

COPD患者诱导痰中IL-6、IL-8水平与炎症表型的相关性研究

史秀枝¹, 曹晓红^{2*}

¹成都市第七人民医院呼吸与危重症医学科, 四川 成都

²山西医科大学附属汾阳医院老年医学科, 山西 汾阳

收稿日期: 2022年4月18日; 录用日期: 2022年5月13日; 发布日期: 2022年5月20日

摘要

目的: 探讨慢性阻塞性肺疾病(慢阻肺, Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)患者诱导痰中白介素-6 (interleukin-6, IL-6)、白介素-8 (interleukin-8, IL-8)与炎症表型的相关性, 为COPD患者精准治疗提供理论依据及监测指标。方法: 选取2019年12月至2020年12月山西医科大学附属汾阳医院30例慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者(Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)和30例慢性阻塞性肺疾病稳定期患者(Stable stage of chronic obstructive pulmonary disease, SCOPD), 所选患者均行肺功能、诱导痰检查, 分析诱导痰中IL-6、IL-8水平与COPD患者GOLD分级(又称肺功能分级)及炎症表型的关系。结果: AECOPD患者诱导痰中IL-6、IL-8水平明显高于SCOPD患者($P < 0.05$), 与GOLD分级呈正相关($P < 0.05$), 在不同炎症表型中有差异($P < 0.05$), 嗜酸性粒细胞表型 > 嗜中性粒细胞表型。结论: COPD患者诱导痰中IL-6、IL-8水平与慢阻肺患者急性加重相关, 与GOLD分级呈正相关, 在嗜酸性粒细胞表型中较非嗜酸性粒细胞表型中表达低。

关键词

慢性阻塞性肺疾病, 诱导痰, 白介素-6, 白介素-8, 嗜酸性粒细胞表型

Study on the Correlation between IL-6 and IL-8 Levels in Induced Sputum of COPD Patients and Inflammatory Phenotypes

Xiuzhi Shi¹, Xiaohong Cao^{2*}

¹Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Chengdu Seventh People's Hospital, Chengdu Sichuan

²Department of Geriatrics, Fenyang Hospital Affiliated to Shanxi Medical University, Fenyang Shanxi

*通讯作者 Email: caoxhong@sina.com

文章引用: 史秀枝, 曹晓红. COPD 患者诱导痰中 IL-6、IL-8 水平与炎症表型的相关性研究[J]. 临床医学进展, 2022, 12(5): 4287-4294. DOI: 10.12677/acm.2022.125621

Abstract

Objective: To explore the correlation between induced sputum interleukin-6 (IL-6) and interleukin-8 (IL-8) and inflammatory phenotypes in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), so as to provide theoretical basis and monitoring indicators for precision therapy of COPD patients. **Methods:** To choose between December 2019 and December 2020 in Fenyang Hospital Affiliated to Shanxi Medical University 30 cases of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) and 30 cases of patients with stable stage of chronic obstructive pulmonary disease (SCOPD), lung function and induced sputum examinations were performed in all selected patients to analyze the relationship between IL-6 and IL-8 levels of induced sputum and GOLD grading (pulmonary function classification) and inflammatory phenotypes in COPD patients. **Results:** The IL-6 and IL-8 levels in the induced sputum of patients with AECOPD were significantly higher than those of patients with SCOPD ($P < 0.05$), which were positive correlation with the GOLD grading ($P < 0.05$), and there are differences among different inflammatory phenotypes ($P < 0.05$): Non eosinophilic phenotype > eosinophilic phenotype. **Conclusion:** Levels of IL-6 and IL-8 in induced sputum of COPD patients correlated with acute exacerbations in COPD patients, positively correlated with gold grade, and have lower expression in the eosinophilic phenotype than in the non eosinophilic phenotype.

