

• 论著 •

慢性阻塞性肺疾病患者血浆溶血磷脂酸和可溶性 ST2 的表达水平及其临床意义^{*}

洪静雪¹ 黄钟² 张好¹ 卢献灵¹

(石河子大学医学院第一附属医院 1. 呼吸内一科; 2. 急诊内科, 新疆 石河子 832000)

【摘要】 目的 研究慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者血浆中溶血磷脂酸(LPA)、可溶性 ST2(sST2)的表达水平及其临床意义。**方法** 选取本院 2021 年 10 月—2022 年 6 月收治的 42 例急性加重 COPD 患者作为急性加重期组,接受治疗后,将其纳入稳定期组,并将 40 例健康受试者纳入对照组。收集各组的基本资料及外周血,检测 COPD 患者及对照组的肺功能,并通过酶联免疫吸附法检测血浆中 LPA 和 sST2 水平。**结果** COPD 急性加重期的 LPA、sST2 水平均高于稳定期组,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$);急性加重期和稳定期的 LPA、sST2 水平均高于对照组,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$);在急性加重期和稳定期,LPA 水平均与 sST2 水平呈正相关;急性加重期 LPA、sST2 水平与白细胞计数、中性粒细胞百分比、红细胞分布宽度、中性粒细胞与淋巴细胞比率、白蛋白呈正相关,LPA 水平与单核细胞与高密度脂蛋白比率呈正相关,sST2 水平与嗜酸性粒细胞计数呈正相关;稳定期 LPA、sST2 水平与第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV1%pred)、第 1 秒用力呼气容积/用力肺活量比值(FEV1/FVC)呈负相关,与白细胞计数、中性粒细胞百分比、红细胞分布宽度、中性粒细胞/淋巴细胞比率呈正相关,LPA 水平与血小板/淋巴细胞比率呈正相关,sST2 水平与嗜酸性粒细胞计数、白蛋白呈正相关。**结论** LPA 和 sST2 的水平在 COPD 患者外周血中升高,两者水平呈正相关,并且与肺功能、临床指标相关,提示 LPA 和 sST2 可能共同参与慢阻肺的发生发展。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病;溶血磷脂酸;可溶性 ST2;慢性炎症

【中图分类号】 R563 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2024. 01. 011

The expression and clinical significance of lysophosphatidic acid and soluble ST2 in plasma of patients with chronic obstructive pulmonary disease

HONG Jingxue¹, HUANG Zhong², ZHANG Yu¹, LU Xianling¹

(1. Department of Respiratory Medicine, The First Affiliated Hospital of Shihezi University School of Medicine, Shihezi 832000, Xinjiang, China;

2. Department of Emergency, The First Affiliated Hospital of Shihezi University School of Medicine, Shihezi 832000, Xinjiang, China)

【Abstract】 Objective To investigate the expression levels of lysophosphatidic acid (LPA) and soluble ST2 (sST2) in plasma of patients who had COPD and their clinical significance. **Methods** Forty-two patients with acute exacerbation COPD (AECOPD) who were hospitalized in the First Affiliated Hospital of Shihezi University School of Medicine from October 2021 to June 2022 were selected as the AECOPD group, and recruited in the stable COPD group when they received treatment and entered the stable period. In the same period, forty healthy individuals were recruited in the control group. The general information and peripheral blood were collected from each group, the pulmonary function test was tested in the stable and control group, and the LPA and sST2 levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. **Results** The levels of LPA and sST2 in the AECOPD group were higher than those in the stable group, with statistical significance (both $P < 0.05$), and the levels of LPA and sST2 in the AECOPD group and stable group were higher than those in the control group, with statistical significance (all $P < 0.05$). The levels of LPA in AECOPD group and

基金项目:2022 年度兵团指导性科技计划项目(2022ZD039)

通讯作者:卢献灵,E-mail:luxianlingmary@163.com

引用本文:洪静雪,黄钟,张好,等.慢性阻塞性肺疾病患者血浆溶血磷脂酸和可溶性 ST2 的表达水平及其临床意义[J].西部医学,2024,36(1):

