

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.07.009

论著·临床

COPD 合并肺动脉高压患者血清 ROCK1、AgRP 水平及临床意义

王丽萍, 温春生, 张侯, 王恩光, 周艳



基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(2022D01C312)

作者单位: 830000 乌鲁木齐, 新疆医科大学第五附属医院呼吸与危重症科

通信作者: 张侯, E-mail: 495777867@qq.com

【摘要】目的 分析慢性阻塞性肺疾病(COPD)合并肺动脉高压(PH)患者血清 Rho 关联含卷曲螺旋蛋白激酶 1(ROCK1)、刺鼠相关神经肽(AgRP)水平及临床意义。**方法** 选取 2020 年 1 月—2022 年 7 月新疆医科大学第五附属医院呼吸与危重症科收治的 COPD 患者 150 例为 COPD 组,根据是否合并 PH 分为 PH 亚组 39 例和非 PH 亚组 111 例;另选取同期体检健康志愿者 60 例为健康对照组。检测受试人员血清 ROCK1、AgRP、炎症因子[白介素(IL)-1 β 、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)]水平和肺功能[第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV₁%)、第 1 秒用力呼气容积/用力肺活量比值(FEV₁/FVC)]。采用 Pearson/Spearman 相关性分析 COPD 合并 PH 患者血清 ROCK1、AgRP 与肺功能指标和炎症因子的相关性,采用多因素 Logistic 回归分析 COPD 合并 PH 的影响因素,采用受试者工作特征曲线分析血清 ROCK1、AgRP 水平对 COPD 合并 PH 的评估价值。**结果** 与健康对照组比较, COPD 组血清 ROCK1、IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 水平升高, AgRP 水平和 FEV₁%、FEV₁/FVC 降低($t=26.657, 26.350, 15.690, 12.567, 15.987, 17.235, 27.639, 26.348, P$ 均 <0.001)。与非 PH 亚组比较, PH 亚组血清 ROCK1、IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 水平升高, AgRP 水平和 FEV₁%、FEV₁/FVC 降低($t=5.858, 4.503, 5.045, 4.455, 4.472, 6.048, 4.207, 5.206, P$ 均 <0.001)。COPD 合并 PH 患者血清 ROCK1 与 FEV₁%、FEV₁/FVC 呈负相关,与 IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 呈正相关($r=-0.647, -0.689, 0.672, 0.656, 0.710, 0.624, P$ 均 <0.001); AgRP 与 FEV₁%、FEV₁/FVC 呈正相关,与 IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 呈负相关($r=0.627, 0.705, -0.607, -0.601, -0.661, -0.610, P$ 均 <0.001)。FEV₁% 高、FEV₁/FVC 高、AgRP 高为 COPD 患者合并 PH 的独立保护因素[OR(95% CI) = 0.877(0.770~0.999)、0.820(0.710~0.946)、0.552(0.359~0.850)], IL-1 β 高、IL-6 高、IL-8 高、TNF- α 高、ROCK1 高为独立危险因素[OR(95% CI) = 1.156(1.025~1.303)、2.011(1.160~3.485)、1.161(1.032~1.307)、1.107(1.025~1.197)、1.487(1.102~1.875)]。血清 ROCK1、AgRP 水平及二项联合预测 COPD 合并 PH 的曲线下面积分别为 0.777、0.769、0.853, 二项联合的 AUC 高于单项预测($Z/P=2.410/10.016, 2.598/0.009$)。**结论** COPD 合并 PH 患者血清 ROCK1 水平降低和 AgRP 水平升高,与肺功能下降和炎症反应有关, ROCK1 联合 AgRP 评估 COPD 合并 PH 的价值较高,可能成为其辅助诊断指标。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病;肺动脉高压;Rho 关联含卷曲螺旋蛋白激酶 1;刺鼠相关神经肽;评估**【中图分类号】** R563.9**【文献标识码】** A

Serum levels of ROCK1 and AgRP in COPD patients with pulmonary hypertension and their clinical significance

Wang Liping, Wen Chunsheng, Zhang Yu, Wang Enguang, Zhou Yan. Department of Respiratory and Critical Care, The Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Xinjiang Province, Urumqi 830000, China

Corresponding author: Zhang Yu, E-mail: 495777867@qq.com

Funding program: Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region (2022D01C312)

