

• 论 著 •

慢性阻塞性肺疾病患者血清 S100A8/A9、CX3CL1 联合检测的临床价值*

梁月明, 张培芳, 魏晓群, 莫冠文, 李敏菁[△]

广东省佛山市第一人民医院呼吸科, 广东佛山 528000

摘要:目的 探讨慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者血清 S100 钙结合蛋白 A8/A9 复合物(S100A8/A9)、C-X3-C 趋化因子配体 1(CX3CL1)联合检测的临床价值。方法 选择 2019 年 1—12 月于该院确诊的 COPD 患者 120 例,根据病程不同将其分为 COPD 急性加重期(AECOPD)组(53 例)和 COPD 稳定期组(67 例),另选择同期体检健康者 90 例作为对照组,比较 3 组基线资料、肺功能[第 1 秒用力呼气容积(FEV1)、FEV1 占预计值百分比(FEV1/Pre)、FEV1/用力肺活量(FVC)]、血清 S100A8/A9、CX3CL1 和炎症因子[肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)和 C 反应蛋白(CRP)]水平;分析 COPD 患者血清 S100A8/A9、CX3CL1 水平与肺功能、炎症因子的相关性以及对 COPD 的预测价值。结果 与对照组比较,COPD 稳定期组和 AECOPD 组患者的吸烟年限更长($P < 0.05$),血清 S100A8/A9、CX3CL1、TNF- α 、IL-1 β 和 CRP 水平更高($P < 0.05$),FEV1、FEV1/Pre 和 FEV1/FVC 降低($P < 0.05$);COPD 稳定期组吸烟年限短于 AECOPD 组,血清 S100A8/A9、CX3CL1、TNF- α 、IL-1 β 和 CRP 水平低于 AECOPD 组($P < 0.05$),FEV1、FEV1/Pre 和 FEV1/FVC 高于 AECOPD 组($P < 0.05$)。COPD 患者血清 S100A8/A9、CX3CL1 水平与血清 TNF- α 、IL-1 β 和 CRP 水平均呈正相关($P < 0.05$),与 FEV1、FEV1/Pre 和 FEV1/FVC 均呈负相关($P < 0.05$);血清 S100A8/A9、CX3CL1 单独检测及二者联合检测预测 COPD 的曲线下面积分别为 0.743、0.751 和 0.854,灵敏度分别为 67.37%、72.92% 和 82.29%,特异度分别为 66.32%、67.71%、80.21%。结论 COPD 患者血清 S100A8/A9、CX3CL1 水平升高,且与肺功能、炎症因子水平相关,提示 S100A8/A9 和 CX3CL1 可能通过影响 COPD 患者体内炎症过程参与 COPD 的病情发展,血清 S100A8/A9、CX3CL1 联合检测对 COPD 的预测具有较高的价值。

关键词:慢性阻塞性肺疾病; S100 钙结合蛋白 A8/A9 复合物; C-X3-C 趋化因子配体 1; 炎症因子

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.22.011

中图法分类号:R563

文章编号:1673-4130(2021)22-2740-05

文献标志码:A

Clinical value of combined detection of serum S100A8/A9 and CX3CL1 in patients with chronic obstructive pulmonary disease*

LIANG Yueming, ZHANG Peifang, WEI Xiaoqun, MO Guanwen, LI Minjing[△]

Department of Respiratory, Foshan First People's Hospital of Guangdong Province, Foshan, Guangdong 528000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical value of combined detection of serum S100 calcium binding protein A8/A9 complex (S100A8/A9), C-X3-C chemokine ligand 1 (CX3CL1) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** A total of 120 patients with COPD who were admitted to the hospital from January 2019 to December 2019 were selected, the patients with COPD were divided into 53 patients with acute exacerbation of COPD (AECOPD group) and 67 patients with COPD stable phase (COPD stable phase group), another 90 healthy subjects were selected as the control group. The levels of baseline data, pulmonary function [forced expiratory volume in the first second (FEV1), FEV1 as a percentage of the estimated value (FEV1/Pre), FEV1/forced vital capacity (FVC)], serum S100A8/A9, CX3CL1, inflammatory factors [tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β) and C-reactive protein (CRP)] were com-

