

微炎症状态与慢性阻塞性肺疾病患者病情严重程度的研究进展

陈欧丽, 王桢黎

(四川大学华西医院 呼吸与危重症医学科, 四川 成都, 610041)

摘要: 慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种常见的呼吸系统疾病,具有很高的发病率和病死率。目前, COPD的发病机制尚无明确定论。微炎症状态是指由于细菌、病毒、真菌感染等原因导致的某些病原体在体内生长繁殖,引起局部组织和全身性炎症反应,表现为全身循环中炎症标志蛋白及炎症细胞因子轻度持续增高。本文对微炎症状态与COPD的相关文献报道进行综述,总结微炎症状态导致机体促炎和抗炎机制,可造成肺部组织细胞的缺血和缺氧性破坏与损伤,进一步加剧肺部损伤。微炎症状态常见的C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)以及白细胞介素(IL)等炎症因子与COPD病情严重程度密切相关,可能促进病情进展,持续影响患者肺功能、动脉血气及营养状况。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病; 微炎症状态; 病情严重程度; C反应蛋白; 肿瘤坏死因子- α

中图分类号: R 563; R 446; R 364.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2024)06-139-04 **DOI:** 10.7619/jcmp.20234154

Research progress of microinflammatory state and disease severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease

CHEN Ouli, WANG Zhenli

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, Sichuan, 610041)

Abstract: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a common respiratory system disease, with high incidence rate and mortality. So far, the pathogenesis of COPD has not been clearly determined. Microinflammatory state refers to the growth and reproduction of certain pathogens in the body due to bacteria, viruses and fungi infections, which causes inflammatory response of local tissues and the whole body, it is manifested by a slight and continuous increase of inflammatory marker proteins and inflammatory cytokines in systemic circulation. This article reviewed the literature on microinflammatory state and COPD. It is concluded that microinflammatory state will lead to the imbalance of proinflammatory and anti-inflammatory mechanisms, which can cause ischemic and hypoxic destruction and injury of lung tissue cells, and further aggravate lung injury. The common inflammatory factors such as C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α), and interleukin (IL) in microinflammatory state are closely related to the severity of COPD, which may promote disease progression, continuously affect lung function, arterial blood gas and nutritional status of patients.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; microinflammatory state; disease severity; C-reactive protein; tumor necrosis factor- α

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种持续性慢性气道疾病,多因肺部长长期受到吸烟、空气污染、职业粉尘等有害气体或有害颗粒的侵害,导致异常炎症反应,从而使气道由于持续的气流受限而发生阻塞。COPD还可能由于肺部炎症不断加重,导致炎症细胞因子过度分泌,最终影响全身,

恶化为全身性炎症疾病^[1]。据全球疾病负担研究项目^[2]估计,2020年COPD将位居全球死亡原因的第3位,COPD患者的死亡主要发生在急性加重期,若能在COPD早期采取有效措施控制病情进展,对改善预后具有重要意义。微炎症状态发生机制尚不明确,目前普遍认为该反应是单核

和巨噬细胞系统持续活化的结果。微炎症状态主要表现为全身血液循环中炎症蛋白、炎症性细胞因子升高,处于非显性炎症状态,随时可能会发生各种并发症,影响机体多个系统功能^[3]。大量文献资料发现,微炎症状态与 COPD 病情发生、发展具有重要意义,现将其综述如下。

1 微炎症状态概述

微炎症状态的发生机制尚不明确,目前普遍认为该反应是单核和巨噬细胞系统持续活化的结果。微炎症状态是指由于细菌、病毒、真菌感染等原因,导致某些病原体在体内生长繁殖,引起局部组织和全身性炎症反应,表现为全身循环中炎症标志蛋白及炎症细胞因子轻度持续增高^[4]。常见的微炎症状态炎症因子包括 C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)以及白细胞介素(IL)。

2 病原体感染与微炎症状态的关系

微炎症状态一般是指机体有感染病灶,但尚未出现炎症反应的状态,常见的感染病灶有呼吸道感染、消化道感染等。研究^[5]发现,下呼吸道革兰阴性菌感染后易发生全身炎症反应综合征;另有研究^[6]发现,腹膜透析患者幽门螺杆菌感染会加重患者微炎症状态和营养不良,抗幽门螺杆菌治疗对改善微炎症状态和营养不良有利。

