

· 临床研究 ·

支气管肺泡灌洗液中 CCL2 水平对特发性肺纤维化患者预后的判断价值

王 学,伊 晴,刘小琴,张英为*,周玉皆

南京中医药大学鼓楼临床医学院呼吸与危重症医学科,江苏 南京 210008

[摘要] 目的:探究在临床实践中支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)中趋化因子 CCL2[chemokine(C-C motif)ligand 2]和性别-年龄-生理学指标(gender-age-physiological index, GAP)评分对特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)预后的判断价值以及两者之间的相关性。方法:回顾性分析了2017年1月—2019年12月在南京鼓楼医院住院确诊为IPF的患者35例,同期收集了因慢性咳嗽(chronic cough, CC)就诊,但无其他肺部疾病或其他器官疾病的门诊患者10例。比较两组患者的性别、年龄、用力肺活量占预计值百分比(percentage of predicted forced vital capacity, FVC%)、一氧化碳弥散量占预计值百分比(percentage of predicted diffusing capacity for carbon monoxide, DLCO%)(CC组除外)、血气分析等指标的差异,同时检测血清和BALF中CCL2的水平,分析不同GAP组间CCL2水平、生存时间的差异以及CCL2与GAP评分之间的相关性。结果:与CC组相比,IPF组血清和BALF中CCL2均升高。IPF组(I、II、III期)与CC组4组间比较显示,氧合指数、FVC%、血清和BALF中CCL2水平差异均有统计学意义,IPF组(I、II、III期)3组间比较显示DLCO%有差异。相关性方面,BALF中CCL2与FVC%、DLCO%均呈负相关,与GAP评分呈正相关。IPF组(I、II、III期)3组间生存时间有差异。结论:本研究结果不仅验证了BALF中CCL2和GAP评分对预测IPF预后的价值,同时首次揭示了不同GAP分期患者BALF中CCL2水平具有差异性,且BALF中CCL2与GAP评分具有相关性。

[关键词] 特发性肺纤维化;支气管肺泡灌洗液;趋化因子 CCL2

[中图分类号] R563.13

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2022)09-1271-08

doi:10.7655/NYDXBNS20220912

Prognostic value of CCL2 level in bronchoalveolar lavage fluid of patients with idiopathic pulmonary fibrosis

WANG Xue, YI Qing, LIU Xiaoqin, ZHANG Yingwei*, ZHOU Yujie

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Gulou Clinical Medical College, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210008, China

[Abstract] **Objective:** This study aims to explore the prognostic value of chemokine CCL2(C-C motif) in bronchoalveolar lavage fluid(BALF) and gender-age-physiological index(GAP) scores for idiopathic pulmonary fibrosis(IPF) in clinical practice and the correlation between them. **Methods:** Total 35 patients with IPF hospitalized in Nanjing Gulou Hospital from January 2017 to December 2019 were analyzed retrospectively. In the same period, 10 outpatients with chronic cough(CC) but no other lung diseases or other organ diseases were collected. The differences of gender, age, percentage of predicted forced vital capacity(FVC%), percentage of predicted diffusing capacity for carbon monoxide(DLCO%)(except CC group), blood gas analysis and other indicators between the two groups were compared. At the same time, the level of CCL2 in serum and BALF was detected, and the differences of CCL2 level and survival time between different GAP groups and the correlation between CCL2 and GAP score were analyzed. **Results:** Compared with CC group, CCL2 in serum and BALF increased in IPF group. The comparison between IPF group(phase I, II and III) and CC group showed that there were differences in oxygenation index, FVC%, CCL2 level in serum and BALF, and there were significant differences in DLCO% among IPF group(phase I, II and III). In terms of correlation, CCL2 in BALF was negatively correlated with FVC% or

[基金项目] 国家自然科学基金(81570055)

*通信作者(Corresponding author), E-mail:yingwei16@aliyun.com

DLCO%, and positively correlated with GAP score. The survival time of IPF group (stage I, II and III) was different among the three groups. **Conclusion:** It is further verified in this study that CCL2 and GAP scores in BALF can predict the prognosis of IPF. At the same time, it is the first time to explore the differences of CCL2 level in BALF in different GAP stages, and there is a correlation between CCL2 and GAP scores in BALF.

