

• 论 著 •

SIRT1、ATF4、KL-6 蛋白在 COPD 患者肺组织中的表达 及与气道重塑的相关性研究^{*}

骆玉兔, 潘家华, 刘 云, 田胤纯, 刘 俊

江苏省泰州市第二人民医院呼吸与危重症医学科, 江苏泰州 225500

摘 要:**目的** 探讨慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者肺组织标本的沉默信息调节因子相关酶 1(SIRT1)、活化转录因子 4(ATF4)、涎液化糖链抗原-6(KL-6)蛋白水平差异及与气道重塑的相关性。**方法** 分别收集 2020 年 1 月至 2021 年 5 月在该院呼吸内科就诊的合并肺肿瘤的急性加重期 COPD、稳定期 COPD 的肺叶切除组织蜡块标本各 40 例, 分别纳入急性期组、稳定期组; 另外选取 40 例该院实验室保存的行肺肿瘤肺叶切除术非 COPD 患者的组织蜡块标本作为对照组, 采用 Western blotting 法检测 3 组肺组织标本的 SIRT1、ATF4、KL-6 蛋白水平并进行对比。绘制 ROC 曲线分析肺组织 SIRT1、ATF4、KL-6 蛋白在 COPD 患者病情诊断中的应用价值; 以气道壁面积占总横截面积比(WA%)作为气道重塑评估指标, 分为无气道重塑组、轻中度组、重度组, 对比不同气道重塑程度 COPD 患者的肺组织 SIRT1、ATF4、KL-6 蛋白表达差异, 分析肺组织 SIRT1、ATF4、KL-6 蛋白水平与 COPD 患者气道重塑程度的相关性。**结果** (1)与对照组相比, 急性期组、稳定期组的肺组织 SIRT1 蛋白水平明显降低($P<0.05$), 急性期组、稳定期组的肺组织 ATF4、KL-6 蛋白水平明显升高($P<0.05$); 与稳定期组相比, 急性期组的肺组织 SIRT1 蛋白水平明显降低($P<0.05$), 急性期组的肺组织 ATF4、KL-6 蛋白水平明显升高($P<0.05$)。 (2)SIRT1、ATF4、KL-6 蛋白单独检测以及联合检测诊断 COPD 的灵敏度、特异度均 $>70.00\%$, AUC 均 >0.740 。 (3)与无气道重塑组相比, 轻中度组、重度组的肺组织 ATF4、KL-6 蛋白水平明显升高($P<0.05$), 且 SIRT1 蛋白水平明显降低($P<0.05$); 与轻中度组相比, 重度组的肺组织 SIRT1 蛋白水平明显降低($P<0.05$), 且 ATF4、KL-6 蛋白水平明显升高($P<0.05$)。 (4)COPD 患者肺组织的 SIRT1 蛋白表达与气道重塑 WA%呈负相关($r=-0.635, P<0.001$), ATF4、KL-6 蛋白表达与气道重塑 WA%呈正相关($r=0.768, 0.892, P<0.001$)。**结论** SIRT1 蛋白在 COPD 患者肺组织中呈低表达, ATF4、KL-6 蛋白在 COPD 患者肺组织中呈高表达, SIRT1、ATF4、KL-6 蛋白与 COPD 病情发展以及气道重塑有关。检测肺组织中 SIRT1、ATF4、KL-6 蛋白的表达对判断 COPD 病情发展均有良好的诊断效能, 可将调控 SIRT1、ATF4、KL-6 蛋白在肺组织中的水平作为后续临床 COPD、气道重塑治疗的新研究方向。

关键词:慢性阻塞性肺疾病; 沉默信息调节因子相关酶 1; 活化转录因子 4; 涎液化糖链抗原-6; 气道重塑

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.11.015

中图法分类号:R446.8

文章编号:1673-4130(2022)11-1348-06

文献标志码:A

Study on expression of SIRT1, ATF4 and KL-6 protein in lung tissues of COPD patients and their correlation with airway remodeling^{*}

LUO Yutu, PAN Jiahua, LIU Yun, TIAN Yinchun, LIU Jun

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Taizhou Second People's
Hospital, Taizhou, Jiangsu 225500, China

