

AECOPD合并2型糖尿病患者发生呼吸衰竭时诱骗受体3水平与预后的相关性分析

李婷婷¹, 卢楠², 周毅平^{2*}

¹广州中医药大学科技创新中心, 广东广州 510006; ²广州医科大学附属中医医院脉管炎科, 广东广州 510630

[中图分类号] R563.9; R587.1 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.1803.2025.1121

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 李婷婷, 卢楠, 周毅平. AECOPD合并2型糖尿病患者发生呼吸衰竭时诱骗受体3水平与预后的相关性分析[J]. 解放军医学杂志, 2026, 51(2): 196-203.

[收稿日期] 2025-08-28

[录用日期] 2025-11-04

[上线日期] 2025-11-21

[摘要] **目的** 探讨慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)合并2型糖尿病(T2DM)患者发生呼吸衰竭时诱骗受体3(DcR3)水平与预后的关系。**方法** 收集2021年12月—2023年12月广州医科大学附属中医医院收治的128例发生呼吸衰竭的AECOPD合并T2DM患者进行回顾性分析。根据DcR3水平的四分位数分为Q₁—Q₄组, 比较四组患者的一般资料; 采用logistic回归模型逐步排除存在共线性的混杂因素, 分析患者DcR3水平与预后不良发生风险的相关性; 相关性E值法检验敏感性; 局部加权回归散点平滑方法(LOWESS)分析DcR3与糖代谢水平之间的关系。另根据患者预后情况分为预后良好组(n=81)与预后不良组(n=47); 比较两组患者的一般资料; 比较不同DcR3及糖代谢水平患者的预后情况; 采用非条件logistic回归模型分析DcR3水平与糖代谢指标对预后的相乘交互作用, 采用交互作用计算表分析其相加交互作用。限制性立方样条及阈值效应分析患者DcR3水平与预后不良发生的相关性。**结果** 不同DcR3水平患者的空腹血糖(FPG)、2h餐后血糖(2hPG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、降钙素原(PCT)、D-二聚体(D-D)、急性生理学和慢性健康状况评价II(APACHE II)评分、C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平差异均有统计学意义(P<0.05); Logistic回归模型逐步排除混杂因素后, DcR3水平与患者预后不良发生风险存在独立相关性。LOWESS分析结果显示, DcR3与糖代谢水平FPG、2hPG、HbA_{1c}均具有一定的非线性关系。分层分析显示, 在FPG、2hPG、HbA_{1c}的高水平亚组内, 不同DcR3水平患者的预后不良率差异有统计学意义(P<0.05), 其中Q₄组(DcR3>6.32 ng/ml)患者在FPG>10 mmol/L、2hPG 9~14 mmol/L、HbA_{1c}>10%时, 预后不良发生率最高, 分别为64.7%、58.8%、52.9%。在调整混杂因素后, 交互作用分析结果显示, FPG、2hPG、HbA_{1c}水平与DcR3水平对患者预后的影响在相加模型和相乘模型中存在交互作用。限制性立方样条结果显示, DcR3水平与预后存在非线性关系(非线性检验P<0.001); 阈值效应分析结果显示, DcR3水平与预后呈明显的正相关, 当DcR3>6.00 ng/ml时, 随着DcR3水平升高, 预后不良风险明显增加。**结论** AECOPD合并T2DM患者发生呼吸衰竭时, 外周血DcR3水平与糖代谢水平及预后相关。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病急性加重期; 糖尿病, 2型; 呼吸衰竭; 诱骗受体3; 预后

Relationship between decoy receptor 3 level and prognosis in patients with AECOPD complicated with type 2 diabetes mellitus who develop respiratory failure

Li Ting-Ting¹, Lu Nan², Zhou Yi-Ping^{2*}

¹Innovation Center for Science and Technology, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong 510006, China

²Department of Phlebitis, Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong 510630, China

*Corresponding author, E-mail: yipingg@163.com

This work was supported by the Guangdong Basic and Applied Basic Research Foundation (2022A1515220095)

[基金项目] 广东省基础与应用基础研究基金(2022A1515220095)

