

中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白与基质金属蛋白酶 9 在不同时期 COPD 患者外周血中的表达变化及意义

李 果， 陈小兵， 李 刚， 梁晓彤， 陶 维， 陈绍平

作者单位：637200 四川,西充县人民医院呼吸与危重症医学科(李 果)；637000 南充,川北医学院附属医院呼吸与危重症医学科(陈小兵,陶 维,陈绍平)；638400 四川,武胜县人民医院老年医学科(李 刚)；637100 四川,南充市第五人民医院呼吸内科(梁晓彤)

作者简介：李 果(1989 -),男,医学硕士,主治医师,研究方向:慢性阻塞性肺疾病急性加重相关生物标志物研究。E-mail:406289036@qq.com

通讯作者：陈绍平(1964 -),男,医学硕士,主任医师,研究方向:慢性阻塞性肺疾病发病机制。E-mail:chenshaoping836@163.com

〔摘要〕 目的 探讨中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、基质金属蛋白酶 9(MMP-9)基因在不同时期慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者外周血单个核细胞中的表达变化并分析其临床意义。方法 前瞻性纳入 2016 年 11 月至 2017 年 7 月 COPD 急性加重期(AECOPD)组患者 25 例、稳定期 COPD(SCOPD)组患者 80 例和体检正常者(对照组)40 名,并根据上一年急性加重次数(或住院次数)将 SCOPD 组患者分为低风险组 39 例和高风险组 41 例。所有受试者于清晨空腹采集外周静脉血标本,在分离和提取单个核细胞后,采用实时荧光定量 PCR 技术检测并比较各组 NGAL mRNA、MMP-9 mRNA 基因的表达差异。同时分析两者间的关系及其与体质量指数、吸烟指数、血常规和肺功能等临床指标间的相关性。结果 (1)AECOPD 组 NGAL mRNA 和 MMP-9 mRNA 基因相对表达量高于 SCOPD 组和对照组,且 SCOPD 组高于对照组,差异均有统计学意义(P 均 <0.01)。(2)SCOPD 患者高风险组 NGAL mRNA 和 MMP-9 mRNA 基因相对表达量均高于低风险组,差异有统计学意义(P 均 <0.05)。(3)AECOPD 组和 SCOPD 组 NGAL mRNA 和 MMP-9 mRNA 基因相对表达量间均呈显著正相关($r=0.831, P<0.01; r=0.764, P<0.01$)。(4)SCOPD 组 NGAL mRNA、MMP-9 mRNA 基因相对表达量与肺功能 $FEV_1\%$ pred 均呈负相关($r=-0.416, P<0.01; r=-0.312, P<0.05$)。(5)SCOPD 组 NGAL mRNA 和 MMP-9 mRNA 基因相对表达量与外周血白细胞总数、中性粒细胞总数和中性粒细胞百分比呈正相关(P 均 <0.05),与体质量指数、吸烟指数、 FEV_1/FVC 等临床指标无明显相关性(P 均 >0.05)。结论 NGAL 和 MMP-9 可能共同参与了 COPD 的发生与发展,其基因相对表达量或可成为评估 COPD 病情严重程度的新指标。

〔关键词〕 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白; 基质金属蛋白酶 9; 慢性阻塞性肺疾病; 外周血; 基因; 相对表达量

〔中图分类号〕 R 563.3 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 1674-3806(2021)07-0685-06
doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2021.07.10

Expression changes of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and matrix metalloproteinase-9 in peripheral blood of patients with COPD at different stages and their significances Li Guo, CHEN Xiao-bing, LI Gang, et al. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Xichong County People's Hospital, Sichuan 637200, China

〔Abstract〕 **Objective** To investigate the expression changes of neutrophil gelatinase-associated lipocalin(NGAL) and matrix metalloproteinase-9(MMP-9) genes in peripheral blood mononuclear cells of patients with chronic obstructive pulmonary disease(COPD) at different stages and to analyze their clinical significances. **Methods** From November 2016 to July 2017, twenty-five patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease(AECOPD), 80 patients with stable chronic obstructive pulmonary disease(SCOPD) and 40 healthy subjects were prospectively enrolled into the AECOPD group, the SCOPD group and the control group, respectively. According to the frequency of acute

