

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2023. 12. 006

论著 · 临床

急性加重期特发性间质性肺炎患者血清 CD59、Gremlin-1 表达及与近期预后的相关性

符艳, 金朝晖, 王伟, 闵锐, 肖雪飞



基金项目: 湖南省自然科学基金资助项目(2019JJ50425)

作者单位: 410000 长沙, 湖南中医药大学第一附属医院呼吸内科

通信作者: 肖雪飞, E-mail: 344544164@qq.com

【摘要】 目的 研究急性加重期特发性间质性肺炎(IIP)患者血清 CD59、Gremlin-1 水平及其与近期预后的相关性。方法 选取 2020 年 3 月—2022 年 2 月湖南中医药大学第一附属医院呼吸内科诊治的急性加重期 IIP 患者 90 例为研究对象(急性加重期组),以同期诊治的稳定期 IIP 患者 60 例为稳定期组,以同期体检的健康者 60 例为健康对照组。根据急性加重期 IIP 患者随访 3 个月生存情况,分为生存亚组($n=59$)和死亡亚组($n=31$)。酶联免疫吸附实验检测血清 CD59、Gremlin-1 水平。Pearson 相关分析急性加重期 IIP 患者血清 CD59、Gremlin-1 与临床指标的相关性。多因素 Logistic 回归分析影响急性加重期 IIP 患者死亡预后的因素。受试者工作特征曲线分析血清 CD59、Gremlin-1 对急性加重期 IIP 患者死亡预后的预测价值。结果 急性加重期组血清 CD59、Gremlin-1 高于稳定期组和健康对照组($t=30.916, 47.431, 34.379, 54.420, P$ 均 <0.001)。死亡亚组患者 ESR、HRCT 评分,血清 CD59、Gremlin-1 明显高于生存亚组($t/P=2.580/0.012, 4.546/ <0.001, 26.388/ <0.001, 20.842/ <0.001$)。急性加重期 IIP 患者血清 CD59、Gremlin-1 水平与 ESR、HRCT 评分呈正相关($r=0.621, 0.736, 0.705, 0.689, P$ 均 <0.001)。HRCT 评分、CD59、Gremlin-1 是高影响急性加重期 IIP 患者死亡预后的危险因素 [$OR(95\% CI) = 1.589(1.258 \sim 2.006), 1.593(1.252 \sim 2.028), 1.733(1.249 \sim 2.404)$]。HRCT 评分,血清 CD59、Gremlin-1 及联合检测评估急性加重期 IIP 患者预后的 AUC 分别为 0.807、0.779、0.752、0.867,以联合检测的 AUC 最大($Z=5.183, 4.349, 5.127, P$ 均 <0.001)。结论 急性加重期 IIP 患者血清 CD59、Gremlin-1 水平升高,是影响急性加重期 IIP 患者死亡预后的影响因素,HRCT 评分、血清 CD59、Gremlin-1 联合检测对急性加重期 IIP 患者死亡预后具有较高的评估价值。

【关键词】 特发性间质性肺炎;急性加重期;CD59;Gremlin-1;预后**【中图分类号】** R563.1⁺3**【文献标识码】** A

The expression of serum CD59 and Gremlin-1 in patients with acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonia and their correlation with recent prognosis

Fu Yan, Jin Chaohui, Wang Wei, Min Rui, Xiao Xuefei. Department of Respiratory Medicine, The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan, 410000, China
Corresponding author: Xiao Xuefei, E-mail: 344544164@qq.com

Funding program: Natural Science Foundation of Hunan Province (2019JJ50425)

【Abstract】 **Objective** To study the serum levels of CD59 and Gremlin-1 in patients with acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonia (IIP) and their correlation with recent prognosis. **Method** Ninety patients with acute exacerbation stage IIP diagnosed and treated in the Respiratory Department of the First Affiliated Hospital of Hunan University of Traditional Chinese Medicine from March 2020 to February 2022 were selected as the research subjects (acute exacerbation stage group). 60 stable stage IIP patients diagnosed and treated at the same time were selected as the stable stage group, and 60 healthy individuals examined at the same time were selected as the healthy control group. According to the 3-month follow-up survival status of patients with acute exacerbation stage IIP, they were divided into survival subgroup ($n=59$) and death subgroup ($n=31$). Enzyme linked immunosorbent assay was used to detect serum levels of CD59 and Gremlin-1. Pearson correlation analysis of the correlation between serum CD59, Gremlin-1 and clinical indicators in patients with acute exacerbation of IIP. Multivariate logistic regression analysis of factors affecting the prognosis of death in patients with acute exacerbation of IIP. The predictive value of serum CD59 and Gremlin-1 in predicting the prognosis of death in patients with acute exacerbation of IIP by analyzing the working characteristic curve of subjects. **Results** The levels of serum CD59 and Gremlin-1 in the acute exacerbation group were higher than those in the stable stage group and the healthy control group ($t=30.916,$

