

• 论 著 •

血清 MIP-2、PKM2、D-D 与慢性阻塞性肺疾病患者病情、炎症因子及预后的相关性研究*

随丽园¹, 何洪英^{2△}, 杨刘阳³

1. 衡水市第四人民医院呼吸内科, 河北衡水 053000; 2. 邯郸市中心医院呼吸内科, 河北邯郸 056001;
3. 邯郸市第一医院呼吸与危重症科, 河北邯郸 056001

摘要:目的 探讨血清巨噬细胞炎性蛋白-2(MIP-2)、丙酮酸激酶 M2(PKM2)、D-二聚体(D-D)与慢性阻塞性肺疾病患者病情、炎症因子及预后的相关性研究。方法 选取 2022 年 2 月至 2024 年 2 月衡水市第四人民医院 216 例慢性阻塞性肺疾病患者为研究对象, 根据病情严重程度分为轻度组($n=62$)、中度组($n=92$)、重度组($n=38$)和极重度组($n=24$), 根据预后分为预后良好组($n=151$)与预后不良组($n=65$)。采用酶联免疫吸附试验检测 MIP-2、PKM2 及白细胞介素(IL)-8、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-10、降钙素原(PCT)水平, 免疫比浊法检测血浆 D-D 及 C 反应蛋白(CRP)水平。采用 Pearson 相关分析血清 MIP-2、PKM2、D-D 水平与炎症因子指标的相关性, 采用多因素 Logistic 回归分析预后不良的影响因素, 采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 MIP-2、PKM2、D-D 水平对预后不良的预测价值。结果 血清 MIP-2、PKM2、D-D 水平在轻、中、重、极重度组中依次升高($P<0.05$)。预后不良组血清 MIP-2、PKM2、D-D 水平高于预后良好组($P<0.05$)。Pearson 相关分析结果表明, 血清 MIP-2、PKM2、D-D 水平与 IL-8、TNF- α 、CRP 和 PCT 均呈正相关($P<0.05$), 与 IL-10 呈负相关($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析表明, IL-8、IL-10、CRP、MIP-2、PKM2 和 D-D 水平是患者预后的影响因素($P<0.05$)。ROC 曲线表明, 血清 MIP-2、PKM2、D-D 水平联合预测患者预后不良的曲线下面积(AUC)明显大于 MIP-2、PKM2、D-D 单独预测的 AUC($Z=3.532, 2.813, 3.106$, 均 $P<0.05$)。结论 慢性阻塞性肺疾病患者血清 MIP-2、PKM2、D-D 水平升高, 与病情、炎症因子及预后相关, 三者联合对患者预后预测效能较高。

关键词:慢性阻塞性肺疾病; 巨噬细胞炎性蛋白-2; 丙酮酸激酶 M2; D-二聚体; 炎症因子; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2026.04.009 中图法分类号:R563.9

文章编号:1673-4130(2026)04-0433-06 文献标志码:A

Correlation of serum MIP-2, PKM2, D-D with the condition, inflammatory factors and prognosis of patients with chronic obstructive pulmonary disease*

SUI Liyuan¹, HE Hongying^{2△}, YANG Liuyang³

1. Department of Respiratory Medicine, Hengshui Fourth People's Hospital, Hengshui, Hebei 053000, China; 2. Department of Respiratory Medicine, Handan Central Hospital, Handan, Hebei 056001, China; 3. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Handan First Hospital, Handan, Hebei 056001, China

Abstract: Objective To investigate the correlation of serum macrophage inflammatory protein-2 (MIP-2), pyruvate kinase M2 (PKM2), D-dimer (D-D) with the condition, inflammatory factors and prognosis of patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Methods** A total of 216 patients with chronic obstructive pulmonary disease in the Hengshui Fourth People's Hospital from February 2022 to February 2024 were selected as the research objects. According to the severity of the disease, they were divided into mild group ($n=62$), moderate group ($n=92$), severe group ($n=38$) and extremely severe group ($n=24$). According to the prognosis, they were divided into a good prognosis group ($n=151$) and a poor prognosis group ($n=65$). The levels of MIP-2, PKM2, interleukin (IL)-8, tumor necrosis factor- α (TNF- α), IL-10 and procalcitonin (PCT) were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The levels of plasma D-D and C-reactive protein (CRP) were detected by immunoturbidimetry. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between serum MIP-2, PKM2, D-D levels and inflammatory factors. Multivariate Logistic regression analysis was

