

慢性阻塞性肺疾病与相关生物标志物研究进展

王乌云¹, 毛广泽², 佟淑平^{3*}

¹内蒙古民族大学临床医学院, 内蒙古 通辽

²扎鲁特旗人民医院呼吸科, 内蒙古 通辽

³内蒙古民族大学附属医院呼吸内科, 内蒙古 通辽

收稿日期: 2024年10月29日; 录用日期: 2024年11月23日; 发布日期: 2024年12月3日

摘要

作为一种具有高发病率、高死亡率特点的呼吸系统疾病, 慢阻肺不仅给患者带来巨大负担, 对全球卫生系统而言也是一个巨大挑战。在多种机制的参与下的反复急性加重是慢阻肺患者死亡的原因之一。据统计, 约50%的急性加重事件并未报告。频繁的急性加重是慢阻肺全因死亡的独立危险因素, 慢阻肺患者一次急性加重入院其5年死亡率为55.2%, 两次中重度急性加重, 其死亡风险增加至80%。目前慢阻肺急性加重期的诊断及其严重程度的判定缺乏具体的量化性指标, 主要依据患者的症状、体征和医生的判断, 故感染性炎症标志物对于AECOPD的诊断和治疗至关重要。该文对近年来关于COPD生物标志物的研究进行了综述。

关键词

慢性阻塞性肺疾病, 慢性阻塞性肺疾病急性加重期, CRP, 降钙素原, HDAC-2, CP-D

Research Progress on Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Related Biomarkers

Wuyun Wang¹, Guangze Mao², Shuping Tong^{3*}

¹Clinical Medicine College of Inner Mongolia Minzu University, Tongliao Inner Mongolia

²Respiratory Department of Zhaluteqi People's Hospital, Tongliao Inner Mongolia

³Department of Respiratory Medicine, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Minzu University, Tongliao Inner Mongolia

Received: Oct. 29th, 2024; accepted: Nov. 23rd, 2024; published: Dec. 3rd, 2024

Abstract

As a respiratory disease with high incidence rate and mortality, COPD not only brings huge burden

*通讯作者。

文章引用: 王乌云, 毛广泽, 佟淑平. 慢性阻塞性肺疾病与相关生物标志物研究进展[J]. 临床个性化医学, 2024, 3(4): 1286-1292. DOI: 10.12677/jcpm.2024.34182

to patients, but also poses a huge challenge to the global health system. Repeated acute exacerbations involving multiple mechanisms are one of the causes of death in patients with chronic obstructive pulmonary disease. According to statistics, about 50% of acute exacerbations are not reported. Frequent acute exacerbations are an independent risk factor for all-cause mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). A 5-year mortality rate of 55.2% for COPD patients admitted to the hospital with one acute exacerbation, and an increased risk of death of 80% for patients with two moderate to severe acute exacerbations. At present, there is a lack of specific quantitative indicators for the diagnosis and severity assessment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), mainly based on the patient's symptoms, signs, and the doctor's judgment. Therefore, infectious inflammatory markers are crucial for the diagnosis and treatment of AECOPD. This article provides a review of recent research on biomarkers for COPD.

Keywords

Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, CRP, Procalcitonin, HDAC-2, CP-D

Copyright © 2024 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

目前慢性阻塞性肺疾病是一种常见的可预防和可治疗的慢性呼吸系统疾病。其典型的表现是持续的呼吸道症状(如咳嗽、咳痰)和气流受限,也就是呼吸困难。慢性阻塞性肺疾病全球倡议(global initiative for chronic obstructive lung disease, GOLD) 2023 中慢阻肺的最新定义为:慢阻肺是一种异质性肺部状况,以慢性呼吸道症状(呼吸困难、咳嗽、咳痰)为特征,是由于气道和/或肺泡的异常所导致持续性气流阻塞。COPD 是呼吸系统中的常见病及多发病,AECOPD 是 COPD 的恶化期,其发作使得患者生活质量下降、经济负担加重、死亡率升高,目前临床对 AECOPD 的诊断多依据临床医生对患者症状的评估以及肺功能检查,但呼吸道疾病症状多较类似,而肺功能检查多数 AECOPD 发病人群无法配合,可能会延误疾病的诊治,故积极寻找有助于识别诊断 AECOPD、可评估 AECOPD 病情严重程度及预后的有效生物学标志物迫在眉睫。随着相关研究的不断深入,人们发现血清生物学标志物由于其检测标本易获取、灵敏度高、标准明确,更被患者接受以及被临床应用。因此,早期、及时、准确判断 COPD 感染危险因素,对预防肺部感染发生和改善 COPD 患者预后具有重要意义。

