

• 论 著 •

特发性间质性肺炎急性加重期患者血清 decorin、SDC-4 水平测定的意义*

宋 然¹, 王利娟², 郭瑞霞¹, 王晓君¹, 刘 健^{3△}

河北省邯郸市第一医院: 1. 呼吸与危重症医学科二病区; 2. 检验科, 河北邯郸 056000; 3. 河北省邯郸市中心医院心外科, 河北邯郸 056008

摘要:目的 探讨特发性间质性肺炎(IIP)急性加重期患者血清核心蛋白多糖(decorin)、多配体蛋白聚糖-4(SDC-4)水平与预后的关系及其预测价值。方法 收集2016年2月至2019年11月该院收治的124例IIP急性加重期患者作为观察组,另选择同期该院收治的124例IIP临床稳定期患者作为对照组,比较两组患者血清 decorin、SDC-4 水平,根据观察组患者预后情况将其分为存活组(69例)和死亡组(55例),比较存活组和死亡组的临床资料及血清 decorin、SDC-4 水平,分析 IIP 急性加重期患者预后的影响因素,采用受试者工作特征曲线评估血清 decorin、SDC-4 对 IIP 急性加重期患者预后的预测价值。结果 与对照组比较,观察组患者血清 decorin 水平明显升高,SDC-4 水平明显下降,差异均有统计学意义($P<0.05$)。与存活组比较,死亡组患者血清 decorin 水平明显升高,SDC-4 水平明显下降,第1秒用力呼气容积(FEV1)和最大自主分钟通气量(MVV)均明显下降,差异均有统计学意义($P<0.05$)。血清 decorin 水平 $\geq 12.70 \mu\text{mol/L}$ 是 IIP 急性加重期患者预后的危险因素($OR=1.696, P<0.05$);SDC-4 水平 $\geq 10.70 \mu\text{mol/L}$ 、FEV1 $\geq 38.57\%$ 和 MVV $\geq 59.19 \text{ L}$ 是 IIP 急性加重期患者预后的保护因素($OR=0.739, 0.529, 0.492, P<0.05$)。血清 decorin 联合 SDC-4 检测诊断 IIP 急性加重期患者预后的曲线下面积为 0.852,灵敏度、特异度分别为 87.23%、86.71%,明显高于血清 decorin、SDC-4 单独检测。结论 IIP 急性加重期患者血清 decorin 水平升高及 SDC-4 水平下降与 IIP 急性加重期患者不良预后相关,二者联合检测可作为临床辅助评估 IIP 急性加重期患者预后的有效指标。

关键词:核心蛋白多糖; 多配体蛋白聚糖-4; 特发性间质性肺炎; 急性加重期; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.23.012 **中图法分类号:**R563.13;R446.1

文章编号:1673-4130(2021)23-2876-05 **文献标志码:**A

Significance of serum decorin and SDC-4 levels in patients with acute exacerbation stage idiopathic interstitial pneumonia*

SONG Ran¹, WANG Lixian², GUO Ruixia¹, WANG Xiaojun¹, LIU Jian^{3△}

1. Department of Respiratory and Critical Medical Second Ward; 2. Department of Clinical Laboratory, Handan First Hospital of Hebei Province, Handan, Hebei 056000, China; 3. Department of Cardiac Surgery, Handan Central Hospital of Hebei Province, Handan, Hebei 056008, China

Abstract: Objective To explore the relationship between serum core protein polysaccharide (decorin) and polyligand proteoglycan-4 (SDC-4) levels in patients with idiopathic interstitial pneumonia (IIP) in the acute exacerbation stage and prognosis, and its predictive value. **Methods** A total of 124 patients with acute exacerbation stage IIP admitted to the hospital from February 2016 to November 2019 were collected as the observation group, and 124 patients with clinically stable stage IIP admitted to the hospital during the same period were selected as the control group. The serum decorin and SDC-4 levels of the two groups of patients were compared. According to the prognosis of the observation group, they were divided into the survival group (69 cases) and the death group (55 cases). Compared the clinical data, serum decorin and SDC-4 levels of survival group and death group. The factors affecting the prognosis of patients with acute exacerbation stage IIP were analyzed, and the receiver operating characteristic curve was used to evaluate the predictive value of serum decorin and SDC-4 on the prognosis of patients with acute exacerbation stage IIP. **Results** Compared with control group, the serum decorin level in observation group was significantly increased, and the SDC-4 level

