

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2026. 13. 010

慢性阻塞性肺疾病相关肺动脉高压患者外周血 CXCL12/CXCR4 信号轴与炎症标志物及预后的关系*

杜孝康¹, 高 斌², 陈 佳^{1△}

江苏省常州市武进中医医院:1. 检验科;2. 肺病科, 江苏常州 213100

摘 要:目的 探讨慢性阻塞性肺疾病相关肺动脉高压(COPD-PH)患者外周血 C-X-C 基序趋化因子配体 12(CXCL12)/C-X-C 基序趋化因子受体 4(CXCR4)信号轴与炎症标志物及预后的关系。**方法** 选取 2022 年 2 月至 2024 年 6 月该院收治的 150 例 COPD-PH 患者作为 PH 组;150 例未合并 PH 的 COPD 患者作为非 PH 组;另选取同期在该院体检的 150 例健康体检者作为对照组。根据 PH 程度[肺动脉平均压(mPAP)]将 PH 组患者分为轻度组(57 例, mPAP 26~35 mmHg)、中度组(67 例, mPAP 36~45 mmHg)和重度组(26 例, mPAP>45 mmHg)。检测所有研究对象外周血 CXCL12、CXCR4 水平, 计算中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比值(NLR)、全身免疫炎症指数(SII)、全身炎症反应指数(SIRI)。采用 Spearman 相关分析 COPD-PH 患者外周血 CXCL12、CXCR4 水平与 NLR、SII、SIRI 的相关性。根据 1 年预后情况将 COPD-PH 患者分为预后不良组和预后良好组。采用多因素 Logistic 回归分析 COPD-PH 患者预后不良的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析外周血 CXCL12、CXCR4 单独及二者联合对 COPD-PH 患者预后不良的预测价值。**结果** PH 组、非 PH 组外周血 CXCL12、CXCR4 水平及 NLR、SII、SIRI 均高于对照组, 且 PH 组外周血 CXCL12、CXCR4 水平及 NLR、SII、SIRI 均高于非 PH 组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。重度组和中度组外周血 CXCL12、CXCR4 水平及 NLR、SII、SIRI 均高于轻度组, 且重度组外周血 CXCL12、CXCR4 水平及 NLR、SII、SIRI 均高于中度组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。预后不良组合并症数量、mPAP、B 型尿钠肽(BNP)、NLR、SII、SIRI、CXCL12、CXCR4、第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比($FEV_1\%pred$)与预后良好组比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。Spearman 相关分析结果显示, COPD-PH 患者外周血 CXCL12、CXCR4 水平与 NLR、SII、SIRI 均呈正相关($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示, mPAP 升高及 BNP、CXCL12、CXCR4 水平升高均为 COPD-PH 患者预后不良的独立危险因素($P<0.05$), $FEV_1\%pred$ 升高为 COPD-PH 患者预后不良的独立保护因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示, 外周血 CXCL12、CXCR4 单独及二者联合预测 COPD-PH 患者预后不良的 AUC 分别为 0.800、0.786、0.880, 二者联合预测 COPD-PH 患者预后不良的 AUC 大于外周血 CXCL12、CXCR4 单独预测的 AUC($Z=3.124, 3.111, P<0.05$)。**结论** COPD-PH 患者外周血 CXCL12、CXCR4 水平均升高, 与 PH 程度加重、炎症反应增强及预后不良均有关, 外周血 CXCL12、CXCR4 联合检测对 COPD-PH 患者预后不良的预测价值更高。

关键词:慢性阻塞性肺疾病; 肺动脉高压; C-X-C 基序趋化因子配体 12; C-X-C 基序趋化因子受体 4; 炎症; 预后

中图法分类号:R563.3;R541.4;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2026)13-1782-08

Relationship between CXCL12/CXCR4 signaling axis in peripheral blood and inflammatory markers and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease-associated pulmonary hypertension*

Du Xiaokang¹, Gao Bin², Chen Jia^{1△}

1. Department of Laboratory Medicine; 2. Department of Pulmonary Diseases, Wujin Hospital of Traditional Chinese Medicine, Changzhou, Jiangsu 213100, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between peripheral blood C-X-C motif chemokine ligand 12 (CXCL12) /C-X-C motif chemokine receptor 4 (CXCR4) signal axis and inflammatory markers and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease related to pulmonary hypertension (COPD-PH). **Methods** A total of 150 COPD-PH patients admitted to the hospital from February 2022 to June 2024

* 基金项目:江苏省卫生健康委员会科研课题(Z2022084)。

作者简介:杜孝康,男,医师,主要从事临床检验方向的研究。△ 通信作者, E-mail:1559558133@qq.com。

引用格式:杜孝康,高斌,陈佳.慢性阻塞性肺疾病相关肺动脉高压患者外周血 CXCL12/CXCR4 信号轴与炎症标志物及预后的关系[J].