57-62. DOI:10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2024. 01. 011

stable group were both positively correlated with the levels of sST2. The levels of LPA and sST2 in AECOPD group were positively correlated with white blood cell count, neutrophil percentage, red blood cell distribution width, neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and albumin, and the levels of LPA in AECOPD group was positively correlated with monocyte-to-high density lipoprotein ratio, the levels of sST2 in AECOPD group was positively correlated with eosinophil count. The levels of LPA and sST2 in COPD group were negatively correlated with FEV₁%pred, FEV₁/FVC, and were positively correlated with white blood cell count, neutrophil percentage, red blood cell distribution width, and neutrophil-to-lymphocyte ratio. The levels of LPA were positively correlated with platelet-to-lymphocyte ratio, and the levels of sST2 were positively correlated with eosinophil count and albumin. **Conclusion** The levels of LPA and sST2 in COPD patients were highly expressed, and the levels of LPA were positively correlated with sST2, and they were both correlated with lung function and clinical indicators, suggesting that LPA and sST2 may be both involved in the occurrence and development of COPD.

【Key words】 Chronic obstructive pulmonary disease; Lysophosphatidic acid; Soluble ST2; Inflammation

慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种可预防 and 治疗的疾病,但近年来死亡率不断上升,已成为全球人类第三大死因^[1-3]。COPD 与气道的慢性炎症有关,表现为多种炎症细胞的浸润及炎症因子的改变^[4]。溶血磷脂酸(Lysophosphatidic acid, LPA)是一种水溶性小分子甘油磷脂,广泛存在于血液、各种组织和体液中,其生物学功能是由细胞外信号通过至少六个 7 跨膜 G 蛋白偶联受体驱动的^[5]。LPA 参与肺的多种病理过程,包括炎症、纤维化和癌症等^[6-8]。有研究发现,LPA 水平与 COPD 急性加重发生率有关^[9],提示 LPA 可能参与了 COPD 的发生发展,但其发挥作用的机制尚未被阐明。ST2 是白细胞介素-1(IL-1)受体家族的成员,也称为白介素 1 受体样蛋白 1(IL1RL1),ST2 有两种主要的异构体,跨膜型(ST2L)和可溶型(sST2)^[10]。IL-33 与 ST2L 的结合引起多效性作用^[11],可溶型 sST2 可以以高亲和力结合 IL-33,阻断 IL-33/ST2L 之间相互作用^[12]。有研究表明,LPA 可促进人支气管上皮细胞 sST2 的生成与释放^[13],提示 LPA 发挥作用的机制可能与 sST2 有关。但目前 LPA 与 sST2 之间联系的相关机制以及 LPA 与 sST2 在 COPD 发病机制中的作用需要进一步探索。本试验拟通过研究血浆中 LPA、sST2 在慢阻肺患者的不同阶段和健康人中的表达水平,以探讨 LPA 与 sST2 的关系及两者在 COPD 疾病发生发展中的作用及临床意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象 本研究对象为本院呼吸一科在 2021 年 10 月—2022 年 6 月期间因 COPD 急性加重而收住院的患者 42 例,诊断符合中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组于 2021 年修订的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》^[14]中的诊断标准者纳入本研究:①年龄≥40 岁和(或)有危险因素暴露史、慢性咳嗽、

咳痰。②使用支气管舒张剂后 FEV₁/FVC<0.7。排除标准:①支气管哮喘、矽肺、肺结核、间质性肺疾病等慢性肺部疾病的患者。②有冠心病、动脉粥样硬化、2 型糖尿病、肿瘤及自身免疫性疾病的患者。③有肝、肾功能不全病史的患者。④在入组前使用过全身皮质类固醇药物、抗生素及免疫抑制剂的 COPD 患者。⑤不能配合完成肺功能者及不同意、不配合完成本研究者。符合条件者纳入 COPD 急性加重期组,患者经止咳平喘等专科治疗后,气道症状较入院明显缓解,病情基本恢复稳定者则判定为稳定期,为 COPD 稳定期组;选取同时间段于本院体检的 40 例健康受试者为对照组。血液样本及基本信息收集均获得患者知情同意并通过医院伦理委员会批准(KJX-2021-072-01)。

