

• 论 著 •

血清 FSTL1、GRP78 对老年 COPD 患者疾病严重程度及再入院的评估价值*

李亚男, 夏君燕, 连雪梅, 高永红[△]

北京航天总医院干部医疗(老年医学)科, 北京 100076

摘要:目的 探讨血清卵泡抑素样蛋白 1(FSTL1)、葡萄糖调节蛋白 78(GRP78)对老年慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者疾病严重程度及再入院的评估价值。**方法** 选取该院于 2020 年 3 月至 2023 年 5 月收治的 100 例老年 COPD 患者作为 COPD 组,根据病情严重程度分为 I 级(35 例)、II 级(46 例)、III 级(19 例)。另选取同期体检的 100 例老年志愿者作为对照组。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测两组血清 FSTL1、GRP78 水平。采用 Spearman 和 Pearson 相关性分析血清 FSTL1、GRP78 水平与一般资料的相关性,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 COPD 患者血清 FSTL1、GRP78 水平对疾病严重程度及再入院的评估价值。**结果** 与对照组相比,COPD 组血清 FSTL1、GRP78 水平均显著升高($P < 0.05$)。COPD 患者血清 FSTL1、GRP78 水平随着病情严重程度增加而依次升高($P < 0.05$)。与非再入院组相比,再入院组患者血清 FSTL1、GRP78 水平显著升高($P < 0.05$)。Spearman 相关性分析显示,血清 FSTL1、GRP78 水平与吸烟史、高血压史、病情严重程度呈正相关($P < 0.05$);Pearson 相关性分析显示,血清 FSTL1、GRP78 水平与动脉血氧分压(PaO_2)、第 1 秒用力呼吸容积与用力肺活量的比值(FEV_1/FVC)、第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比($\text{FEV}_1\% \text{pred}$)呈负相关($P < 0.05$),与二氧化碳分压(PaCO_2)呈正相关($P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示,COPD 患者血清 FSTL1、GRP78 及二者联合评估病情严重程度及再入院的曲线下面积(AUC)均较高,并且二者联合明显均优于单独评估($P < 0.05$)。**结论** COPD 患者血清 FSTL1、GRP78 水平均明显升高,二者与病情严重程度相关,对病情严重程度及再入院的评估价值较高。

关键词:老年慢性阻塞性肺疾病; 卵泡抑素样蛋白 1; 葡萄糖调节蛋白 78; 再入院

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.01.010

中图法分类号:R563.9;R446.1

文章编号:1673-4130(2025)01-0044-05

文献标志码:A

Evaluation value of serum FSTL1 and GRP78 on disease severity and readmission in elderly COPD patients*

LI Yanan, XIA Junyan, LIAN Xuemei, GAO Yonghong[△]

Department of Special Medical Treatment (Geriatrics), Beijing Aerospace General Hospital, Beijing 100076, China

Abstract: **Objective** To explore the evaluation value of serum follistatin like protein 1 (FSTL1) and glucose regulatory protein 78 (GRP78) on disease severity and readmission in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** A total of 100 elderly COPD patients (COPD group) treated in this hospital from March 2020 to May 2023 were selected as COPD group, and were divided into grade I (35 cases), grade II (46 cases) and grade III (19 cases) according to the severity of the disease. Another 100 elderly volunteers who underwent physical examination during the same period were selected as the control group. Serum FSTL1 and GRP78 levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Spearman and Pearson correlation were used to analyze the correlation between serum FSTL1 and GRP78 levels and general data. The evaluation value of serum FSTL1 and GRP78 levels in COPD patients on disease severity and readmission was analyzed by receiver operating characteristics (ROC) curve. **Results** Compared with the control group, serum levels of FSTL1 and GRP78 in COPD group were significantly increased ($P < 0.05$). Serum levels of FSTL1 and GRP78 in COPD patients increased with the severity of the disease ($P < 0.05$). Compared with non-readmission group, the serum levels of FSTL1 and GRP78 in readmission group