exacerbation episode (or the frequency of hospitalization) in the previous year, the patients of the SCOPD group were divided into a low-risk group ($n = 39$) and a high-risk group ($n = 41$). The fasting peripheral venous blood samples were collected from all the subjects in the early morning. After mononuclear cells were isolated and extracted, real-time quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR) technology was used to detect the expressions of NGAL mRNA and MMP-9 mRNA genes in each group and the differences in the gene expressions of NGAL mRNA and MMP-9 mRNA were compared among all the groups. At the same time, the relationship between NGAL mRNA and MMP-9 mRNA gene expressions and their correlations with clinical indicators such as Body Mass Index, Smoking Index, blood routine and lung function were analyzed. **Results** (1) The relative expression levels of NGAL mRNA and MMP-9 mRNA genes in the AECOPD group were higher than those in the SCOPD group and the control group, and the relative expression levels of NGAL mRNA and MMP-9 mRNA genes in the SCOPD group were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.01$). (2) The relative expression levels of NGAL mRNA and MMP-9 mRNA genes in the high-risk group were higher than those in the low-risk group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). (3) The relative expression levels of NGAL mRNA and MMP-9 mRNA genes in the AECOPD group and the SCOPD group were significantly positively correlated, and the correlations were statistically significant ($r = 0.831$, $P < 0.01$; $r = 0.764$, $P < 0.01$). (4) The relative expression levels of NGAL mRNA and MMP-9 mRNA genes in the SCOPD group were negatively correlated with the forced expiratory volume in one second/prediction ($FEV_1\%$ pred), and the correlations were statistically significant ($r = -0.416$, $P < 0.01$; $r = -0.312$, $P < 0.05$). (5) The relative expression levels of NGAL mRNA and MMP-9 mRNA genes in the SCOPD group were positively correlated with the total number of peripheral blood white blood cells, the total number of neutrophils and the percentage of neutrophils, and the correlations were statistically significant ($P < 0.05$). The relative expression levels of these genes had no significant correlation with such clinical indexes as Body Mass Index, Smoking Index and forced expiratory volume in one second/forced vital capacity (FEV_1/FVC) ($P > 0.05$). **Conclusion** NGAL and MMP-9 may be involved in the occurrence and development of COPD, and their relative gene expression levels may become new indicators for evaluating the severity of COPD.

[Key words] Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL); Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9); Chronic obstructive pulmonary disease (COPD); Peripheral blood; Gene; Relative expression

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种常见的、可以预防和治疗的疾病,其特征是持续存在的呼吸系统症状和气流受限,通常与显著暴露于毒性颗粒和气体所致的气道和(或)肺泡异常有关^[1]。COPD 在全世界有着较高的患病率和病死率,所造成的经济和社会负担十分沉重^[2]。虽然肺功能检查对于 COPD 的诊断和病情评估意义重大,但对疾病炎症程度、病情进展和预后判断价值有限。因此,寻找获取简单、可操作性强和具有疾病特异性的生物标志物,则可能揭示 COPD 病理特点、气道炎症类型和程度,可以尽早预警疾病,从而达到早期干预并改善预后的目的^[3]。中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL) 和基质金属蛋白酶9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 具有共同的中性粒细胞来源。有研究^[4]发现在 COPD 急性加重期 (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD) 患者血清中,二者水平显著升高,且与吸烟指数有关,提示血清 NGAL 和 MMP-9 水平变化可以预警 COPD 的急性加重。本

研究通过检测 NGAL、MMP-9 基因在不同时期 COPD 患者外周血单个核细胞中的表达水平并分析其临床意义,从而探讨 NGAL 和 MMP-9 作为 COPD 生物标志物的可能性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 前瞻性选取 2016 年 11 月至 2017 年 7 月在川北医学院附属医院呼吸与危重症医学科门诊和住院部就诊的 COPD 患者为研究对象。其中 AECOPD 患者 25 例 (AECOPD 组), 男 18 例, 女 7 例, 年龄 50 ~ 86 (72.08 ± 8.32) 岁; 稳定期 COPD (stable chronic obstructive pulmonary disease, SCOPD) 患者 80 例 (SCOPD 组), 男 50 例, 女 30 例, 年龄 50 ~ 85 (68.16 ± 8.23) 岁。并根据患者上一年的急性加重次数 (或住院次数) 将 SCOPD 组分为低风险组和高风险组。其中, 上一年急性加重 0 ~ 1 次 (或者未住院) 为低风险组, 共 39 例; 上一年急性加重 ≥ 2 次 (或住院 ≥ 1 次) 为高风险组, 共 41 例。诊断标准: 依据《慢性阻塞性肺疾病诊治指南 (2013 年修订版)》^[5] 诊断 COPD。急性加重期定义为 COPD 患者呼吸系

