



扫码阅读电子版

慢性阻塞性肺疾病急性加重期炎症性生物标志物研究进展

王慧杰¹ 徐武成² 黄华琼¹

¹浙江大学医学院附属第二医院呼吸与重症医学科, 杭州 310000; ²余杭区第一人民医院呼吸科, 杭州 311100

通信作者: 黄华琼, Email: zr_hhq@zju.edu.cn

【摘要】 慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 是一种呼吸系统常见的慢性疾病, 在其发生发展过程中, 炎症反应是导致一系列病理生理改变的重要机制。临床上评估慢性阻塞性肺疾病急性加重期 (AECOPD) 主要以临床症状改变为主, 尚缺乏敏感的客观指标。研究发现多个炎症介质与 AECOPD、病情严重程度和病情进展相关。现针对 AECOPD 潜在生物标志物作一综述, 探讨这些炎症介质作为 AECOPD 生物标志物的价值和缺陷, 旨在为临床提供 AECOPD 早期识别生物标志物和监测手段。

【关键词】 肺疾病, 慢性阻塞性; 疾病进展; 生物标志物; 炎症介质

基金项目: 国家重点研发计划“重大慢性非传染性疾病防控研究”专项课题 (2017YFC1310604)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.02.011

Progress in inflammatory biomarkers of chronic obstructive pulmonary disease with acute exacerbation

Wang Huijie¹, Xu Wucheng², Huang Huaqiong¹

¹Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310000, China; ²Department of Respiratory Medicine, the First People's Hospital of Yuhang District, Hangzhou 311100, China

Corresponding author: Huang Huaqiong, Email: zr_hhq@zju.edu.cn

【Abstract】 Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a common chronic disease in respiratory system. In the course of development, inflammatory response is an important mechanism leading to a series of pathophysiological changes. Clinical evaluation of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) is mainly based on clinical symptoms and lack of sensitive objective indicators. Many studies found that multiple inflammatory mediators were associated with AECOPD, severity and progression of the disease. This paper summarizes the potential biomarkers of AECOPD, to investigate the value and defects of these inflammatory mediators as AECOPD biomarkers, aiming to provide early identification of biomarkers and monitoring methods for AECOPD.

【Key words】 Pulmonary disease, chronic obstructive; Disease progression; Biomarkers; Inflammatory mediators

Fund program: National Key Research and Development Program of China: "Research on Prevention and Control of Major Chronic Noncommunicable Diseases" (2017YFC1310604)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.02.011

2018 版慢性阻塞性肺疾病全球倡议 (global initiative for chronic obstructive lung disease, GOLD) 定义 COPD 为一种常见的以持续性呼吸道症状和气流受限为特征的可以预防和治疗的疾病, 其气流受限是由有毒颗粒或气体导致的气道和/或肺泡异常引起^[1]。

COPD 患者病程大致分为稳定期和慢性阻塞性肺疾病

急性加重期 (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD), 2018 版 GOLD 提出 AECOPD 的定义是指在 COPD 自然病程中出现呼吸道症状急性加重, 并且需要改变常规的药物治^[1]。临床上评估急性加重期患者主要根据临床症状和病史, 包括喘息和咳嗽发作的程度和频率, 痰液的量和颜色, 日常活动受限的

严重程度,患者目前的治疗方案等。但患者对症状感知的敏感性和忍耐程度不一,缺乏客观标准,导致 AECOPD 的判断出现偏差,延误病情诊治或过度治疗。因此临床上迫切需要更高效、稳定的手段来预警或判断 AECOPD。

目前临床上有一些手段用于辅助诊断 AECOPD。动脉血气分析、全血细胞计数、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 等用于辅助评估病情是否加重及加重的严重程度,但往往缺乏特异性。肺功能仅能够精确测定 COPD 患者的肺功能情况,但在临床上对急性加重期患者即使进行简单的肺功能测量也是很困难的,故多不用于评估 AECOPD 患者病情。此外,医学研究理事会呼吸困难量表有助于评估患者呼吸困难程度,反映患者肺功能和呼吸机强度,但受主观因素影响较大。

基于上述之不足,寻找 AECOPD 生物标志物对解决临床所需具有重要临床意义。大量研究表明,COPD 患者血浆中许多细胞因子和介质升高,虽然临床稳定期患者血清中的部分细胞因子也升高,但一般在急性加重期改变更为明显。

