

糖皮质激素对重度慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清基质金属蛋白酶9和基质金属蛋白酶组织抑制因子1水平的影响研究

李铁英

【摘要】 目的 探讨糖皮质激素对重度慢性阻塞性肺疾病急性发作期(AECOPD)患者血清基质金属蛋白酶9(MMP-9)和基质金属蛋白酶组织抑制因子1(TIMP-1)水平的影响。方法 选取本钢总医院呼吸内科2012年6月—2014年12月收治的重度AECOPD患者120例,采用信封法将患者分为观察组和对照组,各60例。对照组患者给予常规治疗,观察组患者在常规治疗基础上给予泼尼松龙片治疗。比较两组患者治疗前及治疗第7天血清MMP-9和TIMP-1水平、肺功能指标〔第一秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV₁%)、第一秒用力呼气容积/用力肺活量(FEV₁/FVC)、最大通气量(MVV)]及血清血管细胞黏附分子1(VCAM-1)、细胞间黏附分子1(ICAM-1)水平,并分析重度AECOPD患者血清MMP-9、TIMP-1水平与FEV₁%及血清VCAM-1、ICAM-1水平的相关性。结果 治疗前两组患者血清MMP-9、TIMP-1水平及MMP-9/TIMP-1比较,差异无统计学意义(P>0.05);治疗后观察组患者血清MMP-9、TIMP-1水平及MMP-9/TIMP-1均低于对照组(P<0.05)。治疗前两组患者FEV₁%、FEV₁/FVC及MVV比较,差异无统计学意义(P>0.05);治疗后观察组患者FEV₁%、FEV₁/FVC及MVV高于对照组(P<0.05)。治疗前两组患者血清VCAM-1、ICAM-1水平比较,差异无统计学意义(P>0.05);治疗后观察组患者血清VCAM-1、ICAM-1水平低于对照组(P<0.05)。Pearson相关性分析结果显示,重度AECOPD患者血清MMP-9、TIMP-1水平与FEV₁%呈负相关(r值分别为-0.518、-0.226, P<0.05);血清MMP-9水平与血清VCAM-1、ICAM-1水平呈正相关(r值分别为0.417、0.502, P<0.05)。结论 糖皮质激素能有效降低重度AECOPD患者血清MMP-9和TIMP-1水平,改善AECOPD患者肺功能,其作用机制可能与调节血清MMP-9、TIMP-1水平有关。

【关键词】 肺疾病,慢性阻塞性;糖皮质激素类;基质金属蛋白酶9;基质金属蛋白酶组织抑制因子1

【中图分类号】 R 563.9 **【文献标识码】** A doi: 10.3969/j.issn.1008-5971.2016.02.008

李铁英. 糖皮质激素对重度慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清基质金属蛋白酶9和基质金属蛋白酶组织抑制因子1水平的影响研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24(2): 28-31. [www.syxnf.net]

Li TY. Impact of glucocorticoid on serum Levels of MMP-9 and TIMP-1 of severe patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2016, 24(2): 28-31.

作者单位: 117000 辽宁省本溪市, 本钢总医院呼吸内科

[13] 逯佳, 崔晓光. 晚期糖基化终产物受体在肺部疾病中的表达及作用[J]. 疑难病杂志, 2014, 13(1): 105-107.

[14] 胡占升. 可溶性晚期糖基化终末产物受体在急性呼吸窘迫综合征患者诊断及预后评估中的应用价值[J]. 中国全科医学, 2014, 17(22): 2603-2606.

[15] Kim JK, Park S, Lee MJ, et al. Plasma levels of soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) and proinflammatory ligand for RAGE (EN-RAGE) are associated with carotid atherosclerosis in patients with peritoneal dialysis [J]. Atherosclerosis, 2012, 220(1): 208-214.

[16] Gopal P, Rutten EP, Dentener MA, et al. Decreased plasma sRAGE levels in COPD: influence of oxygen therapy [J]. Eur J Clin Invest, 2012, 42(8): 807-814.

[17] 雷超, 胡占升. 慢性阻塞性肺疾病患者血浆晚期糖基化终末产物和可溶性糖基化终末产物受体浓度变化及其临床意义[J]. 中国全科医学, 2014, 17(8): 875-879.

[18] 李静平, 李雷, 潘德峰, 等. ST段抬高型心肌梗死患者血清可溶性晚期糖基化终产物受体的表达及意义[J]. 徐州医学院学报, 2015, 35(5): 300-305.

