

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.21.021

COPD 患者血清 IL-38、sRAGE、TLR4、ANGPTL4 变化及与疾病严重程度、预后的关系分析

陈 佩, 吴 朔, 徐 溪, 方 圆[△]

空军军医大学第一附属医院, 陕西西安 710032

摘 要:目的 探讨慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者血清白细胞介素-38(IL-38)、可溶性晚期糖基化终产物受体(sRAGE)、Toll 样受体 4(TLR4)、血管生成素样蛋白 4(ANGPTL4)变化及与疾病严重程度、预后的关系分析。方法 选取 2019 年 5 月至 2021 年 3 月该院收治的 136 例 COPD 患者作为病例组, 根据不同疾病进展将病例组分为急性期加重组($n=79$)和稳定期组($n=57$), 另选取同期来该院体检的健康者 88 例作为对照组。比较各组血清 IL-38、sRAGE、TLR4、ANGPTL4 水平, 分析上述指标与疾病严重程度和预后的关系。结果 急性加重期组患者血清 IL-38、TLR4、ANGPTL4 水平高于稳定期组、对照组, sRAGE 水平低于稳定期组、对照组($P<0.05$); 病例组Ⅲ~Ⅳ级患者血清 IL-38、TLR4、ANGPTL4 水平高于Ⅰ~Ⅱ级患者, sRAGE 水平低于Ⅰ~Ⅱ级患者($P<0.05$); 死亡组患者血清 IL-38、TLR4、ANGPTL4 水平高于生存组, sRAGE 水平低于生存组($P<0.05$); 受试者工作特征曲线分析显示, IL-38、sRAGE、TLR4、ANGPTL4 联合预测 COPD 患者预后的曲线下面积为 0.952 高于 IL-38(0.735)、sRAGE(0.812)、TLR4(0.783)、ANGPTL4(0.760)的曲线下面积, 差异有统计学意义($P<0.05$); 采用二元 Logistic 分析, GOLD 分级、急性生理学与慢性健康状况评分系统Ⅱ(APACHEⅡ)评分、IL-38 表达 >61.52 ng/L、sRAGE 表达 ≤ 272.72 ng/L、TLR4 表达 >4.24 ng/mL、ANGPTL4 表达 $>1\,172.50$ ng/L 均为影响 COPD 患者预后的独立危险因素。结论 COPD 患者血清 IL-38、sRAGE、TLR4、ANGPTL4 可反映病情进展情况, 可用于预后评估。

关键词:慢性阻塞性肺疾病; 白细胞介素-38; 可溶性晚期糖基化终产物受体; Toll 样受体 4; 血管生成素样蛋白 4

中图法分类号: R734.2

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2022)21-2967-05

Changes of serum IL-38, sRAGE, TLR4 and ANGPTL4 in COPD patients and their relationship with disease severity and prognosis

CHEN Pei, WU Shuo, XU Xi, FANG Yuan[△]

The First Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an, Shaanxi 710032, China

Abstract: Objective To explore the changes of serum interleukin-38 (IL-38), soluble receptor of advanced glycation endproducts (sRAGE), Toll-like receptor 4 (TLR4) and angiopoietin-like protein 4 (ANGPTL4) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and their relationship with disease severity and prognosis. **Methods** A total of 136 patients with COPD were enrolled in a hospital as case group between May 2019 and March 2021. According to different disease progression, they were divided into acute phase exacerbation group (79 cases) and stable phase group (57 cases), while other 88 healthy people who came to the hospital during the same period were enrolled as control group. The levels of serum IL-38, sRAGE, TLR4 and ANGPTL4 were compared among the groups, and the relationship between the above indexes and disease severity and prognosis was analyzed. **Results** The levels of serum IL-38, TLR4 and ANGPTL4 in acute phase exacerbation group were higher than those in stable phase group and control group, while sRAGE level was lower than that in stable phase group and control group ($P<0.05$). In the case group, the levels of serum IL-38, TLR4 and ANGPTL4 in grade Ⅲ-Ⅳ group were higher than those in grade Ⅰ-Ⅱ, while sRAGE level was lower than that in grade Ⅰ-Ⅱ ($P<0.05$). The levels of serum IL-38, TLR4 and ANGPTL4 in death group were higher than those in survival group, while sRAGE level was lower than that in survival group ($P<0.05$). Receiver operating characteristic curve analysis showed that the area under the curve of IL-38, sRAGE, TLR4 and ANGPTL4 combined to predict the prognosis of COPD patients was 0.952, which was higher than that of IL-38 (0.735), sRAGE (0.812), TLR4 (0.783) and ANGPTL4 (0.760), and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Binary Logistic analysis showed that GOLD grading, APACHEⅡ score, IL-38 >61.52 ng/L, sRAGE ≤ 272.72 ng/L, TLR4 >4.24 ng/mL and ANGPTL4 $>1\,172.50$ ng/L were all in-

