

慢性阻塞性肺疾病并发肺动脉高压患者血清 CCL28 和 SDF-1 表达水平及临床意义

孙 澜, 马吉芳, 崔乃凡 (辽阳中心医院检验科, 辽宁辽阳 111000)

摘要: 目的 探讨慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 并发肺动脉高压 (pulmonary hypertension, PAH) 患者血清 CC 趋化因子配体 28 (CC chemokine ligand 28, CCL28)、基质细胞衍生因子-1 (stromal cell-derived factor-1, SDF-1) 表达水平及临床意义。方法 选取 2019 年 2 月~2021 年 6 月辽阳中心医院收治的 209 例 COPD 患者, 分为 PAH 组 ($n=39$ 例) 和非 PAH 组 ($n=170$), 根据平均肺动脉压 (mean pulmonary artery pressure, mPAP) 将 PAH 组分为轻中度组 ($n=23$) 和重度组 ($n=16$), 选择同期 53 例健康体检者为对照组。检测各组血清 CCL28 和 SDF-1 水平, 采用 Logistic 回归分析 COPD 并发 PAH 发生的影响因素, 受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 CCL28 和 SDF-1 对 COPD 并发 PAH 的诊断价值。结果 PAH 组血清 CCL28, SDF-1 水平分别为 3.26 ± 0.73 pg/ml, 135.26 ± 23.16 mg/L, 高于非 PAH 组 (1.35 ± 0.35 pg/ml, 68.12 ± 17.14 mg/L) 和对照组 (0.51 ± 0.16 pg/ml, 21.02 ± 6.59 mg/L), 差异均有统计学意义 ($F=539.772$, 525.459 , 均 $P < 0.05$); 重度组血清 CCL28, SDF-1 水平分别为 3.88 ± 0.10 pg/ml, 140.88 ± 10.05 mg/L, 高于轻中度组 (2.83 ± 0.26 pg/ml, 131.35 ± 6.43 mg/L), 差异有统计学意义 ($t=15.333$, 3.616 , $P < 0.05$)。Logistic 回归分析显示高 COPD 急性发作次数、高 mPAP 以及血清 CCL28 和 SDF-1 高表达是 COPD 并发 PAH 的危险因素 ($P=0.000 \sim 0.003$)。血清 CCL28, SDF-1 诊断 COPD 并发 PAH 的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.697 (95%CI: $0.630 \sim 0.758$), 0.681 (95%CI: $0.614 \sim 0.744$); 血清 CCL28 和 SDF-1 联合检测诊断 COPD 并发 PAH 的 AUC 为 0.937 (95%CI: $0.895 \sim 0.966$), 两者联合检测优于单独检测, 差异有统计学意义 ($Z=6.116$, 5.562 , $P < 0.001$)。结论 COPD 并发 PAH 患者血清 CCL28, SDF-1 水平均升高, 是 COPD 并发 PAH 的危险因素, 对于 COPD 并发 PAH 的诊断具有重要参考价值。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病; 肺脉高压; 趋化因子; 基质细胞衍生因子-1; CC 趋化因子配体 28

中图分类号: R563; R392.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2023) 01-140-07

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2023.01.026

Expression of Serum CCL28 and SDF-1 in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Complicated by Pulmonary Hypertension and Its Clinical Significance

SUN Lan, MA Ji-fang, CUI Nai-fan

(Department of Clinical Laboratory, Liaoyang Central Hospital, Liaoning Liaoyang 111000, China)

Abstract: Objective To investigate the expression of CC chemokine ligand 28 (CCL28) and stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and pulmonary hypertension (PAH) and their clinical significance. **Methods** 209 patients with COPD admitted to the Liaoyang Central Hospital from February 2019 to June 2021 were selected and divided into PAH group ($n=39$) and non PAH group ($n=170$). PAH group was divided into mild to moderate group ($n=23$) and severe group ($n=16$) according to the mean pulmonary artery pressure (mPAP). 53 healthy people in the same period were selected as the control group. The levels of serum CCL28 and SDF-1 were detected in each group. The influencing factors of COPD complicated with PAH were analyzed by logistic regression. The diagnostic value of serum CCL28 and SDF-1 for COPD complicated with PAH was analyzed by the ROC curve. **Results** Serum CCL28 and SDF-1 levels in PAH group were 3.26 ± 0.73 pg/ml, 135.26 ± 23.16 mg/L, respectively, higher than those in non PAH group (1.35 ± 0.35 pg/ml, 68.12 ± 17.14 mg/L) and control group (0.51 ± 0.16 pg/ml, 21.02 ± 6.59 mg/L), and the differences was statistically significant ($F=539.772$, 525.459 , all $P < 0.05$). Serum CCL28 and SDF-1 levels in severe group were 3.88 ± 0.10 pg/ml, 140.88 ± 10.05 mg/L, respectively, higher than those in mild and moderate group (2.83 ± 0.26 pg/ml, 131.35 ± 6.43 mg/L), and the differences was statistically significant ($t=15.333$, 3.616 , $P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that high number of acute

