

本文引用:谷青青,王志霞,高新愿,等.慢性阻塞性肺疾病患者血清 Clara 细胞分泌蛋白、转化生长因子- β_1 水平与肺功能的相关性[J].新乡医学院学报,2020,37(7):652-656. DOI:10.7683/xyxyxb.2020.07.013.

【临床研究】

慢性阻塞性肺疾病患者血清 Clara 细胞分泌蛋白、转化生长因子- β_1 水平与肺功能的相关性

谷青青,王志霞,高新愿,高静,袁晓梅
(新乡医学院第一附属医院呼吸内科,河南 卫辉 453100)

摘要: 目的 探讨慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者血清 Clara 细胞分泌蛋白(CC16)、转化生长因子- β_1 (TGF- β_1) 水平与肺功能的相关性。方法 选择 2018 年 5 月至 2019 年 7 月新乡医学院第一附属医院呼吸内科收治的 COPD 患者 100 例为观察对象(COPD 组),并按照气流受限程度的肺功能分级将 COPD 组患者分为轻中度组($n=39$)、重度组($n=40$)和极重度组($n=21$);另选择同期体检健康者 50 例为对照组。所有受试者于入组当天抽取空腹肘静脉血,检测血清 CC16、TGF- β_1 水平,并采用肺功能检测仪检测肺功能。采用 Spearman 相关分析 COPD 患者血清 CC16、TGF- β_1 与第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV1% pred)、第 1 秒用力呼气容积与用力肺活量比值(FEV1/FVC)的相关性,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 CC16、TGF- β_1 在 COPD 中的诊断价值。结果 COPD 组患者的 FEV1% pred、FEV1/FVC 显著低于对照组($Z=-8.813$ 、 -9.967 , $P<0.05$)。COPD 组患者血清 CC16 水平低于对照组,血清 TGF- β_1 水平高于对照组($Z=-7.288$ 、 -7.144 , $P<0.05$)。COPD 重度组和极重度组患者血清 CC16 水平低于 COPD 轻中度组($P<0.05$),COPD 极重度组患者血清 CC16 水平低于 COPD 重度组($P<0.05$);COPD 重度组和极重度组患者血清 TGF- β_1 水平高于 COPD 轻中度组($P<0.05$),COPD 极重度组患者血清 TGF- β_1 水平高于 COPD 重度组($P<0.05$)。COPD 患者血清 CC16 水平与 FEV1% pred、FEV1/FVC % 呈正相关($r=0.819$ 、 0.684 , $P<0.01$),血清 TGF- β_1 水平与 FEV1% pred、FEV1/FVC % 呈负相关($r=-0.821$ 、 -0.761 , $P<0.01$)。CC16 诊断 COPD 的 ROC 曲线下面积为 0.866($P<0.05$),临界值为 $98.13 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$,灵敏度为 72.0%,特异度为 98.0%,约登指数为 0.72;TGF- β_1 诊断 COPD 的 ROC 曲线下面积为 0.858($P<0.05$),临界值为 $688.20 \text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$,灵敏度为 74.0%,特异度为 96.0%,约登指数为 0.70。结论 血清 CC16、TGF- β_1 水平与 COPD 患者肺功能有相关性,对 COPD 具有一定的诊断价值,可用于 COPD 患者气流受限程度的评估,有望成为辅助 COPD 临床诊断的新型生物标志物。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病;Clara 细胞分泌蛋白;转化生长因子- β_1 ;肺功能;诊断价值

中图分类号: R563 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2020)07-0652-05

Correlation between serum clara cell secretory protein, transforming growth factor- β_1 levels and pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary disease

GU Qingqing, WANG Zhixia, GAO Xinyuan, GAO Jing, YUAN Xiaomei

(Department of Respiratory Medicine, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Weihui 453100, Henan Province, China)

Abstract: **Objective** To investigate the correlation between serum clara cell secretory protein(CC16), transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1) levels and pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary disease(COPD). **Methods** One hundred patients with COPD admitted to Department of Respiratory, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University were selected as subjects. According to the lung function classification of the airflow limitation, the patients were divided into mild-moderate group ($n=39$), severe group ($n=40$) and extremely severe group ($n=21$); and 50 healthy persons in the same period were selected as control group. The fasting elbow venous blood of all subjects was extracted on the day of enrollment, and the serum CC16 and TGF- β_1 levels were detected. The lung function was detected by lung function tester. The correlation between serum CC16, TGF- β_1 and one second forced expiratory volume as a percentage of the expected value (FEV1% pred), ratio of forced expiratory volume in one second to forced vital capacity (FEV1/FVC) in patients with COPD was analyzed by Spearman correlation. Receiver operating characteristic(ROC) curve was used to analyze the diagnostic