2. C 反应蛋白

近年来的研究发现,AECOPD 患者 CRP 血清水平明显升高并与其疾病严重程度相关。CRP 是一种急性期蛋白,在机体发生感染、损伤或炎症刺激时迅速产生并释放到血液中。COPD 患者由于长期的炎症状态,其体内 CRP 水平常处于升高状态。稳定期 COPD 患者血液中 CRP 水平升高可能与气道炎症的程度相关,而急性发作往往伴随着气道炎症的急剧加重,从而可能导致 CRP 水平进一步升高[1]。(血清 CRP、PCT、IL-17 对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者急性发作的预测作用)自 1941 年以来,C-反应蛋白(CRP)是一种用于检测细菌感染的急性期反应物。虽然低水平的 CRP 对炎症无特异性,但高水平的 CRP 对细菌感染有特异性。旨在 COPD 急性加重患者中使用 CRP 检测减少了抗生素的使用,并且不会影响患者报告的生活质量[2]。目前的研究报告称,单独的 CRP 在预测 COPD 恶化的临床严重程度或结果方面既不

敏感也不特异，并推测利用生物标志物的组合可能更实用。Nikolakopoulou S 等人研究的主要结果如下：尽管血清 CRP 对 COPD 急性发作没有特异性，但在 COPD 急性发作中检测到血清 CRP 水平升高，此后显著降低[3]。李璐等人研究，COPD 患者免疫功能存在不同程度降低、紊乱现象，易造成炎性因子大量生成[4]。hs-CRP 表达水平与组织损伤、急性细菌感染密切相关，并与疾病严重程度呈正相关[4]。本研究也发现，AECOPD 患者 hs-CRP 水平较 SCOPD 者高，与肺功能呈负相关，且表达水平 > 18.52 mg/L 时为 AECOPD 发生的独立危险因素。可见，关注 COPD 患者 hs-CRP 表达水平具有重要作用[5]。故血清 CRP 水平在预测 AECOPD 患者预后方面，有较好的作用。在众多研究中发现，慢阻肺患者急性加重期血清 CRP 水平显著高于稳定期患者，也就是说 CRP 与急性加重期慢阻肺患者的严重程度息息相关。

3. 降钙素原

Ceylan O 等人研究显示，PCT 水平有助于确定 COPD 患者的急性发作和病因。COPD 患者急性发作期的平均 CRP 水平为 6.7 ng/l，稳定期为 2.0 mg/l。急性发作期的平均 PCT 水平为 0.50 纳克/升，稳定期为 0.09 ng/l。重度 COPD 组的血清 PCT 水平为 0.44 ng/ml，其他组为 0.2 ng/ml ($p=0.02$)。27 例 COPD 急性加重期患者被诊断为败血症。研究组中有 6 名患者死亡。高 PCT 组的死亡率较高(13.3%对 2.5%) [6]。高灵敏度 CRP 分析已被推荐用于心血管疾病的检测和预防的临床应用。由于心血管疾病是 COPD 死亡的主要原因，而 CRP 是 COPD 急性加重、住院和慢性呼吸衰竭死亡率的预测指标，并且似乎是运动能力受损和呼吸系统症状引起的痛苦的标志，因此常规高灵敏度 CRP 研究可能在 COPD 中具有重要的临床意义。未来的研究需要评估 CRP 作为衡量疾病进展和 COPD 治疗效果的生物标志物的价值[7]。

