

血清 ATX、STIM1 对急性加重期 COPD 患者预后不良的预测价值^{*}

高慧梅¹, 赵 莹¹, 宋 丹^{2△}

1. 西安市中心医院呼吸与危重症医学科, 陕西西安 710000; 2. 西安国际医学中心医院
呼吸重症监护室, 陕西西安 710119

摘 要:目的 探讨血清自分泌运动因子(ATX)、基质相互作用分子 1(STIM1)对急性加重期慢性阻塞性肺疾病(AECOPD)患者预后不良的预测价值。方法 选取 2021 年 1 月至 2024 年 6 月西安市中心医院收治的 203 例 AECOPD 患者作为 AECOPD 组和 65 例稳定期慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者作为稳定期 COPD 组。另选取同期在西安市中心医院体检的 65 例健康志愿者作为对照组。根据病情分级将 AECOPD 患者分为轻度 AECOPD 组(77 例)、中度 AECOPD 组(71 例)、重度 AECOPD 组(55 例),再根据预后情况将 AECOPD 患者分为预后不良组和预后良好组。采用酶联免疫吸附试验检测血清 ATX、STIM1 水平。采用多因素 Logistic 回归分析 AECOPD 患者预后不良的影响因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 ATX、STIM1 单独及联合检测对 AECOPD 患者预后不良的预测价值。结果 AECOPD 组血清 ATX、STIM1 水平高于稳定期 COPD 组、对照组,且稳定期 COPD 组高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。重度 AECOPD 组血清 ATX、STIM1 水平高于中度 AECOPD 组、轻度 AECOPD 组,且中度 AECOPD 组高于轻度 AECOPD 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。预后不良组和预后良好组年龄、病情分级、过去 1 年急性加重次数、第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比、ATX、STIM1 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。不同病情分级 AECOPD 中预后不良患者血清 ATX、STIM1 水平高于预后良好患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,病情重度、过去 1 年急性加重次数增加及血清 ATX、STIM1 水平升高为 AECOPD 患者预后不良的危险因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,2 项指标联合预测 AECOPD 患者预后不良的曲线下面积(AUC)大于血清 ATX、STIM1 单独预测的 AUC($Z=3.646, 3.477$, 均 $P<0.05$)。结论 AECOPD 患者血清 ATX、STIM1 水平升高,与病情加重及预后不良有关,血清 ATX、STIM1 联合预测 AECOPD 患者预后不良的价值较高。

关键词:慢性阻塞性肺疾病; 急性加重期; 自分泌运动因子; 基质相互作用分子 1; 预后; 预测
中图法分类号:R563.8;R446.1 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2026)03-0309-07

The predictive value of serum ATX and STIM1 for poor prognosis in patients with acute exacerbation of COPD^{*}

GAO Huimei¹, ZHAO Xuan¹, SONG Dan^{2△}

1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Xi'an Central Hospital, Xi'an, Shaanxi 710000, China; 2. Respiratory Intensive Care Unit, Xi'an International Medical Center Hospital, Xi'an, Shaanxi 710119, China

Abstract: **Objective** To investigate the predictive value of serum autocrine motility factor (ATX) and stromal interaction molecule 1 (STIM1) for poor prognosis in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods** A total of 203 patients with AECOPD admitted to Xi'an Central Hospital from January 2021 to June 2024 were selected as the AECOPD group, and 65 patients with stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD) were selected as the stable COPD group. Another 65 healthy volunteers who underwent physical examination at Xi'an Central Hospital during the same period were selected as the control group. The AECOPD patients were divided into mild AECOPD group (77 cases), moderate AECOPD group (71 cases) and severe AECOPD group (55 cases) according to the disease severity classification. The AECOPD patients were divided into poor prognosis group and good prognosis group according to the prognosis. Serum ATX and STIM1 levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay.

