

• 诊治分析 •

慢性阻塞性肺疾病患者 IgG 亚类缺乏程度及与不良预后的关系

康慧思, 孙源, 张绍塘

【关键词】 肺疾病, 慢性阻塞性; 免疫球蛋白 G 亚型; 生存预后; 风险因子

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.06.021

【中图分类号】 R563 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2024)06-0779-03

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是全球三大死亡原因之一^[1], 尽管临床对 COPD 的治疗已经取得巨大进展, 但患者因病情急性加重导致的疾病进展加快、生活质量降低及死亡风险增加等仍然需要引起重视^[2]。相关研究发现, COPD 急性加重主要与细菌或病毒引起的呼吸道感染有关^[3]; 且较多临床证据表明, 免疫球蛋白在预防感染中具有重要意义, 而免疫球蛋白 G(IgG)作为免疫球蛋白的主要类别, 约占总免疫球蛋白水平的 75%^[4-5], 可有效发挥抗病毒、抗菌及免疫调节等作用。有研究表明, 约 25% 的 COPD 患者出现了低丙种球蛋白血症^[6], 表明 IgG 水平越低的患者急性发作风险越大。为进一步探讨 IgG 各亚型水平与疾病恶化之间的关系, 本研究收集 203 例 COPD 患者, 探讨 IgG 亚类缺乏程度及其与不良预后的关系, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 前瞻性收集 2019 年 3 月至 2022 年 3 月在杭州市富阳区第二人民医院接受治疗的 203 例 COPD 患者。纳入标准: (1) 符合 COPD 诊断标准^[7]; (2) 年龄 ≥ 60 岁, 第 1 秒用力肺活量/用力肺活量(FEV1/FVC) < 80%。排除标准: (1) 合并严重肝肾功能损伤; (2) 合并恶性肿瘤、结核; (3) 合并免疫系统缺陷患者。本研究获得杭州市富阳区第二人民医院伦理委员会批准, 所有研究对象均同意参加本研究并签署书面知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集患者的性别、年龄、病程、体质指数(BMI)及吸烟史等一般资料, 记录患者合并基础疾病、FEV1/FVC 水平及药物使用情况等临床资料。

1.2.2 治疗方法 两组均进行适当的运动锻炼, 如散步、慢跑、瑜伽等, 避免使用激素、抗组胺等影响免疫功能的药物, 根据患者自身情况, 可适当给予抗炎、止咳化痰及解痉平喘等对症支持治疗, 所有患者均在基础治疗上服用阿奇霉素片(浙江华义医药, 国药准字: H20056728) 125 mg/次, 1 次/d。

1.2.3 疾病进展判定 病情严重程度分为^[8]: 轻度为在家接受治疗, 不需要联系医护人员; 中度为需要去医院接受治疗, 但不需要住院接受治疗; 重度为需要入院接受治疗; 极重度为需要进入重症监护室接受密切观察。随访过程中, 记录患者的病情严重程度及恶化程度, 将病情向下一阶段恶化的患者定义为预后不良。

1.2.4 IgG 检测方式 抽取患者空腹静脉血 5 ml, 使用 IgG 亚类试剂(西门子, 型号: BN II, 器械准字: 2019041675)和全自动特定蛋白分析仪(Biosystems S.A, 型号: BA400, 器械准字: 20192222457), 通过免疫散射比浊法检测患者血清中的 IgG 总水平及各亚型水平。成年人 IgG 正常水平: IgG1 为 2.80 ~ 8.00 g/L, IgG2 为 1.15 ~ 5.70 g/L, IgG3 为 0.24 ~ 1.25 g/L, IgG4 为 0.05 ~ 1.25 g/L; 总 IgG 为 7.00 ~ 16.60 g/L。

1.2.5 分组方法 IgG1 < 2.80 g/L 为 IgG1 亚型缺乏, IgG2 < 1.15 g/L 为 IgG2 亚型缺乏, IgG3 < 0.24 g/L 为 IgG3 亚型缺乏, IgG4 < 0.05 g/L 为 IgG4 亚型缺乏^[9]。

基金项目: 杭州市富阳区科技发展计划项目(2022SK019)

作者单位: 311404 杭州, 杭州市富阳区第二人民医院

通信作者: 张绍塘, Email: zst319@sina.com

将缺乏任意一种及其以上 IgG 亚型的患者纳入 IgG 缺乏组。

1.3 统计方法 采用 SPSS 25.0 统计软件进行数据分析,计数资料采用 χ^2 检验;计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,采用 t 检验;采用 Cox 分析进行风险因子预测分析,采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析两组疾病进展情况。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较 IgG 缺乏组最终纳入 54 例, IgG 未缺乏组最终纳入 149 例;两组性别、年龄等一般资料差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),两组总 IgG 水平及预后情况差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 1。

