

慢性阻塞性肺疾病患者血清内皮发育调节基因-1 表达水平与炎症反应及疾病严重程度的相关性研究

王 君, 黄长明, 吴 瑕, 张 冉 (淮安市第五人民医院呼吸与危重症医学科, 江苏淮安 223300)

摘要: 目的 探讨内皮发育调节基因-1 (Del-1) 与慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 患者炎症反应以及疾病严重程度的关系。方法 选取淮安市第五人民医院在 2023 年 1 ~ 7 月收治的 82 例 COPD 患者作为 COPD 组, 并将其中 40 例处于急性加重的患者纳入到急性加重组, 将 42 例处于稳定期的患者纳入到稳定组; 另选取同期体检的健康志愿者 40 例作为对照组。检测所有研究对象血清 Del-1, C 反应蛋白 (CRP)、白细胞介素-1 β (IL-1 β) 以及中性粒细胞与淋巴细胞比值 (NLR) 的水平。采用 Pearson 法分析血清 Del-1 与炎症指标的相关性; 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 Del-1 对 COPD 患者急性加重的预测价值。结果 COPD 组的血清 CRP, IL-1 β 以及 NLR 水平均高于对照组 ($t=12.047, 13.107, 9.404$), COPD 组血清 Del-1 水平为 386.87 ± 42.34 pg/ml, 低于对照组的 512.63 ± 60.21 pg/ml ($t=13.343$), 差异具有统计学意义 (均 $P<0.05$); 急性加重组的血清 CRP, IL-1 β 及 NLR 水平均高于稳定组 ($t=4.170, 5.292, 5.919$), 急性加重组的血清 Del-1 水平为 347.64 ± 40.69 pg/ml, 低于稳定组 (424.23 ± 48.31 pg/ml) ($t=7.746$), 差异具有统计学意义 (均 $P<0.05$)。经 Pearson 分析显示, COPD 患者的血清 Del-1 水平与血清 CRP, IL-1 β , NLR 水平均呈负相关 ($r=-0.534, -0.587, -0.612$, 均 $P<0.05$); 经 ROC 分析显示, 血清 Del-1 对 COPD 患者急性加重的预测价值较高, 曲线下面积 (95%CI) 为 $0.886 (0.812 \sim 0.960)$, 取最佳截断值 380.65 pg/ml 时, 敏感度和特异度分别为 82.50%, 85.00%。结论 血清 Del-1 在 COPD 患者中呈现低表达, 与患者的炎症反应及疾病严重程度呈负相关, 有望成为预测 COPD 急性加重风险的新型生物标志物。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病; 内皮发育调节基因-1; 炎症反应

中图分类号: R563; R392.11 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414 (2025) 02-160-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2025.02.030

Study on the Correlation between the Expression Level of Serum Developmental Endothelial Locus-1 and Inflammatory Response and Disease Severity in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

WANG Jun, HUANG Changming, WU Xia, ZHANG Ran (*Respiratory and Critical Care Medicine, Huai'an Fifth People's Hospital, Jiangsu Huai'an 223300, China*)

Abstract: **Objective** To explore the relationship between developmental endothelial locus-1 (Del-1) and inflammatory response and disease severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Method** 82 COPD patients admitted to Huai'an Fifth People's Hospital from January 2023 to July 2023 were selected as the COPD group. Among them, 40 patients with acute exacerbation were included in the acute exacerbation group, and 42 patients in the stable phase were included in the stable group. Another 40 healthy volunteers who underwent physical examinations during the same period were selected as the control group. The levels of serum Del-1, C-reactive protein (CRP), interleukin-1 β (IL-1 β) and neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) in all study subjects were detected. Pearson's method was used to analyze the correlation between serum Del-1 and inflammatory markers. The predictive value of serum Del-1 for acute exacerbation in COPD patients was analyzed using receiver operating characteristic (ROC) curves. **Result** The serum CRP, IL-1 β and NLR levels in the COPD group were higher than those in the control group ($t=12.047, 13.107, 9.404$), the serum Del-1 level in the COPD group was 386.87 ± 42.34 pg/ml, lower than that in the control group 512.63 ± 60.21 pg/ml ($t=13.343$), and the differences were statistically significant (all $P<0.05$). The serum CRP, IL-1 β and NLR levels in the acute exacerbation group were higher than those in the stable group ($t=4.170, 5.292, 5.919$), the serum Del-1 level in the acute exacerbation group was 347.64 ± 40.69 pg/ml, lower than that in the stable group 424.23 ± 48.31 pg/ml ($t=7.746$), and the differences were statistically significant (all $P<0.05$). Pearson analysis showed that the serum Del-1 level in COPD patients were negatively correlated with serum CRP, IL-1 β and NLR levels ($r=-0.534, -0.587, -0.612$,

