



扫码阅读电子版

慢性阻塞性肺疾病急性加重的生物标记物研究进展

承璐潇 吴桢珍 吴超杰 黄茂

南京医科大学第一附属医院呼吸与危重症医学科 210029

通信作者: 黄茂, Email: hm6114@126.com

【摘要】 慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 是一种以慢性气道炎症为特征的异质性疾病。慢性阻塞性肺疾病急性加重 (AECOPD) 不仅可导致 COPD 患者肺功能下降, 增加未来急性加重风险, 也是 COPD 患者急诊就诊、住院和死亡的主要原因。目前临床上 AECOPD 的诊断和评估主要依赖于临床症状, 缺乏特异性的生物学标记物。随着分子生物学、表观遗传学的发展以及对 COPD 发病机制的进一步深入研究, AECOPD 的生物标记物成为近年来的研究热点。有研究发现嗜酸粒细胞、不对称二甲基精氨酸、胆红素、利钠肽、和肽素、微小核糖核酸、生长分化因子-15 等参与了 AECOPD 的发生、发展, 可能成为 AECOPD 潜在的生物学标记物。

【关键词】 肺疾病, 慢性阻塞性, 急性加重; 生物标记物

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81770031); 国家自然科学基金青年项目 (81700028); 江苏省自然科学基金面上项目 (BK20171501); 江苏省“科教强卫工程”青年医学人才项目 (QNRC2016600); 江苏省卫生计生委科研课题青年项目 (Q2017001)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.12.013

Progress of biomarkers in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

Cheng Luxiao, Wu Zhenzhen, Wu Chaojie, Huang Mao

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Corresponding author: Huang Mao, Email: hm6114@126.com

【Abstract】 chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a heterogeneous disease characterized by chronic airway inflammation. Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) not only reduces lung function in patients with COPD, but also increases the risk of acute exacerbation in the future. what's more, AECOPD is also the key cause of emergency, hospitalization and mortality. Diagnosis and evaluation of AECOPD mainly depends on clinical symptoms and lack of specific biomarkers at present. Biomarkers of AECOPD have become a research hotspot in recent years with the development of molecular biology, epigenetics and research on the pathogenesis of COPD. Studies have found that some potential biomarkers involved in the occurrence and development of AECOPD, such as eosinophil, asymmetric dimethylarginine, bilirubin, natriuretic peptide, peptidin, microRNA, GDF-15 and so on.

【Key words】 Pulmonary disease, chronic obstructive, acute exacerbation; Biomarker

Fund program: General Program of National Natural Science Foundation of China (81770031); Youth Program of National Natural Science Foundation of China (81700028); General Program of Natural Science Foundation of Jiangsu Province (BK20171501); Youth Medical Talent Project of "Science and Education Health Project" of Jiangsu Province (QNRC2016600); Youth Project of Jiangsu Provincial Health and Family Planning Commission Research Project (Q2017001)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.12.013

COPD 是全球发病率和死亡率最高的疾病之一, 目前我国 40 岁以上人群 COPD 的患病率约为 13.7%^[1]。慢性阻塞性肺疾病急性加重 (acute exacerbation of chronic

obstructive pulmonary disease, AECOPD) 是指呼吸症状急性恶化, 导致需要额外的治疗^[2]。AECOPD 是 COPD 重要的死亡因素, COPD 患者急性加重后 3.67 年病死率达

50%，随访到7.77年时高达75%^[3]。生物学标志物是指任何能反映疾病进程的分子或其他物质，它应与疾病的发病、病理生理改变等过程密切相关。然而，目前 AECOPD 的诊断几乎完全基于医生的临床判断，缺乏量化指标。因此，迫切需要寻找特异性 AECOPD 的生物标志物，近年来研究发现了一些潜在的生物标记物，综述如下。

