

血清组织蛋白酶 S、颗粒蛋白前体、趋化因子配体 12 与慢性阻塞性肺疾病急性加重风险的关系*

石宝玉 张洁 张苓*

苏州市立医院呼吸与危重症医学科, 江苏苏州 215000

摘要 目的: 探讨血清组织蛋白酶 S (CTSS)、颗粒蛋白前体 (PGRN)、趋化因子配体 12 (CXCL12) 与稳定期慢性阻塞性肺疾病 (SCOPD) 急性加重风险的关系及其联合预测效能。方法: 选取 202 例 SCOPD 患者, 根据是否发生急性加重分为 SCOPD 组 (138 例) 与 COPD 急性加重期 (AECOPD) 组 (64 例), 比较 2 组患者血清 CTSS、PGRN、CXCL12 水平, 不同第一秒呼气容积占预计值百分比 ($FEV_1\%$) 及稳定期 COPD 评估测试 (CAT) 评分患者血清 CTSS、PGRN、CXCL12 水平, 评价各血清指标对 SCOPD 患者急性加重风险的预测效能。结果: AECOPD 组患者血清 CTSS、PGRN、CXCL12 水平高于 SCOPD 组 (P 均 < 0.05); Pearson 相关性分析显示, 血清 CTSS、PGRN、CXCL12 与 $FEV_1\%$ 呈负相关 ($r = -0.830, -0.811, -0.729, P$ 均 < 0.001), 与 CAT 评分呈正相关 ($r = 0.661, 0.767, 0.777, P$ 均 < 0.001); 血清 CTSS、PGRN、CXCL12 高水平 SCOPD 患者发生急性加重的风险分别是低水平患者的 2.089 倍、2.294 倍、2.359 倍; 血清 CTSS、PGRN、CXCL12 联合预测 SCOPD 患者急性加重风险的 AUC 为 0.923 (95% CI: 0.877 ~ 0.956), 优于各指标单独预测。结论: 血清 CTSS、PGRN、CXCL12 水平异常升高可显著增加 SCOPD 急性加重的风险, 三者联合检测有一定的预测效能。

关键词 慢性阻塞性肺疾病; 稳定期; 急性加重; 组织蛋白酶 S; 颗粒蛋白前体; 趋化因子配体 12

中图分类号 R563 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20230505

Correlation between serum histone S, granulin precursor, chemokine ligand 12 and the risk of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease SHI Bao-yu, ZHANG Jie, ZHANG Qin*. Department of Respiratory and Critical

Care Medicine, Suzhou Municipal Hospital, Jiangsu Suzhou, 215000, China

Corresponding author: ZHANG Qin, E-mail: ffj882@163.com

Abstract Objective: To investigate the relationship between serum cathepsin S (CTSS), progranulin (PGRN), chemokine ligand 12 (CXCL12) and the risk of acute exacerbation of stable chronic obstructive pulmonary disease (SCOPD) and their combined prediction efficacy. Methods: Totally, 202 patients with SCOPD were selected and divided into SCOPD group ($n = 138$) and acute exacerbation of COPD (AECOPD) group ($n = 64$) according to whether acute exacerbation occurred. The serum CTSS, PGRN, and CXCL12 levels were compared between the two groups, and the predictive efficacy of each serum index on the risk of acute exacerbation in SCOPD patients was evaluated. Results: Serum CTSS, PGRN, and CXCL12 levels were significantly higher in the AECOPD group than in the SCOPD group ($P < 0.05$). Serum CTSS, PGRN and CXCL12 were negatively correlated with $FEV_1\%$ ($r = -0.830, -0.811, -0.729, P < 0.001$) and positively correlated with CAT score ($r = 0.661, 0.767, 0.777, all P < 0.001$). The risk of AECOPD was 2.089, 2.294, and 2.359 times higher in patients with high levels of serum CTSS, PGRN, and CXCL12 than in patients with low levels of SCOPD, respectively. The AUC for the combination of serum CTSS, PGRN, and CXCL12 to predict the risk of acute exacerbation in SCOPD patients was 0.923 (95% CI: 0.877 to 0.956), which was greater than the prediction of each index alone. Conclusions: Abnormal increase of serum CTSS, PGRN and CXCL12 can significantly increase the risk of acute exacerbation of SCOPD, and the combination of three indicators has certain predictive efficacy and can be used as a reference for early clinical prediction.