【Abstract】 Objective To analyze the level and clinical significance of serum Rho associated Coiled coil protein kinase 1 (ROCK1) and agouti associated neuropeptide (AgRP) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and pulmonary hypertension (PH). **Methods** One hundred and fifty COPD patients admitted to the Department of Respiratory and Critical Care of the Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from January 2020 to July 2022 were selected as the COPD group, and were divided into 39 cases of PH subgroup and 111 cases of non PH subgroup according to whether PH was combined or not; Another 60 healthy volunteers who underwent physical examination during the same period were selected as the healthy control group. Detection of serum ROCK1, AgRP, and inflammatory factors [interleukin (IL-

1) -1β , IL-6, IL-8, tumor necrosis factor- α (TNF- α)] level and pulmonary function ($FEV_1\%$ and FEV_1/FVC). Pearson/Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation between serum ROCK1, AgRP, lung function indicators, and inflammatory factors in patients with COPD combined with PH. Multivariate logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of COPD combined with PH. The evaluation value of serum ROCK1, AgRP levels on COPD combined with PH was evaluated by ROC. **Results** Compared with the healthy control group, the serum levels of ROCK1 and IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α was higher in the COPD group, the AgRP level and $FEV_1\%$, FEV_1/FVC was lower ($t=26.657, 26.350, 15.690, 12.567, 15.987, 17.235, 27.639, 26.348$, all $P<0.001$). Compared with non PH subgroups, the serum levels of ROCK1 and IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α was higher in the PH subgroup, the AgRP level and $FEV_1\%$, FEV_1/FVC was lower ($t=5.858, 4.503, 5.045, 4.455, 4.472, 6.048, 4.207, 5.206$, all $P<0.001$). Serum ROCK1 in COPD patients with PH is negatively correlated with $FEV_1\%$, FEV_1/FVC , there is a positive correlation with IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α ($r=-0.647, -0.689, 0.672, 0.656, 0.710, 0.624$, all $P<0.001$); AgRP is positively correlated with $FEV_1\%$, FEV_1/FVC , and there is a negative correlation with IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α ($r=0.627, 0.705, -0.607, -0.601, -0.661, -0.610$, all $P<0.001$). High $FEV_1\%$, FEV_1/FVC , and AgRP are independent protective factors for COPD patients with concomitant PH, IL-1 β high, IL-6 high, IL-8 high, TNF- α high and high ROCK1 are independent risk factors [OR (95% CI)=0.877 (0.770-0.999), 0.820 (0.710-0.946), 0.552 (0.359-0.850), 1.156 (1.025-1.303), 2.011 (1.160-3.485), 1.161 (1.032-1.307), 1.107 (1.025-1.197), 1.487 (1.102-1.875)]. The area under the curve of serum ROCK1, AgRP levels, and binomial combination prediction for COPD combined with PH were 0.777, 0.769, and 0.853, respectively. The AUC of binomial combination was higher than that of single prediction ($Z=2.410, 2.598, P=0.016, 0.009$). **Conclusion** The decrease in serum ROCK1 levels and the increase in AgRP levels in patients with COPD combined with PH are related to decreased lung function and inflammatory response. The combination of ROCK1 and AgRP has high value in evaluating COPD combined with PH and may become an auxiliary diagnostic indicator.

【Key words】 Chronic obstructive pulmonary disease; Pulmonary hypertension; Rho associated coiled-coil containing protein kinase 1; Agouti related neuropeptide; Assessment

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是临床最常见的慢性气道疾病, 肺动脉高压 (pulmonary hypertension, PH) 是 COPD 患者常见并发症, 也是导致患者死亡的重要原因^[1-3]。早期识别 COPD 合并 PH 对病情控制至关重要。研究表明, 炎性反应参与 PH 发生发展^[4]。Rho 关联含卷曲螺旋蛋白激酶 1 (Rho associated coiled-coil containing protein kinase 1, ROCK1) 是一种蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶, 能通过调节多条信号通路促进炎性反应发生发展^[5]。实验报道, 抑制 ROCK1 能减轻缺氧性 PH 大鼠肺动脉压力和右心室壁厚^[6]。刺鼠相关神经肽 (agouti related neuropeptide, AgRP) 是一种神经肽, 能通过调节机体代谢稳态和能量平衡抑制炎性反应, 蛋白质阵列鉴定发现, AgRP 蛋白在 COPD 合并 PH 患者血清中低表达^[7]。目前关于血清 ROCK1、AgRP 水平对 COPD 合并 PH 患者的临床意义报道较少, 本研究探讨 COPD 合并 PH 患者血清 ROCK1、AgRP 水平与肺功能、炎性因子的关系及对 COPD 合并 PH 的评估价值, 以期改善 COPD 患者预后提供参考依据, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2020 年 1 月—2022 年 7 月新疆医科大学第五附属医院呼吸与危重症科收治 COPD 患

