

• 综 述 •

慢性阻塞性肺疾病生物标志物的研究进展*

胡 洋 综述, 张 敏, 丁 柔, 黄志文[△] 审校

(三峡大学附属仁和医院呼吸与危重症医学科, 湖北 宜昌 443001)

[摘要] 慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种常见的、可预防和可治疗的慢性气道疾病,其高发生率和死亡率造成了沉重的社会、经济负担,已成为全球性重大公共卫生问题。合适的生物标志物能为防治 COPD 提供更好的策略。该文对近年来关于 COPD 生物标志物的研究进行了综述。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病; 生物标志物; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.02.026

中图法分类号:R285.5

文章编号:1009-5519(2024)02-0299-08

文献标识码:A

Research progress on biomarkers of chronic obstructive pulmonary disease*

HU Yang, ZHANG Min, DING Rou, HUANG Zhiwen[△]

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Renhe Hospital

Affiliated to Three Gorges University, Yichang, Hubei, China)

[Abstract] Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a common, preventable, and treatable chronic airway disease. Its high incidence and mortality rates impose a heavy social and economic burden, making it a major global public health issue. Appropriate biomarkers can provide better strategies for preventing and treating COPD. The article reviews recent research on COPD biomarkers.

[Key words] Chronic obstructive pulmonary disease; Biomarkers; Review

目前,慢性阻塞性肺疾病(COPD)已成为全球重要的公共卫生问题之一^[1]。在全球大于或等于 40 岁人群中,COPD 发生率达 9%~10%^[2],死因顺位处于第 3 位^[3]。作为一种严重危害人类健康的常见病和多发病,对 COPD 的防治已然刻不容缓。COPD 是一种复杂的异质性疾病,具有多种临床表型,寻找合适的生物标志物可以预测疾病进程、判断预后和评估治疗反应,有利于对患者进行个体化治疗和管理,提高患者生活质量。

根据美国食品药品监督管理局(FDA)和美国国立卫生院使用的 BEST 标准,生物标志物是指可对正常生理过程、疾病病理过程或危险因素暴露、治疗和干预有一定反应的,可测量得到的物质,类别包括任何分子学、组织学、影像学或生理学特征,外周血细胞如嗜酸粒细胞(EOS)等均可以作为生物标志物^[4]。近年来,随着 COPD 多种表型的发现,对 COPD 生物标志物的研究也越来越多。本文查阅相关文献,就目前 COPD 生物标志物的研究进展进行了综述。

1 痰液/肺泡灌洗液/唾液生物标志物

痰液是一种反映气道细胞和生化物质成分水平的生物样本,其细胞学分类是目前确定气道炎症表型的最佳方法,而炎症在 COPD 发病机制中占重要作用。COPD 痰液相关生物标志物主要分为炎性细胞、炎性因子和其他炎症指标。

根据痰液炎症细胞比例的差异将 COPD 分为中性粒细胞型、EOS 炎症型、混合粒细胞型及粒细胞缺乏型^[5],其中以中性粒细胞为主,20%~40%患者 EOS 水平会升高^[6]。EOS 型炎症常见于 COPD 患者(高达 40%),痰液 EOS 水平增高与急性加重期 COPD(AECOPD)风险增加有关^[7]。除气道炎症细胞外,VITENBERGA 等^[8]在诱导痰液上清液中发现了许多炎症介质,如白细胞介素(IL)系列、干扰素- γ 、基质金属蛋白酶(MMP)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等。HOULT 等^[9]对细菌性与非细菌性 AECOPD 的诊断准确性进行系统评价与荟萃分析时发现,痰液 IL-8、TNF- α 与细菌性 AECOPD 存在关联,而细菌性

* 基金项目:湖北省自然科学基金面上项目(2020CFB758);湖北省中医临床医学研究中心开放基金项目(SXZ202306);三峡大学开放办学教育教学研究项目(KJ2018048);三峡大学 2022 年高教研究项目(GJ2213);三峡大学 2022 专项基金项目(2022KJ0012)。

[△] 通信作者, E-mail: 64769680@qq.com。

AECOPD 与高水平痰液 IL-1 β 、IL-6、中性粒细胞弹性蛋白酶和髓过氧化物酶存在关联的证据较弱。近年来,硫化物的研究取得了重大进展。SAITO 等^[10]研究发现,在稳定期和加重状态下,COPD 患者痰液硫化氢(H₂S)水平平均高于健康受试者。此外,痰液硫化氢(H₂S)可能与中性粒细胞和气流阻塞程度有关^[11]。因此,H₂S 可能将成为一种新的有前景的生物标志物,其不仅可以预测中性粒细胞气道炎症,还可以监测疾病的动态变化及预测 COPD 未来恶化的风险。

