

血清淀粉样蛋白 A 与老年 COPD 患者肺弥散功能及运动受限的关联性分析

欧 阳， 钟燊野， 张树堂， 王 卫

基金项目：重庆市科卫联合医学科研项目(编号:20200371)

作者单位：重庆大学附属涪陵医院老年医学科,重庆 408000

第一作者：欧 阳,大学本科,医学学士,主治医师,研究方向:老年呼吸系统疾病的诊治。E-mail:gunaob33959@163.com

通信作者：钟燊野,大学本科,医学学士,主治医师,研究方向:老年呼吸系统疾病的诊治。E-mail:kecong37915@163.com

【摘要】 目的 分析血清淀粉样蛋白 A(SAA)与老年慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者肺弥散功能及运动受限的相关性。**方法** 招募 2020 年 1 月至 2021 年 7 月重庆大学附属涪陵医院收治的 188 例老年稳定期 COPD 患者,均接受肺功能测试(PFT)和心肺运动试验(CPET)评估。将肺一氧化碳弥散因子(T_LCO) $<$ 肺正常下限(LLN)的患者纳入弥散功能异常组(102 例), $T_LCO \geq LLN$ 的患者纳入弥散功能正常组(86 例)。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定患者 SAA 水平。采用 Pearson 相关分析探讨 SAA 水平与峰值摄氧量(VO_{2peak})的相关性。采用多因素 logistic 回归分析老年 COPD 患者肺弥散功能的影响因素。采用多元线性回归模型分析老年 COPD 患者的 SAA 水平与第 1 秒用力呼气容量的 Z 评分($FEV_{1Z-score}$)、 FEV_1 与预测值的百分比(pp FEV_1)的关联性。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 SAA 水平对老年 COPD 患者肺弥散功能异常的预测效能。**结果** 多因素 logistic 回归分析结果显示,较低的 pp FEV_1 、用力肺活量的 Z 评分($FVC_{Z-score}$)、(FEV_1/FVC) $_{Z-score}$ 是促进老年 COPD 患者肺弥散功能异常的独立危险因素($P < 0.05$),较高的 ppFVC、 FEV_1/FVC 、肺泡通气量的 Z 评分($VA_{Z-score}$)是抑制老年 COPD 患者肺弥散功能异常的独立保护因素($P < 0.05$)。弥散功能异常组 SAA 水平显著高于弥散功能正常组[(135.09 $\pm$ 58.05) ng/mL vs (78.10 $\pm$ 32.81) ng/mL, $t = 8.079$, $P < 0.001$]。ROC 曲线分析结果显示,SAA 水平具有预测老年 COPD 患者肺弥散功能异常的应用价值[AUC(95% CI) = 0.797(0.735 ~ 0.860), $P < 0.001$],最佳截断值为 85.07 ng/mL,其对应的灵敏度和特异度分别为 77.50% 和 69.80%。多元线性回归分析结果显示, $FEV_{1Z-score}$ 与 pp FEV_1 每降低一个单位,弥散功能异常组患者的 SAA 水平分别升高 0.009(95% CI: -0.013 ~ -0.005) ng/mL、0.149(95% CI: -0.210 ~ -0.088) ng/mL。Pearson 相关分析结果显示,老年 COPD 患者的 SAA 水平与 VO_{2peak} 呈负相关($r = -0.512$, $P < 0.001$)。**结论** 在老年 COPD 患者中,SAA 水平与 $FEV_{1Z-score}$ 有关,检测 SAA 水平有助于鉴别老年 COPD 肺弥散功能异常患者。此外,SAA 水平与 VO_{2peak} 呈负相关,说明导致 FEV_1 降低的机制可能有助于解释老年 COPD 肺弥散功能异常患者运动受限的原因。

【关键词】 血清淀粉样蛋白 A; 慢性阻塞性肺疾病; 肺气肿表型; 运动耐力

【中图分类号】 R 563 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3806(2024)01-0079-08

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2024.01.14

Analysis on correlation of serum amyloid A with pulmonary diffusion function and exercise limitation in elderly patients with COPD OU Yang, ZHONG Canye, ZHANG Shutang, WANG Wei. Department of Geriatrics, Chongqing University Fuling Hospital, Chongqing 408000, China

【Abstract】 Objective To analyze the correlation of serum amyloid A(SAA) with pulmonary diffusion function and exercise limitation in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease(COPD). **Methods** A total of 188 elderly patients with stable COPD who were admitted to Chongqing University Fuling Hospital from January 2020 to July 2021 were recruited. All the patients underwent pulmonary function test(PFT) and cardiopulmonary exercise testing(CPET) evaluations. The patients with transfer factor for carbon monoxide(T_LCO) of lung $<$ lower limit of normal lung(LLN) were included in the abnormal diffusion function group(102 cases), and the patients with $T_LCO \geq LLN$ were included in the normal diffusion function group(86 cases). SAA levels were determined using enzyme-linked immu-

