

• 慢病专题:呼吸系统相关疾病 •

胱抑素 C 与 AECOPD 合并肺动脉栓塞的相关性研究

王萌萌, 齐文艳, 夏 宇

(新疆医科大学第一附属医院呼吸与呼吸危重症中心, 新疆 乌鲁木齐 830054)

[摘要] **目的** 分析胱抑素 C(CysC)与慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)合并肺动脉栓塞(PTE)的关系。**方法** 回顾性收集 2022 年 12 月至 2023 年 12 月在该院住院的 149 例肾功能正常的 AECOPD 患者临床资料及 CysC 等指标,依据 CT 肺动脉造影结果分为 AECOPD 组(98 例)和合并组(AECOPD 合并 PTE, 51 例)。比较 2 组 CysC、白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(N)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、D-二聚体、超敏-C 反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)水平和 pH 值等指标,采用多因素 logistic 回归分析 AECOPD 合并 PTE 的高危因素,并利用受试者工作特征(ROC)曲线评估 CysC 在预测 AECOPD 合并 PTE 中的效能。**结果** 合并组 CysC、WBC、N、NLR、D-二聚体、hs-CRP、IL-6 水平及 pH 值高于 AECOPD 组,而 PaCO₂ 水平低于 AECOPD 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。N、CysC 水平升高是 AECOPD 合并 PTE 的高危因素($P<0.05$)。CysC 预测 AECOPD 合并 PTE 的曲线下面积(AUC)为 0.715(95% CI 0.62~0.81, $P<0.001$),最佳截断值为 0.945 mg/L,灵敏度为 66.7%,特异度为 72.4%。**结论** 急性炎症反应及其严重程度在 AECOPD 合并 PTE 中发挥了重要作用,血清 CysC 对于预测 AECOPD 合并 PTE 具有一定的临床意义。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病急性加重; 肺动脉栓塞; 胱抑素 C; 危险因素
DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2025.12.009 **中图法分类号:**R563.5
文章编号:1009-5519(2025)12-2780-04 **文献标识码:**A

Study on the correlation between cystatin C and AECOPD combined with pulmonary embolism

WANG Mengmeng, QI Wenyan, XIA Yu

(Respiratory and Critical Care Center, the First Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830054, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the relationship between cystatin C(CysC) and acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease(AECOPD) combined with pulmonary embolism(PTE). **Methods** A retrospective collection was conducted on clinical data and CysC indicators of 149 AECOPD patients with normal renal function admitted to the hospital from December 2022 to December 2023. Based on CT pulmonary angiography results, they were divided into AECOPD group(98 cases) and combined group(AECOPD combined with PTE, 51 cases). The indicators including CysC, white blood cell(WBC), neutrophil count(N), neutrophil/lymphocyte ratio(NLR), D-dimer, high-sensitivity C-reactive protein(hs-CRP), interleukin-6(IL-6), arterial partial pressure of carbon dioxide(PaCO₂) levels, and pH between the two group were compared. Multivariate logistic regression was used to analyze the high-risk factors for AECOPD combined with PTE, and the receiver operating characteristic(ROC) curve was used to evaluate the efficacy of CysC in predicting AECOPD combined with PTE. **Results** The levels of CysC, WBC, N, NLR, D-dimer, hs-CRP, IL-6 and pH values in the merged group were higher than those in the AECOPD group, while the PaCO₂ level was lower than that in the AECOPD group, with statistical significance($P<0.05$). Elevated levels of N and CysC were high-risk factors for AECOPD combined with PTE. The area under the curve(AUC) predicted by CysC for AECOPD combined with PTE was 0.715(95% CI 0.62—0.81, $P<0.001$), with an optimal cutoff value of 0.945 mg/L, sensitivity of 66.7%, and specificity of 72.4%. **Conclusion** Acute inflammatory response and its severity play an important role in AECOPD combined with PTE, and serum CysC has certain clinical significance in predicting AECOPD combined with PTE.

