

· 临床研究 ·

支气管肺泡灌洗液组织蛋白酶 S 与慢性阻塞性肺疾病严重程度的关系

吴凯悦, 朱珍*, 殷少军, 李耕谊, 左晟, 孔志斌, 柳毅, 李虹, 宋爽, 刘华

(上海市交通大学附属第六人民医院东院呼吸内科, 上海 201306)

【摘要】目的 探讨慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者支气管肺泡灌洗液(BALF)中组织蛋白酶 S 在综合评估分组中的价值。**方法** 入选 2014 年 4 月至 2017 年 4 月在上海第六人民医院呼吸内科门诊随诊的 COPD 稳定期患者 46 例,根据 COPD 综合评估(CAT)结果分为 4 组:A 组[CAT<10 分、第 1 秒用力呼气容积(FEV1)占预计值百分比 $\geq 50\%$ 且近 1 年急性加重次数<2 次]11 例,B 组(CAT ≥ 10 分、FEV1 占预计值百分比 $\geq 50\%$ 且近 1 年急性加重次数<2 次)7 例,C 组(CAT<10 分、FEV1 占预计值百分比<50%或近 1 年急性加重次数 ≥ 2 次)13 例,D 组(CAT ≥ 10 分、FEV1 占预计值百分比<50%或近 1 年急性加重次数 ≥ 2 次)15 例。同期纳入肺功能正常的健康自愿者 29 例作为对照组。酶联免疫吸附测定法(ELISA)测定 BALF 中组织蛋白酶 S。高分辨率 CT 测量低衰减区域(LAA)占全肺体积的百分比(LAA%)。采用 SPSS 16.0 统计软件进行数据分析。**结果** COPD 组 BALF 中组织蛋白酶 S 水平显著高于对照组;组织蛋白酶 S 水平在不同病情严重程度中表现为:D 组>C 组>B 组>A 组($P<0.01$);在不同肺气肿程度中表现为:LAA 3 级>LAA 2 级>LAA 1 级>LAA 0 级($P<0.01$)。单因素分析提示,LAA 分级可显著影响组织蛋白酶 S 水平($F=5.141, P<0.001$)。相关分析结果提示,COPD 患者 BALF 中蛋白酶 S 水平与前 1 年急性加重频率($r=0.142, P=0.003$)、CAT 评分($r=0.309, P=0.017$)、LAA%($r=0.497, P<0.001$)呈显著正相关。**结论** 组织蛋白酶 S 水平能够反映 COPD 严重程度,可作为判断 COPD 病情严重度的标志物,具有一定的治疗指导作用。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病;组织蛋白酶 S;支气管肺泡灌洗液

【中图分类号】 R562.2

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.03.037

Association between cathepsin S in bronchoalveolar lavage fluid and severity of chronic obstructive pulmonary disease

WU Kai-Yue, ZHU Zhen*, YIN Shao-Jun, LI Geng-Yi, ZUO Sheng, KONG Zhi-Bin, LIU Yi, LI Hong, SONG Shuang, LIU Hua

(Department of Respiratory Diseases, the Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 201306, China)

【Abstract】 Objective To investigate the value of cathepsin S in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) in comprehensive assessment of the patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** A total of 46 patients with stable COPD were included as the study (COPD) group, who paid follow-up visits at the Department of Respiratory Medicine of our Hospital from April 2014 to April 2017. They were divided, based on COPD assessment test (CAT) results, into group A ($n=11$), B ($n=7$), C ($n=13$), and D ($n=15$). Group A was assigned as CAT scored <10, the ratio of forced expiratory volume in the first second (FEV1) to the expected value $\geq 50\%$, and the frequency of acute exacerbations during last year less than twice. Group B as CAT scored ≥ 10 , the ratio $\geq 50\%$, and the frequency less than twice. Group C as CAT scored <10, the ratio <50%, or the frequency more than twice. Group D as CAT scored ≥ 10 , the ratio <50%, or the frequency more than twice. As the control group, 29 healthy volunteers were taken from the same frame with normal lung function. The levels of cathepsin S in BALF were determined with enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). High-resolution CT (HRCT) was used to measure the percentage ratio of low-attenuation area (LAA) to total lung area (LAA%). **Results** BALF cathepsin S levels in the COPD group were significantly higher than that of the control group. BALF cathepsin S levels related to the severity of the disease as group D > group C > group B > group A ($P<0.01$) and to the degree of emphysema as LAA grade 3 > LAA grade 2 > LAA grade 1 > LAA grade 0 ($P<0.01$). The results of univariate analysis showed that LAA classification significantly affected the level of cathepsin S ($F=5.141, P<0.001$). Correlation analysis indicated that BALF cathepsin S level in COPD patients correlated positively to the frequency of acute exacerbation in the previous year ($r=0.142, P=0.003$), CAT score ($r=0.309, P=0.017$) and LAA% ($r=0.497, P<0.001$). **Conclusion** The BALF cathepsin S level reflects the severity of COPD and can be used as a biomarker in the assessment and treatment of COPD.