Abstract: Objective To investigate the difference of silencing information regulator related enzyme 1 (SIRT1), activated transcription factor 4(ATF4), salivation glycochain antigen-6(KL-6) protein levels in lung tissue samples from the patients with chronic obstructive pulmonary disease(COPD) and their correlation with airway remodeling. **Methods** Each 40 lobectomy tissue wax samples was collected from the patients with acute exacerbation COPD concomitant lung tumor and the patients with stable stage COPD in the respiratory medicine department of this hospital from January 2020 to May 2021 were collected and included in the acute phase group and stable phase group. In addition, 40 tissue wax samples from lobotomy in the patients with lung tumor non-COPD preserved in the laboratory of this hospital were selected as the control group. The protein levels of SIRT1, ATF4 and KL-6 protein in lung tissue samples were detected by the Western blotting

^{*} 基金项目:江苏省卫生健康委医学科研项目(S202006A)。

作者简介:骆玉兔,女,副主任医师,主要从事呼吸与危重症医学重症感染方面的研究。

method and the comparison among the three groups was conducted. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the application value of SIRT1, ATF4 and KL-6 protein in the condition diagnosis of COPD patients. The ratio of airway wall area to total cross-sectional area(WA%) was used as the airway remodeling evaluation index, and the patients were divided into the non-airway remodeling group, mild to moderate group and severe group. The expression differences of SIRT1, ATF4, and KL-6 protein in lung tissues were compared among the COPD patients with different degrees of airway remodeling. The correlation between SIRT1, ATF4 and KL-6 with the airway remodeling degree in COPD patients was analyzed. **Results**

(1) Compared with the control group, the SIRT1 protein level in the lung tissues of the acute phase group and stable phase group was significantly decreased ($P < 0.05$), the ATF4 and KL-6 protein levels in the lung tissues of the acute and stable groups were significantly increased ($P < 0.05$); compared with the stable stage group, the SIRT1 protein level in the lung tissues of the acute stage group was significantly decreased ($P < 0.05$), the ATF4 and KL-6 protein levels in the lung tissues of the acute stage group were significantly increased ($P < 0.05$). (2) The sensitivity and specificity of SIRT1, ATF4 and KL-6 single detection and their combined detection in the diagnosis of COPD all were $>70.00\%$, and the area under the curve(AUC) all >0.740 . (3) Compared with the non-airway remodeling group, the ATF4 and KL-6 levels in the lung tissues of the mild-moderate and severe groups were significantly increased ($P < 0.05$), moreover the SIRT1 protein level was significantly decreased ($P < 0.05$); compared with the mild-moderate group, the SIRT1 protein level in the lung tissues of the severe group was significantly decreased, moreover the ATF4 and KL-6 protein levels were significantly increased ($P < 0.05$). (4) In COPD patients, the SIRT1 protein expression in the lung tissues was negatively correlated with airway remodeling WA % ($r = -0.635, P < 0.001$), while the ATF4 and KL-6 protein expressions were positively correlated with the airway remodeling WA % ($r = 0.768, 0.892, P < 0.001$). **Conclusion** SIRT1 protein is lowly expressed in the lung tissues of the COPD patients, while ATF4 and KL-6 protein levels are highly expressed in the lung tissues of the COPD patients. SIRT1, ATF4 and KL-6 are related to the disease development of COPD and airway remodeling. The lung tissues SIRT1, ATF4 and KL-6 detection has good diagnostic efficiency in the diagnosis of COPD disease progression, and the regulation of the SIRT1, ATF4 and KL-6 protein levels in lung tissues could serve as a new research direction for follow-up clinical treatment of COPD and airway remodeling.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; silencing information regulator related enzyme 1; activated transcription factor 4; salivary liquefied sugar chain antigen-6; airway remodeling