基金项目: 辽宁省科技攻关项目 (2019225018)。

作者简介: 孙澜 (1982-), 女, 学士, 主治医师, 研究方向: 临床检验, E-mail: sl19821226@163.com。

exacerbations of COPD, high mPAP, high expression of serum CCL28 and SDF-1 were risk factors for COPD complicated with PAH ($P=0.000 \sim 0.003$). The area under the curve (AUC) of serum CCL28 and SDF-1 in diagnosis of COPD complicated with PAH was 0.697 (95%CI: 0.630 ~ 0.758) and 0.681 (95%CI: 0.614 ~ 0.744), respectively. The AUC of combined detection of serum CCL28 and SDF-1 in the diagnosis of COPD complicated with PAH was 0.937 (95%CI: 0.895 ~ 0.966), and the combined detection was superior to the single detection, with a statistically significant difference ($Z=6.116, 5.562, P<0.001$). **Conclusion** The levels of serum CCL28 and SDF-1 in patients with COPD complicated with PAH were both elevated, which would be risk factors for COPD complicated with PAH and has important reference value for the diagnosis of COPD complicated with PAH.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease; pulmonary hypertension; chemokines; stromal cell-derived factor-1; CC chemokine ligand 28

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种以持续性呼吸症状和不完全可逆气流受限为特征的慢性肺部疾病^[1]。肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension, PAH) 是 COPD 常见并发症, 可增加 COPD 恶化风险, 降低患者生存率^[2]。右心导管、心脏 MRI 和胸部 CT 可用于诊断 PAH, 但由于操作复杂、费用高、侵入性、辐射等原因, 部分患者不能接受^[3]。因此探索相关生物标记物具有重大意义。趋化因子可驱使炎症细胞向病变部位迁移浸润, 介导炎症反应, 与 PAH 发病存在密切关系^[4]。CC 趋化因子配体 28 (CC chemokine ligand 28, CCL28) 在黏膜组织中稳态表达, 可驱使 T 淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、浆母细胞等黏膜组织, 调节黏膜免疫反应, 现有研究显示哮喘小鼠肺泡上皮细胞中 CCL28 表达明显增高^[5], 与哮喘发病有关, 但是在 COPD 并发 PAH 的报道十分少见。基质细胞衍生因子-1 (stromal cell-derived factor-1, SDF-1) 属于趋化因子家族成员, SDF-1 与受体-CXC 趋化因子受体 4 (CXC chemokine receptor 4, CXCR4) 结合发挥趋化作用, 参与肺微血管内皮细胞和周细胞之间信号转导, 趋化肺血管生成和病理性血管重塑过程^[6]。本研究意在分析 COPD 并发 PAH 患者血清 CCL28 和 SDF-1 水平变化, 探讨二者对 COPD 并发 PAH 的诊断价值, 以期临床诊治提供参考。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取辽阳市中心医院检验科 2019 年 2 月 ~ 2021 年 6 月收治的 209 例 COPD 患者, 纳入标准: ①符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南 (2013 年修订版)》^[7] 诊断标准; ②年龄 18 周岁以上; ③知情同意签署同意书。排除标准: ①心力衰竭、心脏瓣膜病者; ②肺癌、肺炎、先天性肺动脉狭窄者; ③急性慢性感染、血液系统疾病、肝肾功能衰竭者。符合《中国肺动脉高压诊断和治疗指南 2018》^[8] 中 PAH 诊断标准: 静息、平躺状态下经右心导管测量平均肺动脉压 (mean pulmonary artery pressure, mPAP) ≥ 25 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)。根据是否发生 PAH 将患者分为 PAH 组 ($n=39$) 和

非 PAH 组 ($n=170$), 根据 mPAP 将 PAH 组分为轻中度组 (25 mmHg ~ 34 mmHg, $n=23$) 和重度组 (≥ 35 mmHg, $n=16$)^[9], 另选择同期于我院门诊体检的 53 例志愿者为对照组, 排除肺部感染、COPD, PAH 等疾病。PAH 组男性 20 例, 女性 19 例, 年龄 40~72 (59.12 ± 6.23) 岁, 高血压 15 例, 高脂血症 12 例; 非 PAH 组男性 102 例, 女性 68 例, 年龄 42~75 (58.43 ± 5.13) 岁, 高血压 43 例, 高脂血症 38 例; 对照组男性 30 例, 女性 23 例, 年龄 40~73 (58.93 ± 5.28) 岁, 高血压 9 例, 高脂血症 13 例; 三组年龄、性别、高血压、高脂血症比较, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。本研究获得辽阳市中心医院伦理委员会批准。