were selected as the PH group, 150 COPD patients without PH were selected as the non-PH group, and 150 healthy people who underwent physical examination in the hospital during the same period were selected as the control group. According to the degree of PH [mean pulmonary artery pressure (mPAP)], the patients in PH group were divided into mild group (57 cases, mPAP 26–35 mmHg), moderate group (67 cases, mPAP 36–45 mmHg) and severe group (26 cases, mPAP>45 mmHg). The levels of CXCL12 and CXCR4 in peripheral blood were detected and neutrophil count to lymphocyte count ratio (NLR), systemic immune inflammation index (SII), systemic inflammatory response index (SIRI) were calculated. Spearman correlation was used to analyze the correlation between CXCL12, CXCR4 levels in peripheral blood of COPD-PH patients and NLR, SII, SIRI. According to the 1-year prognosis, the COPD-PH patients were divided into poor prognosis group and good prognosis group. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of poor prognosis in patients with COPD-PH. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive value of CXCL12 and CXCR4 alone and their combination for the poor prognosis of COPD-PH patients. **Results** The levels of CXCL12 and CXCR4, NLR, SII and SIRI in peripheral blood of the PH group and the non-PH group were higher than those in the control group, and the levels of CXCL12 and CXCR4, NLR, SII and SIRI in peripheral blood of the PH group were higher than those in the non-PH group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The levels of CXCL12 and CXCR4, NLR, SII and SIRI in peripheral blood of the severe group and the moderate group were higher than those in the mild group, and the levels of CXCL12 and CXCR4, NLR, SII and SIRI in peripheral blood of the severe group were higher than those in the moderate group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). There were significant differences in the number of complications, mPAP, B-type natriuretic peptide (BNP), NLR, SII, SIRI, CXCL12, CXCR4, and forced expiratory volume in one second as a percentage of predicted value ($FEV_1\%$ pred) between the poor prognosis group and the good prognosis group ($P<0.05$). Spearman correlation analysis showed that CXCL12 and CXCR4 levels in peripheral blood of COPD-PH patients were positively correlated with NLR, SII and SIRI ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that increased mPAP, and increased levels of BNP, CXCL12 and CXCR4 were independent risk factors for poor prognosis in patients with COPD-PH ($P<0.05$), and increased $FEV_1\%$ pred was an independent protective factor for poor prognosis in patients with COPD-PH ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the AUC of CXCL12, CXCR4 alone and their combination in predicting poor prognosis of COPD-PH patients were 0.800, 0.786 and 0.880, respectively. The AUC of the combination of CXCL12 and CXCR4 in predicting poor prognosis of COPD-PH patients was greater than that of CXCL12 and CXCR4 in peripheral blood alone ($Z=3.124, 3.111, P<0.05$). **Conclusion** The levels of CXCL12 and CXCR4 in peripheral blood of patients with COPD-PH are increased, which are related to the exacerbation of PH, enhanced inflammatory response and poor prognosis. The combined application of CXCL12 and CXCR4 in peripheral blood to predict the poor prognosis of COPD-PH patients is further improved.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; pulmonary hypertension; C-X-C motif chemokine ligand 12; C-X-C motif chemokine receptor 4; inflammation; prognosis

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是由多种原因引起的一种以不完全可逆气流受限且呈进行性、渐进性发展并伴有气道高反应性的慢性气道疾病,2021 年我国 COPD 发病人数为 443.44 万例,死亡 123.96 万例^[1]。COPD 进展过程中,部分患者可继发肺动脉高压(PH),进而引发肺源性心脏病和右心力衰竭,是导致 COPD 患者预后不良的重要因素^[2]。临床常用的 B 型尿钠肽(BNP)对 COPD 相关 PH(COPD-PH)患者预后的预测效能不足,易受右心功能以外其他因素的干扰,有必要寻找新的预后预测指标。有证据表明,肺血管炎症和重塑是 COPD-PH 的主要病理机制,而炎症反应在其中发挥关键作用^[3]。C-X-C 基序趋化

因子配体 12(CXCL12)及 C-X-C 基序趋化因子受体 4(CXCR4)在多种炎症与血管疾病中发挥促炎作用, CXCL12/CXCR4 信号轴可通过调节免疫细胞趋化、血管内皮功能及平滑肌细胞增殖参与肺血管重塑过程,与 PH 的发生密切相关^[4-5]。李於等^[6]报道表明,血清 CXCL12 水平升高为 COPD 急性加重的独立危险因素。吕佳丽^[7]通过转录组学发现, CXCR4 为 COPD 的差异表达基因之一。既往研究多集中于 CXCL12、CXCR4 与 COPD 的关系^[8],关于外周血 CXCL12/CXCR4 信号轴在 COPD-PH 患者中的表达及与炎症标志物[中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比值(NLR)、全身免疫炎症指数(SII)、全身炎症反应指