[作者简介] 李婷婷, 硕士研究生, 主要从事中医药治疗糖脂代谢紊乱疾病方面的研究

[通信作者] 周毅平, E-mail: yipingg@163.com

[Abstract] Objective To investigate the relationship between decoy receptor 3 (DcR3) levels and prognosis in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) complicated with type 2 diabetes mellitus (T2DM) who develop respiratory failure. **Methods** A total of 128 AECOPD patients with T2DM and respiratory failure admitted to the Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Guangzhou Medical University from December 2021 to December 2023 were retrospectively enrolled. The patients were stratified into quartile groups (Q1-Q4) based on DcR3 levels, and the general data of the four groups were compared. Logistic regression model was used to gradually exclude confounding factors with collinearity, and the correlation between DcR3 level and the risk of poor prognosis was analyzed. Sensitivity was tested using the correlation E-value method. LOWESS method was used to analyze the relationship between DcR3 and glucose metabolism levels. According to the prognosis, the patients were divided into good prognosis group ($n=81$) and poor prognosis group ($n=47$). The general data were compared between the two groups, as was the prognosis of patients with different DcR3 and glucose metabolism levels. Unconditional logistic regression model was used to analyze the multiplicative interaction between DcR3 level and glucose metabolism indicators on prognosis, while an additive interaction was assessed using an interaction analysis table. The correlation between DcR3 level and poor prognosis was analyzed using restricted cubic splines and threshold effect analysis. **Results** Levels of fasting plasma glucose (FPG), 2-hour postprandial plasma glucose (2hPG), glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}), procalcitonin (PCT), D-dimer (D-D), Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score, C-reactive protein (CRP) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were significantly different among patients with different DcR3 levels ($P<0.05$). After stepwise elimination of confounding factors by logistic regression model, DcR3 level was independently correlated with the risk of poor prognosis. LOWESS analysis revealed a nonlinear relationship between DcR3 and FPG, 2hPG and HbA_{1c} . Stratified analysis showed significant differences in poor prognosis rate among patients with different DcR3 levels within the high-level subgroup of FPG, 2hPG and HbA_{1c} ($P<0.05$). Specifically, in Q4 group (DcR3 >6.32 ng/ml), the incidence of poor prognosis was the highest when FPG ≥ 10 mmol/L, 2hPG of 9-14 mmol/L and $HbA_{1c}\geq 10\%$, which were 64.71%, 58.82% and 52.94%, respectively. After adjusting for confounding factors, interaction analysis results showed that there was an interaction between FPG, 2hPG, HbA_{1c} and DcR3 levels on patient prognosis in the additive model and multiplicative model. Restricted cubic spline results showed a nonlinear relationship between DcR3 level and prognosis (nonlinear test $P<0.001$). Threshold effect analysis showed that DcR3 level was significantly positively correlated with the risk of poor prognosis; specifically, when DcR3 >6.00 ng/ml, the risk of poor prognosis increased significantly with further rises in DcR3 level. **Conclusion** In AECOPD patients with T2DM who develop respiratory failure, peripheral blood DcR3 level is associated with glucose metabolism levels and prognosis.

[Key words] acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; diabetes mellitus, type 2; respiratory failure; decoy receptor 3; prognosis

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是全球范围内高发病率、高致残率的慢性呼吸系统疾病;其急性加重期(acute exacerbation of COPD, AECOPD)是导致患者住院、呼吸衰竭及死亡的核心诱因,而合并2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的AECOPD患者因“慢性炎症-胰岛素抵抗”的双向恶性循环,病情进展更快、呼吸衰竭发生率更高,且预后更差^[1]。深入解析该特殊人群呼吸衰竭发生及预后差异的分子机制,寻找可用于病情评估与预后预测的生物标志物,已成为呼吸病学与内分泌学交叉领域的重要研究方向。诱骗受体3(decoy receptor 3, DcR3)作为肿瘤坏死因子受体超家族成员,是调控炎症反应、细胞凋亡及组织修复的关键分子,其核心功能通过“竞争性结合配体-阻断促炎信号”实现^[2]。当AECOPD合并T2DM患者发生呼吸衰竭时,病理生理过程呈现“炎症叠加-氧化应激加剧-呼吸功能恶化”的独特特征:T2DM患者的慢性炎症状态会放大AECOPD的气道炎症反应,导致中性粒细胞浸润增加、黏液分泌亢进,进一步加重气道阻塞;同时,

胰岛素抵抗引发的糖代谢紊乱会降低呼吸肌的能量供应效率,抑制呼吸肌收缩功能,促进呼吸衰竭的发生^[3];而呼吸衰竭导致的低氧血症及高碳酸血症,又会反向激活交感神经-肾素-血管紧张素系统,加剧胰岛素抵抗与炎症反应,形成恶性循环^[4]。在此过程中,DcR3的作用可能呈现“双向调控”:一方面,其通过阻断肿瘤坏死因子样细胞因子1A(TL1A)/核因子- κ B(NF- κ B)通路抑制过度炎症,减轻肺组织氧化损伤及呼吸肌炎症浸润,延缓呼吸衰竭进展,发挥保护作用;另一方面,若DcR3表达不足,则无法有效拮抗炎症失控,可能导致肺毛细血管内皮细胞凋亡增加、肺泡-毛细血管屏障破坏,加速呼吸衰竭恶化^[5-6]。而DcR3是否可能通过影响糖代谢相关通路,间接参与“炎症-胰岛素抵抗-呼吸障碍”的恶性循环调节仍不明确。本研究分析外周血DcR3水平与AECOPD合并T2DM发生呼吸衰竭患者预后的关系,探讨其作为预后生物标志物的可能。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2021年12月—2023年12月广

州医科大学附属中医医院收治的128例发生呼吸衰竭的AECOPD合并T2DM患者进行回顾性分析。其中男68例,女60例,年龄38~75(52.28 ± 5.30)岁。根据患者外周血DcR3水平的四分位数分为四组:Q₁组(DcR3<5.46 ng/ml), Q₂组(5.46 ng/ml<DcR3≤5.77 ng/ml), Q₃组(5.77 ng/ml<DcR3≤6.32 ng/ml), Q₄组(DcR3>6.32 ng/ml)。另根据患者预后情况分为预后良好组($n=81$)与预后不良组($n=47$)。本研究获广州医科大学附属中医医院伦理委员会审批(20211004002)。患者及家属均知情,并签署知情同意书。

样本量估算:采用PASS 15.0软件进行样本量估算,设定检验水准 $\alpha=0.05$ (双侧),检验效能 $1-\beta=0.8$ 。采用两独立样本均数比较的样本量计算公式,计算出每组所需最小样本量为51例,预计最小总样本量为102例。考虑到约20%的脱落率,最终需纳入128例患者。

