

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.12.012

慢性阻塞性肺疾病患者中血清亲环素 A、趋化因子 CX3CL1 表达水平及临床意义*

梁 丽¹ 李 丹¹ 王 利¹ 张 磊¹ 任晓艳² 张 伟³ 谢劲松^{1Δ}

(1 南京市第二医院 / 南京中医药大学附属南京医院检验科 江苏 南京 210037; 2 南京市儿童医院输血科 江苏 南京 210008;
3 南京市第二医院 / 南京中医药大学附属南京医院呼吸内科 江苏 南京 210037)

摘要 目的:探讨慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者中血清亲环素 A(CyPA)、趋化因子 CX3CL1 以及其他炎性指标的表达水平及其临床意义。**方法:**选取 2019 年 1 月-2021 年 6 月本院收治的 COPD 患者 120 例作为研究对象,其中 68 例患者为急性加重期组,52 例患者为稳定期组;另选取体检健康者 45 例作为对照组。收集所有受试者的临床资料,检测其血清中 CyPA、CX3CL1、C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)以及基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平,比较 3 组患者各参数的差异,并与肺功能进行相关性分析,比较急性加重期患者治疗前后各指标的差异。**结果:**急性加重期组患者的血清 CyPA、CX3CL1、CRP、IL-6、MMP-9 水平均明显高于稳定期组和对照组患者,稳定期组患者的血清 CyPA、CX3CL1、CRP、IL-6、MMP-9 水平均明显高于对照组患者(均 $P<0.05$);而急性加重期组患者的第 1s 用力呼气量(FEV₁)、用力肺活量(FVC)、第 1s 用力呼气量(FEV₁)与用力肺活量(FVC)的比值(FEV₁/FVC)、最大呼气峰流速(PEF)以及最大呼气中期流速(MMEF)明显低于稳定期组和对照组患者,稳定期组患者的 FEV₁、FVC、FEV₁/FVC、PEF、MMEF 明显低于对照组患者(均 $P<0.05$)。COPD 患者的血清 CyPA、CX3CL1、CRP、IL-6、MMP-9 水平与 FEV₁、FVC、FEV₁/FVC、PEF、MMEF 呈负相关($P<0.05$)。与治疗前相比较,急性加重期组患者在治疗后血清 CyPA、CX3CL1、CRP、IL-6、MMP-9 水平明显下降,而 FEV₁、FVC、FEV₁/FVC、PEF、MMEF 明显上升(均 $P<0.05$)。**结论:**COPD 患者的血清 CyPA、CX3CL1、CRP、IL-6、MMP-9 水平可在一定程度上预测患者的严重程度,同时也可以作为急性加重期治疗后效果的评价指标。

关键词:慢性阻塞性肺疾病;亲环素 A;趋化因子 CX3CL1;炎性指标;肺功能

中图分类号:R563 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)12-2260-05

Expression Level and Clinical Significance of Serum Cyclophilin A and Chemokine CX3CL1 in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease*

LIANG Li¹, LI Dan¹, WANG Li¹, ZHANG Lei¹, REN Xiao-yan², ZHANG Wei³, XIE Jin-song^{1Δ}

(1 Department of Clinical Laboratory, Nanjing Second Hospital/Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu, 210037, China; 2 Department of Blood Transfusion, Nanjing Children's Hospital, Nanjing, Jiangsu, 210008, China; 3 Department of Respiratory Medicine, Nanjing Second Hospital/Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu, 210037, China)

ABSTRACT Objective: To explore the expression levels of serum cyclophilin A (CyPA), chemokine CX3CL1 and other inflammatory indicators in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and their clinical significance. **Methods:** A total of 120 COPD patients admitted to our hospital from January 2019 to June 2021 were selected as the research objects, of which 68 patients were in the acute exacerbation group 52 patients were in the stable group, and 45 healthy patients were selected as the control group. Collected the clinical data of all subjects, and detect the levels of CyPA, CX3CL1, C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in their serum, and compared the parameters of the three groups of patients differences, and correlation analysis with lung function, compared the differences of various indicators before and after treatment in patients with acute exacerbations. **Results:** The serum levels of CyPA, CX3CL1, CRP, IL-6 and MMP-9 in the acute exacerbation group were significantly higher than those in the stable group and the control group, and the serum levels of CyPA, CX3CL1, CRP, IL-6 and MMP-9 in the stable group were significantly higher than those in the control group (all $P<0.05$); The forced expiratory volume in first second (FEV₁), forced vital capacity(FVC), forced expiratory volume in first second/forced vital capacity(FEV₁/FVC), peak expiratory flow(PEF) and maximal

