

• 肺部疾病的实验室检测专题 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2025. 08. 023

血清 LXA4、HDAC6 水平与慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者肺功能及预后的关系*

常秀明¹, 柴书坤^{2△}, 沈丽晓²

1. 邯鄲二八五医院呼吸内科, 河北邯鄲 056001; 2. 河北省石家庄市人民医院呼吸与危重症医学科, 河北石家庄 050000

摘要:目的 探讨血清脂氧素 A4(LXA4)、组蛋白去乙酰化酶 6(HDAC6)与慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者肺功能及预后的关系。方法 选取 2021 年 5 月至 2024 年 6 月在邯鄲二八五医院就诊的 235 例 AECOPD 患者作为 AECOPD 组,另选取同期在邯鄲二八五医院就诊的 181 例稳定期慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者作为 SCOPD 组,以及在邯鄲二八五医院体检的 268 例的健康志愿者作为对照组。根据 AECOPD 患者治疗后的预后情况分为预后良好组和预后不良组。采用酶联免疫吸附试验检测血清 LXA4、HDAC6 水平,肺功能检测仪检测呼气峰值流量(PEF)、用力肺活量(FVC)和第 1 秒用力呼气容积(FEV₁),并计算 FEV₁/FVC 比值。采用 Pearson 相关分析预后不良组血清 LXA4、HDAC6 水平与肺功能指标、病程、COPD 评估测试(CAT)评分的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析 AECOPD 患者预后不良的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 LXA4、HDAC6 对 AECOPD 患者预后不良的预测价值。结果 AECOPD 组病程长于 SCOPD 组,CAT 评分及血清 HDAC6 水平高于 SCOPD 组,而 FEV₁、FVC、FEV₁/FVC 比值、PEF 及血清 LXA4 水平低于 SCOPD 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。对照组血清 LXA4 水平高于 SCOPD 组和 AECOPD 组,血清 HDAC6 水平均低于 SCOPD 组和 AECOPD 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。173 例患者纳入预后良好组,62 例患者纳入预后不良组。预后不良组 FEV₁、FVC、FEV₁/FVC 比值、PEF 及血清 LXA4 水平均低于预后良好组,而病程长于预后良好组,CAT 评分及血清 HDAC6 水平均高于预后良好组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Pearson 相关分析结果显示,预后不良组血清 LXA4 水平与病程、CAT 评分呈负相关($P < 0.05$),与 FEV₁、FVC、FEV₁/FVC 比值、PEF 呈正相关($P < 0.05$)。预后不良组血清 HDAC6 水平与病程、CAT 评分呈正相关($P < 0.05$),与 FEV₁、FVC、FEV₁/FVC 比值、PEF 均呈负相关($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,CAT 评分、血清 HDAC6 水平升高及血清 LXA4 水平降低均为 AECOPD 患者预后不良的危险因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 LXA4、HDAC6 联合预测 AECOPD 患者预后不良的曲线下面积(AUC)分别为 0.924,大于血清 LXA4、HDAC6 单独预测的 AUC($Z = 5.172, 3.025; P < 0.05$)。结论 预后不良的 AECOPD 患者血清 LXA4 水平降低,HDAC6 水平升高,二者与肺功能指标具有相关性,联合预测具有一定的临床意义。

关键词:慢性阻塞性肺疾病急性加重期; 脂氧素 A4; 组蛋白去乙酰化酶 6; 肺功能; 预后; 预测价值
中图法分类号:R563.9;R562.1 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2025)08-1127-06

Association of serum LXA4 and HDAC6 levels with lung function and prognosis in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease*

CHANG Xiuming¹, CHAI Shukun^{2△}, SHEN Lixiao²

1. Department of Respiratory Medicine, Handan 285 Hospital, Handan, Hebei 056001, China;
2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Shijiazhuang People's Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050000, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum lipoxin A4 (LXA4), histone deacetylase 6 (HDAC6) and lung function and prognosis in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods** A total of 235 AECOPD patients in Handan 285th Hospital from May 2021 to June 2024 were selected as the AECOPD group, and 181 stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients in Handan 285th Hospital during the same period were selected as the SCOPD group