dependent risk factors of prognosis in COPD patients. **Conclusion** The serum IL-38, sRAGE, TLR4 and ANGPTL4 can reflect the disease progression and evaluate prognosis of COPD patient.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; interleukin-38; soluble receptor of advanced glycation endproduct; toll-like receptor 4; angiopoietin-like protein 4

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种慢性阻塞性呼吸道疾病,其特征是不可逆的气流受限和持续的呼吸道症状^[1]。COPD 的主要临床症状为慢性咳嗽、咳痰、呼吸困难、喘息和胸闷等,我国 40 岁以上人群发病率高达 8.2%,且呈上升趋势^[2]。COPD 的发病机制比较复杂,该病可引起上皮细胞坏死、支气管壁炎症细胞浸润、支气管闭塞,甚至扭曲变形等病理变化。相关研究发现,炎性反应是导致 COPD 患者病情加重、生活质量降低、预后不良的重要诱因。因此,寻找有效的生物标志物进行早期鉴定及预后评估具有重要的临床意义。白细胞介素(IL)-38 是 IL-1 家族的新成员,其可通过抑制 IL-6、IL-7、干扰素- γ (IFN- γ)等的表达进而参与炎性反应。最近一项研究发现,IL-38 在肺部炎症性疾病具有潜在调控作用^[3]。晚期糖基化终产物受体(RAGE)是一种多配体模式识别受体,其可通过与配体结合启动多种信号通路,进而参与机体免疫、防御、创伤愈合及炎性反应。相关研究发现,可溶性晚期糖基化终产物受体(sRAGE)信号在肺发育和结构中也起着关键作用^[4]。sRAGE 可与 RAGE 配体竞争性结合,进而抑制 RAGE 的信号转导。Toll 样受体 4(TLR4)是一种参与先天免疫和适应性免疫的模式识别受体,其可以通过诱导促炎细胞因子和趋化因子的合成和释放进而介导炎性反应^[5]。血管生成素样蛋白 4(ANGPTL4)是一种分泌型糖蛋白,在内皮损伤和炎性反应中起重要作用。吴明景等^[6]发现,COPD 患者血清 ANGPTL4 存在高表达。本研究通过比较 COPD 患者血清 IL-38、sRAGE、TLR4、ANGPTL4 变化,并分析上述指标与疾病严重程度、预后的关系,为其临床诊断和治疗提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 5 月至 2021 年 3 月本院收治的 136 例 COPD 患者作为病例组。病例组按照慢性阻塞性肺疾病全球倡议(GOLD)分级分为 I~II 级 55 例,III~IV 级 81 例。纳入标准:(1)符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021 年修订版)》^[7],并经过胸部 X 线检查未见感染病灶,肺纹理增粗不典型;(2)符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》,患者及家属签署知情同意书;(3)临床资料完整;(4)年龄 ≥ 18 岁。排除标准:(1)检测前 1 个月内接受过影响血清 IL-38、sRAGE、TLR4、ANGPTL4 表达的治疗手段;(2)合并肺部感染患者;(3)合并其他呼吸系统疾病患者;(4)合并心、肝、肾功能疾病患者;(5)合并恶性肿瘤患者;(6)处于妊娠期或哺乳期。另选取同期来本院体检的健康者 88 例作为对照组,排除标准:(1)临

床资料不完整;(2)年龄 < 18 岁;(3)处于妊娠期或哺乳期。根据不同疾病进展将病例组分为急性期加重组($n=79$)和稳定期组($n=57$)。急性期加重组男 45 例,女 34 例;年龄 47~79 岁,平均(67.20 ± 7.88)岁;体重(22.63 ± 2.15)kg/m²;病程 2~7 年,平均(4.22 ± 0.97)年;GOLD 分级:I~II 级 29 例,III~IV 级 50 例。稳定期组男 36 例,女 21 例;年龄 45~78 岁,平均(65.15 ± 8.06)岁;体重(23.94 ± 2.44)kg/m²;病程 2~8 年,平均(4.53 ± 1.01)年;GOLD 分级:I~II 级 26 例,III~IV 级 31 例。对照组男 53 例,女 35 例;年龄 43~78 岁,平均(65.72 ± 8.25)岁;体重(22.94 ± 2.40)kg/m²。病例组和对照组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 研究方法 研究对象入组时采集清晨空腹血糖 3 mL,3 000 r/min 离心 15 min,分离上清液,置于一 20℃ 冰箱保存。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清 IL-38、sRAGE、TLR4、ANGPTL4 水平,所用试剂盒均来自武汉菲恩生物科技有限公司。病例组进行出院后随访,记录病例组患者出院后 1 年的生存情况。

