

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.10.009

• 临床研究 •

老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清 CTRP-4、CTRP-6、CTRP-9
与肺功能和炎症因子的相关性分析*陈艳蓉 石 贇 王 珊 窦丽阳 陈 颖[△]

(首都医科大学附属北京友谊医院老年科 北京 100050)

摘要 目的:探讨老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者血清补体 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 4(CTRP-4)、CTRP-6、CTRP-9 与肺功能和炎症因子的相关性。**方法:**选取 2020 年 1 月~2022 年 1 月我院收治的 117 例 AECOPD 患者为 AECOPD 组, 72 例慢性阻塞性肺疾病稳定期(SCOPD)患者为 SCOPD 组,另选取同期 58 例体检健康者为对照组。采用酶联免疫吸附法检测血清 CTRP-4、CTRP-6、CTRP-9 水平,通过 Pearson/Spearman 相关性分析老年 AECOPD 患者血清 CTRP-4、CTRP-6、CTRP-9 与肺功能指标[第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比($FEV_1\%$)、第 1 秒用力呼气容积/用力肺活量(FEV_1/FVC)]和炎症因子[白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)]的相关性。**结果:**对照组、SCOPD 组、AECOPD 组血清 CTRP-4 水平依次升高, CTRP-6、CTRP-9 水平依次降低($P<0.05$)。老年 AECOPD 患者血清 CTRP-4 水平与 $FEV_1\%$ 、 FEV_1/FVC 呈负相关,与血清 IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 水平呈正相关($P<0.05$);CTRP-6、CTRP-9 水平与 $FEV_1\%$ 、 FEV_1/FVC 呈正相关,与血清 IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 水平呈负相关($P<0.05$)。**结论:**血清 CTRP-4 水平升高和 CTRP-6、CTRP-9 水平降低与老年 AECOPD 患者肺功能降低和炎症反应有关,可能成为老年 AECOPD 防治的潜在靶点。

关键词:老年;慢性阻塞性肺疾病;急性加重期;CTRP-4;CTRP-6;CTRP-9;肺功能;炎症因子

中图分类号:R563 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2023)10-1857-05

Correlation Analysis of Serum CTRP-4, CTRP-6 and CTRP-9 with Lung
Function and Inflammatory Factors in Elderly Patients with Acute
Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*CHEN Yan-rong, SHI Yun, WANG Shan, DOU Li-yang, CHEN Ying[△]

(Department of Geriatrics, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100050, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the correlation between serum complement C1q/tumor necrosis factor-related protein 4 (CTRP-4), CTRP-6 and CTRP-9 with lung function and inflammatory factors in elderly patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods:** 117 patients with AECOPD who were admitted to our hospital from January 2020 to January 2022 were selected as the AECOPD group, 72 patients with stable chronic obstructive pulmonary disease (SCOPD) were selected as the SCOPD group, and another 58 healthy people with physical examination during the same period were selected as the control group. Serum CTRP-4, CTRP-6 and CTRP-9 levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay, and the Pearson/Spearman correlation were used to analyze the correlation between serum CTRP-4, CTRP-6 and CTRP-9 and lung function indexes [forced expiratory volume in one second as a percentage of projected ($FEV_1\%$), forced expiratory volume in one second/forced vital capacity (FEV_1/FVC)] and inflammatory factors [interleukin (IL)-1 β , IL-6, IL-8, tumor necrosis factor- α (TNF- α)] in elderly patients with AECOPD. **Results:** The serum CTRP-4 level in the control group, SCOPD group and AECOPD group increased in turn, while the CTRP-6 and CTRP-9 levels decreased in turn ($P<0.05$). Serum CTRP-4 level in elderly patients with AECOPD were negatively correlated with $FEV_1\%$ and FEV_1/FVC , and positively correlated with serum IL-1 β , IL-6, IL-8, and TNF- α levels ($P<0.05$). CTRP-6 and CTRP-9 levels were positively correlated with $FEV_1\%$ and FEV_1/FVC , and negatively correlated with serum IL-1 β , IL-6, IL-8 and TNF- α levels ($P<0.05$). **Conclusion:** The increased serum CTRP-4 level and the decreased CTRP-6 and CTRP-9 levels are associated with the decreased lung function and inflammatory response in elderly patients with AECOPD, which may be a potential target for the prevention and treatment of AECOPD in the elderly.