数(SIRI)]及预后的关系仍缺乏研究。基于此,本研究探讨 COPD-PH 患者外周血 CXCL12/CXCR4 信号轴与炎症标志物及预后的关系,为 COPD-PH 患者预后评估提供新的理论依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 2 月至 2024 年 6 月本院收治的 150 例 COPD-PH 患者作为 PH 组。PH 组中男 93 例,女 57 例;年龄 41~83 岁,平均(68.65±10.78)岁;COPD 病程 1~14 年,平均(6.89±2.77)年。根据 PH 程度[肺动脉平均压(mPAP)]将 PH 组患者分为轻度组(mPAP 26~35 mmHg,57 例)、中度组(mPAP 36~45 mmHg,67 例)、重度组(mPAP>45 mmHg,26 例)^[9]。选取同期本院收治的 150 例未合并 PH 的 COPD 患者作为非 PH 组。非 PH 组中男 98 例,女 52 例;年龄 40~81 岁,平均(68.65±9.53)岁;COPD 病程 1~13 年,平均(6.99±2.88)年。纳入标准:(1)临床资料完整;(2)年龄>18 岁;(3)COPD 符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021 年修订版)》^[10]中的诊断标准;(4)PH 符合《中国肺动脉高压诊断与治疗指南(2021 版)》^[9]的诊断标准。排除标准:(1)合并恶性肿瘤;(2)存在其他疾病引起的 PH,如左心疾病所致的 PH、动脉性 PH、慢性血栓栓塞性 PH、其他肺动脉阻塞性病变所致的 PH、不明原因和(或)多因素所致的 PH;(3)合并心源性肺水肿、肺栓塞、哮喘、肺结核等其他呼吸系统疾病;(4)存在自身免疫性疾病或近 1 个月内使用过免疫抑制剂;(5)存在严重肝、肾功能不全或器官移植;(6)既往有肺部外伤、肺移植或手术史;(7)近 1 个月内使用过抗感染药物或全身皮质类固醇治疗;(8)存在精神疾病;(9)不能进行肺功能测试的 COPD 患者。脱落/剔除标准:研究过程中发生院内死亡或失访者予以剔除。另选取同期在本院体检的 150 例健康体检者作为对照组。对照组中男 90 例,女 60 例;年龄 42~79 岁,平均(67.48±9.37)岁。3 组性别、年龄比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有研究对象或其家属均知情同意并签署知情同意书。本研究经本院医学伦理委员会审核批准(2021059)。

1.2 方法

1.2.1 外周血 CXCL12、CXCR4 水平及炎症标志物检测或计算 采集 PH 组、非 PH 组入院次日及对照组体检当天空腹外周静脉血 6 mL,其中 3 mL 置于促凝管中,以 3 000 r/min 离心 15 min(离心半径 10 cm)后分离血清,置于-80℃冰箱保存备用。剩余 3 mL 置于乙二胺四乙酸二钾抗凝管中保存备用。采用全自动血细胞分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司,型号:BC-760CS)检测全血血小板计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数及单核细胞计数。采用酶联免疫吸附试验检测 CXCL12(试剂盒购自武汉益普生物科技有限公司,货号:E-EL-H0052,检测限:

0.016 pg/mL)、CXCR4(试剂盒购自温州科森生物科技有限公司,货号:KM090986,检测限:0.156 ng/mL)水平,试剂盒批内/批间变异系数均<10%。计算中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比值(NLR)、SII、SIRI。 $NLR = \text{中性粒细胞计数} / \text{淋巴细胞计数}$; $SII = \text{血小板计数} \times \text{中性粒细胞计数} / \text{淋巴细胞计数}$; $SIRI = \text{中性粒细胞计数} \times \text{单核细胞计数} / \text{淋巴细胞计数}$ 。

1.2.2 其他基线资料收集 收集 COPD-PH 患者体质指数、吸烟史、合并症(高血压、糖尿病、冠心病、高脂血症等)数量及入院时 mPAP、第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV₁%pred)、血红蛋白、清蛋白、白细胞计数、血肌酐、血尿酸、B 型尿钠肽(BNP)等资料。

1.3 预后评估及分组 COPD-PH 患者入院后均按照指南^[9-10]接受 COPD 基础治疗,包括长效支气管扩张剂[长效 β_2 -受体激动剂和(或)长效抗胆碱能药物],合并反复急性加重或嗜酸性粒细胞升高者联合吸入糖皮质激素,必要时给予祛痰、抗感染及肺康复治疗,同时接受以纠正低氧血症和改善右心负荷为主的 PH 基础支持治疗,包括长期氧疗、利尿剂及心功能支持治疗。通过电话或门诊复查的方式对 COPD-PH 患者随访 1 年,每 6 个月随访 1 次,随访截止时间为 2025 年 6 月,随访终点事件为死亡或急性加重的判断再入院。预后不良定义为死亡或急性加重再入院^[8];急性加重的判断依据《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021 年修订版)》^[10]标准,即患者临床症状在原有呼吸症状的基础上出现急性加重,且因病情恶化需到医院急诊或住院治疗。根据 1 年预后情况分为预后不良组和预后良好组。

1.4 统计学处理 采用 SPSS27.0 统计软件进行数据分析处理。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用 LSD- t 检验;非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,多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验,多组间两两比较采用 Nemenyi 检验。采用 Spearman 相关分析 COPD-PH 患者外周血 CXCL12、CXCR4 水平与 NLR、SII、SIRI 的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析 COPD-PH 患者预后不良的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析外周血 CXCL12、CXCR4 单独及二者联合对 COPD-PH 患者预后不良的预测价值,曲线下面积(AUC)比较采用 De-Long 检验。检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PH 组、非 PH 组和对对照组外周血 CXCL12、CXCR4 水平及 NLR、SII、SIRI 比较 PH 组、非 PH 组

外周血 CXCL12、CXCR4 水平及 NLR、SII、SIRI 均高于对照组,且 PH 组外周血 CXCL12、CXCR4 水平及 NLR、SII、SIRI 均高于非 PH 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 轻度组、中度组和重度组外周血 CXCL12、CX-

