

慢性阻塞性肺疾病急性加重的发病机制与生物标志物研究新进展

王素珍, 陈国峰*

赣南医科大学第一临床医学院, 江西 赣州

收稿日期: 2026年8月7日; 录用日期: 2026年9月1日; 发布日期: 2026年9月8日

摘要

慢性阻塞性肺疾病急性加重(Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, AECOPD)是驱动慢性阻塞性肺疾病(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)患者疾病进展、住院及死亡的关键事件, 其发病机制复杂且异质性强。既往研究多将呼吸道感染视为AECOPD的核心诱因, 而近年研究证实, AECOPD发病为多因素、多通路协同调控的复杂病理过程。本文系统综述了AECOPD多维度发病机制的新进展, 包括病原微生物感染的触发作用, 固有与适应性免疫失调及炎症信号通路的异常激活, 以及细胞代谢重编程对炎症与免疫应答的调控。在此基础上, 本文进一步总结了对应上述机制的潜在生物标志物, 涵盖感染相关指标、免疫炎症分子、信号通路相关分子及代谢产物, 并探讨了多指标联合及组学策略在AECOPD精准分型、早期识别及个体化治疗中的临床应用前景。本综述旨在完善AECOPD的发病机制理论体系, 为构建精准化生物标志物评估模型、推动AECOPD个体化精准诊疗、改善患者远期预后提供最新的理论参考与研究方向。

关键词

慢性阻塞性肺疾病急性加重, 发病机制, 生物标志物, 免疫炎症, 代谢重编程

Recent Advances in the Pathogenesis and Biomarker Research of Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Suzhen Wang, Guofeng Chen*

The First Clinical Medical College, Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

Received: August 7, 2026; accepted: September 1, 2026; published: September 8, 2026

*通讯作者。

文章引用: 王素珍, 陈国峰. 慢性阻塞性肺疾病急性加重的发病机制与生物标志物研究新进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(9): 884-897. DOI: 10.12677/acm.2026.1693117

Abstract

Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) is a critical event driving disease progression, hospitalization, and mortality in patients with COPD, with complex and highly heterogeneous pathophysiology. Previous studies have predominantly regarded respiratory tract infection as the core trigger of AECOPD; however, emerging evidence has confirmed that AECOPD arises from a complex pathological process involving the synergistic regulation of multiple factors and pathways. This review systematically summarizes recent advances in the multidimensional mechanisms of AECOPD from three aspects: the triggering role of pathogenic infections, dysregulation of innate and adaptive immunity alongside aberrant activation of inflammatory signaling pathways, and the interplay between cellular metabolic reprogramming and inflammatory immune responses. Correspondingly, we discuss potential mechanism-based biomarkers, encompassing infection-related indicators, immuno-inflammatory molecules, signaling pathway-associated molecules, and metabolic products, and further explore the clinical application prospects of multi-marker panels and omics-based strategies for precise phenotyping, early recognition, and individualized therapy in AECOPD. This review aims to refine the theoretical framework of AECOPD pathogenesis, provide updated theoretical references and research directions for constructing precision biomarker assessment models, promoting individualized precision diagnosis and treatment of AECOPD, and improving long-term patient outcomes.

Keywords

Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Pathogenesis, Biomarkers, Immune Inflammation, Metabolic Reprogramming

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)是一种以持续性、不完全可逆的气流受限和慢性炎症为特征的复杂异质性疾病[1], 其作为全球范围内重大的公共卫生挑战, 目前已成为第三大死亡原因[2]。慢性阻塞性肺疾病急性加重(Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, AECOPD)是指在 COPD 稳定期基础上出现的呼吸系统症状急性恶化事件, 是导致患者住院率飙升、死亡率显著升高、生活质量急剧下降及医疗负担剧增的核心驱动因素[1] [3]。因此, 深入探究 AECOPD 的发病机制, 并寻找能用于早期诊断、风险分层和个体化治疗的有效生物标志物, 已成为改善 COPD 患者预后的关键。

传统观点认为 AECOPD 的发生与病毒或细菌引发的呼吸道感染这一单一因素有关。然而, 近年已有研究表明 AECOPD 的发病是一个多因素、多机制参与的复杂病理过程[4] [5]。感染仅是触发因素之一, 其作用必须建立在 COPD 患者本身存在的免疫缺陷、慢性炎症和代谢紊乱等病理基础上。这些内在的失调状态共同构成了 AECOPD 发生的“易感土壤”, 最终导致急性加重发生[6] [7]。

相应地, 单一生物标志物难以全面反映疾病的复杂性和异质性。构建一个基于核心发病机制的生物标志物精准分型体系, 对于区分不同病因的加重、预测治疗反应和评估预后具有重要价值。本综述旨在系统梳理近年来关于 AECOPD 多维度发病机制的最新认识, 并在此基础上, 总结与之对应的、具有潜在

临床应用价值的生物标志物研究进展, 为未来的精准诊疗提供理论依据和方向指引。

2. 感染与微生物组失调在 AECOPD 发病机制中的作用

2.1. 病毒与细菌感染的直接与协同效应

病毒感染是诱发慢性阻塞性肺疾病急性加重的最常见因素之一。流感病毒、鼻病毒等呼吸道病毒能够直接损伤气道上皮细胞, 破坏黏膜屏障的完整性, 并触发强烈的固有免疫反应[4]。研究证实, 病毒感染不仅直接激活炎症级联反应, 还会通过改变肺部微环境, 为细菌继发感染或呼吸道共生菌群的异常增殖创造有利条件[8]。例如, 在香烟烟雾暴露的慢性阻塞性肺疾病小鼠模型中, 流感病毒 H1N1 感染显著促进了非典型流感嗜血杆菌在肺部的定植与增殖, 二者共同感染引发更严重的肺组织损伤、肺功能下降以及更高的死亡率。其核心机制包括病毒介导的肺泡巨噬细胞耗竭, 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 和 IL-8 等促炎细胞因子与黏附分子表达上调, 以及中性粒细胞、单核细胞、自然杀伤细胞(NK 细胞)、CD4 阳性 T 淋巴细胞等多种免疫细胞的过度募集[8]。病毒蛋白, 如流感病毒核蛋白, 与 M1 巨噬细胞极化密切相关, 其在炎症的早期阶段通过吞噬和消除外来病原体以及产生促炎因子发挥重要作用[9]。此外, 细菌感染也是慢阻肺急性加重的重要诱因。研究显示, 高达 49.59% 的急性加重与细菌感染有关[10]。

常见的病原菌包括肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌, 以及铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌等[11]-[13]。细菌感染不仅直接诱发气道炎症, 其毒素与代谢产物还能激活特定的宿主免疫通路、加重炎症损伤。上述致病菌, 尤其铜绿假单胞菌在慢阻肺患者气道长期定植时, 还会通过固有耐药与获得性耐药两种主要机制形成耐药性。固有耐药机制包括外膜屏障作用和主动外排泵系统; 而获得性耐药则涉及基因突变及耐药基因的水平转移。值得注意的是, 临床实践中抗生素的不合理使用导致了细菌耐药性问题日益严峻, 为慢性阻塞性肺疾病急性加重期的治疗带来了巨大挑战[10]。同时, 细菌与病毒混合感染的情况亦不少见, 且往往预示着更差的临床结局[14]。