* 基金项目:江苏省卫生计生委医学科研项目(H20160181)

作者简介:梁丽(1989-),女,本科,初级检验技师,从事临床检验与免疫方向的研究,E-mail: pipiliangli123456@126.com

Δ 通讯作者:谢劲松(1969-),男,硕士,副主任技师,从事临床检验与免疫方向的研究,E-mail: 1123086556@qq.com

(收稿日期:2021-12-05 接受日期:2021-12-27)

midexpiratory flow(MMEF) of patients in acute exacerbation group were significantly lower than those in stable group and control group, and the FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, PEF and MMEF of patients in stable group were significantly lower than those in control group (all $P < 0.05$). The levels of serum CyPA, CX3CL1, CRP, IL-6 and MMP-9 in patients with COPD were negatively correlated with FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, PEF and MMEF ($P < 0.05$). Compared with before treatment, the levels of serum CyPA, CX3CL1, CRP, IL-6 and MMP-9 in the acute exacerbation group decreased significantly after treatment, while FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, PEF and MMEF increased significantly (all $P < 0.05$). **Conclusion:** The levels of serum CyPA, CX3CL1, CRP, IL-6 and MMP-9 in patients with COPD can predict the severity of patients to a certain extent, and can also be used as an evaluation index of the effect after treatment in acute exacerbation stage.

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease; Cyclophilin A; Chemokine CX3CL1; Inflammatory index; Lung function

Chinese Library Classification(CLC): R563 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)12-2260-05

前言

慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种在全世界范围内具有高发病率和死亡率的疾病,给社会和家庭造成沉重的经济负担^[1-3]。因此,关于 COPD 患者潜在生物标志物的有效性和可靠性的研究越来越多^[4-6]。尽管如此,由于该病的发病机制涉及多种机制,目前尚无通用的生物标志物可用于评估 COPD 的发生和发展。研究认为,COPD 的发病机制包括氧化应激、蛋白酶-抗蛋白酶失衡和慢性炎症等;其中,慢性炎症被认为是 COPD 最重要的致病因素之一^[7]。有研究表明,COPD 患者的气道炎症与疾病严重程度和肺功能相关^[8,9]。COPD 的气道炎症特征在于 T 淋巴细胞、巨噬细胞和嗜中性粒细胞的浸润^[10,11],并且释放多种炎症因子,比如血清亲环素 A(cyclophilin A, CyPA)和 C-反应蛋白(c-reactive protein, CRP)等其他炎症因子,这些炎症因子的大量释放将进一步促进中性粒细胞的炎症反应并加重疾病的进展^[12]。其中,CRP 作为一种全身性炎症标记物,已被证实与炎症疾病的严重程度相关^[13]。而血清亲环素 A(cyclophilin A, CyPA)是一种属于亲免疫蛋白家族的普遍表达的蛋白,具有肽基-脯氨酰-反式异构酶活性,被鉴定为免疫抑制剂环孢菌素 A 的胞质结合蛋白,但在炎症刺激和氧化作用下,它可以在各种细胞类型中分泌到细胞外环境中。另一方面,在人体组织中,CX3CL1 作为一种趋化因子,是 CX3C 类的唯一代表,通常它以膜结合和可溶两种形式存在,并且具有粘附和趋化性的双重特性。CX3CL1 与受体 CX3CR1 结合后,可以参与各种炎症性疾病的病理生理过程^[14]。有研究表明,CX3CL1 的表达与 COPD 的发生、发展同样关系密切^[15]。由于在诊断肺部疾病时,常用的技术如支气管镜检查,支气管肺泡灌洗液和经皮肺穿刺等是相对侵入性的操作,而外周静脉血样品的收集是临床实践中最常用,最简单和最快速的方法。本研究据此展开,主要探讨 COPD 患者中血清 CyPA、趋化因子 CX3CL1 表达水平及其临床意义,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2019 年 1 月-2021 年 6 月期间于本院诊治的 120 例 COPD 患者作为研究对象,均按下述诊断及分期标准进行鉴别分组:68 例患者为急性加重期组,52 例患者为稳定期组;另选取体检健康者 45 例作为对照组。入组标准:根据 2018 版全球慢性阻塞性肺疾病倡议(GOLD)修订的诊断及分期标准^[16],将