诱导痰细胞计数法是评估气道炎症的“金标准”^[12],但诱导痰液的获取仍然是一种半侵入性操作,其耗时并需要专业的工作人员来进行操作,可能会引起 COPD 患者不适。RICCI 等^[13]研究显示,自然痰液标本可能是诱导痰液标本的完全无创的合适替代法,可用于评估 COPD 患者气道中炎症生物标志物,但部分干咳无痰患者不适合。有学者认为,痰液样本不能代表肺远端微环境,而肺远端微环境是 COPD 的主要致病部位,支气管肺泡灌洗液(BALF)则可以更好地反映肺部的实际状态。HO 等^[14]使用负二项回归和 Cox 比例风险检验确定了 1 年随访期间 BALF 中 EOS 水平升高与 AECOPD 之间的关系。该研究共纳入 63 例 COPD 患者,其中 57 例有可用的 BALF 分类细胞计数,与无 EOS 水平增高患者相比,BALF 中 EOS 水平增高患者急性加重率显著增加。BALF 中 EOS 水平增高或将是 AECOPD 风险的敏感标志物。然而,现较少有研究使用 BALF 中 EOS 计数来指导 COPD 治疗。相比诱导痰液或自然痰液标本,BALF 采集是侵入性的操作,需要专业的人员和设备。尽管获取 BALF 的支气管镜检查是一种侵入性的取样方法,但根据 BALF 中生物标志物特点来指导 COPD 治疗的潜力值得重视。

唾液作为呼吸道的非侵入性样本更为简便易得且适用于体力虚弱的老年患者。上气道和下气道的微生物群高度相关,并显示出拓扑连续性,这意味着口腔细菌通过微抽吸成为下气道的主要定植者^[15]。MELO-DIAS 等^[16]创新性地研究了唾液细菌群落与 COPD 的关联,结果显示,患者口腔细菌中存在丰富的拟杆菌群落(以共生普雷沃氏菌属为主)可能对 COPD 严重恶化具有保护作用。尽管唾液细菌群落具有创新性,并且作为 COPD 的预后生物标志物具有巨大潜力,但其容易受到口腔健康如牙周炎和吸烟习惯的影响,还需要进一步研究。

2 呼出气生物标志物

2.1 一氧化氮

呼出气一氧化氮(FeNO)检测在呼吸功能检查中具有重要意义,其水平与炎症细胞数目

高度关联,是国际公认反映气道炎症的主要生物标志物之一,具有无创安全、快速简便、可重复性等特点。FeNO 在支气管哮喘诊断、管理等诸多方面均获得显著应用进展。近年来,随着 FeNO 检测技术的提升及对 COPD 中气道 2 型炎症的不断深入认识,FeNO 检测在 COPD 中的临床应用也日益得到关注。

多数研究表明,FeNO 检测可用来辅助诊断 COPD。一项国外的 meta 分析表明,与健康对照组相比,稳定期 COPD 患者 FeNO 水平更高^[17]。非吸烟 COPD 患者 FeNO、平均肺泡气一氧化氮(CaNO)水平显著高于健康人,提示 FeNO 检测有助于 COPD 患者气道炎症的判断^[18]。对于 EOS 炎症型 COPD,研究发现痰液或血液 EOS 水平较低患者 FeNO 水平显著低于 EOS 水平较高患者,且二者之间显著相关^[19]。CaNO 不受吸烟影响,在 COPD 与支气管哮喘的鉴别诊断中较 FeNO 具有更好的应用性^[20],但也有少数研究认为其意义有限^[21]。FeNO 作为嗜酸性气道炎症标志物,多数学者认为其在 COPD 患者应用糖皮质激素治疗时有一定指导意义。研究发现,FeNO > 25 ppb 的不吸烟或已戒烟 COPD 患者对吸入性糖皮质激素(ICS)治疗有较好反应,患者基线 FeNO 水平与 ICS 治疗后肺功能检查中第 1 秒用力呼气容积(FEV₁)增加呈显著正相关,提示 FeNO 可作为非吸烟 COPD 患者 ICS 治疗反应的生物标志物及预测因子^[22]。张彩云等^[23]研究显示,稳定期 COPD 患者 FeNO 水平与血液 EOS 水平无相关性,这与哮喘患者 FeNO 水平与血液 EOS 水平具有相关性不同,但 FEV₁ 占预计值百分比(FEV₁%pred)≤50% 的患者 FeNO 水平与血液 EOS 呈一定正相关。该研究还指出,FeNO 不能代替血液 EOS,用于稳定期 COPD 患者 ICS 治疗评估,但 FEV₁pred% < 50% 组 FeNO 水平在一定程度上可代替血液 EOS,用于评估是否使用 ICS 治疗。但 FeNO 可代替血液 EOS,用于评估哮喘患者气道嗜酸性炎症。因为 COPD 的炎症效应细胞以中性粒细胞为主,而哮喘则主要以 EOS 为主。关于 FeNO 水平与肺功能的相关性,目前国内外研究不一致。近年来,关于 FeNO 水平与 COPD 患者小气道改变的关系研究较多。吴敏等^[24]研究指出,FeNO 水平可反映 COPD 患者小气道炎症程度,对监测急性加重期炎症活动有利。最近,有学者对 FeNO 与肺功能中一些提示小气道功能的指标进行研究时发现,稳定期 COPD 患者 FeNO 与 FEV₁%pred、FEV₁/用力肺活量(FVC)、75%肺活量时的最大呼气流速占预计值百分比、50%肺活量时的最大呼气流速占预计值百分比、25%肺活量时的最大呼气流速占预计值百分比呈

