doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.24.021

慢阻肺患者运动负荷气道反应性与 T 细胞亚群的关系 *

张 怡[1] 李 超[1] 张 烈[1] 张卓红[2] 李双双[1△]

（1 中国人民解放军空军第九八六医院呼吸内科 陕西 西安 710018；2 西电集团医院呼吸与危重症医学科 陕西 西安 710077）

摘要 目的：探讨与分析慢性阻塞性肺疾病（COPD）患者运动负荷气道反应性与 T 细胞亚群的关系。**方法：**2020 年 1 月到 2022 年 4 月选择在本院诊治的慢阻肺患者 88 例作为慢阻肺组，同期选择在本院进行健康体检者 88 例作为健康组，检测两组 T 细胞亚群含量，判定两组的运动负荷气道反应性情况并进行相关性分析。**结果：**慢阻肺组的 $CD8^+$T 淋巴细胞比例明显高于健康组，$CD3^+$T 淋巴细胞、$CD4^+$T 淋巴细胞比例明显低于健康组（$P<0.05$）。慢阻肺组的运动负荷气道反应性发生率为 20.9 %，明显高于健康组的 1.2 %（$P<0.05$）。在慢阻肺中，Spearsman 分析显示运动负荷气道反应性发生率与 $CD3^+$T 淋巴细胞、$CD4^+$T 淋巴细胞、$CD8^+$T 淋巴细胞比例存在相关性（$P<0.05$）。logistic 回归分析显示 $CD3^+$T 淋巴细胞、$CD4^+$T 淋巴细胞、$CD8^+$T 淋巴细胞比例都为影响运动负荷气道反应性发生的重要危险因素（$P<0.05$）。**结论：**慢阻肺患者多伴随有 T 细胞亚群异常，也多伴随有运动负荷气道反应性，运动负荷气道反应性与 T 细胞亚群存在相关性，也表明 T 细胞亚群紊乱是导致运动负荷气道反应性发生的重要因素。

关键词：COPD；T 细胞亚群异常；运动负荷气道反应性；相关性；影响因素

中图分类号：R563 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2022)24-4710-04

The Relationship between Exercise Load Airway Responsiveness and T Cell Subsets in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease*

ZHANG Yi[1], LI Chao[1], ZHANG Lie[1], ZHANG Zhuo-hong[2], LI Shuang-shuang[1△]

(1 Department of Respiratory medicine, The 986 hospital of Chinese People's Liberation Army Air Force, Xi'an, Shaanxi, 710018, China; 2 Department of Respiratory and Critical Care Medicine, XD Group Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710077, China)

ABSTRACT Objective: To explore and analysis the relationship between exercise load airway reactivity and T cell subsets in patients with COPD. **Methods:** From January 2020 to April 2022, 88 cases of patients with COPD who were diagnosed and treated in our hospital were selected as the COPD group, and 88 cases of healthy subjects who underwent physical examination in our hospital during the same period were selected as the healthy group. The contents of T cell subsets in the two groups were detected, and the airway reactivity to exercise load was determined and the correlation analysis was carried out. **Results:** The proportion of $CD8^+$T lymphocytes in the COPD group were significantly higher than that in the healthy group, and the proportions of $CD3^+$T lymphocytes and $CD4^+$T lymphocytes were lower than those in the healthy group ($P<0.05$). The incidence rates of exercise-stress airway reactivity in the COPD group were 20.9 %, which were higher than that in the healthy group (1.2 %) ($P<0.05$). In the COPD patients, Spearsman analysis showed that the incidence of airway reactivity to exercise stress were correlated with the proportions of $CD3^+$T lymphocytes, $CD4^+$T lymphocytes, and $CD8^+$T lymphocytes ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that the proportions of $CD3^+$T lymphocytes, $CD4^+$T lymphocytes, and $CD8^+$T lymphocytes were important risk factors for the occurrence of airway reactivity during exercise stress ($P<0.05$). **Conclusion:** COPD patients are often accompanied by abnormal T cell subsets, as well as exercise load airway reactivity. There are correlation between exercise load airway reactivity and T cell subsets. Disturbance of T cell subsets are the important factors leading to the occurrence of exercise-stress airway reactivity.