[Key words] idiopathic pulmonary fibrosis; bronchoalveolar lavage fluid; chemokine CCL2

[J Nanjing Med Univ, 2022, 42(09): 1271-1278]

特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是以不明原因的肺泡结构破坏和成纤维细胞灶聚集为特点的慢性间质性肺炎,老年人发病率高,临床上多表现为进行性呼吸困难伴刺激性干咳,患者多死于呼吸衰竭和继发性肺部感染。本病的发病和进展机制尚未阐明,确诊后中位生存期仅为2~3年,大部分患者预后较差^[1]。目前已上市的吡非尼酮和尼达尼布虽可延缓肺纤维化进程,降低疾病死亡风险,但IPF的中位生存期并未显著提升^[2]。现已知,IPF临床过程个体差异性显著,少数患者可以长期稳定,一些患者缓慢进展,部分患者则快速进展而死亡,因此,急需简单便捷的方法来预测疾病严重程度、进展风险,以便及时采取有效治疗措施,提高患者生存率。

2012年Ley等^[3]针对IPF患者开发了一个多维风险预测模型和分期系统,称为GAP模型。近年在临床上已广为应用。Tran等^[4]的一项研究结果就是GAP模型/分期对IPF患者死亡风险预测作用的一个有力佐证。该研究纳入了1 620例IPF患者,依据GAP评分将患者分为I、II、III期,结果显示与I期患者相比,II、III期患者病死率升高,且III期患者病死率最高;在校正患者肺动脉高压、肺癌、长期氧疗等影响因素后,II、III期患者病死率仍然高于I期患者。

此外,科学家也在探索其他生物标志物来预测IPF的病情进展及预后。其中最为大家所熟悉的的就是趋化因子CCL2[chemokine(C-C motif)ligand 2]。CCL2在1977年被首次发现,是一类肝素结合蛋白,同时也是第1个被发现的人趋化因子,可由内皮细胞、成纤维细胞^[5]、上皮细胞、单核细胞和小胶质细胞等产生,其中单核细胞是CCL2的主要来源,因此又被称为单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)。其主要功能是响应促炎细胞因子信号,选择性招募单核细胞、中性粒细胞、淋巴细胞,趋化细胞定向转移。在小鼠纤维化模型中,CCL2的表达增加吸引成纤维细胞移动并刺激其胶原蛋白的分泌和增殖。当抑制肺泡上皮细胞中

CCL2产生或拮抗CCL2作用时,小鼠肺组织胶原蛋白沉积及纤维化情况均减弱^[6-7]。且CCL2敲除小鼠还可免受博来霉素诱导的肺纤维化。早期研究发现,与稳定期相比,急性期IPF患者BALF中CCL2水平显著升高^[8],在CCL2水平升高的10例患者中,9例患者5年内死亡。近期研究发现,与肺炎患者和正常对照组相比,特发性间质性肺炎(idiopathic interstitial pneumonia, IIP)患者血清CCL2水平显著升高^[9]。并且血清CCL2水平与肺间质病变的严重程度显著相关;随后相关性分析显示IIP患者血清CCL2水平与肺组织弥散功能呈负相关,与乳酸脱氢酶(lactic dehydrogenase, LDH)呈正相关。因此,CCL2可预测IPF的预后。

既然GAP和CCL2均可用于IPF预后分析,本研究旨在探讨二者之间是否存在一定相关性,以及临床实践中二者对预后的判断效能。

1 对象和方法

1.1 对象

研究回顾性分析了2017年1月—2019年12月在南京鼓楼医院住院确诊的35例IPF患者的临床资料,同时收集了10例门诊因慢性咳嗽(chronic cough, CC)就诊、但无其他肺部疾病或其他器官疾病患者的病历资料。本研究经医院伦理委员会批准(伦理批准文号:2021-606-02),所有患者知情同意。

纳入标准:①IPF患者符合2011年发布的美国胸科学会/欧洲呼吸学会/日本呼吸学会/拉丁美洲胸科学会的诊断标准^[10];②CC患者符合中华医学会CC诊断和治疗指南^[11];③所有患者均进行支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)、肺功能、胸部计算机断层扫描检查和血液学分析;④IPF患者在治疗前完成检查。

排除标准:①其他已知原因的间质性肺疾病,如家庭和职业环境暴露、结缔组织病和药物毒性导致的间质性肺疾病等;②IPF的急性加重;③缺少任何一项该研究所需的检验或检查结果者。

1.2 方法

1.2.1 血清和BALF中CCL2的收集

收集患者在南京鼓楼医院检验科进行检验后剩余的血液标本,以3 000 r/min离心5 min,收集上层血浆/血清并在-80 °C下储存直至测量。

全麻或局麻下,以电子支气管镜经鼻或经口进入气管,常规观察后插入右中叶或左舌叶支气管开口处,以37 °C的无菌等渗盐水分次注入并回吸收,每次20 mL,共进行5次相同操作,总体积为100 mL。混合所有回收的BALF,除去正常送检化验外所剩标本立即通过两层纱布过滤,并在室温下以1 500 r/min离心10 min。BALF储存在实验室-80 °C。

上述标本,通过酶联免疫吸附实验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)测定其中血清和BALF中CCL2的水平。

