



(OSID 码)

· 论著 ·

慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者呼气冷凝液中肺部活化调节趋化因子、Clara 细胞蛋白 16、细胞间黏附分子 1 水平变化及其与患者短期预后的关系研究

吉训恋, 倪琼玮

【摘要】 背景 目前, 关于血清肺部活化调节趋化因子 (CCL18)、Clara 细胞蛋白 16 (CC16)、细胞间黏附分子 1 (ICAM-1) 与慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 关系的研究较多, 但关于其在慢性阻塞性肺疾病急性加重期 (AECOPD) 患者呼气冷凝液 (EBC) 中的变化研究报道较少。**目的** 分析 AECOPD 患者 EBC 中 CCL18、CC16、ICAM-1 水平变化及其与患者短期预后的关系。**方法** 选取 2017 年 6 月—2019 年 6 月海口市人民医院收治的 COPD 患者 159 例, 其中急性加重期 99 例 (A 组), 缓解期 60 例 (B 组); 另选取本院同期体检健康者 60 例作为 C 组。根据短期预后将 99 例 AECOPD 患者分为预后良好亚组 24 例和预后不良亚组 75 例。比较 A、B、C 组受试者 EBC 中 CCL18、CC16、ICAM-1 水平; 比较预后良好亚组、预后不良亚组患者临床资料, AECOPD 患者短期预后的影响因素分析采用多因素 Logistics 回归分析; 绘制受试者工作特征曲线 (ROC) 以评价 EBC 中 CCL18、CC16、ICAM-1 水平对 AECOPD 患者短期预后的预测价值。**结果** A 组受试者 EBC 中 CCL18、CC16、ICAM-1 水平高于 B、C 组, B 组受试者 EBC 中 CCL18、CC16、ICAM-1 水平高于 C 组 ($P<0.05$)。预后不良亚组患者合并症数量 ≥ 2 个者所占比例, 血清 C 反应蛋白 (CRP)、降钙素原 (PCT) 水平及 EBC 中 CCL18、CC16、ICAM-1 水平高于预后良好亚组 ($P<0.05$); 两组患者男性比例、年龄、病程、体质指数 (BMI)、吸烟率、饮酒率、激素使用时间、机械通气时间、意识障碍发生率、白细胞计数 (WBC)、中性粒细胞与淋巴细胞比值 (NLR)、动脉血二氧化碳分压 (PaCO_2)、动脉血氧分压 (PaO_2)、第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比 ($\text{FEV}_1\%$)、第 1 秒用力呼气容积与用力肺活量比值 (FEV_1/FVC) 比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 合并症数量 ≥ 2 个 [$OR=2.252, 95\%CI(1.744, 3.760)$], 血清 CRP [$OR=2.210, 95\%CI(1.737, 3.580)$], PCT [$OR=2.049, 95\%CI(1.687, 3.325)$] 水平及 EBC 中 CCL18 [$OR=2.773, 95\%CI(1.857, 4.336)$], CC16 [$OR=2.678, 95\%CI(1.801, 3.985)$]、ICAM-1 [$OR=1.923, 95\%CI(1.589, 3.012)$] 水平是 AECOPD 患者短期预后的独立影响因素 ($P<0.05$)。ROC 曲线分析显示, EBC 中 CCL18、CC16、ICAM-1 水平预测 AECOPD 患者短期预后的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.856 [$95\%CI(0.435, 0.902)$]、0.820 [$95\%CI(0.401, 0.842)$]、0.705 [$95\%CI(0.380, 0.758)$], 灵敏度分别为 89.90%、82.83%、76.77%, 特异度分别为 78.79%、70.71%、63.64%。**结论** COPD 患者 EBC 中 CCL18、CC16、ICAM-1 水平明显升高, 且急性加重期患者高于稳定期患者; EBC 中 CCL18、CC16、ICAM-1 水平是 AECOPD 患者短期预后的独立影响因素, 对 AECOPD 短期预后具有一定预测价值。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病; 肺部活化调节趋化因子; Clara 细胞蛋白 16; 细胞间黏附分子 1; 呼气冷凝液

【中图分类号】 R 563.9 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.05.008

吉训恋, 倪琼玮. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者呼气冷凝液中肺部活化调节趋化因子、Clara 细胞蛋白 16、细胞间黏附分子 1 水平变化及其与患者短期预后的关系研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28 (5): 40-45. [www.syxnf.net]

JI X L, NI Q W. Changes and relations to short-term prognosis of CCL18, CC16 and ICAM-1 in exhaled breath condensate of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2020, 28 (5): 40-45.