[Key words] Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; Pulmonary embolism; Cystatin C; Risk factors

作者简介:王萌萌(1992—),博士研究生,住院医师,主要从事肺栓塞及肺动脉高压方面研究。

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种以气流受限为特征的肺部疾病,具有进行性发展的特点。我国 COPD 总患病率为 8.2%,呈上升趋势,给公共卫生带来了较大负担^[1]。感染、环境污染等因素可引发 COPD 急性加重(AECOPD),而 AECOPD 是 COPD 患者死亡的主要原因^[2]。有研究显示,AECOPD 患者的肺动脉栓塞(PTE)患病率为 19.9%,但 AECOPD 合并 PTE 的患者缺乏典型临床表现,导致诊断困难,延误治疗^[3]。CT 肺动脉造影(CTPA)是目前诊断 PTE 的重要无创方法,但过度使用会增加患者经济负担和潜在的造影剂性肾损害等不良影响。

胱抑素 C(CysC)作为肾功能标志物,与 COPD 和 AECOPD 密切相关,其水平升高可能代表 COPD 的进展^[4]。此外,TELO 等^[5]研究发现,CysC 对 COPD 的诊断具有一定价值。在肾功能正常人群中,CysC 与下肢深静脉血栓、PTE、急性心肌梗死等心血管疾病的发生和死亡率显著相关^[6-7],但关于 CysC 对 AECOPD 合并 PTE 患者早期诊断价值的研究较少见。本研究探讨了 CysC 对 AECOPD 合并 PTE 的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性选取 2022 年 12 月至 2023 年 12 月在本院住院的 149 例肾功能正常的 AECOPD 患者,根据 CTPA 结果分为 AECOPD 组(98 例)和合并组(AECOPD 合并 PTE,51 例)。纳入标准:COPD 和 AECOPD 诊断依据中华医学会《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)》^[8],PTE 诊断依据 2018 年中华医学会《肺血栓栓塞症诊治与预防指南》^[9]。排除标准:(1)未行肺功能检查及 CTPA 检查;(2)合并肝肾系统疾病,肾小球滤过率小于 90 mL/(min·1.73 m²),血肌酐水平大于或等于 132.6 μmol/L,谷丙转氨酶、谷草转氨酶水平大于或等于正常上限 3 倍

以上;(3)恶性肿瘤、创伤、术后;(4)合并血液疾病;(5)合并自身免疫性疾病;(6)资料缺乏。

1.2 方法 收集患者一般临床资料,包括性别、年龄、吸烟史、高血压病史、糖尿病史、冠心病史和肺动脉高压病史。根据心脏彩色多普勒超声心动图评估肺动脉收缩压。根据 CTPA 明确有无 PTE 或充盈缺损。收集患者入院后首次送检的血清学指标,包括 CysC、白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(N)、淋巴细胞计数(L)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、血红蛋白(Hb)、血小板计数(PLT)、红细胞分布宽度(RDW)、纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体、超敏-C 反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、降钙素原(PCT)、动脉血氧分压(PaO₂)、动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)和 pH 值。

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 软件进行统计学分析。符合正态性的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态性的计量资料以中位数(四分位间距)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,组间比较采用 t 检验或 Z 检验。计数资料以例数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。相关性采用 Spearman 秩相关系数分析。绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估 CysC 在 AECOPD 合并 PTE 中的预测作用。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组一般资料比较 2 组年龄比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);而 2 组在性别、吸烟史、高血压史、糖尿病史、冠心病史、肺动脉高压史方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 2 组血清 CysC 等指标比较 合并组 CysC、WBC、N、NLR、D-二聚体、hs-CRP、IL-6 水平及 pH 值高于 AECOPD 组,而 PaCO₂ 水平低于 AECOPD 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 2 组一般资料比较