1.2 方法

1.2.1 一般资料 收集临床基线资料及白细胞计数、中性粒细胞计数、红细胞分布宽度(RDW)等临床指标。COPD 稳定期组 and 对照组进行肺功能检查。

1.2.2 肺功能检测 在同一专科医师指导下,每例 COPD 患者应用同一台肺功能仪,按照标准肺功能检测程序进行测定;测定 1 秒用力呼气容积(Forced expiratory volume in one second, FEV₁)、用力肺活量(Forced vital capacity, FVC)及第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比(Forced expiratory volume in the first second in percent predicted values, FEV₁%pred),当 FEV₁/FVC<70%时,定义为气流受限。

1.2.3 血浆中 LPA、sST2 的检测 各组受试者晨起未进食情况下抽取外周静脉血 5 mL,放于 EDTA、K2 抗凝剂管中,以 3 000 r/min 离心 10 min,取上层血浆,储存在-80℃冰箱备用。使用酶联免疫吸附法(Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)测定血浆中 LPA 及 sST2 水平。LPA 试剂盒购于武汉云克隆有限公司, sST2 试剂盒购于美国 KRISHGEN BioSystems。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析。正态分布的计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布的计量资料用中位数和四分位数表示,计数资料用频数和百分数表示。符合正态分布的计量资料比较用两独立样本 t 检验,配对的两组采用配对 t 检验;非正态分布的计量资料组间比较采用非参数秩和检验;计数资料组间比较采用卡方检验;Shapiro-Wilk test (S-W 检验)用于检验数据是否符合正态分布。变量间的相关性分析采用 Pearson 相关性分析;所有统计分析均采用双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料分析 研究纳入 COPD 组男性 29 例、女性 13 例,年龄 46~82 岁,平均(63.79 ± 8.63)岁;对照组男性 21 例、女性 19 例,年龄 43~77 岁,平均(60.9 ± 7.48)岁。COPD 组与对照组在性别、吸烟史、年龄、体重指数(BMI)方面的差异无统计学意义($P > 0.05$),COPD 组 FEV1/FVC、FEV1%pred 低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 COPD 组与对照组的基线资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\times 10^{-2})$]
Table 1 Comparison of basic information between COPD group and control group

变量	COPD 组	对照组	t/χ^2	P
年龄(岁)	63.79 ± 8.63	60.9 ± 7.48	1.62	0.109
性别			2.36	0.125
男	29(69.05)	21(52.50)		
女	13(30.95)	19(47.50)		
吸烟史			3.67	0.055
是	19(45.24)	10(25.00)		
否	23(54.76)	30(75.00)		
身高(cm)	166.36 ± 7.89	165.2 ± 8.61	0.63	0.528
体重(kg)	69.45 ± 12.94	64.38 ± 11.85	1.85	0.067
BMI(kg/m ²)	24.98 ± 3.6	24.93 ± 4.26	0.06	0.955
FEV1%pred	45.4 ± 8.48	80.64 ± 6.22	-21.54	<0.001
FEV1/FVC	49.01 ± 8.19	92.50 ± 7.47	-25.15	<0.001

2.2 COPD 急性加重期、稳定期与和对照组 LPA、sST2 水平的比较 COPD 急性加重期的 LPA、sST2 水平显著高于稳定期,COPD 急性加重期、稳定期组的 LPA、sST2 水平显著高于对照组(均 $P < 0.05$),见表 2、3。

表 2 COPD 急性加重期、稳定期与对照组 LPA 水平的比较 (ng/mL, $\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of LPA levels among AECOPD, stable COPD and control group

分期	COPD 组	对照组	t	P
急性加重期	179.75 ± 51.8 ^①	125.03 ± 17.69	6.46	<0.001
稳定期	148.56 ± 27.58		4.62	<0.001

注:与稳定期相比, $t=4.09$,^① $P < 0.001$ 。

表 3 COPD 急性加重期、稳定期与对照组 sST2 水平的比较 (ng/mL, $\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of sST2 levels among AECOPD, stable COPD and control group

分期	COPD 组	健康对照组	t	P
急性加重期	249.4 ± 94.15 ^①	18.54 ± 4.43	15.87	<0.001
稳定期	87.94 ± 19.70		22.25	<0.001

注:与稳定期相比, $t=12.79$,^① $P < 0.001$ 。

2.3 COPD 患者 LPA 与 sST2 水平的相关性分析经 Pearson 相关性分析表明,COPD 急性加重期 LPA 水平与 sST2 呈正相关($P < 0.05$),稳定期 LPA 水平与 sST2 呈正相关($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 COPD 患者 LPA 与 sST2 的相关性分析
Table 4 Correlation analysis of LPA with sST2 in COPD patients