Key words: COPD; Abnormal T cell subsets; Exercise stress airway reactivity; Correlation; Influencing factors

Chinese Library Classification(CLC): R563 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2022)24-4710-04

前言

慢性阻塞性肺疾病（Chronic obstructive pulmonary disease, COPD）是一种呼吸系统疾病，具有气流受限不完全可逆、持续呼吸道等症状[1]。由于各种因素的影响，当前慢阻肺的发病人数显著增加，具有死亡率高、致残率高、病程长等特点，给社会和经济带来沉重负担，也已经成为一种公共卫生性问题[2]。且患者年龄均较大，大多为老年人，因基础疾病等降低机体免疫功能，

* 基金项目：陕西省重点研发计划项目（2017SF-068）

作者简介：张怡（1985-），女，本科，主治医师，研究方向：呼吸内科，电话：15353529769，E-mail：zy46140999@163.com

△ 通讯作者：李双双（1984-），女，本科，主治医师，研究方向：慢阻肺，发热伴肺部阴影，肺癌，电话：15991781419，E-mail：xiaoyou01232022@163.com

（收稿日期：2022-05-12 接受日期：2022-06-08）

进而引发该疾病。其中免疫状态低下主要表现为 T 细胞亚群比例发生失调[3,4]。部分报道显示 T 细胞亚群的调节功能紊乱可能与慢阻肺发病有关[5]。特别是在患者气道、肺实质及外周血中存在大量 $CD8^+$T 淋巴细胞，并且其增多程度与机体肺功能存在相关性[6]。且随着炎症细胞数量的大幅度上升，将会对肺组织的结构进行破坏，并促进炎症反应，促使炎症细胞释放更多炎性介质，局部仍浸润有 T 细胞亚群紊乱等[7]。鉴于此，此次研究探讨了慢阻肺患者运动负荷气道反应性与 T 细胞亚群的关系，旨在为今后临床慢阻肺患者的治疗提供有效的依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2020 年 1 月到 2022 年 4 月选择在本院诊治的慢阻肺患者 88 例作为慢阻肺组，同期选择在本院进行健康体检者 88 例作为健康组。本院伦理委员会批准了此次研究。

纳入标准：慢阻肺组符合慢阻肺的诊断标准；健康组体检前 3 个月未患呼吸系统疾病，体检前 1 个月未使用支气管舒张剂；所有人群知情同意本研究；年龄 30-80 岁。

排除标准：合并其他严重肺部疾病；合并有高危传染性疾病者；需要有创呼吸机辅助通气者；长期口服激素及免疫抑制剂者；妊娠期与备孕期、哺乳期妇女。

两组人群一般资料对比无差异（P>0.05）。见表 1。

表 1 一般资料对比

Table 1 The comparison of the general data

Groups	n	Gender (male / female)	Age (year)	Body mass index (kg/m^2)	Systolic blood pressure (mmHg)	Diastolic blood pressure (mmHg)	Fasting blood glucose (mmol/L)	Heart rate (secondary / min)
COPD group	86	46/40	56.38±3.29	23.21±1.84	123.33±8.48	78.33±4.20	5.53±0.12	85.39±3.32
Health group	86	45/41	56.64±2.23	23.76±2.09	123.32±8.11	78.54±5.00	5.55±0.17	85.87±4.14

1.2 T 细胞亚群检测

抽取所有人群的空腹采集静脉血 4 mL 左右于 EDTA 抗凝试管中，室温保存，24 h 内进行处理。测定设备包括 FACSCalibur 流式细胞仪、CD3/CD16+56/CD45/CD19 四色荧光抗体、CD3/CD8/CD45/CD4 抗体等，采用流式细胞仪测定 $CD3^+$T、$CD4^+$T、$CD8^+$T 比例。

1.3 运动负荷气道反应性测定

所有患者都给予支气管激发试验，计算运动负荷气道反应发生率。保证所有人群休息 15 min 左右，使用乙酰甲胆碱作为诱发剂。采用肺功能检查仪检测患者的肺功能，当 FEV_1 % pred≧70.0 %时依次吸入生理盐水和不同浓度的乙酰甲胆碱，使用潮式呼吸，测试吸气阻力 2 min，当比气道传导率下降到原先的 35.0 %时停止实验，吸入适量的支气管舒张剂，测定肺功能直到恢复测定之前的水平，比气道传导率下降 35.0 %需要乙酰甲胆碱积累量 <8 mg/mL 判定为支气管激发实验阳性，也就是运动负荷气道高反应性。