1.2.2 GAP评分

GAP模型由4个基线变量性别(G)、年龄(A)和2个肺生理学变量(P)[用力肺活量与预计值百分比(percentage of predicted forced vital capacity, FVC%) and 氧化碳弥散量(percentage of predicted diffusing capacity for carbon monoxide, DLCO%)]组成。根据患者的性别、年龄、生理学指标依次打分,总分为8分。根据总评分,患者可分为I期(0~3分)、II期(4~5分)和III期(6~8分)。

1.2.3 患者预后

以电话随访的方式,联系患者及家属,咨询患者当前的生存状况,随访时间截至2021年8月31日。不能接通电话者,再以短信息形式进行沟通。

1.2.4 小鼠肺纤维化模型的构建

将32只6~8周龄雄性C57BL/6小鼠随机分为生理盐水对照(contrast, C)组、博来霉素(bleomycin, BLM)组,每组16只小鼠。小鼠气管内雾化注入5 mg/kg的BLM构建肺纤维化模型,于实验造模后第21天,经实验动物电子计算机断层扫描证实模型成功后,处死所有小鼠,收集小鼠肺组织、血清和BALF。对肺组织石蜡切片行苏木精-伊红(hematoxylin-eosin staining, HE)染色以及马松(Masson)染色,观察小鼠肺组织的病理改变并行Ashcroft评分。

1.2.5 小鼠血清和BALF的收集

各组小鼠腹腔注射50 μL的3%戊巴比妥钠进行麻醉后,固定四肢,并打开其胸腔,用1 mL注射器在小鼠心脏搏动最强处刺入,缓慢回抽针筒可见血液流入针管。室温下静置30~60 min,再以3 000 r/min离心5 min,收集上层血清并在-80 °C冰箱储存、待测。

用自制灌洗针插入小鼠主支气管固定后,1 mL注射器吸取生理盐水弃掉针头连接灌洗针,缓慢注入小鼠全肺,行支气管肺泡灌洗,每次灌注量为1 mL,回吸收后再灌注新的灌洗液,如此反复共3次,收集所有BALF,并在室温下以1 500 r/min离心10 min。上清储存在-80 °C冰箱、待测。

上述标本通过酶联免疫吸附实验(ELISA)测定其中血清和BALF中CCL2的水平。

1.2.6 Ashcroft评分

Ashcroft评分适用于评价肺、肝、心和肾的组织纤维化。根据组织染色后胶原蛋白面积与整个切片中选择的分析区域面积之比定量纤维化程度。分为0~8分:0分,组织无纤维化改变;1分,肺泡壁或支气管壁轻微纤维增厚;2、3分,肺泡壁或支气管壁中度增厚,对肺结构无明显损害;4、5分,纤维化增加,肺结构明显损伤,无纤维带或小纤维团;6、7分,结构严重变形,纤维面积大,“蜂窝肺”也属于这一类;8分,视野下肺结构大片纤维闭塞。分值越高,其纤维化程度越重。这部分实验由2位病理学专家分别进行了独立评分。

1.3 统计学方法

使用SPSS 19.0软件进行统计分析。对服从正态或近似正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)的形式表示,两组间比较采用*t*检验,多组间比较采用单因素方差分析。使用斯皮尔曼相关性分析。通过Kaplan-Meier生存分析比较IPF I期、II期、III期之间的生存时间。受试者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析CCL2与疾病进展之间的关系。*P* < 0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

IPF组患者中,男23例,女12例,男:女为23:12。其中年龄最大为78岁,最小为43岁。吸烟者15例,不吸烟者20例。CC组患者因支气管镜检的接受度差,故仅纳入10例,其中男6例,女4例,年龄最大为72岁,最小为47岁(表1)。

表1 一般情况比较

Table 1 Comparison of general conditions

组别	例数	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	男性[n(%)]	吸烟[n(%)]
CC组	10	59.70 ± 7.70	60.00	0
IPF组	35	63.80 ± 9.00	65.70	42.90

2.2 血气分析检测结果

CC组、35例IPF患者依据GAP分期后分为(I、

II、III)期的氧合指数、二氧化碳分压检测结果见表2。在血气分析中,IPF组(I、II、III期)与CC组4组两两比较显示二氧化碳分压差异无统计学意义,氧合指数差异有统计学意义($P < 0.05$,图1A)。

表2 血气分析比较

组别	例数	氧合指数 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	二氧化碳分压 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)
CC组	10	405.40 ± 22.88	39.24 ± 2.51
IPF I期组	19	347.93 ± 67.94	38.88 ± 3.63
IPF II期组	11	317.89 ± 57.57	38.23 ± 4.63
IPF III期组	5	240.00 ± 37.13	38.74 ± 2.66

2.3 肺功能检测结果

CC组患者因胸部CT均正常,为减少患者经济支出而只查FVC%。在肺功能中,与CC组相比,IPF组(I、II、III期)FVC%均下降($P < 0.05$)。II期和III期FVC%较I期显著下降($P < 0.05$),II期和III期之间FVC%差异不大(图1B);II期和III期DLCO%较I期有明显降低($P < 0.05$),II期和III期之间DLCO%无差异(图1C)。

