

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.01.022

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.01.022>

稳定期慢性阻塞性肺疾病频繁急性加重的影响因素及其与血清SFRP1、PGRN水平的相关性

冼美兰, 王贤君, 李纯香, 黄奕荣, 邱潮锋

(汕头市大峰医院呼吸内科, 广东 汕头 515154)

[摘要] 目的: 探究稳定期慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)频繁急性加重的影响因素及其与血清分泌型卷曲相关蛋白1(secreted frizzled-related protein 1, SFRP1)、颗粒蛋白前体(progranulin, PGRN)水平的相关性。方法: 选取2020年4月至2021年2月于汕头市大峰医院呼吸内科就诊的稳定期COPD患者为研究对象, 根据患者既往12个月内症状急性加重的情况, 将其分为频繁急性加重组和非频繁急性加重组。采集所有患者一般资料, 进行肺功能检查、常规生化指标及血清SFRP1、PGRN水平测定, 并行改良英国医学研究委员会呼吸困难量表(modified Medical Research Council Dyspnea Scale, mMRC)、临床慢性阻塞性肺病问卷(Clinical COPD Questionnaire, CCQ)、Charlson合并症指数(Charlson Comorbidity Index, CCI)、汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Scale, HAMA)评估。采用logistic回归模型分析相关指标与COPD频繁急性加重的关系。结果: 共入组160例, 其中频繁急性加重组为92例, 非频繁急性加重组68例。与非频繁急性加重组相比, 频繁急性加重组的体重指数(body mass index, BMI)、第1秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV₁)、FEV₁/用力肺活量(forced vital capacity, FVC)及血清肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)、血红蛋白(haemoglobin, Hb)水平均明显更低($P < 0.05$), 血清总免疫球蛋白E(immunoglobulin E, IgE)、SFRP1、PGRN水平及慢性阻塞性肺病评估测试(COPD assessment test, CAT)、HAMA评分则均明显更高($P < 0.05$)。Logistic回归分析显示: BMI [优势比(odds ratio, OR)=0.973]、FEV₁ (OR=0.963)、GFR (OR=0.865)、血清总IgE (OR=3.473)、SFRP1 (OR=2.081)、PGRN (OR=2.612)及CAT评分(OR=1.101)、HAMA评分(OR=1.134)均为稳定期COPD频繁急性加重的独立影响因素($P < 0.05$)。结论: 相比非频繁急性加重患者, COPD频繁急性加重患者存在BMI较低、肺功能较差等特点, 且血清SFRP1、PGRN水平与频繁急性加重具有明显相关性。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病; 频繁急性加重; 分泌型卷曲相关蛋白1; 颗粒蛋白前体; 风险因素

收稿日期 (Date of reception): 2021-05-18

通信作者 (Corresponding author): 冼美兰, Email: lp79222@163.com

基金项目 (Foundation item): 2020年汕头市第四批医疗卫生科技计划项目(201006086490103)。This work was supported by The Fourth Batch of Medical and Health Science and Technology Projects in Shantou City in 2020, China (201006086490103).

Influencing factors of frequent acute exacerbations of stable chronic obstructive pulmonary disease and its correlation with serum SFRP1 and PGRN levels

XIAN Meilan, WANG Xianjun, LI Chunxiang, HUANG Yirong, QIU Chaofeng

(Department of Respiratory Medicine, Shantou Dafeng Hospital, Shantou Guangdong 515154, China)