1 嗜酸粒细胞

COPD 患者在稳定期和急性加重期间均可表现出嗜酸粒细胞气道炎症。研究显示 AECOPD 期嗜酸粒细胞计数超过 340 个/ μL ，重度急性加重患者再入院风险增高 1.767 倍^[4]。COPD 患者嗜酸粒细胞计数增高 ($\geq 200/\mu\text{L}$ 或 $\geq 2\%$)，再入院时间缩短^[5]。Hastie 等^[6]通过前瞻性研究表明，与血嗜酸粒细胞相比，痰嗜酸粒细胞增高 ($\geq 1.257\%$) 的 COPD 患者气流阻塞更严重、生活质量更差、肺气肿更明显；并且，痰嗜酸粒细胞增高与 AECOPD 次数正相关；而外周血嗜酸粒细胞计数与痰嗜酸粒细胞计数不相关，提示评估气道嗜酸粒细胞水平在 AECOPD 发展中更为重要。但一些研究提出了相反的结果。研究显示血嗜酸粒细胞计数 $> 300/\mu\text{L}$ 并持续 2 年以上并不是 AECOPD 的危险因素，这些患者有更好的预后^[7]。血液嗜酸粒细胞 $\geq 2\%$ 时，中度、重度 AECOPD 风险并未增加^[8]。COPD 患者血嗜酸粒细胞增加与肺功能、生活质量呈正相关，并与 10 年病死率呈负相关^[8-10]。2019 年 GOLD 慢性阻塞性肺疾病全球倡议中提出，单用长效支气管扩张剂 (long-acting β_2 -adrenoceptor agonists, LABA) 持续恶化的 COPD 患者，若每年有 1 次急性加重且外周血嗜酸粒细胞 $\geq 300/\mu\text{L}$ 或者每年至少 2 次及以上中度 AECOPD 或前一年至少有 1 次急性加重需要住院治疗且外周血嗜酸粒细胞 $\geq 100/\mu\text{L}$ 建议升级为 LABA/吸入性糖皮质激素 (inhaled corticosteroid, ICS) 治疗；使用 LABA/长效抗胆碱能拮抗剂 (long-acting antimuscarinic agent, LAMA) 的持续恶化的 COPD 患者，若血嗜酸粒细胞计数 $\geq 100/\mu\text{L}$ 建议升级为 LABA/LAMA/ICS 治疗，若血嗜酸粒细胞计数 $< 100/\mu\text{L}$ 建议加用罗氟司特或阿奇霉素^[2]。

2 非对称二甲基精氨酸 (asymmetric dimethyl arginine, ADMA)

ADMA 是一氧化氮合成酶 (nitric oxide synthase, NOS) 的竞争性抑制剂^[11]，来源于甲基化精氨酸在一些蛋白质上的蛋白水解^[12]。一氧化氮 (nitric oxide, NO) 是由 L-精氨酸 (L-Arg) 通过 NOS 合成的，可引起血管、支气管扩张。血清 ADMA 水平升高可导致 NO 水平降低，进而导致血管收缩、血小板凝集增加、内皮细胞黏附及血管肌细胞的增殖^[13]。在 COPD 中，存在 L-Arg-NO 途径的激活，其与炎症及纤维化有关。有前瞻性研究显示，稳定期 COPD 患者的 ADMA 和 L-Arg 水平高于健康对照组，另外，AECOPD 患者的 ADMA 及对称性二甲基精氨酸 (symmetry dimethyl arginine, SDMA) 水平较其他组增加明显^[14]。同时，ADMA 与 AECOPD 的疾病严重程度相关^[14-15]。一项观察队列研究了 AECOPD 患者 L-Arg、

ADMA 和 SDMA 与其临床预后的关系，发现 ADMA 是 AECOPD 患者全因死亡率的独立危险因素^[16]。

3 血清胆红素

胆红素是一种体内抗氧化剂，可以保护脂质免受氧化应激、组织变性和死亡^[17]。吸烟和其他环境氧化剂污染可显著降低血清胆红素浓度，但戒烟后不久血清胆红素会迅速升高^[18]。Apperley 等^[19]发现胆红素与 COPD 的严重程度和进展呈负相关，轻度至中度 COPD 患者血清胆红素增高时，第一秒用力呼气容积 (forced expiratory volume in one second, FEV₁) 水平增高，并且 FEV₁ 下降速度减慢。另有研究通过对辛伐他汀用于预防中度至重度 COPD 恶化和阿奇霉素用于预防 COPD 恶化研究的数据再分析发现，血清胆红素浓度高与 AECOPD 风险低独立相关，有望成为 AECOPD 风险的新的预测因子^[20]。