1.4 统计学方法

研究采用 SPSS22.0 统计软件和 GraphPad Prism version7.01 进行整理和分析，计量资料采用（$\bar{x}\pm s$）表示，计数数据采用 n%表示，使用 t 检验与卡方 χ^2 检验分析，所有 P 值均为双尾，相关性分析采用 Spearsman 分析，采用 *Logistic* 回归分析影响因素，当 P<0.05 时，则表示数据差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 T 细胞亚群比例对比

慢阻肺组的 $CD8^+$T 淋巴细胞比例明显高于健康组，$CD3^+$T 淋巴细胞、$CD4^+$T 淋巴细胞比例明显低于健康组（P<0.05）。见表 2。

表 2 T 细胞亚群比例对比(%，$\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of T cell subsets (%, mean ± standard deviation)

Groups	n	$CD3^+$T lymphocytes	$CD4^+$T lymphocytes	$CD8^+$T lymphocytes
COPD group	86	65.33±2.18	34.57±2.82	31.49±2.58
Health group	86	75.33±3.19	51.40±3.19	24.55±3.11

Note: compared with the health group, $^{\#}P$<0.05, the same below.

2.2 运动负荷气道反应性发生率对比

慢阻肺组的运动负荷气道反应性发生率为 20.9 %，明显高于健康组的 1.2 %（P<0.05）。见表 3。

表 3 运动负荷气道反应性发生率对比(n)

Table 3 Comparison of the incidence of airway reactivity between the two exercise load groups (n)

Groups	n	Exercise load of airway reactivity	The incidence rate of airway reactivity with exercise load
COPD group	86	18	20.9 %$^{\#}$
Health group	86	1	1.2 %

2.3 相关性分析

在慢阻肺中，Spearsman 分析显示运动负荷气道反应性发生率与 $CD3^+$T 淋巴细胞、$CD4^+$T 淋巴细胞、$CD8^+$T 淋巴细胞比例存在相关性（$P<0.05$）。见表 4。

表 4 慢阻肺患者运动负荷气道反应性与 T 细胞亚群的关系(n=86)

Table 4 Relationship between exercise loading airway reactivity and T cell subsets in COPD patients (n=86)

Indexs	$CD3^+$ T lymphocytes	$CD4^+$ T lymphocytes	$CD8^+$T lymphocytes
r	0.674	0.699	0.733
P	0.000	0.000	0.000

2.4 影响因素分析

在慢阻肺中，logistic 回归分析显示 $CD3^+$T 淋巴细胞、$CD4^+$T 淋巴细胞、$CD8^+$T 淋巴细胞比例都为影响运动负荷气道反应性发生的重要危险因素（$P<0.05$）。见表 5。

表 5 影响慢阻肺患者运动负荷气道反应性的多因素分析(n=86)

Table 5 Multivariate analysis of the airway reactivity of exercise load in COPD patients (n=86)

Indexs	*β*	*SE*	*Wald*	*P*	*OR*	*95%CI*
$CD3^+$ T lymphocytes	-2.492	1.224	4.298	0.008	0.098	0.012-0.824
$CD4^+$ T lymphocytes	-3.313	1.302	6.194	0.013	0.037	0.004-0.495
$CD8^+$ T lymphocytes	5.024	1.872	7.198	0.004	7.872	2.488-11.388

3 讨论

慢阻肺已成为一种公共卫生性疾病，但具体发病机制仍未完全阐明。当前大多认为慢阻肺的发病与肺部自主神经功能失调、氧化应激等有关，且其重要病因是呼吸道慢性炎症反应[8,9]。慢阻肺患者在气道炎症细胞增加的同时，细胞炎症反应将会异常增加，淋巴细胞将释放多种炎性介质，进一步损伤肺组织，并导致上皮坏死纤维组织的增生，可促进炎症反应，破坏肺内结构，从而影响患者的身心健康[10]。