收稿日期: 2018-08-15; 接受日期: 2019-01-18

基金项目: 上海健康医学院种子基金重点项目(HMSF-17-21-022)

通信作者: 朱珍, E-mail: jenny_zhuzhen@163.com

【Key words】 chronic obstructive pulmonary disease; cathepsin S; bronchoalveolar lavage fluid

This work was supported by Key Project of Shanghai University of Medicine and Health Sciences (HMSF-17-21-022).

Corresponding author: ZHU Zhen, E-mail: jenny_zhuzhen@163.com

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)的发病机制尚未完全明确,蛋白酶和抗蛋白酶失衡^[1]可能是 COPD 发病的主要机制之一。组织蛋白酶 S(cathepsin S)作为一种半胱氨酸蛋白酶,可作为 COPD 的生物标志物^[2]。本研究旨在研究 COPD 患者支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)中 cathepsin S 的水平,分析其与 COPD 患者综合评估分组及肺气肿的关系,初步探讨其在 COPD 病情评估中的作用,为进一步指导治疗提供临床依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

入选 2014 年 4 月至 2017 年 4 月在上海市第六人民医院东院呼吸内科门诊随诊的 COPD 稳定期患者 46 例,其中男性 38 例,年龄(65.7 ± 11.8)岁,女性 8 例,年龄(66.4 ± 10.7)岁。

纳入标准:患者需符合中华医学会呼吸病学分会制定的“慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)”^[1]的诊断标准;除外其他疾病,吸入支气管扩张剂后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) $<70\%$;近 2 个月内咳嗽、咳痰和呼吸困难无明显加重者为稳定期。所有患者均处于临床稳定期并接受正规治疗,纳入试验前 2 个月内未使用抗生素,并且吸入药物剂型剂量维持不变。

排除标准:口服和静脉使用糖皮质激素者;合并支气管扩张症、支气管哮喘、肺间质纤维化和肺部恶性肿瘤等除 COPD 以外的肺部疾病、糖尿病、肥胖、心功能不全、高血压、动脉粥样硬化等心血管或脑部疾病、慢性肾脏疾病患者。

同时纳入健康对照组 29 例,均为同期肺功能正常的就诊者(包括伴有慢性咳嗽、声音嘶哑的胸痛患者,来我科门诊经病史、喉镜、心电图、实验室指标、影像学、肺功能排除器质性疾病,最后自愿要求行支气管镜检查后排除器质性疾病),其中男性 24 例,年龄(65.6 ± 11.0)岁;女性 5 例,年龄(66.3 ± 9.6)岁。本研究经医院临床伦理委员会审核批准,研究对象均签署知情同意书。

1.2 研究方法

记录患者一般资料,用改良版英国医学研究委

员会呼吸问卷(modified British Medical Research Council, mMRC)进行呼吸困难评分或采用 COPD 患者自我评估测试(COPD assessment test, CAT)问卷进行评估,记录过去 1 年急性加重次数。按“慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)”中的 COPD 综合评估分组标准,将入选患者分为 4 组:A 组, CAT <10 分、FEV1 占预计值百分比 $\geq 50\%$ 且近 1 年急性加重次数 <2 次;B 组, CAT ≥ 10 分、FEV1 占预计值百分比 $\geq 50\%$ 且近 1 年急性加重次数 <2 次;C 组, CAT <10 分、FEV1 占预计值百分比 $<50\%$ 或近 1 年急性加重次数 ≥ 2 次;D 组, CAT ≥ 10 分、FEV1 占预计值百分比 $<50\%$ 或近 1 年急性加重次数 ≥ 2 次。仅使用短效支气管舒张剂治疗就可达到缓解的轻度急性加重史不被纳入急性加重史中。