* 基金项目:河北省医学科学研究课题(20251355)。

作者简介:随丽园,女,主治医师,主要从事呼吸疾病相关研究。△ 通信作者, E-mail: vqvst0@163.com。

used to analyze the influencing factors of poor prognosis, and receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of MIP-2, PKM2, D-D levels for poor prognosis. **Results** The serum levels of MIP-2, PKM2 and D-D were increased in turn in the mild group, moderate group, severe group and extremely severe group ($P < 0.05$). The serum levels of MIP-2, PKM2, and D-D in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum levels of MIP-2, PKM2 and D-D were positively correlated with IL-8, TNF- α , CRP and PCT ($P < 0.05$), and negatively correlated with IL-10 ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that the levels of IL-8, IL-10, CRP, MIP-2, PKM2 and D-D were the influencing factors of the prognosis of patients ($P < 0.05$). ROC curve showed that the area under the curve (AUC) value of serum MIP-2, PKM2 and D-D levels in predicting poor prognosis of patients was significantly greater than that of MIP-2, PKM2 and D-D levels alone ($Z = 3.532, 2.813, 3.106$, all $P < 0.05$). **Conclusion** The serum levels of MIP-2, PKM2 and D-D in patients with COPD are increased, which are related to the condition, inflammatory factors and prognosis. The combination of the three has a high predictive effect on the prognosis of patients.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; macrophage inflammatory protein-2; pyruvate kinase M2; D-dimer; inflammatory factors; prognosis

慢性阻塞性肺疾病是以持续性气流受限为特征的常见慢性呼吸系统疾病,其病理机制涉及气道、肺实质和肺血管的慢性炎症反应,据统计 2021 年慢性阻塞性肺疾病发病率为 215.62/100 000,死亡率为 45.22/100 000,近年来呈现逐年递减趋势,且高于全球水平,给社会和家庭带来了沉重负担^[1]。因此,寻找能够准确评估病情和预测预后的生物标志物对于改善慢性阻塞性肺疾病患者的临床结局具有重要意义。随着对慢性阻塞性肺疾病炎症机制的深入研究,多种炎症介质和细胞因子被发现与疾病发生发展密切相关。巨噬细胞炎性蛋白-2(MIP-2)是单核细胞和中性粒细胞激活产生的促炎因子,参与免疫及炎症调节过程^[2]。石永传等^[3]研究发现,慢性阻塞性肺疾病大鼠血清 MIP-2 水平与肺泡巨噬细胞活力相关。丙酮酸激酶 M2(PKM2)是糖酵解途径中的关键酶,参与细胞能量代谢过程,在多种疾病发生过程中活性增加^[4]。LI 等^[5]研究发现,慢性阻塞性肺疾病小鼠肺组织和肺上皮细胞 PKM2 表达增加,与气道炎症和上皮-间充质转化呈正相关。D-二聚体(D-D)是纤维蛋白降解产物,是体内纤溶系统激活的标志物,高水平 D-D 与血栓形成和溶解过程有关^[6]。章勇等^[7]研究发现,慢性阻塞性肺疾病患者 D-D 高表达与病情严重程度和预后相关。目前,关于血清 MIP-2、PKM2、D-D 与慢性阻塞性肺疾病患者病情、炎症因子及预后关系的相关研究较少。基于此,本研究将通过检测慢性阻塞性肺疾病患者血清 MIP-2、PKM2、D-D 水平,分析其与患者病情、炎症因子水平及临床预后的关系,旨在为改善患者预后提供数据支撑。

1 资料与方法

1.1 一般资料 经衡水市第四人民医院伦理委员会审批同意[批号:(2021)伦审第(93)号],选取 2022 年 2 月至 2024 年 2 月衡水市第四人民医院共 216 例慢性阻塞性肺疾病患者为研究对象,其中男 147 例,女

