

# COPD相关的细胞因子及生物制剂的研究进展

刘夏红, 柴燕玲\*, 万祉君

昆明医科大学第二附属医院呼吸与危重症医学科, 云南 昆明

收稿日期: 2026年1月3日; 录用日期: 2026年1月28日; 发布日期: 2026年2月6日

## 摘要

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种常见的、可预防、可治疗的慢性气道疾病, 发生机制与呼吸道及全身的炎症反应密切相关。许多炎症介质在COPD的发生发展中起着关键作用, 细胞因子就是一种重要的炎症因子, 其在细胞间传递信号, 参与调节机体多种生理和病理过程。根据参与炎症的免疫细胞及细胞因子不同, 可将COPD分为: 中性粒细胞优势型COPD、嗜酸性粒细胞优势型COPD, 也称为T2炎症型、混合炎症型、少粒细胞型。本综述仅聚焦于两种最主要的炎症亚型, 系统地阐述了中性粒细胞优势型和嗜酸性粒细胞优势型中参与炎症反应的主要细胞因子的类型及其作用, 分析两种类型COPD形成的炎症机制及生物制剂治疗的最新研究, 为更好地评估患者的病情及预后提供思路, 指导选择治疗方案, 便于患者的长期管理。

## 关键词

慢性阻塞性肺疾病, 细胞因子, 生物制剂

# Research Progress on Cytokines and Biologics Related to COPD

Xiahong Liu, Yanling Chai\*, Zhijun Wan

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan

Received: January 3, 2026; accepted: January 28, 2026; published: February 6, 2026

## Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a common, preventable and treatable chronic airway disease, whose pathogenesis is closely related to inflammatory responses in the respiratory tract and throughout the body. Many inflammatory mediators play a key role in the occurrence and development of COPD. Cytokines are an important type of inflammatory factor that transmit signals

\*通讯作者。

文章引用: 刘夏红, 柴燕玲, 万祉君. COPD 相关的细胞因子及生物制剂的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(2): 1385-1392. DOI: 10.12677/acm.2026.162525

between cells and participate in regulating various physiological and pathological processes in the body. According to the different immune cells and cytokines involved in inflammation, COPD can be classified into neutrophil-predominant COPD, eosinophil-predominant COPD (also known as T2 inflammation type), mixed inflammation type, and paucigranulocytic type. This review systematically explores the types and functions of the main cytokines involved in the inflammatory response in the two predominant subtypes, analyzes the inflammatory mechanisms and the latest research on biologic therapy for different types of COPD, providing ideas for better assessment of patients' conditions and prognosis, guiding the selection of treatment plans, and facilitating long-term management of patients.

## Keywords

Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Cytokines, Biological Agents

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种异质性肺部疾病,其特征是由于气道和/或肺泡异常导致持续性、通常是进行性的气流阻塞,从而引起慢性呼吸道症状[1]。慢性阻塞性肺病现已成为全球三大死因之一,给社会带来了巨大的经济负担[2],其既可预防,也可治疗,因此针对该类患者进行个体化的评估及长期规范化的管理有利于延缓疾病的进展、降低全因死亡率,从而减轻社会及经济负担。已有大量研究证实,慢性阻塞性肺疾病的发生机制与呼吸道及全身的炎症反应和氧化应激密切相关。许多炎症介质在 COPD 的发展中起关键作用,其中的细胞因子在 COPD 的进展中起着重要作用[3]。细胞因子是具有短半衰期的小蛋白质,由各种细胞产生,但它们的主要作用是调节免疫系统,细胞因子不是疾病特异性生物标志物,但它们被认为是炎症的替代生物标志物,通常被认为是许多不同疾病中潜在治疗干预的靶点[4]。

