

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.22.012

血清 sPLA2-X、8-羟基-2'-脱氧鸟苷及 hs-CRP 水平诊断慢性阻塞性肺疾病急性加重的价值*

闫雪梅 王丽娟 关晓燕 李海侠 曾艳华

(新疆医科大学第一附属医院医学检验中心 新疆 乌鲁木齐 830000)

摘要 目的:探究血清 sPLA2-X、8-羟基-2'-脱氧鸟苷及 hs-CRP 水平诊断慢性阻塞性肺疾病急性加重的价值。**方法:**随机选取2021年3月~2023年11月在我院进行治疗的 COPD 患者 128 例,以患者是否出现急性加重分为稳定组和 AECOPD 组,其中稳定组 29 例,AECOPD 组 99 例。比较两组研究对象外周血 sPLA2-X、8-OHdG 及 hs-CRP 水平水平差异;COX 比例风险因素回归模型分析 AECOPD 的影响因素,采用 ROC 曲线分析相关指标单独及联合检测诊断 AECOPD 的价值。**结果:**AECOPD 组 FEV₁ 指标显著低于稳定组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。与稳定组相比,AECOPD 组患者外周血 sPLA2-X、8-OHdG 及 hs-CRP 水平均明显升高,差异具有统计学意义($P<0.01$)。外周血 sPLA2-X、8-OHdG、hs-CRP 水平与 GOLD 分级成正相关($P<0.05$),外周血 sPLA2-X、8-OHdG、hs-CRP 水平与 FEV₁/FVC(%)、FEV₁%pred 成负相关($P<0.05$)。采用 COX 比例风险因素回归模型分析,外周血 sPLA2-X、8-OHdG、hs-CRP 均为影响 AECOPD 的独立危险因素。ROC 曲线分析外周血 sPLA2-X、8-OHdG、hs-CRP 诊断 AECOPD 的曲线下面积(AUC)分别为 0.689、0.708、0.642、0.875,联合各指标预测价值明显高于单独检测。**结论:**AECOPD 患者外周血 sPLA2-X、8-OHdG、hs-CRP 水平高表达。外周血 sPLA2-X、8-OHdG、hs-CRP 水平与肺功能严重程度、肺功能指标相关,同时三者可用作诊断 COPD 患者急性加重的潜在预测指标。三者联合具有更高的诊断价值。

关键词:sPLA2-X;8-羟基-2'-脱氧鸟苷;hs-CRP;慢性阻塞性肺疾病急性加重

中图分类号:R563.9 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2023)22-4262-05

The Value of Serum sPLA2-X, 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, and hs-CRP Levels in the Diagnosis of Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*

YAN Xue-mei, WANG Li-juan, GUAN Xiao-yan, LI Hai-xia, ZENG Yan-hua

(Medical Laboratory Center, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830000, China)

ABSTRACT Objective: To explore the value of serum sPLA2-X, 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, and hs CRP levels in diagnosing acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. **Methods:** A total of 128 COPD patients who underwent treatment in our hospital from March 2021 to November 2023 were randomly selected. The patients were divided into a stable group and an AECOPD group based on whether they experienced acute exacerbation. Among them, 29 were in the stable group and 99 were in the AECOPD group. Compare the differences in peripheral blood sPLA2-X, 8-OHdG, and hs CRP levels between the two groups of study subjects; The COX proportional risk factor regression model is used to analyze the influencing factors of AECOPD, and the ROC curve is used to analyze the value of related indicators for individual and combined detection and diagnosis of AECOPD. **Results:** The FEV₁ index in the AECOPD group was significantly lower than that in the stable group, with a statistically significant difference ($P<0.05$). Compared with the stable group, the peripheral blood sPLA2-X, 8-OHdG, and hs CRP levels in the AECOPD group were significantly increased, with statistical significance ($P<0.01$). The levels of sPLA2-X, 8-OHdG, and hs CRP in peripheral blood were positively correlated with GOLD grading ($P<0.05$), while the levels of sPLA2-X, 8-OHdG, and hs CRP in peripheral blood were negatively correlated with FEV₁/FVC (%) and FEV₁% pred($P<0.05$). Using the COX proportional risk factor regression model analysis, peripheral blood sPLA2-X, 8-OHdG, and hs CRP were all independent risk factors affecting AECOPD. The area under the curve (AUC) of peripheral blood sPLA2-X, 8-OHdG, and hs CRP in diagnosing AECOPD using ROC curve analysis were 0.689, 0.708, 0.642, and 0.875, respectively. The combined predictive value of each indicator was significantly higher than that of individual detection. **Conclusion:** The peripheral blood sPLA2-X, 8-OHdG, and hs CRP levels in AECOPD patients are highly expressed. The levels of sPLA2-X, 8-OHdG, and hs CRP in peripheral blood are correlated with the severity of lung function and lung function indicators, and can be used as potential predictive indicators for diagnosing acute exacerbation in COPD patients. The combination of the three has higher diagnostic value.