Abstract **Objective:** To explore the influencing factors of frequent acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in stable phase and its correlation with serum secreted frizzled-related protein 1 (SFRP1) and progranulin (PGRN) levels. **Methods:** Patients with stable COPD who were treated in the Department of Respiratory Medicine of Shantou Dafeng Hospital from April 2020 to February 2021 were selected as the research subjects. According to the patients' acute exacerbation of symptoms in the past 12 months, they were divided into a frequent acute recombination group and a non-frequent acute recombination group. The patients' general data were collected and pulmonary function was examined. The routine biochemical indexes, serum SFRP1 and PGRN were measured, and the modified medical research council (mMRC), clinical COPD questionnaire (CCQ), Charlson comorbidity index (CCI), Hamilton anxiety scale (HAMA) were assessed. The relationship between the correlation index and the frequent acute exacerbation of COPD was analyzed by logistic regression model. **Results:** A total of 160 cases were enrolled, of which 92 cases were in the frequent acute recombination group and 68 cases were in the non-frequent acute recombination group. Compared with the non-frequent acute recombination group, body mass index (BMI), forced expiratory volume in one second (FEV_1), FEV_1 /forced vital capacity (FVC), serum glomerular filtration rate (GFR), and haemoglobin (Hb) levels of the frequent acute recombination group were significantly lower ($P < 0.05$), while levels of serum total immunoglobulin E (IgE), SFRP1, and PGRN and scores of COPD assessment test (CAT) and HAMA were significantly higher ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that BMI [odds ratio (OR)=0.973], FEV_1 (OR=0.963), GFR (OR=0.865), serum total IgE (OR=3.473), SFRP1 (OR=2.081), PGRN (OR=2.612) and scores of CAT (OR=1.101) and HAMA (OR=1.134) are independent influencing factors ($P < 0.05$). **Conclusion:** COPD patients with frequent acute exacerbations had lower BMI and poorer pulmonary function than those with non-frequent acute exacerbations, and the serum levels of SFRP1 and PGRN were significantly correlated with frequent acute exacerbations.

Keywords chronic obstructive pulmonary disease; frequent acute exacerbation; secreted frizzled-related protein 1; progranulin; risk factors

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是以持续气流受限为特征的常见慢性疾病, 据调查, 我国2018年COPD患者数量接近1亿, 已构成重大的疾病负担^[1]。COPD病情变化可分为稳定期和急性加重期, 病情急性加重是患者医疗费用支出的主要部分, 而病情频繁急性加重更是导致患者住院率、病死率增加的独立危险因素, 严重影响患者生命质量、加速病情进展和增加社会经济负担^[2]。因此, 明确

COPD频繁急性加重的影响因素并据此制定最佳防治方案以降低急性加重风险势在必行。Wnt信号通路已被证实是参与气道重塑、慢性炎症发展的重要通路, 分泌型卷曲相关蛋白1 (secreted frizzled-related protein 1, SFRP1)作为一种分泌型糖蛋白可通过与卷曲蛋白相关受体(Frizzled, FZD)竞争来阻断Wnt信号转导, 可能参与呼吸道炎症性疾病的发生发展^[3]。颗粒蛋白前体(progranulin, PGRN)近来也被发现对香烟诱导的肺泡上皮细胞凋亡具

有调节作用, PGRN在正常组织的增殖、发育、再生、防御反应等中起关键作用, 学者推测其可能与COPD的进展有关^[4]。基于此, 本研究旨在探究稳定期COPD频繁急性加重的影响因素及其与血清SFRP1、PGRN水平的相关性, 为临床研究提供一定参考。

1 对象与方法

1.1 对象

选取2020年4月至2021年2月于汕头市大峰医院呼吸内科就诊的160例稳定期COPD患者为研究对象。根据患者既往12个月内症状急性加重的情况, 将其分为频繁急性加重组($n=92$)与非频繁急性加重组($n=68$)。纳入标准: 1)临床表征及相关检查结果均符合COPD诊断标准^[5]; 2)处于稳定期; 3)年龄 ≥ 40 岁; 4)知情、自愿参与研究, 且签署同意书。排除标准: 1)合并精神疾病、意识障碍、言语不利, 无法配合问卷调查; 2)存在肺通气功能、支气管舒张试验禁忌证; 3)存在肢体活动障碍或肢体残疾。本研究符合《赫尔辛基宣言》, 且所有患者已知晓本次研究内容并已签署知情同意书。