1.2 仪器与试剂 TDZ4-WS 低速自动平衡离心机 (长沙湘智离心机仪器有限公司), Varioskan LUX 多功能酶标仪 (美国赛默飞公司), 16000 全自动生化分析仪 (美国雅培公司), STA Compact Max 全自动血凝仪 (法国 STAGO 公司), XS-500i 全自动血液分析仪 (日本希森美康公司), CCL28 和 SDF-1 试剂盒 (美国赛默飞公司)。

1.3 方法

1.3.1 血清 CCL28, SDF-1 检测: 采集 COPD 患者入组及对照组体检当日空腹静脉血 3 ml, 置于干燥试管, 室温下静置 30 ~ 60 min, 待凝固后 3 000 r/min 离心 15 min, 半径 10 cm, 取血清 -70℃ 保存待检。采用酶联免疫吸附试验检测 CCL28 和 SDF-1 水平, 操作严格按照操作说明进行。

1.3.2 临床资料收集: 收集受试者年龄、性别、吸烟史、基础疾病 (高血压、糖尿病、高脂血症)、右心导管检查结果 (mPAP, 肺动脉楔压、肺血管阻力)、动脉血气 (动脉氧分压、动脉二氧化碳分压) 以及实验室检查结果, 包括血细胞检测 (血红蛋白、白细胞计数), 生化检验 (血钠、血钾、胆红素、血肌酐、尿酸), B 型利钠肽 (B type natriuretic peptide, BNP) 和 D-二聚体。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 25.0 统计学软件分析数据, 正态分布计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用单因素方差分析 (多个均数之间两两

比较采用 Student-Newman-Keuls 检验) 或成组设计资料的 t 检验等独立样本 t 检验。计数资料以率 (%) 表示, 采用 χ^2 检验。多因素 Logistic 回归分析 COPD 并发 PAH 的危险因素。受试者工作特征曲线 (receiver operator characteristics curve, ROC) 分析 CCL28, SDF-1 诊断 COPD 并发 PAH 的价值。曲线下面积 (area under curve, AUC) 采用 Z 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 PAH 组、非 PAH 组和对照组血清 CCL28, SDF-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	PAH 组 ($n=39$)	非 PAH 组 ($n=170$)	对照组 ($n=53$)	F	P
CCL28 (pg/ml)	3.26 ± 0.73	1.35 ± 0.35	0.51 ± 0.16	539.772	0.000
SDF-1 (mg/L)	135.26 ± 23.16	68.12 ± 17.14	21.02 ± 6.59	525.459	0.000

2.2 PAH 轻中度组与重度组血清 CCL28, SDF-1 水平比较 重度组血清 CCL28 和 SDF-1 水平分别为 3.88 ± 0.10 pg/ml, 140.88 ± 10.05 mg/L, 高于轻中度组的 2.83 ± 0.26 pg/ml, 131.35 ± 6.43 mg/L, 差异有统计学意义 ($t=15.333$, 3.616 , $P < 0.05$)。

2.3 COPD 并发 PAH 单因素分析 见表 2。PAH 组和非 PAH 组年龄、性别、高血压、高脂血症、

2 结果

2.1 PAH 组、非 PAH 组和对照组血清 CCL28, SDF-1 水平比较 见表 1。PAH 组血清 CCL28 和 SDF-1 水平高于非 PAH 组和对照组 ($t=24.186$, 26.619 ; 20.559 , 34.140 , 均 $P < 0.05$), 非 PAH 组血清 CCL28 和 SDF-1 水平高于对照组, 差异均有统计学意义 ($t=16.910$, 19.535 , $P < 0.05$)。

血红蛋白、白细胞计数、血钠、血钾、胆红素、血肌酐比较, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。PAH 组吸烟史、糖尿病、COPD 病程、COPD 急性发作次数、mPAP, 肺动脉楔压、肺血管阻力、动脉二氧化碳分压、尿酸、BNP, CCL28, SDF-1 水平均高于非 PAH 组, 动脉氧分压低于非 PAH 组, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

表 2 COPD 并发 PAH 单因素分析 [n (%), ($\bar{x} \pm s$)]

