

本文引用:胡来明. Rho 关联含卷曲螺旋蛋白激酶 1 的表达与老年慢性阻塞性肺疾病并发肺动脉高压患者肺动脉压的相关性 [J]. 新乡医学院学报, 2014, 31 (4): 282-283, 286.

【临床研究】

Rho 关联含卷曲螺旋蛋白激酶 1 的表达与老年慢性阻塞性肺疾病并发肺动脉高压患者肺动脉压的相关性

胡来明

(湖北医药学院附属襄阳医院老年病科,湖北 襄阳 441000)

摘要: **目的** 探讨 Rho 关联含卷曲螺旋蛋白激酶 1 (ROCK1) 的表达与老年慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 并发肺动脉高压 (PHT) 患者肺动脉压 (PAP) 的相关性。**方法** 78 例 COPD 患者依据患者是否并发 PHT 分为观察组 (COPD 并发 PHT 组) 38 例和对照组 (单纯 COPD 组) 40 例, 比较 2 组患者 PAP、ROCK1、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C 反应蛋白 (CRP) 水平, 并对 ROCK1 水平与 COPD 并发 PHT 患者 PAP 的相关性进行分析。**结果** 观察组患者 PAP、单核细胞 ROCK1 及血清 ROCK1、TNF- α 、CRP 水平显著高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.001$)。COPD 并发 PHT 患者的血清和单核细胞 ROCK1 水平与 PAP 呈正相关 ($P < 0.001$)。**结论** 血清和单核细胞内 ROCK1 表达升高可能与 COPD 患者出现 PHT 有关, ROCK1 可以作为干预 COPD 向 PHT 进展的新靶点。

关键词: Rho 关联含卷曲螺旋蛋白激酶;慢性阻塞性肺疾病;肺动脉高压

中图分类号: R714.253 文献标志码: A 文章编号: 1004-7239(2014)04-0282-03

Correlation between Rho associated coiled coil forming protein kinase 1 and pulmonary arterial pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease complicated with pulmonary hypertension

HU Lai-ming

(Department of Geriatrics, Xiangyang Hospital Affiliated to Hubei Medical College, Xiangyang 441000, Hubei Province, China)

Abstract: Objective To study the correlation between Rho associated coiled coil forming protein kinase 1 (ROCK1) and pulmonary arterial pressure (PAP) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) complicated with pulmonary hypertension (PHT). **Methods** Seventy-eight patients with COPD were divided into observation group (COPD complicated with PHT group, $n=38$) and control group (simple COPD group, $n=40$) according to whether complicated with PHT. The levels of PAP, ROCK1, tumor necrosis factor α (TNF- α) and C-reactive protein (CRP) were compared between the two groups. The correlation between ROCK1 and PAP in patients with COPD and PHT was analyzed. **Results** The levels of PAP, ROCK1 in monocyte and serum, TNF- α and CRP in observation group were significantly higher than those in control group ($P<0.001$). The ROCK1 level in serum and monocyte was positively correlated to PAP in patients with COPD complicated with PHT. **Conclusion** The high expression of ROCK1 in serum and monocyte may play a key role in the development of PHT in COPD patients.

Key words: Rho associated coiled coil forming protein kinase; chronic obstructive pulmonary disease; pulmonary hypertension

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种严重的慢性呼吸系统疾病, 临床上可呈缓慢进行性发展, 严重影响患者的劳动能力和生活质量^[1-2]。该病多发于老年人, 而我国是个老年人口大国, 老年 COPD 患者逐年增多。COPD 在病程中会并发肺动脉高压 (pulmonary hypertension, PHT), 严重者可导致肺源性心脏病, 甚至死亡^[3]。研究表明, Rho 关联含卷曲螺旋蛋白激酶 1