1.3 观察指标 (1)分析急性加重期组、稳定期组和对照组血清 IL-38、sRAGE、TLR4、ANGPTL4 水平。(2)病例组不同 GOLD 分级患者血清 IL-38、sRAGE、TLR4、ANGPTL4 水平比较。(3)根据病例组患者预后情况分为生存组和死亡组,两组血清 IL-38、sRAGE、TLR4、ANGPTL4 水平进行比较。(4)分析 IL-38、sRAGE、TLR4、ANGPTL4 表达对 COPD 患者预后的诊断价值。(5)死亡组和生存组临床病理特征比较。(6)对 COPD 患者预后进行多因素 Logistic 回归分析。

1.4 统计学处理 采用统计软件 SPSS20.0 进行数据分析,计数资料以例数及百分比表示,行 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较两组样本行独立样本 t 检验,比较 3 组样本采用单因素方差检验,组间两两比较采用 LSD- t 法,绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析血清 IL-38、sRAGE、TLR4、ANGPTL4 表达对 COPD 患者预后的诊断价值,采用多因素 Logistic 回归分析其预后的影响因素, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 IL-38、sRAGE、TLR4、ANGPTL4 水平比较 急性加重期组患者血清 IL-38、TLR4、ANGPTL4 水平高于稳定期组、对照组,sRAGE 水平低于稳定期组、对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),

见表 1。

2.2 病例组不同 GOLD 分级患者血清 IL-38、sRAGE、TLR4、ANGPTL4 水平比较 病例组Ⅲ~Ⅳ级患者血清 IL-38、TLR4、ANGPTL4 水平高于Ⅰ~Ⅱ级患者,Ⅲ~Ⅳ级患者血清 sRAGE 水平低于Ⅰ~Ⅱ级患者,

差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 死亡组和生存组血清 IL-38、sRAGE、TLR4、ANGPTL4 水平比较 死亡组患者血清 IL-38、TLR4、ANGPTL4 水平高于生存组,sRAGE 水平低于生存组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 1 病例组和对对照组血清 IL-38、sRAGE、TLR4、ANGPTL4 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-38(ng/L)	sRAGE(ng/L)	TLR4(ng/mL)	ANGPTL4(ng/L)
急性加重期组	79	59.12±11.70	284.19±93.55	4.18±0.92	1 136.82±193.57
稳定期组	57	53.74±10.83	474.01±84.60	2.93±0.90	890.65±186.44
对照组	88	43.74±10.51	821.44±163.49	2.55±0.76	683.64±141.32
<i>F</i>		41.814	401.481	80.058	143.032
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 2 不同严重程度 COPD 患者血清 IL-38、sRAGE、TLR4、ANGPTL4 水平比较($\bar{x}\pm s$)

GOLD 分级	<i>n</i>	IL-38(ng/L)	sRAGE(ng/L)	TLR4(ng/mL)	ANGPTL4(ng/L)
Ⅲ~Ⅳ级	81	63.71±12.25	276.36±86.29	4.39±0.86	1 121.11±195.31
Ⅰ~Ⅱ级	55	52.21±12.09	423.08±103.75	3.18±0.95	974.26±171.66
<i>t</i>		5.415	8.649	7.570	4.515
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 3 死亡组和生存组血清 IL-38、sRAGE、TLR4、ANGPTL4 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-38(ng/L)	sRAGE(ng/L)	TLR4(ng/mL)	ANGPTL4(ng/L)
死亡组	25	66.28±11.79	258.47±92.30	4.55±0.78	1 205.43±188.26
生存组	111	54.74±12.02	387.45±101.58	3.47±0.99	994.95±203.75
<i>t</i>		4.351	5.827	5.104	4.729
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.4 IL-38、sRAGE、TLR4、ANGPTL4 表达对 COPD 患者预后的诊断价值 当约登指数最大值时取最佳截断值,结果显示,血清 IL-38、sRAGE、TLR4、ANGPTL4 诊断 COPD 患者预后的最佳截断值为 61.52 ng/L、272.72 ng/L、4.24 ng/mL、1 172.50 ng/L,ROC 曲线分析显示,IL-38、sRAGE、TLR4、ANGPTL4 联合预测 COPD 患者预后的曲线下面积(AUC)为 0.952 高于 IL-38(0.735)、sRAGE(0.812)、TLR4(0.783)、ANGPTL4(0.760)的 AUC,差异有统计学意义(Z 分别为 4.076、3.612、3.776、3.997, $P<0.05$),见表 4、图 1。