2.2. 呼吸道微生物组失调

传统观点认为健康的肺部是无菌的, 然而, 近年来, 宏基因组学已成功检测健康肺部微生物的 DNA, 证实健康肺部并非无菌环境, 而存在一个低生物量、动态平衡的微生物群落。在 COPD 患者中, 这种平衡被打破, 表现为微生物多样性下降和特定病原菌的过度生长, 即菌群失调[15]。稳定期 COPD 患者的气道菌群已发生改变, 例如以有益菌为主的普雷沃菌属相对丰度下降[16]。当进入急性加重期, 菌群失调进一步加剧。多项研究一致发现, AECOPD 患者痰液或支气管肺泡灌洗液中, 微生物 α 多样性显著降低, 变形菌门, 特别是嗜血杆菌属、假单胞菌属、克雷伯菌属和莫拉菌属的相对丰度显著增加, 而厚壁菌门和拟杆菌门(如普雷沃菌属)的丰度减少[17][18]。

这种微生态失调并非简单的病原体入侵, 而是气道微生物群落整体结构与稳态的失衡。在健康或稳定状态下, 微生物群落成员之间通过竞争营养物质、产生抑菌物质等方式形成的拮抗关系, 有助于抑制潜在致病菌的过度生长。研究发现, 急性加重期患者气道菌群间的拮抗作用显著减弱, 微生物交互网络稳定性下降[19]。当这种互作网络被破坏时, 即使没有单一病原体丰度的显著升高, 群落整体的稳定性和抵抗病原体定植的能力也会下降, 从而促进炎症[19]。微生物组失调与临床表型密切相关。频繁急性加重者的气道微生物组 α 多样性持续低于非频繁急性加重者, 且群落稳定性更差(β 多样性变化更大)[20][21]。基于微生物组构成的聚类分析可将慢性阻塞性肺疾病患者区分为不同的内型, 例如, 以假单胞菌和嗜血杆菌富集为特征的急性加重相关簇, 以及与 Th2 或 Th17 炎症内型相关的不同菌群模式[18]。

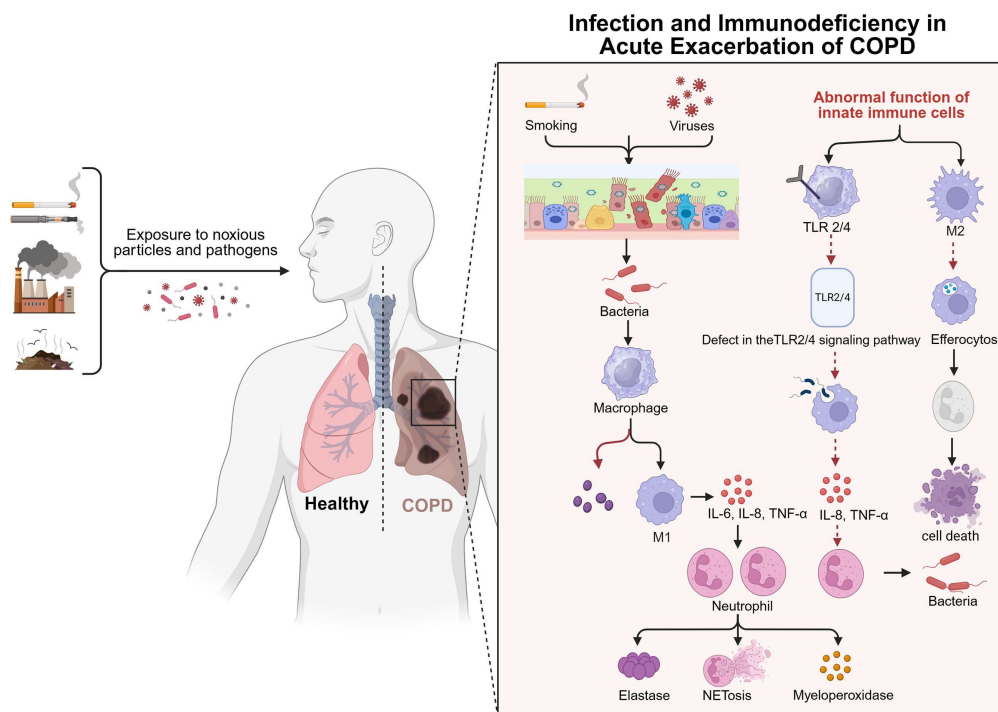


Figure 1. Pathogenesis of AECOPD mediated by infection and immunodeficiency

图 1. 感染与免疫缺陷介导的 AECOPD 发病机制

3. 免疫炎症网络的异常激活与免疫缺陷

3.1. 固有免疫与适应性免疫的失衡

慢性阻塞性肺疾病急性加重期的免疫病理特征呈现出一种矛盾状态：机体病原体防御清除功能明显受损，同时非特异性损伤性炎症通路持续过度激活。固有免疫层面，中性粒细胞与巨噬细胞活化募集是气道炎症的核心。COPD 患者气道物理屏障受损，利于病原体定植；尽管固有免疫细胞数量升高，但对病原体的识别、吞噬及杀菌能力显著降低[5] [22]。其根本原因在于，肺泡巨噬细胞表面的模式识别受体 (pattern recognition receptors, PRRs)，特别是 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLRs) 的信号通路 (如 TLR2/4) 出现功能缺陷。这导致其对细菌刺激产生包括 IL-8 与 TNF- α 在内的细胞因子的能力减弱，病原清除应答受损[5]。巨噬细胞极化异常同样参与发病：病毒感染可驱动 M1 极化释放促炎因子加重炎症[9]。慢性阶段则多呈失调混合表型，偏 M2 表型，吞噬及胞葬功能缺陷，放大大局炎症[22]。与此同时，中性粒细胞通过释放弹性蛋白酶、髓过氧化物酶等导致组织损伤，并通过形成中性粒细胞胞外诱捕网参与宿主防御；然而过度或失调的诱捕网形成会进一步加重炎症和组织破坏 (见图 1) [23]。

在适应性免疫方面，T 淋巴细胞亚群的比例和功能出现显著失调。与健康对照和稳定期的患者相比，急性加重期患者外周血中 CD4⁺ T 细胞和 CD4⁺/CD8⁺ 比值明显降低，CD8⁺ T 细胞水平明显升高，显示细胞免疫功能受损[24] [25]。同时，CD4⁺ T 细胞亚群的分化出现显著偏移：1 型辅助性 T 细胞 (T helper 1 cells, Th1 细胞) 和 Th17 细胞比例增加，而 Th2 细胞比例相对减少[26] [27]。Th17 细胞及其特征性细胞因子 IL-17A 与患者症状评分呈正相关，如 COPD 评估测试评分、改良版英国医学研究委员会呼吸困难指数，与肺功能指标呈负相关，提示其参与疾病严重程度的评估[27]。2 型固有淋巴细胞通过激活 Notch-GATA3 信号通路，促进 Th2 细胞分化，参与急性加重期的适应性免疫应答[26]。此外，调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Treg 细胞) 在急性加重期也显著增加，可能与试图抑制过度炎症有关，提示 AECOPD

患者存在 Th 17 细胞和 Treg 细胞共激活, 且以 Th 17 细胞增多为主, Th 17/Treg 细胞失衡在 AECOPD 的发生发展中起重要作用, 但其潜在机制有待进一步基础研究阐明[27] [28]。

3.2. 炎症介质驱动细胞因子网络形成

急性加重期患者体内出现广泛的炎症介质水平升高, 呈现出类似细胞因子风暴的紊乱状态。除经典促炎因子如 IL-6、TNF- α 及强效中性粒细胞趋化因子 IL-8 显著升高外[29], 痰液或血清中 IL-1 β 、IL-18、生长调节致癌基因- α (growth-regulated oncogene- α , GRO- α)等介质的表达也明显上调[30] [31]。这些分子构成一个复杂的相互作用网络, 共同驱动中性粒细胞等炎症细胞在气道募集与活化, 并持续放大炎症反应。其中, IL-1 β 和 IL-18 是 NOD 样受体家族皮林结构域蛋白 3 (NOD-like receptor family pyrin domain-containing 3, NLRP3)炎症小体活化后的关键下游效应分子, 在病毒或细菌感染时其水平显著上升[31] [32]。研究证实, AECOPD 时的痰液细胞因子表达谱与稳定期存在明显差异, 且治疗后出院时, 多数细胞因子水平并未恢复到稳定期基线, 这提示急性加重对免疫炎症状态的冲击具有持续影响[30]。

