

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.13.008

老年稳定期 COPD 患者血清 $\alpha 1$ -AT、FABP4 水平与炎症因子水平和病情程度的相关性及对短期预后的影响^{*}

王东梅¹, 李琳驹¹, 余秋帛¹, 刘 浩^{2△}

1. 重庆市公共卫生医疗救治中心呼吸老年科, 重庆 401121; 2. 重庆市两江新区人民医院肝胆外科, 重庆 401121

摘 要:目的 探讨老年稳定期慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者血清 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶($\alpha 1$ -AT)、脂肪酸结合蛋白 4(FABP4)水平与炎症因子水平和病情程度的相关性及对短期预后的影响。方法 选取 2021 年 3 月至 2023 年 3 月重庆市公共卫生医疗救治中心收治的 280 例老年稳定期 COPD 患者作为研究组,另选同期在重庆市公共卫生医疗救治中心体检健康的 140 例老年体检者作为对照组。检测并比较 2 组血清 $\alpha 1$ -AT、FABP4、炎症因子[C-反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)]水平。检测并比较研究组不同病情程度患者入院时血清 $\alpha 1$ -AT、FABP4 水平。采用 Spearman 或 Pearson 相关分析研究组入院时血清 $\alpha 1$ -AT、FABP4 水平与血清 CRP、IL-6、TNF- α 水平及病情程度的相关性。研究组均随访 12 个月,根据短期预后情况分为短期预后不良亚组和短期预后良好亚组,比较 2 亚组入院时一般资料及血清 $\alpha 1$ -AT、FABP4、CRP、IL-6、TNF- α 水平。应用多因素 Logistic 回归分析老年稳定期 COPD 患者短期预后不良的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 $\alpha 1$ -AT、FABP4、CRP、IL-6、TNF- α 预测老年稳定期 COPD 患者短期预后不良的价值。结果 研究组入院时血清 $\alpha 1$ -AT、FABP4、CRP、IL-6、TNF- α 水平均高于对照组($P < 0.05$)。研究组入院时病情程度评估结果显示,Ⅰ级 86 例,Ⅱ级 103 例,Ⅲ级 91 例;Ⅲ级患者入院时血清 $\alpha 1$ -AT、FABP4 水平高于Ⅱ级和Ⅰ级患者,且Ⅱ级患者入院时血清 $\alpha 1$ -AT、FABP4 水平高于Ⅰ级患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Spearman 或 Pearson 相关性分析结果显示,研究组入院时血清 $\alpha 1$ -AT、FABP4 水平与血清 CRP、IL-6、TNF- α 水平和病情程度均呈正相关($P < 0.05$)。随访期间研究组失访 6 例,完成随访的 274 例患者中预后不良亚组 71 例,预后良好亚组 203 例。预后不良亚组入院时血清 $\alpha 1$ -AT、FABP4、CRP、IL-6、TNF- α 水平及病情程度、随访期间急性加重次数均高于预后良好亚组($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,入院时血清 $\alpha 1$ -AT、FABP4、CRP、IL-6、TNF- α 水平升高及病情程度加重、随访期间急性加重次数增多均为老年稳定期 COPD 患者短期预后不良的独立危险因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,入院时血清 $\alpha 1$ -AT、FABP4、CRP、IL-6、TNF- α 单独预测老年稳定期 COPD 患者短期预后不良的曲线下面积(AUC)分别为 0.767、0.768、0.756、0.738、0.725,各指标单独预测的 AUC 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$); $\alpha 1$ -AT 联合 FABP4 预测短期预后不良的 AUC 为 0.927,显著大于血清 $\alpha 1$ -AT、FABP4、CRP、IL-6、TNF- α 单独预测的 AUC(均 $P < 0.05$)。结论 老年稳定期 COPD 患者血清 $\alpha 1$ -AT、FABP4 水平与 CRP、IL-6、TNF- α 水平及病情程度呈正相关,且其水平升高是短期预后不良的独立危险因素,二者联合检测血清 $\alpha 1$ -AT、FABP4 可为临床评估患者短期预后提供可靠临床依据。

关键词:慢性阻塞性肺疾病; 老年; 稳定期; $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶; 脂肪酸结合蛋白 4; 炎症因子; 短期预后

中图法分类号:R563.9;R446

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)13-1768-07

Correlation of serum $\alpha 1$ -AT, FABP4 levels with inflammatory factor levels and severity of disease in elderly patients with stable COPD and their impact on short-term prognosis^{*}

WANG Dongmei¹, LI Linju¹, YU Qiubo¹, LIU Hao^{2△}

1. Department of Respiratory Geriatrics, Chongqing Public Health Medical Treatment Center, Chongqing 401121, China; 2. Department of Hepatobiliary Surgery, Chongqing Liangjiang New District People's Hospital, Chongqing 401121, China