69 例,平均年龄(69.23 ± 7.35)岁。纳入标准:(1)患者诊断符合指南要求标准^[8];(2)年龄 ≥ 40 岁,临床资料完整。排除标准:(1)合并肺泡灌洗及肺部手术史者;(2)合并支气管哮喘、支气管扩张、肺结核及其他呼吸系统疾病者;(3)合并恶性肿瘤、全身严重感染和神经疾病者;(4)近 1 个月内接受免疫抑制剂等治疗者。

1.2 方法

1.2.1 血清 MIP-2、PKM2 和血浆 D-D 水平检测 所有患者入院当天采集外周静脉血分为 2 份,一部分直接离心获得血清标本,采用酶联免疫吸附试验检测 MIP-2、PKM2 水平;另一部分直接向血液标本中加入 3.2%枸橼酸钠抗凝剂,离心,采用免疫比浊法检测血浆 D-D 水平。由检验科完成检验过程,MIP-2、PKM2 检测试剂盒均购自上海酶联生物公司,货号为 ml060005 和 ml057987;D-D 检测由 STAGO 公司全自动凝血仪测定。

1.2.2 慢性阻塞性肺疾病病情严重程度及预后评估分组 对所有慢性阻塞性肺疾病患者采用肺功能测试结果全球倡议(GOLD)分级系统评估病情严重程度,所有患者使用支气管扩张剂后的第一秒用力呼气容积(FEV_1)占用力肺活量(FVC)百分比(FEV_1/FVC)、 FEV_1 占预计值的百分比($FEV_1\%$)评估气流受限严重程度。具体分级如下:轻度组($n = 62$, $FEV_1\% \geq 80\%$, $FEV_1/FVC < 70\%$)、中度组($n = 92$, $50\% \leq FEV_1\% < 80\%$, $FEV_1/FVC < 70\%$)、重度组($n = 38$, $30\% \leq FEV_1\% < 50\%$, $FEV_1/FVC < 70\%$)和极重度组($n = 24$, $FEV_1\% < 30\%$, $FEV_1/FVC < 70\%$)。

所有患者在出院后接受为期 1 年的电话及门诊复诊随访,随访截至 2025 年 2 月。预后良好组($n = 151$)判定标准为患者经过对症治疗后,缺氧、呼吸困难、咳嗽等症状显著缓解,并且在康复出院后的 1 年内仍然存活且未出现相关并发症;预后不良组($n =$

65)为患者在出院后 1 年内出现缺氧、呼吸困难、咳嗽等症状再次住院或死亡。

1.2.3 临床资料收集 收集不同预后研究对象性别、年龄、体重指数(BMI)、病程、吸烟史、饮酒史、高血压、高血脂、糖尿病、冠心病、机械通气及炎症因子水平如白细胞介素(IL)-8、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-10、C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT),其中 IL-8、TNF- α 、IL-10 和 PCT 检测采用酶联免疫吸附试验检测,检测试剂盒均购自上海酶联公司,货号分别为 ml028580、ml064303、ml064299 和 ml106700,CRP 检测采用免疫比浊法,配套试剂为南京建成生物,货号 E023-1-1。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 软件对数据进行处理和分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验或单因素方差分析;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关分析血清 MIP-2、PKM2、D-D 水平与炎症因子指标的相关性,采用多因素 Logistic 回归分析预后不良影响因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 MIP-2、PKM2、D-D 水平对预后不良的预测价值。

2 结果

2.1 不同病情严重程度患者血清 MIP-2、PKM2、D-D 水平比较 血清 MIP-2、PKM2、D-D 水平在轻、中、重、极重度组中依次升高($P < 0.05$),见表 1。