3.3. 免疫抑制与免疫衰老

近年来, 免疫抑制和免疫衰老在慢性阻塞性肺疾病及其加重中的作用日益受到重视。研究发现, COPD 患者在不同炎症表型下表现出不同的免疫抑制特征: 在非嗜酸性粒细胞表型的急性加重期, 外周血中单核细胞来源的髓系抑制细胞(M-MDSC)显著增加[28]。这类细胞通过抑制树突状细胞成熟、促进 T 细胞耐受等方式发挥免疫抑制功能。同时, 急性加重期患者 T 细胞本身也呈现出衰老和衰竭的特征, 表现为 CD28、CD27 共刺激分子丢失, 以及程序性死亡受体 1 (Programmed cell death protein 1, PD-1, 亦称 CD279)、CD57 等抑制性或衰老标志物表达增加[24]。而即使处于稳定期, COPD 患者仍可在氧化应激的驱动下发生蛋白调控网络重构, 形成可自我维持的病理稳态, 诱导免疫加速衰老与功能性免疫抑制, 是患者反复发生感染的内在分子基础。活性氧(reactive oxygen species, ROS)代谢失衡是该过程的始动因素。机体一旦突破免疫临界点, 病理稳态随之建立: 一方面, 代偿性上调的过氧化氢酶(catalase, CAT)会过度消耗参与免疫杀菌的生理性 ROS, 同时 δ -氨基乙酰丙酸脱水酶高表达造成血红素代谢紊乱, 加剧氧化损伤并诱导免疫细胞衰老; 另一方面, 网络关键分子 D-多巴色素脱羧酶(D-dopachrome decarboxylase, DDT)表达下调可损害巨噬细胞功能, 免疫球蛋白轻链可变区 1~47 信号异常则削弱抗原识别能力, 最终促成炎症衰老(inflamm-aging)表型, 表现为全身慢性低度炎症持续存在, 而机体抗感染防御能力显著降低。值得注意的是, 该类免疫异常源于蛋白间调控关系改变, 并非经典免疫蛋白丰度的简单变化, 常规差异分析手段难以检出。基于该机制, 干预不应局限于逆转急性加重期 M-MDSC、T 细胞耗竭, 稳定期可围绕 ROS-抗氧化通路再平衡、上调 DDT 通路活性开展研究[33]。有趣的是, 免疫抑制的程度似乎也与炎症表型相关, 非嗜酸性粒细胞表型的急性加重期患者, 其细胞因子水平上升和髓系来源的抑制细胞增加更为显著, 而嗜酸性粒细胞表型患者的免疫抑制反应模式有所不同[28]。此外, NEIL2 DNA 糖基化酶(Nei like DNA glycosylase 2, NEIL2)表达的持续降低, 被认为与慢性阻塞性肺疾病患者炎症持续和基因组损伤加剧有关, 可能增加恶性转化的风险[34]。

4. 关键信号通路的激活及其调控

4.1. NLRP3 炎症小体通路

NLRP3 炎症小体通路在慢性阻塞性肺疾病机制加重期炎症放大机制中发挥着核心作用, 是连接病原体识别与关键促炎因子 IL-1 β 、IL-18 成熟释放的核心枢纽[31]。多种急性加重因素, 包括流感病毒、细菌成分及环境颗粒物, 均可激活 NLRP3 炎症小体[31] [35] [36]。在病毒诱导的急性加重期模型中, 病毒感

染本身即可在慢性阻塞性肺疾病背景的支气管上皮细胞中引发更强的 NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白、半胱氨酸蛋白酶-1 表达及 IL-1 β 、IL-18 释放[31]。香烟烟雾提取物联合 PM2.5 暴露, 亦可通过激活 NLRP3 炎性小体介导的细胞焦亡途径, 加剧气道炎症。NLRP3 炎性小体的激活导致 Caspase-1 活化, 进而切割白细胞介素-1 β 前体(pro-interleukin-1 β , pro-IL-1 β)和 pro-IL-18, 产生具有生物活性的成熟形式, 驱动强烈的炎症反应。

鉴于其关键作用, NLRP3 炎性小体已成为极具潜力的治疗靶点。研究显示, 使用特异性抑制剂 MCC950 或通过小干扰 RNA 使 NLRP3 炎症小体成分的 mRNA 和蛋白表达下降, 能够有效减轻病毒或香烟烟雾诱导的细胞及动物模型中的炎症反应和肺损伤[31] [35]。多种天然化合物及中药可通过抑制 NLRP3 炎性小体, 发挥抗炎与治疗作用。例如, 穿心莲内酯能够抑制 NLRP3 炎性小体激活, 减轻急性加重期小鼠模型的肺部炎症[37]。瑞香素通过抑制 NLRP3 炎性小体介导的细胞焦亡, 保护小鼠免受香烟烟雾和 PM2.5 诱导的气道炎症[35]。连花清瘟散也被证明可通过抑制活化 B 细胞核因子 κ 轻链增强子(Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B)信号和 NLRP3 炎性小体激活, 改善香烟烟雾及病毒诱导的慢性阻塞性肺疾病和急性加重期小鼠的肺功能, 抑制肺部炎症, 减轻肺组织病理变化, 保护气道上皮完整性[38]。这些发现为开发针对急性加重期慢性阻塞性肺疾病的新型抗炎药物指明了方向。

4.2. NF- κ B 与 MAPK 等经典炎症通路的协同作用

除 NLRP3 炎性小体外, NF- κ B 和丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen-activated protein kinase, MAPK)等经典促炎信号通路在急性加重期慢性阻塞性肺疾病的发病机制中同样扮演重要角色, 并且常与 NLRP3 通路形成协同或上游调控关系。Toll 样受体识别病原体相关分子模式后, 可启动 MyD88 髓样分化因子 88 (myeloid differentiation primary response 88, MyD88)依赖的信号转导, 最终激活 NF- κ B 和 MAPK 家族成员, 诱导大量促炎细胞因子和趋化因子的转录[39] [40]。热休克蛋白 60 (heat shock protein 60, HSP60)被发现能介导香烟烟雾诱导的 TLR4-MyD88-NF- κ B 信号通路激活及 NLRP3 炎性小体活化[39]。在病毒模拟物联合香烟烟雾暴露诱导的气道炎症和重塑模型中, 表皮生长因子受体和 TLR3 的激活是关键事件, 并涉及 ERK1/2 和 p38 MAPK 的磷酸化, 使用 EGFR 抑制剂或 TLR3 抑制剂可有效减轻病理变化[40]。通塞颗粒改善急性加重期大鼠模型的作用则与调控 MAPK-SIRT1-NF- κ B 通路、进而抑制细胞衰老有关[41]。这些研究表明, 针对多条炎症信号通路的整合干预, 可能是更有效的治疗策略。