纳入标准:(1)T2DM诊断符合《中国2型糖尿病防治指南2020年版》诊断及分型标准中的相关标准:空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)≥7.0 mmol/L,或口服葡萄糖耐量试验2 h血糖≥11.1 mmol/L,或糖化血红蛋白(hemoglobin, HbA_{1c})≥6.5%^[7];(2)AECOPD符合《慢性阻塞性肺疾病诊疗指南(2021年修订版)》中的相关标准^[8]:近48 h内出现以下至少1项急性加重症状(较稳定期显著加重):①咳嗽频率增加,咳痰量增多或痰液颜色由白色转为黄色/绿色;②呼吸困难加重,日常活动耐力显著下降;③需额外使用支气管扩张药或口服糖皮质激素控制症状;(3)呼吸衰竭符合基于海平面、静息状态、呼吸空气条件下动脉血气分析的经典标准^[9]:I型呼吸衰竭,动脉血氧分压(PaO₂)<60 mmHg,且动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)正常或降低;II型呼吸衰竭(更常见于AECOPD),PaO₂<60 mmHg,同时伴有PaCO₂>50 mmHg。

排除标准:(1)合并其他严重呼吸系统疾病,如活动性肺结核、肺栓塞、支气管扩张症急性大咯血、间质性肺病或肺癌所致气道梗阻;(2)合并重要脏器严重功能不全,如纽约心脏病协会心功能分级III—IV级的慢性心力衰竭、Child-Pugh C级的肝硬化,或因慢性肾脏病第4期及以上或需要肾脏替代治疗;(3)合并血液系统、自身免疫性疾病,或长期使用大剂量免疫抑制剂;(4)合并急性脑血管意外、严重痴呆或无法配合研究的神经系统疾病;(5)合并急性脑血管意外、严重痴呆或无法配合研究的神经系统疾病。

1.2 资料收集 收集患者的年龄、体重指数(BMI)、性别、吸烟史、饮酒史、高血压、糖尿病史、居住地、婚姻状态、慢性阻塞性肺疾病全球倡议(GOLD)分级(稳定期)。

1.3 观察指标 舒张压(DBP)、收缩压(SBP)、平均

动脉压、FPG、2 h餐后血糖(2 hPG)、HbA_{1c}、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、降钙素原(procalcitonin, PCT)、D-二聚体(D-dimer, D-D)、急性生理学和慢性健康状况评价II(acute physiology and chronic health evaluation, APACHE II)评分、白蛋白(albumin, Alb)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、血肌酐(serum creatinine, Scr)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)。外周血DcR3水平采用酶联免疫试剂盒[抗人DcR3多克隆抗体(CB10118-Hu),上海科艾博生物科技有限公司]检测,捕获抗体稀释比为1:1000,检测抗体稀释比为1:2000。采集静脉血,1500×g离心15 min取上层血清。设置标准品孔和样本孔,标准品孔各加不同浓度(0、10、50、100、200、500 pg/ml)的标准品50 μ l,样本孔中加入待测样本50 μ l,空白孔不加,除空白孔外,标准品孔和样本孔中每孔加入辣根过氧化物酶标记的检测抗体100 μ l,用封板膜封住反应空格,37 $^{\circ}$ C恒温孵育60 min,弃去液体,吸水纸上拍干,每孔加满洗涤液350 μ l,静置1 min,甩去洗涤液,吸水纸上拍干,重复洗板5次,每孔加入底物A、B各50 μ l,15 min内在450 nm波长处测定各孔的OD值。以标准品的浓度为横坐标,对应的OD值为纵坐标,通过线性回归生成标准曲线方程,将血清样本的平均OD值代入标准曲线方程,得到稀释后样本的DcR3浓度,再乘以样本稀释倍数,即为血清中的DcR3浓度。

1.4 预后判定标准 患者入院后均给予化痰、平喘,纠正水、电解质、酸碱平衡紊乱,无创辅助通气等常规治疗。自出院后第1天开始随访1年,通过电话随访,随访截止时间为2024年12月31日或出现肺功能损伤加重再住院事件的日期。参照肺功能分级诊断标准评估肺功能损伤程度,并据此评估预后,将肺功能损伤加重定义为预后不良,肺功能损伤减轻或无变化定义为预后良好^[10]。

1.5 统计学处理 采用SPSS 23.0软件进行统计分析。计量资料均符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确检验。采用logistic回归模型逐步排除存在共线性的混杂因素,分析AECOPD合并糖尿病患者发生呼吸衰竭时DcR3水平与预后不良发生风险的独立相关性(连续变量DcR3在进行回归分析前,经过Z-score标准化处理,以使结果更具临床可比性,并避免因变量量纲过小导致的估计偏差。模型拟合前,评估变量间的多重共线性,所有变量的方差膨胀因子均<10,提示共线性问题不严重。同时检查了模型的收敛性,未发现异常),相关性 E 值法检验敏感性,局部加权回归散点平滑方法(locally

weighted scatterplot smoothing, LOWESS)分析DcR3与糖代谢水平之间的关系。采用相乘相加交互作用分析DcR3水平联合糖代谢指标与预后的关系。采用限制性立方样条及阈值效应分析AECOPD合并糖尿病患者DcR3水平与预后不良发生的关系。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同DcR3水平发生呼吸衰竭的AECOPD合并T2DM患者一般资料比较

AECOPD合并T2DM患者的FPG、2hPG、HbA_{1c}、PCT、D-D、APACHE II评分、CRP、TNF- α 水平差异均有统计学意义($P<0.05$),其余指标间差异无统计学意义($P>0.05$,表1)。

2.2 AECOPD合并T2DM患者发生呼吸衰竭时DcR3水平与预后不良的相关性

以患者预后不良作为因变量,以外周血DcR3水平作为自变量,构建logistic多因素回归模型,并逐步排除存在共线性的混杂因素;最终校正年龄、BMI、性别、吸烟史、饮酒史、高血压、糖尿病史、居住地、婚姻状态、GOLD分级、

表1 不同DcR3水平发生呼吸衰竭的AECOPD合并2型糖尿病患者一般资料比较

Tab.1 Comparison of general data of AECOPD and type 2 diabetes mellitus patients with respiratory failure in different DcR3 level