^{*} 基金项目:陕西省卫生健康委员会科研项目(2020D0110)。

作者简介:高慧梅,女,主治医师,主要从事心血管、呼吸疾病相关方向的研究。△ 通信作者, E-mail:1973456370@qq.com。

引用格式:高慧梅,赵莹,宋丹.血清 ATX、STIM1 对急性加重期 COPD 患者预后不良的预测价值[J].检验医学与临床,2026,23(3):309-

Multivariable Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of poor prognosis in AE-COPD patients. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of serum ATX and STIM1 alone and in combination for poor prognosis in AECOPD patients. **Results** The serum ATX and STIM1 levels in the AECOPD group were higher than those in the stable COPD group and the control group, and those in the stable COPD group were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The serum ATX and STIM1 levels in the severe AECOPD group were higher than those in the moderate AECOPD group and mild AECOPD group, and those in the moderate AECOPD group were higher than those in the mild AECOPD group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). There were statistically significant differences in age, disease severity classification, the number of acute exacerbations in the past year, forced expiratory volume in one second as a percentage of predicted value, ATX and STIM1 levels between the poor prognosis group and the good prognosis group ($P < 0.05$). The serum ATX and STIM1 levels in patients with poor prognosis and those with good prognosis in different disease severity classification of AECOPD were higher than those in patients with good prognosis, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The results of multivariable Logistic regression analysis showed that severe disease, increase in the number of acute exacerbations in the past year and elevated serum ATX and STIM1 levels were risk factors for poor prognosis in AECOPD patients ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of the combined prediction of the two indicators for poor prognosis in AECOPD patients was larger than AUC of serum ATX and STIM alone ($Z = 3.646, 3.477$, both $P < 0.05$). **Conclusion** The elevated serum ATX and STIM1 levels in AECOPD patients are associated with disease aggravation and poor prognosis. The combined prediction of serum ATX and STIM1 has a higher value for predicting poor prognosis in AECOPD patients.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; acute exacerbation; autocrine motility factor; stromal interaction molecule 1; prognosis; prediction

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种慢性气道疾病,全球 ≥ 40 岁人群中 COPD 患病率为 12.64%,我国该年龄段患病率为 12.1%^[1-2]。急性加重慢性阻塞性肺疾病(AECOPD)表现为呼吸道症状(如咳嗽、咳痰、呼吸困难)突然加重,是导致患者住院、生活质量下降及死亡的主要原因之一^[3]。目前研究认为,慢性炎症反应、氧化应激、气道重塑及肺纤维化是推动 COPD 进展和急性加重的关键机制^[4-5]。自分泌运动因子(ATX)作为一种溶血磷脂酶 D 样糖蛋白,在调节脂类代谢和细胞迁移的同时,能够促进多种慢性疾病中的炎症与纤维化反应^[6]。研究表明,COPD 患者外周血和肺组织中 ATX 水平升高,与疾病严重程度和炎症状态密切相关^[7]。基质相互作用分子 1(STIM1)作为一种钙离子感受器,参与介导钙信号转导,在氧化应激及气道平滑肌收缩中发挥重要作用^[8]。ZHU 等^[9]研究发现,STIM1 在 COPD 患者肺组织中表达上调,并参与诱导活性氧产生和炎症调节。尽管已有研究初步揭示,ATX、STIM1 在 COPD 病理过程中发挥作用,但关于二者对 AECOPD 患者预后的预测价值尚不明确,相关临床数据较为缺乏。因此,本研究检测了 AECOPD 患者血清 ATX、STIM1 水平,探讨二者与 AECOPD 患者预后不良的关系,从而评估其在早期风险分层及个体化管理中的潜在临床应用价值,为干预靶点的开发提供理论基础。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 1 月至 2024 年 6 月西安市中心医院收治的 203 例 AECOPD 患者作为 AE-COPD 组,65 例稳定期 COPD 患者作为稳定期 COPD 组。纳入标准:(1)符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021 年修订版)》^[10]中稳定期 COPD 或 AE-COPD 的诊断标准;(2)年龄 > 18 岁;(3)临床资料完整。排除标准:(1)既往有肺部外伤、肺移植手术史;(2)失访;(3)合并其他肺部疾病,如肺结核、哮喘、肺栓塞等;(4)1 年内有输血经历;(5)处于妊娠期或哺乳期;(6)合并自身免疫性疾病或近期使用过免疫抑制剂;(7)合并恶性肿瘤;(8)合并脑卒中、心肌梗死等急性事件;(9)合并终末期肾病等终末期疾病。AECOPD 组年龄 48~87 岁,平均 (65.91 ± 8.08) 岁;女 93 例,男 110 例;COPD 病程 7.00(6.00,8.00)年;过去 1 年急性加重次数 2.00(1.00,3.00)次;第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比($FEV_1\%$ pred) 52.92%(50.02%,56.30%);改良版英国医学研究委员会(mMRC)呼吸困难等级^[11] 2.00(1.00,2.00)级。稳定期 COPD 组年龄 41~80 岁,平均 (65.14 ± 7.52) 岁;女 26 例,男 39 例;COPD 病程 2.00(1.00,1.50)年。另选取同期在西安市中心医院体检的 65 例健康志愿者作为对照组。对照组年龄 31~80 岁,平均 (64.15 ± 7.12) 岁;女 25 例,男 40 例。AECOPD 组、稳定期 COPD 组、对照组年龄、性别比较,差异均无统