现主要针对 AECOPD 患者血液、痰液和呼出气冷凝液 (exhaled breath condensate, EBC) 中的炎症介质水平作一综述,探讨其作为 AECOPD 生物标记物的价值和不足。

1 肿瘤坏死因子 α (tumour necrosis factor- α , TNF- α)

TNF- α 是具有多种功能的前炎症因子,可促进支气管平滑肌增生、改变平滑肌功能,并可激活核因子 κ B,增强 IL-8 基因表达。

既往有研究认为 COPD 患者血液 TNF- α 升高,并且与系统性炎症反应相关,但近年的一项 Meta 分析通过对纳入的 24 项观察性研究进行分析后发现,COPD 组的血清 CRP、白细胞、IL-6、IL-8 和纤维蛋白原水平明显高于对照组,但 TNF- α 在 2 组间差异无统计学意义^[2]。AECOPD 患者血浆 TNF- α 水平异常,在轻、中、重度 AECOPD 患者间差异无统计学意义,与患者是否需要机械通气也无明显相关性,即无法用于预测患者的临床结局^[3]。AECOPD 患者 EBC 中的 TNF- α 明显高于稳定期 COPD 及健康对照组,但是稳定期和对照组间的 TNF- α 水平差异无统计学意义^[4]。有研究支持 EBC 中的 TNF- α 可以作为一种评价 COPD 患者肺功能和炎症情况的潜在生物标记物^[5]。

综上,TNF- α 是一种非特异性的炎症指标,目前的研究显示其在监测疾病的炎症活动及肺功能情况方面尚存在不确定性,在 AECOPD 生物标记物方面的价值更是有限。

2 IL-6

IL-6 由巨噬细胞、淋巴细胞和血管内皮细胞分泌,其作为一种前炎症因子和免疫调节细胞因子,在局部反应和系统性炎症反应中起到重要作用,高水平的 IL-6 表达可能会引起血管内皮细胞损伤、促进免疫黏附、微血栓形成及抑制内皮细胞修复,从而导致血管损伤,破坏肺实质。

Liang 等^[6]对 51 例 COPD 患者和 20 例对照组的研究发现,AECOPD 患者血清和痰液中的 IL-6 水平高于稳定期 COPD 患者及健康对照组,并且 IL-6 升高水平与患者第 1 秒用力呼气容积 (forced expiratory volume in one second,

FEV₁) 呈负相关,但稳定期 COPD 患者和健康对照组的血清和痰液 IL-6 水平差异无统计学意义。Bade 等^[7]研究认为稳定期患者血 IL-6 水平升高,并且与 COPD 患者 FEV₁ 值呈负相关。一项以 3 000 余个个体为研究对象的实验发现,血清 IL-6 与 COPD 严重程度、肺功能下降速度及肺气肿进展情况相关,且其对气流受限的影响强于 IL-8,但均不是导致病情急性加重的独立因素^[8]。

Carpagnano 等^[9]发现 IL-6 浓度在 AECOPD 患者 EBC 中明显高于 COPD 稳定期和健康对照组,且 COPD 稳定期 IL-6 浓度高于健康对照组。表明 EBC 中 IL-6 浓度可作为反映 COPD 患者气道炎症程度的指标,并且 IL-6 浓度的增加还可反映气道的氧化应激^[10]。董肖琦等^[11]对 20 例 AECOPD 患者治疗前后 EBC 中 IL-6 和白三烯 B₄ (leukotriene B₄, LTB₄) 进行检测,发现治疗后 EBC 中 IL-6 和 LTB₄ 水平明显降低,认为 EBC 中 IL-6 和 LTB₄ 浓度可以用于监测 AECOPD 患者气道炎症程度和治疗反映。

综上,AECOPD 患者血清、痰液或 EBC 中的 IL-6 水平高于稳定期 COPD 患者,通过检测 IL-6 水平可以评估 AECOPD 患者气道炎症程度、肺功能状况和治疗反映;但对于稳定期 COPD 患者的监测意义尚需进一步研究。