2.2 COPD 预后不良的 Cox 回归分析 IgG 缺乏组 38 例缺乏 1 种 IgG 亚型, 16 例缺乏 2 种及以上的 IgG 亚型; IgG 未缺乏组共 149 例。将是否发生预后不良作为因变量(是=1, 否=0), IgG 缺乏情况(赋值: IgG 未缺乏=1, IgG 缺乏 1 种=2, IgG 缺乏 $\geq$ 2 种=3)、总 IgG 水平(赋值:连续变量)作为自变量;Cox 回归分析显示, IgG 缺乏 1 种($HR=0.024$)、IgG 缺乏 2 种及以上($HR=0.047$)及总 IgG 水平($HR=0.224$)均是影响 COPD 预后的风险因子(均 $P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组疾病进展分析 Kaplan-Meier 分析显示 IgG 缺乏组疾病进展较快($\chi^2=51.36, P < 0.05$),根据

IgG 缺乏种类数量分组后发现, IgG 缺乏种类越多, 疾病进展越快, 见封三图 4 ~ 5。

3 讨论

免疫球蛋白对免疫应答具有调节作用, 在预防呼吸道感染中起重要作用, 而 IgG 约占血清免疫球蛋白的 3/4, 是抗感染免疫的主力抗体。本研究通过 Cox 回归分析发现, IgG 亚型的缺乏和 IgG 总水平的降低是影响 COPD 预后情况的风险因子。COPD 患者的 IgG 水平与临床表现密切相关, 利用 IgG 治疗可明显降低患者的肺感染程度^[10]。虽然 IgG 水平与疾病进展的情况已经确定, 但 IgG 主要分为 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4 四个亚型, 每个亚型在结构和功能上略有不同^[11]。肺炎球菌、金葡菌、链球菌等作为呼吸道感染常见的致病菌, 当患者总 IgG 水平降低或任意 IgG 亚型缺乏时, 患者便会受到相对应细菌或病毒的侵犯, 导致呼吸道反复感染, 加重疾病的严重程度, 影响患者预后。笔者认为通过进一步检测 IgG 亚型的缺乏情况, 有助于进一步区分患者的感染致病菌。当患者 IgG1 与 IgG3 缺乏时, 提示呼吸道易受到金黄色葡萄球菌、链球菌及病毒的感染, 这与 IgG1 与 IgG3 可对病毒、细菌等蛋白质多肽抗原产生较好的免疫反应有关; 当患者 IgG2 与 IgG4 缺乏时, 则容易发生细菌感染, 这与 IgG2 与 IgG4 可对肺炎球菌、流感嗜血杆菌等细菌多糖成分产生良好的

表 1 两组一般资料比较

组别	年龄	性别[例(%)]		平均病程	体质量指数	吸烟史	
	(岁)	男	女	(年)	(kg/m ²)	[例(%)]	
IgG 缺乏组(<i>n</i> =54)	68.4±5.2	28(51.85)	26(48.15)	4.15±1.03	21.49±2.58	33(61.11)	
IgG 未缺乏组(<i>n</i> =149)	69.0±4.8	82(55.03)	67(44.97)	4.44±0.99	22.14±2.37	81(54.36)	
χ ² (<i>t</i>)值	(0.73)	0.16		(1.79)	(1.62)	0.73	
<i>P</i> 值	> 0.05	> 0.05		> 0.05	> 0.05	> 0.05	
组别	基础疾病[例(%)]			FEV1/FVC	总 IgG 水平	预后情况[例(%)]	
	高血压	冠心病	哮喘	(%)	(g/L)	预后良好	预后不良
IgG 缺乏组(<i>n</i> =54)	36(66.67)	15(27.78)	12(22.22)	67.46±12.61	9.73±1.88	17(31.48)	37(68.52)
IgG 未缺乏组(<i>n</i> =149)	108(72.48)	38(25.50)	25(16.78)	66.39±11.75	11.10±2.45	108(72.48)	41(27.52)
χ ² (<i>t</i>)值	0.65	0.11	0.79	(0.54)	(4.21)	28.16	
<i>P</i> 值	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	< 0.05	< 0.05	

注:FEV1/FVC 为第 1 秒用力肺活量/用力肺活量, IgG 为免疫球蛋白 G

表 2 COPD 预后不良的 Cox 回归分析

变量	β 值	标准误	Wald χ^2 值	P 值	HR 值	95% CI
IgG 缺乏 1 种	-3.724	0.757	24.220	< 0.05	0.024	0.005 ~ 0.106
IgG 缺乏 $\geq$ 2 种	-3.052	0.661	21.301	< 0.05	0.047	0.013 ~ 0.173
总 IgG 水平	-1.495	0.663	5.080	< 0.05	0.224	0.061 ~ 0.823

