

AECOPD 患者血清 FOXM1 和 CCR5 水平与肺功能及预后的预测价值研究

黄明民, 李 丹, 李 凰, 付收硕, 林春龙 (岳阳市人民医院呼吸内科, 湖南岳阳 414022)

摘要: **目的** 探讨叉头框蛋白 M1 (fork head box M1, FOXM1), CC 趋化因子受体 5 (CC chemokine receptor 5, CCR5) 对老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期 (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD) 患者肺功能及预后的评估价值。**方法** 选取 2022 年 1 月~2023 年 1 月岳阳市人民医院收治的 128 例 AECOPD 患者作为急性加重期组, 选择同期收治的 135 例稳定期 COPD 患者作为稳定期组, 年龄、性别相仿的 120 例健康体检志愿者为对照组。采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测血清中 FOXM1 和 CCR5 的表达水平, 肺活量计检测肺功能指标。Pearson 法分析 AECOPD 患者血清 FOXM1, CCR5 与肺功能指标的相关性; 多因素 Logistic 回归分析筛选 AECOPD 患者预后影响因素, 受试者工作特征 (receiver operator characteristic, ROC) 曲线分析 FOXM1, CCR5 水平对 AECOPD 患者预后不良的评估价值。**结果** AECOPD 组患者和稳定期组患者血清中 CCR5 (49.36 ± 12.31 ng/ml, 34.25 ± 8.87 ng/ml), FOXM1 (40.21 ± 10.74 pg/ml, 23.38 ± 5.77 pg/ml) 水平较对照组 (14.55 ± 4.58 ng/ml, 15.06 ± 3.55 pg/ml) 明显升高, FEV1 (1.15 ± 0.13 L, 1.67 ± 0.19 L), FVC (2.93 ± 0.30 L, 3.28 ± 0.36 L), FEV1/FVC ($39.25\% \pm 3.97\%$, $50.91\% \pm 5.01\%$) 较对照组 (1.95 ± 0.26 L, 3.57 ± 0.44 L, $54.62\% \pm 5.20\%$) 下降, 差异具有统计学意义 ($F=111.034-641.907$, 均 $P<0.05$)。血清 FOXM1, CCR5 水平随着肺功能分级加重而逐渐升高, 肺功能指标 FEV1, FVC 水平随着肺功能分级加重而逐渐降低, 差异具有统计学意义 ($F=31.27, 49.37; 42.72, 29.48$, 均 $P<0.05$)。血清 FOXM1, CCR5 表达与 FEV1, FVC, FEV1/FVC 呈负相关 ($r=-0.639 \sim -0.479$, 均 $P<0.05$)。Logistic 回归分析发现, CCR5[OR(95%CI): 3.380 (1.944~5.876)], FOXM1[OR (95%CI): 5.711 (3.175~10.273)], APACHE II 评分 [OR (95%CI): 2.132 (1.243~3.60)], 肺功能分级 [OR (95%CI): 2.017 (1.007~4.037)] 为预后不良发生的危险因素 (均 $P<0.05$), FEV1[OR (95%CI): 0.649 (0.441~0.955)], FVC[OR (95%CI): 0.120 (0.073~0.198)] 为预后不良发生的保护因素 (均 $P<0.05$)。ROC 曲线结果显示, 血清 FOXM1, CCR5 水平预测 AECOPD 患者预后不良的曲线下面积 (area under curve, AUC) 分别为 0.821, 0.831, 二者联合预测的 AUC 为 0.895, 高于单一指标检测 ($Z=2.800, 2.654$, 均 $P<0.05$)。**结论** FOXM1 和 CCR5 在 AECOPD 患者血清中均呈高水平, 早期检测二者可作为评估 AECOPD 患者肺功能及预后不良的血清标志物。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病急性加重期; 肺功能; 叉头框蛋白 M1; CC 趋化因子受体 5

中图分类号: R563; R392.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2024) 03-176-07

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2024.03.030

Predictive Value of Serum FOXM1 and CCR5 Levels in AECOPD Patients with Lung Function and Prognosis

HUANG Mingmin, LI Dan, LI Huang, FU Shoushuo, LIN Chunlong

(Department of Respiratory, Yueyang People's Hospital, Hunan Yueyang 414022, China)

Abstract: Objective To explore the evaluation value of forkhead box M1 (FOXM1) and CC chemokine receptor 5 (CCR5) on lung function and prognosis in elderly patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods** A total of 128 AECOPD patients admitted to Yueyang People's Hospital from January 2022 to January 2023 were collected as the acute exacerbation group, 135 stable COPD patients admitted at the same time were regarded as the stable phase group, and 120 health examination volunteers of similar age and gender were regarded as the control group. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was applied to detect the expression levels of FOXM1 and CCR5 in serum, and the vital capacity meter was applied to measure pulmonary function. Pearson method was applied to analyze the correlation between serum FOXM1, CCR5 and lung function indicators in AECOPD patients. Multivariate logistic regression analysis was applied to screen prognostic factors for AECOPD patients. The evaluation value of FOXM1 and CCR5 levels in evaluating poor prognosis of AECOPD patients was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** In the serum of patients in the AECOPD group and stable stage group, the levels of CCR5 (49.36 ± 12.31 ng/ml, 34.25 ± 8.87 ng/ml) and FOXM1 ($40.21 \pm$