3 微炎症状态在 COPD 的临床意义

COPD 是一种慢性气道炎症性疾病,多种炎症细胞、细胞因子和炎症介质参与了 COPD 的形成。这些炎症细胞被激活后,释放多种介质破坏肺结构或促进中立细胞炎症的反应,造成机体促炎和抗炎系统紊乱。

3.1 微炎症状态与 COPD 患者肺功能的关系

临床上 COPD 肺功能主要分为 4 个级别:1 级为肺功能会出现轻度受限,通常患者会伴有轻微咳嗽、咳痰及气短表现;2 级为患者症状有可能逐渐进展,气短和胸闷表现比较明显;3 级为肺功能受损更加明显,有可能出现呼吸困难,甚至是活动时喘憋加重;4 级为严重肺功能受限,患者会有呼吸衰竭,甚至心力衰竭症状^[7]。相关研究^[8]报道,NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NLRP3)炎性小体在 COPD 患者肺功能恶化中起重要作用。另有研究^[9]报道,随着 COPD 分级的增加,COPD 患者肺功能损伤逐渐加重,且机体内 IL-12、CD3⁺及 CD4⁺/CD8⁺水平逐渐降低,与肺

功能指标呈正相关;IL-8 及血清淀粉样蛋白 A(SAA)水平逐渐上升,与肺功能指标呈负相关。相关研究^[10]报道,COPD 并发肺部感染患者中炎症因子和 Th17 呈高表达,Treg 呈低表达,炎症因子和 Th17、Treg 介导的炎症反应可影响患者肺功能。

3.2 微炎症状态与 COPD 患者动脉血气的关系

呼吸衰竭和右心衰竭是 COPD 患者常见的临床症状,而脉搏血氧饱和度(SpO₂)监测和动脉血气分析是 2 种病症的重要检查手段之一^[11]。呼吸困难是 COPD 患者临床最常见的症状表现,尤其是劳力性呼吸困难是最早出现的症状,如何进行氧疗是困扰 COPD 患者的棘手问题。COPD 患者缺氧情况分为 2 种,一种是单纯缺氧而二氧化碳正常,另一种是伴二氧化碳升高的缺氧。动脉血气分析是临床医学常用的诊断患者体内是否存在酸碱失衡以及缺氧的重要指标,亦是急救或大型手术监护的重要指标之一。相关研究^[12]报道,COPD 患者血氧饱和度存在显著变化,炎症评分与 COPD 患者血氧饱和度存在一定相关性。

3.3 微炎症状态与 COPD 患者营养状况的关系

营养不良、体质量下降、骨骼肌功能障碍被视为 COPD 最重要的全身反应。COPD 患者常伴有不同程度营养不良,若体内蛋白质消耗量超过 20%,可持续影响或损害患者呼吸功能,导致肺部感染概率增高^[13]。CARRETERO GÓMEZ J 等^[14]研究报道,COPD 患者的炎症状态可能会影响其营养状况。

4 微炎症状态相关细胞因子与 COPD 病情严重程度的关系

4.1 CRP

CRP 基因位于染色体 1(1q23.2),是小型 pentraxins 家族成员,具有 224 个氨基酸,分子量为 25 106 Da。CRP 是一种机体出现病原微生物侵入时,肝脏大量合成的急性时相反应蛋白,属于非特异性炎症标志物,具有激活补体,调理吞噬细胞功能、清除损伤、坏死组织和外来病原体的作用^[15-16]。目前,临床已将 CRP 作为一种敏感血清生物标志物以跟踪以炎症为特征的疾病病程。

既往多项研究报道,COPD 患者血清 CRP 水平存在明显变化,LIN T L 等^[17]研究对急性加重期、稳定期以及健康人群的血清 CRP 进行对比分析,结果发现,与健康对照组比较,不论 COPD 患者处于急性加重期还是治疗后的病情稳定期,血清 CRP 水平均显著升高,且随着疾病的发展,

CRP水平显著上升。HASSAN A等^[18]研究招募了104例伊斯兰堡希法国际医院内科呼吸门诊就诊的COPD患者,所有患者均测量血浆CRP水平,并计算第1秒用力呼气容积与用力肺活量的比值以量化疾病的严重程度。结果发现,COPD患者病情严重程度与升高的CRP水平直接相关。PANDEY S等^[19]研究从一家三级保健医院的呼吸内科招募70例COPD患者和70例健康对照者,探讨COPD患者和健康对照者CRP水平,结果发现,与健康对照者比较,COPD患者CRP水平显著升高。以上研究表明,COPD患者处于微炎症状态,且微炎症状态与病情进展相互影响,微炎症状态越严重,释放的CRP浓度越高,促进病情进一步发展。