* 基金项目:河北省卫生健康委员会资助项目(20241354)。

作者简介:常秀明,男,主治医师,主要从事慢性呼吸系统疾病方向的研究。△ 通信作者,E-mail:b94xeu@163.com。

and 268 healthy volunteers who underwent physical examination in Handan 285th Hospital were selected as the control group. According to the prognosis of AECOPD patients after treatment, they were divided into good prognosis group and poor prognosis group. Serum LXA4 and HDAC6 levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Peak expiratory flow (PEF), forced vital capacity (FVC) and forced expiratory volume in one second (FEV_1) were detected by pulmonary function detector, and FEV_1 /FVC ratio was calculated. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between serum LXA4, HDAC6 levels and pulmonary function indexes, disease duration, COPD assessment test (CAT) score in the poor prognosis group. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of poor prognosis in AECOPD patients. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive value of serum LXA4 and HDAC6 for poor prognosis in AECOPD patients. **Results** The course of disease in AECOPD group was longer than that in SCOPD group, CAT score and serum HDAC6 level were higher than those in SCOPD group, while FEV_1 , FVC, FEV_1 /FVC ratio, PEF and serum LXA4 level were lower than those in SCOPD group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The control group had a significantly higher serum LXA4 level and a significantly lower serum HDAC6 level than those in the SCOPD and AECOPD groups, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). A total of 173 patients were included in the good prognosis group and 62 patients were included in the poor prognosis group. The FEV_1 , FVC, FEV_1 /FVC ratio, PEF and serum LXA4 levels in the poor prognosis group were lower than those in the good prognosis group, while the disease duration in the poor prognosis group was longer than that in the good prognosis, and CAT score and serum HDAC6 in the poor prognosis group level were higher than those in the good prognosis group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that the serum LXA4 level in the poor prognosis group was negatively correlated with the course of disease and CAT score ($P < 0.05$), and positively correlated with FEV_1 , FVC, FEV_1 /FVC ratio, and PEF ($P < 0.05$). In the poor prognosis group, the serum HDAC6 level was positively correlated with the course of disease and CAT score ($P < 0.05$), and negatively correlated with FEV_1 , FVC, FEV_1 /FVC ratio, and PEF ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that CAT score, increased serum HDAC6 level and decreased serum LXA4 level were risk factors for poor prognosis in AECOPD patients ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of serum LXA4 and HDAC6 combined to predict poor prognosis of AECOPD patients was 0.924, which was larger than the AUC of serum LXA4 and HDAC6 alone ($Z = 5.172, 3.025; P < 0.05$). **Conclusion** The serum LXA4 level is decreased and HDAC6 level is increased in AECOPD patients with poor prognosis. The serum LXA4 and HDAC6 levels are correlated with lung function indexes, and the combined prediction has certain clinical significance.

Key words: acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; lipoxin A4; histone deacetylase 6; pulmonary function; prognosis; predictive value

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种高度流行性和渐进性的常见呼吸系统疾病,特征是慢性气道炎症、小囊毛细血管单位的损失及肺功能的逐步下降,患者通常表现出慢性咳嗽、痰分泌增加等^[1]。COPD易导致患者免疫力和宿主防御方面的缺陷,增加细菌、病毒感染风险,病情恶化进入COPD急性加重期(AE-COPD),会加速患者肺功能下降,且其生活质量受影响,病死率和致残率升高^[2]。因此,及时治疗能够防止患者肺功能持续下降,降低不良预后发生风险。

脂氧素 A4(LXA4)是炎症期间形成的花生四希酸代谢物,具有抗炎作用,能够招募白细胞,诱导中性粒细胞凋亡,使红细胞增多^[3]。有研究表明,LXA4能够抑制脂多糖诱导的炎症因子产生,还通过抑制中性粒细

胞聚集保护肺组织,表明 LXA4 是炎症性肺疾病有效的治疗靶点^[4]。组蛋白去乙酰化酶 6(HDAC6)是一种结构上和功能上独特的细胞质去乙酰化酶,能够去乙酰化多个非组织蛋白(如热休克蛋白 90、过氧化还原素Ⅱ等),这对调节机体生理和病理过程至关重要^[5]。HDAC6 能够通过各种机制调节自噬和核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体 3 炎症小体的激活,影响宿主的免疫防御和炎症反应,其抑制剂具有抗炎功能。对炎症引起的内皮屏障功能障碍具有保护作用,参与 COPD 中的气道和血管重塑^[6]。因此,本研究分析了血清 LXA4、HDAC6 水平与 AECOPD 患者肺功能及预后的关系。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 5 月至 2024 年 6 月在邯郸二八五医院就诊的 235 例 AECOPD 患者作为 AECOPD 组,另选取同期在邯郸二八五医院就诊的 181 例稳定期 COPD 患者作为 SCOPD 组,以及在邯郸二八五医院体检的 268 例的健康志愿者作为对照组。纳入标准:(1)SCOPD 及 AECOPD 患者符合文献[7]中的相关诊断标准;(2)重要脏器功能基本正常;(3)临床资料完整。排除标准:(1)合并肺外感染;(2)合并肿瘤;(3)无法配合检测和治疗;(4)合并慢性疾病。SCOPD 组、AECOPD 组和对照组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表