10.74 pg/ml, 23.38 ± 5.77 pg/ml) were significantly higher than those in the control group (14.55 ± 4.58 ng/ml, 15.06 ± 3.55 pg/ml), while FEV1 (1.15 ± 0.13 L, 1.67 ± 0.19 L), FVC (2.93 ± 0.30 L, 3.28 ± 0.36 L) and FEV1/FVC ($39.25\% \pm 3.97\%$, $50.91\% \pm 5.01\%$) were lower than those in the control group (1.95 ± 0.26 L, 3.57 ± 0.44 L, $54.62\% \pm 5.20\%$), with significant differences ($F=111.034\sim 641.907$, all $P<0.05$). The levels of serum FOXM1 and CCR5 were gradually increased with the aggravation of lung function grading, while the levels of lung function indicators FEV1 and FVC were gradually decreased with the aggravation of lung function grading, and the differences were statistically significant ($F=31.27, 49.37; 42.72, 29.48$, all $P<0.05$). The serum levels of FOXM1 and CCR5 were negatively correlated with FEV1, FVC and FEV1/FVC ($r=-0.639 \sim -0.479$, all $P<0.05$). Logistic regression analysis found that CCR5[OR(95%CI): 3.380(1.944~5.876)], FOXM1[OR(95%CI): 5.711(3.175~10.273)], APACHE II score[OR(95%CI): 2.132(1.243~3.660)], and lung function grading [OR(95%CI): 2.017(1.007~4.037)] were all risk factors for poor prognosis (all $P<0.05$), while FEV1[OR(95%CI): 0.649(0.441~0.955)] and FVC[OR(95%CI): 0.120(0.073~0.198)] were protective factors for poor prognosis (all $P<0.05$). ROC curve results showed that the areas under the curve (AUC) of serum FOXM1 and CCR5 levels in predicting poor prognosis in AECOPD patients were 0.821 and 0.831, respectively. The AUC predicted by the combination of the two was 0.895, which was higher than that detected by a single indicator ($Z=2.800, 2.654$, all $P<0.05$). **Conclusion** FOXM1 and CCR5 were both high levels in the serum of AECOPD patients. Early detection of them can serve as serum markers for evaluating lung function and poor prognosis in AECOPD patients.

Keywords: acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; lung function; forkhead box M1; CC chemokine receptor 5

慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种常见的、可预防和可治疗的慢性呼吸道疾病,其特征是气流受限和持续的呼吸道症状^[1]。COPD可发展为COPD急性加重期 (acute exacerbation of COPD, AECOPD),是造成COPD预后不良的主要原因^[2-3]。AECOPD的发病率和死亡率很高,且目前尚无针对AECOPD的特异性治疗方法,其发病机制也尚不清楚。肺功能测试是诊断COPD最直接和最有效的方法。然而,部分重症患者不适用肺功能测试^[4]。因此,需探寻有效生物标志物来替代或补充肺功能检查。叉头框蛋白M1 (forkhead box M1, FOXM1) 是叉头框基因家族的一员,作为有丝分裂的关键调节蛋白,对细胞周期和增殖至关重要。细胞趋化因子受体5 (CC chemokine receptor 5, CCR5) 为趋化因子CC受体家族成员,在免疫监测和炎症反应中起着至关重要的作用。另有研究表明,CCR5在哮喘的发生与发展中也起到重要的作用^[5]。但目前关于FOXM1和CCR5与AECOPD患者肺功能及预后的关系尚不明确。基于此,本研究通过检测AECOPD患者血清FOXM1和CCR5的表达水平,初步探讨二者与AECOPD患者肺功能的相关性及预后评估价值,旨在为临床治疗探索新的靶点。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2022年1月~2023年1月岳阳市人民医院呼吸内科收治的168例AECOPD患者作为急性加重期组,男性89例,女性79例,年龄60~83 (66.46 ± 5.21) 岁;选择同期收治的135例