Abstract: Objective To investigate the correlation of serum $\alpha 1$ -antitrypsin ($\alpha 1$ -AT), fatty acid-binding protein 4 (FABP4) levels with inflammatory factor levels and severity of disease in elderly patients with stable

^{*} 基金项目:重庆市基础与前沿研究计划项目(Y2021231021)。

作者简介:王东梅,女,主治医师,主要从事呼吸道疾病方向的研究。△ 通信作者,E-mail:369407976@qq.com。

chronic obstructive pulmonary disease (COPD), as well as their impact on short-term prognosis. **Methods** A total of 280 elderly patients with stable COPD admitted to the Chongqing Public Health Medical Treatment Center from March 2021 to March 2023 were selected as the study group, and another 140 elderly healthy individuals who underwent physical examinations in Chongqing Public Health Medical Treatment Center during the same period were selected as the control group. The levels of serum α 1-AT, FABP4 and inflammatory factors [C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor- α (TNF- α)] were measured and compared between the two groups. The levels of serum α 1-AT and FABP4 were measured and compared at admission in patients with different disease severity levels in the study group. Spearman's or Pearson's correlation analysis was used to investigate the correlation of serum α 1-AT, FABP4 levels with serum CRP, IL-6, TNF- α levels and disease severity at admission in the study group. All patients in the study group were followed up for 12 months, and they were divided into a poor short-term prognosis subgroup and a good short-term prognosis subgroup based on their short-term prognosis. The general information and serum α 1-AT, FABP4, CRP, IL-6, TNF- α levels at admission were compared between the two subgroups. Multivariate Logistic regression analysis was applied to investigate the influencing factors of short-term poor prognosis in elderly patients with stable COPD. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to evaluate the predictive value of serum α 1-AT, FABP4, CRP, IL-6 and TNF- α for short-term poor prognosis. **Results** The levels of serum α 1-AT, FABP4, CRP, IL-6 and TNF- α at admission in the study group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The severity assessment results of the study group at admission showed that 86 cases were classified as grade I, 103 as grade II, and 91 as grade III. Patients in grade III had higher levels of serum α 1-AT and FABP4 than those in grades II and I, and patients in grade II had higher levels of serum α 1-AT and FABP4 than those in grade I, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The results of Spearman's or Pearson's correlation analysis revealed that the levels of serum α 1-AT and FABP4 in the study group at admission were positively correlated with the levels of serum CRP, IL-6, TNF- α , and the severity of the disease ($P < 0.05$). During the follow-up period, 6 patients in the study group were lost to follow-up. Among the 274 patients who completed the follow-up, 71 were in the poor prognosis subgroup and 203 were in the good prognosis subgroup. The levels of serum α 1-AT, FABP4, CRP, IL-6, TNF- α at admission and severity of the disease, the number of acute exacerbations during the follow-up period were higher in the poor prognosis subgroup than those in the good prognosis subgroup ($P < 0.05$). The results of multivariate Logistic regression analysis indicated that elevated levels of serum α 1-AT, FABP4, CRP, IL-6, TNF- α at admission, as well as worsening severity and increased number of acute exacerbations during the follow-up period, were independent risk factors for short-term poor prognosis in elderly patients with stable COPD ($P < 0.05$). The results of the ROC curve analysis showed that the areas under the curve (AUC) for serum α 1-AT, FABP4, CRP, IL-6 and TNF- α alone in predicting poor short-term prognosis in elderly patients with stable COPD at admission were 0.767, 0.768, 0.756, 0.738 and 0.725, respectively. There was no statistically significant differences in the AUCs predicted by each indicator alone ($P > 0.05$). The AUC for predicting poor short-term prognosis of combination detection of α 1-AT and FABP4 was 0.927, which was significantly higher than the AUC predicted by serum α 1-AT, FABP4, CRP, IL-6 and TNF- α alone ($P < 0.05$). **Conclusion** In elderly patients with stable COPD, the levels of serum α 1-AT and FABP4 are positively correlated with the levels of CRP, IL-6 and TNF- α , as well as the severity of the disease, and they are also independent risk factors for short-term poor prognosis. Combined detection of serum α 1-AT and FABP4 can provide reliable clinical evidence for evaluating patients' short-term prognosis.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; the elderly; stable; α 1-antitrypsin; fatty acid binding protein 4; inflammatory factor; short-term prognosis

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是全球常见疾病,调查显示,2019 年全球 30~79 岁人群中 有 3.919 亿患有 COPD,患病率为 10.3%,其中超过 75%的患者发

生在中低收入国家^[1]。预计到 2050 年,全球≥25 岁人群中 COPD 患者将增加至近 6 亿^[2]。我国是 COPD 负担较严重的国家之一,全国 COPD 患者约占