nosorbent assay (ELISA). Pearson correlation analysis was used to investigate the correlation between SAA level and peak oxygen uptake (VO_{2peak}). Multivariate logistic regression was used to analyze the influencing factors of pulmonary diffusion function in the elderly patients with COPD. Multivariate linear regression model was used to analyze the correlation of SAA level with Z-score of forced expiratory volume in the first second ($FEV_{1Z-score}$) and FEV_1 as a percentage of predicted value ($ppFEV_1$) in the elderly COPD patients. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive efficacy of SAA level on pulmonary diffusion dysfunction in the elderly patients with COPD. **Results** The results of multivariate logistic regression analysis showed that lower $ppFEV_1$, Z-score of forced vital capacity ($FVC_{Z-score}$), (FEV_1/FVC) $_{Z-score}$ were independent risk factors for promoting pulmonary diffusion dysfunction in the elderly COPD patients ($P < 0.05$), and higher FVC as a percentage of predicted value ($ppFVC$), FEV_1/FVC , and Z-score of alveolar ventilation ($VA_{Z-score}$) were independent protecting factors for inhibiting pulmonary diffusion dysfunction in the elderly COPD patients ($P < 0.05$). The SAA level in the abnormal diffusion function group was higher than that in the normal diffusion function group [$(135.09 \pm 58.05) \text{ ng/mL}$ vs $(78.10 \pm 32.81) \text{ ng/mL}$, $t = 8.079$, $P < 0.001$]. The results of ROC curve analysis showed that SAA level had application value in predicting pulmonary diffusion dysfunction in the elderly COPD patients [AUC (95% CI) = 0.797 (0.735-0.860), $P < 0.001$], and the optimal cut-off value was 85.07 ng/mL. The corresponding sensitivity and specificity were 77.50% and 69.80%, respectively. The results of multivariate linear regression analysis showed that for each unit decrease in $FEV_{1Z-score}$ and $ppFEV_1$, the SAA level of the patients in the abnormal diffusion function group was increased by 0.009 (95% CI: -0.013- -0.005) ng/mL and 0.149 (95% CI: -0.210- -0.088) ng/mL. The results of Pearson correlation analysis showed that SAA level was negatively correlated with VO_{2peak} in the elderly patients with COPD ($r = -0.512$, $P < 0.001$). **Conclusion** In elderly COPD patients, SAA level is associated with $FEV_{1Z-score}$, and detecting the SAA level can help to identify the elderly COPD patients with pulmonary diffusion dysfunction. In addition, there is a negative correlation between SAA level and VO_{2peak} , suggesting that the mechanism leading to FEV_1 reduction may help to explain the exercise limitation in the elderly COPD patients with pulmonary diffusion dysfunction.

[Key words] Serum amyloid A; Chronic obstructive pulmonary disease (COPD); Emphysema phenotype; Exercise tolerance

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是世界范围内发病率和病死率较高的疾病^[1], 可靠和可重复的生物标志物在 COPD 的诊治中起着关键作用。血清淀粉样蛋白 A (serum amyloid A, SAA) 是一种典型的炎症生物标志物, 可参与介导多种炎症反应和自身免疫反应, 与 COPD 频繁发作密切相关^[2]。然而, 目前尚未发现 SAA 与老年 COPD 表型之间关系的报道^[3-4]。根据全球慢性阻塞性肺疾病倡议 (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD), 支气管扩张后第 1 秒用力呼气容量 (forced expiratory volume in the first second, FEV_1) 与用力肺活量 (forced vital capacity, FVC) 的比值是诊断 COPD 的关键指标^[5-6]。然而, 该变量对于气流受限诊断的特异性受年龄影响, 可能存在对老年 COPD 过度诊断, 因此根据肺通气指标校正年龄等相关因素后的 Z 评分 (Z-score) 确定肺正常下限 (lower limit of normal lung, LLN) 可能是更可靠的诊断方法^[7]。此外, 肺功能测量不足以识别临床表现背后的异质结构改变, 包括气道疾病、肺气肿和血管异常等。单次呼吸的肺一氧化碳弥散因子 (transfer factor for carbon monoxide, T_LCO)

是反映肺泡腔气体交换能力的一种无创、可重复的生理测量指标, 基于 T_LCO 的功能表型分析有助于 COPD 的治疗^[5]。劳累时呼吸困难导致的运动不耐受是肺气肿表型的主要表现。通过心肺运动试验 (cardiopulmonary exercise testing, CPET) 评估的峰值摄氧量 (peak oxygen uptake, VO_{2peak}) 是运动能力的直接衡量指标, 其下降与 COPD 病死率增加相关^[8]。因此, 本研究旨在评估老年 COPD 患者 SAA 水平与肺弥散功能异常及运动受限的关系, 从而为寻找可靠的老年 COPD 诊治生物标志物及研究其发病机制提供新思路。

1 对象与方法

1.1 研究对象 招募 2020 年 1 月至 2021 年 7 月重庆大学附属涪陵医院收治的 188 例老年稳定期 COPD 患者。纳入标准: (1) 年龄 60 ~ 80 岁。 (2) 因运动不耐受而进行肺功能测试 (pulmonary function test, PFT) 和 CPET 评估。 (3) 符合 Hankinson 等^[9]提出的 COPD 诊断标准, 即支气管扩张剂后 $FEV_1/FVC < LLN$ 。 (4) 处于稳定期, 即近期 (1 个月内) 典型症状 (如喘息、咳嗽、咳嗽等) 没有加重。排除标准: (1) 合并活动性肺结核、支气管哮喘、肺癌、肺炎、气胸、胸膜炎、胸部畸