负相关($P < 0.001$),且随访 12 个月发现,高 FeNO 组急性加重次数明显高于低 FeNO 组($P < 0.001$),其未急性加重生存时间明显低于低 FeNO 组($P < 0.001$)^[25]。提示 FeNO 水平与稳定期 COPD 小气道改变密切相关,其或能辅助判断患者疾病活动状态。

目前研究显示,单一 FeNO 检测在 COPD 中的应用价值仍存在争议。一些学者开始关注 FeNO 联合其他指标应用于 COPD 的研究。朱能洋等^[26]研究发现,最大中期呼气流量与 FVC 比值、FeNO 和血清标志物[IL-6、C 反应蛋白(CRP)、肺泡表面蛋白 D]之间存在一定的相关性,且在评估 COPD 患者病情严重程度方面具有重要意义,提示进行联合筛查的方式可提高识别 COPD 高风险人群的能力。总之,无创、重复性好的 FeNO 检测技术在 COPD 的气道炎症判断、指导激素治疗等方面均有重要意义,部分研究结果不一致可能与研究样本量较少、试验设计的科学性等有关。另外,FeNO 检测结果也可能受到如吸烟、饮食、ICS 使用、检测方法的规范性和准确性等因素影响。若将 FeNO 检测技术与临床评估、肺功能、生化指标等结合起来采取大规模、多中心、更严谨的临床综合研究,将进一步提升临床医生对 COPD 的认识和诊治水平。

2.2 H₂S H₂S 既往被人们认为是一种毒性气体,作为第 3 个被发现的可以从机体内源性产生的气体信号分子,早年对 H₂S 的研究多集中在心脑血管疾病、神经系统疾病领域,近年来的研究发现其在呼吸系统中也发挥着多种生理作用。诸多研究提示内源性 H₂S 可能参与 COPD 的发病过程。DRAGONIERI 等^[12]研究显示,吸烟会抑制 H₂S 合成,H₂S 水平与肺功能、中性粒细胞炎症水平、缺氧水平、治疗疗效和疾病转归等密切相关。研究表明,H₂S 可作为 COPD 良好的生物标志物。呼出气中 H₂S 作为一种简单、无创、可重复性的检测方法,其在 COPD 中的应用价值值得关注。ZHANG 等^[27]研究发现,EOS 水平增高的 COPD 患者呼出气中 H₂S 水平较低,且呼出的 H₂S 与诱导痰液中 EOS 计数呈负相关,与 COPD 患者肺功能呈正相关,提示呼出气中 H₂S 水平可用于预测 COPD 患者气道炎症,也可作为 COPD 患者病情评估的有效指标。此外,孙云等^[28]通过测定 AECOPD 患者、COPD 稳定期患者、健康吸烟者呼出气中 H₂S、一氧化氮水平时发现,二者呈正相关($r = 0.467$, $P < 0.01$)。一氧化氮是 EOS 炎症标志物,而 H₂S 有可能与嗜中性粒细胞炎症有关,二者联检或许能有助于 COPD 的炎症分型与精准治疗^[12]。这提示对呼出气中 NO 与 H₂S 进行联检,或再联合血液和痰

液 EOS,能给临床诊疗提供更多的信息,这需要未来的研究进一步证实。

3 血清生物标志物

血液中生物学标志物在操作难度、经济、便捷等方面更有优势。目前研究较多、常规易得且可能较理想的 COPD 血清生物标志物主要有 EOS、降钙素原(PCT)、CRP、IL-6、纤维蛋白原(Fbg)等。