全球 COPD 总人数的四分之一,且 COPD 患病率随年龄增长而明显增加,严重影响老年人群生命健康^[3-4]。因此,准确预测老年 COPD 患者短期预后情况,对指导临床开展个体化治疗、改善短期预后具有重要临床意义。有研究显示,炎症反应在 COPD 的发生、发展中具有重要作用,炎症因子水平升高能加重炎症损伤,促进 COPD 病情进展^[5-6]。此外, $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶($\alpha 1$ -AT)是一种蛋白酶抑制剂,其水平异常可促进 COPD 发生和病情进展^[7-8]。脂肪酸结合蛋白 4 (FABP4)是一种脂肪酸结合蛋白,参与糖尿病、慢性炎症性疾病等多种疾病的发生、发展^[9-10]。但 $\alpha 1$ -AT、FABP4 与老年 COPD 患者炎症因子的相关性以及对短期预后的影响尚未明确,故本研究重点对此进行分析,以期临床预测患者短期预后提供新的检测指标和方法。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 3 月至 2023 年 3 月重庆市公共卫生医疗救治中心收治的 280 例老年稳定期 COPD 患者作为研究组,其中男 165 例、女 115 例,年龄 60~79 岁、平均 (69.71 ± 4.53) 岁,体质量指数 $19.2 \sim 27.6 \text{ kg/m}^2$ 、平均 $(23.18 \pm 1.79) \text{ kg/m}^2$ 。纳入标准:(1)符合 COPD 诊断标准^[11],病情处于稳定期;(2)年龄 60~79 岁;(3)临床症状及生命体征平稳;(4)临床资料完整;(5)认知功能正常。排除标准:(1)合并肺气肿、肺结核等其他肺部疾病;(2)合并恶性肿瘤;(3)合并严重创伤或感染性疾病;(4)近期有重大手术史;(5)伴心脑血管肝肾功能障碍;(6)合并血液系统疾病、自身免疫疾病。另选取同期在重庆市公共卫生医疗救治中心体检健康的 140 例老年体检者作为对照组,其中男 73 例、女 67 例,年龄 60~78 岁、平均 (69.35 ± 4.26) 岁,体质量指数 $18.9 \sim 27.4 \text{ kg/m}^2$ 、平均 $(23.01 \pm 1.75) \text{ kg/m}^2$ 。2 组性别、年龄、体质量指数比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究通过重庆市公共卫生医疗救治中心医学伦理委员会审批(批号:2021-01-0012)。所有研究对象均已签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 血清指标检测 采集研究组入院当天、对照组体检当天空腹静脉血 3 mL,3 500 r/min 离心(离心时间:5 min,离心半径:8 cm)处理后取血清。应用免疫比浊法测定 $\alpha 1$ -AT 水平,试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司;应用酶联免疫吸附试验测定 FABP4、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,试剂盒均购自上海联祖生物科技有限公司;应用电化学发光法测定 C 反应蛋白(CRP)水平,试剂盒购自武汉明德生物科技股份有限公司。

1.2.2 病情程度评估 研究组于入院时应用 RS-

FJ1000 型肺功能检测仪(成都日升电气公司)检测肺功能,评估病情程度^[11]。I 级:第 1 秒用力呼气容积(FEV_1)与用力肺活量(FVC)比值(FEV_1/FVC) $< 70\%$, FEV_1 占预计值百分比($FEV_1\%$) $\geq 80\%$;II 级: $FEV_1/FVC < 70\%$, $50\% \leq FEV_1\% < 80\%$;III 级: $FEV_1/FVC < 70\%$, $30\% \leq FEV_1\% < 50\%$;IV 级: $FEV_1/FVC < 70\%$, $FEV_1\% < 30\%$,或 $FEV_1\% < 50\%$ 且伴有慢性呼吸衰竭。

1.2.3 短期预后情况评估 研究组随访 12 个月,自入院当天开始随访,出院后通过电话或微信方式进行随访,以发生短期预后不良或随访时间结束为随访截止时间(2024 年 3 月 31 日),将发生呼吸衰竭或死亡定义为短期预后不良(短期预后不良亚组),存活且未发生呼吸衰竭定义为短期预后良好(短期预后良好亚组)。

1.2.4 临床资料收集 通过医院电子病历系统收集老年稳定期 COPD 患者的临床资料,包括入院时病程和有无吸烟史、饮酒史、基础疾病(高血压、糖尿病、高脂血症)及随访期间急性加重次数等。