47.431, 34.379, 54.420, $P < 0.001$). The ESR and HRCT scores, serum CD59 and Gremlin-1 levels in the death subgroup were significantly higher than those in the survival subgroup ($t/P = 2.580/0.012, 4.546/ < 0.001, 26.388/ < 0.001, 20.842/ < 0.001$). The levels of serum CD59 and Gremlin-1 in patients with acute exacerbation of IIP were positively correlated with ESR and HRCT scores ($r = 0.621, 0.736, 0.705, 0.689$, all $P < 0.001$). HRCT score, CD59, and Gremlin-1 are high risk factors for mortality prognosis in patients with acute exacerbation of IIP [$OR (95\% CI) = 1.589 (1.258 - 2.006), 1.593 (1.252 - 2.028), 1.733 (1.249 - 2.404)$]. The AUC of HRCT score, serum CD59, Gremlin-1, and combined detection for evaluating the prognosis of acute exacerbation stage IIP patients were 0.807, 0.779, 0.752, and 0.867, respectively. The AUC of combined detection was the highest ($Z = 5.183, 4.349, 5.127, P < 0.001$). **Conclusion** The elevated levels of serum CD59 and Gremlin-1 in patients with acute exacerbation of IIP are influencing factors for the prognosis of death in patients with acute exacerbation. The combined detection of HRCT score, serum CD59, and Gremlin-1 has high evaluation value for the prognosis of death in patients with acute exacerbation of IIP.

【Key words】 Idiopathic interstitial pneumonia; Acute exacerbation period; CD59; Gremlin-1; Prognosis

特发性间质性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonia, IIP) 是以肺实质慢性炎性反应及纤维化为主要病理改变的非特异性疾病^[1]。急性加重期 IIP 患者可发生严重肺部感染、呼吸衰竭及肺心病,病死率可达 50%,威胁患者生命^[2]。病理组织学检查是 IIP 诊断的金标准,但具有一定的创伤性。CD59 是一种细胞膜补体调节蛋白,参与调节补体激活。研究表明,CD59 能够抑制 T 淋巴细胞活性,参与树突状细胞和 B 细胞的信号传导,发挥调节免疫的作用,是潜在的 IIP 生物标志物^[3-4]。Gremlin-1 是一种促血管生成因子,能够拮抗骨形态发生蛋白 4 结合其受体,抑制呼吸道上皮细胞的分化发育,参与肺间质纤维化的过程^[5-6]。目前急性加重期 IIP 患者血清 CD59、Gremlin-1 表达及其与近期预后的关系报道较少。本研究通过检测急性加重期 IIP 患者血清 CD59、Gremlin-1 水平,探讨两者的临床意义,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2020 年 3 月—2022 年 2 月湖南中医药大学第一附属医院呼吸内科诊治的急性加重期 IIP 患者 90 例为研究对象 (急性加重期组),男 48 例,女 42 例,年龄 (67.74 ± 2.12) 岁; 体质量指数 (21.86 ± 2.11) kg/m^2 ; 有吸烟史 44 例。以同期诊治的稳定期 IIP 患者 60 例为稳定期组,男 32 例,女 28 例,年龄 (67.56 ± 2.29) 岁; 体质量指数 (21.94 ± 2.13) kg/m^2 ; 有吸烟史 27 例。以同期体检的健康者 60 例为健康对照组,男 33 例,女 27 例,年龄 (67.16 ± 2.38) 岁; 体质量指数 (21.53 ± 2.07) kg/m^2 ; 有吸烟史 26 例。3 组的性别、年龄、体质量指数及吸烟史比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。本研究已经获得医院伦理委员会批准 [科伦审 (2019) 2019-61-3 号],受试者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①结合高分辨率

