

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.10.016

COPD 急性加重期呼气冷凝液中性粒细胞趋化性增加与气道免疫功能障碍的关系 *

毛菊丹·阿扎提¹ 马永华¹ 徐 锐¹ 古丽班努¹ 刘米莉^{2Δ}

(1 新疆维吾尔自治区人民医院老年医学中心 新疆 乌鲁木齐 830000;

2 新疆维吾尔自治区人民医院急救中心 新疆 乌鲁木齐 830000)

摘要 目的:探讨 COPD 急性加重期(AECOPD)呼气冷凝液中性粒细胞趋化性增加与气道免疫功能障碍的关系。**方法:**2018 年 4 月到 2021 年 5 月选择在本院诊治的 COPD 患者 88 例作为研究对象,包括 AECOPD 患者 48 例(急性组)与 COPD 缓解期患者 40 例(缓解组),检测两组中性粒细胞氧化吞噬百分率、呼气冷凝液 CCL18 与 CC16 含量、外周血 T 淋巴细胞亚群水平,同时记录气道总粘性阻力、气道总阻抗、近端气道粘性阻力等指标并进行相关性分析。**结果:**急性组的中性粒细胞氧化吞噬百分率低于缓解组($P<0.05$)。急性组的呼气冷凝液 CCL18、CC16 含量与气道总粘性阻力、气道总阻抗、近端气道粘性阻力高于缓解组($P<0.05$)。急性组的 CD4⁺T 淋巴细胞比例低于缓解组,CD8⁺T 淋巴细胞高于缓解组($P<0.05$)。二分类 Logistic 回归分析结果显示:中性粒细胞氧化吞噬百分率、气道总阻抗、CD4⁺T 淋巴细胞比例、呼气冷凝液 CCL18 为导致 AECOPD 发生的重要因素($P<0.05$)。**结论:**AECOPD 患者伴随有呼气冷凝液 CCL18、CC16 含量增加与中性粒细胞氧化吞噬百分率降低,还伴随有气道阻力增加与免疫功能降低,中性粒细胞氧化吞噬百分率、气道总阻抗、CD4⁺T 淋巴细胞比例、呼气冷凝液 CCL18 为导致 AECOPD 发生的重要因素。

关键词:慢性阻塞性肺疾病;呼气冷凝液;中性粒细胞;趋化因子;气道阻力

中图分类号:R563 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2022)10-1875-04

The Relationship between Increased Chemotaxis of Neutrophils in Expiratory Condensate and Airway Immune Dysfunction during COPD Exacerbation*

Maojudan·Azhati¹, MA Yong-hua¹, XU Rui¹, Gulibannu¹, LIU Mi-li^{2Δ}

(1 Geriatric Center, Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital, Urumqi, Xinjiang, 830000, China;

2 Emergency Center, Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital, Urumqi, Xinjiang, 830000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between increased chemotaxis of neutrophils in expiratory condensate and airway immune dysfunction during the acute exacerbation of COPD (AECOPD) period. **Methods:** From April 2018 to May 2021, 88 cases of COPD patients diagnosed and treated in this hospital were selected as the research objects that included 48 cases of AECOPD patients (acute group) and cases of 40 COPD patients in remission (remission group). The percentage of neutrophil oxidative phagocytosis, expiratory condensate CCL18 and CC16 content, peripheral blood T lymphocyte subgroup levels were detected, and recorded the total airway viscous resistance, total airway resistance, proximal airway viscous resistance and other indicators and given correlation analyzed. **Results:** The percentage of oxidative phagocytosis of neutrophils in the acute group were lower than that in the remission group ($P<0.05$). The contents of expiratory condensate CCL18, CC16 and total airway viscous resistance, total airway resistance, proximal airway viscous resistance in the acute group were higher than those in the remission group ($P<0.05$). The proportion of CD4⁺T lymphocytes in the acute group were lower than that in the remission group ($P<0.05$), and the ratio of CD8⁺T lymphocytes were higher than that in the remission group ($P<0.05$). The results of binary logistic regression analysis showed that the percentage of neutrophil oxidative phagocytosis, total airway impedance, the proportion of CD4⁺T lymphocytes, and expiratory condensate CCL18 were important factors leading to the occurrence of AECOPD ($P<0.05$). **Conclusion:** Patients with AECOPD are accompanied by increasing in the content of expiratory condensate CCL18 and CC16 and decreasing in the percentage of neutrophil oxidative phagocytosis, as well as increasing in airway resistance and decreasing in immune function, the percentage of neutrophil oxidative phagocytosis, total airway impedance, The ratio of CD4⁺T lymphocytes and expiratory condensate CCL18 are important factors leading to the occurrence of AECOPD.