* 基金项目:2020 年度广东省医学科研基金立项项目(B2020146)。

作者简介:梁月明,女,副主任医师,主要从事肺肿瘤及慢性气道疾病的相关研究。 [△] 通信作者, E-mail:lmjing@sohu.com。

本文引用格式:梁月明,张培芳,魏晓群,等.慢性阻塞性肺疾病患者血清 S100A8/A9、CX3CL1 联合检测的临床价值[J].国际检验医学杂志,2021,42(22):2740-2744.

pared. The correlation of serum S100A8/A9, CX3CL1 levels with lung function and inflammatory factors in COPD patients and the predictive value of serum S100A8/A9, CX3CL1 levels in COPD were analyzed.

Results Compared with the control group, patients in COPD stable phase group and AECOPD group had longer smoking years ($P < 0.05$). The serum S100A8/A9, CX3CL1, TNF- α , IL-1 β and CRP levels were higher ($P < 0.05$), and the FEV1, FEV1/Pre and FEV1/FVC were significantly reduced ($P < 0.05$). The smoking years in COPD stable phase group was shorter than that in AECOPD group, the serum S100A8/A9, CX3CL1, TNF- α , IL-1 β and CRP levels were lower than those in AECOPD group ($P < 0.05$), and the FEV1, FEV1/Pre and FEV1/FVC were higher than those in AECOPD group ($P < 0.05$). Serum S100A8/A9 and CX3CL1 levels were positively correlated with serum TNF- α , IL-1 β and CRP ($P < 0.05$), and negatively correlated with FEV1, FEV1/Pre and FEV1/FVC ($P < 0.05$). The area under the curve of separate detection of serum S100A8/A9, CX3CL1 and combined detection of serum S100A8/A9 and CX3CL1 were 0.743, 0.751 and 0.854 respectively, the sensitivity were 67.37%, 72.92% and 82.29% respectively, and specificity were 66.32%, 67.71% and 80.21% respectively. **Conclusion** Serum S100A8/A9 and CX3CL1 levels are increased in patients with COPD, and serum S100A8/A9 and CX3CL1 levels are related to lung function and inflammatory factors, suggesting that S100A8/A9 and CX3CL1 may be mainly involved in COPD inflammation mechanisms, and the combined detection of serum S100A8/A9 and CX3CL1 levels has high value in predicting the condition of COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; S100 calcium-binding protein A8/A9 complex; C-X3-C chemokine ligand 1; inflammatory factors

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种常见的呼吸系统慢性疾病,主要特征是持续的气流受限,且气流受限呈进展性发展,可导致呼吸衰竭,严重威胁患者的生命健康和生活质量^[1]。全球 40 岁及以上人群 COPD 的患病率为 7%~12%,高患病率显著增加了全球医疗负担^[2-3]。COPD 的发病机制复杂,目前尚未完全明确,研究显示,炎症反应在 COPD 的发病机制中起重要作用,并且气道炎症可以通过循环系统引起全身性炎症损伤^[4-5]。S100 钙结合蛋白 A8/A9 复合物(S100A8/A9)是一种异源二聚体,主要在活化的巨噬细胞和中性粒细胞中表达,可以介导炎症因子的分泌并级联放大炎症反应^[6]。C-X3-C 趋化因子配体 1(CX3CL1)可以在 COPD 的病理生理过程中募集表达 C-X3-C 趋化因子受体 1(CX3CR1)的细胞,具有黏附和趋化双重作用,可通过介导炎症反应造成组织损伤^[7-8]。因此,本研究检测了 COPD 患者和健康人群血清 S100A8/A9 和 CX3CL1 水平,以探讨 S100A8/A9 和 CX3CL1 在 COPD 患者病情评估和预测中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2019 年 1—12 月于本院确诊的 COPD 患者 120 例,根据 COPD 的不同病程^[9],将患者分为 COPD 急性加重期(AECOPD)组和 COPD 稳定期组,其中 AECOPD 组 53 例,男 32 例,女 21 例;年龄 55~79 岁,平均(68.72 $\pm$ 10.25)岁;体质指数(BMI)20.4~27.9 kg/m²,平均(24.36 $\pm$ 3.27)