表 4 IL-38、sRAGE、TLR4、ANGPTL4 表达对 COPD 患者预后的诊断价值

指标	最佳截断值	AUC	95%CI
IL-38	61.52 ng/L	0.735	0.653~0.807
sRAGE	272.72 ng/L	0.812	0.736~0.874
TLR4	4.24 ng/mL	0.783	0.705~0.849
ANGPTL4	1 172.50 ng/L	0.760	0.679~0.829
四者联合	—	0.952	0.901~0.981

注:—表示无数据。

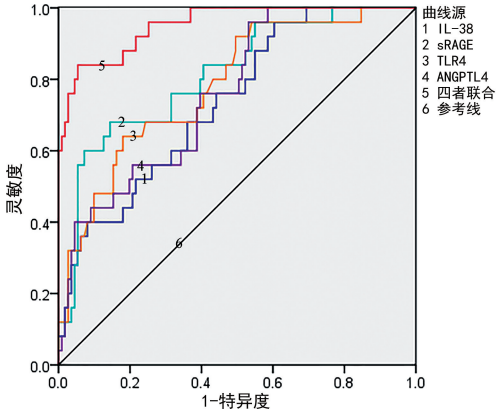


图 1 IL-38、sRAGE、TLR4、ANGPTL4 表达对 COPD 患者预后的诊断价值

2.5 死亡组和生存组临床病理特征比较 死亡组和生存组在 GOLD 分级、急性生理学与慢性健康状况评分系统Ⅱ(APACHEⅡ)评分、IL-38 表达、sRAGE 表达、TLR4 表达、ANGPTL4 表达水平比较差异有统计学意义($P<0.05$),而在性别、年龄、体重方面比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 5。

2.6 COPD 患者预后多因素分析 采用二元 Logis-

tic 分析, GOLD 分级、APACHE II 评分、IL-38 表达 >61.52 ng/L、sRAGE 表达 ≤ 272.72 ng/L、TLR4 表达 >4.24 ng/mL、ANGPTL4 表达 $>1\,172.50$ ng/L 均为影响 COPD 患者预后的独立危险因素, 见表 6。

表 5 两组临床病理特征比较[n(%)]					
项目	n	死亡组	生存组	χ^2	P
性别				0.251	0.616
男	81	16(64.00)	65(58.56)		
女	55	9(36.00)	46(41.44)		
年龄(岁)				1.420	0.233
>60	78	17(68.00)	61(54.95)		
≤ 60	58	8(32.00)	50(45.05)		
体重(kg/m ²)				0.082	0.775
>26.6	51	10(40.00)	41(36.94)		
≤ 26.6	85	15(60.00)	70(63.06)		
GOLD 分级				4.635	0.031
Ⅲ~Ⅳ级	81	20(80.00)	61(54.95)		
I~Ⅱ级	55	5(20.00)	50(45.05)		

续表 5 两组临床病理特征比较[n(%)]					
项目	n	死亡组	生存组	χ^2	P
APACHEⅡ评分(分)				8.577	0.003
>20	30	11(44.00)	19(17.12)		
≤ 20	106	14(56.00)	92(82.88)		
IL-38 表达(ng/L)				4.473	0.034
>61.52	51	14(56.00)	37(33.33)		
≤ 61.52	85	11(44.00)	74(66.67)		
sRAGE 表达(ng/L)				6.728	0.009
>272.72	119	18(72.00)	101(90.99)		
≤ 272.72	17	7(28.00)	10(9.01)		
TLR4 表达(ng/mL)				4.362	0.037
>4.24	37	11(44.00)	26(23.42)		
≤ 4.24	99	14(56.00)	85(76.58)		
ANGPTL4 表达(ng/L)				5.735	0.017
$>1\,172.50$	30	10(40.00)	20(18.02)		
$\leq 1\,172.50$	106	15(60.00)	91(81.98)		