4. 长非编码 RNA (lncRNA) SNHG5

Yao X T 等人在此项研究中，在 160 名慢性阻塞性肺病患者中，通过 qRT-PCR 检测 SNHG5 的表达。与对照组相比，稳定型 COPD 组和 AECOPD 组的 SNHG5 水平均显著降低，AECOPD 治疗组记录的值最低。SNHG5 水平与 GOLD 分期呈负相关。SNHG5 对炎性细胞因子的释放有负面影响。对于 AECOPD 患者，出现严重咳嗽和喘息性呼吸困难症状的患者 SNHG5 值最低。在 80 例 AECOPD 患者中，16 例在一年的随访中死亡，所有患者的 SNHG5 水平均较低。SNHG5 水平独立影响生存结果，SNHG5 低水平的患者预后较差。因此，在慢性阻塞性肺病(尤其是 AECOPD)患者中下调的 lncRNA SNHG5 可以潜在地预防 AECOPD，并作为 AECOPD 的一种新的预后生物标志物[8]。

5. 血清 Ang-2

Y Ji Cho 等人最近报道，与稳定的 COPD 相比，COPD 急性加重期血清 Ang-2 水平显著升高。此外，与稳定期 COPD 相比，Ang-2 水平在 COPD 急性加重期升高，并且在急性加重期临床康复后显著降低。血清 Ang-2 水平在 COPD 急性发作时升高，并与 CRP 水平呈正相关。结果良好的患者在 COPD 加重过程中 Ang-2 水平下降。COPD 加重的特征是 Ang-2 水平升高，在加重过程中与 CRP 水平平行下降。血清 Ang-2 水平可以作为 COPD 恶化结果的预测因素[9]。

6. Adipolin (CRTP12)

在人类和动物研究中，已经确定在炎症性疾病中，如糖尿病、心血管疾病、非酒精性脂肪肝和代谢综合征，CTRIP 家族成员的血清和基因表达水平会出现中断[10]。Adipolin (CRTP12)是一种具有胰岛素增敏特性的脂肪细胞因子，主要在脂肪组织中表达[10]。在慢性阻塞性肺病和哮喘患者中，脂肪因子在产生慢性低度炎症中起着至关重要的作用[10]。据报道，心血管疾病、多囊卵巢综合征和 2 型糖尿病患者的脂肪蛋白水平降低[10]。目前的研究结果首次表明，与健康个体相比，慢性阻塞性肺病组的脂肪蛋白血清水

平降低。此外,结果显示脂肪蛋白和 IL-6 水平之间存在显著的负相关。他们还报告说,脂肪蛋白显著降低了脂多糖(LPS)诱导的 MCP-1、IL-1 β 和 TNF- α 的上调[10]。此外, Tan 等人报告称,脂肪蛋白和 C-反应蛋白之间存在显著的负相关[10] [11]。

7. 白介素-6 (IL-6)

最近三年对慢性阻塞性肺病患者炎症标志物的纵向研究表明血清中 IL-6 水平升高,但 TNF α 或 IL-8 水平是 COPD 死亡率增加的预测因素[12]。同样,另一项研究支持血清中 IL-6 水平升高的关联,但而不是 TNF α 和 IL-8 慢性阻塞性肺病患者[10] [12]。临床结果与 IL-6 的选择性关联,而与其他炎症细胞因子(如 TNF α)的选择性关联表明,IL-6 在肺不一定是加重的参数炎症,但更确切地说是潜在的肺上皮损伤。尽管没有强有力的证据支持慢性阻塞性肺病是由基因决定的,但最近研究表明 IL-6 基因变异与 COPD 有关。使用 COPD 患者和吸烟者没有来自 NETT 的 COPD 受试者(国家肺气肿治疗试验)和 NAS (规范性衰老研究)表明 IL-6 基因-174G/C SNP 与 IL-6 易感性慢性阻塞性肺疾病[13]。这是人类中 IL-6 基因最具代表性的多态性。另一项针对慢性阻塞性肺病患者和健康吸烟者的研究发现了不同多态性的关联 IL-6 基因与 COPD 风险增加有关[14]。因此,这些研究共同表明,IL-6 可能是慢性阻塞性肺病发病机制中的一个参与者调节肺功能。然而,尚不清楚这种关联是否是由于炎症引起的或者在这种情况下,IL-6 是否可能来自“衰老”的肺上皮细胞,而不需要肺部炎症反应旺盛。