kg/m²;吸烟年限为 7~24 年,平均(15.36 $\pm$ 6.23)年;病程 6~18 年,平均(13.74 $\pm$ 2.05)年。COPD 稳定期组 67 例,男 39 例,女 28 例;年龄 55~83 岁,平均(69.24 $\pm$ 12.56)岁;BMI 19.3~28.6 kg/m²,平均(23.95 $\pm$ 4.61)kg/m²;吸烟年限为 7~22 年,平均(14.83 $\pm$ 5.92)年;病程 6~20 年,平均(13.15 $\pm$ 2.19)年。纳入标准:(1)患者均符合《慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南(2018 年)》中的诊断标准^[9];(2)能够完成肺功能检查;(3)肝功能和肾功能正常。排除标准:(1)近两个月内有手术史;(2)有呼吸系统变态反应史,肺结核史;(3)患有心血管疾病、风湿性疾病、恶性肿瘤等疾病。另选取同期 90 例体检健康者作为对照组,其中男 56 例,女 34 例;年龄 55~80 岁,平均(67.23 $\pm$ 10.62)岁;BMI 19.3~28.2 kg/m²,平均(24.08 $\pm$ 4.07)kg/m²;吸烟年限为 5~16 年,平均(10.83 $\pm$ 3.18)年。本研究通过医院伦理委员会批准,所有研究对象均签署知情同意书。3 组受试者男女比例、年龄及 BMI 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),对照组的吸烟年限低于 AECOPD 组和 COPD 稳定期组($P < 0.05$),AECOPD 组的吸烟年限与 COPD 稳定期组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 肺功能检查 由肺功能室专业医师采用 MasterScope 肺功能仪(德国 JAEGER 公司)检测所有研究对象的肺功能,收集吸入支气管舒张剂后的用力肺活量(FVC),第 1 秒用力呼气容积(FEV1),

FEV1 占预计值百分比(FEV1/Pre)和 FEV1/FVC, 连续测两次,取患者配合较好的结果。

1.2.2 血液标本的采集与测定 AECOPD 组、COPD 稳定期组于入院第 2 天;对照组于体检当天采集肘静脉血 5 mL,将采集的血液装入非抗凝管中,在 4℃环境中以 3 000 r/min 的条件离心 10 min,将上清液转移至新的 EP 管中备用。使用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清中 S100A8/A9、CX3CL1、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)和 C 反应蛋白(CRP)水平,其中 S100A8/A9 ELISA 试剂盒购自上海梵态生物科技有限公司,CX3CL1 ELISA 试剂盒购自北京中仪远大科技有限公司,TNF- α 、IL-1 β 和 CRP ELISA 试剂盒购自上海臻科生物科技有限公司。

1.3 统计学处理 使用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析。计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD- t 检验。采用 Pearson 相关进行相关性分析。采用受试者工作特征(ROC)曲线进行诊断效能评价。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组血清 S100A8/A9、CX3CL1 水平比较 对照组血清 S100A8/A9、CX3CL1 水平低于 AECOPD 组和 COPD 稳定期组($P < 0.05$),COPD 稳定期组血清 S100A8/A9 和 CX3CL1 水平低于 AECOPD 组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 3 组血清 S100A8/A9、CX3CL1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	S100A8/A9(ng/mL)	CX3CL1(pg/mL)
AECOPD 组	53	2 746.73 $\pm$ 141.93	269.73 $\pm$ 21.46
COPD 稳定期组	67	1 367.34 $\pm$ 90.12 ^a	218.47 $\pm$ 19.28 ^a
对照组	90	691.35 $\pm$ 65.47 ^{ab}	180.35 $\pm$ 15.83 ^{ab}
<i>F</i>		250.231	51.113
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与 AECOPD 组比较,^a $P < 0.05$;与 COPD 稳定期组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.2 3 组肺功能比较 对照组的 FEV1、FEV1/Pre 和 FEV1/FVC 高于 AECOPD 组和 COPD 稳定期组($P < 0.05$),COPD 稳定期组的 FEV1、FEV1/Pre 和 FEV1/FVC 高于 AECOPD 组($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 3 组血清炎症因子水平比较 对照组血清 TNF- α 、IL-1 β 、CRP 水平低于 AECOPD 组和 COPD 稳定期组,COPD 稳定期组 TNF- α 、IL-1 β 、CRP 水平低于 AECOPD 组($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 COPD 患者血清 S100A8/A9、CX3CL1 与肺功