者 150 例为 COPD 组, 男 89 例, 女 61 例, 年龄 33~85 (64.28±9.67) 岁; 体质指数 17.52~28.02 (22.93±1.93) kg/m²; 根据是否合并 PH 将 COPD 组分为 PH 亚组 39 例和非 PH 亚组 111 例。另选取同期医院体检健康志愿者 60 例为健康对照组, 男 35 例, 女 25 例, 年龄 27~81 (62.85±9.77) 岁, 体质指数 18.17~27.13 (22.74±2.01) kg/m², 2 组一般资料比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。本研究获得医院伦理委员会批准 (KY2020031021), 受试者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①符合《慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南 (2018 年)》^[8] COPD 诊断标准; ②年龄 ≥18 岁; ③病例资料完整。(2) 排除标准: ①合并肺结核、支气管哮喘等其他肺部疾病; ②合并造血、免疫、精神系统损害、恶性肿瘤、严重心肝肾功能损害; ③胸部、心脏、肺部手术史; ④长期滥用药物或有药物依赖史; ⑤其他疾病、血栓、手术等其他原因所致 PH; ⑥机械瓣膜、右心血栓、近期植入起搏器导线、严重心律失常、严重低血氧等右心导管检查禁忌证^[9]。

1.3 肺动脉高压 (PH) 诊断标准 COPD 患者入院后使用 X 射线多功能检测仪 (德国 IBA, 型号: MagicMax Universal) 行右心导管检查术, 测量患者静息时肺动脉平均压, 参考《中国肺高血压诊断和治疗指南

2018》^[10] 将肺动脉平均压 ≥ 25 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 诊断为 PH。

1.4 观测指标与方法

1.4.1 血清 ROCK1、AgRP 水平检测:于患者入院次日晨和健康对照组体检时采集空腹肘静脉血 3 ml,离心取上层血清备用,采用酶联免疫吸附法(武汉益普生物科技有限公司,试剂盒货号:MM15121H2、MM-1159H2MM-0181H1)检测 ROCK1、AgRP。

1.4.2 血清炎症因子水平检测:上述血清采用酶联免疫吸附法(武汉益普生物科技有限公司,试剂盒货号:MM15121H2、MM-1159H2MM-0181H1、MM-0049H1、MM-1558H2、MM-0122H2)检测白介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平。

1.4.3 肺功能检查:所有研究对象入院后使用肺功能仪(北京麦邦光电仪器有限公司,型号:MAS-99)测量第 1 秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV₁)、用力肺活量(forced vital capacity, FVC)和使用支气管舒张剂后 FEV₁ 占预计值百分比(FEV₁%),并计算 FEV₁/FVC 比值。

1.5 统计学方法 选用 SPSS 28.0 软件统计分析数据。符合正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用成组 *t* 检验;计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;COPD 合并 PH 患者血清 ROCK1、AgRP 与肺功能指标和炎症因子的相关性采用 Pearson 相关性分析;多因素 Logistic 回归分析 COPD 合并 PH 的危险因素;采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析血清 ROCK1、AgRP 水平预测 COPD 合并 PH 的价值。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 ROCK1、AgRP 和肺功能指标比较 COPD 组血清 ROCK1 水平高于健康对照组,AgRP 水平和 FEV₁%、FEV₁/FVC 低于健康对照组(*P* < 0.01),见表 1。

2.2 2 组血清炎症因子水平比较 COPD 组血清 IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 水平高于健康对照组(*P* < 0.05),见表 2。

2.3 2 亚组临床资料比较 2 亚组患者性别、年龄、体质指数(BMI)、吸烟史、病史比较差异无统计学意义(*P* > 0.05)。PH 亚组血清 ROCK1、IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 水平高于非 PH 亚组,AgRP 水平和 FEV₁%、FEV₁/FVC 低于非 PH 亚组(*P* < 0.01),见表 3。

