

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.01.042

TPOAbIgG 亚型在慢性丙型肝炎抗病毒治疗中的分布及其意义

孙岩 姚红 樊健程 昱 卢宝玲 钟丽华 于雷 朱丽影[△]

(哈尔滨医科大学附属第四医院 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要 目的: 探讨甲状腺功能正常但甲状腺过氧化物酶抗体 (TPOAb) 阳性的慢性丙型肝炎 (CHC) 患者干扰素治疗前后血清中 TPOAb IgG1、IgG2、IgG3、IgG4 的分布及其意义。**方法:** 收集甲状腺功能正常但 TPOAb 阳性的 CHC 患者 46 例,按应用聚乙二醇干扰素 (Peg-IFN α -2a)联合利巴韦林 (RBV)抗病毒治疗过程中甲状腺功能 (包括 FT3、FT4、TSH)情况分为正常组和异常组。采用酶联免疫吸附测定法 (ELISA)检测治疗前后患者血清中 TPOAb IgG 各亚型的百分结合率,比较两组患者治疗前后 TPOAb IgG 亚型的变化,进而分析该变化与合并甲状腺功能异常的相关性。**结果:** ① 46 例 TPOAb 阳性的 CHC 患者治疗过程中甲状腺功能异常者为 35 例,占 76.09%,其中甲状腺功能减退 (甲减)19 例,占 41.30%,甲状腺功能亢进 (甲亢)3 例,占 6.52%,亚临床甲减 12 例,占 26.09%,亚临床甲亢 1 例,占 2.17%。② 异常组抗病毒治疗前后 TPOAb IgG2 亚型阳性率均高于正常组 (P 值分别为 0.005 和 0.036),TPOAb IgG1、IgG3、IgG4 阳性率在正常组和异常组间的差异均无统计学意义 (P>0.05)。**结论:** 伴 TPOAb 阳性 CHC 患者应用干扰素治疗前检测其血清中 TPOAb IgG2 亚型可预示抗病毒治疗过程中甲状腺功能异常,尤其是甲减及亚临床甲减发生的可能性,有助于指导临床监测和及时检出甲状腺功能异常。

关键词: 慢性丙型肝炎;干扰素;甲状腺过氧化物酶抗体;亚型

中图分类号: R512.6 **文献标识码:** A **文章编码:** 1673-6273(2017)01-162-04

Distribution of IgG Subclasses of TPOAb in Sera from Chronic Hepatitis C Patients Treated with Peg-IFN α -2a and Ribavirin

SUN Yan, YAO Hong, FAN Jian, CHENG Yu, LU Bao-ling, ZHONG Li-hua, YU Lei, ZHU Li-ying[△]

(The Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT Objective: To analyze chronic hepatitis C (CHC) and thyroid peroxidase antibody (TPOAb) positive and euthyroidism patients antiviral treatment occurred the frequency thyroid dysfunction, and its relationship with IgG1、IgG2、IgG3、IgG4 of TPOAb. **Methods:** A total of 46 CHC and TPOAb positive and euthyroidism patients were treated with peg-IFN α -2a and RBV for 48 weeks and post-treatment week 24 of follow-up. When thyroid function (FT3, FT4, TSH) by the end of treatment were divided into normal group and abnormal group. IgG subclasses of TPOAb were detected by antigen-specific enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). IgG subclasses of TPOAb positive comparison with two group, and its relationship with thyroid dysfunction at before and after antiviral treatment. **Results:** ① Thirty-five (76.09%) of 46 treated patients developed thyroid dysfunction. Dysfunction severity ranged from hypothyroidism (n=19, 21.60%) and hyperthyroidism (n=3, 6.52%) to subclinical hypothyroidism (n=12, 26.09%) and subclinical hyperthyroidism (n=1, 2.17%). ② Abnormal group TPOAb IgG2 positive rate is significantly higher than normal group at before and after antiviral treatment. (P=0.005, 0.036). **Conclusion:** At before antiviral treatment CHC and TPOAb positive patients TPOAb IgG2 positive might predict thyroid dysfunction especially hypothyroidism and subclinical hypothyroidism in antiviral treatment, that guides clinical monitoring and detection of thyroid dysfunction.