表 1 SCOPD 组、AECOPD 组和对照组一般资料比较[$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$]

组别	<i>n</i>	性别(男)	年龄(岁)	体质量指数(kg/m ²)	吸烟(是)	饮酒(是)
对照组	268	174(64.93)	60.03±7.96	21.98±2.22	132(49.25)	94(35.07)
SCOPD 组	181	103(56.91)	61.77±7.67	22.28±2.25	97(53.59)	72(39.78)
AECOPD 组	235	139(59.15)	62.76±8.14	22.40±2.28	136(57.87)	99(42.13)
χ^2/F		3.334	0.909	2.326	3.742	2.736
<i>P</i>		0.189	0.403	0.098	0.154	0.255

1.2.2 肺功能指标检测 受试者均于就诊当日经过专业训练的医生使用肺功能检测仪(成都柏威斯科技有限公司,型号:BTL-08 SPIRO)检测 COPD 患者呼气峰值流量(PEF)、用力肺活量(FVC)和第 1 秒用力呼气容积(FEV₁),并计算 FEV₁/FVC 比值,每个指标检测 3 次取平均值。

1.2.3 COPD 评估测试(CAT)评分 受试者均于就诊当日对自身精力、咳嗽、胸闷、咳痰、睡眠、情绪这 6 项主观指标和 2 项运动耐力指标进行评价,每项 0~5 分,总分 40 分,得分越高,COPD 对患者影响程度越高^[8]。

1.2.4 预后评估 根据治疗后预后情况将 AECO- PD 患者分为预后良好组(呼吸困难、咳嗽等临床症状减轻且未出现新的严重症状)和预后不良组(呼吸困难、咳嗽等临床症状持续恶化,甚至出现心力衰竭等新的并发症)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件分析数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用单因素方

1. 本研究经邯郸二八五医院医学伦理委员会审核批准(2021-030731),且所有患者及家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 血清 LXA4、HDAC6 水平检测 取患者治疗前(对照组体检当天)空腹状态下(禁食 8 h 以上)静脉血 5 mL,置于 4 ℃ 环境下以 3 000 r/min 离心 10 min (美国贝克曼库尔特公司,型号:Microfuge),取上层血清,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 LXA4(武汉默沙克生物科技有限公司,型号:69-98872)、HDAC6 (美国 Biocompare 公司,型号:ARP-E3508)水平。

差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Pearson 相关分析预后不良组血清 LXA4、HDAC6 水平与肺功能指标、病程、CAT 评分的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析 AECOPD 患者预后不良的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 LXA4、HDAC6 对 AECOPD 患者预后不良的预测价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 临床资料在 SCOPD 组、AECOPD 组和对照组间比较 AECOPD 组病程长于 SCOPD 组,CAT 评分及血清 HDAC6 水平均高于 SCOPD 组,而 FEV₁、FVC、FEV₁/FVC 比值、PEF 及血清 LXA4 水平低于 SCOPD 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。对照组血清 LXA4 水平高于 SCOPD 组和 AECOPD 组,血清 HDAC6 水平低于 SCOPD 组和 AECOPD 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 临床资料在 SCOPD 组、AECOPD 组和对照组间比较 ($\bar{x}\pm s$)

项目	对照组(<i>n</i> =268)	SCOPD 组(<i>n</i> =181)	AECOPD 组(<i>n</i> =235)	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>
病程(年)	—	5.26±1.54	6.55±2.03	7.116	<0.001
CAT 评分(分)	—	20.46±6.18	25.71±7.43	7.687	<0.001
FEV ₁ (L)	—	1.24±0.38	0.96±0.31	8.274	<0.001
FVC(L)	—	1.61±0.52	1.49±0.48	2.438	0.015
FEV ₁ /FVC 比值(%)	—	77.02±22.31	63.97±18.54	6.511	<0.001