类别	PAH 组 ($n=39$)	非 PAH 组 ($n=170$)	t/χ^2	P
年龄 (岁)	59.12 ± 6.23	58.43 ± 5.13	0.727	0.468
男性	20 (51.28)	102 (60.00)	0.992	0.319
吸烟史	20 (51.28)	45 (26.47)	9.114	0.003
高血压	15 (38.46)	43 (25.29)	2.743	0.098
糖尿病	19 (48.72)	59 (34.71)	4.323	0.038
高脂血症	12 (30.77)	38 (22.35)	1.235	0.267
COPD 病程 (年)	6.23 ± 1.35	5.02 ± 0.82	7.250	0.000
COPD 急性发作次数 (次/年)	3.26 ± 0.53	2.01 ± 0.39	16.794	0.000
mPAP (mmHg)	35.26 ± 7.15	16.32 ± 3.16	25.473	0.000
肺动脉楔压 (mmHg)	16.35 ± 2.92	10.35 ± 2.16	14.577	0.000
肺血管阻力	0.80 ± 0.10	0.70 ± 0.06	8.151	0.000
动脉氧分压 (mmHg)	63.15 ± 6.32	80.15 ± 8.19	12.151	0.000
动脉二氧化碳分压 (mmHg)	49.35 ± 5.12	35.16 ± 4.07	18.664	0.000
血红蛋白 (g/L)	102.35 ± 3.26	103.05 ± 3.41	1.465	0.245
白细胞计数 ($\times 10^9/L$)	10.24 ± 2.03	9.75 ± 2.15	1.297	0.196
血钠 (mmol/L)	139.25 ± 3.05	140.32 ± 3.16	1.919	0.056
血钾 (mmol/L)	4.02 ± 0.35	3.98 ± 0.32	0.692	0.490
胆红素 ($\mu\text{mol/L}$)	20.15 ± 4.59	18.93 ± 6.13	1.169	0.244
血肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	83.32 ± 7.18	82.35 ± 6.35	0.839	0.402
尿酸 ($\mu\text{mol/L}$)	225.13 ± 16.35	201.35 ± 14.92	8.816	0.000
BNP (pg/ml)	162.35 ± 29.42	83.26 ± 10.24	28.627	0.000

2.4 COPD 并发 PAH 的多因素分析 见表3。以吸烟史（是=1，否=0）、糖尿病（是=1，否=0）、COPD 病程、COPD 急性发作次数、mPAP，肺动脉楔压、肺血管阻力、动脉二氧化碳分压、动脉氧分压、尿酸、BNP，CCL28，SDF-1 为自变量（均

原值代入），COPD 并发 PAH 为因变量（是=1，否=0），采用 ENTER 法，显示高 COPD 急性发作次数、高 mPAP，高血清 CCL28 和 SDF-1 水平是 COPD 并发 PAH 的危险因素（均 $P < 0.05$ ）。

表 3 COPD 并发 PAH 的多因素分析					
变量	β	SE	Wald	OR(95%CI)	P
吸烟史	0.351	0.295	1.416	1.420 (0.797 ~ 2.532)	0.427
糖尿病	0.203	0.198	1.051	1.225 (0.831 ~ 1.806)	0.623
COPD 病程	0.068	0.054	1.586	1.070 (0.963 ~ 1.190)	0.309
肺动脉楔压	0.185	0.168	1.213	1.203 (0.866 ~ 1.672)	0.521
肺血管阻力	0.203	0.195	1.084	1.225 (0.836 ~ 1.795)	0.682
动脉二氧化碳分压	0.042	0.035	1.440	1.043 (0.974 ~ 1.117)	0.398
动脉氧分压	0.027	0.022	1.506	1.027 (0.984 ~ 1.073)	0.315
尿酸	0.102	0.083	1.510	1.107 (0.941 ~ 1.303)	0.312
BNP	0.116	0.104	1.244	1.123 (0.916 ~ 1.377)	0.493
COPD 急性发作次数	0.416	0.108	14.837	1.516 (1.227 ~ 1.873)	0.000
mPAP	0.859	0.201	18.264	2.361 (1.592 ~ 3.501)	0.000
CCL28	0.513	0.163	9.905	1.670 (1.214 ~ 2.299)	0.000
SDF-1	0.613	0.241	6.470	1.846 (1.151 ~ 2.961)	0.003

2.5 血清 CCL28 和 SDF-1 对 COPD 并发 PAH 的诊断价值 见表4和图1。ROC 曲线显示，血清 CCL28 联合 SDF-1 诊断 COPD 并发 PAH 的 AUC

大于 CCL28，SDF-1 单独诊断（ $Z=6.116, 5.562, P=0.000, 0.000$ ）。

表 4 血清 CCL28 和 SDF-1 对 COPD 并发 PAH 的诊断价值						
项目	AUC(95%CI)	截断值	P	敏感度 (%)	特异度 (%)	约登指数
CCL28	0.697 (0.630 ~ 0.758)	2.50 pg/ml	0.000	69.23	71.18	0.404
SDF-1	0.681 (0.614 ~ 0.744)	102.31 mg/L	0.000	66.67	72.94	0.396
联合	0.937 (0.895 ~ 0.966)	-	0.000	89.74	91.76	0.815