Key words: sPLA2-X; 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine; hs CRP; Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

Chinese Library Classification(CLC): R563.9 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)22-4262-05

* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金青年基金项目(2018D01C218)

作者简介:闫雪梅(1987-),女,检验技师,从事医学检验工作,E-mail: 894452417@qq.com

(收稿日期:2023-04-23 接受日期:2023-05-18)

前言

COPD 是综合气道、肺实质和血管的一种异常炎症性疾病,以持续性气流受限为主要特征,且气流受限常呈进行性发展。由暴露于香烟烟雾、吸入毒素和基因-环境相互作用引起^[1]。COPD 不仅具有器官特异性特征,还具有全身表现^[2]。慢性阻塞性肺疾病急性加重期 (Acute exacerbation of chronic obstructive disease, AECOPD) 是一种急性起病或急性加重的过程,是慢阻肺患者临床过程中的重要事件,也是患者死亡的重要原因^[3]。急性加重的频率不仅会加速肺功能下降,损害生活质量,还会增加医疗系统负担^[4],因此,AECOPD 的预防、诊断和治疗对 COPD 患者至关重要。分泌性磷脂酶 A2 (sPLA2) 组分泌酶水解磷脂并导致产生多种具有生物活性的脂质介质。sPLA 2 在包括急性肺损伤 (ALI) 和急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 等炎症性疾病的病理生理学中起着重要作用^[5]。8-羟基-2'-脱氧鸟苷 (8-OHdG) 是氧化性 DNA 损伤的终产物。常用作评估氧化应激的生物标志物之一。8-OHdG 在糖尿病、癌症、心血管疾病和稳定期 COPD 中升高^[6]。然而,AECOPD 中的 sPLA 2-X、8-OHdG 水平仍不清楚。本研究旨在探讨 AECOPD 患者 sPLA 2-X、血浆 8-OHdG 水平及其临床诊断价值。

1 材料和方法

1.1 基本资料

随机选取 2021 年 3 月~2023 年 11 月在我院进行治疗的 COPD 患者 128 例,以患者是否出现急性加重分为稳定组和 AECOPD 组,其中稳定组 29 例,AECOPD 组 99 例。

入组标准:① 所有患者均符合关于慢性阻塞性肺疾病的诊断及治疗标准^[6];② 伴有喘息、胸闷、咳嗽加剧、痰量增加、发热以及全身不适、失眠嗜睡等症状;③ 患者精神良好,能够配合治疗;④ 能够正常参与研究;⑤ 所有研究对象及其家属均知情同意并签订知情同意书。

排除标准:① 合并心脏功能和(或)肝肾功能严重不全者;② 病情过于严重不能配合完成肺功能检测;③ 伴有严重间质性肺疾病、免疫系统疾病及感染性疾病等;④ 妊娠期或哺乳期患者。其中急性加重定义为病情从稳定状态急性恶化,表现为呼吸困难加重、痰量增加和/或痰液颜色改变,或这些症状的任何组合以及改变治疗计划的要求

1.2 观察指标

所有研究对象均在入院前后禁饮禁食 10 h 以上,于次日晨起抽取晨起空腹肘正中静脉血 4 mL,静置,使用离心机以 3000 r/min 的速度进行离心,取上层血清,置于 -80℃ 超低温冰箱中冷冻保存,待检。

比较两组患者的临床基本资料,包括年龄、性别、体重质量指数 (Body mass index, BMI)、高血压史、吸烟史、糖尿病史、住院时间、急性生理学与慢性健康状况 II (Acute physiology and chronic health, APACH II) 评分等。

肺功能检测根据操作员的指令,利用肺功能检测仪测定并记录第一秒用力呼气容积 (Forced expiratory volume in the first second, FEV₁)、用力肺活量 (Forced vital capacity, FVC)、FEV₁ 预计值,计算并获得 FEV₁/FVC(%)、FEV₁%pred,根据测定结果