测量所有研究对象的血压、身高、体质量,计算体质量指数(body mass index, BMI)。所有研究对象在入选当天整夜禁食,次日清晨静卧位,采集外周静脉血 10 ml,使用酶法测定血糖、血脂和肌酐,高压液相色谱法测定糖化血红蛋白。估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)应用慢性肾脏病流行病学合作研究(chronic kidney disease epidemiology collaboration, CKD-EPI)公式^[3]计算。女性: $SCr \leq 62 \mu\text{mol/L}$, $eGFR = 144 \times (SCr/62) - 0.329 \times (0.993)^{\text{年龄}}$; $SCr > 62 \mu\text{mol/L}$, $eGFR = 144 \times (SCr/62) - 1.209 \times (0.993)^{\text{年龄}}$ 。男性: $SCr \leq 80 \mu\text{mol/L}$, $eGFR = 141 \times (SCr/80) - 0.411 \times (0.993)^{\text{年龄}}$; $SCr > 80 \mu\text{mol/L}$, $eGFR = 141 \times (SCr/80) - 1.209 \times (0.993)^{\text{年龄}}$ 。

所有研究对象按照中华医学会呼吸病学分会制定的肺泡灌洗常规检查方法进行支气管肺泡灌洗(bronchoalveolar lavage, BAL)^[4]。选择右肺中叶,经活检孔注入 2%利多卡因局部麻醉灌洗肺段,楔入纤维支气管镜,快速注入 37℃ 灭菌生理盐水,每次 30 ml,总量 90~120 ml,立即用 100 mmHg 负压吸回灌洗液,回收率 35%~45%。立即用无菌纱布过滤回收的灌洗液,装入离心管离心(4℃, 1 200 转/min, 10 min),收集上清液于-80℃ 冰箱储存。采用酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒(英国 Abcam 公司)测定 BALF 中 cathepsin S 浓度。试剂盒测定 cathepsin S 的检测下限为 4 pg/ml。采用瑞士席勒 Spirovit SP-1 肺功能仪检查肺功能。

所有研究对象接受美国 GE 公司胸部高分辨率

CT (high-resolution computed tomography, HRCT) 检查,分别在吸气末憋气和呼气末憋气连续扫描主动脉弓、气管隆突上 1 cm、隆突下 1 cm、右肺静脉下 1 cm 和右隔膜上 2 cm。(1)肺气肿程度评估:在 GE 软件 Thoracic VCAR 中,设置 CT 值<950 Hu 为低密度区,即为肺气肿,自动辨识并定量低衰减区域(low attenuation area, LAA),并计算其占全肺体积的百分比(LAA%),即肺气肿指数。根据 Kitaguch 方法进行 LAA 分级^[5]。首先计算各层面的 LAA 评分:0 分, LAA%<5%;1 分, 5%≤LAA%<25%;2 分, 25%≤LAA%<50%;3 分, 50%≤LAA%<75%;4 分, LAA%>75%。将主动脉弓、气管隆突下 1 cm、右隔膜上 2 cm 这 3 个解剖层面 6 个视野评分相加评估肺气肿总和:0 分, LAA 0 级;1~6 分, LAA 1 级;7~12 分, LAA 2 级;13~18, LAA 3 级;19~24 分, LAA 4 级。每位患者的检查由 2 名放射科主治医师采用盲法独立进行,并由 1 名放射科主任医师审核,然后取平均值。

1.3 统计学处理

统计分析均采用 SPSS 16.0 软件完成。使用 Kolmogorov-Smirnov 检验分析各项指标的正态分布的情况。正态分布的计量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用 *t* 检验;非正态分布资料采用 Mann-Whitney *U* 检验;计数资料用例数(百分比)表示,组间比较采用 χ^2 检验。多组间均数比较采用方差分析;正态分布的两计量指标间的相

性分析采用 Pearson 相关分析,非正态分布的两计量指标间的相关性分析采用 Spearman 秩相关分析。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组一般情况及生化指标