1.2 资料收集

1)一般资料: 性别、年龄、体重指数(body mass index, BMI)、病程、吸烟史、合并症、生化燃料接触史、过去12个月内急性加重次数和程度等。2)肺功能检测: 使用德国耶格肺功能仪测定第1秒用力呼气容积(forced expiratory volume in 1s, FEV₁)、用力肺活量(forced vital capacity, FVC), 计算FEV₁/FVC, 吸入沙丁胺醇400 μg 后检测3次, 取最佳值; 6分钟步行试验(6-minute walk test, 6MWT)。3)血清学检查: 由医院检验科检测血清C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白细胞介素(interleukin, IL)-6、IL-8、B型尿钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP)、D-二聚体(D-dimer, D-D)、三酰甘油(triglycerides, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、总胆红素(total bilirubin, TB)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、空腹血糖(fasting blood-glucose, FBG)、血清肌酐(serum creatinine, SCr)、血清总免疫球蛋白E(immunoglobulin E, IgE)、白细胞计数(white blood cell count, WBC)、血红蛋白(haemoglobin, Hb)浓度、血

小板(platelet count, PLT)计数等, 计算肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)。4)完成BODE指数(body mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index, BODE)、慢性阻塞性肺病评估测试(COPD assessment test, CAT)、改良英国医学研究委员会呼吸困难量表(modified Medical Research Council dyspnea scale, mMRC)、Charlson 合并症指数(Charlson Comorbidity Index, CCI)、汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Scale, HAMA)的评定。

1.3 血清 SFRP1、PGRN 水平检测

采集所有患者空腹外周静脉血5 mL, 室温下静置20 min后离心分离, 吸取上层血清保存于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 待测, 采用酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测血清SFRP1、PGRN水平, 试剂盒均购自上海酶联生物科技有限公司, 操作严格按照说明书在规定时间内完成。

1.4 稳定期 COPD 频繁急性加重定义

频繁急性加重是指既往12个月内出现了 ≥ 2 次因呼吸道症状较基线症状加重而导致患者需要使用抗生素和(或)全身糖皮质激素治疗(中度急性加重)或出现了 ≥ 1 次住院治疗(重度急性加重); 非频繁急性加重是指既往12个月内出现了 ≤ 1 次中度急性加重, 未导致住院。

1.5 统计学处理

采用SPSS 22.0统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 比较行两独立样本 t 检验; 非正态分布计量资料表示为中位数(四分位距), 比较行Mann-Whitney U 检验; 计数资料表示为例(%), 比较行 χ^2 检验; 将单因素分析筛选出的影响因素纳入logistic回归模型来分析影响稳定期COPD频繁急性加重的危险因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

频繁急性加重组的BMI明显低于非频繁急性加重组, 急性发作次数显著多于非频繁急性加重组(均 $P<0.05$)。两组性别、年龄、病程、当前是否吸烟、高血压/糖尿病合并症等其他一般临床资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$, 表1)。

表1 两组一般资料比较

Table 1 Comparison of general data between the two groups

组别	<i>n</i>	男/女/[例(%)]	年龄/岁	病程/年	BMI/ (kg·m ⁻²)	当前吸烟者/ [例(%)]
频繁急性加重组	92	62 (67.39)/30 (32.61)	67.94 ± 8.76	4.37 ± 1.54	22.51 ± 3.45	34 (36.96)
非频繁急性加重组	68	43 (63.24)/25 (36.78)	68.42 ± 9.03	3.96 ± 1.32	24.13 ± 3.60	23 (33.82)
<i>t/χ²</i>		0.707	0.338	1.767	2.882	0.167
<i>P</i>		0.400	0.736	0.079	0.004	0.682