表 3 非 PH 亚组与 PH 亚组临床资料比较

Tab. 3 Comparison of clinical data between non-PH subgroups and PH subgroups

组别	非 PH 亚组 (n = 111)	PH 亚组 (n = 39)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
性别(男/女)	64/47	25/14	0.497	0.481
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	63.49 \pm 10.01	66.54 \pm 8.33	1.707	0.090
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	22.81 \pm 1.83	23.27 \pm 2.17	1.279	0.203
吸烟史[例(%)]	59(53.15)	23(58.97)	0.395	0.530
病史				
高血压	24(21.62)	13(33.33)	2.130	0.144
[例(%)] 糖尿病	14(12.61)	6(15.38)	0.192	0.661
冠心病	35(31.53)	15(38.46)	0.624	0.430
ROCK1($\bar{x} \pm s$, pmol/L)	28.41 \pm 5.35	34.15 \pm 5.01	5.858	<0.001
AgRP($\bar{x} \pm s$, ng/L)	46.98 \pm 6.73	39.15 \pm 7.54	6.048	<0.001
FEV ₁ % ($\bar{x} \pm s$, %)	55.61 \pm 15.34	44.17 \pm 12.23	4.207	<0.001
FEV ₁ /FVC ($\bar{x} \pm s$)	55.66 \pm 9.48	46.14 \pm 10.76	5.206	<0.001
IL-1 β ($\bar{x} \pm s$, ng/L)	62.58 \pm 13.98	74.41 \pm 14.48	4.503	<0.001
IL-6 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)	15.45 \pm 7.11	21.94 \pm 7.60	5.045	<0.001
IL-8 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)	25.68 \pm 13.70	37.41 \pm 15.37	4.455	<0.001
TNF- α ($\bar{x} \pm s$, ng/L)	42.96 \pm 26.57	69.99 \pm 34.30	4.472	<0.001

表 1 健康对照组与 COPD 组血清 ROCK1、AgRP 和肺功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of serum ROCK1, AgRP, and lung function indicators between the healthy control group and the COPD group

组别	例数	ROCK1 (pmol/L)	AgRP (ng/L)	FEV ₁ % (%)	FEV ₁ /FVC
健康对照组	60	13.82 \pm 2.88	69.92 \pm 10.10	90.93 \pm 4.50	77.83 \pm 2.66
COPD 组	150	29.90 \pm 5.82	44.94 \pm 7.73	52.63 \pm 15.40	53.19 \pm 10.65
<i>t</i> 值		26.657	17.235	27.639	26.348
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 健康对照组与 COPD 组血清炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)

Tab. 2 Comparison of serum inflammatory factor levels between healthy control group and COPD group

组别	例数	IL-1 β	IL-6	IL-8	TNF- α
健康对照组	60	20.84 \pm 9.15	5.38 \pm 2.84	10.90 \pm 5.53	8.82 \pm 3.57
COPD 组	150	65.66 \pm 14.99	16.91 \pm 7.81	28.73 \pm 15.01	49.99 \pm 31.03
<i>t</i> 值		26.350	15.690	12.567	15.987
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.4 血清 ROCK1、AgRP 与肺功能指标和炎症因子的相关性 Pearson/Spearman 相关性分析显示, COPD 合并 PH 患者血清 ROCK1 与 FEV₁%、FEV₁/FVC 呈负相关, 与 IL-1β、IL-6、IL-8、TNF-α 呈正相关 ($P < 0.01$); AgRP 与 FEV₁%、FEV₁/FVC 呈正相关, 与 IL-1β、IL-6、IL-8、TNF-α 呈负相关 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 COPD 合并 PH 患者血清 ROCK1、AgRP 与肺功能指标和炎症因子的相关性

Tab. 4 Correlation between serum ROCK1, AgRP, lung function indicators, and inflammatory factors in patients with COPD and PH

指 标	ROCK1		AgRP	
	r 值	P 值	r 值	P 值
FEV ₁ %	-0.647	<0.001	0.627	<0.001
FEV ₁ /FVC	-0.689	<0.001	0.705	<0.001
IL-1β	0.672	<0.001	-0.607	<0.001
IL-6	0.656	<0.001	-0.601	<0.001
IL-8	0.710	<0.001	-0.661	<0.001
TNF-α	0.624	<0.001	-0.610	<0.001

2.5 COPD 合并 PH 的多因素 Logistic 回归分析 以 COPD 合并 PH 为因变量(赋值: 是为“1”, 否为“0”), 以上述结果中 $P < 0.05$ 项目为自变量进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, FEV₁% 高、FEV₁/FVC 高、AgRP 高为 COPD 患者合并 PH 的独立保护因素, IL-1β 高、IL-6 高、IL-8 高、TNF-α 高、ROCK1 高为独立危险因素 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 5 Logistic 回归分析 COPD 合并 PH 的危险因素