CR4 水平及 NLR、SII、SIRI 比较 重度组、中度组外周血 CXCL12、CXCR4 水平及 NLR、SII、SIRI 均高于轻度组,且重度组外周血 CXCL12、CXCR4 水平及 NLR、SII、SIRI 均高于中度组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 1 PH 组、非 PH 组 and 对照组外周血 CXCL12、CXCR4 水平及 NLR、SII、SIRI 比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25},P_{75})$]

组别	<i>n</i>	CXCL12(pg/mL)	CXCR4(ng/mL)	NLR	SII	SIRI
PH 组	150	273.56±65.38* [#]	12.64±3.42* [#]	5.77(3.49,10.31)* [#]	1 063.95(584.70,2 272.66)* [#]	6.53(3.47,11.18)* [#]
非 PH 组	150	200.61±50.13*	8.41±2.09*	2.60(1.61,4.39)*	504.92(263.59,994.62)*	1.54(0.83,2.64)*
对照组	150	125.42±27.20	4.46±1.00	0.97(0.75,1.49)	211.72(153.58,330.68)	0.29(0.20,0.47)
<i>F/H</i>		656.043	881.597	15.557	13.141	18.770
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与非 PH 组比较,[#] $P<0.05$ 。

表 2 轻度组、中度组和重度组外周血 CXCL12、CXCR4 水平及 NLR、SII、SIRI 比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25},P_{75})$]

组别	<i>n</i>	CXCL12(pg/mL)	CXCR4(ng/mL)	NLR	SII	SIRI
轻度组	57	218.74±47.99	9.97±2.94	2.97(1.61,4.07)	475.13(227.25,826.52)	2.94(1.11,4.64)
中度组	67	288.96±37.57*	13.15±1.85*	7.38(4.42,10.49)*	1 394.39(875.82,2 245.28)*	8.50(5.30,13.58)*
重度组	26	354.06±48.61* [#]	17.19±1.75* [#]	21.47(10.90,32.24)* [#]	5 247.12(2 369.46,6 952.50)* [#]	31.84(15.99,53.14)* [#]
<i>F/H</i>		170.943	173.806	9.746	9.869	10.063
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与轻度组比较,* $P<0.05$;与中度组比较,[#] $P<0.05$ 。

2.3 COPD-PH 患者外周血 CXCL12、CXCR4 水平与 NLR、SII、SIRI 的相关性 Spearman 相关分析结果显示,COPD-PH 患者外周血 CXCL12、CXCR4 水平与 NLR、SII、SIRI 均呈正相关($P<0.05$)。见表 3。

2.4 预后不良组和预后良好组临床资料比较 150 例 COPD-PH 患者预后不良发生率为 40.00%(60/150),预后不良组 60 例,预后良好组 90 例。预后不良组合并症数量、mPAP、BNP、NLR、SII、SIRI、CX-CL12、CXCR4、FEV₁%pred 与预后良好组比较,差异

均有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 3 COPD-PH 患者外周血 CXCL12、CXCR4 水平与 NLR、SII、SIRI 的相关性

指标	CXCL12		CXCR4	
	<i>r_s</i>	<i>P</i>	<i>r_s</i>	<i>P</i>
NLR	0.683	<0.001	0.667	<0.001
SII	0.679	<0.001	0.668	<0.001
SIRI	0.697	<0.001	0.666	<0.001

表 4 预后不良组和预后良好组临床资料比较[*n*(%)或 $\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25},P_{75})$]

组别	<i>n</i>	性别		年龄(岁)	体质量指数(kg/m ²)	COPD 病程(年)	吸烟史(有)	mPAP(mmHg)
		男	女					
预后不良组	60	42(70.00)	18(30.00)	70.37±10.63	23.17±2.52	7.37±2.44	36(60.00)	40.00(36.00,45.50)
预后良好组	90	51(56.67)	39(43.33)	67.50±10.78	24.01±2.78	6.58±2.94	41(45.56)	35.50(31.75,39.00)
$\chi^2/t/U$		2.716		1.605	−1.885	1.722	3.007	1 491.000
<i>P</i>		0.099		0.111	0.061	0.087	0.083	<0.001
组别	<i>n</i>	合并症数量(个)				FEV ₁ %pred(%)	血红蛋白(g/L)	
		0	1	2	≥3			
预后不良组	60	1(1.67)	13(21.67)	23(38.33)	23(38.33)	51.28(34.60,74.11)	134.44±19.85	
预后良好组	90	8(8.89)	30(33.33)	28(31.11)	24(26.67)	84.78(63.08,93.44)	136.44±17.25	
$\chi^2/t/U$		6.139				1 033.000	−0.656	
<i>P</i>		0.013				<0.001	0.513	

续表 4 预后不良组和预后良好组临床资料比较[$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	清蛋白(g/L)	白细胞计数($\times 10^9$ /L)	血肌酐(μ mol/L)	血尿酸(μ mol/L)	BNP(pg/mL)
预后不良组	60	37.72 $\pm$ 3.57	10.07 $\pm$ 3.85	85.48 $\pm$ 25.57	372.65 $\pm$ 148.13	387.85(190.05,820.05)
预后良好组	90	38.38 $\pm$ 4.03	8.95 $\pm$ 3.23	79.84 $\pm$ 18.34	347.35 $\pm$ 95.79	244.25(124.15,342.98)
$\chi^2/t/U$		−1.037	1.934	1.572	1.170	1 605.000
<i>P</i>		0.302	0.055	0.118	0.245	<0.001