1.3 观察指标 (1)研究组与对照组血清 $\alpha 1$ -AT、FABP4、CRP、IL-6、TNF- α 水平。(2)研究组不同病情程度患者入院时血清 $\alpha 1$ -AT、FABP4 水平。(3)短期预后不良亚组和短期预后良好亚组入院时一般资料及血清 $\alpha 1$ -AT、FABP4、CRP、IL-6、TNF- α 水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS27.0 统计软件进行数据处理和分析。计数资料以例数或百分率表示,2 组间比较采用 χ^2 检验,等级资料比较采用 Ridit 检验。经 K-S 法检验符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,多组间进一步两两比较采用 SNK- q 检验。采用 Spearman 或 Pearson 相关分析研究组入院时血清 $\alpha 1$ -AT、FABP4 水平与血清 CRP、IL-6、TNF- α 水平及病情程度的相关性。应用多因素 Logistic 回归分析老年稳定期 COPD 患者短期预后不良的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 $\alpha 1$ -AT、FABP4、CRP、IL-6、TNF- α 预测短期预后不良的价值,曲线下面积(AUC) > 0.7 表示有一定的预测效能, > 0.9 表示预测效能较高,采用 DeLong 检验比较 AUC。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究组与对照组血清 $\alpha 1$ -AT、FABP4、CRP、IL-6、TNF- α 水平比较 研究组入院时血清 $\alpha 1$ -AT、FABP4、CRP、IL-6、TNF- α 水平均高于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 不同病情程度老年稳定期 COPD 患者血清 $\alpha 1$ -AT、FABP4 水平比较 研究组入院时病情程度评估结果显示,I 级 86 例,II 级 103 例,III 级 91 例,无 IV

级病例。Ⅲ级患者入院时血清 α1-AT、FABP4 水平高于Ⅱ级和Ⅰ级患者,且Ⅱ级患者入院时血清 α1-AT、FABP4 水平高于Ⅰ级患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 1 研究组与对照组血清 α1-AT、FABP4、CRP、IL-6、TNF-α 水平比较(±s)						
组别	<i>n</i>	α1-AT(ng/mL)	FABP4(ng/mL)	CRP(mg/L)	IL-6(ng/L)	TNF-α(ng/mL)
研究组	280	6.09±1.63	19.14±4.28	15.68±4.51	10.71±3.09	1.92±0.35
对照组	140	2.25±0.51	11.87±3.42	4.19±1.02	4.35±1.18	1.16±0.23
<i>t</i>		27.202	17.495	29.750	23.500	23.294
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 不同病情程度老年稳定期 COPD 患者血清 α1-AT、FABP4 水平比较($\bar{x}\pm s$,ng/mL)

病情程度	<i>n</i>	α1-AT	FABP4
Ⅲ级	91	8.12±1.71* [#]	23.65±4.71* [#]
Ⅱ级	103	6.02±1.54*	18.97±4.06*
Ⅰ级	86	4.01±1.18	14.57±3.59
<i>F</i>		116.080	105.906
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与Ⅰ级比较,* $P<0.05$;与Ⅱ级比较,[#] $P<0.05$ 。

2.3 血清 α1-AT、FABP4 水平与血清 CRP、IL-6、

TNF-α 水平及病情程度的相关性 相关性分析结果显示,研究组入院时血清 α1-AT、FABP4 水平与血清 CRP、IL-6、TNF-α 水平和病情程度均呈正相关($P<0.05$)。见表 3。

2.4 不同短期预后患者一般资料及血清 α1-AT、FABP4、CRP、IL-6、TNF-α 水平比较 随访期间研究组失访 6 例,完成随访的 274 例患者中短期预后不良亚组 71 例,短期预后良好亚组 203 例。短期预后不良亚组入院时血清 α1-AT、FABP4、CRP、IL-6、TNF-α 水平及病情程度、随访期间急性加重次数均高于短期预后良好亚组($P<0.05$)。见表 4。

表 3 老年稳定期 COPD 患者血清 α1-AT、FABP4 水平与血清 CRP、IL-6、TNF-α 水平及病情程度的相关性分析								
指标	CRP		IL-6		TNF-α		病情程度	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r_s</i>	<i>P</i>
α1-AT	0.562	<0.001	0.528	<0.001	0.514	<0.001	0.483	0.001
FABP4	0.479	0.003	0.450	0.006	0.442	0.007	0.401	0.010

表 4 不同短期预后患者一般资料及血清 α1-AT、FABP4、CRP、IL-6、TNF-α 水平比较[<i>n</i> (%)或 $\bar{x}\pm s$]							
组别	<i>n</i>	性别		年龄(岁)	病程(年)	体质量指数(kg/m ²)	有吸烟史
		男	女				
短期预后不良亚组	71	45(63.38)	26(36.62)	70.35±4.82	9.26±2.17	23.31±1.85	36(50.70)
短期预后良好亚组	203	116(57.14)	87(42.86)	69.41±4.19	8.87±2.03	23.06±1.77	87(42.86)
χ ² / <i>t</i> / <i>Z</i>		0.845		1.563	1.368	1.012	1.309
<i>P</i>		0.358		0.119	0.172	0.312	0.253