5. 代谢重编排与氧化应激

5.1. 系统性代谢物谱的改变

慢性阻塞性肺疾病急性加重期的病理变化不仅局限于肺部, 更伴随着全身性的代谢紊乱。通过靶向代谢组学分析发现, 患者从稳定期进展至急性加重期时, 其血清代谢物谱呈现出显著改变。在脂质代谢方面, 鞘脂、含醚甘油酯、磷脂酰甘油和甘油酯等脂类整体丰度较稳定期均呈下降趋势, 这些差异脂质分子组合显示出良好的鉴别急性加重期与稳定期的诊断潜力[42]。特别是, 溶血磷脂酰胆碱(LPC 18:3)、溶血磷脂酰乙醇胺(LPE 16:1)、磷脂酰肌醇(PI 32:1)等甘油磷脂在急性加重期表达显著降低, 尤其在非嗜酸性粒细胞炎症亚型中更为明显[43]。氨基酸代谢也出现重编程, 急性社区获得性肺炎患者血浆中大多数氨基酸水平显著降低, 其中总氨基酸浓度、天冬酰胺和苏氨酸水平在社区获得性肺炎患者体内显著降低, 在感染诱发的慢阻肺急性加重患者体内显著升高, 三者在鉴别社区获得性肺炎与感染诱发的慢性阻塞性肺疾病急性加重方面具有较高的准确性[44]。在慢性阻塞性肺疾病急性加重期小鼠模型的肺、血浆和尿液中, 也检测到苯丙氨酸、3-甲基组氨酸、多不饱和脂肪酸以及 α -氨基丁酸/组氨酸比值等潜在的代谢生物

标志物变化[45]。这些系统性代谢改变反映了宿主对感染和炎症的应激反应,也可能直接参与免疫细胞功能的调节。

5.2. 免疫细胞的代谢重编程与炎症表型

在细胞层面,免疫细胞的代谢状态与其功能表型密切相关。在炎症环境下,巨噬细胞、T 细胞等免疫细胞常从高效的氧化磷酸化转变为糖酵解为主的代谢模式,以快速产生能量和生物合成前体,支持其增殖和效应功能,这种代谢重编程是促炎表型的重要特征。在流感病毒诱导的急性加重期模型中,病毒感染导致慢性阻塞性肺疾病支气管上皮细胞更早、更显著地出现细胞能量耗竭、线粒体结构破坏和功能障碍,以及氧化磷酸化受损[46]。褪黑素被发现能通过 OMA1-OPA1-S 途径挽救这种细胞能量耗竭[46]。此外,氧化应激是代谢失衡的核心环节之一。吸烟和空气污染物等环境暴露引发并持续加剧肺部的氧化应激状态,导致活性氧大量产生,而内源性抗氧化防御系统功能减弱[47]。急性加重期患者血清中脂质过氧化产物 4-羟基壬烯醛水平动态升高,而抗氧化系统关键蛋白硫氧还蛋白和硫氧还蛋白还原酶的活性则降低[48] [49]。4-羟基壬烯醛-蛋白质加合物水平的升高与肺功能恶化、症状评分增加以及不良预后相关,提示氧化损伤在疾病进展中的作用[49]。

6. 生物标志物研究新进展

6.1. 感染与微生物组相关标志物

传统的病原学培养和 PCR 检测仍然是确定特定感染病原体的金标准。然而,基于微生物组整体特征的新型标志物展现出独特优势。痰液或支气管肺泡灌洗液的微生物组 α 多样性本身就是一个有预测价值的指标,多样性降低与频繁急性加重表型、更差的症状和肺功能相关[20] [21]。但其受取样方式、年龄等混杂因素干扰且缺乏统一诊断临界值, α 多样性单独应用时特异性不足;同时该指标仅反映菌群整体丰度,无法区分是有益菌减少还是致病菌增多,难以独立作为临床确诊标志物。特定的微生物特征,如气道中 *Dolosigranulum pigrum* 丰度降低,与较低的肺功能和未来急性加重风险升高相关[50]。此外,呼吸道菌群拮抗作用减弱、假单胞菌与嗜血杆菌等致病菌增多、普雷沃菌及链球菌等共生菌减少,是慢阻肺气道失调的特征标志物。其中链球菌是 AECOPD 的主要致病菌,韦荣球菌和葡萄球菌分别与 FEV1/FVC 和 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)相关,这些细菌可能成为 AECOPD 潜在的生物标志物和治疗靶点[17]。

在区分细菌性与非细菌性急性加重方面,单一生物标志物诊断效能存在局限,与之相比,多标志物联合检测、综合评分体系则展现出更可观的临床应用潜力。一项系统性综述和网络荟萃分析指出,痰液中 IL-1 β 升高水平在诊断细菌性急性加重方面表现相对较好,但其敏感性和特异性仍不理想[51]。临床常用的 CRP 和降钙素原(procalcitonin, PCT)单独检测诊断效能有限,有研究表明血清降钙素原截断值为 0.08 ng/mL 时,对预测无肺炎的细菌性急性加重有一定价值[52]。一项研究提出了一个包含症状持续时间、CRP 和中性粒细胞计数的简易评分系统,可用于辅助临床决策是否启用抗生素[53]。更为前沿的是,血浆鞘氨醇-1-磷酸被发现是区分慢性阻塞性肺疾病合并社区获得性肺炎与单纯急性加重期的潜在生物标志物,其与 CRP 联用可极大提高诊断准确性[54]。针对病毒感染,呼出气一氧化氮的变异性与急性加重风险相关,并且其从稳定期到急性加重期的变化量与病毒感染概率呈正相关,且这种关联在现吸烟者中比在戒烟者中更强[55]。

6.2. 炎症与免疫反应相关标志

反映全身和局部炎症水平的生物标志物研究最为广泛。CRP 作为经典的急性时相反应蛋白,其水平

在慢性阻塞性肺病急性加重期显著升高, 且与病情严重程度相关, 对预测未来急性加重风险也有一定价值[56] [57]。血常规衍生指标, 如中性粒细胞与淋巴细胞比值、血小板与淋巴细胞比值、单核细胞与淋巴细胞比值, 其因指标易于获取而受到关注。中性粒细胞与淋巴细胞比值在急性加重期升高, 与住院时间延长、更严重的肺功能限制以及院内死亡风险增加显著相关[58] [59]。系统性免疫炎症指数(Systemic immune inflammatory index, SII), 整合了中性粒细胞、血小板和淋巴细胞计数, 其升高与急性加重期住院患者的短期和长期不良结局风险增加相关, 在预测院内死亡率方面虽略逊于中性粒细胞与淋巴细胞比值, 但优于血小板与淋巴细胞比值, 可作为识别高危患者并指导 AECOPD 管理的潜在预后指标[60]。嗜酸性粒细胞计数及其百分比是指导吸入性糖皮质激素应用的重要生物标志物。低嗜酸性粒细胞表型与更高的无创机械通气使用率、更强的全身炎症状态和免疫力受损相关[61]。而嗜酸性粒细胞计数在急性加重期与稳定期之间的差异变化, 与下次加重间隔时间缩短及未来加重频率增加相关, 可能对预测下一次急性加重时间有提示意义[62]。

在细胞因子层面, IL-6、IL-8、TNF- α 等传统因子在急性加重期普遍升高[63] [64]。然而, 这类标志物缺乏疾病特异性, 在多种急性呼吸道疾病中均可升高; 且其表达水平受吸烟、年龄及患者炎症内型差异等因素显著影响, 难以在临床上精确区分 AECOPD 与其他急性呼吸道感染或炎症状态。一些较新的炎症标志物也显示出价值, 如血清可溶性 IL-2 受体水平升高与急性加重期患者的不良结局风险独立相关[65]。正五聚蛋白 3 (pentraxin 3, PTX3) 是一种与 CRP 同源的急性期蛋白, 其血浆水平在急性加重期显著高于稳定期, 且与加重严重程度相关, 诊断效能优于 CRP, 且与 CRP 的联合检测在诊断 AECOPD 方面优于单独使用其中任何一种[66]。骨桥蛋白作为参与多种炎症和修复过程的磷酸化糖蛋白, 其基线血清水平与急性加重期患者的疾病严重程度评分正相关, 并与死亡和再次急性加重的风险相关, 显示出预后预测潜力[67]。