3 IL-8

IL-8 具有趋化中性粒细胞、嗜酸粒细胞和 T 淋巴细胞的作用。

AECOPD 患者血清、痰液和 EBC 中 IL-8 水平升高,IL-8 可能在 AECOPD 的气道和系统性炎症中扮演重要角色,并可能与急性加重频率相关,但需要更多的研究证实^[12-13]。Zhang 和 Bai^[14]的一项观察性研究纳入了 50 例 AECOPD 患者、25 例稳定期患者及 25 例健康者,根据 GOLD 分级将所有的患者分为 1~4 级,根据随访前一年急性发作的次数将患者分为频繁急性发作组 (发作次数 ≥ 2 次/年) 和非频繁急性发作组 (发作次数 < 1 次/年)。发现 AECOPD 组血清 IL-8 水平高于稳定期 COPD 组,稳定期 COPD 组高于对照组,并且频繁急性发作组血清 IL-8 水平高于非频繁急性发作组,但 AECOPD 患者不同肺功能分级的亚组间血清 IL-8 水平差异无统计学意义。认为血清 IL-8 是一项敏感指标,可提示 AECOPD 病程,在作为区分易加重患者的预测因子方面也有一定的前景^[14]。Gessner 等^[15]的研究显示,AECOPD 患者 EBC 中细胞因子的检出率高于稳定期 COPD、健康吸烟者及对照组,IL-6、IL-8、IL-10、TNF- α 浓度在 COPD 稳定期高于健康吸烟者,而吸烟组高于对照组。同样,AECOPD 的严重程度、肺功能状态与细胞因子的浓度无明显相关性。

因此,AECOPD 患者血清、痰液和 EBC 中 IL-8 水平升高,可能与 COPD 患者气道和系统性炎症相关,监测 AECOPD 患者 IL-8 水平能否用于预测 AECOPD 风险仍需进一步研究证实。此外,虽然有少数研究可以检测出 IL-8 的浓度,但大多数研究中 IL-8 的浓度都处于检测下限,而诱导痰中 IL-8 水平比 EBC 高出至少 10 倍,目前多用诱导痰检测 IL-8 浓度水平^[15]。

4 CRP

CRP 是肝脏合成的急性时相蛋白,是最常见的非特异性炎症性标记物。血浆 CRP 水平与一些反映 COPD 严重程度的指标显著相关,包括 FEV₁/FVC、PaO₂、6 分钟步行距离、GOLD 严重度分级和 BODE 评分等。这提示 CRP 可能在一定程度上反映疾病过程和严重程度,也提示全身性炎症反应对 COPD 病程有显著影响^[16]。有多项研究支持该结论, Milacić 等^[17]检测了 157 例 AECOPD 患者血清 CRP,发现 CRP 水平高者, GOLD 分级的病情越严重,认为血清 CRP 可以作为评估 AECOPD 患者病情严重程度的独立预测因子。梁卫娟和华锋^[18]认为 CRP 和 TNF- α 可以作为判断 AECOPD 患者病情严重程度的指标,而 CRP 对 AECOPD 的判断作用优于血常规中白细胞以及中性粒细胞百分比。

但也有研究认为, CRP 不能用于预测急性加重^[19], CRP 水平与患者入院率和病死率无关。此外有研究表明, AECOPD 患者 CRP 水平高于稳定期者^[20-21],可以用于区分是否为细菌感染导致的急性加重^[22]。

综上, AECOPD 患者血浆 CRP 水平升高,检测血浆 CRP 水平可以评估 AECOPD 患者病情严重程度和判断感染病原体是否为细菌。但是由于 CRP 在 COPD 病理机制中的作用不明确,并且部分研究结果间矛盾,它仅仅是与 COPD 相关的潜在炎症过程的一般标记物^[23]。

5 纤维蛋白原

纤维蛋白原也是一种急性时相蛋白,研究认为纤维蛋白原水平与 COPD 相关,可用于预测病死率和急性加重风险,并且纤维蛋白原水平可以通过治疗干预而降低,其变异性也低于 CRP,在区分 COPD 亚型和共病簇中有一定的潜在价值^[24]。

一项 ECLIPSE 亚组研究^[25]中监测了 34 项炎症因子,发现 COPD 患者血浆纤维蛋白原水平高于对照组,但是其与 GOLD 分级及肺气肿的严重程度无关;此外, AECOPD 血浆纤维蛋白原水平高于稳定期或急性加重期治疗后。与其他一些炎症因子相比,比如 CRP 和 IL-6 等,血浆纤维蛋白原作为 COPD 患者生物标志物的可重复性最高,其在 COPD 疾病严重程度和预测死亡风险中有一定的价值^[26]。Polatli 等^[27]认为血浆纤维蛋白原、血管性血友病因子和微量白蛋白尿水平有助于 AECOPD 的病情分级,这些因子的升高可能反映了 COPD 患者易并发血管性疾病的病理生理机制,检测这些因子可以间接反映 COPD 系统性炎症导致的内皮功能损伤,以早期监测 COPD 并发症的风险。