指标	急性加重期 LPA		稳定期 LPA	
	r	P	r	P
急性加重期 sST2	0.432	0.004	0.326	0.035
稳定期 sST2	0.351	0.023	0.474	0.002

2.4 COPD 急性加重期患者 LPA、sST2 水平与临床指标的相关性分析 COPD 患者急性加重期 LPA 水平与白细胞计数、RDW、中性粒细胞/淋巴细胞比率(NLR)、血小板/淋巴细胞比率(PLR)、白蛋白、中性粒细胞百分比、单核细胞/高密度脂蛋白比率(MHR)呈正相关(均 $P < 0.05$)。COPD 患者急性加重期 sST2 水平与中性粒细胞百分比、白细胞计数、嗜酸性粒细胞计数,RDW、NLR、白蛋白呈正相关(均 $P < 0.05$)。COPD 急性加重期患者 LPA、sST2 水平与年龄、BMI、吸烟和血红蛋白均无显著相关性($P > 0.05$)。见表 5。

表 5 COPD 组急性加重期 LPA、sST2 与临床指标的相关性分析
Table 5 Correlation analysis of LPA and sST2 with clinical data in AECOPD group

指标	LPA		sST2	
	r	P	r	P
年龄	0.180	0.253	0.160	0.312
吸烟史	0.192	0.224	0.084	0.598
BMI	0.145	0.359	0.039	0.807
白细胞计数	0.961	<0.001	0.389	0.011
中性粒细胞百分比	0.953	<0.001	0.437	0.004
嗜酸性粒细胞计数	0.301	0.053	0.342	0.027
RDW	0.973	<0.001	0.383	0.012
NLR	0.882	<0.001	0.333	0.031
PLR	0.359	0.019	0.015	0.923
血红蛋白	0.113	0.482	0.066	0.683
白蛋白	0.348	0.028	0.324	0.042
MHR	0.340	0.043	0.105	0.542

2.5 COPD 稳定期患者 LPA、sST2 水平与临床指标的相关性分析 COPD 患者稳定期 LPA 水平与

FEV1%pred、FEV1/FVC 呈负相关($P < 0.05$),与白细胞计数、RDW、中性粒细胞百分比、NLR、PLR 呈正相关($P < 0.05$)。COPD 患者稳定期 sST2 水平与 FEV1%pred、FEV1/FVC 呈负相关($P < 0.05$),与白细胞计数、RDW、中性粒细胞百分比、嗜酸性粒细胞计数、NLR、白蛋白呈正相关(均 $P < 0.05$)。COPD 患者稳定期 LPA、sST2 水平与年龄、BMI、吸烟史、血红蛋白、降钙素原和 MHR 均无显著相关性($P > 0.05$)。见表 6。

表 6 COPD 组稳定期 LPA、sST2 与临床指标的相关性分析

Table 6 Correlation analysis of LPA and sST2 with clinical data in stable COPD group

指标	LPA		sST2	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
年龄	0.126	0.426	0.193	0.222
吸烟史	-0.052	0.743	-0.105	0.509
BMI	0.300	0.053	0.195	0.216
FEV1%pred	-0.358	0.020	-0.324	0.036
FEV1/FVC	-0.356	0.021	-0.424	0.005
白细胞计数	0.369	0.016	0.336	0.029
中性粒细胞百分比	0.306	0.049	0.374	0.015
嗜酸性粒细胞计数	0.044	0.782	0.331	0.032
RDW	0.364	0.018	0.365	0.017
NLR	0.351	0.023	0.414	0.006
PLR	0.368	0.017	0.166	0.294
血红蛋白	0.147	0.359	0.143	0.371
白蛋白	0.159	0.326	0.453	0.003
降钙素原	0.008	0.961	0.009	0.954
MHR	0.064	0.712	0.141	0.413

