

• 呼吸系统疾病的实验室检测专题 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.19.003

血清 hs-CRP/PA 比值、LIN28B、HDAC2 对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者预后不良的预测价值^{*}

范鹏程,崔海涛,刘 锐,程秀红[△]

山东省青岛市胶州中心医院检验科,山东青岛 266300

摘要:目的 探讨血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)/前清蛋白(PA)比值、Lin-28 同系物 B(LIN28B)、组蛋白脱乙酰酶 2(HDAC2)对慢性阻塞性肺疾病(COPD)急性加重期(AECOPD)患者预后不良的预测价值。方法 选取 2022 年 5 月至 2024 年 5 月该院收治的 164 例 AECOPD 患者作为急性期组,100 例 COPD 稳定期患者作为稳定期组,另选取同期在该院体检的 100 例健康体检者作为对照组。检测并比较 3 组血清 hs-CRP/PA 比值及 LIN28B、HDAC2 水平。AECOPD 患者出院后随访观察 6 个月,根据预后情况将其分为预后良好组和预后不良组。比较预后良好组和预后不良组血清 hs-CRP/PA 比值及 LIN28B、HDAC2 水平。采用多因素 Logistic 回归分析 AECOPD 患者预后不良的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 hs-CRP/PA 比值、LIN28B、HDAC2 对 AECOPD 患者预后不良的预测价值。结果 急性期组和稳定期组血清 hs-CRP/PA 比值及 LIN28B 水平均明显高于对照组,而血清 HDAC2 水平明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);急性期组血清 hs-CRP/PA 比值及 LIN28B 水平均明显高于稳定期组,而血清 HDAC2 水平明显低于稳定期组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。预后不良组血清 hs-CRP/PA 比值、LIN28B 水平及改良版英国医学研究委员会呼吸困难量表(mMRC)分级 >2 级占比均高于预后良好组,而血清 HDAC2 水平低于预后良好组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 hs-CRP/PA 比值升高、LIN28B 水平升高、mMRC 分级 >2 级均为 AECOPD 患者预后不良的危险因素($P<0.05$),血清 HDAC2 水平升高为 AECOPD 患者预后不良的保护因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,hs-CRP/PA 比值、LIN28B、HDAC2 3 项联合预测 AECOPD 患者预后不良的曲线下面积(AUC)为 0.857,高于 3 项单独预测的 AUC(0.776、0.731、0.694),差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论 AECOPD 患者血清 hs-CRP/PA 比值、LIN28B 水平均升高,HDAC2 水平降低,3 项均与 AECOPD 患者预后不良风险增大有关,有望作为 AECOPD 临床诊疗的潜在指标。

关键词:超敏 C 反应蛋白; 前清蛋白; Lin-28 同系物 B; 组蛋白脱乙酰酶 2; 慢性阻塞性肺疾病急性加重期; 预后不良; 预测价值

中图法分类号:R563.9;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)19-2606-06

Predictive value of serum hs-CRP/PA ratio, LIN28B and HDAC2 for poor prognosis in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease^{*}

FAN Pengcheng, CUI Haitao, LIU Kai, CHENG Xiuhong[△]

Department of Clinical Laboratory, Jiaozhou Central Hospital, Qingdao, Shandong 266300, China

Abstract: Objective To investigate the predictive value of serum high-sensitivity C reactive protein (hs-CRP)/prealbumin (PA) ratio, Lin-28 homolog B (LIN28B) and histone deacetylase 2 (HDAC2) for poor prognosis in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods** A total of 164 AECOPD patients admitted to the hospital from May 2022 to May 2024 were selected as the acute phase group, 100 patients with stable COPD were selected as the stable phase group, another 100 healthy people who underwent physical examination in the hospital were selected as the control group. The serum hs-CRP/PA ratio, LIN28B and HDAC2 levels were detected and compared among the three groups. AECOPD patients were followed up for 6 months after discharge. According to the prognosis, they were divided into a good prognosis group and a poor prognosis group, and the serum hs-CRP/PA ratio, LIN28B and HDAC2 levels were compared between the good prognosis group and the poor prognosis group. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of poor prognosis in AECOPD patients. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive value of serum hs-CRP/PA ratio, LIN28B and HDAC2