Keywords

Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Induced Sputum, IL-6, IL-8, Eosinophil Phenotype

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

慢性阻塞性肺疾病(慢阻肺, COPD)是一种常见的、可预防、可治疗的以持续的呼吸道症状和气流受限为特征, 通常是由于大量暴露于有毒颗粒或有毒气体所致的气道和/或肺泡异常引起, 最常见的症状是呼吸困难、咳嗽和/或咳痰[1]。慢阻肺急性加重是导致患者气道症状加重, 炎症细胞和炎症因子水平的变化参与急性加重的过程。COPD 患者存在异质性[2], 且目前有研究[3]根据 COPD 患者诱导痰中细胞的比例将 COPD 炎症表型分为: 嗜酸性粒细胞型(Eosinophil phenotype, EO)、中性粒细胞型(Neutrophil phenotype, NE)、混合粒细胞型(Mixed granulocyte phenotype, MC)、少粒细胞型(paucigranulocytic asthma, PA), 不同炎症表型治疗反应、病情程度及预后均不同。其中嗜酸性粒细胞表型与病情恶化的风险增加有关, 嗜酸性粒细胞计数升高可预测 COPD 患者对吸入性糖皮质激素(inhaled corticosteroids, ICS)的反应, 这可能会影响死亡率[4] [5]。细胞因子与亚型、COPD 严重程度、疾病进展有极大的相关性[6], 其中 IL-6、IL-8 在 COPD 的发生发展中有着重要的作用。诱导痰检查被认为是一种有效、安全、相对无创的方法, 可以用来描述包括 COPD 在内的多种气道疾病的气道炎症[7]。本研究旨在通过探讨 IL-6、IL-8 水平在 COPD 患者急性加重期及稳定期诱导痰中的差异, 及其在 COPD 患者不同炎症表型中的差异, 进而为 COPD 患者精准治疗提供更多的预测指标。

2. 对象与方法

2.1. 研究对象

选取 2019 年 12 月至 2020 年 12 月山西医科大学附属汾阳医院收治的 AECOPD 患者和 SCOPD 患者各 30 例。诊断标准参照 2020 年 GOLD 指南:吸入支气管扩张剂后 FEV₁/FVC (Forced expiratory volume In 1s/Forced vital capacity, 第 1 秒用力呼气容积/用力呼气容积) < 70%, 同时排除其他已知病因或具有特征病理表现的气流受限疾病, 即可诊断为慢性阻塞性肺疾病。AECOPD 诊断标准: 呼吸道症状急剧恶化, 需要额外的治疗。本研究经过医院伦理委员会审查批准, 所有研究对象均签署知情同意书。

2.1.1. 纳入标准

1) 50 岁 ≤ 年龄 ≤ 80 岁; 2) 所选患者均符合中华医学会呼吸病学分会慢阻肺的诊断标准。

2.1.2. 排除标准

1) 近 2 周有激素、免疫抑制剂、抗菌药物使用史; 2) 近期有外伤手术史; 3) 合并其他慢性呼吸系统疾病; 4) 合并呼吸系统之外的疾病: 如肿瘤、结缔组织病、糖尿病、甲状腺功能亢进、高血压病、严重心力衰竭(心功能 III、IV 级)等严重疾病者。

2.2. 研究方法

2.2.1. 患者一般资料

收集所有研究对象的一般资料: 包括年龄、性别、身高、体重、体质指数(Body Mass Index, BMI) = 体重/身高² (kg/m²)、吸烟史。

2.2.2. 肺功能测定

所入选对象均按标准规范的操作流程完成肺功能检查, 并参照指南和标准进行 COPD GOLD 分级: I 级(轻度气流受限): FEV₁%pred (第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比) ≥ 80%; II 级(中度气流受限): 50% ≤ FEV₁%pred < 80%; III 级(重度气流受限): 30% ≤ FEV₁%pred < 50%; IV 级(极重度气流受限): FEV₁%pred < 30%。

2.2.3. 诱导痰液的采集

采用超声雾化吸入高渗盐水诱导痰液的产生。嘱患者吸入短效β₂受体激动剂如沙丁胺醇 400 ug, 10 分钟后用清水漱口并排鼻涕; 以浓度为 3%的高渗盐水为入选患者进行雾化 15 min 后漱口, 吐净唾液后再咳出痰液至医用痰杯中。若无痰或痰量不足(<0.5 g)则依次以 3%, 4%, 5%的高渗盐水雾化 7 min, 直至诱导产生痰液。在诱导期间密切监测受试者在诱导期间的不良反应以便及时停止检查, 若雾化时间超过 30 分钟可停止诱导以防患者出现不适。标本 2 h 内送, 不能及时送检的标本置于 4℃保存且在 24 h 内处理。