指标	不同DcR3水平				P
	Q ₁ 组(n=30)	Q ₂ 组(n=33)	Q ₃ 组(n=31)	Q ₄ 组(n=34)	
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	52.2 \pm 5.2	52.2 \pm 5.3	52.8 \pm 5.4	52.3 \pm 5.2	0.964
BMI(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	22.32 \pm 2.11	22.30 \pm 2.26	22.25 \pm 2.20	22.36 \pm 2.22	0.971
性别[例(%)]					0.938
男	16(53.3)	18(54.6)	15(48.4)	19(55.9)	
女	14(46.7)	15(45.4)	16(51.6)	15(44.1)	
吸烟史[例(%)]	5(16.7)	7(21.2)	6(19.4)	4(11.8)	0.756
饮酒史[例(%)]	4(13.3)	5(15.2)	3(9.7)	4(11.8)	0.925
高血压[例(%)]	6(20.0)	5(15.1)	7(22.6)	7(20.6)	0.893
糖尿病史(年, $\bar{x}\pm s$)	6.75 \pm 1.15	6.80 \pm 1.24	6.77 \pm 1.22	6.84 \pm 1.33	0.869
居住地[例(%)]					0.903
农村	16(53.3)	15(45.5)	14(45.2)	17(50.0)	
城市	14(46.7)	18(54.6)	17(54.8)	17(50.0)	
已婚[例(%)]	20(66.7)	26(78.8)	23(74.2)	25(73.5)	0.753
GOLD分级[例(%)]					0.320
II级	18(60.0)	20(60.6)	15(48.4)	14(41.2)	
III级	12(40.0)	13(39.4)	16(51.6)	20(58.8)	
SBP(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	126.27 \pm 10.18	126.50 \pm 10.20	126.33 \pm 10.25	126.40 \pm 10.26	0.929
DBP(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	72.46 \pm 5.54	72.30 \pm 5.47	72.66 \pm 5.57	72.38 \pm 5.60	0.909
平均动脉压(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	92.53 \pm 8.28	93.32 \pm 8.16	92.39 \pm 8.20	93.22 \pm 8.34	0.704
FPG(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	6.40 \pm 2.15	7.55 \pm 2.26	8.63 \pm 2.33	9.71 \pm 3.12	0.043
2hPG(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	9.22 \pm 3.27	11.72 \pm 3.46	12.36 \pm 4.30	14.18 \pm 4.26	0.005
HbA _{1c} (%, $\bar{x}\pm s$)	6.15 \pm 2.24	7.38 \pm 2.30	8.11 \pm 2.42	9.69 \pm 3.11	0.036
TC(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	4.42 \pm 1.20	4.50 \pm 1.25	4.46 \pm 1.28	4.44 \pm 1.16	0.797
TG(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	1.33 \pm 0.24	1.30 \pm 0.26	1.27 \pm 0.20	1.32 \pm 0.18	0.637
PCT(ng/ml, $\bar{x}\pm s$)	4.02 \pm 1.33	4.85 \pm 1.46	5.17 \pm 1.42	5.23 \pm 1.30	0.022
D-D(mg/L, $\bar{x}\pm s$)	3.10 \pm 1.12	3.72 \pm 1.20	3.91 \pm 1.17	4.17 \pm 1.08	0.039
APACHE II评分(分, $\bar{x}\pm s$)	18.02 \pm 6.22	21.26 \pm 6.31	23.33 \pm 5.50	25.33 \pm 5.35	0.045
Alb(g/L, $\bar{x}\pm s$)	24.54 \pm 8.14	23.88 \pm 8.26	23.50 \pm 7.75	22.73 \pm 7.50	0.751
CRP(mg/L, $\bar{x}\pm s$)	39.37 \pm 13.64	46.58 \pm 13.76	47.32 \pm 13.55	48.40 \pm 16.30	0.041
Scr(μ mol/L, $\bar{x}\pm s$)	83.78 \pm 10.85	84.27 \pm 11.22	83.66 \pm 11.39	83.85 \pm 11.64	0.861
Hb(g/L, $\bar{x}\pm s$)	167.43 \pm 17.63	167.52 \pm 17.70	168.15 \pm 18.27	168.22 \pm 18.45	0.984
TNF- α (pg/ml, $\bar{x}\pm s$)	271.67 \pm 178.93	382.68 \pm 177.74	398.46 \pm 177.56	407.18 \pm 180.52	0.016

DcR3. 诱骗受体3; AECOPD. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期; BMI. 体重指数; GOLD. 慢性阻塞性肺疾病全球倡议; SBP. 收缩压; DBP. 舒张压; FPG. 空腹血糖; 2hPG. 2h餐后血糖; HbA_{1c}. 糖化血红蛋白; TC. 总胆固醇; TG. 甘油三酯; PCT. 降钙素原; D-D. D-二聚体; APACHE II. 急性生理学和慢性健康状况评价II; Alb. 白蛋白; CRP. C反应蛋白; Scr. 肌酐; Hb. 血红蛋白; TNF- α . 肿瘤坏死因子- α

SBP、DBP、平均动脉压、FPG、2hPG、HbA_{1c}、TC、TG、PCT、D-D、APACHE II评分、Alb、CRP、Scr、Hb、TNF- α (模型4)后, DcR3与患者预后不良的发生仍独立相关(OR=1.64, 95%CI 1.58~1.77, $P<0.001$)。将DcR3转化为二分类变量后, 与低DcR3水平比较, 高DcR3水平与患者预后不良的发生独立相关(OR=1.76, 95%CI 1.72~1.86, $P<0.001$)。与DcR3水平最低的Q₁组比较, Q₂、Q₃、Q₄组的相关性效应值分别为(OR=1.69, 95%CI 1.65~1.84; OR=1.80, 95%CI 1.76~1.90; OR=1.86, 95%CI 1.72~1.97); 二者关联效应随着DcR3水平升高而增强($P_{趋势}<0.001$, 表2)。