^{*} 基金项目:山东省优秀中青年科学家科研奖励基金项目(BS2022SW0219)。

作者简介:范鹏程,男,主管技师,主要从事生化检验方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail:1442493491@qq.com。

引用格式:范鹏程,崔海涛,刘锐,等.血清 hs-CRP/PA 比值、LIN28B、HDAC2 对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者预后不良的预测价值[J]. 检验医学与临床, 2025, 22(19): 2606-2611.

for poor prognosis in AECOPD patients. **Results** The serum hs-CRP/PA ratio and LIN28B level in the acute phase group and the stable phase group were significantly higher than those in the control group, while the serum HDAC2 level was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). The serum hs-CRP/PA ratio and LIN28B level in the acute phase group were significantly higher than those in the stable phase group, while the serum HDAC2 level was significantly lower than that in the stable phase group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Compared with the good prognosis group, the poor prognosis group had significantly higher serum hs-CRP/PA ratio, LIN28B level, and the proportion of patients with modified British Medical Research Council dyspnea scale (mMRC) grade > 2 , while the serum HDAC2 level was significantly lower ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that increased serum hs-CRP/PA ratio, increased LIN28B level, and mMRC grade > 2 were risk factors for poor prognosis in patients with AECOPD ($P < 0.05$). The increased serum HDAC2 level was a protective factor for poor prognosis in AECOPD patients ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of the combination of hs-CRP/PA ratio, LIN28B and HDAC2 in predicting poor prognosis of AECOPD patients was 0.857, which was higher than the AUC of the three alone (0.776, 0.731, 0.694), and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The levels of serum hs-CRP/PA ratio and LIN28B are increased, and the levels of HDAC2 are decreased in AECOPD patients, which are related to the increased risk of poor prognosis in AECOPD patients, and are expected to be potential indicators for the clinical diagnosis and treatment of AECOPD.

Key words: high-sensitivity C reactive protein; prealbumin; Lin-28 homolog B; histone deacetylase 2; acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; poor prognosis; predictive value

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种常见的呼吸系统疾病,通常由于长期吸烟或长期接触污染空气、化学物质等引起,主要表现为气流受限,导致患者在呼吸时感到困难,常见症状包括持续性咳嗽、气短、喘息和胸闷等^[1]。COPD 急性加重期(AECOPD)的特征是患者呼吸系统症状急剧恶化,超出了日常波动范围,且需要改变药物治疗方案^[2]。目前,临床使用的治疗方法可以在一定程度上减轻 AECOPD 患者症状,改善其健康状况,增加其运动耐量,但无法逆转气道重塑及阻止患者肺功能的长期下降趋势,部分患者仍然有预后不良的表现^[3]。目前,临床工作中尚缺乏评估 AECOPD 患者预后的理想指标,某些常规实验室指标在灵敏度、特异度等方面存在一定不足,部分量表易受主观因素影响且有滞后性,AECOPD 患者预后情况不能提前预测^[4]。超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、前清蛋白(PA)均属于急性时相反应蛋白,在急性时相反应过程中 hs-CRP 水平升高,PA 水平迅速降低,如果 PA 持续保持低水平或 hs-CRP 水平进一步升高,则提示患者预后不良,常见于心力衰竭、急性冠脉综合征等^[5-6]。Lin-28 同系物 B(LIN28B)是一种 RNA 结合蛋白,进化高度保守,在胚胎早期发育、葡萄糖代谢、体细胞重编程中发挥重要作用,较低水平的 LIN28B 有利于肺部炎症损伤减轻^[7]。组蛋白脱乙酰酶 2(HDAC2)属于组蛋白去乙酰化酶家族的一员,可通过与多种蛋白质结合,形成转录抑制复合物,从而在转录调控、细胞周期进展、自噬调节中发挥重要作用^[8]。有研究发现,COPD 患者肺组织、肺泡巨噬细胞、外周血 HDAC2 水平降低,导致组蛋白乙酰化水平升高,核因子- κ B(NF- κ B)激活,进而启动一系