能和炎症因子的相关性分析 COPD 患者血清 S100A8/A9、CX3CL1 水平与血清 TNF- α 、IL-1 β 和 CRP 水平均呈正相关($P < 0.05$),与肺功能指标 FEV1、FEV1/Pre 和 FEV1/FVC 均呈负相关($P < 0.05$)。见表 4。

表 2 3 组肺功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	FEV1(L)	FEV1/Pre(%)	FEV1/FVC(%)
AECOPD 组	53	1.68 $\pm$ 0.63	55.72 $\pm$ 8.79	47.73 $\pm$ 10.06
COPD 稳定期组	67	1.95 $\pm$ 0.55 ^a	62.17 $\pm$ 10.21 ^a	56.15 $\pm$ 9.35 ^a
对照组	90	2.64 $\pm$ 0.41 ^{ab}	84.71 $\pm$ 7.56 ^{ab}	82.45 $\pm$ 7.68 ^{ab}
<i>F</i>		68.630	246.270	306.886
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与 AECOPD 组比较,^a $P < 0.05$;与 COPD 稳定期组比较,^b $P < 0.05$ 。

表 3 3 组血清炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	TNF- α (pg/mL)	IL-1 β (pg/mL)	CRP(pg/mL)
AECOPD 组	53	196.89 $\pm$ 52.10	77.35 $\pm$ 8.77	6.71 $\pm$ 2.59
COPD 稳定期组	67	140.12 $\pm$ 45.27 ^a	53.12 $\pm$ 9.05 ^a	5.47 $\pm$ 2.13 ^a
对照组	90	76.46 $\pm$ 29.64 ^{ab}	38.05 $\pm$ 10.32 ^{ab}	4.78 $\pm$ 1.20 ^{ab}
<i>F</i>		141.752	314.095	14.056
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与 AECOPD 组比较,^a $P < 0.05$;与 COPD 稳定期组比较,^b $P < 0.05$ 。

表 4 COPD 患者血清 S100A8/A9、CX3CL1 与肺功能、炎症因子的相关性分析

指标	S100A8/A9		CX3CL1	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
TNF- α	0.507	<0.001	0.346	0.003
IL-1 β	0.382	<0.001	0.312	0.021
CRP	0.435	<0.001	0.441	<0.001
FEV1	-0.317	0.036	-0.372	<0.001
FEV1/Pre	-0.395	<0.001	-0.537	<0.001
FEV1/FVC	-0.522	<0.001	-0.396	<0.001

2.5 血清 S100A8/A9 和 CX3CL1 预测 COPD 的价值 血清 S100A8/A9 预测 COPD 的曲线下面积(AUC)为 0.743(95%CI:0.674~0.813),最佳临界值为 1 874 ng/mL,灵敏度和特异度分别为 67.37%和 66.32%,约登指数为 0.337;血清 CX3CL1 预测 COPD 的 AUC 为 0.751(95%CI:0.680~0.822),最佳临界值为 242.85 pg/mL,灵敏度和特异度分别为 72.92%和 67.71%,约登指数为 0.406;S100A8/A9 和 CX3CL1 联合检测预测 COPD 的 AUC 为 0.854

(95%CI:0.798~0.910),灵敏度和特异度分别为 82.29%和 80.21%,约登指数为 0.625。S100A8/A9 和 CX3CL1 联合检测预测 COPD 的价值优于单独检测。见图 1。

