

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.14.034

诱导痰黏蛋白 5AC 对支气管哮喘和慢性阻塞性肺疾病的鉴别价值 *

李 华¹ 李 琪^{1△} 刘 峰¹ 方 芳² 陈良臻² 陈志强³

(1 海南医学院第一附属医院呼吸内科 海南海口 570102;

2 海南医学院第一附属医院干部保健科 海南海口 570102; 3 海南省人民医院呼吸内科 海南海口 570311)

摘要 目的:对支气管哮喘(BA)患者和慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者诱导痰黏蛋白 5AC(MUC5AC)、炎症细胞和炎症因子水平进行比较以及相关分析,评估 MUC5AC 鉴别 BA 和 COPD 的价值。**方法:**选取 2018 年 9 月至 2019 年 9 月来海南医学院第一附属医院就诊的 BA 稳定期患者(BA 组)60 例,同期 COPD 稳定期(COPD 组)患者 60 例。诱导痰法采样并处理痰液,检测诱导痰 MUC5AC、炎症细胞中性粒细胞(Neu)、巨噬细胞(Mac)、嗜酸性粒细胞(Eos)、淋巴细胞(Lym)、炎症因子血管内皮生长因子(VEGF)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、白介素 13(IL-13)和白介素 17(IL-17)水平,通过 Pearson 相关分析对 MUC5AC 水平与 Neu、Mac、Eos、Lym、VEGF、ICAM-1、IL-13、IL-17 的关系进行分析。此外,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 MUC5AC、炎症细胞及炎症因子鉴别诊断 BA 及 COPD 的效能。**结果:**COPD 组诱导痰 MUC5AC 水平高于 BA 组,差异有统计学意义($P<0.05$);COPD 组诱导痰 Mac 和 Eos 水平均低于 BA 组,COPD 组诱导痰 Neu 水平高于 BA 组,差异均有统计学意义($P<0.05$);COPD 组诱导痰 VEGF、ICAM-1、IL-13 和 IL-17 水平均低于 BA 组,差异均有统计学意义($P<0.05$);Pearson 相关分析结果显示,诱导痰 MUC5AC 与炎症细胞 Mac、Eos 和炎症因子 VEGF、ICAM-1、IL-13 和 IL-17 呈负相关($P<0.05$),与炎症细胞 Neu 呈正相关($P<0.05$)。经 ROC 曲线分析可得:诱导痰 MUC5AC 鉴别 BA 和 COPD 的曲线下面积、灵敏度、特异度以及约登指数均高于炎症细胞 Neu、Mac、Eos 以及炎症因子 VEGF、ICAM-1、IL-13、IL-17。**结论:**COPD 患者诱导痰 MUC5AC 水平高于 BA 患者,MUC5AC 与炎症细胞和炎症因子有关,MUC5AC 的检测有助于鉴别 BA 或 COPD,其有望作为临床 BA 或 COPD 的监测指标和治疗靶点。

关键词:支气管哮喘;慢性阻塞性肺疾病;黏蛋白 5AC;诱导痰;炎症细胞;炎症因子

中图分类号:R562.25;R563 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)14-2768-05

Differential Value of Induced Sputum Mucoprotein 5AC in Bronchial Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease*

LI Hua¹, LI Qi^{1△}, LIU Feng¹, FANG Fang², CHEN Liang-zhen², CHEN Zhi-qiang³

(1 Department of Respiratory Medicine, The First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou, Hainan, 570102, China;

2 Department of Cadre Health Care, The First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou, Hainan, 570102, China;