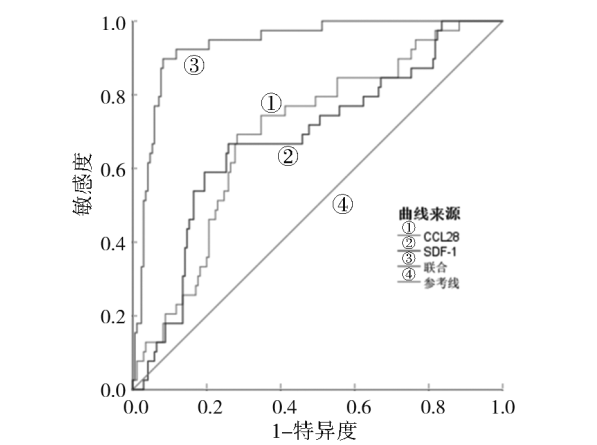


图1 CCL28，SDF-1 诊断 COPD 并发 PAH 的 ROC 曲线

3 讨论

COPD 因长期暴露于有毒颗粒或气体导致气道 / 肺泡损伤所致，临床症状以慢性咳嗽、咳痰和活动时气促为主^[10]。PAH 是 COPD 常见且较严重

的并发症，研究表明高达 90% 的 COPD 患者可能 mPAP 高于 20 mmHg，其中大多数患者 mPAP 在 20 ~ 35 mmHg 之间，1% ~ 5% 的 COPD 患者静息时 mPAP 大于 35 ~ 40 mmHg^[2]。现有研究显示吸烟、居住环境、动脉二氧化碳分压异常升高、COPD 急性发作次数增加、炎症因子水平增高是 COPD 并发 PAH 的常见危险因素^[11-12]，PAH 的发生尤其是严重 PAH（mPAP ≥ 35 mmHg）明显增加 COPD 患者急性发作次数、再住院和死亡风险^[9]。寻找可诊断 COPD 并发 PAH 的生物标志物意义重大。肺动脉血管重塑是 COPD 并发 PAH 的主要原因，肺动脉血管重塑影响小动脉和毛细血管前动脉，其最突出特征是动脉内膜层增生，内膜增生由平滑肌细胞的增殖产生以及弹性和胶原纤维的沉积形成。COPD 持续气流受限，通气功能下降，引起肺组织缺氧，进一步引起肺血管结构异常和重构，表现为

内膜损伤、平滑肌细胞增殖、内膜中层肥厚、外膜弹性和胶原纤维沉积/纤维化,继而引起管腔狭窄闭塞,肺血管阻力不断升高,最终导致肺动脉压力增高^[13]。已知炎症细胞因子参与PAH肺血管重塑过程,趋化因子是小型、高度保守的蛋白质家族,具有趋化性作用,参与白细胞脱粒、造血和血管生成过程,可驱使炎症细胞向病变部位迁移浸润,介导肺动脉血管周围炎症反应,刺激单核细胞、巨噬细胞迁移,平滑肌细胞增殖,促使肺血管重塑的发生和进展^[4]。因此,PAH相关炎症标志物可能有助于COPD并发PAH的诊断。

CCL28是通过趋化因子受体10(chemokine receptor 10, CCR10)和趋化因子受体3(chemokine receptor 3, CCR3)信号传导的黏膜趋化因子,CCR10是T细胞吸引趋化因子,CCL28与CCR10相互作用将免疫球蛋白A抗体分泌细胞和T淋巴细胞募集并定位到黏膜和上皮组织,调节黏膜免疫反应,CCR3是嗜酸性粒细胞趋化因子,在免疫应激条件下CCR3与CCL28频繁相互作用,诱导免疫反应,导致浆细胞活化,免疫球蛋白E分泌增加,在调节体液免疫反应中发挥重要作用^[14-15]。CCL28在肠道、肺、乳腺和唾液腺等几乎所有的黏膜组织中表达,可通过驱动表达CCR10的T和B淋巴细胞的黏膜归巢以及表达CCR3的嗜酸性粒细胞迁移到上皮损伤部位,诱导炎症反应,感染以及恶性肿瘤等多种疾病发生^[16]。现有研究显示CCL28在缺氧状态下表达增高,并通过募集CD4⁺CD25⁺调节性T细胞增强肺癌血管生成^[17],CCL28与CCR3相互作用趋化嗜酸性粒细胞至肺支气管周围区域,促使过氧化物酶释放,诱导气道炎症反应和气道高反应性^[18]。本研究结果发现PAH,非PAH组血清CCL28水平均明显升高,CCL28水平升高是PAH发病的危险因素之一,说明CCL28可能参与COPD以及PAH发生过程。CCL28与COPD以及COPD并发PAH是否存在关系尚不清楚,推测可能为:COPD持续气流受限导致肺组织缺氧,缺氧诱导下肺黏膜CCL28表达增加,CCL28通过结合配体CCR10和CCR3,驱使大量T淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、浆细胞迁移浸润至肺组织并释放炎症细胞因子,诱导和扩大肺炎反应,促使肺血管结构和功能变化,引起重塑,继而导致肺动脉压力增高,发生PAH^[15,18]。

SDF-1是一种趋化因子,在肝、肺、骨髓、淋巴结、间质细胞和内皮细胞等各种组织中广泛表达,通过与其受体CXCR4相互作用介导细胞趋化性、增殖凋亡、存活分化以及炎症细胞的募集和迁移,参与胚胎发育、骨髓细胞动员、造血干细胞