T 淋巴细胞是组成机体淋巴细胞的主要部分，细胞膜上的巨蛋白分子构成 T 淋巴细胞的表面标志[11,12]。$CD3^+$T 淋巴细胞下降表明外周血中成熟 T 淋巴细胞总数的减少[13]。$CD4^+$T 淋巴细胞经增生扩散进而激活其它类型的免疫细胞，从而导致机体产生免疫反应。$CD4^+$T 淋巴细胞参与其它淋巴细胞发挥作用，在整个免疫反应中具有重要作用，可增强体液免疫和细胞免疫[14,15]。$CD8^+$T 淋巴细胞为一种细胞毒 T 淋巴细胞，可以对产生特殊抗原反应的目标细胞进行杀灭，起消灭受感染细胞的作用[16]。本研究显示慢阻肺组的 $CD8^+$T 淋巴细胞比例明显高于健康组，$CD3^+$T 淋巴细胞、$CD4^+$T 淋巴细胞比例明显低于健康组（$P<0.05$），表明慢阻肺患者多伴随有 T 细胞亚群异常。分析可知，一定比例的 T 细胞亚群可对机体正常免疫功能状态进行维持。机体免疫功能失衡的重要标志便是 $CD3^+$T 淋巴细胞、$CD4^+$T 淋巴细胞比例下降，且其下降程度与疾病严重程度、预后不良相关。$CD4^+$T 是 Th 细胞，能促使 B 细胞产生抗体。而 $CD4^+$T/$CD8^+$T 是评价人体免疫功能的重要指标，其水平下降会相应提示机体免疫功能低下，且免疫功能与疾病严重程度呈负相关[17,18]。特别是慢阻肺患者容易反复发病，导致营养摄入不足而消耗增加，T 淋巴细胞亚群异常，还会引发免疫功能紊乱，影响 B 淋巴细胞增殖分化抗体功能，导致免疫功能受损，从而改变 T 淋巴细胞的数量及功能，使得 $CD8^+$T 淋巴细胞比例上升[19,20]。

运动负荷气道反应性可对慢阻肺患者气流受限严重程度进行反映，运动负荷气道反应性状况与机体的细胞免疫功能存在相关性[21]。本研究显示慢阻肺组的运动负荷气道反应性发生率为 20.9 %，明显高于健康组的 1.2 %（$P<0.05$），表明慢阻肺患者多伴随有运动负荷气道反应性。分析可知，气道高反应性往往是由于气道长期处于炎症状态，气道内平滑肌增厚，导致管壁狭窄，形成通气障碍，导致病情反复发作，构成恶性循环。慢阻肺患者体内激活的 $CD8^+$T 淋巴细胞具有高度的细胞毒作用，使得肺组织破坏、弹性纤维断裂，进而使肺组织释放抗原，从而启动相应的免疫应答过程，从而影响自身的运动负荷气道反应性[22,23]。慢阻肺患者外周血中 $CD4^+$T 淋巴细胞数量会明显下降，可减弱免疫调节、免疫抑制作用，加重气道重塑、薄壁组织的破坏[24,25]。

慢阻肺在临床上较为常见，可由个体、环境等多种病因引起。且发现 T 淋巴细胞在肺组织的局部浸润与慢阻肺发生、发展具有极大的关联性。主要在于慢阻肺患者的细胞免疫功能严重受损，减少胸腺肽分泌，进而造成 T 淋巴细胞数量、质量的下降，导致免疫功能下降。此外，因慢阻肺患者大多具有慢性吸烟史或环境危险因素接触史，造成细胞免疫功能的损伤，在此基础上反复病原菌的感染将进一步导致急性加重，最终抑制致免疫系统，损伤细胞免疫。并且很多患者由于慢性缺氧，导致机体处于应激状态，可参与调节 T 淋巴细胞特异性膜受体，致使 $CD4^+$T 淋巴细胞凋亡，对 T 淋巴细胞活化、分泌陈胜抑制作用，从而诱发急性加重，诱发形成运动负荷气道反应性[26,27]。本研究 Spearsman 分析显示慢阻肺患者的运动负荷气道反应性发生率与 $CD3^+$T 淋巴细胞、$CD4^+$T 淋巴细胞、$CD8^+$T 淋巴细胞比例存在相关性（$P<0.05$）；logistic 回归分析显示 $CD3^+$T 淋巴细胞、$CD4^+$T 淋巴细胞、$CD8^+$T 淋巴细胞比例都为影响运动负荷气道反应性发生的重要危险因素（$P<0.05$），表明慢阻肺患者运动负荷气道反应性与 T 细胞亚群存在相关性，也表明 T 细胞亚群紊乱是导致运动负荷气道反应性发生的重要因素。慢阻肺患者