各组研究对象的性别、年龄、吸烟指数、BMI 和血压等一般状况差异无统计学意义(*P*>0.05;表 1)。各组间的生化指标包括尿素氮、血肌酐、eGFR、空腹血糖、糖化血红蛋白等差异亦无统计学意义(*P*>0.05;表 1)。近 1 年急性加重次数、CAT 评分、FEV1/FVC(%)、FEV1 占预计值百分比(%)、LAA% 组间差异具有统计学意义(*P*<0.05;表 1)。

2.2 各组 BALF 中 cathepsin S 水平

各组间 BALF 中 cathepsin S 水平存在显著差异(*F*=2.419, *P*=0.016),且与 COPD 综合评估的病情严重程度相关,cathepsin S 的水平:D 组>C 组>B 组>A 组>健康对照组(*P*<0.01;表 2),提示 cathepsin S 水平随着 COPD 病情程度的加重而升高。

2.3 不同肺气肿程度患者 cathepsin S 的水平

单因素分析结果表明,LAA 分级可显著影响 cathepsin S 水平(*F*=5.141, *P*<0.001;表 3)。cathepsin S 水平在不同 LAA 分级中表现为:LAA 3 级>LAA 2 级>LAA 1 级>LAA 0 级(*P*<0.01;表 3),提示肺气肿越明显,cathepsin S 水平越高。

表 1 各组研究对象的一般情况比较

Table 1 Comparison of baseline data among groups

Item	Group A (n=11)	Group B (n=7)	Group C (n=13)	Group D (n=15)	Control Group (n=29)	<i>F</i> / χ^2	<i>P</i> value
Gender (male/female, <i>n</i>)	9/2	6/1	11/2	12/3	24/5	1.251	0.294
Age (years, $\bar{x}\pm s$)	65.8±10.2	66.1±11.7	65.9±11.9	66.4±9.3	66.1±10.1	0.190	0.901
Smoking index (pack/year, $\bar{x}\pm s$)	45.0±16.0	44.0±19.0	51.0±19.0	50.0±18.0	44.0±18.0	0.073	0.056
BMI (kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	24.1±5.3	24.2±5.2	23.0±5.4	20.7±4.5	23.2±5.3	1.574	0.762
SBP (mmHg, $\bar{x}\pm s$)	127.7±11.2	122.4±13.2	124.8±12.9	126.6±11.0	119.8±13.5	2.498	0.292
DBP (mmHg, $\bar{x}\pm s$)	77.2±11.4	80.1±11.4	76.5±10.5	74.2±12.0	69.8±13.1	1.435	0.342
BUN (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	6.1±1.7	6.2±1.6	6.5±2.0	6.4±1.7	5.7±1.8	0.991	0.804
SCr (μmol/L, $\bar{x}\pm s$)	68.9±10.1	72.7±10.9	76.4±10.6	77.9±11.3	67.8±11.2	2.748	0.252
eGFR [mL/(min·1.73 m ²), $\bar{x}\pm s$]	97.3±12.4	95.1±12.0	93.1±10.8	90.9±10.3	101.7±10.2	0.471	0.639
FBG (mg/dl, $\bar{x}\pm s$)	4.9±2.0	4.9±1.9	5.1±1.8	5.4±1.6	4.7±1.8	1.813	0.401
HbA1c (% , $\bar{x}\pm s$)	4.2±1.7	4.1±2.0	4.5±1.9	4.8±1.7	4.3±1.6	0.332	0.850
Exacerbation times in one year [<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃)]	1(0,2)	1(0,2)	2(0,4)	3(0,9)	—	4.768	0.035
COPD assessment test (score, $\bar{x}\pm s$)	5.16±2.71	9.32±1.99	13.85±2.80	17.44±4.92	—	13.921	0.001
FEV1/FVC (% , $\bar{x}\pm s$)	65.88±5.01 *	62.63±8.99 *	50.01±8.93 *	39.63±5.96 *	88.03±12.54	4.148	0.020
FEV1/PRED (% , $\bar{x}\pm s$)	86.34±6.14 *	66.25±8.87 *	42.81±8.02 *	25.49±4.43 *	94.88±12.98	0.824	<0.001
LAA% ($\bar{x}\pm s$)	4.0±1.2 *	4.9±3.0 *	6.6±3.9 *	9.5±4.7 *	1.3±0.9	0.842	<0.001

BMI: body mass index; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; BUN: blood urea nitrogen; SCr: serum creatinine; eGFR: estimated glomerular filtration rate; FBG: fasting blood glucose; HbA1c: glycosylated hemoglobin; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; FEV1: forced expiratory volume in one second; FVC: forced vital capacity; FEV1/PRED: FEV1 of predicted; LAA: low attenuation area. Compared with control group, * *P*<0.05.