计学意义($P>0.05$),具有可比性。根据病情分级^[10]将 AECOPD 患者分为轻度 AECOPD 组(无呼吸衰竭,77 例)、中度 AECOPD 组(急性呼吸衰竭但不危及生命,71 例)、重度 AECOPD 组(急性呼吸衰竭且危及生命,55 例)。本研究经西安市中心医院医学伦理委员会批准(LW-2021-168),所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 血清 ATX、STIM1 水平检测 采集 AECO- PD 组、稳定期 COPD 组入院次日和对照组体检时空腹静脉血 4 mL,以 3 500 r/min 离心 10 min,离心半径为 10 cm,取上层清液,采用北京百奥莱博科技有限公司(货号:ZN2032-SDZ)提供的 ATX 酶联免疫吸附试验试剂盒和南京卡米洛生物工程有限公司(货号: 2H-KMLJh310765)提供的 STIM1 酶联免疫吸附试验试剂盒检测血清 ATX、STIM1 水平。

1.2.2 资料收集 收集 AECOPD 患者资料,包括血压、吸烟史、合并症、血红蛋白、清蛋白、白细胞计数、红细胞计数、血小板计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、血肌酐、血尿酸。

1.2.3 预后分组 通过门诊复诊及电话随访对 AE- COPD 患者进行为期 6 个月的预后评估,根据随访期间预后情况将 AECOPD 患者分为预后不良组和预后良好组。预后不良定义为随访期内出现 ≥ 1 次明确诊断的急性加重住院事件或全因死亡,预后良好定义为随访期间无再次因急性加重住院或死亡事件^[12]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS28.0 统计分析数据。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差分析,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,等级资料比较采用秩和检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,2 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;采用多因素 Logistic 回归分析 AECOPD 患者预后不良的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 ATX、STIM1 单独及联合检测对 AECOPD 患者预后不良的预测价值,曲线下面积(AUC)比较采用 DeLong 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 AECOPD 组、稳定期 COPD 组、对照组血清

ATX、STIM1 水平比较 AECOPD 组血清 ATX、STIM1 水平高于稳定期 COPD 组、对照组,且稳定期 COPD 组高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 不同病情分级 AECOPD 患者血清 ATX、STIM1 水平比较 重度 AECOPD 组血清 ATX、STIM1 水平高于中度 AECOPD 组、轻度 AECOPD 组,且中度 AECOPD 组高于轻度 AECOPD 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 预后良好组和预后不良组临床资料比较 203 例 AECOPD 患者中有 64 例患者预后不良,预后不良发生率为 31.53%。预后不良组和预后良好组年龄、病情分级、过去 1 年急性加重次数、FEV₁% pred、ATX、STIM1 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.4 不同病情分级 AECOPD 中预后不良和预后良好患者血清 ATX、STIM1 水平比较 不同病情分级 AECOPD 中预后不良患者血清 ATX、STIM1 水平高于预后良好患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 1 AECOPD 组、稳定期 COPD 组、对照组血清 ATX、STIM1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	ATX(μ g/L)	STIM1(U/L)
AECOPD 组	203	824.77 $\pm$ 102.16	12.66 $\pm$ 3.34
稳定期 COPD 组	65	740.90 $\pm$ 94.80 ^a	8.59 $\pm$ 1.77 ^a
对照组	65	649.65 $\pm$ 80.33 ^{ab}	6.59 $\pm$ 1.93 ^{ab}
<i>F</i>		85.241	132.888
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与 AECOPD 组比较,^a $P<0.05$;与稳定期 COPD 组比较,^b $P<0.05$ 。