[19] Nakamura K, Yamagishi S, Adachi H, et al. Serum levels of sRAGE, the soluble form of receptor for advanced glycation end products, are associated with inflammatory markers in patients with type 2 diabetes [J]. Mol Med, 2007, 13(3/4): 185-189.

(收稿日期: 2015-11-06; 修回日期: 2016-02-16)
(本文编辑: 谢武英)

Impact of Glucocorticoid on Serum Levels of MMP-9 and TIMP-1 of Severe Patients With Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Li Tie - ying. Department of Respiratory Medicine, General Hospital of Benxi Iron and Steel Co., LTD, Benxi 117000, China

【Abstract】 Objective To explore the impact of glucocorticoid on serum levels of MMP-9 and TIMP-1 of severe patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods** From June 2012 to December 2014, a total of 120 patients with AECOPD were selected in the Department of Respiratory Medicine, General Hospital of Benxi Iron and Steel Co., LTD, and they were divided into control group and observation group according to the envelope method, each of 60 cases. Patients of both groups received conventional treatment after admission, while patients of observation group received extra prednisolone tablets. Serum levels of MMP-9, TIMP-1, VCAM-1 and ICAM-1, lung function index ($FEV_1\%$, FEV_1/FVC and MVV) were compared between the two groups, and correlations between serum levels of MMP-9, TIMP-1 and $FEV_1\%$, serum levels of VCAM-1, ICAM-1 were analyzed. **Results** No statistically significant differences of serum level of MMP-9 or TIMP-1, or MMP-9/TIMP-1 was found between the two groups before treatment ($P > 0.05$); while serum levels of MMP-9 and TIMP-1, and MMP-9/TIMP-1 of observation group were statistically significantly lower than those of control group after treatment ($P < 0.05$). No statistically significant differences of $FEV_1\%$, FEV_1/FVC or MVV was found between the two groups before treatment ($P > 0.05$); while $FEV_1\%$, FEV_1/FVC and MVV of observation group were statistically significantly lower than those of control group after treatment ($P < 0.05$). No statistically significant differences of serum level of VCAM-1 or ICAM-1 was found between the two groups before treatment ($P > 0.05$), while serum levels of VCAM-1 and ICAM-1 of observation group were statistically significantly lower than those of control group after treatment ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that, serum levels of MMP-9 ($r = -0.518$) and TIMP-1 ($r = -0.226$) of severe patients with AECOPD was negatively correlated with $FEV_1\%$, respectively ($P < 0.05$), while serum MMP-9 level of severe patients with AECOPD was positively correlated with serum levels of VCAM-1 ($r = 0.417$) and ICAM-1 ($r = 0.502$), respectively ($P < 0.05$). **Conclusion** Glucocorticoid can effectively reduce the serum levels of MMP-9 and TIMP-1 and improve the lung function of severe patients with AECOPD, its mechanism may relate to the adjustment of serum levels of MMP-9 and TIMP-1.

【Key words】 Pulmonary disease, chronic obstructive; Glucocorticoids; Matrix metalloproteinase 9; Tissue inhibitor of metal protease 1

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种以气流受限不完全可逆为特征并呈进行性发展的肺部疾病^[1], 其中基质金属蛋白酶 (MMPs) 及其组织抑制因子 (TIMPs) 失衡在 COPD 发病机制中占重要地位。根据 COPD 严重程度分级标准, 第一秒用力呼气容积/用力肺活量 (FEV_1/FVC) $< 70\%$ 、 $30\% \leq$ 第一秒用力呼气容积占预计值百分比 ($FEV_1\%$) $< 50\%$ 可诊断为重度 COPD。目前临床上普遍认为重度慢性阻塞性肺疾病急性加重期 (AECOPD) 患者规律性吸入糖皮质激素可有效减少 COPD 急性发作次数、延缓肺功能下降速度, 进而提高患者的生活质量^[2]。本研究通过比较常规治疗和激素治疗患者治疗前后血清基质金属蛋白酶 9 (MMP-9)、基质金属蛋白酶组织抑制因子 1 (TIMP-1) 水平及 $FEV_1\%$ 、 FEV_1/FVC 变化, 旨在探讨糖皮质激素对重度 AECOPD 患者血清 MMP-9 和 TIMP-1 水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本钢总医院呼吸内科 2012 年 6 月—2014 年 12 月收治的重度 AECOPD 患者 120 例, 采用信封法将患者分为观察组和对照组, 各 60 例。观察组中男 38 例, 女 22 例; 年龄 54 ~ 84 岁, 平均年龄