表2 各组研究对象 BALF 中 cathepsin S 比较

Table 2 Comparison of cathepsin S level in BALF among groups (ng/ml, $\bar{x}\pm s$)

Group	n	Cathepsin S level
A	11	2.4±1.0 ^{*#Δ▲}
B	7	3.3±1.2 ^{#Δ▲}
C	13	4.1±1.6 ^{Δ▲}
D	15	5.3±1.8 [▲]
Control	29	0.5±0.3
F		2.419
P value		0.016

Compared with group B, ^{*}*P*<0.01; Compared with group C, [#]*P*<0.01; Compared with group D, ^Δ*P*<0.01; Compared with control group, [▲]*P*<0.01.

表3 不同肺气肿程度患者 BALF 中 cathepsin S 水平比较

Table 3 Comparison of cathepsin S level in BALF of patients with different degrees of emphysema (ng/ml, $\bar{x}\pm s$)

LAA classification	n	Cathepsin S level
LAA 0	6	1.0±0.5 ^{*#Δ}
LAA 1	9	2.2±1.2 ^{#Δ}
LAA 2	14	3.6±1.8 ^Δ
LAA 3	17	5.3±2.2
F		5.141
P value		<0.001

LAA: low attenuation areas. Compared with LAA 1, ^{*}*P*<0.01; compared with LAA 2, [#]*P*<0.01; compared with LAA 3, ^Δ*P*<0.01.

2.4 相关性分析

COPD 患者的 BALF 中 cathepsin S 水平与前一年急性加重频率、CAT 评分、LAA% (*r* = 0.497) 呈正相关 (*P* < 0.05; 表 4)。

表4 BALF 中 cathepsin S 与各指标的相关性分析

Table 4 Analysis of the correlation between cathepsin S in BALF and other indicators

Variable	Cathepsin S	
	<i>r</i>	<i>P</i> value
FEV1/FVC	-2.496	0.290
FEV1/PRED	-1.569	0.757
LAA%	0.497	0.000
Exacerbation in one year	0.142	0.003
COPD assessment test	0.309	0.017

FEV1: forced expiratory volume in one second; FVC: forced vital capacity; LAA: low attenuation area; PRED: predicted; COPD: chronic obstructive pulmonary disease.

3 讨论

近年研究已发现一些新型的可潜在治疗 COPD 的靶分子和信号通路^[6-8],蛋白酶是其中之一,可促进 COPD 肺气肿发生和小气道重塑^[9-11]。cathepsin

S 是半胱氨酸蛋白酶家族的一员,是一种有效降解弹性蛋白的溶酶体酸性蛋白酶,人体 cathepsin S 最早由 Shi 等从肺泡巨噬细胞中提取,主要分布在淋巴结、脾脏、肺等器官,并在广泛分布于肺部巨噬细胞和树突状细胞等参与 COPD 发病机制的主要细胞内^[12]。Rasmussen 等^[13]对 COPD 患者血清中 cathepsin S 的降解片段 C3C 进行测定,发现其水平显著高于正常对照组。我们通过对 COPD 患者 BALF 中 cathepsin S 的检测,发现其水平显著高于正常对照组,提示 cathepsin S 的水平与 COPD 严重度存在关联。