续表 2 临床资料在 SCOPD 组、AECOPD 组 and 对照组间比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组(<i>n</i> =268)	SCOPD 组(<i>n</i> =181)	AECOPD 组(<i>n</i> =235)	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>
PEF(mL/s)	—	65.47±20.14	59.81±17.43	3.068	0.002
LXA4(μg/L)	4.46±1.42	3.87±1.26 ^a	3.37±1.05 ^{ab}	47.082	<0.001
HDAC6(pg/mL)	135.43±42.87	154.74±47.65 ^a	177.60±52.43 ^{ab}	49.151	<0.001

注:与对照组比较,^a*P*<0.05;与 SCOPD 组比较,^b*P*<0.05;—表示无数据。

2.2 临床资料在预后良好组和预后不良组间比较 173 例患者纳入预后良好组,62 例患者纳入预后不良组。预后不良组 FEV₁、FVC、FEV₁/FVC 比值、PEF 及血清 LXA4 水平均低于预后良好组,而病程长于预后良好组,CAT 评分及血清 HDAC6 水平均高于预后良好组,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表 3。

表 3 临床资料在预后良好组和预后不良组间比较[*n*(%)或 $\bar{x} \pm s$]

项目	预后良好组(<i>n</i> =173)	预后不良组(<i>n</i> =62)	χ^2/t	<i>P</i>
性别(男)	104(60.12)	35(56.45)	0.254	0.615
年龄(岁)	62.34±7.43	63.84±8.36	1.292	0.198
体质量指数(kg/m ²)	22.34±2.27	22.58±2.31	0.711	0.478
吸烟(是)	95(54.91)	41(66.13)	2.355	0.125
饮酒(是)	71(41.04)	28(45.16)	0.318	0.573
合并糖尿病	43(24.86)	18(29.03)	0.414	0.520
合并高血压	57(32.95)	25(40.32)	1.093	0.296
合并高血脂	32(18.50)	15(24.19)	0.923	0.336
病程(年)	6.23±1.95	7.45±2.06	4.164	<0.001
CAT 评分(分)	24.76±3.12	28.37±5.23	6.439	<0.001
FEV ₁ (L)	1.05±0.32	0.71±0.21	7.781	<0.001
FVC(L)	1.54±0.47	1.36±0.43	2.644	0.009
FEV ₁ /FVC 比值(%)	68.18±21.44	52.21±16.47	5.326	<0.001
PEF(mL/s)	62.33±18.65	52.76±13.54	3.704	<0.001
LXA4(μg/L)	3.65±1.12	2.58±0.76	6.965	<0.001
HDAC6(pg/mL)	162.47±48.63	219.83±64.39	7.283	<0.001

2.3 预后不良组血清 LXA4、HDAC6 水平与肺功能指标、病程、CAT 评分的相关性 Pearson 相关分析结果显示,预后不良组血清 LXA4 水平与病程、CAT 评分均呈负相关(*P*<0.05),与 FEV₁、FVC、FEV₁/FVC 比值、PEF 均呈正相关(*P*<0.05)。预后不良组血清 HDAC6 水平与病程、CAT 评分均呈正相关(*P*<0.05),与 FEV₁、FVC、FEV₁/FVC 比值、PEF 均呈负相关(*P*<0.05)。见表 4。

2.4 AECOPD 患者预后不良的多因素 Logistic 回归分析 以 AECOPD 患者预后情况(预后不良=1,预后良好=0)为因变量,病程、CAT 评分及血清 LXA4、HDAC6 水平(均原值输入,排除共线性指标)为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,CAT 评分、血清 HDAC6 水平升高及血清 LXA4 水平降低为 AECOPD 患者预后不良的危险因素(*P*<0.05)。见表 5。

表 4 预后不良组血清 LXA4、HDAC6 水平与肺功能指标、病程、CAT 评分的相关性

项目	LXA4		HDAC6	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
病程	−0.411	<0.001	0.406	<0.001
CAT 评分	−0.402	<0.001	0.414	<0.001
FEV ₁	0.467	<0.001	−0.493	<0.001
FVC	0.472	<0.001	−0.468	<0.001
FEV ₁ /FVC	0.452	<0.001	−0.478	<0.001
PEF	0.471	<0.001	−0.484	<0.001