计算机断层扫描 (high resolution computed tomography, HRCT) 对急性加重期 IIP 进行诊断,同时符合 2011 年美国胸科学会制定的标准^[7]; ②年龄 ≥ 18 岁; ③患者能够配合相关检查及治疗。(2) 排除标准: ①排除结缔组织疾病、药物毒性等引起的间质性肺疾病; ②合并严重肝、肾等器质功能障碍; ③合并恶性肿瘤; ④妊娠或哺乳期妇女。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 CD59、Gremlin-1 检测: 留取急性加重期 IIP 患者入院后即刻、稳定期组患者门诊复查及健康对照组健康体检时清晨空腹静脉血 5 ml,室温静置 1 h 后,离心留取上层血清。采用酶联免疫吸附实验 (双抗体夹心法) 检测血清 CD59、Gremlin-1 的表达。人 CD59 ELISA 试剂盒购自上海初态生物公司,货号 QT1957; 人 Gremlin-1 ELISA 试剂盒购自上海优唯科生物科技公司,货号 YKW-11815。试验步骤按照试剂盒说明书进行。终止液终止反应后 15 min 内以 ELx800TM 型酶标仪 (美国 Biotek 公司生产) 检测各孔 OD450 值,根据标准品各浓度值对应的 OD450 值绘制标准曲线,对应计算标本孔的浓度。

1.3.2 实验室指标检查: 白细胞计数 (WBC), C 反应蛋白 (CRP), 红细胞沉降率 (ESR), 高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C), 低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C), 总胆固醇 (TC), 三酰甘油 (TG), 乳酸脱氢酶 (LDH)。

1.3.3 血气分析: 动脉血氧分压 (PaO_2), 动脉血二氧化碳分压 (PaCO_2), 动脉血氧饱和度 (SaO_2)。

1.3.4 IIP 患者 HRCT 评分: 所有急性加重期 IIP 患者入院后 24 h 内均予以胸部 HRCT,选取主动脉弓、气管分叉、膈顶上 1 cm 三个层面,根据是否存在磨玻璃样、网格样、蜂窝样改变三个方面,由 3 位放射科医生对读片进行 HRCT 评分。每个方面根据病变范围分为: 无改变为 0 分, $\leq 5\%$ 为 1 分, $6\% \sim 25\%$ 为 2 分,

26% ~ 50% 为 3 分, 51% ~ 75% 为 4 分, > 75% 为 5 分。将 3 个平面的 3 个方面的病变范围评分相加得到最终的 HRCT 总分。

1.3.5 随访: 所有患者入院后开始随访, 根据随访 3 个月时生存预后情况, 将 IIP 患者分为生存亚组 ($n = 59$) 和死亡亚组 ($n = 31$)。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 23.0 统计软件处理数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间比较采用两独立样本 t 检验; 计数资料以频数或率 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验; Pearson 相关分析急性加重期 IIP 组血清 CD59、Gremlin-1 水平与临床指标相关性; 多因素 Logistic 回归分析影响急性加重期 IIP 患者死亡预后的因素; 受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC) 分析各指标对急性加重期 IIP 患者死亡预后的评估价值。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组血清 CD59、Gremlin-1 比较 急性加重期组血清 CD59、Gremlin-1 水平分别为 (10.56 ± 2.11) $\mu\text{g/L}$ 、(10.48 ± 1.12) $\mu\text{g/L}$, 明显高于稳定期组的 (2.08 ± 0.30) $\mu\text{g/L}$ 、(3.14 ± 0.52) $\mu\text{g/L}$ 和健康对照组 (1.13 ± 0.28) $\mu\text{g/L}$ 、(2.26 ± 0.41) $\mu\text{g/L}$ ($t = 30.916, 47.431, 34.379, 54.420, P$ 均 < 0.001)。稳定期组血清 CD59、Gremlin-1 水平明显高于健康对照组 ($t = 5.253, 8.363, P$ 均 < 0.001)。

2.2 急性加重期组 2 亚组血清 CD59、Gremlin-1 水平及临床指标比较 死亡亚组患者 ESR、HRCT 评分, 血清 CD59、Gremlin-1 明显高于生存亚组, 差异有统计学意义 (P 均 < 0.05)。2 亚组在性别、年龄、病程、吸烟史、体质量指数 (BMI), HDL-C、LDL-C、TC、TG、WBC、CRP、LDH、PaO₂、PaCO₂、SaO₂ 之间比较, 差异无统计学意义 (P 均 > 0.05), 见表 1。

2.3 急性加重期组血清 CD59、Gremlin-1 水平与临床指标的相关性 Pearson 相关分析结果显示, 急性加重期 IIP 患者血清 CD59、Gremlin-1 水平与 ESR、HRCT 评分呈正相关 (P 均 < 0.01), 与 WBC、CRP、PaO₂、PaCO₂、SaO₂ 无明显相关性 (P 均 > 0.05), 见表 2。

2.4 急性加重期 IIP 患者死亡预后的多因素 Logistic 回归分析 以急性加重期 IIP 患者随访 3 个月时生存预后为因变量 (赋值: 1 = 死亡, 0 = 生存), 以表 1 中差异有统计学意义的指标 ($P < 0.05$) 为自变量, 进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示: HRCT 评分高、CD59 高、Gremlin-1 高是影响急性加重期 IIP 患者死亡预后的危险因素, 见表 3。