综上,血浆纤维蛋白原可作为潜在的生物标记物,用于预测急性加重和并发症发病风险以及病死率,并且其可重复性高,易于检测,具有很大的研究价值。

6 LTB₄

LTB₄ 是由 LTA₄ 经水解酶水解后形成,是一种强力的中性粒细胞趋化因子,可从巨噬细胞、嗜酸粒细胞和活化中性粒细胞释放出来。在 COPD 病理过程中, LTB₄ 可通过提高血管通透性和增加黏液生成促进支气管收缩。

目前有许多研究认为, AECOPD 患者 EBC 中 LTB₄ 水

平高于稳定期 COPD 者,且二者均明显高于对照组,认为 EBC 中 LTB₄ 可以反映 AECOPD 患者的疾病严重程度和病情进展^[4,11,28]。Corhay 等^[29]在 COPD 患者和健康人中评估 LTB₄ 在 EBC 和诱导痰中的中性粒细胞趋化活性(neutrophil chemotactic activity, NCA),结果表明 COPD 患者 EBC 和诱导痰中 NCA 增强, EBC 中 NCA 与诱导痰中中性粒细胞明显相关; EBC 中的 LTB₄ 水平升高,使用 LTB₄ 受体拮抗剂后, EBC 和诱导痰中 LTB₄ 的浓度均下降。由此可推断 COPD 患者的 NCA 增强是由 LTB₄ 介导的。而在 AECOPD 时,气道中性粒细胞数量增加, LTB₄ 水平升高而恢复期水平下降,且 AECOPD 患者 EBC 中的 LTB₄ 浓度和缓解期 COPD 患者 LTB₄ 浓度均明显高于对照组。表明了 LTB₄ 参与了 AECOPD 患者的气道炎症反应, LTB₄ 可以反映 COPD 的严重程度^[29-30]。

综上, LTB₄ 水平以急性发作期最高,反映了气道炎症状态,检测患者诱导痰和 EBC 中 LTB₄ 水平有助于评估 COPD 患者疾病严重程度和病情进展,以 LTB₄ 为靶点的选择性拮抗剂能否用于控制 COPD 患者病情,仍需大量的临床研究。

7 前列腺素 E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂)

PGE₂ 是由花生四烯酸经环加氧酶代谢产生的一种物质。它有抑制炎症细胞产生和扩张支气管的作用,被认为具有支气管保护作用的特性。Chen 等^[31]研究发现稳定期 COPD 患者与吸烟健康者诱导痰中 PGE₂ 水平明显升高,且 COPD 患者中 PGE₂ 水平与 FEV₁ 占预计值百分比呈负相关,由此表明 PGE₂ 水平不仅与气道炎症有关,还与气流受限的严重程度相关。有许多研究支持该结论^[32-33],并且 AECOPD 组患者诱导痰 PGE₂ 表达水平较 COPD 稳定期组更高,提示痰中 PGE₂ 水平可以作为 COPD 急性发作的标志物之一。Drozdovszky 等^[34]研究发现 AECOPD 痰 PGE₂、8-异前列腺素和 LTB₄ 水平高于稳定期患者,经过治疗后只有 PGE₂ 水平下降,认为 PGE₂、8-异前列腺素和 LTB₄ 可能参与 COPD 急性加重期的气道炎症反应过程, PGE₂ 有望于作为 AECOPD 治疗反映的生物标志物。Fritscher 等^[35]发现 COPD 患者 EBC 中 PGE₂ 的水平升高,且重度 COPD 患者 PGE₂ 水平比中度 COPD 患者低,认为气道炎症越严重,上皮细胞和平滑肌细胞释放诱导合成舒张支气管物质如 PGE₂ 越少。

由上可见, COPD 患者痰液 PGE₂ 水平升高,且在急性加重期更加明显,监测痰液 PGE₂ 可以反映气道炎症情况、气流受限程度及治疗效果。COPD 患者 EBC 中 PGE₂ 水平也升高,但相关研究较少,这可能与 EBC 中 PGE₂ 的浓度低有关,仍需大量的实验研究以明确 EBC 中 PGE₂ 水平变化及其与 COPD 病情的关系。