* 基金项目:河北省2020年度医学科学研究课题计划(20200474)。
作者简介:宋然,女,副主任医师,主要从事呼吸与危重症方面的研究。△ 通信作者, E-mail:ljzxyy@163.com。
本文引用格式:宋然,王利娟,郭瑞霞,等.特发性间质性肺炎急性加重期患者血清 decorin、SDC-4 水平测定的意义[J].国际检验医学杂志,2021,42(23):2876-2880.

was significantly decreased, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Compared with survival group, the serum decorin level of the patients in death group was significantly increased, the SDC-4 level was significantly decreased, and the forced expiratory volume in the first second (FEV1) and the maximum voluntary minute ventilation (MVV) were significantly decreased, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Serum decorin level $\geq 12.70 \mu\text{mol/L}$ was a risk factor for the prognosis of patients with acute exacerbation stage IIP ($OR = 1.696, P < 0.05$); SDC-4 level $\geq 10.70 \mu\text{mol/L}$, FEV1 $\geq 38.57\%$ and MVV $\geq 59.19 \text{ L}$ were protective factors for the prognosis of patients with exacerbation stage IIP ($OR = 0.739, 0.529, 0.492, P < 0.05$). The area under the curve for the detection of serum decorin combined with SDC-4 to diagnose the prognosis of patients with acute exacerbation stage IIP was 0.852, and the sensitivity and specificity were 87.23% and 86.71%, which were significantly higher than those of serum decorin and SDC-4 alone.

Conclusion The increase of serum decorin level and the decrease of SDC-4 level in patients with acute exacerbation stage IIP are related to the poor prognosis of patients. The combined detection of the two might be used as effective indicator for clinical auxiliary assessment of the prognosis of patients with acute exacerbation stage IIP.

Key words: core protein polysaccharide; polyligand proteoglycan-4; idiopathic interstitial pneumonia; acute exacerbation stage; prognosis

特发性间质性肺炎(IIP)是一种弥漫性肺实质疾病,主要包括特发性肺纤维化、急性间质性肺炎、淋巴细胞性间质性肺炎和非特异性间质性肺炎等类型,其中以特发性肺纤维化为主,占有 IIP 的 60% 以上,非特异性间质性肺炎次之,其余类型 IIP 较少见^[1-2]。目前,将出现肺部感染、肺栓塞和无症状左心力衰竭的 IIP 定义为 IIP 急性加重期,并且急性加重期患者病死率约为 50%,患者的预后较差^[3]。IIP 的临床诊断主要以影像学诊断为主,但是存在诊断灵敏度低和诊断费用高等不足,因此,发展 IIP 的血清学诊断显得尤为重要^[4]。核心蛋白多糖(decorin)是一种糖蛋白分子,主要分布于结缔组织中,是细胞外基质的重要成分,具有调节细胞间黏附和促进炎症的功能,在肺纤维化患者中表达水平异常,能够作为肺纤维化的诊断指标^[5]。多配体蛋白聚糖-4(SDC-4)是一种跨膜硫酸肝素蛋白聚糖,能够与生长因子结合,起促进细胞分裂、增殖的作用,在肺纤维化和肺部炎症患者中表达水平异常,在肺纤维化和肺部炎症的诊断中具有一定临床价值^[6-7]。目前,缺乏 IIP 急性加重期的有效血清学诊断指标,本研究对血清 decorin、SDC-4 水平进行检测,旨在探讨其在 IIP 急性加重期患者中的水平及其与患者预后的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 2 月至 2019 年 11 月本院收治的 124 例 IIP 急性加重期患者作为观察组,其中男 65 例,女 59 例;年龄 48~77 岁,平均 (62.26 ± 13.74) 岁;体质指数(BMI)为 $19 \sim 26 \text{ kg/m}^2$,平均 $(23.29 \pm 2.19) \text{ kg/m}^2$ 。胸部 CT 检查显示双肺有磨玻璃影,双肺可闻见爆裂音,无杵状指,第 1 秒用力呼气容积(FEV1)和最大自主分钟通气量(MVV)肺功能指标严重下降。37 例有吸烟史,24 例有酗酒史,33 例有高血压史,19 例有糖尿病史。根据患者随访 1 个月后的预后情况将患者进一步分为存活组(69 例)和死亡组(55 例)。纳入标准:(1)经 X 线片、胸部 CT 和