3 讨论

目前我国 COPD 总发病率为 8.6%,全国患病人数已接近 1 亿^[15],给国家卫生系统增大了很大的负担。因此,对 COPD 的发病机制进行进一步的探索是必要且迫切的,COPD 主要的分子病理学基础是炎症、氧化应激、蛋白酶与抗蛋白酶失衡^[4]。其中最主要的是炎症机制,有多种炎症细胞参与其中,并伴有炎症因子的变化。本研究将 42 例 COPD 患者作为研究对象,40 例同期健康受试者作为对照,使用 ELISA 法检测各组外周血 LPA、sST2 水平,并探讨两者之间的关系。

LPA 是一种生物活性溶血磷脂,其化学结构名称为 1-酰基-2-羟基-3-磷酸甘油(1-acyl-2-hydroxy-sn-glycerol-3-phosphate),所有 LPA 分子都由连接到磷酸酯头部基团的甘油主链组成,并且通过酯键连接到不同长度和饱和度的酰基链^[16]。LPA 广泛存在于血液、各种组织和体液中,近年来,其在多种肺部炎症性疾病中的作用已有报道^[9,17-18]。本研究发现,COPD 组患者血浆 LPA 水平明显高于对照组,且急性加重

期 LPA 水平明显高于稳定期组,提示 LPA 参与了 COPD 患者的炎症反应,并可能在疾病的急性加重中发挥作用,这与 Ren 等^[18]研究结果相符。考虑其原因可能是 COPD 的病理变化包括慢性炎症,即肺部特定部位炎性细胞增多,及反复损伤和修复导致的支气管结构变化,而 COPD 的患者多免疫力低下,易受细菌、病毒等感染,使病情出现急性加重,引发急性炎症反应,中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞等炎症细胞聚集,释放一系列炎症因子,其中 LPA 可以促进炎症细胞因子的产生和中性粒细胞浸润,同时 LPA 还可促进单核细胞迁移,并介导单核细胞向巨噬细胞的分化,巨噬细胞释放活性氧以消除病原体^[19-22]。结合以上,可以认为 LPA 作为一种炎症因子,在 COPD 炎症反应中起到重要的作用,因此 COPD 患者血浆中 LPA 会升高,并在急性加重期明显升高,但是对 LPA 在慢阻肺疾病中发挥作用的机制目前尚无法阐明。

有研究发现,LPA 可增加支气管上皮细胞中 sST2 表达和释放,主要由转录因子 NF- κ B 和 AP-1 的激活和组蛋白 H3 在 sST2 启动子区域的乙酰化所介导,同时 sST2 融合蛋白可抑制 LPS 诱导的气道上皮屏障功能障碍^[13],本研究相关性分析也提示,COPD 患者急性加重期与稳定期的 LPA 水平与 sST2 呈较显著的正相关,这表明 LPA 在慢阻肺中发挥作用的机制可能与 sST2 有关。

ST2 作为白细胞介素 1 受体家族的成员,位于人类 2q12 染色体上。包括跨膜型(ST2L)和可溶型(sST2),两者均可与 IL-33 结合产生特定效应^[12]。sST2 广泛分布在各种免疫和炎症反应机制中,导致不同组织的不同病理生理结果。近期研究发现,sST2 水平在新冠肺炎患者中呈升高趋势,并且与炎症和反应疾病临床严重程度的其他标志物相关^[23]。在急性低氧性呼吸衰竭患者中,sST2 浓度与死亡率密切相关,气管插管时测量 sST2 可预测患者预后,并且重复测量 sST2 可提供关于呼吸机脱机的信息^[24]。在本研究中,COPD 急性加重期和稳定期患者血浆中 sST2 水平高于对照组,COPD 急性加重期患者血浆 sST2 水平高于稳定期,这证明 sST2 在 COPD 中同样存在重要作用,可以认为 sST2 作为一个重要的炎症因子,参与 COPD 的炎症反应过程。COPD 患者外周血中 sST2 水平升高,sST2 是 COPD 患者全因死亡率的独立预测因子,且其浓度与 COPD 患者的疾病严重程度和长期预后相关^[25]。国内也有研究发现,COPD 急性加重期患者外周血 sST2 表达水平升高,并且 sST2 可以作为判断疾病预后的一项临床指标^[26]。综合以上研究结果,可以认为 LPA 可促进 sST2 的生成,并且