表 1 生存亚组与死亡亚组患者血清 CD59、Gremlin-1 水平及临床指标比较

Tab. 1 Comparison of serum CD59, Gremlin-1 levels and clinical indicators between survival subgroup and death subgroup patients

项 目	生存亚组 ($n = 59$)	死亡亚组 ($n = 31$)	t/χ^2 值	P 值
性别(男/女)	32/27	16/15	0.056	0.816
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	67.51 \pm 2.16	68.19 \pm 2.25	1.399	0.165
病程($\bar{x} \pm s$, 年)	8.91 \pm 3.27	9.23 \pm 3.36	0.437	0.663
吸烟史 [例(%)]	28(47.46)	16(51.61)	0.140	0.708
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	21.75 \pm 2.14	22.08 \pm 2.06	0.704	0.483
HDL-C($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.19 \pm 0.25	1.17 \pm 0.27	0.351	0.727
LDL-C($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.64 \pm 0.63	2.78 \pm 0.56	1.040	0.301
TC($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	5.31 \pm 0.60	5.41 \pm 0.73	0.696	0.488
TG($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.72 \pm 0.26	1.80 \pm 0.31	1.297	0.198
WBC($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9$ /L)	10.34 \pm 2.27	11.13 \pm 2.34	1.552	0.124
CRP($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	60.55 \pm 5.60	62.63 \pm 7.82	1.455	0.149
ESR($\bar{x} \pm s$, mm/h)	34.20 \pm 5.08	37.37 \pm 6.33	2.580	0.012
LDH($\bar{x} \pm s$, U/L)	271.98 \pm 38.40	280.16 \pm 40.42	0.943	0.348
PaO ₂ ($\bar{x} \pm s$, mmHg)	41.55 \pm 7.94	39.76 \pm 8.15	1.007	0.317
PaCO ₂ ($\bar{x} \pm s$, mmHg)	42.27 \pm 8.64	45.89 \pm 10.74	1.734	0.086
SaO ₂ ($\bar{x} \pm s$, %)	78.11 \pm 14.70	76.49 \pm 13.16	0.515	0.608
HRCT 评分($\bar{x} \pm s$, 分)	12.05 \pm 3.42	15.72 \pm 4.03	4.546	<0.001
CD59($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)	7.16 \pm 1.25	17.04 \pm 2.31	26.388	<0.001
Gremlin-1($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)	8.03 \pm 0.91	15.14 \pm 1.30	20.842	<0.001

表 2 急性加重期 IIP 组血清 CD59、Gremlin-1 水平与临床指标的相关性

Tab. 2 Correlation between serum CD59, Gremlin-1 levels and clinical indicators in the IIP group during acute exacerbation

指标	CD59		Gremlin-1	
	r 值	P 值	r 值	P 值
WBC	0.129	0.478	0.116	0.505
CRP	0.188	0.411	0.210	0.320
ESR	0.621	<0.001	0.736	<0.001
PaO ₂	-0.327	0.127	-0.246	0.225
PaCO ₂	0.202	0.223	0.235	0.290
SaO ₂	-0.219	0.254	-0.301	0.114
HRCT 评分	0.705	<0.001	0.689	<0.001

表 3 急性加重期 IIP 患者死亡预后多因素 Logistic 回归分析

Tab. 3 Multivariate logistic regression analysis of mortality prognosis in patients with acute exacerbation of IIP

因 素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
ESR 高	0.206	0.128	2.590	0.102	1.229	0.956 ~ 1.579
HRCT 评分高	0.463	0.119	15.666	<0.001	1.589	1.258 ~ 2.006
CD59 高	0.466	0.123	14.354	<0.001	1.593	1.252 ~ 2.028
Gremlin-1 高	0.550	0.167	10.847	<0.001	1.733	1.249 ~ 2.404

2.5 急性加重期 IIP 患者死亡预后的评估价值 ROC 曲线分析 绘制急性加重期 IIP 患者死亡预后的评估

价值 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:HRCT 评分,血清 CD59、Gremlin-1 及联合检测评估预后的 AUC 分别为 0.807、0.779、0.752、0.867,以联合检测的 AUC 最大($Z = 5.183、4.349、5.127, P$ 均 < 0.001),见表 4、图 1。

表 4 急性加重期 IIP 患者死亡预后的评估价值 ROC 曲线分析
Tab.4 ROC curve analysis of the evaluation value of mortality prognosis in patients with acute exacerbation stage IIP