免疫细胞功能状态的标志物也开始进入视野。外周血中性粒细胞上唾液酸结合免疫球蛋白样凝集素 9 (sialic acid-binding Ig-like lectin 9, Siglec-9) 的表达增加与急性加重期患者诱导痰中性粒细胞胞外诱捕网表达增多、更严重的系统性炎症反应以及生活质量下降相关[23]。T 细胞表面 HLA-DR、PD-1、CD57 等活化、耗竭和衰老标志物的表达水平, 反映了急性加重期患者 T 细胞的功能状态, 可能成为评估免疫失调程度的指标[24]。

6.3. 新型复合标志物与多组学整合策略

单一生物标志物往往难以全面反映急性加重期慢性阻塞性肺疾病的异质性。因此, 联合多个标志物构建预测模型或指数, 是当前研究的重要方向。例如, 联合中性粒细胞与淋巴细胞比值、嗜酸性粒细胞与淋巴细胞比值以及临床变量构建的列线图, 对预测院内死亡率有良好的区分度和临床适用性[58]; 基于 IL-10 和中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白的组合, 则对诊断急性加重期合并急性肾损伤具有较好的价值[68]。进一步地, 新兴的复合标志物如 C 反应蛋白 - 白蛋白 - 淋巴细胞(CALLY)指数, 整合了系统性炎症、营养储备与免疫应答三大关键病理环节, 形成了多维评估体系。已有研究显示, CALLY 指数与 COPD 发病率呈显著负相关[69], 且与 COPD 患者全因死亡率之间存在非线性相关性, 提示其对死亡率具有一定预测价值[70]。然而, 该指数在 AECOPD 急性期病情评估及预后预测中的作用, 尤其是与肺心病等严重并发症的关联, 目前国内外仍鲜有研究, 其作为潜在预后评估工具有待进一步探索。

外泌体等新型载体及其携带的物质(如 miRNA、蛋白质)作为生物标志物来源备受关注。血浆小细胞外囊泡表面的蛋白组成(如 CD45、CD28)能有效区分社区获得性肺炎与急性加重期患者, 甚至是合并慢性阻塞性肺疾病的社区获得性肺炎患者[71]。血清外泌体来源的 miR-1258 在急性加重期患者中表达升高, 其与中性粒细胞与淋巴细胞比值和中性粒细胞计数联合建立的诊断模型, 能高精度地区分急性加重期与

稳定期[72]。基于蛋白质组学,通过全理论碎片谱序贯窗口采集质谱法(Sequential Window Acquisition of All Theoretical Mass Spectra, SWATH),在血浆中发现了包括 LBP、ORM2 和 SERPINA3 在内的一组在急性加重期上调的蛋白,其中 SERPINA3 显示出作为急性加重期诊断标志物的潜力[73]。然而,这些基于新型载体或高通量技术所鉴定的标志物,其研究多属于单中心、探索性阶段,在样本代表性、检测标准化以及临床转化层面仍面临一系列共性挑战。

转录组学分析则能从外周血单核细胞的基因表达谱中挖掘出具有鉴别诊断价值的标志物。例如, YWHAG、E2F1 和 TDRD9 的 mRNA 表达组合能够高精度地区分急性加重期与慢性阻塞性肺疾病合并社区获得性肺炎[74][75]。多组学整合分析代表了未来的发展方向。通过同时分析微生物组、转录组、蛋白质组和代谢组数据,可以更系统地解析宿主-微生物互作网络,发现关键通路节点和生物标志物组合,最终实现急性加重期慢性阻塞性肺疾病的分子分型和精准干预[33][76]。

7. 总结与展望

近年来,关于急性加重期慢性阻塞性肺疾病发病机制的研究已从聚焦单一病原体感染,扩展到涵盖呼吸道微生物组生态失调、复杂免疫炎症网络失衡、关键信号通路异常激活以及系统性代谢重编程的整合视角。病毒与细菌的协同作用、微生物群落的互作失衡、促炎与抑炎反应的失调,以及以 NLRP3 为核心的炎性小体激活等关键驱动因素,与宿主代谢状态的重编程交织联动,共同驱动了慢性阻塞性肺疾病急性加重期复杂而动态的病理进程。这些机制上的新认识,为针对靶向 NLRP3 抑制剂、免疫调节剂、微生物组调节剂等特异性病理环节的新型疗法的开发奠定了坚实的理论基础。

在生物标志物领域, AECOPD 研究已从传统指标拓展至多组学新型标志物,并与特定发病机制(如微生物群失调、炎症内型)紧密关联,推动临床向精准化转型。然而,转化应用仍面临系统性障碍:一是研究异质性显著,单中心小样本设计、样本处理及急性加重定义缺乏标准化,削弱结果可比性;二是验证层级不足,多数标志物缺乏大规模前瞻性独立验证,更无基于标志物指导治疗的 RCT 证据,难以获得指南推荐;三是临床异质性与标志物特异性欠缺,单一标志物无法覆盖不同触发因素和炎症内型,且缺乏疾病特异性,难以直接指导个体化决策。机制导向研究虽前景广阔,但突破上述瓶颈仍是实现临床落地的关键。

展望未来,以下几个方向值得深入探索:首先,需要开展大规模、前瞻性的队列研究,对上述有潜力的新型生物标志物进行外部验证,确定其在不同人群中的稳定性和临床应用价值。其次,应积极开展多组学数据的整合分析,借助系统生物学和网络医学的研究方法,梳理基因组、微生物组、转录组、蛋白质组及代谢组等多层次分子信息之间的内在联系,从而构建更为完整的疾病相关分子网络,识别驱动疾病进展的关键环节和潜在干预靶点。第三,需加强基础研究与临床实践的转化衔接,将机制研究的发现转化为可应用于临床决策支持的工具,例如开发基于多标志物组合的快速检测试剂盒或智能化预测算法。第四,重视急性加重期后免疫和炎症状态的长期影响,研究如何通过生物标志物指导稳定期的管理,以预防下一次急性加重的发生。最后,基于生物标志物的精准分型,应指导针对不同内型的靶向治疗临床试验,最终实现慢性阻塞性肺疾病及其急性加重的精准预防、诊断和治疗,改善患者长期预后,减轻社会疾病负担。

参考文献

- [1] 刘升明.《GOLD 2026 报告》关于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]. 实用医学杂志, 2026, 42(4): 541-550.
- [2] Naghavi, M., Kyu, H.H., A, B., Aalipour, M.A., Aalruz, H., Ababneh, H.S., *et al.* (2025) Global Burden of 292 Causes of Death in 204 Countries and Territories and 660 Subnational Locations, 1990-2023: A Systematic Analysis for the