两者在 COPD 的疾病的发生发展中起到重要作用,但其内部分子机制仍待进一步研究发现。

相关性分析提示,COPD 患者急性加重期 LPA、sST2 水平与中性粒细胞百分比、白细胞计数、NLR、PLR、红细胞分布宽度等反映机体全身炎症状态的指标有相关性,考虑其原因,COPD 的发病机制与全身炎症的增加有关,而且在病情加重时,炎症反应会上调^[27]。其中 NLR 和 PLR 已成为反应 COPD 患者全身炎症情况的较为有价值的标志物^[28],RDW 作为循环红细胞的变异系数,反映了红细胞的异质性,且研究发现 RDW 是 COPD 急性加重患者住院期间和 1 年死亡率的一个强有力的独立危险因素^[29]。本研究结果提示 LPA、sST2 与上述全身炎症标志物相关,并且在病情急性加重时相关性更高,可以认为 LPA、sST2 的指标测定在一定程度上可以反映呼吸道的炎症负荷,在 COPD 中起到反映炎症严重情况的作用。此外,本研究对 LPA、sST2 水平与肺功能指标进行相关性分析,结果显示 COPD 患者 LPA、sST2 水平与 FEV1%pred、FEV1/FVC 呈负相关,提示 LPA、sST2 与 COPD 患者气流受限情况有关,反映 COPD 患者病情轻重的主要指标即肺功能,这进一步证实了 LPA、sST2 与 COPD 患者病情密切相关,但其具体机制尚有待阐明。

本研究仍存在一些缺陷,研究未从纵向监测 COPD 患者从急性加重到恢复期间的多个时间点的 LPA、sST2 水平,研究样本量较小,同时对于 LPA 与 sST2 之间的关系未进行进一步的体外实验研究,因此后期有待设计研究的大型临床试验及体外研究进一步探索 LPA 与 sST2 之间关系及其在慢阻肺发病机制中的作用。

4 结论

LPA 与 sST2 可能共同参与 COPD 疾病发生的炎症机制,COPD 患者血浆的 LPA、sST2 水平可能有被用于识别评估 COPD 患者的病情,但仍需要进一步的研究来了解 LPA 与 sST2 在 COPD 发生发展中的机制与联系。

【参考文献】

- [1] SINGH D, AGUSTI A, ANZUETO A, *et al.* Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019[J]. The European Respiratory Journal, 2019, 53(5): 1900164.
- [2] LORTET-TIEULENT J, SOERJOMATARAM I, LÓPEZ-CAMPOS J L, *et al.* International trends in COPD mortality, 1995-2017[J]. The European Respiratory Journal, 2019, 54(6): 1901791.
- [3] LÓPEZ-CAMPOS J L, TAN W, SORIANO J B. Global burden of COPD[J]. Respirology (Carlton, Vic.), 2016, 21(1): 14-23.
- [4] FISCHER B M, PAVLISKO E, VOYNOW J A. Pathogenic triad in COPD: oxidative stress, protease-antiprotease imbalance, and inflammation[J]. International journal of chronic obstructive pulmonary disease, 2011, 6: 413-421.
- [5] YUNG Y C, STODDARD N C, CHUN J. LPA receptor signaling: pharmacology, physiology, and pathophysiology[J]. J Lipid Res, 2014, 55(7): 1192-1214.
- [6] PARK G Y, LEE Y G, BERDYSHEV E, *et al.* Autotaxin production of lysophosphatidic acid mediates allergic asthmatic inflammation[J]. American journal of respiratory and critical care medicine, 2013, 188(8): 928-940.
- [7] TANG N, ZHAO Y, FENG R, *et al.* Lysophosphatidic acid accelerates lung fibrosis by inducing differentiation of mesenchymal stem cells into myofibroblasts[J]. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2014, 18(1): 156-169.
- [8] HOUBEN A J S, MOOLENAAR W H. Autotaxin and LPA receptor signaling in cancer[J]. Cancer Metastasis Reviews, 2011, 30(3): 557-565.
- [9] LI Q, WONG W, BIRNBERG A, *et al.* Lysophosphatidic acid species are associated with exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease[J]. BMC pulmonary medicine, 2021, 21(1): 10.1186/s12890-021.
- [10] PASCUAL-FIGAL D A, JANUZZI J L. The Biology of ST2: The International ST2 Consensus Panel[J]. The American Journal of Cardiology, 2015, 115(7): 3B-7B.
- [11] SCHMITZ J, OWYANG A, OLDFHAM E, *et al.* IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines[J]. Immunity, 2005, 23(5): 479-490.
- [12] HAYAKAWA H, HAYAKAWA M, KUME A, *et al.* Soluble ST2 blocks interleukin-33 signaling in allergic airway inflammation[J]. The Journal of biological chemistry, 2007, 282(36): 26369-26380.
- [13] ZHAO J, CHEN Q, LI H, *et al.* Lysophosphatidic acid increases soluble ST2 expression in mouse lung and human bronchial epithelial cells[J]. Cellular signalling, 2012, 24(1): 77-85.
- [14] 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.
- [15] 李为民, 罗汶鑫. 我国慢性呼吸系统疾病的防治现状[J]. 西部医学, 2020, 32(1): 1-4.
- [16] MEDURI B, PUJAR G V, KUMAR T D A, *et al.* Lysophosphatidic acid (LPA) receptor modulators: Structural features and recent development[J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2021, 222: 113574.
- [17] NAZ S, KOLMERT J, YANG M, *et al.* Metabolomics analysis identifies sex-associated metabolites of oxidative stress and the autotaxin-lysoPA axis in COPD[J]. The European respiratory