## 2. 细胞因子及 COPD 免疫分型概述

细胞因子是一类由免疫细胞(如淋巴细胞、巨噬细胞)或非免疫细胞(内皮细胞、成纤维细胞)分泌的小分子蛋白或多肽,在细胞间传递信号,参与调节免疫应答、炎症反应、细胞生长、分化、修复等多种生理和病理过程,根据其功能特点可分为:促炎因子、趋化因子、抗炎因子[5]。COPD 的发病机制与促炎和抗炎反应之间的失衡相关,涉及多种免疫炎症通道,根据不同的免疫细胞及细胞因子可将其分为:中性粒细胞优势性 COPD、嗜酸性粒细胞优势型 COPD,也称为 T2 炎症型、混合炎症型、少粒细胞型[6]。分型不同患者的病情及预后也有所不同,治疗方案侧重点也不同,确定分型后更便于患者的长期管理。

## 3. 与中性粒细胞优势性 COPD 相关的细胞因子

中性粒细胞优势性 COPD 主要炎症细胞以中性粒细胞浸润为主,由 1 型免疫应答驱动,主要涉及 T 辅助 1 型细胞(Th1)、细胞毒性 T 细胞、第 1 组固有淋巴样细胞(ILCs)和巨噬细胞[7],参与炎症过程的主要细胞因子有白细胞介素 1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ )、白细胞介素 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )、白细胞介素 6 (IL-6)、白细胞介素 8 (IL-8) 和肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) [4],其中 IL-1 和 TNF- $\alpha$  属于促炎因子,IL-8 是趋化因子,IL-6 是双重因子,参与促炎和抗炎过程。

### 3.1. 白细胞介素 1 (IL-1)

IL-1 主要由气道上皮细胞和巨噬细胞产生,可引起中性粒细胞增多、巨噬细胞活化和 T 细胞应答,是介导炎症发生和持续的主要细胞因子,IL-1 可分为两种形式:IL-1 $\alpha$  和 IL-1 $\beta$ , pro-IL-1 $\alpha$  及其成熟 IL-1 $\alpha$  形式均具有生物活性,与此相反, pro-IL-1 $\beta$  必须被切割后才具有生物活性,才能参与到炎症反应中[4][8]。在 Hlapčić 研究结果中显示, COPD 患者肺组织及痰液中 IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  水平明显升高[4]。在一项纳入了 1328 名 COPD 患者的研究中,在非吸烟者中发现血浆 IL-1 $\beta$  升高的亚组中, IL-1 $\beta$  升高与肺功能加速下降相关[9]。在 Budroni 研究中,通过测定痰液中细胞因子发现慢性阻塞性肺疾病的细菌恶化通常与促炎细胞因子 IL-1 的产生增加有关[10]。在上述研究中显示慢性阻塞性肺疾病患者的局部或全身标本中的 IL-1 均出现升高情况,与慢性阻塞性肺疾病的急性加重及肺功能的恶化相关,其可作为中性粒细胞优势性 COPD 的生物标志物。

### 3.2. 白细胞介素 6 (IL-6)

IL-6 是由单核细胞、巨噬细胞、B 细胞和 T 细胞释放的具有促炎和抗炎双重作用的细胞因子,IL-6 发挥抗炎和促炎机制的主要是由细胞之间不同的信号协调,因此在疾病发展的过程中其既可以是致病性也可以是防御性[11]。在 Chen 的回顾性研究中发现, COPD 患者合并流感病毒感染时, IL-6 被激活后血清中水平升高,进一步加剧气道炎症反应,降低 T 细胞免疫功能[12]。相关报道中也显示: IL-6 参与全身炎症反应,已被证明血清 IL-6 水平升高与急性加重频率增加、疾病严重程度和肺功能下降相关,与 FEV1、FEV1/FVC 呈负相关[13][14]。根据相关研究可见, IL-6 是一种全身炎症标志物,在慢性阻塞性肺疾病患者可以用于评估疾病的严重程度、监测疾病的活动性、评估患者的预后及死亡率。