4.2 TNF- α

TNF- α 基因定位于6p21.4,长约3.6 kbp,有4个外显子和3个内含子。TNF- α 是一种对各种细胞类型具有多效作用的细胞因子,是炎症反应的主要调节剂,参与多种炎症疾病和自身免疫性疾病的发生、发展过程。TNF- α 的主要作用是调节免疫细胞功能,作为一种内源性致热原,能够促使发热,引起细胞凋亡,诱使细胞产生IL-1和IL-6,引发炎症^[20-22]。

既往研究报道,COPD患者血清TNF- α 水平存在明显变化,如MIR H等^[23]研究报道,COPD患者血清TNF- α 水平高于健康人群。SINGH S等^[24]研究分析了COPD病情严重程度与潜在生物标志物的相关性,结果发现,与健康对照者比较,COPD患者TNF- α 水平显著升高,且随着病情严重程度的增加,血清TNF- α 水平逐渐升高。KUBYSHEVA N等^[25]研究发现,TNF- α 可能参与COPD的全身炎症机制和气道阻塞疾病的发生,且其水平的增加可能与COPD和支气管哮喘的支气管开放受损有关。FENG Q等^[26]研究报道,TNF- α 敲除能够引起COPD患者肺损伤,激活丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)途径可以减轻肺损伤,从而延缓COPD进程。总结以上研究,COPD患者处于微炎症状态,且微炎症状态与病情进展相互影响,微炎症状态越严重,释放炎症因子TNF- α 越多,促进病情进一步发展。

4.3 IL-10

IL-10基因位于第1号染色体,基因组包括5个外显子和4个内含子。IL-10是一种多细胞源、多功能的细胞因子,能够调节细胞生长和分化,几乎所有单核巨噬细胞都是IL-10的靶细胞。

IL-10是一种抗炎细胞因子,在抑制Th1反应中起重要作用;除了抗炎作用外,IL-10还能增强免疫功能,如促进B细胞产生免疫球蛋白,并加快NK细胞和CD8⁺T细胞和胸腺细胞的增殖^[27]。IL-10能够靶向先天和适应性免疫反应,并发挥免疫抑制功能,缓解由于体内过度炎症因子释放造成的免疫炎症状态失衡,而引发组织损伤,尤其是感染和炎症消退阶段,维持肠道微生物的体内平衡^[28]。

多项研究报道,COPD患者血清IL-10水平存在明显变化,如焦文好等^[29]研究发现,急性加重期IL-10水平低于稳定组和对照组;JIANG S H等^[30]研究发现,稳定期COPD患者血清IL-10水平下调,且IL-10水平与COPD病情严重程度呈负相关。WEI B等^[31]的研究报道,IL-10水平与AECOPD并发急性肾损伤密切相关,受试者工作特征(ROC)曲线显示,IL-10对AECOPD合并AKI有较好的诊断价值。

4.4 IL-6

IL-6基因位于染色体7p15-21,包括4个内含子和5个外显子。IL-6是与炎症相关最为典型的细胞因子,过度和持续的分泌失调对急性全身炎症反应和慢性免疫介导性疾病病理机制中发挥着重要作用。组织、细胞受伤、慢性感染、烧伤或内部损伤后,IL-6通过神经内分泌系统释放的激素会引起免疫反应^[32]。IL-6是目前临床检测感染性疾病的常用指标,在机体抗感染免疫反应中起着重要作用,临床主要表现为发病时IL-6水平增高^[33]。

多项研究报道COPD患者血清IL-6水平存在明显变化,如何添标等^[34]研究发现,相较于健康人群,慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者的血清IL-6水平会出现异常升高,且与患者肺通气功能密切相关,肺功能受损越严重的患者,血清IL-6水平越高。许词等^[35]研究报道,IL-6、CRP在COPD合并垂体激素缺乏症(CPHD)患者血清中呈高水平状态,IL-6、CRP与COPD合并CPHD患者病情严重程度相关。相关研究^[36]报道,IL-6通过可溶性IL-6受体的反式信号传导,在IL-6水平升高的促进下,作用于人黑素瘤缺乏因子2(AIM2)炎症小体的上游,增强肺气肿中AIM2炎症小体的表达,促进肺气肿进展。WEI Y Y等^[37]研究报道显示,采用酶联免疫吸附试验检测COPD患者血清Muc5ac浓度显著升高,并与IL-6呈正相关;采用苏木素-伊红(HE)、AB-PAS和免疫组织化学法(IHC)染色观察COPD患者气管黏液分泌过多情况;IL-6处理