2.4 BALF回收率及BALF中细胞分类计数

2.4.1 BALF回收率

IPF组和CC组比较,BALF回收率差异没有统

计学意义(表3),IPF组(I、II、III期)之间比较,BALF回收率差异也没有统计学意义。

2.4.2 细胞分类

BALF中细胞类型主要为巨噬细胞、淋巴细胞和中性粒细胞。与CC组相比,IPF组BALF中淋巴细胞减少、中性粒细胞增加($P < 0.05$,表3),巨噬细胞差异无统计学意义。IPF组(I、II、III期)与CC组4组两两比较显示淋巴细胞、巨噬细胞、中性粒细胞差异均无统计学意义。

2.5 血清和BALF中CCL2检测

与CC组相比,IPF组血清中CCL2水平明显升高($P < 0.05$,图2A)。IPF组(I、II、III期)与CC组4组两两比较,IPF组(I、II、III期)血清中CCL2水平均升高($P < 0.05$),然而I、II、III期之间两两比较差异无统计学意义(图2B)。与CC组相比,IPF组BALF中CCL2水平显著升高($P < 0.05$,图2C),除了IPF I期与CC组之间BALF中CCL2水平差异无统计学意义,IPF组II期与CC组、III期与CC组、IPF组(各期)之间BALF中CCL2差异均有统计学意义($P < 0.05$,图2D)。

2.6 血清和BALF中CCL2的相关性分析

采用斯皮尔曼法分析IPF患者血清和BALF中CCL2的相关性。血清中CCL2水平与FVC%、DLCO%

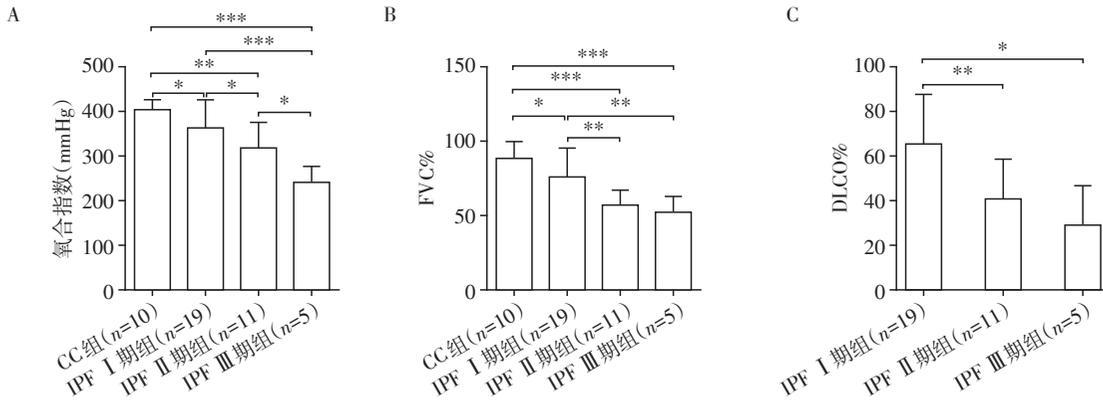


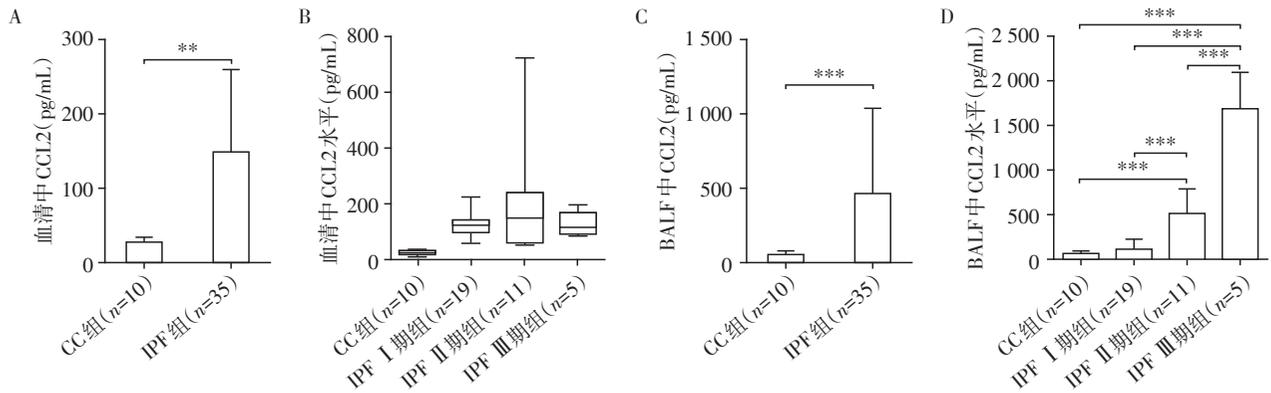
图1 依据GAP评分血气分析和肺功能组间比较
A:IPF组(I、II、III期)与CC组4组氧合指数两两比较;B:IPF组(I、II、III期)与CC组4组FVC%两两比较;C:IPF组(I、II、III期)组间DLCO%两两比较。两组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$,*** $P < 0.001$ 。