统症状急性恶化[如呼吸困难加重、咳嗽加剧、痰量增多和(或)呈脓性痰],导致需要额外的治疗;稳定期定义为 COPD 患者呼吸系统症状稳定或轻微,病情基本恢复到急性加重之前的状态。排除标准:合并肺结核、支气管哮喘、支气管扩张、肺癌、冠心病、糖尿病、肝功能不全和肾功能不全中的任意一种疾病。选取同时期在健康体检中心参加体检者 40 名(对照组),男 25 名,女 15 名,年龄 48~84(63.70±10.18)岁。对照组纳入标准:胸部影像学、肺功能和相关实验室检查无明显异常,无慢性呼吸系统疾病、心脑血管疾病以及结缔组织疾病等病史。本研究已获得川北医学院附属医院伦理委员会批准,所有受试者均签署知情同意书。除对照组吸烟指数(smoking index, SI)明显低于 AECOPD 组和 SCOPD 组外($P < 0.05$),三组性别、年龄、体质指数(Body Mass Index, BMI)比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 三组一般资料比较[$n, (\bar{x} \pm s)$]

组别	例数	性别		年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	SI (包/年)
		男	女			
AECOPD 组	25	18	7	72.08±8.32	22.12±3.86	21.40±4.83
SCOPD 组	80	50	30	68.16±8.23	21.82±3.31	23.19±2.74
对照组	40	25	15	63.70±10.18	22.27±3.04	12.57±3.35
χ^2/F	—	0.812		3.146	1.856	3.887
P	—	0.666		0.058	0.182	0.023

1.2 实验方法 收集所有受试者身高、体重、吸烟史、第一秒用力呼气容积占预计值百分比(forced expiratory volume in one second/prediction, FEV₁% pred)及吸烟指数等一般信息。住院患者于入院第二日清晨、门诊患者和健康体检者于就诊当日空腹采集外周静脉血标本。于川北医学院附属医院检验科和门诊部肺功能室完成血常规和肺功能检测,检测过程质控合格。根据 Gene Bank 数据库中人 NGAL、MMP-9 及内参基因 β -肌动蛋白(β -actin)的基因序列设计并合成聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)引物(上海生工生物工程有限公司)。引物序列见表 2。用人淋巴细胞分离液(天津灏洋生物制品科技有限责任公司)从外周血中分离、提取单个核细胞,用 Trizol (TaKaRa 公司,日本)提取总 RNA,选取纯度合格的 RNA($OD_{260}/OD_{280} = 1.8 \sim 2.0$),并根据逆转录试剂盒(TaKaRa 公司)说明书分两步合成 cDNA,最后于 QuantStudio™12K Flex 实时荧光定量 PCR 仪(ABI 公司,美国)进行实时荧光定量聚合酶链式反应(real-time quantiative polymerase chain reaction, RT-qPCR)^[6]。

总反应体系 20 μ l,反应条件:(1)预变性 95 $^{\circ}$ C 30 s 1 个循环;(2)PCR 反应 95 $^{\circ}$ C 5 s 60 $^{\circ}$ C 34 s 40 个循环。本研究顺利得到良好的目的基因和内参基因扩增曲线和熔解曲线。每个样品的复孔取其平均值, $\Delta Ct =$ 目的基因 Ct 值 - 内参基因 Ct 值。目的基因相对内参基因的表达式用 $2^{-\Delta Ct}$ 表示。

表 2 人 NGAL、MMP-9 及 β -actin 基因 RT-qPCR 引物序列

基 因	基因引物序列		目的产物大小
NGAL	F	5'-GAAGACAAAGACCCGCAAAAG-3'	135 bp
	R	5'-CTGGCAACCTGGAACAAAAG-3'	
MMP-9	F	5'-TCCCTGGAGACCTGAGAACC-3'	82 bp
	R	5'-GCCACCCGAGTGTAAACCAT-3'	
β -actin	F	5'-GAGCTACGAGCTGCCTGACG-3'	120 bp
	R	5'-GTAGTTTCCTGGATGCCACAG-3'	