### 3.3. 白细胞介素 8 (IL-8)

IL-8 是由巨噬细胞等免疫细胞产生的一种多功能趋化因子,在炎症反应过程中主要参与中性粒细胞的浸润和趋化,激活中性粒细胞,放大炎症级联反应,促进 B 细胞活化[15]。在 Chen 的回顾性研究中, COPD 患者合并流感病毒感染时, IL-8 血清中水平升高,会进一步加剧气道炎症反应,影响免疫功能[12]。在 Hlapčić 研究中对 109 例稳定期 COPD 患者和 95 例年龄和性别匹配的健康者进行血浆细胞因子的比较,发现 COPD 患者血浆中 IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8 和 TNF $\alpha$  均升高,但与气流阻塞程度和症状严重程度无关[4]。在夏文静等人研究中将 70 例 AECOPD 患者作为研究对象,依据治疗后 1 年内预后情况分为预后不良组和预后良好组 49 例,比较两组血清 IL-8 发现预后不良组治疗后的血清 IL-8 水平高于预后良好组, IL-8 为预后不良的危险因素[16]。可以发现, IL-8 与 COPD 患者长期低度炎症反应、急性加重及预后不良密切相关,是评估患者病情的重要指标。

### 3.4. 肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )

TNF- $\alpha$  主要由 T 细胞、肥大细胞和气道上皮细胞产生的促炎因子,是炎症反应中最早和最重要的细胞因子,可激活多形核中性粒细胞和淋巴细胞,增加血管内皮通透性,在急性炎症的刺激中快速上调,促进其他炎症介质的合成和释放,放大炎症反应,导致组织损伤,通过促进呼吸道炎症和组织重构在慢性阻塞性肺疾病的发病机制中发挥作用[17][18]。在 Budroni 研究中,通过测定痰液中细胞因子发现慢性阻塞性肺疾病的细菌恶化通常也与促炎细胞因子 TNF- $\alpha$  的过度增加有关[10]。在 Hlapčić 研究中发现, COPD 患者血浆中的 TNF- $\alpha$  升高[4]。在 Jiang 等人的研究中,通过比较 39 例稳定期 COPD (S-COPD)患者 and 42 例治疗后结核病相关 COPD (T-COPD)患者炎症生物标志物发现, TNF- $\alpha$  与 T-COPD 患者的 FEV1% 呈强负相关,与 T-COPD 的严重程度和进展更直接相关[19]。在上述研究中可见 TNF- $\alpha$  与 COPD 的发生、

发展、急性加重及严重程度密切相关。

## 4. 与嗜酸性粒细胞优势型 COPD 相关的细胞因子

嗜酸性粒细胞优势型 COPD, 也称为 T2 炎症相关型 COPD, 主要表现为嗜酸性粒细胞的增多, 涉及的细胞有 CD4+ T 辅助 2 型细胞(Th2)、2 型固有淋巴细胞(ILC2), 以及交替激活的巨噬细胞[20], 参与炎症过程的主要 2 型细胞因子有白细胞介素 4 (IL-4)、白细胞介素 5 (IL-5)、白细胞介素 13 (IL-13)、白细胞介素 33 (IL-33), IL-5 是嗜酸性粒细胞存活和成熟所必需的细胞因子, IL-4、IL-13 促进嗜酸性粒细胞向肺和呼吸道的迁移[21], 2 型炎症反应引发的病理生理变化包括气道上皮屏障功能破坏、嗜酸性粒细胞浸润、气道黏液分泌过多、气道重塑和气道高反应性[22]。该表型往往与更高的急性加重频率和对治疗的独特反应相关[23]。

### 4.1. 白细胞介素 5 (IL-5)

IL-5 由 CD4+ Th2 淋巴细胞、先天淋巴样细胞和嗜酸性粒细胞产生, IL-5 被认为是驱动嗜酸性炎症的核心细胞因子, 其在嗜酸性粒细胞的成熟、激活、增殖、迁移和存活起着关键作用, 整个过程中嗜酸性粒细胞形成自分泌循环维持并加重炎症状态, IL-5 间接促进各种病理生理过程, 包括组织损伤、修复和重塑[24]。在 Ameet 研究中纳入了 160 例慢性阻塞性肺疾病患者, 结果显示 GOLD D 组和其他 GOLD 组之间的血清 IL-5 水平存在显著差异[25], 同样的结果在其他人的研究中同样存在。由此可见, IL-5 与 COPD 患者气道 2 型炎症的产生及维持密切相关, 通过测定其血清水平, 可以对 COPD 患者病情的严重程度进行初步评估, 也为 COPD 治疗提供了新思路。