形、弥漫性肺炎或复发性左心衰竭病史者。(2)因胸痛和心电图变化而终止 CPET 的患者,或者 PFT 和 CPET 间隔 3 个月以上的患者。(3)入院前 3 个月服用过相关药物或接受过相关治疗者。本研究获重庆大学附属涪陵医院医学伦理委员会批准(批号:伦审 2019-087),研究对象签署知情同意书。

1.2 临床资料收集 通过医院电子病历系统收集研究对象的临床资料,包括性别、年龄、身高、体重、体质指数、种族、目前吸烟情况,以及 β 受体阻滞剂和支气管扩张剂使用情况。

1.3 PFT 治疗前,采用肺功能测量仪(HI-801,捷斯特公司,日本)进行 PFT,收集患者吸入 200 μg 沙丁胺醇后的肺功能指标:FEV₁ 与预测值的百分比(FEV₁ as a percentage of predicted value, ppFEV₁)、FVC、FVC 与预测值的百分比(FVC as a percentage of predicted value, ppFVC)、FEV₁/FVC。另外,一次性吸入以体积分数为 21% O₂、0.3% CO、0.3% C₂H₂、0.3% CH₄ 及平衡 N₂ 混合的气体,得到肺功能指标 T_LCO、一氧化碳扩散常数(carbon monoxide transfer coefficient, K_{CO})、肺泡通气量(alveolar ventilation, VA)。根据美国胸科学会(American Thoracic Society, ATS)/欧洲呼吸学会(European Respiratory Society, ERS)^[10] 建议,使用全球肺功能倡议(Global Lung Function Initiative, GLI)软件^[11-12] 计算动态肺容量和肺弥散量的预测值和 Z-score[FEV_{1Z-score}、FVC_{Z-score}、(FEV₁/FVC)_{Z-score}、K_{COZ-score}、VA_{Z-score}、T_LCO_{Z-score}]。根据年龄、性别、身高及种族校正后的 Z-score = -1.645[Lambda-Mu-Sigma(LMS)函数的第 5 百分位数]定义为 LLN。将 T_LCO < LLN 定义为弥散功能异常(降低),T_LCO $\geq$ LLN 定义为弥散功能正常^[10,13]。根据 T_LCO 检测结果将患者分为弥散功能正常组(86 例)和弥散功能异常组(102 例)。

1.4 CPET PFT 检查完成后 1 周内进行 CPET。首先,在卧式功率车(Corival Recumbent,美国 Medical Graphics)上进行增量运动测试。工作速率增加 5 ~ 25 W/min,旋转速度保持在 60 ~ 70 r/min,直到达到最大运动负荷(即由于呼吸困难、腿部不适/疲劳、其他,或速度降至 < 50 r/min,无法继续进行测试)。将 CPET 数据按患者每次呼吸进行分切,于 20 s 内记录以下指标:(1)氧气摄取(oxygen consumption, VO₂)。(2)二氧化碳排出量(carbon dioxide output, VCO₂)的平均值。(3)VO₂ 的最高值通过体重标准化,称为 VO_{2peak}。(4)使用 340 型手指探头(美国 Nonin)从静止到试验终止连续测量脉搏血氧饱和度(saturation of pulse oximetry, SpO₂),最小值称为 SpO_{2min}。(5)

最大通气量(maximum ventilation volume, MVV) = FEV₁ $\times$ 40^[14]。(6)通气率(ventilation rate, VR) = 1 - 峰值分钟通气量(peak minute ventilation, VE_{peak})/MVV^[15]。(7)最大心率(maximal heart rate, HR_{max}) = 220 - 年龄。(8)心率储备(heart rate reserve, HRR) = 1 - 峰值心率(peak heart rate, HR_{peak})/HR_{max}^[15]。(9)运动峰值呼吸交换率(peak respiratory exchange ratio, RER_{peak})。

1.5 SAA 水平检测 在 PFT 和 CPET 前,通过静脉采血管采集肘静脉血样 5 mL,以 2 500 r/min 离心 15 min,收集血清, - 80 $^{\circ}\text{C}$ 保存备检。采用酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)测定 SAA 水平,试剂盒购自上海晶抗生物工程有限公司,实验操作严格按照试剂盒说明书进行。所有样本均重复测量 3 次,取平均值。

1.6 统计学方法 应用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用成组 t 检验。不符合正态分布的计量资料以中位数(下四分位数,上四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,组间比较采用秩和检验。计数资料以例数(百分率)[$n(\%)$]表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关分析探讨 SAA 水平与 VO_{2peak} 的相关性。采用多因素 logistic 回归分析老年 COPD 患者肺弥散功能的影响因素。采用多元线性回归模型分析老年 COPD 患者的 SAA 水平与 FEV_{1Z-score}、ppFEV₁ 的相关性。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析 SAA 水平对老年 COPD 患者肺弥散功能异常的预测效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较 两组性别、目前吸烟(人数比例)、 β 受体阻滞剂和支气管扩张剂使用情况比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。与弥散功能正常组相比,弥散功能异常组患者年龄较大,体质指数较低,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组 PFT 指标比较 与弥散功能正常组相比,弥散功能异常组 FEV₁、FEV_{1Z-score}、ppFEV₁、FVC、FVC_{Z-score}、ppFVC、FEV₁/FVC、(FEV₁/FVC)_{Z-score}、K_{CO}、K_{COZ-score}、VA、VA_{Z-score}、T_LCO、T_LCO_{Z-score} 较低,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组 CPET 指标比较 两组 VR、静息时 SpO₂、CPET 停止原因比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。与弥散功能正常组相比,弥散功能异常组 VO_{2peak}、RER_{peak}、HRR、VE_{peak}、MVV、SpO_{2min} 较低,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 1 两组临床资料比较[$(\bar{x} \pm s)$, $n(\%)$]