组别	<i>n</i>	有饮酒史	有高血压	有糖尿病	有高脂血症	病情程度		
						Ⅲ级	Ⅱ级	Ⅰ级
短期预后不良亚组	71	18(25.35)	32(45.07)	23(32.39)	17(23.94)	40(56.34)	28(39.44)	3(4.23)
短期预后良好亚组	203	41(20.20)	74(36.45)	56(27.59)	40(19.70)	48(23.65)	73(35.96)	82(40.39)
χ ² / <i>t</i> / <i>Z</i>		0.827	1.647	0.593	0.574	5.917		
<i>P</i>		0.363	0.199	0.441	0.449	<0.001		

组别	<i>n</i>	α1-AT (ng/mL)	FABP4 (ng/mL)	CRP (mg/L)	IL-6 (ng/L)	TNF-α (ng/mL)	急性加重次数 (次)
短期预后不良亚组	71	7.68±1.85	22.41±5.13	18.74±4.86	12.50±3.37	2.09±0.42	3.21±0.85
短期预后良好亚组	203	5.45±1.49	17.92±3.86	15.62±4.17	10.14±2.81	1.82±0.33	2.76±0.73
χ ² / <i>t</i> / <i>Z</i>		10.169	7.710	5.192	5.774	5.511	—4.279
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:已删除失访病例。

2.5 多因素 Logistic 回归分析老年稳定期 COPD 患者短期预后不良的影响因素 以老年稳定期 COPD 患者短期预后情况为因变量(预后良好=0,预后不良=1),以入院时病情程度(Ⅰ级=1,Ⅱ级=2,Ⅲ级=3)、随访期间急性加重次数(原值输入)和血清 $\alpha 1$ -AT(原值输入)、FABP4(原值输入)、CRP(原值输入)、IL-6(原值输入)、TNF- α (原值输入)水平为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,其中多重共线性诊断结果显示,各自变量间不存在共线性(均 VIF<10)。结果显示,血清 $\alpha 1$ -AT、FABP4、CRP、IL-6、TNF- α 水平升高和入院时病情程度加重、随访期间急性加重次数增多均为老年稳定期 COPD 患者预后不良的独立危险因素($P<0.05$)。见表 5。

2.6 血清 $\alpha 1$ -AT、FABP4、CRP、IL-6、TNF- α 预测老年 COPD 患者短期预后不良的价值 以短期预后不

良亚组为阳性样本、短期预后良好亚组为阴性样本,绘制 ROC 曲线。结果显示,入院时血清 $\alpha 1$ -AT、FABP4、CRP、IL-6、TNF- α 单独预测老年稳定期 COPD 患者预后不良的 AUC 分别为 0.767、0.768、0.756、0.738、0.725,各指标单独预测的 AUC 比较差异无统计学意义($P>0.05$); $\alpha 1$ -AT 联合 FABP4 的公式为:

$$P=\frac{1}{1+e^{-(1.326+0.351\times\alpha 1-AT+0.299\times FABP4)}},$$

$\alpha 1$ -AT 联合 FABP4 预测短期预后不良的 AUC 为 0.927,大于血清 $\alpha 1$ -AT、FABP4、CRP、IL-6、TNF- α 单独预测的 AUC($Z=1.943$ 、 1.928 、 2.007 、 2.035 、 2.061 , $P=0.032$ 、 0.035 、 0.029 、 0.024 、 0.019)。见表 6。

表 5 多因素 Logistic 回归分析老年稳定期 COPD 患者预后不良的影响因素

变量	β	SE	Wald χ^2	OR	OR 的 95%CI		P
					下限	上限	
M1							
常数项	1.985	0.182	9.743	—	—	—	<0.001
病情程度	0.406	0.165	6.067	1.501	1.035	2.178	<0.001
α 1-AT	0.351	0.107	10.761	1.420	1.126	1.792	<0.001
FABP4	0.299	0.105	8.131	1.349	1.103	1.650	<0.001
CRP	0.202	0.087	5.408	1.224	1.069	1.402	0.008
IL-6	0.250	0.102	5.995	1.284	1.087	1.516	0.001
TNF- α	0.230	0.096	5.754	1.259	1.076	1.473	0.005
急性加重次数	0.164	0.075	4.794	1.178	1.045	1.329	0.012
M2							
常数项	1.326	0.141	8.015	—	—	—	<0.001
α 1-AT	0.351	0.112	9.840	1.421	1.118	1.806	<0.001
FABP4	0.299	0.110	7.393	1.349	1.095	1.661	<0.001