既往研究发现,cathepsin S 可能通过多种机制参与肺气肿的发生。首先,cathepsin S 参与适应性免疫反应^[14],在抗原提呈中发挥重要作用。而近期的一个报道认为慢性阻塞性肺疾病是一种自身免疫性疾病,抗弹力蛋白、肺上皮细胞抗体、内皮细胞抗体在疾病进展中起作用,尤其是严重疾病患者^[15]。COPD 患者 BALF 中 cathepsin S 水平和活性显著升高,其升高原因可能与 cathepsin S 通过抗原提呈作用参与 COPD 患者自身免疫相关^[16]。cathepsin S 可驱动主要组织相容性复合体 II (major histocompatibility complex II, MHC II) 介导的 T 淋巴细胞活化,后者分泌干扰素-γ (interferon-γ, INF-γ) 而激活巨噬细胞,趋化炎症因子致肺损伤部位,提升肺内氧化应激状态,分泌大量蛋白水解酶,进而导致肺气肿。过度表达白细胞介素-13 (interleukin-13, IL-13) 和 IFN-γ 的转基因小鼠,其 BALF 中 cathepsin S 水平增高,更易获得肺部炎症,同时肺部结构破坏而导致肺气肿^[17,18]。在另一个过度表达 IFN-γ 的转基因小鼠模型中,cathepsin S 通过促进上皮细胞凋亡,导致气道扩张,加速肺气肿的发展^[19]。Geraghty 等^[16]发现 IFN-γ 诱导巨噬细胞表达 cathepsin S 可能有助于 COPD 的发展。Reddy 等^[20]也证实肺泡巨噬细胞表达 cathepsin S,后者破坏肺泡间隔,导致肺气肿。Minematsu 等^[21]发现 cathepsin S 的 5'侧翼区功能性基因多态性与肺气肿的发生相关。Nakajima 等^[2]对 COPD 患者血浆 cathepsin S 的研究发现,血浆 cathepsin S 与患者气流受限程度和肺气肿程度相关。我们的研究也提示 BALF 中 cathepsin S 与患者肺气肿相关,通过单因素分析,发现不同的肺气肿水平可影响 BALF 中 cathepsin S 的水平;通过相关性分析,发现 LAA%与 cathepsin S 水平呈正相关,这与之前学者的研究结果一致。

cathepsin S 同时也参与气道炎症的发生。慢阻肺急性发作大多由肺部感染所诱发,细菌可导致炎

症细胞在气道大量集聚,并释放出大量 cathepsin S,这可能是导致患者 BALF 中 cathepsin S 水平升高的一个重要原因。Weldon 等^[22]研究发现,在无促炎刺激的情况下,BAL 中 cathepsin S 分泌增加,可导致乳铁蛋白、b-防御素家族等抗菌蛋白的降解,促进气道炎症。Deschamps 等^[23]的研究结果也显示,预防性抑制 cathepsin S 可以改善气道炎症。我们的研究也发现 cathepsin S 与气道炎症引起的气流受限和症状加重有关,通过对 COPD 进行综合评估,发现其 cathepsin S 水平与病情严重程度相关,cathepsin S 水平随着 COPD 病情程度的加重而升高;相关性分析发现,COPD 患者 BALF 中 cathepsin S 水平与前一年急性加重频率、CAT 评分正相关。

综上所述,本研究结果显示 BALF 中 cathepsin S 与 CT 评估的肺气肿严重程度相关,也可能反应 COPD 的病情严重程度,提示可将 cathepsin S 作为 COPD 的表型标志物,对 COPD 的个体化治疗及疗效监测存在潜在的指导意义。Han 等^[24]研究证实定量高分辨率 CT 测定肺气肿和气道壁厚度的严重程度与 COPD 急性加重风险存在一定联系。Kim 等^[25]研究同样发现,在肺部原有肺气肿体积>35%的患者中,肺气肿百分比每增加 5%,COPD 的急性加重发病率就会相应增加 1.2 倍。由此可见,肺气肿与 COPD 急性发作存在一定联系,而我们的研究与之前研究一致。本研究的局限性:(1)本文研究 BALF 中 cathepsin S,无法确定其活化程度及其来源;(2)cathepsin S 受血肌酐、血糖、血压、年龄、激素用药情况等多种因素影响,研究设计方案有待改进与细化;(3)本研究的研究对象来自于 1 所医院,且样本量较小,样本代表性存在一定的局限性。

【参考文献】

- [1] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2013.04.007.
Group of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Chinese Thoracic Society. Chronic obstructive pulmonary disease diagnosis and treatment guidelines (2013 revised edition)[J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2013, 36(4): 255-264. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2013.04.007.
- [2] Nakajima T, Nakamura H, Owen CA, *et al.* Plasma cathepsin S and cathepsin S/cystatin C ratios are potential biomarkers for COPD[J]. Dis Markers, 2016, 2016: 4093870. DOI: 10.1155/2016/4093870.
- [3] Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, *et al.* A new equation to estimate glomerular[J]. Ann Intern Med, 2009, 150(9): 604-612. DOI: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.