表 1 不同病情严重程度患者血清 MIP-2、PKM2、D-D 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	MIP-2(ng/L)	PKM2(μ g/L)	D-D(mg/L)
轻度组	62	58.08 \pm 13.44	13.74 \pm 2.58	0.31 \pm 0.05
中度组	92	67.26 \pm 15.28 ^a	18.93 \pm 3.93 ^a	0.36 \pm 0.08 ^a
重度组	38	72.47 \pm 15.62 ^{ab}	25.10 \pm 5.27 ^{ab}	0.52 \pm 0.12 ^{ab}
极重度组	24	82.69 \pm 14.06 ^{abc}	32.92 \pm 6.59 ^{abc}	0.60 \pm 0.10 ^{abc}
<i>F</i>		18.454	138.652	101.754
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与轻度组比较,^a $P < 0.05$;与中度组比较,^b $P < 0.05$;与重度组比较,^c $P < 0.05$;与极重度组比较,^d $P < 0.05$ 。

2.2 不同预后患者临床资料比较 不同预后患者 IL-8、TNF- α 、IL-10、CRP、PCT、MIP-2、PKM2、D-D 水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 不同预后患者临床资料比较[n (%)或 $\bar{x} \pm s$]

项目	预后良好组	预后不良组	χ^2/t	<i>P</i>
	(<i>n</i> =151)	(<i>n</i> =65)		
性别			2.297	0.130
男	98(64.90)	49(75.38)		
女	53(35.10)	16(24.62)		
年龄(岁)	68.76 \pm 7.26	70.32 \pm 7.46	1.437	0.152
BMI(kg/m ²)	22.66 \pm 2.71	22.34 \pm 2.38	0.825	0.410

续表 2 不同预后患者临床资料比较[n (%)或 $\bar{x} \pm s$]

项目	预后良好组	预后不良组	χ^2/t	<i>P</i>
	(<i>n</i> =151)	(<i>n</i> =65)		
病程(kg/m ²)	4.26 \pm 1.03	4.34 \pm 0.94	0.537	0.592
吸烟史			2.025	0.155
有	112(74.17)	54(83.08)		
无	39(25.83)	11(16.92)		
饮酒史			0.237	0.627
有	109(72.19)	49(75.38)		
无	42(27.81)	16(24.62)		
高血压			2.565	0.109
有	92(60.93)	47(72.31)		
无	59(39.07)	18(27.69)		
高血脂			0.381	0.537
有	56(37.09)	27(41.54)		
无	95(62.91)	38(58.46)		
糖尿病			2.652	0.103
有	27(17.88)	18(27.69)		
无	124(82.12)	47(72.31)		
冠心病			0.866	0.352
有	46(30.46)	24(36.92)		
无	105(69.54)	41(63.08)		
机械通气			0.252	0.616
有	126(83.44)	56(86.15)		
无	25(16.56)	9(13.85)		
IL-8(ng/mL)	0.56 \pm 0.10	0.64 \pm 0.14	4.753	<0.001
TNF- α (μ g/L)	6.68 \pm 1.56	7.62 \pm 1.64	3.999	<0.001
IL-10(ng/L)	24.69 \pm 6.06	20.04 \pm 4.24	5.619	<0.001
CRP(mg/L)	75.62 \pm 17.16	92.33 \pm 18.92	6.362	<0.001
PCT(μ g/L)	0.43 \pm 0.10	0.48 \pm 0.11	3.269	0.001
MIP-2(ng/L)	62.40 \pm 11.82	78.51 \pm 16.90	8.020	<0.001
PKM2(μ g/L)	18.23 \pm 3.84	24.39 \pm 5.12	9.740	<0.001
D-D(mg/L)	0.36 \pm 0.09	0.49 \pm 0.12	8.770	<0.001

2.3 血清 MIP-2、PKM2、D-D 水平与炎症因子的相关性分析 Pearson 相关分析结果表明,血清 MIP-2、PKM2、D-D 水平与炎症因子 IL-8、TNF- α 、CRP、PCT 均呈正相关($P < 0.05$),和 IL-10 呈负相关($P < 0.05$),见表 3。