- Global Burden of Disease Study 2023. *The Lancet*, **406**, 1811-1872. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(25\)01917-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(25)01917-8)
- [3] Qian, Y., Cai, C., Sun, M., Lv, D. and Zhao, Y. (2023) Analyses of Factors Associated with Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Review. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **18**, 2707-2723. <https://doi.org/10.2147/copd.s433183>
 - [4] Ritchie, A.I. and Wedzicha, J.A. (2020) Definition, Causes, Pathogenesis, and Consequences of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. *Clinics in Chest Medicine*, **41**, 421-438. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2020.06.007>
 - [5] Wu, L., Zhang, E., Tu, Y., Chen, Y., Wang, C., Ren, Y., *et al.* (2025) Inherent Immunity and Adaptive Immunity: Mechanism and Role in AECOPD. *Innate Immunity*, **31**. <https://doi.org/10.1177/17534259251322612>
 - [6] Marriott, E., Singanayagam, A. and El-Awaisi, J. (2024) Inflammation as the Nexus: Exploring the Link between Acute Myocardial Infarction and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **11**, Article ID: 1362564. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1362564>
 - [7] Liu, J., Ran, Z., Wang, F., Xin, C., Xiong, B. and Song, Z. (2020) Role of Pulmonary Microorganisms in the Development of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Critical Reviews in Microbiology*, **47**, 1-12. <https://doi.org/10.1080/1040841x.2020.1830748>
 - [8] Wu, X., Li, R.F., Lin, Z.S., Xiao, C., Liu, B., Mai, K., *et al.* (2023) Coinfection with Influenza Virus and Non-Typeable Haemophilus Influenzae Aggregates Inflammatory Lung Injury and Alters Gut Microbiota in COPD Mice. *Frontiers in Microbiology*, **14**, Article ID: 1137369. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1137369>
 - [9] Xu, M.M., Kang, J.Y., Wang, Q., Zuo, X., Tan, Y., Wei, Y., *et al.* (2024) Melatonin Improves Influenza Virus Infection-Induced Acute Exacerbation of COPD by Suppressing Macrophage M1 Polarization and Apoptosis. *Respiratory Research*, **25**, Article No. 186. <https://doi.org/10.1186/s12931-024-02815-0>
 - [10] Tu, Y., Chen, Y., Li, X., Wang, Y., Fang, B., Ren, Y., *et al.* (2025) Advances in Acute COPD Exacerbation: Clarifying Specific Immune Mechanisms of Infectious and Noninfectious Factors. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, **19**. <https://doi.org/10.1177/17534666241308408>
 - [11] Moghooei, M., Azimzadeh Jamalkandi, S., Moein, M., Salimian, J. and Ahmadi, A. (2020) Bacterial Infections in Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Infection*, **48**, 19-35. <https://doi.org/10.1007/s15010-019-01350-1>
 - [12] Salama, K.S., Moazen, E.M., Elsayy, S.B., Kotb, S.F., Mohammed, E.M., Tahoun, S.A., *et al.* (2023) Bacterial Species and Inflammatory Cell Variability in Respiratory Tracts of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation: A Multicentric Study. *Infection and Drug Resistance*, **16**, 2107-2115. <https://doi.org/10.2147/idr.s402828>
 - [13] Bhatt, S.P., Agusti, A., Bafadhel, M., Christenson, S.A., Bon, J., Donaldson, G.C., *et al.* (2023) Phenotypes, Etiotypes, and Endotypes of Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **208**, 1026-1041. <https://doi.org/10.1164/rccm.202209-1748so>
 - [14] Daubin, C., Fournel, F., Thiollière, F., Daviaud, F., Ramakers, M., Polito, A., *et al.* (2021) Ability of Procalcitonin to Distinguish between Bacterial and Nonbacterial Infection in Severe Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Syndrome in the ICU. *Annals of Intensive Care*, **11**, Article No. 39. <https://doi.org/10.1186/s13613-021-00816-6>
 - [15] Yu, S., Zhang, H., Wan, L., Xue, M., Zhang, Y. and Gao, X. (2023) The Association between the Respiratory Tract Microbiome and Clinical Outcomes in Patients with COPD. *Microbiological Research*, **266**, Article ID: 127244. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2022.127244>
 - [16] Madapoosi, S.S., Cruickshank-Quinn, C., Opron, K., Erb-Downward, J.R., Begley, L.A., Li, G., *et al.* (2022) Lung Microbiota and Metabolites Collectively Associate with Clinical Outcomes in Milder Stage Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **206**, 427-439. <https://doi.org/10.1164/rccm.202110-2241oc>
 - [17] Su, L., Qiao, Y., Luo, J., Huang, R., Li, Z., Zhang, H., *et al.* (2022) Characteristics of the Sputum Microbiome in COPD Exacerbations and Correlations between Clinical Indices. *Journal of Translational Medicine*, **20**, 76-86. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03278-x>
 - [18] Xue, Q., Xie, Y., He, Y., Yu, Y., Fang, G., Yu, W., *et al.* (2023) Lung Microbiome and Cytokine Profiles in Different Disease States of COPD: A Cohort Study. *Scientific Reports*, **13**, Article No. 5715. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-32901-0>
 - [19] Xiao, W., Chen, Y., Du, L., Wu, J., Wang, Z., Mao, B., *et al.* (2024) Bacterial Interactome Disturbance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Clinical Stability and Exacerbations. *Respiratory Research*, **25**, Article No. 173. <https://doi.org/10.1186/s12931-024-02802-5>
 - [20] An, Y., Xu, M., Kang, Y., Fang, J. and Zhang, X. (2025) Tripartite Exacerbation Stratification in AECOPD Suggests a Gradient of Lower Airway Dysbiosis: A Metagenomic Transition from Commensal Taxa to Pseudomonadota Dominance. *Frontiers in Microbiology*, **16**, Article ID: 1588029. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2025.1588029>

- [21] Pragman, A.A., Hodgson, S.W., Wu, T., Zank, A., Reilly, C.S. and Wendt, C.H. (2024) Sputum Microbiome α -Diversity Is a Key Feature of the COPD Frequent Exacerbator Phenotype. *ERJ Open Research*, **10**, Article ID: 00595-2023. <https://doi.org/10.1183/23120541.00595-2023>
- [22] Xie, S., Wang, K., Zhang, W., Xiao, K., Yan, P., Li, Y., *et al.* (2018) Immunodeficiency in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Inflammation*, **41**, 1582-1589. <https://doi.org/10.1007/s10753-018-0830-7>
- [23] Ge, L., Wang, N., Chen, Z., Xu, S. and Zhou, L. (2024) Expression of Siglec-9 in Peripheral Blood Neutrophils Was Increased and Associated with Disease Severity in Patients with AECOPD. *Cytokine*, **177**, Article ID: 156558. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2024.156558>
- [24] Xiong, X., Zhu, M., Wu, H., Wu, Z., Fan, L. and Cheng, D. (2025) T-Cell Immune Status in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Case-Control Study. *Frontiers in Medicine*, **12**, Article ID: 685400. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1433844>
- [25] Xue, W., Ma, J., Li, Y. and Xie, C. (2022) Role of CD4⁺ T and CD8⁺ T Lymphocytes-Mediated Cellular Immunity in Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of Immunology Research*, **2022**, Article ID: 1429213. <https://doi.org/10.1155/2022/1429213>
- [26] Jiang, M., Cai, R., Wang, J., Li, Z., Xu, D., Jing, J., *et al.* (2021) ILC2 Cells Promote Th2 Cell Differentiation in AECOPD through Activated Notch-GATA3 Signaling Pathway. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 685400. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.685400>
- [27] Xiong, X., Zhu, M., Wu, H., Fan, L. and Cheng, D. (2022) Immunophenotype in Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Cross-Sectional Study. *Respiratory Research*, **23**, 137-147. <https://doi.org/10.1186/s12931-022-02058-x>
- [28] Miralles, C., Miñana, M.D., Nieto, M.L., del Carmen Aguar, M., Domínguez-Márquez, V. and Soler-Cataluña, J.J. (2026) Inflammatory Phenotype Drives Different Immunosuppressive Response in COPD Exacerbations. *BMC Pulmonary Medicine*, **26**, Article No. 86. <https://doi.org/10.1186/s12890-025-04020-1>
- [29] Ditz, B., Kistemaker, L., van den Berge, M., Vonk, J., Gosens, R. and Kerstjens, H. (2021) Responsivity and Reproducibility of Sputum Inflammatory Biomarkers during COPD Exacerbation and Stable Phases—A Pilot Study. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **16**, 3055-3064. <https://doi.org/10.2147/copd.s326081>
- [30] Barta, I., Paska, C. and Antus, B. (2022) Sputum Cytokine Profiling in COPD: Comparison between Stable Disease and Exacerbation. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **17**, 1897-1908. <https://doi.org/10.2147/copd.s364982>
- [31] Ji, S., Dai, M., Huang, Y., Ren, X., Jiang, M., Qiao, J., *et al.* (2022) Influenza a Virus Triggers Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease by Increasing Proinflammatory Cytokines Secretion via NLRP3 Inflammasome Activation. *Journal of Inflammation*, **19**, Article No. 8. <https://doi.org/10.1186/s12950-022-00305-y>
- [32] Ji, S., Bai, Q., Wu, X., Zhang, D., Wang, S., Shen, J., *et al.* (2020) Unique Synergistic Antiviral Effects of Shufeng Jiedu Capsule and Oseltamivir in Influenza a Viral-Induced Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **121**, Article ID: 109652. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109652>
- [33] Reimer, J., Page, J., Saha, P., Shen, S., Zhu, X., Qian, S., *et al.* (2025) Leveraging Dynamic Stability to Infer Regulation in Protein-Protein Interaction Networks: A Study of Infectious Vulnerability in COPD. *PLOS ONE*, **20**, e0326062. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0326062>
- [34] Cardenas, V.J., Seashore, J.B., Tapryal, N., Ameri, M., Rivera, R., Sharma, K., *et al.* (2025) Low Levels of DNA Repair Enzyme NEIL2 May Exacerbate Inflammation and Genomic Damage in Subjects with Stable COPD and during Severe Exacerbations. *Respiratory Research*, **26**, Article No. 165. <https://doi.org/10.1186/s12931-025-03251-4>
- [35] Fan, X., Gao, Y., Hua, C., Peng, L. and Ci, X. (2023) Daphnetin Ameliorates PM_{2.5}-Induced Airway Inflammation by Inhibiting NLRP3 Inflammasome-Mediated Pyroptosis in CS-Exposed Mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **165**, Article ID: 115047. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115047>
- [36] Xiao, C., Cheng, S., Li, R., Wang, Y., Zeng, D., Jiang, H., *et al.* (2021) Isoforskolin Alleviates AECOPD by Improving Pulmonary Function and Attenuating Inflammation Which Involves Downregulation of Th17/IL-17A and NF- κ B/NLRP3. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article ID: 721273. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.721273>
- [37] Yu, Y., Miao, T., Xiao, W., Mao, B., Du, L., Wang, Y., *et al.* (2024) Andrographolide Attenuates NLRP3 Inflammasome Activation and Airway Inflammation in Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Drug Design, Development and Therapy*, **18**, 1755-1770. <https://doi.org/10.2147/dddt.s445788>
- [38] Li, R., Deng, H., Han, Y., Tong, Y., Hou, Y., Huang, T., *et al.* (2024) Therapeutic Effects of Lianhua Qingke on COPD and Influenza Virus-Induced Exacerbation of COPD Are Associated with the Inhibition of NF- κ B Signaling and NLRP3 Inflammasome Responses. *International Immunopharmacology*, **142**, Article ID: 113213. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.113213>

