

2023, 41(1):32-35.

Microb Pathog, 2021, 152:104617.

[26] BI Q Q, ZHU J, QU S B, et al. Cervicovaginal microbiota dysbiosis correlates with HPV persistent infection[J].

(收稿日期:2024-06-22 修回日期:2024-10-10)

• 短篇论著 •

血清 PAI-1、CXCL13、MMP-9 对 COPD 患者并发肺间质纤维化的预测价值

包 珍¹, 马亦平², 侯婷婷^{1△}

1. 新疆维吾尔自治区第三人民医院呼吸与危重症医学科, 新疆乌鲁木齐 830000;

2. 乌苏市人民医院放射科, 新疆乌苏 833300

摘要:目的 探讨血清纤溶酶原激活物抑制物-1(PAI-1)、趋化因子 13(CXCL13)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)对慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者并发肺间质纤维化(PIF)的预测价值。方法 选取 2021 年 1 月至 2023 年 8 月新疆维吾尔自治区第三人民医院收治的 96 例 COPD 并发 PIF 患者作为 PIF 组,另选取 96 例单纯 COPD 患者作为非 PIF 组。比较两组血清 PAI-1、CXCL13、MMP-9 水平;采用多因素 Logistic 回归分析 COPD 患者发生 PIF 的影响因素,受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 PAI-1、CXCL13、MMP-9 水平对 COPD 患者发生 PIF 的预测价值。结果 PIF 组 COPD 病程、呼吸困难患者比例、急性期患者比例、PAI-1、CXCL13、MMP-9 水平显著高于非 PIF 组($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,PAI-1、CXCL13、MMP-9、COPD 病程、呼吸困难、临床分期是 COPD 患者发生 PIF 的影响因素($P < 0.05$)。PAI-1、CXCL13、MMP-9 联合预测 COPD 患者发生 PIF 的曲线下面积(AUC)为 0.934,灵敏度为 93.75%,特异度为 77.08%,优于 PAI-1、CXCL13、MMP-9 各自单独预测($P < 0.001$)。结论 COPD 并发 PIF 患者血清 PAI-1、CXCL13、MMP-9 水平显著升高,三者联合检测对 COPD 患者 PIF 具有较高的预测效能。

关键词:纤溶酶原激活物抑制物-1; 趋化因子 13; 基质金属蛋白酶-9; 慢性阻塞性肺疾病; 肺间质纤维化

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.01.026

中图法分类号:R563.9;R446.1

文章编号:1673-4130(2025)01-0125-04

文献标志码:A

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种常见的呼吸系统疾病,以气道和肺实质的慢性炎症伴进行性和不可逆的气流受限为特征,表现为呼吸困难、咳嗽等^[1]。COPD 影响着全球数百万人,已成为全球第三大死亡原因,其发病率随着年龄的增长而增加^[2]。COPD 的自然病程中不时有急性加重发作,常常需要住院治疗,影响患者的生活质量,加速肺功能的下降速度,肺结构出现纤维化病变,发生肺间质纤维化(PIF)^[3]。PIF 是不可逆性肺部疾病,COPD 并发 PIF 导致患者病情进一步加重,病死率升高^[4]。因此寻找 COPD 并发 PIF 相关的血清生物学标志物,对临床上及时调整治疗策略,提高疗效具有重要意义。纤溶酶原激活物抑制物-1(PAI-1)是一种单链糖蛋白,由成纤维细胞、巨噬细胞、血管内皮细胞等多种细胞合成,其异常高表达导致胶原蛋白在各种组织中过度积累,从而导致组织纤维化,是 PIF 进展的重要原因^[5]。趋化因子 13(CXCL13)是一种 B 细胞趋化因子,通过与其受体 CXCR5 结合,参与淋巴组织形成、免疫应答等过程,在 COPD 的疾病进展中发挥重要作用^[6]。基质金属蛋白酶-9(MMP-9)是一种蛋白水解酶,在多种免疫细