本研究 COPD 患者的诊断标准定义:(1)为吸入支气管扩张剂后第 1 s 用力呼气量(FEV₁)与用力肺活量(FVC)之比小于 70%;(2)急性加重期患者除此之外还表现为呼吸困难、咳嗽等其他呼吸系统症状,稳定期患者则无相关呼吸系统症状。排除标准:(1)肺癌患者;(2)胸部外科手术史;(3)胸椎畸形引起的结核性胸廓先天性畸形;(4)大量胸腔积液,大面积的肺部巩固,胸膜增厚,支气管哮喘,气胸,活动性肺结核或肺间质纤维化;(5)严重的心、肝或肾功能不全。

1.2 方法

血液样本采集:所有受试者在入院时、门诊就诊时或者体检时抽取清晨空腹外周静脉血 5 mL。收集的外周静脉血离心血清,并将上清液保存在 -60℃ 的冰箱中以备后用。血液检验检测:采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 CyPA、CX3CL1、CRP、白细胞介素-6(IL-6)以及基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的浓度,仪器为日本日立 7600 系列全自动生化分析仪,试剂盒购自 Yuanye Biological Technology Co.有限公司(中国上海)。试剂盒的检测限度为 CyPA 为 0.1 ng/mL、CX3CL1 为 1 pg/mL、CRP 为 0.1 mg/L、IL-6 为 1 pg/mL、MMP-9 为 1 ng/mL。肺功能检测:采用肺功能仪检测所有受试者的肺通气功能,主要包括第 1 s 用力呼气量(FEV₁)、用力肺活量(FVC)、第 1 s 用力呼气量(FEV₁)与用力肺活量(FVC)的比值(FEV₁/FVC)、最大呼气峰流速(PEF)以及最大呼气中期流速(MMEF),仪器为德国耶格肺功能仪。

1.3 统计学方法

采用 SPSS20.0 软件对本研究数据进行统计分析,观测资料中的计量数据均通过正态性检验,采用平均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。多组间比较采用 Kruskal-Wallis 秩和检验(统计量为 Hc)。两组间比较采用成组 t 检验或校正 t 检验(统计量为 t)。同组之间前后比较采用配对 t 检验(统计量为 t)。计数资料采用例数及率表示。多组间比较采用整体+分割卡方检验(统计量为 χ^2)。采用 Pearson 相关分析进行相关性检验采用 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组受试者基线资料比较

COPD 患者的急性加重期组、稳定组以及体检健康者的对照组在年龄、性别、体重指数、从未吸烟者以及吸烟史方面差异均无统计学意义($P > 0.05$),说明三组受试者后续的各血清指标以及肺功能具有可比性,具体如表 1 所示。

表 1 三组受试者基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data of three groups of subjects

Baseline data	Acute exacerbation group(n=68)	Stable group (n=52)	Control group (n=45)	$\chi^2(F)$	<i>P</i>
Age (years)	55.9±7.29	56.2±5.29	55.3±4.36	0.165	0.848
Gender	Male(n%)	29(55.77)	26(57.78)	0.050	0.975
	Female(n%)	30(44.12)	19(42.22)		
Body mass index(kg/m ²)	24.3±3.67	25.1±3.18	24.9±2.87	1.050	0.352
Never smoker(n%)	25(36.76)	19(36.54)	16(35.56)	0.018	0.991
Smoking history (years)	38.5±23.5	39.7±22.6	39.1±21.8	0.056	0.946

2.2 三组受试者血清 CyPA、CX3CL1 及其他炎性指标、肺功能指标比较

急性加重期组患者的血清 CyPA、CX3CL1、CRP、IL-6、MMP-9 水平均明显高于稳定期组和对照组患者,稳定期组患者的血清 CyPA、CX3CL1、CRP、IL-6、MMP-9 水平均明显高于

对照组患者,且差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$);而急性加重期组患者的 FEV₁、FVC、FEV₁/FVC、PEF、MMEF 明显低于稳定期组和对照组患者,稳定期组患者的 FEV₁、FVC、FEV₁/FVC、PEF、MMEF 明显低于对照组患者,且差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$),具体如表 2 所示。

表 2 三组受试者血清 CyPA、CX3CL1 及其他炎性指标、肺功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of serum CyPA,CX3CL1 and other inflammatory indexes and pulmonary function indexes among the three groups($\bar{x}\pm s$)