(64.2 ± 8.8) 岁; 平均体质指数 (BMI) (23.8 ± 1.9) kg/m^2 ; 平均病程 (9.8 ± 5.2) 年; 吸烟 30 例, 平均吸烟指数 (620 ± 147) 年支; 合并疾病: 高血压 21 例, 糖尿病 8 例, 高脂血症 7 例。观察组中男 41 例, 女 19 例; 年龄 48 ~ 80 岁, 平均年龄 (60.9 ± 9.2) 岁; 平均 BMI (23.3 ± 1.5) kg/m^2 ; 平均病程 (9.4 ± 4.8) 年; 吸烟 33 例, 平均吸烟指数 (642 ± 159) 年支; 合并疾病: 高血压 18 例, 糖尿病 7 例, 高脂血症 5 例。两组患者性别 ($\chi^2 = 0.333$)、年龄 ($t = 2.008$)、BMI ($t = 1.600$)、病程 ($t = 0.438$)、吸烟率 ($\chi^2 = 0.301$)、吸烟指数 ($t = 0.787$) 及合并疾病 (χ^2 值分别为 0.342、0.782、0.370) 比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1) 符合中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组制定的“慢性阻塞性肺疾病诊治指南 (2007 年修订版)”^[3] 中 COPD 的诊断标准; (2) 患者入院后接受 X 线、CT 及肺功能等检查; (3) COPD 严重程度分级为 III ~ IV 级; (4) 无激素治疗禁忌证; (5) 研究开始前患者签署知情同意书。

1.2.2 排除标准 (1) 合并支气管哮喘、支气管扩

张、肺结核、充血性心力衰竭、肺部感染、肺部肿瘤等可引起肺功能指标变化的疾病患者；(2)合并自身免疫性疾病、内分泌疾病患者；(3)近期使用免疫抑制剂、糖皮质激素类药物患者；(4)未能坚持完成治疗患者。

1.3 治疗方法

1.3.1 对照组 患者给予常规治疗，具体如下：根据患者感染病原菌种类及药敏试验结果给予相应的抗生素治疗，雾化吸入支气管扩张药物，口服盐酸溴己新（天津世纪药业有限公司生产，国药准字 H12020087）8 ~ 16 mg，3 次/d；如患者出现低氧血症则给予低流量吸氧，吸氧浓度为 25% ~ 29%。

1.3.2 观察组 在常规治疗基础上口服波尼松龙片（哈药集团制药总厂生产，国药准字 H23022320）30 ~ 40 mg，1 次/d，连续治疗 5 ~ 7 d。

1.4 观察指标 两组患者均于治疗前及治疗第 7 天空腹抽取静脉血液 5 ml，静置 45 min 后放置于离心机离心 15 min，采集上层血清标本，并保存于 -80 °C 环境下待测，采用酶联免疫吸附试验（ELISA）检测血清 MMP-9（试剂盒购自上海达豪生物科技有限公司）、TIMP-1（试剂盒购自上海派思柔生物科技有限公司）、血管细胞黏附分子 1（VCAM-1）（试剂盒购自上海基免实业有限公司）及细胞间黏附分子 1（ICAM-1）（试剂盒购自北京华英生物技术研究所）水平。采用肺功能检测仪检测两组患者治疗前及治疗第 7 天 FEV₁%、FVC、最大通气量（MVV）。

1.5 统计学方法 采用 SAS 9.0 统计学软件进行数据处理，计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示，采用两独立样本 *t* 检验；计数资料采用 χ^2 检验；相关性分析采用 Pearson 相关性分析。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清 MMP-9、TIMP-1 水平及 MMP-9/TIMP-1 治疗前两组患者血清 MMP-9、TIMP-1 水平及 MMP-9/TIMP-1 比较，差异无统计学意义 (*P* > 0.05)；治疗后观察组患者血清 MMP-9、TIMP-1 水平及 MMP-9/TIMP-1 均低于对照组，差异有统计学意义 (*P* < 0.05，见表 1)。

表 1 两组患者治疗前后血清 MMP-9、TIMP-1 水平及 MMP-9/TIMP-1 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum levels of MMP-9 and TIMP-1, and MMP-9/TIMP-1 between the two groups before and after treatment

Table with 7 columns: Group, Case number, MMP-9 (μg/L) before/after, TIMP-1 (μg/L) before/after, MMP-9/TIMP-1 before/after. Rows include Control group, Observation group, t value, and P value.