8. 白介素-10

白介素-10 (IL-10)是一种抗炎细胞因子,能有效地抑制促炎细胞因子的活性[15] [16],近些年研究发现 IL-10 亦参与了慢阻肺的发病机制[15] [16]。IL-10 作为一种重要的抗炎因子,主要由辅助性 T 细胞分泌,其主要作用在于阻止炎症细胞的激活、抑制 T 细胞的增殖、限制 T 细胞的反应,从而保护组织的完整性[17]-[19]。在考虑整个样本,而不按肺功能严重程度进行划分时,我们的研究发现,IL-10 与 FEV1/FVC、FEV1% pred、FVC% pred 均呈正相关。提示 IL-10 水平的增高可能作为一种保护因素,延缓慢阻肺的进展。而 IL-10 水平越低,其抗炎特性越弱,无法更好限制肺部持续或过度的炎症反应,从而导致肺功能的恶化。一项纳入 50479 例患者的肺功能检查报告显示,46.9% 的患者有小气道功能障碍,且吸烟使小气道发生损伤的风险增加,在男性患者中,吸烟量与小气道损伤的程度存在剂量反应关系[20]。本研究也发现了 IL-10 与吸烟指数呈负相关。即吸烟可能通过增加肺部炎症反应,降低 IL-10 含量,从而损伤小气道。FEF50% pred、FEF75% pred、MMEF% pred 被认为是反映小气道功能的指标[21]。本研究中,血清 IL-10 与上述三个指标呈正相关,提示 IL-10 水平升高,小气道阻塞程度相应降低,进一步说明 IL-10 在小气道功能上的保护作用。综上所述,血清 IL-10 作为一种抗炎因子,与慢阻肺的严重程度相关。且肺通气功能及小气道功能与 IL-10 呈正相关,提示 IL-10 对气道具有保护作用。我们认为,未来增加对 IL-10 的研究,可进一步了解慢阻肺的发病机制、寻求一种新的代表慢阻肺严重程度的生物标志物,也可能会对包括慢阻肺在内的慢性炎症性疾病开发新的参考文献治疗方案[22]。

9. 白介素-22

IL-22 是白细胞介素-10 (IL-10)家族的新成员,其成熟蛋白由 179 个氨基酸构成,与 IL-10 有 23% 同源性。IL-22 与 IL-10 不同,它是一种促炎因子[23]。有研究表明 IL-22 信使核糖核酸(mRNA)在肺泡巨噬细胞、单核细胞、肺泡上皮细胞内有所表达[24]。本研究发现急性加重期和临床缓解期 COPD 患者血清 IL-22 水平较正常对照组明显升高,急性加重期患者的血清中的 IL-22 水平较临床缓解期明显升高,可能与 IL-22 参与了 COPD 的慢性进行性炎症过程有关。本研究显示急性加重期 COPD 患者随着病情严重程

度分级的增高, IL-22 的水平也逐渐提高, 可能与 COPD 患者的气道中长期有细菌的定植, 急性加重期的炎症反应的爆发, 炎症细胞的激活扩增, 炎症因子的大量释放有关。故 IL-22 水平有助于对 COPD 急性发作期患者病情的了解及推测预后[25]。

10. 组蛋白去乙酰化酶(HDAC-2)