2.2.4. 痰液处理

取无唾液成分的痰液放入离心试管中, 加 4 倍体积的 0.1%二硫苏糖醇(DTT), 螺旋振荡 15 min, 再置于 37℃恒温水浴振荡箱振荡 15 min, 3500 r/min 离心 10 min。使用 300 目尼龙滤网过滤, 将滤液置于 3000 r/min 离心 10 min。痰液沉渣作细胞学检测, 沉渣混匀涂片, 风干后用 10%甲醛固定 15 min, 流水冲洗后行瑞氏-吉姆萨染色, 烤箱烤干玻片并树脂封片后于光镜下对细胞分类计数, 鳞状上皮细胞 < 20%为合格标本。上清液于-80℃冻存待测。

2.2.5. 炎症细胞计数

取合格诱导痰标本行 HE 染色, 以嗜酸性粒细胞计数 ≥ 3%为界分为嗜酸性粒细胞组(Eos)和非嗜酸性

粒细胞组(Neos)。

2.2.6. 细胞因子检测

采用酶联免疫吸附法 ELISA 法检测诱导痰上清液中 IL-6、IL-8 的水平, 严格按照试剂盒(上海广锐生物科技有限公司)说明书进行。

2.2.7. 统计学处理

采用 SPSS 26.0 统计学软件进行统计分析, 计量资料采用 t 检验, 实验结果以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示; 计数资料采用 χ^2 检验。检验值均以 $P < 0.05$ 为具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 一般资料比较

比较实验组和对照组中研究对象一般资料, 发现两组在性别、年龄、吸烟史、体质指数之间差异无统计学意义。见表 1。

Table 1. Comparison of general data between AECOPD group and SCOPD group

表 1. AECOPD 组和 SCOPD 组一般资料的比较

项目	COPD 急性加重期组(n = 30)	COPD 稳定期组(n = 30)	t/ χ^2 值	P 值
性别(男/女)	24/6	22/8	0.373	0.542
年龄(岁)	70.50 \pm 6.20	67.23 \pm 7.44	1.849	0.070
吸烟史(有/无)	13/17	8/22	1.832	0.176
体质指数(kg/m ²)	21.51 \pm 2.87	22.15 \pm 1.94	-1.006	0.319

注: $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

3.2. AECOPD 组和 SCOPD 组诱导痰中 IL-6、IL-8 水平的比较

慢阻肺急性加重期和稳定期患者诱导痰中 IL-6 水平均值分别为 244.40 pg/ml、122.10 pg/ml, 这表明 COPD 患者诱导痰中 IL-6 与急性加重相关; AECOPD 和 SCOPD 组中 IL-8 水平均值分别为 167.92 pg/ml、119.80 pg/ml, 说明 IL-8 参与 COPD 患者急性加重事件的发生。见表 2。

Table 2. Comparison of IL-6 and IL-8 in induced sputum between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

表 2. 两组患者诱导痰中 IL-6、IL-8 比较($\bar{x} \pm s$)

项目	AECOPD 组(n = 30)	SCOPD 组(n = 30)	t	P
IL-6 (pg/ml)	244.40 \pm 43.65	122.10 \pm 37.96	11.579	0.000
IL-8 (pg/ml)	167.92 \pm 38.85	119.80 \pm 35.10	5.0343	0.000

注: $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

3.3. 不同 COPD GOLD 分级患者中 IL-6、IL-8 水平的比较

对慢阻肺稳定期患者进行 GOLD 分级, GOLD I 级 11 例, GOLD II 级 9 例, GOLD III 级 5 例, GOLD IV 级 5 例。通过单因素方差分析结果显示: 肺功能分级越高, 其诱导痰中 IL-6、IL-8 水平越高。这表明慢阻肺患者诱导痰中 IL-6、IL-8 水平与 GOLD 分级呈正相关。见表 3。

Table 3. Levels of IL-6 and IL-8 in induced sputum of COPD patients with different GOLD grades ($\bar{x} \pm s$)
表 3. COPD 患者不同 GOLD 分级诱导痰中 IL-6、IL-8 水平($\bar{x} \pm s$)