胞中表达,研究发现 MMP-9 可以促进香烟烟雾提取物诱导的炎症和纤维化的,促进 COPD 的进程^[7]。然而,目前 PAI-1、CXCL13、MMP-9 联合对 COPD 患者并发 PIF 的预测价值,尚不清楚。因此,本研究通过检测 COPD 并发 PIF 患者血清中 PAI-1、CXCL13、MMP-9 的水平,分析三者联合对 COPD 患者并发 PIF 的预测价值,为临床上尽早发现 PIF,以及及时调整治疗措施提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 1 月至 2023 年 8 月新疆维吾尔自治区第三人民医院收治的 96 例 COPD 并发 PIF 患者(PIF 组)作为研究对象,其中男 57 例,女 39 例,年龄(68.25 ± 7.82)岁。纳入标准:(1)符合 COPD 相关诊断标准^[8];(2)符合 PIF 相关诊断标准^[9];排除标准:(1)原发肺部器质性疾病患者;(2)心、脑、肝等器官功能不全患者;(3)恶性肿瘤患者;(4)病历资料不全患者;(5)自身免疫性疾病患者。另选取 96 例单纯 COPD 患者作为非 PIF 组,其中男 52 例,女 44 例,年龄(67.83 ± 7.59)岁。两组年龄、性别等比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

△ 通信作者, E-mail: n04iws@163.com。

本研究经本院伦理委员会批准(2023-09104),研究遵循《世界医学协会赫尔辛基宣言》。

1.2 仪器与试剂 PAI-1、CXCL13、MMP-9 酶联免疫试剂盒(上海广锐生物科技有限公司,货号:KIT-761、2ER1162、GRR13-426);酶标仪(型号:st-960,上海科华生物工程股份有限公司);离心机(型号:TGL-16M,上海卢湘仪离心机仪器有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 资料及标本收集 收集所有 COPD 患者年龄、性别、体重指数(BMI)、COPD 病程、饮酒史、吸烟史、呼吸困难、临床分期等基本资料。所有 COPD 患者于入院次日清晨,采集静脉血 3~5 mL,3 000 r/min 离心(离心半径为 12 cm)10 min 后,于入-80℃冰箱中保存,待检。

1.3.2 血清 PAI-1、CXCL13、MMP-9 水平检测 使用 PAI-1(线性范围 98%~105%,精密度 CV<10%)、CXCL13(线性范围 91%~104%,精密度 CV<10%)、MMP-9(线性范围 93%~101%,精密度 CV<10%)酶联免疫试剂盒按照说明书配置反应体系,采用多功能酶标仪测定在 450 nm 处所有患者血清 PAI-1、CXCL13、MMP-9 水平。

1.4 统计学处理 应用 SPSS25.0 软件进行统计分析,计量资料 PAI-1、CXCL13、MMP-9 等经正态性检验,符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 描述,组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料呼吸困难、临床分期等以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用多因素 Logistic 回归分析 COPD 患者发生 PIF 的影响因素,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 PAI-1、CXCL13、MMP-9 水平对 COPD 患者发生 PIF 的预测价值。*P*<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料对比 与非 PIF 组相比,PIF 组 COPD 病程、呼吸困难患者比例、急性期患者比例显著升高(*P*<0.05);两组 BMI 及饮酒史、吸烟史比例等差异均无统计学意义(*P*>0.05)。见表 1。

表 1 两组临床资料比较[$\bar{x} \pm s$ 或 *n*(%)]

组别	非 PIF 组 (<i>n</i> =96)	PIF 组 (<i>n</i> =96)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)	67.83±7.59	68.25±7.82	0.378	0.706
性别			0.531	0.466
男	52(54.17)	57(59.38)		
女	44(45.83)	39(40.63)		
BMI(kg/m ²)	23.46±3.17	22.85±3.08	1.352	0.187
COPD 病程(年)	5.86±1.29	7.02±1.31	6.182	<0.001
饮酒史			1.857	0.173
是	29(30.21)	38(39.58)		
否	67(69.79)	58(60.42)		

续表 1 两组临床资料比较[$\bar{x} \pm s$ 或 *n*(%)]

组别	非 PIF 组 (<i>n</i> =96)	PIF 组 (<i>n</i> =96)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
吸烟史			0.804	0.370
是	17(17.71)	22(22.92)		
否	79(82.29)	74(77.08)		
呼吸困难			7.522	0.006
是	39(40.63)	58(60.42)		
否	57(59.38)	38(39.58)		
临床分期			9.310	0.002
稳定期	53(55.21)	32(33.33)		
急性期	43(44.79)	64(66.67)		

2.2 两组血清 PAI-1、CXCL13、MMP-9 水平比较 PIF 组血清 PAI-1、CXCL13、MMP-9 水平显著高于非 PIF 组(*P*<0.05)。见表 2。