3 Department of Respiratory Medicine, Hainan Provincial People's Hospital, Haikou, Hainan, 570311, China)

ABSTRACT Objective: To compare and analyze the levels of induced sputum mucoprotein 5AC (MUC5AC), inflammatory cells and inflammatory factors in patients with bronchial asthma (BA) and patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and to evaluate the value of MUC5AC in differentiating BA and COPD. **Methods:** 60 patients with BA stable (BA group) and 60 patients with COPD stable (COPD group) who came to the First Affiliated Hospital of Hainan Medical College from September 2018 to September 2019 were selected. The sputum was sampled and treated by induced sputum method, and the levels of MUC5AC, inflammatory cells neutrophils (Neu), macrophages (Mac), eosinophils (Eos), lymphocyte (Lym), inflammatory factors vascular endothelial growth factor (VEGF), intercellular cell adhesion molecule-1 (ICAM-1), interleukin-13 (IL-13) and interleukin-17 (IL-17) were detected. Pearson correlation analysis was used to analyze the relationship between the level of MUC5AC and Neu, Mac, Eos, Lym, VEGF, ICAM-1, IL-13 and IL-17. In addition, receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the efficacy of MUC5AC, inflammatory cells and inflammatory factors in the differential diagnosis of BA and COPD. **Results:** The level of induced sputum MUC5AC in COPD group was higher than that in BA group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The levels of induced sputum Mac and Eos in COPD group were lower than those in BA group, and the level of induced sputum Neu in COPD group was higher than that in BA group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The levels of induced sputum VEGF, ICAM-1, IL-13 and IL-17 in COPD group were lower than those in BA group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that MUC5AC in induced sputum was negatively correlated with inflammatory cells Mac, Eos and inflammatory factors VEGF, ICAM-1,

* 基金项目:海南省卫生计生行业科研项目基金(18A200031);海南医学院 2017 年度科研培育基金(HY2017-01)

作者简介:李华(1977-),男,硕士,副主任医师,研究方向:慢性气道炎症性疾病,E-mail: lihua1709@163.com

△ 通讯作者:李琪(1982-),女,博士,主任医师,研究方向:慢性气道炎症性疾病,E-mail: Lqlq198210@sina.com

(收稿日期:2022-01-10 接受日期:2022-01-31)

IL-13 and IL-17 ($P<0.05$), and positively correlated with inflammatory cell Neu ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the area under curve, sensitivity, specificity and Yorden index of MUC5AC in the differentiating BA and COPD were higher than those of Neu, Mac, Eos and VEGF, ICAM-1, IL-13 and IL-17. **Conclusion:** The level of induced sputum MUC5AC in patients with COPD is higher than that of patients with BA. MUC5AC is related to inflammatory cells and inflammatory factors. The detection of MUC5AC is helpful to differentiating BA or COPD, which is expected to be used as a monitoring index and treatment target of clinical BA or COPD.

Key words: Bronchial asthma; Chronic obstructive pulmonary disease; Mucoprotein 5AC; Induced sputum; Inflammatory cell; Inflammatory factors

Chinese Library Classification(CLC): R562.25; R563 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)14-2768-05

前言

支气管哮喘(bronchial asthma, BA)是多种细胞和细胞因子参与的气流受限可逆的气道慢性炎症疾病,具有突发性,多数可以自行缓解或治疗后缓解^[1-3]。慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)则是多由于吸烟或者有毒气体引起的气流受限不完全可逆的气道慢性炎症疾病,呈进行性发展加重,往往需要干预治疗^[4,6]。临床上,BA具有哮喘、呼吸困难等症状,而COPD同样可以表现出呼吸困难、气喘等症状,许多患者往往出现BA-COPD重叠的症状^[7,8]。因此,临床上分辨BA和COPD往往存在一定困难。为了更好地针对性治疗BA和COPD,需要对两者炎症以及气流受限机制进行研究。BA和COPD的炎症机制则与中性粒细胞(neutrophil, Neu)、巨噬细胞(macrophage, Mac)、嗜酸性粒细胞(eosinophil, Eos)、淋巴细胞(lymphocyte, Lym)等炎症细胞以及血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、细胞间黏附分子-1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)、白介素13(interleukin-13, IL-13)、白介素17(interleukin-17, IL-17)等炎症因子有关^[9-11]。BA和COPD的气流受限都与气道黏液高分泌有关^[12]。黏蛋白5AC(mucoprotein 5AC, MUC5AC)是由气道上皮细胞的杯状细胞分泌的黏蛋白,是气道分泌物中最主要的凝胶形成蛋白,气道黏液高分泌主要是由于MUC5AC的高表达所导致^[13]。诱导痰检测方法自从1992年由Pin应用于哮喘气道炎症的研究以来^[14],近年来也在COPD研究中得到进一步应用,既能检测细胞成分也能检测液相成分,具有无创、精确、重复性较好的特点^[15]。本研究通过诱导痰检测方法,对BA患者和COPD患者诱导痰MUC5AC、炎症细胞和炎症因子水平进行比较以及相关分析,为临床上分辨BA和COPD提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年9月至2019年9月来海南医学院第一附属医院就诊的BA稳定期患者(BA组)60例,同期COPD稳定期患者(COPD组)60例,纳入标准:BA诊断均符合2018年中华医学会呼吸病学分会哮喘学组制定的《支气管哮喘基层诊疗指南(2018年)》的诊断标准^[16],COPD诊断均符合2018年中华医学会呼吸病学分会慢阻肺学组制定的《慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南(实践版·2018)》的诊断标准^[17],所有病例均为稳定期患者。排除标准:患有严重的心、肝、肾疾病和自身免疫疾病患者。其中,BA组男性32例,女性28例,年龄55~77岁,平均年