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease; Expiratory condensate; Neutrophils; Chemokines; Airway resistance

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

Article ID:1673-6273(2022)10-1875-04

* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2021D01C163)

作者简介:毛菊丹·阿扎提(1989-),女,硕士研究生,主治医师,研究方向:老年医学,电话:18699102382,E-mail:maojudan8970@163.com

Δ 通讯作者:刘米莉(1988-),女,硕士研究生,主治医师,研究方向:急诊重症方向,电话:15894665905,E-mail:maojudan8970@163.com

(收稿日期:2021-10-09 接受日期:2021-10-31)

前言

慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是呼吸系统常见和多发性慢性病,可严重影响患者肺功能,导致其日常生活能力和生活质量严重下降^[1]。COPD急性加重期(Acute exacerbation of COPD, AECOPD)是指COPD患者出现持续呼吸道恶化症状,主要表现为咳痰量增多,可伴有发热、气促、低氧血症、高碳酸血症、呼吸性酸中毒等症状^[2,3]。AECOPD的具体发病机制尚不明确,但与免疫功能异常、氧化应激损伤、炎症反应等多种因素有关^[4]。呼气冷凝液是用于研究AECOPD可溶性标志物、抗氧化物、过敏原等生物递质的重要方法,具有可重复性强、安全、无创等优点。中性粒细胞的聚集活化是AECOPD发生的重要环节之一,中性粒细胞及其多种组分也参与了AECOPD的发生与发展^[5,6]。Clara细胞蛋白(Clara cell protein, CC16)、肺部活化调节趋化因子(Pulmonary and activation regulated chemokine, CCL18)在肺部可大量表达,具有一定的抗炎、免疫抑制等综合作用,诱导T淋巴细胞到达炎症部位而参与人首次免疫应答反应,其表达水平可受炎症因子刺激而升高^[7,8]。同时AECOPD患者的免疫功能下降

可导致氧化/抗氧化系统失衡,易造成患者肺功能不断恶化,会加重气道炎症反应^[9]。本文探讨了COPD急性加重期呼气冷凝液中中性粒细胞趋化性增加与气道免疫功能障碍的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2018年4月到2021年5月选择在本院诊治的COPD患者88例作为研究对象,包括AECOPD患者48例(急性组)与COPD缓解期患者40例(缓解组)。

纳入标准:符合AECOPD、COPD缓解期等相关诊断标准^[10];医院伦理委员会批准此次研究;所有患者均签署知情同意书;近期未接受激素治疗;小学及其以上文化水平。

排除标准:精神疾病患者;合并原发性免疫系统疾病者;妊娠与哺乳期妇女;伴有其他呼吸系统疾病者;合并恶性肿瘤患者。

两组患者的第1秒用力呼气容积(Forced expiratory volume in one second, FEV₁)、性别、年龄、体重指数、收缩压、舒张压等对比差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 两组一般资料对比

Table 1 Comparison of general data between the two groups

Groups	n	FEV ₁ (%)	Gender (Male/female)	Age (years)	Body mass index (kg/m ²)	Systolic blood pressure (mmHg)	Diastolic blood pressure (mmHg)
Acute group	48	53.22±4.29	26/22	66.23±2.23	21.89±2.89	132.20±18.22	81.44±9.14
Ease group	40	53.32±5.11	22/18	66.11±2.19	22.39±1.04	132.11±19.42	80.99±10.42