项目	AECOPD 组($n=98$)	合并组($n=51$)	t/χ^2	P
性别(男/女, n/n)	63/35	31/20	0.177	0.674
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	68.3 $\pm$ 9.9	72.9 $\pm$ 8.0	-3.100	0.002
吸烟[$n(\%)$]	35(35.7)	18(35.3)	0.003	0.959
高血压[$n(\%)$]	45(45.9)	23(45.1)	0.009	0.924
糖尿病[$n(\%)$]	12(12.2)	8(15.7)	0.342	0.559
冠心病[$n(\%)$]	20(20.4)	14(27.5)	0.945	0.331
肺动脉高压[$n(\%)$]	47(48.0)	28(54.9)	0.647	0.421

表 2 2 组血清 Cys-C 等指标比较

项目	AECOPD 组($n=98$)	合并组($n=51$)	t/Z	P
WBC[$M(P_{25}, P_{75}), \times 10^9 L^{-1}$]	6.97(5.59, 8.74)	8.29(6.09, 10.51)	-2.397	0.017
N[$M(P_{25}, P_{75}), \times 10^9 L^{-1}$]	4.51(3.48, 5.94)	5.49(3.87, 8.43)	-2.509	0.012

续表 2 2 组血清 Cys-C 等指标比较

项目	AECOPD 组(<i>n</i> =98)	合并组(<i>n</i> =51)	<i>t</i> / <i>Z</i>	<i>P</i>
L($\bar{x}\pm s, \times 10^9 L^{-1}$)	1.58±0.69	1.43±0.70	1.201	0.232
NLR[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), %]	3.03(2.05, 5.13)	4.36(2.61, 6.80)	−2.501	0.012
Hb[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), g/L]	140.0(129.8, 148.0)	134.0(126.0, 144.0)	−1.951	0.051
PLT[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), $\times 10^9 L^{-1}$]	237.5(176.8, 277.0)	227.0(190.0, 303.0)	−0.506	0.613
RDW[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), %]	13.20(12.60, 14.13)	13.50(12.90, 14.70)	−1.563	0.118
CysC[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), mg/L]	0.84(0.71, 0.96)	1.02(0.88, 1.36)	−4.306	<0.001
FIB[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), g/L]	3.72(3.29, 4.32)	3.99(3.42, 4.72)	−0.878	0.380
D-二聚体[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), ng/mL]	272.5(155.5, 462.0)	602.0(277.0, 1 195.0)	−4.347	<0.001
hs-CRP[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), mg/L]	8.22(2.43, 14.77)	23.60(9.76, 36.28)	−3.845	<0.001
IL-6[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), pg/mL]	6.88(3.69, 15.31)	14.44(7.36, 50.06)	−3.521	<0.001
PCT[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), ng/mL]	0.04(0.02, 0.05)	0.05(0.02, 0.09)	−2.003	0.045
LDH[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), U/L]	186.00(157.00, 209.05)	204.60(172.20, 246.60)	−2.699	0.007
pH[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	7.40(7.37, 7.42)	7.40(7.38, 7.45)	−1.996	0.046
PaO ₂ [<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), mmHg]	74.55(63.93, 82.55)	72.00(62.00, 82.60)	−0.458	0.647
PaCO ₂ [<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), mmHg]	39.60(35.85, 46.08)	36.50(33.00, 41.50)	−2.357	0.018

2.3 AECOPD 合并 PTE 的影响因素分析 N、CysC 水平升高是 AECOPD 合并 PTE 的高危因素 (*P*<0.05)。见表 3。

表 3 AECOPD 合并 PTE 的影响因素分析

项目	<i>B</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	
					下限	上限
N	0.213	7.384	0.007	1.238	1.061	1.443
PaCO ₂	−0.039	3.852	0.050	0.962	0.925	1.000
CysC	0.384	19.100	<0.001	1.468	1.236	1.743
常量	−3.851	10.214	0.001	0.021	—	—

注：—表示无此项。

2.4 CysC 预测 AECOPD 合并 PTE 的 ROC 曲线分析 CysC 预测 AECOPD 合并 PTE 的曲线下面积 (AUC) 为 0.715(95%*CI* 0.62~0.81, *P*<0.001), 最佳截断值为 0.945 mg/L, 灵敏度为 66.7%, 特异度为 72.4%。见图 1。