* 基金项目:北京市丰台区卫生健康系统科研项目(2020-83)。

作者简介:李亚男,女,主治医师,主要从事老年医学研究。△ 通信作者, E-mail: pccyh24@163.com。

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20241125.1406.002.html>(2024-11-26)

were significantly increased ($P < 0.05$). Spearman correlation analysis showed that serum FSTL1 and GRP78 levels were positively correlated with smoking history, hypertension history and disease severity ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum FSTL1 and GRP78 levels were negatively correlated with arterial oxygen pressure (PaO_2), the ratio of forced expiratory volume in the first second to forced vital capacity (FEV_1/FVC), and the percentage of forced expiratory volume in the first second to expected value ($\text{FEV}_1\% \text{ pred}$), with significance ($P < 0.05$), while it was positively correlated with the partial pressure of carbon dioxide (PaCO_2), with significance ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that serum FSTL1, GRP78 and their combined assessment of disease severity and readmitted area under the curve (AUC) were higher in COPD patients, and the combination was significantly better than the single assessment ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum levels of FSTL1 and GRP78 are significantly increased in COPD patients, which are correlated with the severity of the disease and have a high value in evaluating the severity of the disease and readmission.

Key words: elderly chronic obstructive pulmonary disease; follistatin like protein 1; glucose regulatory protein 78; readmission

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是老年人常见的呼吸系统疾病,由接触有毒颗粒或气体引起,其特征是持续的呼吸道症状和气流受限,吸烟和衰老为主要风险因素^[1]。COPD的急性加重不仅会导致肺功能逐渐下降,还会影响全身其他系统的功能,严重影响患者预后,增加再入院和死亡风险^[2]。因此,寻找与COPD相关的生物学指标并进行早期干预,对提高患者生活质量和减少再住院风险至关重要。卵泡抑素样蛋白 1(FSTL1)是一种具有调节功能的分泌型糖蛋白,在炎症性疾病中表达明显上调^[3]。有研究表明,FSTL1在肺发育和呼吸系统疾病中起着重要作用,在内皮细胞和间充质细胞中高表达^[4]。葡萄糖调节蛋白 78(GRP78)是一种主要在内质网腔中表达的伴侣蛋白,其在蛋白质折叠中可协助错误折叠蛋白质进行组装,在细胞应激状态下,可转运到细胞表面,通过与不同的配体相互作用,启动各种细胞内途径^[5]。研究表明,血清 GRP78 水平与病毒侵入宿主细胞有关,其在肺炎患者血清中水平明显升高^[6]。目前,关于血清 FSTL1、GRP78 在 COPD 病情进展中的作用鲜有报道,基于此,本研究通过检测血清 FSTL1、GRP78 水平,分析二者对老年 COPD 患者病情进展及再入院的评估价值,以期临床治疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 3 月至 2023 年 5 月本院收治的 100 例老年 COPD 患者作为 COPD 组,其中男 65 例,女 35 例,年龄 61~92 岁,平均 (77.24 ± 7.17) 岁,吸烟史 26 例,高血压史 28 例,糖尿病史 31 例。根据病情严重程度^[7]分为 I 级(35 例)、II 级(46 例)、III 级(19 例),分级越高病情越严重。另选取同期在本院体检的 100 例老年志愿者作为对照组,其中男 70 例,女 30 例,年龄 60~95 岁,平均 (78.87 ± 7.65) 岁,吸烟史 21 例,高血压史 30 例,糖尿病史 28 例。两组性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。根据出院后 6 个月门诊后或电话随访情况^[8]将入选患者分为再入院组(18 例)

和非再入院组(82 例)。再入院指自出院起病情再次恶化,出现呼吸系统症状并恶化连续 2 d 以上,需入院进行药物干预治疗。本研究经本院伦理委员会审核批准。所有参与者及家属均知情并签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准 (1)纳入标准:①COPD 符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021 年修订版)》中^[7]相关诊断标准;②年龄 ≥ 60 岁。(2)排除标准:①感染性或免疫性疾病者;②凝血功能障碍者;③合并有恶性肿瘤者;④合并有其他呼吸道疾病者;⑤近期肺部手术者;⑥合并有严重的精神障碍疾病者;⑦近 1 周内使用雾化吸入药物者。

1.3 方法

1.3.1 血清标本及资料收集 采集老年 COPD 患者入院后及对照组体检当日清晨空腹静脉血 5 mL,室温下静置 30 min,于 4℃下 5 000 r/min 离心 10 min,分离血清,收集上清液,置于-80℃保存待测。收集 COPD 患者性别、年龄、病史,以及白细胞计数(WBC)、动脉血氧分压(PaO_2)、二氧化碳分压(PaCO_2)、第 1 秒用力呼气容积与用力肺活量的比值(FEV_1/FVC)、 FEV_1 占预计值百分比($\text{FEV}_1\% \text{ pred}$)等临床资料。