1.2 样本采集

在呼气冷凝液采集前,患者漱口并清洁口腔,保持平静呼吸状态,将收集器预冷20 min,通过咬口器呼吸20 min,将收集的呼气冷凝液融化后在-80℃冰箱保存待测。同时抽取患者的空腹肘静脉血2-3 mL,4℃放置1 h后,1000 rpm离心10 min,取上层血清于-80℃冰箱保存待测。

1.3 观察指标

(1)采用流式细胞仪(美国贝克曼库尔特有限公司,Cytomics FC 500)检测与计算两组患者血液样本中性粒细胞的氧化吞噬百分率。

(2)采用酶联免疫法检测呼气冷凝液CCL18、CC16含量,检测试剂盒购自上海华大基因,严格按照说明书进行操作。

(3)采用Masterscreen肺功能测定仪(德国Jaeger公司)测

量两组的气道总粘性阻力、气道总阻抗、近端气道粘性阻力等指标。

(4)采用流式细胞仪检测两组治疗前后外周血T淋巴细胞亚群水平,包括CD4⁺T淋巴细胞、CD8⁺T淋巴细胞分布情况。

1.4 统计方法

统计软件为SPSS23.00软件,计数数据用百分比表示,对比为卡方 χ^2 分析,计量数据用均数±标准差,对比为t检验,相关性分析采用二分类Logistic回归分析,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 中性粒细胞氧化吞噬百分率对比

急性组的中性粒细胞氧化吞噬百分率低于缓解组($P<0.05$)。见表2。

表2 两组中性粒细胞氧化吞噬百分率对比(% ,均数±标准差)

Table 2 Comparison of percentage of neutrophil oxidative phagocytosis between the two groups (% , mean± standard deviation)

Groups	n	Neutrophils oxidative phagocytosis percentage
Acute group	48	93.48±2.27*
Ease group	40	96.22±3.28

Note: compared with the ease group, * $P<0.05$.

2.2 呼气冷凝液CCL18、CC16含量对比

急性组的呼气冷凝液CCL18、CC16含量高于缓解组($P<0.05$)。见表3。

2.3 气道阻力对比

急性组的气道总粘性阻力、气道总阻抗、近端气道粘性阻力高于缓解组($P<0.05$)。见表4。

表 3 两组呼气冷凝液 CCL18、CC16 含量对比(pg/mL, 均数±标准差)

Table 3 Comparison of content of CCL18 and CC16 in expiratory condensate between the two groups (pg/ mL, mean± standard deviation)

Groups	n	CCL18	CC16
Acute group	48	19.33±2.48*	2.77±0.38*
Ease group	40	16.87±2.11	1.98±0.33

Note: compared with the ease group, * $P<0.05$.

表 4 两组气道阻力对比(Kpa/L.s, 均数±标准差)

Table 4 Comparison of airway resistance between the two groups (Kpa/L.s, mean±standard deviation)

Groups	n	Total airway viscosity resistance	Total airway impedance	End airway viscosity resistance
Acute group	48	0.42±0.03*	0.40±0.02*	0.46±0.03*
Ease group	40	0.37±0.04	0.36±0.01	0.38±0.03

Note: compared with the ease group, * $P<0.05$.

2.4 T 淋巴细胞亚群变化对比

细胞高于缓解组($P<0.05$)。见表 5。

急性组的 CD4⁺T 淋巴细胞比例低于缓解组, CD8⁺T 淋巴

表 5 两组 T 淋巴细胞亚群变化对比(% , 均数±标准差)

Table 5 Comparison of T lymphocyte subsets between the two groups (% , mean±standard deviation)

Groups	n	CD4 ⁺	CD8 ⁺
Acute group	48	26.33±1.42	36.54±1.55
Ease group	40	30.28±1.46	31.98±1.09

Note: compared with the ease group, * $P<0.05$.

