

血清 FABP4 与 IL-38 水平对老年 COPD 患者病情严重程度的临床价值*

张巍¹ 朱娅丽¹ 杜维桓¹ 陈济超² 张依¹ 李德善¹ 纪红¹

(航天中心医院·北京大学航天临床医学院 1. 老年医学二科; 2. 呼吸科, 北京 海淀 100049)

【摘要】 目的 探讨血清脂肪酸结合蛋白 4(FABP4)和白介素 38(IL-38)水平对老年慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者病情严重程度的临床价值。方法 选取 2017 年 8 月~2020 年 3 月本院收治的 184 例老年 COPD, 根据病情分为急性加重期 COPD 患者 75 例(AECOPD 组)、稳定期 COPD 患者 109 例(稳定期 COPD 组); 选取同期健康体检人群 60 例作为对照组。收集研究对象基本资料, 检测肺功能、血清 FABP4 和 IL-38 水平。结果 与对照组比较, AECOPD 组和稳定期 COPD 患者血清 FABP4 和 IL-38 水平明显升高, 而 FEV1% pred 和 FEV1/FVC 水平明显降低(均 $P < 0.05$); 与稳定期 COPD 组比较, AECOPD 组血清 FABP4 和 IL-38 水平明显升高, 而 FEV1% pred 和 FEV1/FVC 水平明显降低(均 $P < 0.05$)。经 Pearson 相关性分析显示, COPD 患者血清 FABP4 和 IL-38 水平与 FEV1% pred 和 FEV1/FVC 水平呈负相关(均 $P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示, 血清 FABP4 和 IL-38 诊断 AECOPD 的曲线下面积分别为 0.813、0.807, 当诊断 AECOPD 的最佳截断值分别为 22.94 ng/mL、60.82 ng/L 时, 其敏感度和特异度分别为 74.31%、88.99%, 特异度分别为 81.33%、76.01%。结论 老年 COPD 患者血清 FABP4 和 IL-38 水平升高, 与肺功能密切相关, 可作为诊断 AECOPD 的标志物。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病; 脂肪酸结合蛋白 4; 白介素 38; 肺功能

【中图分类号】 R563 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2023.01.014

The changes and clinical significance of serum FABP4 and IL-38 levels in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease

ZHANG Wei¹, ZHU Yali¹, DU Weihuan¹, CHEN Jichao², ZHANG Yi¹, LI Deshan¹, JI Hong¹

(1. Department of Geriatric Medicine, Aerospace Center Hospital, Aerospace Clinical Medical College of Peking University, Beijing 100049, China;
2. Department of Respiratory, Aerospace Center Hospital, Aerospace Clinical Medical College of Peking University, Beijing 100049, China)

【Abstract】 **Objective** To investigate the changes and clinical significance of serum fatty-acid-binding protein 4 (FABP4) and Interleukin (IL-38) in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** From August 2017 to March 2020, 184 elderly patients with COPD were selected as the research objects, including 75 patients with acute exacerbation of COPD (AECOPD group), 109 patients with stable COPD (stable COPD group). And 60 healthy people were selected as the control group. The basic data of the subjects were collected, and the pulmonary function and serum FABP4 and IL-38 levels were detected. **Results** Compared with the control group, the serum levels of FABP4 and IL-38 in AECOPD group and stable COPD group were significantly increased, while FEV1% pred and FEV1/FVC levels were significantly decreased ($P < 0.05$). Compared with stable COPD group, the serum levels of FABP4 and IL-38 in AECOPD group were significantly increased, while FEV1% pred and FEV1/FVC levels were significantly decreased ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum FABP4 and IL-38 levels were negatively correlated with FEV1% pred and FEV1/FVC levels ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the areas under the curve of FABP4 and IL-38 in the diagnosis of AECOPD were 0.813 and 0.807, respectively. When the cutoff values of

基金项目: 吴阶平医学基金会临床科研专项基金(320.6750.19089-2)

通讯作者: 纪红, E-mail: jirenxin@126.com

引用本文: 张巍, 朱娅丽, 杜维桓, 等. 血清 FABP4、IL-38 水平对老年 COPD 患者病情严重程度的临床价值[J]. 西部医学, 2023, 35(1): 82-86.

DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2023.01.014

serum FABP4 and IL-38 were 22.94 ng/mL and 60.82 ng/L, the cut-off sensitivity were 74.31%, 88.99%, and the specificity was 81.33% and 76.01%, respectively. **Conclusion** The serum levels of FABP4 and IL-38 in elderly patients with COPD are increased, which are closely related to pulmonary function. They could be used as markers for the diagnosis of AECOPD.

【Key words】 Chronic obstructive pulmonary disease; Fatty-acid-binding protein 4; Interleukin-38; Lung function

慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种炎症性、气道阻塞性呼吸道疾病,发病率呈升高趋势,给患者及其家庭造成沉重的精神压力和经济负担^[1-2]。若患者病情控制不理想,易进展为急性加重期 COPD(AECOPD),而且易发生多器官功能衰竭等严重并发症,增加患者死亡的风险^[3]。早期评估 COPD 的病情严重程度,提前制定干预措施,有助于延缓病情进展和改善生活质量。因此需要寻找能够评估 COPD 病情严重程度的指标。有研究发现^[4-5],炎症反应参与 COPD 生理病理及病情进展的过程。脂肪酸结合蛋白 4(FABP4)作为脂肪酸结合蛋白家族成员,在调节氧化应激、脂质代谢和炎症反应等方面发挥重要的作用^[6]。白介素(IL)-38 是 IL-1 家族细胞因子的新成员,可表达于多种组织中并由多种细胞分泌,同样具有抗炎的作用^[7]。本研究通过探讨血清 FABP4 和 IL-38 水平对老年 COPD 患者病情严重程度的临床价值,以期临床诊治提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2017 年 8 月~2020 年 3 月本院收治的 184 例老年 COPD 患者。纳入标准:年龄 ≥ 60 岁;研究对象符合 2013 年中华医学会呼吸病分会制定《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)》^[8]中相关标准。排除标准:①支气管炎、哮喘、活动性肺结核等其他呼吸道疾病者。②严重器官疾病者。③血液性疾病或肿瘤者。④感染性疾病或免疫性疾病者;精神障碍或拒不配合者。根据病情患者分为急性加重期 COPD 患者 75 例(AECOPD 组)、稳定期 COPD 患者 109 例(稳定期 COPD 组);另选取本院同期 60 例健康体检者作为对照组。本研究经医院伦理委员会批准,研究对象均知情同意。

1.2 研究方法 研究对象入组后收集其基本资料,包括年龄、性别、BMI、吸烟史等;采集空腹静脉血 2~3 mL,按照 3500 r/min 速度离心 10 min,离心半径为 8.5 cm,吸取血清,放置 -20℃ 冰箱待测。应用酶联免疫吸附(ELISA)检测血清 FABP4 和 IL-38 水平,严格按照相应试剂盒说明数进行操作。应用德国康讯 Power Cube-Body 型肺功能检测仪测试第 1 秒用力呼气容积占预计值的百分比(FEV1%)和第 1 秒用力呼

气容积与用力肺活量比值(FEV1/FVC)。

1.3 统计学分析 应用 SPSS 22.0 和 Graphpad prism 8.0 软件进行数据分析。计数资料采用率(%)表示,数据间比较采用 χ^2 检验分析。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,数据间比较采用单因素方差分析,组间两两比较用 LSD-*t* 检验。血清 FABP4 和 IL-38 水平和肺功能指标为正态分布计量资料,采用 Pearson 相关性分析血清 FABP4 和 IL-38 水平与老年 COPD 患者肺功能的相关性。应用受试者工作(ROC)曲线分析血清 FABP4 和 IL-38 水平对 AECOPD 患者的预测价值。检验水准 $\alpha=0.05$ 。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象基本资料比较 3 组性别分布、年龄、BMI 和吸烟史资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 研究对象基本资料比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of basic data of subjects