稳定期COPD患者作为稳定期组,男性70例,女性65例,年龄60~80 (65.98 ± 5.38) 岁;此外选取在本院进行健康体检的健康志愿者120例为对照组,男性66例,女性54例,年龄60~81 (66.84 ± 5.45) 岁。三组患者年龄、性别比较差异均无统计学意义 ($F/\chi^2=0.836, 0.258$, 均 $P>0.05$), 数据具有可比性。纳入标准: ① AECOPD患者诊断参考《慢性阻塞性肺疾病急性加重诊治中国专家共识(2017年更新版)》^[6]; ② 稳定型COPD患者定义为支气管扩张剂后FEV1/FVC <0.70 , 1个月内没有急性经历; ③ 所有健康对照组均进行肺功能检查,排除COPD; ④ 年龄在60岁以上,病历完整。排除标准: ① 妊娠期患者; ② 其他肺部疾病,如哮喘、支气管扩张、肺炎、肺结核等; ③ 入院前有抗生素治疗史; ④ 并发其他器官功能衰竭; ⑤ 危重患者需转入重症监护病房气管插管; ⑥ 患有精神疾病、精神障碍和认知障碍的。本研究根据赫尔辛基宣言进行,并得到医院伦理委员会的批准。

1.2 仪器与试剂 FOXM1 ELISA试剂盒(编号: IB-E1868, 江西艾博因生物科技有限公司), CCR5 ELISA试剂盒(编号: BLL-hlk2183, 上海佰利莱生物科技有限公司), MasterScreen Pneumo PC肺活量计(JAEGER, 德国),全自动生化分析仪(AEROSSET, 美国雅培),全自动血气分析仪(Cobas B 123, 瑞士罗氏)。

1.3 方法

1.3.1 标本采集及指标监测: 所有AECOPD患者和稳定COPD患者均于住院后第一天采集外周静脉血。同一时间内采集了健康志愿者的血液样本。血清立即分离,保存在 -80°C ,直至使用。

1.3.2 FOXM1 和 CCR5 水平检测: 采用酶联免疫吸附法 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 测定血清 FOXM1 和 CCR5 表达水平。检测步骤严格按照制造商说明进行。

1.3.3 肺功能指标检测及预后评估: 肺功能指标检测: 根据制造商的说明, 使用肺活量计计算气流限制, 测量支气管扩张后的肺功能指标包括第 1 秒用力呼气容积 (forced expiratory volume in the first second, FEV1)、用力肺活量 (forced vital capacity, FVC), 并计算 FEV1/FVC。测试在不同的时间进行了三次, 取平均值进行统计分析。根据肺功能将 AECOPD 患者分为 1 ~ 4 级^[7]。本研究将 AECOPD 患者分为四个等级, 1, 2, 3, 4 级分别定义为 FEV1 \geq 80% (轻度), 50% \leq FEV1 < 80% (中度), 30% \leq FEV1 < 50% (严重), 以及 FEV1 < 30% (极重度)。

所有 AECOPD 患者出院后均随访三个月, 记录预后不良发生情况^[8]: 若呼吸困难等症状基本消失、呼吸道感染得到良好控制, 血气分析结果正常判断为预后良好; 若病情加重进入重症监护病房甚至死亡, 或出院后三个月内再次住院, 则为预后不良。根据临床结局将患者分为预后不良组 ($n=64$) 和预后良好组 ($n=104$)。

1.3.4 资料收集: 收集 AECOPD 患者基础资料, 包括性别、年龄、病程、体重指数 (body mass index, BMI)、病史 (糖尿病、高血压、高血脂)、急性生理和慢性健康状况 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II) 评分; 临床指标检测: 采用全自动生化分析仪测定 C 反应蛋白 (C-reactive

protein, CRP)、白细胞、血小板、血红蛋白; 采用 Cobas B 123 全自动血气分析仪检测入院 24h 内动脉血氧分压 (arterial partial pressure of oxygen, PaO₂)、二氧化碳分压 (partial pressure of arterial carbon dioxide, PaCO₂); 电子血压计测量收缩压、舒张压。

1.4 统计学分析 所有统计分析均使用 SPSS 25 进行。将连续变量的正态分布数据描述为均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$), 组间比较采用 t 或 F 检验, 组间两两比较采用 LSD- t 检验。分类变量以例数, 百分比 [n (%)] 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关系数确定 FOXM1, CCR5 与肺功能指标的相关性。多因素 Logistic 回归分析筛选 AECOPD 患者预后影响因素; 通过受试者工作特征 (receiver operator characteristic, ROC) 曲线分析 FOXM1, CCR5 对老年 AECOPD 的预后评估价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 FOXM1, CCR5 水平及肺功能参数比较 见表 1。与对照组比较, 急性加重期组患者和稳定期组患者血清中 CCR5, FOXM1 水平均升高, FEV1, FVC, FEV1/FVC 均下降, 差异均具有统计学意义 ($t=-24.696, -29.539, 34.338, 14.677, 28.434; -13.662, -21.872, 9.890, 5.784, 5.798$, 均 $P < 0.05$); 与稳定期组比较, 急性加重期组患者血清中 FOXM1, CCR5 水平均升高, FEV1, FVC, FEV1/FVC 均下降, 差异具有统计学意义 ($t=-16.401, -11.979, 28.202, 9.230, 22.603$, 均 $P < 0.05$)。