列炎症反应^[9]。关于 hs-CRP/PA 比值、LIN28B、HDAC2 在 COPD 患者预后中的联合研究较为少见,有待于进一步探索。故本研究探讨了 hs-CRP/PA 比值、LIN28B、HDAC2 对 AECOPD 患者预后不良的预测价值,以期临床诊疗提供参考依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 5 月至 2024 年 5 月本院收治的 164 例 AECOPD 患者作为急性期组,100 例 COPD 稳定期患者作为稳定期组,另选取同期在本院体检的 100 例健康体检者作为对照组。急性期组男 85 例,女 79 例;年龄 35~65 岁,平均(52.96 $\pm$ 11.23)岁。稳定期组男 55 例,女 45 例;年龄 34~63 岁,平均(51.90 $\pm$ 9.40)岁。对照组男 56 例,女 44 例;年龄 30~70 岁,平均(52.03 $\pm$ 8.45)岁。3 组性别、年龄比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。纳入标准:(1)AECOPD 诊断符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021 年修订版)》^[10]中的相关标准;(2)年龄 ≥ 18 岁;(3)COPD 病程 2~13 年;(4)急性发作时间 ≤ 72 h。排除标准:(1)合并免疫功能低下、肝肾功能严重损害、血液系统疾病;(2)有恶性肿瘤病史;(3)有肺部手术史;(4)孕期、哺乳期女性;(5)合并活动性肺结核、肺栓塞、支气管哮喘、间质性肺疾病等其他肺部疾病;(6)病历资料不齐全;(7)合并抑郁症。所有研究对象均知情同意并签署知情同意书。本研究经本院医学伦理委员会审核批准(202201019)。

1.2 方法

1.2.1 基线资料收集 通过医院电子病历系统收集 AECOPD 患者 COPD 病程、饮酒史、吸烟史、合并高血压、合并糖尿病、合并冠心病、合并高脂血症、急性

生理学及慢性健康状况评价Ⅱ(APACHEⅡ)评分^[9]、第1秒用力呼气容积(FEV₁)、FEV₁占预计值的百分比(FEV₁%pred)、FEV₁/用力肺活量(FVC)比值、改良版英国医学研究委员会呼吸困难量表(mMRC)分级等基线资料。

1.2.2 血清 LIN28B、HDAC2 水平及 hs-CRP/PA 比值检测 采集所有患者入组后(治疗前)、对照组体检当天空腹静脉血 3.5 mL, 37 ℃ 条件下血液凝固 1~2 h(不加抗凝剂), 4 ℃ 冰箱过夜, 当血清自然析出后, 4 ℃ 下以 3 000 r/min 离心 10 min, 分离血清, 弃去不溶物, 将血清移至干净试管, 于-80 ℃ 冰箱保存待测。采用酶联免疫吸附试验检测血清 LIN28B、HDAC2 水平, 试剂盒均购自上海酶联生物科技有限公司(货号: 1559818、1559600); 采用免疫比浊法检测 hs-CRP、PA 水平, 并计算 hs-CRP/PA 比值。hs-CRP 试剂盒购自武汉佰瑞得生物技术有限公司(货号: 1708940); PA 试剂盒购自上海烜雅生物科技有限公司(货号: 1708993)。所有操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

1.2.3 随访及分组 所有患者出院后立即建立随访档案, 采用门诊复查的方式实施 6 个月随访, 出院后凭随访资料卡开始随访, 第 1 次为出院后 1 个月, 第 2 次为出院后 3 个月, 第 3 次为出院后 6 个月, 随访截止时间为 2024 年 11 月, 随访终点事件为发生预后不良。有以下情况之一视为预后不良^[11]: (1) 住院期间因此病死亡; (2) 住院期间转至重症监护病房; (3) 住院期间实施无创/有创机械通气; (4) 随访期间因此病再次住院或死亡。将有预后不良者纳入预后不良组; 未出现以上情况则纳入预后良好组。