表 3 血清 MIP-2、PKM2、D-D 水平与炎症因子相关性分析

指标	MIP-2		PKM2		D-D	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
	IL-8	0.436	<0.001	0.457	<0.001	0.456
TNF- α	0.405	<0.001	0.424	<0.001	0.411	<0.001
IL-10	-0.453	<0.001	-0.499	<0.001	-0.482	<0.001
CRP	0.486	<0.001	0.514	<0.001	0.503	<0.001
PCT	0.392	<0.001	0.427	<0.001	0.408	<0.001

2.4 多因素 Logistic 回归分析患者预后不良影响因素 以患者预后状态为因变量(不良=1,良好=0),以表 2 中差异有统计学意义的指标为自变量(连续变量赋值)行多因素 Logistic 回归分析。结果表明,炎症因子 IL-8、IL-10、CRP 和血清 MIP-2、PKM2 和 D-D 水平是患者预后的影响因素($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 血清 MIP-2、PKM2、D-D 水平对预后不良患者

预测价值分析 以患者预后状态为因变量(不良=1,良好=0),以血清 MIP-2、PKM2、D-D 水平为自变量绘制 ROC 曲线。结果表明,血清 MIP-2、PKM2、D-D 水平联合预测患者预后不良的曲线下面积(AUC)为 0.834,明显大于 MIP-2、PKM2、D-D 单独预测的 AUC($Z = 3.532, 2.813, 3.106$,均 $P < 0.05$),见表 5。

表 4 多因素 Logistic 分析患者预后不良影响因素

因素	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
IL-8	0.689	0.216	10.179	1.992	1.304~3.042	0.001
IL-10	-0.642	0.211	9.271	0.526	0.348~0.795	0.002
CRP	0.949	0.329	8.326	2.584	1.356~4.924	0.004
MIP-2	1.062	0.288	13.587	2.891	1.644~5.084	<0.001
PKM2	1.242	0.359	11.966	3.462	1.713~6.997	0.001
D-D	1.105	0.276	16.027	3.019	1.758~5.186	<0.001

表 5 血清 MIP-2、PKM2、D-D 水平对预后不良患者预测价值分析

变量	AUC	最佳临界值	灵敏度(%)	特异度(%)	95%CI	约登指数
MIP-2	0.801	72.937 ng/L	67.70	84.80	0.732~0.870	0.525
PKM2	0.844	21.553 μ g/L	75.40	78.80	0.786~0.902	0.542
D-D	0.834	0.431 mg/L	76.90	78.10	0.776~0.891	0.550
联合预测	0.940	—	87.70	94.00	0.905~0.976	0.817

注:—为此项无数据。

3 讨论

慢性阻塞性肺疾病是一种以持续性气流受限为特征的慢性呼吸系统疾病,患者伴随呼吸困难、慢性咳嗽及咳痰等典型症状,其由于长期暴露于有害颗粒或气体引发气道和肺实质的慢性炎症反应,造成气道黏膜肿胀、黏液分泌增加和肺组织结构破坏,从而导致疾病发生^[9]。近年来针对慢性阻塞性肺疾病治疗方法不断优化,但仍存在较高预后不良率,许多患者仍面临频繁急性加重、肺功能持续下降及较高死亡风险^[10]。目前生物标志物与疾病进展和预后关系受到人们关注,但受到多种潜在因素影响,单一标志物难以准确预测患者预后^[11]。因此,联合多指标预测慢性阻塞性肺疾病患者预后状况,提前干预是改善患者预后的重要方式。

MIP-2 是 CXC 趋化因子家族成员,由 74 个氨基酸组成,通过与 G 蛋白偶联受体结合,发挥促炎趋化作用。EOM 等^[12]研究发现,慢性阻塞性肺疾病小鼠 MIP-2 水平与中性粒细胞和巨噬细胞的免疫细胞浸润有关,进而造成肺损伤。KAUR 等^[13]研究发现,慢性阻塞性肺疾病小鼠血清 MIP-2 水平升高,与多种促炎因子水平呈正相关。在本研究中慢性阻塞性肺疾病患者血清 MIP-2 水平随病情严重程度增加而升高,与预后不良密切相关,提示 MIP-2 参与疾病进展和患