Changes and Relations to Short-term Prognosis of CCL18, CC16 and ICAM-1 in Exhaled Breath Condensate of Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease JI Xunlian, NI Qiongwei

Department of Pharmacy, the People's Hospital of Haikou, Haikou 570208, China

Corresponding author: NI Qiongwei, E-mail: nqwei79@hotmail.com

基金项目: 海南省卫生计生行业科研项目 (19A200163)

570208 海南省海口市人民医院药学部

通信作者: 倪琼玮, E-mail: nqwei79@hotmail.com

【Abstract】 Background There are many reports about relations of serum levels of CCL18, CC16 and ICAM-1 with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), however there are few reports about changes of CCL18, CC16 and ICAM-1 in exhaled breath condensate (EBC) in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Objective** To analyze the changes and relations to short-term prognosis of CCL18, CC16 and ICAM-1 in EBC of patients with AECOPD. **Methods** From June 2017 to June 2019, a total of 159 patients with COPD were selected from the People's Hospital of Haikou, including 99 cases with AECOPD (served as A group) and 60 cases with stable COPD (served as B group), meanwhile a total of 60 healthy people admitted to this hospital for physical examination were selected as C group. All of the 99 patients with AECOPD were divided into good prognosis subgroup ($n=24$) and poor prognosis subgroup ($n=75$) according to short-term prognosis. Comparison of CCL18, CC16 and ICAM-1 in EBC was conducted among groups A, B and C; clinical data was compared between good prognosis subgroup and poor prognosis subgroup, and influencing factors of short-term prognosis in patients with AECOPD were analyzed by multivariate Logistic regression analysis; predictive value of CCL18, CC16 and ICAM-1 in EBC in short-term prognosis of patients with AECOPD was evaluated by ROC curve. **Results** CCL18, CC16 and ICAM-1 in EBC in A group were statistically significantly higher than those in groups B and C, meanwhile CCL18, CC16 and ICAM-1 in EBC in B group were statistically significantly higher than those in C group ($P<0.05$). Proportion of patients merged with 2 or more comorbidities, serum levels of CRP and PCT, CCL18, CC16 and ICAM-1 in EBC in poor prognosis subgroup were statistically significantly higher than those in good prognosis subgroup ($P<0.05$); there was no statistically significant difference in male ratio, age, course of disease, BMI, smoking rate, drinking rate, using time of hormone, duration of mechanical ventilation, incidence of consciousness disorder, WBC, NLR, PaCO_2 , PaO_2 , $\text{FEV}_1\%$ or FEV_1/FVC between the two groups ($P>0.05$). Multivariate Logistic regression analysis results showed that, merged with 2 or more comorbidities [$OR=2.252$, 95% CI (1.744, 3.760)], serum levels of CRP [$OR=2.210$, 95% CI (1.737, 3.580)] and PCT [$OR=2.049$, 95% CI (1.687, 3.325)], CCL18 [$OR=2.773$, 95% CI (1.857, 4.336)], CC16 [$OR=2.678$, 95% CI (1.801, 3.985)] and ICAM-1 [$OR=1.923$, 95% CI (1.589, 3.012)] in EBC were independent influencing factors of short-term prognosis in patients with AECOPD ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that, AUC, sensibility and specificity of CCL18 in EBC in predicting short-term prognosis in patients with AECOPD was 0.856 [95% CI (0.435, 0.902)], 89.90% and 78.79%, respectively, those of CC16 in EBC were 0.820 [95% CI (0.401, 0.842)], 82.83% and 70.71%, respectively, those of ICAM-1 in EBC were 0.705 [95% CI (0.380, 0.758)], 76.77% and 63.64%, respectively. **Conclusion** CCL18, CC16 and ICAM-1 in EBC significantly elevated in patients with COPD, and the above three significantly increased in patients with AECOPD compared to those in patients with stable COPD; CCL18, CC16 and ICAM-1 in EBC are independent influencing factors of short-term prognosis in patients with AECOPD, and the above three have some predictive value on the short-term prognosis.

【Key words】 Chronic obstructive pulmonary disease; Pulmonary activation regulated chemokine; Clara cell protein 16; Intercellular adhesion molecule-1; Exhaled breath condensate

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是以固定性气流受限为特征的全身慢性疾病, 临床主要表现为呼吸困难、喘息、胸闷、咳嗽, 可在急性加重期发展为肺源性心脏病、呼吸衰竭等而导致致残率、病死率升高^[1-2]。研究表明, 多种炎性递质及细胞因子参与的慢性持续性炎症是导致 COPD 发生发展的主要原因^[3]。因此, 研究相关细胞因子水平变化可为 COPD 诊疗及患者短期预后判断提供参考。呼出气冷凝液 (exhaled breath condensate, EBC) 是近年新出现的用于研究下呼吸道抗氧化物、过敏原及可溶性标志物等生物递质的方法, 是评价气道炎症和氧化应激程度的无创性采样手段, 具有安全、无创、可重复性强的特点, 目前已广泛用于呼吸系统疾病的诊疗^[4]。肺部活化调节趋化因子 (pulmonary activation regulated chemokine, CCL18)、Clara 细胞蛋白 16 (Clara cell protein 16, CC16)、细胞间黏附分子 1 (intercellular adhesion molecule-1,