肺功能检查确诊为 IIP 患者,符合中华医学会发布的《2018 年特发性肺纤维化诊断临床实践指南与 2018 年特发性肺纤维化诊断专家共识解读》中 IIP 相关诊断标准^[8];(2)入院前 6 个月内无外科手术史;(3)可完成各项检查并积极配合的患者;(4)胸部 CT 检查结果显示两肺有磨玻璃影,出现呼吸困难症状且无心脏疾病及明显感染,处于急性加重期的患者^[9]。排除标准:(1)肝肾功能异常患者;(2)存在自身免疫性疾病;(3)存在全身性感染性疾病;(4)合并肿瘤患者;(5)近期接受过糖皮质激素治疗患者;(6)继发性肺病变患者。另选择同期本院收治的 124 例 IIP 临床稳定期患者作为对照组,患者符合 IIP 的临床诊断标准^[8],其中男 68 例,女 56 例;年龄 49~76 岁,平均 (62.69 ± 12.58) 岁;BMI 为 $19 \sim 26 \text{ kg/m}^2$,平均 BMI $(23.01 \pm 2.59) \text{ kg/m}^2$;35 例有吸烟史,21 例有酗酒史,31 例有高血压史,22 例有糖尿病史。两组患者年龄、性别比例、BMI 和吸烟史等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。临床研究开展前均与患者签署知情同意书,本研究经过本院伦理委员会审核批准。

1.2 血清 decorin 和 SDC-4 水平及生化指标检测 患者入院后抽取空腹静脉血 5 mL,室温静置 30 min 后以 5 000 r/min 离心 20 min,离心半径 12.5 cm。将上清液转移至另一洁净离心管中,−80 ℃ 冻存用于后续检测。采用酶联免疫吸附试验检测 decorin 和 SDC-4 水平,分别使用 decorin 检测试剂盒(美国 Abcam 科技有限公司,批号 ab99998)和 SDC-4 检测试剂盒(美国 Abcam 科技有限公司,批号 ab213830)进行检测,实验操作严格按照试剂盒说明书执行。采用全自动生化分析仪(美国贝克曼库尔特科技有限公司,型号 AU5800)检测总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、载脂蛋白、清蛋白和总胆红素水平,采用血糖检测仪(美国罗氏诊断科技有限公司,型号 BT2089)检测血糖水平。

1.3 观察指标 比较存活组和死亡组患者性别、年

龄、BMI、吸烟史、酗酒情况、高血压史、糖尿病史、血糖、总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、载脂蛋白、清蛋白、总胆红素、decorin 和 SDC-4 水平。采用肺功能检测仪(日本杰斯特科技有限公司,型号 HI-105)检测 FEV1 和 MVV。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件对数据进行分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以 n/n 表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用多因素 Logistic 回归模型分析预后的影响因素,以 IIP 急性加重期患者的平均值作为临界值^[10];采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)的曲线下面积(AUC)分析各项指标对 IIP 急性加重期患者预后的诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 对照组和观察组患者血清 decorin、SDC-4 水平比较 观察组患者血清 decorin 水平明显高于对照组,血清 SDC-4 水平明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 存活组和死亡组患者各项临床资料比较 存活组和死亡组患者性别、年龄、BMI、吸烟史、酗酒情况、高血压史、糖尿病史、血糖、三酰甘油、总胆固醇、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、载脂蛋白、清蛋白和总胆红素水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);死亡组患者血清 decorin 水平明显高于存活组,而血清 SDC-4 水平、FEV1 和 MVV 均明显低于存活组,差异均有