龄(68.55 ± 10.21)岁,一秒钟用力呼气容积占预计值百分比(62.93 ± 17.18)%,用力肺活量占预计值百分比(74.21 ± 19.16)%,一秒钟用力呼气容积/用力肺活量(FEV_1/FVC)(84.75 ± 7.43)%,峰值呼气流速占预计值百分比(53.22 ± 11.93)%。COPD组共60例,男性35例,女性25例,年龄56~79岁,平均年龄(70.34 ± 8.32)岁,一秒钟用力呼气容积占预计值百分比(27.92 ± 9.58)%,用力肺活量占预计值百分比(52.36 ± 11.76)%, FEV_1/FVC (56.96 ± 14.79)%,峰值呼气流速占预计值百分比(19.51 ± 3.81)%。各组性别、年龄资料比较无统计学差异($P>0.05$);而一秒钟用力呼气容积占预计值百分比、用力肺活量占预计值百分比、 FEV_1/FVC 、峰值呼气流速占预计值百分比比较差异有统计学意义($P<0.05$)。所有研究对象均签署知情同意书,海南医学院第一附属医院伦理委员会已批准本研究。

1.2 仪器与试剂

沙丁胺醇气雾剂(上海信谊药厂有限公司,国药准字H31020560)。辣根过氧化物酶偶联的兔抗马IgG(HRP-IgG)、磷酸盐缓冲液(PBS)、台盼蓝、VEGF酶联免疫吸附法(ELISA)试剂盒、ICAM-1 ELISA试剂盒、IL-13 ELISA试剂盒、IL-17 ELISA试剂盒购自上海恒斐生物科技有限公司,3,3',5,5'-四甲基联苯胺(TMB)显色液、二硫苏糖醇(DTT)、苏木素-伊红(HE)购自上海源叶生物科技有限公司,5%脱脂奶粉购自上海信帆生物科技有限公司,小鼠MUC5AC抗体、MUC5AC标准品购自上海妍琦生物科技有限公司。VGR-001超声雾化器(东莞永胜医疗制品有限公司)、XH-D涡旋振荡器(无锡久平仪器有限公司)、H1650台式高速大容量离心机(湖南湘仪集团)、200型生物显微镜(东莞谱标实验器材科技有限公司)、UV-1780紫外可见分光光度计(日本岛津公司)。

1.3 诱导痰收集及痰液处理

诱导前患者吸入沙丁胺醇气雾剂,10 min后用清水清除鼻腔内异物、漱口。超声雾化器以浓度4%的高渗盐水为患者进行雾化,雾化期间每隔10 min让患者清水清除鼻腔内异物、漱口,将唾液吐干后用力深咳,咳出痰液至消毒平皿后继续进行雾化,直至雾化20 min完毕。痰液咳出后将其中粘稠,密度大的部分取出放入EP管中,加入痰液重量4倍体积的0.1% DTT,涡旋振荡1 min,充分混合,37℃水浴10 min,涡旋振荡2 min,200目筛网过滤杂质,2500 rpm下离心10 min,上清存放于-80℃待检。PBS悬浮沉淀,用台盼蓝拒染法鉴定细胞活力,>80%为合格诱导痰液。制作细胞涂片,HE染色后显微镜下进行400个非鳞状细胞分类。