表 2 不同病情分级 AECOPD 患者血清 ATX、STIM1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	ATX(μ g/L)	STIM1(U/L)
轻度 AECOPD 组	77	767.32 $\pm$ 85.59	10.74 $\pm$ 2.96
中度 AECOPD 组	71	818.71 $\pm$ 81.60 ^a	12.43 $\pm$ 2.57 ^a
重度 AECOPD 组	55	913.02 $\pm$ 86.09 ^{ab}	15.65 $\pm$ 2.54 ^{ab}
<i>F</i>		48.137	52.887
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与轻度 AECOPD 组比较,^a $P<0.05$;与中度 AECOPD 组比较,^b $P<0.05$ 。

表 3 预后良好组和预后不良组临床资料比较[n/n 或 $\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	性别(男/女)	年龄(岁)	血压(mmHg)		有吸烟史	病情分级		
				收缩压	舒张压		轻度	中度	重度
预后不良组	64	38/26	69.73 $\pm$ 8.69	133.78 $\pm$ 7.61	85.53 $\pm$ 3.71	46(71.88)	5(7.81)	17(26.56)	42(65.63)
预后良好组	139	72/67	64.15 $\pm$ 7.15	133.14 $\pm$ 7.78	85.27 $\pm$ 6.31	82(58.99)	72(51.80)	54(38.85)	13(9.35)
$\chi^2/t/Z$		1.013	4.819	0.552	0.375	3.122		8.156	
<i>P</i>		0.314	<0.001	0.582	0.708	0.077		<0.001	

续表 3 预后良好组和预后不良组临床资料比较[n/n 或 $\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$ 或 $M(P_{25},P_{75})$]

组别	n	COPD 病程(年)	合并症数量(个)				过去 1 年急性加重次数(次)	FEV ₁ %pred (%)
			0	1	2	≥3		
预后不良组	64	7.00(7.00,8.00)	1(1.56)	14(21.88)	24(37.50)	25(39.06)	3.00(1.25,4.00)	50.93(48.09,53.47)
预后良好组	139	7.00(6.00,8.00)	14(10.07)	42(30.22)	44(31.65)	39(28.06)	2.00(1.00,2.00)	54.01(50.44,57.07)
$\chi^2/t/Z$		1.939		7.530			4.543	4.436
P		0.052		0.057			<0.001	<0.001

组别	n	mMRC 呼吸困难等级(级)	血红蛋白(g/L)	清蛋白(g/L)	白细胞计数($\times 10^9/L$)	红细胞计数($\times 10^{12}/L$)	血小板计数($\times 10^9/L$)
预后不良组	64	2.00(1.00,2.25)	134.08±19.63	37.70±3.49	9.92±3.97	4.56±0.65	243.75±69.87
预后良好组	139	2.00(1.00,2.00)	135.09±17.56	38.23±4.06	8.95±3.17	4.63±0.63	242.29±71.82
$\chi^2/t/Z$		1.812	−0.365	−0.896	1.729	−0.771	0.135
P		0.070	0.716	0.371	0.087	0.441	0.893

组别	n	中性粒细胞计数($\times 10^9/L$)	淋巴细胞计数($\times 10^9/L$)	血肌酐($\mu\text{mol/L}$)	血尿酸($\mu\text{mol/L}$)	ATX($\mu\text{g/L}$)	STIM1(U/L)
预后不良组	64	7.40(4.47,14.29)	0.95(0.74,1.33)	89.28(76.89,102.75)	374.74±146.69	901.60±88.16	15.27±2.60
预后良好组	139	7.11(4.68,9.56)	1.11(0.69,1.73)	83.77(66.55,97.43)	339.16±97.43	789.40±87.92	11.45±2.94
$\chi^2/t/Z$		1.587	1.688	1.912	1.769	8.441	8.916
P		0.113	0.091	0.056	0.080	<0.001	<0.001

表 4 不同病情分级 AECOPD 患者中预后不良和预后良好患者血清 ATX、STIM1 水平比较($\bar{x}\pm s$)