DOI:10.7683/xyxyxb.2020.07.013

收稿日期:2019-12-16

基金项目:新乡医学院第一附属医院博士基金资助项目(编号:xyyf2014BS-013)。

作者简介:谷青青(1998-),女,河南平顶山人,硕士研究生在读,研究方向:呼吸系统疾病。

通信作者:袁晓梅(1973-),女,回族,河南卫辉人,博士,副主任医师,硕士研究生导师,研究方向:呼吸系统疾病;E-mail:y13653733617@sina.com。

value of serum CC16 and TGF- β_1 in COPD. **Results** The FEV1% pred and FEV1/FVC in the COPD group were significantly lower than those in the control group ($Z = -8.813, -9.967; P < 0.05$). The serum CC16 level in the COPD group was lower than that in the control group, and the serum TGF- β_1 level was higher than that in the control group ($Z = -7.288, -7.144; P < 0.05$). The serum CC16 level in the severe and extremely severe groups was lower than that in the mild-moderate group ($P < 0.05$), and the serum CC16 level in the extremely severe group was lower than that in the severe group ($P < 0.05$). The serum TGF- β_1 level of COPD patients in the severe and extremely severe groups was higher than that in the mild-moderate group ($P < 0.05$), and the serum TGF- β_1 level of COPD patients in the extremely severe group was higher than that in the severe group ($P < 0.05$). The serum CC16 level was positively correlated with FEV1% pred and FEV1/FVC% ($r = 0.819, 0.684; P < 0.01$), and serum TGF- β_1 level was negatively correlated with FEV1% pred and FEV1/FVC% in COPD patients ($r = -0.821, -0.761; P < 0.01$). The area under the ROC curve of CC16 level for the diagnosis of COPD was 0.866 ($P < 0.05$), the critical value was $98.13 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, the sensitivity was 72.0%, the specificity was 98.0%, and the Youden index was 0.72; the area under the ROC curve of TGF- β_1 level for the diagnosis of COPD was 0.858 ($P < 0.05$), the critical value was $688.20 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$, the sensitivity was 74.0%, the specificity was 96.0%, and the Youden index was 0.70. **Conclusion** The levels of serum CC16 and TGF- β_1 are correlated with the lung function of COPD patients. They have certain diagnostic value in the diagnosis of COPD and can be used to evaluate the severity of airflow limitation in COPD patients. It is expected to become a new biomarker to assist clinical diagnosis of COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; clara cell secretory protein; transforming growth factor- β_1 ; pulmonary function; diagnostic value

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 具有较高的致残率和致死率, 常由慢性支气管炎、阻塞性肺气肿等疾病进展所致, 最终出现不可逆的气流受阻^[1]。慢性呼吸道炎症细胞浸润、不同程度的呼吸道重塑是呼吸道阻塞的病理基础, 也是疾病发展的原因^[2]。Clara 细胞分泌蛋白 (clara cell secretory protein, CC16) 是肺特异性分泌蛋白, 可通过抗炎、抗氧化和抗纤维化等作用预防阻塞性呼吸道疾病的发生, 呼吸道上皮细胞 CC16 低表达与 COPD 肺部炎症加重和呼吸道重塑的形成有关^[3]。转化生长因子- β_1 (transforming growth factor- β_1 , TGF- β_1) 是与呼吸系统疾病相关的一类生长因子, 主要通过 Smad 信号转录途径介导细胞生长调控、细胞外基质沉积和上皮间质转化, 异常的 TGF- β 信号通路可参与 COPD 呼吸道炎症和重塑的发生、发展, 抑制 TGF- β_1 的表达可减缓呼吸道重塑形成^[4]。目前已有关于血清 CC16、TGF- β_1 与肺功能的相关性研究, 但二者与 COPD 患者肺功能的相关性尚不明确, 且二者对 COPD 诊断价值的研究亦较少。本研究通过探讨 COPD 患者血清 CC16、TGF- β_1 水平与其肺功能的相关性, 并分析二者在 COPD 中的诊断价值, 旨在为 COPD 严重程度评估及诊断提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 5 月至 2019 年 7 月新乡医学院第一附属医院呼吸内科收治的 COPD 患者 100 例为观察对象, 其中男 60 例, 女 40 例; 年龄 $46 \sim 82 (66.22 \pm 5.47)$ 岁; 吸烟 60 例。纳入标准: (1) 符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南 (2013 年修订版)》关于 COPD 的诊断标准^[5]; (2) 意识清楚, 行