指标	GOLD I 级(n = 11)	GOLD II 级(n = 9)	GOLD III 级(n = 5)	GOLD IV 级(n = 5)	F/P
IL-6 (pg/ml)	87.85 ± 15.21	116.32 ± 19.21 ^a	159.30 ± 25.50 ^{a,b}	170.64 ± 22.54 ^{a,b,c}	27.932/0.000
IL-8 (pg/ml)	93.47 ± 17.55	126.41 ± 29.73 ^a	136.50 ± 14.30 ^{a,b}	149.12 ± 52.54 ^{a,b,c}	5.398/0.005

注: COPD 患者诱导痰中 IL-6 水平比较: 与 GOLD I 级对比, ^a $P < 0.05$; 与 GOLD II 级对比, ^b $P < 0.05$; 与 GOLD III 级对比, ^c $P < 0.05$ 。COPD 患者诱导痰中 IL-8 水平比较: 与 GOLD I 级对比, ^a $P < 0.05$; 与 GOLD II 级对比, ^b $P < 0.05$; 与 GOLD III 级对比, ^c $P < 0.05$ 。

3.4. 不同表型中 IL-6、IL-8 水平的比较

嗜酸性粒细胞型有 27 例(45%), 非嗜酸性粒细胞型有 33 例(55%), 且在慢阻肺患者嗜酸性粒细胞组患者诱导痰中 IL-6、IL-8 水平均值分别为 128.21 pg/ml、111.14 pg/ml, 非嗜酸性粒细胞组 IL-6、IL-8 水平均值分别为 228.28 pg/ml、170.63 pg/ml。表明 IL-6、IL-8 水平在非嗜酸性粒细胞型(Noneos) COPD 患者诱导痰中高于嗜酸性粒细胞型(Eos) COPD。见表 4。

Table 4. Distribution of IL-6 and IL-8 in the induced sputum of COPD patients with different inflammatory phenotypes ($\bar{x} \pm s$)
表 4. COPD 患者诱导痰中 IL-6、IL-8 在不同炎症表型的分布($\bar{x} \pm s$)

组别	Eos 组(n = 27)	Noneos 组(n = 33)	t	P
IL-6 (pg/ml)	128.21 ± 50.10	228.28 ± 57.94	-7.068	0.000
IL-8 (pg/ml)	111.14 ± 32.09	170.63 ± 33.02	-7.029	0.000

注: $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

4. 讨论

慢性阻塞性肺疾病是一种慢性呼吸系统疾病, 目前是世界第四大死亡原因, 到 2025 年至 2030 年, 慢性阻塞性肺病将成为全球第三大死因[8]。COPD 是一种具有多种表型和内型的高度异质性疾病[9]。慢阻肺急性加重(AECOPD)是指患者呼吸道症状出现超出日常的变异导致额外的治疗[8], 加速肺功能的恶化, 增加患者的经济负担, 降低患者生活质量。GOLD 分级反映 COPD 患者气流受限严重程度。表型一词被定义为描述慢性阻塞性肺病个体间的差异, 还描述了基因型与环境相互作用所产生的物理外观或生化特性, 清楚地确定了对预后具有重大影响的亚组[10]。

痰液诱导(Sputum induction, SI)是无创性研究气道炎症的金标准方法[11]。诱导痰的来源与自发排痰、支气管肺泡灌洗液、支气管活检的部位不同, 主要来源于外周气道至中央气道的分泌物, 反映了气道分泌物自然状态下的浓度, 具有更集中的细胞和生化物质成分, 尤其适合气道炎症疾病的研究[12] [13]。诱导痰技术作为一种经济、无创、快速、可靠的检查方法, 具有很高的安全性和耐受性[14] [15], 且与常规的支气管肺活检、支气管肺泡灌洗液技术的检测结果具有一致性[16]。

IL-6 是一种由多种基质细胞和免疫细胞中产生的 26 kDa、184 个氨基酸的多功能糖蛋白和促炎细胞因子, 与肺和肺外炎症性疾病相关, 与中性粒细胞密切相关, 可能驱动炎症表型, 从而促进进行性气流限制[17]。IL-8 是一种前炎症介质, 主要产生于中性粒细胞、肺泡巨噬细胞、T 淋巴细胞中, 属于中性粒细胞趋化因子, 可趋化、激活中性粒细胞, 使中性粒细胞中的游离钙离子浓度急剧增高, 导致细胞发生变形, 释放各种蛋白酶, 生成氧自由基, 导致气道上皮细胞损伤、脱落, 进而导致气道内炎症反应[18]。