3.1 EOS 血液 EOS 来源于骨髓中的祖细胞,成熟后释放入血,在调节机体稳态和参与多种疾病中发挥着重要作用,是关键免疫效应细胞和炎症细胞。近年来,血液 EOS 逐渐成为 COPD 患者治疗领域的热点和争议焦点。慢性阻塞性肺疾病全球倡议(GOLD)于 2017 首次推荐将血液 EOS 作为 COPD 生物学标志物,用于指导稳定期 COPD 患者的 ICS 个体化治疗。其后,GOLD 进一步更新了相关指导意见并提出,血液 EOS 可帮助临床医生评估在基础治疗上是否增加使用 ICS,这可能有利于预防急性加重。血液 EOS 计数与 ICS 效应之间呈正相关,EOS 计数越高,ICS 效应越强,但关于 EOS $> 300/\mu\text{L}$ 或 $< 100/\mu\text{L}$ 的界值更应看作是一个“估计值”,而不是精确的“临界值”。使用 ICS 治疗 EOS 炎症型 COPD 的价值更大,但采用血液 EOS 指导 COPD 患者使用激素类药物的安全性和有效性仍存在争议。争议来源主要如下:(1)血液 EOS 能否真实反映 COPD 患者气道 EOS 炎症程度,诱导痰液细胞计数法是评估气道 EOS 炎症的“金标准”,血液 EOS 计数与诱导痰液细胞计数在哮喘患者中具有显著相关性,但在 COPD 患者中相关性仍存在争议。部分研究表明,血液和痰液 EOS 之间有很强的相关性^[29]。另有研究则得出相反的结论^[30]。(2)血液 EOS 水平持续升高是评估 COPD 急性加重风险和激素治疗反应的重要指标^[31],其稳定性决定了血液 EOS 能否有效应用于临床。OSHAGBE-MI 等^[32]研究提示血液 EOS 的短期稳定性较好,而其他研究却发现了与之相反的结果^[33]。

目前的研究多表明,血液 EOS 作为 COPD 的一种内在表型标志物在对预测 AECOPD 发生风险、指导稳定期 ICS 使用及预测预后等多方面都具有重要价值,这表明血液 EOS 作为 COPD 生物学标志物在指导 COPD 患者进行安全有效的管理和治疗方面显示出巨大潜力,但还需要进行更多的临床研究来证实。

3.2 PCT PCT 在临床上常用来作为生物学标志物判断是否有细菌感染。COPD 患者通常在出现呼吸道感染时发生急性加重^[34],其中细菌占 40%~60%。关于 PCT 是否可用于区分细菌性与非细菌性 AECOPD 仍存在争议。张艳平等^[35]研究显示 PCT 可用

于细菌性与非细菌性 AECOPD 的鉴别,并可早期识别 AECOPD 患者病因。DAUBIN 等^[34]研究表明,尽管 PCT 水平在细菌感染引起的严重 AECOPD 中较高,但 PCT 区分细菌性和非细菌性感染的准确性较差。国内外均有研究表明,PCT 水平升高程度与 AECOPD 患者疾病感染严重程度密切相关^[36],这或将有利于早期识别危重患者。此外,在 PCT 指导 AECOPD 患者抗生素使用方面,一些研究表明,PCT 引导的抗生素治疗减少了抗生素使用和不良反应,且临床疗效不变^[37],这将有利于减少抗生素滥用情况。但另有研究指出,PCT 可能不足以作为开始抗生素治疗的独立标志物^[34]。在 2020 版和 2021 版的 GOLD 中,关于建议使用 PCT 辅助制订 AECOPD 初始抗生素治疗方案是不一致和存在争议的^[38-39]。基于目前一些研究结果的不一致,在 2022 版和 2023 版 GOLD 中保持了与 2021 版一样的建议,即目前不推荐使用基于 PCT 的方案来决定对 AECOPD 患者使用抗生素^[1,40]。因此,PCT 作为生物标志物对 COPD 的价值仍需要进一步研究。

3.3 CRP CRP 是一个由 5 个亚单位组成的环状五聚体,可由 IL-6、IL-1、TNF 刺激肝脏细胞合成,极少部分由肾脏、内皮细胞、单核细胞、血管平滑肌细胞产生,是机体在受损、感染等出现的一种非特异性反应指标,在急性炎症反应中增高。CRP 水平一般在感染后几分钟即可测量,36 h 后达到峰值,目前广泛用于临床。国外一项系统荟萃研究评估了 61 种生物标志物指导 AECOPD 患者使用抗生素的价值,结果显示,血清 CRP 在区分细菌和非细菌性 AECOPD 方面最具有潜力^[10]。在初级保健机构中,大多数 AECOPD 患者被予以抗生素治疗,但这些抗生素可能无益,并且可能引起不良反应并增加后续耐药性感染的风险。FRANCIS 等^[41]的一项随机研究显示 CRP 即时检测(POCT)诊断策略在不损害 COPD 患者健康状况或增加诊治成本的情况下,实现了患者抗生素应用的显著减少。这表明 POCT 可安全地减少不适当的抗生素使用,帮助遏制抗微生物药物耐药性并改善患者预后。CRP 可用于辅助诊断 AECOPD 及指导其抗生素使用,评估 COPD 患者严重程度及死亡风险。研究显示,无论是在稳定期还是急性加重期,CRP 水平越高,COPD 评估测试(CAT)问卷评分越高,二者呈正相关^[42]。此外,PCT 和 CRP 联合运用对 AECOPD 的诊断和预后评估价值更大^[43]。但在最近连续 3 年的 GOLD 指南(2021 版、2022 版和 2023 版)中,COPD 的生物标志物相关内容均未提及在对 AECOPD 患者需要进行抗生素治疗时,能否依据 PCT 与 CRP 方案