* 基金项目:国家自然科学基金项目(8160050038)

作者简介:陈艳蓉(1980-),女,硕士,主治医师,主要从事老年呼吸系统疾病方向的研究,E-mail: cyr13811503243@163.com

[△] 通讯作者:陈颖(1979-),女,硕士,副主任医师,主要从事老年呼吸系统疾病方向的研究,E-mail: martinying@126.com

(收稿日期:2022-11-23 接受日期:2022-12-19)

Key words: Elderly; Chronic obstructive pulmonary disease; Acute exacerbation; CTRP-4; CTRP-6; CTRP-9; Lung function; Inflammatory factors

Chinese Library Classification(CLC): R563 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)10-1857-05

前言

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种慢性气道疾病,以持续气流受限和相应呼吸系统症状为特征,近年来随着人口老龄化和环境污染的加剧,我国 COPD 患病率逐年上升,据统计 2019 年我国 COPD 新发病例和死亡病例分别为 397 万例和 104 万例,占全球新发病例和死亡病例的 24%和 32%,已成为我国重要公共卫生问题之一^[1]。COPD 若病情控制不理想可发展为慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD),其是导致 COPD 患者死亡的重要因素^[2]。研究 AECOPD 发生发展机制对延缓病情进展和改善预后具有重要意义。炎症反应是 COPD 发生和进展为 AECOPD 的关键机制^[3]。研究表明,脂肪因子分泌的蛋白质参与 COPD 炎症反应发生发展^[4,5]。补体 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白(CTRP)是一个脂肪因子超家族,其中 CTRP-4 能通过激活核因子- κ B (NF- κ B) 信号通路参与炎症反应,CTRP-6、CTRP-9 能通过抑制 NF- κ B 信号通路抑制炎症反应^[6]。本研究分析了老年 AECOPD 患者血清 CTRP-4、CTRP-6、CTRP-9 水平变化,探讨其与患者肺功能和炎症因子的相关性,旨在为老年 AECOPD 患者防治提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取我院于 2020 年 1 月~2022 年 1 月期间收治的 AECOPD 患者 117 例为 AECOPD 组,本研究经本院伦理委员会批准。AECOPD 组男/女分别为 82 例、35 例;体质指数 $18.54 \sim 28.65 \text{ kg/m}^2$,平均 $(23.54 \pm 1.68) \text{ kg/m}^2$;年龄 $60 \sim 86$ 岁,平均 (68.54 ± 5.68) 岁;COPD 病程 $5 \sim 16$ 年,平均 (9.54 ± 2.65) 年;选取同期收治的 72 例慢性阻塞性肺疾病稳定期(SCOPD)患者为 SCOPD 组,其中男/女分别为 48 例、24 例;体质指数 $17.37 \sim 28.72 \text{ kg/m}^2$,平均 $(23.41 \pm 1.53) \text{ kg/m}^2$;年龄 $60 \sim 90$ 岁,平均 (67.18 ± 6.08) 岁;COPD 病程 $1 \sim 15$ 年,平均 (9.18 ± 2.33) 年。纳入标准:① AECOPD 和 SCOPD 符合相关诊断标准^[7];AECOPD 为病情持续恶化,主诉症状(呼吸困难、咳嗽、和/或咳痰)超过日常变异范围,痰量增多,可伴有发热;SCOPD 为病情基本恢复加重前状态,主诉症状轻微;② 年龄 ≥ 60 岁;③ 病

例资料完整;④ 患者或其家属知情同意。排除标准:① 合并造血、免疫、精神系统损害;② 恶性肿瘤;③ 合并支气管哮喘、肺结核等其他肺部疾病;④ 胸部、心脏、肺部手术史;⑤ 合并严重心、肝、肾功能损害;⑥ 长期滥用药物或有药物依赖史。另选取同期 58 例体检健康者为对照组,其中男/女分别为 35 例、23 例;体质指数 $18.54 \sim 28.65 \text{ kg/m}^2$,平均 $(23.54 \pm 1.68) \text{ kg/m}^2$;年龄 $60 \sim 86$ 岁,平均 (68.54 ± 5.68) 岁。3 组一般资料比较差异不显著($P > 0.05$),组间具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 肺功能检查 3 组研究对象均采用北京麦邦光电仪器有限公司生产的 MAS-99 肺功能仪测量用力肺活量(FVC)、第 1 秒用力呼气容积(FEV_1)和使用支气管舒张剂后 FEV_1 占预计值百分比($\text{FEV}_1\%$),并计算 FEV_1/FVC 比值。