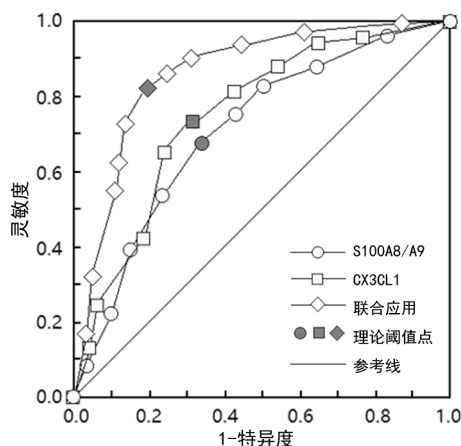


图 1 血清 S100A8/A9、CX3CL1 预测 COPD 的 ROC 曲线

3 讨 论

COPD 的病因和发病机制尚不完全清楚,吸烟是 COPD 的重要病因,可以引起气道和肺组织慢性炎症反应,导致免疫系统激活、肺组织损伤,进而促进了 COPD 的发展^[10]。本研究中对对照组的吸烟年限短于 AECOPD 组和 COPD 稳定期组,这与临床研究中公认的吸烟是 COPD 的危险因素相符,气道的异常炎症反应是 COPD 的主要病理学特征,许多炎症因子参与了气道炎症反应过程^[5]。由于 COPD 患者常规生化指标的变化与哮喘等气道疾病非常类似,且 TNF- α 、CRP、IL-1 β 等指标在许多炎症疾病中也表现为升高,因此寻找血清特异性指标有助于 COPD 的病情评估。S100A8/A9 是一种内源性分子,在生理条件下可以维持细胞内环境稳态,当细胞受到一些内源性或外源性因素刺激后 S100A8/A9 被释放,S100A8/A9 是细胞损伤的危险信号分子,可用于预测疾病的发生和进展^[11]。CX3CL1 又称分型趋化因子,与其受体相互作用在感染、炎症、肿瘤性疾病中发挥重要作用,有望成为疾病治疗的新靶点^[12]。

COPD 在临床上通常被分为 AECOPD 期和 COPD 稳定期,在 COPD 病情演变过程中常伴有部分临床指标(如肺功能)和炎症参数的改变^[13]。本研究结果显示,COPD 患者无论是处于稳定期还是急性加重期,血清 S100A8/A9、CX3CL1 水平均高于对照组,并且 AECOPD 组血清 S100A8/A9、CX3CL1 水平显著高于 COPD 稳定期组,推测 S100A8/A9 和 CX3CL1 可能促进了 COPD 的发展,在机体处于应激状态或发生炎症反应时,分泌到细胞外液的 S100A8/A9 含量显著增加,通过与炎症细胞表面的 Toll 样受体(TLR)和晚期糖基化终末产物受体结合参与免疫反应,进而诱导炎症因子的表达和释放^[14]。CX3CL1

可以与其唯一的受体 CX3CR1 结合起到趋化作用,而 CX3CR1 通常在单核细胞、巨噬细胞及树突状细胞中表达,CX3CL1 与 CX3CR1 结合之后,能够趋化炎症细胞(如巨噬细胞)向损伤部位迁移^[15-16],高水平的 CX3CL1 促使炎症细胞在 COPD 患者肺组织中进一步聚集、活化,加重了肺组织的炎症水平,导致病程转变为急性加重期。此外,AECOPD 组患者的肺功能显著低于 COPD 稳定期组,并且血清炎症因子的水平也高于 COPD 稳定期组。CRP 是一种炎症反应急性期所产生的蛋白质,主要抑制炎症反应等有害作用,通常用于辅助诊断急性细菌性感染^[17],本研究结果显示,AECOPD 组患者体内炎症反应增强,产生更多的 CRP 以抵抗加重的炎症反应,因此其水平升高。TNF- α 、IL-1 β 是由单核巨噬细胞分泌的炎症因子,可诱导巨噬细胞和中性粒细胞聚集、活化^[18-19],在 COPD 早期,患者肺组织就出现了炎症损伤,炎症因子释放增加,导致 TNF- α 、IL-1 β 水平升高。本研究结果还显示,COPD 患者血清 S100A8/A9、CX3CL1 水平与 TNF- α 、IL-1 β 和 CRP 水平均呈正相关,与肺功能指标呈负相关,提示 S100A8/A9、CX3CL1 参与了 COPD 的发生、发展,随着趋化因子 CX3CL1 及炎症因子释放增加,COPD 患者气道和肺组织内巨噬细胞和中性粒细胞明显聚集、活化,导致 S100A8/A9 释放增加,S100A8/A9 与炎症细胞表面的 TLR4 结合并激活 TLR4 信号通路,诱发炎症反应^[20]。此外,本研究对 S100A8/A9 和 CX3CL1 预测 COPD 的价值进行了分析,发现血清 S100A8/A9 和 CX3CL1 预测 COPD 的 AUC 分别为 0.743 和 0.751,而 S100A8/A9 和 CX3CL1 联合检测预测 COPD 的 AUC 为 0.854,高于单独检测,说明 S100A8/A9 和 CX3CL1 联合检测用于预测 COPD 的价值优于 S100A8/A9、CX3CL1 单独检测。