为配合; (3) 患者自愿参加本研究。排除标准: (1) 患有可导致气流受限的疾病, 如支气管哮喘、间质性肺纤维化、肺癌等; (2) 患有严重感染、心血管疾病、肝肾疾病、严重自身免疫性疾病; (3) 患有精神疾病, 有交流、认知障碍者。按照气流受限程度的肺功能分级^[5]将 COPD 组患者分为轻中度组 ($n = 39$)、重度组 ($n = 40$) 和极重度组 ($n = 21$)。并选择同期体检健康者 50 例为对照组, 男 30 例, 女 20 例; 年龄 $50 \sim 78 (64.30 \pm 5.47)$ 岁; 吸烟 29 例。2 组受试者的年龄、性别、吸烟比例比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究获得医院医学伦理委员会批准, 受试者均了解本研究相关信息并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 血清 CC16 和 TGF- β_1 水平测定 2 组受试者均于入组当天抽取空腹肘静脉血 $3 \sim 5 \text{ mL}$, 室温静置 $1 \sim 2 \text{ h}$ 至血清析出, 将析出的血清 $3000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 15 min , 收取上清液置于 $-80 \text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱保存待检。应用酶联免疫吸附试验法检测血清 CC16、TGF- β_1 水平, 试剂盒为上海西唐生物科技有限公司产品, 严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.2.2 肺通气功能检查 2 组受试者均由肺功能检查室的同一专业技术人员使用 RSF900 肺功能检测仪 (德国耶格公司) 严格按照肺功能检查操作方法进行检测。肺功能检测指标包括: 第 1 秒用力呼气容积与用力肺活量的比值 (ratio of forced expiratory volume in one second to forced vital capacity, FEV1/FVC%)、第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比 (one second forced expiratory volume as a percentage of the expected value, FEV1% pred)。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 21.0 软件进行统计分析,图像由 GraphPad Prism 8 软件绘制。正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验;不符合正态分布的计量资料以中位数和四分位数表示 [$M(P_{25}, P_{75})$],组间比较采用非参数检验;采用 Spearman 相关分析血清 CC16、TGF-β₁ 水平与肺功能的相关性;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;血清 CC16、TGF-β₁ 在 COPD 中的诊断价值采用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析,曲线下面积采用非参数检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 COPD 组和对照组受试者肺功能比较 结果见表 1。COPD 组患者的 FEV1% pred、FEV1/FVC% 显著低于对照组,差异有统计学意义 ($Z = -8.813$ 、 -9.967 , $P < 0.05$)。

表 1 COPD 组和对照组受试者肺功能比较

Tab.1 Comparison of lung function between the COPD group and control group $M(P_{25}, P_{75})$

组别	<i>n</i>	FEV1% pred /%	FEV1/FVC /%
对照组	50	81.10(73.88,86.90)	78.50(75.25,82.59)
COPD 组	100	43.60(32.48,56.70)	53.21(48.39,65.01)
<i>Z</i>		-8.813	-9.967
<i>P</i>		<0.05	<0.05

2.2 COPD 组和对照组受试者血清 CC16、TGF-β₁ 水平比较 结果见表 2。COPD 组患者血清 CC16 水平低于对照组,血清 TGF-β₁ 水平高于对照组,差异有统计学意义 ($Z = -7.288$ 、 -7.144 , $P < 0.05$)。

表 2 COPD 组和对照组受试者血清 CC16、TGF-β₁ 水平比较

Tab.2 Comparison of serum CC16 and TGF-β₁ levels between the COPD group and control group $M(P_{25}, P_{75})$

组别	<i>n</i>	CC16/(μg · L ⁻¹)	TGF-β ₁ /(ng · L ⁻¹)
对照组	50	109.99(104.50,116.78)	647.75(610.47,670.22)
COPD 组	100	82.32(73.94,102.30)	729.82(676.93,756.31)
<i>Z</i>		-7.288	-7.144
<i>P</i>		<0.05	<0.05