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计软件进行数据分析处理。计数资料以例数或百分率表示, 组间比较采用 χ^2 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, 多组间两两比较采用 LSD-*t* 检验。采用多因素 Logistic 回归分析 AECOPD 患者预后不良的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 hs-CRP/PA 比值、LIN28B、HDAC2 对 AECOPD 患者预后不良的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 对照组、稳定期组和急性期组血清 hs-CRP/PA 比值及 LIN28B、HDAC2 水平比较 急性期组和稳定期组血清 hs-CRP/PA 比值及 LIN28B 水平均高于对照组, 而血清 HDAC2 水平明显低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 急性期组血清 hs-CRP/PA 比值及 LIN28B 水平均明显高于稳定期组, 而血清 HDAC2 水平明显低于稳定期组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 预后良好组和预后不良组血清 hs-CRP/PA 比值及 LIN28B、HDAC2 水平比较 预后良好组 112 例, 预后不良组 52 例。预后不良组血清 hs-CRP/PA

比值及 LIN28B 水平均高于预后良好组, 血清 HDAC2 水平低于预后良好组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 对照组、稳定期组和急性期组血清 hs-CRP/PA 比值及 LIN28B、HDAC2 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	hs-CRP/ PA 比值	LIN28B (ng/mL)	HDAC2 (ng/mL)
对照组	100	0.05±0.01	4.20±0.97	4.78±0.86
稳定期组	100	0.13±0.02 [*]	8.13±1.86 [*]	2.67±0.62 [*]
急性期组	164	0.32±0.07 ^{*#}	11.94±2.46 ^{*#}	1.78±0.41 ^{*#}
<i>F</i>		1 082.492	479.468	733.438
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注: 与对照组比较, ^{*} $P < 0.05$; 与稳定期组比较, [#] $P < 0.05$ 。

表 2 预后良好组和预后不良组血清 hs-CRP/PA 比值及 LIN28B、HDAC2 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	hs-CRP/ PA 比值	LIN28B (ng/mL)	HDAC2 (ng/mL)
预后良好组	112	0.30±0.06	11.39±1.56	1.82±0.17
预后不良组	52	0.36±0.08	13.11±2.39	1.69±0.20
<i>t</i>		-4.815	-4.741	4.304
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 预后良好组和预后不良组基线资料比较 预后不良组 mMRC 分级 > 2 级占比高于预后良好组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 预后良好组和预后不良组年龄、COPD 病程、性别、有饮酒史占比、合并高血压占比、有吸烟史占比、合并糖尿病占比、合并冠心病占比、合并高脂血症占比、APACHEⅡ评分、FEV₁%pred、FEV₁/FVC 比值及 FEV₁ 比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

2.4 多因素 Logistic 回归分析 AECOPD 患者预后不良的影响因素 以 AECOPD 患者预后情况(预后不良=1, 预后良好=0)作为因变量, 以 mMRC 分级(> 2 级=1, ≤ 2 级=0)、hs-CRP/PA 比值(原值输入)、LIN28B(原值输入)、HDAC2(原值输入)作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示, 血清 hs-CRP/PA 比值升高、LIN28B 水平升高、mMRC 分级 > 2 级均为 AECOPD 患者预后不良的危险因素($P < 0.05$); 血清 HDAC2 水平升高为 AECOPD 患者预后不良的保护因素($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 血清 hs-CRP/PA 比值、LIN28B、HDAC2 对 AECOPD 患者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)作为状态变量, 以 hs-CRP/PA 比值、LIN28B、HDAC2 作为检验变量进行 ROC 曲线分析。结果显示, hs-CRP/PA 比值、LIN28B、HDAC2 联合预测 AECOPD 患者预后不良的曲线下面积(AUC)为 0.857, 高于 3 项指标单独预测的 AUC(0.776、0.731、0.694), 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5、图 1。

表 3 预后良好组和预后不良组基线资料比较[*n*(%)或 $\bar{x}\pm s$]

组别	<i>n</i>	性别		饮酒史		吸烟史		合并高血压	
		男	女	有	无	有	无	有	无
预后良好组	112	62(55.36)	50(44.64)	48(42.86)	64(57.14)	44(39.29)	68(60.71)	59(52.68)	53(47.32)
预后不良组	52	33(63.46)	19(36.54)	25(48.08)	27(51.92)	24(46.15)	28(53.85)	33(63.46)	19(36.54)
χ^2/t		0.957		0.391		0.690		1.676	
<i>P</i>		0.327		0.531		0.406		0.195	