表 6 COPD 患者预后多因素分析						
指标	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
GOLD 分级(男性 vs. 女性)	1.566	0.643	5.931	4.787	1.358~16.833	0.015
APACHE II 评分(>20 分 vs. ≤ 20 分)	2.157	0.822	6.886	8.645	1.726~43.299	0.009
IL-38 表达(>61.52 ng/L vs. ≤ 61.52 ng/L)	1.138	0.556	4.189	3.121	1.049~9.279	0.041
sRAGE 表达(≤ 272.72 ng/L vs. >272.72 ng/L)	1.464	0.579	6.393	4.323	1.390~13.448	0.012
TLR4 表达(>4.24 ng/mL vs. ≤ 4.24 ng/mL)	1.761	0.797	4.882	5.818	1.220~27.747	0.028
ANGPTL4 表达($>1\,172.50$ ng/L vs. $\leq 1\,172.50$ ng/L)	1.680	0.694	5.860	5.366	1.377~20.910	0.016

3 讨 论

COPD 是一种复杂的异质性疾病,可引起慢性支气管炎和肺气肿。COPD 与吸烟、感染、气候变化、职业粉尘、空气污染等多种因素有关,目前研究人员普遍认为炎性反应是 COPD 的主要发病机制。慢性炎症可刺激气道上皮细胞释放生长因子,促进气道周围平滑肌增生,进而导致气道重构^[8]。

IL-38 基因位于同一 DNA 链上白细胞介素-1 受体拮抗剂(IL-1Ra)基因上游 49479 bp 处,其在多种慢性疾病中均表达升高。IL-38 通过抑制促炎细胞因子的产生而发挥抗炎特性,其 COPD 急性加重期的诊断价值优于降钙素原,可以作为评价 COPD 的血清学标志。与对照组、稳定期组相比,急性加重期组血清 IL-38 水平升高,推测 IL-38 可能参与 COPD 的发生和发展。进一步研究表明,病例组Ⅲ~Ⅳ级患者血清 IL-38 水平高于 I~Ⅱ级患者,提示 IL-38 表达与病情严重程度密切相关。分析其原因可能是因为 IL-8 和 IL-17 等炎症因子可使中性粒细胞聚集在肺部,引发肺功能损伤,进而加重疾病病情。二元 Logistic 分析结果显示,IL-38 表达 >61.52 ng/L 为 COPD 患者预后的独立危险因素,提示 IL-38 表达可作为预后评估。

RAGE 主要由 I 型肺泡上皮细胞表达,其可激活诱导核因子活化 B 细胞 κ 轻链增强子(NF- κ B)介导的促炎反应并参与肺泡组织损伤。sRAGE 是一种缺少跨膜结构域的 RAGE,其可通过结合 RAGE 配体并抑制 RAGE 的同源二聚化,进而抑制下游炎症级联反应。本研究中,急性加重期组血清 sRAGE 水平低于稳定期组 and 对照组,提示 sRAGE 表达水平降低可能与 COPD 的发生相关。ZAIGHAM 等^[9]通过皮肤自发荧光测量皮肤中的晚期糖基化终产物(AGEs),发现 AGE 的积累与肺功能下降显著相关。病例组Ⅲ~Ⅳ级患者血清 sRAGE 水平低于 I~Ⅱ级患者;sRAGE 表达 ≤ 272.72 ng/L 为 COPD 患者预后的独立危险因素,提示 sRAGE 表达降低与病情严重程度密切相关,可用于 COPD 患者的预后评估。分析其原因,可能是因为 sRAGE 与 COPD 患者通气功能和弥散功能相关。最近一项研究表明,RAGE 与其配体相互作用可促进 CXC 趋化因子配体 10(CXCL10)、高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)等基因转录,而上调的 HMGB1 也可于 RAGE 结合,触发并放大炎性反应,进而引发持续性炎性反应和组织损伤,导致不良预后。

TLR4 为 I 类跨膜蛋白,主要分布于单核细胞/巨噬细胞、冠状动脉内皮细胞、肾小管上皮细胞和外周血管束等。TLR4 可在细胞内与其特异性配体结合产生 MyD88,激活 NF- κ B 信号通路,进而诱导炎症级联反应。此外,TLR4 通过结合脂多糖配体激活 NF- κ B 通路,进而发挥调控炎症反应的作用。ZUO 等^[10]研究发现,TLR4/NF- κ B 信号转导通路参与了肺动脉高压的发病机制,TLR4/NF- κ B 水平表达可能反映肺动脉高压的严重程度。本研究中,与对照组、稳定期组相比,急性加重期组血清 TLR4 水平升高,推测 TLR4 可能参与 COPD 的发生和发展。进一步分析发现,病例组 III~IV 级患者血清 TLR4 水平高于 I~II 级患者,提示 TLR4 表达与病情严重程度密切相关。本研究 TLR4 表达 >4.24 ng/mL 为 COPD 患者预后的独立危险因素,这与邹雯等^[11]的研究结果一致,可能是因为 TLR4 可通过调节 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路,引发肺组织充血、水肿、炎症细胞浸润,造成肺组织病理性损伤,进而影响患者预后。