1.3.2 血清 FSTL1、GRP78 水平检测 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒分别检测所有参与者血清 FSTL1 水平(上海信裕生物技术有限公司,货号:XYK00357)、GRP78 水平(上海邦景实业有限公司,货号:BJ-E987779)。

1.4 统计学处理 采用统计软件 SPSS25.0 处理数据,计数资料以例数或百分率表示,行 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较行 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,进一步比较行 SNK- q 检验;采用 Spearman 或 Pearson 相关法进行相关性分析;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 COPD 患者血清 FSTL1、GRP78 水平对疾病严重程度及再入院的评估价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组血清 FSTL1、GRP78 水平比较 与对照组相比, COPD 组血清 FSTL1、GRP78 水平均显著升高, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组血清 FSTL1、GRP78 水平比较($\bar{x}\pm s$, ng/mL)			
组别	<i>n</i>	FSTL1	GRP78
COPD 组	100	13.48±3.86	2.96±0.89
对照组	100	7.72±2.43	1.17±0.36
<i>t</i>		12.628	18.645
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 不同病情严重程度 COPD 患者血清 FSTL1、GRP78 水平比较 II 级、III 级 COPD 患者血清 FSTL1、GRP78 水平均显著高于 I 级, 且 III 级高于 II 级, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 不同病情严重程度 COPD 患者血清 FSTL1、GRP78 水平比较($\bar{x}\pm s$, ng/mL)			
病情严重程度	<i>n</i>	FSTL1	GRP78
I 级	35	8.35±2.12	1.32±0.35
II 级	46	13.54±2.63 ^a	3.11±0.76 ^a
III 级	19	22.79±3.95 ^{ab}	5.62±1.34 ^{ab}
<i>F</i>		167.204	178.239
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注: 与 I 级相比, ^a $P<0.05$; 与 II 级相比, ^b $P<0.05$ 。

2.3 再住院及非再入院 COPD 患者血清 FSTL1、GRP78 水平比较 与非再入院组相比, 再入院组患者血清 FSTL1、GRP78 水平显著升高, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 再住院及非再入院 COPD 患者血清 FSTL1、GRP78 水平比较($\bar{x}\pm s$, ng/mL)			
组别	<i>n</i>	FSTL1(ng/mL)	GRP78(ng/mL)
再入院组	18	23.59±7.24	4.51±1.37
非再入院组	82	11.26±3.51	2.62±0.68
<i>t</i>		10.789	8.631
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.4 再入院组与非再入院组一般资料比较 再入院组 PaO₂、FEV₁/FVC、FEV₁%pred 显著低于非再入院组, 而吸烟史、高血压史患者占比及 PaCO₂、WBC 显著升高, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。其余指标比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

2.5 相关性分析结果 Spearman 相关性分析结果显示, 血清 FSTL1、GRP78 水平与吸烟史、高血压史、病情严重程度呈正相关; Pearson 相关性分析结果显示, 血清 FSTL1、GRP78 水平与 PaO₂、FEV₁/FVC、FEV₁%pred 呈负相关, 与 PaCO₂ 呈正相关。见表 5。

2.6 血清 FSTL1、GRP78 水平对 COPD 患者病情严

重程度的评估价值 以 COPD 病情严重程度(0=I 级、II 级, 1=III 级)为因变量, 以血清 FSTL1、GRP78 水平(实测值)为检验变量绘制 ROC 曲线, 结果显示, 血清 FSTL1、GRP78 联合评估 COPD 病情严重程度的曲线下面积(AUC)为 0.957, 明显优于二者单独评估($P<0.05$)。见表 6、图 1。

表 4 再入院组与非再入院组一般资料的比较 [<i>n</i> (%) 或 $\bar{x}\pm s$]				
项目	再入院组 (<i>n</i> =18)	非再入院组 (<i>n</i> =82)	χ^2/t	<i>P</i>
性别			0.503	0.478
男	13(72.22)	52(63.41)		
女	5(27.78)	30(36.59)		
年龄(岁)	77.12±7.54	77.27±7.23	0.079	0.937
吸烟史	9(50.00)	17(20.73)	6.572	0.010
高血压史	12(66.67)	16(19.51)	16.280	<0.001
糖尿病史	9(50.00)	22(26.83)	3.705	0.054
PaO ₂ (mmHg)	59.62±18.74	86.15±27.52	3.889	<0.001
PaCO ₂ (mmHg)	61.38±19.55	35.43±10.68	7.868	<0.001
WBC($\times 10^9/L$)	7.06±1.51	6.45±1.02	2.092	0.039
FEV ₁ /FVC(%)	48.93±15.22	75.54±22.76	4.724	<0.001
FEV ₁ %pred(%)	46.72±14.75	78.75±23.49	5.538	<0.001