Tab. 5 Logistic regression analysis of risk factors for COPD combined with PH

变 量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR(95% CI)
高 FEV ₁ %	-0.131	0.067	3.872	0.049	0.877(0.770 ~ 0.999)
高 FEV ₁ /FVC	-0.199	0.073	7.414	0.006	0.820(0.710 ~ 0.946)
高 IL-1β	0.145	0.061	5.601	0.018	1.156(1.025 ~ 1.303)
高 IL-6	0.698	0.281	6.190	0.013	2.011(1.160 ~ 3.485)
高 IL-8	0.150	0.060	6.177	0.013	1.161(1.032 ~ 1.307)
高 TNF-α	0.102	0.040	6.613	0.010	1.107(1.025 ~ 1.197)
高 ROCK1	0.397	0.182	4.728	0.030	1.487(1.102 ~ 1.875)
高 AgRP	-0.594	0.220	7.279	0.007	0.552(0.359 ~ 0.850)

2.6 血清 ROCK1、AgRP 水平预测 COPD 合并 PH 的价值 绘制血清 ROCK1、AgRP 水平预测 COPD 合并 PH 价值的 ROC 曲线, 并计算曲线下面积(AUC), 结果显示, 血清 ROCK1、AgRP 水平单独与二项联合预测 COPD 合并 PH 的 AUC 分别为 0.777、0.769、0.853, 二项联合的 AUC 高于单项预测 ($Z = 2.410, 2.598, P = 0.016, 0.009$), 见表 6 和图 1。

表 6 血清 ROCK1、AgRP 水平预测 COPD 合并 PH 的价值

Tab. 6 Value of serum ROCK1 and AgRP levels in predicting COPD combined with PH

指 标	截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	约登指数
ROCK1	28.10 pmol/L	0.777	0.702 ~ 0.841	0.949	0.495	0.444
AgRP	38.83 ng/L	0.769	0.694 ~ 0.834	0.538	0.883	0.421
二项联合		0.853	0.786 ~ 0.905	0.667	0.874	0.541

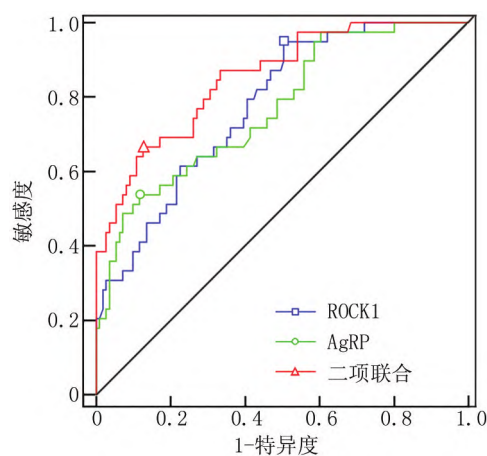


图 1 血清 ROCK1、AgRP 水平评估 COPD 合并 PH 的 ROC 曲线

Fig. 1 Receiver operating characteristic of COPD combined with PH evaluated by serum ROCK1 and AgRP levels

3 讨论

COPD 是一种异质性肺部病变, 以持续性、进行性加重的气流受限和相应呼吸系统症状为主要特征。随着病情进展, 慢性缺氧可引起肺小动脉缺氧性收缩和 内皮细胞功能障碍, 通过增加肺血管阻力导致 PH 发生, 持续 PH 可增加右心后负荷, 进而引起慢性肺源性心脏病和右心衰竭, 严重威胁患者生命安全^[11]。目前临床针对 COPD 合并 PH 尚无特异性治疗方法, 仍以治疗 COPD 为主, 常规血管扩张剂靶向药物会进一步抑制低氧引起的肺血管收缩, 加剧 COPD 患者低血氧症状, 导致 COPD 合并 PH 患者预后较差^[12]。因此还需探索 COPD 合并 PH 相关机制, 对促进 COPD 合并 PH 早期识别和患者预后改善具有重要意义。

炎症反应是 COPD 发生发展的重要机制, 在 COPD 发病前患者吸入有毒有害气体或颗粒可激活炎性细胞, 释放炎性介质并作用于气道和/或肺泡, 引起气道重塑和气流受限导致 COPD 发生, COPD 发病后持续炎症反应能损伤肺动脉内皮细胞引起肺血管重塑(肥大或增生使血管壁增厚), 导致肺血管阻力增加而引起 PH^[13]。FEV₁%、FEV₁/FVC 降低是 COPD 患者