组 别	例数	性别		年龄 (岁)	体质量指数 (kg/m ²)	目前吸烟	使用 β 受体阻滞剂	使用支气管扩张剂
		男	女					
弥散功能异常组	102	65(63.73)	37(36.27)	64.04 $\pm$ 9.31	25.60 $\pm$ 3.73	52(50.98)	34(33.33)	75(73.53)
弥散功能正常组	86	57(66.28)	29(33.72)	60.43 $\pm$ 8.01	26.67 $\pm$ 3.42	41(47.67)	20(23.26)	56(65.12)
t/χ^2		0.134		2.821	2.035	0.204	2.315	1.563
P		0.715		0.005	0.043	0.652	0.128	0.211

表 2 两组 PFT 指标比较[$(\bar{x} \pm s)$, $M(P_{25}, P_{75})$]

组 别	例数	FEV ₁ (L)	FEV ₁ Z-score	ppFEV ₁ (%)	FVC (L)	FVC _{Z-score}	ppFVC (%)	FEV ₁ /FVC	(FEV ₁ /FVC) _{Z-score}
弥散功能异常组	102	1.82 $\pm$ 0.72	(-1.02, -0.70)	59.71 $\pm$ 20.63	3.57 $\pm$ 1.02	-0.65 $\pm$ 1.33	90.35 $\pm$ 20.18	0.50 $\pm$ 0.11	-3.12 $\pm$ 1.02
弥散功能正常组	86	2.33 $\pm$ 0.72	(-0.18, -1.04)	72.96 $\pm$ 16.23	3.99 $\pm$ 1.14	-0.22 $\pm$ 1.20	96.96 $\pm$ 17.77	0.59 $\pm$ 0.07	-2.49 $\pm$ 0.63
t/Z		4.838	4.804	4.828	2.665	2.309	2.362	6.550	4.981
P		<0.001	<0.001	<0.001	0.008	0.022	0.019	<0.001	<0.001

组 别	例数	K _{CO} [mmol/(min · kPa · L)]	K _{CO} Z-score	VA (L)	VA _{Z-score}	T _L CO [mmol/(min · kPa · L)]	T _L CO _{Z-score}
弥散功能异常组	102	0.96 $\pm$ 0.23	-2.26 $\pm$ 1.21	5.13 $\pm$ 1.21	-1.12 $\pm$ 1.29	4.81 $\pm$ 1.19	-3.07 $\pm$ 1.10
弥散功能正常组	86	1.33 $\pm$ 0.23	-0.52 $\pm$ 1.05	5.80 $\pm$ 1.37	-0.21 $\pm$ 1.13	7.56 $\pm$ 1.81	-0.66 $\pm$ 0.77
t/Z		10.990	10.430	3.560	5.097	12.480	17.090
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 两组 CPET 指标比较[$(\bar{x} \pm s)$, $M(P_{25}, P_{75})$, $n(\%)$]

组 别	例数	VO _{2peak} [mL/(kg · min)]	RER _{peak}	HRR(%)	VE _{peak} (L/min)	MVV(L/min)
弥散功能异常组	102	18.70 $\pm$ 5.49	1.09 $\pm$ 0.13	0.15(-0.01, 0.25)	61.17 $\pm$ 22.51	72.75 $\pm$ 28.99
弥散功能正常组	86	23.43 $\pm$ 6.61	1.13 $\pm$ 0.13	0.20(0.08, 0.28)	75.53 $\pm$ 26.10	93.23 $\pm$ 29.00
$t/\chi^2/Z$		5.360	2.102	3.103	4.051	4.825
P		<0.001	0.037	0.002	<0.001	<0.001

组 别	例数	VR (%)	静息时 SpO ₂ (%)	SpO ₂ _{min} (%)	CPET 停止原因		
					呼吸困难	腿部不适/疲劳	其他
弥散功能异常组	102	0.12(0.01, 0.21)	95.63 $\pm$ 2.24	93.49 $\pm$ 3.63	68(66.67)	27(26.47)	7(6.86)
弥散功能正常组	86	0.07(-0.01, 0.14)	96.02 $\pm$ 1.67	95.27 $\pm$ 2.19	44(51.16)	34(39.53)	8(9.30)
$t/\chi^2/Z$		1.456	1.332	3.977		4.685	
P		0.145	0.184	<0.001		0.096	

2.4 影响老年 COPD 患者肺弥散功能的多因素 logistic 回归分析结果 以肺弥散功能情况为因变量(1 = 异常, 0 = 正常), 以表 1、表 2、表 3 中有统计学意义的指标作为自变量纳入多因素 logistic 回归模型, 分析结果显示较低的 ppFEV₁、FVC_{Z-score}、(FEV₁/FVC)_{Z-score} 是