基金项目: 江苏省卫生健康委科研项目 (ZD2021023)。

作者简介: 王君 (1989-), 女, 本科, 主治医师, 研究方向: 呼吸与危重症, E-mail: wangjun562314@126.com。

通讯作者: 张冉 (1990-), 男, 本科, 主治医师, 研究方向: 呼吸与危重症医学科慢性阻塞性肺疾病, E-mail: 1029900751@qq.com。

all $P < 0.05$). ROC analysis showed that serum Del-1 had a high predictive value for acute exacerbation in COPD patients, with an AUC(95% CI) of 0.886 (0.812 ~ 0.960). When the optimal cutoff value was 380.65 pg/ml, the sensitivity and specificity were 82.50% and 85.00%, respectively. **Conclusion** Serum Del-1 is low expression in COPD patients and is negatively correlated with their inflammatory response and disease severity, it is expected to become a new biomarker for predicting the risk of acute exacerbation of COPD.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease; developmental endothelial locus-1; inflammatory response

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是因吸烟、气道炎症、吸入职业性粉尘和化学气体等因素导致的呼吸系统疾病, 患者主要表现为气流受限、慢性咳嗽、咳痰、胸闷等, 目前该疾病已成为影响我国成年人呼吸系统健康的主要疾病之一^[1]。在自然病程中, 若稳定期的 COPD 患者出现了气流受限加重、咳嗽以及咳痰增多, 且需要临床制定新型治疗措施, 则可认为患者病情出现急性加重, 这已成为导致患者再入院以及预后不良的主要因素, 如何有效预测稳定期 COPD 患者的急性加重风险是临床面临的一个难题^[2]。目前关于 COPD 急性加重风险预测模型的研究尚处于初级阶段, 现有的预测模型依然存在一定局限性, 因此还需加入新的预测因子^[3]。内皮发育调节基因 -1 (developmental endothelial locus-1, Del-1) 是一种主要由内皮细胞分泌的内源性炎症负向调节因子, 对机体的炎症反应有明显的抑制作用, 此外还参与了血管形成等生理过程^[4]。相关研究显示^[5-6], Del-1 在心血管疾病、牙周炎等炎症性疾病中均可通过抗炎发挥保护作用, 且可抑制哮喘患者的气道炎症^[7]。COPD 作为一种慢性炎症性疾病, 其与 Del-1 的关系尚不明确。本研究旨在探讨 Del-1 与 COPD 患者炎症反应以及疾病严重程度的关系, 以期探究该指标是否有潜力成为 COPD 的新型生物标志物。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取淮安市第五人民医院在 2023 年 1 ~ 7 月收治的 82 例 COPD 患者作为 COPD 组, 其中男性 49 例, 女性 33 例, 年龄 54.53 ± 9.12 岁, 体重指数 $22.71 \pm 2.87 \text{ kg/m}^2$ 。将 COPD 患者中 40 例处于急性加重的患者纳入到急性加重组, 将 42 例处于稳定期的患者纳入到稳定组。纳入标准: ①符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南 (2021 年修订版)》中的相关诊断标准^[8]; ②临床资料完整, 完成研究所需要的相关项目的检测; ③患者及其家属已知晓研究内容, 自愿签署同意书。排除标准: ①并发肺间质疾病、哮喘、肺栓塞等其他呼吸系统疾病; ②并发冠心病、心肌梗死、心力衰竭、缺血性脑卒中、骨性关节炎、牙周炎、感染性疾病等可能影响 Del-1 表达的炎症性疾病; ③肝、肾功能严重障碍; ④并发恶性肿瘤、免疫功能障碍、精神疾病者; ⑤近 3 个月经历过大型外科手术者。另