4 利尿肽及和肽素

利尿肽家族中如脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP) 和心房钠尿肽 (atrial natriuretic peptide, ANP) 都可作为心力衰竭的生物标记物，由于 N-末端 B 脑钠肽原 (NT-proBNP) 和 BNP 是等分子生成且生物半衰期较长，临床应用更多见。研究显示，NT-proBNP 可以作为 AECOPD 期患者左心室收缩功能障碍的诊断标志物，其截断值为 1 505 pg/mL^[21]。另有研究表明对于不伴有左室收缩功能障碍的 AECOPD 患者，更高水平的 NT-proBNP 提示这部分 AECOPD 患者需要入住重症监护病房，并且住院时间更长，但不能预测 AECOPD 患者的预后以及是否需要机械通气治疗^[22]。心房利钠肽前体中间片段 (MR-proANP) 是心衰的新型生物标记物。MR-proANP 与 AECOPD 患者的死亡率相关，提示其可以预测 AECOPD 的预后^[23]。和肽素是一种与精氨酸加压素 (arginine vasopressin, AVP) 同源的含有 39 个氨基酸残基的糖肽，与急慢性心力衰竭的发生、发展高度相关。近年来有研究表明，和肽素是 AECOPD 2 年死亡率的强预测因子，并且在用于 AECOPD 的危险分层上的价值优于 NT-proBNP^[24]。

5 微小核糖核酸 (microRNA)

近年来研究显示，一些循环 microRNA 在 AECOPD 期表达水平升高。与稳定期相比，AECOPD 患者的循环 miR-146a 和 miR-146b 水平下调，且 miR-146a 的水平与肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-6、IL-8 和 LTE-4 表达水平呈负相关，miR-146b 与 IL-1 β 和白三烯 B₄ (leukotriene B₄, LTB₄) 表达水平呈负相关^[25]。AECOPD 患者 miR-125b 表达水平高于稳定期 COPD 患者，且与 TNF- α 、IL-8 和 LTB₄ 的水平呈正相关，经相应治疗后，AECOPD 患者血浆中 miR-125b 的水平较前下降^[26]。

6 生长分化因子-15 (growth differentiation factor 15, GDF-15)

GDF-15 是转化生长因子 β 家族的细胞因子，也称为巨噬细胞抑制性细胞因子-1 (macrophage inhibitory cytokine-1, MIC-1)^[27]。GDF-15 在大多数实质组织中仅极低水平表

达, 在健康人体内, 唯一表达高水平 GDF-15 的人体器官是胎盘。在接收到不同细胞应激信号(如缺氧、炎症、短波光暴露和组织损伤)的刺激后, 其表达上调。研究表明在 AECOPD 期间, 血清 GDF-15 的水平显著升高, 是 AECOPD 患者住院不良预后的预测指标^[28]。研究显示 GDF-15 的敏感度(76%)、特异度(62%)和诊断准确性(69%)等均高于 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)(69%、48%、59%), 其截断值为 433 ng/mL^[29]。有基于大量 COPD 患者的横断面和纵向数据研究发现, 血浆 GDF-15 水平与吸烟、AECOPD、恶病质和 FEV₁ 水平低等基线特征有关, GDF-15 水平增高与 COPD 患者急性加重风险增大、FEV₁ 和 FVC 下降的速度增快、病死率增高相关^[30]。