肺功能下降的重要指标, COPD 合并 PH 后由于肺通气功能进一步下降可导致 FEV₁%、FEV₁/FVC 进一步降低^[4]。IL-1β、IL-6、IL-8、TNF-α 等系统性炎症因子是 COPD 炎性标志物, 合并 PH 的 COPD 患者因肺组织炎性反应加重可进一步升高 IL-1β、IL-6、IL-8、TNF-α 水平^[14]。本研究结果显示, COPD 患者 FEV₁%、FEV₁/FVC 降低, 血清 IL-1β、IL-6、IL-8、TNF-α 水平升高, 而合并 PH 的患者在 COPD 基础上进一步降低/升高, 符合 COPD 合并 PH 患者病情变化。

Rho/ROCK 信号通路是机体普遍存在的一条信号转导通路, ROCK1 是 Rho 最重要的下游靶效应分子, 主要表达于肺、肾、肝、脾等器官, 激活后能活化 Rho/ROCK 信号通路产生多种生物学效应^[15]。目前研究表明 ROCK1 在炎性反应方面发挥重要作用, 能激活 Toll 样受体 4、核因子 κB 等炎性信号通路促进炎性反应发生发展, 抑制 ROCK1 可抑制炎性反应^[16-17]。Liu 等^[18]实验报道, 抑制 ROCK1 信号传导能减轻 COPD 小鼠和大鼠气道阻塞与炎性反应。Penumatsa 等^[19]实验报道, 肺血管平滑肌上 ROCK1 高表达能促进肺血管平滑肌收缩和重塑。上述研究提示, ROCK1 或可成为干预 COPD 合并 PH 的靶点。本研究结果显示, COPD 患者血清 ROCK1 水平升高, 是 COPD 合并 PH 的独立危险因素, 这提示血清 ROCK1 水平升高参与 COPD 合并 PH 发生过程。分析其机制可能是 ROCK1 升高能激活炎性信号通路促进炎性反应, 引起肺血管重塑, 进而导致 PH 风险增加。肺动脉平滑肌细胞过度增殖和迁移是肺血管重塑的标志^[4]。Zhao 等^[20]研究报道, ROCK1 在缺氧诱导的肺动脉平滑肌中升高, 能激活活化 T 细胞的核因子 3 促进炎性反应, 进而促进肺动脉平滑肌细胞过度增殖和迁移。本研究结果也显示, COPD 合并 PH 患者血清 ROCK1 水平与 FEV₁%、FEV₁/FVC 呈负相关, 与 IL-1β、IL-6、IL-8、TNF-α 呈正相关, 说明血清 ROCK1 水平升高与 COPD 合并 PH 患者肺功能降低和炎性反应有关。

神经肽是存在于神经组织并参与神经系统功能的内源性活性物质, 其作用广泛且复杂, 对机体多种生理功能调节具有重要作用, 也能通过向中枢和外周神经、免疫系统发出信号, 参与 COPD 发生发展^[21]。AgRP 又称神经肽 Y, 最初研究发现其是由下丘脑 AgRP 神经元分泌的一种神经肽, 能调节糖脂代谢、产热、摄食等过程, 是代谢稳态和能量平衡的调节中枢^[22]。近年研究发现, AgRP 还是一种免疫调节剂, 能结合 AgRP Y1/Y2 受体抑制介导免疫炎性反应的各种信号通路, 包括丝裂原活化蛋白激酶、环氧合酶-2、核因子-κB、

Toll 样受体等, 发挥抗炎作用^[23]。Taniguchi 等^[24]研究报道, AgRP 在 COPD 小鼠气道上皮中表达减少, 上调 AgRP 能减轻 COPD 小鼠气道炎性反应和肺气肿。本研究结果显示, COPD 患者血清 AgRP 水平降低, AgRP 高是 COPD 合并 PH 的独立保护因子, 这提示血清 AgRP 水平降低参与 COPD 合并 PH 发生过程。分析其机制可能是 AgRP 升高能抑制炎性信号通路减轻炎性反应诱导的肺血管重塑, 进而降低 PH 风险和提升肺功能。有实验表明, AgRP 能结合 Y1 受体抑制 PH 小鼠肺血管收缩和肺动脉平滑肌细胞增殖, 减轻 PH^[25]。本研究结果也显示, COPD 合并 PH 患者血清 AgRP 水平与 FEV₁%、FEV₁/FVC 呈正相关, 与 IL-1β、IL-6、IL-8、TNF-α 呈负相关, 说明血清 AgRP 水平降低与 COPD 合并 PH 患者肺功能降低和炎性反应有关。