1.4 ELISA法检测诱导痰上清液MUC5AC、细胞因子水平

采用 ELISA 法检测诱导痰上清液中 MUC5AC 含量,将上清液每孔 100 μ L 加入高结合力酶标板中,37℃静置 1 h,再用 PBS 溶液洗涤 3 次,每孔 100 μ L 质量分数 5%脱脂奶粉用于封闭,37℃静置 1h,再用 PBS 溶液洗涤 3 次,加入 100 μ L 含有 1% FBS 的 1:500 稀释的小鼠 MUC5AC 抗体,37℃孵育 1 h,加入 1:1000 稀释的 HRP-IgG,37℃孵育 1 h,用 PBS 溶液洗涤 3 次,加入 TMB 显色液,37℃静置 20 min,然后终止反应,测得在 450 nm 波长处吸光度。用标准品绘制标准曲线,根据标准曲线,测得上清液中 MUC5AC 含量。VEGF、ICAM-1、IL-13 和 IL-17 采用 ELISA 试剂盒检测,操作严格按照说明书进行。

1.5 诱导痰炎症细胞检测

相关炎症细胞指标包括中性粒细胞 (Neu)、巨噬细胞 (Mac)、嗜酸性粒细胞(Eos)、淋巴细胞(Lym),通过 7600 型全自动生化分析仪(日立)进行检测,具体操作以仪器说明书为准。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计软件,计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,计数资料采用频数(n)表示,计量资料两组比较采用 t 检验,数据的相关性采用 Pearson 相关分析。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 MUC5AC、炎症细胞及炎症因子鉴别诊断 BA 及 COPD 的效能。检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组诱导痰 MUC5AC 水平

COPD 组诱导痰 MUC5AC 水平为(28.31 $\pm$ 4.21)ng/mL,高于 BA 组的 (24.73 $\pm$ 3.91)ng/mL,差异有统计学意义($t=4.826$, $P=0.000$)。

2.2 两组诱导痰炎症细胞

COPD 组诱导痰 Mac 和 Eos 水平均低于 BA 组,COPD 组诱导痰 Neu 水平高于 BA 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。BA 组和 COPD 诱导痰 Lym 水平无差异($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组诱导痰炎症细胞对比(% , $\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of induced sputum inflammatory cells between the two groups(% , $\bar{x}\pm s$)

Groups	n	Neu	Mac	Eos	Lym
BA group	60	37.12 $\pm$ 3.95	17.25 $\pm$ 3.15	48.12 $\pm$ 4.10	1.01 $\pm$ 0.23
COPD group	60	84.51 $\pm$ 10.06	9.74 $\pm$ 1.20	8.11 $\pm$ 1.03	1.02 $\pm$ 0.24
t	-	-33.965	17.258	73.311	0.233
P	-	0.000	0.000	0.000	0.816

2.3 两组诱导痰炎症因子水平

COPD 组诱导痰 VEGF、ICAM-1、IL-13 和 IL-17 水平均低

于 BA 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组诱导痰炎症因子水平($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Levels of induced sputum inflammatory factors in the two groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	VEGF(ng/mL)	ICAM-1(μ g/mL)	IL-13(ng/mL)	IL-17(ng/mL)
BA group	133.85 $\pm$ 60.25	250.53 $\pm$ 81.19	120.08 $\pm$ 26.15	46.81 $\pm$ 12.67
COPD group	59.46 $\pm$ 20.16	102.02 $\pm$ 37.40	104.04 $\pm$ 14.53	18.86 $\pm$ 10.51
t	9.069	12.868	4.152	13.152
P	0.000	0.000	0.018	0.000

2.4 诱导痰 MUC5AC 与炎症细胞和炎症因子的相关性分析

Pearson 相关分析结果显示,诱导痰 MUC5AC 与炎症细胞 Mac、Eos 和炎症因子 VEGF、ICAM-1、IL-13 和 IL-17 呈负相关($P<0.05$),与炎症细胞 Neu 呈正相关($P<0.05$),与炎症细胞 Lym 无关($P>0.05$)。见表 3。

2.5 诱导痰 MUC5AC 与炎症细胞和炎症因子鉴别 BA 和 COPD 的 ROC 曲线分析

经 ROC 曲线分析可得:诱导痰 MUC5AC 鉴别 BA 和 COPD 的曲线下面积、灵敏度、特异度以及约登指数均高于炎症细胞 Neu、Mac、Eos 以及炎症因子 VEGF、ICAM-1、IL-13、IL-17。见表 4 和图 1。