表 5 AECOPD 患者预后不良的多因素 Logistic 回归分析

因素	β	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	<i>OR</i> 的 95% <i>CI</i>
病程	0.423	0.254	0.277	0.096	1.527	0.928~2.512
CAT 评分	0.515	0.228	5.094	0.024	1.673	1.070~2.616
LXA4	−0.552	0.232	5.654	0.017	0.576	0.366~0.908
HDAC6	0.519	0.214	5.891	0.015	1.681	1.105~2.557

2.5 血清 LXA4、HDAC6 对 AECOPD 患者预后不良的预测价值 以预后不良组为阳性对照,预后良好组为阴性对照进行 ROC 曲线分析,结果显示,血清 LXA4、HDAC6 联合预测 AECOPD 患者预后不良的曲线下面积(AUC)分别为 0.924,大于血清 LXA4、HDAC6 单独预测的 AUC(*Z*=5.172、3.025;*P*<0.05)。见图 1、表 6。

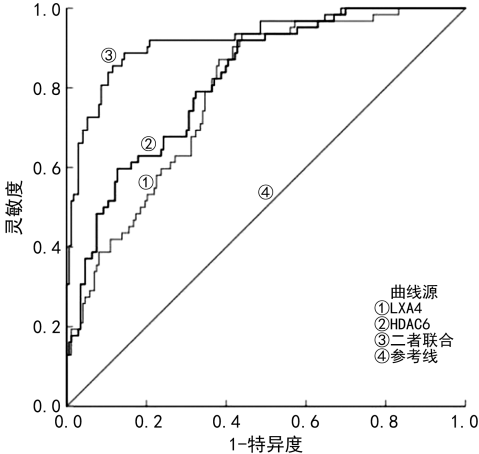


图 1 血清 LXA4、HDAC6 预测 AECOPD 患者预后不良的 ROC 曲线

表 6 血清 LXA4、HDAC6 对 AECOPD 患者预后不良的预测价值

指标	AUC	AUC 的 95%CI	P	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
LXA4	0.786	0.728~0.837	<0.001	3.085 μg/L	93.55	56.07	0.496
HDAC6	0.817	0.762~0.865	<0.001	185.513 pg/mL	91.94	57.23	0.492
二者联合	0.924	0.882~0.954	<0.001	—	88.71	85.55	0.743

注:—表示无数据。

3 讨 论

COPD 是一种异质性疾病,目前是全球第 3 大死因。这种使人虚弱、不可逆转的疾病可归因于持续的气流受限和过度的肺部炎症反应,这是由于接触了污染气体和微粒^[9]。有研究表明,促炎症介质和活性氧扩散到循环系统,促进肺部及全身炎症反应及全身氧化压力等,COPD 的炎症负担会促进小气道、大气道和肺实质的结构重塑和损害,并最终降低肺功能,肺功能的下降增加了并发症发生风险,如心血管疾病、AECOPD 等^[10]。AECOPD 以气道功能和呼吸系统症状迅速恶化为特征,是 COPD 患者住院和死亡的主要原因,病毒感染是 AECOPD 发生的常见因素,如新型冠状病毒感染流行期间其发生率增加了 50%^[11]。AECOPD 加重了医疗负担,降低了患者生活质量,加速肺功能丧失,严重恶化则会增加死亡风险^[12]。因此,通过检测血清标志物评估肺功能下降程度,预测患者预后,有利于制订个性化治疗方案的,减轻医疗负担,提高患者生活质量。

脂氧素是来自花生四烯酸的酯类,通过跨细胞途径催化不同脂氧基酶发挥抗炎症作用,根据其羟基基团的位置可分为 4 种类型,其中 LXA4 存在于哺乳动物体内,在各种病理、药理过程中发挥抗炎症、抗肿瘤、镇痛等作用,在一些中枢神经损伤中也发挥保护作用^[13]。LXA4 能够干预神经元葡萄糖减少的损害,减少炎症因子的表达,抑制细胞凋亡,促进神经元的生存。体外研究表明,LXA4 通过减少免疫性 B/核因子-κB 途径的炎症反应,保护新生大鼠免受缺氧、缺血性损害,总而言之,LXA4 对脑损伤具有神经保护作用^[14]。据报道,LXA4 通过抑制前列腺素 E2 的合成,促进 M2 巨噬细胞的生成以缓解炎症反应,还能通过调节一氧化氮生成,对维持细胞形态和控制细胞活力、吞噬作用、免疫力和抗菌作用至关重要。因此,LXA4 在炎症相关疾病中发挥作用,并能够用于疾病的预防和改善^[15]。急性发作期哮喘患者血清 LXA4 水平显著降低,并随着严重程度逐渐降低,并与肺功能指标水平呈正相关^[16]。本研究中,AECOPD 组血清 LXA4 水平低于 SCOPD 组和对照组,且 SCOPD 组 LXA4 水平低于对照组;预后不良组血清 LXA4 水平和肺功能指标低于预后良好组,但病程长于预后良好组,以及 CAT 评分高于预后良好组,提示血清 LXA4 水平降低可能导致机体免疫力和抗菌能力的