1.2.2 血清炎症因子和 CTRP-4、CTRP-6、CTRP-9 检测 收集对照组体检时和 AECOPD 组、SCOPD 组入院次日空腹静脉血 6 mL,离心(离心速率:3000 r/min,离心时间:15 min,离心半径:10 cm),取上清液置于 -80°C 冰箱中保存待检。采用上海江莱生物科技有限公司生产的试剂盒通过酶联免疫吸附法检测血清 CTRP-4、CTRP-6、CTRP-9 水平和炎症因子 [肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-1 β 、IL-8、IL-6]水平,操作均严格按照试剂盒说明书进行。

1.3 统计学分析

数据处理选用 SPSS28.0 软件进行,性别等计数资料以例或率表示,行卡方检验;计量资料经 S-W 检验,IL-6 等符合正态分布以表示,行 t/F 检验,IL-8 等符合偏态分布以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,行 U/H 检验,多组间两两比较行 Bonferroni 校正;老年 AECOPD 患者血清 CTRP-4、CTRP-6、CTRP-9 与肺功能指标和炎症因子的相关性采用 Pearson/Spearman 相关性分析; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组血清 CTRP-4、CTRP-6、CTRP-9 水平比较

对照组、SCOPD 组、AECOPD 组血清 CTRP-4 水平依次升高,CTRP-6、CTRP-9 水平依次降低($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 三组血清 CTRP-4、CTRP-6、CTRP-9 水平比较 (ng/mL)

Table 1 Comparison of serum CTRP-4, CTRP-6 and CTRP-9 levels in the three groups (ng/mL)

Groups	n	CTRP-4($\bar{x} \pm s$)	CTRP-6[$M(P_{25}, P_{75})$]	CTRP-9($\bar{x} \pm s$)
AECOPD group	117	143.90 $\pm$ 25.19 ^{ab}	47.99(38.36,55.47) ^{ab}	87.87 $\pm$ 24.44 ^{ab}
SCOPD group	72	103.46 $\pm$ 26.06 ^a	67.24(60.20,75.07) ^a	119.45 $\pm$ 26.95 ^a
Control group	58	72.71 $\pm$ 12.24	80.40(71.64,92.74)	159.86 $\pm$ 25.36
F/H	-	197.445	142.210	157.989
P	-	<0.001	<0.001	<0.001

Note: Compared with control group, ^a $P < 0.05$. Compared with SCOPD group, ^b $P < 0.05$.

2.2 三组肺功能指标比较

降低($P<0.05$)。见表 2。对照组、SCOPD 组、AECOPD 组 FEV₁%、FEV₁/FVC 依次表 2 三组肺功能指标比较($\bar{x}\pm s$)Table 2 Comparison of lung function indexes in the three groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	FEV ₁ % (%)	FEV ₁ /FVC
AECOPD group	117	42.88± 14.83 ^{ab}	49.46± 10.76 ^{ab}
SCOPD group	72	63.31± 13.39 ^a	57.77± 9.95 ^a
Control group	58	91.31± 5.13	77.53± 2.95
F	-	282.126	178.159
P	-	<0.001	<0.001

Note: Compared with control group, ^a $P<0.05$. Compared with SCOPD group, ^b $P<0.05$.