### 4.2. 白细胞介素 4 (IL-4)和白细胞介素 13 (IL-13)

IL-4 和 IL-13 是 2 型炎症性疾病中炎症的关键驱动因素, 促进了 2 型炎症细胞的活化和运输, 并进一步维持炎症反应的过程, 两者共享一个关键受体组建 IL-4R $\alpha$ , 在生物活性上有大量重叠之处, 可以促进呼吸道重塑和肺实质破坏, 以及促进粘液细胞增殖, 与 COPD 中常见的病理特征相关[26]。IL-4 可以刺激嗜酸性粒细胞趋化因子的分泌, 引导嗜酸性粒细胞向炎症部位迁移, IL-4 还可以增加内皮细胞的通透性, 协助嗜酸性粒细胞迁移, 促进其进入组织, 嗜酸性粒细胞聚集到炎症部位后就会被激活, 释放出导致组织损伤和持久炎症的介质, 又会产生细胞因子和趋化因子, 形成相互作用维持炎症状态[27]。IL-13 与 IL-4 一样可以促进嗜酸性粒细胞的募集和激活, 并且诱导释放和激活嗜酸性粒细胞产生的转化生长因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), 转化生长因子- $\beta$  会刺激成纤维细胞, 导致成纤维细胞增殖并显著增加胶原蛋白的产量, 导致胶原蛋白过度沉积, 使组织增厚和硬化, 破坏组织的正常结构和功能, 引起肺纤维化降低组织弹性, 导致气道的直径减小, 增加呼吸阻力, 损害肺功能, 并严重限制呼吸[27][28]。此外 IL-4 和 IL-13 还与其它 2 型炎症标志物相关, 如 IgE 和呼出气一氧化氮(FeNO)分数。细胞因子 IL-4 和 IL-13 是促使 B 细胞产生与嗜酸性粒细胞发育和存活相关的 IgE 所必需的关键因子[29]。FeNO 水平升高可局部激活 IL-4 和 IL-13, 在 Liu 等人的研究中发现 FeNO 水平和嗜酸性粒细胞计数的增加与 COPD 急性加重的发生率和频率相关, 特别是轻度和中度急性加重[30]。

### 4.3. 白细胞介素 33 (IL-33)

IL-33 是 IL-1 家族的成员, 主要由上皮细胞、肺泡 2 型上皮细胞、内皮细胞、肥大细胞和成纤维细胞所分泌, 可以影响 1 型和 2 型炎症, 同时驱动 2 型和非 2 型炎症反应。IL-33 在呼吸道上皮中起到警示作用, 当呼吸道上皮细胞受到过敏原、感染、污染和香烟烟雾等吸入性刺激时, 会增加 IL-33 的表达和分泌, 导致天然和获得性免疫细胞的激活、迁移和招募, 并产生 2 型细胞因子, 包括 IL-4、IL-5 和 IL-13,

引发一系列呼吸道炎症反应及组织损伤[26] [31] [32]。在一项横断面研究中, 抽样选择了 60 名 COPD 患者, 结果显示血清 IL-33 水平与 COPD 疾病严重程度之间存在显著的负相关关系[33]。在其他人的研究中该结果得到了验证, IL-33 通过炎症反应的机制加重了 COPD 的严重程度, IL-33 被认识到在炎症反应中起着核心作用, 成为新的 COPD 治疗方法的靶标。