7 其他生物学标记物

胰岛素样生长因子结合蛋白(insulin-like growth factor binding protein, IGFBP)家族是胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factors 1, IGF-1)的载体蛋白。与 IGFBP1~6 不同, IGFBP7 与胰岛素的亲和力更强, 并参与了细胞的生长、衰老和黏附。研究发现 AECOPD 患者血清 IGFBP7 较正常人升高, 而且与 AECOPD 的严重程度正相关, 但与 CRP 等无明显的相关性。AECOPD 患者接受规范治疗后, 其 IGFBP7 的水平明显降低^[31]。半乳糖凝集素-3(galectin 3, Gal-3)是一种 b-半乳糖苷结合凝集素, 是重要的促炎介质, 研究发现 AECOPD 患者血清 Gal-3 增加, 且其表达水平与吸烟、高敏 CRP、pro-BNP 正相关^[32]。可溶性尿激酶纤溶酶原激活物受体(soluble urokinase-plasminogen activator receptor, su-PAR)是一种非特异性风险标记物, 研究发现 suPAR 水平升高是 COPD 患者 30 d 内病死率的独立预测因子^[33]。Bartziokas 等^[34]发现血清尿酸水平可以协助 AECOPD 患者的危险分层, AECOPD 患者血清尿酸水平增高与 30 d 内的病死率和 1 年内再加重入院的风险相关, 患者住院时间延长, 需要机械通气或入住重症监护病房。趋化因子配体 18(chemokine C-C motif ligand 18, CCL-18)是一种在肺内高表达的由树突状细胞和单核细胞/巨噬细胞分泌的炎性趋化因子, 有前瞻性研究发现 1 年内有 1 次及以上 AECOPD 患者, 血清 CCL-18 水平升高, 且与需要住院治疗的急性发作频率密切相关, 在多变量分析中发现 CCL-18 是住院恶化的独立危险因素^[35]。IL-8 是全身炎症反应中重要的细胞因子, 最近的一项随机对照研究表明, 频繁急性加重的 COPD 患者血清中 IL-8 的水平明显升高, 急性加重风险增大, 预后差^[36]。AECOPD 患者痰巨噬细胞中含铁血黄素的比例可以预测 AECOPD 的风险, 含铁血黄素水平与 IL-6 水平正相关, 含铁血黄素阳性率每增加 1%, 感染引起 AECOPD 的患者人数约增加 4%^[37]。颗粒蛋白前体是一种多效糖基化蛋白前体, 在炎症反应中发挥重要作用。AECOPD 患者血清中颗粒蛋白前体的水平升高, 且其表达水平与 FEV₁ % 预计值呈负相关, 与中性粒细胞计数/淋巴细胞计数百分比以及 CRP 水平呈正相关^[38]。

8 总结与展望

COPD 是具有多种表型的异质性疾病, AECOPD 是 COPD 患者健康恶化、病死率增加的主要原因。临床上仍然缺乏简单、灵敏、特异性和可重复的生物标志物, 目前发现的如上述一些生物标记物在一定程度上有助于 AECOPD 的诊断、病情评估、预后判断, 亦有可能成为新的治疗靶点。COPD 的表型、内型(endotype)及基因型的研究将有助于生物标志物的确立, 理想的生物标志物临床应用仍需更多的研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Wang C, Xu J, Yang L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study[J]. *Lancet*, 2018, 391(10131): 1706-1717. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30841-9.
- [2] GOLD Executive Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (updated 2019) [EB/OL]. Available at: <http://www.goldcopd.org/Guidelines/guidelines-resources>.
- [3] Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality[J]. *Thorax*, 2012, 67(11): 957-963. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-201518.
- [4] Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Lange P, et al. Blood Eosinophils and Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The Copenhagen General Population Study[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193(9): 965-974. DOI: 10.1164/rccm.201509-1869OC.
- [5] Couillard S, Larivee P, Courteau J, et al. Eosinophils in COPD Exacerbations Are Associated With Increased Readmissions[J]. *Chest*, 2017, 151(2): 366-373. DOI: 10.1016/j.chest.2016.10.003.
- [6] Hastie AT, Martinez FJ, Curtis JL, et al. Association of sputum and blood eosinophil concentrations with clinical measures of COPD severity: an analysis of the SPIROMICS cohort[J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5(12): 956-967. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30432-0.
- [7] Casanova C, Celli BR, de-Torres JP, et al. Prevalence of persistent blood eosinophilia: relation to outcomes in patients with COPD[J]. *Eur Respir J*, 2017, 50(5). DOI: 10.1183/13993003.01162-2017.
- [8] Barnes NC, Sharma R, Lettis S, et al. Blood eosinophils as a marker of response to inhaled corticosteroids in COPD[J]. *Eur Respir J*, 2016, 47(5): 1374-1382. DOI: 10.1183/13993003.01370-2015.
- [9] Singh D, Kolsum U, Brightling CE, et al. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics[J]. *Eur Respir J*, 2014, 44(6): 1697-1700. DOI: 10.1183/

09031936.00162414.