- journal, 2017, 49(6): 10.1183/13993003.02322-2016.
- [18] REN X, ZHANG J, FU X, *et al.* LC-MS based metabolomics identification of novel biomarkers of tobacco smoke-induced chronic bronchitis [J]. Biomedical Chromatography : BMC, 2016, 30(1): 68-74.
- [19] CUMMINGS R, ZHAO Y, JACOBY D, *et al.* Protein Kinase C δ Mediates Lysophosphatidic Acid-induced NF- κ B Activation and Interleukin-8 Secretion in Human Bronchial Epithelial Cells [J]. The Journal of biological chemistry, 2004, 279(39): 41085-41094.
- [20] TAKEDA Y, MATOBA K, KAWANAMI D, *et al.* ROCK2 Regulates Monocyte Migration and Cell to Cell Adhesion in Vascular Endothelial Cells [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2019, 20(6): 1331.
- [21] RAY R, RAI V. Lysophosphatidic acid converts monocytes into macrophages in both mice and humans [J]. Blood, 2017, 129(9): 1177-1183.
- [22] MITTAL M, SIDDIQUI M R, TRAN K, *et al.* Reactive Oxygen Species in Inflammation and Tissue Injury [J]. Antioxidants & Redox Signaling, 2014, 20(7): 1126-1167.
- [23] SÁNCHEZ-MARTELES M, RUBIO-GRACIA J, PEÑA-FRESNEDA N, *et al.* Early Measurement of Blood sST2 Is a Good Predictor of Death and Poor Outcomes in Patients Admitted for COVID-19 Infection [J]. Journal of Clinical Medicine, 2021, 10(16): 3534.
- [24] ALLADINA J, LEVY S D, CHO J L, *et al.* Plasma Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 Associates with Ventilator Liberation in Acute Hypoxemic Respiratory Failure [J]. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2021, 203(10): 1257-1265.
- [25] URBAN M H, STOJKOVIC S, DEMYANETS S, *et al.* Soluble ST2 and All-Cause Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease-A 10-Year Cohort Study [J]. Journal of Clinical Medicine, 2021, 11(1): 56.
- [26] 齐阿寅, 赖永新, 纪春东. 可溶性人基质裂解素 2 与慢阻肺严重程度的相关性分析 [J]. 中国医学创新, 2021, 18(23): 135-139.
- [27] GAN W Q, MAN S F P, SENTHILSELVAN A, *et al.* Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis [J]. Thorax, 2004, 59(7): 574-580.
- [28] PERROTTA F, NIGRO E, PAFUNDI P C, *et al.* Adiponectin is Associated with Neutrophils to Lymphocyte Ratio in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease [J]. Copd, 2021, 18(1): 70-75.
- [29] HU G, ZHOU Y, WU Z, *et al.* Red blood cell distribution width is an independent predictor of mortality for an acute exacerbation of COPD [J]. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 2019, 23(7): 817-823.
- (收稿日期: 2023-02-17; 修回日期: 2023-12-13; 编辑: 张翰林)