HDAC2 mRNA 转录表达 HDAC2 为糖皮质激素介导的具有抗炎作用的组蛋白去乙酰化酶。COPD 诱发因素香烟烟雾通过激活肺部氧化应激, 释放过氧化物可使 HDAC2 活性降低, 甚至是失去活性。Tamimi 等[26]研究证实了 HDAC2 在大量吸烟的 COPD 患者中, 通过组蛋白去乙酰化调控下游炎症基因表达与转录, 调控炎症反应。Barnes 等[27]研究表明, 在 COPD 患者体内, 尤其是长期吸烟的重度 COPD 患者体内 HDAC2 水平降低, 使得激素不能征集更多的 HDAC2, 导致体内炎症基因转录、表达过程中重要的反应不能及时被去乙酰化, 最终使得体内炎症基因持续表达, 进而炎症反应不断被放大并产生激素抵抗机制。研究证明 HDAC2 在 COPD 患者的肺部慢性炎症反应中发挥重要作用。李江涛等人发表的论著中所述, 对于目前临床及实验研究中, 提高 HDAC-2 蛋白表达的西药研究主要集中在大环类脂类药物、茶碱、抗氧化剂等方面, 与糖皮质激素合用能够提高糖皮质激素抗炎效应, 并使 COPD 患者使用同等剂量达到更好治疗效果[28]。贾博[29]等人研究结果显示, COPD 患者通过下调 HDAC2mRNA 抑制 HDAC2 的释放及其活性的发挥。期待新型茶碱、激素制剂及其他能增加 HDAC-2 活性药物研究发展, 为今后 COPD 应用糖皮质激素治疗展开新的领域。可作为临床监测的重要指标。

11. 血清肺表面活性蛋白 D(SP-D)

SP-D 还参与了多种呼吸系统疾病的病理生理过程(包括 COPD 在内)[30], 在 COPD 患者气道阻塞严重程度分级、诊断及预后的评估中均具有重要作用, 可能成为 COPD 潜在的生物标志物, 依据其在 COPD 发病中的发挥的作用可为新药的研发提供重要的理论依据。由于 SP-D 的表达水平会受等多种因素的影响, 如炎症反应、疾病的不同状态、环境、基因的多态性等, 因此可以通过监测人血清中 SP-D 的表达水平来间接评估 COPD 的严重程度, 指导疾病的治疗, 评估 COPD 患者的预后。陈文静[31]等人研究认为, SP-D 是肺部慢性炎症的反应指标, SP-D 不但能促进炎症消退, 还能调节免疫, 同时提高病原体及有害物质的清除率, 结合变应原, 抑制过敏反应。使用 SP-D 敲除小鼠和各种细胞培养系统进行的一系列体内和体外研究表明, SP-D 在气道中具有重要的免疫调节功能。SP-D 能够直接调节巨噬细胞和树突状细胞的功能以及 T 细胞依赖性的炎症事件。因此, SP-D 具有双重功能, 一方面能够消灭病原体, 另一方面能够控制促炎机制。这表明 SP-D 是一个潜在的治疗性预防和治疗慢性气道炎症的合适靶点, 而不影响气道的宿主防御功能[32]。血清 SP-D 在 COPD 患者中表达水平升高, 反应机体存在着异常的炎症反应, 充分提示血清 SP-D 是 COPD 患者的生物学标志物。SP-D 也能作为一种生物标志物来描述 COPD 的发展, 指导其治疗、监测预后。

12. 临床展望

目前寻找慢阻肺的早期诊断、表型评估、严重程度评估、预后评估标志物是慢阻肺管理中的重要研究内容与方向。综上所述, COPD 生物标志物对 COPD 辅助诊断、急性加重的预测、病情严重程度的评估、临床治疗的指导及预后的预测等具有重要的应用价值。尽管目前有关 COPD 生物标志物的研究非常多, 但由于大多数研究样本量小、特异性差, 部分研究结果不一致, 最终能应用于临床的十分有限。探讨多种类型生物标志物的联合, 可能有利于提高生物标志物的临床应用价值, 为 COPD 诊治策略的制定提供可靠依据。