组别	有生化燃料接触 史者/[例(%)]	急性发作次数	高血压/ [例(%)]	糖尿病/ [例(%)]	冠心病/ [例(%)]	脑血管疾病/ [例(%)]
频繁急性加重组	32 (34.78)	3.87 ± 1.24	37 (40.22)	22 (23.91)	24 (26.09)	18 (19.57)
非频繁急性加重组	33 (48.53)	0.56 ± 0.17	25 (36.78)	15 (22.06)	17 (25.00)	12 (17.65)
<i>t/χ²</i>	3.063	21.843	0.196	0.076	0.024	0.094
<i>P</i>	0.080	<0.001	0.658	0.783	0.876	0.759

2.2 肺功能比较

与非频繁急性加重组相比, 频繁急性加重组的FEV₁、FEV₁/FVC水平均明显更低($P < 0.05$); 而两组FVC、6MWT差异无统计学意义($P > 0.05$, 表2)。

2.3 常规生化指标及血清SFRP1、PGRN水平比较

频繁急性加重组的血清总IgE、SFRP1、PGRN水平均较非频繁急性加重组更高, 血清GFR、Hb水平则明显更低($P < 0.05$)。两组CRP、IL-6、BNP等其他血清学指标差异均无统计学意义($P > 0.05$, 表3)。

2.4 各项问卷、量表及指数评分比较

频繁急性加重组的BODE、CAT、HAMA评

分均较非频繁急性加重组明显更高($P < 0.05$); 而两组mMRC、CCI评分比较差异均无统计学意义($P > 0.05$, 表4)。

2.5 Logistic多因素回归分析

以稳定期COPD患者是否为频繁急性加重表型为因变量, 以单因素分析中有统计学意义的因素为自变量, 行logistic回归分析, 结果显示: BMI [优势比(odds ratio, OR)=0.910]、FEV₁(OR=0.963)、GFR(OR=0.865)、血清总IgE(OR=3.473)、SFRP1(OR=2.081)、PGRN(OR=2.612)、CAT评分(OR=1.101)、HAMA评分(OR=1.134)均为稳定期COPD频繁急性加重的独立影响因素($P < 0.05$, 表5)。

表2 两组肺功能相关指标比较

Table 2 Comparison of pulmonary function related indexes between the two groups

组别	<i>n</i>	FEV ₁ /L	FVC/L	FEV ₁ /FVC/%	6MWT/m
频繁急性加重组	92	1.34 ± 0.52	2.64 ± 0.72	49.44 ± 10.55	284.56 ± 76.85
非频繁急性加重组	68	1.60 ± 0.61	2.78 ± 0.79	55.32 ± 11.67	304.62 ± 82.36
<i>t</i>		2.903	1.166	3.331	1.583
<i>P</i>		0.004	0.245	<0.001	0.115

表3 两组常规生化指标及血清SFRP1、PGRN水平比较

Table 3 Comparison of routine biochemical parameters and serum SFRP1 and PGRN levels between the two groups

组别	n	CRP/(mg·L ⁻¹)	IL-6/(ng·L ⁻¹)	IL-8/(ng·L ⁻¹)	BNP/(ng·L ⁻¹)	D-D/(mg·L ⁻¹)
频繁急性加重组	92	2.45 (15.70)	3.87 (5.74)	184.50 (613.75)	31.25 ± 8.56	0.37 (0.42)
非频繁急性加重组	68	2.00 (5.50)	4.76 (2.81)	64.53 (394.20)	29.74 ± 8.32	0.34 (0.38)
t/Z		1.478	0.465	0.386	1.116	0.052
P		0.157	0.583	0.659	0.266	0.846

组别	TG/(mmol·L ⁻¹)	TC/(mmol·L ⁻¹)	TB/(μmol·L ⁻¹)	ALT/(U·L ⁻¹)	FPG/(mmol·L ⁻¹)	SCr/(μmol·L ⁻¹)
频繁急性加重组	1.11 ± 0.34	4.72 ± 1.56	10.78 ± 3.41	20.17 (13.40)	5.74 ± 1.87	79.04 ± 20.58
非频繁急性加重组	1.15 ± 0.38	4.46 ± 1.45	11.64 ± 3.66	21.32 (18.50)	5.82 ± 1.81	76.36 ± 18.57
t/Z	0.699	1.074	1.528	0.922	0.271	0.848
P	0.485	0.285	0.128	0.359	0.786	0.397