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是呼吸系统一种常见的多发性疾病,病死率较高,主要致病因素是过多吸入有害颗粒或气体,造成肺内的氧化应激反应、肺部炎症等,多发于中老年人群^[1]。现阶段的治疗方案虽获得一定疗效,但无法完全抑制病情发展,在降低患者病死率方面效果不佳^[2]。为了阐明 COPD 发病机制需要探讨 COPD 病情发展中的特异性生物标志物,这是开发临床新药、改善患者预后的关键。沉默信息调节因子相关酶 1(SIRT1)参与细胞应激反应机制并发挥一定调控作用;活化转录因子 4(ATF4)在氧化应激反应中具有一定的调控作用;表达于 II 型肺泡上皮细胞表面的涎液化糖链抗原-6(KL-6)是一种糖蛋白,在肺疾病中具有一定的预测价值^[3-5]。但 SIRT1、ATF4、KL-6 在 COPD 病情发展与气道重塑中的研究较少。因此本研究旨在分析不同病情严重程度 COPD 患者 SIRT1、ATF4、KL-6 蛋白的水平差异,探讨 COPD 患者不同气道重塑程度与 SIRT1、ATF4、KL-6 蛋白表达的相关性,探讨 SIRT1、ATF4、KL-6 蛋白在 COPD 病情发展以及气道重塑中的可能调控机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2020 年 1 月至 2021 年 5 月在本院呼吸与危重症医学科诊断为急性加重期 COPD 合并肺肿瘤、稳定期 COPD 合并肺肿瘤的肺叶切除组织蜡块标本各 40 例分别作为急性期组、稳定期组,另选取本院呼吸内科保存的 40 例确诊为非 COPD 的肺肿瘤患者肺叶切除组织蜡块标本作为对照组,收集所有研究对象的临床资料。急性期组:男 21 例,女 19 例;年龄 35~66 岁,平均(54.41±3.22)岁;体质指数(BMI)18~25 kg/m²,平均(21.43±1.03)kg/m²;病程 1~12 年,平均(6.38±2.11)年;有糖尿病史 23 例,吸烟史 22 例,饮酒史 23 例。稳定期组:男 20 例,女 20 例;年龄 35~64 岁,平均(54.39±3.22)岁;BMI 18~25 kg/m²,平均(21.38±1.02)kg/m²;病程 1~12 年,平均(6.38±2.11)年;有糖尿病史 21 例,吸烟史 24 例,饮酒史 22 例。对照组:男 23 例,女 17 例;年龄 35~65 岁,平均(54.39±3.19)岁;BMI 18~25 kg/m²,平均(21.41±1.05)kg/m²;病程 1~13 年,平均(6.35±2.12)年;有糖尿病史 22 例,吸烟史 23 例,饮酒史 25 例。3 组年龄、性别、病程、既往病史等基线

资料差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。将 COPD 患者依据临床资料中的高分辨 CT 气道重塑检查结果划分气道重塑程度,选择支气管外径大小 1~5 mm 为对象,计算气道壁面积占总横截面积比[$WA\%=(\text{气道总面积}-\text{气道管腔面积})/\text{气道总面积}$],采用 $WA\%$ 作为评估患者气道重塑情况的指标,按照 $<60\%$ 、 $\geq 60\%\sim 85\%$ 、 $>85\%$ 划分为无气道重塑组、轻中度组、重度组,分别为 30 例、30 例、20 例。所有研究对象及其家属均详细了解研究内容,在个人意愿下表示愿意参与并签订知情同意书。本研究已通过本院伦理委员会审核批准。

COPD 纳入标准:(1)患者症状及肺功能指标水平变化符合《慢性阻塞性肺疾病诊疗指南》^[6]中 COPD 诊断标准,经病理学等一系列检查以及专家诊断,确诊为 COPD;(2)语言表达能力正常,可进行无障碍沟通,可对自身疾病症状情况进行有效反馈描述,并可以对自身的生活质量、满意度等进行合理评价;(3)临床资料完整,包含气道重塑、肺功能等检查项目;(4)合并肺肿瘤行肺叶切除术。

排除标准:(1)合并肺气肿、慢性支气管炎和支气管哮喘疾病;(2)除本研究外还参与其他研究、试验的患者;(3)临床资料不完整;(4)智力低下或患有精神疾病导致认知障碍,无法沟通、反馈以及配合研究。

1.2 方法 采用 Western blotting 法^[7]检测肺组织 SIRT1、ATF4、KL-6 蛋白水平。肺叶切除术组织蜡块标本切片脱蜡研磨后,加入 200 μL 裂解缓冲液并充分混匀,冰浴 30 min,细胞充分裂解后在 4 $^{\circ}\text{C}$ 条件下,按照 1 300 r/min 离心 10 min。提取上清液分装于容器中,在-20 $^{\circ}\text{C}$ 环境中保存备用。蛋白浓度使用 BCA 分析试剂盒进行检测,经聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)分离后将蛋白进行转膜,转移至 PVDF 膜并进行标记,使用 TBST 进行重复洗膜,至少 3 次,每次持续 10 min。将 5%浓度的脱脂奶粉加入进行封闭处理,持续 2 h,加入一抗溶剂在 37 $^{\circ}\text{C}$ 环境中进行摇床,振荡混匀后进行孵育,过夜。使用 TBST 进行清洗,重复清洗 3 次,每次持续 10 min。加入二抗试

剂在室温环境中持续反应 2 h,使用 TBST 进行清洗,重复清洗 3 次,每次持续 5~10 min。在 ECL 化学发光液暗盒中进行曝光。将获得的结果应用 Gel-Pro32 软件进行灰度分析,以 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 计算 SIRT1、ATF4、KL-6 蛋白的表达情况。