组的 Muc5ac 水平升高, 而 IL-6 Ab 处理组的 Muc5ac 水平降低; IL-6 Ab 通过诱导 Nrf2 核转位显著减轻 COPD 气道黏液的高水平分泌, 因此 IL-6Ab 可能通过改善 COPD 患者的气流受限成为 IL-6 诱导的气道黏液高分泌的新型治疗剂。以上研究表明, COPD 患者处于微炎症状态, 且微炎症状态与病情进展相互影响, 微炎症状态越严重, 释放的炎症因子 IL-6 越多, 从而促进病情进一步发展。

5 小结

COPD 是一种慢性气道炎症性疾病, 微炎症状态导致机体促炎和抗炎机制失衡, 造成肺组织细胞缺血和缺氧性破坏与损伤, 进一步加剧肺部损伤。微炎症状态常见的 CRP、TNF- α 以及 IL 等炎症因子与 COPD 病情严重程度密切相关, 微炎症状态可能会促进病情发展, 可能会持续影响患者肺功能、动脉血气及营养状况。微炎症状态在 COPD 中的作用机制尚需进一步采用临床研究深入分析, 以期 COPD 的预防、治疗提供新的思路。

参考文献

- [1] 翁光平, 邱丽莉, 王艳波. 慢阻肺急性加重期患者血清 IL-37 水平与免疫失衡的相关性[J]. 标记免疫分析与临床, 2021, 28(8): 1387-1391, 1420.
- [2] YANG I A, JENKINS C R, SALVI S S. Chronic obstructive pulmonary disease in never-smokers; risk factors, pathogenesis, and implications for prevention and treatment[J]. Lancet Respir Med, 2022, 10(5): 497-511.
- [3] WU J H, GUO N F, CHEN X L, *et al.* Coexistence of micro-inflammatory and macrophage phenotype abnormalities in chronic kidney disease[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2020, 13(2): 317-323.
- [4] 吴芳, 王福诩, 龙欣, 等. 维持性血液透析患者生活质量与蛋白质能量消耗和微炎症状态的相关性研究[J]. 国际泌尿系统杂志, 2021, 41(2): 225-229.
- [5] 董晨明, 赵健雄, 李培杰, 等. 院内 G⁻菌感染后全身炎症反应综合征的研究[J]. 中国危重病急救医学, 2003(11): 666-668.
- [6] 赵云侠, 陈文. 腹膜透析患者幽门螺杆菌感染及其对微炎症、营养状态的影响[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(3): 531-535.
- [7] CELLI B R, FABBRI L M, AARON S D, *et al.* An updated definition and severity classification of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: the Rome proposal[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2021, 204(11): 1251-1258.
- [8] 陈忠仁, 欧宗兴, 王蕾, 等. NLRP3 炎性小体与慢性阻塞性肺疾病大鼠肺功能相关性研究[J]. 临床肺科杂志, 2020, 25(8): 1167-1170.
- [9] 钱建德, 宦才娟. 不同分级慢性阻塞性肺疾病患者免疫功能、炎症因子水平及其与肺功能的关系分析[J]. 浙江医学, 2021, 43(13): 1435-1438, 1443.
- [10] 张晶, 梁晓嵘, 郝俊萍, 等. 慢性阻塞性肺疾病伴肺部感染者相关细胞因子的表达及其与肺功能的关系[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(13): 1954-1958.
- [11] 黄莺, 皮小芹, 陈小茜. CPAP 联合维生素营养支持治疗新生儿呼吸衰竭的效果观察[J]. 湖北医学院学报, 2019, 34(4): 388-391.
- [12] ARIKAN-AYYILDIZ Z, KARAMAN M, FIRINCI F, *et al.* Effects of inhaled L-arginine administration in a murine model of acute asthma[J]. Iran J Allergy Asthma Immunol, 2014, 13(5): 317-323.
- [13] SAINT-CRIQ V, LUGO-VILLARINO G, THOMAS M. Dysbiosis, malnutrition and enhanced gut-lung axis contribute to age-related respiratory diseases[J]. Ageing Res Rev, 2021, 66: 101235.
- [14] CARRETERO GÓMEZ J, MAFÉ NOGUEROLES M C, GARRACHÓN VALLO F, *et al.* Inflammation, malnutrition, and SARS-CoV-2 infection: a disastrous combination[J]. Rev Clin Esp, 2020, 220(8): 511-517.
- [15] KORN T, HILTENSBERGER M. Role of IL-6 in the commitment of T cell subsets[J]. Cytokine, 2021, 146: 155654.
- [16] KANG S J, NARAZAKI M, METWALLY H, *et al.* Historical overview of the interleukin-6 family cytokine[J]. J Exp Med, 2020, 217(5): e20190347.
- [17] LIN T L, CHEN W W, DING Z R, *et al.* Correlations between serum amyloid A, C-reactive protein and clinical indices of patients with acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Clin Lab Anal, 2019, 33(4): e22831.
- [18] HASSAN A, JABBAR N. C-reactive protein as a predictor of severity in chronic obstructive pulmonary disease: an experience from a tertiary care hospital[J]. Cureus, 2022, 14(8): e28229.
- [19] PANDEY S, GARG R, KANT S, *et al.* Vitamin D, C-reactive protein, and oxidative stress markers in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Tzu Chi Med J, 2021, 33(1): 80-86.
- [20] JANG D I, LEE A H, SHIN H Y, *et al.* The role of tumor necrosis factor alpha (TNF- α) in autoimmune disease and current TNF- α inhibitors in therapeutics[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(5): 2719.
- [21] DUAN Y W, CHEN S X, LI Q Y, *et al.* Neuroimmune mechanisms underlying neuropathic pain: the potential role of TNF- α -necroptosis pathway[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(13): 7191.
- [22] DAS S S, SINGH S K, VERMA P, *et al.* Mitigating inflammation using advanced drug delivery by targeting TNF- α in lung diseases[J]. Future Med Chem, 2022, 14(2): 57-60.
- [23] MIR H, KOUL P A, BHAT D, *et al.* A case-control study of tumor necrosis factor-alpha promoter polymorphism and its serum levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease in Kashmir, North India[J]. Lung India, 2020, 37(3): 204-209.
- [24] SINGH S, VERMA S K, KUMAR S, *et al.* Correlation of severity of chronic obstructive pulmonary disease with potential biomarkers[J]. Immunol Lett, 2018, 196: 1-10.