表 2 两组血清 PAI-1、CXCL13、MMP-9 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	PAI-1 (ng/mL)	CXCL13 (ng/mL)	MMP-9 (ng/mL)
非 PIF 组	96	183.72±28.36	9.57±2.36	89.94±11.89
PIF 组	96	216.49±30.58	12.03±2.42	103.76±12.25
<i>t</i>		7.699	7.131	7.932
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 多因素 Logistic 回归分析 COPD 患者发生 PIF 的影响因素 以 COPD 患者发生 PIF 为因变量(发生=1,未发生=0),以 PAI-1(连续变量)、CXCL13(连续变量)、MMP-9(连续变量)、COPD 病程(连续变量)、呼吸困难(是=1,否=0)、临床分期(急性期=1,稳定期=0)为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示 PAI-1、CXCL13、MMP-9、COPD 病程、呼吸困难、临床分期是 COPD 患者发生 PIF 的影响因素(*P*<0.05)。见表 3。

表 3 多因素 Logistic 回归分析 COPD 患者发生 PIF 的影响因素

影响因素	β	SE	Wald	<i>P</i>	OR	95%CI
PAI-1	1.260	0.402	9.827	0.002	3.526	1.604~7.753
CXCL13	1.055	0.314	11.281	0.001	2.871	1.551~5.313
MMP-9	1.168	0.368	10.065	0.002	3.214	1.562~6.611
COPD 病程	0.500	0.199	6.317	0.012	1.649	1.116~2.436
呼吸困难	0.933	0.307	9.243	0.002	2.543	1.393~4.642
临床分期	0.518	0.198	6.850	0.008	1.679	1.139~2.475

2.4 血清 PAI-1、CXCL13、MMP-9 水平对 COPD 患者发生 PIF 的预测价值 血清 PAI-1、CXCL13、MMP-9 预测 COPD 患者发生 PIF 的 AUC 分别为

0.816、0.820、0.849；三者联合预测 COPD 患者发生 PIF 的曲线下面积(AUC)为 0.934。三者联合预测

COPD 患者发生 PIF 优于 PAI-1、CXCL13、MMP-9 各自单独预测($P<0.001$)。见表 4。

表 4 血清 PAI-1、CXCL13、MMP-9 水平对 COPD 患者发生 PIF 的预测价值						
变量	AUC	cut-off 值	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	Youden 指数
PAI-1	0.816	203.00 ng/mL	0.753~0.868	75.00	77.08	0.521
CXCL13	0.820	11.26 ng/mL	0.758~0.871	67.71	82.29	0.500
MMP-9	0.849	98.04 ng/mL	0.790~0.896	77.08	83.33	0.604
联合	0.934	—	0.889~0.965	93.75	77.08	0.708

注：—表示此项无数据。

3 讨 论

COPD 是一种具有气流受限特征的异质性肺部疾病,确切病因尚不清楚,可能是遗传因素与环境因素等相互作用的结果^[10]。COPD 患者常存在慢性炎症,炎症促进小气道、大气道和肺实质的结构重塑和损伤,而伴有肺部细胞炎症的组织损伤驱动纤维化反应,从而导致 PIF,进一步加重病情进展^[11]。因此,寻找与 COPD 患者发生 PIF 的相关血清生物标志物,对早期发现 PIF 以调整临床治疗措施至关重要。

PAI-1 是生理学上纤维蛋白溶解最有效的内源性调节因子之一,纤维化组织中 PAI-1 水平显著升高,过多的 PAI-1 会导致胶原蛋白和细胞外基质蛋白在创面区域过度积累,从而保留瘢痕,参与调节不同器官的纤维化病理过程^[12]。HSIEH 等^[13]研究发现,凝血酶通过上调 PAI-1 和间皮-间充质转化参与结核性胸膜纤维化,在炭黑/博来霉素处理的小鼠中,敲低蛋白酶激活受体-1(PAR-1)显著抑制 PAI-1、 α -平滑肌肌动蛋白、纤维连接蛋白的表达,抑制间皮-间充质转化,并减轻胸膜纤维化。CHEN 等^[14]研究发现,在多西环素处理的大鼠中,间羧基肉桂酸双羟胺处理显著抑制胸膜间皮中 PAI-1 的表达和胶原蛋白的合成,并减少胸膜纤维化。本研究发现,COPD 并发 PIF 患者血清中 PAI-1 显著高表达,与 WANG 等^[15]的发现一致,表明 PAI-1 可能在 COPD 的发病机制中起关键作用,并通过促进纤维化过程,导致 COPD 患者发生 PIF。此外,WANG 等^[15]研究发现,血清 PAI-1 水平升高与 COPD 的肺功能下降、全身炎症和小气道阻塞有关。