基金项目

内蒙古自治区自然科学基金 2021LHMS08032。

参考文献

- [1] 杨国林, 易何娟. 血清 CRP、PCT、IL-17 对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者急性发作的预测作用[J]. 检验医学与临床, 2024, 21(7): 999-1002.
- [2] Carter, J.A. and Burke, H.B. (2021) CRP-guided Antibiotic Therapy for Acute COPD Exacerbation: A Randomized Control Trial. *Journal of General Internal Medicine*, **36**, 2194-2196. <https://doi.org/10.1007/s11606-020-06053-0>
- [3] Nikolakopoulou, S., Hillas, G., Perrea, D., Tentolouris, N., Loukides, S., Kostikas, K., et al. (2013) Serum Angiopoietin-2 and CRP Levels during COPD Exacerbations. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **11**, 46-51. <https://doi.org/10.3109/15412555.2013.829436>
- [4] 马群. 血清 PCT、hs-CRP 检肺急性加重期患者预后的影响[J]. 航空航天医学杂志, 2019, 30(1): 56+80.
- [5] 李璐, 鹿敏. 血清相关细胞因子水平变化与 COPD 肺功能的相关性及临床意义[J]. 罕少疾病杂志, 2024, 31(7): 37-39.
- [6] Ceylan, O., Ucgun, I., et al. (2015) The Role of Serum Procalcitonin and CRP Levels in Determining of Etiology and Outcome in Acute Exacerbations of COPD. *Intensive Care Medicine Experimental*, **3**, A796.
- [7] Broekhuizen, R. (2005) Raised CRP Levels Mark Metabolic and Functional Impairment in Advanced COPD. *Thorax*, **61**, 17-22. <https://doi.org/10.1136/thx.2005.041996>
- [8] Yao, X., Feng, W., Gong, Z. and Li, X. (2024) Clinical Significance of Long Non-Coding RNA SNHG5 in the Diagnosis and Prognosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **21**, Article 2363630. <https://doi.org/10.1080/15412555.2024.2363630>
- [9] Tan, B.K., Chen, J., Hu, J., Amar, O., Mattu, H.S., Ramanjaneya, M., et al. (2014) Circulatory Changes of the Novel Adipokine Adipolin/CTRP12 in Response to Metformin Treatment and an Oral Glucose Challenge in Humans. *Clinical Endocrinology*, **81**, 841-846. <https://doi.org/10.1111/cen.12438>
- [10] Aslani, M.R., Amani, M., Moghadas, F. and Ghobadi, H. (2022) Adipolin and IL-6 Serum Levels in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Advances in Respiratory Medicine*, **90**, 391-398. <https://doi.org/10.3390/arm90050049>
- [11] Babapour, B., Doustkami, H., Avesta, L., Moradi, A., Saadat, S., Piralaei, K., et al. (2020) Correlation of Serum Adipolin with Epicardial Fat Thickness and Severity of Coronary Artery Diseases in Acute Myocardial Infarction and Stable Angina Pectoris Patients. *Medical Principles and Practice*, **30**, 52-61. <https://doi.org/10.1159/000508834>
- [12] Celli, B.R., Locantore, N., Yates, J., et al. (2012) Inflammatory Biomarkers Improve Clinical Prediction of Mortality in COPD. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **185**, 1065-1072.
- [13] He, J.Q., Foreman, M.G., Shumansky, K., et al. (2009) Associations of IL6 Polymorphisms with Lung Function Decline and COPD. *Thorax*, **64**, 698-704.
- [14] Yanbaeva, D.G., Dentener, M.A., Spruit, M.A., Houwing-Duistermaat, J.J., Kotz, D., Passos, V.L., et al. (2009) IL6 and Crp haplotypes Are Associated with COPD Risk and Systemic Inflammation: A Case-Control Study. *BMC Medical Genetics*, **10**, Article No. 23. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-10-23>
- [15] Watkins, L.R., Chavez, R.A., Landry, R., Fry, M., Green-Fulgham, S.M., Coulson, J.D., et al. (2020) Targeted Interleukin-10 Plasmid DNA Therapy in the Treatment of Osteoarthritis: Toxicology and Pain Efficacy Assessments. *Brain, Behavior, and Immunity*, **90**, 155-166. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.08.005>
- [16] Uchida, A.M., Boden, E.K., James, E.A., Shows, D.M., Konecny, A.J. and Lord, J.D. (2020) Escherichia Coli-Specific CD4⁺ T Cells Have Public T-Cell Receptors and Low Interleukin 10 Production in Crohn's Disease. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, **10**, 507-526. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2020.04.013>
- [17] Isac, L. and Jiquan, S. (2019) Interleukin 10 Promotor Gene Polymorphism in the Pathogenesis of Psoriasis. *Acta Dermatovenerologica Alpina Pannonica et Adriatica*, **28**, 119-123. <https://doi.org/10.15570/actaapa.2019.29>
- [18] Silva, B.S.A., Lira, F.S., Ramos, D., Uzeloto, J.S., Rossi, F.E., Freire, A.P.C.F., et al. (2018) Severity of COPD and Its Relationship with Il-10. *Cytokine*, **106**, 95-100. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2017.10.018>
- [19] Jacobs, M., Verschraegen, S., Salhi, B., Anckaert, J., Mestdagh, P., Brusselle, G.G., et al. (2022) IL-10 Producing Regulatory B Cells Are Decreased in Blood from Smokers and COPD Patients. *Respiratory Research*, **23**, Article No. 287. <https://doi.org/10.1186/s12931-022-02208-1>
- [20] Xiao, D., Chen, Z., Wu, S., et al. (2020) Prevalence and Risk Factors of Small Airway Dysfunction, and Association with Smoking, in China: Findings from a National Cross-Sectional Study. *The Lancet Respiratory Medicine*, **8**, 1081-1093.

