

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.09.008

论著·临床

血清 PCT、IL-13 与 AECOPD 伴气道黏液高分泌患者临床预后的相关性

覃英娇, 周向东, 李琪, 钟有清, 王杰, 刘峰

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81860001, 82011530049, 82160012); 海南省重大科技专项(ZDKJ2021036); 海南省重点研发项目(ZDYF2020223); 海南省重点研发计划国际科技合作项目(GHYF2022011); 海南省创新团队项目(820CXTD448); 海南省卫生计生科研项目(18A200141); 海南省临床医学中心建设项目基金

作者单位: 570102 海口, 海南医学院第一附属医院呼吸内科

通信作者: 周向东, E-mail: zxd999@263.net

【摘要】目的 探讨慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)伴气道黏液高分泌患者血清降钙素原(PCT)、白介素-13(IL-13)的表达情况及其与患者临床预后的关系。**方法** 选取2018年4月—2021年3月海南医学院附属第一医院收治的AECOPD伴气道黏液高分泌患者153例作为研究对象,全部患者均接受常规治疗并随访1年,并根据临床预后情况分为存活组与病死组。比较2组患者基线资料、血清PCT、血清IL-13及实验室相关指标。COX回归分析AECOPD伴气道黏液高分泌患者病死的相关因素;绘制受试者工作特征曲线(ROC)分析血清PCT、IL-13对AECOPD伴气道黏液高分泌患者临床预后的预测价值。**结果** 153例AECOPD伴气道黏液高分泌患者1年内病死31例(20.26%),存活122例(79.74%);病死组患者COPD病程长于存活组,初始咳嗽和咯痰评估问卷(CASA-Q)评分低于存活组($t/P = 2.667/0.009, 3.933/ < 0.001$);病死组初始二氧化碳分压(PaCO_2)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、PCT、IL-13高于存活组,Alb水平低于存活组($t/P = 4.628/ < 0.001, 3.340/ < 0.001, 6.728/ < 0.001, 6.878/ < 0.001, 5.527/ < 0.001$)。COX回归分析结果显示,初始CASA-Q评分、Alb水平高是AECOPD伴气道黏液高分泌患者预后的保护因素[$HR(95\%CI) = 0.877(0.798 \sim 0.962), 0.751(0.647 \sim 0.871)$],血清PCT、IL-13水平高是其危险因素[$HR(95\%CI) = 1.828(1.074 \sim 3.112), 1.065(1.013 \sim 1.120)$]。ROC曲线分析结果显示,血清PCT、IL-13单独及联合预测AECOPD伴气道黏液高分泌患者病死风险的AUC为0.856、0.815、0.938,具有一定的预测价值。**结论** 血清PCT、IL-13水平与AECOPD伴气道黏液高分泌患者临床预后有关。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病,急性加重期;气道黏液高分泌;降钙素原;白介素-13;临床预后

【中图分类号】 R563.9

【文献标识码】 A

Correlation of serum PCT, IL-13 and clinical prognosis in AECOPD patients with airway mucus hypersecretion Qin Yingjiao, Zhou Xiangdong, Li Qi, Zhong Youqing, Wang Jie, Liu Feng. Department of Respiratory Medicine, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Hainan Province, Haikou 570102, China

Corresponding author: Zhou Xiangdong, E-mail: zxd999@263.net

Funding program: National Natural Science Foundation of China (81860001, 82011530049, 82160012); Major science and technology project of Hainan Province (ZDKJ2021036); Key R & D Project of Hainan Province (ZDYF2020223); International Science and Technology Cooperation Project of Key R & D Program of Hainan Province (GHYF2022011); Hainan Innovation Team Project (820CXTD448); Hainan Health and Family Planning Research Project (18A200141); Clinical Medicine Center Construction Project Funding of Hainan Province