2.3 相关性E值法的敏感性分析 采用E值法对本研究的参数估计进行敏感性分析, 结果显示, 在研

究对象中结局发生率 $>15\%$, $RR=\sqrt{OR}$, $E值=RR+\sqrt{RR\times(RR-1)}$ =2.112, 95%CI下限为1.58。

2.4 DcR3与发生呼吸衰竭的AECOPD合并T2DM患者糖代谢水平的LOWESS分析 LOWESS方法分析结果显示, DcR3与糖代谢指标FPG、2hPG、HbA_{1c}均具有一定的非线性关系(图1)。

2.5 不同预后发生呼吸衰竭的AECOPD合并T2DM患者的临床资料比较 两组患者FPG、2hPG、HbA_{1c}、PCT、CRP、TNF- α 、DcR3比较, 差异有统计学意义($P<0.05$); 其余指标间差异无统计学意义($P>0.05$, 表3)。

2.6 不同DcR3和糖代谢水平的发生呼吸衰竭的AECOPD合并T2DM患者预后差异 分层分析显示,

表2 慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并2型糖尿病患者发生呼吸衰竭时DcR3水平与预后不良风险的相关性[OR(95%CI)]

Tab.2 The relationship between DcR3 level and prognosis of respiratory failure in patients with AECOPD and type 2 diabetes mellitus [OR(95%CI)]

变量(ng/ml)	未校正模型	模型1	模型2	模型3	模型4
DcR3	1.58(1.44~1.68)	1.60(1.47~1.72)	1.55(1.46~1.63)	1.62(1.55~1.75)	1.64(1.58~1.77)
DcR3二分类					
低DcR3(≤ 5.77)	1	1	1	1	1
高DcR3(> 5.77)	1.72(1.67~1.82)	1.74(1.66~1.85)	1.77(1.63~1.80)	1.75(1.70~1.88)	1.76(1.72~1.86)
DcR3四分位数组					
Q ₁ (≤ 5.46)	1	1	1	1	1
Q ₂ (5.47~5.77)	1.66(1.51~1.79)	1.68(1.62~1.77)	1.65(1.54~1.76)	1.64(1.60~1.80)	1.69(1.65~1.84)
Q ₃ (5.78~6.32)	1.70(1.68~1.77)	1.74(1.63~1.83)	1.78(1.65~1.84)	1.81(1.71~1.88)	1.80(1.76~1.90)
Q ₄ (> 6.32)	1.83(1.76~1.95)	1.85(1.71~1.92)	1.88(1.78~1.91)	1.82(1.75~1.94)	1.86(1.72~1.97)
$P_{趋势}$	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

DcR3. 诱骗受体3; 模型1, 调整年龄、体重指数、性别; 模型2, 调整年龄、体重指数、性别、吸烟史、饮酒史、高血压、糖尿病史、居住地、婚姻状态; 模型3, 调整年龄、体重指数、性别、吸烟史、饮酒史、高血压、糖尿病史、居住地、婚姻状态、GOLD分级; 模型4, 调整年龄、体重指数、性别、吸烟史、饮酒史、高血压、糖尿病史、居住地、婚姻状态、GOLD分级、收缩压、舒张压、平均动脉压、空腹血糖、2h餐后血糖、糖化血红蛋白、总胆固醇、甘油三酯、降钙素原、D-二聚体、APACHE II评分、白蛋白、C反应蛋白、血肌酐、血红蛋白、肿瘤坏死因子- α

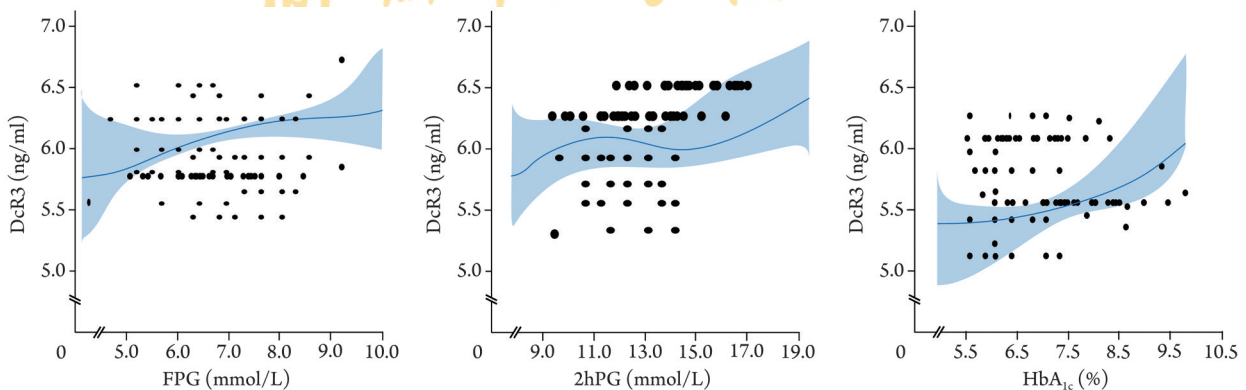


图1 发生呼吸衰竭的AECOPD合并2型糖尿病患者DcR3水平与糖代谢指标的LOWESS分析

Fig.1 LOWESS analysis of DcR3 level, indices of carbohydrate metabolism and prognosis of respiratory failure in patients with AECOPD and type 2 diabetes mellitus