- [10] Suzuki M, Makita H, Konno S, et al. Asthma-like Features and Clinical Course of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. An Analysis from the Hokkaido COPD Cohort Study [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 194(11): 1358-1365. DOI:10.1164/rccm.201602-0353OC.
- [11] Bode-Boger SM, Scalera F, Kielstein JT, et al. Symmetrical dimethylarginine: a new combined parameter for renal function and extent of coronary artery disease[J]. *J Am Soc Nephrol:JASN*, 2006, 17(4): 1128-1134. DOI: 10.1681/ASN.2005101119.
- [12] Servillo L, Giovane A, Cautela D, et al. The methylarginines NMMA, ADMA, and SDMA are ubiquitous constituents of the main vegetables of human nutrition[J]. *Nitric Oxide: Biol Chem*, 2013, 30:43-48. DOI:10.1016/j.niox.2013.02.080.
- [13] Ferrigno A, Rizzo V, Bianchi A, et al. Changes in ADMA/DDAH pathway after hepatic ischemia/reperfusion injury in rats: the role of bile[J]. *Bio Med Res Int*, 2014, 2014:627434. DOI:10.1155/2014/627434.
- [14] Ruzsics I, Nagy L, Keki S, et al. L-Arginine pathway in COPD patients with acute exacerbation: a new potential biomarker [J]. *Copd*, 2016, 13(2): 139-145. DOI: 10.3109/15412555.2015.1045973.
- [15] Aydin M, Altintas N, Cem Mutlu L, et al. Asymmetric dimethylarginine contributes to airway nitric oxide deficiency in patients with COPD[J]. *Clin Respir J*, 2017, 11(3): 318-327. DOI:10.2147/COPD.S134953.
- [16] Vogeli A, Ottiger M, Meier MA, et al. Asymmetric Dimethylarginine Predicts Long-Term Outcome in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [J]. *Lung*, 2017, 195(6): 717-727. DOI: 10.1007/s00408-017-0047-9.
- [17] Sedlak TW, Saleh M, Higginson DS, et al. Bilirubin and glutathione have complementary antioxidant and cytoprotective roles[J]. *Proc Nat Acad Sci USA*, 2009, 106(13):5171-5176. DOI:10.1073/pnas.0813132106.
- [18] O'Malley SS, Wu R, Mayne ST, et al. Smoking cessation is followed by increases in serum bilirubin, an endogenous antioxidant associated with lower risk of lung cancer and cardiovascular disease [J]. *Nicotine Tob Res*, 2014, 16(8): 1145-1149. DOI:10.1093/ntr/ntu067.
- [19] Apperley S, Park HY, Holmes DT, et al. Serum Bilirubin and Disease Progression in Mild COPD[J]. *Chest*, 2015, 148(1): 169-175. DOI:10.1378/chest.14-2150.
- [20] Brown KE, Sin DD, Voelker H, et al. Serum bilirubin and the risk of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations [J]. *Respir Res*, 2017, 18(1):179. DOI:10.1186/s12931-017-0664-0.
- [21] Andrijevic I, Milutinov S, Lozanov Crvenkovic Z, et al. N-Terminal Prohormone of Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP) as a Diagnostic Biomarker of Left Ventricular Systolic Dysfunction in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (AECOPD) [J]. *Lung*, 2018, 196(5): 583-590. DOI: 10.1007/s00408-018-0137-3.
- [22] Adrish M, Nannaka VB, Cano EJ, et al. Significance of NT-pro-BNP in acute exacerbation of COPD patients without underlying left ventricular dysfunction [J]. *Int J Chron Obstruct pulmon dis*, 2017, 12: 1183-1189. DOI: 10.2147/COPD.S134953.
- [23] Pervez MO, Winther JA, Brynildsen J, et al. Prognostic and diagnostic significance of mid-regional pro-atrial natriuretic peptide in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and acute heart failure: data from the ACE 2 Study [J]. *Biomarkers*, 2018: 1-31. DOI: 10.1080/1354750X.2018.1474258.
- [24] Winther JA, Brynildsen J, Hoiseth AD, et al. Prognostic and diagnostic significance of copeptin in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and acute heart failure: data from the ACE 2 study [J]. *Respir Res*, 2017, 18(1):184. DOI:10.1186/s12931-017-0665-z.
- [25] Chen BB, Li ZH, Gao S. Circulating miR-146a/b correlates with inflammatory cytokines in COPD and could predict the risk of acute exacerbation COPD[J]. *Medicine*, 2018, 97(7): e9820. DOI:10.1097/MD.0000000000009820.
- [26] Hu HL, Nie ZQ, Lu Y, et al. Circulating miR-125b but not miR-125a correlates with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and the expressions of inflammatory cytokines[J]. *Medicine*, 2017, 96(51): e9059. DOI:10.1097/MD.0000000000009059.
- [27] Bottner M, Suter-Crazzolara C, Schober A, et al. Expression of a novel member of the TGF-beta superfamily, growth/differentiation factor-15/macrophage-inhibiting cytokine-1 (GDF-15/MIC-1) in adult rat tissues [J]. *Cell Tissue Res*, 1999, 297(1):103-110.
- [28] Freeman CM, Martinez CH, Todt JC, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are associated with decreased CD4⁺ & CD8⁺ T cells and increased growth & differentiation factor-15 (GDF-15) in peripheral blood [J]. *Respir Res*, 2015, 16:94. DOI:10.1186/s12931-015-0251-1.
- [29] Mutlu LC, Altintas N, Aydin M, et al. Growth differentiation factor-15 is a novel biomarker predicting acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Inflammation*, 2015, 38(5):1805-1813. DOI:10.1007/s10753-015-0158-5.
- [30] Husebo GR, Gronseth R, Lerner L, et al. Growth differentiation factor-15 is a predictor of important disease outcomes in patients with COPD [J]. *Eur Respir J*, 2017, 49(3). DOI:10.1183/13993003.01298-2016.
- [31] Ruan W, Wu M, Shi L, et al. Serum levels of IGFBP7 are