1.3 观察指标 (1)对比 3 组肺组织 SIRT1、ATF4、KL-6 蛋白水平;(2)绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析肺组织 SIRT1、ATF4、KL-6 蛋白检测在 COPD 诊断中的应用价值,包括灵敏度、特异度、曲线下面积(AUC);(3)分析无气道重塑组、轻中度组、重度组的肺组织 SIRT1、ATF4、KL-6 蛋白表达与 COPD 患者气道重塑的相关性。

1.4 统计学处理 利用 Excel 表整合研究数据,采用 SPSS21.0 软件进行统计分析。计量资料进行正态性和方差齐性检验,满足正态分布的用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用方差分析;计数资料采用 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验;绘制 ROC 曲线分析 SIRT1、ATF4、KL-6 蛋白在 COPD 疾病诊断中的应用价值;采用 Pearson 相关分析 SIRT1、ATF4、KL-6 蛋白表达与 COPD 患者气道重塑的相关性;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 比较 3 组肺组织 SIRT1、ATF4、KL-6 蛋白水平差异 与对照组相比,急性期组、稳定期组的肺组织 SIRT1 蛋白水平明显降低($P<0.05$),肺组织 ATF4、KL-6 蛋白水平明显升高($P<0.05$);且与稳定期组相比,急性期组的肺组织 SIRT1 蛋白水平明显降低($P<0.05$),肺组织 ATF4、KL-6 蛋白水平明显升高($P<0.05$)。见表 1、图 1~3。

表 1 各组肺组织 SIRT1、ATF4、KL-6 蛋白水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	SIRT1 蛋白	ATF4 蛋白	KL-6 蛋白
急性期组	40	0.62 $\pm$ 0.02* [#]	25.21 $\pm$ 3.31* [#]	583.22 $\pm$ 64.22* [#]
稳定期组	40	0.89 $\pm$ 0.03*	23.22 $\pm$ 3.22*	571.23 $\pm$ 68.62*
对照组	40	1.22 $\pm$ 0.05	17.32 $\pm$ 2.12	553.11 $\pm$ 73.34

注:与对照组相比,* $P<0.05$;与稳定期组相比,[#] $P<0.05$ 。

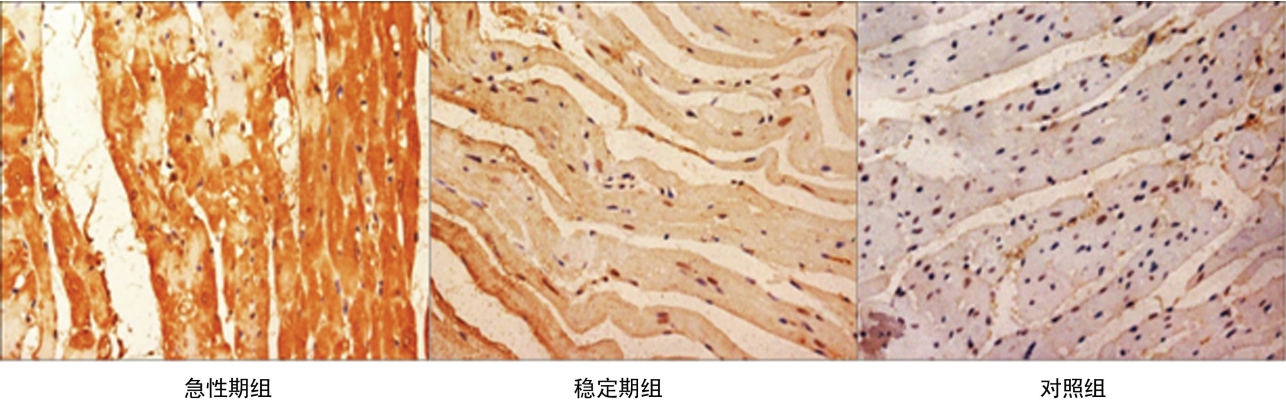


图 1 各组 SIRT1 蛋白免疫组化结果($\times 200$)