ANGPTL4 是一种参与炎症过程的急性期蛋白,其在肝细胞、心肌细胞、巨噬细胞和脂肪细胞中均有表达,介导了脂质代谢、细胞迁移及多种炎症疾病过程。本研究中,与对照组、稳定期组相比,急性加重期组血清 ANGPTL4 水平升高,与以往的研究结果一致^[12]。进一步分析发现,病例组 III~IV 级患者血清 ANGPTL4 水平高于 I~II 级患者;ANGPTL4 表达 >1172.50 ng/L 为 COPD 患者预后的独立危险因素,提示 ANGPTL4 表达与病情严重程度相关,可用于预后评估。究其原因,可能是 ANGPTL4 可促进氧化应激、糖脂代谢,进一步加重机体炎症反应,导致病情加重。

本研究中,死亡组患者血清 IL-38、TLR4、ANGPTL4 水平高于生存组,sRAGE 水平低于生存组($P<0.05$),提示 IL-38、sRAGE、TLR4、ANGPTL4 可作为预后的标志物。进一步 ROC 曲线分析,IL-38、sRAGE、TLR4、ANGPTL4 联合预测 COPD 患者预后的 AUC 高于单一指标,提示 IL-38、sRAGE、TLR4、ANGPTL4 联合预测的价值较高,可以通过联合检测诊断 COPD 患者预后。

综上所述,COPD 患者血清 IL-38、TLR4、ANGPTL4 表达水平升高,sRAGE 表达降低,四者与 COPD 病情严重程度密切相关,可用于预后评估。

参考文献

[1] 李会贤,孔德润,侯丽丽,等.不同严重程度慢性阻塞性肺

- 病患者人体成分分析[J].临床军医杂志,2022,50(8):849-851.
- [2] YAO C Y,LIU X L,TANG Z. Prognostic of neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio for hospital mortality in patients with AECOPD[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis,2017,12(1):2285-2290.
- [3] 李富寿,李沛繁. COPD 患者相关炎症因子水平与其病情严重程度的相关性研究[J]. 中南医学科学杂志,2020,48(5):487-489.
- [4] NUCERA F,LO BELLO F,SHEN S S,et al. Role of atypical chemokines and chemokine receptors pathways in the pathogenesis of COPD[J]. Curr Med Chem,2021,28(13):2577-2653.
- [5] LI Z,MAO X,LIU Q,et al. Functional variations of the TLR4 gene in association with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary tuberculosis[J]. BMC Pulm Med,2019,19(1):1-8.
- [6] 吴明景,陈晓林,舒磊,等.慢性阻塞性肺疾病患者血清 SDC-1,ANGPTL4,PGRN 与肺功能及炎症反应的相关性分析[J]. 疑难病杂志,2021,20(1):58-62.
- [7] 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.
- [8] 唐万云,曾玉英,汪秀玲,等.益气活血方治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期疗效及对患者肺功能、炎症因子的影响[J]. 陕西中医,2020,41(11):1576-1579.
- [9] ZAIGHAM S,PERSSON M,JIJIC A,et al. Measures of lung function and their relationship with advanced glycation end-products[J]. ERJ Open Res,2020,6(2):1-9.
- [10] ZUO Z T,MA Y,SUN Y,et al. Role of TLR4/NF- κ B signalling pathway in pulmonary arterial hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Coll Physicians Surg Pak,2020,30(6):568-573.
- [11] 邹雯,王婷婷,王一江.慢阻肺急性加重患者外周血单核细胞 CD64,TLR2 及 TLR4 水平表达与预后的关系研究[J]. 现代检验医学杂志,2021,36(6):90-94.
- [12] DING S,WU D,LU Q,et al. Angiotensin-like 4 deficiency upregulates macrophage function through the dysregulation of cell-intrinsic fatty acid metabolism[J]. Am J Cancer Res,2020,10(2):595.

(收稿日期:2022-02-14 修回日期:2022-09-02)