对 COPD 严重程度进行归类,GOLD 1 期,轻度 (FEV₁≥80%); GOLD 2 期,中度 (50%≤FEV₁<80%); GOLD 3 期,严重 (30%≤FEV₁<50%);和 GOLD 4 期,非常严重 (FEV₁<30%) 5 期。

采用双抗体一步夹心法酶联免疫吸附试验检测 sPLA2-X,采用全自动特种蛋白仪对 hs-CRP 进行定量检测。

建立 ROC 曲线,分析 sPLA2-X、8-OHdG 及 hs-CRP 预测慢性阻塞性肺疾病急性加重的价值。

采用 COX 比例风险因素回归模型分析影响 AECOPD 患者急性加重的因素。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 22.0 (SPSS, USA) 用于统计处理。连续变量表示为平均值±标准差或中位数 (四分位距),分类变量数据表示为 [n(%)]。通过学生 t 检验或 Mann-Whitney U 检验分析连续参数,通过 Pearson 卡方检验或 Fisher 精确检验分析分类参数。COX 比例风险因素回归模型分析 AECOPD 的影响因素。使用 Pearson 检验分析外周血 sPLA2-X、8-OHdG、hs-CRP 水平与肺功能指标之间的相关性分析接受者操作特征 (ROC) 分析用于诊断 AECOPD 的预测价值。最大约登指数对应的截断值被认为是最佳截断值 (约登指数 = 敏感性 + 特异性 - 1)。P<0.05 被认为是显著的。

2 结果

2.1 两组患者相关资料比较

两组患者年龄、性别、体重指数、收缩压和舒张压、吸烟状况、吸烟史、GOLD 阶段、FEV₁/FEV₁ 预测百分比、肺活量、FEV₁/FVC 及合并症比较,差异无统计学意义 (P>0.05),但 AECOPD 组 FEV₁ 指标显著低于稳定组,差异具有统计学意义 (P<0.05)。

2.2 两组患者外周血 sPLA2-X、8-OHdG 及 hs-CRP 水平

与稳定组相比,AECOPD 组患者外周血 sPLA2-X、8-OHdG 及 hs-CRP 水平均明显升高,差异具有统计学意义 (P<0.01)。见表 2。

2.3 外周血 sPLA2-X、8-OHdG、hs-CRP 与肺功能分级、肺功能指标的相关性

外周血 sPLA2-X、8-OHdG、hs-CRP 水平与 GOLD 分级成正相关 (P<0.05),外周血 sPLA2-X、8-OHdG、hs-CRP 水平与 FEV₁/FVC(%)、FEV₁%pred 成负相关 (P<0.05)。

2.4 COX 比例风险因素回归模型分析 AECOPD 的影响因素

采用 COX 比例风险因素回归模型分析,外周血 sPLA2-X、8-OHdG、hs-CRP 均为影响 AECOPD 的独立危险因素。见表 4。

2.5 ROC 曲线分析相关指标诊断 AECOPD 的临床价值

ROC 曲线分析外周血 sPLA2-X、8-OHdG、hs-CRP 诊断 AECOPD 的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.689、0.708、0.642、0.875,联合各指标预测价值明显高于单独检测。见表 5。

3 讨论

慢性阻塞性肺疾病是以持续性不完全可逆性气流受限为主要特征的一种慢性炎症性疾病,具有发病率高及死亡率高的特点。AECOPD 是指患者咳嗽、咳痰、呼吸困难等临床表现较基础状态明显加重,或出现脓性痰。目前,关于慢阻肺的发病机