选取同期在淮安市第五人民医院体检的健康志愿者 40 例作为对照组, 其中男性 22 例, 女性 18 例, 年龄 53.64 ± 8.21 岁, 体重指数 $22.64 \pm 3.15 \text{ kg/m}^2$ 。对照组和 COPD 组的性别、年龄、体重指数比较差异无统计学意义 ($t/\chi^2=0.250, 0.522, 0.122$, 均 $P > 0.05$)。本次研究通过了淮安市第五人民医院伦理委员会审批 (LS20230102)。

1.2 仪器与试剂 C 反应蛋白 (CRP)、Del-1, 白细胞介素 -1 β (IL-1 β) 试剂盒 (上海联迈生物工程有限公司); 酶标仪 (Biotek 公司 Elx800)。

1.3 方法

1.3.1 临床资料收集: 收集所有研究对象的性别、年龄、收缩压、舒张压、空腹血糖、体重指数等临床资料。

1.3.2 血清指标检测: 抽取所有研究对象的空腹静脉血 10ml, 部分血液标本静置后 3 500 r/min 离心 10 min, 待血液分层后提取血清。采用免疫比浊法检测血清 CRP 的水平, 采用酶联免疫吸附 (ELISA) 试剂盒检测血清 Del-1, IL-1 β 的水平。部分血液标本采用 EDTA 抗凝后用于血细胞检测, 计算中性粒细胞与淋巴细胞比值 (neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)。

1.4 统计学分析 使用 SPSS22.0 对研究资料进行分析。血清 Del-1, 炎症指标等计量数据经 Kolmogorov-Smirnov 法检验均符合正态分布, 以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 描述, 采用 t 检验。计数资料以例数描述, 采用卡方检验。采用受试者操作特征 (ROC) 曲线分析血清 Del-1 对 COPD 患者急性加重的预测价值。采用 Pearson 法分析血清 Del-1 与炎症指标的相关性。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组与 COPD 组血清 Del-1 等指标比较 见表 1。对照组与 COPD 组的收缩压、舒张压和空腹血糖比较差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$); COPD 组血清 CRP, IL-1 β 以及 NLR 水平高于对照组, 血清 Del-1 水平低于对照组, 差异具有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

2.2 急性加重组和稳定组血清 Del-1 等指标比较 见表 2。急性加重组和稳定组的性别、年龄、收缩压、舒张压、空腹血糖、体重指数等比较差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$); 而血清 CRP, IL-1 β 及 NLR 水平高于稳定组, 血清 Del-1 水平则低于稳定组, 差异具有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

表 1 对照组与 COPD 组血清 Del-1 等指标比较 ($\bar{x}\pm s$)				
项 目	对照组 ($n=40$)	COPD 组 ($n=82$)	t	P 值
收缩压 (mmHg)	131.86 \pm 8.53	133.52 \pm 9.69	0.923	0.358
舒张压 (mmHg)	86.75 \pm 7.28	88.64 \pm 8.12	1.247	0.215
空腹血糖 (mmol/L)	5.96 \pm 0.62	6.05 \pm 0.71	0.684	0.495
CRP (mg/L)	5.32 \pm 2.02	16.84 \pm 5.87	12.047	< 0.001
IL-1 β (ng/L)	2.16 \pm 0.85	6.75 \pm 2.13	13.107	< 0.001
NLR	1.56 \pm 0.42	4.38 \pm 1.87	9.404	< 0.001
Del-1 (pg/ml)	512.63 \pm 60.21	386.87 \pm 42.34	13.343	< 0.001