【Abstract】 Objective To investigate the expression of serum procalcitonin (PCT) and interleukin-13 (IL-13) in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) with airway mucus hypersecretion and their relationship with clinical prognosis. **Methods** A total of 153 patients with AECOPD and airway mucus hypersecretion who were admitted to the First Affiliated Hospital of Hainan Medical College from April 2018 to March 2021 were selected as the research subjects. All patients received routine treatment and were followed up for 1 year. For the survival group and the death group. The baseline data, serum PCT, IL-13 and laboratory-related indexes were compared between the two groups. COX regression analysis was used to analyze the related factors of mortality in patients with AECOPD and airway

mucus hypersecretion; receiver operating characteristic curve (ROC) was drawn to analyze the predictive value of serum PCT and IL-13 on clinical prognosis of AECOPD patients with airway mucus hypersecretion. **Results** Among the 153 patients with AECOPD and airway mucus hypersecretion, 31 patients (20.26%) died within 1 year, and 122 patients (79.74%) survived. The duration of COPD in the death group was longer than that in the survival group, and the initial cough and expectoration assessment questionnaire (CASA-Q) score lower than the survival group ($t/P = 2.667/0.009, 3.933/ < 0.001$); the initial partial pressure of carbon dioxide (PaCO_2), tumor necrosis factor- α (TNF- α), PCT, IL-13 in the death group were higher than those in the survival group, and the level of Alb was low in the survival group ($t/P = 4.628/ < 0.001, 3.340/ < 0.001, 6.728/ < 0.001, 6.878/ < 0.001, 5.527/ < 0.001$). COX regression analysis showed that initial CASA-Q score and high Alb level were protective factors for the prognosis of patients with AECOPD and airway mucus hypersecretion, and high serum PCT and IL-13 levels were risk factors [HR (95% CI) = 0.877 (0.798 - 0.962), 0.751 (0.647 - 0.871), 1.828 (1.074 - 3.112), 1.065 (1.013 - 1.120)]. The results of ROC curve analysis showed that the AUCs of serum PCT and IL-13 alone and in combination to predict the risk of death in patients with AECOPD and airway mucus hypersecretion were 0.856, 0.815, and 0.938, which had certain predictive value. **Conclusion** Serum PCT and IL-13 levels are associated with clinical prognosis in AECOPD patients with airway mucus hypersecretion.

【Key words】 Chronic obstructive pulmonary disease, acute exacerbation; Airway mucus hypersecretion; Procalcitonin; Interleukin 13; Clinical prognosis

气道黏液高分泌是慢性阻塞性肺疾病急性加重期 (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD) 的病理学特征之一, 主要由杯状细胞增加、黏液清除减少所致^[1]。当气道黏液分泌增多后, 会加重 AECOPD 患者气道阻塞, 进一步影响患者肺功能, 增加患者病死风险^[2]。因此, 分析与 AECOPD 伴气道黏液高分泌患者预后有关的指标, 可为患者预后的评估、治疗方案的制定提供参考。降钙素原 (procalcitonin, PCT) 是炎症反应的一种敏感指标, 在多种细胞因子的调控中发挥重要作用, 对呼吸系统感染诊断、预后评估具有一定价值^[3]。白介素-13 (interleukin-13, IL-13) 是 Th2 型细胞因子之一, 由树突细胞、T 细胞亚群产生, 可诱导气道杯状细胞增生, 引起气道黏液高分泌^[4]。结合 PCT、IL-13 的作用, 推测可能与 AECOPD 伴气道黏液高分泌患者预后有关。基于此, 本研究分析血清 PCT、IL-13 与 AECOPD 伴气道黏液高分泌患者临床预后的关系, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2018 年 4 月—2021 年 3 月海南医学院附属第一医院收治的 AECOPD 伴气道黏液高分泌患者 153 例作为研究对象, 其中男 99 例, 女 54 例, 年龄 48 ~ 70 (60.51 ± 4.81) 岁; 病程 4 ~ 13 (6.17 ± 1.44) 年; 有吸烟史 86 例; 合并症: 高血压 40 例, 糖尿病 17 例; 咳嗽和咯痰评估问卷 (CASA-Q) 评分 32 ~ 59 (46.01 ± 5.47) 分。本研究经医院伦理委员会审核通过 (2018LL0129), 全部患者及家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 纳入标准: (1) AECOPD 符合

《内科学》^[5] 中诊断标准; (2) 根据 CASA-Q^[6] 判定为气道黏液高分泌 (CASA-Q 评分 < 60 分)。排除标准: (1) 合并肺结核、肺癌、支气管哮喘等其他呼吸系统疾病; (2) 合并自身免疫系统疾病; (3) 合并肺部真菌感染; (4) 合并类风湿性关节炎、白塞病等结缔组织疾病; (5) 合并严重心脑血管疾病或肝肾功能不全; (6) 近期内发生过消化道大出血或心肌梗死等严重疾病; (7) 近期使用过糖皮质激素、抗生素或白三烯受体拮抗剂等药物。