表 1 两组患者相关资料比较

Table 1 Comparison of relevant data between two groups of patients

	Stable group(n=29)	AECOPD group(n=99)	P value
Age (years)	64.86± 7.29	67.49± 7.57	>0.05
Gender (male/female)	16/13	52/47	>0.05
Body mass index (kg/m ²)	24.72± 6.52	24.97± 5.58	>0.05
Systolic pressure (mmHg)	137.49± 9.24	150.53± 9.73	>0.05
Diastolic pressure (mmHg)	61.84± 2.74	62.48± 3.59	>0.05
Smoking Status			>0.05
Current smokers, n	13	24	
Quitter, n	4	32	
Non smokers, n	12	43	
Smoking history (years)	43.54± 17.68	44.88± 16.76	>0.05
GLOD stage (1/2/3/4), n	3/9/13/4	11/27/48/13	>0.05
FEV ₁ (left)	2.27± 0.38	1.76± 0.56	<0.05
FEV ₁ Forecast percentage	58.57± 9.56	49.74± 10.28	>0.05
Vital capacity (L)	3.72± 0.74	3.29± 0.69	>0.05
FEV ₁ /FVC	0.62± 0.17	0.57± 0.25	>0.05
Complication, n(%)			
Cardiovascular disease	21(72.41)	74(74.75)	>0.05
Tumour	1	7	
Pneumonia	2	29	
Diabetes	6	22	
Cerebrovascular disease	5	50	
Hepatopathy	2	13	
Nephropathy	5	19	

表 2 两组患者外周血 sPLA2-X、8-OHdG 及 hs-CRP 水平($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Peripheral blood sPLA2-X, 8-OHdG, and hs CRP levels in two groups of patients($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	sPLA2-X (ng/mL)	8-OHdG (ng/mL)	hs-CRP (mg/mL)
Stable group	29	138.59± 28.46	0.34± 0.08	3.75± 1.28
AECOPD group	99	171.95± 32.46	0.48± 0.09	7.58± 2.89
t		8.654	3.24	13.568
P		<0.001	0.009	<0.001

表 3 外周血 sPLA2-X、8-OHdG、hs-CRP 与肺功能分级、肺功能指标的相关性

Table 3 Correlation between peripheral blood sPLA2-X, 8-OHdG, hs CRP, lung function grading, and lung function indicators

Index		sPLA2-X	8-OHdG	hs-CRP
GOLD grade	r	0.754	0.524	0.653
	P	0.025	0.005	0.018
Lung function indicators				
FEV ₁ /FVC (%)	r	-0.142	-0.354	-0.387
	P	0.042	0.008	0.014
FEV ₁ %pred	r	-0.357	-0.362	-0.283
	P	0.034	0.021	0.017

表 4 COX 比例风险因素回归模型分析 AECOPD 的影响因素

Table 4 COX proportional risk factor regression model analysis of influencing factors for AECOPD

Factor	OR	P	95%CI	
			upper limit	lower limit
sPLA2-X	3.524	0.005	10.852	1.965
8-OhdG	3.729	0.0211	5.875	1.485
hs-CRP	2.826	0.004	7.849	1.658

表 5 ROC 曲线分析相关指标诊断 AECOPD 的临床价值

Table 5 Clinical value of ROC curve analysis related indicators in diagnosing AECOPD

	AUC	95% Confidence Interval	Truncation value	Sensitivity	Specificity
sPLA2-X	0.673	0.566-0.874	159.68(ng/ml)	68.48	62.85
8-OhdG	0.711	0.575-0.918	0.42(ng/ml)	71.59	77.59
hs-CRP	0.598	0.505-0.717	5.76(mg/ml)	68.57	57.86
Tripartite alliance	0.775	0.584-0.863	-	83.96	84.58

制尚不清楚,认为其可能是多种环境因素与自身因素相互作用的结果^[7]。肺细胞毒性机制导致的氧化/抗氧化失衡已被证明在 COPD 的发病机制中发挥重要作用^[8]。氧化/抗氧化平衡是正常生理功能所必需的,但吸入的污染物和其他化学因素会扰乱这种平衡。在正常状态下,内源性抗氧化剂,如超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶、和过氧化氢酶,保护生物体免受氧化损伤。然而,过度的氧化应激会导致线粒体 DNA 损伤和细胞损伤。

8-OHdG 是一种氧化形式的鸟嘌呤,由活性氧(ROS)中的 DNA 中的脱氧鸟苷产生^[9]。8-OHdG 的水平可用于估计氧化性 DNA 损伤。先前的研究表明,8-OHdG 水平会在许多疾病中升高,例如糖尿病、癌症和心血管疾病^[10]。本研究表明,与稳定型 COPD 相比,AECOPD 患者的血浆 8-OHdG 水平升高,研究表明,AECOPD 期间氧化应激增加,8-OHdG 可能是诊断 AECOPD、监测疾病进展和指导治疗的有效标志物^[11-14]。然而,氧化应激与 COPD 疾病严重程度之间的关系仍不确定。先前的研究表明,氧化剂/抗氧化剂的失衡不仅会促进炎症过程,还会对气道阻塞产生不利影响并加速肺功能下降^[15]。目前的结果也为这一观点提供了重要证据。本研究中,8-OHdG 水平与肺功能的严重程度呈正相关,表明过度的氧化应激加速了肺功能的下降。这一发现表明 8-OHdG 可用于评估 AECOPD 的肺活量严重程度。进一步的研究表明,8-OHdG 水平与肺功能严重程度相关。可见 8-OHdG 可用于评估 AECOPD 患者的症状严重程度。