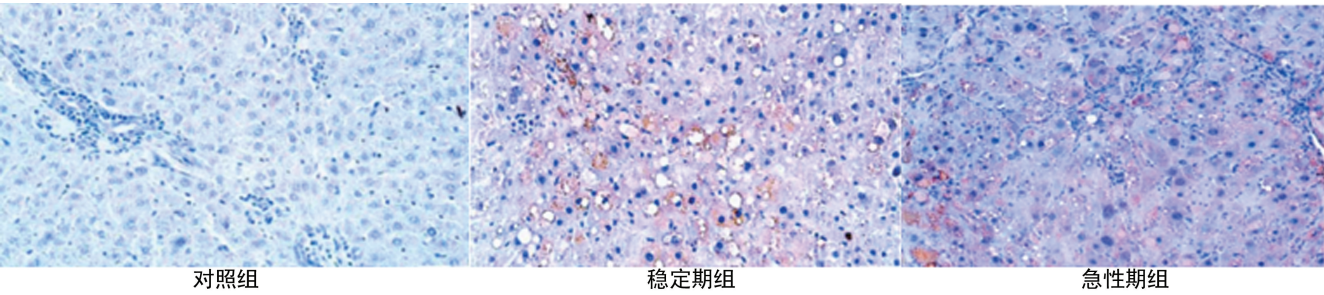


图 2 各组 ATF4 蛋白免疫组化结果(×200)

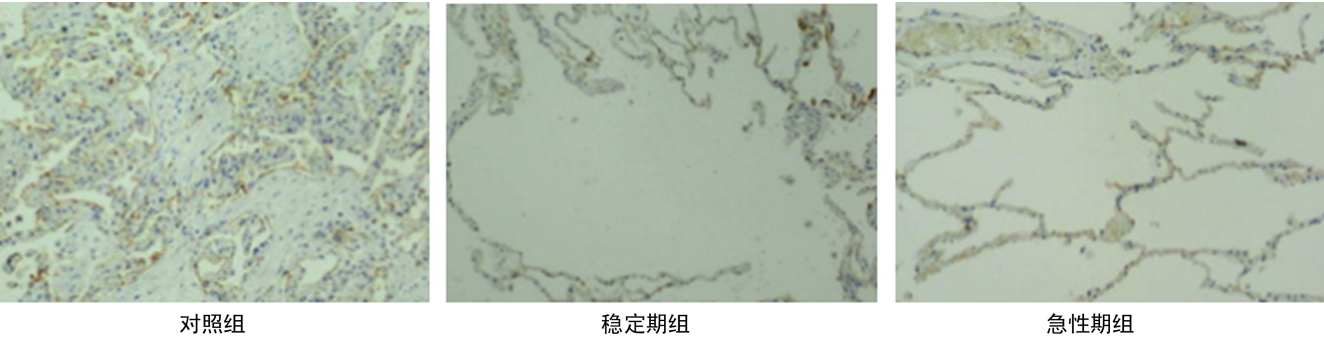


图 3 各组 KL-6 蛋白免疫组化结果(×200)

2.2 肺组织 SIRT1、ATF4、KL-6 蛋白检测诊断 COPD 的效能分析 肺组织 SIRT1、ATF4、KL-6 蛋白检测诊断 COPD 的灵敏度、特异度均在 70.00% 以上, AUC 均在 0.740 以上。见表 2、图 4。

表 2 肺组织 SIRT1、ATF4、KL-6 蛋白检测对 COPD 的诊断效能

指标	灵敏度 (%)	特异度 (%)	AUC	95%可信区间		标准误差	渐进显著性
				下限	上限		
SIRT1	76.55	75.45	0.745	0.655	0.836	0.046	0.000
ATF4	78.00	81.25	0.855	0.790	0.920	0.033	0.000
KL-6	80.00	70.56	0.818	0.716	0.919	0.052	0.000

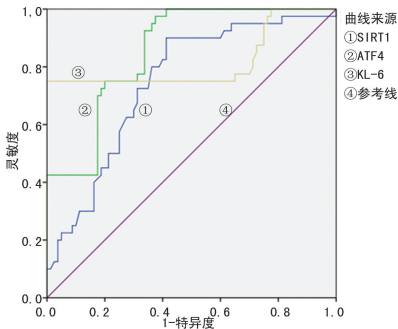


图 4 肺组织 SIRT1、ATF4、KL-6 蛋白诊断 COPD 的 ROC 曲线

2.3 不同气道重塑程度 COPD 患者肺组织 SIRT1、ATF4、KL-6 蛋白水平差异及其相关性 与无气道重塑组相比, 重度组、轻中度组的肺组织 SIRT1 蛋白水平明显降低($P<0.05$), 肺组织 ATF4、KL-6 蛋白水平明显升高($P<0.05$); 重度组的 SIRT1 蛋白水平与轻中度组相比明显降低($P<0.05$), ATF4、KL-6 蛋白水平明显升高($P<0.05$)。见表 3。