1.3 观察指标与方法

1.3.1 基线资料收集: 入院时收集患者基线资料, 包括性别、年龄、COPD 病程、吸烟史、合并症 (高血压、糖尿病)、本次治疗期间机械通气情况; 依据 CASA-Q 评分评估患者气道黏液分泌情况, 该问卷包括咳嗽症状与影响、咯痰症状与影响, 共 4 个维度, 总分 0 ~ 100 分, 评分越低症状越重; 该问卷克朗巴哈系数为 0.872; 使用肺功能仪测定患者用力肺活量 (forced vital capacity, FVC)、第 1s 用力呼气容积 (forced expiratory volume in 1 s, FEV₁), 计算 FEV₁/FVC。

1.3.2 实验室相关指标检测: (1) 入院当日采集患者动脉血 2 ml, 抗凝处理后, 使用血气分析仪 (美国麦迪卡 medica 公司, 型号 EasyStat) 测定动脉血 pH、氧分压 (PaO_2)、二氧化碳分压 (PaCO_2)。 (2) 入院当日或次日清晨, 采集患者空腹静脉血 10 ml, 其中 3 ml 使用血细胞分析仪 (优利特公司, 型号 URIT-3081) 测定白细胞计数 (WBC)、中性粒细胞百分比 (NEU); 另取 2 ml 血液, 使用生化分析仪 (DOTOP 公司, 型号 DP-280) 测定白蛋白 (Alb) 水平; 另取 5 ml 血液, 离心分离 15

min, 转速 3 000 r/min, 半径 8 cm, 使用酶联免疫吸附法测定 C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α), 试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司; 采用化学发光免疫法测定血清 PCT、IL-13 水平, 试剂盒购自贝克曼库尔特公司。

1.4 治疗方法及预后评估 全部患者参照“慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)”^[7]进行治疗, 包括氧疗、机械通气(依据患者病情使用), 予以抗菌药物(根据患者药敏试验结果选择)、激素(如泼尼松、甲泼尼龙等)、支气管舒张剂(如 β_2 受体激动剂、茶碱类药物)等药物治疗。全部患者均通过门诊、电话进行随访, 每月 1 次, 以病死作为研究终点事件, 统计患者随访 1 年期间生存、病死情况。根据患者临床预后分为病死组与存活组。

1.5 统计学方法 使用 SPSS 25.0 统计学软件处理数据, 符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较行独立样本 t 检验; 计数资料以频数或率(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 采用 COX 回归分析检验 AECOPD 伴气道黏液高分泌患者病死的相关因素; 绘制受试者工作特征曲线(ROC)分析血清 PCT、IL-13 对患者临床预后的预测价值, 并计算曲线下面积(AUC)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者基线资料比较 全部患者接受 1 年随访, 153 例 AECOPD 伴气道黏液高分泌患者 1 年内病死 31 例(20.26%), 存活 122 例(79.74%)。病死组患者 COPD 病程长于存活组, CASA-Q 评分低于存活组, 差异有统计学意义($P < 0.01$); 2 组间性别、年龄、吸烟史、高血压、糖尿病、FVC、FEV₁/FVC、机械通气等资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 2 组实验室相关指标比较 病死组患者初始 PaCO₂、TNF- α 、PCT、IL-13 水平高于存活组, Alb 水平低于存活组, 差异有统计学意义($P < 0.01$), 2 组 pH、PaO₂、WBC、NEU、CRP 比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 影响 AECOPD 伴气道黏液高分泌患者临床预后的 COX 回归分析 将 AECOPD 伴气道黏液高分泌患者临床预后作为因变量(1 = 病死, 0 = 存活), 将 CASA-Q 评分、PaCO₂、Alb、TNF- α 、PCT、IL-13 作为自变量(均为连续变量), 经 COX 回归分析显示, 初始 CASA-Q 评分、Alb 水平高是 AECOPD 伴气道黏液高分泌患者预后的保护因素, 血清 PCT、IL-13 水平高为其危险因素($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 血清 PCT、IL-13 对 AECOPD 伴气道黏液高分泌