Key words: Chronic Hepatitis C; Interferon; Thyroid Peroxidase Antibody; Subtypes

Chinese Library Classification (CLC): R512.6 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)01-162-04

前言

慢性丙型肝炎 (CHC) 是一种多器官损伤的肝脏疾病^[1],丙型肝炎病毒 (HCV) 除了可引起慢性肝脏损害外还可引发多种肝外表现 (EHM), 其中甲状腺疾病是 CHC 最为常见的肝外表现之一^[2]。Zohreh J 等指出 CHC 患者在未抗病毒治疗前甲状腺

自身抗体 (TAA) 阳性率可为 2% 到 48% 不等^[3]。TPOAb 属于 TAA, 分为 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4 四个亚型, 不同亚型具有不同的生物学功能。已有报道女性和 TAA 阳性的 CHC 患者抗病毒治疗后易发生甲状腺功能异常^[4]。而对于甲状腺功能正常的 CHC 患者来说, 究竟哪一种 TPOAb 亚型阳性抗病毒治疗后更易合并甲状腺功能异常目前尚无报道。因此, 本文旨在研究甲状腺功能正常但 TPOAb 阳性的 CHC 患者血清中 TPOAb IgG 亚型的分布及其意义。

1 资料与方法

作者简介: 孙岩 (1986-), 硕士研究生, 主要研究方向: 传染病学

[△] 通讯作者: 朱丽影, 电话: 0451-82576841, E-mail: zlyhmu@163.com

(收稿日期: 2016-06-15 接受日期: 2016-06-30)

1.1 病例来源

选取 2013 年 9 月至 2015 年 9 月在我院住院或门诊诊断 CHC 患者 213 例,符合入组患者 46 例,其中男 18 例,女 28 例,平均年龄 47.65 ± 10.71 岁。入组标准:(1)抗 HCV 阳性至少 6 个月;(2)HCV-RNA $\geq 1.0 \times 10^3$ IU/mL;(3) 年龄 18-65 岁;(4) TPOAb 阳性。排除标准:(1)甲状腺功能异常;(2)干扰素或利巴韦林治疗禁忌症;(3)合并其他病毒性肝炎及人类免疫缺陷病毒(HIV)感染者;(4)自身免疫性疾病;(5)恶性肿瘤、肝硬化失代偿期;(6)精神疾病患者;(7)妊娠或哺乳期妇女。所有患者均签署知情同意书。排除资料不全病例。诊断标准符合《丙型肝炎防治指南》^[9]。

1.2 治疗方案

Peg-IFN α -2a(上海罗氏制药有限公司)180 μ g/周,皮下注射,联合 RBV 900 mg/d,疗程 48 周,停药后随访 24 周。治疗期间出现甲状腺功能减退(甲减)给予左甲状腺替代治疗,甲状腺功能亢进(甲亢)给予抗甲状腺药物治疗。根据血常规随访结果调整干扰素剂量。

1.3 检测指标

在抗病毒治疗前(T1),治疗 48 周(T2)时分别取患者清晨空腹血浆 4 mL,3000 r/min 离心 10 min 分离血,置于 -80°C ,保存待测。

荧光定量检测 HCV-RNA,下限为 1×10^3 IU/mL。用德国 SIEMENS 公司的 ADVIA Centaur XP immunoassay system 以及配套试剂检测 FT3、FT4、TSH、TPOAb。甲亢:TSH <4.2 μ IU/mL,FT3 >6.8 pmol/L 和(或)FT4 >22.7 pmol/L;甲减:TSH >4.2 μ IU/mL,FT4 <11.5 pmol/L;亚临床甲减:TSH >4.2 μ IU/mL,FT4 正常;亚临床甲亢:TSH <0.27 μ IU/mL,FT3 和 FT4 正常。以 TPOAb >60 U/mL 为 TPOAb 阳性。

采用抗原特异性 ELISA 法检测 TPOAb IgG 各亚型^[10]:(1)用 0.05 mol/L 碳酸盐缓冲液(pH9.6)将 TPOAb 稀释成 4 μ g/mL 包被酶标板(Costar 公司), 37°C 孵育 1 h,用含有 0.1% TWEEN-20 的 0.01 mol/L 磷酸盐缓冲液(PBST)冲洗 3 次。(2)再