促进老年 COPD 患者肺弥散功能异常的独立危险因素($P < 0.05$), 较高的 ppFVC、FEV₁/FVC、VA_{Z-score} 是抑制老年 COPD 患者肺弥散功能异常的独立保护因素($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 影响老年 COPD 患者肺弥散功能的多因素 logistic 回归分析结果

变 量	β	SE	Wald χ^2	OR(95% CI)	P
年龄	-0.009	0.026	0.119	0.991(0.942~1.043)	0.730
体质量指数	0.648	0.408	2.521	1.911(0.859~4.251)	0.112
FEV ₁	-2.221	0.909	5.974	0.893(0.536~1.489)	0.665
FEV _{1Z-score}	-2.396	1.564	2.349	0.091(0.004~1.951)	0.125
ppFEV ₁	0.781	0.396	3.889	2.184(1.005~4.749)	0.049
FVC	-7.085	3.670	3.728	0.001(0.000~1.113)	0.054
FVC _{Z-score}	0.270	0.119	5.127	1.310(1.037~1.655)	0.024
ppFVC	-0.748	0.342	4.799	0.473(0.242~0.924)	0.028
FEV ₁ /FVC	-6.517	2.162	9.089	0.001(0.000~0.102)	0.003
(FEV ₁ /FVC) _{Z-score}	0.870	0.196	19.649	2.386(1.624~3.505)	<0.001
K _{CO}	-4.560	4.711	0.937	0.010(0.000~107.125)	0.333
K _{COZ-score}	-0.622	0.954	0.425	0.537(0.083~3.481)	0.514
VA	1.942	1.774	1.198	6.970(0.215~225.515)	0.274
VA _{Z-score}	-2.698	1.255	4.622	0.067(0.006~0.788)	0.032
T _L CO	-1.373	1.235	3.044	0.253(0.160~1.402)	0.184
T _L CO _{Z-score}	-1.666	2.329	0.511	0.189(0.002~18.167)	0.475
VO _{2peak}	-0.057	0.048	1.444	0.944(0.860~1.037)	0.229
RER _{peak}	0.889	1.517	0.344	2.434(0.124~47.606)	0.558
HRR	0.009	0.015	0.399	1.009(0.981~1.039)	0.528
VE _{peak}	0.003	0.011	0.060	1.003(0.981~1.024)	0.807
MVV	2.625	1.691	2.410	13.802(0.502~379.469)	0.121
SpO _{2min}	-0.132	0.073	3.244	0.876(0.759~1.012)	0.072

2.5 SAA 水平预测老年 COPD 患者肺弥散功能异常的效能分析结果 弥散功能异常组 SAA 水平显著高于弥散功能正常组 [(135.09 ± 58.05) ng/mL vs (78.10 ± 32.81) ng/mL, $t = 8.079, P < 0.001$]。ROC 曲线分析结果显示, SAA 水平具有预测老年 COPD 患者肺弥散功能异常的应用价值 [AUC(95% CI) = 0.797(0.735 ~ 0.860), $P < 0.001$], 最佳截断值为 85.07 ng/mL, 其对应的灵敏度和特异度分别为 77.50% 和 69.80%, 见图 1。

2.6 SAA 水平与 FEV_{1Z-score}、ppFEV₁ 的多元线性回归分析结果 校正性别、年龄、体质量指数、吸烟史、 β 受体阻滞剂和支气管扩张剂使用情况后, 发现全部老年 COPD 患者的 SAA 水平与 FEV_{1Z-score}、ppFEV₁ 的相关 ($P < 0.05$)。进一步分层分析发现, FEV_{1Z-score} 与

ppFEV₁ 每降低一个单位, 弥散功能异常组患者的 SAA 水平分别升高 0.009(95% CI: -0.013 ~ -0.005) ng/mL、0.149(95% CI: -0.210 ~ -0.088) ng/mL, 见表 5、表 6。

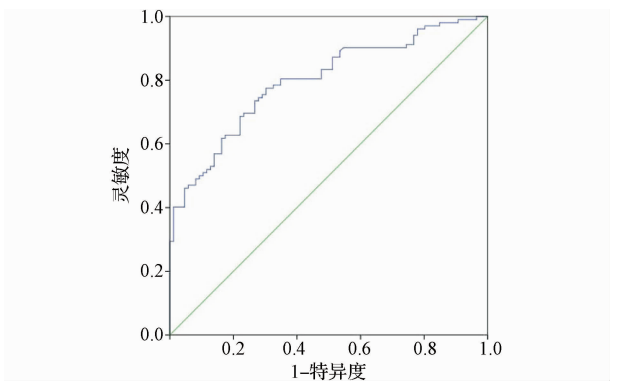


图 1 SAA 水平预测老年 COPD 患者肺弥散功能异常的 ROC 曲线图

表 5 SAA 水平与 FEV_{1Z-score} 的多元线性回归分析结果

分 类	例数	模型 1		模型 2	
		$\beta(95\% CI)$	P	$\beta(95\% CI)$	P
老年 COPD 患者	188	-0.009(-0.012~-0.006)	<0.001	-0.011(-0.014~-0.008)	<0.001
弥散功能异常者	102	-0.008(-0.012~-0.005)	<0.001	-0.011(-0.015~-0.007)	<0.001
弥散功能正常者	86	-0.006(-0.013~0.001)	0.071	-0.008(-0.015~-0.001)	0.025