表 3 不同气道重塑程度 COPD 患者肺组织 SIRT1、ATF4、KL-6 蛋白表达差异($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	SIRT1 蛋白	ATF4 蛋白	KL-6 蛋白
重度组	20	0.69±0.01* [#]	25.18±3.29* [#]	579.21±64.19* [#]
轻中度组	30	0.91±0.02*	23.17±3.21*	558.22±68.59*
无气道重塑组	30	1.23±0.04	17.29±2.10	549.09±73.36

注: 与无气道重塑组比较, * $P<0.05$; 与轻中度组比较, [#] $P<0.05$ 。

COPD 患者气道重塑 WA% 与肺组织 SIRT1 蛋白表达呈负相关($r=-0.635, P<0.001$), 与肺组织 ATF4、KL-6 蛋白表达呈正相关($r=0.768、0.892, P<0.001$)。见图 5~7。

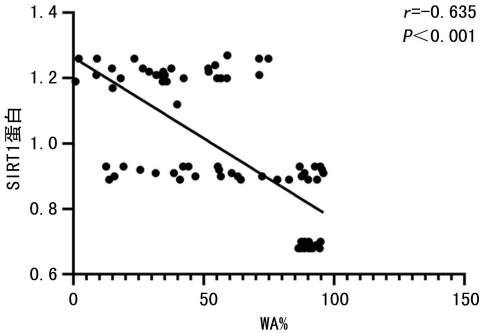


图 5 气道重塑 WA% 与肺组织 SIRT1 蛋白相关性

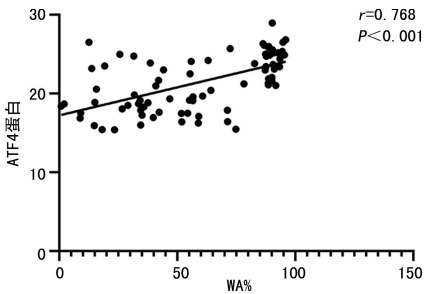


图 6 气道重塑 WA% 与肺组织 ATF4 蛋白相关性

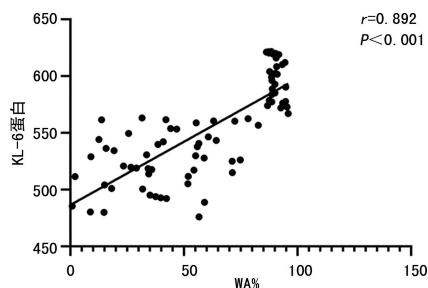


图 7 气道重塑 WA%与肺组织 KL-6 蛋白相关性

3 讨 论

绝大多数 COPD 患者死亡归因于吸烟,吸烟是导致 COPD 患者病情急性发作、症状加重的主要原因。COPD 急性加重主要特征为呼吸症状加重,其表现为呼吸困难加重、咳嗽次数和咳痰量增加以及气道受阻。已有数据表明 COPD 患者的致死率随着气道重塑加重而相应升高^[8]。

SIRT1 是 Sirtuins 中的重要组成成员,Sirtuins 可通过多种途径参与 COPD 疾病进展,并发挥一定的调控作用^[9]。COPD 小鼠的炎症反应以及免疫抑制诱发巨噬细胞大量聚集,进而引起 p65 乙酰化增强,促使 SIRT1 大量转化且活性降低,最终导致 SIRT1 在 COPD 小鼠肺组织中低表达,而上调 SIRT1 水平可能是后续 COPD 治疗的一个新方向^[10]。分析 WA%与 SIRT1 蛋白水平呈负相关的作用机制如下:基质金属蛋白酶 9(MMP9)与气道重塑存在密切联系,对多糖以外的细胞外基质(ECM)成分降解具有明显的调控作用,ECM 降解以及过度沉积会造成气道壁结构异常、气道重塑^[11]。郭国华等^[12]研究提出 SIRT1 低表达可促进 MMP-9 高表达,进而参与 COPD 患者的气道重塑发生与发展过程并发挥一定的调控作用。本研究结果显示,与对照组相比,COPD 患者肺组织的 SIRT1 蛋白水平明显降低,COPD 患者的气道重塑评估指标 WA%与 SIRT1 蛋白水平呈负相关,SIRT1 诊断 COPD 的灵敏度、特异度均>75.00%,AUC>0.740,与以上机制及研究结论相符,提示 COPD 患者肺组织 SIRT1 蛋白参与 COPD 的发生、发展及患者的气道重塑过程,SIRT1 的异常变化可准确诊断 COPD。