降低,使 M2 巨噬细胞的生成减少,炎症因子大量释放,增加了 AECOPD 发生风险,肺功能较差。另外,Pearson 相关分析结果显示,预后不良组血清 LXA4 水平与病程、CAT 评分、肺功能指标具有相关性。提示血清 LXA4 水平降低可能破坏机体免疫平衡,导致肺功能下降,病程延长。冯敏娟等^[17]研究发现,血清 LXA4 水平与支气管哮喘肺功能具有相关性,与 S100 钙结合蛋白、肺泡一氧化氮联合诊断支气管哮喘肺发生的效能较好。本研究中,CAT 评分升高及血清 LXA4 水平降低为 AECOPD 患者预后不良的危险因素($P<0.05$),血清 LXA4 预测 AECOPD 患者预后不良的灵敏度较高,但特异度较低,提示血清 LXA4 在 AECOPD 进展中发挥重要作用,可作为预测预后的潜在的分子标志物用于病情评估。

HDAC6 是二类高分子量复合物家族成员之一,主要位于细胞质中,含有 2 个独立的去乙酰酶催化域,可以通过去除微管中的乙酰残留来介导微管乙酰化,从而调节微管结构并维持微管的完整性,其水平紊乱涉及各种疾病,如神经退行性疾病^[18]。炎症体是一种多蛋白复合体,在细胞质中聚集,以应对压力或病原感染,能够保护细胞,以及促进促炎性细胞因子分泌,HDAC6 能够通过不同细胞系(外周血单核细胞等)影响炎症体的激活,通过不同方法调控 HDAC6 水平发现,核苷酸寡聚化结构域样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NLRP3)的激活对其具有依赖性,这可能是炎症性疾病进展的重要机制^[19]。HDAC6 以不同的方式在特发性肺纤维化肺组织中表达,在Ⅱ型肺泡上皮细胞和成纤维细胞病灶内的肌成纤维细胞中观察 HDAC6 表达上调,推测 HDAC6 能够通过增强炎症反应来促进肺组织纤维化进展,其抑制剂将在治疗纤维化疾病中发挥重要作用^[20]。本研究中,AECOPD 组血清 HDAC6 水平高于 SCOPD 组和对照组,且 SCOPD 组 HDAC6 水平高于对照组;预后不良组血清 HDAC6 水平高于预后良好组,且血清 HDAC6 水平升高是 AECOPD 患者预后不良独立危险因素,提示血清 HDAC6 水平升高可能过度激活炎症体,使炎症因子释放增加,进而导致 COPD 发展为 AECOPD。彭翔飞等^[21]研究发现,COPD 患者血清 HDAC6 水平与患者肺功能指标(FVC、FEV₁/FVC 比值、PEF)呈负相关,与抗增殖蛋白 1 联合诊断 COPD 的效能更高,可用于病情评估。本研究 Pearson 相关分析结果

显示,预后不良组患者血清 HDAC6 水平与 FEV₁、FVC、FEV₁/FVC 比值、PEF 均呈负相关,与病程、CAT 评分均呈正相关,与 LXA4 联合预测 AECOPD 患者预后不良的效能更高,提示血清 HDAC6 水平升高可能激活了炎症小体,进一步促进了肺部及全身炎症反应,破坏肺功能,与 LXA4 联合检测对预测 AECOPD 患者预后不良具有一定的价值。

综上所述,AECOPD 预后不良患者血清 LXA4 水平较低,而 HDAC6 水平较高,且二者是 AECOPD 患者预后不良的影响因素。血清 LXA4、HDAC6 与肺功能指标具有相关性,二者联合预测 AECOPD 患者预后不良具有一定的价值,为临床诊断提供了理论依据。本研究不足之处在于 AECOPD 患者疾病严重程度不同,对其治疗方法也有所不同,这可能会对研究结果造成一定的影响,后期需加大样本量排除治疗方法对研究结果的影响。

参考文献

[1] EASTER M, BOLLENBECKER S, BARNES J W, et al. Targeting aging pathways in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(18):6924-6931.