图1 依据GAP评分血气分析和肺功能组间比较

Figure 1 Comparison between blood-gas analysis and lung function groups according to GAP score

表3 CC组和IPF组BALF中细胞比例及分类

组别	例数	白细胞回收率(%)	巨噬细胞(%)	淋巴细胞(%)	中性粒细胞(%)
CC组	10	55.00 ± 7.45	86.90 ± 3.57	9.20 ± 3.26	3.60 ± 1.65
IPF组	35	56.97 ± 7.70	85.00 ± 7.05	5.83 ± 3.83	9.20 ± 6.21
t值		0.72	0.82	2.53	2.80
P值		0.48	0.42	0.02	<0.01



A: CC组和IPF组血清中CCL2水平比较; B: IPF组(I、II、III期)与CC组4组血清中CCL2水平两两比较; C: CC组和IPF组BALF中CCL2水平比较; D: IPF组(I、II、III期)与CC组4组BALF中CCL2水平两两比较。两组比较, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。

图2 CC组和IPF组血清、BALF中CCL2水平比较

Figure 2 Comparison of CCL2 levels in serum and BALF between CC group and IPF group

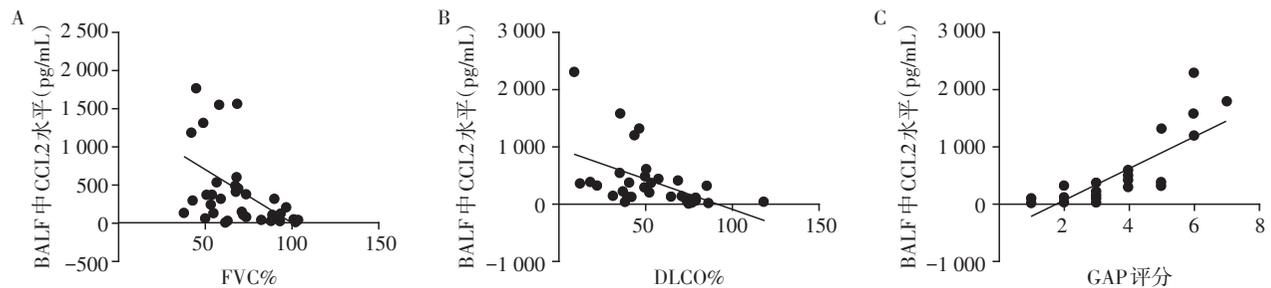
间无相关性($r = -0.088, P = 0.617$; $r = -0.178, P = 0.320$)。同时, 血清中CCL2与GAP评分也无相关性($r = 0.082, P = 0.639$)。BALF中CCL2与巨噬细胞、淋巴细胞、中性粒细胞均无相关性, 与FVC%($r = -0.488, P < 0.01$)和DLCO%($r = -0.581, P < 0.01$)均呈负相关。同时, BALF中CCL2与GAP评分之间存在正相关($r = 0.847, P < 0.01$, 图3)。

2.7 IPF组存活时间比较

35例IPF患者随访时间从2019年12月—2021年

8月, 其中14例患者死亡, 11例存活, 10例因患者或家属拒接电话、无视短信沟通而失访。通过Kaplan-Meier曲线分析IPF组(I、II、III期)间生存时间的差异, 结果显示II、III期患者生存时间明显低于I期患者($P < 0.01$)。II期和III期患者生存时间无明显差异(图4A)。

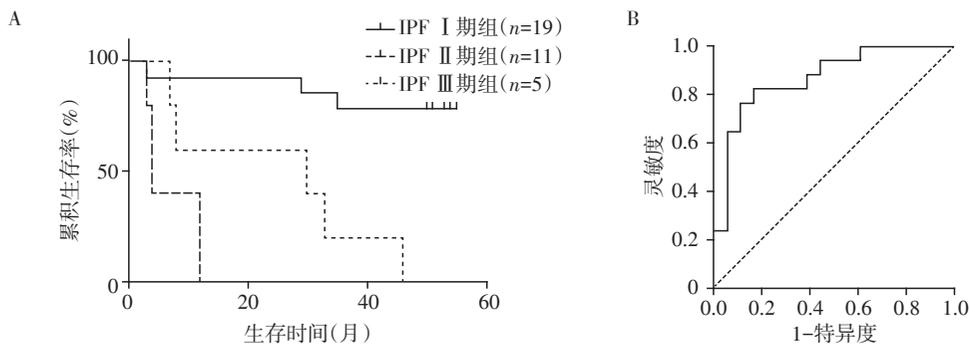
进一步通过ROC曲线判断BALF中CCL2水平对IPF患者死亡风险的评估作用, 结果显示BALF中CCL2水平 ≥ 363.74 pg/mL时, 患者病死率增加, 该结