分 类	例数	模型 3		模型 4	
		$\beta(95\% CI)$	P	$\beta(95\% CI)$	P
老年 COPD 患者	188	-0.011(-0.014~-0.008)	<0.001	-0.010(-0.013~-0.007)	<0.001
弥散功能异常者	102	-0.011(-0.014~-0.007)	<0.001	-0.009(-0.013~-0.005)	<0.001
弥散功能正常者	86	-0.006(-0.014~0.001)	0.100	-0.007(-0.014~0.001)	0.079

注:模型 1 只纳入 SAA 水平;模型 2 在模型 1 的基础上校正年龄及性别;模型 3 在模型 2 的基础上校正体质质量指数及吸烟史;模型 4 在模型 3 的基础上校正 β 受体阻滞剂及支气管扩张剂的使用情况

表 6 SAA 水平与 ppFEV₁ 的多元线性回归分析结果

分 类	例数	模型 1		模型 2	
		$\beta(95\% CI)$	P	$\beta(95\% CI)$	P
老年 COPD 患者	188	-0.177(-0.222~-0.133)	<0.001	-0.182(-0.229~-0.136)	<0.001
弥散功能异常者	102	-0.170(-0.231~-0.108)	<0.001	-0.178(-0.242~-0.113)	<0.001
弥散功能正常者	86	-0.114(-0.218~-0.009)	0.034	-0.126(-0.235~-0.017)	0.024

分 类	例数	模型 3		模型 4	
		$\beta(95\% CI)$	P	$\beta(95\% CI)$	P
老年 COPD 患者	188	-0.183(-0.230~-0.136)	<0.001	-0.162(-0.208~-0.117)	<0.001
弥散功能异常者	102	-0.176(-0.239~-0.112)	<0.001	-0.149(-0.210~-0.088)	<0.001
弥散功能正常者	86	-0.096(-0.211~0.019)	0.102	-0.101(-0.214~0.013)	0.081

注:模型 1 只纳入 SAA 水平;模型 2 在模型 1 的基础上校正年龄及性别;模型 3 在模型 2 的基础上校正体质质量指数及吸烟史;模型 4 在模型 3 的基础上校正 β 受体阻滞剂及支气管扩张剂的使用情况

2.7 老年 COPD 患者 SAA 水平与 VO_{2peak} 的相关性分析结果 Pearson 相关分析结果显示,老年 COPD 患者的 SAA 水平与 VO_{2peak} 呈负相关($r = -0.512, P < 0.001$),见图 2。

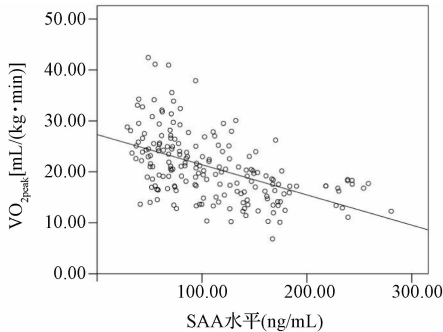


图 2 老年 COPD 患者的 SAA 水平与 VO_{2peak} 的 Pearson 相关分析结果图

3 讨论

3.1 本研究显示,SAA 水平对老年 COPD 患者肺弥散

功能异常有良好的鉴别诊断效能。此外,FEV_{1Z-score}、ppFEV₁ 与 SAA 水平呈负相关,且这种相关性仅表现在弥散功能异常组患者中,而在弥散功能正常组患者中未观察到有相关性。VO_{2peak} 是运动能力的直接衡量指标,本研究中老年 COPD 患者 SAA 水平与 VO_{2peak} 呈负相关,同时弥散功能异常(降低)患者的运动能力弱于弥散功能正常患者,说明 SAA 水平升高可导致肺功能下降和呼吸困难,进而导致老年 COPD 肺弥散功能异常患者运动受限。

3.2 根据 GOLD^[6],COPD 最常使用支气管扩张剂后肺活量测定来确定气流受限程度,并将 FEV₁/FVC < 70% 作为诊断标准,然而其是否为定义气流受限的最佳方法仍存在争议。先前的报道^[16-19] 称,在多器官系统和病理生理机制相互作用下导致的个体患者运动受限的异质性疾病中,FEV₁ 和 VO_{2peak} 之间可能存在弱正相关性。然而,使用预测百分比对 FEV₁ 进

行归一化也可能削弱与 VO_{2peak} 的关联,尤其是在性别、年龄和身高不同的研究人群中。因此,本研究选取 ATS/ERS 推荐使用的 Z-score 作为诊断及评估依据,LLN 为校正年龄、种族、性别和身高后得出,可避免对老年 COPD 的过度诊断。计算动态肺容量 Z-score 的参考方程很容易获得,ATS 和 ERS 都认可将肺功能测量的 LLN 下限定义为 $\text{Lambda-Mu-Sigma (LMS)}$ 函数的第 5 百分位数($Z\text{-score} = -1.645$)。这也是本研究的主要优势之一:在报告 FEV_1 与 VO_{2peak} 的关联时使用了肺功能测量的 Z-score。这种方法是新颖的,考虑到个体间性别、年龄和身高的差异, $T_LCO_{Z\text{-score}}$ 比 T_LCO 能更正确地识别 COPD 肺弥散功能状况。