存在异常增加的细胞炎症反应，在气道炎症细胞增加的同时，激活的淋巴细胞将释放多种炎性介质，将破坏肺结构并促进炎症反应，致使肺组织损伤及上皮坏死纤维组织增生。在慢阻肺患者的气道、肺实质及外周血中主要是增多的 $CD8^+$T 淋巴细胞，慢阻肺急性加重患者 $CD4^+$T 淋巴细胞凋亡增加，导致 $CD4^+$T/$CD8^+$T 比值倒置，是造成 $CD4^+$T/$CD8^+$T 比例失衡的重要原因，从而使患者细胞免疫功能下降。慢阻肺患者细胞免疫处于被抑制状态，可需要抗菌药物治疗，而抗菌药物对细胞的免疫功能具有抑制作用，可使得炎症细胞因子过度分泌，同时大量增加支气管粘膜腺体的分泌，进而形成恶性循环，最终造成病情恶化[28-30]。本研究存在一定不足，未对慢阻肺患者进行病情分组，未对患者的预后进行分析，观察患者数量比较少，将在后续研究中探讨。

总之，慢阻肺患者多伴随有 T 细胞亚群异常，也多伴随有运动负荷气道反应性，运动负荷气道反应性与 T 细胞亚群存在相关性，也表明 T 细胞亚群紊乱是导致运动负荷气道反应性发生的重要因素。

参 考 文 献(References)

[1] Duffy SP, Criner GJ. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Evaluation and Management [J]. Med Clin North Am, 2019, 103(3): 453-461

[2] Ritchie AI, Wedzicha JA. Definition, Causes, Pathogenesis, and Consequences of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations[J]. Clin Chest Med, 2020, 41(3): 421-438

[3] van Eeden SF, Hogg JC. Immune-Modulation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Current Concepts and Future Strategies [J]. Respiration, 2020, 99(7): 550-565

[4] Wang Z, Locantore N, Haldar K, et al. Inflammatory Endotype-associated Airway Microbiome in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Clinical Stability and Exacerbations: A Multicohort Longitudinal Analysis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2021, 203(12): 1488-1502

[5] Zhu R, Xie X, Wang N, et al. The T helper type 17/regulatory T cell imbalance was associated with Ras-GTPase overexpression in patients with pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Immunology, 2019, 157(4): 304-311

[6] Zhang L, Nie X, Luo Z, et al. The Role of Human Leukocyte Antigen-DR in Regulatory T Cells in Patients with Virus-Induced Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [J]. Med Sci Monit, 2021, 27(7): e928051

[7] Ma Y, Chen Y, Zhang N, et al. Efficacy and safety of pulmonary rehabilitation training on lung function, quality of life, and T cell immune function in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial[J]. Ann Palliat Med, 2022, 11(5): 1774-1785

[8] Martí JD, McWilliams D, Gimeno-Santos E. Physical Therapy and Rehabilitation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients Admitted to the Intensive Care Unit [J]. Semin Respir Crit Care Med, 2020, 41(6): 886-898

[9] Raftery AL, Tsantikos E, Harris NL, et al. Links Between Inflammatory Bowel Disease and Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. Front Immunol, 2020, 11(7): 2144

[10] D'Anna SE, Maniscalco M, Cappello F, et al. Bacterial and viral infections and related inflammatory responses in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Ann Med, 2021, 53(1): 135-150

[11] Wang C, Wang H, Dai L, et al. T-Helper 17 Cell/Regulatory T-Cell Imbalance in COPD Combined with T2DM Patients [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2021, 16(2): 1425-1435

[12] Qiu Q, Dan X, Yang C, et al. Increased airway T lymphocyte microparticles in chronic obstructive pulmonary disease induces airway epithelial injury[J]. Life Sci, 2020, 261(15): 118357

[13] Peres A, Dorneles GP, Dias AS, et al. T-cell profile and systemic cytokine levels in overweight-obese patients with moderate to very-severe COPD[J]. Respir Physiol Neurobiol, 2018, 247(11): 74-79