免疫反应有关。O'Keeffe等^[12]研究中也发现,COPD患者存在IgG亚型缺陷时更容易导致疾病恶化,侧面验证了检测患者IgG亚型和IgG总水平的临床价值。

IgG亚型缺乏可能与基因缺失或突变有关,IgG亚型的转化受T细胞调控,当T细胞功能低下时,便会导致B细胞功能障碍,使IgG发生转化障碍,进一步导致免疫功能低下,最终使患者发生反复呼吸道感染。本研究通过Kaplan-Meier分析发现,IgG缺乏组疾病进展较快,同时发现IgG缺乏种类越多,疾病进展越快。这也提示在临床上不仅需要关注IgG缺乏情况,同时需要对不同的IgG亚型缺乏进行识别。Leitao等^[13]研究发现IgG亚型水平越低,患者的疾病进展越快,住院风险越大,强调了IgG亚型在调节COPD急性加重频率和严重程度中的作用,可佐证本研究结果。有研究对支气管扩张患者进行观察,发现总IgG水平越低,疾病恶化情况越严重,并且进一步分析显示,主要由IgG1与IgG2两种亚型所致^[14]。Lee等^[15]研究显示,COPD患者的死亡风险会随IgG亚型缺失种类数量的增加而增高。本研究结果也表明IgG亚型缺乏程度越重,疾病恶化程度越快。后期在关注COPD患者疾病进展时,可将IgG亚型缺乏纳入临床检测中,考虑患者的IgG缺乏情况,在基于抗感染药物治疗原发病时可通过注射人免疫球蛋白、丙种球蛋白等提高机体的抗体反应,矫正患者的IgG缺乏。

综上所述,IgG亚型缺乏及IgG总水平降低是加重疾病进展的风险因子,IgG亚型缺乏程度越严重,COPD患者预后情况越差。本研究的不足之处在于仅测量了基线IgG亚型水平,并未间隔时间后再次确认IgG缺陷情况,且为单中心研究,研究普遍性受限,后期需进行多中心、多时间点的样本研究,进一步验证本研究结论。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] World Health Organization. 2019 Leading Causes of Death Globally [R]. 2020.<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.

- [2] VOGELMEIER C F, ROMAN-RODRIGUEZ M, SINGH D, et al. Goals of COPD treatment: Focus on symptoms and exacerbations[J]. *Respir Med*, 2020, 166: 105938.
- [3] D'ANNA S E, MANISCALCO M, CAPPELLO F, et al. Bacterial and viral infections and related inflammatory responses in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Ann Med*, 2021, 53(1): 135-150.
- [4] HOLM A M, ANDREASSEN S L, CHRISTENSEN V L, et al. Hypogammaglobulinemia and risk of exacerbation and mortality in patients with COPD[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2020, 15: 799-807.
- [5] SUN Y, HUANG T, HAMMARSTR M L, et al. The immunoglobulins: New insights, implications, and applications[J]. *Annu Rev Anim Biosci*, 2020, 8: 145-169.
- [6] LEITAO FILHO F S, RA S W, MATTMAN A, et al. Serum IgG and risk of exacerbations and hospitalizations in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 140(4): 1164-1167.e6.
- [7] 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.
- [8] CELLI B R, COTE C G, MARIN J M, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(10): 1005-1012.
- [9] AMAYA-URIBE L, ROJAS M, AZIZI G, et al. Primary immunodeficiency and autoimmunity: A comprehensive review[J]. *J Autoimmun*, 2019, 99: 52-72.
- [10] 黄清平,林芳崇,王日兴.循环总IgG水平与慢性阻塞性肺疾病患者急性加重和死亡风险的相关性研究[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2021, 20(9):613-617.
- [11] BARTON J C, BARTON J C, BERTOLI L F, et al. Characterization of adult patients with IgG subclass deficiency and subnormal IgG2[J]. *PLoS One*, 2020, 15(10): e0240522.
- [12] O'KEEFFE S, GZEL A, DRURY R, et al. Immunoglobulin G subclasses and spirometry in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Eur Respir J*, 1991, 4(8): 932-936.
- [13] LEITAO FILHO F S, RA S W, MATTMAN A, et al. Serum IgG subclass levels and risk of exacerbations and hospitalizations in patients with COPD[J]. *Respir Res*, 2018, 19(1): 30.
- [14] ZEA-VERA A F, CHACON M A, PARRA B. Antibody deficiencies with normal IgG in adults with non-cystic fibrosis bronchiectasis or recurrent pneumonia: Cross-sectional study[J]. *Colomb Med (Cali)*, 2022, 53(2): e2014832.
- [15] LEE H, KOVACS C, MATTMAN A, et al. The impact of IgG subclass deficiency on the risk of mortality in hospitalized patients with COPD[J]. *Respir Res*, 2022, 23(1): 141.

收稿日期:2024-01-23

(本文编辑:陈志翔)