组别	<i>n</i>	合并糖尿病		合并冠心病		合并高脂血症		mMRC 分级>2 级	
		有	无	有	无	有	无	是	否
预后良好组	112	60(53.57)	52(46.43)	33(29.46)	79(70.54)	29(25.89)	83(74.11)	48(42.86)	64(57.14)
预后不良组	52	32(61.54)	20(38.46)	20(38.46)	32(61.54)	16(30.77)	36(69.23)	35(67.31)	17(32.69)
χ^2/t		0.915		1.314		0.424		8.493	
<i>P</i>		0.338		0.251		0.514		0.003	

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	COPD 病程(年)	APACHE II 评分(分)	FEV ₁ (L)	FEV ₁ /FVC(%)	FEV ₁ %pred(%)
预后良好组	112	67.64±6.41	6.41±1.34	15.60±3.21	5.22±1.08	61.55±10.47	67.31±13.18
预后不良组	52	68.08±5.11	6.69±1.40	16.37±3.09	4.93±0.84	58.41±9.47	64.02±9.40
χ^2/t		-0.434	-1.227	-1.446	1.872	1.840	1.824
<i>P</i>		0.664	0.221	0.150	0.065	0.067	0.072

表 4 多因素 Logistic 回归分析 AECOPD 患者预后不良的影响因素

因素	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>
mMRC 分级	0.966	0.444	4.744	2.627(1.102~6.271)	<0.001
hs-CRP/PA 比值	1.915	0.754	6.451	6.787(1.548~29.750)	0.011
LIN28B	0.469	0.126	13.850	1.598(1.248~2.045)	<0.001
HDAC2	-0.587	0.201	8.529	0.556(0.375~0.824)	0.003

表 5 血清 hs-CRP/PA 比值、LIN28B、HDAC2 对 AECOPD 患者预后不良的预测价值

指标	最佳截断值	AUC(95% <i>CI</i>)	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	<i>P</i>
hs-CRP/PA 比值	0.34	0.776(0.702~0.850)	71.15	72.32	0.435	<0.05
LIN28B	12.84 ng/mL	0.731(0.641~0.822)	57.69	83.04	0.407	<0.05
HDAC2	1.74 ng/mL	0.694(0.604~0.784)	63.46	68.75	0.322	<0.05
3 项联合	—	0.857(0.794~0.920)	73.08	85.71	0.588	<0.05

注:—表示无数据。

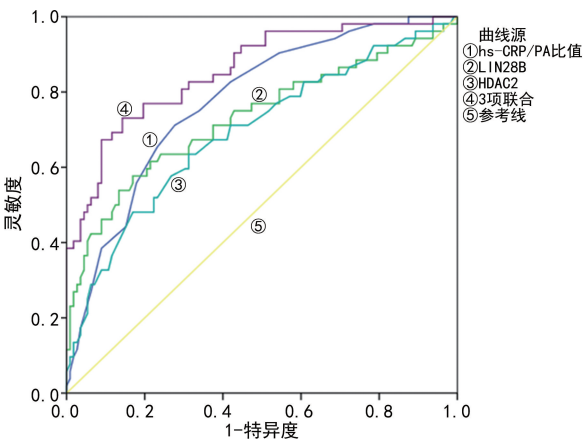


图 1 血清 hs-CRP/PA 比值、LIN28B、HDAC2 预测 AECOPD 患者预后不良的 ROC 曲线

3 讨 论

hs-CRP 是一种由肝脏合成并释放到血液中的蛋白质,当机体发生炎症反应或其他损伤时其水平会升高,高水平的 hs-CRP 与肺部感染、肺功能损害及 COPD 等有关^[12]。PA 是一种非糖基化的蛋白质,其电泳迁移就在清蛋白之前,半衰期约为 2 d,明显短于清蛋白(约 20 d)。PA 主要在肝脏中合成,其主要功能是运输甲状腺素和维生素 A,能反映身体的营养、代谢状态^[13]。hs-CRP/PA 比值综合反映了机体炎症反应和营养状况。有研究表明,hs-CRP/PA 比值升高提示重症肺炎支原体肺炎、急性心肌梗死并发心力衰竭的风险增加^[14-17]。本研究发现,急性期组 hs-