3.3 本研究结果显示,弥散功能异常组患者 SAA 水平高于弥散功能正常组,而且 SAA 水平与 VO_{2peak} 呈负相关,这提示 SAA 可能在肺弥散功能异常的病理机制中起重要作用。SAA 为一类高度保守的急性期蛋白家族成员,在急性感染性疾病的进展与诊断方面得到广泛应用。近年来,SAA 在慢性炎症性疾病发病过程中的作用也被广泛研究^[20-21]。SAA 水平在细菌感染、病毒感染、自身免疫性疾病、自身炎症疾病和转移性癌症中均发现异常升高^[22]。SAA 活性受其脂质结合的调节,已被研究证明会影响动脉粥样硬化的发展^[23]。一项 Meta 分析显示,SAA 诊断成人脓毒症的灵敏度和特异度分别为 0.72 和 0.69,可作为诊断成人脓毒症的生物标志物^[24]。此外,高 SAA 水平与肾细胞癌、肺癌、黑色素瘤、胃癌等癌症患者的总生存期缩短相关^[25]。COPD 是一种以呼吸道、肺实质和肺血管的慢性炎症为特征性疾病,常表现出循环细胞因子、趋化因子和急性期蛋白增加或表达异常。急性期反应物是目前研究最多的 COPD 相关的生物标志物之一,SAA 在 COPD 患者中表现为普遍高水平状态^[26-27]。有研究发现,SAA 通过白细胞介素-17A 依赖性机制促进中性粒细胞性炎症^[28]。据报道,中性粒细胞,特别是 3 型先天淋巴细胞,与吸烟诱导的 COPD 相关肺气肿的发生发展有关^[29]。有动物实验证实,在肺气肿模型 $Rag1^{-/-}$ 小鼠中,肺组织和痰液样本中 SAA mRNA 表达水平普遍升高,而单核细胞和树突状细胞是肺气肿诱导肺中 SAA 分泌的主要细胞来源^[30]。该作用机制可以解释本研究中肺弥散功能异常患者 $FEV_{1Z\text{-score}}$ 评分、 $ppFEV_1$ 与 SAA 水平呈负相关性。

3.4 本研究通过 CPET 评估,分析了 COPD 患者运动能力的直接衡量指标 VO_{2peak} 与 SAA 水平的相关性。Farkhooy 等^[31]发现,在不同严重程度的 COPD 患者中,通过峰值负荷评估 T_LCO 是患者运动能力的独

立预测因子。这与本研究结果一致,本研究发现基于 T_LCO 分层,肺弥散功能异常患者的 VO_{2peak} 低于 LLN,而且 COPD 患者的 SAA 水平与 VO_{2peak} 呈负相关,SAA 水平升高反映了老年 COPD 患者肺通气功能降低,而弥散功能异常组患者和弥散功能正常组患者之间的 SAA 水平差异也间接地说明了肺通气功能降低可能是肺弥散功能异常患者运动能力降低的主要原因,在一定程度上也解释了肺弥散功能与运动能力之间的潜在病理生理关系。

3.5 本研究的优势是使用了 PFT 参数的 Z-score,考虑了患者的性别、年龄和身高等差异,从而尽量避免了抽样误差。但本研究也有一定的局限性,缺少胸部 CT 进行影像学定性和定量确认肺功能、肺部病变(如肺气肿、支气管病变等)、血管面积等。另外,运动能力的评估可能会引入系统误差使结果产生偏倚。本研究只能测试指标之间的关联性,数据的性质不允许对观察结果背后涉及的病理生理机制进行因果推断或得出明确结论。因此,本研究支持的 COPD 表型分化的临床价值不能扩展到对个体患者提出具体治疗建议。

综上所述,在老年 COPD 患者中,SAA 水平与 $FEV_{1Z\text{-score}}$ 有关,且这种相关性仅表现在弥散功能异常组患者中,检测 SAA 水平有助于鉴别老年 COPD 肺弥散功能异常表型。此外,SAA 水平与 VO_{2peak} 呈负相关,说明导致 FEV_1 降低的机制可能有助于解释老年 COPD 肺弥散功能异常患者运动受限的原因,对未来研究潜在病理生理机制具有一定临床意义。

参考文献

- [1] 刘志刚,童金生,吴柱国,等. 噻托溴铵联合茶碱对慢性阻塞性肺疾病患者 IL-6、hs-CRP、TNF- α 、CK-MB 和肺功能的影响研究[J]. 重庆医学,2019,48(5):863-865,869.
- [2] Zhao D, Abbasi A, Rossiter HB, et al. Serum amyloid a in stable COPD patients is associated with the frequent exacerbator phenotype [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2020,15:2379-2388.
- [3] Vietri L, Fui A, Bergantini L, et al. Serum amyloid A: a potential biomarker of lung disorders[J]. Respir Investig, 2020,58(1):21-27.
- [4] Sack GH Jr. Serum amyloid A—a review[J]. Mol Med, 2018,24(1):46.
- [5] 杨阳,张燕伟,蔺红静,等. 血红蛋白浓度与稳定期慢性阻塞性肺疾病患者肺气肿表型的相关性[J]. 中国老年学杂志,2019,39(14):3401-3404.
- [6] 李正欢,张晓云,陈杨,等. 2020 年慢性阻塞性肺疾病全球倡议《COPD 诊断、治疗与预防全球策略》指南解读(一):稳定期药物管理[J]. 中国全科医学,2021,24(8):923-929.
- [7] Oh DK, Baek S, Lee SW, et al. Comparison of the fixed ratio and the Z-score of FEV_1/FVC in the elderly population: a long-term mor-