表 1 存活组与病死组 AECOPD 患者基线资料比较

Tab. 1 Comparison of baseline data between survival group and death group

项 目	存活组 (n=122)	病死组 (n=31)	t/χ^2 值	P 值
性别[例(%)]	男 77(63.11) 女 45(36.89)	22(70.97) 9(29.03)	0.668	0.414
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	60.24 \pm 4.73	61.57 \pm 4.85	1.391	0.166
COPD 病程($\bar{x} \pm s$, 年)	6.02 \pm 1.39	6.78 \pm 1.52	2.667	0.009
吸烟史[例(%)]	92(75.41)	25(80.65)	0.377	0.540
合并高血压[例(%)]	29(23.77)	11(35.48)	1.757	0.185
合并糖尿病[例(%)]	11(9.02)	6(19.35)	1.731	0.188
CASA-Q 评分($\bar{x} \pm s$, 分)	46.84 \pm 5.37	42.71 \pm 4.61	3.933	<0.001
FVC($\bar{x} \pm s$, L)	2.18 \pm 0.63	2.12 \pm 0.55	0.485	0.628
FEV ₁ /FVC($\bar{x} \pm s$, %)	62.42 \pm 4.67	61.57 \pm 4.82	0.899	0.370
机械通气[例(%)]	81(66.39)	25(80.65)	2.359	0.125

表 2 存活组与病死组 AECOPD 患者实验室指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of laboratory parameters between the survival group and the death group

项 目	存活组 (n=122)	病死组 (n=31)	t 值	P 值
pH	7.37 \pm 0.21	7.41 \pm 0.25	0.910	0.364
PaO ₂ (mmHg)	85.21 \pm 7.72	84.33 \pm 7.58	0.569	0.570
PaCO ₂ (mmHg)	53.27 \pm 5.21	58.23 \pm 5.74	4.628	<0.001
WBC ($\times 10^9$ /L)	10.96 \pm 2.46	11.55 \pm 2.78	1.161	0.248
NEU (%)	66.17 \pm 6.13	67.58 \pm 6.25	1.139	0.257
Alb (g/L)	36.24 \pm 2.87	33.14 \pm 2.46	5.527	<0.001
CRP (mg/L)	17.96 \pm 3.42	18.43 \pm 3.54	0.689	0.499
TNF- α (μ g/L)	10.83 \pm 2.88	12.82 \pm 3.27	3.340	<0.001
PCT (ng/L)	1.95 \pm 0.43	2.87 \pm 0.73	6.728	<0.001
IL-13 (ng/L)	35.94 \pm 6.23	45.15 \pm 8.15	6.878	<0.001

表 3 AECOPD 伴气道黏液高分泌患者临床预后影响因素的 COX 回归分析

Tab. 3 COX regression analysis of clinical prognostic factors in patients with AECOPD and airway mucus hypersecretion

因 素	β 值	标准误	Wald 值	P 值	HR 值	95% CI
CASA-Q 评分高	-0.132	0.048	7.662	0.006	0.877	0.798 ~ 0.962
PaCO ₂ 高	0.053	0.041	1.675	0.196	1.055	0.973 ~ 1.143
Alb 高	-0.287	0.076	14.224	<0.001	0.751	0.647 ~ 0.871
TNF- α 高	0.067	0.061	1.201	0.273	1.069	0.949 ~ 1.204
PCT 高	0.603	0.271	4.948	0.026	1.828	1.074 ~ 3.112
IL-13 高	0.063	0.026	5.974	0.015	1.065	1.013 ~ 1.120

患者临床预后的预测价值 将初始血清 PCT、IL-13 作为检验变量, 将 AECOPD 伴气道黏液高分泌患者临床预后作为状态变量(1 = 病死, 0 = 存活), 绘制 ROC 曲线, 结果显示, 血清 PCT、IL-13 单独及联合预测 AECOPD 伴气道黏液高分泌患者病死风险的 AUC 分别为 0.856、0.815 和 0.938 均 > 0.80 , 具有一定的预测价值, 见表 4、图 1。

表 4 血清 PCT、IL-13 对 AECOPD 伴气道黏液高分泌患者临床预后的预测价值

Tab. 4 The predictive value of serum PCT and IL-13 on clinical prognosis in patients with AECOPD and airway mucus hypersecretion