## 5. 针对细胞因子的生物制剂治疗

目前针对 COPD 的生物制剂治疗主要是针对嗜酸性粒细胞优势型, 而针对中性粒细胞优势性的生物制剂的研究在 COPD 患者中尚未见到明显的有效性。抗人 IL-1 $\beta$  单抗卡那单抗(Canakinumab)在慢性阻塞性肺疾病患者的 1 期和 2 期研究中显示对 FEV1、FVC、SVC 或用力呼气流量 25%~75% 的改善没有明显的疗效, 研究结果不符合主要终点, 是否可以作为 COPD 的治疗选择仍没有定论。针对抗肿瘤坏死因子抗体英夫利昔单抗(infliximab)开展的一项多中心双盲研究结果显示, 在改善症状或肺功能或减少病情恶化方面没有任何治疗益处[32]。目前的相关研究显示针对中性粒细胞优势性的生物制剂在 COPD 患者的治疗无明显疗效, 主要考虑存在以下原因: 一是中性粒细胞的募集与活化, 与多种趋化因子、细胞因子以及脂质介质如白三烯(LT) B4 的表达上调相关, 生物制剂的使用阻断了其中一条通路, 也可由其他通路迅速代偿[34]; 二是中性粒细胞是先天免疫效应细胞, 在感染部位发挥遏制和清除细菌、真菌和病毒感染, 生物制剂的使用会广泛地抑制中性粒细胞, 除了会抑制生物学和效应器功能失调的中性粒细胞, 也会抑制正常功能的中性粒细胞, 而损害了天然的免疫功能[35]。

而针对嗜酸性粒细胞优势型 COPD 的生物制剂目前主要有两种已获批上市, 一种是阻断了 IL-4 和 IL-13 的共同受体成分的度普利尤单抗(Dupilumab), 一项为期 7 年的基于人群的队列研究显示, 在 COPD 患者中, 度普利尤单抗的使用与较低的死亡率、较少的急诊就诊次数以及急性加重、呼吸道症状和呼吸道感染的风险降低相关[36], 一项纳入了 17 份相关报告的系统评价结果发现, 度普利尤单抗可减少接受吸入三联疗法治疗的患者 COPD 的恶化, 并且耐受性良好[37]。另一种是抗 IL-5 抗体美泊利珠单抗(Mepolizumab), Scirba 等人的研究中, 评估了 403 名嗜酸性粒细胞优势型 COPD 患者使用美泊利珠单抗后效果, 显示在 52 周内, 美泊利珠单抗使恶化率降低了 30%, 症状评分得到改善, 肺功能得到保护, 现已批准用于治疗嗜酸性粒细胞优势性的慢性阻塞性肺疾病[38]。

针对嗜酸性粒细胞优势型 COPD 的其它生物制剂, 尚处于研发和临床试验中, 未获批准用于 COPD 患者。抗 IL-5 受体的单抗贝那利珠单抗(Benralizumab), 一项 III 期 Resolute 试验的显示, 与安慰剂相比, 在血嗜酸性粒细胞数为  $\geq 220$  个/ $\mu\text{l}$  且有病情加重史的中重度慢性阻塞性肺疾病患者中, 贝那利珠单抗减少了每年慢性阻塞性肺疾病的平均恶化次数, 但未达到统计学显著差异[39]。抗 IL-33 抗体 Itepekimab, AERIFY-1 和 AERIFY-2 是针对 Itepekimab 有效性的 III 期研究, 在第 52 周时 Itepekimab 使中度或重度 COPD 急性加重的年化发生率(AER)显著降低 27%, 具有临床意义, 既往吸烟者中度或重度发作的 AER 均显著减少, 然而 AERIFY-2 III 期临床试验未达到相同的主要终点, 虽然在试验早期已观察到获益[40]。ST2 (IL-33 受体)抑制剂 Astegolimab, ALIENTO 研究是一项纳入 1301 例患者 IIb 期试验, Astegolimab 在 52 周治疗期内显著降低了中重度 COPD 急性加重的 AER, 较安慰剂组下降 15.4%, 具有统计学显著性, III 期 ARNASA 研究纳入 1375 例患者, Astegolimab 在 52 周时 AER 数值降低 14.5%, 未达到统计学显著性标准[41]。上述的生物制剂仍需要更多的研究探索其在 COPD 患者应用中的有效性, 目前还未能获批用于 COPD 患者。