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	性别(男/女)	BMI(kg/m ²)	吸烟史(是/否)
AECOPD 组	75	67.65 \pm 5.03	47/28	23.48 \pm 2.83	37/38
稳定期 COPD 组	109	68.83 \pm 5.36	68/41	22.69 \pm 2.54	46/63
对照组	60	67.42 \pm 4.51	33/27	23.36 \pm 2.94	18/42
<i>F</i>		1.679	1.068	1.948	5.189
<i>P</i>		0.189	0.586	0.145	0.075

2.2 3 组血清 FABP4 和 IL-38 水平比较 AECOPD 组和稳定期 COPD 组血清 FABP4 和 IL-38 水平较对照组明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$);AECOPD 组血清 FABP4 和 IL-38 较稳定期 COPD 组明显升高,差异存在统计学意义($P<0.05$)。见图 1、2。

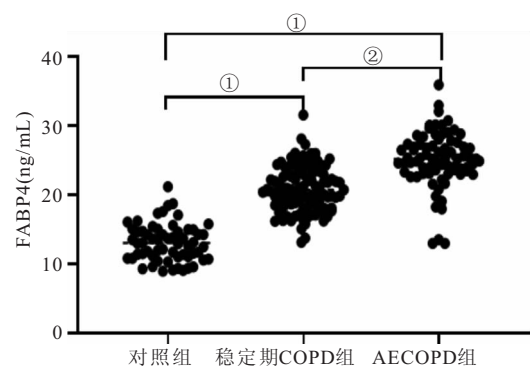


图 1 3 组血清 FABP4 水平比较

Figure 1 Comparison of serum FABP4 levels among the three groups

注:与对照组比较,① $P<0.05$;与稳定期 COPD 组比较,② $P<0.05$

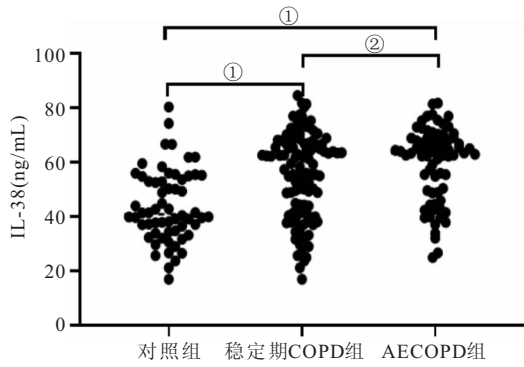


图 2 3 组血清 IL-38 水平比较

Figure 2 Comparison of serum IL-38 levels among the three groups

注:与对照组比较,① $P < 0.05$;与稳定期 COPD 组比较,② $P < 0.05$

2.3 3 组肺功能比较 AECOPD 组和稳定期 COPD 组 FEV1% pred 和 FEV1/FVC 水平较对照组明显降低,差异有统计学意义 ($P < 0.05$); AECOPD 组

FEV1% pred 和 FEV1/FVC 水平较稳定期 COPD 组明显降低,差异存在统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 3 组肺功能比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of pulmonary function among the three groups

组别	n	FEV1% pred	FEV1/FVC (%)
AECOPD 组	75	47.63 ± 8.36 ^①	43.10 ± 7.83 ^①
稳定期 COPD 组	109	62.82 ± 8.26 ^②	62.91 ± 8.61 ^②
对照组	60	84.26 ± 7.66	83.26 ± 7.627
F		337.123	407.183
P		<0.001	<0.001