统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 IIP 急性加重期患者预后影响因素的多因素 Logistic 回归分析 以患者是否存活作为因变量,其中 0=存活,1=死亡,表 2 中差异有统计学意义的变量作为自变量进行多因素逐步 Logistic 回归分析($\alpha_{\text{入}} = 0.05, \alpha_{\text{出}} = 0.10$),结果显示,血清 decorin 水平 $\geq 12.70 \mu\text{mol/L}$ 是 IIP 急性加重期患者预后的危险因素($OR = 1.696, P < 0.05$);血清 SDC-4 水平 $\geq 10.70 \mu\text{mol/L}$ 、FEV1 $\geq 38.57\%$ 和 MVV $\geq 59.19 \text{ L}$ 是 IIP 急性加重期患者预后的保护因素($OR = 0.739, 0.529, 0.492, P < 0.05$)。见表 3。

表 1 对照组和观察组患者血清 decorin、SDC-4 水平比较($\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$)

组别	<i>n</i>	decorin	SDC-4
对照组	124	1.19±0.33	58.74±10.32
观察组	124	12.70±3.11	10.70±2.61
<i>t</i>		30.693	33.659
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.4 血清 decorin、SDC-4 水平对 IIP 急性加重期患者预后的诊断价值分析 采用 ROC 曲线评估血清 decorin、SDC-4 水平对 IIP 急性加重期患者预后的诊断价值,结果显示,血清 decorin 联合 SDC-4 检测对 IIP 急性加重期患者预后的诊断价值高于各项指标单独检测,见表 4、图 1。

表 2 存活组和死亡组患者各项临床资料比较[$n/n, \bar{x} \pm s$]

组别	<i>n</i>	性别 (男/女)	年龄 (岁)	BMI (kg/m^2)	吸烟史 (有/无)	酗酒情况 (有/无)	高血压史 (有/无)	糖尿病史 (有/无)	血糖 (mmol/L)	三酰甘油 (mmol/L)
存活组	69	37/32	61.52±12.35	23.15±2.18	20/49	12/57	17/52	10/59	6.08±1.69	1.90±0.53
死亡组	55	28/27	63.19±13.38	23.47±2.32	17/38	12/43	16/39	9/46	6.21±2.00	2.08±0.67
χ^2/t		0.090	0.721	0.789	0.054	0.384	0.311	0.083	0.392	1.671
<i>P</i>		0.764	0.472	0.432	0.816	0.535	0.577	0.774	0.696	0.097

组别	<i>n</i>	总胆固醇 (mmol/L)	低密度脂蛋白 (mmol/L)	高密度脂蛋白 (mmol/L)	载脂蛋白 (mmol/L)	清蛋白 (g/L)	总胆红素 ($\mu\text{mol/L}$)	decorin ($\mu\text{mol/L}$)	SDC-4 ($\mu\text{mol/L}$)	FEV1 (%)	MVV (L)
存活组	69	5.07±1.21	2.13±0.59	1.38±0.38	1.11±0.31	39.65±11.01	13.84±3.52	8.15±1.99	14.77±3.60	44.62±5.25	69.73±8.20
死亡组	55	5.21±1.68	2.32±1.23	1.27±0.41	1.18±0.38	41.01±13.23	13.07±3.03	18.41±4.49	5.59±1.36	30.64±3.44	46.07±5.18
χ^2/t		0.539	1.131	1.546	1.130	0.625	1.286	17.014	17.883	17.040	18.631
<i>P</i>		0.591	0.260	0.125	0.261	0.533	0.201	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 IIP 急性加重期患者预后影响因素的多因素 Logistic 回归分析