## 6. 小结与展望

COPD 是一种异质性疾病, 其病理生理机制是复杂的, 根据其主导的免疫反应类型不同, 将其分为

不同的表型，并对不同表型进行研究探索出相关的生物标记物，为 COPD 患者的病情评估、精准治疗、延缓进展、预防急性加重及并发症、提高生活质量、降低全因死亡率提供了诊疗思路和依据。目前的临床试验证据表明，针对细胞因子的生物制剂靶向治疗具有很高的潜力，尤其是与 T2 介导的炎症相关的细胞因子，期望开展更多的研究探索针对不同细胞因子的新药物及临床应用的安全性及有效性，为 COPD 患者的治疗提供新思路、新方向，提高患者的生存质量。

## 基金项目

慢阻肺的影像学表型与 ABE 评估的相关性研究(2025YYWS001)。

## 参考文献

- [1] Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2024 Report). <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>
- [2] GBD 2019 Chronic Respiratory Diseases Collaborators (2023) Global Burden of Chronic Respiratory Diseases and Risk Factors, 1990-2019: An Update from the Global Burden of Disease Study 2019. *E Clinical Medicine*, **59**, Article 101936.
- [3] Liao, S.X., Wang, Y.W., Sun, P.P., et al. (2025) Prospects of Neutrophilic Implications against Pathobiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Pharmacological Insights and Technological Advances. *International Immunopharmacology*, **144**, Article 113634. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.113634>
- [4] Hlapčić, I., Belamarić, D., Bosnar, M., Kifer, D., Vukić Dugac, A. and Rumora, L. (2020) Combination of Systemic Inflammatory Biomarkers in Assessment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Diagnostic Performance and Identification of Networks and Clusters. *Diagnostics*, **10**, Article 1029. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10121029>
- [5] 李蕊, 肖漓, 慢性阻塞性肺疾病急性加重相关的免疫细胞及因子研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2023, 48(11): 1353-1358.
- [6] Wen, X., Deng, Z., Peng, J., Yang, H., Wu, F., Dai, C., et al. (2023) Characteristics of Inflammatory Phenotypes in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Cross-Sectional Study. *BMJ Open Respiratory Research*, **10**, e001454. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2022-001454>
- [7] Barnes, P.J. (2018) Targeting Cytokines to Treat Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Nature Reviews Immunology*, **18**, 454-466. <https://doi.org/10.1038/s41577-018-0006-6>
- [8] Fidler, T.P., Xue, C., Yalcinkaya, M., Hardaway, B., Abramowicz, S., Xiao, T., et al. (2021) The AIM2 Inflammasome Exacerbates Atherosclerosis in Clonal Haematopoiesis. *Nature*, **592**, 296-301. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03341-5>
- [9] Ran, X., Li, H., Wang, Z., Wu, F., Deng, Z., Zhou, Q., et al. (2025) Increased Plasma Interleukin-1 $\beta$  Is Associated with Accelerated Lung Function Decline in Non-Smokers. *Pulmonology*, **31**, Article 2411811. <https://doi.org/10.1080/25310429.2024.2411811>
- [10] Budroni, S., Taccone, M., Stella, M., Aprea, S., Schiavetti, F., Bardelli, M., et al. (2024) Cytokine Biomarkers of Exacerbations in Sputum from Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Prospective Cohort Study. *The Journal of Infectious Diseases*, **230**, e1112-e1120. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiae232>
- [11] Zegeye, M.M., Andersson, B., Sirsjö, A. and Ljungberg, L.U. (2020) IL-6 Trans-Signaling Impairs Sprouting Angiogenesis by Inhibiting Migration, Proliferation and Tube Formation of Human Endothelial Cells. *Cells*, **9**, Article 1414. <https://doi.org/10.3390/cells9061414>
- [12] Chen, Y., Shi, Y., Dou, L., Liu, Y. and Zhang, J. (2025) Relationship of Influenza Virus to Inflammatory Factors and Immune Function in Elderly Patients with COPD: A Retrospective Analysis. *Technology and Health Care*, **33**, 1988-1998. <https://doi.org/10.1177/09287329251317307>
- [13] Ono, Y., Fujino, N., Saito, T., Matsumoto, S., Konno, S., Endo, T., et al. (2024) Characterization of IL-6-Expressing Monocytes in the Lung of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiratory Investigation*, **62**, 856-866. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2024.07.013>
- [14] Abo-Youssef, S.M., Mohamed, A.A., Abdel-Khalik, H.A., Abdel-Hak, N.S. and El-Sawy, R.E. (2025) Role of Serum Interleukin-6 in Detecting Disease Severity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *The Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*, **74**, 274-282. [https://doi.org/10.4103/ecdt.ecdt\\_67\\_24](https://doi.org/10.4103/ecdt.ecdt_67_24)
- [15] 钱建德, 宦才娟. 不同分级慢性阻塞性肺病患者免疫功能、炎症因子水平及其与肺功能的关系分析[J]. 浙江医学, 2021, 43(13): 1435-1438+1443.
- [16] 夏文静, 韩喜娜, 楚雨琳. 血清白细胞介素-8、干扰素- $\gamma$ 、白细胞介素-2 水平对慢性阻塞性肺疾病急性加重期预