注:与对照组比较,① $P < 0.05$;与 AECOPD 组比较,② $P < 0.05$

2.4 COPD 患者血清 FABP4 和 IL-38 水平与肺功能相关性分析 经 Pearson 相关性分析,血清 FABP4 和 IL-38 水平与 FEV1% pred ($r = -0.555, -0.512, P < 0.05$)及 FEV1/FVC ($r = -0.569, -0.510, P < 0.05$)呈负相关,见图 3-6。

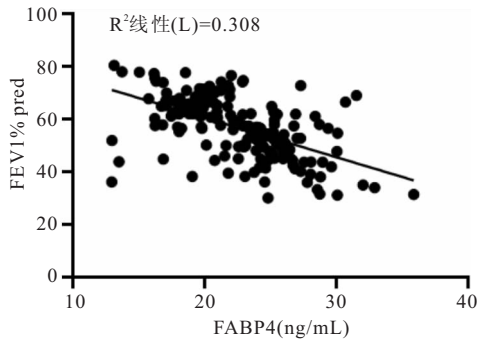


图 3 COPD 患者血清 FABP4 水平与 FEV1/FVC 相关性分析

Figure 3 Correlation between serum FABP4 level and FEV1/FVC in patients with COPD

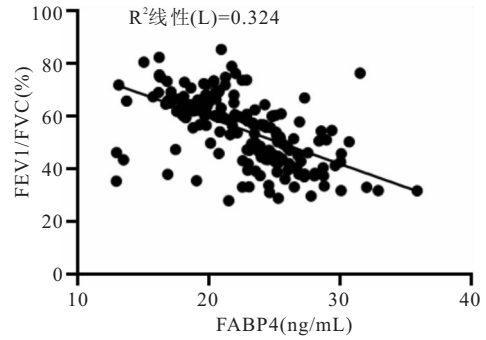


图 4 COPD 患者血清 FABP4 水平与 FEV1% pred 相关性分析

Figure 4 Correlation between serum FABP4 level and FEV1% pred in patients with COPD

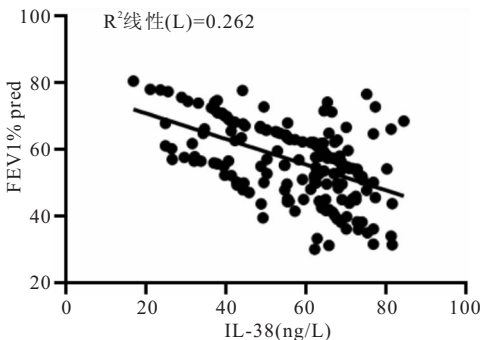


图 5 COPD 患者血清 IL-38 水平与 FEV1/FVC 相关性分析

Figure 5 Correlation between serum IL-38 level and FEV1/FVC in patients with COPD

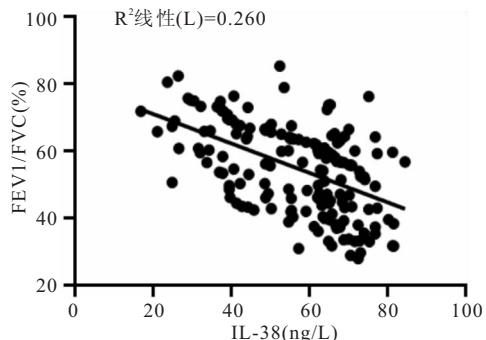


图 6 COPD 患者血清 IL-38 水平与 FEV1% pred 相关性分析

Figure 6 Correlation between serum IL-38 level and FEV1% pred in patients with COPD

2.5 血清 FABP4 和 IL-38 水平对 AECOPD 的诊断价值 经 ROC 曲线分析血清 FABP4 和 IL-38 水平对 AECOPD 的诊断价值,结果显示:COPD 患者中,当 FABP4 和 IL-38 的截断值分别为 22.94 ng/mL、60.82 ng/L 时,具有较高的敏感度与特异度,见表 3、图 7。