指标	赋值	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)
decorin	0= $<12.70 \mu\text{mol/L}$, 1= $\geq 12.70 \mu\text{mol/L}$	0.741	0.106	8.912	<0.001	1.696(1.235~3.183)
SDC-4	0= $<10.70 \mu\text{mol/L}$, 1= $\geq 10.70 \mu\text{mol/L}$	-0.849	0.092	10.201	<0.001	0.739(0.332~0.957)
FEV1	0= $<38.57\%$, 1= $\geq 38.57\%$	-0.901	0.101	6.018	0.011	0.529(0.307~0.814)
MVV	0= $<59.19 \text{ L}$, 1= $\geq 59.19 \text{ L}$	-0.885	0.139	5.418	0.019	0.492(0.254~0.799)

表 4 血清 decorin、SDC-4 水平对 IIP 急性加重期患者预后的诊断价值

变量	AUC	95%CI	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
decorin	0.730	0.527~0.832	12.87 μmol/L	61.67	64.83	0.265
SDC-4	0.740	0.538~0.893	10.75 μmol/L	63.46	71.35	0.348
decorin+SDC-4	0.852	0.751~0.954	—	87.23	86.71	0.739

注：—表示无数据。

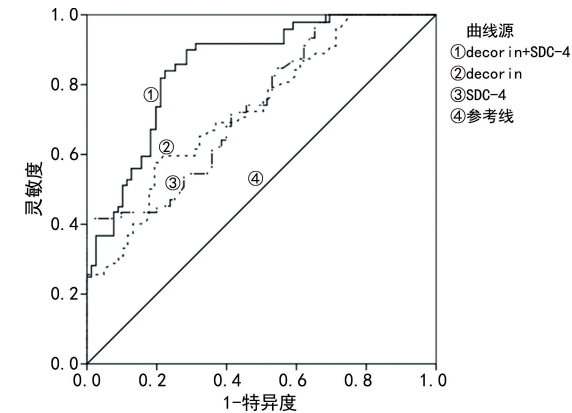


图 1 血清 decorin、SDC-4 水平对 IIP 急性加重期患者预后的 ROC 曲线

3 讨 论

IIP 发展至急性加重期会导致患者病情急剧恶化和肺功能严重下降,如治疗不及时或治疗不当往往会导致患者死亡。即便予以适当的治疗其病死率仍然较高,临床上对其发病机制仍然缺乏了解^[11-12],因此,寻找与 IIP 急性加重期患者死亡密切相关的标志物,并将其应用于 IIP 急性加重期患者的预后预测有重要临床价值。

本研究发现,IIP 急性加重期死亡患者肺功能指标 FEV1 和 MVV 明显下降,并且是 IIP 急性加重期患者预后的影响因素,与 ARAI 等^[13]的研究结果一致。分析其原因可能是因为处于急性加重期的 IIP 患者出现严重的肺部损伤和肺功能障碍,进而导致患者死亡^[14]。本研究还表明,IIP 急性加重期患者血清 decorin 水平明显升高,表明 decorin 会促进 IIP 发展至急性加重期,分析其原因可能是因为 IIP 发病过程中 decorin 分泌量增加,诱导趋化因子和炎症细胞因子的表达,从而加剧肺部损伤^[15]。中性粒细胞的转移需要趋化因子和炎症细胞因子作用,decorin 诱导表达的趋化因子和炎症细胞因子作用于中性粒细胞,使其发生转移和浸润,大量中性粒细胞浸润至 IIP 患者的肺部组织中造成弥漫性肺泡损伤^[16]。进一步研究发现,血清 decorin 水平升高与 IIP 急性加重期患者的不良预后密切相关,分析其原因可能是因为 decorin 会促进肺纤维化发生。有研究发现,decorin 能够促进纤维蛋白合成,进而引起肺纤维化^[17-18]。因此,IIP 急性加重期患者 decorin 水平升高会促进肺纤维化形成,由于肺纤维化会导致肺泡细胞的氧气输送功能和损伤修复功能下降,进而导致患者出现呼吸衰竭而