把待测血清用 PBST 1:50 稀释后加入各孔,每孔加样量均为 100 μ L, 37.0°C 孵育 30 min,用 PBST 冲洗 3 次。(3)分别辣根过氧化物酶标记的鼠抗人 IgG1 (4E3)、IgG2 (HP6014)、IgG3 (HP6050)、IgG4 (HP6025)(Southernbiotech 公司) 分别 1:2000,1:800,1:500,1:100 作为二抗, 37.0°C 孵育 1 h,用 PBST 冲洗 3 次。(4)最后加入 0.4 g/L 邻苯二胺显色后用 1 mol/L 盐酸终止应。(5)用酶标仪在 490 nm 下测定各孔吸光度(A)值。以空白对照孔 A 值为 0,阳性对照孔 A 值为 100%,建立线性回归方程,计算血清 TPOAb IgG 各亚型各亚型百分结合率。取 100 例健康体检者血清测定均值加 3 倍标准差作为正常界值,定义 TPOAb IgG 各亚型大于自身正常界值为阳性。

1.4 统计学方法

采用 SPSS21.0 统计学软件进行处理分析,符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布的计量资料用 M(Q1, Q3)表示,计数资料用率(%)表示,独立样本用 t 检验比较两组间的差异,计量资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示有统计学意义。

2 结果

2.1 抗病毒治疗中甲状腺疾病发生率

213 例 CHC 患者抗病毒治疗前发现 TPOAb 阳性,且甲状腺功能正常者为 46 例(21.60%),作为研究对象,女性患者高于男性。治疗结束时发生甲状腺功能异常占 76.09%(35/46),其中甲状腺功能减退(甲减)41.30%(19/46),亚临床甲减 26.09%(12/46),甲状腺功能亢进(甲亢)6.52%(3/46),亚临床甲亢 2.17%(1/46)。治疗后随访 24 周,发生甲状腺功能异常的 35 例患者中仅有 6 例甲状腺功能恢复正常。

2.2 两组患者一般资料比较

根据抗病毒治疗结束时发生甲状腺功能情况,将研究对象分为甲状腺功能异常组(简称异常组),甲状腺功能正常组(简称正常组)。两组患者干扰素抗病毒治疗前性别、年龄及 TPOAb 比较,差异无统计学意义,具有可比性(见表 1)。

表 1 两组患者治疗前一般资料比较

Table 1 Comparison of general information of patients in two groups

Groups	n	Gender (F/M)	Age (years)	HCV RNA (log10, IU/mL)	TPOAb(U/mL)	
					Median	IQR
Abnormal	35	14/21	47.94 $\pm$ 10.61	5.69 $\pm$ 1.41	511.2 3	14.9~1300.0
Normal	11	4/7	46.73 $\pm$ 11.51	5.82 $\pm$ 1.47	480.6	294.0~1142.5

2.3 两组患者抗病毒治疗前后 TPOAb IgG 各亚型阳性率比较

异常组患者在抗病毒治疗前后均以 TPOAb IgG1、IgG2、IgG4 阳性率高,正常组患者在抗病毒治疗前后均以 TPOAb IgG1、IgG4 阳性率高,部分检出 IgG2、IgG3 阳性率低。抗病毒治疗前异常组 TPOAb IgG2 阳性率 74.29%显著高于与正常组 27.27%($\chi^2=7.940$, $P=0.005$),抗病毒治疗 48 周末异常组 TPOAb IgG2 阳性率 71.43%显著高于与正常组 36.36%($\chi^2=4.417$, $P=0.036$)。TPOAb IgG1、IgG3、IgG4 阳性率在两组间的差异均无统计学意义($P > 0.05$)(见表 2)。

3 讨论

本研究结果显示,未接受干扰素抗病毒治疗前,甲状腺功能正常但 TPOAb 阳性的慢性丙型肝炎患者发生率占 21.60%,而健康人群血清 TPOAb 阳性率 10%~15%,女性患者显著多于男性^[13]。提示女性且甲状腺功能正常的 CHC 患者易发生 TPOAb 阳性,其发生率明显高于健康人群。此类患者经聚乙二醇干扰素抗病毒治疗 48 周末,甲状腺功能异常发生率可达到 76.09%,以甲减及亚临床甲减为主。而在刘俊平等研究中为

表 2 两组患者 TPOAb IgG 亚型阳性例数比较[例(%)]

Table 2 Comparison of the TPOAb IgG subtype positive rate between the two groups at different time

Groups	n	Time	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Abnormal	35	T1	33(94.29)	26(74.29) [▲]	12(34.29)	31(88.57)
		T2	34(97.14)	25(71.43) [*]	13(37.14)	32(91.43)
Normal	11	T1	9(81.82)	3(27.27)	4(36.36)	8(72.73)
		T2	10(90.91)	4(36.36)	5(45.45)	9(81.82)

Note: [▲]P<0.05, compared with Normal group at T1, ^{*} P<0.05, compared with Normal group at T2.