Key words Chronic obstructive pulmonary disease; Stable stage; Exacerbation risk; Cathepsin S; Granulin precursor; Chemokine ligand 12

* 基金项目: 苏州市科技计划项目 (No: SKJY2021124)

* 通信作者: 张苓, E-mail: ffj882@163.com, 江苏省苏州市姑苏区道前街 26 号

目前,多数慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)患者经规范治疗后病情稳定,但若后续防治措施不当,极易导致 COPD 急性加重(acute exacerbation of COPD, AECOPD),是 COPD 患者死亡的主要诱因^[1,2]。故尽早预测稳定期 COPD(stable COPD, SCOPD)急性加重的风险至关重要。组织蛋白酶 S(cathepsin S, CTSS)是一种半胱氨酸蛋白酶,参与肺内蛋白酶与抗蛋白酶失衡过程,在多种肺部疾病中发挥促进作用^[3]。颗粒蛋白前体(progranulin, PGRN)属于分泌型糖蛋白,可在炎症状态下调控多种信号通路,加重气道、肺组织炎性反应^[4]。趋化因子配体 12(chemokine ligand 12, CXCL12)作为 G 蛋白偶联受体,具有免疫监视、胚胎发育、组织细胞稳态等多种生物功能,其在慢性呼吸道疾病中具有重要作用^[5]。本研究探讨血清 CTSS、PGRN、CXCL12 与 SCOPD 急性加重风险的关系及其联合预测效能。

资料与方法

一般资料 选取 2018 年 1 月至 2021 年 6 月苏州市立医院呼吸与危重症医学科收治的 202 例 SCOPD 患者,其中男 129 例,女 73 例,年龄 41 ~ 78 岁,平均 (61.95 ± 5.06) 岁,体质指数(body mass index, BMI) $17 \sim 27 \text{ kg/m}^2$, 平均 $(22.04 \pm 1.61) \text{ kg/m}^2$, COPD 病程 1 ~ 10 年,平均 (4.08 ± 1.25) 年。所有入选患者均符合 COPD 相关诊断标准^[6],且均处于稳定期。排除伴有支气管舒张试验、肺通气功能检查禁忌者;合并意识障碍、精神疾病者;肺结核、支气管哮喘、支气管扩张等其他慢性肺部及呼吸系统疾病者;合并免疫系统疾病、其他部位感染性疾病者。本研究经医院伦理委员会审批通过(批号:KL901298),患者或家属知情并签署同意书。

方法 **分组:** 采用门诊结合电话随访的方式随访半年,根据患者临床症状及《慢性阻塞性肺疾病急性加重诊治中国专家共识(2017 更新版)》中相关标准^[7]判断患者是否发生急性加重,分为 SCOPD 组与 AECOPD 组。

临床资料收集: 收集 2 组患者年龄、性别、BMI、病程、吸烟情况、第一秒呼气容积占预计值百分比(first second expiratory volume as a percentage of the predicted value, FEV₁%)、稳定期 COPD 评估测试(COPD assessment test, CAT)评分等临床资料,其中 CAT 评分包括 2 项耐受力指标和 6 项主观指标,总分 0 ~ 40 分,≤10 分为轻微影响, >10 ~ 20 分为中

等影响, >20 ~ 40 分为严重影响。

血清指标检测: 所有患者入院次日清晨采集空腹静脉血 3 mL,在 4℃ 条件下 3 000 转/min 离心 10 min,离心半径为 13.5 cm,取上清液,采用血清酶联免疫吸附法检测血清 CTSS、PGRN 水平,化学发光法检测血清 CXCL12 水平,试剂盒均购自美国 R&D 公司。