(Rho associated coiled coil forming protein kinase 1, ROCK1) 与血管增生、血管重构等过程密切相关^[4]。本研究旨在探讨 ROCK1 的表达与 CPOD 并发 PHT 患者肺动脉压 (pulmonary arterial pressure, PAP) 的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 1 月至 2013 年 6 月在湖北医药学院附属襄阳医院接受治疗的 COPD 患者;所有患者年龄 ≥ 60 岁,均经临床、肺功能、影像学等检查明确诊断为 COPD;患者未并发先天性心血管疾病、支气管扩张及严重肝肾功能障碍;患者临

DOI: 10.7683/xyxyxb.2014.04.012

收稿日期:2014-01-13

作者简介:胡来明(1964-),男,湖北蕲春人,学士,副主任医师,研究方向:老年慢性阻塞性肺疾病。

床资料完整。本研究共纳入研究对象 78 例,依据患者是否并发 PHT 分为 2 组:观察组(COPD 并发 PHT 组)38 例,男 25 例,女 13 例,平均年龄(66.45 ± 4.25)岁,体质指数(body mass index, BMI) (22.12 ± 1.13) $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$,病程(9.27 ± 3.25)a;对照组(单纯 COPD 组)40 例,男 23 例,女 17 例,平均年龄(67.11 ± 4.21)岁, BMI (22.21 ± 1.68) $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$,病程(8.67 ± 2.35)a;2 组患者性别、年龄、病程及 BMI 比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 相关定义 COPD 定义:吸入支气管扩张药物后第 1 秒用力呼气容积/用力呼气肺活量 $< 70\%$ 及第 1 秒用力呼气容积 $< 80\%$ 。PHT 定义:出现下肢水肿及气促等临床表现, $\text{PAP} \geq 25 \text{ mmHg}$ ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$)。

1.3 方法

1.3.1 PAP 测量 采用右心导管法检测及评估 PAP。

1.3.2 标本采集及处理 所有受试者均于清晨采集外周静脉血 5 mL。采血后立即离心留取血清标本,放置于 -80°C 液氮中冷存待测。

1.3.3 ROCK1 表达检测 血清 ROCK1 检测采用表 1 2 组患者 PAP、ROCK1、TNF- α 及 CRP 水平比较

Tab.1 Comparison of the levels of PAP, ROCK1, TNF- α and CRP between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PAP/mmHg	单核细胞 ROCK1/%	血清 ROCK1/($\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	TNF- α /($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	CRP/($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照组	40	26.32 ± 5.18	11.28 ± 4.23	22.56 ± 6.31	12.34 ± 3.12	7.27 ± 2.31
观察组	38	52.38 ± 12.87	30.23 ± 8.26	35.87 ± 9.37	22.34 ± 6.63	13.23 ± 5.35
t		11.841	12.850	7.392	8.592	6.443
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:1 mmHg = 0.133 kPa。

3 讨论

COPD 是老年人群的高发病和常见病,该病表现为缓解与活动相交替的特点,疾病反复发作,并伴随着复杂的免疫学和组织学改变,最终可导致 PHT、肺源性心脏病等严重并发症^[5-7]。COPD 患者一旦出现 PHT,生活质量将会进一步降低^[8]。如何提高 COPD 的治疗水平,预防其向 PHT 进展,需要从分子学研究发掘突破点。有研究表明,在分子水平上 ROCK1 的表达可以上调促炎性因子、纤维化因子水平、血栓形成及氧化应激,同时可以下调一氧化氮合酶^[9]。ROCK1 可通过 Erk 信号通路,促进肺动脉平滑肌增殖,导致血管重构;同时可促进血小板生长因子、血管紧张素等的表达,加重血管功能的紊乱,最终导致血管平滑肌增生、肥厚^[10]。这些研究结果提示,ROCK1 可成为干预 COPD 向 PHT 进展的靶点。

酶联免疫吸附法,试剂盒购于美国 R&D 公司;单核细胞中 ROCK1 表达采用流式细胞仪检测。

1.3.4 血清肿瘤坏死因子- α (tumour necrosis factor, TNF- α) 及 C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 水平的检测 采用酶联免疫吸附法,试剂盒购于美国 R&D 公司。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 19.0 软件进行统计分析,计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,两两比较采用 t 检验,相关性分析采用 Pearson 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者 PAP、ROCK1、TNF- α 、CRP 水平比较 结果见表 1。观察组患者 PAP、单核细胞 ROCK1 及血清 ROCK1、TNF- α 、CRP 水平显著高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.001$)。