17.07%(14/82),原因可能是本研究对象均 TPOAb 阳性、且女性较多,是影响甲状腺功能的主要因素^[7]。抗病毒治疗结束后随访 24 周,大部分患者甲状腺功能仍未能恢复正常,但甲减及甲亢的发病率都逐渐下降,下一步研究可延迟随访时间监测甲状腺功能恢复情况。

甲状腺过氧化物酶(TPO)是一种糖基化血红素蛋白,是甲状腺激素合成的关键酶,参与甲状腺球蛋白(Tg)分子上酪氨酸残基的碘化与碘化酪氨酸的偶联。血清中 TPOAb 是 IgG 抗体,分为 IgG1、IgG2、IgG3 和 IgG4 四个亚型,其中以 IgG1、IgG4 亚类抗体为主。TPOAb IgG 各亚型参与致病能力不同,IgG1、IgG3 结合单核巨噬细胞 Fc 受体及补体 C1q 能力最强,因此激活补体和调节抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用(ADCC)作用最强,可引起甲状腺滤泡细胞破坏,IgG1 和 IgG3 升高,提示甲状腺功能异常可能出现。IgG2 的亲合力虽然很高,但不介导 ADCC,仅在 Th1/Th2 细胞平衡失调中发挥作用,IgG2 的升高提示可能出现甲状腺功能减退^[15,16]。IgG4 固定补体能力弱,与 Fc 受体亲和力低,不能连接 C1q,介导 ADCC 能力弱,IgG4 在甲状腺破坏机制中不起作用。有报告指出,在桥本甲状腺炎(HT)患者中 TPOAb 阳性者几乎占 100%。TPOAb IgG 亚型对 HT 的疾病进展有一定预测价值。TPOAb IgG1 滴度升高提示甲状腺功能可能出现异常,IgG2 和 IgG4 滴度升高提示亚临床甲减可能会进展为临床甲减^[17]。

进一步比较 TPOAb IgG 各亚型在甲状腺功能正常但 TPOAb 阳性的 CHC 患者抗病毒治疗前后的分布情况,结果显示在抗病毒治疗前及治疗 48 周末,甲状腺功能异常组和正常组均以 TPOAb IgG1、IgG4 为主,异常组在上述两个时间点上 TPOAb IgG2 阳性率均明显高于正常组。研究表明甲状腺功能正常但 TPOAb 阳性的 CHC 患者抗病毒治疗前,需检测 TPOAb IgG 各亚型的分布情况,绝大部分 TPOAb IgG2 阳性患者,经 IFN 联合 RBV 治疗后易出现甲状腺功能异常。有研究报道^[14],干扰素的治疗主要是影响 IgG 的分泌,有促进体液免疫的作用。推测 IFN 抗病毒治疗可能促进 TPOAb IgG2 阳性患者进一步发生甲状腺疾病。

综上所述,TPOAb IgG2 阳性可以作为预测甲状腺功能正常但 TPOAb 阳性的慢性丙型肝炎患者干扰素抗病毒治疗中发生甲状腺功能异常的辅助诊断参考指标。PR 方案仍是我国现阶段 HCV 感染者的接受抗病毒治疗的主要方案,而对于甲状腺功能正常但 TPOAb 阳性的 CHC 患者建议抗病毒治疗前先检测 TPOAb IgG 各亚型的分布情况,发生 TPOAb IgG2 阳性者应考虑以直接抗病毒药物(DAAs)为主要方案,以规避风险。

参考文献(References)