统计学分析 采用 SPSS 22.0 统计学软件进行分析,符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两组间比较采用 LSD-*t* 检验,两组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料用例(%)表示,采用 χ^2 检验,等级资料用 *U* 表示, Ridit 检验;相关性分析采用 Pearson 线性相关法;危险度采用 *RR* 检验;预测效能分析采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

临床资料 2 组患者年龄、性别、BMI、病程比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05); AECOPD 组吸烟的患者比例高于 SCOPD 组, FEV₁%、CAT 评分情况与 SCOPD 组比较,差异有统计学意义(P 均 < 0.05),见表 1。

血清 CTSS、PGRN、CXCL12 水平 AECOPD 组血清 CTSS、PGRN、CXCL12 水平高于 SCOPD 组(P 均 < 0.05),见表 2。

不同 FEV₁%、CAT 评分患者血清 CTSS、PGRN、CXCL12 水平 单因素方差分析显示,不同 FEV₁%、CAT 评分患者血清 CTSS、PGRN、CXCL12 水平比较,差异有统计学意义(P 均 < 0.05);血清 CTSS、PGRN、CXCL12 水平随 FEV₁% 升高呈下降趋势,随 CAT 评分升高呈上升趋势(P 均 < 0.05),见表 3。

血清 CTSS、PGRN、CXCL12 水平与 FEV₁%、CAT 评分的相关性 Pearson 相关性分析显示,血清 CTSS、PGRN、CXCL12 与 FEV₁% 呈负相关($r = -0.830$ 、 -0.811 、 -0.729 , P 均 < 0.001),与 CAT 评分呈正相关($r = 0.661$ 、 0.767 、 0.777 , P 均 < 0.001)。

血清 CTSS、PGRN、CXCL12 水平对 AECOPD 发生的影响 以 202 例 SCOPD 患者血清 CTSS、PGRN、CXCL12 水平平均值为界分为高水平与低水平。血清 CTSS、PGRN、CXCL12 高水平 SCOPD 患者发生急性加重的风险分别是低水平患者的 2.089 倍(95% *CI*: 1.341 ~ 3.253)、2.294 倍(95% *CI*: 1.363 ~ 3.862)、2.359 倍(95% *CI*: 1.459 ~ 3.815),见表 4。

表 1 2 组临床资料比较

项目	AECOPD 组(<i>n</i> = 64)	SCOPD 组(<i>n</i> = 138)	<i>t</i> /χ ² / <i>U</i> 值	<i>P</i> 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	62.31 ± 5.29	61.78 ± 4.90	0.697	0.486
男性[例(%)]	40(62.50)	89(64.49)	0.075	0.784
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	21.86 ± 1.65	22.13 ± 1.59	1.110	0.269
病程(年, $\bar{x} \pm s$)	4.22 ± 1.14	4.01 ± 1.06	1.279	0.202
吸烟[例(%)]	38(59.38)	55(39.86)	6.706	0.010
FEV ₁ %[例(%)]			5.317	<0.001
<30%	25(39.06)	27(19.57)		
30% ~ <50%	28(43.75)	30(21.74)		
50% ~ <80%	11(17.19)	41(29.71)		
≥80%	0(0.00)	40(28.99)		
CAT 评分[例(%)]			2.767	0.006
≤10 分	15(23.44)	62(44.93)		
>10 ~ 20 分	33(51.56)	56(40.58)		
>20 分	16(25.00)	20(14.49)		

表 2 2 组血清 CTSS、PGRN、CXCL12 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例	CTSS(μg/L)	PGRN(μg/L)	CXCL12(pg/L)
AECOPD 组	64	38.72 ± 9.06	235.62 ± 72.29	4.16 ± 1.38
SCOPD 组	138	30.65 ± 5.78	174.87 ± 55.23	2.82 ± 0.67
<i>t</i> 值		33.207	6.572	9.302
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

表 3 不同 FEV₁%、CAT 评分患者血清 CTSS、PGRN、CXCL12 水平比较($\bar{x} \pm s$)