组别	<i>n</i>	NLR	SII	SIRI	CXCL12(pg/mL)	CXCR4(ng/mL)
预后不良组	60	9.19(4.22,15.63)	1 792.95(878.03,3 014.04)	10.99(5.67,20.36)	314.03 $\pm$ 54.05	14.70 $\pm$ 2.94
预后良好组	90	4.45(2.78,6.47)	823.06(454.87,1 335.06)	4.45(2.59,7.60)	246.58 $\pm$ 58.12	11.27 $\pm$ 3.02
$\chi^2/t/U$		1 423.500	1 420.000	1 250.500	7.159	6.892
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.5 多因素 Logistic 回归分析 COPD-PH 患者预后不良的影响因素 以 COPD-PH 患者预后情况(不良=1,良好=0)作为因变量,以合并症数量($\geq 3=1, \leq 2=0$)、mPAP(原值输入)、FEV₁%pred(原值输入)、BNP(原值输入)、CXCL12(原值输入)、CXCR4(原值输入)作为自变量,因 NLR、SII、SIRI 与 CXCL12、CXCR4 的 VIF 分别为 12.542、16.541、11.663,存在多重共线性,故不予纳入,进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,mPAP 升高及 BNP、CXCL12、CXCR4 水平升高均为 COPD-PH 患者预后不良的独立危险因素($P<0.05$),FEV₁%pred 升高为 COPD-PH 患者预后不良的独立保护因素($P<0.05$)。为评估外周血 CXCL12、CXCR4 单独成模的预测效能(用于后续 ROC 曲线分析),另拟合仅含外周血 CXCL12、CXCR4 的简化模型。结果显示,外周

血 CXCL12、CXCR4 水平升高仍为 COPD-PH 患者预后不良的独立危险因素($P<0.05$)。见表 5。

2.6 外周血 CXCL12、CXCR4 单独及二者联合对 COPD-PH 患者预后不良的预测价值 以 COPD-PH 患者预后情况(不良=1,良好=0)作为状态变量,以外周血 CXCL12、CXCR4 单独及二者联合作为检验变量,绘制 ROC 曲线。依据前面回归分析结果,构建 CXCL12、CXCR4 联合预测的 Logistic 回归模型: $\text{Logit}(P)=-12.135+0.023X_{\text{CXCL12}}+0.410X_{\text{CXCR4}}$ 。结果显示,外周血 CXCL12、CXCR4 单独及二者联合预测 COPD-PH 患者预后不良的 AUC 分别为 0.800、0.786、0.880,二者联合预测 COPD-PH 患者预后不良的 AUC 大于外周血 CXCL12、CXCR4 单独预测的 AUC($Z=3.124, 3.111, P<0.05$)。见表 6。

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

变量	β	SE	Wald χ^2	<i>P</i>	OR(95%CI)
模型 1					
合并症数量	0.966	0.514	3.533	0.060	2.627(0.960~7.189)
mPAP	0.144	0.064	5.060	0.024	1.155(1.019~1.310)
FEV ₁ %pred	−0.240	0.098	5.998	0.014	0.787(0.649~0.953)
BNP	0.005	0.001	10.982	0.001	1.005(1.002~1.007)
CXCL12	0.022	0.006	12.234	<0.001	1.022(1.010~1.035)
CXCR4	0.305	0.107	8.137	0.004	1.357(1.100~1.672)
常数项	−16.031	3.981	16.213	<0.001	—
模型 2					
CXCL12	0.023	0.005	24.045	<0.001	1.023(1.014~1.032)
CXCR4	0.410	0.088	21.990	<0.001	1.507(1.270~1.790)
常数项	−12.135	1.980	37.561	<0.001	—

注:模型 1 是全模型;模型 2 是拟合仅含 CXCL12、CXCR4 的简化模型,用于后续的 ROC 曲线分析;—表示无数据。

表 6 外周血 CXCL12、CXCR4 单独及二者联合对 COPD-PH 患者预后不良的预测价值

指标	最佳截断值	AUC(95%CI)	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	<i>P</i>
CXCL12	292.28 pg/mL	0.800(0.727~0.860)	90.00	56.70	0.467	<0.001
CXCR4	13.51 ng/mL	0.786(0.711~0.848)	70.00	72.20	0.422	<0.001
二者联合	—	0.880(0.817~0.927)	85.00	76.70	0.617	<0.001

注:二者联合取 Logistic 回归模型的拟合概率值;—表示无数据。

3 讨 论

PH 是一种以肺动脉压力持续升高为特征,以进行性呼吸困难、乏力、运动耐力下降及右心功能不全等为主要临床表现的肺疾病^[11]。COPD 患者因长期低氧血症、慢性气道炎症及肺血管重塑等因素的影响,约 39% 的患者可并发 PH,并发 PH 后可进一步加重气体交换障碍,增加右心负荷,较单纯 COPD 患者明显增加急性加重和死亡风险^[12-13]。尽管近年来在 PH 领域取得了明显进展,但血管扩张剂及肺动脉高压靶向药物可削弱 COPD-PH 患者低氧诱导的肺血管收缩作用,反而加剧低氧血症和临床症状,因此,针对该类患者尚缺乏特异性的治疗措施,普遍预后较差^[14-15]。提示亟需寻找新的分子标志物和干预靶点,以指导临床个体化治疗和改善 COPD-PH 患者预后。