CXCL13 在免疫反应、氧化应激、组织纤维化等多种途径中发挥重要作用^[16]。毛俊等^[17]研究发现,CXCL13 在老年 COPD 患者中高表达,且与患者的肺功能下降和急性下降有关。TANIGUCHI 等^[18]研究发现,系统性硬化症患者血清 CXCL13 水平与肺功能负相关,高表达者更容易出现间质性肺病,这可能是由于巨噬细胞中的 CXCL13 表达因 Fli1 缺陷而上调,这可能促发了组织纤维化、免疫激活等过程。BEL-LAMRI 等^[19]研究发现,CXCL13 存在特发性肺纤维化患者肺泡巨噬细胞中,特发性肺纤维化的进展和严

重程度可通过 CXCL13 的血清浓度来预测。本研究结果发现,CXCL13 在 COPD 并发 PIF 患者的血清中高表达,提示 CXCL13 可能通过参与免疫反应、肺部组织纤维化等过程,促进 COPD 病情进展,以及 PIF 发生。

MMP-9 是肺泡组织中的主要蛋白酶,其在 COPD 患者肺组织中高表达,并导致痰液的产生,不仅可以通过降解肺泡壁的细胞外基质和基底膜,破坏肺组织的正常结构,还参与炎症反应,引起炎症细胞在气道内蓄积,从而增加气道反应性^[20]。UYSAL 等^[21]研究发现,MMP-9 在 COPD 患者中高表达。BORMANN 等^[22]发现,特发性肺纤维化小鼠肺匀浆 MMP-9 水平升高,在肺纤维化生成中发挥重要作用。ESPINDOLA 等^[23]发现,在特发性肺纤维化的免疫缺陷小鼠模型中,抑制 MMP9 可改善应答肺细胞诱导的肺纤维化。本研究结果发现,PIF 组血清 MMP9 水平显著高于非 PIF 组,提示 MMP9 可能通过参与细胞外基质降解、炎症反应、肺纤维化等过程,介导 COPD 病情的进一步恶化,并且发生 PIF。相关研究显示,CXCL13 在高脂饮食小鼠的白色脂肪组织中高表达,在成脂分化过程中,CXCL13 显著诱导缺氧特征,表现为 PAI-1 表达升高,促进缺氧诱导的脂肪细胞炎症^[24]。

本研究通过 ROC 曲线分析显示,PAI-1、CXCL13、MMP-9 三者联合预测 COPD 患者发生 PIF 的 AUC 为 0.934,优于单独预测,提示临床上可采取三者联用,以便早期发现 PIF。相关研究表明,COPD 病程、呼吸困难、临床分期是 COPD 患者发生 PIF 的影响因素^[25]。本研究发现,与非 PIF 组相比,PIF 组 COPD 病程、呼吸困难患者比例、急性期患者比例显著升高,Logistic 回归分析结果显示 PAI-1、CXCL13、MMP-9、COPD 病程、呼吸困难、临床分期是 COPD 患者发生 PIF 的影响因素,提示临床上应密切关注上述危险因素,以便及时检测 COPD 患者病情,及时对 PIF 采取针对性的治疗,改善患者结局。

综上所述,COPD 并发 PIF 患者血清 PAI-1、CXCL13、MMP-9 水平显著升高,三者联合检测对 COPD 患者发生 PIF 具有较高的预测效能。然而,本研究纳

入样本量较少且为单中心研究,结果可能存在偏倚,并且本研究限于样本量及经费因素未对患者血清 PAI-1、CXCL13、MMP-9 水平展开动态监测,后续尚需大样本、多中心研究,以及对 PAI-1、CXCL13、MMP-9 水平进行多时点监测,验证本研究结果,进一步探讨 PAI-1、CXCL13、MMP-9 参与 COPD 患者发生 PIF 的具体机制。

参考文献

[1] SCODITTI E, MASSARO M, GARBARINO S, et al. Role of diet in chronic obstructive pulmonary disease prevention and treatment[J]. *Nutrients*, 2019, 11(6):1357-1388.

[2] EASTER M, BOLLENBECKER S, BARNES J W, et al. Targeting aging pathways in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(18):6924-6940.