A: BALF中CCL2与FVC%相关性; B: BALF中CCL2与DLCO%相关性; C: BALF中CCL2与GAP评分相关性。

图3 BALF中CCL2与FVC%、DLCO%、GAP评分的相关性

Figure 3 Correlation between CCL2 and FVC%, DLCO% and GAP scores in BALF



A: IPF组(I、II、III期)生存曲线图; B: BALF中CCL2水平评估IPF患者死亡风险的ROC图。

图4 IPF患者各期生存曲线、BALF中CCL2水平评估IPF患者死亡风险的ROC图

Figure 4 Survival curve of IPF patients and ROC chart of CCL2 level in BALF to evaluate the death risk of IPF patients

果的曲线下面积 (area under curve, AUC) 为 0.916 (95%CI 为 0.808~1.000), 灵敏度为 71.4%, 特异度为 100.0%(图 4B)。

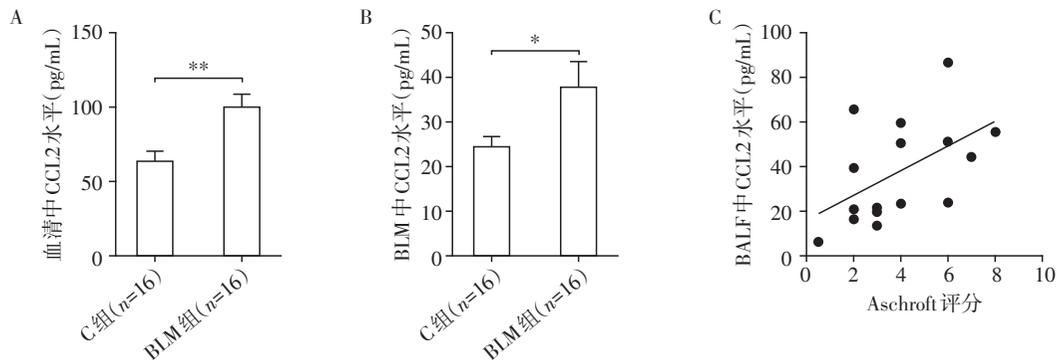
2.8 纤维化小鼠血清和 BALF 中 CCL2 的相关性分析

与 C 组小鼠相比, BLM 组小鼠血清和 BALF 中 CCL2 水平均明显升高 ($P < 0.05$)。血清中 CCL2 和

Ashcroft 评分间无相关性, 但 BALF 中 CCL2 水平与 Ashcroft 评分间有相关性 ($r=0.559, P < 0.05$, 图 5)。

3 讨论

IPF 是一种进行性纤维化性间质性肺病, 特征是成纤维细胞呈灶性增生、新老病灶并存, 肺泡间



A: C组和BLM组血清中CCL2水平比较; B: C组和BLM组BALF中CCL2水平比较; C: BALF中CCL2与Ashcroft评分的相关性。两组比较, $*P < 0.05$, $**P < 0.01$ 。

图5 纤维化小鼠血清和BALF中CCL2水平及与Ashcroft评分的相关性

Figure 5 CCL2 levels in serum and BALF of fibrosis mice and their correlation with Ashcroft score

隔因纤维组织增生和胶原蛋白沉积而明显增厚, 主要影响肺组织的弥散功能。病因和发病机制不明, 中位生存期仅为2~3年。吡非尼酮和尼达尼布虽已获批用于抗纤维化治疗, 但IPF在诊断后的生存期似乎并未显著提升。肺移植仍然是终末期肺纤维化患者延续生命的唯一措施。在临床工作中, 患者病情评估对于指导用药和判断预后具有重要意义, 但IPF具有个体差异性, 依靠肺功能、高分辨率计算机断层成像 (high resolution computed tomography, HRCT) 等检查虽可协助判断, 但考虑到这些检查的费用、患者的配合和依从性, 以及反复接受影像检查的辐射量等因素, 迫切需要简单可靠的方法以便临床应用。

近年来一些生物标志物对IPF预后的判断价值受到了广大学者的关注。其中, 研究最早也最深入和广泛的为趋化因子家族中的CCL2。众多研究显示, 与对照组相比, IPF组血清和BALF中CCL2水平均显著升高, 且BALF中CCL2水平高于其在血清中的水平^[12-13]; 进一步分析发现与稳定期相比, 急性加重期患者BALF中CCL2水平、病死率均更高。CCL2与肺功能的相关性, 目前文献报道的结果并不一致, 有研究显示血清CCL2水平与FVC%、DLCO%呈负相关; 有研究则显示二者之间并无相关性^[14-16]。本研究同样检测了CC组和IPF组血清及