综上所述,COPD 患者血清 S100A8/A9、CX3CL1 水平升高,且与 COPD 患者的肺功能和炎症因子水平相关,提示 S100A8/A9、CX3CL1 可能通过影响 COPD 患者体内炎症过程参与 COPD 的病情发展,血清 S100A8/A9 和 CX3CL1 联合检测对 COPD 的预测价值较高。临床上可以将 S100A8/A9 和 CX3CL1 作为新型的炎症反应生物标志物,用于辅助评估 COPD 病情。

参考文献

- [1] POLVERINO F, SAM A, GUERRA S. COPD: to be or not to be, that is the question[J]. Am J Med, 2019, 132(11):1271-1278.
- [2] BLANCO I, DIEGO I, BUENO P, et al. Geographical distribution of COPD prevalence in the americas[J]. COPD, 2018, 15(4):317-325.
- [3] LÓPEZ-CAMPOS J L, TAN W, SORIANO J B. Global

- burden of COPD[J]. *Respirology*, 2016, 21(1):14-23.
- [4] DANG X, HE B, NING Q, et al. Alantolactone suppresses inflammation, apoptosis and oxidative stress in cigarette smoke-induced human bronchial epithelial cells through activation of Nrf2/HO-1 and inhibition of the NF- κ B pathways[J]. *Respir Res*, 2020, 21(1):95.
- [5] CHOUDHURY G, MACNEE W. Role of inflammation and oxidative stress in the pathology of ageing in COPD: potential therapeutic interventions [J]. *COPD*, 2017, 14(1):122-135.
- [6] WANG S, SONG R, WANG Z, et al. S100A8/A9 in inflammation[J]. *Front Immunol*, 2018, 9(7):1298.
- [7] ZHUANG Q, OU J, ZHANG S, et al. Crosstalk between the CX3CL1/CX3CR1 axis and inflammatory signaling pathways in tissue injury[J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2019, 20(8):844-854.
- [8] CONROY M J, LYSAGHT J. CX3CL1 signaling in the tumor microenvironment [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1231(4):1-12.
- [9] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南(2018 年)[J]. *中华全科医师杂志*, 2018, 17(11):856-870.
- [10] 吴涛, 王海娟, 田桂珍, 等. 无创正压通气治疗慢性阻塞性肺疾病伴呼吸衰竭患者疗效及对炎症反应等指标的影响[J]. *疑难病杂志*, 2018, 17(9):896-899.
- [11] BOUVIER D, GIGUÈRE Y, BLANCHON L, et al. Study of sRAGE, HMGB1, AGE, and S100A8/A9 concentrations in plasma and in serum-extracted extracellular vesicles of pregnant women with preterm premature rupture of membranes[J]. *Front Physiol*, 2020, 23(11):609.
- [12] 张盼, 何生松, 童巧霞. 趋化因子 CX3CL1 及其受体在肝脏疾病中的研究进展[J]. *中华肝脏病杂志*, 2016, 24(4):313-316.
- [13] AGUSTÍ A, HOGG J C. Update on the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(13):1248-1256.
- [14] KOVACIC M, MITROVIC-AJTIC O, BELESLIN-COKIC B, et al. TLR4 and RAGE conversely mediate pro-inflammatory S100A8/9-mediated inhibition of proliferation-linked signaling in myeloproliferative neoplasms[J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2018, 41(5):541-553.