2.5 相关性分析

气冷凝液 CCL18 为导致 AECOPD 发生的重要因素($P<0.05$)。

在 88 例患者中, 二分类 Logistic 回归分析结果显示: 中性粒细胞氧化吞噬百分率、气道总阻抗、CD4⁺T 淋巴细胞比例、呼

见表 6。

表 6 导致 AECOPD 发生的多因素分析(n=88)

Table 6 Multivariate analysis of AECOPD occurrence (n=88)

Indexs	β	SE	Wald	OR(%95CI)	P
Neutrophils oxidative phagocytosis percentage	0.485	0.067	5.387	3.472(1.747-5.682)	0.007
Exhale the condensate CCL18	0.334	0.144	8.193	4.222(1.224-6.029)	0.000
Proportion of CD4 ⁺ T lymphocytes	0.553	0.072	4.583	3.114(1.438-5.666)	0.014
Total airway impedance	0.493	0.033	8.921	2.482(1.498-7.001)	0.000

3 讨论

COPD 是呼吸系统疾病中的常见病和多发病, 也是目前全球致残和致死率较高的疾病之一。AECOPD 是 COPD 患者病情的恶化, 也是肺气道、实质和间质肺血管的慢性炎症性疾病, 主要由反复感染引起^[11]。AECOPD 患者即使白天无明显低氧血症, 但睡眠相关低氧血症也可能导致白天持久的肺动脉高压^[12]。AECOPD 的发病原因及机制目前仍尚未完全明确, 但与吸烟、环境污染、细菌感染等多种因素有关^[13]。本研究显示: 急性组的中性粒细胞氧化吞噬百分率低于缓解组; 急性组的呼气冷凝液 CCL18、CC16 含量高于缓解组, 表明 AECOPD 患者多伴有呼气冷凝液 CCL18、CC16 含量增加与中性粒细胞氧化吞噬百分率降低。这一结果与 Maselli D J^[14]的报道具有一致性。进一步从机制上分析可知, CCL18、CC16 在 COPD 发病机制中

起重要作用, 二者均可促进炎症介质的表达, 因此具有较强的促炎作用。特别是 AECOPD 患者受炎症、感染、氧化应激等因素影响, 机体肺泡 - 毛细血管通透性加强, 可导致 CCL18、CC16 表达增强, 并释放进入呼气冷凝液中, 继而引起机体呼气冷凝液中 CCL18、CC16 水平升高^[15, 16]。中性粒细胞与 COPD 的发病过程息息相关, 特别是中性粒细胞胞质内细胞毒性物质的广泛表达可导致 COPD 患者病情加重, 诱发 AECOPD 的发生^[17, 18]。

近年来 AECOPD 作为一个系统性炎症性疾病的特征日趋显著, 气道、肺实质及肺血管的慢性炎症是 AECOPD 的特征性改变。其中 T 淋巴细胞、中性粒细胞、巨噬细胞等多种炎症细胞均参与了 AECOPD 的发病过程^[19]。目前临床公认评价 AECOPD 患者肺功能的指标为气流持续受限型, 例如 FEV1 % 能有效反映气流受限严重程度, 但主观性较强, 且很难得到持续性稳定结果。外周血 T 淋巴细胞亚群的检测可用于评估机体

细胞免疫状况,其中 CD8⁺ 可抑制细胞免疫功能,而 CD4⁺ 促进细胞免疫功能^[20]。本研究显示:急性组的气道总粘性阻力、气道总阻抗、近端气道粘性阻力高于缓解组;急性组的 CD4⁺T 淋巴细胞比例低于缓解组,CD8⁺T 淋巴细胞高于缓解组,表明 AECOPD 患者多伴有气道阻力增加与免疫功能降低。这一结果与 Wu JJ^[21]以及 Wu SH^[22]的具有一致性。从机制上分析,气道阻力能较全面的反映受试者的呼吸动力学特征与气道阻塞性质,且能有效协助判断肺通气功能减退状况。AECOPD 患者多存在免疫功能下降,表现为 CD4⁺T 淋巴细胞比例下降,CD4⁺T 淋巴细胞比例上升,且机体免疫功能与炎症反应等密切相关^[23]。