炎症反应在 COPD-PH 的发生和发展过程中发挥着重要作用,COPD 患者因长期慢性气道炎症可导致炎症细胞聚集和炎症介质释放,造成内皮功能障碍和平滑肌细胞异常增殖,在缺氧环境下进一步诱导血管收缩、胶原沉积和血管壁纤维化,逐渐引起血管狭窄、阻力升高和肺血管重塑,导致 PH 发生和发展^[16-17]。NLR、SII、SIRI 是近年来广泛用于评估 COPD 患者炎症反应程度的指标,已被证实与 COPD 患者的临床结局较差有关^[18-19]。本研究结果显示,COPD-PH 患者外周血 NLR、SII、SIRI 均升高,与上述报道相似,提示 COPD 患者存在明显的炎症反应,且 COPD-PH 患者炎症反应更重。CXCL12 是由基质细胞在炎症、缺氧和组织损伤环境下表达的一种趋化因子,CXCR4 是由多种免疫细胞及内皮细胞、上皮细胞等在炎症、缺氧和组织损伤环境下表达的一种 G 蛋白偶联受体,二者结合后形成的 CXCL12/CXCR4 轴能吸引中性粒细胞、T 淋巴细胞、单核细胞等向炎症部位聚集,活化并释放多种炎症因子,从而加剧炎症反应^[20-22]。有研究显示,CXCL12/CXCR4 信号激活能增强白细胞介素-17A 诱导的气道重塑,从而促进 COPD 的病情进展^[23]。反之,抑制 CXCL12/CXCR4 上调能减少肺部中性粒细胞浸润,B 淋巴细胞聚集,从而改善结晶二氧化硅暴露小鼠的肺部炎症和纤维化^[24]。在慢性缺氧诱导的 PH 大鼠模型中,抑制 CXCL12/CXCR4 信号轴表达可减少肺动脉平滑肌细胞增殖,改善肺血管重塑,从而缓解右心室肥大^[25]。有研究表明,CXCL12/CXCR4 轴在 COPD 和 PH 中发挥重要作用,尽管有研究提示 CXCL12 水平升高有助于 COPD-PH 的诊断^[26],但其仅分析了诊断价值,目前缺乏有效的预后预测标志物。因此,本研究进一步分析了 CXCL12、CXCR4 与 COPD-PH 患者预后不良的关系。本研究结果显示,COPD-PH 患者外周血 CXCL12、CXCR4 水平均升高,且随着 PH 程度加重

而升高,与 NLR、SII、SIRI 均呈正相关,外周血 CXCL12、CXCR4 水平升高均为 COPD-PH 患者预后不良的危险因素。其原因可能为: CXCL12/CXCR4 信号轴激活可介导中性粒细胞、单核细胞和淋巴细胞的趋化与聚集,增强肺部炎症细胞浸润,诱导促炎性细胞因子级联释放导致炎症反应加剧,进而引起 NLR、SII、SIRI 升高。CXCL12/CXCR4 信号可轴激活 β -连环蛋白、p38/基质金属蛋白酶-2、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 多条信号通路,诱导肺血管平滑肌细胞异常增殖及迁移,促进血管重塑、升高右心室压力负荷,加重 PH,从而降低 COPD-PH 患者生存预后^[27-28]。在缺氧和炎症状态下,CXCL12/CXCR4 信号轴可上调转录因子叉头框蛋白 M1,驱动肺血管内皮细胞异常增殖和重塑,导致肺血管内皮功能障碍及结构重排,加剧低氧血症和呼吸困难,进而增加预后不良的发生风险^[29]。有研究也指出,中和 CXCL12 或阻断 CXCR4 信号能减少 PH 大鼠肺动脉平滑肌细胞增殖和肺部巨噬细胞浸润,从而改善 PH 和右心室肥大^[30]。

本研究 ROC 曲线分析结果显示,外周血 CXCL12、CXCR4 联合预测 COPD-PH 患者预后不良的 AUC 大于二者单独预测的 AUC,达到了 0.880,由此说明外周血 CXCL12、CXCR4 联合检测对 COPD-PH 患者预后不良具备更高的预测效能,可帮助临床医生更准确地判断预后,为生物标志物组合策略提供新思路。未来临床中可根据外周血 CXCL12 (>292.28 pg/mL)、CXCR4 (>13.51 ng/mL) 最佳截断值辅助医生对患者进行预后风险分层,即当二者水平均高于最佳截断值时,可判定为高风险人群,应将随访间隔时间由常规的 6 个月缩短至 3 个月,加强肺功能及右心功能监测,必要时提前进行药物调整或专科会诊;当二者处于最佳截断值或仅单项升高时,可视为中等风险,应增加检测频率并密切观察病情变化;二者均低于最佳截断值时,可按常规流程随访,实现 COPD-PH 患者的个体化管理与精准干预。

本研究还发现,mPAP 升高及 BNP 水平升高均为 COPD-PH 患者预后不良的独立危险因素,FEV₁ %pred 升高为 COPD-PH 患者预后不良的独立保护因素。mPAP 升高反映肺循环阻力增加和右心负荷加重,可导致右心室肥厚及功能衰竭,从而提高 COPD-PH 患者预后不良的发生风险;BNP 在心室受压或扩张时分泌增多,其水平升高提示右心负荷加重,心功能受损,因此预后更差;FEV₁ %pred 升高反映患者肺功能更好,可减轻肺循环阻力和右心负荷,改善预后^[31-32]。