Indexes	Acute exacerbation group(n=68)	Stable group(n=52)	Control group(n=45)	F	<i>P</i>
CyPA(ng/L)	4.65±0.67 ^{ab}	2.57±0.26 ^a	1.03±0.26	7.426	<0.001
CX3CL1(pg/mL)	567.92±87.25 ^{ab}	317.83±58.97 ^a	183.26±47.39	99.046	<0.001
CRP(mg/L)	10.86±1.13 ^{ab}	7.62±0.88 ^a	1.26±0.51	45.931	<0.001
IL-6(μg/mL)	7.33±1.19 ^{ab}	5.21±1.31 ^a	2.17±0.97	55.936	<0.001
MMP-9(ng/mL)	288.57±6.42 ^{ab}	209.63±5.72 ^a	118.29±12	178.046	<0.001
FEV ₁ (L)	1.12±0.17 ^{ab}	1.59±0.21 ^a	2.47±0.25	547.238	<0.001
FVC(L)	1.53±0.39 ^{ab}	1.87±0.63 ^a	2.78±0.52	63.046	<0.001
FEV ₁ /FVC(%)	39.56±6.14 ^{ab}	57.28±7.16 ^a	82.56±6.73	427.832	<0.001
PEF(L/s)	4.07±0.68 ^{ab}	4.52±0.51 ^a	7.67±0.56	512.111	<0.001
MMEF(L/s)	1.09±0.43 ^{ab}	1.36±0.33 ^a	3.53±0.34	660.203	<0.001

Note: Multiple comparisons were LSD-t tests. Compared with the control group, ^a $P<0.05$; Compared with the stable group, ^b $P<0.05$.

2.3 COPD 患者血清指标与肺功能指标的相关性分析

COPD 患者的血清 CyPA、CX3CL1、CRP、IL-6、MMP-9 水平与 FEV₁、FVC、FEV₁/FVC、PEF、MMEF 呈负相关($P<0.05$),具体如表 3 所示。

2.4 急性加重期组 COPD 患者治疗前后血清 CyPA、CX3CL1 及其他炎性指标、肺功能指标比较

进一步单独对急性加重期患者数据进行治疗前后的变化分析显示,与治疗前相比较,急性加重期组患者在治疗后血清 CyPA、CX3CL1、CRP、IL-6、MMP-9 水平明显下降,而 FEV₁、FVC、FEV₁/FVC、PEF、MMEF 明显上升,且差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$),具体如表 4 所示。

3 讨论

众所周知,COPD 的慢性炎症是一个复杂的过程,涉及许多细胞因子、炎性介质和免疫细胞,例如血清 CyPA、趋化因子 CX3CL1、CRP、IL-6 以及 MMP-9 等。除了气道的炎性反应,全

身性的炎症反应也被认为是 COPD 发病机制不可或缺的一部分^[17]。其中,CRP 作为一种全身性炎症标记物,已被证实与炎症疾病的严重程度相关^[13]。本研究结果显示,急性加重期组患者的血清 CRP 水平明显高于稳定期组和对照组患者,稳定期组患者的血清 CRP 水平也明显高于对照组患者($P<0.05$),说明 COPD 患者的血清 CRP 水平可以反映疾病的严重程度。

目前的研究表明,CyPA 参与多种人类疾病的发病机理,例如心血管疾病,类风湿性关节炎、败血症、病毒感染以及神经系统变性等^[18-20],还可因感染、缺氧和氧化应激而从各种细胞类型分泌到细胞外环境中^[21]。本研究结果显示,急性加重期组患者的血清 CyPA 水平明显高于稳定期组和对照组患者,稳定期组患者的血清 CyPA 水平也明显高于对照组患者($P<0.05$)。急性加重期组患者的血清 CyPA 水平升高的主要原因可能是炎性刺激和氧化应激,CyPA 作为一种受炎症刺激调节的分泌因子,在炎症反应过程中产生一系列活性氧簇(reactive oxygen species,ROS),同时,在 Rho GTP 酶的参与下,可以刺激更多的

表 3 不同 COPD 患者血清指标与肺功能指标的相关性分析(n=120)

Table 3 Correlation Analysis between serum indexes and pulmonary function indexes in patients with different COPD(n=120)