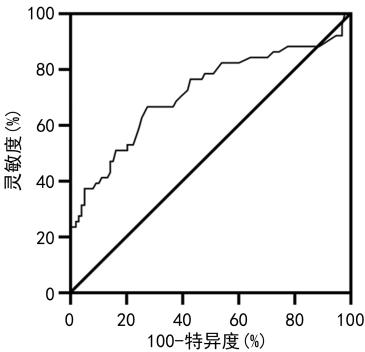


图 1 血清 Cys-C 预测 AECOPD 合并 PTE 的 ROC 曲线

3 讨 论

由于人口老龄化、环境污染等原因, COPD 患病

率可能继续上升^[1]。COPD 患者本身的缺氧、氧化应激、血管内皮功能障碍、血栓前状态和长期持续的低度全身性炎症状态均可能增加发生 PTE 的风险^[10-11]。在心血管疾病系统中, PTE 也是常见死亡原因之一。随着医疗水平的发展、对 PTE 的深入了解、诊断及相关水平的进一步提升, 目前对 PTE 的及早诊断有了显著改善。但是, 当 AECOPD 合并 PTE 时, 二者在临床表现上无显著差异, 可能导致患者因未得到及时诊治而死亡^[3]。

感染引起的气道及全身急性炎症反应是 AECOPD 最常见的原因, 可引起 WBC、CRP 等炎症标志物水平升高^[2, 12]。炎症反应与凝血密切相关, 可导致体内血液处于高凝状态, 而急性炎症的刺激可能是 PTE 形成的一个强烈诱发因素^[13]。本研究结果显示, AECOPD 合并 PTE 患者 WBC、N、NLR、hs-CRP、IL-6 等炎症指标水平显著高于 AECOPD 患者, 提示急性炎症反应和更严重的炎症反应在 AECOPD 中使血液高凝, 促进血栓形成, 参与 PTE 发生。本研究结果显示, N 水平升高可能是 AECOPD 患者发生 PTE 的重要危险因素 (*OR* = 1.238, 95%*CI* 1.061~1.443)。这些证据表明更程度的炎症反应可能会进一步增加 PTE 发生风险。一方面, 炎症反应可以通过诱发凝血系统, 增加血小板对凝血酶的反应性, 导致血液高凝; 另一方面, 炎症导致的血管内皮损伤会减弱血管内皮细胞的抗凝作用^[14]。

CysC 属于一种重要的半胱氨酸蛋白酶抑制剂, 可以保护人体细胞免受内源性和外源性蛋白酶的不当水解。因此, CysC 水平也被认为间接反映了组织蛋白酶的活性, 而蛋白酶和抗蛋白酶的失衡是 COPD

的重要发病机制之一^[4]。同时有研究表明,AECOPD 患者 CysC 水平显著升高,且与肺功能呈负相关^[15]。一项关于 477 例 AECOPD 住院患者的研究表明,即使调整了混杂因素的影响,当 CysC 水平大于或等于 1.59 mg/L 时仍与住院死亡率显著相关^[16]。CysC 水平与血栓之间似乎也存在着某种联系。国外在对 3 251 例肾功能正常的受试者进行随访时发现,CysC 水平大于或等于 0.87 mg/L 患者发生血栓栓塞的风险是 CysC 水平小于或等于 0.72 mg/L 患者的 2.5 倍,CysC 水平每升高 0.11 mg/L,总血栓栓塞的风险增加 43%^[6]。本研究结果显示,合并组 CysC 水平为 1.02(0.88,1.36)mg/L,明显高于单纯 AECOPD 组的 0.84(0.71,0.96)mg/L,且 CysC 水平升高是 AECOPD 合并 PTE 的重要危险因素(OR = 1.468, 95%CI 1.236~1.743)。这意味着 CysC 水平每升高 0.1 mg/L 时,发生 PTE 的风险增加 1.4 倍。TUTAR 等^[17]研究证实,与健康人群相比,CysC 水平每升高 1 mg/dL,患 PTE 的风险增加 12 倍。尽管目前已经了解到 CysC 与心血管疾病之间的机制可能与促进动脉粥样斑块的形成有关,但是对于 CysC 水平升高和 PTE 之间的具体机制尚不明确,不过可以推测其与肾小球滤过率受损无关的其他病理、生理途径有关^[6]。本研究通过 ROC 曲线分析评估了 CysC 水平对于 AECOPD 合并 PTE 的预测价值,结果显示,CysC 水平对于 AECOPD 合并 PTE 具有一定的预测作用。