分化、血管内皮修复、先天性和适应性免疫、肿瘤生长和转移^[19]。SDF-1/CXCR4与COPD发病也存在密切关系,现有研究显示COPD患者外周血SDF-1和CXCR4表达均增加,可募集CD8⁺T细胞至感染部位,诱导免疫反应和炎症反应^[20],SDF-1/CXCR4还可驱使成纤维细胞和巨噬细胞迁移导致COPD急性加重^[21]。肺动脉高压大鼠肺动脉中CXCR4和SDF-1表达增加,抑制CXCR4/SDF-1轴可降低肺动脉高压,延迟肺小动脉闭塞和肺血管重塑^[22]。本研究结果显示PAH组患者血清SDF-1水平明显升高,高于非PAH组和对照组,回归分析SDF-1水平升高是COPD并发PAH的危险因素,表明SDF-1与COPD及其进展为PAH有关。分析SDF-1参与COPD并发PAH的机制为:首先,缺氧刺激下,SDF-1/CXCR4可动员募集祖细胞到肺血管,通过磷酸肌醇3激酶/蛋白激酶B信号通路促使肺动脉平滑肌细胞增殖、肺血管重塑和肺动脉高压^[23]。其次,SDF-1在肺血管内皮细胞表达通过增加内皮增殖特异性转录因子叉头盒M1的表达,诱导肺血管内皮细胞增殖和肺血管重构^[24]。

ROC分析结果显示CCL28和SDF-1在诊断COPD并发PAH方面具有一定价值,联合两项指标后诊断效能明显提高,提示CCL28,SDF-1水平均增高对PAH具有较高的警示价值,可为临床诊断和治疗指导提供更可靠信息。此外,回归分析结果显示COPD急性发作次数与PAH发病也存在密切关系,提示临床对COPD频繁急性发作患者应加强干预,以延缓或阻止PAH进程。mPAP是诊断PAH的指标之一,其正常值 14.0 ± 3.3 mmHg,PAH定义为mPAP ≥ 25 mmHg,临床可根据mPAP,并结合CCL28和SDF-1判断COPD并发PAH患者病情。

综上所述,COPD并发PAH患者血清CCL28,SDF-1水平均升高,是COPD并发PAH的危险因素,二者联合检测可提高COPD并发PAH的诊断效能。由于本研究属于单中心小样本研究,结论还有待增加样本量证实。

参考文献:

- [1] FANG Liwen, GAO Pei, BAO Heling, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in China: A nationwide prevalence study[J]. The Lancet Respiratory Medicine, 2018, 6(6): 421-430.
- [2] MARON B, ABMAN S H, ELLIOTT C G, et al. Pulmonary arterial hypertension: diagnosis, treatment, and novel advances[J]. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2021, 203(12): 1472-1487.
- [3] 陈德才, 赵乐. 血清肌肉生长抑制素和肌肉环指蛋白-1对慢性阻塞性肺疾病急性加重期并发肺动脉高压的预测价值[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2021,