本研究发现 COPD 患者诱导痰中 IL-6 水平在 AECOPD 中明显高于 SCOPD, 且与 GOLD 分级呈正相关, 差异有统计学意义。这与 Aslani MR 等人[19]在血清学方面的研究一致。这说明此细胞因子与慢阻肺急性加重及气流阻塞程度有关, 与 COPD 患者的预后、并发症、死亡风险相关。且有研究发现 IL-6 在 COPD 患者痰液中的水平较血清中明显升高[20] [21]。本研究发现诱导痰中 IL-6 水平与 GOLD 分级呈正相关, 这与既往研究[22]发现的诱导痰中 IL-6 值与 COPD 患者 FEV₁、FEV₁/FVC 和病程之间存在显著的负相关本质上是一致的。

IL-8 作为一种中性粒细胞趋化因子, 通过启动和放大炎症反应参与炎症反应过程[23], 已被证明是 COPD 急性加重和进展的原因之一[24]。高水平的 IL-8 可导致过度的炎症和组织损伤[25]。IL-8 可反映慢性阻塞性肺疾病的气道炎症程度, 可作为慢性阻塞性肺疾病早期诊断、病情评估的重要指标[18]。我们的研究结果显示 AECOPD 患者诱导痰中 IL-8 水平明显高于 SCOPD, 且与 COPD 患者 GOLD 分级呈正相关, 这也说明了 IL-8 参与了 COPD 急性加重的过程, 可反映气流阻塞程度。

本研究还发现 COPD 患者中有 45% 为嗜酸性粒细胞表型, 这与文献报道[26]约 50% COPD 患者为嗜酸性粒细胞表型不一致, 可能与本研究纳入病例数量少有关, 需进一步大样本多中心研究证实。嗜酸性粒细胞在慢性阻塞性肺病患者中起着重要作用, 嗜酸性粒细胞相关的气道炎症通过损伤气道粘膜的生理结构和功能参与 COPD 的发生发展, 嗜酸性粒细胞水平较低 COPD 患者气道炎症严重, 住院时间延长, 死亡率增加, CAT (COPD Assessment Test)和 mMRC (呼吸困难评分)评分较高, 预后较差[27]。研究发现嗜酸性粒细胞组较非嗜酸性粒细胞组患者的痰微生物丰度显著降低[5] [25]、IL-8 和 IL-6 水平显著降低[25], 本研究结果也证实诱导痰中 Eos 组 IL-6、IL-8 水平较 Noneos 组低。痰嗜酸性粒细胞升高可确定一组慢性阻塞性肺病受试者存在更严重的气流阻塞、更差的生活质量、更大的肺气肿和空气滞留以及恶化[28]。这表明嗜酸性粒细胞慢性阻塞性肺病预后良好, 可据此对慢阻肺患者进行疾病评估及早期激素干预。

本研究结果提示我们可对 COPD 患者常规行诱导痰检测, 并结合其中细胞因子及炎症细胞表型对患者及早进行病情严重程度的评估, 并指导 COPD 患者激素的精准使用。但有报道 ICS 治疗 COPD 增加了肺炎的风险, 且 BMI < 25 kg/m² 是增加肺炎的危险因素[29]。因此我们在使用 ICS 时, 不应单纯依靠辅助检查结果, 还应具体结合临床实际合理应用。

作者贡献声明

曹晓红(山西医科大学附属汾阳医院): 提出诱导痰技术研究思路、设计研究方向, 参与论文修订、论文最终版本修订。史秀枝(成都市第七人民医院): 收集病例资料、文献检索、分析文献、起草论文、撰写论文、按编辑部修稿意见进行核修。

利益冲突

所有作者均声明没有相互竞争的利益, 财务或其他。

参考文献

- [1] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2019) 2020 Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2020 Report. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. <https://goldcopd.org/gold-reports/>
- [2] Zatloukal, J., Brat, K., Neumannova, K., Volakova, E., Hejduk, K., Kocova, E., *et al.* (2020) Chronic Obstructive Pulmonary Disease-Diagnosis and Management of Stable Disease: A Personalized Approach to Care, Using the Treatable Traits Concept Based on Clinical Phenotypes. Position Paper of the Czech Pneumological and Phthisiological Society, *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, **164**, 325-356.