- [15] 符英, 蔡晓玉, 钟巧, 等. 慢性阻塞性肺疾病合并肺气肿患者血清不规则趋化因子变化及临床意义[J]. *实用医院临床杂志*, 2021, 18(2):163-166.
- [16] HOFFMANN-VOLD A M, WEIGT S S, PALCHEVSKIY V, et al. Augmented concentrations of CX3CL1 are associated with interstitial lung disease in systemic sclerosis [J]. *PLoS One*, 2018, 13(11):e0206545.
- [17] 卜容蓉, 阵娜, 李丹, 等. 法舒地尔联合舒利迭对 COPD 合并 PAH 患者肺功能及血清 BNP、CRP、IL-8、TNF- α 水平的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2018, 18(4):737-740.
- [18] FEOKTISTOVA M, MAKAROV R, LEVERKUS M, et al. TNF is partially required for cell-death-triggered skin inflammation upon acute loss of cFLIP [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(22):8859.
- [19] 范春红, 李明霞, 李明, 等. COPD 患者血清 CRP、IL-1 β 、IL-17 水平变化及临床意义[J]. *临床肺科杂志*, 2014, 19(5):799-801.
- [20] HAO W, LI M, ZHANG C, et al. High serum fractalkine/CX3CL1 in patients with chronic obstructive pulmonary disease: relationship with emphysema severity and frequent exacerbation[J]. *Lung*, 2019, 197(1):29-35.
- (收稿日期:2021-02-12 修回日期:2021-06-28)
-
- (上接第 2739 页)
- [20] 邢红宇, 高荣海, 邵运禄, 等. 抗细胞膜 DNA 抗体联合抗核抗体检测在系统性红斑狼疮诊断中的价值[J]. *中国现代医学杂志*, 2019, 29(17):48-53.
- [21] 孙佳莹, 代思明, 张志毅. 不同方法检测抗双链 DNA 抗体性能评估及临床应用[J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(9):89-90.
- [22] 麻贞贞, 赵萍, 吕继彩, 等. 系统性红斑狼疮患者外周单个核细胞中微 RNA-223 及核苷酸结合寡聚化结构域样受体家族蛋白 3 炎性小体的表达及临床意义[J]. *中华风湿病学杂志*, 2019, 23(1):10-14.
- [23] 李和军, 李频, 林顺平, 等. 抗核抗体谱中阳性的自身抗体数目对狼疮诊断的意义[J]. *重庆医学*, 2018, 47(2):200-202.
- [24] 宋佳, 孙淑艳. 非诊断标准抗磷脂抗体的研究进展[J]. *中国实验诊断学*, 2020, 24(4):694-697.
- [25] MOSCA M, COSTENBADER K H, JOHNSON S R, et al. Brief report: how do patients with newly diagnosed systemic lupus erythematosus present a multicenter cohort of early systemic lupus erythematosus to inform the development of new classification criteria [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2019, 71(1):91-98.
- [26] BENAGIANO M, BORGHI M O, ROMAGNOLI J, et al. Interleukin-17/Interleukin-21 and Interferon- γ producing T cells specific for β 2 Glycoprotein I in atherosclerosis inflammation of systemic lupus erythematosus patients with antiphospholipid syndrome[J]. *Haematologica*, 2019, 104(12):2519-2527.
- [27] 廖永强, 夏洪娇, 刘剑荣. 系统性红斑狼疮患者抗磷脂抗体与低水平补体 C3、C4 的关系[J]. *免疫学杂志*, 2016, 32(12):1053-1057.
- [28] JIA J, XIE J, LI H, et al. Cerebral blood flow abnormalities in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus [J]. *Lupus*, 2019, 28(9):1128-1133.
- (收稿日期:2021-02-12 修回日期:2021-06-28)