2.3 三组血清炎症因子水平比较

TNF- α 水平依次升高($P<0.05$)。见表 3。对照组、SCOPD 组、AECOPD 组血清 IL-1 β 、IL-6、IL-8、

表 3 三组血清炎症因子水平比较(pg/mL)

Table 3 Comparison of serum inflammatory factors in the three groups (pg/mL)

Groups	n	IL-1 β ($\bar{x}\pm s$)	IL-6($\bar{x}\pm s$)	IL-8[M(P25,P75)]	TNF- α [M(P25,P75)]
AECOPD group	117	72.96± 12.94 ^{ab}	19.60± 9.85 ^{ab}	28.50(14.36,46.17) ^{ab}	58.98(28.05,89.09) ^{ab}
SCOPD group	72	51.51± 12.71 ^a	11.23± 5.38 ^a	21.13(13.23,30.86) ^a	21.39(14.95,29.10) ^a
Control group	58	22.93± 9.46	5.66± 2.78	9.94(6.04,13.54)	7.79(5.62,9.97)
F/H	-	333.182	73.204	62.299	141.084
P	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Note: Compared with control group, ^a $P<0.05$. Compared with SCOPD group, ^b $P<0.05$.

2.4 老年 AECOPD 患者血清 CTRP-4、CTRP-6、CTRP-9 与炎症因子和肺功能指标的相关性

IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 水平呈正相关 ($P<0.05$);CTRP-6、CTRP-9 水平与 FEV₁%、FEV₁/FVC 呈正相关, 与血清 IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 水平呈负相关($P<0.05$)。见表 4。Pearson/Spearman 相关性分析显示,老年 AECOPD 患者血清 CTRP-4 水平与 FEV₁/FVC 及 FEV₁% 呈负相关, 与血清

表 4 老年 AECOPD 患者血清 CTRP-4、CTRP-6、CTRP-9 与肺功能指标和炎症因子的相关性

Table 4 Correlation between serum CTRP-4, CTRP-6, CTRP-9 and lung function indexes and inflammatory factors in elderly patients with AECOPD

Indexes	CTRP-4		CTRP-6		CTRP-9	
	r/r _s	P	r/r _s	P	r/r _s	P
FEV ₁ %	-0.641	<0.001	0.576	<0.001	0.605	<0.001
FEV ₁ /FVC	-0.671	<0.001	0.539	<0.001	0.658	<0.001
IL-1 β	0.669	<0.001	-0.631	<0.001	-0.558	<0.001
IL-6	0.586	<0.001	-0.604	<0.001	-0.535	<0.001
IL-8	0.587*	<0.001	-0.549	<0.001	-0.534*	<0.001
TNF- α	0.595*	<0.001	-0.614	<0.001	-0.565*	<0.001

Note: * was Spearman correlation analysis.

3 讨论

COPD 是临床最常见的慢性气道疾病, 以气道和 / 或肺泡异常为主要病理学改变, 通常认为与气道和肺部对有毒气体或颗粒的慢性炎症反应增强有关, 老年人群由于呼吸系统老化和

生理功能减退, 肺脏防御能力和黏液纤毛清除功能下降, 有效咳嗽清除呼吸道吸入颗粒物的能力降低, 易发生 COPD^[8], 同时由于老年人群神经感受器和呼吸系统化学感受器敏感性降低, 对酸碱和缺氧失衡调节能力下降, 更易发展为 AECOPD, 它不仅会使患者的主诉症状更加严重, 而且可能会影响到心脏、脑

血管等要害,是造成老年 COPD 患者住院和病死的主要因素^[9]。气道和 / 或肺炎炎症是 COPD 发生发展的主要原因,吸入有毒有害气体或颗粒能够激活炎症细胞释放炎性介质并作用于气道上皮细胞和肺泡,诱导气道上皮细胞释放生长因子导致气道重塑和气流受限,或直接破坏肺泡,随着炎症反应加重可进一步导致气流严重受限和肺泡严重破坏,进而诱发 AECOPD^[10]。