- [39] Ou, G., Zhu, M., Huang, Y., Luo, W., Zhao, J., Zhang, W., *et al.* (2022) HSP60 Regulates the Cigarette Smoke-Induced Activation of TLR4-NF- κ B-MyD88 Signalling Pathway and NLRP3 Inflammasome. *International Immunopharmacology*, **103**, Article ID: 108445. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.108445>
- [40] Jiang, J., Chen, S., Li, H., Xie, Q. and Yang, Y. (2021) TLR3 Inhibitor and Tyrosine Kinase Inhibitor Attenuate Cigarette Smoke/Poly I:C-Induced Airway Inflammation and Remodeling by the EGFR/TLR3/MAPK Signaling Pathway. *European Journal of Pharmacology*, **890**, Article ID: 173654. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173654>
- [41] Tao, L., Lu, X., Fu, Z., Tian, Y., Liu, X., Li, J., *et al.* (2023) Tong Sai Granule Improves AECOPD via Regulation of MAPK-SIRT1-NF- κ B Pathway and Cellular Senescence Alleviation. *Journal of Ethnopharmacology*, **314**, Article ID: 116622. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.116622>
- [42] Liu, X., Zhang, H., Si, Y., Du, Y., Wu, J. and Li, J. (2022) High-Coverage Lipidomics Analysis Reveals Biomarkers for Diagnosis of Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of Chromatography B*, **1201**, Article ID: 123278. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2022.123278>
- [43] Gai, X., Guo, C., Zhang, L., Zhang, L., Abulikemu, M., Wang, J., *et al.* (2021) Serum Glycerophospholipid Profile in Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Frontiers in Physiology*, **12**, Article ID: 646010. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.646010>
- [44] Arshad, H., Siokis, A., Franke, R., Habib, A., Alfonso, J.C.L., Poliakova, Y., *et al.* (2022) Reprogramming of Amino Acid Metabolism Differs between Community-Acquired Pneumonia and Infection-Associated Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Cells*, **11**, Article No. 2283. <https://doi.org/10.3390/cells11152283>
- [45] Kim, H.Y., Lee, H.S., Kim, I.H., Kim, Y., Ji, M., Oh, S., *et al.* (2022) Comprehensive Targeted Metabolomic Study in the Lung, Plasma, and Urine of PPE/LPS-Induced COPD Mice Model. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 2748. <https://doi.org/10.3390/ijms23052748>
- [46] Wei, Y.Y., Ye, J.J., Zhang, D.W., Hu, L., Wu, H. and Fei, G. (2024) Melatonin Rescues Influenza A Virus-Induced Cellular Energy Exhaustion via OMA1-OPA1-S in Acute Exacerbation of COPD. *Journal of Pineal Research*, **76**, e12991. <https://doi.org/10.1111/jpi.12991>
- [47] Cazzola, M., Page, C.P., Wedzicha, J.A., Celli, B.R., Anzueto, A. and Matera, M.G. (2023) Use of Thiols and Implications for the Use of Inhaled Corticosteroids in the Presence of Oxidative Stress in COPD. *Respiratory Research*, **24**, Article No. 194. <https://doi.org/10.1186/s12931-023-02500-8>
- [48] Liu, J., Huang, J., Liu, H., Chen, C., Xu, J. and Zhong, L. (2021) Elevated Serum 4HNE plus Decreased Serum Thioredoxin: Unique Feature and Implications for Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *PLOS ONE*, **16**, e0245810. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245810>
- [49] Zhang, C., Su, D., Wang, X., Cao, P., Li, M. and Fu, L. (2025) Plasma 4-Hydroxynonenal Estimates Severity and Prognosis in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Scientific Reports*, **16**, Article No. 758. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-30368-9>
- [50] Roca, C., Hemphill, C.C., Speen, A.M., Jaspers, I., Wolfgang, M.C. and Drummond, M.B. (2026) Dysbiosis of the Nasal Microbiome Is Associated with Prospective Acute Exacerbation of COPD. *Microbiome*, **14**, Article No. 120. <https://doi.org/10.1186/s40168-026-02357-1>
- [51] Pázmány, P., Soós, A., Hegyi, P., Dohos, D., Kiss, S., Szakács, Z., *et al.* (2021) Inflammatory Biomarkers Are Inaccurate Indicators of Bacterial Infection on Admission in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease—A Systematic Review and Diagnostic Accuracy Network Meta-Analysis. *Frontiers in Medicine*, **8**, Article ID: 639794. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.639794>
- [52] Ye, Y., Zhao, H., Kang, T., Zhao, L., Li, N., Chen, J., *et al.* (2022) Optimal Cut-Off Value of Serum Procalcitonin in Predicting Bacterial Infection Induced Acute Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Prospective Observational Study. *Chronic Respiratory Disease*, **19**. <https://doi.org/10.1177/14799731221108516>
- [53] Ruiz-González, A., Sáez-Huerta, E., Martínez-Alonso, M., Bernet-Sánchez, A. and Porcel, J.M. (2022) A Simple Scoring System to Differentiate Bacterial from Viral Infections in Acute Exacerbations of COPD Requiring Hospitalization. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **17**, 773-779. <https://doi.org/10.2147/copd.s356950>
- [54] Hsu, C.W., Suk, C.W., Hsu, Y.P., Chang, J., Liu, C., Huang, S., *et al.* (2022) Sphingosine-1-Phosphate and CRP as Potential Combination Biomarkers in Discrimination of COPD with Community-Acquired Pneumonia and Acute Exacerbation of COPD. *Respiratory Research*, **23**, Article No. 63. <https://doi.org/10.1186/s12931-022-01991-1>
- [55] Schumann, D.M., Papakonstantinou, E., Kostikas, K., Grize, L., Tamm, M. and Stolz, D. (2023) Variability of Fractional Exhaled Nitric Oxide Is Associated with the Risk and Aetiology of COPD Exacerbations. *Respirology*, **28**, 445-454. <https://doi.org/10.1111/resp.14439>
- [56] Ellingsen, J., Janson, C., Bröms, K., Hårdstedt, M., Högman, M., Lisspers, K., *et al.* (2024) CRP, Fibrinogen, White Blood Cells, and Blood Cell Indices as Prognostic Biomarkers of Future COPD Exacerbation Frequency: The TIE Cohort Study. *Journal of Clinical Medicine*, **13**, Article No. 3855. <https://doi.org/10.3390/jcm13133855>