死亡。

本研究发现,SDC-4 在 IIP 急性加重期患者中明显降低,分析其原因可能是因为 SDC-4 能够抑制肺纤维化过程。TANINO 等^[19]研究显示,SDC-4 能够抑制肿瘤生长因子-β 信号通路,进而抑制肺纤维化。由于肿瘤生长因子-β 信号通路的下游靶基因中的金属基质蛋白酶和纤维蛋白等在肺纤维化过程中起促进作用,因此,IIP 患者血清 SDC-4 水平下降会活化肿瘤生长因子-β 信号通路,使肺纤维化程度加剧,继而导致患者病情进入急性加重期^[20-21]。进一步研究发现,血清 SDC-4 水平下降是 IIP 急性加重期患者不良预后的危险因素,分析其原因可能与 SDC-4 能够抑制氧化应激反应过程有关。LIPPHARDT 等^[22]研究发现,SDC-4 能够通过抑制核因子-κB 信号通路抑制氧化应激反应加剧。IIP 患者中普遍存在氧化应激反应,产生的大量过氧离子和超氧离子等氧自由基会对患者的肺泡造成损伤,使肺泡氧气输送功能下降,进而引起呼吸衰竭而导致患者死亡。同时,SDC-4 参与 c-Jun 氨基末端激酶信号通路的调节,c-Jun 氨基末端激酶信号通路能够促进肺组织细胞的增殖和损伤修复。因此,SDC-4 水平下降使 c-Jun 氨基末端激酶信号通路异常,使肺组织细胞的增殖和损伤修复功能紊乱,肺组织细胞大量死亡而导致患者出现肺功能下降,最终引起患者死亡^[23]。

本研究结果显示,血清 decorin 联合 SDC-4 检测预测 IIP 急性加重期患者预后的价值较高,AUC 为 0.852,灵敏度、特异度分别为 87.23%、86.71%,提示联合检测 IIP 急性加重期患者血清 decorin、SDC-4 水平可作为临床预测 IIP 急性加重期患者预后的重要生化标志物。但由于研究时间有限,本研究当前尚未对 IIP 急性加重期患者经临床治疗后的血清 decorin、SDC-4 水平予以检测,因此,检测二者水平是否可用于评估疗效及病情变化尚有待进一步研究验证。

综上所述,血清 decorin 水平升高及 SDC-4 水平下降与 IIP 发展至急性加重期及不良预后密切相关,血清 decorin 联合 SDC-4 检测有助于预测 IIP 急性加重期患者的预后,在 IIP 急性加重期患者预后预测中有一定临床价值。

参考文献

[1] 白艳玲,王春媛,侯衍修,等.特发性肺纤维化体液免疫学变化的临床意义[J].中国现代医学杂志,2015,25(18):