指标	最佳截断值	AUC(95% CI)	敏感度	特异度	约登指数
HRCT 评分	15.92 分	0.807(0.769~0.842)	0.702	0.812	0.514
CD59	16.54 $\mu\text{g/L}$	0.779(0.739~0.817)	0.606	0.804	0.410
Gremlin-1	14.48 $\mu\text{g/L}$	0.752(0.711~0.792)	0.590	0.766	0.356
联合检测		0.867(0.821~0.889)	0.872	0.751	0.623

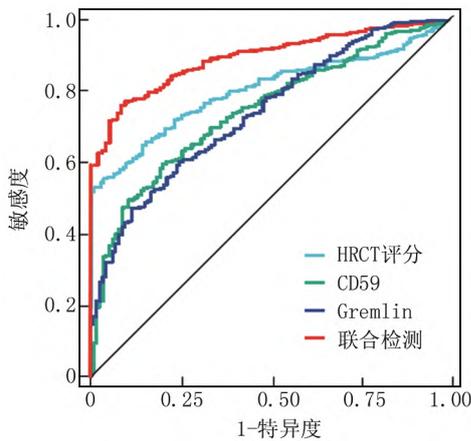


图 1 急性加重期 IIP 患者死亡预后的评估价值 ROC 曲线
Fig.1 ROC curve of the evaluation value of mortality prognosis in patients with acute exacerbation stage IIP

3 讨论

IIP 是病因不明的一组能够广泛累及双肺实质和间质的疾病,病理上表现为弥漫性肺泡炎和肺泡结构紊乱及肺间质纤维化。目前 IIP 发病机制尚不清楚,可能与遗传因素和免疫因素有关^[8]。IIP 起病较为隐匿,早期临床表现不明显,当发展为急性加重期时,患者病死率较高。本研究中,急性加重期 IIP 患者病死率为 34.4% (31/90),与既往研究报道结果一致^[9]。病理学检查虽然是 IIP 诊断的金标准,但存在活检位置及取材的不确定性,穿刺可能导致出血及气胸等风险,导致部分患者不能得到准确的诊断。临床上,胸部 HRCT 是 IIP 主要的辅助检查手段,有助于评估 IIP 病情严重程度,但由于具有放射性,急性加重期 IIP 患者短期反复复查受到一定的限制^[10]。深入研究急性加

重期 IIP 患者疾病机制,寻找能够评估患者临床预后的血清标志物,对于早期积极诊治,具有重要临床意义。

CD59 是一种细胞表面糖蛋白,该蛋白是补体膜攻击复合物的有效抑制因子,结合补体 C8 和 C9,抑制 C8 和 C9 参与膜攻击复合物的组装过程,调节补体介导的细胞裂解^[11]。近年来有学者报道,CD59 表达上调能够加重肺泡上皮损伤,促进特发性间质性肺纤维化的疾病进展^[3]。本研究中,IIP 患者血清 CD59 水平升高,这与既往 Cameli 等^[3]在特发性肺纤维化患者中报道的血清 CD59 水平升高结果一致,该研究表明,CD59 水平升高能够加重患者肺泡及支气管黏膜上皮损伤,导致患者不良预后。本研究证实,在急性加重期 IIP 患者血清 CD59 升高更为明显,提示 CD59 可能参与 IIP 急性加重期的疾病发生。分析其原因,可能是急性加重期 IIP 患者转化生长因子 β 促进 CD59 的表达。既往研究发现,IIP 患者中存在转化生长因子 β 表达升高的现象^[12],转化生长因子 β 能够通过磷酸化激活细胞内 SMAD 家族成员 3,促进其与 CD59 启动子结合,在转录水平上调 CD59 的表达,加重肺组织纤维化程度^[13]。本研究中,急性加重期 IIP 患者血清 CD59 水平与 ESR、HRCT 评分呈正相关,表明血清 CD59 水平有助于反映急性加重期 IIP 患者病情程度。分析其机制,可能是 CD59 能够活化单核细胞、T 细胞等免疫细胞。研究表明,CD59 的表达上调能够促进单核巨噬细胞中 CXC 趋化因子配体 10 表达,进而募集活化单核细胞、T 淋巴细胞、B 淋巴细胞和自然杀伤细胞等免疫细胞并大量浸润,加重组织局部炎症反应程度^[14]。本研究中,血清 CD59 升高是影响急性加重期 IIP 患者死亡预后的独立危险因素,提示血清 CD59 水平是潜在的评估急性加重期 IIP 患者近期预后的血清标志物。分析其原因,CD59 表达上调能激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路,促进气道平滑肌细胞过度增殖,同时增加血管内皮细胞表面细胞间黏附分子 1、白介素-8 的表达水平,促进免疫细胞与血管内皮细胞的黏附,加重组织炎症反应程度,导致 IIP 患者不良预后^[15]。