氧化物会破坏蛋白质、核酸等生物大分子结构,造成细胞凋亡,进而促使 COPD 发生与病情进展,而作为转录活性因子之一的 ATF4 对抗氧化剂表达具有一定的调控作用。在氧化及抗氧化过程中可发挥重要作用,而 COPD 患者多具有严重的氧化应激反应,在氧化应激状态下,ATF4 呈高水平表达^[13]。刘娜等^[14]研究报道,呼吸道感染等刺激引起中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、巨噬细胞聚集,导致活性氧大量释放,刺激气道上皮细胞分泌高分子复合糖,破坏黏膜屏障,使血管内皮细胞通透性提升,进而导致气道损

伤加重,而氧化应激会诱发蛋白质结构改变,促使平滑肌收缩以及肥大细胞激活,气道分泌物也会异常增加,最终造成气道重塑。ATF4 作为应激反应早期应答因子表达明显上调,影响抗氧化酶 γ -GCS 的表达,从而对细胞氧化还原能力、氧化应激反应起到一定的调控作用,推测 ATF4 通过调控氧化应激反应参与气道重塑。本研究结果中 COPD 患者肺组织 ATF4 蛋白明显高于对照组,COPD 患者的气道重塑评估指标 WA%与 COPD 患者的 ATF4 蛋白表达呈正相关,与以上机制及研究结论相符。另外,本研究结果显示 ATF4 蛋白诊断 COPD 的灵敏度、特异度均>78.00%,AUC>0.850,提示 COPD 患者肺组织 ATF4 蛋白在 COPD 病情发生、发展、气道重塑过程中有所参与并发生明显变化,ATF4 蛋白在诊断 COPD 中具备良好的诊断效能。

KL-6 存在于 II 型肺泡上皮细胞表面,可以通过细胞脱落进入血液、肺泡腔。NAKAMURA 等^[15]研究显示,KL-6 可促使纤维细胞分泌胶原蛋白,同时诱导胶原蛋白分化为肌成纤维细胞,最终造成肺组织出现上皮-间质转变及细胞外基质过度沉积。COPD 患者 KL-6 高表达的主要原因可能是 COPD 患者伴随一定肺损伤,患者体内的巨噬细胞大量分泌炎症细胞因子引发严重的肺泡炎性反应,炎性反应使 KL-6 从肺泡内渗透到血液中,进而导致 KL-6 高水平表达。彭伟等^[16]多因素 Logistic 回归分析显示 KL-6 升高是肺癌患者发生放射性肺炎的独立危险因素,KL-6 高表达会引发严重的炎性反应。而肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎症因子具有促进炎症细胞浸润、活化的作用,在炎性反应状态下 TNF- α 呈高表达,TNF- α 可刺激气道平滑肌细胞分泌内皮素 1(ET-1)促使气道平滑肌收缩,进而导致气道细胞异常增殖,最终导致气道重塑。本研究结果显示,与对照组相比,COPD 组肺组织 KL-6 蛋白明显升高,COPD 患者的气道重塑评估指标 WA%与 KL-6 蛋白表达呈正相关,与以上文献数据、结论相符。另外,本研究结果显示,KL-6 蛋白在 COPD 诊断中的灵敏度、特异度均>70.00%,AUC>0.810,提示 KL-6 蛋白在 COPD 发生、发展及患者的气道重塑过程中均有参与并发挥一定的调控作用,KL-6 蛋白在 COPD 临床诊断中有良好的诊断效能。

本研究仍存在一定不足,例如研究样本量相对较少,并且 WA%不是气道重塑的唯一评估指标,虽获得的数据、结论具有临床文献支持,但研究设计思路仍有进一步完善的空间,为提高数据、结论的可信度应进一步扩大样本量,对本研究数据、结论进行深入研究验证。

总之,COPD 患者肺组织中 SIRT1 蛋白呈低表

达,ATF4、KL-6 蛋白均呈高表达,在 COPD 病情发展、气道重塑中 SIRT1、ATF4、KL-6 蛋白均有参与,在 COPD 临床诊断中具有良好的诊断效能,可作为 COPD 诊断及气道重塑后续临床治疗的新研究方向。

参考文献

[1] 刘丽,张春燕,邱毓文.慢性阻塞性肺疾病急性加重期呼吸道感染病毒感染检出率及危险因素分析[J].临床肺科杂志,2018,23(6):1118-1122.

[2] 成玮,陈平.慢性阻塞性肺疾病与合并症[J].中国医师杂志,2019,21(10):1441-1443.