3 讨论

BA 和 COPD 都是气道慢性炎症疾病,BA 是由于气道高反应性发病,具有遗传的特征,COPD 发病则与接触有害颗粒或气体引起异常炎症反应有关^[18],两者都伴有气道黏液高分泌的病理特征。BA 和 COPD 患者往往表现出类似的临床症状,包括呼吸困难、咳嗽以及喘息等,从而增加了临床鉴别诊断的难度。既往,临床上主要是依靠临床表现以及肺功能检测实现对上述两种疾病的鉴别诊断,但存在特异性较差的缺陷,可能出现误诊现象,继而耽误患者的治疗。MUC5AC 高表达,使气道黏液黏稠性提高、分泌增加,加重气道阻塞^[19]。在 BA 和 COPD 的炎症机制中,Neu、Mac、Eos 和 Lym 等炎症细胞和 VEGF、ICAM-1、IL-13 和 IL-17 等炎症因子均参与其中并起到不同的作用^[20]。本研究通过诱导痰法检测 BA 患者和 COPD 患者诱导痰 MUC5AC、炎症细胞和炎症因子水平,以期为临床上

表 3 诱导痰 MUC5AC 与炎症细胞和炎症因子的相关性分析

Table 3 Correlation analysis between induced sputum MUC5AC and inflammatory cells and inflammatory factors

Relevant indicators	Induced sputum MUC5AC	
	r	P
Neu	0.612	0.000
Mac	-0.523	0.004
Eos	-0.571	0.000
Lym	0.115	0.299
VEGF	-0.509	0.013
ICAM-1	-0.547	0.001
IL-13	-0.556	0.000
IL-17	-0.582	0.000

表 4 诱导痰 MUC5AC 与炎症细胞和炎症因子鉴别 BA 和 COPD 的 ROC 曲线分析

Table 4 ROC curve analysis of induced sputum MUC5AC and inflammatory cells and inflammatory factors in differentiating BA and COPD

Relevant indicators	Area under curve	Sensitivity(%)	Specificity(%)	Yorden index
Neu	0.621	64.32	60.09	0.250
Mac	0.670	75.25	66.16	0.344
Eos	0.614	62.28	60.34	0.226
VEGF	0.579	60.08	54.71	0.148
ICAM-1	0.633	67.31	58.39	0.267
IL-13	0.629	64.92	61.02	0.253
IL-17	0.648	68.23	61.07	0.283
Induced sputum MUC5AC	0.848	86.27	82.30	0.686

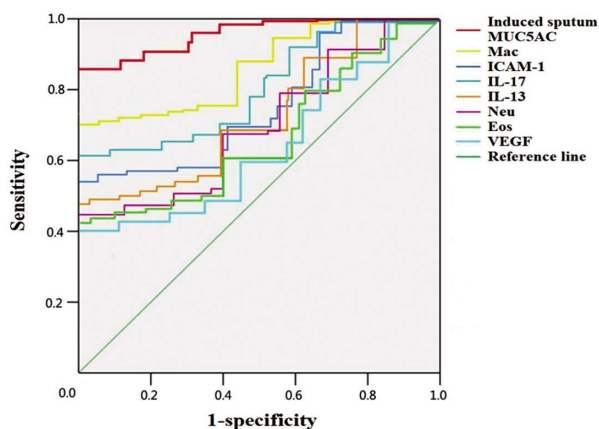


图 1 诱导痰 MUC5AC 与炎症细胞和炎症因子鉴别 BA 和 COPD 的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of induced sputum MUC5AC in differentiating BA and COPD from inflammatory cells and inflammatory factors

分辨 BA 和 COPD 提供一定的参考,从而为患者提供更及时的针对性治疗。

COPD 组诱导痰 MUC5AC 水平高于 BA 组,可能与两者炎症机制的不同有关。BA 炎症反应主要与辅助型 T 细胞(Th)有关,Th 分泌的多种细胞因子均可促使杯状细胞增生,下调 MUC5AC 的表达^[21]。COPD 则主要与 Neu 有关,Neu 能够通过分泌中性粒细胞弹性蛋白酶(NE)促进杯状细胞增生,还通过产