BALF中CCL2的浓度, 结果显示IPF患者无论血清还是BALF中的CCL2浓度均显著升高 ($P < 0.05$)。同时, 本研究还探讨了两组BALF中主要细胞占比、肺功能和动脉血气分析的差异, 结果显示与CC组相比, IPF组BALF中淋巴细胞占比降低、中性粒细胞占比升高, 但巨噬细胞占比组间并无差别, 氧合指数和FVC%均降低也都符合IPF的疾病特征。相关性分析方面, 本研究结果显示血清CCL2与FVC%、DLCO%相关性不强; 然而BALF中CCL2与FVC%、DLCO%均呈负相关, 且当CCL2水平升高时, 患者病死率也增加。该结果与文献报道相符, 提示BALF中的高水平CCL2更能预测IPF患者的病情及死亡风险。同时本研究通过ROC曲线进一步发现, 预测IPF患者死亡的BALF中CCL2最佳切割值为363.74 pg/mL, 此时的AUC为0.916 (95%CI为0.808~1.000), 灵敏度和特异度分别为71.4%和100.0%。

此外, 也有学者在思考如何通过简单无创的方法来判断IPF患者的病情, 因此建立了一个可应用于IPF患者的风险评估模型, 即GAP评分与分期系统, 该模型主要纳入的指标是IPF患者的性别、年龄及肺功能等, 自问世以来, 已经得到了业界的一致认可及广泛应用。研究人员依据GAP评分将IPF患者分为I、II、III期, 发现III期患者生存率显著低于II期和I期患者, 同时II期患者生存率低于I期患

者;且相关分析显示GAPⅢ期与IPF患者的生存率高度正相关^[17]。其他研究在IPF患者生存分析中也得出类似结果^[18-19]。因此,本研究依据GAP评分将入组的IPF患者进行了分期。结果显示,IPF组Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ期患者血清中CCL2水平无明显差异;但在BALF中,除了Ⅰ期与CC组之间CCL2水平差异不明显外,IPF组Ⅱ期与CC组、Ⅲ期与CC组、IPF组各期之间CCL2水平均有明显不同($P < 0.05$),这是以往文献未曾报道的结果。在肺功能方面,Ⅱ期和Ⅲ期FVC%、DLCO%均较Ⅰ期显著下降($P < 0.05$),Ⅱ期和Ⅲ期之间FVC%、DLCO%差异不大。随后的生存分析也显示Ⅱ、Ⅲ期患者生存时间明显短于Ⅰ期患者($P < 0.01$),该结果与文献报道相符。但Ⅱ期和Ⅲ期患者生存时间差异无统计学意义,该结果与文献报道不符,考虑可能与本研究IPF组Ⅲ期样本量较少有关。

同时,本研究也探讨了GAP评分和CCL2之间的相关性。结果发现,BALF中CCL2水平与GAP评分呈正相关($r=0.847, P < 0.01$),但血清中CCL2水平与GAP评分无相关性。

本研究同样在动物模型中观察到BLM组小鼠血清和BALF中CCL2水平均高于C组($P < 0.05$),并且小鼠BALF中CCL2水平与Ashcroft评分也呈正相关($r=0.559, P < 0.05$),Ashcroft评分从病理学角度评估了小鼠肺纤维化的严重程度,GAP评分从生理学角度评估了IPF患者病情的严重程度。因此,该动物实验结果佐证了IPF患者的结果,即BALF中CCL2水平与病情严重程度具有相关性。至于小鼠BALF中CCL2浓度低于血清中的浓度,主要考虑可能与3次灌洗、3 mL灌洗液的稀释作用有关。

综上,本研究在以往研究的基础上,除验证了BALF中CCL2和GAP评分系统在临床实践中对IPF患者预后的判断效能外,还首次探讨了GAP分期中各期患者BALF中CCL2水平的差异、BALF中CCL2水平和GAP评分的相关性、预测IPF患者死亡的BALF中CCL2的最佳切割值,结果显示IPF组各期BALF中CCL2水平差异明显;BALF中CCL2水平与GAP评分呈正相关;当BALF中CCL2 ≥ 363.74 pg/mL时,患者病死率增加。同时,动物实验也进一步验证了上述IPF患者的研究结果。未来,可扩大样本量、增加检测的生物标志种类,以便明确对IPF预后的早期判断,为早期药物介入提供更多的依据和线索。

[参考文献]