者预后过程,推测可能的机制是慢性阻塞性肺疾病发生时气道和肺组织的炎症反应持续存在,中性粒细胞迁移到炎症部位并释放趋化因子 MIP-2,同时吸引炎症细胞的募集和激活,导致慢性炎症状态发生及病情进展^[14];此外,MIP-2 吸引炎症细胞到达气道和肺组织时释放蛋白酶等直接损伤肺组织,造成气道重塑发生,最终导致预后不良风险增加^[15]。

PKM2 是丙酮酸激酶亚型之一,由 4 个亚基组成,负责将磷酸烯醇式丙酮酸转化为丙酮酸并同时生成 ATP,是糖酵解最后一步催化反应,与细胞的增殖和分化有关。XIANG 等^[16]研究发现 PKM2 过表达促进脂多糖诱导的肺泡巨噬细胞极化和糖酵解过程,加重肺损伤。SUN 等^[17]研究发现 PKM2 参与急性肺损伤中性粒细胞的浸润过程,降低 PKM2 水平,对急性肺损伤具有保护作用。在本研究中血清 PKM2 水平升高与慢性阻塞性肺疾病病情严重程度增加有关,预后不良患者血清 PKM2 水平高于预后良好患者,提示慢性阻塞性肺疾病进展及预后与 PKM2 有关,推测可能的机制是慢性阻塞性肺疾病发生时 PKM2 通过调节线粒体自噬,影响线粒体功能状态,导致细胞能量代谢紊乱和肺损伤发生^[18];同时 PKM2 调节糖酵解途径,增加乳酸生成,激活炎症细胞并促进其增殖,导致体内炎症水平增加,进而影响病情进

展及预后^[19]。

D-D 是纤维蛋白在纤溶酶作用下降解产生的小分子碎片,与体内纤溶系统活性改变有关,常用于诊断血栓性疾病,炎症状态下水平升高与炎症引起的凝血和纤溶系统激活有关。KAMSTRUP 等^[20]研究发现中重度慢性阻塞性肺疾病患者中血浆高 D-D 水平患者预后死亡风险增高。在本研究中病情较重慢性阻塞性肺疾病患者血浆 D-D 水平高于病情较轻患者,并且预后不良患者血浆 D-D 水平进一步升高,提示 D-D 水平升高与慢性阻塞性肺疾病患者病情及预后密切相关,推测可能的机制是慢性阻塞性肺疾病患者常伴有血流动力学改变如肺动脉高压和肺心病,肺循环阻力增加,导致右心负荷加重并引起血管内皮损伤,激活凝血系统,导致 D-D 水平升高^[21]。此外,患者存在持续气道和肺部炎症,炎症细胞释放多种炎症介质,激活凝血系统,致使血液处于高凝状态,致使血栓发生风险增加,并激活纤溶系统,导致纤溶产物 D-D 水平升高^[22]。

在本研究中 Pearson 相关分析结果表明,血清 MIP-2、PKM2、D-D 水平与炎症因子 IL-8、TNF- α 、CRP 和 PCT 呈正相关,与 IL-10 呈负相关,提示 MIP-2、PKM2、D-D 可能通过影响炎症反应水平参与患者病情进展及预后过程;多因素 Logistic 回归分析表明,IL-8、IL-10、CRP 和血清 MIP-2、PKM2 和 D-D 水平是患者预后影响因素,提示上述因素与患者预后相关,监测上述指标对评估患者预后具有较高临床意义;ROC 曲线分析结果表明,血清 MIP-2、PKM2、D-D 水平联合预测患者预后不良的 AUC 明显大于单独预测的 AUC,提示联合检测能够更准确地评估患者预后风险,具有较高临床应用价值,以减少患者预后不良风险。

综上所述,在本研究中慢性阻塞性肺疾病患者血清 MIP-2、PKM2、D-D 水平升高,与病情、炎症因子及预后相关,三者联合对患者预后预测效能较高。但本研究存在纳入的样本量相对较小、病例来源较为单一、随访时间较短、缺乏外部数据验证结果、未探究指标参与疾病进展和预后过程具体机制等局限性,仍需后续研究补充完善。

参考文献

[1] 沈敏,郁智慧,朱爱韬. 1992—2021 年中国慢性阻塞性肺疾病发病和死亡的年龄-时期-队列分析[J]. 预防医学, 2025, 37(2): 113-117.