ICAM-1) 是与肺部炎症有关的调节趋化因子, 其与 COPD 发生发展及炎症程度密切相关^[5-7]。近年临床关于血清 CCL18、CC16、ICAM-1 与 COPD 关系的研究较多, 但其在慢性阻塞性肺疾病急性加重期 (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD) 患者 EBC 中表达意义的相关研究较少。本研究旨在分析 AECOPD 患者 EBC 中 CCL18、CC16、ICAM-1 水平变化及其与患者短期预后的关系, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 6 月—2019 年 6 月海口市人民医院收治的 COPD 患者 159 例, 均符合中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组制定的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》^[8] 中的 COPD 诊断标准, 且近期未接受相关药物治疗。排除标准: (1) 合并肺栓塞、气胸、充血性心力衰竭、严重肾功能障碍者; (2) 合并恶性肿瘤、全身免疫性疾病及血液系统疾病者; (3) 伴有精神障碍等疾病而无法正常沟通交流者。根据疾病

分期将所有患者分为 A 组 99 例（急性加重期）和 B 组 60 例（缓解期）；另选取本院同期体检健康者 60 例为 C 组。根据短期预后情况将 AECOPD 患者分为预后良好亚组 24 例和预后不良亚组 75 例。AECOPD 患者短期预后良好判断标准：呼吸困难、喘息、咳嗽等呼吸道感染症状基本得到控制，动脉血二氧化碳分压（partial pressure of carbon dioxide, PaCO₂）为 35~45 mm Hg（1 mm Hg = 0.133 kPa）、动脉血氧分压（partial pressure of oxygen, PaO₂）>60 mm Hg。A 组中男 63 例，女 36 例；年龄 55~93 岁，平均年龄（70.0 ± 10.3）岁；病程 3~18 年，平均病程（8.8 ± 2.4）年。B 组中男 45 例，女 15 例；年龄 54~90 岁，平均年龄（68.6 ± 9.9）岁；病程 4~18 年，平均病程（8.7 ± 2.3）年。C 组中男 35 例，女 25 例；年龄 52~88 岁，平均年龄（67.0 ± 8.9）岁。三组受试者性别（ $\chi^2=3.897$ ）、年龄（ $F=1.758$ ）比较，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。本研究经海口市人民医院医学伦理委员会审核批准，且所有受试者对本研究知情同意。

1.2 EBC 收集方法 指导受试者在平静状态下进行潮式呼吸，使用 Eco Screen 冷凝器（德国 Eric Jaeger 公司生产，Eco Screen 冷凝器由制冷器和 EBC 收集管路构成，以通气管道为阻唾液套管，呼出气可通过进气口进入冷凝室并遇冷凝集成液体，再由出气口排出）经口收集其 EBC 400 μ l，收集 15 min，而后采用酶联免疫吸附试验法试剂盒（江苏晶美生物科技有限公司生产）检测 CCL18、CC16、ICAM-1 水平，具体操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.3 观察指标 （1）比较 A、B、C 组受试者 EBC 中 CCL18、CC16、ICAM-1 水平。（2）比较预后良好亚组、预后不良亚组患者临床资料，包括性别、年龄、病程、体质指数（BMI）、合并症数量、个人史（包括吸烟史、饮酒史）、激素使用时间、机械通气时间、意识障碍情况、实验室检查指标〔包括白细胞计数（WBC）、中性粒细胞与淋巴细胞比值（NLR）、C 反应蛋白（CRP）、降钙素原（PCT）〕、血气分析指标（包括 PaCO₂、PaO₂）、肺功能指标〔包括第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比（FEV₁%）、第 1 秒用力呼气容积与用力肺活量比值（FEV₁/FVC）〕及 EBC 中 CCL18、CC16、ICAM-1 水平。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 23.0 统计学软件进行数据分析。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，组间两两比较采用 SNK- q 检验；计数资料以相对数表示，组间比较采用 χ^2 检验；AECOPD 患者短期预后的影响因素分析采用多因素 Logistic 回归分析；绘制受试者工作特征曲线（receiver operating characteristic curve, ROC）以评价 EBC 中 CCL18、CC16、ICAM-1 水平对 AEOPCD 患者短期预后的预测价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 A、B、C 组受试者 EBC 中 CCL18、CC16、ICAM-1 水平比较 三组受试者 EBC 中 CCL18、CC16、ICAM-1 水平比较，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）；其中 A 组受试者 EBC 中 CCL18、CC16、ICAM-1 水平高于 B、C 组，B 组受试者 EBC 中 CCL18、CC16、ICAM-1 水平高于 C 组，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ，见表 1）。