来安全地减少抗生素的使用,因为早期相关研究结果不一致,这有待更多的研究证实。

3.4 IL-6 IL-6 主要由单核巨噬细胞、Th2 细胞、血管内皮细胞、成纤维细胞产生,是固有免疫系统对损伤和感染最初反应所表达的重要细胞因子,可介导肝脏产生急性期反应物如 CRP 等^[44]。在 IL-6 与 COPD 炎症机制方面,多数研究认为二者具有一定关联。但也有研究认为,IL-6 与 COPD 间无明显关系。有学者在临床实践研究中发现,AECOPD 患者血液 IL-6 水平明显升高,其与 COPD 患者急性严重程度成正比,IL-6 水平结合 CAT 评分能更准确地评估 COPD 急性加重的风险^[45-46]。但 WEI 等^[47]研究表明,COPD 患者 IL-6 水平升高可能与病情严重程度无关。另有学者报道,COPD 患者血清 IL-6 水平较健康受试者升高,急性发作率与血清 IL-6 水平呈正相关^[48]。多项研究均显示,IL-6 与 COPD 患者预后有许多联系,如 CHEN 等^[49]研究表明,IL-6 水平升高预示 COPD 患者疾病恶化和死亡的风险随之增加。此外,HUANG 等^[50]研究发现,IL-6 与 COPD 患者近 1 年的急性加重期次数、CAT 评分、改良版英国医学研究委员会呼吸问卷评分呈正相关,与 FEV₁%pred、FEV₁/FVC 呈负相关,提示 IL-6 水平升高与 COPD 预后不良有关。

3.5 Fbg Fbg 是一种由肝脏合成的具有凝血功能的蛋白质,是凝血级联反应的关键组成部分,也是一种主要的急性期反应物。在急性组织感染或损伤时及慢性全身性炎症疾病状态下,其水平显著升高^[51]。Fbg 是首个被 FDA 认证为 COPD 基于临床证据的生物标志物^[52]。我国 COPD 领域的专家们在共同编写的《AECOPD 高风险患者识别与管理中国专家共识》中推荐,Fbg 可作为评估 COPD 急性加重风险的 2A 类证据^[53]。尽管血浆 Fbg 在作为 COPD 生物标志物方面显示出巨大的潜力,但除 COPD 外,心血管疾病、类风湿关节炎、糖尿病和患有其他炎症的患者血浆 Fbg 水平同样会升高。此外,人口统计学特征包括年龄、性别、吸烟状况和体重指数等也会影响血浆 Fbg 水平。因此,该指标在辅助临床诊断方面仍然存在不确定性。

4 其 他

目前,有关细胞因子类的血清生物标志物,除了上述提到的 IL-6,还有 IL-8、TNF-α 等。研究表明,AECOPD 患者 IL-8 和 TNF-α 均高于稳定型 COPD 患者^[54]。与血细胞相关的生物标志物除 EOS 外,中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)也受到了不少关注。NLR 似乎是 AECOPD 患者死亡率的潜力预测指