Indexes	CyPA		CX3CL1		CRP		IL-6		MMP-9	
	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P
FEV ₁ (L)	-0.556	<0.001	-0.313	<0.001	-0.503	<0.001	-0.283	0.004	-0.306	<0.001
FVC(L)	-0.513	<0.001	-0.325	<0.001	-0.357	<0.001	-0.417	<0.001	-0.475	<0.001
FEV ₁ /FVC (%)	-0.426	<0.001	-0.373	<0.001	-0.391	<0.001	-0.392	<0.001	-0.392	<0.001
PEF(L/s)	-0.395	<0.001	-0.461	<0.001	-0.453	<0.001	-0.445	<0.001	-0.363	<0.001
MMEF (L/s)	-0.382	<0.001	-0.297	0.003	-0.415	<0.001	-0.373	<0.001	-0.451	<0.001

表 4 急性加重期 COPD 患者治疗前后血清 CyPA、CX3CL1 及其他炎性指标、肺功能指标比较(n=68)

Table 4 Comparison of serum CyPA, CX3CL1 and other inflammatory indexes and pulmonary function indexes in patients with acute exacerbation COPD before and after treatment (n=68)

Indexes	Before treatment	After treatment	t	P
CyPA(ng/L)	4.65±0.67	3.14±0.28	46.118	<0.001
CX3CL1(pg/mL)	567.92±87.25	289.43±26.33	32.222	<0.001
CRP(mg/L)	10.86±1.13	7.11±0.62	39.143	<0.001
IL-6(ug/mL)	7.33±1.19	4.93±1.27	13.372	<0.001
MMP-9(ng/mL)	288.57±6.42	189.46±5.38	66.123	<0.001
FEV ₁ (L)	1.12±0.17	1.47±0.17	13.119	<0.001
FVC(L)	1.53±0.39	1.78±0.61	2.454	0.017
FEV ₁ /FVC(%)	39.56±6.14	56.34±7.08	17.831	<0.001
PEF(L/s)	4.07±0.68	4.67±0.53	5.437	<0.001
MMEF(L/s)	1.09±0.43	1.42±0.22	16.007	<0.001

细胞分泌 CypA^[12]。此外,胞外 CyPA 可与胞外基质金属蛋白酶诱导剂(EMMPRIN,CD147)结合,从而引发一系列炎症过程,如白细胞趋化性以及 MMP-9 和 IL-6 表达的诱导^[22,23]。因此,本研究进一步评估了 COPD 患者的血清 IL-6 和 MMP-9 水平。研究结果显示,急性加重期组患者的血清 IL-6、MMP-9 水平明显高于稳定期组和对照组患者,稳定期组患者的血清 IL-6、MMP-9 水平也明显高于对照组,且差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$),说明 CypA 还是一种直接的炎症细胞趋化物质,通过诱导炎症细胞分泌 IL-6,从而激活 NF- κ B 通路,刺激单核巨噬细胞的细胞 / 化学因子的表达。最后,CypA 通过激活基质金属蛋白酶调节胶原蛋白水解活性,为炎症细胞迁移创造条件。另一方面,由于 CX3CL1 是一种具有粘附和趋化性双重功能的小分子细胞因子,由促炎性细胞因子激活并由多种细胞产生,也参与多种炎症反应、免疫调节和免疫病理反应^[24-26]。本研究结果中急性加重期组患者的 CX3CL1 水平明显高于稳定期组和对照组患者,稳定期组患者的血清 CX3CL1 水平也明显高于对照组患者($P<0.05$)。由于 COPD 患者中经常存在持续性炎症,因此,急性加重期组患者的血清 CX3CL1 水平升高说明其与炎症性肺疾病有关。膜锚定的 CX3CL1 充当粘附分子,捕获表达唯一受体 CX3CR1 的单核白细胞子集。CX3CL1 的细胞外趋化因子结构域可以被刺激暴露细胞中的整合素和金属蛋白酶结构

域(ADAM)切割 / 去除。可溶性 CX3CL1 趋化并激活 CX3CR1+ 白细胞,例如 CD8⁺、CD4⁺ 和 $\gamma\delta$ T 淋巴细胞、自然杀伤细胞、树突状细胞和单核细胞 / 巨噬细胞。CX3CR1+ 白细胞附着于肺血管内皮并通过肺血管内皮迁移,导致单核细胞在肺血管壁和实质中积聚。浸润的 CX3CR1+ 免疫细胞可以释放介质,从而诱导损伤,刺激增殖和 / 或趋化性炎症细胞。这一系列的过程有助于炎症性肺疾病的发展中的结构破坏和重塑。