生活性氧(ROS)引起内质网应激(ERS)反应促使 MUC5AC 表达增加^[22]。

COPD 组诱导痰 Mac、Eos 水平均低于 BA 组,而 COPD 组诱导痰 Neu 水平高于 BA 组。Mac、Eos 的富集与 BA 发病有关,Mac 在 BA 介导炎症反应的机制主要有两种途径,一方面影响胞吞和细胞清除,另一方面产生炎症因子^[23,24]。BA 发病时,Eos 在 EOS 趋化因子的作用下聚集到气道,合成分泌并释放炎症因子,引起支气管平滑肌收缩,微血管渗透性和黏液分泌增加^[25]。COPD 发病时,炎症的产生激活并募集 Neu 至气道,Neu 通过合成 NE 等炎症物质使炎症恶化激活更多 Neu,形成恶性循环从而使得 Neu 富集于气道^[26]。COPD 组诱导痰 VEGF、ICAM-1、IL-13 和 IL-17 水平均低于 BA,VEGF 作用于血管内皮细胞,有增加微血管通透性,促进血管生成的作用,被认为与 BA 炎症过程中血管生成有关^[27]。ICAM-1、IL-13 和 IL-17 均为与 BA 有密切联系的炎症因子,其中 ICAM-1 在哮喘发病中的主要作用是介导炎症细胞聚集,形成炎症,并释放多种炎症介质参与起到炎症。IL-13 则可通过激活嗜酸性粒细胞,促进 IgE 分泌等机制,介导哮喘炎症维持,诱导气道高反应性以及小气道结构重塑^[28]。IL-17 主要介导了气道中性粒细胞炎症,特别是与重症哮喘密切相关^[29]。本文相关性分析结果显示,诱导痰 MUC5AC 与炎症细胞 Mac、Eos、Neu 和炎症因子 VEGF、ICAM-1、IL-13、IL-17 有关。已有大量研究报道,IL-13、IL-17 通

过多种途径调控杯状细胞增生分化,促进气道粘蛋白 MUC5AC 的高表达^[30,31],与本研究结果相符。通过本研究,Neu、Mac、Eos、IL-14 和 IL-17 都有潜力成为临床上监测和治疗 BA 或 COPD 气道黏液高分泌的指标。此外,经 ROC 曲线分析可得:诱导痰 MUC5AC 鉴别诊断 BA 及 COPD 的效能较佳。

综上所述,COPD 患者诱导痰 MUC5AC 水平高于 BA 患者,MUC5AC 与炎症细胞和炎症因子有关,MUC5AC 的检测有助于鉴别 BA 或 COPD,其有望作为临床 BA 或 COPD 的监测指标和治疗靶点。尽管如此,BA 和 COPD 还存在着不同的炎症细胞主型。BA 和 COPD 炎症机制的差异有待进一步研究,需要继续完善相关实验。

参考文献(References)