注:M1 为未校正变量;M2 为校正病情程度、CRP、IL-6、TNF- α 、急性加重次数。

表 6 血清 $\alpha 1$ -AT、FABP4、CRP、IL-6、TNF- α 预测老年 COPD 患者短期预后不良的价值

指标	最佳截断值	AUC	AUC 的 95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	P
$\alpha 1$ -AT	6.80 ng/mL	0.767	0.712~0.816	71.83	70.44	0.423	<0.001
FABP4	21.04 ng/mL	0.768	0.713~0.816	66.20	77.34	0.435	<0.001
CRP	17.82 mg/L	0.756	0.700~0.805	63.38	79.80	0.432	<0.001
IL-6	11.65 ng/L	0.738	0.682~0.789	63.38	75.86	0.392	<0.001
TNF- α	1.99 ng/mL	0.725	0.668~0.777	66.20	70.44	0.366	<0.001
$\alpha 1$ -AT 联合 FABP4	—	0.927	0.890~0.955	92.96	83.25	0.762	<0.001

注:—表示无数据。

3 讨 论

COPD 是一种异质性呼吸系统疾病,其特征是持续且不完全可逆的气流受限,是导致老年人住院治疗 and 死亡的主要原因之一^[12-13]。老年 COPD 患者的特征是慢性全身炎症反应,长期的炎症反应可促进呼吸道损伤加重,导致肺功能降低,促进 COPD 病情进

展^[14]。本研究结果显示,老年 COPD 患者血清 CRP、IL-6、TNF- α 水平明显高于老年健康体检者,说明老年 COPD 患者普遍存在炎症反应,与上述研究结论基本一致。

本研究结果显示,老年 COPD 患者入院时血清 $\alpha 1$ -AT、FABP4 水平明显高于老年健康体检者,说明

血清 $\alpha 1$ -AT、FABP4 水平升高也与 COPD 的发生有关。分析其原因在于, $\alpha 1$ -AT 是一种由肝细胞合成并释放的血浆蛋白, 具有抑制蛋白酶活化的作用, 能减轻蛋白酶活化造成的组织损伤, 同时能发挥抗炎、抗氧化应激等作用, 在 COPD 发生、发展过程中, $\alpha 1$ -AT 被吞噬细胞清除, 导致 $\alpha 1$ -AT 水平降低, 抑制蛋白酶活化的作用减弱, 进而促进肺组织损伤, 促进 COPD 发生, 而肺部炎症及损伤能刺激机体大量产生 $\alpha 1$ -AT, 引起血清 $\alpha 1$ -AT 水平升高^[15-16]。FABP4 由脂肪组织中的可溶性蛋白组成, 在脂肪组织和成熟脂肪细胞内呈高表达, 参与全身炎症反应和气道炎症反应的调节, 其水平升高能通过调节细胞内脂质通量和信号传导增强炎症反应, 且能增强嗜酸性粒细胞的黏附、迁移能力, 进而促进气道炎症反应加重, 同时能促进血管生成, 刺激炎症因子释放, 促进气道炎症加重, 进而促进 COPD 发生和进展^[17-18]。相关研究显示, COPD 患者入院时血清 $\alpha 1$ -AT 水平明显高于健康体检者^[19]。林纯意等^[20]研究结果显示, COPD 患者血清 FABP4 水平明显升高。这些与本研究结果基本一致。本研究相关性分析结果显示, 老年 COPD 患者入院时血清 $\alpha 1$ -AT、FABP4 水平与血清 CRP、IL-6、TNF- α 水平及病情程度均呈正相关, 说明血清 $\alpha 1$ -AT、FABP4 水平升高能促进老年 COPD 患者炎症反应加重, 炎症反应能促进肺组织损伤, 导致肺功能障碍加重, 从而促进患者病情进展^[21-22]。王善钻等^[23]研究则明确指出, COPD 患者病情的发展并不是血清 $\alpha 1$ -AT 水平引起的, 而是血清 $\alpha 1$ -AT 水平升高导致的, 支持本研究结果。

老年 COPD 患者短期预后较差, 准确识别短期预后不良高危患者有助于指导临床开展针对性治疗, 降低短期预后不良发生风险^[24-25]。因此, 本研究进一步分析了血清 $\alpha 1$ -AT、FABP4 水平与老年 COPD 患者短期预后的关系, 结果显示短期预后不良亚组入院时血清 $\alpha 1$ -AT、FABP4 水平明显高于短期预后良好亚组, 且入院时血清 $\alpha 1$ -AT、FABP4 水平升高是患者短期预后不良的独立危险因素。说明血清 $\alpha 1$ -AT、FABP4 水平升高能增加患者短期预后不良风险。此外, 入院时血清 CRP、IL-6、TNF- α 水平升高及病情程度、加重随访期间急性加重次数增多也是老年稳定期 COPD 患者短期预后不良的独立危险因素, 临床应同时关注患者以上指标变化情况。本研究结果显示, 入院时血清 $\alpha 1$ -AT、FABP4 单独预测老年稳定期 COPD 患者短期预后不良的 AUC 分别为 0.767、0.768, 均 >0.7 , 提示血清 $\alpha 1$ -AT、FABP4 均有助于预测患者短期预后不良发生风险。血清 $\alpha 1$ -AT、FABP4 单独预测的 AUC 与血清 CRP、IL-6、TNF- α 单独预测