- 35(1): 40-43.
CHEN Decai, ZHAO Le. Values of serum myostatin and MuRF-1 to the prediction of pulmonary hypertension in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Journal of Chinese Practical Diagnosis and Therapy, 2021,35 (1): 40-43.
- [4] MAMAZHAKYPOV A, VISWANATHAN G, LAWRIE A, et al. The role of chemokines and chemokine receptors in pulmonary arterial hypertension[J]. British Journal of Pharmacology, 2021, 178(1): 72-89.
- [5] HUANG Junqiong, YUE Huan, JIANG Tao, et al. IL-31 plays dual roles in lung inflammation in an OVA-induced murine asthma model[J]. Biology Open, 2019, 8(1): bio036244..
- [6] YUAN Ke, LIU Yu, ZHANG Yue, et al. Mural cell SDF1 signaling is associated with the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension[J]. American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology, 2020, 62(6): 747-759.
- [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.
Chronic Obstructive Pulmonary Disease Group of Chinese Thoracic Society. Guidelines for the diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease (revised version 2013) [J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2013, 36(4): 255-264.
- [8] 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.
Working Group on Pulmonary Vascular Diseases of Chinese Society of Cardiology of Chinese Medical Association, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension 2018 [J]. Chinese Journal of Cardiology, 2018, 46 (12): 933-964.
- [9] 毛文君, 陈静瑜, 郑明峰, 等. 肺动脉高压对等待肺移植的慢性阻塞性肺疾病患者预后的影响 [J]. 中华器官移植杂志, 2018, 39(9): 553-558.
MAO Wenjun, CHEN Jingyu, ZHENG Mingfeng, et al. Influence of pulmonary hypertension on patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease prior to lung transplantation [J]. Chinese Journal of Organ Transplantation, 2018, 39(9): 553-558.
- [10] 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.
WANG Fengyan, ZHANG Dongying, LIANG Zhenyu, et al. Interpretation of guideline for the diagnosis and treatment of COPD(2021 revision) for General Practitioners [J]. Chinese General Practice, 2021, 24 (29): 3660-3663, 3677.
- [11] 艾月琴, 路东明, 张文娟, 等. AECOPD 患者并发肺动脉高压的危险因素分析 [J]. 医学临床研究, 2018, 35(9): 1755-1757.
AI Yueqin, LU Dongming, ZHANG Wenjuan, et al. Risk factors of pulmonary hypertension in AECOPD patients[J]. Journal of Clinical Research, 2018, 35(9): 1755-1757.
- [12] 曹秀丽, 宫志鹏, 康玉英, 等. 炎性因子与慢性阻塞性肺疾病并发肺动脉高压的相关性研究 [J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2020, 23(1): 99-103.
CAO Xiuli, GONG Zhipeng, KANG Yuying, et al. Study on the relationship between inflammatory factors and chronic obstructive pulmonary disease complicated with pulmonary hypertension [J]. Chinese Journal of Coal Industry Medicine, 2020, 23(1): 99-103.
- [13] ANDERSEN K H, ANDERSEN C B, GUSTAFSSON F, et al. Pulmonary venous remodeling in COPD-pulmonary hypertension and idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. Pulmonary Circulation, 2017, 7(2): 514-521.
- [14] WANG Pengfei, QI Xiangbei, XU Guohui, et al. CCL28 promotes locomotor recovery after spinal cord injury via recruiting regulatory T cells[J]. Aging, 2019, 11(18): 7402-7415.
- [15] BURKHARDT A M, PEREZ L A, USHACH I, et al. CCL28 is involved in mucosal IgA responses, olfaction, and resistance to enteric infections[J]. Journal of Interferon & Cytokine Research, 2019, 39(4): 214-223.
- [16] KARNEZIS T, FARNSWORTH R H, HARRIS N C, et al. CCL27/CCL28-CCR10 chemokine signaling mediates migration of lymphatic endothelial cells[J]. Cancer Research, 2019, 79(7): 1558-1572.
- [17] LIU Bingchun, WEI Chunyan. Hypoxia induces overexpression of CCL28 to recruit Treg cells to enhance angiogenesis in lung adenocarcinoma[J]. Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology, 2021, 40(1): 65-74.
- [18] JOHN A E, THOMAS M S, BERLIN A A, et al. Temporal production of CCL28 corresponds to eosinophil accumulation and airway hyperreactivity in allergic airway inflammation[J]. American Journal of Pathology, 2005, 166(2): 345-353.
- [19] 陈霏, 王碧. 血清 PDGF 及 SDF-1 水平与急性脑梗死患者脑侧支循环建立的相关性研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(1): 82-85.
CHEN Fei, WANG Bi. Study on the correlation between levels of MMP-9 and SDF-1 in serum and the establishment of cerebral collateral circulation in patients with acute cerebral infarction [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35(1): 82-85.
- [20] HENROT P, PREVEL R, BERGER P, et al. Chemokines in COPD: from implication to therapeutic use[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2019, 20(11): 2785.
- [21] SHEN Wen, WENG Zhiyin, FAN Minjuan, et al. Mechanisms by which the MBD2/miR-301a-5p/CXCL12/CXCR4 pathway regulates acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2020,

- 15:2561-2572.
- [22] ZHANG Tingting, KAWAGUCHI N, YOSHIHARA K, et al. Silibinin efficacy in a rat model of pulmonary arterial hypertension using monocrotaline and chronic hypoxia[J]. Respiratory Research, 2019, 20(1): 79.
- [23] WEI Liuping, ZHANG Bo, CAO Weiwei, et al. Inhibition of CXCL12/CXCR4 suppresses pulmonary arterial smooth muscle cell proliferation and cell cycle progression via PI3K/Akt pathway under hypoxia[J]. Journal of Receptor and Signal Transduction Research, 2015, 35(4): 329-339.
- [24] YI Dan, LIU Bin, WANG Ting, et al. Endothelial autocrine signaling through CXCL12/CXCR4/FoxM1 axis contributes to severe pulmonary arterial hypertension[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(6): 3182.
- 收稿日期: 2021-11-25
修回日期: 2022-09-30

(上接第116页)

综上所述, 本研究方法定量检测 PLGF 的灵敏度高、精密度好、线性范围宽、抗干扰能力强、特异度好、检测范围宽, 与参比方法检测结果的相关性良好, 可以满足临床需要。

参考文献:

