, LIAO C C, et al. Role and mechanism of hydrogen sulfide in cigarette smoke induced chronic obstructive pulmonary disease related pulmonary vascular remodeling in rats[J]. National Medical Journal of China, 2017, 97(2): 137-142. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.02.012.
- [2] YANG Z, ZHUAN B, YAN Y, et al. Roles of different mitochondrial electron transport chain complexes in hypoxia-induced pulmonary vasoconstriction[J]. Cell Biol Int, 2016, 40(2): 188-195. DOI: 10.1002/cbin.10550.
- [3] WU D N, LIU B D, YIN J F, et al. Detection of 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) as a biomarker of oxidative damage in peripheral leukocyte DNA by UHPLC-MS/MS[J]. J Chromatogr B, 2017, 1064: 1-6. DOI: 10.1016/j.jchromb.2017.08.033.
- [4] WEBER D, DAVIES M J, GRUNE T. Determination of protein carbonyls in plasma, cell extracts, tissue homogenates, isolated proteins: focus on sample preparation and derivatization conditions[J]. Redox Biol, 2015, 5: 367-380. DOI: 10.1016/j.redox.2015.06.005.
- [5] TSIKAS D. Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples: analytical and biological challenges[J]. Anal Biochem, 2017, 524: 13-30. DOI: 10.1016/j.ab.2016.10.021.

- [6] DONNARUMMA E, TRIVEDI R K, LEFER D J. Protective actions of H_2S in acute myocardial infarction and heart failure [J]. *Compr Physiol*, 2017, 7 (2): 583–602. DOI: 10.1002/cphy.c160023.
- [7] GONG H, CHEN Z D, ZHANG X Y, et al. Urotensin II protects cardiomyocytes from apoptosis induced by oxidative stress through the CSE/ H_2S pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16 (6): 12482–12498. DOI: 10.3390/ijms160612482.
- [8] JIAO X Y, YANG K, AN Y, et al. Alleviation of lead-induced oxidative stress and immune damage by selenium in chicken Bursa of Fabricius [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2017, 24 (8): 7555–7564. DOI: 10.1007/s11356-016-8329-y.
- [9] 黄俊芳, 王广发. 慢性阻塞性肺病全球倡议慢性阻塞性肺病指南(2013 最新版)解读 [J]. *中国医学前沿杂志: 电子版*, 2013, 5 (3): 58–60. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7372.2013.03.016.
- [10] 李一丹, 吴雅峰, 马展鸿, 等. 超声心动图测量肺动脉高压患者血流动力学参数与右心导管测值的相关性 [J]. *中国医学影像技术*, 2011, 27 (7): 1405–1408. DOI: 10.13929/j.1003-3289.2011.07.021.
- LI Y D, WU Y F, MA Z H, et al. Correlation of hemodynamic parameters measured with echocardiography and those obtained with right heart catheterization in patients of pulmonary hypertension [J]. *Chinese Journal of Medical Imaging Technology*, 2011, 27 (7): 1405–1408. DOI: 10.13929/j.1003-3289.2011.07.021.
- [11] GALIÈ N, HUMBERT M, VACHIER Y J L, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension [J]. *European Heart Journal*, 2016, 37 (4): 67–119.
- [12] 罗勇, 潘俊, 程意, 等. 慢性阻塞性肺疾病大鼠模型骨骼肌组织氧化应激损伤的研究 [J]. *临床肺科杂志*, 2017, 22 (2): 254–258. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2017.02.017.
- LUO Y, PAN J, CHENG Y, et al. Study on oxygen stress damage of skeletal muscle in chronic obstructive pulmonary disease model rats with different intensities of passive cigarette smoking [J]. *Journal of Clinical Pulmonary Medicine*, 2017, 22 (2): 254–258. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2017.02.017.
- [13] YANG Z, SONG T Y, TRUONG L, et al. Important role of sarcoplasmic Reticulum Ca^{2+} release via ryanodine receptor-2 channel in hypoxia-induced rieske iron-sulfur protein-mediated mitochondrial reactive oxygen species generation in pulmonary artery smooth muscle cells [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2020, 32 (7): 447–462. DOI: 10.1089/ars.2018.7652.
- [14] PEREZ-VIZCAINO F, COGOLLUDO A, MORENO L. Reactive oxygen species signaling in pulmonary vascular smooth muscle [J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2010, 174 (3): 212–220. DOI: 10.1016/j.resp.2010.08.009.
- [15] 朱宏伟, 吴镜湘, 徐美英. 外源性硫化氢对肺移植大鼠肺血管功能改变的影响 [J]. *中华胸部外科电子杂志*, 2017, 4 (1): 22–26. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-8773.2017.01.05.
- ZHU H W, WU J X, XU M Y. Effects of hydrogen sulfide on function change of isolated pulmonary artery in rat lung transplantation model [J]. *Chinese Journal of Thoracic Surgery: Electronic Edition*, 2017, 4 (1): 22–26. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-8773.2017.01.05.

(收稿日期: 2020-04-29; 修回日期: 2020-09-18)

(本文编辑: 崔丽红)

(上接转第 63 页)

- WANG L L, CHEN R, MO Z X, et al. Predictive value of SOFA score combined AGI grading system in elderly patients with sepsis: a retrospective analysis with 91 patients [J]. *Chinese Critical Care Medicine*, 2017, 29 (2): 145–149. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.02.010.
- [14] 王军宇, 王宏伟, 刘温馨, 等. 降钙素原和血乳酸及病情严重程度评分对脓毒症患者预后的评估价值 [J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31 (8): 938–941. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.08.005.
- WANG J Y, WANG H W, LIU W X, et al. Assessment values of procalcitonin, lactic acid, and disease severity scores in patients with sepsis [J]. *Chinese Critical Care Medicine*, 2019, 31 (8): 938–941. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.08.005.
- [15] 张晓勤, 王茜, 罗晓秀, 等. 查尔森合并症指数及序贯器官衰竭评分联合降钙素原对脓毒症患者预后的评估价值 [J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31 (11): 1335–1339. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.11.005.
- ZHANG X Q, WANG Q, LUO X X, et al. Prognostic value of Charlson weighted index of comorbidities combined with sequential organ failure assessment score and procalcitonin in patients with sepsis [J]. *Chinese Critical Care Medicine*, 2019, 31 (11): 1335–1339. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.11.005.
- [16] 边士淇, 寿松涛, 李望, 等. 查尔森合并症指数对脓毒症患者预后的评估价值 [J]. *中国全科医学*, 2015, 18 (14): 1637–1640. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2015.14.009.
- BIAN S Q, SHOU S T, LI W, et al. Appraisal value of Charlson comorbidities index in the prognosis of septic patients [J]. *Chinese General Practice*, 2015, 18 (14): 1637–1640. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2015.14.009.
- [17] 王玉巧, 杨海荣, 刘亮, 等. 不同血管活性药物对脓毒症休克患者血乳酸的影响 [J]. *宁夏医学杂志*, 2015, 37 (6): 534–536. DOI: 10.13621/j.1001-5949.2015.06.0534.
- WANG Y Q, YANG H R, LIU L, et al. Different vascular active drug blood lactic acid in patients with sepsis shock [J]. *Ningxia Medical Journal*, 2015, 37 (6): 534–536. DOI: 10.13621/j.1001-5949.2015.06.0534.

(收稿日期: 2020-06-15; 修回日期: 2020-09-17)

(本文编辑: 谢武英)