- 105(11): 1504 – 1509.
- [29] BRAGA-MELE R, CHANG D, DEWEY S, *et al.* Multifocal intraocular lenses: relative indications and contraindications for implantation[J]. *J Cataract Refract Surg*, 2014, 40(2): 313 – 322.
- [30] CHANDRA K K, MALHOTRA C, JAIN A K, *et al.* Effect of decentration on the quality of vision: comparison between aspheric balance curve design and posterior aspheric design intraocular lenses[J]. *J Cataract Refract Surg*, 2022, 48(5): 576 – 583.
- [31] SCHALLHORN S C, HETTINGER K A, PELOUSKOVA M, *et al.* Reply: effect of residual astigmatism on uncorrected visual acuity and patient satisfaction in pseudophakic patients[J]. *J Cataract Refract Surg*, 2021, 47(11): 1493 – 1494.
- [32] LIU Y Q, ZHAO J Y, HU Y P, *et al.* Comparison of the visual performance after implantation of three aberration-correcting aspherical intraocular lens[J]. *Curr Eye Res*, 2021, 46(3): 333 – 340.
- [33] FERGUSON T J, RANDLEMAN J B. Cataract surgery following refractive surgery: principles to achieve optical success and patient satisfaction[J]. *Surv Ophthalmol*, 2024, 69(1): 140 – 159.
- [34] LIU Y Y, GAO Y F, LIU R J, *et al.* Influence of angle kappa-customized implantation of rotationally asymmetric multifocal intraocular lens on visual quality and patient satisfaction[J]. *Acta Ophthalmol*, 2020, 98(6): e734 – e742.
- [35] LIN P M, XU J, MIAO A, *et al.* A comparative study on the accuracy of IOL calculation formulas in nanophthalmos and relative anterior microphthalmos [J]. *Am J Ophthalmol*, 2023, 245: 61 – 69.
- [36] KENNY P I, KOZHAYA K, TRUONG P, *et al.* Performance of IOL calculation formulas that use measured posterior corneal power in eyes following myopic laser vision correction[J]. *J Cataract Refract Surg*, 2024, 50(1): 7 – 11.
- [37] AL-SHYMALI O, ALIÓ DEL BARRIO J L, MCALINDEN C, *et al.* Multifocal intraocular lens exchange to monofocal for the management of neuroadaptation failure [J]. *Eye Vis*, 2022, 9(1): 40.
- [38] 王丽萍, 陈友, 邱飞岳. 基于感知学习的成人弱视在线训练系统的设计[J]. *计算机工程与科学*, 2010, 32(3): 151 – 154.
- [39] WARING G O, HUNKELER J D, LINDSTROM R L. Evaluation of Computer Based Primary Visual Cortex Training After Aspheric Monofocal, Multifocal, and Accommodating IOL Implantation[J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2010, 51(13): 4575.
- [40] PIÑERO D P, MOLINA-MARTIN A, RAMÓN M L, *et al.* Preliminary evaluation of the clinical benefit of a novel visual rehabilitation program in patients implanted with trifocal diffractive intraocular lenses: a blinded randomized placebo-controlled clinical trial[J]. *Brain Sci*, 2021, 11(9): 1181.
- [41] WANG M Y, XIAO W. Congenital cataract: progress in surgical treatment and postoperative recovery of visual function[J]. *Eye Sci*, 2015, 30(1): 38 – 47.