表 1 各组血清 FOXM1, CCR5 水平及肺功能参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	急性加重期组 ($n=168$)	稳定期组 ($n=135$)	对照组 ($n=120$)	F 值	P 值
FOXM1 (pg/ml)	40.21 \pm 10.74	23.38 \pm 5.77	15.06 \pm 3.55	399.484	0.001
CCR5 (ng/ml)	49.36 \pm 12.31	34.25 \pm 8.87	14.55 \pm 4.58	464.713	0.001
FEV1 (L)	1.15 \pm 0.13	1.67 \pm 0.19	1.95 \pm 0.26	641.907	0.001
FVC (L)	2.93 \pm 0.30	3.28 \pm 0.36	3.57 \pm 0.44	111.034	0.001
FEV1/FVC (%)	39.25 \pm 3.97	50.91 \pm 5.01	54.62 \pm 5.20	434.796	0.001

2.2 不同肺功能分级患者血清 FOXM1, CCR5 水平及肺功能参数比较 见表 2。血清 FOXM1, CCR5 水平随着肺功能分级加重而逐渐升高, 而肺功能指标 FEV1, FVC 水平随着肺功能分级加重而逐渐降低, 差异具有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

2.3 血清 FOXM1 和 CCR5 表达与肺功能指标的相关性分析 Pearson 法分析结果显示, 血清 FOXM1, CCR5 水平与 FEV1, FVC, FEV1/FVC 呈负相关 ($r=-0.639, -0.479, -0.598; -0.601,$

$-0.523, -0.625$, 均 $P < 0.0001$)。

2.4 不同预后患者临床资料比较 见表 3。预后不良组患者肺功能分级 (III 级 + IV 级) 比例、APACHE II 评分、白细胞水平高于预后良好组, FEV1, FVC 水平低于预后良好组, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

2.5 不同预后患者血清中 FOXM1 和 CCR5 水平比较 预后不良组患者血清中 CCR5 (60.09 ± 12.88 ng/ml), FOXM1 (48.38 ± 12.89 pg/ml) 水平较预

后良好组患者 (42.76 ± 11.96 ng/ml, 35.19 ± 9.42 pg/ml)均升高,差异具有统计学意义($t=8.856, 7.639$, 均 $P < 0.05$)。

表 2 不同分级 AECOPD 患者肺功能参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

项 目	I (n=44)	II (n=50)	III (n=40)	IV (n=34)	F 值	P 值
FEV1 (L)	1.31 ± 0.11	1.22 ± 0.12^a	1.13 ± 0.11^{ab}	1.04 ± 0.10^{abc}	42.72	0.001
FVC (L)	3.24 ± 0.34	3.03 ± 0.31^a	2.81 ± 0.30^{ab}	2.62 ± 0.28^{abc}	29.48	0.001
FEV1/FVC (%)	40.43 ± 4.47	40.26 ± 4.02	40.21 ± 4.33	39.69 ± 4.13	0.209	0.890
FOX1 (pg/ml)	30.01 ± 8.83	37.34 ± 10.73^a	44.45 ± 11.67^{ab}	52.65 ± 12.15^{abc}	31.27	0.001
CCR5 (ng/ml)	35.94 ± 9.01	46.29 ± 9.61^a	55.11 ± 12.02^{ab}	64.47 ± 13.15^{abc}	49.37	0.001

注: a. II, III, IV 分别与 I 比较, $t=3.772, 3.132, -3.586, -5.364; 7.490, 6.120, -6.430, -8.318; 11.179, 8.610, -9.531, -11.358$, 均 $P < 0.05$; b. III, IV 分别与 II 比较, $t=3.668, 3.394, -3.004, -3.870; 7.206, 6.183, -6.083, -7.322$, 均 $P < 0.05$; c. IV 与 III 比较, $t=3.626, 2.799, -2.956, -3.197$, 均 $P < 0.05$ 。

表 3 不同预后组一般资料比较 [n (%), $\bar{x} \pm s$]