表 5 相关性分析结果				
项目	FSTL1		GRP78	
	<i>r/r_s</i>	<i>P</i>	<i>r/r_s</i>	<i>P</i>
吸烟史	0.431	<0.001	0.416	<0.001
高血压史	0.451	<0.001	0.436	<0.001
PaO ₂	-0.463	<0.001	-0.422	<0.001
PaCO ₂	0.435	<0.001	0.481	<0.001
FEV ₁ /FVC	-0.409	<0.001	-0.504	<0.001
FEV ₁ %pred	-0.414	<0.001	-0.462	<0.001
病情严重程度	0.367	<0.001	0.415	<0.001

注: *r* 为 Pearson 相关分析的相关系数, *r_s* 为 Spearman 相关分析的相关系数。

表 6 血清 FSTL1、GRP78 水平对 COPD 患者病情严重程度的评估价值						
项目	AUC	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	cut-off 值
FSTL1	0.835	0.747~0.902	94.74	60.49	0.552	16.25 ng/mL
GRP78	0.813	0.722~0.884	94.74	55.56	0.503	3.87 ng/mL
联合	0.957	0.896~0.987	89.47	91.36	0.808	—

注: —表示此项无数据。

2.7 血清 FSTL1、GRP78 水平对 COPD 患者再入院的评估价值 以 COPD 患者是否再入院(0=否, 1=是)为因变量, 以血清 FSTL1、GRP78 水平(实测值)

为检验变量绘制 ROC 曲线。血清 FSTL1、GRP78 联合评估 COPD 患者再入院的 AUC 为 0.938,明显优于二者单独评估($P<0.05$),见表 7、图 2。

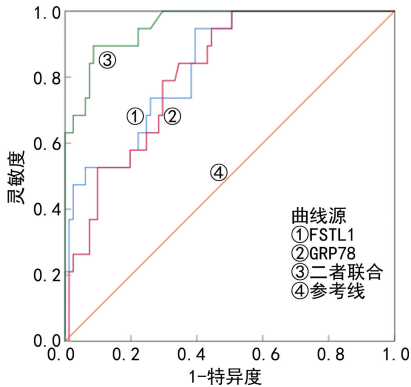


图 1 血清 FSTL1、GRP78 水平预测 COPD 患者疾病严重程度的 ROC 曲线

表 7 血清 FSTL1、GRP78 水平对 COPD 患者再入院的评估价值

项目	AUC	95%CI	灵敏度 (%)	特异度 (%)	约登指数	cut-off 值
FSTL1	0.822	0.733~0.892	83.33	74.39	0.577	17.56 ng/mL
GRP78	0.747	0.650~0.828	88.89	51.22	0.401	3.14 ng/mL
联合	0.938	0.871~0.976	77.78	93.90	0.717	—

注：—表示此项无数据。

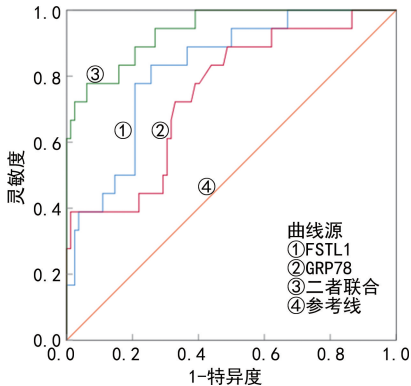


图 2 血清 FSTL1、GRP78 水平预测 COPD 患者再入院的 ROC 曲线

3 讨 论

COPD 是一种异质性疾病,具有不同的临床特征和病理生理机制,具有较高的发病率和病死率^[9]。随着年龄的增长,肺部功能的下降导致防御机制降低,导致肺部感染的风险增加、抗氧化应激和炎症的保护性反应降低,进而加速肺功能衰退,导致预后较差和病死率增加^[10]。目前临床上通常以病史、临床症状及肺功能检查等综合诊断,但受多种因素的影响,导致部分患者直到疾病发展到晚期才得到诊断,错过最佳诊治时期,造成不良预后^[11]。因此,寻找与 COPD 相关的生物学指标对进行病情评估和再入院诊断具有重要意义。