CRP/PA 比值高于稳定期组,稳定期组 hs-CRP/PA 比值高于对照组,预后不良组 hs-CRP/PA 比值高于预后良好组,且 hs-CRP/PA 比值升高是 AECOPD 患者预后不良的危险因素。COPD 的发生、发展和预后受到许多因素的影响,营养不良是其中之一。有研究表明,大部分 COPD 患者受代谢、缺氧及药物等影响,常合并不同程度的营养不良情况,营养状况的恢复能改善受损肺功能,有利于提高疗效,而目前 PA 已经被越来越普遍地视为营养状况的重要监测指标^[18]。近年来,气道肺实质及肺血管的慢性非特异性炎症已被证明与 COPD 的发生、发展及病情恢复、疾病转归等均存在密切关系^[19],而 hs-CRP 是体内炎症反应的一项标志物,能够提示体内炎症反应程度。此外,炎症反应和营养不良之间为相互依赖关系,这种相互作用可能会造成恶性循环。hs-CRP/PA 比值综合评估了炎症反应和营养状况,较单一指标能更好地反映机体的状态。因此,hs-CRP/PA 比值越高,出现预后不良的可能性越大,hs-CRP/PA 比值对 AECOPD 预后不良有一定预测价值。

LIN28B 主要在胚胎干细胞中高表达,是干细胞自我更新的重要调控因子,以往的研究多聚焦于肿瘤这个领域,其在多种肿瘤中呈异常过表达,与肿瘤预后不良密切相关^[20]。JAISWAL 等^[21]发现,LIN28B 可以调节血管紧张素 II 介导的 Let-7c/miR-99a 轴而影响炎症反应;BEACHY 等^[22]发现,LIN28B 的强制表达导致 T 细胞发育受损及促炎性细胞因子释放;PUTHDEE 等^[23]发现,LIN28B 可以通过调节信号传导和转录激活因子 3 信号通路调节胆管细胞的炎症反应;MIAO 等^[24]发现,LIN28B 与 LncRNA CDKN2B-AS1 之间的相互作用可以诱导低氧诱导因子-1 α /NOD 样受体热蛋白结构域蛋白 3 介导的焦亡,加剧脓毒症诱导的急性肺损伤;任敏等^[25]发现,香烟烟雾提取物诱导后人肺支气管上皮细胞中 LIN28B 水平明显升高,当 LIN28B 表达受到抑制时,人肺支气管上皮细胞凋亡减少和炎症损伤减轻。本研究发现,急性期组血清 LIN28B 水平高于稳定期组,稳定期组血清 LIN28B 水平高于对照组,表明血清 LIN28B 水平在 AECOPD 患者中呈高表达;另外本研究发现,预后不良组血清 LIN28B 水平高于预后良好组,且血清 LIN28B 水平升高是 AECOPD 患者预后不良的危险因素。分析原因可能为 COPD 气道炎症的主要特征是炎症细胞浸润和炎症因子释放,在 COPD 患者的气道中,浸润着许多炎症细胞,这些细胞在释放炎症介质和细胞因子后会进一步扩大炎症反应,使肺组织结构破坏变严重,进而出现病情恶化。