[2] RITCHIE A I, WEDZICHA J A. definition, causes, pathogenesis, and consequences of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations[J]. *Clin Chest Med*, 2020, 41(3):421-438.

[3] HE J, PHAM T L, KAKAZU A H, et al. Lipoxin A4 (LXA4) reduces alkali-induced corneal inflammation and neovascularization and upregulates a repair transcriptome [J]. *Biomolecules*, 2023, 13(5):831-839.

[4] MEI H X, YE Y, XU H R, et al. LXA4 inhibits lipopolysaccharide-induced inflammatory cell accumulation by resident macrophages in mice[J]. *J Inflamm Res*, 2021, 12(14):1375-1385.

[5] XU S, CHEN H, NI H, et al. Targeting HDAC6 attenuates nicotine-induced macrophage pyroptosis via NF-κB/NLRP3 pathway[J]. *Atherosclerosis*, 2021, 17(3):211-219.

[6] SU Y, HAN W, KOVACS-KASA A, et al. HDAC6 activates erk in airway and pulmonary vascular remodeling of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2021, 65(6):603-614.

[7] 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.

[8] CEYHAN Y, TEKINSOY KARTIN P. The effects of breathing exercises and inhaler training in patients with COPD on the severity of dyspnea and life quality: a randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2022, 23(1):707-715.

[9] BRASSINGTON K, CHAN S M H, SEOW H J, et al. Ebselen reduces cigarette smoke-induced endothelial dysfunction in mice[J]. *Br J Pharmacol*, 2021, 178(8):1805-1818.

[10] BRASSINGTON K, SELEMIDIS S, BOZINOVSKI S, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and atherosclerosis: common mechanisms and novel therapeutics[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2022, 136(6):405-423.

[11] ALQAHTANI J S, OYELADE T, ALDHAHIR A M, et al. Reduction in hospitalised COPD exacerbations during COVID-19: a systematic review and Meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2021, 16(8):e255659.

[12] HYAMS C, QIAN G, NAVA G, et al. Impact of SARS-CoV-2 infective exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease on clinical outcomes in a prospective cohort study of hospitalised adults[J]. *J R Soc Med*, 2023, 116(11):371-385.

[13] FU T, MOHAN M, BRENNAN E P, et al. Therapeutic potential of lipoxin a4 in chronic inflammation: focus on cardiometabolic disease[J]. *ACS Pharmacol Transl Sci*, 2020, 3(1):43-55.

[14] ZHU J J, YU B Y, FU C C, et al. LXA4 protects against hypoxic-ischemic damage in neonatal rats by reducing the inflammatory response via the IκB/NF-κB pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 89(Pt B):107095-107104.

[15] DAS U N. Essential fatty acids and their metabolites in the pathobiology of inflammation and its resolution[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(12):1873-1880.

[16] 刘彦岐, 张静慧, 刘连杰, 等. 血清 8-iso-PGF2α、SIRT1 及 LXA4 在急性发作期哮喘患儿中的表达情况及其与肺功能的相关性研究[J]. *海军医学杂志*, 2022, 43(10):1123-1127.

[17] 冯敏娟, 安太, 闫海花, 等. 肺泡气一氧化氮、血清 S100A4、LXA4 在成人支气管哮喘中的诊断价值[J]. *检验医学与临床*, 2023, 20(10):1354-1357.

[18] TRZECIAKIEWICZ H, AJIT D, TSENG J H, et al. An HDAC6-dependent surveillance mechanism suppresses tau-mediated neurodegeneration and cognitive decline[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):5522-5529.

[19] WANG L, SHI S, UNTERREINER A, et al. HDAC6/aggresome processing pathway importance for inflammation formation is context-dependent[J]. *J Biol Chem*, 2024, 300(2):105638-105647.

[20] YU H, LIU S, WANG S, et al. A narrative review of the role of HDAC6 in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *J Thorac Dis*, 2024, 16(1):688-695.

[21] 彭翔飞, 罗明兴. 血清 HDAC6 和 PHB1 在慢性阻塞性肺疾病患者中的表达及临床意义[J]. *临床肺科杂志*, 2023, 28(8):1214-1218.