8 蛋白质组学

COPD 是遗传因素与环境因素共同作用导致的多基因疾病,基因调控下的多种蛋白质通过相互作用交织成网络共同调控疾病的发生发展。因此,单一蛋白无法满足对病

理机制的调控,自然也很难成为良好的病情监测指标。蛋白质组学的研究将目光置于特定细胞在特定时刻表达的全部蛋白质,进而从整体角度定性或定量分析细胞内蛋白质的组成和表达水平的动态变化,在寻找 AECOPD 生物标记物方面具有广阔的发展前景。

Chen 等^[36-37]将蛋白质组学与临床信息学相结合,一方面借助于抗体芯片检测 AECOPD 组、稳定期 COPD 组及对照组血浆趋化因子和炎症介质,另一方面基于临床信息学理念构建临床信息数字化评分系统(Digital Evaluation Score System, DESS)以评估患者病情严重程度,通过高通量实验结果与大量临床信息的联系,发现了 AECOPD 组有 13 种趋化因子[包括 β 细胞素、IL-9、IL-18Bpa、趋化因子配体 22 (chemokine ligand 22, CCL22)、CCL23、CCL25、CCL28、皮肤 T 细胞趋化因子、可与糖蛋白 D 竞争疱疹病毒进入 T 细胞位点的 TNF 样诱导蛋白、巨噬细胞刺激蛋白 α 、单核细胞趋化蛋白 3、单核细胞趋化蛋白 4 及骨桥蛋白]和 20 种炎症介质较稳定期 COPD 组及对照组差异有统计学意义,并且有 10 种炎症介质与 DESS 评分呈负相关(Cerberus 1、生长激素受体、IL-1F6、IL-17B R、IL-17D、IL-19、淋巴毒素 β 、基质金属蛋白酶 10、促血小板生成素及 Toll 样受体 4)。Leung 等^[38]采用多反应监测质谱分析法评价 COPD 患者血浆标本的 129 个差异蛋白,发现其中由 5 个蛋白组成的生物标志物组(载脂蛋白 A-IV、补体成分 C9、纤连蛋白、载脂蛋白 C-II 和脂多糖结合蛋白)在 AECOPD 和 COPD 恢复期有差异,并可能为 AECOPD 的临床诊断提供基础。最近的一项研究纳入了 220 例研究对象(对照组 60 例,稳定期 COPD 组 80 例, AECOPD 组 80 例),评估 3 个组的研究对象在入院后第 1 天、第 3 天和第 10 天时外周血单核细胞及血浆的动态基因组和蛋白质组图谱,发现 C1QC 和 C1RL 基因及其相关蛋白在 COPD 和 AECOPD 患者中表达上调,由触珠蛋白、ORM1、SERPING1 及 C3 构成的蛋白质组可作为 AECOPD 特异性的免疫调节介质,这些基因或蛋白质组可作为制订精确或个性化药物的靶点,从而预防或治疗 AECOPD^[39]。

9 总结

COPD 是多因素导致的复杂临床疾病,多种炎症因子参与其急性发作的病理过程。但一个炎症因子成为好的 AECOPD 生物标记物,仍面临以下的挑战:(1)该炎症因子检测在临床上能否具有便利性和普遍性?(2)与 AECOPD 起病经过具有很好的相关性和特异性;(3)通过对 COPD 有效的干预可以发生改变。目前 AECOPD 的预警指标和生物标记物仍有待进一步的临床研究及临床实践予以筛选求证,蛋白质组学将为寻找 AECOPD 生物标记物提供新的希望。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Mirza S, Clay RD, Koslow MA, et al. COPD Guidelines: A

Review of the 2018 GOLD Report[J]. Mayo Clin Proc, 2018, 93(10):1488-1502. DOI:10.1016/j.mayocp.2018.05.026.