组别	GFR/(mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²)	血清总 IgE/(U·mL ⁻¹)	WBC/(× 10 ⁹ ·L ⁻¹)	Hb/(g·L ⁻¹)	PLT/(× 10 ⁹ ·L ⁻¹)	SFRP1/(ng·L ⁻¹)	PGRN/(ng·mL ⁻¹)
频繁急性加重组	106.79 (71.24)	165.54 (325.50)	6.95 ± 2.31	141.64 ± 21.69	212.26 ± 65.34	71.86 ± 8.94	113.95 ± 12.42
非频繁急性加重组	120.56 (83.47)	73.68 (143.22)	6.67 ± 2.54	148.36 ± 18.97	204.53 ± 62.13	60.45 ± 6.78	104.53 ± 10.56
t/Z	5.843	2.122	0.726	2.041	0.755	8.814	5.048
P	0.017	0.038	0.468	0.043	0.451	<0.001	<0.001

表4 两组各项问卷、量表及指数评分比较

Table 4 Comparison of scores of various questionnaires, scales and indexes between the two groups

项目	n	BODE	CAT	mMRC	CCI	HAMA
频繁急性加重组	92	3.94 ± 1.28	17.13 ± 5.06	1.95 ± 0.67	3.00 ± 2.00	13.27 ± 3.59
非频繁急性加重组	68	3.38 ± 1.12	11.84 ± 3.49	1.78 ± 0.51	3.00 ± 1.50	9.54 ± 3.28
t		2.883	7.413	1.750	0.612	6.737
P		0.004	<0.001	0.082	0.543	<0.001

表5 稳定期COPD患者病情频繁急性加重影响因素的logistic回归分析

Table 5 Logistic regression analysis on influencing factors of frequent acute exacerbations of stable COPD

因素	β	SE	Wald χ ²	P	OR	95% CI
BMI	-0.094	0.034	7.644	0.005	0.910	0.852-0.973
FEV ₁	-0.038	0.019	4.000	0.046	0.963	0.928-0.999
血清总IgE	1.245	0.561	4.925	0.027	3.473	1.157-10.429
Hb	0.894	0.543	2.711	0.100	2.445	0.843-7.087
SFRP1	0.733	0.362	4.100	0.043	2.081	1.024-4.231
PGRN	0.960	0.403	5.675	0.017	2.612	1.185-5.754
GFR	-0.145	0.073	3.945	0.047	0.865	0.750-0.998
BODE	0.549	0.378	2.109	0.147	1.732	0.825-3.632
CAT	0.096	0.045	4.551	0.033	1.101	1.008-1.202
HAMA	0.126	0.062	4.130	0.042	1.134	1.004-1.281

3 讨论

临床中COPD表现出明显异质性,其病程是稳定期、急性加重期交替出现,但不论个体气流受限等症程度轻重,总存在部分患者更易发生急性加重,被归为频繁急性加重表型^[6]。既往急性加重病史是预测未来发生急性加重的重要影响因素,COPD的不同临床表型又与临床症状、病情恶化、疗效、预后等密切相关^[7]。近年来,临床越来越重视关于频繁急性加重表型COPD患者的危险因素的分析及针对性防治,研究报道虽多但结论也存在差异。