综上所述,外周血 CXCL12、CXCR4 水平升高与 COPD-PH 患者 PH 程度加重、炎症反应增强及预后不良均有关,二者联合预测 COPD-PH 患者预后不良的效能较高。但本研究样本量相对有限,可能存在选

择偏倚;本研究仅检测外周血 CXCL12、CXCR4 水平,未结合肺组织或细胞水平机制实验进行验证,因而难以阐明其具体的作用机制。未来应开展多中心、大样本研究,加强基础研究探索 CXCL12、CXCR4 在 COPD-PH 中的具体作用机制。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。
作者贡献 杜孝康:论文框架设计,研究实施,论文撰写、修订;高斌:研究过程实施,数据收集、整理,统计学分析;陈佳:研究方案设计,数据收集、整理,论文审核。

参考文献

[1] Wang Y Y, Wang J, Lu Z W, et al. Global, regional, and national burden of lower respiratory infections and chronic obstructive pulmonary disease, 1990—2021: a systematic analysis from the global burden of disease study 2021 [J]. *Infection*, 2025, 53(5): 2191-2202.

[2] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 中国慢性阻塞性肺疾病基层诊疗与管理指南 (2024 年) [J]. *中华全科医师杂志*, 2024, 23(6): 578-602.

[3] Olsson K M, Corte T J, Kamp J C, et al. Pulmonary hypertension associated with lung disease: new insights into pathomechanisms, diagnosis, and management [J]. *Lancet Respir Med*, 2023, 11(9): 820-835.

[4] Ma Z L, Zhou F X, Jin H, et al. Crosstalk between CXCL12/CXCR4/ACKR3 and the STAT 3 pathway [J]. *Cells*, 2024, 13(12): 1027.

[5] Hiraide T, Tsuda N, Momoi M, et al. CXCL12/CXCR4 pathway as a novel therapeutic target for RNF213-associated pulmonary arterial hypertension [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 26604.

[6] 李於, 张健, 周娟娟, 等. 血清组织蛋白酶 S、颗粒蛋白前体及趋化因子配体 12 对慢性阻塞性肺疾病急性加重的预测价值 [J]. *新乡医学院学报*, 2024, 41(8): 766-771.

[7] 吕佳丽. 通过转录组学探讨趋化因子对慢性阻塞性肺疾病诊断及机制的研究 [D]. 广州: 广州医科大学, 2024.

[8] 符沙沙, 欧宗兴, 王志峰. 慢性阻塞性肺疾病相关肺动脉高压患者血清血管活性肠肽水平变化及其与预后的关系 [J]. *山东医药*, 2023, 63(17): 47-49.

[9] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组, 中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会, 全国肺栓塞与肺血管病防治协作组, 等. 中国肺动脉高压诊断与治疗指南 (2021 版) [J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(1): 11-51.

[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] Ghofrani H A, Gombert-Maitland M, Zhao L, et al. Mechanisms and treatment of pulmonary arterial hypertension [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2025, 22(2): 105-120.

[12] Le Bon Chami B, Charif F, Semaan C, et al. Pulmonary arterial hypertension-approved drugs in pulmonary hypertension associated with COPD: a systematic literature review [J]. *Respir Med Res*, 2025, 87: 101165.

[13] Wang J, Zhang Y, Liu H, et al. Biomarkers in COPD-associated PH/CCP: circulating molecules and cell-intrinsic marker [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2025, 20: 2869-2883.

[14] Humbert M, Kovacs G, Hoeper M M, et al. 2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension [J]. *Eur Respir J*, 2023, 61(1): 2200879.

[15] Cordova F C, D'Alonzo G. Phosphodiesterase inhibitor therapy in pulmonary hypertension-associated COPD: revisiting an old controversy with renewed interest [J]. *Chest*, 2025, 167(3): 647-648.

[16] 周丹莎, 刘春丽, 陈豫钦, 等. 慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压的发病机制研究进展 [J]. *国际呼吸杂志*, 2025, 45(4): 349-354.

[17] Ahmad S, Zhang X L, Ahmad A. Epigenetic regulation of pulmonary inflammation [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2024, 154(Pt C): 346-354.

[18] Liu X, Guo Y, Qi W. Prognostic value of composite inflammatory markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study based on the MIMIC-IV database [J]. *PLoS One*, 2025, 20(1): e0316390.

[19] Li D, Liu L, Lv J, et al. The clinical significance of peripheral blood-related inflammatory markers in patients with AECOPD [J]. *Immunobiology*, 2025, 230(3): 152903.

[20] Cambier S, Gouwy M, Proost P. The chemokines CXCL8 and CXCL12: molecular and functional properties, role in disease and efforts towards pharmacological intervention [J]. *Cell Mol Immunol*, 2023, 20(3): 217-251.

[21] Lu L, Li J, Jiang X, et al. CXCR4/CXCL12 axis: "old" pathway as "novel" target for anti-inflammatory drug discovery [J]. *Med Res Rev*, 2024, 44(3): 1189-1220.