1.3 统计学方法 应用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析,正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用方差分析。偏态分布资料以中位数(四分位数)[$M(Q_1, Q_3)$]表示,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验,多组比较采用 Kruskal-Wallis H 检验,进一步两两比较应用 SNK 法。计数资料以率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Spearman 秩相关对变量进行相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组 NGAL mRNA 和 MMP-9 mRNA 相对表达量比较 AECOPD 组 NGAL mRNA 和 MMP-9 mRNA 基因相对表达量高于 SCOPD 组和对照组,差异有统计学意义(P 均 < 0.01),SCOPD 组高于对照组,差异有统计学意义(P 均 < 0.01)。见表 3。

表 3 三组 NGAL mRNA 和 MMP-9 mRNA 相对表达量比较[$M(Q_1, Q_3), 2^{-\Delta Ct}$]

组别	例数	NGAL mRNA	MMP-9 mRNA
AECOPD 组	25	0.008(0.003,0.045)* Δ	0.011(0.004,0.029)* Δ
SCOPD 组	80	0.005(0.001,0.013) Δ	0.004(0.002,0.010) Δ
对照组	40	0.002(0.001,0.004)	0.002(0.001,0.003)
H	—	17.623	20.900
P	—	0.000	0.000

注:与 SCOPD 组比较,* $P < 0.01$;与对照组比较, $\Delta P < 0.01$

2.2 SCOPD 组内两亚组 NGAL mRNA 和 MMP-9 mRNA 相对表达量比较 高风险组 NGAL mRNA 和 MMP-9 mRNA 基因相对表达量均高于低风险组,差

异有统计学意义(P 均 <0.05)。见表 4。

表 4 SCOPD 组内两亚组 NGAL mRNA 和 MMP-9 mRNA 相对表达量比较 [$M(Q_1, Q_3), 2^{-\Delta Ct}$]

组 别	例数	NGAL mRNA	MMP-9 mRNA
低风险组	39	0.002(0.001, 0.013)	0.005(0.002, 0.026)
高风险组	41	0.006(0.002, 0.024)	0.009(0.002, 0.035)
Z	-	-2.487	-3.521
P	-	0.041	0.038

2.3 AECOPD 组和 SCOPD 组 NGAL mRNA 和 MMP-9 mRNA 相对表达量间的相关性 AECOPD 组和 SCOPD 组 NGAL mRNA 和 MMP-9 mRNA 基因相对表达量间均呈显著正相关($r=0.831, P<0.01; r=0.764, P<0.01$)。

2.4 SCOPD 组 NGAL mRNA 和 MMP-9 mRNA 相对表达量与 FEV₁% pred 的相关性 SCOPD 组 NGAL mRNA、MMP-9 mRNA 基因相对表达量与 FEV₁% pred 均呈负相关($r=-0.416, P<0.01; r=-0.312, P<0.05$)。见表 5。

2.5 SCOPD 组 NGAL mRNA 和 MMP-9 mRNA 相对表达量与其他临床指标间的相关性 SCOPD 组 NGAL mRNA 和 MMP-9 mRNA 基因相对表达量与外周血白细胞(white blood cells, WBC)总数、中性粒细胞(neutrophils, NEUT)总数和中性粒细胞百分比(percentage of neutrophils, NEUT%)均呈正相关,相关性均有统计学意义(P 均 <0.05);与 BMI、SI、第一秒用力呼气容积/用力肺活量(forced expiratory volume in one second/forced vital capacity, FEV₁/FVC)等临床指标无明显相关性(P 均 >0.05)。见表 5。

表 5 SCOPD 组 NGAL mRNA 和 MMP-9 mRNA 相对表达量与临床指标间的相关性

指 标	NGAL mRNA		MMP-9 mRNA	
	r	P	r	P
WBC	0.260	0.005	0.244	0.008
NEUT	0.319	0.000	0.336	0.000
NEUT%	0.317	0.001	0.445	0.000
BMI	-0.025	0.791	-0.051	0.589
SI	0.050	0.676	0.109	0.364
FEV ₁ % pred	-0.416	0.001	-0.312	0.014
FEV ₁ /FVC	-0.103	0.600	-0.007	0.971