注：MMP-9 = 基质金属蛋白酶 9，TIMP-1 = 基质金属蛋白酶组织抑制因子 1

2.2 肺功能指标 治疗前两组患者 FEV₁%、FEV₁/FVC 及 MVV 比较，差异无统计学意义 (*P* > 0.05)；治疗后观察组患者 FEV₁%、FEV₁/FVC 及 MVV 高于对照组，差异有统计学意义 (*P* < 0.05，见表 2)。

表 2 两组患者治疗前后肺功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of lung function index between the two groups before and after treatment

Table with 7 columns: Group, Case number, FEV1% (before/after), FEV1/FVC (before/after), MVV (L/min) (before/after). Rows include Control group, Observation group, t value, and P value.

注：FEV₁% = 第一秒用力呼气容积占预计值百分比，FEV₁/FVC = 第一秒用力呼气容积/用力肺活量，MVV = 最大通气量

2.3 血清 VCAM-1、ICAM-1 水平 治疗前两组患者血清 VCAM-1、ICAM-1 水平比较，差异无统计学意义 (*P* > 0.05)；治疗后观察组患者血清 VCAM-1、ICAM-1 水平低于对照组，差异有统计学意义 (*P* < 0.05，见表 3)。

表 3 两组患者治疗前后血清 VCAM-1、ICAM-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, μg/L)

Table 3 Comparison of serum levels of VCAM-1 and ICAM-1 between the two groups before and after treatment

Table with 5 columns: Group, Case number, VCAM-1 (before/after), ICAM-1 (before/after). Rows include Control group, Observation group, t value, and P value.

注：VCAM-1 = 血管细胞黏附分子 1，ICAM-1 = 细胞间黏附分子 1

2.4 相关性分析 Pearson 相关性分析结果显示，重度 AECOPD 患者血清 MMP-9、TIMP-1 水平与 FEV₁% 呈负相关 (*P* < 0.05)；血清 MMP-9 水平与血清 VCAM-1、ICAM-1 水平呈正相关 (*P* < 0.05，见表 4)。

表 4 重度 AECOPD 患者血清 MMP-9、TIMP-1 水平与 FEV₁%、血清 VCAM-1 及 ICAM-1 水平的相关性分析

Table 4 Correlation analysis of between serum MMP-9, serum TIMP-1 level and FEV₁%, serum levels of VCAM-1 and ICAM-1 in patients with severe AECOPD

Table with 7 columns: Indicator, FEV1% (r value, P value), VCAM-1 (r value, P value), ICAM-1 (r value, P value). Rows include MMP-9 and TIMP-1.

3 讨论

重度 COPD 多发于老年人群, 且常在尼古丁、变应原、工业废气、烟雾和感染原等诱因下发病, 该病病程长且病情反复, 严重影响患者的生活质量。研究显示, 呼吸道重塑是 COPD 发生不可逆性气流受限的重要病理基础^[4], 蛋白酶-抗蛋白酶失衡是 COPD 发病的重要机制之一^[5], 也是破坏肺间质的重要因素。MMPs 作为参与 COPD 发病的主要蛋白酶之一, 可通过调节锌离子、钙离子依赖性而破坏肺泡基质, 导致肺泡腔增大、肺泡弹性回缩力降低、局部炎性反应加重, 从而使气体滞留于肺部^[6]; 除此之外, MMPs 还可以通过介导炎性细胞聚集而破坏内皮及上皮结构, 参与机体炎性反应^[7-8]。TIMPs 作为 MMPs 内源性天然抑制因子^[9]可分为 4 个亚型, 而 TIMP-1 属于其中一种亚型。MMP-9 属于 MMPs 的一种亚型^[10], TIMP-1 可抑制 MMP-9 活性, 且兼具细胞生长因子样作用, 可促进成纤维细胞增生及胶原合成, 沉积并抑制细胞外基质 (ECM) 降解, 进而参与气道修复和重塑^[11]。因此, 本研究通过观察两组患者治疗前后血清 MMP-9 和 TIMP-1 水平变化, 旨在探讨糖皮质激素对重度 AECOPD 患者血清 MMP-9 和 TIMP-1 水平的影响。