FEV₁%、FEV₁/FVC 是反映 COPD 患者肺功能重要指标,当气流受限时可引起 FEV₁%、FEV₁/FVC 显著降低^[2]。研究表明,气道或肺组织炎症反应能“外溢”入血导致 IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 等系统性炎性反应标志物升高,同时系统性炎症反应也能加剧 COPD 患者肺功能恶化^[3,11,12]。本研究结果显示,对照组、SCOPD 组、AECOPD 组血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-8、IL-6 水平依次升高,老年 AECOPD 患者 FEV₁%、FEV₁/FVC 降低,说明老年 AECOPD 患者存在明显的炎症反应和肺功能降低。近年研究发现,脂肪组织不仅能以脂肪细胞形式储存能量,同时还能作为内分泌器官分泌多种脂肪因子,参与调控机体炎症、代谢多种病理生理过程^[13,14]。脂联素是一种众所周知的脂肪因子,有证据表明其在 COPD 炎症过程中发挥重要作用^[15]。CTRP 是新近发现的一个具备补体 C1q 同源羧基末端球形结构域的脂肪因子超家族,其家族成员与脂联素具有结构同源性,提示 CTRP 家族成员可能参与 COPD 进程。CTRP-4 主要表达于脂肪、肾脏、大脑等组织,作为脂肪因子能抑制食物摄入和调节全身能量代谢^[16]。近年研究发现,CTRP-4 还能通过激活 NF- κ B 信号通路,促进炎症反应发生发展^[17]。这项研究提示 CTRP-4 具有促炎作用,CTRP-4 是否参与 AECOPD 炎症过程尚且未知。本研究结果显示,对照组、SCOPD 组、AECOPD 组血清 CTRP-4 水平依次升高,说明血清 CTRP-4 水平升高可能参与 AECOPD 发生过程。进一步分析发现,老年 AECOPD 患者血清 CTRP-4 水平与 FEV₁%、FEV₁/FVC 呈负相关,与血清 IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 水平呈正相关,这提示老年 AECOPD 患者血清 CTRP-4 水平升高可能通过促进炎症反应参与 AECOPD 发生和肺功能降低,其机制可能与 CTRP-4 能促进 NF- κ B 通路活化有关。NF- κ B 是参与多种炎症蛋白基因转录的重要转录调节因子,在 COPD 炎症反应中发挥重要作用^[18]。多项研究报道指出,CTRP-4 可激活 NF- κ B 信号通路发挥促炎作用,抑制 CTRP-4 能抑制 NF- κ B 信号通路激活,减少组织炎症^[17,19]。

CTRP-6 主要表达于脂肪、胎盘和骨骼肌,作为脂肪因子能通过增加 AMP 依赖蛋白激酶磷酸化促进脂肪酸氧化,并抑制脂肪生成和扩张^[20,21]。近年研究发现,CTRP-6 也参与炎症过程,在链脲佐菌素建立的糖尿病大鼠模型中,上调 CTRP-6 表达能抑制心肌 IL- β 、IL-6、TNF- α 因子释放^[21]。高脂肪喂养建立的慢性肥胖小鼠模型中,敲除 CTRP-6 基因能减少脂肪组织中炎症细胞因子和促炎性巨噬细胞表达^[22]。在氧葡萄糖剥夺 / 再灌注建立的缺血 / 再灌注脑损伤模型中,上调 CTRP-6 表达能抑制 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 等促炎细胞因子活性,减少脑组织炎症^[23]。这些研究提示 CTRP-6 具有抗炎作用。本研究结果显示,对照组、SCOPD 组、AECOPD 组血清 CTRP-6 水平依次降低,说明血清 CTRP-6 水平降低可能参与 AECOPD 发生过程。进一步分析发现,老年 AECOPD 患者血清 CTRP-6 水平与 FEV₁%、

FEV₁/FVC 呈正相关,与血清 IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 水平呈负相关,这提示老年 AECOPD 患者血清 CTRP-6 水平降低可能通过促进炎症反应参与 AECOPD 发生和肺功能降低,其机制可能与 CTRP-6 能抑制 NF- κ B 信号通路激活有关。研究表明,CTRP-6 能通过促进蛋白激酶 B 磷酸化抑制 NF- κ B 信号通路激活,敲低 CTRP-6 则能发挥相反作用^[24,25]。