AECOPD. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期; LOWESS. 局部加权回归散点平滑方法; DcR3. 诱骗受体3; FPG. 空腹血糖; 2hPG. 2h餐后血糖; HbA_{1c}. 糖化血红蛋白

表3 不同预后发生呼吸衰竭的慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并2型糖尿病患者临床资料比较

Tab.3 Comparison of clinical data of patients with AECOPD and type 2 diabetes mellitus and respiratory failure in different prognosis

变量	预后良好组(n=81)	预后不良组(n=47)	t/ χ^2	P
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	52.26 \pm 5.33	52.30 \pm 5.27	0.041	0.967
BMI(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	22.27 \pm 2.16	22.35 \pm 2.21	0.200	0.872
性别[例(%)]			0.523	0.469
男	45(55.6)	23(48.9)		
女	36(44.4)	24(51.1)		
吸烟史[例(%)]	10(12.4)	12(25.5)	3.633	0.057
饮酒史[例(%)]	7(8.6)	9(19.2)	3.002	0.083
高血压[例(%)]	12(14.8)	13(27.7)	3.122	0.077
糖尿病史(年, $\bar{x}\pm s$)	6.76 \pm 1.20	6.82 \pm 1.25	0.269	0.789
居住地[例(%)]			0.672	0.412
农村	37(45.7)	25(53.2)		
城市	44(54.3)	22(46.8)		
已婚[例(%)]	55(67.9)	39(83.0)	3.466	0.063
GOLD分级[例(%)]			0.021	0.884
II级	42(51.9)	25(53.2)		
III级	39(48.1)	22(46.8)		
SBP(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	126.43 \pm 10.30	126.52 \pm 10.47	0.047	0.962
DBP(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	72.37 \pm 5.38	72.44 \pm 5.30	0.071	0.943
平均动脉压(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	92.45 \pm 8.31	93.20 \pm 8.17	0.495	0.621
FPG(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	6.53 \pm 2.16	8.75 \pm 2.27	5.501	<0.001
2hPG(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	9.24 \pm 3.35	13.26 \pm 4.41	5.813	<0.001
HbA _{1c} (%, $\bar{x}\pm s$)	5.67 \pm 1.52	9.88 \pm 3.64	9.144	<0.001
TC(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	4.47 \pm 1.35	4.52 \pm 1.24	0.208	0.836
TG(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	1.35 \pm 0.30	1.41 \pm 0.26	1.144	0.255
PCT(ng/ml, $\bar{x}\pm s$)	4.64 \pm 1.12	5.10 \pm 1.25	2.146	0.034
D-D(mg/L, $\bar{x}\pm s$)	3.72 \pm 1.35	4.08 \pm 1.57	1.369	0.173
APACHE II评分(分, $\bar{x}\pm s$)	18.77 \pm 4.73	26.44 \pm 5.46	8.351	0.172
Alb(g/L, $\bar{x}\pm s$)	23.83 \pm 7.50	24.29 \pm 7.76	0.330	0.742
CRP(mg/L, $\bar{x}\pm s$)	28.43 \pm 4.54	41.80 \pm 7.58	12.493	<0.001
Scr(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	83.36 \pm 10.42	83.84 \pm 10.70	0.249	0.804
Hb(g/L, $\bar{x}\pm s$)	167.36 \pm 17.43	166.81 \pm 17.50	0.172	0.864
TNF- α (pg/ml, $\bar{x}\pm s$)	280.19 \pm 177.16	396.73 \pm 178.20	3.580	<0.001
DcR3(ng/ml, $\bar{x}\pm s$)	5.14 \pm 1.39	6.86 \pm 2.27	5.321	<0.001

BMI. 体重指数; GOLD. 慢性阻塞性肺疾病全球倡议; SBP. 收缩压; DBP. 舒张压; FPG. 空腹血糖; 2hPG. 2h餐后血糖; HbA_{1c}. 糖化血红蛋白; TC. 总胆固醇; TG. 甘油三酯; PCT. 降钙素原; D-D. D-二聚体; APACHE II. 急性生理学和慢性健康状况评价II; Alb. 白蛋白; CRP. C反应蛋白; Scr. 血肌酐; Hb. 血红蛋白; TNF- α . 肿瘤坏死因子- α ; DcR3. 诱骗受体3

在FPG、2hPG、HbA_{1c}的高水平亚组内, 不同DcR3水平的AECOPD合并糖尿病患者的预后不良率差异均有统计学意义($P<0.05$), 其中Q₄组患者在FPG>10 mmol/L、2hPG 9~14 mmol/L、HbA_{1c}>10%时, 发生预后不良患者数占比最高, 分别为64.7%、58.8%、52.9%(表4)。

2.7 DcR3与糖代谢水平对发生呼吸衰竭的AECOPD合并T2DM患者预后的交互作用 在调整混杂因素后, 交互作用分析结果显示, 糖代谢指标FPG、

2hPBG、HbA_{1c}水平与DcR3水平对AECOPD合并糖尿病患者预后的影响在相加模型和相乘模型中存在交互作用, 表现为协同作用(附表1)。

2.8 AECOPD合并T2DM患者发生呼吸衰竭时DcR3水平与预后的限制性立方样条及阈值效应分析 限制性立方样条结果显示, DcR3水平与预后存在非线性关系(非线性检验 $P<0.001$, 图2)。阈值效应分析结果显示, DcR3水平与预后大致呈明显的正相关, 当DcR3 \geq 6.00 ng/ml时, 随着DcR3水平升高, AECOPD

表4 不同诱骗受体3(DcR3)和糖代谢水平呼吸衰竭的AECOPD合并2型糖尿病患者预后的差异[例(%)]