2.2 COPD 并发 PHT 患者血清和单核细胞中 ROCK1 水平与 PAP 的相关性 COPD 并发 PHT 患者血清 ROCK1 水平与 PAP 呈正相关($r = 0.624$, $P < 0.001$);单核细胞 ROCK1 水平与 PAP 呈正相关($r = 0.459$, $P < 0.01$)。

本研究结果显示,观察组患者 PAP、单核细胞 ROCK1 及血清 ROCK1、TNF- α 、CRP 水平显著高于对照组,提示 COPD 并发 PHT 患者处于慢性炎症状态,COPD 向 PHT 进展过程中单核细胞可能发挥了重要作用。进一步相关性分析发现,观察组患者血清和单核细胞 ROCK1 水平与 PAP 呈正相关,说明 ROCK1 在 COPD 患者发生 PHT 过程中发挥了重要作用。这些研究结果提示,ROCK1 可以作为干预 COPD 向 PHT 进展的新靶点。

参考文献:

[1] Wang H Y, Xu Q F, Yuan W, *et al.* A new method for rating dyspnea during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126 (19): 3616-3620.
[2] 张鸿, 兰映霞, 杨志伟, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者炎性因子水平及糖代谢状态[J]. 新乡医学院学报, 2013, 30 (4): 312-314.

性粒细胞趋化,吸引并激活中性粒细胞脱颗粒,释放弹性蛋白酶或溶酶体,损伤内皮细胞,使微循环血流淤滞,组织坏死,造成器官功能损伤,调节肿瘤血管生成,增强肿瘤细胞入侵、发生、生长和转移过程^[4]。本研究显示,胃癌患者血清中炎症细胞因子 IL-6、IL-8 和 TNF- α 明显升高,并与肿瘤的 TNM 分期密切相关。CRP 是机体受到微生物感染或组织损伤等炎症性刺激时肝细胞合成的急性时相反应蛋白。急性相反应是恶性肿瘤的普遍特点。这是因为肿瘤本身释放细胞因子,巨噬细胞浸润或伴发感染或组织坏死,炎症细胞组成肿瘤微环境^[3],肿瘤细胞浸润,血清 CRP 水平表达也升高^[11]。HMGB1 是广泛存在于真核细胞中的非组蛋白染色体结合蛋白,参与 DNA 的复制、转录、修复等^[1]。正常情况下,其表达量很低,但当机体发生感染、炎症、损伤或肿瘤恶变时,其发生过度表达,肿瘤组织或血清中表达量均升高^[12-13]。本研究显示,胃癌患者血清中 CRP 和 HMGB1 表达量明显升高,并与肿瘤 TNM 分期密切相关。总之,胃癌患者血清中 HMGB1、CRP 及 IL-6、IL-8 和 TNF- α 水平与肿瘤的侵袭及肿瘤病期密切相关,降低表达水平对改善胃癌患者预后具有一定的参考价值。

参考文献:

- [1] 徐慕洁,白玉贤. DNA 甲基化异常与胃癌研究进展[J]. 新乡医学院学报,2012,29(2):148-150.
- [2] Brenner H, Rothenbacher D, Arndt V. Epidemiology of stomach cancer[J]. *Methods Mol Biol*,2009,472:467-477.
- [3] Mantovani A, Allavena P, Sica A, et al. Cancer-related inflammation[J]. *Nature*,2008,454(7203):436-444.
- [4] Haghazali M, Molaei M, Mashayekhi R, et al. Proinflammatory cytokines and thrombomodulin in patients with peptic ulcer disease and gastric cancer, infected with *Helicobacter pylori* [J]. *Indian J Pathol Microbiol*,2011,54(1):103-106.
- [5] Chen Y, Shi M, Yu G Z, et al. Interleukin-8, a promising predictor for prognosis of pancreatic cancer [J]. *World J Gastroenterol*,2012,18(10):1123-1129.
- [6] Kim D K, Oh S Y, Kwon H C, et al. Clinical significances of preoperative serum interleukin-6 and C-reactive protein level in operable gastric cancer [J]. *BMC Cancer*,2009,9:155.
- [7] 丁勇,何宏蕴. 病毒性脑膜炎患儿脑脊液细胞学和细胞因子检测的意义[J]. 实用儿科临床杂志,2012,27(22):1772-1773.
- [8] 柯贤胜. 美沙拉嗪对溃疡性结肠炎患者血清白细胞介素-6、白细胞介素-8 及肿瘤坏死因子- α 的影响[J]. 新乡医学院学报,2012,29(12):950-951,957.
- [9] 李志勇,韩春芳. 肺炎支原体肺炎患儿血清巨噬细胞移动抑制因子、肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6 表达的意义[J]. 中华实用儿科临床杂志,2013,28(4):291-293.
- [10] 孙爽,罗予,张金嵩,等. 外伤性眼内炎兔房水中细胞因子的表达[J]. 眼科新进展,2012,32(8):721-724.
- [11] Lukaszewicz-Zajac M, Mroczko B, Gryko M, et al. Comparison between clinical significance of serum proinflammatory proteins (IL-6 and CRP) and classic tumor markers (CEA and CA 19-9) in gastric cancer [J]. *Clin Exp Med*,2011,11(2):89-96.
- [12] Tabata C, Shibata E, Tabata R, et al. Serum HMGB1 as a prognostic marker for malignant pleural mesothelioma [J]. *BMC Cancer*,2013,13:205.
- [13] Chung H W, Lim J B, Jang S, et al. Serum high mobility group box-1 is a powerful diagnostic and prognostic biomarker for pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Cancer Sci*,2012,103(9):1714-1721.

(本文编辑:杨 博 英文编辑:杨 博)

(上接第 283 页)

- [3] Yu M Q, Liu X S, Wang J M, et al. CD8⁺ Tc-lymphocytes immunodeviation in peripheral blood and airway from patients of chronic obstructive pulmonary disease and changes after short-term smoking cessation [J]. *Chin Med J (Engl)*,2013,126(19):3608-3615.
- [4] Li J, Song Y, Wang Y, et al. MicroRNA-148a suppresses epithelial-to-mesenchymal transition by targeting ROCK1 in non-small cell lung cancer cells [J]. *Mol Cell Biochem*,2013,380(1/2):277-282.
- [5] Tilert T, Dillon C, Paulose-Ram R, et al. Estimating the U. S. prevalence of chronic obstructive pulmonary disease using pre- and post-bronchodilator spirometry: the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007 - 2010 [J]. *Respir Res*,2013,14(1):103.
- [6] Jin Q, Chen Y, Lou Y, et al. Low serum retinol-binding protein-4 levels in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease at intensive care unit admission is a predictor of mortality in elderly patients [J]. *J Inflamm (Lond)*,2013,10(1):31.
- [7] 元梅,韩其政,赵慧,等. 家庭无创正压通气对 COPD 合并呼吸衰竭病人生活质量的影响 [J]. 中国老年学杂志,2012,32(20):4561-4563.
- [8] Bardsley M, Steventon A, Doll H. Impact of telehealth on general practice contacts: findings from the whole systems demonstrator cluster randomised trial [J]. *BMC Health Serv Res*,2013,13:395.
- [9] Huang H, Lee S H, Ye C, et al. ROCK1 in AgRP neurons regulates energy expenditure and locomotor activity in male mice [J]. *Endocrinology*,2013,154(10):3660-3670.
- [10] Zhou X, Wei M, Wang W. MicroRNA-340 suppresses osteosarcoma tumor growth and metastasis by directly targeting ROCK1 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2013,437(4):653-658.

(本文编辑:徐自超 英文编辑:徐自超)