本研究 ROC 曲线分析显示, 血清 ROCK1 联合 AgRP 评估 PH 的 AUC 为 0.853, 较血清 ROCK1、AgRP 水平单独评估显著增加, 说明检测血清 ROCK1、AgRP 水平可能有助于临床早期发现 COPD 合并 PH 高风险患者, 指导临床及时干预和治疗, 改善患者预后。

综上所述, 血清 ROCK1 水平降低和 AgRP 水平升高与 COPD 合并 PH 独立相关, 可能通过炎性反应参与 COPD 合并 PH 发展, 血清 ROCK1 联合 AgRP 评估 COPD 合并 PH 的价值较高, 可能成为 COPD 合并 PH 的辅助诊断指标。但本研究结果还需进一步证实。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

王丽萍:设计研究方案, 实施研究过程, 论文撰写; 温春生:设计论文框架; 张保:进行文献调研与整理; 王恩光、周艳:参与文章撰写

参考文献

- [1] 慢性阻塞性肺疾病急性加重诊治专家组. 慢性阻塞性肺疾病急性加重诊治专家组. 慢性阻塞性肺疾病急性加重诊治中国专家共识(2023年修订版)[J]. 国际呼吸杂志, 2023, 43(2): 132-149. DOI:10.3760/cma.j.cn131368-20221123-01066. Expert group on management of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Expert consensus on the acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in China (revision in 2023)[J]. Int J Respir, 2023, 43(2): 132-149. DOI: 10.3760/cma.j.cn131368-20221123-01066.
- [2] 李若瞳, 饶蓁蓁, 傅晏红, 等. 2030年中国慢性阻塞性肺疾病的疾病负担预测与危险因素控制效果模拟[J]. 中华流行病学杂志, 2022, 43(2): 201-206. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210803-00606. Li RT, Rao ZZ, Fu YH, et al. Prediction on the burden of disease of chronic obstructive pulmonary disease and simulation of the effectiveness of controlling risk factors in China by 2030[J]. Chin J Epidemiol, 2022, 43(2): 201-206. DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20210803-00606.