表 3 血清 FABP4 和 IL-38 水平对 AECOPD 的诊断价值

Table 3 Diagnostic value of serum FABP4 and IL-38 levels in AECOPD patients

指标	截断值	AUC (95%CI)	灵敏度 ($\times 10^{-2}$)	特异度 ($\times 10^{-2}$)	P
FABP4 (ng/mL)	22.94	0.813(0.747~0.879)	74.31	81.33	<0.001
IL-38 (ng/L)	60.82	0.807(0.737~0.878)	88.99	76.01	<0.001

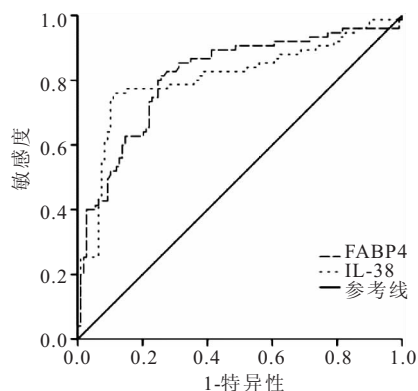


图 7 血清 FABP4 和 IL-38 水平对 AECOPD 诊断的 ROC 曲线

Figure 7 ROC curve of serum FABP4 and IL-38 levels in the diagnosis of AECOPD

3 讨论

尽管 COPD 的死亡率在一些发达国家有所下降,但是在部分国家仍高,而且 AECOPD 是其死亡的主要原因,严重损害患者的生活质量,并可导致肺功能不可逆性损伤^[9]。除了肺部的局部炎症外,COPD 也是一种内皮和全身炎症性疾病,常与严重症状、频繁恶化、肺功能差及更多的并发症有关。COPD 病理生理过程中炎症因子发挥重要的作用,而这些炎症因子作为生物标志物有助于监测和管理 COPD 的进展。因此通过这些生物标志物尽早识别 AECOPD,及时治疗干预,有助于延缓病情的进展,改善预后。

FABP4 属于脂肪酸结合蛋白家族成员,是一种相对分子量较小的脂肪因子,常由脂肪细胞、肺巨噬细胞和上皮细胞产生,能够促进嗜酸性粒细胞粘附、迁移,加重气道炎症反应,在过敏性哮喘过程发挥促炎作用,可能参与 COPD 慢性炎症反应^[10]。本研究发现 AECOPD 组和稳定期 COPD 患者血清 FABP4 水平明显高于对照组($P < 0.05$),AECOPD 组血清 FABP4 水平高于稳定期 COPD 组($P < 0.05$)。Aslani 等^[11]通过选取 30 名稳定期 COPD 患者、AECOPD 患者和对照人群,结果发现 FABP4 水平随着 GOLD 级别升高,与病情严重程度密切相关,提示 FABP4 参与 COPD 病理生理过程。可能是由于 FABP4 参与巨噬细胞转录因子的激活和炎症因子的释放,FABP4 可促进血清肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、IL-6(白细胞介素 6)和 MCP-1(单核细胞趋化蛋白 1)等炎症因子的释放,加剧气道炎症反应,致使气道壁平滑肌细胞增生肥大,加重气流受限;而且炎症因子的增加会加重肺组织和毛细血管内皮细胞损伤,加重肺部水肿^[12-13]。另外树突细胞可通过释放趋化因子参与小气道狭窄和重塑,参与 COPD 病理生理过程,而 FABP4 能够介导树突细胞释放炎症因子,从而调节慢性阻塞性肺疾病