[3] 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.

[4] CHOI J Y, SONG J W, RHEE C K. Chronic obstructive pulmonary disease combined with interstitial lung disease[J]. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*, 2022, 85(2):122-136.

[5] ADNOT S, BREAU M, HOUSSAINI A. PAI-1: a new target for controlling lung-cell senescence and fibrosis[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2020, 62(3):271-272.

[6] NAESSENS T, MORIAS Y, HAMRUD E, et al. Human lung conventional dendritic cells orchestrate lymphoid neogenesis during chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 202(4):535-548.

[7] XU W, LI F, ZHU L, et al. Pacenta polypeptide injection alleviates the fibrosis and inflammation in cigarette smoke extracts-induced BEAS-2B cells by modulating MMP-9/TIMP-1 signaling[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2023, 37(11):23453.

[8] 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, 陈荣昌, 等. 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

[9] 王辰. 呼吸与危重症医学 2014—2015[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015.

[10] BRASSINGTON K, SELEMIDIS S, BOZINOVSKI S, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and atherosclerosis: common mechanisms and novel therapeutics[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2022, 136(6):405-423.

[11] KISHORE A, PETREK M. Roles of macrophage polarization and macrophage-derived miRNAs in pulmonary fibrosis[J]. *Front Immunol*, 2021, 12(1):678457-678464.

[12] DONG J, ZHU C, HUANG Y, et al. Reversing the PAI-1-induced fibrotic immune exclusion of solid tumor by multivalent CXCR4 antagonistic nano-permeator[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2023, 13(7):3106-3120.

[13] HSIEH C Y, SHEU J R, YANG C H, et al. Thrombin

upregulates PAI-1 and mesothelial-mesenchymal transition through PAR-1 and contributes to tuberculous pleural fibrosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(20):5076-5096.

[14] CHEN W L, CHEN M C, HSU S F, et al. HDAC inhibitor abrogates LTA-induced PAI-1 expression in pleural mesothelial cells and attenuates experimental pleural fibrosis[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14(6):585-600.

[15] WANG H, YANG T, LI D, et al. Elevated circulating PAI-1 levels are related to lung function decline, systemic inflammation, and small airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2016, 11(1):2369-2376.

[16] GAO S H, LIU S Z, WANG G Z, et al. CXCL13 in cancer and other diseases: biological functions, clinical significance, and therapeutic opportunities[J]. *Life (Basel)*, 2022, 11(12):1282-1308.

[17] 毛俊, 王柯. SP-D、CXCL13、lncRNA PVT1 在老年 COPD 患者中的表达及与肺功能指标的相关性[J]. *国际检验医学杂志*, 2022, 43(21):2630-2634.

[18] TANIGUCHI T, MIYAGAWA T, TOYAMA S, et al. CXCL13 produced by macrophages due to Fli1 deficiency may contribute to the development of tissue fibrosis, vasculopathy and immune activation in systemic sclerosis[J]. *Exp Dermatol*, 2018, 27(9):1030-1037.

[19] BELLAMRI N, VIEL R, MORZADEC C, et al. TNF- α and IL-10 control CXCL13 expression in human macrophages[J]. *J Immunol*, 2020, 204(9):2492-2502.

[20] ZHAO R, ZHOU H, ZHU J. MMP-9-C1562T polymorphism and susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(31):21479-21486.

[21] UYSAL P, UZUN H. Relationship between circulating serpinA3g, matrix metalloproteinase-9, and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and -2 with chronic obstructive pulmonary disease severity[J]. *Biomolecules*, 2019, 9(2):62-74.

[22] BORMANN T, MAUS R, STOLPER J, et al. Role of matrix metalloprotease-2 and MMP-9 in experimental lung fibrosis in mice[J]. *Respir Res*, 2022, 23(1):180-191.

[23] ESPINDOLA M S, HABIEL D M, COELHO A L, et al. Differential responses to targeting matrix metalloproteinase 9 in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 203(4):458-470.

[24] KUSUYAMA J, BANDOW K, OHNISHI T, et al. CXCL13 is a differentiation-and hypoxia-induced adipocytokine that exacerbates the inflammatory phenotype of adipocytes through PHLPP1 induction[J]. *Biochem J*, 2019, 476(22):3533-3548.

[25] 池菲, 张新, 王晓静, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者并发肺间质纤维化的血清学预测指标研究[J]. *中国医药*, 2021, 16(10):1534-1538.