AECOPD 患者主要以中老年为主,多伴有免疫反应的减弱,主要同机体慢性气道变态反应炎症相关,遗传、炎症、吸烟、年龄等因素均可引起 AECOPD^[24,25]。本研究二分类 Logistic 回归分析结果显示:中性粒细胞氧化吞噬百分率、气道总阻抗、CD4⁺T 淋巴细胞比例、呼气冷凝液 CCL18 为导致 AECOPD 发生的重要因素。这一结果与 Deng L^[26]以及 Rong B^[27]的研究结果具有一致性。从机制上分析,呼气冷凝液的临床检测具有安全性好、无创、可重复性强等特点,对呼气冷凝液中相关因子的检测可反映呼吸道局部的炎症状态。CCL18 是一种表达于肺部的巨噬细胞、树突细胞的炎症趋化因子,能诱导 T 巴细胞到达炎症部位,从而调节机体免疫反应。同时 CCL18 的高表达也可促进细胞黏附分子、纤溶酶原激活物抑制剂的表达,促进单核细胞的增殖、活化、向血管内皮细胞的迁移和黏附等功能,活化的巨噬细胞与血管内皮细胞和平滑肌细胞的相互作用,诱导基质降解酶的产生,从而促使血管收缩、血栓形成,最终引发 AECOPD^[28,29]。COPD 以气流受限为特征,同时伴有气道异常,气道总阻抗可作为评价 AECOPD 发生的重要指标^[30]。CD4⁺ 可对细胞免疫起到促进作用,可有效评价气道炎症、氧化应激状况,CD4⁺T 淋巴细胞病理降低表明机体系统性炎症反应增强,也伴随有呼吸道局部的炎症反应^[31]。本研究也存在一定不足,没有纳入正常健康组,各组别例数比较少,将在后续研究中进行探讨。

总之,AECOPD 患者伴随有呼气冷凝液 CCL18、CC16 含量增加与中性粒细胞氧化吞噬百分率降低,还伴随有气道阻力增加与免疫功能降低,因此,中性粒细胞氧化吞噬百分率、气道总阻抗、CD4⁺T 淋巴细胞比例、呼气冷凝液 CCL18 为导致 AECOPD 发生的重要因素。

参考文献(References)

- [1] 陈丽展,吴翔,张艳,等. 盐酸氨溴索对烟所致慢性阻塞性肺疾病大鼠肺组织细胞凋亡和血管重塑的作用机制研究[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(15): 27-33
- [2] Bouza E, Alvar A, Almagro P, et al. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Spain and the different aspects of its social impact: a multidisciplinary opinion document [J]. Rev Esp Quimioter, 2020, 33(1): 49-67
- [3] Brightling C, Greening N. Airway inflammation in COPD: progress to precision medicine[J]. Eur Respir J, 2019, 54(2): 89-92
- [4] Cassady S J, Reed R M. Pulmonary Hypertension in COPD: A Case Study and Review of the Literature[J]. Medicina (Kaunas), 2019, 55