Tab.4 Prognostic difference of patients with AECOPD and type 2 diabetes mellitus and respiratory failure in different level of decoy receptor 3 (DcR3) and glycometabolism [n(%)]

糖代谢指标	Q ₁ 组(n=30)	Q ₂ 组(n=33)	Q ₃ 组(n=31)	Q ₄ 组(n=34)	P
FPG(mmol/L)					
<5	3(10.0)	9(27.3)	5(16.1)	4(11.8)	0.233
5~10	20(66.7)	14(42.4)	15(48.4)	8(23.5)	0.007 [*]
>10	7(23.3)	10(30.3)	11(35.5)	22(64.7)	0.003 [*]
P	0.021 [#]	0.128	0.873	0.002 [#]	
2hPG(mmol/L)					
<9	12(40.0)	15(45.4)	4(12.9)	3(8.8)	0.001 [*]
9~14	10(33.3)	9(27.3)	10(32.3)	20(58.8)	0.036 [*]
>14	8(26.7)	9(27.3)	17(54.8)	11(32.4)	0.065
P	0.156	0.017 [#]	0.021 [#]	0.005 [#]	
HbA _{1c} (%)					
<5	16(53.3)	14(42.4)	7(22.6)	6(17.7)	0.008 [*]
5~10	12(40.0)	13(39.4)	15(48.4)	10(29.4)	0.480
>10	2(6.7)	6(18.2)	9(29.0)	18(52.9)	<0.001 [*]
P	0.005 [#]	0.301	0.297	<0.001 [#]	

AECOPD.慢性阻塞性肺疾病急性加重期; FPG.空腹血糖; 2hPG.2h餐后血糖; HbA_{1c}.糖化血红蛋白; *P<0.05为 χ^2 检验, #P<0.05为Fisher精确检验

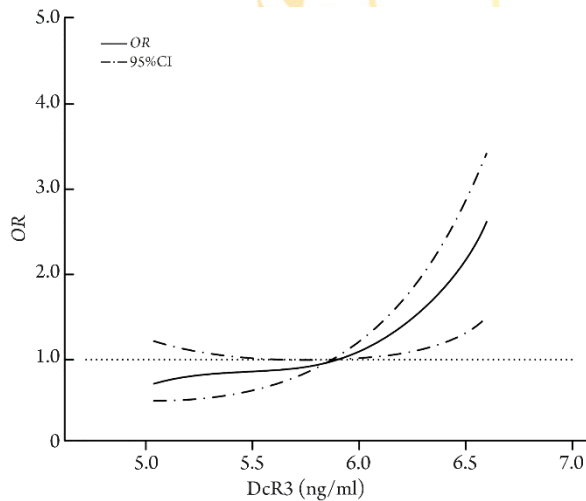


图2 DcR3与发生呼吸衰竭的AECOPD合并2型糖尿病患者预后不良的剂量反应关系

Fig.2 Dose-response relationship of DcR3 and poor prognosis of respiratory failure in patients with AECOPD and type 2 diabetes mellitus

OR. 比值比; DcR3. 诱骗受体3; AECOPD.慢性阻塞性肺疾病急性加重期

合并糖尿病患者预后不良的风险明显增加(附表2)。

3 讨论

糖尿病合并COPD是常见的综合性病症,其中COPD涉及气道、肺实质乃至全身性的非典型炎症反应,此过程复杂且多样,参与的炎症细胞及细胞因子众多^[11];其炎症反应的程度可反映COPD病情

严重程度。T2DM患者合并COPD较为多见,且两病的病理生理均涉及炎症反应机制,表现出高度的相似性。AECOPD作为疾病进展的重要阶段,特征在于患者呼吸功能显著恶化,亟须调整治疗策略以预防严重并发症的侵袭^[12]。AECOPD常出现呼吸困难加剧、咳嗽频繁伴痰液增多等临床症状加重,甚至演化为呼吸衰竭。若糖尿病管理不当,将增加感染风险,而感染是诱发AECOPD的关键驱动力之一。在炎症性疾病中,DcR3水平可能反映疾病的炎症程度和进展。因此,本研究探讨AECOPD合并T2DM患者发生呼吸衰竭时DcR3水平与预后的相关性,以期疾病治疗提供一定的参考依据。

本研究入组患者的年龄低于通常报道的AECOPD合并呼吸衰竭患者,这可能与相对严格的纳入与排除标准有关。为了更清晰地探讨DcR3与肺部预后的直接关联,本研究排除了合并严重肾功能不全的患者,这些疾病在老年人群中更为多见,因此可能导致入组人群偏向于相对年轻、共病较少的个体。TNF- α 作为一种由单核细胞及巨噬细胞分泌的促炎细胞因子,能触发气道平滑肌分泌内皮素-1,进而诱导平滑肌紧缩并促进气道结构重塑过程^[13]。在COPD患者的急性恶化阶段,TNF- α 作为免疫系统交互的核心媒介,异常调节炎症介质、活性氧及脂质代谢产物的表达谱,最终导致肺功能的显著损害^[14]。TNF- α 水平升高可加重炎症反应,促使气道分泌物激增,成为呼吸衰竭的潜在诱因。DcR3能与