本研究对汕头市大峰医院收治的稳定期COPD患者的临床特征进行分析发现:频繁加重表型的患者常表现为BMI低、肺功能较差、存在焦虑情绪、生活质量不高、易发生早期肾损伤,血清总IgE水平更高。进一步行logistic多因素回归分析发现:BMI、血清总IgE、GFR、CAT和HAMA评分均为稳定期COPD频繁急性加重的独立影响因素,与既往国内外研究报道^[8-10]结果基本一致。BMI是评价患者营养不良的可靠指标,Arora等^[11]研究发现:BMI与COPD患者病情程度呈负相关,患者营养状态越差,机体的抗病能力也越差,病情恶化的风险越高。IgE一般与细菌感染、变态反应、炎症等相关,感染或炎症程度越重,IgE水平越高。COPD患者普遍存在细菌定植,细菌定植会加重患者的炎症反应,因而频繁急性加重表型患者血清总IgE水平更高^[12]。GFR常用于肾功能评估,COPD患者的炎症反应常常伴随着各种肺外效应,即全身性炎症反应,而患者在长期反复缺氧中更易加重炎症反应并累及肾动脉内皮损伤,出现隐匿性肾损害,导致低GFR^[13]。COPD患者易因疾病折磨出现焦虑、抑郁情绪,而情绪波动反过来又不利于患者的病情稳定,焦虑抑郁也被证实是患者死亡的独立危险因素,因而高HAMA评分的COPD患者更易出现频繁急性加重^[14]。CAT和mMRC是临床评估COPD的重要量表,评分越高提示患者症状越重,呼吸困难、临床症状多均为频繁急性加重的表型特征,因而理论上使用CAT和mMRC有助于辨别患者表型,但本研究中两组mMRC评分差异并无统计学意义,这可能与研究样本的个体差异及样本量较小有关。

另外,本研究还对所有患者的血清SFRP1、PGRN水平进行检测。SFRP1属分泌型糖蛋白家族,是最重要的Wnt拮抗因子,可通过自身特殊结构域对Wnt信号转导进行隔离,或通过Wnt蛋

白竞争性结合细胞膜FZD等途径来阻断Wnt信号通路^[15]。而Wnt信号通路则在多项基础研究、临床研究中证实可通过参与肺组织细胞增殖、损伤修复等过程影响COPD的发生和发展^[16]。文献^[17]显示:肺气肿患者肺组织中的SFRP1表达明显增高,另有研究^[18]发现:被敲除SFRP1基因的小鼠较正常小鼠肺间质减少、肺泡管扩张。以上结果均提示SFRP1的异常表达不利于肺部疾病的康复进展。COPD频繁急性加重与急性炎症反复发作相关,炎症也是损伤COPD患者气道的直接原因。研究^[19]显示:SFRP1水平可反映COPD患者病情程度、炎症反应程度等,其水平与炎症因子IL-17、IL-33水平呈正相关,与炎症抑制因子脂联素(adiponectin, APN)水平则呈负相关,其机制也与Wnt信号通路有关,炎症因子的大量分泌将激活Wnt信号通路,而SFRP1的高表达将对Wnt信号通路进行负性调节以抑制炎症浸润、肺泡和气管损伤等,但其具体调控机制尚不明晰。本研究结果显示:频繁急性加重表型的COPD患者的血清SFRP1水平明显更高,且logistic回归分析也证实高SFRP1水平是COPD频繁急性加重的独立危险因素,表明SFRP1可作为COPD频繁急性发作的血清学特征指标,其水平较高提示患者频繁急性加重风险较高,应予以重点关注。

PGRN也是一种分泌型糖蛋白,其作为多功能生长因子不仅参与组织损伤修复、胚胎发育等多种病理生理过程,还在炎症反应中发挥复杂且重要的抗炎或促炎作用,这与炎症发生部位、阶段及炎症介质有关^[20]。本研究结果显示:频繁急性加重表型的COPD患者的血清PGRN水平更高,这可能与COPD的急性加重通常是因病原菌感染诱发的有关,患者发生气道感染将聚集大量炎症因子,刺激在细菌中暴露的中性粒细胞迅速上调PGRN表达,进而诱导巨噬细胞迁移聚集并释放IL-1 β 、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)等,加重炎症反应,促进患者病情进展^[21]。周利航等^[22]研究发现:COPD急性加重患者在入院治疗后的血清PGRN水平较治疗前明显降低,且PGRN水平与CRP水平呈现明显正相关,也说明了患者血清PGRN水平可用于评估患者的感染程度。王新梅等^[23]也发现:COPD急性加重患者的血清PGRN水平越高,FEV₁、FVC、FEV₁/FVC则越低,PGRN与肺功能呈负相关,可用于COPD患者病情程度的评估。本研究logistic回归分析也显示:血清PGRN高水平也是COPD频繁急性加重的独立危险因素,其可能通