- [1] 匡德凤, 华绍芳. 胎盘生长因子在高危妊娠中的研究进展 [J]. 国际妇产科学杂志, 2019, 46(3): 293-296.
- KUANG Defeng, HUA Shaofang. Research progress of placental growth factor in high-risk pregnancy [J]. Journal of International Obstetrics and Gynecology, 2019, 46(3): 293-295.
- [2] 沈伟卫, 吕时铭. 胎盘生长因子: 一项预测子痫前期的重要指标 [J]. 中华检验医学杂志, 2018, 41(11): 879-882.
- SHEN Weiwei, LÜ Shiming. Placental growth factor: a useful predictable marker in predicting preeclampsia [J]. Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2018, 41(11): 879-881.
- [3] 张悦, 杨青, 李蕊, 等. 20 ~ 24 孕周 PLGF 水平在子痫前期预测中的临床价值 [J]. 河北医药, 2017, 39(20): 3144-3146.
- ZHANG Yue, YANG Qing, LI Rui, et al. Clinical value of PLGF levels in the prediction of preeclampsia from 20 to 24 weeks of gestation [J]. Hebei Medical Journal, 2017, 39(20): 3144-3146.
- [4] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). PLGF-based testing to help diagnose suspected pre-eclampsia (Triage PLGF test, Elecsys immunoassay sFlt-1/PLGF ratio, DELFIA Xpress PLGF 1-2-3 test, and BRAHMS sFlt-1 Kryptor/BRAHMS PLGF plus Kryptor PE ratio) [EB/OL]. London, UK: NICE, 2016.
- [5] 张晟, 高小平, 陆华, 等. 可溶性人胎盘生长因子 ELISA 检测试剂盒的建立及性能分析 [J]. 中国计划生育学杂志, 2016, 24(11): 772-777, 789.
- ZHANG Sheng, GAO Xiaoping, LU Hua, et al. Performance analysis of a ELISA kit for detection of soluble placental growth factor [J]. Chinese Journal of Family Planning, 2016, 24(11): 772-777, 789.
- [6] 马锦琪, 李鹰, 黄建荣, 等. 胎盘生长因子荧光免疫层析法检测的临床性能评估 [J]. 南京医科大学学报 (自然科学版), 2021, 41(1): 54-58, 64.
- MA Jinqi, LI Ying, HUANG Jianrong, et al. Performance evaluation of placental growth factor by fluorescence immunochromatography [J]. Journal of Nanjing Medical University (Natural Sciences), 2021, 41(1): 54-58, 64.
- [7] 陈陆, 宋玉杰, 王晶, 等. 子痫前期标志物 sFlt-1 与 PLGF 的检验性能及临床预测能力评估 [J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(11): 1810-1817.
- CHEN Lu, SONG Yujie, WANG Jing, et al. The experimental and clinical validation of the preeclampsia markers sFlt-1 and PLGF [J]. Labeled Immunoassays and Clinical Medicine, 2019, 26(11): 1810-1817.
- [8] 赵强元, 刘敏, 齐永志, 等. 体外诊断试剂临床试验免除知情同意的伦理学探讨 [J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(18): 2425-2426.
- ZHAO Qiangyuan, LIU Min, QI Yongzhi, et al. Ethical discussion on exemption of informed consent for clinical trials of in vitro diagnostic reagents [J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2014, 35(18): 2425-2426.
- [9] 周伶俐, 魏力强. 临床实验室应用不同检测系统检测血清心肌钙蛋白 I 结果的一致性分析研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2022, 33(2): 137-141, 161.
- ZHOU Lingli, WEI Liqiang. Consistency analysis of serum cardiac troponin I with different detection systems in clinical laboratory [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 33(2): 137-141, 161.
- [10] 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局, 中国国家标准化管理委员会. GB/T 21415-2008 (ISO 17511:2003): 体外诊断医疗器械 - 生物样品中量的测量 - 校准品和控制物质赋值的计量学溯源性 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2008.
- General Administration of Quality Supervision, Inspection and Quarantine of the People's Republic of China, Standardization Administration of China. GB/T 21415-2008(ISO 17511:2003): In vitro diagnostic medical devices - Measurement of quantities in biological samples - Metrological traceability of values assigned to calibrators and control materials [S]. Beijing: China Standard Press, 2008.
- [11] 白晶, 王治海, 杨大伟, 等. TRFIA 全血降钙素原检测试剂盒的性能评价 [J]. 检验医学与临床, 2017, 14(22): 3313-3315.
- BAI Jing, WANG Zhihai, YANG Dawei, et al. Performance evaluation of whole blood procalcitonin detection reagent kit by time-resolved fluoroimmunoassay [J]. Laboratory Medicine and Clinic, 2017, 14(22): 3313-3315.
- [12] 刘姣, 董旻岳. PLGF 在孕早期子痫前期和唐氏综合征筛查中的临床应用 [J]. 中国现代医生, 2019, 57(28): 165-168.
- LIU Jiao, DONC Minyue. Clinical application of PLGF in preeclampsia and Down's syndrome screening in early pregnancy [J]. China Modern Doctor, 2019, 57(28): 165-168.
- 收稿日期: 2022-05-18
修回日期: 2022-07-02