FSTL1 是一种含有 306 个氨基酸的糖蛋白,又称

为卵泡抑素相关蛋白或转化生长因子-1 β 刺激克隆 36,基因定位于 3 号染色体上,是一种参与呼吸发育和免疫过调节的分泌蛋白,在炎症细胞的调节中起着至关重要的作用^[12]。FSTL1 主要由肺间充质细胞分泌,参与动态基质细胞相互作用并微调细胞功能,在肺形态发生过程中对器官软骨形成和肺泡成熟至关重要,在疾病过程中显著上调,具有促纤维化和促炎作用^[13]。LIU 等^[14] 研究表明, COPD 患者血清 FSTL1 水平显著升高与过度活跃的自噬有关,其可通过调节自噬来促进气道重塑和炎症,进而诱导 COPD 的进程。本研究结果显示, COPD 组血清 FSTL1 水平显著高于对照组,且随着病情进展而逐渐升高,提示血清 FSTL1 水平与 COPD 的发生发展密切相关,与 VLAHOS 等^[15] 研究结果相符。本研究结果还显示,与非再入院组相比,再入院组患者血清 FSTL1 水平显著升高,提示 COPD 患者血清 FSTL1 水平的升高可能增加再入院的风险。本研究中, Spearman 和 Pearson 相关性分析显示发现,血清 FSTL1 水平与吸烟史、高血压史、病情严重程度、PaCO₂ 呈正相关,与 PaO₂、FEV₁/FVC、FEV₁%pred 呈负相关,原因可能是由于吸烟和高血压导致血管内皮功能障碍,诱导肺部结构发生病理改变,促使肺部功能下降,进而使血清 FSTL1 水平的异常升高,最终导致疾病的发生,与 HENKEL 等^[16] 研究结果相符。此外, ROC 曲线分析显示,血清 FSTL1 对 COPD 病情严重程度评估的 AUC 为 0.835,评估 COPD 患者再入院的 AUC 为 0.822,提示血清 FSTL1 对 COPD 病情和再入院评估具有较高的价值,可作为临床病情和预后评估指标。

GRP78 是未折叠蛋白反应的关键介质,也称为结合免疫球蛋白或热休克蛋白 A5,属于热休克蛋白-70 家族,其主要功能包括通过促进蛋白质折叠来影响内质网的完整性^[17]。GRP78 由具有 ATP 酶活性的 N-末端核苷酸结合域和 C-末端底物结合域组成,并在多种细胞中高度表达,可作为肺部疾病的预后评估的生物标志物^[18]。相关研究表明, COPD 患者血清 GRP78 水平显著升高,其水平与炎症相关,是 COPD 患者动脉粥样硬化的危险因素,其水平升高可加重疾病的进展^[19]。本研究结果显示, COPD 组血清 GRP78 水平明显高于对照组,且随着病情严重程度的增加而升高,提示血清 GRP78 水平与 COPD 的疾病进展密切相关,与既往研究结果相符^[20]。再入院组患者血清 GRP78 水平明显高于非再入院组,提示临床上通过监测血清 GRP78 水平的变化,可有效评估 COPD 再入院的发生风险,与王正等^[21] 研究结果相一致,可能由于血清中 GRP78 水平的异常升高,诱发了与炎症相关的内质网应激,增加 COPD 再入院的风险。Spearman 和 Pearson 相关性分析显示,血清 GRP78 水平与吸烟史、高血压史、病情严重程度、PaCO₂ 呈正相关,与 PaO₂、FEV₁/FVC、FEV₁%pred

呈负相关,可能是由于 PaCO₂、WBC 的异常升高会导致 GRP78 水平的升高,从而造成肺部功能越差,导致疾病的发生,与 WANG 等^[22] 研究结果相符。ROC 曲线分析显示,GRP78 及 GRP78 联合 FSTL1 对 COPD 患者病情严重程度评估的 AUC 为 0.813、0.957,并且评估 COPD 患者再入院的 AUC 为 0.747、0.938,提示二者联合对 COPD 病情及再入院评估的效能均明显优于单独检测,临床上可将血清 FSTL1、GRP78 作为评估病情进展及再入院的辅助指标。

综上所述,COPD 患者血清 FSTL1、GRP78 水平均明显升高,与病情严重程度及再入院相关,且二者联合具有较高的评估价值,可作为临床上评估病情及预后的辅助生物学指标。但本研究仍有不足之处,尚未分析 FSTL1、GRP78 在 COPD 中的具体作用机制,后期有待进一步研究。

参考文献

[1] WANG T, MAO L, WANG J, et al. Influencing factors and exercise intervention of cognitive impairment in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Clin Interv Aging, 2020, 15(1): 557-566.