- [3] Gao, P., Zhang, J., He, X., Hao, Y., Wang, K. and Gibson, P.G. (2013) Sputum Inflammatory Cell-Based Classification of Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *PLoS ONE*, **8**, Article ID: e57678. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057678>
- [4] Hegewald, M.J., Horne, B.D., Trudo, F., Kreindler, J.L., Chung, Y., Rea, S., *et al.* (2020) Blood Eosinophil Count and Hospital Readmission in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **15**, 2629-2641. <https://doi.org/10.2147/COPD.S251115>
- [5] Southworth, T., Higham, A., Kolsum, U., Li, J., Scott, T., Dungwa, J., *et al.* (2021) The Relationship between Airway Immunoglobulin Activity and Eosinophils in COPD. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **25**, 2203-2212. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16206>
- [6] 于春歌, 华毛. AECOPD 患者炎症表型及炎性标志物研究进展[J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(10): 1887-1890.
- [7] Guo, X.X., Deng, N.S., Chen, Q.H., Yu, H.Y., Ding, X.H., Hu, S.P., *et al.* (2019) Application of Inflammatory Markers in Induced Sputum in Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients with Positive Bronchodilation Tests. *Current Medical Science*, **39**, 560-567. <https://doi.org/10.1007/s11596-019-2074-7>
- [8] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2018) Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 2018 Report. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. <https://goldcopd.org/>
- [9] Garudadi, S. and Woodruff, P.G. (2018) Targeting Chronic Obstructive Pulmonary Disease Phenotypes, Endotypes, and Biomarkers. *Annals of the American Thoracic Society*, **15**, S234-S238. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201808-533MG>
- [10] Bakeer, M., Funk, G.C. and Valipour, A. (2020) Chronic Obstructive Pulmonary Disease Phenotypes: Imprint on Pharmacological and Non-Pharmacological Therapy. *Annals of Translational Medicine*, **8**, 1472. <https://doi.org/10.21037/atm-20-2219>
- [11] Crespo-Lessmann, A., Plaza, V. and Consensus Group (2020) Multidisciplinary Consensus on Sputum Induction Biosafety during the COVID-19 Pandemic. *Allergy*, **76**, 2407-2419. <https://doi.org/10.1111/all.14697>
- [12] De Nijs, S.B., Fens, N., Lutter, R., Dijkers, E., Krouwels, F.H., Smids-Dierdorp, B.S., *et al.* (2011) Airway Inflammation and Mannitol Challenge Test in COPD. *Respiratory Research*, **12**, Article No. 11. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-12-11>
- [13] 刘超, 王伟. 慢性阻塞性肺疾病患者诱导痰中正五聚蛋白 3 水平的变化及意义[J]. 中国老年学杂志, 2014(24): 6951-6952.
- [14] Zhu, T., Li, S., Wang, J., Liu, C., Gao, L., Zeng, Y., *et al.* (2020) Induced Sputum Metabolomic Profiles and Oxidative Stress Are Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Severity: Potential Use for Predictive, Preventive, and Personalized Medicine. *EPMA Journal*, **11**, 645-659. <https://doi.org/10.1007/s13167-020-00227-w>
- [15] Lai, T., Xiang, F., Zeng, J., Huang, Y., Jia, L., Chen, H., *et al.* (2020) Reliability of Induced Sputum Test Is Greater Than That of Throat Swab Test for Detecting SARS-CoV-2 in Patients with COVID-19: A Multi-Center Cross-Sectional Study. *Virulence*, **11**, 1394-1401. <https://doi.org/10.1080/21505594.2020.1831342>
- [16] Davoine, F. and Lacy, P. (2014) Eosinophil Cytokines, Chemokines, and Growth Factors: Emerging Roles in Immunity. *Frontiers in Immunology*, **5**, Article No. 570. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00570>
- [17] Bradford, E., Jacobson, S., Varasteh, J., Comellas, A.P., Woodruff, P., O'Neal, W., *et al.* (2017) The Value of Blood Cytokines and Chemokines in Assessing COPD. *Respiratory Research*, **18**, Article No. 180. <https://doi.org/10.1186/s12931-017-0662-2>
- [18] 杜伟. IL-8 的变化在慢阻肺患者血清及支气管肺泡灌洗液中的应用价值研究[J]. 中外医学研究, 2018, 16(23): 14-16.
- [19] Aslani, M.R., Ghazaei, Z. and Ghobadi, H. (2020) Correlation of Serum Fatty Acid Binding Protein-4 and Interleukin-6 with Airflow Limitation and Quality of Life in Stable and Acute Exacerbation of COPD. *Turkish Journal of Medical Sciences*, **50**, 337-345. <https://doi.org/10.3906/sag-1909-9>
- [20] Gorska, K., Nejman-Gryz, P., Paplinska-Goryca, M., Korczynski, P., Prochorec-Sobieszek, M. and Krenke, R. (2018) Comparative Study of IL-33 and IL-6 Levels in Different Respiratory Samples in Mild-to-Moderate Asthma and COPD. *COPD*, **15**, 36-45. <https://doi.org/10.1080/15412555.2017.1416074>
- [21] 王胜, 徐风珍, 陈余清. 慢性阻塞性肺疾病痰液白细胞介素 8、6 和肿瘤坏死因子测定及其意义[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2000, 23(8): 465-467.
- [22] Grubek-Jaworska, H., Paplińska, M., Hermanowicz-Salamon, J., Bialek-Gosk, K., Dąbrowska, M., Grabczak, E., *et al.* (2012) IL-6 and IL-13 in Induced Sputum of COPD and Asthma Patients: Correlation with Respiratory Tests. *Respiration*, **84**, 101-107. <https://doi.org/10.1159/000334900>
- [23] Córdoba-Lanús, E., Baz-Dávila, R., Espinoza-Jiménez, A., Rodríguez-Pérez, M.C., Varo, N., de-Torres, J.P., *et al.*