Gremlin-1 是一种内源性骨形态发生蛋白 4 拮抗因子,参与正常气道远端上皮细胞分化的调节。研究表明,Gremlin-1 在肺动脉高压、肺纤维化等肺部疾病中异常表达上调,通过抑制肺动脉内皮细胞凋亡,促进肺动脉平滑肌细胞的过度增殖,导致肺动脉高压的形成^[16-17]。本研究中,急性加重期 IIP 患者血清 Gremlin-1 水平升高,表明 Gremlin-1 参与促进 IIP 急性加重期

的疾病发生。这与既往学者在 IIP 小鼠动物模型中发现的肺组织中 Gremlin-1 蛋白表达升高的结果一致^[5]。分析其原因,可能与微小 RNA 对 Gremlin-1 表达调控失常有关。研究发现,IIP 中转化生长因子 β 信号通路的过度激活能够抑制肺泡上皮细胞中微小 RNA-27b 的表达,导致其下游靶点 Gremlin-1 mRNA 稳定性增加,Gremlin-1 蛋白水平相应升高,进而诱导肺组织间质中 I 型胶原蛋白表达增加及肺纤维化的发生^[18]。此外,本研究中,急性加重期 IIP 患者血清 Gremlin-1 水平与 ESR、HRCT 评分呈正相关,表明血清 Gremlin-1 水平能够反映急性加重期 IIP 患者病情严重程度。既往研究发现,博来霉素诱导的 IIP 小鼠动物模型中,肺组织成纤维细胞中 Gremlin-1 的上调能够抑制骨形态发生蛋白 4,促进成纤维细胞增殖分化为肌成纤维细胞,促进肺组织纤维化^[5, 19]。Farkas 等^[20] 研究发现,在大鼠肺中过表达 Gremlin-1 能够上调成纤维细胞生长因子-10,促进肺组织纤维化的同时,诱导肺泡上皮过度活化及细胞凋亡,加重 IIP 疾病严重程度。本研究中,血清 Gremlin-1 升高是影响急性加重期 IIP 患者死亡预后的独立危险因素,提示血清 Gremlin-1 水平有助于反映急性加重期 IIP 患者临床预后。分析其原因,可能是 Gremlin-1 表达升高促进肺纤维化的疾病进展,导致急性加重期 IIP 患者的不良生存预后。研究表明,纤维化肺组织中肺泡巨噬细胞 Gremlin-1 表达是正常肺泡上皮细胞的 116.2 倍,肺泡巨噬细胞 Gremlin-1 的过度表达能诱导转化生长因子 β 的表达,转化生长因子 β 促进肺泡上皮细胞发生上皮间质转化,导致肺组织的纤维化,加重肺组织纤维化程度^[21]。本研究中,HRCT 评分、CD59、Gremlin-1 三项联合对急性加重期 IIP 患者死亡预后具有较高的预测价值,提示 HRCT 评分、CD59、Gremlin-1 三项联合能够有效评估急性加重期 IIP 患者死亡预后,为临床早期评估急性加重期 IIP 患者预后提供可靠信息。

综上所述,急性加重期 IIP 患者血清 CD59、Gremlin-1 水平升高,两者表达水平与 ESR、HRCT 评分呈正相关,是影响急性加重期 IIP 患者死亡预后的独立危险因素。HRCT 评分,血清 CD59、Gremlin-1 联合对急性加重期 IIP 患者死亡预后具有较高的评估价值。临床医生可参考该模型,对急性加重期 IIP 患者预后进行评估,并采取有针对性的治疗措施,延缓肺部病情进展,改善 IIP 患者的临床预后。本研究也存在一定的不足,本研究未对治疗前后血清 CD59、Gremlin-1 水平动态变化进行监测,有待今后进行深入研究。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

符艳: 设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;金朝晖: 提出研究思路,论文审核;王伟: 资料搜集整理,论文修改;闵锐: 分析试验数据,进行统计学分析;肖雪飞: 课题设计,论文撰写