类 别	预后良好组 (n=104)	预后不良组 (n=64)	t/χ^2 值	P 值
性别 (男/女)	56/48	33/31	0.083	0.773
年龄 (岁)	66.35 ± 5.12	66.64 ± 5.35	0.350	0.726
BMI (kg/m^2)	23.77 ± 2.55	24.10 ± 2.32	0.843	0.401
病程 (年)	4.58 ± 1.22	4.70 ± 1.35	0.594	0.553
糖尿病	37 (35.58)	15 (23.44)	2.732	0.098
高血脂	35 (33.65)	16 (25.00)	1.403	0.236
高血压	42 (40.38)	29 (45.31)	0.394	0.530
APACHE II 评分 (分)	13.95 ± 2.33	28.65 ± 5.20	25.062	0.001
收缩压 /mmHg	130.55 ± 8.51	132.62 ± 8.69	1.519	0.131
舒张压 /mmHg	82.46 ± 4.53	83.62 ± 4.69	1.590	0.114
PaO ₂ (kPa)	12.01 ± 2.08	12.40 ± 2.18	1.159	0.248
PaCO ₂ (kPa)	6.75 ± 1.66	6.43 ± 1.79	1.178	0.241
肺功能分级				
I 级	31 (29.81)	13 (20.31)	12.541	0.006
II 级	38 (36.54)	12 (18.75)		
III 级	20 (19.23)	20 (31.25)		
IV 级	15 (14.42)	19 (29.69)		
FEV1 (L)	1.28 ± 0.15	0.94 ± 0.11	15.712	0.001
FVC (L)	3.24 ± 0.33	2.43 ± 0.26	19.698	0.001
FEV1/FVC (%)	39.60 ± 4.02	38.68 ± 3.89	1.458	0.147
CRP (mg/L)	109.50 ± 10.78	108.98 ± 10.45	0.307	0.759
白细胞 ($\times 10^9/\text{L}$)	11.28 ± 1.36	12.95 ± 1.50	7.430	0.001
血小板 ($\times 10^9/\text{L}$)	187.88 ± 18.54	193.55 ± 22.50	1.773	0.078
血红蛋白 (g/L)	135.22 ± 16.82	131.45 ± 14.40	1.488	0.139

2.6 AECOPD 患者预后不良的多因素 Logistic 回归分析 见表 4。将单因素分析中有统计学意义的变量作为自变量,以是否预后不良 (是=1,否=0)作为因变量,Logistic 回归分析发现,CCR5,FOX1,APACHE II 评分及肺功能分级均为 AECOPD 患者预后不良发生的危险因素 (均 $P < 0.05$),FEV1,FVC 为预后不良发生的保护因素 (均 $P < 0.05$)。

2.7 血清中 FOX1 和 CCR5 水平对预后不良的预测价值 以 AECOPD 患者预后情况 (预后不良=1,预后良好=0)为状态变量,以血清 FOX1 和 CCR5 表达水平为检验变量,并采用二元 Logistic 回归分析建立血清 FOX1 和 CCR5 预测患者预后的联合检测方程: $\text{Logit}(P) = 1.244 \times \text{FOX1} + 1.069 \times \text{CCR5} - 6.215$,将此联合方程计算的概率值作为二者联合预测的检验变量,共同绘制 ROC 曲线。ROC 曲线结果显示,血清 FOX1 和 CCR5 水平预测预后不良的 AUC 分别为 0.821 (95%CI: 0.754 ~ 0.876), 0.831 (95%CI: 0.765 ~ 0.884),最佳截断值分别为 44.62pg/ml, 49.41ng/ml,对应的敏感度分别为 71.87%, 82.81%,特异度分别为 81.73%, 73.08%,血清 FOX1 和 CCR5 水平联合预测的 AUC 为 0.895 (95%CI: 0.838 ~ 0.937),敏感度和特异度分别为 70.31%, 94.23%,见图 1。与血清 FOX1 和 CCR5 单独指标比较,FOX1 联合 CCR5 预测预后不良的 AUC 升高 ($Z=2.800, 2.654, P=0.005, 0.008$)。

3 讨论

COPD 是一种高度流行的肺部疾病,其特征是由阻塞性细支气管炎和肺气肿混合引起的持续气流限制^[9]。随着空气污染的加剧,COPD 的发病率和死亡率呈上升趋势,预计到 2030 年,COPD 将成为全球第三大死亡原因^[11]。AECOPD 是一种异质性疾病,不同患者的恶化风险存在较大差异。呼吸道症状的急性恶化,会对患者的健康状况、运动能

力、肺功能产生负面影响,对预后产生长期有害的影响,严重降低患者的生活质量^[12-13]。因此,有效、及时地预防 COPD 加重对患者和医务工作者都具有

重要意义。然而,目前仍缺乏 COPD 及其急性加重

的有效生物标志物。

表 4 预后不良为因变量的 Logistic 回归分析

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
FOXMI	1.742	0.300	33.840	0.001	5.711	3.175 ~ 10.273
CCR5	1.218	0.282	18.636	0.001	3.380	1.944 ~ 5.876
APACHE II 评分	0.757	0.276	7.551	0.006	2.132	1.243 ~ 3.660
肺功能分级	0.701	0.354	3.922	0.048	2.017	1.007 ~ 4.037
FEV1	-0.433	0.197	4.813	0.028	0.649	0.441 ~ 0.955
FVC	-2.120	0.256	68.386	0.001	0.120	0.073 ~ 0.198
白细胞	0.590	0.441	1.792	0.181	1.804	0.761 ~ 4.279