3 讨论

3.1 明确病因和发病机制是预防和早期诊治 COPD

的关键。目前对于 COPD 发病机制的研究仍然主要集中于炎症反应、蛋白酶/抗蛋白酶失衡和氧化应激这三个方面。中性粒细胞的活化和聚集作为这三种机制相互联系和相互作用的中间环节,在 COPD 发病过程中起着重要作用^[7]。NGAL 属于脂质运载蛋白超家族的一员,主要由中性粒细胞分泌,通常在组织损伤尤其肾脏损伤后合成增加,目前认为血清 NGAL 水平有望作为急性肾损伤的生物标志物^[8]。既往的一些研究表明,在吸烟者肺泡灌洗液^[9]、COPD 患者诱导痰^[10]以及动物实验时在损伤性通气策略组的肺组织^[11]中,NGAL 表达水平明显升高。MMP-9 是一种金属蛋白酶,由活化的中性粒细胞分泌,具有降解基底膜与细胞外基质的功能。已有研究证实,NGAL 在与 MMP-9 共价结合后,能抑制后者的水解及失活,从而延长其在胶原降解方面的作用^[12],导致肺气肿的发生。对 NGAL 和 MMP-9 基因表达水平进行联合测定,有助于深入了解二者的相互关系及其在 COPD 发病过程中所起的作用,对于明确 COPD 的发病机制有着重要指导意义。

3.2 本研究显示,AECOPD 组 NGAL mRNA 和 MMP-9 mRNA 基因相对表达量高于 SCOPD 组和对照组,且 SCOPD 组高于对照组(P 均 <0.01)。说明与对照组相比,COPD 患者 NGAL mRNA 和 MMP-9 mRNA 基因相对表达量升高;在 COPD 急性加重阶段,NGAL mRNA 和 MMP-9 mRNA 基因相对表达量升高则更为明显。这与 Eagan 等^[13]和 Wang 等^[14]在 COPD 患者血浆中检测 NGAL 蛋白变化水平,以及许小毛等^[15]在 COPD 患者中检测 MMP-9 基因和蛋白表达水平的队列研究结论一致。本研究还发现,SCOPD 组内综合评估为高风险组的患者 NGAL mRNA 和 MMP-9 mRNA 基因相对表达量均较低风险组患者高,差异有统计学意义(P 均 <0.05)。说明 NGAL mRNA 和 MMP-9 mRNA 基因表达水平会随着 COPD 急性加重风险和频率的增加而上升。戈艳蕾等^[16]的病例对照研究发现,有认知功能障碍的 COPD 患者血浆 NGAL 水平升高($P<0.01$)。于冰和孙艳华^[17]报道 COPD 患者血浆 NGAL 水平越高,其认知功能障碍程度越重。在张子洲^[18]的动物实验中,COPD 大鼠血清及支气管肺泡灌洗液中 MMP-9 的水平均显著高于正常对照组。翟梅等^[19]的研究也发现,COPD 合并重度和中度肺动脉高压组患者血清 MMP-9 水平显著高于单纯 COPD 组患者。上述研究结果表明,NGAL 和 MMP-9 的基因和蛋白水平会随着 COPD 病情加重而升高。结合 SCOPD 组患者的肺功能检

测结果,本研究发现 NGAL mRNA 和 MMP-9 mRNA 基因相对表达量与肺功能 $FEV_1\%$ pred 呈负相关,进一步说明 NGAL mRNA 和 MMP-9 mRNA 基因表达水平可以反映 COPD 病情的严重程度,提示 NGAL mRNA 和 MMP-9 mRNA 基因相对表达量或可用来弥补肺功能检查对于 AECOPD 患者因不能配合和不能反映真实肺功能水平的缺陷。通过相关性分析发现,NGAL mRNA 和 MMP-9 mRNA 基因相对表达量与外周 WBC、NEUT 和 NEUT% 均呈正相关,考虑与 NGAL 和 MMP-9 的中性粒细胞来源有关。