参考文献

- [1] 廖俊喆,罗凤鸣. 间质性肺疾病患者的焦虑抑郁[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2021, 20(8): 598-601. DOI: 10.7507/1671-6205.202105081.
- [2] Liao JZ, Luo FM. Anxiety and depression in patients with interstitial lung disease [J]. Chinese Journal of Respiratory and Critical Care, 2021, 20(8): 598-601. DOI: 10.7507/1671-6205.202105081.
- [3] Guarrera A, Santini E, Podda P. Idiopathic interstitial pneumonias and COVID-19 pneumonia: Review of the main radiological features and differential diagnosis [J]. Tomography, 2021, 7(3): 397-411. DOI: 10.3390/tomography7030035.
- [4] Cameli P, Bergantini L, D'Alessandro M, et al. Serum CD59: A novel biomarker of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Panminerva Med, 2021, 63(2): 201-205. DOI: 10.23736/S0031-0808.20.03893-8.
- [5] Shao F, Gao Y, Wang W, et al. Silencing EGFR-upregulated expression of CD55 and CD59 activates the complement system and sensitizes lung cancer to checkpoint blockade [J]. Nat Cancer, 2022, 3(10): 1192-1210. DOI: 10.1038/s43018-022-00444-4.
- [6] Aoshima Y, Enomoto Y, Muto S, et al. Gremlin-1 for the differential diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis versus other interstitial lung diseases: A clinical and pathophysiological analysis [J]. Lung, 2021, 199(3): 289-298. DOI: 10.1007/s00408-021-00440-y.
- [7] Baboota RK, Rawshani A, Bonnet L, et al. BMP4 and Gremlin 1 regulate hepatic cell senescence during clinical progression of NAFLD/NASH [J]. Nat Metab, 2022, 4(8): 1007-1021. DOI: 10.1038/s42255-022-00620-x.
- [8] Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 188(6): 733-748. DOI: 10.1164/rccm.201308-1483ST.
- [9] 李凤芝,郭靖,张倩,等. 具有自身免疫特征的高龄间质性肺炎 2 例并文献复习[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(3): 302-303. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.03.017.
- [10] Li FZ, Guo J, Zhang Q, et al. Two cases of elderly interstitial pneumonia with autoimmune characteristics and literature review [J]. Chinese Journal of Difficult and Complicated Cases, 2022, 21(3): 302-303. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.03.017.
- [9] 李莉红,白璐,王鹏. 急性加重期特发性间质性肺炎患者血清多配体蛋白聚糖 4 水平变化及其与近期预后的关系研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26(12): 49-53. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.12.011.
- [10] Li LH, Bai L, Wang P. Change of serum syndecan-4 level and its relationship with short-term prognosis in patients with acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonia [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2018, 26(12): 49-53. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.12.011.
- [10] 曾显荣,弋春燕,刘庆玲,等. 寻常型间质性肺炎与非特异性间质