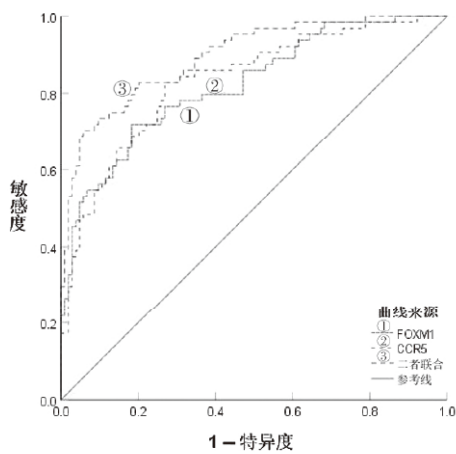


图 1 血清 FOXM1 和 CCR5 水平预测预后不良的 ROC 曲线

趋化因子是一个约 8~10kd 的分子家族,它吸引不同的细胞因子和物质到特定的位点,并广泛参与生物过程^[14]。既往研究证明,趋化因子及其受体在 COPD 患者气道炎症的协调和延续中发挥关键作用^[15]。CCR5 可与多个趋化因子配体相互作用,具有介导 T 淋巴细胞、单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞(DCs)和自然杀伤(NK)细胞向炎症部位迁移的功能^[16],是抗炎治疗的可行靶点^[17]。本研究结果显示,CCR5 在 AECOPD 患者血清中水平升高,提示 CCR5 与 COPD 及其恶化的发病机制有关。FEV1 长期被用作评估 COPD 严重程度的指标^[18]。在本研究中,随着 AECOPD 患者疾病加重,FEV1, FVC 等水平降低,提示肺功能随着疾病加重而变弱。而血清中 CCR5 与 FEV1, FVC 肺功能指标均呈负相关。这些发现表明 CCR5 可能在评估疾病严重程度方面发挥重要作用。推测 CCR5 作为一种炎症趋化因子,可能参与 COPD 过程中的局部和全身炎症反应,通过刺激多种炎症细胞增殖,并

趋化其在肺组织的聚集,从而参与 AECOPD 发展过程。ROC 分析显示,CCR5 在预测 AECOPD 患者预后方面的 AUC 为 0.831,说明 CCR5 具有评估 AECOPD 患者预后不良的价值,但其作用机制尚不完全明确,有待进一步的探索和研究。

FOXMI 是 FOXO 超家族成员,该转录因子在促进肿瘤转移、细胞增殖、分化、侵袭、抗应激、DNA 损伤等生物学功能中发挥着多种作用^[20]。FOXMI 已被发现其在多种癌症中均有高表达,并与患者预后不良密切相关。MADHI 等^[21]研究表明 FOXMI 在调节肺癌肿瘤发生的各种过程中起着重要作用,包括细胞周期进展、细胞耐药性和转移。此外,FOXMI 还可作为肺癌预后的生物标志物和潜在的分子靶点^[22]。然而,迄今为止对 FOXMI 在 AECOPD 中的作用机制的研究尚不充分。本研究结果显示,AECOPD 患者血清中 FOXMI 水平升高,且随着患者肺功能分级升高及预后不良的发生,FOXMI 水平升高,提示 COPD 患者入院时血清 FOXMI 与病情严重程度及不良预后密切相关,FOXMI 可能参与 COPD 的发病机制,可作为预测 COPD 进展的生物标志物。推测当 COPD 发生时,在炎症等病理因素作用下,FOXMI 水平上调,其高表达参与支气管上皮细胞损伤,造成上皮细胞屏障功能被破坏,诱导大量促炎因子产生和分泌,进而导致 AECOPD 的发生^[23]。本研究进一步发现 AECOPD 患者血清中 FOXMI 与肺功能参数均具有相关性,进一步表明 FOXMI, CCR5 参与了 COPD 的炎症过程,并与不可逆的气道炎症和气流受限相关,可作为 COPD 疾病评估和疗效评估的血清标志物。更重要的是,多因素 Logistic 回归分析证实,在校正了混杂因素后,FOXMI, CCR5 均是 AECOPD 患者预后不良的独立危险因素。这些

结果清楚地表明, FOXM1, CCR5 水平有可能成为 AECOPD 患者住院期间短期预后的一个很好的预测指标。基于 ROC 曲线, 我们发现血清 FOXM1 和 CCR5 水平对于预测 AECOPD 预后具有较高的诊断价值, 二者联合使用可以显著提高预测价值。

综上所述, 在 AECOPD 患者血清中 FOXM1, CCR5 水平均升高, FOXM1 和 CCR5 参与了 COPD 的发生发展, 在评估疾病严重程度和判断患者预后方面具有一定的临床价值。它们有望成为 COPD 的生物标志物, 对它们的干预有望成为 COPD 的新治疗靶点。我们在这项研究中有一些局限性。本研究是在单一机构进行的, 虽然建立了住院标准, 但选择偏差可能影响了本研究结果的显著性, 因此需要多中心研究来验证结果。

参考文献:

- [1] GU Yu, YE Xianping, WANG Yu, et al. Clinical features and prognostic analysis of patients with *Aspergillus* isolation during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. BMC Pulmonary Medicine, 2021, 21(1): 69.
- [2] ZHAO Xin, WU Yueqin. Correlations of silent information regulator of transcription 1 (SIRT1) expression, inflammatory factors, and oxidative stress with pulmonary function in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD)[J]. Medical Science Monitor, 2021, 27: e929046.
- [3] YU Suyun, XUE Min, YAN Zhijun, et al. Correlation between TNF- α -308 and +489 gene polymorphism and acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary diseases[J]. BioMed Research International, 2021, 2021: 6661281.
- [4] HUANG Shijun, DING Zhangnan, XIANG Huixian, et al. Association between serum S100A8/S100A9 heterodimer and pulmonary function in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Lung, 2020, 198(4): 645-652.
- [5] 江璇, 叶焰, 丘梅清, 等. 支气管哮喘患者血清 CCR5, eotaxin 水平变化及其对免疫 Th17, Treg 细胞平衡的影响 [J]. 免疫学杂志, 2021, 37(11): 1001-1006.
JIANG Xuan, YE Yan, QIU Meiqing, et al. Changes in serum levels of CCR5 and eotaxin in bronchial asthma patients and their effects on Th17/Treg balance[J]. Immunological Journal, 2021, 37(11): 1001-1006.
- [6] 慢性阻塞性肺疾病急性加重 (AECOPD) 诊治专家组. 慢性阻塞性肺疾病急性加重 (AECOPD) 诊治中国专家共识 (2017 年更新版) [J]. 国际呼吸杂志, 2017, 37(14): 1041-1057.
Expert Group Opinion on Management of Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Expert Consensus on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in China (Updated 2017) [J]. International Journal of Respiration, 2017, 37(14): 1041-1057.
- [7] 方利文, 包鹤龄, 王宝华, 等. 中国居民慢性阻塞性肺疾病监测内容与方法概述 [J]. 中华流行病学杂志, 2018, 39(5): 546-550.
FANG Liwen, BAO Heling, WANG Baohua, et al. A summary of item and method of national chronic obstructive pulmonary disease surveillance in China[J]. Chinese Journal of Epidemiology, 2018, 39(5): 546-550.
- [8] WU C T, LI G H, HUANG C T, et al. Acute exacerbation of a chronic obstructive pulmonary disease prediction system using wearable device data, machine learning, and deep learning: development and cohort study[J]. JMIR mHealth and uHealth, 2021, 9(5): e22591.
- [9] 马大文, 王宏俊, 胡莎莎. NLR, PLR 联合 MPV 预测老年慢性阻塞性肺病患者急性加重期近期预后不良的价值 [J]. 检验医学, 2022, 37(9): 850-854.
MA Dawen, WANG Hongjun, HU Shasha. Value of NLR and PLR combined MPV on poor short-term prognosis in elderly patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Laboratory Medicine, 2022, 37(9): 850-854.
- [10] FU Zhen, JIANG Hongwei, XU Zhongyu, et al. Objective secondhand smoke exposure in chronic obstructive pulmonary disease patients without active smoking: the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007-2012[J]. Annals of Translational Medicine, 2020, 8(7): 445.
- [11] 龙借帆, 李翠, 高元标, 等. 联合检测血清 SIRT1 和 CTRP5 水平对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者预后的预测价值研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(3): 162-166, 176.
LONG Jiefan, LI Cui, GAO Yuanbiao, et al. Prognostic value of combined detection of serum SIRT1 and CTRP5 levels in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(3): 162-166, 176.
- [12] KABBACH E Z, HEUBEL A D, DA LUZ GOULART C, et al. Association of exercise capacity and endothelial function in patients with severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Scientific Reports, 2021, 11(1): 461.
- [13] SUN Desheng, LIU Hongyan, OUYANG Yao, et al. Serum levels of gamma-glutamyltransferase during stable and acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Medical Science Monitor, 2020, 26: e927771.
- [14] ZENG Zhen, LAN Tianxia, WEI Yuquan, et al. CCL5/CCR5 axis in human diseases and related treatments[J].