项目	例	CTSS(μg/L)	PGRN(μg/L)	CXCL12(pg/L)
FEV ₁ %				
<30%	52	41.65 ± 8.12	247.81 ± 42.26	4.27 ± 0.81
30% ~ <50%	58	34.31 ± 6.03	203.65 ± 37.14	3.31 ± 0.62
50% ~ <80%	52	30.70 ± 4.21	174.59 ± 30.29	2.95 ± 0.40
≥80%	40	23.91 ± 4.08	135.89 ± 27.51	2.18 ± 0.35
<i>F</i> 值		71.413	83.335	101.226
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001
CAT 评分				
≤10 分	77	28.69 ± 4.11	162.52 ± 31.45	2.76 ± 0.42
>10 ~ 20 分	89	36.26 ± 4.58	201.31 ± 36.77	3.32 ± 0.64
>20 分	36	40.22 ± 5.03	243.93 ± 40.38	4.07 ± 0.73
<i>F</i> 值		99.547	67.651	62.986
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

表 4 血清 CTSS、PGRN、CXCL12 水平对 AECOPD 发生的影响

指标	AECOPD 组(<i>n</i> = 64)	SCOPD 组(<i>n</i> = 138)	<i>RR</i> 值(95% <i>CI</i>)	<i>U</i> 值	<i>P</i> 值
CTSS			2.089(1.341 ~ 3.253)	2.829	0.005
高水平	43	57			
低水平	21	81			
PGRN			2.294(1.363 ~ 3.862)	2.825	0.005
高水平	50	73			
低水平	14	65			
CXCL12			2.359(1.459 ~ 3.815)	3.126	0.002
高水平	47	62			
低水平	17	76			

注:202 例 SCOPD 患者血清 CTSS、PGRN、CXCL12 平均值分别为:33.21 μg/L、194.12 μg/L、3.24 pg/L

血清 CTSS、PGRN、CXCL12 对 SCOPD 患者急性加重风险的预测效能 ROC 曲线显示,血清 CTSS、PGRN、CXCL12 单独预测 SCOPD 患者急性加重风险的 AUC 为 0.780(95% CI:0.716~0.835)、0.811(95% CI:0.750~0.863)、0.775(95% CI:0.711~0.831),联合预测 SCOPD 患者急性加重风险的 AUC 为 0.923(95% CI:0.877~0.956),优于各指标单独预测,见图 1。