标^[55]。NLR 在稳定期 COPD 患者病情严重程度评估、急性加重风险和不良结局预测、抗生素使用指导等方面均具有一定价值^[55-57]。COPD 患者在低氧状态下会激活凝血系统。研究发现, AECOPD 患者 D-二聚体水平较稳定期明显升高^[58], 在中重度 COPD 患者中, D-二聚体水平高的患者更容易死亡^[59]。这提示 D-二聚体或许可用以评估住院患者预后风险。有研究提示 AECOPD 患者肺栓塞发生率高, D-二聚体可以为 COPD 合并肺栓塞患者的早期诊断提供价值, 但肺栓塞与 AECOPD 部分临床症状相似, D-二聚体无法对二者及其合并症加以区分, 提示 D-二聚体对 AECOPD 的诊断缺乏特异性, 不宜单独作为疾病的诊断指标。研究显示, 随着 COPD 严重程度的升高, 红细胞分布宽度(RDW)水平也随之升高, 其是 COPD 的独立危险因素, 且 AECOPD 患者 RDW 水平较稳定期 COPD 患者更高^[60]。一项系统评价显示, RDW 单独或与其他参数结合使用, 可用于稳定期 COPD 和 AECOPD 患者的诊断和风险分层^[61]。吸烟是 COPD 患者发病的主要风险因素, 值得注意的是, 非吸烟者血液 H₂S 水平远高于吸烟者^[62]。SUZUKI 等^[12]研究显示, 稳定期 COPD 患者血液 H₂S 水平较健康组更高, 而 AECOPD 患者血液 H₂S 水平较健康组更低, 且稳定期和急性加重期患者痰液和血液 H₂S 水平差异完全相反, 加重期痰液 H₂S 水平升高, 而血清 H₂S 水平降低。此外, SAITO 等^[11]研究显示, 痰-血 H₂S 比值与 COPD 病情持续恶化有关, 可反映疾病的发展及预后。提示痰-血 H₂S 比值可能成为一个新的 COPD 标志物。JOLLIFFE 等^[63]研究表明, 在严重缺乏维生素 D 的 COPD 患者中, 补充维生素 D 可使其急性发作次数和住院率降低 50%。因此, 建议所有因急性发作住院的 COPD 患者都应评估和检查是否存在维生素 D 严重缺乏症(< 10 ng/mL 或 < 25 nmol/L), 可在需要时补充维生素 D^[1, 39-40]。这提示维生素 D 缺乏与 COPD 的发生和发展密切相关。

综上所述, COPD 生物标志物对 COPD 辅助诊断、急性加重的预测、病情严重程度的评估、临床治疗的指导及预后的预测等具有重要的应用价值。尽管目前有关 COPD 生物标志物的研究非常多, 但由于大多数研究样本量小、特异性差, 部分研究结果不一致, 最终能应用于临床的十分有限。探讨多种类型生物标志物的联合, 可能有利于提高生物标志物的临床应用价值, 为 COPD 诊治策略的制定提供可靠依据。

参考文献

[1] Global Initiative For Chronic Obstructive Lung

Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2023 report) [EB/OL]. (2023-08-16) [2023-09-20]. <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>.

[2] Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: A systematic analysis for the global burden of disease study 2019[J]. Lancet, 2020, 396(10258): 1204-1222.

[3] World Health Organization. Global health estimates: Life expectancy and leading causes of death and disability [EB/OL]. (2023-07-19) [2023-09-20]. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/>.

[4] WU A C, KILEY J P, NOEL P J, et al. Current status and future opportunities in lung precision medicine research with a focus on biomarkers. An American thoracic society/national heart, lung, and blood institute research statement [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2018, 198(12): e116-e136.

[5] GAO P, ZHANG J, HE X, et al. Sputum inflammatory cell-based classification of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. PLoS One, 2013, 8(5): e57678.

[6] PROBOSZCZ M, MYCROFT K, PAPLINSKA-GORYCA M, et al. Relationship between blood and induced sputum eosinophils, bronchial hyperresponsiveness and reversibility of airway obstruction in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease[J]. COPD, 2019, 16(5/6): 354-361.

[7] LIU T, XIANG Z J, HOU X M, et al. Blood eosinophil count-guided corticosteroid therapy and as a prognostic biomarker of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis[J]. Ther Adv Chronic Dis, 2021, 12: 364077344.

[8] 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.

[9] HOULT G, GILLESPIE D, WILKINSON T, et al. Biomarkers to guide the use of antibiotics for acute exacerbations of COPD (AECOPD): A systematic review and meta-analysis[J]. BMC Pulm Med, 2022, 22(1): 194.

[10] SAITO J, MACKAY A J, ROSSIOS C, et al. Sputum-to-serum hydrogen sulfide ratio in COPD[J]. Thorax, 2014, 69(10): 903-909.

[11] SUZUKI Y, SAITO J, MUNAKATA M, et al. Hydrogen sulfide as a novel biomarker of asthma and chronic obstructive pulmonary disease[J]. Allergol Int, 2021, 70(2): 181-189.

[12] DRAGONIERI S, TONGOUSSOUVA O, ZANINI A, et al. Markers of airway inflammation in pulmonary diseases assessed by induced sputum[J]. Monaldi Arch Chest Dis, 2009, 71(3): 119-126.

[13] RICCI F, BASSI M, MCGEOUGH C M, et al. A novel processing-free method for rnaseq analysis of spontaneous sputum in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 704969.

[14] HO C G, MILNE S, LI X, et al. Airway eosinophilia on bronchoalveolar lavage and the risk of exacerbations in COPD[J]. Biomedicines, 2022, 10(6): 1412.

[15] MAMMEN M J, SCANNAPIECO F A, SETHI S. Oral-lung microbiome interactions in lung diseases[J]. Periodontol 2000, 2020, 83(1): 234-241.