- Genes & Diseases, 2022, 9(1): 12-27.
- [15] FERRERO M R, GARCIA C C, DUTRA DE ALMEIDA M, et al. CCR5 antagonist maraviroc inhibits acute exacerbation of lung inflammation triggered by influenza virus in cigarette smoke-exposed mice[J]. Pharmaceuticals (Basel, Switzerland), 2021, 14(7): 620.
- [16] YUAN Jing, REN Hanyun. C-C chemokine receptor 5 and acute graft-versus-host disease[J]. Immunity Inflammation and Disease, 2022, 10(9): e687.
- [17] 牛立远, 刘会雪, 史立彬. 急性脑梗死患者血清 CCR5 和 miR-211-5p 表达水平及其临床意义 [J]. 现代检验医学杂志, 2023, 38(1): 128-134.
- NIU Liyuan, LIU Huixue, SHI Libin. Expression levels and their clinical significance of serum CCR5 and miR-211-5p in patients with acute cerebral infarction[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2023, 38(1): 128-134.
- [18] YAN Jun, XU Weilin, LENAHAHAN C, et al. CCR5 activation promotes NLRP1-Dependent neuronal pyroptosis via CCR5/PKA/CREB pathway after intracerebral hemorrhage[J]. Stroke, 2021, 52(12): 4021-4032.
- [19] JOO D H, LEE K H, LEE C H, et al. Developmental endothelial locus-1 as a potential biomarker for the incidence of acute exacerbation in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Respiratory Research, 2021, 22(1): 297.
- [20] XING Shan, TIAN Zhi, ZHENG Wenying, et al. Hypoxia downregulated miR-4521 suppresses gastric carcinoma progression through regulation of IGF2 and FOXM1[J]. Molecular Cancer, 2021, 20(1): 9.
- [21] MADHI H, LEE J S, CHOI Y E, et al. FOXM1 inhibition enhances the therapeutic outcome of lung cancer immunotherapy by modulating PD-L1 expression and cell proliferation[J]. Advanced Science(Weinheim, Baden-Wurttemberg Germany), 2022, 9(29): e2202702.
- [22] LIANG Shengkai, HSU C C, SONG H L, et al. FOXM1 is required for small cell lung cancer tumorigenesis and associated with poor clinical prognosis[J]. Oncogene, 2021, 40(30): 4847-4858.
- [23] 高健. 支气管哮喘患儿血清小窝蛋白-1 水平和叉头框蛋白 M1 基因表达与气道重塑的相关性 [J]. 新乡医学院学报, 2022, 39(2): 155-159.
- GAO Jian. Correlation between serum caveolin-1, forkhead box M1 gene expression and airway remodeling in children with bronchial asthma[J]. Journal of Xinxiang Medical College, 2022, 39(2): 155-159.
- 收稿日期: 2023-04-20
修回日期: 2024-03-17

(上接第 71 页)

- [14] 李欢, 焦峰军, 苏颜平. 冠心病患者血清 VASP 和 PAPP-A 的表达水平与冠状动脉病变程度的相关性研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(3): 114-118.
- LI Huan, JIAO Fengjun, SU Yanping. Study on the correlation between the expression levels of serum VASP and PAPP-A and the severity of coronary artery disease in patients with coronary heart disease[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(3): 114-118.
- [15] LI Mingzhuo, ZHOU Miao, YANG Yang, et al. Multi-trajectories of systolic and diastolic hypertension and coronary heart disease in middle-aged and older adults[J]. Frontiers in Public Health, 2022, 10: 1017727.
- [16] QIN Yuhan, LI Linqing, LUO Erfei, et al. Role of m6A RNA methylation in cardiovascular disease (Review) [J]. International Journal of Molecular Medicine, 2020, 46(6): 1958-1972.
- [17] BULLOCK C H, MCALPINE S M, ROBERTS S E, et al. MicroRNA-27a-3p enhances the inflammatory phenotype of juvenile idiopathic arthritis fibroblast-like synoviocytes[J]. Pediatric Rheumatology Online Journal, 2023, 21(1): 53.
- [18] GHAFOURI-FARD S, KHOSHBAKHT T, HUSSEN B M, et al. A review on the role of PTENP1 in human disorders with an especial focus on tumor suppressor role of this lncRNA[J]. Cancer Cell International, 2022, 22(1): 207.
- [19] RAFIEI A, FERNS G A, AHMADI R, et al. Expression levels of miR-27a, miR-329, ABCA1, and ABCG1 genes in peripheral blood mononuclear cells and their correlation with serum levels of oxidative stress and hs-CRP in the patients with coronary artery disease[J]. IUBMB Life, 2021, 73(1): 223-237.
- [20] SUN Eryi, LI Zheng, CAI Honghua, et al. HOXC6 regulates the epithelial-mesenchymal transition through the TGF- β /Smad signaling pathway and predicts a poor prognosis in glioblastoma[J]. Journal of Oncology, 2022, 2022: 8016102.
- [21] LI Zhenhang, MA Yue, ZHOU Yan, et al. Expression profiles of HOXC6 predict the survival of glioblastoma patients and correlate with cell cycle[J]. Journal of Oncology, 2022, 2022: 8656865.
- [22] LONG Xiangshu, YOU Ganhua, WU Qiang, et al. HomeoboxC6 affects the apoptosis of human vascular endothelial cells and is involved in atherosclerosis[J]. Journal of Cellular Physiology, 2021, 236(3): 1913-1925.
- 收稿日期: 2023-11-03
修回日期: 2023-12-09