- 41-45.
- [2] 宋定云,张曙,张丽萍,等. 不同类型特发性间质性肺炎患者小气道病变的差异[J]. 中华医学杂志,2019,99(30):2325-2331.
- [3] MIYAMURA T, SAKAMOTO N, KAKUGAWA T, et al. Postoperative acute exacerbation of interstitial pneumonia in pulmonary and non-pulmonary surgery: a retrospective study[J]. *Respir Res*, 2019, 20(1):154-159.
- [4] COTTIN V, HIRANI N A, HOTCHKIN D L, et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases [J]. *Eur Respir Rev*, 2018, 27(150):180076.
- [5] KEHLET S N, BAGER C L, WILLUMSEN N, et al. Cathepsin-S degraded decorin are elevated in fibrotic lung disorders-development and biological validation of a new serum biomarker[J]. *BMC Pulm Med*, 2017, 17(1):110-115.
- [6] CHANG M Y, KANG I, GALEJR M, et al. Versican is produced by trif- and type I interferon-dependent signaling in macrophages and contributes to fine control of innate immunity in lungs[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2017, 313(6):1069-1086.
- [7] WU F, PENG Z, PARK P W, et al. Loss of syndecan-1 abrogates the pulmonary protective phenotype induced by plasma after hemorrhagic shock[J]. *Shock*, 2017, 48(3):340-345.
- [8] 韩茜,罗群. 2018 年特发性肺纤维化诊断临床实践指南与 2018 年特发性肺纤维化诊断专家共识解读[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(12):923.
- [9] THACKER P G, VARGAS S O, FISHMAN M P, et al. Current update on interstitial lung disease of infancy: new classification system, diagnostic evaluation, imaging algorithms, imaging findings, and prognosis[J]. *Radiol Clin North Am*, 2016, 54(6):1065-1076.
- [10] FUKUI M, TAKAMOCHI K, OH S, et al. Study on perioperative administration of a neutrophil elastase inhibitor for interstitial pneumonias[J]. *Ann Thorac Surg*, 2017, 103(6):1781-1787.
- [11] 丁彦,袁小亮,范海伟,等. TGF- β 1 在不同类型特发性间质性肺炎患者肺组织中的表达及其意义[J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(28):5491-5494.
- [12] KOLB M, BONDUE B, PESCI A, et al. Acute exacerbations of progressive-fibrosing interstitial lung diseases [J]. *Eur Respir Rev*, 2018, 27(150):180071.
- [13] ARAI T, KAGAWA T, SASAKI Y, et al. Heterogeneity of incidence and outcome of acute exacerbation in idiopathic interstitial pneumonia [J]. *Respirology*, 2016, 21(8):1431-1437.
- [14] KAKIUCHI Y, SAKATA S, NAKAMURA K, et al. Acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonia in a patient with hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial therapy using miriplatin[J]. *Intern Med*, 2019, 58(9):1329-1333.
- [15] LIU D, KONG F, YUAN Y, et al. Decorin-modified umbilical cord mesenchymal stem cells (MSCs) attenuate radiation-induced lung injuries via regulating inflammation, fibrotic factors, and immune responses[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018, 101(4):945-956.
- [16] KWON J H, KIM M, BAE Y K, et al. Decorin secreted by human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells induces macrophage polarization via CD44 to repair hyperoxic lung injury[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(19):4815-4819.
- [17] NIKAIDO T, TANINO Y, WANG X, et al. Serum decorin is a potential prognostic biomarker in patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(9):5346-5358.
- [18] BEGUM G, O'NEILL J, CHAUDHARY R, et al. Altered decorin biology in proliferative vitreoretinopathy: a mechanistic and cohort study[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(12):4929-4936.
- [19] TANINO Y, WANG X, NIKAIDO T, et al. Syndecan-4 inhibits the development of pulmonary fibrosis by attenuating TGF- β signaling[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(20):4989-4992.
- [20] WEE Y M, GO H, CHOI M Y, et al. Tissue-resident natural killer cells exacerbate tubulointerstitial fibrosis by activating transglutaminase 2 and syndecan-4 in a model of aristolochic acid-induced nephropathy[J]. *BMB Rep*, 2019, 52(9):554-559.
- [21] BORLAND S J, MORRIS T G, BORLAND S C, et al. Regulation of vascular smooth muscle cell calcification by syndecan-4/FGF-2/PKC α signalling and cross-talk with TGF β [J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(13):1639-1652.
- [22] LIPPHARDT M, SONG J W, RATLIFF B B, et al. Endothelial dysfunction is a superinducer of syndecan-4: fibrogenic role of its ectodomain[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2018, 314(3):484-496.
- [23] GE J, CHENG X, YUAN C, et al. Syndecan-4 is a novel therapeutic target for intervertebral disc degeneration via suppressing JNK/p53 pathway[J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(5):766-776.