2.2 预后良好亚组与预后不良亚组患者临床资料比较 预后不良亚组患者合并症数量 ≥ 2 个者所占比例，血清 CRP、PCT 水平及 EBC 中 CCL18、CC16、ICAM-1 水平高于预后良好亚组，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）；两组患者男性比例、年龄、病程、BMI、吸烟率、饮酒率、激素使用时间、机械通气时间、意识障碍发生率、WBC、NLR、PaCO₂、PaO₂、FEV₁%、FEV₁/FVC 比较，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ，见表 2）。

2.3 AECOPD 患者短期预后影响因素的多因素 Logistic 回归分析 将表 2 中有统计学差异的指标作为自变量（合并症数量赋值：<2 个 = 0， ≥ 2 个 = 1；CRP、PCT、CCL18、CC16、ICAM-1 为连续变量），短期预后（赋值：良好 = 0，不良 = 1）为因变量行多因素 Logistic 回归分析，结果显示，合并症数量 ≥ 2 个，血清 CRP、PCT 水平及 EBC 中 CCL18、CC16、ICAM-1 水平是 AECOPD 患者短期预后的独立影响因素（ $P<0.05$ ，见表 3）。

表 1 三组受试者 EBC 中 CCL18、CC16、ICAM-1 水平比较（ $\bar{x} \pm s$ ， μ g/L）

Table 1 Comparison of CCL18, CC16 and ICAM-1 in EBC among groups A, B and C

组别	例数	CCL18	CC16	ICAM-1
A 组	99	1.85 ± 0.30	0.35 ± 0.11	0.56 ± 0.15
B 组	60	1.22 ± 0.23 ^a	0.23 ± 0.07 ^a	0.40 ± 0.10 ^a
C 组	60	0.15 ± 0.05 ^{ab}	0.08 ± 0.02 ^{ab}	0.20 ± 0.05 ^{ab}
F 值		964.624	246.575	178.638
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注：与 A 组比较，^a $P<0.05$ ；与 B 组比较，^b $P<0.05$ ；CCL18=肺部活化调节趋化因子，CC16=Clara 细胞蛋白 16，ICAM-1=细胞间黏附分子 1

表 3 AECOPD 患者短期预后影响因素的多因素 Logistic 回归分析

Table 3 Multivariate Logistic regression analysis on influencing factors of short-term prognosis in patients with AECOPD

变量	β	SE	Wald χ^2 值	P 值	OR (95%CI)
合并症数量 ≥ 2 个	0.812	0.250	10.550	<0.001	2.252 (1.744, 3.760)
CRP	0.722	0.243	8.828	0.002	2.210 (1.737, 3.580)
PCT	0.701	0.245	8.187	0.005	2.049 (1.687, 3.325)
CCL18	1.020	0.258	15.630	<0.001	2.773 (1.857, 4.336)
CC16	0.985	0.265	13.846	<0.001	2.678 (1.801, 3.985)
ICAM-1	0.654	0.271	5.824	0.010	1.923 (1.589, 3.012)

表2 预后良好亚组与预后不良亚组患者临床资料比较

Table 2 Comparison of clinical data between good prognosis subgroup and poor prognosis subgroup

组别	例数	男性 [n (%)]	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)	BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	合并症数量 ≥ 2个 [n (%)]	个人史 [n (%)]		激素使用时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	机械通气时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	意识障碍 (n (%))
							吸烟	饮酒			
预后良好亚组	75	45 (60.0)	69.3 ± 7.2	8.5 ± 2.9	21.20 ± 1.05	45 (60.0)	65 (86.7)	40 (53.3)	6.85 ± 2.01	4.55 ± 1.32	14 (18.7)
预后不良亚组	24	18 (75.0)	72.0 ± 8.5	9.6 ± 3.0	21.35 ± 1.06	22 (91.7)	19 (79.2)	10 (41.7)	7.32 ± 2.51	5.00 ± 1.25	8 (33.3)
t (χ ²) 值		1.768 ^a	1.522	1.638	0.608	8.335 ^a	0.796 ^a	0.990 ^a	0.937	1.472	2.263 ^a
P 值		0.184	0.131	0.105	0.545	0.004	0.372	0.320	0.351	0.144	0.133