[2] SAWANT K V, SEPURU K M, PENARANDA B, et al. Chemokine Cxcl1-Cxcl2 heterodimer is a potent neutrophil chemoattractant[J]. J Leukoc Biol, 2023, 114(6): 666-671.

[3] 石永传,周生辉,周敏,等. 雾化吸入乙酰半胱氨酸对慢性阻塞性肺疾病大鼠模型肺巨噬细胞活力的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(19): 2794-2797.

[4] BIE J, LI R, LI Y, et al. PKM2 aggregation drives metabolism reprogramming during aging process[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 5761.

[5] LI D, SHEN C, LIU L, et al. PKM2 regulates cigarette smoke-induced airway inflammation and epithelial-to-mesenchymal transition via modulating PINK1/Parkin-mediated mitophagy[J]. Toxicology, 2022, 477: 153251.

[6] TAYAL D, JAIN P, GOSWAMI B. D-dimer-a multifaceted molecule[J]. Horm Mol Biol Clin Investig, 2024, 45(2): 75-84.

[7] 章勇,薄维波,李静. 慢性阻塞性肺疾病患者 D-D、PCT、miR-146a 水平及意义[J]. 检验医学与临床, 2024, 21(22): 3275-3278.

[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. 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] 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.

[10] TAKANO T, TSUBOUCHI K, HAMADA N, et al. Update of prognosis and characteristics of chronic obstructive pulmonary disease in a real-world setting: a 5-year follow-up analysis of a multi-institutional registry[J]. BMC Pulm Med, 2024, 24(1): 556.

[11] HU X, XU J, LI P, et al. Correlation of serum Clara Cell secretory protein 16, plasma fibrinogen and serum amyloid a with the severity of acute exacerbated COPD and their combination in prognosis assessment[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2023, 18: 1949-1957.

[12] EOM J E, KIM G D, KIM Y I, et al. Bulb of *Lilium longiflorum* thunb extract fermented with *Lactobacillus acidophilus* reduces inflammation in a chronic obstructive pulmonary disease model[J]. J Microbiol Biotechnol, 2023, 33(5): 634-643.

[13] KAUR M, MALIK J, NAURA A S. Protective effect of oleo-gum resin of *Commiphora wightii* against elastase-induced chronic obstructive pulmonary disease-linked lung inflammation and emphysema: isolation and identification of key bioactive phytoconstituent[J]. J Ethnopharmacol, 2023, 314: 116623.

[14] SUNG Y Y, KIM M, YUK H J, et al. *Siraitia grosvenorii* extract attenuates airway inflammation in a mouse model of respiratory disease induced by particulate matter 10 plus diesel exhaust particles[J]. Nutrients, 2023, 15(19): 4140.

[15] WEI K, ZHANG X, YANG J, et al. Tobacco introduced *Perilla frutescens* and *Ocimum basilicum* genes attenuates neutrophilic inflammation in lung tissues of COPD rats[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2024, 271: 115956.

[16] XIANG Y, JIANG Z, YANG Z, et al. Ephedrine attenuates LPS-induced M1 polarization of alveolar macrophages via the PKM2-mediated glycolysis[J]. Toxicol Res, 2024, 13(5): tfae166. (下转第 444 页)

· 论 著 ·

NSCLC 患者造血生长因子及趋化因子表达谱特征与铂类化疗敏感性的关系分析*

于志强, 宫艳格, 庞红燕, 张连勇[△]