[1] 陈丹琦,陈一洲,李惠萍.日本呼吸学会评分系统和

GAP分期标准与特发性肺纤维化患者预后的相关性分析[J].中华结核和呼吸杂志,2020,43(1):47-53

- [2] HIRANI N, MACKINNON A C, NICOL L, et al. Target inhibition of galectin-3 by inhaled TD139 in patients with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Eur Respir J, 2021, 57(5):2002559
- [3] LEY B, RYERSON C J, VITTINGHOFF E, et al. A multi-dimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Ann Intern Med, 2012, 156(10):684-691
- [4] TRAN T, ŠTERCLOVÁ M, MOGULKOC N, et al. The European MultiPartner IPF registry (EMPIRE): validating long-term prognostic factors in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Respir Res, 2020, 21(1):11
- [5] WALSH S M, WORRELL J C, FABRE A, et al. Novel differences in gene expression and functional capabilities of myofibroblast populations in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2018, 315(5):L697-L710
- [6] YANG J B, AGARWAL M, LING S, et al. Diverse injury pathways induce alveolar epithelial cell CCL2/12, which promotes lung fibrosis [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2020, 62(5):622-632
- [7] HE C, CARTER A B. C(C)learing the role of chemokines in pulmonary fibrosis [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2020, 62(5):546-547
- [8] SHINODA H, TASAKA S, FUJISHIMA S, et al. Elevated CC chemokine level in bronchoalveolar lavage fluid is predictive of a poor outcome of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Respir Int Rev Thorac Dis, 2009, 78(3):285-292
- [9] XUE M, GUO Z, CAI C, et al. Evaluation of the diagnostic efficacies of serological markers KL-6, SP-A, SP-D, CCL2, and CXCL13 in idiopathic interstitial pneumonia [J]. Respiration, 2019, 98(6):534-545
- [10] RAGHU G, COLLARD H R, EGAN J J, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183(6):788-824
- [11] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 咳嗽的诊断与治疗指南(草案) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2005, 28(11):738-744
- [12] 钟家宝, 张晓雪, 邓国平. 血清CCL2、CXCL13、CC16水平与特发性肺纤维化患者肺功能的关系及其诊断价值 [J]. 海南医学, 2020, 31(19):2476-2479
- [13] FRASER E, DENNEY L, ANTANAVICIUTE A, et al. Multi-modal characterization of monocytes in idiopathic pulmonary fibrosis reveals a primed type I interferon im-

mune phenotype[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:623430

[14] WU M, BARON M, PEDROZA C, et al. CCL2 in the circulation predicts long-term progression of interstitial lung disease in patients with early systemic sclerosis: data from two independent cohorts [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(9):1871-1878

[15] GUI X, QIU X, TIAN Y, et al. Prognostic value of IFN-gamma, sCD163, CCL2 and CXCL10 involved in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 70:208-215

[16] HARTL D, GRIESE M, NICOLAI T, et al. A role for MCP-1/CCR2 in interstitial lung disease in children [J]. *Respir Res*, 2005, 6:93

[17] SONG H, SUN D, BAN C, et al. Independent clinical factors relevant to prognosis of patients with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25:4193-4201

[18] 蔡博, 陈娴秋, 杨文兰, 等. 性别-年龄-肺功能分期与复合生理指数对特发性肺纤维化患者死亡风险的预测价值比较研究[J]. *中国全科医学*, 2021, 24(35):4485-4491

[19] 和小纹, 谢家琪, 王聪聪, 等. 验证GAP评分在中国特发性肺纤维化患者中的预后价值[J]. *医药论坛杂志*, 2021, 42(8):39-44

[收稿日期] 2022-03-14
(本文编辑:陈汐敏)

(上接第1264页)

cer Inst, 2015, 27(4):223-229

[16] ECKART A, STRUGA T, KUTZ A, et al. Relationship of nutritional status, inflammation, and serum albumin levels during acute illness: a prospective study [J]. *Am J Med*, 2020, 133(6):713-722

[17] SEATON K. Albumin concentration controls cancer [J]. *J Natl Med Assoc*, 2001, 93(12):490-493

[18] HINSHAW D C, SHEVDE L A. The tumor microenvironment innately modulates cancer progression [J]. *Cancer Res*, 2019, 79(18):4557-4566

[19] WANG J J, LEI K F, HAN F. Tumor microenvironment: recent advances in various cancer treatments [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(12):3855-3864

[20] 欧锐. 结肠癌术前中性粒细胞淋巴细胞比、血小板淋巴细胞比与淋巴结转移相关临床研究[D]. 南宁:广西医科大学, 2017

[21] FENG J F, WANG L, YANG X, et al. Prognostic value of lactate dehydrogenase to albumin ratio (LAR) in patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11:7243-7251

[22] 易呈浩, 葛维挺, 黄彦钦, 等. 1368例结直肠癌TNM分期及预后分析[J]. *中国肿瘤临床*, 2012, 39(9):597-601

[23] DAGOGO-JACK I, SHAW A T. Tumour heterogeneity and resistance to cancer therapies [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(2):81-94

[收稿日期] 2022-03-28
(本文编辑:陈汐敏)