病情分级	预后	n	ATX($\mu\text{g/L}$)	STIM1(U/L)
轻度	预后不良	5	846.16±58.69	13.54±1.30
	预后良好	72	761.85±84.73	10.54±2.94
	t		2.182	2.251
	P		0.032	0.027
中度	预后不良	17	857.89±80.62	13.86±2.63
	预后良好	54	806.38±78.64	11.98±2.40
	t		2.341	2.755
	P		0.022	0.008
重度	预后不良	42	925.89±85.44	16.05±2.39
	预后良好	13	871.42±77.18	14.34±2.66
	t		2.052	2.194
	P		0.045	0.033

2.5 多因素 Logistic 回归分析 AECOPD 患者预后

不良的影响因素 以 AECOPD 患者预后情况(预后良好=0,预后不良=1)作为因变量,将年龄(原值输入)、病情分级(轻、中度=0,重度=1)、过去 1 年急性加重次数(原值输入)、FEV₁%pred(原值输入)、ATX(原值输入)、STIM1(原值输入)作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,病情重度、过去 1 年急性加重次数增加及血清 ATX、STIM1 水平升高为 AECOPD 患者预后不良的危险因素($P<0.05$)。见表 5。

2.6 血清 ATX、STIM1 单独及联合检测对 AECOPD 患者预后不良的预测 以 AECOPD 患者预后情况为状态变量(预后良好=0,预后不良=1),血清 ATX、STIM 单项及联合为检验变量,绘制 ROC 曲线。结果显示,血清 ATX、STIM1 单独及 2 项指标联合预测 AECOPD 患者预后不良的曲线下面积(AUC)分别为 0.810、0.833、0.903。2 项指标联合预测 AECOPD 患者预后不良的 AUC 大于血清 ATX、STIM 单独预测的 AUC($Z=3.646,3.477$,均 $P<0.05$)。见表 6、图 1。

表 5 多因素 Logistic 回归分析 AECOPD 患者预后不良的影响因素

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	OR 的 95%CI
年龄	0.070	0.037	3.495	0.062	1.072	0.997~1.154
病情分级	2.036	0.645	9.969	0.002	7.660	2.164~27.110
过去 1 年急性加重次数	0.851	0.231	13.635	<0.001	2.342	1.491~3.680
FEV ₁ %pred	−0.114	0.067	2.899	0.089	0.892	0.782~1.017

续表 5 多因素 Logistic 回归分析 AECOPD 患者预后不良的影响因素

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	OR 的 95%CI
ATX	0.014	0.003	16.379	<0.001	1.014	1.007~1.021
STIM1	0.430	0.105	16.896	<0.001	1.538	1.252~1.888
常数项	-19.410	5.530	12.317	<0.001	—	—

注：—表示无数据。

表 6 血清 ATX、STIM1 单独及联合检测对 AECOPD 患者预后不良的预测价值

指标	AUC	AUC 的 95%CI	最佳截断值	灵敏度	特异度	约登指数	P
ATX	0.810	0.749~0.862	889.83 $\mu\text{g/L}$	0.859	0.643	0.502	<0.05
STIM1	0.833	0.774~0.882	14.47 U/L	0.656	0.842	0.498	<0.05
2 项联合	0.903	0.853~0.940	—	0.922	0.705	0.627	<0.05

注：—表示无数据。

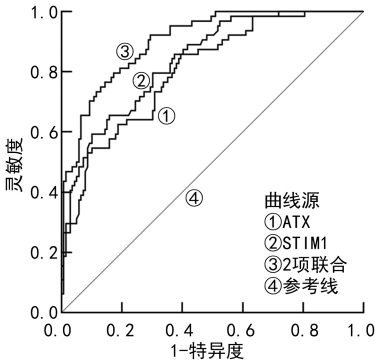


图 1 血清 ATX、STIM1 单独及联合预测 AECOPD 患者预后不良的 ROC 曲线

3 讨 论

AECOPD 是指 COPD 患者发病后 14 d 内由于感染、环境因素或其他诱因,导致呼吸症状急剧加重,并需额外治疗的临床状态,AECOPD 不仅会严重降低肺功能,还可引起急性呼吸衰竭、多器官衰竭和多种心血管疾病,导致死亡风险增加^[13]。尽管近年来在支气管扩张剂、糖皮质激素、抗感染治疗、机械通气和祛痰等治疗手段应用方面取得了一定进展,但由于 AECOPD 病因复杂、机制多样、异质性大,以及疾病本身具有进展性,患者总体预后仍不理想^[14-16]。亟须寻找简便、可靠的血清生物标志物,以实现 AECO- PD 患者预后的早期识别和精准评估。