- 后的预测价值[J]. 慢性病学杂志, 2025, 26(7): 1058-1061.
- [17] Tanzer, M.C. (2022) A Proteomic Perspective on Tnf-Mediated Signalling and Cell Death. *Biochemical Society Transactions*, **50**, 13-20. <https://doi.org/10.1042/bst20211114>
- [18] Song, H., Jiang, L., Yang, W., Dai, Y., Wang, Y., Li, Z., *et al.* (2023) Cryptotanshinone Alleviates Lipopolysaccharide and Cigarette Smoke-Induced Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Mice via the Keap1/Nrf2 Axis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **165**, Article 115105. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115105>
- [19] Jiang, E., Fu, Y., Wang, Y., Ying, L. and Li, W. (2025) The Role and Clinical Significance of Myeloperoxidase (MPO) and Tnf- $\alpha$  in Prognostic Evaluation of T-COPD. *BMC Pulmonary Medicine*, **25**, Article No. 192. <https://doi.org/10.1186/s12890-025-03655-4>
- [20] Singh, D., Agusti, A., Martinez, F.J., Papi, A., Pavord, I.D., Wedzicha, J.A., *et al.* (2022) Blood Eosinophils and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Science Committee 2022 Review. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **206**, 17-24. <https://doi.org/10.1164/rccm.202201-0209pp>
- [21] Kim, H.Y., Jeong, D., Kim, J.H. and Chung, D.H. (2024) Innate Type-2 Cytokines: From Immune Regulation to Therapeutic Targets. *Immune Network*, **24**, e6. <https://doi.org/10.4110/in.2024.24.e6>
- [22] Jia, N., Jin, M., Liu, Y., Su, N., Sun, Y., Tang, W., *et al.* (2025) The Management of Type 2 Inflammatory Respiratory Diseases: A Chinese Expert Consensus. *Journal of Thoracic Disease*, **17**, 1807-1831. <https://doi.org/10.21037/jtd-2024-2092>
- [23] Agustí, A., Celli, B.R., Criner, G.J., Halpin, D., Anzueto, A., Barnes, P., *et al.* (2023) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. *European Respiratory Journal*, **61**, Article 2300239. <https://doi.org/10.1183/13993003.00239-2023>
- [24] Buchheit, K.M., Shaw, D., Chupp, G., Lehtimäki, L., Heffler, E., Finney-Hayward, T., *et al.* (2024) Interleukin-5 as a Pleiotropic Cytokine Orchestrating Airway Type 2 Inflammation: Effects on and Beyond Eosinophils. *Allergy*, **79**, 2662-2679. <https://doi.org/10.1111/all.16303>
- [25] Ameet, H., Rai, D.K., Karmakar, S., Thakur, S., Mahto, M., Sharma, P., *et al.* (2025) Bronchodilator Reversibility and Eosinophilic Biomarkers in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *Lung India*, **42**, 128-133. [https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia\\_261\\_24](https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia_261_24)
- [26] Rabe, K.F., Rennard, S., Martinez, F.J., Celli, B.R., Singh, D., Papi, A., *et al.* (2023) Targeting Type 2 Inflammation and Epithelial Alarmins in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Biologics Outlook. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **208**, 395-405. <https://doi.org/10.1164/rccm.202303-0455ci>
- [27] Lee, Y., Heriyanto, D.S., Yuliani, F.S., Laiman, V., Choridah, L., Lee, K., *et al.* (2024) Eosinophilic Inflammation: A Key Player in COPD Pathogenesis and Progression. *Annals of Medicine*, **56**, Article 2408466. <https://doi.org/10.1080/07853890.2024.2408466>
- [28] Jacobs, I., Ceulemans, M., Wauters, L., Breynaert, C., Vermeire, S., Verstockt, B., *et al.* (2021) Role of Eosinophils in Intestinal Inflammation and Fibrosis in Inflammatory Bowel Disease: An Overlooked Villain? *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 754413. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.754413>
- [29] Gevaert, P., Wong, K., Millette, L.A. and Carr, T.F. (2021) The Role of Ige in Upper and Lower Airway Disease: More than Just Allergy! *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, **62**, 200-215. <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08901-1>
- [30] Liu, Y., Ma, G., Mou, Y., Liu, X., Qiu, W., Zheng, Y., *et al.* (2022) The Combined Value of Type2 Inflammatory Markers in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of Clinical Medicine*, **11**, Article 2791. <https://doi.org/10.3390/jcm11102791>
- [31] Dwyer, G.K., D'Cruz, L.M. and Turnquist, H.R. (2022) Emerging Functions of IL-33 in Homeostasis and Immunity. *Annual Review of Immunology*, **40**, 15-43. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-101320-124243>
- [32] Wang, H.H. and Cheng, S.L. (2021) From Biomarkers to Novel Therapeutic Approaches in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Biomedicines*, **9**, Article 1638. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9111638>
- [33] Khazaie, H.A., Molaie, N.A., Foroughi, F., Gowrkian, A., Dehghan, J. and Mahmodi, J. (2024) Study the Relation of Serum Level of IL-33 with Severity of COPD Disease. *Immunology and Genetics Journal*, **6**, 28-33. <https://doi.org/10.18502/igj.v6i1.16342>
- [34] Baker, J.R. and Donnelly, L.E. (2021) Leukocyte Function in COPD: Clinical Relevance and Potential for Drug Therapy. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **16**, 2227-2242. <https://doi.org/10.2147/copd.s266394>
- [35] Fricker, M. and Lokwani, R. (2025) COPD: The Role of Neutrophils in Inflammation, Pathophysiology, and as Drug Targets. *Clinical Science*, **139**, 1199-1214. <https://doi.org/10.1042/cs20255452>
- [36] Sun, C., Tesfaigzi, Y., Lee, G., Chen, Y., Weiss, S.T. and Ma, K.S. (2025) Clinical Effectiveness and Safety of