沧州市中心医院呼吸与危重症医学科二科, 河北沧州 061000

摘要:目的 分析非小细胞肺癌(NSCLC)患者造血生长因子及趋化因子表达谱特征,探讨其与患者铂类化疗敏感性的关系。方法 选取 2021 年 1 月至 2023 年 12 月于该院就诊的 183 例 NSCLC 患者为研究对象。所有患者均接受基于铂类的化疗方案,具体方案根据患者的情况选择。对患者持续随访并根据治疗敏感性分为敏感组和不敏感组。对比两组患者入组时一般临床资料、肿瘤病理特征、化疗相关特征、造血生长因子及趋化因子水平差异。采用多因素 Logistic 回归分析 NSCLC 患者铂类化疗不敏感相关的独立危险因素,构建回归预测模型并通过受试者工作特征(ROC)曲线分析模型预测 NSCLC 患者铂类化疗不敏感的价值。结果 入组的 183 例患者中完成化疗及随访患者 178 例,随访率为 97.3%,其中敏感组 86 例、不敏感组 92 例。敏感组年龄、合并糖尿病、美国东部肿瘤协作组体力状况(ECOG)评分 2 分、肿瘤最大径、低分化、IV 期患者比例及血清粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、促红细胞生成素(EPO)、CXC 趋化因子配体 12(CXCL12)、CC 趋化因子配体 2(CCL2)、CXC 趋化因子受体 4(CXCR4)水平均低于不敏感组($P < 0.05$),腺癌患者比例、化疗周期数高于不敏感组($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 G-CSF($OR = 2.209, 95\%CI 1.141 \sim 4.278$)、GM-CSF($OR = 1.541, 95\%CI 1.071 \sim 2.219$)、CXCL12($OR = 2.734, 95\%CI 1.130 \sim 6.615$)、CCL2($OR = 1.078, 95\%CI 1.024 \sim 1.134$)、CXCR4($OR = 1.017, 95\%CI 1.000 \sim 1.034$)水平较高均是 NSCLC 患者铂类化疗不敏感的独立危险因素($P < 0.05$)。ROC 曲线结果表明,上述 5 种危险因素及回归模型预测 NSCLC 患者铂类化疗不敏感的曲线下面积及 95%CI 分别为 0.637(0.555~0.719)、0.655(0.576~0.735)、0.631(0.548~0.714)、0.636(0.554~0.718)、0.627(0.544~0.709)、0.837(0.780~0.895),联合构建的模型预测效能最高,此时灵敏度为 85.70%、特异度为 85.00%。结论 G-CSF、GM-CSF、CXCL12、CCL2、CXCR4 水平较高是 NSCLC 患者经铂类化疗不敏感的危险因素,上述指标可作为未来预测 NSCLC 患者铂类化疗敏感性的重要生物标志物。

关键词:非小细胞肺癌; 造血生长因子; 趋化因子; 化疗敏感性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2026.04.010

中图法分类号:R734.2

文章编号:1673-4130(2026)04-0438-07

文献标志码:A

Analysis of the relationship between the expression profile of hematopoietic growth factors and chemokines and platinum-based chemotherapy sensitivity in NSCLC patients*

YU Zhiqiang, GONG Yanke, PANG Hongyan, ZHANG Lianyong[△]

Second Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Cangzhou

Central Hospital, Cangzhou, Hebei 061000, China

Abstract: Objective To analyze the expression profile of hematopoietic growth factors and chemokines in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC), and to explore their relationship with platinum-based chemotherapy sensitivity. **Methods** A total of 183 NSCLC patients who were treated in the hospital from January 2021 to December 2023 were selected as the research objects. All patients received platinum-based chemotherapy, as selected on an individual basis. Patients were followed up continuously and divided into sensitive group and non-sensitive group according to treatment sensitivity. The general clinical data, tumor pathological characteristics, chemotherapy-related characteristics, hematopoietic growth factors and chemokines levels were compared between the two groups. Multivariate Logistic regression was used to analyze the independent risk factors related to platinum-based chemotherapy insensitivity in NSCLC patients, and a regression prediction model was constructed and the receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the value of

* 基金项目:沧州市重点研发计划指导项目(204106087)。

作者简介:于志强,男,主治医师,主要从事肺癌、肺炎、慢性阻塞性肺疾病、呼吸重症等相关研究。△ 通信作者, E-mail:bie645@sina.com。