3.3 有研究^[20]报道 COPD 可以通过核因子- κ B(nuclear factor-kappaB,NF- κ B)等信号通路产生肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α ,TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β ,IL-1 β)等炎症介质,而 TNF- α 和 IL-1 β 又都能诱导 NGAL 的表达,后者可能具有抑制细菌生长、调控炎症反应和抵御氧化应激等生物学功能。再结合 NGAL 和 MMP-9 之间能形成特异性的复合物,促进胶原降解,从而影响肺气肿的进程。故认为 NGAL 和 MMP-9 很有可能位于同一信号通路,并相互作用共同促进 COPD 的发病。本研究发现,无论是 AECOPD 组还是 SCOPD 组,NGAL mRNA 和 MMP-9 mRNA 基因相对表达量均呈显著正相关,这再一次印证 NGAL 和 MMP-9 的共同中性粒细胞来源和其生物学功能关联的紧密性,同时也对 COPD 发病机制中的蛋白酶/抗蛋白酶失衡学说提供了佐证。课题组前期的配对研究结果表明 AECOPD 患者 NGAL mRNA 和 MMP-9 mRNA 基因相对表达量会因并发呼吸衰竭而增加,在治疗后随着病情的改善而下降^[6]。本研究发现随着 COPD 患者病情的急性加重和上一年的急性加重次数(或住院次数)增加,NGAL mRNA 和 MMP-9 mRNA 基因相对表达量也随之升高。提示 NGAL 和 MMP-9 可以作为 COPD 急性加重的生物标志物,其基因相对表达量可以反映 COPD 病情严重程度,评估患者对治疗的反应以及预测再发急性加重的风险。

3.4 本研究的局限性在于仅进行了基因表达水平的研究,而未能与蛋白表达的研究相结合;且 AECOPD 患者样本量偏少,可能存在选择偏倚,在未来的研究中应注意扩大样本量和探究基因与蛋白表达的一致性问题。关于 NGAL 和 MMP-9 在 COPD 病程中的变化及意义尚需更多大规模、多中心的研究来进一步证实。

综上所述,NGAL 和 MMP-9 基因可能相互作用共同促进了 COPD 的发生与发展,NGAL 和 MMP-9 在未来可能成为 COPD 的生物标志物,抑制 NGAL 和

MMP-9 的过表达可能为 COPD 的防治提供新的方法学参考。

参考文献

- [1] 王晓娟,方向阳.慢性阻塞性肺疾病全球倡议 2019:慢性阻塞性肺疾病诊断、治疗与预防全球策略解读[J].中国全科医学,2019,22(18):2141-2149.
- [2] Lopez-Campos JL, Tan W, Soriano JB. Global burden of COPD[J]. Respirology, 2016,21(1):14-23.
- [3] 林江涛.呼吸内科学科进展报告[M].北京:人民卫生出版社,2014:149.
- [4] 何友军,吴萍兰,马立作.慢性阻塞性肺疾病急性加重期吸烟者血清 MMP-9、NGAL 和 proMMP-9/NGAL 的表达关系及意义[J].河北医药,2018,40(22):3365-3368,3373.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组.慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)[J].中华结核和呼吸杂志,2013,36(4):255-264.
- [6] 李果,陈绍平,陈小兵,等.AECOPD 患者治疗前后外周血单个核细胞 NGAL mRNA、MMP-9 mRNA 表达差异及临床意义[J].吉林医学,2019,40(7):1423-1426.
- [7] Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease[J]. Nat Rev Immunol, 2008,8(3):183-192.
- [8] 李秀元,高金霞,韩鹏飞,等.血清 NGAL 水平变化在大鼠不同程度急性肾损伤中的早期诊断价值[J].中国临床新医学,2019,12(4):392-395.
- [9] Ekberg-Jansson A, Andersson B, Bake B, et al. Neutrophil-associated activation markers in healthy smokers relates to a fall in DL(CO) and to emphysematous changes on high resolution CT[J]. Respir Med, 2001,95(5):363-373.
- [10] Keatings VM, Barnes PJ. Granulocyte activation markers in induced sputum: comparison between chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and normal subjects[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1997, 155(2):449-453.
- [11] 肖锐,陈荣昌.中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白在小鼠呼吸机所致肺损伤模型中的表达[J].中国病理生理杂志,2013,29(10):1753-1757.
- [12] Candido S, Maestro R, Polesel J, et al. Roles of neutrophil gelatinase-associated lipocalin(NGAL) in human cancer[J]. Oncotarget, 2014, 5(6):1576-1594.
- [13] Eagan TM, Damas JK, Ueland T, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a biomarker in COPD[J]. Chest, 2010,138(4):888-895.
- [14] Wang XR, Li YP, Gao S, et al. Increased serum levels of lipocalin-1 and -2 in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2014,9:543-549.
- [15] 许小毛,孙铁英,林嘉滨,等.基质金属蛋白酶 9 及其抑制剂在慢性阻塞性肺疾病发病中的作用[J].中华医学杂志,2003, 83(13):1138-1141.
- [16] 戈艳蕾,刘聪辉,付爱双,等.COPD 患者认知功能障碍及血浆 NGAL、ET-1 水平变化的研究[J].中国现代医学杂志,2018,28(17):73-76.