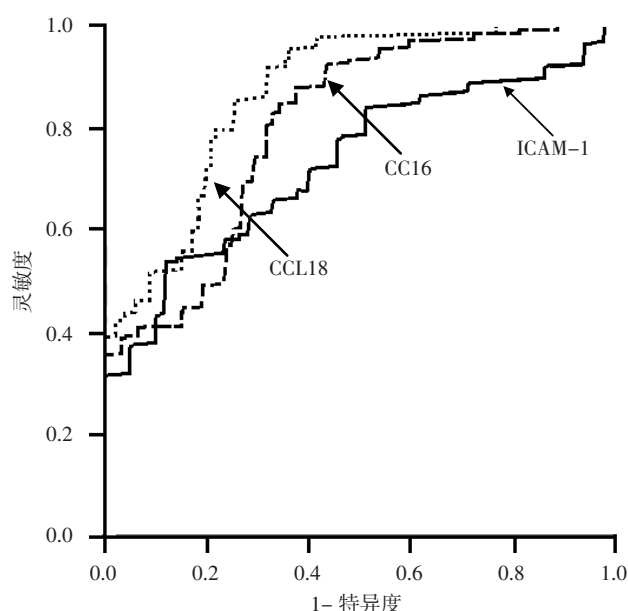
组别	WBC ($\bar{x} \pm s$, × 10 ⁹ /L)	NLR ($\bar{x} \pm s$)	CRP ($\bar{x} \pm s$, mg/L)	PCT ($\bar{x} \pm s$, μg/L)	PaCO ₂ ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	PaO ₂ ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	FEV ₁ % ($\bar{x} \pm s$, %)	FEV ₁ /FVC ($\bar{x} \pm s$, %)	CCL18 ($\bar{x} \pm s$, μg/L)	CC16 ($\bar{x} \pm s$, μg/L)	ICAM-1 ($\bar{x} \pm s$, μg/L)
预后良好亚组	9.01 ± 3.01	6.01 ± 1.85	85.30 ± 6.44	5.33 ± 1.01	69.20 ± 8.20	66.25 ± 6.38	1.08 ± 0.06	50.30 ± 3.21	1.74 ± 0.20	0.29 ± 0.10	0.52 ± 0.13
预后不良亚组	9.52 ± 3.10	6.52 ± 1.90	92.32 ± 6.01	6.85 ± 1.50	69.35 ± 8.52	65.35 ± 6.52	1.10 ± 0.05	51.32 ± 3.20	2.20 ± 0.12	0.55 ± 0.15	0.68 ± 0.15
t (χ ²) 值	0.717	1.168	2.517	2.848	0.077	0.598	1.476	1.356	5.891	4.893	2.629
P 值	0.475	0.246	0.020	0.010	0.939	0.551	0.143	0.178	<0.001	<0.001	0.016

注: BMI= 体质指数, WBC= 白细胞计数, NLR= 中性粒细胞与淋巴细胞比值, CRP=C 反应蛋白, PCT= 降钙素原, PaCO₂= 动脉血二氧化碳分压, PaO₂= 动脉血氧分压, FEV₁%= 第1秒用力呼气容积占预计值百分比, FEV₁/FVC= 第1秒用力呼气容积占用力肺活量比值; ^a为 χ² 值

2.4 EBC 中 CCL18、CC16、ICAM-1 水平对 AEPOCD 患者短期预后的预测价值 ROC 曲线分析显示, EBC 中 CCL18、CC16、ICAM-1 水平预测 AECOPD 患者短期预后的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.856 [95%CI (0.435, 0.902)]、0.820 [95%CI (0.401, 0.842)]、0.705 [95%CI (0.380, 0.758)], 灵敏度分别为 89.90%、82.83%、76.77%, 特异度分别为 78.79%、70.71%、63.64%, 见图 1、表 4。

3 讨论

COPD 是一种慢性气道炎症性疾病, 具有可防、可



注: CCL18= 肺部活化调节趋化因子, CC16=Clara 细胞蛋白 16, ICAM-1= 细胞间黏附分子 1

图1 EBC 中 CCL18、CC16、ICAM-1 水平对 AEPOCD 患者短期预后预测价值的 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve for CCL18, CC16, ICAM-1 in EBC in predicting short-term prognosis in patients with AECOPD

表4 EBC 中 CCL18、CC16、ICAM-1 水平对 AEPOCD 患者短期预后的预测价值

Table 4 Predictive value of CCL18, CC16 and ICAM-1 in EBC on short-term prognosis in patients with AECOPD

指标	AUC (95%CI)	最佳截断值 (μg/L)	灵敏度 (%)	特异度 (%)
CCL18	0.856 (0.435, 0.902)	1.90	89.90	78.79
CC16	0.820 (0.401, 0.842)	0.37	82.83	70.71
ICAM-1	0.705 (0.380, 0.758)	0.58	76.77	63.64