- [2] Su B, Liu T, Fan H, et al. Inflammatory markers and the risk of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis [J]. PLoS One, 2016, 11(4): e0150586. DOI:10.1371/journal.pone.0150586.
- [3] Mohan A, Arora S, Uniyal A, et al. Evaluation of plasma leptin, tumor necrosis factor- α , and prealbumin as prognostic biomarkers during clinical recovery from acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Lung India, 2017, 34(1):3-8. DOI:10.4103/0970-2113.197101.
- [4] Chen JL, Chen JR, Tao YJ, et al. Determination and clinical implication of leukotriene B(4) and tumor necrosis factor- α in condensate of exhaled breath of chronic obstructive pulmonary disease patients [J]. Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue, 2008, 20(6):357-360.
- [5] Lin X, Fan Y, Wang X, et al. Correlation Between Tumor Necrosis Factor- α and Interleukin- 1β in Exhaled Breath Condensate and Pulmonary Function [J]. Am J Med Sci, 2017, 354(4):388-394. DOI:10.1016/j.amjms.2017.06.004.
- [6] Liang R, Zhang W, Song YM. Levels of leptin and IL-6 in lungs and blood are associated with the severity of chronic obstructive pulmonary disease in patients and rat models [J]. Mol Med Rep, 2013, 7(5):1470-1476. DOI:10.3892/mmr.2013.1377.
- [7] Bade G, Khan MA, Srivastava AK, et al. Serum cytokine profiling and enrichment analysis reveal the involvement of immunological and inflammatory pathways in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2014, 9:759-773. DOI:10.2147/COPD.S61347.
- [8] Bradford E, Jacobson S, Varasteh J, et al. The value of blood cytokines and chemokines in assessing COPD [J]. Respir Res, 2017, 18(1):180. DOI:10.1186/s12931-017-0662-2.
- [9] Carpagnano GE, Resta O, Foschino-Barbaro MP, et al. Exhaled Interleukine-6 and 8-isoprostane in chronic obstructive pulmonary disease: effect of carbocysteine lysine salt monohydrate (SCMC-Lys) [J]. Eur J Pharmacol, 2004, 505(1/3):169-175. DOI:10.1016/j.ejphar.2004.10.007.
- [10] Carpagnano GE, Kharitonov SA, Foschino-Barbaro MP, et al. Supplementary oxygen in healthy subjects and those with COPD increases oxidative stress and airway inflammation [J]. Thorax, 2004, 59(12):1016-1019. DOI:10.1136/thx.2003.020768.
- [11] 董肖琦,沈茜,姚一楠,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重患者呼出气冷凝液中白细胞介素-6 与白三烯 B4 的检测及其临床意义 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2017, 40(2):114-117. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2017.02.007.
- [12] Liu HC, Lu MC, Lin YC, et al. Differences in IL-8 in serum and exhaled breath condensate from patients with exacerbated COPD or asthma attacks [J]. J Formos Med Assoc, 2014, 113(12):908-914. DOI:10.1016/j.jfma.2012.09.018.
- [13] Koutsokera A, Kostikas K, Nicod LP, et al. Pulmonary