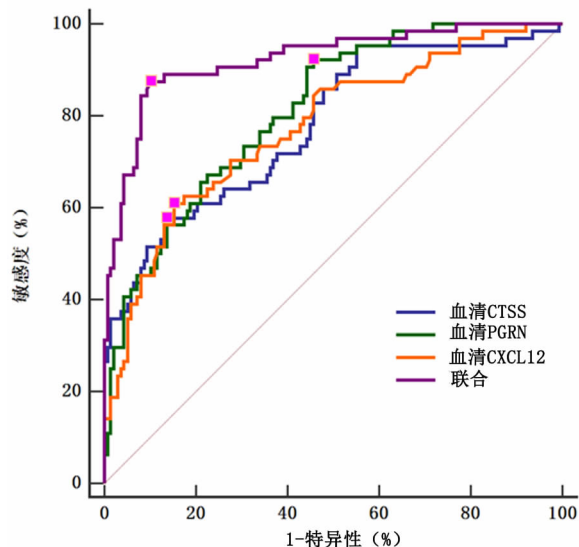


图1 血清 CTSS、PGRN、CXCL12 对 SCOPD 患者急性加重风险的预测效能

讨论

CTSS 属于木瓜蛋白酶超家族的成员,是一种弹性蛋白降解蛋白酶,参与炎症反应、适应性免疫应答过程,其心血管疾病、关节炎、恶性肿瘤等多种病理改变过程密切相关^[8]。本研究显示,AECOPD 组患者血清 CTSS 水平高于 SCOPD 组,与卢春兰^[9]等报道结果一致,且本研究还发现血清 CTSS 与 FEV₁%、CAT 评分等病情指标显著相关,可见其在 AECOPD 发生发展过程中具有重要促进作用。考虑原因如下:与其他木瓜蛋白酶超家族成员相比,CTSS 具有独特的限制性组织表达,主要在肺部、脾脏、淋巴结等器官表达,故其在肺部病变中的作用显得尤为重要,在 COPD 状态下,炎症细胞大量聚集在血液中,可明显增加 CTSS 含量,同时其可在低氧状态下过量释放、表达,从而导致肺部组织炎症程度加重,进而加速 AECOPD 发生^[10]。本研究中,血清 CTSS 高水平 SCOPD 患者发生急性加重的风险是低水平患者的 2.089 倍,可见 CTSS 血清水平异常升高可显著增加 AECOPD 风险,可作为临床早期预测 COPD 急性加重发作的重要辅助指标,也可作为防治 AECO-

PD 的新靶点。

PGRN 主要在造血细胞、巨噬细胞、上皮细胞中表达,具有多重生物学作用,如参与机体防御、免疫应答、神经修复及组织发育增生过程中,其在炎症反应中具有重要且复杂的作用,与炎症介质、发展阶段联系紧密^[11]。本研究发现,AECOPD 组血清 PGRN 水平高于 SCOPD 组,与 FEV₁% 呈负相关,与 CAT 评分呈正相关,提示血清 PGRN 具有促进 COPD 患者病情急性加重的作用。究其原因是 COPD 进展过程中大量炎症因子聚集在气道,导致细菌中暴露的中性粒细胞被强烈刺激后于短时间内迅速上调 PGRN 表达,从而诱导巨噬细胞迁移、聚集并释放多种炎症因子,进而加重肺部炎症反应^[12-13]。Chen 等^[14]报道,血清 PGRN 高水平是 COPD 频繁急性加重的独立危险因素,与其参与炎症反应过程密切相关。本研究结果也显示血清 PGRN 高水平会显著增加 AECOPD 发生风险,表明在 SCOPD 阶段可通过检测血清 PGRN 水平预测 AECOPD 发生的风险,以便及时采取应对措施,控制病情进展。

CXCL12 是一种与炎症反应联系紧密的细胞因子,主要表达于肺、肝、骨髓、内皮细胞等多种细胞中,可结合 CXCR4 调节下游信号通路传导,从而在各种生物学和病理学过程中发挥相关作用^[15]。本研究中,AECOPD 患者血清 CXCL12 水平高于 SCOPD 患者,且血清 CXCL12 高水平的 SCOPD 患者发生急性加重的风险较高。推测产生此结果是由于 CXCL12 具有加快单核巨噬细胞、淋巴细胞等多种炎症细胞聚集和浸润作用,能够诱导并加重炎症反应,同时 COPD 患者肺部内皮细胞中巢蛋白处于过表达状态,会促进 CXCL12 大量表达,造成肺血管内皮细胞增殖,从而加剧病情恶化^[16]。同时,本研究还显示,血清 CXCL12 水平与 FEV₁% 呈负相关,与 CAT 评分呈正相关,表明血清 CXCL12 不仅可作为 AECOPD 发生的早期预测指标,还可用于监测病情进展,为临床防治提供有效信息。

此外,本研究发现血清 CTSS、PGRN、CXCL12 联合预测 SCOPD 患者急性加重风险的价值明显优于各指标单独预测,分析原因,可能是由于血清 CTSS、PGRN、CXCL12 均可经由炎症反应途径参与 SCOPD 病情进展过程。因此,联合检测能取得更为可靠的预测价值,可作为临床早期准确预测 SCOPD 急性加重风险的可靠途径,有助于制定防治措施,减少或避免 AECOPD 发生。

(下转第 396 页)

7 Djawe K, Huang L, Daly KR, et al. Serum antibody levels to the pneumocystis jirovecii major surface glycoprotein in the diagnosis of P. jirovecii pneumonia in HIV + patients [J]. PLoS One, 2010, 5 (12): e14259.

8 Christopheit M, Schmidt-Hieber M, Sprute R, et al. Prophylaxis diagnosis and therapy of infections in patients undergoing high-dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem cell transplantation. 2020 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO) [J]. Ann Hematol, 2021, 100(2): 321-336.