- Dupilumab in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A 7-Year Population-Based Cohort Study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **155**, 219-222.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2024.09.019>
- [37] Young, J., Spisany, T., Guidry, C.M., Hong, J., Le, J., El Rassi, E., *et al.* (2025) Dupilumab for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *Biologics*, **5**, Article 5. <https://doi.org/10.3390/biologics5010005>
- [38] Sciruba, F.C., Criner, G.J., Christenson, S.A., Martinez, F.J., Papi, A., Roche, N., *et al.* (2025) Mepolizumab to Prevent Exacerbations of COPD with an Eosinophilic Phenotype. *New England Journal of Medicine*, **392**, 1710-1720. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2413181>
- [39] Criner, G.J., Singh, D., Papi, A., Jison, M., Makulova, N., Shih, V.H., *et al.* (2025) Predicting Response to Benralizumab in Patients with COPD: A Plain Language Summary of Publication of the GALATHEA and TERRANOVA Studies. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, **19**, Article 17534666241312060. <https://doi.org/10.1177/17534666241312060>
- [40] Press Release: Itepekimnab Met the Primary Endpoint in One of Two COPD Phase 3 Studies. <https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2025/2025-05-30-05-00-00-3090818>
- [41] Roche Provides Update on Astegolimab in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2025-07-21>