过影响机体炎症反应进而影响 COPD 患者病情进展, 临床在判断患者表型时可在检测常用血清标志物基础上结合血清 PGRN 水平, 有利于更好地指导病情预测、用药、疗效评估。

综上所述, 血清 SFRP1、PGRN、总 IgE 水平和 FEV₁、GFR、CAT 和 HAMA 评分均是稳定期 COPD 频繁急性加重的独立影响因素, 其中 SFRP1、PGRN 与稳定期 COPD 患者频繁急性加重明显相关, 均可通过参与炎症反应来影响 COPD 患者病情进展, 临床可在常规监测指标基础上增加血清 SFRP1、PGRN 水平的监测, 有助于判断患者表型、评估病情及预后。本研究仍存在一定的不足: 其一, 样本量较小; 其二, 随访时间较短。后续将进一步扩大样本量、进行长期随访, 对上述指标进行动态评估, 进一步验证研究结论。

参考文献

1. Wang C, Xu J, Yang L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health CPH study): a national cross-sectional study[J]. *Lancet*, 2018, 391(10131): 1706-1717.
2. Dull R, Dull S. Redundant medication use during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in hospitalized patients[J]. *Int J Clin Pharm*, 2020, 42(5): 1278-1285.
3. Amani M, Ghadimi N, Aslani MR, et al. Correlation of serum vascular adhesion protein-1 with airflow limitation and quality of life in stable chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Respir Med*, 2017, 132: 149-153.
4. Lee KY, Park SY, Park S, et al. Progranulin protects lung epithelial cells from cigarette smoking-induced apoptosis[J]. *Respirology*, 2017, 22(6): 1140-1148.
5. 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2013, 36(4): 255-264.
Chronic Obstructive Pulmonary Disease Committee, Respiratory Society, Chinese Medical Association. Guidelines for diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease (2013 revision)[J]. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 2013, 36(4): 255-264.
6. Le Rouzic O, Roche N, Cortot AB, et al. Defining the "frequent exacerbator" phenotype in COPD: A hypothesis-free approach[J]. *Chest*, 2018, 153(5): 1106-1115.
7. Wedzicha JA, Brill SE, Allinson JP, et al. Mechanisms and impact of the frequent exacerbator phenotype in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *BMC Med*, 2013, 11: 181.
8. 冯秀敏, 葛海燕, 戈霞晖, 等. 上海地区三甲医院频繁与非频繁急性加重稳定期 COPD 患者的临床特征差异及其临床意义[J]. *国际呼吸杂志*, 2020, 40(5): 327-335.
FENG Xiumin, GE Haiyan, GE Xiahui, et al. Clinical characteristics and significance of COPD patients with frequent and non-frequent exacerbations in stable stage in third class and grade-A hospitals of Shanghai area[J]. *International Journal of Respiration*, 2020, 40(5): 327-335.
9. 庞志刚, 杜毓锋, 王霞, 等. 老年慢性阻塞性肺疾病频繁急性加重表型患者的临床特征[J]. *中华老年医学杂志*, 2020, 39(9): 1029-1033.
PANG Zhigang, DU Yufeng, WANG Xia, et al. Clinical features of frequent acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in elderly patients[J]. *Chinese Journal of Geriatrics*, 2020, 39(9): 1029-1033.
10. Dentali F, Pomero F, Micco PD, et al. Prevalence and risk factors for pulmonary embolism in patients with suspected acute exacerbation of COPD: a multi-center study[J]. *Eur J Intern Med*, 2020, 80: 54-59.
11. Arora S, Madan K, Mohan A, et al. Serum inflammatory markers and nutritional status in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Lung India*, 2019, 36(5): 393-398.
12. 刘林生, 罗巍, 陈俊东. 频繁急性加重表型慢性阻塞性肺疾病的临床特征研究[J]. *岭南急诊医学杂志*, 2016, 21(1): 25-26.
LIU Linsheng, LUO Wei, CHEN Jundong. Clinical features study of patients with frequent exacerbations phenotype chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Lingnan Journal of Emergency Medicine*, 2016, 21(1): 25-26.
13. Schivo M, Albertson TE, Haczku A, et al. Paradigms in chronic obstructive pulmonary disease: phenotypes, immunobiology, and therapy with a focus on vascular disease[J]. *J Investig Med*, 2017, 65(6): 953-963.
14. Kirchberger I, Meisinger C, Heier M, et al. Patterns of multimorbidity in the aged population. Results from the KORA-Age study[J]. *PLoS One*, 2012, 7(1): e30556.
15. Zheng L, Jiang H, Zhang ZW, et al. Arsenic trioxide inhibits viability and induces apoptosis through reactivating the Wnt inhibitor secreted frizzled related protein-1 in prostate cancer cells[J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 885-894.
16. Moradi A, Ghasemi F, Anvari K, et al. The cross-regulation between SOX15 and Wnt signaling pathway[J]. *J Cell Physiol*, 2017, 232(12): 3221-3225.
17. Foronjy R, Imai K, Shiomi T, et al. The divergent roles of secreted frizzled related protein-1 (SFRP1) in lung morphogenesis and emphysema[J]. *Am J Pathol*, 2010, 177(2): 598-607.
18. Barták BK, Kalmár A, Péterfia B, et al. Colorectal adenoma and cancer