(本文编辑: 梁琬 钱锋)

(上接第 142 面)

- [25] KUBYSHEVA N, BOLDINA M, ELISEEVA T, *et al.* Relationship of serum levels of IL-17, IL-18, TNF- α , and lung function parameters in patients with COPD, asthma-COPD overlap, and bronchial asthma[J]. *Mediators Inflamm*, 2020, 2020: 4652898.
- [26] FENG Q, YU Y Z, MENG Q H. Blocking tumor necrosis factor- α delays progression of chronic obstructive pulmonary disease in rats through inhibiting MAPK signaling pathway and activating SOCS3/TRAF1 [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(5): 1311.
- [27] NAGATA K, NISHIYAMA C. IL-10 in mast cell-mediated immune responses: anti-inflammatory and proinflammatory roles [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4972.
- [28] OUYANG W, O' GARRA A. IL-10 family cytokines IL-10 and IL-22: from basic science to clinical translation[J]. *Immunity*, 2019, 50(4): 871 – 891.
- [29] 焦文好, 尚家璐, 李树霞. 慢性阻塞性肺疾病患者血清补体 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 5 与肺功能及炎症反应相关性研究[J]. *陕西医学杂志*, 2019, 48(12): 1616 – 1618, 1621.
- [30] JIANG S H, SHAN F L, ZHANG Y W, *et al.* Increased serum IL-17 and decreased serum IL-10 and IL-35 levels correlate with the progression of COPD [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018, 13: 2483 – 2494.
- [31] WEI B, TIAN T, LIU Y G. IL-10 combined with NGAL has diagnostic value for AECOPD combined with AKI [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2020, 15: 637 – 644.
- [32] QING H, DESROULEAUX R, ISRANI-WINGER K, *et al.* Origin and function of stress-induced IL-6 in murine models [J]. *Cell*, 2020, 182(6): 1660.
- [33] KANG S J, TANAKA T, NARAZAKI M, *et al.* Targeting interleukin-6 signaling in clinic [J]. *Immunity*, 2019, 50(4): 1007 – 1023.
- [34] 何添标, 黎艳聪, 袁健志. AECOPD 患者血清 PCT、IL-6、CRP 水平与肺通气功能的相关性研究[J]. *海南医学院学报*, 2019, 25(6): 447 – 450.
- [35] 许词, 贾彦巍. IL-6、NT-proBNP、CRP 对 COPD 合并 PHPD 患者病情严重程度的预测价值 [J]. *保健医学研究与实践*, 2022, 19(11): 47 – 51.
- [36] RUWANPURA S M, MCLEOD L, DOUSHA L F, *et al.* Cross-talk between IL-6 trans-signaling and AIM2 inflammasome/IL-1 β axes bridge innate immunity and epithelial apoptosis to promote emphysema [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(36): e2201494119.
- [37] WEI Y Y, ZHANG D W, YE J J, *et al.* Interleukin-6 neutralizing antibody attenuates the hypersecretion of airway mucus via inducing the nuclear translocation of Nrf2 in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2022, 152: 113244.

(本文编辑: 周冬梅 钱锋)