2.3 不同程度 COPD 患者血清 CC16、TGF-β₁ 水平比较 结果见表 3。COPD 重度组和极重度组患者血清 CC16 水平低于 COPD 轻中度组,COPD 极重度组患者血清 CC16 水平低于 COPD 重度组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。COPD 重度组和极重度组患者血清 TGF-β₁ 水平高于 COPD 轻中度组,COPD 极重度组患者血清 TGF-β₁ 水平高于 COPD 重度组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 3 不同程度 COPD 患者血清 CC16、TGF-β₁ 水平比较
Tab.3 Comparison of serum CC16 and TGF-β₁ levels in patients with different degrees $M(P_{25}, P_{75})$

组别	<i>n</i>	CC16/(μg · L ⁻¹)	TGF-β ₁ /(ng · L ⁻¹)
轻中度组	39	103.48(87.65,113.58)	657.99(642.55,715.63)
重度组	40	79.57(70.65,86.74) ^a	735.86(718.36,754.59) ^a
极重度组	21	60.08(49.81,75.70) ^{ab}	782.59(757.69,785.86) ^{ab}

注:与轻中度组比较^a $P < 0.05$;与重度组比较^b $P < 0.05$ 。

2.4 COPD 患者血清 CC16、TGF-β₁ 水平与肺功能的相关性 COPD 组患者血清 CC16 水平与 FEV1% pred、FEV1/FVC % 呈正相关 ($r = 0.819$ 、 0.684 , $P < 0.01$),血清 TGF-β₁ 水平与 FEV1% pred、FEV1/FVC % 呈负相关 ($r = -0.821$ 、 -0.761 , $P < 0.01$)。

2.5 血清 CC16、TGF-β₁ 水平对 COPD 的诊断价值 结果见图 1、图 2。CC16 诊断 COPD 的 ROC 曲线下面积为 0.866(95% 可信区间为 0.81 ~ 0.92; $P < 0.05$),临界值为 98.13 μg · L⁻¹,灵敏度为 72.0%,特异度为 98.0%,约登指数为 0.72。TGF-β₁ 诊断 COPD 的 ROC 曲线下面积为 0.858(95% 可信区间为 0.80 ~ 0.92; $P < 0.05$),临界值为 688.20 ng · L⁻¹,灵敏度为 74.0%,特异度为 96.0%,约登指数为 0.70。

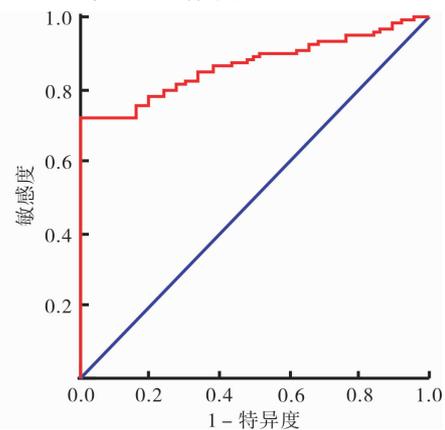


图 1 血清 CC16 水平诊断 COPD 的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum CC16 levels in the diagnosis of COPD