另一方面,COPD 的主要是小气道(直径 <2 mm)受限。气管破坏开始之前,小气道的狭窄和消失可以解释 COPD 中肺功能测定中外周气道阻力增加,说明小气道阻塞在 COPD 的病理生理中起着重要的作用,从而导致肺功能下降等表现^[27-29]。由于 COPD 主要分为急性加重期和稳定期,对处于急性加重期的 COPD 患者,其病情发生恶化,从而出现呼吸困难,或者患者处于静息状态时也会发生气喘等症状,而处于稳定期的患者则呼吸系统症状较轻微。当小气道处于受限的早期阶段,对 FVC 产生的影响可能还不明显,而发展到较严重阶段时,则可表现为降低。然而 FEV₁ 在气道受限的早期阶段即可表现为降低,并且其严重程度与气流受限程度呈正比。因此,FEV₁/FVC 主要反映早期阶段的气流受限,而 PEF、MMEF 则可反映整个气流受限阶段的严重程度^[30,31]。本次研究结果显示,急性加重期组患者的 FEV₁、FVC、FEV₁/FVC、PEF、MMEF 显著低于稳定期组和对照

组,稳定期组患者的 FEV_1 、FVC、 FEV_1/FVC 、PEF、MMEF也显著低于对照组($P<0.05$)。这也侧面反映COPD患者存在肺通气和换气障碍,急性加重期肺功能损伤更加明显。

本研究还发现,COPD患者的血清CyPA、CX3CL1、CRP、IL-6、MMP-9水平与 FEV_1 、FVC、 FEV_1/FVC 、PEF、MMEF呈负相关($P<0.05$),同时,与治疗前相比较,急性加重期组COPD患者在治疗后血清CyPA、CX3CL1、CRP、IL-6、MMP-9水平明显下降,而 FEV_1 、FVC、 FEV_1/FVC 、PEF、MMEF明显上升,且差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$),也进一步说明COPD患者的血清CyPA、CX3CL1、CRP、IL-6、MMP-9水平与COPD的严重程度密切相关,且一定程度上可用于COPD患者急性加重期发作的预测及疗效的判定。

综上所述,COPD患者的血清CyPA、CX3CL1、CRP、IL-6、MMP-9水平可在一定程度上预测患者的严重程度,同时也可以作为急性加重期治疗后效果的评价指标。

参考文献(References)