[14] He H, Wang Y, Wu M, et al. Positive Epstein-Barr virus detection and mortality in respiratory failure patients admitted to the intensive care unit[J]. Clin Respir J, 2017, 11(6): 895-900

[15] Uzeloto JS, de Toledo-Arruda AC, Silva BSA, et al. Systemic Cytokine Profiles of $CD4^+$ T Lymphocytes Correlate with Clinical Features and Functional Status in Stable COPD [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2020, 15(2): 2931-2940

[16] Qi X, Chen H, Fu B, et al. LncRNAs NR-026690 and ENST00000447867 are upregulated in $CD4^+$ T cells in patients with acute exacerbation of COPD [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2019, 14(1): 699-711

[17] Wu JJ, Zhang YX, Xu HR, et al. Effect of acupoint application on T lymphocyte subsets in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(16): e19537

[18] Bai Y, Zhou Q, Fang Q, et al. Inflammatory Cytokines and T-Lymphocyte Subsets in Serum and Sputum in Patients with Bronchial Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease [J]. Med Sci Monit, 2019, 25(1): 2206-2210

[19] Wang X, Zhang D, Higham A, et al. ADAM15 expression is increased in lung $CD8^+$ T cells, macrophages, and bronchial epithelial cells in patients with COPD and is inversely related to airflow obstruction[J]. Respir Res, 2020, 21(1): 188

[20] Wang J, Li X, Hou WJ, et al. Endothelial function and T-lymphocyte subsets in patients with overlap syndrome of chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea[J]. Chin Med J (Engl), 2019, 132(14): 1654-1659

[21] Liu CY, Wu JH, Chen ZY, et al. Effect of Doxofylline on Reducing the Inflammatory Response in Mechanically Ventilated Rats with Chronic Obstructive Pulmonary Disease [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2021, 16(3): 2375-2383

[22] Zhuang H, Li N, Chen S, et al. Correlation between level of autophagy and frequency of $CD8^+$ T cells in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Int Med Res, 2020, 48(9): 3001-3008

[23] Li Q, Sun J, Cao Y, et al. Bu-Shen-Fang-Chuan formula attenuates T-lymphocytes recruitment in the lung of rats with COPD through suppressing CXCL9/CXCL10/CXCL11-CXCR3 axis [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 123(5): 109735

(下转第 4699 页)

学杂志, 2015, 95(5): 324-329

[7] 石海平, 黄伟, 罗可, 等. 神经内镜辅助下经鼻蝶窦入路术对垂体瘤患者血清 E, NE, R 及 ATⅡ的影响及其临床疗效 [J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(2): 289-292

[8] Ito H, Onodera H, Sase T, et al. Percutaneous transluminal angioplasty in a patient with internal carotid artery stenosis following gamma knife radiosurgery for recurrent pituitary adenoma[J]. Surg Neurol Int, 2015, 6(Suppl 7): S279-S283

[9] Hondronikos N, Alomari A, Schrader M, et al. Rhinological Consequences of Microsurgical Endonasal-Transsphenoidal Surgery for Pituitary Tumors[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2021, 129(3): 157-162

[10] Bryl M, Woźniak J, Dudek K, et al. The quality of life after transnasal microsurgical and endoscopic resection of nonfunction ing pituitary adenoma[J]. Adv Clin Exp Med, 2020, 29(8): 921-928

[11] 陈露露, 李健, 苏贺先. 神经内镜与神经导航辅助显微镜下经鼻蝶入路垂体腺瘤切除术的临床疗效对比分析[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2016, 21(7): 307-309

[12] 孟宁, 王永和. 不同微创手术方案经鼻蝶治疗垂体瘤的疗效观察[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2015, 22(8): 578-581

[13] Regmi D, Thapa A, Kc B, et al. Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Approach to Pituitary Adenoma: A Multi-disciplinary Approach[J]. J Nepal Health Res Counc, 2017, 15(2): 174-177

[14] 汪璟, 鲁晓杰, 王清, 等. 支持臂固定神经内镜下双鼻孔入路切除垂体腺瘤[J]. 中华神经外科杂志, 2017, 33(5): 494-497

[15] 秦小春, 贾琦, 游洪, 等. 神经内镜与显微镜下经鼻蝶垂体瘤切除术治疗垂体瘤近期疗效的对比[J]. 吉林医学, 2022, 43(3): 629-633