[3] 郑立,陈彩明,唐悦婵.舒利迭联合标准桃金娘油肠溶胶囊治疗慢性阻塞性肺疾病的疗效及对血清 SIRT1 sfrp5 MRpro-ADM 的影响[J].河北医学,2019,25(6):961-965.

[4] WANG X B,HAN X Q,YU C L,et al. Study on the influence on expression of γ -GCS in ATF3 and ATF4 in lung tissue of patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Clin Experimental Med, 2018, 17(8): 810-813.

[5] FUSHTEY I M,NIKOLAIEVA K L. Systolic function of the left ventricle in patients with pulmonary hypertension on the background of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Modern Med Technol,2020,44(1):12-16.

[6] 崔红生,张文娟,杨建宇,等.慢性阻塞性肺疾病诊疗指南[J].中国中医药现代远程教育,2011,6(12):121-122.

[7] 黎相照,薛小磊,张中满,等.免疫组化染色检测脑胶质瘤 IDH1 的优化及染色特点[J].中华神经医学杂志,2016,15(6):558-562.

[8] 肖甜,陈晓英,王娜,等.中国城市社区 COPD 患者急性加

重的相关因素调查[J].中华疾病控制杂志,2017,21(2):110-113.

[9] CAROLLO C,URSO C,PRESTI R L,et al. Sirtuins and chronic obstructive pulmonary disease[J]. Food Nutr Sci, 2018,9(10):1254-1260.

[10] WANG S,HE N,XING H,et al. Function of hesperidin alleviating inflammation and oxidative stress responses in COPD mice might be related to SIRT1/PGC-1 α /NF- κ B signaling axis[J]. J Recept Signal Transduct Res, 2020, 40(2):388-394.

[11] 刘燕,颜培正,张庆祥.温阳化饮方通过调节 MMP-9 活性干预支气管哮喘寒饮蕴肺证气道重塑的机制[J].中华中医药杂志,2018,33(1):279-283.

[12] 郭国华,肖建宏,宋彬,等.沉默信息调节因子 2 相关酶 1 在慢性阻塞性肺病患者血清中的表达水平及临床意义[J].中国呼吸与危重监护杂志,2018,17(4):336-340.

[13] 李洁,戴爱国,胡瑞成,等.慢性阻塞性肺病患者肺组织中 ATF3 与 ATF4 对 γ -GCS 表达的影响[J].中国呼吸与危重监护杂志,2017,16(1):9-14.

[14] 刘娜,赵然然.乙酰半胱氨酸辅助治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床分析[J/CD].中华肺部疾病杂志(电子版),2020,13(2):54-58.

[15] NAKAMURA T,NAKAMURA M,TAKAHASHI N. Neonatal high-permeability pulmonary edema based on serial cytokine profiles and KL-6 in serum: case report [J]. Fukushima J Med Sci, 2017, 63(1): 22-27.

[16] 彭伟,陈津,魏伟,等.血清 KL-6 预测肺癌患者放疗后发生放射性肺炎风险的研究[J].中华放射医学与防护杂志,2017,37(12):891-895.

(收稿日期:2021-09-10 修回日期:2022-03-15)

(上接第 1347 页)

J,et al. Macrophage ADAM17 deficiency augments CD36-dependent apoptotic cell uptake and the linked anti-inflammatory phenotype[J]. Circ Res, 2013, 113(1): 52-61.

[26] ASADA K,SASAKI S,SUDA T,et al. Antiinflammatory roles of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in human alveolar macrophages [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2004, 169: 195-200.

[27] CHUNG E Y,LIU J,HOMMA Y,et al. Interleukin-10 expression in macrophages during phagocytosis of apoptotic cells is mediated by homeodomain proteins Pbx1 and Prep-1[J]. Immunity, 2007, 27: 952-964.

[28] BOTTCHE A,GAIP L U S,FURNROHR B G,et al. Involvement of phosphatidylserine, alpha v beta 3, CD14,

CD36, and complement C1q in the phagocytosis of primary necrotic lymphocytes by macrophages [J]. Arthritis Rheum, 2006, 54: 927-938.

[29] HU Y F,YEH H I,TSAO H M,et al. Impact of circulating monocyte CD36 level on atrial fibrillation and subsequent catheter ablation[J]. Heart Rhythm, 2011, 8(5): 650-656.

[30] WANG H,FRANCO F,TSUI Y C,et al. CD36-mediated metabolic adaptation supports regulatory T cell survival and function in tumors[J]. Nat Immunol, 2020, 21(3): 298-308.

(收稿日期:2021-10-23 修回日期:2022-03-11)