- [4] 中华医学会呼吸病学分会. 支气管肺泡灌洗液细胞学检测技术规范(草案)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2002, 25(7): 390-391. DOI: 10.3760/j.issn:1001-0939.2002.07.003.
Chinese Thoracic Society. Technical specification for cytological detection of bronchoalveolar lavage fluid (Draft) [J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2002, 25(7): 390-391. DOI: 10.3760/j.issn:1001-0939.2002.07.003.
- [5] Kitaguch Y, Fujimoto K, Kube K, *et al.* Characteristics of COPD phenotypes classified according to the findings of HRCT [J]. Respir Med, 2006, 100: 1742-1752. DOI: 10.1016/j.rmed.2006.02.003.
- [6] Barnes PJ. Kinases as novel therapeutic targets in asthma and chronic obstructive pulmonary disease [J]. Pharmacol Rev, 2016, 68(3): 788-815. DOI: 10.1124/pr.116.012518.
- [7] Tripple JW, McCracken JL, Calhoun WJ. Biologic therapy in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Immunol Allergy Clin North Am, 2017, 37(2): 345-355. DOI: 10.1016/j.iacl.2017.01.009.
- [8] Nixon J, Newbold P, Mustelin T, *et al.* Monoclonal antibody therapy for the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease with eosinophilic inflammation[J]. Pharmacol Ther, 2017, 169(1): 57-77. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2016.10.016.
- [9] Manicone AM, Gharib SA, Gong KQ, *et al.* Matrix metalloproteinase-28 is a key contributor to emphysema pathogenesis [J]. Am J Pathol, 2017, 187(6): 1288-1300. DOI: 10.1016/j.ajpath.2017.02.008.
- [10] Sinden NJ, Baker MJ, Smith DJ, *et al.* α -1-antitrypsin variants and the proteinase/antiproteinase imbalance in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2015, 308(2): 179-190. DOI: 10.1152/ajplung.00179.2014.
- [11] Owen CA. Roles for proteinases in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Int J Chronic Obstr, 2008, 3(2): 253-268. DOI: 10.2147/COPD.S190023.
- [12] Shi GP, Munger JS, Meara JP, *et al.* Molecular cloning and expression of human alveolar macrophage cathepsin S, an elastolytic cysteine protease [J]. J Biol Chem, 1992, 267(11): 7258-7262.
- [13] Rasmussen DG, Sand JM, Karsdal MA, *et al.* Development of a novel enzyme-linked immunosorbent assay targeting a neoepitope generated by cathepsin-mediated turnover of type III collagen and its application in chronic obstructive pulmonary disease [J]. PLoS One, 2017, 12(1): e0170023. DOI: 10.1371/journal.pone.0170023.
- [14] Riese RJ, Wolf PR, Bromme D, *et al.* Essential role for cathepsin S in MHC class II-associated invariant chain processing and peptide loading [J]. Immunity, 1996, 4(4): 357-366. DOI: 10.1016/S1074-7613(00)80249-6.
- [15] Cosio MG, Saetta M, Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease [J]. New Engl J Med, 2009, 360(23): 2396-2454. DOI: 10.1056/NEJMra0804752.
- [16] Geraghty P, Greene CM, O'Mahony M, *et al.* Secretory leucocyte protease inhibitor inhibits interferon- γ -induced cathepsin S expression [J]. J Biol Chem, 2007, 282(46): 33389-33395. DOI: 10.1074/jbc.M706884200.
- [17] Wang Z, Zheng T, Zhu Z, *et al.* Interferon γ induction of pulmonary emphysema in the adult murine lung [J]. J Exp Med, 2000, 192(11): 1587-1599. DOI: 10.1084/jem.192.11.1587.
- [18] Zheng T, Zhu Z, Wang Z, *et al.* Inducible targeting of IL-13 to the