的 AUC 比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 提示其可作为预测老年稳定期 COPD 患者短期预后的生物学指标, 且 $\alpha 1$ -AT 联合 FABP4 预测短期预后不良的 AUC 提高至 0.927, 明显大于各指标单独预测的 AUC, 可为临床评估老年稳定期 COPD 患者短期预后提供可靠临床依据。

综上所述, 老年稳定期 COPD 患者血清 $\alpha 1$ -AT、FABP4 水平明显升高, 且与血清 CRP、IL-6、TNF- α 水平及病情程度呈正相关, 入院时血清 $\alpha 1$ -AT、FABP4 水平升高是老年稳定期 COPD 患者短期预后不良的独立危险因素, 同时血清 $\alpha 1$ -AT、FABP4 有助于预测短期预后不良发生风险, 特别是联合检测血清 $\alpha 1$ -AT、FABP4 可为临床识别短期预后不良高危患者提供可靠临床依据。但本研究仍存在一定不足, 如未动态监测患者血清 $\alpha 1$ -AT、FABP4 水平变化情况, 二者最佳检测时间点尚未明确, 后续工作中仍需进一步深入探讨。

参考文献

[1] ADELOYE D, SONG P G, ZHU Y J, et al. Global, regional, and National prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis[J]. Lancet Respir Med, 2022, 10(5): 447-458.

[2] BOERS E, BARRETT M, SU J G, et al. Global burden of chronic obstructive pulmonary disease through 2050[J]. JAMA Netw Open, 2023, 6(12): e2346598.

[3] YIN P, WU J Y, WANG L J, et al. The burden of COPD in China and its provinces: findings from the global burden of disease study 2019[J]. Front Public Health, 2022, 10: 859499.

[4] LIANG Y, SUN Y C. COPD in China: current status and challenges[J]. Arch Bronconeumol (Engl Ed), 2022, 58(12): 790-791.

[5] 王强, 黄欢欢, 罗勇. 不同预后老年 COPD 患者血清 PCT 及炎症因子水平检测的临床意义[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2023, 18(4): 518-521.

[6] SINGH B, KAMPANI G, LALL B, et al. Study of inflammatory markers in chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Assoc Physicians India, 2022, 70(12): 11-12.

[7] 张力, 刘璇, 陆沈栋, 等. $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶在稳定期慢性阻塞性肺疾病合并支气管扩张患者血清中的表达及其临床意义[J]. 医学临床研究, 2020, 37(2): 193-195.

[8] ÇÜRTÜK M, DEMIRKOL B, ARSLAN M A, et al. Frequency of alpha-1 antitrypsin deficiency and unexpected results in COPD patients in Turkey; rare variants are common[J]. Turk J Med Sci, 2022, 52(5): 1478-1485.

[9] 苗文琪, 张英, 王飞飞. 糖尿病酮症酸中毒患者血清中 FABP4、HbA1c 表达与病情程度的相关性分析[J]. 临床

和实验医学杂志,2024,23(12):1272-1276.

[10] GUO D,LIN C X,LU Y H,et al. Correction; FABP4 secreted by M1-polarized macrophages promotes synovitis and angiogenesis to exacerbate rheumatoid arthritis[J]. Bone Research,2023,11(1):41.

[11] 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.

[12] FANG H Y,LIU Y,YANG Q W,et al. Prognostic biomarkers based on proteomic technology in COPD: a recent review[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis,2023,18(1):1353-1365.

[13] DMG H. Mortality of patients with COPD[J]. Expert Rev Respir Med,2024,18(6):381-395.

[14] MATERA M G,HANANIA N A,MANISCALCO M,et al. Pharmacotherapies in older adults with COPD: challenges and opportunities[J]. Drugs Aging,2023,40(7):605-619.

[15] 欧华静,程丽,王静,等. 血清 α 1-AT,CD64 感染指数,NE 水平与慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者病情程度及发生呼吸衰竭的关系[J]. 中国现代医学杂志,2024,34(14):9-14.