表 2 急性加重组和稳定组的血清 Del1 等指标比较 [$n, \bar{x}\pm s$]				
项 目	急性加重组 ($n=40$)	稳定组 ($n=42$)	t 或 χ^2 值	P 值
性别 (男 / 女)	24/16	25/17	0.002	0.965
年龄 (岁)	55.20 \pm 9.15	53.98 \pm 9.04	0.607	0.545
收缩压 (mmHg)	134.36 \pm 9.71	132.72 \pm 9.64	0.767	0.445
舒张压 (mmHg)	88.94 \pm 8.14	88.35 \pm 8.09	0.329	0.743
空腹血糖 (mmol/L)	6.09 \pm 0.73	6.01 \pm 0.68	0.514	0.609
体重指数 (kg/m ²)	22.62 \pm 2.85	22.80 \pm 2.91	0.283	0.778
CRP (mg/L)	19.43 \pm 5.94	14.37 \pm 5.03	4.170	< 0.001
IL-1 β (ng/L)	8.02 \pm 2.26	5.54 \pm 1.98	5.292	< 0.001
NLR	5.61 \pm 1.94	3.21 \pm 1.73	5.919	< 0.001
Del-1 (pg/ml)	347.64 \pm 40.69	424.23 \pm 48.31	7.746	< 0.001

2.3 血清 Del-1 与炎症指标的相关性分析 经 Pearson 分析显示, COPD 患者血清 Del-1 水平与血清 CRP, IL-1 β 及 NLR 水平均呈负相关 ($r=-0.534, -0.587, -0.612$, 均 $P < 0.001$)。

2.4 血清 Del-1 对 COPD 患者急性加重的预测价值 见图 1。经 ROC 分析显示, 血清 Del-1 对 COPD 患者急性加重的预测价值较高, AUC(95%CI) 为 0.886 (0.812 ~ 0.960), 取最佳截断值 380.65pg/ml 时, 敏感度和特异度分别为 82.50%, 85.00%。

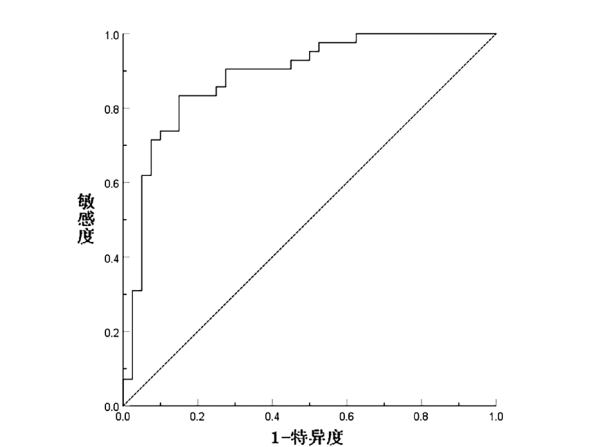


图 1 血清 Del-1 预测 COPD 患者急性加重的 ROC 曲线

3 讨论

COPD 在我国及全球范围内均有较高的患病率, 据统计^[9], 我国约有 1 亿 COPD 患者, 40 岁以上人群的患病率高达 13.7%, 随着吸烟等危险因素的流行, 世界卫生组织进行了相关预测^[10], 在未来 40 年内 COPD 的患病率将持续上升, 由此可见该疾病已成为严重的社会公共卫生问题。COPD 的具体发病机制未形成共识, 但已明确炎症反应可明显促进疾病的发生、发展, 吸烟、化学气体、粉尘等可促进气道炎症, 中性粒细胞、巨噬细胞等炎症细胞可释放炎症因子, 作用于气道上皮细胞后, 可促进黏液分泌及气道周围平滑肌增生, 导致气道狭窄, 进而影响患者的通气功能^[11-12]。基于炎症在 COPD 疾病进展中发挥的重要促进作用, 有较多炎症因子或能影响炎症的指标被用于 COPD 急性加重的风险评估, 为临床合理进行风险分级提供了参考^[13]。