sPLA 2 主要作用于暴露在细胞外的磷脂,例如附近细胞的外质膜、细胞外囊泡或细菌的膜、肺泡表面活性剂等。sPLA 2 可通过改变细胞膜或肺表面活性物质的脂质成分直接影响肺功能,或通过脂质介质的产生间接影响肺功能。除了其生物学功能外,sPLA 2 也已成为 ARDS 的潜在生物标志物^[16],其表达水平在 ARDS 患者以及动物和体外 ALI 模型中显著上调。其中 sPLA 2-X 是作为酶原合成的,需要蛋白水解切割才能激活^[17]。尽管 sPLA 2-X 对主要表面活性剂磷脂 PC 具有高亲和力,但过表达 sPLA 2-X 的小鼠显示呼吸道功能异常最小,具有正常的肺泡结构和未改变的表面活性剂^[18-20]。可能是由于 sPLA 2-X

在生理条件下保持无活性,只有在炎症引发的蛋白水解后才被激活刺激^[21]。

前期研究发现 sPLA 2-X 作为哮喘潜在气道炎症的有效调节剂的作用^[22];一项研究表明,sPLA 2-X 可能参与流感感染引起的急性炎症过程。H1N1 感染后,sPLA 2-X 肺表达增加,而靶向删除 sPLA 2-X 显著增加了存活率。从机制上讲,sPLA 2-X 在炎症早期产生多种炎症脂质介质,并失调适应性免疫系统^[23]。本研究发现外周血 sPLA 2-X 在 AECOPD 患者高水平表达。进一步证实 sPLA 2-X 在气道炎症反应调控中发挥着重要作用。

众所周知,COPD 恶化是由细菌和病毒感染引起的。细胞因子和炎症因子可用于 AECOPD 炎症过程的诊断和评估。研究表明,CRP/PCT 和 CD64 是 AECOPD 中细菌感染的敏感生物标志物^[24]。在炎症刺激期间,它们的表达迅速上调。Brusselle 报道在 AECOPD 期间,氧化应激增强会导致气道全身炎症增加^[25]。本研究发现研究血清 hs-CRP 水平显著升高,证实氧化应激和全身炎症在 AECOPD 期间密切相关。

外周血 sPLA2-X、8-OhdG、hs-CRP 水平与 GOLD 分级成正相关 ($P<0.05$),外周血 sPLA2-X、8-OhdG、hs-CRP 水平与 FEV₁/FVC(%)、FEV₁%pred 成负相关 ($P<0.05$)。采用 COX 比例风险因素回归模型分析,外周血 sPLA2-X、8-OhdG、hs-CRP 均为影响 AECOPD 的独立危险因素。ROC 曲线分析外周血 sPLA2-X、8-OhdG、hs-CRP 诊断 AECOPD 的曲线下面积 (AUC)分别为 0.689、0.708、0.642、0.875,联合各指标的预测价值明显高于单独检测。

综上所述,AECOPD 患者外周血 sPLA2-X、8-OhdG、hs-CRP 水平高表达。外周血 sPLA2-X、8-OhdG、hs-CRP 水平与肺功能严重程度、肺功能指标相关,同时三者可用作诊断 COPD 患者急性加重的潜在预测指标。三者联合具有更高的诊断价值。然而,这是一项探索性研究,样本量小且仅限于一个中心。因此,该结果还需通过大型、多中心、前瞻性临床试验进一步证实。

参考文献(References)