- [1] Kunisaki KM, Dransfield MT, Anderson JA, et al. Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Events. A Post Hoc Cohort Analysis from the SUMMIT Randomized Clinical Trial [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 198(1): 51-57
- [2] 王凤燕,张冬莹,梁振宇,等.面向全科医生的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021年修订版)》解读[J]. *中国全科医学*, 2021, 24(29): 3660-3663, 3677
- [3] 刘耘充,王红梅,郑丹蕾,等.早期慢性阻塞性肺疾病诊断及治疗进展与争议[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(2): 159-164
- [4] 梁梅兰,吴美景,王微,等.慢性阻塞性肺疾病稳定期患者血清VAP-1、MSP、SDF-1水平与肺功能、炎症因子及生活质量的关系研究[J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(16): 3164-3169
- [5] Singh S, Verma SK, Kumar S, et al. Correlation of severity of chronic obstructive pulmonary disease with potential biomarkers[J]. *Immunol Lett*, 2018, 196: 1-10
- [6] 马青松,刘凌,赵芝煊.痰液生物标志物在慢性阻塞性肺疾病诊治中的研究进展[J]. *中国全科医学*, 2021, 24(20): 2624-2628
- [7] Neumeier A, Keith R. Clinical Guideline Highlights for the Hospitalist: The GOLD and NICE Guidelines for the Management of COPD[J]. *J Hosp Med*, 2020, 15(4): 240-241
- [8] Brandsma CA, Van den Berge M, Hackett TL, et al. Recent advances in chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis: from disease mechanisms to precision medicine[J]. *J Pathol*, 2020, 250(5): 624-635
- [9] 张军营.慢性阻塞性肺疾病患者肠道菌群特点及其与炎症指标、肺功能状况的相关性[J]. *实用临床医药杂志*, 2019, 23(24): 51-54
- [10] 邓清洋,孙建,冯晓丽,等. COPD患者血清炎症指标与气道炎症的关系[J]. *西部医学*, 2020, 32(1): 69-72
- [11] Barnes PJ. Inflammatory endotypes in COPD [J]. *Allergy*, 2019, 74(7): 1249-1256
- [12] Zhang M, Tang J, Yin J, et al. The clinical implication of serum cyclophilin A in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018, 13: 357-363
- [13] Fermon JM, Masconi KL, Jensen MT, et al. Biomarkers and clinical outcomes in COPD: a systematic review and meta-analysis [J]. *Thorax*, 2019, 74(5): 439-446
- [14] Hao W, Li M, Zhang C, et al. High Serum Fractalkine/CX3CL1 in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Relationship with Emphysema Severity and Frequent Exacerbation[J]. *Lung*, 2019, 197(1): 29-35
- [15] Hao W, Li M, Zhang C, et al. Increased levels of inflammatory biomarker CX3CL1 in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Cytokine*, 2020, 126: 154881
- [16] 崔亚楠,陈平,陈燕.2018年版慢性阻塞性肺疾病全球倡议诊断及处理和预防策略解读 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2018, 41(3): 236-239
- [17] Wang J, Shang H, Yang X, et al. Procalcitonin, C-reactive protein, PaCO₂, and noninvasive mechanical ventilation failure in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(17): e15171
- [18] Chen B, Shen J, Zheng GR, et al. Serum cyclophilin A concentrations and prognosis of acute intracerebral hemorrhage [J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 486: 162-167
- [19] A Abdullah A, Abdullah R, A Nazariah Z, et al. Cyclophilin A as a target in the treatment of cytomegalovirus infections[J]. *Antivir Chem Chemother*, 2018, 26: 2040206618811413
- [20] Garimella V, McVoy JS, Oh U. The contribution of cyclophilin A to immune-mediated central nervous system inflammation [J]. *J Neuroimmunol*, 2020, 339: 577118
- [21] Xue C, Sowden MP, Berk BC. Extracellular and Intracellular Cyclophilin A, Native and Post-Translationally Modified, Show Diverse and Specific Pathological Roles in Diseases [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(5): 986-993
- [22] Rodriguez-Bussey I, Yao XQ, Shouaib AD, et al. Decoding Allosteric Communication Pathways in Cyclophilin A with a Comparative Analysis of Perturbed Conformational Ensembles[J]. *J Phys Chem B*, 2018, 122(25): 6528-6535
- [23] 陈慧玲,郭晓艳,任月霞,等.呼吸道感染并发心肌炎患者血清MCP-1与NF- κ B及CypA/CD147的表达 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(14): 2154-2158
- [24] Zhuang Q, Ou J, Zhang S, et al. Crosstalk between the CX3CL1/CX3CR1 Axis and Inflammatory Signaling Pathways in Tissue Injury [J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2019, 20(8): 844-854
- [25] He HY, Ren L, Guo T, et al. Neuronal autophagy aggravates microglial inflammatory injury by downregulating CX3CL1/fractalkine after ischemic stroke [J]. *Neural Regen Res*, 2019, 14(2): 280-288
- [26] Morimura S, Sugaya M, Sato S. Interaction between CX3CL1 and CX3CR1 regulates vasculitis induced by immune complex deposition [J]. *Am J Pathol*, 2013, 182(5): 1640-1647
- [27] 曾冠盛,于化鹏.慢性阻塞性肺疾病小气道研究进展和临床应用 [J]. *国际呼吸杂志*, 2019, 39(16): 1264-1268
- [28] 张攀,于化鹏,樊慧珍,等.慢性阻塞性肺疾病小气道不同评价方法的相关性研究 [J]. *中国呼吸与危重症监护杂志*, 2016, 15(2): 109-114
- [29] 陈娟,崔节达,郭晓桐,等.慢性阻塞性肺疾病小气道NOX4、TGF- β 的表达与气道重塑的关系 [J]. *中国应用生理学杂志*, 2017, 33(6): 481-487,后插1-后插2
- [30] 林洁,孔晋亮,黄天霞,等.心率变异性、气道阻力及肺功能指标在COPD患者病情中的预测价值 [J]. *医学临床研究*, 2016, 33(6): 1195-1197
- [31] 黄小玲,黄日荷,朱燕华,等.老年慢性阻塞性肺疾病患者肺容量和弥散功能变化与疾病严重程度的关系 [J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(17): 4327-4329