[16] MELO-DIAS S, VALENTE C, ANDRADE L, et al. Correction: Saliva as a non-invasive specimen for COPD assessment[J]. Respir Res, 2022, 23(1): 370.

[17] GONG S, PU Y, XIE L, et al. Fraction of exhaled nitric oxide is elevated in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis[J]. Am J Med Sci, 2020, 360(2): 166-175.

[18] LU Z, HUANG W, WANG L, et al. Exhaled nitric oxide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2018, 13: 2695-2705.

[19] ANTUS B, PASKA C, BARTA I. Predictive value of exhaled nitric oxide and blood eosinophil count in the assessment of airway eosinophilia in COPD[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2020, 15: 2025-2035.

[20] ALCAZAR-NAVARRETE B, CASTELLANO M F, SANTIAGO D P, et al. Alveolar and bronchial nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease and asthma: COPD overlap[J]. Arch Bronconeumol (Engl Ed), 2018, 54(8): 414-419.

[21] RAGNOLI B, RADAELI A, POCHETTI P, et al. Fractional nitric oxide measurement in exhaled air (FeNO): Perspectives in the management of respiratory diseases[J]. Ther Adv Chronic Dis, 2023, 14: 384239056.

[22] YAMAJI Y, OISHI K, HAMADA K, et al. Detection of type2 biomarkers for response in COPD[J]. J Breath Res, 2020, 14(2): 26007.

[23] 张彩云, 韩志海, 孟激光, 等. 稳定期 COPD 患者呼出气一氧化氮与外周血嗜酸性粒细胞水平的相关性分析[J]. 解放军医学院学报, 2022, 43(4): 377-382.

[24] 吴敏, 金蒙蒙, 赵磊. 气道不同部位一氧化氮测定在慢性阻塞性肺疾病中的价值[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(9): 1145-1149.

[25] 崔可慧, 苏新明. 呼出气一氧化氮检测与稳定期慢性阻塞性肺疾病患者小气道改变及预后的相关性[J]. 中国医科大学学报, 2023, 52(1): 12-17.

[26] 朱能洋, 韩志海, 陈旭昕, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者肺功能 MMEF/FVC 与 FeNO、血清标志物的相关性及其意义[J]. 解放军医学院学报, 2022, 43(4): 371-376.

[27] ZHANG J, WANG X, CHEN Y, et al. Exhaled hydrogen sulfide predicts airway inflammation phenotype in COPD[J]. Respir Care, 2015, 60(2): 251-258.

[28] 孙云, 陈亚红, 王新茂, 等. COPD 患者呼出气硫化氢与一氧化氮的相关性[C]//中华医学会呼吸病学年会——2011(第十二次全国呼吸病学学术会议), 2011: 439-440.

[29] MYCROFT K, KRENKE R, GORSKA K. Eosinophils in COPD: Current concepts and clinical implications[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2020, 8(8): 2565-2574.

- [30] HASTIE A T, MARTINEZ F J, CURTIS J L, et al. Association of sputum and blood eosinophil concentrations with clinical measures of COPD severity: an analysis of the SPIROMICS cohort[J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5 (12): 956-967.
- [31] YUN J H, LAMB A, CHASE R, et al. Blood eosinophil count thresholds and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141 (6): 2037-2047.
- [32] OSHAGBEMI O A, BURDEN A M, BRAEKEN D, et al. Stability of blood eosinophils in patients with chronic obstructive pulmonary disease and in control subjects, and the impact of sex, age, smoking, and baseline counts[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195 (10): 1402-1404.
- [33] Van ROSSEM I, HANON S, VERBANCK S, et al. Blood eosinophil counts in chronic obstructive pulmonary disease: Adding within-day variability to the equation[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2022, 205 (6): 727-729.
- [34] DAUBIN C, FOURNEL F, THIOLLIERE F, et al. Ability of procalcitonin to distinguish between bacterial and nonbacterial infection in severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary syndrome in the ICU[J]. *Ann Intensive Care*, 2021, 11 (1): 39.
- [35] 张艳平, 周鹏婕. C-反应蛋白联合降钙素原对慢性阻塞性肺病急性加重期中细菌感染的诊疗价值[J]. *中南大学学报 (医学版)*, 2014, 39 (9): 939-943.
- [36] 黄颖骏, 秦斌斌, 沈斌, 等. 血清炎性因子联合检测在慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者病情评估中的临床应用价值[J]. *中国医药*, 2022, 17 (3): 399-402.
- [37] WANG J X, ZHANG S M, LI X H, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with low serum procalcitonin values do not benefit from antibiotic treatment: A prospective randomized controlled trial[J]. *Int J Infect Dis*, 2016, 48: 40-45.
- [38] Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2020 report) [EB/OL]. (2023-08-16) [2023-09-20]. <https://goldcopd.org/archived-reports/>.
- [39] Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2021 report) [EB/OL]. (2023-08-16) [2023-09-20]. <https://goldcopd.org/archived-reports/>.
- [40] Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2022 report) [EB/OL]. (2023-08-18) [2023-09-20]. <https://goldcopd.org/archived-reports/>.
- [41] FRANCIS N A, GILLESPIE D, WHITE P, et al. C-reactive protein point-of-care testing for safely reducing antibiotics for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the PACE RCT[J]. *Health Technol Assess*, 2020, 24 (15): 1-108.
- [42] 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.
- [43] LI Y, XIE L, XIN S, et al. Values of procalcitonin and C-reactive proteins in the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease having concomitant bacterial infection [J]. *Pak J Med Sci*, 2017, 33 (3): 566-569.
- [44] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 感染相关生物标志物临床意义解读专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2017, 40 (4): 243-257.
- [45] 刘鸿飞, 侯文权. C 反应蛋白与白介素 6 联合血常规检验在 COPD 患者中的治疗效果观察[J]. *当代医学*, 2019, 25 (34): 167-168.
- [46] BI W, SUN Y, MA L Q, et al. Predictive role of interleukin-6 and CAT score in mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease at the acute exacerbation stage in the emergency department[J]. *World J Emerg Med*, 2020, 11 (2): 93-96.