- [21] 黄懿洁, 艾涛. 小气道功能障碍的测定及其临床意义[J]. 中国实用儿科杂志, 2021, 36(6): 420-425.
- [22] 于易琼, 丁震, 徐康, 等. 血清白介素-10 与慢阻肺患者肺功能之间的关系[J]. 临床肺科杂志, 2023, 28(11): 1692-1696.
- [23] Trivella, D.B.B., Ferreira-Júnior, J.R., Dumoutier, L., Renaud, J. and Polikarpov, I. (2010) Structure and Function of Interleukin-22 and Other Members of the Interleukin-10 Family. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **67**, 2909-2935. <https://doi.org/10.1007/s00018-010-0380-0>
- [24] Guo, H. and Topham, D.J. (2010) Interleukin-22(IL-22) Production by Pulmonary Natural Killer Cells and the Potential Role of IL-22 during Primary Influenza Virus Infection. *Journal of Virology*, **84**, 7750-7759.
- [25] 徐影. COPD 患者检测 IL-22, hs-CRP 和 PA 的临床意义[J]. 临床和实验医学杂志, 2011, 10(16): 1235-1236.
- [26] Tamimi, A., Serdarevic, D. and Hanania, N.A. (2012) The Effects of Cigarette Smoke on Airway Inflammation in Asthma and COPD: Therapeutic Implications. *Respiratory Medicine*, **106**, 319-328. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.11.003>
- [27] Barnes, P.J., Ito, K. and Adcock, I.M. (2004) Corticosteroid Resistance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Inactivation of Histone Deacetylase. *The Lancet*, **363**, 731-733. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(04\)15650-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(04)15650-x)
- [28] 李江涛, 王媛, 王亮, 等. 血清 HDAC2 和 SP-D 对经鼻高流量氧疗治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并轻中度 II 型呼吸衰竭患者预后的诊断价值[J]. 中国医药导报, 2022, 19(10): 25-29.
- [29] 贾博, 张少华, 刘建军. 老年 COPD 患者 CD83、IL-17、SP-D、HDAC2 mRNA 水平变化及其临床意义[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(4): 823-825.
- [30] Sorensen, G.L. (2018) Surfactant Protein D in Respiratory and Non-Respiratory Diseases. *Frontiers in Medicine*, **5**, Article 18. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00018>
- [31] 陈文静. SP-D 在慢性阻塞性肺疾病患者血清中的表达及临床意义[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2023.
- [32] Orgeig, S., Hiemstra, P.S., Veldhuizen, E.J.A., Casals, C., Clark, H.W., Haczku, A., *et al.* (2010) Recent Advances in Alveolar Biology: Evolution and Function of Alveolar Proteins. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, **173**, S43-S54. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2010.04.023>