注: AUC= 曲线下面积

治的特点, 多与人体免疫功能及外部因素等有关, 且常易反复发作, 可导致肺功能损伤及心肺并发症, 严重影响患者的生活质量^[9]。既往常将 CRP、白介素、PCT 等炎症递质作为 COPD 诊断和治疗效果评估的参考指标, 但关于 COPD 严重程度仍缺乏科学、有效的判定依据^[10]。研究表明, AECOPD 患者血清 CCL18 水平高于健康人群、COPD 患者^[11], 但其他生物学指标是否能够有效反映 COPD 病情严重程度还需进一步证实。

EBC 是用于研究下呼吸道抗氧化物、过敏原及可溶性标志物等生物递质的可靠方法^[4], 因其检测手段安全、无创、可重复性强, 因此在临床中应用广泛。CCL18 是表达于肺部的巨噬细胞、树突细胞、淋巴结生发中心及扁桃体 T 细胞区域的炎症趋化因子, 能诱导 T 淋巴细胞到达炎症部位而参与人首次免疫应答反应^[12]。孙蕾艳等^[13]研究表明, COPD 并 II 型呼吸衰竭患者 CCL18 水平异常升高, 经治疗后其水平下降, 证实了 CCL18 参与疾病发展。CC16 是细支气管黏膜上无纤毛立方上皮细胞 Clara 细胞分泌的蛋白, 具有一定的免疫抑制、抗炎作用, 其表达水平可受炎症因子刺激而升高^[14]。林锦乐等^[15]研究表明, CC16 表达水平越高则急性呼吸窘迫综合征患者肺顺应性越低, 且二者呈负相关。

ICAM-1 属黏附分子中免疫球蛋白超家族, 其表达水平可受炎症因子刺激而迅速升高^[16]。古力鲜·马合木提等^[17]研究表明, ICAM-1 在 COPD、支气管哮喘、COPD 合并支气管哮喘中均异常表达。本研究结果显示, A 组受试者 EBC 中 CCL18、CC16、ICAM-1 水平高于 B、C 组, B 组受试者 EBC 中 CCL18、CC16、ICAM-1 水平高于 C 组, 表明 EBC 中 CCL18、CC16、ICAM-1 水平能够在一定程度上反映 COPD 发生、发展情况。

血清 CRP、PCT 水平及 EBC 中 CCL18、CC16、ICAM-1 水平异常表达则提示机体发生炎症反应和免疫抑制, 且指标异常变化越明显, 患者病情越严重、短期预后越差^[18]。本研究结果还显示, 预后不良亚组患者合并症数量 ≥ 2 个者所占比例, 血清 CRP、PCT 水平及 EBC 中 CCL18、CC16、ICAM-1 水平高于预后良好亚组, 且经多因素 Logistic 回归分析结果显示, 合并症数量 ≥ 2 个, 血清 CRP、PCT 水平及 EBC 中 CCL18、CC16、ICAM-1 水平是 AECOPD 患者短期预后的独立影响因素, 分析原因为 AECOPD 主要发生于老年人, 多数伴有不同程度慢性疾病, 机体免疫力低, 进而导致 AECOPD 治疗难度大、短期预后差^[19]。此外, 本研究结果还显示, EBC 中 CCL18、CC16、ICAM-1 水平预测 AECOPD 患者短期预后的 AUC 分别为 0.856 [95%CI (0.435, 0.902)]、0.820 [95%CI (0.401, 0.842)]、0.705 [95%CI (0.380, 0.758)], 可见 EBC 中 CCL18、CC16、ICAM-1 水平对 AECOPD 患者短期预后均具有一定的预测价值。

综上所述, COPD 患者 EBC 中 CCL18、CC16、ICAM-1 水平明显升高, 且急性加重期患者高于稳定期患者; EBC 中 CCL18、CC16、ICAM-1 水平是 AECOPD 患者短期预后的独立影响因素, 对 AECOPD 短期预后具有一定预测价值; 但本研究纳入样本量小, 且未对 AECOPD 患者长期预后预测效果进行评价, 今后仍需联合多中心、扩大样本量、延长随访时间进行前瞻性随访研究, 以进一步证实本研究结论。