- adult lung causes matrix metalloproteinase and cathepsin dependent emphysema[J]. J Clin Invest, 2000, 106(9): 1081-1093. DOI: 10.1172/JCI10458.
- [19] Zheng T, Kang MJ, Crothers K, *et al.* Role of cathepsin S dependent epithelial cell apoptosis in IFN- γ -induced alveolar remodeling and pulmonary emphysem [J]. J Immunol, 2005, 174(12): 8106-8115. DOI: 10.4049/jimmunol.174.12.8106.
- [20] Reddy AT, Lakshmi SP. Nitrated fatty acids reverse cigarette smoke-induced alveolar macrophage activation and inhibit protease activity *via* electrophilic S-alkylation [J]. PLoS One, 2016, 27(4): e0153336. DOI: 10.1371/journal.pone.0153336. eCollection2016.
- [21] Minematsu N, Nakamura H, Furuuchi M, *et al.* Common functional polymorphisms in the cathepsin S promoter in Japanese subjects: possible contribution to pulmonary emphysema [J]. Respirology, 2008, 13(4): 498-504. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2008.01280.x.
- [22] Weldon S, McNally P, McAuley DF, *et al.* miR-31 dysregulation in cystic fibrosis airways contributes to increased pulmonary cathepsin S production [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2014, 190(2): 165-174. DOI: 10.1164/rccm.201311-1986OC.
- [23] Deschamps K, Cromlish W, Weicker S, *et al.* Genetic and pharmacological evaluation of cathepsin S in a mouse model of asthma [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2011, 45(1): 81-87. DOI: 10.1165/rccm.2009-0392OC.
- [24] Han MK, Kazerooni EA, Lynch DA, *et al.* Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPD gene study: associated radiologic phenotypes [J]. Radiology, 2011, 261(1): 274-282. DOI: 10.1148/radiol.11110173.
- [25] Kim V, Han MK, Vance GB, *et al.* The chronic bronchitic phenotype of COPD: an analysis of the COPD gene study [J]. Chest, 2011, 140(3): 626-633. DOI: 10.1378/chest.10-2948.

(编辑: 门可)

· 消 息 ·

致“一带一路”沿线国家和地区医学机构

《中华老年多器官疾病杂志》是由中国工程院院士、老年心脏学专家王士雯教授于2002年创办的全世界惟一一本以老年心脏病和老年心脏病合并其他器官疾病为主要内容的杂志,月刊,由中国人民解放军总医院老年心血管病研究所主办。杂志已进入“中国科技论文统计源期刊”(中国科技核心期刊)。本杂志的摘要、图表和参考文献,均为中、英文双语对照,方便国外读者顺利阅读。为促进中国与“一带一路”沿线国家和地区的医学及文化交流,本刊将免费刊登其来稿,并赠送当期杂志。欢迎“一带一路”沿线国家和地区的老年心脏病和老年病学医生、学者踊跃投稿。

To medical academic institutions of all countries along the Belt and Road

The Chinese Journal of Multiple Organ Diseases in the Elderly (Zhonghua Laonian Duoqiguan Jibing Zazhi) is founded in 2002 by Shiwen Wang, Member of Chinese Academy of Engineering, a renowned geriatric cardiologist in China. The journal is published monthly by the Institute of Geriatric Cardiology (IGC), Chinese PLA General Hospital in Beijing, China. The journal, the only one in the world currently, focuses on both basic research and clinical practice to the diagnosis and treatment of cardiovascular disease in the aged people, especially those with concomitant disease of other major organ-systems, like the lungs, kidneys, liver, central nervous system, gastrointestinal tract or endocrinology, *etc.* The journal has been listed in the most authoritative Chinese database, the Chinese Scientific and Technical Papers and Citations Database (Chinese Core Sci-Tech Periodical). For convenience of foreign readers, the main parts of the paper, including abstract, tables, figures and references, are expressed in Chinese-English bilingually. To facilitate the cultural and academic communication between China and countries or regions along the Belt and Road, the journal welcomes the manuscripts from these areas. If reviewed qualified, the manuscript would be published without charging, and the authors would receive a complimentary copy of the current issue.

Address: Editorial Office, *Chinese Journal of Multiple Organ Diseases in the Elderly*, 28 Fuxing Road, Haidian District, Beijing 100853, China

Tel/Fax: 86-10-66936756

E-mail: zhldngq@mode301.cn

http://www.mode301.cn