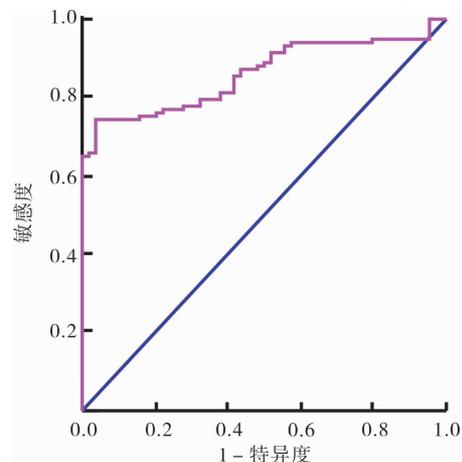


图 2 血清 TGF-β₁ 水平诊断 COPD 的 ROC 曲线

Fig.2 ROC curve of serum TGF-β₁ levels in the diagnosis of COPD

3 讨论

COPD 是以不完全可逆的持续性气流受限为特征的慢性疾病,氧化应激、呼吸道和肺部炎症反应等均可导致 COPD^[6]。呼吸道炎症是 COPD 发病机制的核心,有害气体刺激引起呼吸道内炎症细胞浸润,并与产生的炎症介质和细胞因子相互作用,导致呼吸道壁受损,反复的损伤和异常修复可引起呼吸道重塑,还可通过炎症细胞分泌的蛋白酶类和各种氧化物质促进黏液分泌及肺实质破坏,导致肺气肿,小呼吸道重塑和肺气肿是 COPD 持续性气流受限的主要病理改变^[7-9]。COPD 患者肺功能持续性降低,且目前尚无逆转肺功能的有效方法^[10]。张涛等^[11]研究发现,清肺化痰法可通过抑制炎症反应而提高 COPD 远期疗效,说明 COPD 的治疗也是基于炎症机制的理论基础。作者考虑,与呼吸道炎症和重塑相关的生物标志物可能在 COPD 气流受限评估和诊断中具有一定的价值,然而,当前除肺功能指标外尚无明确的血液学指标用于 COPD 病情评估和诊断^[12]。

呼吸道上皮细胞可通过纤毛清除以及分泌具有抗炎、抗氧化、抗蛋白酶等生物功能的物质而发挥保护呼吸道作用,呼吸道壁大部分由细胞外基质组成,与呼吸道壁厚度密切相关^[13]。CC16 主要由分布于终末细支气管上皮的 Clara 细胞分泌,任何引起 Clara 细胞损伤的因素均会影响血清 CC16 水平^[14]。CC16 可抑制外周血中性粒细胞和单核巨噬细胞迁移及磷脂酶 A2 活性而限制炎症介质的释放,减少肺部炎症,还可抑制血小板生长因子使成纤维细胞的聚集减少而起到抗纤维化作用^[15]。研究表明,小鼠 Clara 细胞减少会导致鳞状细胞化生和细支气管周围纤维化,与 COPD 的病理特点相似^[16]。肺部的 TGF- β_1 主要由呼吸道上皮细胞、巨噬细胞、嗜酸性粒细胞产生,TGF- β 信号通路在维持肺组织稳态方面起重要作用,通过其介导的上皮细胞改变、上皮纤维化和呼吸道平滑肌重塑等导致呼吸道重塑,研究表明,COPD 患者 TGF- β_1 表达增加,其血清水平与疾病严重程度有关^[17-18]。张毅等^[19]研究发现,芪蛭皱肺颗粒可能通过降低 COPD 大鼠肺组织中 TGF- β_1 的表达而抑制肺组织炎症反应,干预呼吸道重塑的发生,从而起到防治 COPD 的作用。上述研究显示,CC16、TGF- β_1 可能参与了 COPD 的发生、发展,二者可能是 COPD 病情评估和诊断的生物标志物。

本研究结果显示,COPD 组患者血清 CC16 水平低于对照组,考虑为 COPD 患者反复暴露于有害环境,导致呼吸道 Clara 细胞数量减少,因而 CC16 分

泌减少^[20]。COPD 是慢性呼吸道炎症疾病,呼吸道出现炎症时 TGF- β_1 被激活并聚集呼吸道和肺组织中。本研究发现,COPD 组患者血清 TGF- β_1 水平高于对照组,考虑 COPD 患者呼吸道损伤时炎症介质介导上皮细胞合成分泌 TGF- β_1 增多,而 COPD 的主要炎症细胞单核巨噬细胞同样分泌增多^[21]。

气流受限程度在 COPD 病情严重程度评估中占重要地位,本研究分析了不同程度气流受限患者血清 CC16、TGF- β_1 水平。血清 CC16 是预测肺功能下降的生物标志物^[22]。有害物质激活炎症细胞如中性粒细胞、巨噬细胞等会释放多种炎症介质、内源性氧化剂和蛋白酶类物质,造成正常呼吸道结构破坏和黏液高分泌,出现呼吸道重塑和肺气肿表现^[23]。本研究结果显示,血清 CC16 水平在 COPD 患者极重度组最低,重度组次之,轻中度组最高,相关性分析发现,血清 CC16 与 FEV1% pred、FEV1/FVC% 呈正相关,这与孙印等^[24] 研究结果一致,说明血清 CC16 水平越低,气流受限越明显,肺功能越差,考虑 CC16 减少时因不能抑制上述炎症细胞、炎症介质活化聚集而导致 COPD 患者肺部炎症和呼吸道重塑加重,进而表现为肺功能减退、气流受限加重。然而,SIN 等^[25] 认为,CC16 与 FEV1% 不相关,与本研究结果不同,考虑可能与样本量、入选标准和民族不同等有关。另外,本研究显示,血清 TGF- β_1 水平在 COPD 患者极重度组最高,重度组次之,轻中度组最低,血清 TGF- β_1 水平与 FEV1% pred、FEV1/FVC% 呈显著负相关,这与樊晓曦^[26] 的研究结果一致,说明血清 TGF- β_1 水平越高,气流受限越明显,肺功能越差,考虑 TGF- β_1 通过调节细胞的增殖分化,刺激成纤维细胞增殖和分泌胶原、促进基质金属蛋白酶内源性抑制剂合成和增加细胞外基质沉积等过程参与呼吸道重塑形成^[27],从而对肺功能产生影响。