炎症反应、氧化应激、气道重塑、肺纤维化是 COPD 发生、发展的关键机制,在内外源性有害颗粒、气体刺激下,气道上皮细胞和免疫细胞被激活,能释放大炎症因子和活性氧,导致气道损伤、气道重塑及气流受限,引发急性加重,长期炎症和氧化应激损伤还能诱导肺纤维化,进而影响长期生存率^[17-18]。ATX 是一种溶血磷脂酰胆碱酶,由成纤维细胞、肝细胞、脂肪组织、内皮细胞及免疫细胞分泌,其主要功能是催化溶血磷脂酰胆生成溶血磷脂酸(LPA)。后者通过激活 G 蛋白偶联受体,进一步触发炎症信号通路,增强免疫细胞活化并促进成纤维细胞增殖,从而

促进炎症反应和肺纤维化^[19]。已有研究表明,在急性肺损伤小鼠模型中,ATX 高表达并生成大量 LPA,可加剧肺部炎症反应和组织损伤^[20];在高氧诱导的肺损伤模型中,ATX/LPA 轴的激活促进了肺内自然杀伤细胞的募集,进一步加重肺炎反应,而抑制 LPA 生成则可减轻组织损害^[21]。此外,ATX/LPA 信号还参与博来霉素诱导的肺纤维化过程,其抑制剂在特发性肺纤维化及其他间质性肺病模型中表现出良好的抗纤维化效果^[22-23]。本研究发现,AECOPD 组血清 ATX 水平高于稳定期 COPD 组及对照组,且 ATX 水平随着病情加重呈逐级升高趋势。进一步分析显示,不同病情分级 AECOPD 中预后不良患者血清 ATX 水平均升高,且血清 ATX 水平升高提示患者预后不良风险增加,说明血清 ATX 水平升高与病情加重及预后不良相关。可能机制包括:ATX 水平升高促进 LPA 合成,LPA 通过 G 蛋白偶联受体活化中性粒细胞、巨噬细胞、T 淋巴细胞等免疫细胞,加剧局部和全身炎症反应,诱发肺外器官损害;同时,通过促进成纤维细胞增殖与胶原沉积,加速肺纤维化进程,进一步破坏肺结构与功能,从而提高 AECOPD 患者的不良预后风险^[24]。

STIM1 是一种膜结合型钙离子传感分子,主要在免疫细胞、气道上皮细胞、平滑肌细胞等表达,在内质网钙离子被耗竭时激活,能结合钙释放激活钙调节蛋白 1,激活钙离子通道以增加细胞内钙离子浓度,从而参与炎症反应、氧化应激等多种病理生理过程^[25]。研究表明,STIM1 在甲型流行性感冒病毒感染诱导的肺上皮细胞炎症反应中显著上调,其沉默可抑制 Nod 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 炎症小体的激活,从而减轻氧化应激和组织损伤^[26]。在香烟烟雾提取物诱导的体外 COPD 模型中,抑制 STIM1 同样能够缓解支气管上皮细胞损伤、降低炎症水平和氧化应激程度^[9]。此外,有研究指出,敲低 STIM1 可减轻细胞内钙超载,抑制 Nod 样受体家族含 Pyrin 结构域蛋白 3 炎症小体激活,抑制气道平滑肌细胞的增殖和迁移,