elevated during acute exacerbation in COPD patients[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2017, 12: 1775-1780. DOI: 10.2147/COPD.S132652.

- [32] Feng W, Wu X, Li S, et al. Association of Serum Galectin-3 with the Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [J]. Med Sci Monitor, 2017, 23: 4612-4618. DOI:10.12659/msm.903472.
- [33] Godtfredsen NS, Jorgensen DV, Marsaa K, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor predicts mortality in exacerbated COPD[J]. Respir Res, 2018, 19(1):97. DOI:10.1186/s12931-018-0803-2.
- [34] Bartziokas K, Papaioannou AI, Loukides S, et al. Serum uric acid as a predictor of mortality and future exacerbations of COPD[J]. Eur Respir J, 2014, 43(1): 43-53. DOI: 10.1183/09031936.00209212.
- [35] Dilektasli AG, Demirdogen Cetinoglu E, Uzaslan E, et al.

Serum CCL-18 level is a risk factor for COPD exacerbations requiring hospitalization [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2017, 12: 199-208. DOI:10.2147/COPD.S118424.

- [36] Zhang J, Bai C. The Significance of Serum Interleukin-8 in Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. Tanaffos, 2018, 17(1):13-21.
- [37] Mohan S, Ho T, Kjarsgaard M, et al. Hemosiderin in sputum macrophages may predict infective exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective observational study[J]. BMC pulmon Med, 2017, 17(1):60. DOI:10.1186/s12890-017-0408-4.
- [38] Chen X, Liu J, Zhu M, et al. Progranulin is a novel biomarker for predicting an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Clin Respir J, 2018, 12(10): 2525-2533. DOI:10.1111/crj.12952.

(收稿日期:2018-11-25)

· 简讯 ·

《国际呼吸杂志》2019 年征订启事

《国际呼吸杂志》(原名《国外医学呼吸系统分册》,1981 年创刊)系中华人民共和国国家卫生健康委员会主管,中华医学会、河北医科大学共同主办的医学科技期刊,中华医学会系列刊物之一,已被收录为 2018 年版“中国科技核心期刊”(中国科技论文统计源期刊),大 16 开,每期 80 页,半月刊,每月 5、20 日出版,定价 15 元/册,全年定价 360 元,中国标准连续出版物号:ISSN 1673-436X, CN 13-1368/R, 邮发代号:18-12。本刊贯彻、执行国家的政策法规和规范标准,坚持理论与实践、普及与提高相结合的原则,以促进国内、外学术交流为办刊宗旨。报道内容主要介绍国内外呼吸疾病的新动态、新成果、新技术和新经验。本刊设有诊治指南、专家述评、专家共识、专家笔谈、论著、综述、继续教育、呼吸介入、研究报道、专题讲座、临床经验、病例分析、病例报告、病例讨论、呼吸读片等栏目。本刊主要面向呼吸科、急诊科、ICU、儿科、老年科、胸外科、微创治疗中心、睡眠中心、变态反应科的医师和护士,以及从事呼吸领域基础研究和临床研究的科技工作者。

读者可在当地邮局订阅,漏订者可直接向本刊编辑部订阅。

主 编:阎锡新

主 任:张雷

地 址:石家庄市中山东路 361 号

邮 编:050017

电 话:0311-86266873

Email:guojihuxi@vip.163.com