[47] WEI J, XIONG X F, LIN Y H, et al. Association between serum interleukin-6 concentrations and chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis [J]. Peer J, 2015, 3: e1199.

[48] NAKAMOTO K, WATANABE M, SADA M, et al. Pseudomonas aeruginosa-derived flagellin stimulates IL-6 and IL-8 production in human bronchial epithelial cells: A potential mechanism for progression and exacerbation of COPD [J]. Exp Lung Res, 2019, 45(8): 255-266.

[49] CHEN Y W, LEUNG J M, SIN D D. A Systematic review of diagnostic biomarkers of COPD exacerbation [J]. PLoS One, 2016, 11 (7): e158843.

[50] HUANG H, HUANG X, ZENG K, et al. Interleukin-6 is a strong predictor of the frequency of COPD exacerbation within 1 year [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2021, 16: 2945-2951.

[51] FERMON T 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.

[52] MILLER B E, TAL-SINGER R, RENNARD S I, et al. Plasma fibrinogen qualification as a drug development tool in chronic obstructive pulmonary disease. Perspective of the chronic obstructive pulmonary disease biomarker qualification consortium [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 193(6): 607-613.

[53] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组, 中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会. 慢性阻塞性肺疾病急性加重高风险患者识别与管理中国专家共识 [J]. 国际呼吸杂志, 2022(24): 1845-1863.

[54] HU H L, NIE Z Q, LU Y, et al. Circulating miR-125b but not miR-125a correlates with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and the expressions of inflammatory cytokines [J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(51): e9059.

[55] ZINELLU A, ZINELLU E, MANGONI A A, et al. Clinical significance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in acute exacerbations of COPD: Present and future [J]. Eur Respir Rev, 2022, 31(166): 220095.

[56] ZINELLU A, ZINELLU E, PAU M C, et al. A comprehensive systematic review and meta-analysis of the association between the neutrophil-to-lymphocyte ratio and adverse outcomes in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. J Clin Med, 2022, 11(12): 3365.

[57] EL-GAZZAR A G, KAMEL M H, ELBAHNASY O, et al. Prognostic value of platelet and neutrophil to lymphocyte ratio in COPD patients [J]. Expert Rev Respir Med, 2020, 14 (1): 111-116.

[58] ZHANG M, ZHANG J, ZHANG Q, et al. D-dimer as a potential biomarker for the progression of COPD [J]. Clin Chim Acta, 2016, 455: 55-59.

[59] KAMSTRUP P, SIVAPALAN P, RONN C, et al. Fibrin degradation products and survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A protocolized prospective observational study [J]. Respir Res, 2023, 24(1): 172.

[60] KALEMCI S, AKIN F, SARIHAN A, et al. The relationship between hematological parameters and the severity level of chronic obstructive lung disease [J]. Pol Arch Intern Med, 2018, 128(3): 171-177.

[61] ZINELLU A, MANGONI A A. The emerging clinical significance of the red cell distribution width as a biomarker in chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review [J]. J Clin Med, 2022, 11(19): 5642.

[62] HAN W, DONG Z, DIMITROPOULOU C, et al. Hydrogen sulfide ameliorates tobacco smoke-induced oxidative stress and emphysema in mice [J]. Antioxid Redox Signal, 2011, 15 (8): 2121-2134.

[63] JOLLIFFE D A, GREENBERG L, HOOPER R L, et al. Vitamin D to prevent exacerbations of COPD: Systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials [J]. Thorax, 2019, 74(4): 337-345.