- [17] 于冰,孙艳华.慢性阻塞性肺疾病患者血浆 NGAL、ET-1 水平变化及其与认知功能障碍的关系[J].山东医药,2018,58(25):78-80.
- [18] 张子洲. MMP-9 和紧密连接蛋白 Occludin 在慢性阻塞性肺疾病大鼠肺部的表达[J].中国老年学杂志,2018,38(4):930-932.
- [19] 翟梅,薛华,亢锴,等. COPD 合并肺动脉高压患者的氧化应激状况及 VEGF、MMP-9 表达分析[J].湖南师范大学学报(医学版),2019,16(5):129-132.
- [20] Schuliga M. NF-kappaB signaling in chronic inflammatory airway disease[J]. Biomolecules, 2015,5(3):1266-1283.
- [收稿日期 2020-10-22][本文编辑 韦所苏 韦颖]

本文引用格式

李果,陈小兵,李刚,等.中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白与基质金属蛋白酶 9 在不同时期 COPD 患者外周血中的表达变化及意义[J].中国临床新医学,2021,14(7):685-690.

论著

改良旋转 Scarf 截骨在中重度拇外翻治疗中的临床应用

席银辉, 张鹤礼, 徐海林

作者单位: 101500 北京,北京市密云区中医医院骨伤科(席银辉,张鹤礼); 100044 北京,北京大学人民医院创伤骨科(徐海林)

作者简介: 席银辉(1969-),男,大学本科,医学学士,副主任医师,研究方向:骨科疾病的诊治。E-mail:myzygk@126.com

通讯作者: 张鹤礼(1990-),男,医学硕士,主治医师,研究方向:中医骨伤科疾病的诊治。E-mail:zh1523@126.com

[摘要] **目的** 分析改良旋转 Scarf 截骨在中重度拇外翻治疗中的临床疗效。**方法** 选择 2017 年 7 月至 2018 年 7 月北京市密云区中医医院骨伤科住院治疗的中重度拇外翻畸形患者 33 例(51 足)为研究对象,全部采用改良旋转 Scarf 截骨的方式治疗,比较手术前后 X 线片上拇外翻角(HVA)、第一二跖骨间角(IMA)及籽骨位置情况,比较手术前后美国足踝外科学会(AOFAS)评分及视觉模拟(VAS)评分情况。**结果** 术后 IMA、HVA 均明显低于术前,差异有统计学意义($P<0.05$),籽骨位置较术前改善,末次随访 AOFAS、VAS 评分均较术前明显改善($P<0.05$)。**结论** 改良旋转 Scarf 截骨治疗中重度拇外翻畸形矫形疗效确切。

[关键词] Scarf; 拇外翻; 疗效

[中图分类号] R 687.3⁺1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2021)07-0690-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2021.07.11

Clinical application of modified rotary Scarf osteotomy in treatment of moderate and severe hallux valgus

XI Yin-hui, ZHANG He-li, XU Hai-lin. Department of Orthopedics and Traumatology, Beijing Miyun District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Beijing 101500, China

[Abstract] **Objective** To analyze the clinical effect of modified rotary Scarf osteotomy in treatment of moderate and severe hallux valgus. **Methods** Thirty-three patients(51 feet) with moderate and severe hallux valgus deformity who were hospitalized in the Department of Orthopedics and Traumatology, Beijing Miyun District Hospital of Traditional Chinese Medicine from July 2017 to July 2018 were selected as the study subjects. All the patients were treated with modified rotary Scarf osteotomy. The positions of hallux valgus angle(HVA), intermetatarsal angle(IMA) and sesamoid bone on the X-ray film were compared before and after operation, and the American Orthopedic Foot and Ankle Society(AOFAS) score and Visual Analogue Scale(VAS) score were compared before and after operation. **Results** After operation, IMA and HVA were significantly lower than those before operation, and the differences were statistically significant($P<0.05$). Compared with that before operation, the position of sesamoid bone was improved after operation. Compared with those before operation, AOFAS score and VAS score were significantly improved at the last follow-up. **Conclusion** Modified rotary Scarf osteotomy is effective in treatment of moderate and severe hallux valgus deformity.

[Key words] Scarf; Hallux valgus; Curative effect