并促进其凋亡,进而阻断气道重塑过程^[27-28]。尽管已有文献[9]报道,STIM1 在 COPD 患者血清及肺组织中高表达。但其在 AECOPD 患者中的临床价值尚未被充分探讨。本研究发现,AECOPD 组血清 STIM1 水平高于稳定期 COPD 组及对照组,且 STIM1 水平随着病情加重呈逐级升高趋势。进一步分析显示,不同病情分级预后不良 AECOPD 患者中血清 STIM1 水平均升高,且血清 STIM1 水平升高预警预后不良风险增加,说明血清 STIM1 水平升高与病情加重及预后不良相关。这一现象可能与 STIM1 介导的钙信号通路激活有关。STIM1 水平升高可促进钙通道激活,造成细胞内钙超载,从而启动炎症级联反应,促进中性粒细胞、巨噬细胞等免疫细胞的炎症因子释放,并诱发氧化应激,导致肺内组织及肺外器官损伤,进而加重病情并增加预后不良风险。同时,钙超载可增强气道平滑肌细胞的增殖和迁移,抑制其凋亡,促进气道重塑,加剧气流受限^[29-30]。此外,STIM1 还可激活肺成纤维细胞,增强胶原沉积,促进肺纤维化进展,进一步破坏肺组织结构与功能,从而加重 AECOPD 患者的病情并影响其预后^[31]。本研究 ROC 曲线分析结果显示,ATX、STIM1 单独及 2 项指标联合预测 AECOPD 患者预后不良的 AUC 为 0.810、0.833、0.903,2 项指标联合预测的 AUC 大于各自单独预测的 AUC。这说明血清 ATX、STIM1 可能成为 AECOPD 患者预后不良的辅助预测指标,而 ATX、STIM1 联合具备更高的价值,有望作为 AECOPD 患者预后评估的辅助生物标志物,为临床干预决策提供依据。

综上所述,AECOPD 患者血清 ATX、STIM1 水平升高,与病情加重及预后不良有关,2 项指标联合预测预后不良的价值较高,但是本研究仅检测了血清 ATX、STIM1 水平,未来需开展多中心、大样本的研究以提高结果的代表性,并通过细胞及动物实验进一步阐明 ATX、STIM1 在 AECOPD 进展中的具体分子机制,为精准治疗提供理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。
作者贡献 高慧梅:研究设计、研究构思、资料整理、论文修改与审校、论文撰写;赵莹:文献查阅、资料汇总;宋丹:思路指导,论文修改与审校,论文定稿。

参考文献

[1] AL WACHAMI N, GUENNOUNI M, IDERDAR Y, et al. Estimating the global prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and Meta-analysis [J]. BMC Public Health, 2024, 24(1): 297.
[2] LUO Y, WANG F, ZENG X, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in adults aged 40 years and older in China from

2014 to 2024: a systematic review and Meta-analysis[J]. Asia Pac J Public Health, 2025, 25: 10105395251329194.
[3] 中华医学会呼吸病学分会, 中华预防医学会呼吸病预防与控制专业委员会, 中国医师协会呼吸医师分会, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重围出院期管理与随访指南(2024 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2024, 47(11): 1048-1068.
[4] XU J, ZENG Q Y, LI S Q, et al. Inflammation mechanism and research progress of COPD[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1404615.
[5] LI C L, LIU S F. Exploring molecular mechanisms and biomarkers in COPD: an overview of current advancements and perspectives[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(13): 7347.
[6] JOSE A, FERNANDO J J, KIENESBERGER P C. Lysophosphatidic acid metabolism and signaling in heart disease[J]. Can J Physiol Pharmacol, 2024, 102(12): 685-696.
[7] 蒋佩芬, 张政, 黄钟, 等. 自分泌运动因子和溶血磷脂酸受体 3 在慢性阻塞性肺疾病患者血清及肺组织中的表达及其意义[J]. 吉林大学学报(医学版), 2025, 51(1): 191-201.
[8] SAINT-MARTIN W A, MONTANI D, CAPUANO V, et al. Orai1/STIMs modulators in pulmonary vascular diseases [J]. Cell Calcium, 2024, 121: 102892.
[9] ZHU X, ZHAN Y, GU Y, et al. Cigarette smoke promotes interleukin-8 production in alveolar macrophages through the reactive oxygen species/stromal interaction molecule 1/Ca²⁺ axis [J]. Front Physiol, 2021, 12: 733650.
[10] 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.
[11] AGUSTÍ A, CELLI B R, CRINER G J, et al. Global initiative for chronic obstructive lung disease 2023 report: gold executive summary [J]. Respirology, 2023, 28(4): 316-338.
[12] 王丹, 李文思, 成苏杭, 等. Treg/Th17 及 DC 细胞水平在 COPD 不同疾病进展期的表达及其与预后的关系[J/CD]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2024, 17(5): 685-689.
[13] 慢性阻塞性肺疾病急性加重诊治专家组. 慢性阻塞性肺疾病急性加重诊治中国专家共识(2023 年修订版)[J]. 国际呼吸杂志, 2023, 43(2): 132-149.