- (2015) *IL-8* Gene Variants Are Associated with Lung Function Decline and Multidimensional BODE Index in COPD Patients but Not with Disease Susceptibility: A Validation Study. *COPD*, **12**, 55-61. <https://doi.org/10.3109/15412555.2014.908831>
- [24] Zhang, J., Feng, M.X. and Qu, J.M. (2012) Low Dose Theophylline Showed An Inhibitory Effect on the Production of IL-6 and IL-8 in Primary Lung Fibroblast From Patients with COPD. *Mediators of Inflammation*, **2012**, Article ID: 492901. <https://doi.org/10.1155/2012/492901>
- [25] Qi, Y.J., Sun, X.J., Wang, Z., Bin, Y.-F., Li, Y.-H., Zhong, X.-N., *et al.* (2020) Richness of Sputum Microbiome in Acute Exacerbations of Eosinophilic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chinese Medical Journal*, **133**, 542-551. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000677>
- [26] Kume, H., Hojo, M. and Hashimoto, N. (2019) Eosinophil Inflammation and Hyperresponsiveness in the Airways as Phenotypes of COPD, and Usefulness of Inhaled Glucocorticosteroids. *Frontiers in Pharmacology*, **10**, Article No. 765. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00765>
- [27] Lv, M.Y., Qiang, L.X., Li, Z.H. and Jin, S.-D. (2021) The Lower the Eosinophils, the Stronger the Inflammatory Response? The Relationship of Different Levels of Eosinophils with the Degree of Inflammation in Acute Exacerbation Chronic Obstructive Pulmonary Disease (AECOPD). *Journal of Thoracic Disease*, **13**, 232-243. <https://doi.org/10.21037/jtd-20-2178>
- [28] Hastie, A.T., Martinez, F.J., Curtis, J.L., *et al.* (2017) Association of Sputum and Blood Eosinophil Concentrations with Clinical Measures of COPD Severity: An Analysis of the SPIROMICS Cohort. *Lancet Respir Med*, **5**, 956-967. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30432-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30432-0)
- [29] Hartley, B.F., Barnes, N.C., Lettis, S., Compton, C.H., Papi, A., Jones, P., *et al.* (2020) Risk Factors for Exacerbations and Pneumonia in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Pooled Analysis. *Respiratory Research*, **21**, Article No. 5. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1262-0>