作者贡献: 吉训恋、倪琮玮进行文章的构思与设计、研究的实施与可行性分析, 进行数据收集、整理、分析, 并负责文章的质量控制及审校, 对文章整体负责、监督管理; 吉训恋负责撰写论文及论文的修订。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] HOLDEN V, SLACK D III, MCCURDY M T, et al. Diagnosis and management of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [digest] [J]. Emerg Med Pract, 2017, 19 (10 Suppl): S1-2.
- [2] JINJUVADIA C, JINJUVADIA R, MANDAPAKALA C, et al. Trends in outcomes, financial burden, and mortality for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the United States from 2002 to 2010 [J]. COPD, 2017, 14 (1): 72-79. DOI: 10.1080/15412555.2016.1199669.
- [3] GHEBRE M A, PANG P H, DIVER S, et al. Biological exacerbation clusters demonstrate asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap with distinct mediator and microbiome profiles [J]. J Allergy Clin Immunol, 2018, 141 (6): 2027-2036, e12. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.04.013.
- [4] LÓPEZ-SÁNCHEZ L M, JURADO-GÁMEZ B, FEU-COLLADO N, et al. Exhaled breath condensate biomarkers for the early diagnosis of lung cancer using proteomics [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2017, 313 (4): L664-676. DOI: 10.1152/ajplung.00119.2017.
- [5] MUÑOZ-ESQUERRE M, ALIAGAS E, LÓPEZ-SÁNCHEZ M, et al. Vascular disease in COPD: systemic and pulmonary expression of PARC (pulmonary and activation-regulated chemokine) [J]. PLoS One, 2017, 12 (5): e0177218. DOI: 10.1371/journal.pone.0177218.
- [6] DOUBKOVÁ M, KARPÍŠEK M, MAZUCH J, et al. Prognostic significance of surfactant protein A, surfactant protein D, Clara cell protein 16, S100 protein, trefoil factor 3, and prostatic secretory protein 94 in idiopathic pulmonary fibrosis, sarcoidosis, and chronic pulmonary obstructive disease [J]. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis, 2016, 33 (3): 224-234.
- [7] SHUKLA S D, HANSBRO P M, WALTERS E H. Blocking rhinoviral adhesion molecule (ICAM-1): potential to prevent COPD exacerbations [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2017, 12: 1413-1414. DOI: 10.2147/COPD.S138612.
- [8] 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 [J]. 中华内科杂志, 2002, 41 (9): 640-646. DOI: 10.3760/j.issn:0578-1426.2002.09.037.
- [9] YANG I A, BROWN J L, GEORGE J, et al. COPD-X Australian and New Zealand guidelines for the diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease: 2017 update [J]. Med J Aust, 2017, 207 (10): 436-442. DOI: 10.5694/mja17.00686.
- [10] BARNES P J. Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Clin Chest Med, 2014, 35 (1): 71-86. DOI: 10.1016/j.ccm.2013.10.004.
- [11] 陈忠仁, 秦篱. SP-D、CCL18、CC16 在慢性阻塞性肺疾病急性加重期血清和呼气冷凝液中的变化及临床价值 [J]. 重庆医学, 2015, 44 (19): 2638-2640, 2643. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2015.19.016.
- CHEN Z R, QIN G. Change and clinical value of SP-D, CCL18 and CC16 in serum and in exhaled breath condensate in acute exacerbation of COPD [J]. Chongqing Medicine, 2015, 44 (19): 2638-2640, 2643. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2015.19.016.
- [12] KIM M J, LEE H S, SOL I S, et al. Increased sputum levels of Thymus and activation-regulated chemokine in children with asthma not eosinophilic bronchitis [J]. Allergol Immunopathol (Madr), 2017, 45 (3): 220-226. DOI: 10.1016/j.aller.2016.12.004.