- tality analysis from the Third National Health and Nutritional Examination Survey[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018,13:903 – 915.
- [8] Rasch-Halvorsen Ø, Hassel E, Brumpton BM, et al. Lung function and peak oxygen uptake in chronic obstructive pulmonary disease phenotypes with and without emphysema[J]. *PLoS One*, 2021,16(5): e0252386.
- [9] Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U. S. population[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999,159(1):179 – 187.
- [10] Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests[J]. *Eur Respir J*, 2005,26(5):948 – 968.
- [11] Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations[J]. *Eur Respir J*, 2012,40(6):1324 – 1343.
- [12] Stanojevic S, Graham BL, Cooper BG, et al. Official ERS technical standards: Global Lung Function Initiative reference values for the carbon monoxide transfer factor for Caucasians[J]. *Eur Respir J*, 2017,50(3):1700010.
- [13] 方伟,陈焱焱,王远,等.肺弥散功能检测系统设计与验证[J]. *中国医疗器械杂志*,2022,46(4):408 – 412.
- [14] Campbell SC. A comparison of the maximum voluntary ventilation with the forced expiratory volume in one second: an assessment of subject cooperation[J]. *J Occup Med*, 1982,24(7):531 – 533.
- [15] American Thoracic Society, American College of Chest Physicians. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003,167(2):211 – 277.
- [16] Ferrera MC, Labaki WW, Han MK. Advances in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Annu Rev Med*, 2021,72:119 – 134.
- [17] Lim JU, Kim EK, Lim SY, et al. Mixed phenotype of emphysema and airway wall thickening is associated with frequent exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease patients[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2019,14:3035 – 3042.
- [18] 张攀,于化鹏,樊慧珍,等.高分辨率CT肺气肿定量与慢性阻塞性肺疾病严重程度的相关性[J]. *实用医学杂志*,2016,32(13):2187 – 2190.
- [19] Qin J, Yang T, Zeng N, et al. Differential coexpression networks in bronchiolitis and emphysema phenotypes reveal heterogeneous mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Cell Mol Med*, 2019,23(10):6989 – 6999.
- [20] 曹琳,宋晓文,任金来,等.血清淀粉样蛋白A的研究进展[J]. *安徽医药*,2019,23(2):221 – 224.
- [21] 叶武,黄劼栋,唐婷玉.血清淀粉样蛋白A在老年慢性阻塞性肺疾病患者合并吸入性肺炎诊断和治疗效果监测中的价值[J]. *中国医药*,2020,15(6):868 – 872.
- [22] Gursky O. Structural basis for vital function and malfunction of serum amyloid A: an acute-phase protein that wears hydrophobicity on its sleeve[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2020,22(11):69.
- [23] Shridas P, Tannock LR. Role of serum amyloid A in atherosclerosis[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2019,30(4):320 – 325.
- [24] 谭扬扬,杨旭凯,蔡高平,等.血清淀粉样蛋白A对成人脓毒症诊断价值的Meta分析[J]. *中国急救医学*,2022,42(1):35 – 40.
- [25] Lai Y, Li Y, Gao L. Serum amyloid A protein in cancer prognosis: a meta-analysis and systematic review[J]. *Transl Cancer Res*, 2021,10(5):2255 – 2264.
- [26] 李静,朱述阳.血清淀粉样蛋白A对慢性阻塞性肺疾病急性加重期的诊断价值[J]. *中国临床医生杂志*,2017,45(9):23 – 26.
- [27] Hu X, Xu J, Li P, et al. Correlation of serum clara cell secretory protein 16, plasma fibrinogen and serum amyloid A with the severity of acute exacerbated COPD and their combination in prognosis assessment[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2023,18:1949 – 1957.
- [28] Choi M, Park S, Yi JK, et al. Overexpression of hepatic serum amyloid A1 in mice increases IL-17-producing innate immune cells and decreases bone density[J]. *J Biol Chem*, 2021,296:100595.
- [29] Chu S, Ma L, Yang X, et al. NCR negative group 3 innate lymphoid cell(NCR- ILC3) participates in abnormal pathology of lung in cigarette smoking-induced COPD mice[J]. *Immun Inflamm Dis*, 2023,11(3): e816.
- [30] Kim J, Shin JW, Lee HJ, et al. Serum amyloid A promotes emphysema by triggering the reciprocal activation of neutrophils and ILC3s[J]. *Clin Transl Med*, 2021,11(12):e637.
- [31] Farkhooy A, Janson C, Arnardóttir RH, et al. Impaired carbon monoxide diffusing capacity is the strongest predictor of exercise intolerance in COPD[J]. *COPD*, 2013,10(2):180 – 185.
- [收稿日期 2023 – 09 – 11][本文编辑 余军 蒋龙艳]

本文引用格式

欧阳,钟黎野,张树堂,等.血清淀粉样蛋白A与老年COPD患者肺弥散功能及运动受限的关联性分析[J]. *中国临床新医学*,2024,17(1):79 – 86.