TNF- α 特异性结合,特别是在某些恶性肿瘤患者体内表达显著增强。临床研究显示, DcR3 不仅能诱导巨噬细胞转变为抗炎表型, 削减其炎症因子的产出, 还能阻断淋巴毒素触发的细胞凋亡信号通路, 同时激活树突状细胞, 深度参与细胞免疫的精细调控, 促进辅助性 T 细胞(Th)1 和 Th2 的平衡^[15]。DcR3 能够降低 TNF- α 的生物活性, 进而抑制体内促炎因子的表达, 使炎症水平降低^[16]。本研究结果显示, 外周血 DcR3 水平与患者预后不良的发生风险存在独立相关性, 提示 DcR3 水平在 AECOPD 合并呼吸衰竭患者中可能升高, 且与疾病严重程度和预后相关。研究显示, 血糖升高会增加 AECOPD 患者预后不良发生风险^[17]。本研究发现, DcR3 与 FPG、2hPG、HbA_{1c} 均具有一定相关性, 提示 DcR3 能够影响血糖水平, 可能通过调节炎症反应和细胞凋亡进而影响疾病进程; 同时, 血糖水平的变化也可能影响 DcR3 的表达和功能。高血糖状态可能加重炎症反应, 从而促进 DcR3 的表达, 而 DcR3 的抗炎作用则可能有助于降低血糖水平。本研究还发现, FPG、2hPG、HbA_{1c} 水平与 DcR3 水平对 AECOPD 合并 T2DM 患者预后的影响在相加模型和相乘模型中存在交互作用; 提示 DcR3 与 FPG、2hPG、HbA_{1c} 的波动对患者预后有一定影响。高 FPG 和高 2hPG 可能协同作用, 加剧胰岛素功能异常和炎症反应, 进而进一步增加预后不良风险, 而 DcR3 水平的变化可能在这一过程中起到调节作用。

综上所述, AECOPD 合并 T2DM 患者发生呼吸衰竭时, 外周血 DcR3 水平与糖代谢水平及预后相关。本研究尚存在局限性: (1) 纳入的样本量对于初步探索 DcR3 水平与预后的关系具有一定的统计效力, 但更大的样本量将有助于提高研究的精确性和泛化能力。(2) 本研究为单中心研究, 可能受到特定地区患者群体特征、治疗方法和临床实践的影响, 限制了结果的普遍适用性。多中心研究将有助于减少这种偏倚。(3) 入组患者年龄较轻所导致的选择偏倚可能限制本研究结论向更年长且合并多种并发症的 AECOPD 患者群体的外推。未来需要在包含更多高龄、高共病负担的真实世界队列中, 进一步验证 DcR3 的预后预测价值。

【附加材料】

附表 1—2 见 <https://dx.doi.org/10.11855/j.issn.0577-7402.1803.2025.1121FJ>。
请扫描右方二维码获取。



【参考文献】

- [1] Panou T, Gouveri E, Drakopanagiotakis F, et al. The potential of antidiabetic medications in the prevention of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in subjects with type 2 diabetes mellitus[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2025, 133(6): 327-339.
- [2] Jiang Y, Tu X, Guo J, et al. DcR3 suppresses the NF- κ B pathway and the NLRP3 inflammasome activation in gouty inflammation[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2024, 137(21): 2644-2646.
- [3] 吴钢, 张敏, 段雨函. 不同胰岛素治疗方式对 AECOPD 合并 2 型糖尿病患者的疗效及其炎症和凝血指标等的影响[J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2021, 16(7): 793-804.
- [4] 刘跃男, 许华俊, 钱颖君, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征和代谢综合征关系的最新研究进展[J]. *中国耳鼻咽喉科杂志*, 2021, 21(4): 305-308.
- [5] 王育林, 万俊, 李雪翔, 等. 血清降钙素原、D-二聚体, 诱骗受体 3 对无创通气治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重合并呼吸衰竭患者预后的评估价值分析[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2023, 22(3): 153-158.
- [6] 郭丽, 谢柏梅, 王娟. 中重度稳定期 COPD 患者血清 DcR3 与气流限制, 生活质量和 1 年内急性发作的相关性[J]. *武警医学*, 2024, 35(9): 770-776.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(4): 315-409.
- [8] 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.
- [9] 钱桂生, 毛宝龄. 急性呼吸衰竭[J]. *内科急危重症杂志*, 1995, 1(2): 74-76.
- [10] 党苗苗, 韩朋飞, 任海锋. 老年 AECOPD 合并 II 型呼吸衰竭患者血清 miR-223, miR-130a 水平及对预后的影响[J]. *检验医学与临床*, 2025, 22(9): 1153-1158, 1164.
- [11] Hattab Y, Alhassan S, Balaan M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Crit Care Nurs Q*, 2016, 39(2): 124-130.
- [12] 郝兴亮, 王莹莹, 张建, 等. 血清基质金属蛋白酶-12、纤维蛋白原、Clara 细胞分泌蛋白-16 联合临床特征预测慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者预后的风险[J]. *实用医学杂志*, 2021, 37(4): 458-462.
- [13] Zhang QN, Xiao H, Fang LT, et al. Aerosol inhalation of *Mycobacterium vaccae* ameliorates airway structural remodeling in chronic asthma mouse model[J]. *Exp Lung Res*, 2022, 48(7-8): 239-250.
- [14] Xiao J, Hou F, Wang H, et al. Monocyte-derived macrophages induce alveolar macrophages death via TNF- α in acute lung injury[J]. *Immun Inflamm Dis*, 2024, 12(12): e70081.
- [15] Jiang Y, Tu X, Guo J, et al. DcR3 suppresses the NF- κ B pathway and the NLRP3 inflammasome activation in gouty inflammation[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2024, 137(21): 2644-2646.
- [16] 宋秉睿, 王建洪, 史丽娜. 老年重症肺炎合并呼吸衰竭患者血清 DcR3, GDF-15, HBP 水平及其对病情, 预后的影响[J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2024, 19(1): 56-60.
- [17] 李健, 余兰, 周宇, 等. 团队信息化血糖管理在 AECOPD 合并糖尿病患者中的应用[J]. *重庆医学*, 2023, 52(13): 2010-2013, 2018.

(责任编辑: 蒋铭敏)