- [1] Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187: 347-365
- [2] Tzortzaki EG, Dimakou K, Neofytou E, et al. Oxidative DNA damage and somatic mutations: a link to the molecular pathogenesis of chronic inflammatory airway diseases [J]. *Chest*, 2012, 141: 1243-1250
- [3] Wong Alyson W M, Gan W Q, Jane B, et al. Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: influence of social factors in determining length of hospital stay and readmission rates [J]. *Canadian Respiratory Journal*, 2016, 15(7): 361-364
- [4] Almagro P, Soriano JB, Cabrera FJ, et al. Short- and medium-term prognosis in patients hospitalized for COPD exacerbation: the CODEX index [J]. *Chest*, 2014, 145: 972-980
- [5] Mouchlis VD, Dennis EA. Phospholipase A₂ catalysis and lipid mediator lipidomics [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2019, 1864: 766-771
- [6] Tabur S, Aksoy SN, Korkmaz H, et al. Investigation of the role of 8-OHdG and oxidative stress in papillary thyroid carcinoma [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36: 2667-2674
- [7] Toledo-Pons N, Cosío, Borja G, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Non-Smokers [J]. *Archivos de Bronconeumología*, 2017, 53(2): 45-46
- [8] Zuo L, He F, Sergakis GG, et al. Interrelated role of cigarette smoking, oxidative stress, and immune response in COPD and corresponding treatments [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2014, 307: L205-218
- [9] Qing X, Shi D, Li X, et al. Prognostic significance of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in solid tumors: a meta-analysis [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 997
- [10] Watanabe S, Li YS, Kawasaki Y, et al. Health examination results and work environment factors affecting urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels [J]. *J Occup Health*, 2021, 63(1): e12210
- [11] 娄满, 王维维, 高春燕, 等. 8-羟基-2'-脱氧鸟苷水平与高血压患者血压控制程度及靶器官损害的相关性 [J]. *中华高血压杂志*, 2022, 30(7): 4
- [12] 张怡人, 陈梦晓, 王毅, 等. SIRT1 调控 Nrf2/HO-1 信号通路对腺毒症诱导的急性肺损伤的影响 [J]. *中华危重病急救医学*, 2023, 35(3): 6
- [13] 闵之藤, 石梦蝶, 殷文军, 等. 复杂电磁环境工作人员尿中 8-羟基脱氧鸟苷和 8-羟基鸟苷水平及其影响因素分析 [J]. *现代预防医学*, 2023, 50(1): 5
- [14] 谢慧, 赵小君, 张玉箫, 等. 黄芪介导 PGC-1 α /Nrf2 通路对年龄相关听力损失保护作用的研究 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2022, (008): 028
- [15] Tkacova R, Kluchova Z, Joppa P, et al. Systemic inflammation and systemic oxidative stress in patients with acute exacerbations of COPD [J]. *Respir Med*, 2007, 101: 1670-1676
- [16] Wang Y, Wang H, Zhang C, et al. Lung fluid biomarkers for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. *Crit Care*, 2019, 23: 43
- [17] Murakami M, Yamamoto K, Miki Y, et al. The roles of the secreted phospholipase A₂ gene family in immunology [J]. *Adv Immunol*, 2016, 132: 91-134
- [18] Gupta A, Prasad A, Mulchandani N, et al. Multifunctional Nanohydroxyapatite-Promoted Toughened High-Molecular-Weight Stereocomplex Poly (lactic acid)-Based Bionanocomposite for Both 3D-Printed Orthopedic Implants and High-Temperature Engineering Applications [J]. *ACS Omega*, 2017, 2(7): 4039-4052
- [19] Di Martino A, Kucharczyk P, Capakova Z, et al. Enhancement of temozolomide stability by loading in chitosan-carboxylated polylactide-based nanoparticles [J]. *J Nanopart Res*, 2017, 19(2): 71
- [20] Olejnik O, Masek A. Bio-Based Packaging Materials Containing Substances Derived from Coffee and Tea Plants [J]. *Materials (Basel)*, 2020, 13(24): 5719
- [21] Ohtsuki M, Taketomi Y, Arata S, et al. Transgenic expression of group V, but not group X, secreted phospholipase A₂ in mice leads to neonatal lethality because of lung dysfunction [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281: 36420-36433
- [22] Nolin JD, Murphy RC, Gelb MH, et al. Function of secreted phospholipase A₂ group-X in asthma and allergic disease [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2019, 1864(1): 827-837
- [23] Kelvin AA, Degousee N, Banner D, et al. Lack of group X secreted phospholipase A₂ increases survival following pandemic H1N1 influenza infection [J]. *Virology*, 2014 454-455: 78-92
- [24] Qian W, Huang GZ. Neutrophil CD64 as a marker of bacterial infection in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Immunol Invest*, 2016, 45: 490-503
- [25] Brusselle GG, Joos GF, Bracke KR. New insights into the immunology of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Lancet*, 2011, 378: 1015-1026