CTRP-9 是 CTRP 家族中与脂联素结构最相近的成员,主要表现为脂肪和心脏,作为脂肪因子能通过增加 AMP 依赖蛋白激酶磷酸化促进脂肪酸氧化,减少食物摄入和增强基础代谢,同时也能通过增强胆固醇外流减轻泡沫细胞凋亡,抑制动脉粥样硬化,因此被认为是友好的脂肪因子^[26,27]。同 CTRP 家族其他成员一样,CTRP-9 也参与炎症反应过程,在心肌梗死大鼠模型中,上调 CTRP-9 能抑制 Toll 样受体 4/NF- κ B 信号通路抑制心房 IL- β 、IL-6 表达^[28]。骨关节炎大鼠模型中,上调 CTRP-9 能抑制 AMP 依赖蛋白激酶 /NF- κ B 信号通路抑制膝关节滑液中 IL- β 、IL-6 表达^[29]。这些研究提示 CTRP-9 具有抗炎作用。本研究结果显示,对照组、SCOPD 组、AECOPD 组血清 CTRP-9 水平依次降低,说明血清 CTRP-9 水平降低参与 AECOPD 发生。进一步分析发现,老年 AECOPD 患者血清 CTRP-9 水平与 FEV₁%、FEV₁/FVC 呈正相关,与血清 IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 水平呈负相关,这提示老年 AECOPD 患者血清 CTRP-9 水平降低可能通过促进炎症反应参与 AECOPD 发生和肺功能降低,分析其机制可能与 CTRP-9 能抑制 NF- κ B 信号通路激活有关。气道炎症作为 COPD 主要病理表现之一^[2,30],近年实验也指出,上调 CTRP-9 能通过 Toll 样受体 4/NF- κ B 信号通路抑制哮喘小鼠气道炎症反应^[31]。

综上所述,老年 AECOPD 患者血清 CTRP-4 水平升高,CTRP-6、CTRP-9 水平降低,可能通过炎症反应参与 AECOPD 发展。但本研究样本量较少,结果还需进一步证实,同时目前尚无实验研究 CTRP-4、CTRP-6、CTRP-9 与 COPD 的关系,关于 CTRP-4、CTRP-6、CTRP-9 参与老年 AECOPD 的机制还需进一步以基础实验分析。

参考文献(References)

- [1] Yin P, Wu J, Wang L, et al. The Burden of COPD in China and Its Provinces: Findings From the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. *Front Public Health*, 2022, 10: 859499
- [2] 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
- [3] 《慢性阻塞性肺疾病免疫调节治疗专家共识》撰写组.慢性阻塞性肺疾病免疫调节治疗专家共识 [J].*中国全科医学*, 2022, 25(24): 2947-2959
- [4] 钱子冰,张琦,曾佩芸,等.补体 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白中 CTRP3、CTRP5、CTRP9、CTRP13 生物学研究进展[J].*中国糖尿病杂志*, 2022, 30(5): 379-382
- [5] 舒凤,王梦伊,张世武,等.脂肪组织炎症反应的研究进展 [J].*基础医学与临床*, 2021, 41(7): 1052-1055
- [6] 雷虹,张洁,王瑾瑜,等.补体 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白家族研究进展[J].*生理科学进展*, 2015, 46(1): 43-48
- [7] 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.慢