HDAC 家族是一类与染色质结构和基因表达调

控密切相关的酶,该家族成员参与组蛋白去乙酰化修饰,通过移除组蛋白上的乙酰基,调节基因的转录活性。HDAC2 通过形成大型多蛋白复合体发挥作用,主要负责核心组蛋白(H2A、H2B、H3 和 H4)N 端区域的赖氨酸残基的去乙酰化。近年来,HDAC2 与呼吸系统疾病的关系备受关注。在重症哮喘患者中存在 HDAC2 低表达现象,HDAC2 的活性及表达下降会导致重症哮喘患者病情进展^[26]。有研究发现,香烟烟雾暴露可通过增强磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (Akt)信号通路中 Akt 的磷酸化降低 HDAC2 蛋白的表达,而上调 HDAC2 表达有助于抑制气道炎症反应^[27]。大气污染物可通过降低 HDAC2 的活性引起 COPD 人群组蛋白乙酰化水平升高,促进促炎基因转录,引发肺内持续的炎症反应^[28]。本研究发现,急性期组血清 HDAC2 水平低于稳定期组,稳定期组血清 HDAC2 水平低于对照组,预后不良组血清 HDAC2 水平低于预后良好组,且血清 HDAC2 水平升高是 AECOPD 患者预后不良的保护因素,提示 AECOPD 患者血清 HDAC2 水平与预后不良有关。推测其原因可能为:慢性炎症反应是 COPD 重要的发病机制,细胞因子、趋化因子、炎性蛋白酶等这些因子的产生受促炎转录因子(如 NF- κ B)的调节,而 HDAC2 活性下降是诱导炎症基因表达的关键因素,HDAC2 水平下降可激活 NF- κ B,导致促炎基因表达增加,触发炎症级联反应,导致气道/肺部炎症损伤加重。因此,预后不良的风险较大。

本研究 ROC 曲线分析结果显示,血清 hs-CRP/PA 比值、LIN28B、HDAC2 联合检测对 AECOPD 患者预后不良有较高的预测价值,其 AUC 达 0.857。以上提示在临床早期评估预后不良风险时,除常见的临床因素外,可以结合血清 hs-CRP/PA 比值、LIN28B、HDAC2 进行综合分析,以确保为患者制订最佳的干预方案和管理策略。

综上所述,AECOPD 患者血清 hs-CRP/PA 比值、LIN28B 水平均升高,HDAC2 水平降低,均与预后不良风险增加有关,有望作为 AECOPD 诊疗的潜在指标。但本研究纳入的样本量有限或方法学本身局限,且未纳入不同肺功能分级患者的指标数据,结论可能与临床实际情况有一定偏差,有待于后续多中心、大样本量研究加以完善。

参考文献

- [1] WANG Y,FEI J,XU J,et al. Associations of the serum KL-6 with severity and prognosis in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Lung,2024,11(3):202-203.
- [2] MIR T,UDDIN M,KHALIL A,et al. Mortality outcomes