- [1] 张长江,朱研,王小红.慢性丙型肝炎病毒感染的肝外表现[J].中华传染病杂志,2011,29(2):124-128
Zhang Chang-jiang, Zhu Yan, Wang Xiao-hong. Extrahepatic manifestations of patients infected with hepatitis C virus [J]. Chin J Infect Dis, 2011, 29(2): 124-128
- [2] 吴红丽.甲状腺过氧化物酶抗体检测对慢性丙型肝炎患者的临床意义[J].国际检验医学杂志,2011,32(11):1197-1198
Wu Hong-li. Clinical significance of thyroid antibody detection in patients with chronic hepatitis C [J]. In J Lab Med, 2011, 32(11): 1197-1198
- [3] Huang M J, Tsai S L, Huang B Y, et al. Prevalence and significance of thyroid autoantibodies in patients with chronic hepatitis C virus infection: a prospective controlled study[J]. Clinical Endocrinology, 1999, 50(4): 503-509
- [4] Zohreh J, Seyed-Moayed A. Autoimmune Diseases Co-Existing with Hepatitis C Virus Infection [J]. Iranian Journal of Allergy Asthma & Immunology, 2010, 9(4): 191-206
- [5] Tran H A, Reeves G E. The influence of hepatitis C infection and interferon- α therapy on thyrotropin blocking and stimulating autoantibodies in Graves' ophthalmopathy: a case report[J]. Thyroid Research, 2009, 2(1): 12
- [6] 苑姗姗,于楠,高莹,等. Graves 病、Graves 病合并桥本甲状腺炎及桥本甲状腺毒症患者血清中 TgAb 及 TPOAb IgG 亚型的分布及意义[J].中华医学杂志,2014,94(2):110-114
Yuan Shan-shan, Yu Nan, Gao Ying, et al. Distribution of IgG subclasses of TgAb and TPOAb in sera from patients with Graves'disease, Graves'disease plus Hashimoto's thyroiditis and Hashimoto's thyrotoxicosis[J]. Natl Med J China, 2014, 94(2): 110-114
- [7] 黄雁翔,陈新月,马丽娜,等.慢性丙型肝炎抗病毒治疗患者甲状腺功能异常及其影响因素[J].中华肝脏病杂志,2012,20(3):216-220
Huang Yan-xiang, Chen Xin-yue, Ma Li-na, et al. Analysis of thyroid dysfunction and influencing factors in chronic hepatitis C patients treated with peg-IFN α -2a and ribavirin [J]. Chin J Hepatol, 2012, 20(3): 216-220
- [8] 张仁雯,邵翠萍,霍娜,等.甲状腺过氧化物酶抗体 IgG2 亚型是慢性丙型肝炎患者甲状腺功能异常的危险因素[C].第九届全国肝脏疾病临床学术大会,2014
Zhang Ren-wen, Shao Cui-ping, Huo Na, et al. Title IgG2 subclass of thyroid peroxidase antibody is a risk factor for thyroid dysfunction in chronic hepatitis C [C]. The Ninth National Congress of the national liver disease clinical research, 2014
- [9] 中华医学会肝病学分会,中华医学会传染病与寄生虫病学分会.丙