[16] 张溢华. 经鼻蝶入路神经内镜手术治疗侵袭性垂体腺瘤的进展[J]. 中国临床神经外科杂志, 2021, 26(5): 385-387

[17] Wen G, Tang C, Zhong C, et al. Mononostril versus Binostril Endoscopic Transsphenoidal Approach for Pituitary Adenomas: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. PLoS One, 2016, 11(4): e0153397

[18] 王建飞, 石东付, 卢国奇, 等. 经鼻蝶入路神经内镜手术和显微手术治疗垂体腺瘤的疗效 [J]. 中国临床神经外科杂志, 2021, 26(2): 117-118

[19] 周腾渊, 陈来照, 牛小敏, 等. 经鼻蝶入路神经内镜下垂体瘤切除术的疗效研究[J]. 临床神经外科杂志, 2019(2): 134-139

[20] Møller MW, Andersen MS, Glintborg D, et al. Pituitary adenoma[J]. Ugeskr Laeger, 2019, 181(20): V05180331

[21] Zhou Z, Zuo F, Chen X, et al. Risk factors for postoperative cerebrospinal fluid leakage after transsphenoidal surgery for pituitary adenoma: a meta-analysis and systematic review [J]. BMC Neurol, 2021, 21(1): 417

[22] Xue H, Wang X, Yang Z, et al. Risk factors and outcomes of cerebrospinal fluid leak related to endoscopic pituitary adenoma surgery[J]. Br J Neurosurg, 2020, 34(4): 447-452

[23] Kim EH, Moon JH, Kim SH. Clipping Technique for the Repair of the Intraoperative Cerebrospinal Fluid Leakage during Transsphenoidal Pituitary Tumor Surgery [J]. Oper Neurosurg (Hagerstown), 2019, 17(4): 382-388

[24] Huang X, Zhang X, Zhou J, et al. Analysis of risk factors and preventive strategies for intracranial infection after neuroendoscopic transnasal pituitary adenoma resection [J]. BMC Neurosci, 2022, 23(1): 1

[25] 高峰, 杨乐, 麦麦提依明·托合提, 等. 经单侧额下入路显微手术切除嗅沟脑膜瘤效果观察[J]. 肿瘤研究与临床, 2022, 34(2): 142-145

[26] 孙佳桦, 李珺, 卢政荣, 等. 垂体腺瘤术中复合材料填塞预防脑脊液漏疗效分析[J]. 中国临床神经科学, 2021, 29(5): 565-568, 580

[27] 龙潮新, 郭铭, 官春城, 等. 鞍底骨窗大小对经鼻蝶入路垂体瘤切除术的影响分析[J]. 临床神经外科杂志, 2022, 19(2): 156-161, 166

(上接第 4713 页)

[24] Lemaire F, Audonnet S, Perotin JM, et al. The elastin peptide VGVAPG increases $CD4^+$ T-cell IL-4 production in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Respir Res, 2021, 22(1): 14

[25] Meng ZJ, Wu JH, Zhou M, et al. Peripheral blood CD4+ T cell populations by CD25 and Foxp3 expression as a potential biomarker: reflecting inflammatory activity in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2019, 14(2): 1669-1680

[26] Wang X, Zhang D, Higham A, et al. ADAM15 expression is increased in lung $CD8^+$ T cells, macrophages, and bronchial epithelial cells in patients with COPD and is inversely related to airflow obstruction[J]. Respir Res, 2020, 21(1): 188

[27] Grigoletto I, Ramos EMC. Systemic Cytokine Profiles of $CD4^+$ T Lymphocytes Correlate with Clinical Features and Functional Status in Stable COPD [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2020, 15(1): 2931-2940

[28] Kadushkin A, Tahanovich A, Movchan L, et al. Nortriptyline enhances corticosteroid sensitivity of blood T cells from patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Physiol Pharmacol, 2021, 72(5): 159-163

[29] Rodrigues SO, Cunha CMCD, Soares GMV, et al. Mechanisms, Pathophysiology and Currently Proposed Treatments of Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2021, 14(10): 979

[30] Zhu R, Xie X, Wang N, et al. The T helper type 17/regulatory T cell imbalance was associated with Ras-GTPase overexpression in patients with pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Immunology, 2019, 157(4): 304-311