- associated with invasive aspergillosis among acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease patient population[J]. *Respiratory Medicine*, 2022, 191(10): 106720-106722.
- [3] 刘玉花,马奎军,樊晓雁,等. PLR、NLR、CRP 与老年 AE-COPD 患者病情严重程度、近期预后的关系[J]. *现代生物医学进展*, 2023, 23(15): 2947-2950.
- [4] 任帅,鞠帅,霍建民. 生物标志物及评分在慢性阻塞性肺疾病诊治中的研究进展[J]. *临床肺科杂志*, 2023, 28(6): 942-945.
- [5] 刘红彬. hs-CRP/PAB 比值对慢性心力衰竭患者心脏再同步化治疗预后的评估价值[J]. *临床医学*, 2023, 43(4): 49-51.
- [6] 周芳,文光瑞. 纤维蛋白原/白蛋白比值、超敏 C 反应蛋白/前白蛋白比值与急性冠脉综合征经皮冠状动脉介入治疗术后患者预后相关性[J]. *创伤与急危重病医学*, 2020, 8(2): 113-116.
- [7] WANG C C, YUAN J R, WANG C F, et al. Anti-inflammatory effects of phyllanthus emblica l on benzo(a)pyrene-induced precancerous lung lesion by regulating the IL-1 β /miR-101/Lin28B signaling pathway[J]. *Integr Cancer Ther*, 2017, 16(4): 505-515.
- [8] 刘婷,李洋,石志红,等. 雾化吸入性糖皮质激素对慢性阻塞性肺疾病急性加重住院患者血清 TNF- α 、HDAC2 及 PTX3 水平的影响[J]. *河北医学*, 2023, 29(5): 814-819.
- [9] 赖天文. 组蛋白去乙酰化酶 2 及白介素 17A 在慢阻肺及哮喘中的分子机制研究[D]. 杭州:浙江大学, 2017.
- [10] 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.
- [11] 吴梅,廖婷婷,罗璐灵,等. CAR 与 FAR 联合检测对 AE-COPD 患者预后的评估价值[J]. *贵州医科大学学报*, 2024, 49(5): 703-709.
- [12] 严霜红,陈小南,薛锦,等. ADA、hs-CRP 联合测定在肺部疾病中的意义[J]. *中国卫生检验杂志*, 2009, 19(2): 378-379.
- [13] 鲁团伟,王春燕,王绥标,等. 老年卒中相关肺炎危险因素及血清 PCT 和 PA 与 FIB 的检测价值[J]. *中华医院感染学杂志*, 2022, 32(13): 1950-1954.
- [14] 余泽豪. 血清 sB7-H3、hs-CRP、PAB 水平变化在儿童重症肺炎支原体肺炎中的应用价值分析[D]. 昆明:昆明医科大学, 2022.
- [15] 朱志远,王海燕,王宏宝,等. 急性心肌梗死患者血清 hs-CRP/PAB、NT-pro BNP、LVEF 水平与心力衰竭发生的相关性[J]. *中国医药导刊*, 2019, 21(7): 392-395.
- [16] 林新,高红丽. 血清 PⅢ NP、Apelin 及 hs-CRP/PAB 比值在心衰并发心律失常中对预后评估的价值[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2022, 14(7): 869-871.
- [17] 尹春梅,张静,孙岚英. hs-CRP/PAB 比值在老年慢性阻塞性肺病合并心力衰竭患者中的应用价值研究[J]. *实验与检验医学*, 2023, 41(3): 325-328.
- [18] 孙皓,王方,张颖. 老年慢阻肺急性加重期患者营养风险分析及其对预后的影响[J]. *临床肺科杂志*, 2021, 26(9): 1338-1342.
- [19] 林赫妍. 外周血 NLRP3 炎症小体表达与 COPD 急性加重患者病情及预后的相关性分析[J]. *中国防痨杂志*, 2024, 46(1): 88-90.
- [20] 方世森. LIN28B 及 CDX2 在胃癌组织中的表达相关性研究及其意义[D]. 西安:西安医学院, 2023.
- [21] JAISWAL A, MAURYA M, MAURYA P, et al. Lin28B regulates angiotensin II-mediated Let-7c/miR-99a microRNA formation consequently affecting macrophage polarization and allergic inflammation[J]. *Inflammation*, 2020, 43(5): 1846-1861.
- [22] BEACHY S H, ONOZAWA M, CHUNGY J, et al. Enforced expression of Lin28b leads to impaired T-cell development, release of inflammatory cytokines, and peripheral T-cell lymphoma[J]. *Blood*, 2012, 120(5): 1048-1051.
- [23] PUTHDEE N, KHRAMCHANTUK S, NUWONGSRI P. LIN28B enhanced STAT3 signaling regulates inflammatory response and chemotherapeutic resistance in cholangiocytes[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2021, 22(11): 3671-3678.
- [24] MIAO R F, TU J. LncRNA CDKN2B-AS1 interacts with LIN28B to exacerbate sepsis-induced acute lung injury by inducing HIF-1 α /NLRP3-mediated pyroptosis[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2023, 39(9): 883-895.
- [25] 任敏,李琳,梁向清. MiR-218-5p 通过靶向 LIN28B 调控 COPD 时气道上皮细胞凋亡和炎症反应[J]. *西部医学*, 2021, 33(1): 6-9.
- [26] 涂容芳,何振华,谭小武,等. 外周血 HDAC2、IL-17A 在重症哮喘患者中的表达及意义研究[J]. *吉林医学*, 2021, 42(7): 1556-1559.
- [27] XIA M, XU H, DAI W, et al. The role of HDAC2 in cigarette smoke-induced airway inflammation in a murine model of asthma and the effect of intervention with roxithromycin[J]. *J Asthma*, 2018, 55(4): 337-340.
- [28] 闫丽娟. 雾霾对小鼠肺巨噬细胞株 IL-17、HDAC2 水平变化的影响[D]. 石家庄:河北医科大学, 2017.

(收稿日期:2025-01-25 修回日期:2025-06-16)