[22] Cui J F, Luo L Q, Geng H M, et al. Proteomics suggests the role of Cxcl12 secreted by hucMSCs in the treatment of lipopolysaccharide-acute lung injury [J]. *Microvasc Res*, 2025, 160: 104815.

[23] Chen X, Chen L, Chen G, et al. Interleukin-17a promotes airway remodeling in chronic obstructive pulmonary disease by activating C-X-C motif chemokine ligand 12 secreted by lung fibroblasts [J]. *Chronic Obstr Pulm Dis*, 2024, 11(5): 482-495.

[24] Sun Q, Tao X, Li B, et al. C-X-C-chemokine-receptor-type-4 inhibitor AMD3100 attenuates pulmonary inflammation and fibrosis in silicotic mice [J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15: 5827-5843.

[25] Xu J J, Li X N, Zhou S Q, et al. Inhibition of CXCR4 ameliorates hypoxia-induced pulmonary arterial hypertension in rats [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(3): 1458-1470.

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2026. 13. 011

NLR、Hcy、TyG 指数对脑小血管病患者发生认知功能障碍的诊断价值*

胡海洋¹,张 丽^{1△},李 迪¹,王 娜²

哈尔滨医科大学附属第一医院(群力院区):1. 神经内科;2. 检验科,黑龙江哈尔滨 150000

摘 要:**目的** 探讨中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比值(NLR)、同型半胱氨酸(Hcy)、甘油三酯-葡萄糖(TyG)指数对脑小血管病(CSVD)患者发生认知功能障碍的诊断价值。**方法** 选取 2021—2024 年该院神经内科收治的 266 例 CSVD 患者作为研究对象。根据蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分将所有患者分为认知功能障碍组(94 例,MoCA 评分<26 分)和非认知功能障碍组(172 例,MoCA 评分≥26 分)。采用多因素 Logistic 回归分析 CSVD 患者发生认知功能障碍的关联因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 NLR、Hcy、TyG 指数单独及 3 项联合对 CSVD 患者发生认知功能障碍的诊断价值。**结果** 认知功能障碍组和非认知功能障碍组年龄、受教育水平、合并高血压情况、TyG 指数及清蛋白、NLR、Hcy、D-二聚体、C 反应蛋白水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,年龄、受教育水平、高血压、NLR、TyG 指数及清蛋白、Hcy、D-二聚体、C 反应蛋白均是 CSVD 患者发生认知功能障碍的关联因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,NLR、Hcy、TyG 指数单独及 3 项联合诊断 CSVD 患者发生认知功能障碍的 AUC 分别为 0.785、0.725、0.704、0.879,3 项联合诊断 CSVD 患者发生认知功能障碍的 AUC 大于 NLR、Hcy、TyG 指数单独诊断的 AUC($Z=2.442、3.627、4.659,P<0.05$)。**结论** NLR、Hcy、TyG 指数均与 CSVD 患者发生认知功能障碍有关,且 3 项联合对 CSVD 患者发生认知功能障碍的诊断价值较高,有望作为理想的分子标志物,辅助临床识别和筛查高风险人群。

关键词:脑小血管病; 认知功能障碍; 炎症; TyG 指数; 中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比值; 同型半胱氨酸

中图法分类号:R743.9;R446.1 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2026)13-1789-06

Diagnostic value of NLR,Hcy and TyG index for cognitive impairment
in patients with cerebral small vessel disease*

Hu Haiyang¹,Zhang Li^{1△},Li Di¹,Wang Na²

1. Department of Neurology;2. Department of Clinical Laboratory,the First Affiliated Hospital
of Harbin Medical University (Qunli Branch),Harbin,Heilongjiang 150000,China

Abstract: Objective To investigate the diagnostic value of neutrophil count to lymphocyte count ratio (NLR),homocysteine (Hcy) and triglyceride glucose (TyG) index for cognitive impairment in patients with cerebral small vessel disease (CSVD). **Methods** A total of 266 CSVD patients admitted to the Department of Neurology of the hospital from 2021 to 2024 were selected as the research objects. According to the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) score,all patients were divided into cognitive impairment group (94 cases, MoCA score <26) and non-cognitive impairment group (172 cases,MoCA score ≥26). Multivariate Logistic regression was used to analyze the associated factors of cognitive dysfunction in CSVD patients. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the diagnostic value of NLR,Hcy and TyG index alone or in combination for cognitive dysfunction in patients with CSVD. **Results** There were significant differences in age,education level,prevalence of hypertension,TyG index,albumin,NLR,and the levels of Hcy,D-dimer,C-reactive protein between the cognitive impairment group and the non-cognitive impairment group ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that age,education level,hypertension,NLR,TyG index,albumin,Hcy,D-dimer and C-reactive protein were all associated factors for cognitive dysfunction in patients with CSVD ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the AUC of NLR,Hcy,TyG index alone and in combination for the diagnosis of cognitive dysfunction in patients with CSVD were 0.785,

* 基金项目:黑龙江省自然科学基金项目(H2020-056)。

作者简介:胡海洋,女,主管护师,主要从事常见神经疾病方向的研究。 △ 通信作者,E-mail:632179080@qq.com。

引用格式:胡海洋,张丽,李迪,等. NLR、Hcy、TyG 指数对脑小血管病患者发生认知功能障碍的诊断价值[J]. 检验医学与临床,2026,23 (13):1789-1794.