- [1] Wojas O, Arcimowicz M, Furmańczyk K, et al. The relation ship between nasal polyps, bronchial asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis, and non-allergic rhinitis [J]. Postepy Dermatol Alergol, 2021, 38(4): 650-656
- [2] Wang Z, Zhou C, Guo Y, et al. Analysis of the application and efficacy of "Trinity" rehabilitation nursing in management of bronchial asthma [J]. Am J Transl Res, 2021, 13(9): 10593-10598
- [3] 刘朝晖,周海燕. MiR-192-5p 在支气管哮喘气道炎症中的作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(16): 2135-2138
- [4] Fang Y, Shepherd TA, Smith HE. Examining the Trends in Online Health Information-Seeking Behavior About Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Singapore: Analysis of Data From Google Trends and the Global Burden of Disease Study [J]. J Med Internet Res, 2021, 23(10): e19307
- [5] Okamoto J, Furukawa Y, Kobinata N, et al. Combined effect of pulmonary rehabilitation and music therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Phys Ther Sci, 2021, 33(10): 779-783
- [6] Chen L, Chen S. Prediction of readmission in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease within one year after treatment and discharge [J]. BMC Pulm Med, 2021, 21(1): 320
- [7] 程梦真,顾宇彤,宋元林. 支气管哮喘 - 慢性阻塞性肺疾病重叠的治疗现状[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(12): 958-960
- [8] 代先慧,郝月琴. 支气管哮喘 - 慢性阻塞性肺疾病重叠、哮喘、慢性阻塞性肺疾病临床特征的对比研究 [J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(7): 1306-1310
- [9] 张鹏,齐保龙. 慢性阻塞性肺疾病和支气管哮喘痰液、血液炎症标志物[J]. 临床肺科杂志, 2017, 22(9): 1706-1708
- [10] Hossny E, El-Awady H, Bakr S, et al. Vascular endothelial growth factor overexpression in induced sputum of children with bronchial asthma[J]. Pediatr Allergy Immunol, 2009, 20(1): 89-96
- [11] 赵雅婷,张焕萍. 痰嗜酸粒细胞在支气管哮喘气道炎症中作用的研究进展[J]. 医学综述, 2019, 25(10): 1889-1893
- [12] Kesimer M, Ford AA, Ceppe A, et al. Airway Mucin Concentration as a Marker of Chronic Bronchitis [J]. N Engl J Med, 2017, 377(10): 911-922
- [13] Bonser LR, Erle DJ. Airway Mucus and Asthma: The Role of MUC5AC and MUC5B[J]. J Clin Med, 2017, 6(12): 112-113
- [14] Pin I, Gibson PG, Kolendowicz R, et al. Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma[J]. Thorax, 1992, 47(1): 25-29
- [15] 段生琛,范国辉,高扬,等. 诱导痰细胞计数在慢性阻塞性肺疾病急性加重患者中的临床价值 [J]. 心脑血管病杂志, 2019, 38(3): 241-243
- [16] 中华医学会,中华医学杂志社,中华医学会全科医学分会,等. 支气管哮喘基层诊疗指南(2018 年)[J]. 中华全科医师杂志, 2018, 17(10): 751-762
- [17] 中华医学会,中华医学杂志社,中华医学会全科医学分会,等. 慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南(实践版·2018)[J]. 中华全科医师杂志, 2018, 17(11): 871-877
- [18] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 上 - 下气道慢性炎症性疾病联合诊疗与管理专家共识 [J]. 中华医学杂志, 2017, 97(26): 2001-2022
- [19] Livraghi-Butrico A, Grubb BR, Wilkinson KJ, et al. Contribution of mucus concentration and secreted mucins Muc5ac and Muc5b to the pathogenesis of muco-obstructive lung disease[J]. Mucosal Immunol, 2017, 10(2): 395-407
- [20] Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of asthma and COPD [J]. Clin Sci (Lond), 2017, 131(13): 1541-1558
- [21] Li X, Huang L, Wang N, et al. Sulfur dioxide exposure enhances Th2 inflammatory responses via activating STAT6 pathway in asthmatic mice[J]. Toxicol Lett, 2018, 285(1): 43-50
- [22] 李琪,周向东,曾曼,等. 内质网应激通路需肌醇酶 1 α /X 盒结合蛋白 1 在中性粒细胞弹力蛋白酶诱导的气道黏液分泌中的作用[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2019, 39(1): 21-27
- [23] 严茜,张建勇,贺仁忠. 巨噬细胞在支气管哮喘中的作用及研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2017, 37(5): 379-382
- [24] Saradna A, Do DC, Kumar S, et al. Macrophage polarization and allergic asthma[J]. Transl Res, 2018, 191(1): 1-14
- [25] 李星,王丽洁,李寒梅,等. 外周血嗜酸性粒细胞比率及血小板参数与支气管哮喘相关性研究 [J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(16): 3142-3146
- [26] Pouwels SD, Van Geffen WH, Jonker MR, et al. Increased neutrophil expression of pattern recognition receptors during COPD exacerbations[J]. Respirology, 2017, 22(2): 401-404
- [27] 蔡明文,谭琳. VEGF、IL-13、IL-17 对慢性阻塞性肺疾病合并支气管哮喘的鉴别诊断意义 [J]. 临床和实验医学杂志, 2015, 14(23): 1941-1944
- [28] Conde E, Bertrand R, Balbino B, et al. Dual vaccination against IL-4 and IL-13 protects against chronic allergic asthma in mice [J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 2574
- [29] Chen D, Zhang Y, Yao C, et al. Increased levels of serum IL-17 and induced sputum neutrophil percentage are associated with severe early-onset asthma in adults[J]. Allergy Asthma Clin Immunol, 2021, 17(1): 64
- [30] 程丹,陈恒睿,王梦玫,等. 白细胞介素 -13 对人支气管上皮细胞 SPDEF 表达的影响及 SPDEF 在哮喘气道黏液高分泌中的作用[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(1): 53-56
- [31] 白晶,苗北平,夏文彤,等. 白细胞介素 -17A 对鼻黏膜上皮细胞表达黏蛋白 MUC5AC 的刺激作用及分子机制 [J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2013, 20(6): 319-322