[16] HE G H,YU W H,LI H W,et al. Alpha-1 antitrypsin protects against phosgene-induced acute lung injury by activating the ID1-dependent anti-inflammatory response[J]. Eur J Pharmacol,2023,957(1):176017.

[17] 陈坤,李卿,林文静,等. 血清 FABP4,PECAM-1 在中青年原发性高血压患者中的表达及临床意义[J]. 中国分子心脏病学杂志,2023,23(5):5669-5674.

[18] 李娜,方庆娟,李燕,等. 不同剂量糜蛋白酶雾化吸入联合氨溴索对慢性阻塞性肺疾病患者 SIRT-1,SDF-1,FABP4 水平的影响[J]. 国际检验医学杂志,2022,43(9):1085-1089.

[19] 蒋振东,张蕾,任丽,等. IL-1 β 与慢性阻塞性肺疾病肺功能的关联性 & 检测价值[J]. 新疆医科大学学报,2023,46(6):759-762.

[20] 林纯意,沈璐,李美婵. 慢性阻塞性肺疾病患者血清 FABP4,LCN2 与肺功能及炎症因子的相关性分析[J]. 河北医药,2021,43(5):671-674.

[21] 鄞晓斌,邱名耀,吴海琴,等. 血清 α 1-AT 和 NE 水平变化与 AECOPD 患者病情程度关系及预测呼吸衰竭的价值[J]. 临床急诊杂志,2022,23(6):390-394.

[22] 张巍,朱娅丽,杜维桓,等. 血清 FABP4 与 IL-38 水平对老年 COPD 患者病情严重程度的临床价值[J]. 西部医学,2023,38(1):82-86.

[23] 王善钻,卓德斌,林娟,等. 血清 α 1-抗胰蛋白酶水平在慢性阻塞性肺疾病稳定期患者高压氧治疗前后的变化及其临床预测价值[J]. 中华航海医学与高气压医学杂志,2024,31(2):196-199.

[24] 李亚男,夏君燕,连雪梅,等. 老年慢性阻塞性肺疾病患者外周血 miR-2682-5p,CDKN1A 水平与病情程度及预后的关系[J]. 国际检验医学杂志,2024,45(7):889-893.

[25] SILVA R N,GOULART C,DE OLIVEIRA C R,et al. Respiratory muscle strength can improve the prognostic assessment in COPD[J]. Sci Rep,2024,14(1):12360.

(收稿日期:2024-10-12 修回日期:2025-02-10)

(上接第 1767 页)

[12] LIU Z,HUANG S,YUAN X,et al. The role of vitamin D deficiency in the development of paediatric diseases[J]. Ann Med,2023,55(1):127-135.

[13] SAVASTIO S,CINQUATTI R,TAGLIAFERRI F,et al. Vitamin D effects and endocrine diseases[J]. Minerva Pediatr,2020,4(72):326-339.

[14] ABBOUD M,RYBCHYN M S,RIZK R,et al. Sunlight exposure is just one of the factors which influence vitamin D status[J]. Photochem Photobiolog Sci,2017,16(3):32-313.

[15] MOGIRE R M,MOROVAT A,MURIUKI J M,et al. Prevalence and predictors of vitamin D deficiency in young African children[J]. BMC Med,2021,19(1):115.

[16] 张建,周红娟,吴艳. 中枢性性早熟女童身体质量指数与骨龄、胰岛素样生长因子 1、血清 25-羟维生素 D 的相关性分析[J]. 安徽医药,2023,27(12):2452-2455.

[17] 梁志凌,黄卫保,林剑军,等. 儿童、青少年超重与肥胖对骨龄发育的影响分析[J]. 医学研究杂志,2022,51(9):113-116.

[18] 苏慧萍,苏喆. 骨成熟影响因素的研究进展[J]. 国际儿科学杂志,2020,47(4):279-282.

[19] 张玉玲,任立红. 维生素 D 代谢相关基因多态性研究进展[J]. 国际遗传学杂志,2011,34(3):153-156.

[20] KELISHADI R,HEIDARI-BENI M,AKBARIAN S A,et al. Genetic variation in cytochrome P450 2R1 and vitamin D binding protein genes are associated with vitamin D deficiency in adolescents[J]. Int J Vitam Nutr Res,2020,90(3/4):339-345.

[21] ASGHARI G,YUZBASHIAN E,NAJD-HASSAN-BONAB L,et al. Association of rs2282679 polymorphism in vitamin D binding protein gene (GC) with the risk of vitamin D deficiency in an iranian population:season-specific vitamin D status[J]. BMC Endoc Disord,2023,23(1):217.

[22] 田英杰,向雪松,应小明,等. rs2282679 基因位点多态性与大学生维生素 D 缺乏相关[J]. 卫生研究,2020,49(6):927-931.

(收稿日期:2024-10-29 修回日期:2025-03-26)