- [13] 孙蕾艳, 程帆. 多沙普仑联合 BiPAP 无创呼吸机治疗 COPD 并 II 型呼吸衰竭疗效及对血清 PARC/CCL18 的影响 [J]. 中国临床研究, 2018, 31 (8): 1047-1050. DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2018.08.009.
- SUN L Y, CHENG F. Effects of Doxapram combined with BiPAP non-invasive ventilator in the treatment of COPD with type II respiratory failure and on serum PARC/CCL18 [J]. Chinese Journal of Clinical Research, 2018, 31 (8): 1047-1050. DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2018.08.009.
- [14] HALATEK T, STANISLAWSKA M, SWIERCZ R, et al. Clara cells protein, prolactin and transcription factors of protein NF-B and c-Jun/AP-1 levels in rats inhaled to stainless steel welding dust and its soluble form [J]. Int J Occup Med Environ Health, 2018, 31 (5): 613-632. DOI: 10.13075/ijomh.1896.01234.
- [15] 林锦乐, 傅莹, 曾世永, 等. 急性呼吸窘迫综合征患者血清 Clara 细胞蛋白 16 表达及与肺顺应性关系 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2018, 32 (3): 265-268. DOI: 10.13507/j.issn.1674-3474.2018.03.017.
- LIN J L, FU X, ZENG S Y, et al. Relationship between serum Clara cell protein 16 and lung compliance in patients with acute respiratory distress syndrome [J]. Journal of Chinese Practical Diagnosis and Therapy, 2018, 32 (3): 265-268. DOI: 10.13507/j.issn.1674-3474.2018.03.017.
- [16] SHUKLA S D, MAHMOOD M Q, WESTON S, et al. The main rhinovirus respiratory tract adhesion site (ICAM-1) is upregulated in smokers and patients with chronic airflow limitation (CAL) [J]. Respir Res, 2017, 18 (1): 6. DOI: 10.1186/s12931-016-0483-8.
- [17] 古力鲜·马合木提, 李新, 张慧, 等. VEGF、ICAM-1、IL-13 及 IL-17 在慢阻肺、支气管哮喘及慢阻肺合并哮喘患者中的表达及意义 [J]. 临床肺科杂志, 2017, 22 (9): 1563-1566. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2017.09.003.
- GULIXIAN·MAHEMUTI, LI X, ZHANG H, et al. Expression and significance of VEGF, ICAM-1, IL-13 and IL-17 in patients with COPD, bronchial asthma and COPD complicated with asthma [J]. Journal of Clinical Pulmonary Medicine, 2017, 22 (9): 1563-1566. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2017.09.003.
- [18] 陈四清, 谢文英, 尚立芝, 等. 二陈汤加味对慢性阻塞性肺疾病急性加重期老年患者免疫功能及 CCL18, CC16, IL-8 和 sICAM-1 的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23 (10): 171-177. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2017100171.
- CHEN S Q, XIE W Y, SHANG L Z, et al. Effect and mechanism of modified erchentang on immune function, CCL18, CC16, IL-8 and sICAM-1 in patients at acute exacerbation stage of COPD [J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2017, 23 (10): 171-177. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2017100171.
- [19] 安莹, 王艳玲. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者短期预后预测模型的建立 [J]. 中华护理杂志, 2019, 54 (1): 42-46.
- AN Y, WANG Y L. Establishment of short-term prognostic rules for patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Chinese Journal of Nursing, 2019, 54 (1): 42-46.
- (收稿日期: 2019-12-02; 修回日期: 2020-02-20)
(本文编辑: 李越娜)

(上接第 39 页)

- [7] MARCHINI A K, MOSIMANN P J, GUICHARD J P, et al. Anterior inferior cerebellar artery aneurysms mimicking vestibular schwannomas [J]. J Neuroimaging, 2014, 24 (4): 404-406. DOI: 10.1111/j.1552-6569.2012.00752.x.
- [8] TRUNGU S, BRUZZANITI P, FORCATO S, et al. Completely thrombosed distal middle cerebral artery aneurysm mimicking a cavernous angioma: case report and review of the literature [J]. World Neurosurgery, 2017, 103: 955.e1-955.e4. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.04.172.
- [9] 王存根. 脑动脉瘤破裂出血一例误诊分析 [J]. 临床误诊误治, 2011, 24 (z1): 84. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2011.z1.085.
- [10] SONG S Y, KIM D W, PARK J T, et al. Delayed rebleeding of cerebral aneurysm misdiagnosed as traumatic subarachnoid hemorrhage [J]. J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg, 2016, 18 (3): 253-257. DOI: 10.7461/jcen.2016.18.3.253.
- [11] 李丽艳, 周顺科, 管艳敏, 等. 多层螺旋 CT 血管成像在颅内多发动脉瘤诊断中的应用价值 [J]. 中国全科医学, 2014, 17 (15): 1804-1806. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2014.15.032.
- LI L Y, ZHOU S K, GUAN Y M, et al. Applications of MSCTA in diagnosis of multiple cerebral aneurysms [J]. Chinese General Practice, 2014, 17 (15): 1804-1806. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2014.15.032.
- [12] 张逵. 动脉瘤误诊为鞍区肿瘤 1 例分析并文献复习 [J]. 中国误诊学杂志, 2009, 9 (18): 4407-4408.
- [13] SUVATHA A, KANDI S M, BHAT D I, et al. Apolipoprotein E polymorphism and the risk of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in a South Indian population [J]. Cell Mol Biol Lett, 2017, 22: 25. DOI: 10.1186/s11658-017-0059-8.
- [14] 罗仁国, 印晓鸿, 范杰, 等. 载脂蛋白 E 基因与脑血管淀粉样变对高血压脑出血的影响 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2015, 18 (7): 17-19. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5110.2015.07.009.
- [15] YANG B, GAO Y, YANG Y Y, et al. Application value of selective photon shield in dual-energy computed tomography angiography for diagnosis of intracranial aneurysms [J]. J Craniofac Surg, 2016, 27 (3): e265-270. DOI: 10.1097/SCS.0000000000002496.
- (收稿日期: 2020-01-17; 修回日期: 2020-04-14)
(本文编辑: 鹿飞飞)