[14] SINGH D, HAN M K, BHATT S P, et al. Is disease stability an attainable chronic obstructive pulmonary disease treatment goal[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2025, 211(3): 452-463.

[15] MANISCALCO M, CANDIA C, AMBROSINO P, et al. Chronic obstructive pulmonary disease's eosinophilic phenotype: clinical characteristics, biomarkers and biotherapy[J]. Eur J Intern Med, 2025, 131: 27-35.

[16] PITRE T, LUPAS D, MAH J, et al. Biologic therapies for chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials [J]. COPD, 2025, 22(1): 2449889.

[17] KIM G D, LIM E Y, SHIN H S. Macrophage polarization and functions in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(11): 5631.

[18] PAN M, ZHOU X. Airway remodeling in chronic obstructive pulmonary disease: characteristics and opportunities [J]. Front Med (Lansanne), 2025, 12: 1556868.

[19] YANAGIDA K, SHIMIZU T K. Lysophosphatidic acid, a simple phospholipid with myriad functions [J]. Pharmacol Ther, 2023, 246: 108421.

[20] MOURATIS M A, MAGKRIOTI C, OIKONOMOU N, et al. Autotaxin and endotoxin-induced acute lung injury[J]. PLoS One, 2015, 10(7): e0133619.

[21] NOWAK-MACHEN M, LANGE M, EXLEY M, et al. Lysophosphatidic acid generation by pulmonary NKT cell ENPP-2/autotaxin exacerbates hyperoxic lung injury [J]. Purinergic Signal, 2015, 11(4): 455-461.

[22] NINOU I, KAFFE E, MÜLLER S, et al. Pharmacologic targeting of the ATX/LPA axis attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis [J]. Pulm Pharmacol Ther, 2018, 52: 32-40.

[23] VOLKMANN E R, DENTON C P, KOLB M, et al. Lysophosphatidic acid receptor 1 inhibition; a potential treatment target for pulmonary fibrosis[J]. Eur Respir Rev, 2024, 33(172): 240015.

[24] 赵倩倩, 黄靛雯, 周敏. 自分泌运动因子-溶血磷脂酸轴在肺部疾病中的研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2024, 44(5): 611-616.

[25] SALLINGER M, GRABMAYR H, HUMER C, et al. Activation mechanisms and structural dynamics of STIM proteins[J]. J Physiol, 2024, 602(8): 1475-1507.

[26] LIU C C, MIAO Y, CHEN R L, et al. STIM1 mediates IAV-induced inflammation of lung epithelial cells by regulating NLRP3 and inflammasome activation via targeting miR-223 [J]. Life Sci, 2021, 266: 118845.

[27] YAO Y, ZHENG M N, BORKAR N A, et al. Role of STIM1 in stretch-induced signaling in human airway smooth muscle[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2024, 327(2): L150-L159.

[28] LIN J L, FENG X K, ZHANG J. Circular RNA circHIPK3 modulates the proliferation of airway smooth muscle cells by miR-326/STIM1 axis[J]. Life Sci, 2020, 255: 117835.

[29] SHIN S, GOMBEDZA F C, AWUAH BOADI E, et al. Reduction of TRPC1/TRPC3 mediated Ca²⁺-signaling protects oxidative stress-induced COPD [J]. Cell Signal, 2023, 107: 110681.

[30] KRISHNAN R, KANNAN M S, DESHPANDE D A. Superoxide anions inhibit intracellular Calcium response in porcine airway smooth muscle cells[J]. AJP Rep, 2024, 14(2): e162-e169.

[31] YU C H, ZHOU Z C, HUANG W F, et al. Orai3 mediates orai channel remodelling to activate fibroblast in pulmonary fibrosis [J]. J Cell Mol Med, 2022, 26(19): 4974-4985.

(收稿日期: 2025-07-12 修回日期: 2025-10-16)

(编辑: 熊欣然 廖薇薇)

(上接第 308 页)

能及右心室重塑的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(18): 1977-1982.

[32] 金鑫, 李春楠, 张辉. 贝母属药材中生物碱类化学成分及其药理活性研究进展[J]. 中药材,

2022, 45(9): 2273-2279.

(收稿日期: 2025-06-29 修回日期: 2025-10-12)

(编辑: 熊欣然 廖薇薇)