- biomarkers in COPD exacerbations: a systematic review[J]. *Respir Res*, 2013, 14:111. DOI:10.1186/1465-9921-14-111.
- [14] Zhang J, Bai C. T The significance of serum interleukin-8 in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Tanaffos*, 2018, 17(1):13-21.
- [15] Gessner C, Scheibe R, Wötzel M, et al. Exhaled breath condensate cytokine patterns in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Respir Med*, 2005, 99(10):1229-1240. DOI:10.1016/j.rmed.2005.02.041.
- [16] Higashimoto Y, Iwata T, Okada M, et al. Serum biomarkers as predictors of lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Respir Med*, 2009, 103(8):1231-1238. DOI:10.1016/j.rmed.2009.01.021.
- [17] Milacić N, Milacić B, Milojković M, et al. Correlation of C-reactive protein and copd severity [J]. *Acta Clin Croat*, 2016, 55(1):41-48.
- [18] 梁卫娟, 华锋. CRP 和 TNF- α 在慢阻肺急性加重期病情严重程度判断中的意义[J]. *中国现代医生*, 2015, 53(9):12-15.
- [19] Groenewegen KH, Postma DS, Hop WC, et al. Increased systemic inflammation is a risk factor for COPD exacerbations[J]. *Chest*, 2008, 133(2):350-357. DOI:10.1378/chest.07-1342.
- [20] Hurst JR, Donaldson GC, Perera WR, et al. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 174(8):867-874.
- [21] Eagan TM, Ueland T, Wagner PD, et al. Systemic inflammatory markers in COPD: results from the Bergen COPD Cohort Study[J]. *Eur Respir J*, 2010, 35(3):540-548. DOI:10.1183/09031936.00088209.
- [22] Peng C, Tian C, Zhang Y, et al. C-reactive protein levels predict bacterial exacerbation in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Med Sci*, 2013, 345(3):190-194. DOI:10.1097/MAJ.0b013e318253e921.
- [23] Dahl M, Vestbo J, Zacho J, et al. C reactive protein and chronic obstructive pulmonary disease: a mendelian randomisation approach [J]. *Thorax*, 2011, 66(3):197-204. DOI:10.1136/thx.2009.131193.
- [24] Lock-Johansson S, Vestbo J, Sorensen GL. Surfactant protein D, Club cell protein 16, Pulmonary and activation-regulated chemokine, C-reactive protein, and Fibrinogen biomarker variation in chronic obstructive lung disease[J]. *Respir Res*, 2014, 15:147. DOI:10.1186/s12931-014-0147-5.
- [25] Dickens JA, Miller BE, Edwards LD, et al. COPD association and repeatability of blood biomarkers in the ECLIPSE cohort [J]. *Respir Res*, 2011, 12:146. DOI:10.1186/1465-9921-12-146.
- [26] Duvoix A, Dickens J, Haq I, et al. Blood fibrinogen as a biomarker of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Thorax*, 2013, 68(7):670-676. DOI:10.1136/thoraxjnl-2012-201871.
- [27] Polatli M, Cakir A, Cildag O, et al. Microalbuminuria, von Willebrand factor and fibrinogen levels as markers of the severity in COPD exacerbation[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2008, 26(2):97-102.
- [28] 张明华, 余红樱, 叶琳, 等. 慢性阻塞性肺病患者呼出气冷凝液中白三烯 B₄ 与肿瘤坏死因子 α 检测的临床意义[J]. *临床肺科杂志*, 2017, 22(3):442-445. DOI:10.3969/j.issn.1009-6663.2017.03.015.
- [29] Corhay JL, Henket M, Nguyen D, et al. Leukotriene B₄ contributes to exhaled breath condensate and sputum neutrophil chemotaxis in COPD [J]. *Chest*, 2009, 136(4):1047-1054. DOI:10.1378/chest.08-2782.
- [30] 李小莉, 黄平. 慢性阻塞性肺疾病呼出气冷凝液中生物标记物的研究进展[J]. *国际呼吸杂志*, 2011, 31(1):42-46. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2011.01.012.
- [31] Chen Y, Chen P, Hanaoka M, et al. Enhanced levels of prostaglandin E₂ and matrix metalloproteinase-2 correlate with the severity of airflow limitation in stable COPD[J]. *Respirology*, 2008, 13(7):1014-1021. DOI:10.1111/j.1440-1843.2008.01365.x.
- [32] 张海, 王芳, 王珂. COPD 患者诱导痰中前列腺素 E₂ 的变化及其临床意义[J]. *四川医学*, 2014, 35(9):1189-1190, 1191.
- [33] 周斌. COPD 患者血清和诱导痰中前列腺素-E₂ 水平的变化及意义 [J]. *临床肺科杂志*, 2012, 17(1):37-38. DOI:10.3969/j.issn.1009-6663.2012.01.017.
- [34] Drozdovszky O, Barta I, Antus B. Sputum eicosanoid profiling in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Respiration*, 2014, 87(5):408-415. DOI:10.1159/000358099.
- [35] Fritscher LG, Post M, Rodrigues MT, et al. Profile of eicosanoids in breath condensate in asthma and COPD[J]. *J Breath Res*, 2012, 6(2):026001. DOI:10.1088/1752-7155/6/2/026001.
- [36] Chen H, Song Z, Qian M, et al. Selection of disease-specific biomarkers by integrating inflammatory mediators with clinical informatics in AECOPD patients: a preliminary study [J]. *J Cell Mol Med*, 2012, 16(6):1286-1297. DOI:10.1111/j.1582-4934.2011.01416.x.
- [37] Chen H, Wang Y, Bai C, et al. Alterations of plasma inflammatory biomarkers in the healthy and chronic obstructive pulmonary disease patients with or without acute exacerbation [J]. *J Proteomics*, 2012, 75(10):2835-2843. DOI:10.1016/j.jprot.2012.01.027.
- [38] Leung JM, Chen V, Hollander Z, et al. COPD Exacerbation Biomarkers Validated Using Multiple Reaction Monitoring Mass Spectrometry[J]. *PLoS One*, 2016, 11(8):e0161129. DOI:10.1371/journal.pone.0161129.
- [39] Shi L, Zhu B, Xu M, et al. Selection of AECOPD-specific immunomodulatory biomarkers by integrating genomics and proteomics with clinical informatics [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2018, 34(2):109-123. DOI:10.1007/s10565-017-9405-x.