- detection based on altered methylation pattern of SFRP1, SFRP2, SDC2, and PRIMA1 in plasma samples[J]. *Epigenetics*, 2017, 12(9): 751-763.
19. 张辉, 吴秋歌, 伍冬冬, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清SFRP1水平的变化[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2020, 55(6): 835-839.
ZHANG Hui, WU Qiuge, WU Dongdong, et al. Changes of serum SFRP1 level in patients with acute exacerbation of COPD[J]. *Journal of Zhengzhou University (Medical Sciences)*, 2020, 55(6): 835-839.
20. Jian J, Konopka J, Liu C, et al. Insights into the role of progranulin in immunity, infection, and inflammation[J]. *J Leukoc Biol*, 2013, 93(2): 199-208.
21. Tang W, Lu Y, Tian QY, et al. The growth factor progranulin binds to TNF receptors and is therapeutic against inflammatory arthritis in mice[J]. *Science*, 2011, 332(6028): 478-484.
22. 周利航, 王导新. 慢性阻塞性肺疾病急性加重患者PGRN的水平变化及临床意义[J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(22): 2769-2773.
ZHOU Lihang, WANG Daoxin. Changes and clinical significance of PGRN levels in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Chinese Journal of Immunology*, 2020, 36(22): 2769-2773.
23. 王新梅, 栾念旭, 张妍, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清PGRN水平变化及其意义[J]. *山东医药*, 2019, 59(19): 23-26.
WANG Xinmei, LUAN Nianxu, ZHANG Yan, et al. Changes and clinical significance of serum PGRN level in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Shandong Medical Journal*, 2019, 59(19): 23-26.

本文引用: 冼美兰, 王贤君, 李纯香, 黄奕荣, 邱潮锋. 稳定期慢性阻塞性肺疾病频繁急性加重的影响因素及其与血清SFRP1、PGRN水平的相关性[J]. *临床与病理杂志*, 2022, 42(1): 151-158. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.01.022

Cite this article as: XIAN Meilan, WANG Xianjun, LI Chunxiang, HUANG Yirong, QIU Chaofeng. Influencing factors of frequent acute exacerbations of stable chronic obstructive pulmonary disease and its correlation with serum SFRP1 and PGRN levels[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2022, 42(1): 151-158. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.01.022