- 性肺炎的临床特点及 HRCT 表现对比分析 [J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2022, 20(4): 39-42. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-5131. 2022. 04. 013.
- Zeng XR, Yi CY, Liu QL, et al. Comparative analysis of the clinical features and CT findings of usual interstitial pneumonia and nonspecific interstitial pneumonia [J]. Chinese Journal of CT and MRI, 2022, 20(4): 39-42. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-5131. 2022. 04. 013.
- [11] Shao F, Gao Y, Wang W, et al. Silencing EGFR-upregulated expression of CD55 and CD59 activates the complement system and sensitizes lung cancer to checkpoint blockade [J]. Nat Cancer, 2022, 3(10): 1192-1210. DOI: 10. 1038/s43018-022-00444-4.
- [12] Rao LZ, Wang Y, Zhang L, et al. IL-24 deficiency protects mice against bleomycin-induced pulmonary fibrosis by repressing IL-4-induced M2 program in macrophages [J]. Cell Death Differ, 2021, 28(4): 1270-1283. DOI: 10. 1038/s41418-020-00650-6.
- [13] Goswami MT, Reka AK, Kurapati H, et al. Regulation of complement-dependent cytotoxicity by TGF-beta-induced epithelial-mesenchymal transition [J]. Oncogene, 2016, 35(15): 1888-1898. DOI: 10. 1038/onc. 2015. 258.
- [14] Dai S, Liu F, Qin Z, et al. Kupffer cells promote T-cell hepatitis by producing CXCL10 and limiting liver sinusoidal endothelial cell permeability [J]. Theranostics, 2020, 10(16): 7163-7177. DOI: 10. 7150/thno. 44960.
- [15] Eleftheriadis T, Pissas G, Crespo M, et al. The effect of anti HLA class I antibodies on the immunological properties of human glomerular endothelial cells and their modification by mTOR inhibition or GCN2 kinase activation [J]. Mol Med Rep, 2021, 23(5): 355-367. DOI: 10. 3892/mmr. 2021. 11994.
- [16] Meng L, Teng X, Liu Y, et al. Vital roles of gremlin-1 in pulmonary arterial hypertension induced by systemic-to-pulmonary shunts [J]. J Am Heart Assoc, 2020, 9(15): e16586. DOI: 10. 1161/JAHA. 120. 016586.
- [17] 帅张丽, 石国庆. Gremlin 基因与纤维化疾病关系的研究进展 [J]. 山东医药, 2018, 58(32): 98-101. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-266X. 2018. 32. 028.
- Shuai ZL, Shi GQ. Research progress on the relationship between Gremlin gene and fibrotic diseases [J]. Shandong Medical Journal, 2018, 58(32): 98-101. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-266X. 2018. 32. 028.
- [18] Graham JR, Williams CM, Yang Z. MicroRNA-27b targets gremlin 1 to modulate fibrotic responses in pulmonary cells [J]. J Cell Biochem, 2014, 115(9): 1539-1548. DOI: 10. 1002/jcb. 24809.
- [19] Tan Q, Ma XY, Liu W, et al. Nascent lung organoids reveal epithelium- and bone morphogenetic protein-mediated suppression of fibroblast activation [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2019, 61(5): 607-619. DOI: 10. 1165/ajrccm. 2018-0390OC.
- [20] Farkas L, Farkas D, Gauldie J, et al. Transient overexpression of Gremlin results in epithelial activation and reversible fibrosis in rat lungs [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2011, 44(6): 870-878. DOI: 10. 1165/ajrccm. 2010-0070OC.
- [21] Reyfman PA, Walter JM, Joshi N, et al. Single-cell transcriptomic analysis of human lung provides insights into the pathobiology of pulmonary fibrosis [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 199(12): 1517-1536. DOI: 10. 1164/ajrccm. 201712-2410OC.
- (收稿日期: 2023-07-23)
-
- (上接 1255 页)
- [13] Barnay-Verdier S, Borde C, Fattoum L, et al. Emergence of antibodies endowed with proteolytic activity against High-mobility group box 1 protein (HMGB1) in patients surviving septic shock [J]. Cell Immunol, 2020, 347(1): 104020. DOI: 10. 1016/j. cellimm. 2019. 104020.
- [14] 陈艳青, 黄潇, 孔桂青, 等. HMGB1 和 vWF 等细胞因子对脓毒症患者病情严重程度及预后评估的意义 [J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32(8): 933-937. DOI: 10. 3760/cma. j. cn121430-20200428-00346.
- Chen YQ, Huang X, Kong GQ, et al. The significance of cytokines such as HMGB1 and vWF in evaluating the severity and prognosis of sepsis patients [J]. Chinese Journal of Critical Care Emergency Medicine, 2020, 32(8): 933-937. DOI: 10. 3760/cma. j. cn121430-20200428-00346.
- [15] Lee W, Yuseok O, Lee C, et al. Suppressive activities of KC1-3 on HMGB1-mediated septic responses [J]. Biochem Pharmacol, 2019, 163(1): 260-268. DOI: 10. 1016/j. bcp. 2019. 02. 027.
- [16] Cui C, Chen X, Du W, et al. Correlations of inflammation, oxidative stress and prognosis with expression of lncRNA H19 in rats with sepsis-evoked lung injury [J]. Panminerva Med, 2021, 63(4): 558-559. DOI: 10. 23736/S0031-0808. 19. 03851-5.
- [17] 马成龙, 刘波, 黄柯冰. LncRNA H19 对脂多糖诱导的脓毒症中 microRNA-407 表达的影响 [J]. 川北医学院学报, 2018, 33(6): 824-827. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-3697. 2018. 06. 005.
- Ma CL, Liu B, Huang KB. The effect of LncRNA H19 on the expression of microRNA-407 in lipopolysaccharide induced sepsis [J]. Journal of North Sichuan Medical College, 2018, 33(6): 824-827. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-3697. 2018. 06. 005.
- [18] Fang Y, Hu J, Wang Z, et al. LncRNA H19 functions as an Aquaporin 1 competitive endogenous RNA to regulate microRNA-874 expression in LPS sepsis [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 105(1): 1183-1191. DOI: 10. 1016/j. biopha. 2018. 06. 007.
- [19] Wang X, Zhang Y, Han S, et al. LncRNA H19 inhibits kidney injury in sepsis rats through MAPK pathway [J]. Minerva Med, 2021, 112(3): 412-413. DOI: 10. 23736/S0026-4806. 19. 06208-6.
- [20] Tan Y, Sun D, Chen J, et al. Ginsenoside Rb3 alleviates smoke-induced lung injury via the H19/miR-29b-3p/HMGB1/TLR4 signaling pathway [J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(5): 2725-2729. DOI: 10. 1111/jcmm. 15844.
- (收稿日期: 2022-09-07)