- [57] Tang, L., Shi, S., Wang, B., Liu, L., Yang, Y., Sun, X., *et al.* (2021) Effect of Urban Air Pollution on CRP and Coagulation: A Study on Inpatients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *BMC Pulmonary Medicine*, **21**, Article No. 296. <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01650-z>
- [58] Liao, Q.Q., Mo, Y.J., Zhu, K.W., Gao, F., Huang, B., Chen, P., *et al.* (2024) Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR), Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR), Monocyte-to-Lymphocyte Ratio (MLR), and Eosinophil-to-Lymphocyte Ratio (ELR) as Biomarkers in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (AECOPD). *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **19**, 501-518. <https://doi.org/10.2147/copd.s447519>
- [59] Shao, S., Zhang, Z., Feng, L., Liang, L. and Tong, Z. (2023) Association of Blood Inflammatory Biomarkers with Clinical Outcomes in Patients with AECOPD: An 8-Year Retrospective Study in Beijing. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **18**, 1783-1802. <https://doi.org/10.2147/copd.s416869>
- [60] Chen, X., Liu, S., Luo, Y., Wei, H., Ge, H., Liu, H., *et al.* (2025) Systemic Immune-Inflammation Index Is Associated with Adverse Outcomes in Patients Hospitalized for AECOPD: A Multicenter Cohort Study. *Respiration*, **104**, 648-666. <https://doi.org/10.1159/000545267>
- [61] Wei, T., Wang, X., Lang, K., Chen, C., Song, Y., Luo, J., *et al.* (2022) Low Eosinophil Phenotype Predicts Noninvasive Mechanical Ventilation Use in Patients with Hospitalized Exacerbations of COPD. *Journal of Inflammation Research*, **15**, 1259-1271. <https://doi.org/10.2147/jir.s343918>
- [62] Kwok, W.C., Tam, T.C.C., Chau, C.H., Lam, F.M. and Ho, J.C.M. (2025) Differences in Blood Eosinophil Level during Stable Disease and during Exacerbation of COPD and Exacerbation Risks. *Lung*, **203**, Article No. 37. <https://doi.org/10.1007/s00408-025-00792-9>
- [63] Feng, Y. and Liu, E. (2022) Detection of Respiratory Viruses and Expression of Inflammatory Cytokines in Patients with Acute Exacerbation Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Mongolia China. *Brazilian Journal of Biology*, **82**, e231134. <https://doi.org/10.1590/1519-6984.231134>
- [64] Jung, A.L., Han, M., Griss, K., Bertrams, W., Nell, C., Greulich, T., *et al.* (2023) Novel Protein Biomarkers for Pneumonia and Acute Exacerbations in COPD: A Pilot Study. *Frontiers in Medicine*, **10**, Article ID: 1180746. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1180746>
- [65] Zhang, Y., Ren, L., Sun, J., Han, F. and Guo, X. (2021) Increased Serum Soluble Interleukin-2 Receptor Associated with Severity of Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **16**, 2561-2573. <https://doi.org/10.2147/copd.s321904>
- [66] Gu, Y., Li, P., Xiao, Y., Zhang, J. and Su, X. (2023) The Diagnostic and Assessment Value of Plasma Pentraxin 3 in Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **18**, 1391-1400. <https://doi.org/10.2147/copd.s402463>
- [67] Ma, K.S., Li, L.N., Ma, Y.C., Fan, R., Chen, G., Zhao, H., *et al.* (2025) Serum Osteopontin as a Prognostic Biomarker in Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article ID: 1708595. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1708595>
- [68] Wei, B., Tian, T. and Liu, Y. (2020) IL-10 Combined with NGAL Has Diagnostic Value for AECOPD Combined with AKI. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **15**, 637-644. <https://doi.org/10.2147/copd.s245541>
- [69] Zhou, J., Du, W., Huang, H., Chen, Y., Chen, L. and Zheng, M. (2025) Association of CALLY Index and CLR with COPD Risk in Middle-Aged and Older Americans: Evidence from NHANES 2017-2020. *Frontiers in Medicine*, **12**, Article ID: 1535415. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1535415>
- [70] Ding, Y., Liu, Y., Yu, J., Cai, C., Fu, L., Zhu, J., *et al.* (2025) The Association between the CALLY Index and All-Cause Mortality in Patients with COPD: Results from the Cohort Study of NHANES 2007-2010. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **20**, 159-169. <https://doi.org/10.2147/copd.s485036>
- [71] Jung, A.L., Møller Jørgensen, M., Bæk, R., Griss, K., Han, M., Auf Dem Brinke, K., *et al.* (2020) Surface Proteome of Plasma Extracellular Vesicles as Biomarkers for Pneumonia and Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The Journal of Infectious Diseases*, **221**, 325-335. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz460>
- [72] Wang, F., Yang, B., Qiao, J., Bai, L., Li, Z., Sun, W., *et al.* (2023) Serum Exosomal microRNA-1258 May as a Novel Biomarker for the Diagnosis of Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Scientific Reports*, **13**, Article No. 18332. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-45592-4>
- [73] Kim, S.H., Ahn, H.S., Park, J.S., Yeom, J., Yu, J., Kim, K., *et al.* (2021) A Proteomics-Based Analysis of Blood Biomarkers for the Diagnosis of COPD Acute Exacerbation. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **16**, 1497-1508. <https://doi.org/10.2147/copd.s308305>
- [74] Bertrams, W., Wilhelm, J., Veeger, P., Hanco, C., Brinke, K.a.d., Klabunde, B., *et al.* (2024) A mRNA Panel for Differentiation between Acute Exacerbation or Pneumonia in COPD Patients. *Frontiers in Medicine*, **11**, Article ID: 1234068. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1234068>

-
- [75] Bertrams, W., Griss, K., Han, M., Seidel, K., Klemmer, A., Sittka-Stark, A., *et al.* (2020) Transcriptional Analysis Identifies Potential Biomarkers and Molecular Regulators in Pneumonia and COPD Exacerbation. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 241. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-57108-0>
- [76] Yang, J., Zhang, Q., Zhang, J., Ouyang, Y., Sun, Z., Liu, X., *et al.* (2022) Exploring the Change of Host and Microorganism in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients Based on Metagenomic and Metatranscriptomic Sequencing. *Frontiers in Microbiology*, **13**, Article ID: 818281. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.818281>