炎症及气道重塑^[14]。

IL-38 是相对分子量为 16.9 kDa 的细胞因子,主要表达于心脏、胸腺、扁桃体、脾、皮肤等组织中,而 IL-38 主要通过作用于 IL-1 受体拮抗剂(IL-1Ra)和 IL-36 受体拮抗剂(IL-36Ra)发挥生物学效应,参与气道炎症和肺组织纤维化病理生理过程^[15]。研究发现^[16],IL-38 可通过抑制促炎介质的释放,对人巨噬细胞产生抗炎作用,导致 Th17 细胞活化降低,使 IL-17、IL-22 等细胞因子水平降低,起到抗炎的作用。白华等^[17]回顾性分析 120 例 COPD 急性加重期患者,结果发现死亡组患者血清 IL-38 水平显著高于好转组,而且 IL-38 是 COPD 急性加重期患者死亡的危险因素,说明 IL-38 在 COPD 的病理生理过程中发挥重要的作用。本研究发现 AECOPD 组和稳定期 COPD 患者血清 IL-38 水平明显高于对照组($P < 0.05$),AECOPD 组血清 IL-38 水平高于稳定期 COPD 组($P < 0.05$)与朱亚茜等^[18]研究结果类似,提示 IL-38 参与 COPD 病理生理过程。可能是由于 COPD 是一种多种炎症因子参与的慢性炎症性疾病,而急性加重期患者常伴有炎症反应加剧;另外免疫系统具有自身稳定性,当机体炎症反应加剧的同时,致使抗炎反应代偿性增强,从而造成血清 IL-38 水平呈代偿性升高^[19]。

肺功能水平用于评价 COPD 患者气流受限的程度,在 COPD 的诊断和预后评估中具有重要的作用;而且 FEV1%Pred 可以客观的评价 COPD 患者病情和急性加重风险^[20]。本研究发现 AECOPD 组和稳定期 COPD 组肺功能水平明显低于对照组($P < 0.05$),而且 AECOPD 组肺功水平明显低于稳定期 COPD 组比较($P < 0.05$);同时发现 COPD 患者血清 FABP4 和 IL-38 的水平与 FEV1% pred 和 FEV1/FVC 呈负相关($P < 0.05$),与过往研究结果类似^[19,21],表明血清 FABP4 和 IL-38 的水平越高,肺功能越差,提示 FABP4 和 IL-38 可能参与调节 COPD 病理生理过程。可能是由于血清 IL-38 水平升高,刺激分泌 IL-17 和 IL-8 等炎症因子,通过募集中性粒细胞聚集于肺部,造成肺损伤,从而降低肺功能降。另外 FABP4 通过介导巨噬细胞释放基质金属蛋白酶-12(MMP-12),诱导单核巨噬细胞向肺部聚集,加重肺部损伤,肺功能下降^[22]。本研究检测 COPD 患者血清 FABP-4 和 IL-38 水平评价其对 AECOPD 的临床价值,结果发现血清 FABP4、IL-38 诊断 AECOPD 的曲线下面积分别为 0.813、0.807,当截断值分别为 22.94 ng/mL、60.82 ng/L 时,具有较高的敏感度与特异度。由于本研究为单中心小样本,存在一定不足,尚需日后加大样本量,进行多中心研究以进一步探讨 FABP4 和 IL-