Del-1 是一种多结构域糖蛋白, 由 2 个 C 端盘状蛋白 I 样结构域以及 3 个 N 端表皮生长因子重复序列组成, 主要由血管内皮细胞合成, 具有丰富的生物学功能, 如调节血管形成、抗炎等^[14]。Del-1 负向调节机体炎症反应的作用机制尚未完成阐明, 可能与以下几个方面有关^[15-17]: ① Del-1 可以介导巨噬细胞胞葬作用, 进而通过防止凋亡细胞坏死来降低组织炎症; ② Del-1 可与细胞间黏附分子 1 的受

体淋巴细胞功能抗原结合,抑制细胞间黏附分子1(ICAM-1)介导的炎症细胞黏附、聚集,进而降低炎症反应;③白介素-17(IL-17)是一种促炎因子,Del-1可通过拮抗白介素-17的表达发挥抗炎作用。本研究结果提示,COPD患者血清Del-1水平呈现低表达,且其表达水平降低与疾病急性加重具有相关性。研究显示^[7],过表达Del-1可有效抑制白介素-17等炎症因子的表达,降低哮喘的气道炎症,而在抑制Del-1表达后气道炎症可明显加重。基于Del-1的生物学功能,可以推测Del-1可能是通过抗炎作用来调节COPD的疾病进展。CRP以及NLR均是临床常用的炎症指标,二者水平升高代表着COPD患者气道炎症加重^[18]。IL-1 β 是白介素家族中经典的促炎因子,能显著促进COPD的疾病进展^[19]。本研究相关性分析提示Del-1与COPD患者体内的炎症反应密切相关,进一步验证了负向调控炎症反应是该指标影响COPD的重要机制。COPD患者存在气道重塑,主要病理改变为小气道的狭窄和管周纤维化,研究发现^[20],Del-1可通过抑制转化生长因子- β (TGF- β)的激活发挥抗纤维化的作用,这可能是Del-1调节COPD疾病进展的另一作用机制。本研究通过ROC分析发现,血清Del-1对COPD患者急性加重的预测价值较高,AUC(95%CI)为0.886(0.812~0.960),这提示Del-1有潜力成为预测COPD患者急性加重风险的新型生物标志物。

本研究存在一定的局限性,首先为单中心、小样本量的研究,其次受研究时间限制,未分析Del-1水平与COPD患者急性加重频率以及预后的关系。

综上所述,血清Del-1在COPD患者中呈异常低表达,且处于急性加重的COPD患者血清Del-1水平会进一步下降,血清Del-1的表达情况与COPD患者炎症反应以及疾病严重程度密切相关,有望成为预测COPD急性加重风险的新型生物标志物。在研究COPD急性加重风险预测模型时,可考虑加入Del-1这个预测因子,对临床制定合理的COPD急性加重的风险分层模型以及针对性的预防策略或有一定助力。

参考文献:

- [1] RHEE C K. Chronic obstructive pulmonary disease research by using big data[J]. Clinical Respiratory Journal, 2021, 15(3): 257-263.
- [2] RITCHIE A I, WEDZICHA J A. Definition, causes, pathogenesis, and consequences of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations [J]. Clinics in Chest Medicine, 2020, 41(3): 421-438.
- [3] 张紫薇,詹立睿,李文,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重风险预测模型的系统评价[J].中国呼吸与危重监护杂志,2022,21(9):622-628.
- [4] LI Meng, ZHONG Di, LI Guozhong. Regulatory role of local tissue signal Del-1 in cancer and inflammation: a review[J]. Cellular & Molecular Biology Letters, 2021, 26(1): 31.
- [5] HENRION D. Modulating the immune response to reduce hypertension-associated cardiovascular damage[J]. Journal of Clinical Investigation, 2022, 132(6): e158280.
- [6] INÖNÜ E, KAYIS S A, ESKAN M A, et al. Salivary Del-1, IL-17, and LFA-1 levels in periodontal health and disease[J]. Journal of Periodontal Research, 2020, 55(4): 511-518.
- [7] YAN Shu, CHEN Li, ZHAO Qi, et al. Developmental endothelial locus-1 (Del-1) antagonizes interleukin-17-mediated allergic asthma[J]. Immunology and Cell Biology, 2018, 96(5): 526-535.
- [8] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组,中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会.慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021年修订版)[J].中华结核和呼吸杂志,2021,44(3):170-205.
- [9] 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.
- [10] CHRISTENSON S A, SMITH B M, BAFADHEL M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease[J]. Lancet, 2022, 399(10342): 2227-2242.
- [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.
- [12] 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.
- [13] YE Chenglin, YUAN Li, WU Kailang, et al. Association between systemic immune-inflammation index and chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study[J]. BMC Pulmonary Medicine, 2023, 23(1): 295.
- [14] FAILER T, AMPONSAH-OFFEH M, NEUWIRTH A, et al. Developmental endothelial locus-1 protects from hypertension-induced cardiovascular remodeling via immunomodulation[J].

(下转第168页)

基因型 AA 携带者治疗效果更优, 该结果为进一步认识支气管哮喘与易感基因位点间的关系, 为支气管哮喘早期风险筛查、干预举措及治疗方案提供参照依据。但本研究样本量偏少, 患儿观察时间较短, 未来拟进一步观察 RNase3 基因更多点位的变化, 深入探索关于 RNase3 的靶向治疗策略, 为精准治疗提供参考, 改善患者预后。

参考文献:

- [1] 韩雪娇, 刘红红, 邢宁宁, 等. 支气管扩张伴支气管哮喘患者血清中 micro RNA-146 水平表达与肺功能相关性分析 [J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(2):100-104.
HAN Xuejiao, LIU Honghong, XING Ningning, et al. Correlation analysis between the expression level of micro RNA-146 in serum and lung function in patients with bronchiectasis and bronchial asthma [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(2):100-104.
- [2] 钱孔嘉, 徐红贞, 陈志敏, 等. 支气管哮喘患儿肺康复临床研究进展 [J]. 浙江大学学报 (医学版), 2023, 52(4):518-525.
QIAN Kongjia, XU Hongzhen, CHEN Zhimin, et al. Advances in pulmonary rehabilitation for children with bronchial asthma [J]. Journal of Zhejiang University (Medical Sciences), 2023, 52(4):518-525.
- [3] HAMMAD H, LAMBRECHT B N. The basic immunology of asthma [J]. Cell, 2021, 184(6):1469-1485.
- [4] LU Lu, WEI Ranlei, PRATS-EJARQUE G, et al. Human RNase3 immune modulation by catalytic-dependent and independent modes in a macrophage-cell line infection model [J]. Cellular and Molecular Life Sciences, 2021, 78(6):2963-2985.
- [5] FETTRELET T, GIGON L, KARAULOV A, et al. The enigma of eosinophil degranulation [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(13):7091.
- [6] 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南 (2016 年版) [J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(3):167-181.
The Subspecialty Group of Respiratory Diseases, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association, the Editorial Board of *Chinese Journal of Pediatrics*. Guideline for the diagnosis and optimal management of asthma in children (2016) [J]. Chinese Journal of Pediatrics, 2016, 54(3):167-181.
- [7] 申昆玲, 邓力, 李云珠, 等. 糖皮质激素雾化吸入疗法在儿科应用的专家共识 (2018 年修订版) [J]. 临床儿科杂志, 2018, 36(2):95-107.
SHEN Kunling, DENG Li, LI Yunzhu, et al. Expert consensus on the use of aerosol inhalation therapy of glucocorticoids in pediatrics (2018 revision) [J]. Journal of Clinical Pediatrics, 2018, 36(2):95-107.
- [8] 邓春晓, 于永敏, 张士克. 糖皮质激素联合蛤蚧定喘丸治疗支气管哮喘缓解期患者的效果观察 [J]. 青岛医药卫生, 2022, 54(6):415-418.
DENG Chunxiao, YU Yongmin, ZHANG Shike. Effect of glucocorticoids combined with Gijie Dingchuan pills on patients with bronchial asthma in remission stage [J]. Qingdao Medical Journal, 2022, 54(6):415-418.
- [9] SIDDIQUI S, BACHERT C, BJERMER L, et al. Eosinophils and tissue remodeling: relevance to airway disease [J]. the Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2023, 152(4):841-857.
- [10] ADU B, DODOO D, ADUKPO S, et al. Polymorphisms in the RNASE3 gene are associated with susceptibility to cerebral malaria in Ghanaian children [J]. PLoS One, 2011, 6(12):e29465.
- [11] BASSIOUNI W, ALI MAM, SCHULZ R. Multifunctional intracellular matrix metalloproteinases: implications in disease [J]. the FEBS Journal, 2021, 288(24):7162-7182.
- [12] KOBAYASHI Y. Eosinophils and airway inflammation [J]. Arerugi, 2024, 73(5):375-379.
- [13] LESUER W E, KIENZL M, OCHKUR S I, et al. Eosinophils promote effector functions of lung group 2 innate lymphoid cells in allergic airway inflammation in mice [J]. the Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2023, 152(2):469-485, e10.
- [14] LEDDA A G, COSTANZO G, SAMBUGARO G, et al. Eosinophil cationic protein variation in patients with asthma and CRSwNP treated with dupilumab [J]. Life (Basel, Switzerland), 2023, 13(9):1884.
- [15] GUIDI R, WEDELES C, XU Daqi, et al. Argonaute3-SF3B3 complex controls pre-mRNA splicing to restrain type 2 immunity [J]. Cell Reports, 2023, 42(12):113515.