[2] RITCHIE A I, WEDZICHA J A. Definition, causes, pathogenesis, and consequences of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations [J]. Clin Chest Med, 2020, 41(3): 421-438.

[3] RAO J, WANG H, NI M, et al. FSTL1 promotes liver fibrosis by reprogramming macrophage function through modulating the intracellular function of PKM2 [J]. Gut, 2022, 71(12): 2539-2550.

[4] SUN W, YANG X, CHEN L, et al. FSTL1 promotes alveolar epithelial cell aging and worsens pulmonary fibrosis by affecting SENP1-mediated deSUMOylation [J]. Cell Biol Int, 2023, 47(10): 1716-1727.

[5] LAM T Y W, NGUYEN N, PEH H Y, et al. ISM1 protects lung homeostasis via cell-surface GRP78-mediated alveolar macrophage apoptosis [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2022, 119(4): 2019161119-2019161123.

[6] SABIRLI R, KOSELER A, GOREN T, et al. High GRP78 levels in COVID-19 infection: a case-control study [J]. Life Sci, 2021, 265(1): 118781-118786.

[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] SUISSA S, DELL' ANIELLO S, ERNST P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality [J]. Thorax, 2012, 67(11): 957-963.

[9] LONG G H, SOUTHWORTH T, KOLSUM U, et al.

The stability of blood Eosinophils in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Respir Res, 2020, 21(1): 15-19.

[10] KAHNERT K, JÖRRES R A, BEHR J, et al. The diagnosis and treatment of COPD and its comorbidities [J]. Dtsch Arztebl Int, 2023, 120(25): 434-444.

[11] FERRERA M C, LABAKI W W, HAN M K. Advances in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Annu Rev Med, 2021, 72(1): 119-134.

[12] ZHANG S, MO X, JIN Y, et al. Single-cell transcriptome analysis reveals cellular heterogeneity and highlights Fstl1-regulated alveolar myofibroblasts in mouse lung at birth [J]. Genomics, 2023, 115(5): 110677-110682.

[13] 李俊梅, 李荣荣, 陈晓娟, 等. 血清 FSTL1、MIP-2 和 NT-proBNP 在重症肺炎合并心力衰竭患者中表达及与预后关系研究 [J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(17): 1828-1831.

[14] LIU Y, XU J, LIU T, et al. FSTL1 aggravates cigarette smoke-induced airway inflammation and airway remodeling by regulating autophagy [J]. BMC Pulm Med, 2021, 21(1): 45-49.

[15] VLAHOS R. FSTL-1: a new player in the prevention of emphysema [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2020, 201(8): 886-888.

[16] HENKEL M, PARTYKA J, GREGORY A D, et al. FSTL-1 attenuation causes spontaneous smoke-resistant pulmonary emphysema [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2020, 201(8): 934-945.

[17] 王雅轩, 林雪, 戴重阳, 等. 甲状腺激素 T3 抑制内质网应激保护大鼠 II 型肺泡上皮细胞和减轻大鼠低氧性肺损伤 [J]. 中国病理生理杂志, 2023, 39(9): 1596-1604.

[18] XIA S, DUAN W, LIU W, et al. GRP78 in lung cancer [J]. J Transl Med, 2021, 19(1): 118-123.

[19] TRAN-NGUYEN T K, CHANDRA D, YUAN K, et al. Glucose-regulated protein 78 autoantibodies are associated with carotid atherosclerosis in chronic obstructive pulmonary disease patients [J]. Immunohorizons, 2020, 4(2): 108-118.

[20] AL ZAIDI M, MARGGRAF V, REPGES E, et al. Relevance of serum levels of the endoplasmic reticulum stress protein GRP78 (glucose-regulated protein 78 kDa) as biomarker in pulmonary diseases [J]. Cell Stress Chaperones, 2023, 28(3): 333-341.

[21] 王正, 郝赫莉, 王晓彤, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清对 PM2.5 所致 MH-S 细胞炎症的影响及 salubrinal 的作用 [J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37(7): 1277-1282.

[22] WANG Y, SU N X, PAN S G, et al. Fengbaisan suppresses endoplasmic reticulum stress by up-regulating SIRT1 expression to protect rats with chronic obstructive pulmonary diseases [J]. Pharm Biol, 2020, 58(1): 878-885.