- 型肝炎防治指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2004, 12: 194-198
- Chinese Society of Hepatology and Chinese Society of Infectious Diseases and Parasitology of Chinese Medical Association. The guideline for prevention and treatment for hepatitis C [J]. Chin J Hepatol, 2004, 12: 194-198
- [10] Liu M M, Qing L I, Zhao L L, et al. The glycosylation of recombinant human thyroid peroxidase ectodomain of insect cell origin has little effect on recognition by serum thyroid peroxidase antibody [J]. Chin Med J, 2013: 2907-2911
- [11] R Malik, H Hodgson. The relationship between the thyroid gland and the liver.[J]. Qjm Monthly Journal of the Association of Physicians, 2002, 95(9): 559-69
- [12] Fernandez-Soto L, Gonzalez A, Escobar-Jimenez F, et al. Increased risk of autoimmune thyroid disease in hepatitis C vs hepatitis B before, during, and after discontinuing interferon therapy[J]. Archives of Internal Medicine, 1998, 158(13): 1445-1448
- [13] 杨榕, 单忠艳, 李玉妹, 等. 甲状腺自身免疫与丙型肝炎病毒感染的关系研究[J]. 中国传染病杂志, 2006, 27(3): 138-141
- Yang Rong, Shan Zhong-yan, Li Yu-shu, et al. Correlation between thyroid autoimmunity and hepatitis C virus infection[J]. Chin J Infect Dis, 2006, 27(3): 138-141
- [14] 刘俊平, 侯环荣, 康谊, 等. 慢性丙型肝炎患者干扰素联合利巴韦林治疗并发甲状腺疾病的临床特点[J]. 中华肝脏病杂志, 2013, 21(4): 257-260
- Liu Jun-Ping, Hou Huan-rong, Kang Yi, et al. Clinical features of antiviral therapy-induced thyroid disease in patients with chronic hepatitis C[J]. Chin J Hepatol, 2013, 21(4): 257-260
- [15] Michaelsen T E, Aase A, Norderhaug L, et al. Antibody dependent cell-mediated cytotoxicity induced by chimeric mouse-human IgG subclasses and IgG3 antibodies with altered hinge region[J]. Molecular Immunology, 1992, 29(3): 319-326
- [16] Waldmann H. Manipulation Of T-Cell Responses With Monoclonal Antibodies[J]. Annual Review of Immunology, 1989, 7: 407-444
- [17] Xie LD, Gao Y, Li MR, et al. Distribution of immunoglobulin G subclasses of anti-thyroid peroxidase antibody in sera from patients with Hashimoto's thyroiditis with different thyroid functional status [J]. Clinical & Experimental Immunology, 2008, 154(2): 172-176
- [18] Shigeo M, Chisato H, Yutaka H, et al. Serum immunoglobulins in patients with chronic hepatitis C: a surrogate marker of disease severity and treatment outcome [J]. Hepato-gastroenterology, 2007, 54(74): 493-498
- [19] Kee K M, Lee C M, Wang J H, et al. Thyroid dysfunction in patients with chronic hepatitis C receiving a combined therapy of interferon and ribavirin: incidence, associated factors and prognosis [J]. Journal of Gastroenterology & Hepatology, 2006, 21(1Pt2): 319-326
- [20] 钱静, 刘勇钢. 甲状腺与肝脏疾病关系的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17(12): 1167-1170
- Qian Jing, Liu Yong-gang. Advance in the relationship between thyroid function and liver diseases [J]. World Chin J Digestol, 2009, 17(12): 1167-1170
-
- (上接第 147 页)
- [10] Liu XJ, Bao HR, Zeng XL, et al. Effects of resveratrol and genistein on nuclear factor κ B, tumor necrosis factor α and matrix metalloproteinase 9 in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Mol Med Rep, 2016, 13(5): 4266-4272
- [11] Kai Y, Tomoda K, Yoneyama H, et al. RNA interference targeting carbohydrate sulfotransferase 3 diminishes macrophage accumulation, inhibits MMP-9 expression and promotes lung recovery in murine pulmonary emphysema[J]. Respir Res, 2015, 9(16): 146
- [12] Papakonstantinou E, Karakioulakis G, Batzios S, et al. Acute exacerbations of COPD are associated with significant activation of matrix metalloproteinase 9 irrespectively of airway obstruction, emphysema and infection[J]. Respir Res, 2015, 28(16): 78
- [13] Linder R, Rönmark E, Pourazar J, et al. Serum metalloproteinase-9 is related to COPD severity and symptoms - cross-sectional data from a population based cohort-study[J]. Respir Res, 2015, 21(16): 28
- [14] Wang C, Li Z, Liu X, et al. Effect of Liuweibuqi capsule, a Chinese patent medicine, on the JAK1/STAT3 pathway and MMP9/TIMP1 in a chronic obstructive pulmonary disease rat model [J]. J Tradit Chin Med, 2015, 35(1): 54-62
- [15] 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
- [16] Bonanno A, Albano GD, Siena L, et al. Prostaglandin E₂ possesses different potencies in inducing Vascular Endothelial Growth Factor and Interleukin-8 production in COPD human lung fibroblasts [J]. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2016, 106: 11-18
- [17] De Moraes MR, da Costa AC, Corrêa Kde S, et al. Interleukin-6 and interleukin-8 blood levels' poor association with the severity and clinical profile of ex-smokers with COPD [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2014, 29(9): 735-743
- [18] Celik H, Akpinar S, Karabulut H, et al. Evaluation of IL-8 nasal lavage levels and the effects of nasal involvement on disease severity in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease [J]. Inflammation, 2015, 38(2): 616-622
- [19] Córdoba-Lanús E, Baz-Dávila R, Espinoza-Jiménez A, et al. IL-8 gene variants are associated with lung function decline and multidimensional BODE index in COPD patients but not with disease susceptibility: a validation study[J]. COPD, 2015, 12(1): 55-61
- [20] Holm KE, Borson S, Sandhaus RA, et al. Differences in adjustment between individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency (AATD)-associated COPD and non-AATD COPD [J]. COPD, 2013, 10(2): 226-234