临床研究表明, COPD 急性加重时患者体内 MMP-9 水平明显升高, 且随着机体炎症的发生发展血清 TIMP-1 水平亦有所上升, 但其上升幅度不及 MMP-9, 因此 MMP-9/TIMP-1 呈上升趋势。本研究结果显示, 治疗后观察组患者血清 MMP-9、TIMP-1 水平及 MMP-9/TIMP-1 均低于对照组, 提示糖皮质激素可能通过降低血清 MMP-9 和 TIMP-1 水平而使 MMP-9/TIMP-1 趋于平衡, 从而减轻气道炎症、改善呼吸道重塑。目前, COPD 严重程度分级主要依据 FEV₁% 下降幅度及 FEV₁/FVC^[12]。本研究结果显示, 治疗后观察组患者 FEV₁%、FEV₁/FVC 及 MVV 高于对照组, 血清 VCAM-1 和 ICAM-1 水平低于对照组, 分析原因可能是糖皮质激素具有强大的非特异抗炎作用, 利于改善 COPD 病情。

为了初步探讨糖皮质激素对重度 AECOPD 患者的作用机制, 本研究进一步进行相关性分析, 结果显示, 重度 AECOPD 患者血清 MMP-9、TIMP-1 水平与 FEV₁% 呈负相关, 提示重度 AECOPD 患者血清 MMP-9 水平升高会加重呼吸道受损/重塑, 引起气流阻塞; 此外, 血清 MMP-9 水平与血清 VCAM-1、ICAM-1 水平呈正相关, 这是因为许多炎性因子的调节与 MMPs 的活化转化有密切联系, 提示 AECOPD 发病过程中 MMP-9 在血清 VCAM-1、

ICAM-1 水平变化中起重要作用。

综上所述, 糖皮质激素能有效降低重度 AECOPD 患者血清 MMP-9 和 TIMP-1 水平, 改善患者肺功能, 其作用机制可能与调节血清 MMP-9、TIMP-1 水平有关。虽然糖皮质激素治疗重度 AECOPD 的短期抗炎效果得到临床认可, 但其他作用机制尚未明确, 仍需今后研究进一步探索。

参考文献

- [1] 谈翠挽, 肖贵华. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者死亡率影响因素研究 [J]. 现代仪器与医疗, 2015, 21 (3): 7-9.
- [2] 刘春英, 周建华. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期的糖皮质激素治疗效果分析 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2014, 24 (10): 88-89.
- [3] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南 (2007 年修订版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30 (1): 8-17.
- [4] 苏长海, 任水明. 糖皮质激素在 COPD 急性加重期的近远期疗效及安全性 [J]. 中国临床药理学杂志, 2012, 28 (4): 253-255, 268.
- [5] 官秋明, 向征. 慢性阻塞性肺疾病中蛋白酶与抗蛋白酶系统的研究进展 [J]. 国际呼吸杂志, 2014, 34 (15): 1185-1188.
- [6] Devereux G, Steele S, Jagelman T, et al. An observational study of matrix metalloproteinase (MMP) -9 in cystic fibrosis [J]. J Cyst Fibros, 2014, 13 (5): 557-563.
- [7] 丛金鹏, 郝文嘉, 于文成. MMP-9 与 TIMP-1 及其在慢性阻塞性肺疾病中的作用 [J]. 青岛大学医学院学报, 2015, 51 (2): 241-243, 246.
- [8] 汪铁军, 谢中华, 赵振中. 舒血宁注射液对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清基质金属蛋白酶-9 及组织金属蛋白酶抑制物-1 水平的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32 (2): 191-194.
- [9] 柳涛, 蔡柏嵩. 慢性阻塞性肺疾病诊断, 处理和预防全球策略 (2011 年修订版) 介绍 [J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2012, 11 (1): 1-12.
- [10] 康彩云, 吴世满, 刘晓君, 等. 慢性阻塞性肺疾病中 MMP-9/TIMP-1 与 Th17/Treg 作用与联系 [J]. 中华肺部疾病杂志, 2014, 7 (3): 314-318.
- [11] 谢丹妮, 刘延祯. 基质金属蛋白酶 9 及其组织抑制物 1 与慢性阻塞性肺疾病 [J]. 中医临床研究, 2013, 5 (4): 94-96.
- [12] Magnussen H, Watz H, Kirsten A, et al. Stepwise withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD patients receiving dual bronchodilation: WISDOM study design and rationale [J]. Respir Med, 2014, 108 (4): 593-599.

(收稿日期: 2015-10-13; 修回日期: 2016-02-04)

(本文编辑: 谢武英)