- (8): 991-999
- [5] Castaldi P J, Boueiz A, Yun J, et al. Machine Learning Characterization of COPD Subtypes: Insights From the COPDGene Study[J]. Chest, 2020, 157(5): 1147-1157
- [6] Fermont J M, Masconi K L, Jensen M T, et al. Biomarkers and clinical outcomes in COPD: a systematic review and meta-analysis [J]. Thorax, 2019, 74(5): 439-446
- [7] Franssen F M, Alter P, Bar N, et al. Personalized medicine for patients with COPD: where are we? [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2019, 14(9): 1465-1484
- [8] Gergianaki I, Kampouraki M, Williams S, et al. Assessing spirituality: is there a beneficial role in the management of COPD?[J]. NPJ Prim Care Respir Med, 2019, 29(1): 23-29
- [9] Gut-Gobert C, Cavaillès A, Dixmier A, et al. Women and COPD: do we need more evidence?[J]. Eur Respir Rev, 2019, 28(151): 345-349
- [10] Wei B, Tian T, Liu YG. IL-10 Combined with NGAL Has Diagnostic Value for AECOPD Combined with AKI [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2020, 26(15): 637-644
- [11] Hou W, Hu S, Li C, et al. Cigarette Smoke Induced Lung Barrier Dysfunction, EMT, and Tissue Remodeling: A Possible Link between COPD and Lung Cancer[J]. Chest, 2019, 20(9): 2025636
- [12] Linden D, Guo-Parke H, Coyle P V, et al. Respiratory viral infection: a potential "missing link" in the pathogenesis of COPD[J]. Eur Respir Rev, 2019, 28(151): 223-229
- [13] López-Campos J L, Quintana Gallego E, Carrasco Hernández L. Status of and strategies for improving adherence to COPD treatment [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2019, 14(2): 1503-1515
- [14] Maselli D J, Bhatt S P, Anzueto A, et al. Clinical Epidemiology of COPD: Insights From 10 Years of the COPDGene Study [J].Chest, 2019, 156(2): 228-238
- [15] Lu Y, Chang R, Yao J, et al. Effectiveness of long-term using statins in COPD - a network meta-analysis[J]. Respir Res, 2019, 20(1): 17-21
- [16] Marklund S, Bui K L, Nyberg A. Measuring and monitoring skeletal muscle function in COPD: current perspectives [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2019, 14(9): 1825-1838
- [17] Narendra DK, Hanania NA. Targeting IL-5 in COPD [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2019, 16(14): 1045-1051
- [18] Jasper AE, McIver WJ, Sapely E, et al. Understanding the role of neutrophils in chronic inflammatory airway disease [J]. F1000Res, 2019, 26(8): 557
- [19] Müllerova H, Polkey M I, Wilkinson I B, et al. Subtyping COPD by Using Visual and Quantitative CT Imaging Features[J]. Thorax, 2020, 157(1): 47-60
- [20] Bożek A, Rogala B. IgE-dependent sensitization in patients with COPD[J]. Ann Agric Environ Med, 2018, 25(3): 417-420
- [21] 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
- [22] Wu SH, Shyu LJ, Li CH, et al. Better airway resistance reduction profile in intubated COPD patients by personalized bronchodilator dosing: A pilot randomized control trial [J]. Pulm Pharmacol Ther, 2018, 49(2): 134-139