综上所述,炎症反应的严重程度可能在病理、生理状态下增加了 AECOPD 合并 PTE 的易感性,通过有效地抑制炎症反应可能有助于减少 PTE 的发生。CysC 水平可能有助于早期发现和诊治 PTE,从而改善患者预后。

参考文献

[1] WANG C,XU J,YANG L,et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health[CPH] study): A national cross-sectional study[J]. Lancet,2018,391(10131):1706-1717.

[2] SAPEY E,STOCKLEY R A. COPD exacerbations. 2: Aetiology[J]. Thorax,2006,61(3):250-258.

[3] RIZKALLAH J,MAN S F P,SIN D D. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: A systematic review and metaanalysis[J]. Chest,2009,135(3):786-793.

[4] CHAI L,FENG W,ZHAI C,et al. The association between cystatin C and COPD: A meta-analysis and systematic review[J]. BMC Pulm Med,2020,20(1):182.

[5] TELO S,KULUÖZTÜRK M,DEVECİ F,et al. Serum cystatin C levels in COPD: Potential diagnostic value and

relation between respiratory functions[J]. J Med Biochem,2018,37(4):434-440.

[6] BRODIN E E,BRÆKKAN S K,VIK A,et al. Cystatin C is associated with risk of venous thromboembolism in subjects with normal kidney function: The Tromsø study [J]. Haematologica,2012,97(7):1008-1013.

[7] EINWOEGERER C F,DOMINGUETI C P. Association between increased levels of cystatin C and the development of cardiovascular events or mortality: A systematic review and meta-analysis[J]. Arq Bras Cardiol,2018,111(6):796-807.

[8] 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(2013 年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志,2013,36(4):255-264.

[9] 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. 肺血栓栓塞症诊治与预防指南[J]. 中华医学杂志,2018,98(14):1060-1087.

[10] MEJZA F,LAMPRECHT B,NIŻANKOWSKA-MOGILNICKA E,et al. Arterial and venous thromboembolism in chronic obstructive pulmonary disease: From pathogenic mechanisms to prevention and treatment[J]. Pneumonol Alergol Pol,2015,83(6):485-494.

[11] PARK S H. Pulmonary embolism is more prevalent than deep vein thrombosis in cases of chronic obstructive pulmonary disease and interstitial lung diseases[J]. Springerplus,2016,5(1):1777.

[12] MACNEE W. Systemic inflammatory biomarkers and comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Ann Med,2013,45(3):291-300.

[13] GRIMNES G,ISAKSEN T,TICHELAAR Y I G V,et al. C-reactive protein and risk of venous thromboembolism: Results from a population-based case-crossover study[J]. Haematologica,2018,103(7):1245-1250.

[14] POLOSA R,CACCIOLA R R,PROSPERINI G,et al. Endothelial-coagulative activation during chronic obstructive pulmonary disease exacerbations[J]. Haematologica,2008,93(8):1275-1276.

[15] ZHANG M,LI Y,YANG X,et al. Serum cystatin C as an inflammatory marker in exacerbated and convalescent COPD patients[J]. Inflammation,2016,39(2):625-631.

[16] HU G,WU Y,ZHOU Y,et al. Cystatin C as a predictor of in-hospital mortality after exacerbation of COPD[J]. Respir Care,2016,61(7):950-957.

[17] TUTAR N,KEMIK N A,YILMAZ I,et al. Is serum cystatin C a predictor of acute pulmonary thromboembolism in patients with normal renal function? [J]. Clin Appl Thromb Hemost,2015,21(6):533-538.