收稿日期: 2024-10-12

修回日期: 2025-01-24

(下转第 163 页)

- Journal of Clinical Investigation, 2022, 132(6): e126155.
- [15] KOURTZELIS I, LI Xiaofei, MITROULIS I, et al. DEL-1 promotes macrophage efferocytosis and clearance of inflammation [J]. Nature Immunology, 2019, 20(1): 40-49.
- [16] HAJISHENGALLIS G, CHAVAKIS T. DEL-1-regulated immune plasticity and inflammatory disorders [J]. Trends in Molecular Medicine, 2019, 25(5): 444-459.
- [17] ZIOGAS A, MAEKAWA T, WIESSNER J R, et al. DHEA inhibits leukocyte recruitment through regulation of the integrin antagonist DEL-1 [J]. Journal of Immunology, 2020, 204(5): 1214-1224.
- [18] 张莹, 吴展陵, 涂平华. 不同炎症细胞表型在频繁发作的慢阻肺急性加重期患者中的临床特征差异 [J]. 临床肺科杂志, 2023, 28(5):713-717, 731.
ZHANG Ying, WU Zhanling, TU Pinghua. Clinical characteristics of different inflammatory cell phenotypes in patients with frequent AECOPD [J]. Journal of Clinical Pulmonary Medicine, 2023, 28(5): 713-717, 731.
- [19] CIMINIERI C, WOEST M E, REYNAERT N L, et al. IL-1 β induces a proinflammatory fibroblast microenvironment that impairs lung progenitors' function [J]. American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology, 2023, 68(4): 444-455.
- [20] KIM D Y, LEE S H, FU Yan, et al. Del-1, an endogenous inhibitor of TGF- β activation, attenuates fibrosis [J]. Frontiers in Immunology, 2020, 11: 68.

收稿日期: 2024-03-05

修回日期: 2024-07-01