- 2020, 104(11): 1488-1491
- [16] 刘爽, 孔凡宏, 施歌. 尼莫地平联合拉坦前列素治疗原发性开角型青光眼的疗效及对房水 EPO ET-1 sCD44 的影响 [J]. 河北医学, 2019, 25(1): 25-29
- [17] 卞洪俊, 王秀明, 盛峰, 等. 曲伏前列素滴眼液对原发性开角型青光眼患者眼压、眼部血流动力学及不良反应的影响[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2019, 16(6): 70-73
- [18] Li T, Lindsley K, Rouse B, et al. Comparative Effectiveness of First-Line Medications for Primary Open-Angle Glaucoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis [J]. *Ophthalmology*, 2016, 123(1): 129-140
- [19] 陈光胜, 王冬梅, 阳昇, 等. 拉坦前列素、曲伏前列素及贝美前列素滴眼液治疗原发性开角型青光眼降眼压效果比较[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(2): 445-446
- [20] 王颖, 牛辉, 李军, 等. 曲伏前列素滴眼液联合复方丹参片对老年青光眼患者房水屏障功能及 MMP2 水平的影响[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(32): 6326-6328, 6352
- [21] 胡海涛, 高文红, 王红, 等. 复明片在糖尿病视网膜病变患者视网膜光凝术后的应用效果分析[J]. 四川医学, 2020, 41(3): 285-289
- [22] 蔡金玲, 郭玉兰, 刘磊. 复明片联合长春胺治疗青光眼的价值评估[J]. 河北医药, 2019, 41(12): 1801-1804
- [23] 欧晨, 宋厚盼, 杨毅敬, 等. 基于网络药理学探讨枸杞子治疗视网膜色素变性的作用机制[J]. 世界中医药, 2021, 16(8): 1192-1197
- [24] 王一鸣, 王兴录. 人参多糖提取分离及药理作用研究进展[J]. 东北农业科学, 2021, 46(2): 103-107, 119
- [25] 姜威, 李晶峰, 高久堂, 等. 石决明的化学成分及药理作用[J]. 吉林中医药, 2015, 35(3): 272-274
- [26] 张郎芳, 郭蕊, 刘永丽, 等. 闭角型青光眼患者红细胞免疫功能与 EPO 和 ET-1 的相关性[J]. 国际眼科杂志, 2019, 19(3): 422-425
- [27] 梁宗宝, 吴瑜瑜, 郭茂生. 可溶性 CD44 分子对原发性开角型青光眼患者小梁网细胞凋亡的影响[J]. 中国实用眼科杂志, 2012, 30(6): 750-755
- [28] 李蓓, 郑燕林, 刘文舟. 中药复明片治疗原发性开角型青光眼视功能损害的疗效研究[J]. 国际眼科杂志, 2007, 7(1): 269-273
- [29] 陈博宇, 刘迎庆, 安慧琴. 复明片联合 EX-Press 引流器植入术治疗新生血管性青光眼疗效及对房水和血清中 VEGF、EPO、IL-6 表达的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(30): 3320-3323
- [30] 张迎书. 中药复明片对不同证型原发性开角型青光眼的视神经损伤的疗效观察[J]. 中国药物与临床, 2012, 12(2): 256-257

(上接第 1878 页)

- [23] O'donnell D E, Milne K M, James M D, et al. Dyspnea in COPD: New Mechanistic Insights and Management Implications [J]. *Adv Ther*, 2020, 37(1): 41-60
- [24] Wang J, Chai J, Sun L, et al. The sputum microbiome associated with different sub-types of AECOPD in a Chinese cohort [J]. *BMC Infect Dis*, 2020, 20(1): 610
- [25] Shi L, Zhu B, Xu M, et al. Selection of AECOPD-specific immunomodulatory biomarkers by integrating genomics and proteomics with clinical informatics [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2018, 34(2): 109-123
- [26] Deng L, Yan J, Xu H, et al. Prediction of exacerbation frequency of AECOPD based on next-generation sequencing and its relationship with imbalance of lung and gut microbiota: a protocol of a prospective cohort study[J]. *BMJ Open*, 2021, 11(9): e047202
- [27] Rong B, Fu T, Rong C, et al. Association between serum CCL-18 and IL-23 concentrations and disease progression of chronic obstructive pulmonary diseases[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 17756
- [28] Prins H J, Duijkers R, Van Der Valk P, et al. CRP-guided antibiotic treatment in acute exacerbations of COPD in hospital admissions[J]. *Eur Respir J*, 2019, 53(5): 789-792
- [29] Rzadkiewicz M, Nasiłowski J. Psychosocial Interventions for Patients with Severe COPD-An Up-to-Date Literature Review [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2019, 55(9): 224-229
- [30] Farmer A J, Woldhuis R R. COPD-derived fibroblasts secrete higher levels of senescence-associated secretory phenotype proteins [J]. *NPJ Prim Care Respir Med*, 2021, 76(5): 508-511
- [31] Szucs B, Szucs C, Petrekanits M, et al. Molecular Characteristics and Treatment of Endothelial Dysfunction in Patients with COPD: A Review Article[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18): 1113-1119