38 在 COPD 患者中作用机制。

4 结论

老年 COPD 患者血清 FABP4 和 IL-38 水平升高,与肺功能密切相关,可作为 COPD 患者诊断 AE-COPD 的标志物。

【参考文献】

- [1] BRANDSMA C A, VAN DEN BERGE M, HACKETT T L, *et al.* Recent advances in chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis: from disease mechanisms to precision medicine [J]. *J Pathol*, 2020, 250(5): 624-635.
- [2] WU Y Q, QIN J Y, HE J Y, *et al.* Serum Endostatin Is a Novel Marker for COPD Associated with Lower Lung Function, Exacerbation and Systemic Inflammation [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2020, 15:397-407.
- [3] MORASERT T, JANTARAPOOTIRAT M, PHINYO P, *et al.* Prognostic indicators for in-hospital mortality in COPD with acute exacerbation in Thailand: a retrospective cohort study [J]. *BMJ Open Respir Res*, 2020, 7(1):e000488.
- [4] HUANG S J, DING Z N, XIANG H X, *et al.* Association between serum S100A8/S100A9 heterodimer and pulmonary function in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Lung*, 2020, 198(4):645-652.
- [5] 侯思聪,高春荣,李燕,等. 慢性阻塞性肺疾病患者支气管灌洗液中芳香烃受体和环氧合酶-2 水平变化及临床意义 [J]. *中华全科医学*, 2020, 18(3):427-431.
- [6] QIAO Y J, LIU L P, YIN L H, *et al.* FABP4 contributes to renal interstitial fibrosis via mediating inflammation and lipid metabolism [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(6):382.
- [7] TALABOT-AYER D, MERMOUD L, BOROWCZYK J, *et al.* Interleukin-38 interacts with destrin/actin-depolymerizing factor in human keratinocytes [J]. *PLoS One*, 2019, 14(11):e225782.
- [8] 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.
- [9] BALDOMERO A K, SIDDIQUI M, LO C Y, *et al.* The relationship between oral health and COPD exacerbations [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2019, 14:881-892.
- [10] GE X N, BASTAN I, DILEEPAN M, *et al.* FABP4 regulates eosinophil recruitment and activation in allergic airway inflammation [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2018, 315(2): L227-L240.
- [11] ASLANI M R, GHAZAEI Z, GHOBADI H. Correlation of serum fatty acid binding protein-4 and interleukin-6 with airflow limitation and quality of life in stable and acute exacerbation of COPD [J]. *Turk J Med Sci*, 2020, 50(2):337-345.
- [12] ZHANG X, LI DD, WANG H, *et al.* Gender difference in plasma fatty-acid-binding protein 4 levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Biosci Rep*, 2016, 36(1):e302.
- [13] 郝青,尹义平,何敏,等. MCP-1、IL-17、IL-35 与慢性阻塞性肺病急性加重期患者肺功能的相关性 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2020, 27(6):978-982.
- [14] 王益德,李争,李凤森. 脂肪酸结合蛋白 4 与慢性阻塞性肺疾病关系研究进展 [J]. *现代医学*, 2020, 48(11):1490-1494.
- [15] 徐唯傑,马俊,李明才. IL-38 的生物学特性及其在肺部疾病中作用的研究进展 [J]. *中国病理生理杂志*, 2020, 36(9): 1715-1720.
- [16] MORA J, SCHLEMMER A, WITTIG I, *et al.* Interleukin-38 is released from apoptotic cells to limit inflammatory macrophage responses [J]. *J Mol Cell Biol*, 2016, 8(5):426-438.
- [17] 白华,左秀萍,张美霞,等. 血清白细胞介素-38、沉默信息调节因子 2 相关酶 1 预测慢性阻塞性肺疾病急性加重的效能评价 [J]. *安徽医药*, 2020, 24(12):2387-2390.
- [18] 朱亚茜,马淑萍,董维刚,等. 血清白细胞介素 38 与慢性阻塞性肺疾病急性加重合并肺栓塞的相关性 [J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(12):929-933.
- [19] 朱亚茜,马淑萍,李波,等. 白细胞介素 38 在慢性阻塞性肺疾病患者血清中的表达及临床意义 [J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(10):759-762.
- [20] 黄金华,邓国升,张婷婷,等. 慢性阻塞性肺疾病患者气道内分泌性白细胞蛋白酶抑制物表达水平及与肺功能的相关性 [J]. *实用医学杂志*, 2021, 37(15):1953-1957.
- [21] 林纯意,沈璐,李美婵. 慢性阻塞性肺疾病患者血清 FABP4、LCN2 与肺功能及炎症因子的相关性分析 [J]. *河北医药*, 2021, 43(05):671-674.
- [22] 郝兴亮,王莹莹,张建,等. 血清基质金属蛋白酶-12、纤维蛋白原、Clara 细胞分泌蛋白-16 联合临床特征预测慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者预后的风险 [J]. *实用医学杂志*, 2021, 37(4): 458-462.

(收稿日期: 2022-01-13; 修回日期: 2022-03-01; 编辑: 张翰林)