- [3] 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. 慢性阻塞性肺疾病急性加重高风险患者识别与管理中国专家共识[J]. 国际呼吸杂志, 2022, 42 (24): 1845-1863. DOI: 10. 3760/cma. j. cn131368-20221030-00961.
- Chronic Obstructive Pulmonary Disease Group of Respiratory Branch of Chinese Medical Association, Chronic Obstructive Pulmonary Disease Committee of Respiratory Physician Section of Chinese Medical Doctor Association. Expert consensus on identification and management of patients at high risk for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in China[J]. Int J Respir, 2022, 42 (24): 1845-1863. DOI: 10. 3760/cma. j. cn131368-20221030-00961.
- [4] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组,中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会,全国肺栓塞与肺血管病防治协作组,等. 中国肺动脉高压诊断与治疗指南(2021 版)[J]. 中华医学杂志, 2021, 101 (1): 11-51. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112137-20201008-02778.
- Pulmonary Embolism and Pulmonary Vascular Disease Group, Respiratory Disease Branch of Chinese Medical Association, Pulmonary Embolism and Pulmonary Vascular Disease Working Committee of Respiratory Physician Branch of Chinese Medical Doctor Association, National Collaborative Group for Prevention and Treatment of Pulmonary Embolism and Pulmonary Vascular Disease, et al. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension (2021 edition)[J]. Natl Med J China, 2021, 101 (1): 11-51. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112137-20201008-02778.
- [5] 王国强,张丽美,李娜,等. ROCK1 和 ROCK2 与心血管病的研究进展[J]. 华南国防医学杂志, 2021, 35 (1): 72-75. DOI: 10. 13730/j. issn. 1009-2595. 2021. 01. 019.
- Wang GQ, Zhang LM, Li N, et al. Research progress of ROCK1 and ROCK2 and cardiovascular disease[J]. Mil Med J S China, 2021, 35 (1): 72-75. DOI: 10. 13730/j. issn. 1009-2595. 2021. 01. 019.
- [6] Wei Q, Li H, Chen Y, et al. Perk heterozygosity ameliorates chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension and right ventricular hypertrophy in male rats[J]. Clin Exp Hypertens, 2022, 44 (1): 46-56. DOI: 10. 1080/10641963. 2021. 1984501.
- [7] Deem JD, Faber CL, Morton GJ. AgRP neurons: Regulators of feeding, energy expenditure, and behavior[J]. FEBS J, 2022, 289 (8): 2362-2381. DOI: 10. 1111/febs. 16176.
- [8] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等. 慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南(2018 年)[J]. 中华全科医师杂志, 2018, 17 (11): 856-870. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1671-7368. 2018. 11. 002.
- [9] Cook DP, Xu M, Martucci VL, et al. Clinical insights into pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Pulm Circ, 2022, 12 (1): e12006. DOI: 10. 1002/pul2. 12006.
- [10] 中华医学会心血管病学分会肺血管病学组,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国肺高血压诊断和治疗指南 2018[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46 (12): 933-964. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-3758. 2018. 12. 006.
- [11] Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension[J]. Eur Respir J, 2023, 61 (1): 2200879. DOI: 10. 1183/13993003. 00879-2022.
- [12] 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. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112147-20210109-00031.
- [13] 缪美琪,冯晓岚,尹小龙,等. 免疫炎症在肺动脉高压中的研究进展[J]. 临床内科杂志, 2022, 39 (3): 148-151. DOI: 10. 3969/j. issn. 1001-9057. 2022. 03. 002.
- [14] 唐春冬,周文武,张芝云,等. COPD 患者血清炎症细胞因子水平与肺动脉压力的相关性[J]. 国际呼吸杂志, 2022, 42 (18): 1376-1381. DOI: 10. 3760/cma. j. cn131368-20220614-00481.
- [15] 韩佳寅,易艳,梁爱华,等. Rho/ROCK 信号通路研究进展[J]. 药学报, 2016, 51 (6): 853-859. DOI: 10. 16438/j. 0513-4870. 2015-0906.
- [16] Gruber E, Heyward C, Cameron J, et al. Toll-like receptor signaling in macrophages is regulated by extracellular substrate stiffness and Rho-associated coiled-coil kinase (ROCK1/2)[J]. Int Immunol, 2018, 30 (6): 267-278. DOI: 10. 1093/intimm/dxy027.
- [17] Tu PC, Pan YL, Liang ZQ, et al. Mechanical stretch promotes macrophage polarization and inflammation via the RhoA-ROCK/NF- κ B pathway[J]. Biomed Res Int, 2022, 2022: 6871269. DOI: 10. 1155/2022/6871269.
- [18] Liu D, Xu W, Tang Y, et al. Nebulization of risedronate alleviates airway obstruction and inflammation of chronic obstructive pulmonary diseases via suppressing prenylation-dependent RAS/ERK/NF- κ B and RhoA/ROCK1/MLCP signaling[J]. Respir Res, 2022, 23 (1): 380. DOI: 10. 1186/s12931-022-02274-5.
- [19] Penumatsa KC, Singhal AA, Warburton RR, et al. Vascular smooth muscle ROCK1 contributes to hypoxia-induced pulmonary hypertension development in mice[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2022, 604: 137-143. DOI: 10. 1016/j. bbr. 2022. 02. 064.
- [20] Zhao M, Wang W, Lu Y, et al. MicroRNA-153 attenuates hypoxia-induced excessive proliferation and migration of pulmonary arterial smooth muscle cells by targeting ROCK1 and NFATc3[J]. Mol Med Rep, 2021, 23 (3): 194. DOI: 10. 3892/mmr. 2021. 11833.
- [21] Caramori G, Casolari P, Barczyk A, et al. COPD immunopathology[J]. Semin Immunopathol, 2016, 38 (4): 497-515. DOI: 10. 1007/s00281-016-0561-5.
- [22] 王梦远,王俊博,唐致恒,等. AgRP/NPY 神经元代谢调控功能研究进展[J]. 生理科学进展, 2019, 50 (1): 67-75. DOI: 10. 3969/j. issn. 0559-7765. 2019. 01. 014.
- [23] Boutagougou Boudjadja M, Culotta I, De Paula GC, et al. Hypothalamic AgRP neurons exert top-down control on systemic TNF- α release during endotoxemia[J]. Curr Biol, 2022, 32 (21): 4699-4706. e4. DOI: 10. 1016/j. cub. 2022. 09. 017.
- [24] Taniguchi A, Oda N, Morichika D, et al. Protective effects of neuropeptide Y against elastase-induced pulmonary emphysema[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2022, 322 (4): L539-L549. DOI: 10. 1152/ajplung. 00353. 2020.
- [25] Cmkovic S, Egemnazarov B, Jain P, et al. NPY/Y₁ receptor-mediated vasoconstrictory and proliferative effects in pulmonary hypertension[J]. Br J Pharmacol, 2014, 171 (16): 3895-3907. DOI: 10. 1111/bph. 12751.

(收稿日期:2023-04-06)