肺功能检查时,FEV1/FVC < 0.7 是 COPD 诊断的金标准,但该标准无严格的、基于人群的证据支持^[28]。本研究通过 ROC 曲线分析了血清 CC16、TGF- β_1 对 COPD 的诊断价值,结果发现,CC16 的曲线下面积为 0.866,提示 CC16 对 COPD 有诊断意义。已有研究表明,呼吸道 CC16 表达与气流阻塞程度呈负相关,且血清 CC16 水平较肺功能变化更早^[29],说明 CC16 可能是诊断 COPD 的新型标志物。TGF- β_1 与呼吸道重塑密切相关,本研究中,TGF- β_1 的曲线下面积为 0.858,提示血清 TGF- β_1 对 COPD 有诊断价值。血清 TGF- β_1 升高促使呼吸道纤维化,而 CC16 可抑制磷脂酶 A2 介导的炎症反应,减轻呼吸道损伤,还可通过抑制炎症介质释放而降低 TGF- β_1 表达,从而减轻呼吸道重塑^[30-31],结合二者

的生物学功能,推测血清 CC16 与 TGF- β_1 可能存在负相关关系,二者联合检测可能具有更大的 COPD 诊断价值。

综上所述,血清 CC16、TGF- β_1 水平与 COPD 患者的肺功能有相关性,在 COPD 诊断中具有一定价值,可用于 COPD 患者气流受限程度的评估,有望成为辅助 COPD 临床诊断的新型生物标志物。但本研究存在一定的局限性:首先,仅以健康体检者为对照组,缺乏与气流受限相关呼吸道疾病的对照研究;其次,本研究为单中心临床研究,样本量少,有必要在扩大样本的基础上进一步探讨,后期可进行多中心的临床研究以增加本研究结果的可信度。

参考文献:

- [1] 陈梅鹏,王滔,王利. 布地奈德混悬液联合复方异丙托溴铵雾化吸入治疗对慢性阻塞性肺疾病急性加重期疗效观察[J]. 解放军医学院学报,2018,39(10):877-880.
- [2] VITENBERGA Z, PILMANE M, BABJONISEVA A. The evaluation of inflammatory, anti-inflammatory and regulatory factors contributing to the pathogenesis of COPD in airways [J]. *Pathol Res Pract*, 2019, 215(1):97-105.
- [3] ZHAI J, INSEL M, ADDISON K J, et al. Club cell secretory protein deficiency leads to altered lung function [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 199(3):302-312.
- [4] LACHAPELLE P, LI M, DOUGLASS J, et al. Safer approaches to therapeutic modulation of TGF- β signaling for respiratory disease [J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 187:98-113.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南:2013年修订版 [J]. 中国医学前沿杂志:电子版,2014,6(2):67-80.
- [6] 李林静,李华旭,闫东星,等. N-乙酰半胱氨酸联合有氧运动对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者肺功能、生活质量及血清氧化因子的影响[J]. 新乡医学院学报,2018,35(5):407-410.
- [7] 李勇,焉春华,邵玉霞. 慢性阻塞性肺疾病气道重塑的研究进展 [J]. 临床肺科杂志,2018,23(9):181-183.
- [8] 袁晓梅,李华旭,孙致远,等. N-乙酰半胱氨酸对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者肺功能及血清炎症因子的影响[J]. 新乡医学院学报,2018,35(4):306-309.
- [9] 李锋,周新. 慢性阻塞性肺疾病的发病机制研究进展 [J]. 中国呼吸与危重监护杂志,2019,18(1):88-92.
- [10] 陈璐,黄超,冷冬月,等. 补肾益肺方联合沙美特罗替卡松治疗慢性阻塞性肺疾病肺部感染患者的临床研究[J]. 世界中医药,2019,14(12):3286-3289.
- [11] 张涛,刘改霞,李耀辉,等. 清肺化痰法治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期疗效的系统评价和 Meta 分析 [J]. 世界中医药,2019,14(5):1181-1187.
- [12] MANNINO D M. Biomarkers for chronic obstructive pulmonary disease diagnosis and progression: insights, disappointments and promise [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2019, 25(2):144-149.
- [13] EAPEN M S, MYERS S, WALTERS E H, et al. Airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a true paradox [J]. *Expert Rev Respir Med*, 2017, 11(10):827-839.
- [14] 张晓荣,戴红霞,魏红艳,等. 呼吸窘迫综合征早产儿血清 Clara 细胞分泌蛋白水平变化及意义 [J]. 新乡医学院学报, 2020, 37(4):347-350.
- [15] 马青,王导新. CC16 在慢性阻塞性肺疾病中的研究进展 [J]. 中国免疫学杂志,2019,35(5):631-634.
- [16] BARNES P J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 138(1):16-27.
- [17] SAITO A, HORIE M, NAGASE T. TGF- β signaling in lung health and disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(8):2460.
- [18] CHIANG C H, CHUANG C H, LIU S L. Transforming growth factor-beta1 and tumor necrosis factor-alpha are associated with clinical severity and airflow limitation of COPD in an additive manner [J]. *Lung*, 2014, 192(1):95-102.
- [19] 张毅,李娟,张弢,等. 芪蛭皱肺颗粒对慢性阻塞性肺疾病模型大鼠 TGF- β_1 、PDG 表达的调控作用 [J]. 解放军医学杂志, 2019, 44(1):7-12.
- [20] GUERRA S, HALONEN M, VASQUEZ M M, et al. Relation between circulating CC16 concentrations, lung function, and development of chronic obstructive pulmonary disease across the lifespan: a prospective study [J]. *Lancet Respir Med*, 2015, 3(8):613-620.
- [21] 李泽伦,许浦生,崔志新,等. 慢性阻塞性肺疾病患者血清 IL-10、TGF- β_1 与 FEV1%、FEV1/FVC 及 CAT 评分的相关性分析 [J]. 临床肺科杂志,2017,22(09):1577-1580.
- [22] ZEMANS R L, JACOBSON S, KEENE J, et al. Multiple biomarkers predict disease severity, progression and mortality in COPD [J]. *Respir Res*, 2017, 18(1):117.
- [23] 郑焱,胡雪峰. 慢性阻塞性肺疾病发病机制的研究进展 [J]. 中国细胞生物学报,2019,41(02):304-311.
- [24] 孙印,何士杰. 慢性阻塞性肺疾病患者血清中 CCL18、CC16、IL-8 的表达及临床意义 [J]. 医学理论与实践, 2017, 30(22):3302-3304.
- [25] SIN D D, LEUNG R, GAN W Q, et al. Circulating surfactant protein D as a potential lung-specific biomarker of health outcomes in COPD: a pilot study [J]. *BMC Pulm Med*, 2007, 7(1):13.
- [26] 樊晓曦. 老年慢性阻塞性肺疾病患者的血清激活素 A 和转化生长因子 β_1 与肺功能变化的相关性 [J]. 临床和实验医学杂志, 2016, 15(10):975-977.
- [27] 王烨林,丁以艳,孙思庆. 穴位贴敷联合常规西药治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期患者 [J]. 世界中医药, 2020, 15(3):463-467.
- [28] BHATT S P, BALTE P P, SCHWARTZ J E, et al. Discriminative accuracy of FEV1:FVC thresholds for COPD-related hospitalization and mortality [J]. *JAMA*, 2019, 321(24):2438-2447.
- [29] LAUCHO-CONTRERAS M E, POLVERINO F, TESFAIGZI Y, et al. Club cell protein 16 (CC16) augmentation: a potential disease-modifying approach for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2016, 20(7):869-883.
- [30] PILETTE C, GODDING V, KISS R, et al. Reduced epithelial expression of secretory component in small airways correlates with airflow obstruction in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 163(1):185-194.
- [31] GOHY S, CARLIER F M, FREGIMILICKA C, et al. Altered generation of ciliated cells in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):17963.

(本文编辑:李胜利)