- 性阻塞性肺疾病基层诊疗指南 (2018 年)[J]. 中华全科医师杂志, 2018, 17(11): 856-870
- [8] 陈亚红. 2022 年 GOLD 慢性阻塞性肺疾病诊断、治疗、管理及预防全球策略更新要点解读 [J]. 中国全科医学, 2022, 25 (11): 1294-1304, 1308
- [9] 中国老年医学学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 中国老年慢性阻塞性肺疾病临床诊治实践指南[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(2): 100-119
- [10] 国家卫生健康委员会急诊医学质控中心, 中华医学会急诊医学分会, 中国医师协会急诊医师分会, 等. 中国慢性阻塞性肺疾病急性加重中西医结合诊治专家共识 (2021)[J]. 中华危重病急救医学, 2021, 33(11): 1281-1290
- [11] 万秋凤, 郭志金, 才开·莎热丽, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重患者血清成纤维细胞生长因子 7 及相关炎症因子的表达[J]. 中华危重病急救医学, 2021, 33(4): 421-426
- [12] Obling N, Backer V, Hurst JR, et al. Nasal and systemic inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)[J]. Respir Med, 2022, 195: 106774
- [13] 王朝阳, 苏立平, 谷建衡, 等. 脂肪组织巨噬细胞极化调控的研究进展[J]. 内蒙古医科大学学报, 2022, 44(1): 97-100, 112
- [14] 李钰昕, 张志清, 柴欣楼. 甲状腺激素通过交感神经系统对脂肪组织代谢的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(9): 805-810
- [15] Lin YH, Jiang TX, Hu SX, et al. Association between serum adiponectin concentrations and chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis[J]. Biosci Rep, 2020, 40(3): BSR20192234
- [16] Sarver DC, Stewart AN, Rodriguez S, et al. Loss of CTRP4 alters adiposity and food intake behaviors in obese mice [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2020, 319(6): E1084-E1100
- [17] Li Q, Wang L, Tan W, et al. Identification of C1qTNF-related protein 4 as a potential cytokine that stimulates the STAT3 and NF- κ B pathways and promotes cell survival in human cancer cells[J]. Cancer Lett, 2011, 308(2): 203-214
- [18] 胡姮, 邹志红, 张刚成. 赤芍总苷通过 NF- κ B 通路对慢阻肺大鼠肺组织炎症及凋亡的作用研究 [J]. 湖北中医药大学学报, 2022, 24 (3): 16-20
- [19] Luo Y, Wu X, Ma Z, et al. Expression of the novel adipokine C1qTNF-related protein 4 (CTRP4) suppresses colitis and colitis-associated colorectal cancer in mice [J]. Cell Mol Immunol, 2016, 13(5): 688-699
- [20] Lee W, Kim MJ, Park EJ, et al. C1qTNF-related protein-6 mediates fatty acid oxidation via the activation of the AMP-activated protein kinase[J]. FEBS Lett, 2010, 584(5): 968-972
- [21] 厉歆然, 刘建军, 蒋磊. 阿司匹林通过调节 CTRP6 抑制糖尿病大鼠心肌纤维化和炎症反应 [J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(7): 72-77
- [22] Lei X, Seldin MM, Little HC, et al. C1q/TNF-related protein 6 (CTRP6) links obesity to adipose tissue inflammation and insulin resistance[J]. J Biol Chem, 2017, 292(36): 14836-14850
- [23] Li Y, Sun J, Gu L, et al. Protective effect of CTRP6 on cerebral ischemia/reperfusion injury by attenuating inflammation, oxidative stress and apoptosis in PC12 cells [J]. Mol Med Rep, 2020, 22 (1): 344-352
- [24] Liu Z, Yang B. CTRP6 (C1q/Tumor Necrosis Factor (TNF)-related protein-6) alleviated the sevoflurane induced injury of mice central nervous system by promoting the expression of p-Akt (phosphorylated Akt)[J]. Bioengineered, 2021, 12(1): 5716-5726
- [25] Xu E, Yin C, Yi X, et al. Knockdown of CTRP6 inhibits high glucose-induced oxidative stress, inflammation and extracellular matrix accumulation in mesangial cells through regulating the Akt/NF- κ B pathway [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2020, 47(7): 1203-1211
- [26] Peterson JM, Wei Z, Seldin MM, et al. CTRP9 transgenic mice are protected from diet-induced obesity and metabolic dysfunction [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2013, 305(5): R522-R533
- [27] Lei S, Chen J, Song C, et al. CTRP9 alleviates foam cells apoptosis by enhancing cholesterol efflux [J]. Mol Cell Endocrinol, 2021, 522: 111138
- [28] Liu M, Li W, Wang H, et al. CTRP9 Ameliorates Atrial Inflammation, Fibrosis, and Vulnerability to Atrial Fibrillation in Post-Myocardial Infarction Rats [J]. J Am Heart Assoc, 2019, 8(21): e013133
- [29] Zheng S, Ren J, Gong S, et al. CTRP9 protects against MIA-induced inflammation and knee cartilage damage by deactivating the MAPK/NF- κ B pathway in rats with osteoarthritis [J]. Open Life Sci, 2020, 15(1): 971-980
- [30] 毛菊丹·阿扎提, 马永华, 徐锐, 等. COPD 急性加重期呼气冷凝液中性粒细胞趋化性增加与气道免疫功能障碍的关系[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(10): 1875-1878, 1883
- [31] 刘翠翠, 赵龙, 石晓岚, 等. CTRP9 抑制幼年哮喘小鼠气道平滑肌细胞增殖和炎症反应的研究 [J]. 中国儿童保健杂志, 2017, 25(4): 361-364, 385