9 Powles MA, Liberator P, Anderson J, et al. Efficacy of MK-991 (L-743,872), a semisynthetic pneumocandin in murine models of Pneumocystis carinii [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1998, 42 (8):

1985-1989.

10 Annaloro C, Della Volpe A, Usardi P, et al. Caspofungin treatment of Pneumocystis pneumonia during conditioning for bone marrow transplantation [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2006, 25(1): 52-54.

11 Utili R, Durante-Mangoni E, Basilico C, et al. Efficacy of caspofungin addition to trimethoprim-sulfamethoxazole treatment for severe Pneumocystis pneumonia in solid organ transplant recipients [J]. Transplantation, 2007, 84(6): 685-688.

12 Tian Q, Si J, Jiang F, et al. Caspofungin combined with TMP/SMZ as a first-line therapy for moderate-to-severe PCP in patients with human immunodeficiency virus infection [J]. HIV Med, 2021, 22(4): 307-313.

(2023-08-11 收稿 2023-09-06 修回)

(上接第 380 页)

参 考 文 献

1 Ritchie AI, Wedzicha JA. Definition causes pathogenesis and consequences of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations[J]. Clin Chest Med, 2020, 41(3): 421-438.

2 冯秀敏, 葛海燕, 戈霞晖, 等. 上海地区三甲医院频繁与非频繁急性加重稳定期 COPD 患者的临床特征差异及其临床意义[J]. 国际呼吸杂志, 2020, 40(5): 327-335.

3 Gao SL, Wang YH, Li CY, et al. A highly significant association between Cathepsin S gene polymorphisms rs12068264 and chronic obstructive pulmonary disease susceptibility in Han Chinese population [J]. Biosci Rep, 2018, 38(4): BSR20180410.

4 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 与肺功能及炎性反应的相关性分析[J]. 疑难病杂志, 2021, 20(1): 58-62.

5 Henrot P, Prevel R, Berger P, et al. Chemokines in COPD: from implication to therapeutic use[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(11): 2785.

6 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(4): 255-264.

7 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.

8 吴凯悦, 朱珍, 殷少军, 等. 支气管肺泡灌洗液组织蛋白酶 S 与慢性阻塞性肺疾病严重程度的关系[J]. 中华老年多器官疾病杂志,

2019, 18(3): 189-194.

9 卢春兰, 李宁, 蒋碧佳. COPD 患者血清 CTSB/CTSS 表达水平及临床意义[J]. 中南医学科学杂志, 2022, 50(1): 86-88.

10 Janga SR, Hamm-Alvarez SF. PP2A: a novel target to prevent cathepsin S-mediated damage in smoking-induced chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 200(1): 6-8.

11 Lee KY, Park SY, Park S, et al. Progranulin protects lung epithelial cells from cigarette smoking-induced apoptosis [J]. Respirology, 2017, 22(6): 1140-1148.

12 蒋丕萍, 周凌. 慢性阻塞性肺疾病患者血清白介素 21 和颗粒蛋白前体的表达及临床意义[J]. 中国慢性病预防与控制, 2020, 28(4): 296-299.

13 洗美兰, 王贤君, 李纯香, 等. 稳定期慢性阻塞性肺疾病频繁急性加重的影响因素及其与血清 SFRP1、PGRN 水平的相关性[J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(1): 151-158.

14 Chen X, Liu J, Zhu M, et al. Progranulin is a novel biomarker for predicting an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Clin Respir J, 2018, 12(10): 2525-2533.

15 Koca Kalkan I, Gozu A, Tansel E, et al. The diagnostic and prognostic value of CXCL12 (SDF-1 α) level in mycobacterium tuberculosis infection and disease[J]. J Infect Dev Ctries, 2021, 15(1): 81-88.

16 郭丽, 纪红, 邹外龙, 等. 血清 GDF-15 和 CXCL12 检测在老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期的应用价值[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(2): 177-180.

(2022-06-30 收稿 2023-05-13-修回)