项目	cut-off 值	AUC	95% CI	P 值	敏感度	特异度	约登指数
血清 PCT	2.40 ng/L	0.856	0.775 ~ 0.937	<0.001	0.710	0.869	0.579
血清 IL-13	41.12 ng/L	0.815	0.718 ~ 0.913	<0.001	0.742	0.803	0.545
联合检测	—	0.938	0.897 ~ 0.979	<0.001	0.903	0.844	0.747

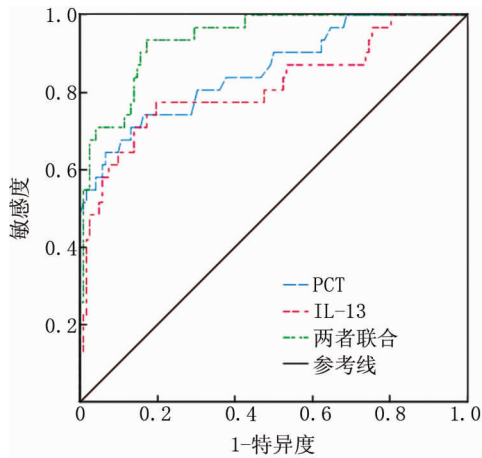


图 1 血清 PCT、IL-13 预测 AECOPD 伴气道黏液高分泌患者临床预后的 ROC 曲线

Fig. 1 The ROC curve of serum PCT and IL-13 predicting the clinical prognosis of AECOPD patients with airway mucus hypersecretion

3 讨论

气道黏液是由水分、蛋白质及黏蛋白等组成,对呼吸道具有清洁、防御作用,但受慢性炎症反应、蛋白酶失衡及氧化应激反应等影响,可引起气道黏液高分泌,进一步加重 AECOPD 患者气道阻塞,影响患者预后^[8]。张明强等^[9]研究发现,AECOPD 患者 1 年内病死率高达 18.63%。本研究中 AECOPD 1 年病死率为 20.26%,高于上述研究,主要是由于伴有气道黏液高分泌会加重 AECOPD 患者肺功能损伤,加重其病情程度,增加患者病死风险。因此,分析 AECOPD 伴气道黏液高分泌患者临床预后有关的指标,可对患者预后的评估、早期的治疗干预提供参考。

CASA-Q 评分越低患者呼吸道黏液分泌越多,气道阻塞程度越严重,且纤毛运动受影响越大,预后越差。PaCO₂ 升高尤其是超过 45 mmHg,提示患者存在 CO₂ 潴留,会增加患者脑脊液中氢离子浓度,减弱脑细胞的兴奋性,进而影响脑皮质活动,导致患者出现嗜睡、昏迷,影响患者预后^[10]。白蛋白是为机体运输能量的载体,且对呼吸道黏膜上皮细胞具有防御、修复及再生能力;白蛋白水平降低不仅会影响 AECOPD 患者

营养状态,也会减弱呼吸道抵抗致病菌的能力,加重患者病情,影响患者预后^[11]。TNF- α 水平升高会促进多种炎症因子释放,参与炎症反应引起的肺组织损伤,加重患者肺功能损害,增加 AECOPD 患者病死风险^[12]。本研究经 COX 回归分析显示,2 组 PaCO₂、TNF- α 对 AECOPD 伴气道黏液高分泌患者临床预后无影响,但两者易受多种因素影响,如严重支气管扩张、胸廓塌陷可引起 PaCO₂ 升高,营养摄入不足、慢性消耗可降低白蛋白水平,各种损伤、炎症感染可影响 TNF- α 表达。因此,仍需要寻找更为准确、敏感的指标评估 AECOPD 伴气道黏液高分泌患者的临床预后。

PCT 是由 116 个氨基酸组成的蛋白质,主要由甲状腺 C 细胞中降钙素裂解产生,在机体发生感染后 2~4 h 内会大量释放至血液,是感染的重要指标^[13]。IL-13 是由 132 个氨基酸组成的非糖基化蛋白,会破坏呼吸道表面液体层内钠离子、氯离子平衡,加重气道炎症反应,并引起气道黏液高分泌^[14]。结合 PCT、IL-13 的作用,推测二者可能与 AECOPD 伴气道黏液高分泌患者预后有关。本研究发现,血清 PCT、IL-13 水平与 AECOPD 伴气道黏液高分泌患者临床预后有关,且可作为患者预后的预测指标。分析原因在于,PCT 水平升高提示机体感染程度更重,尤其是气道黏液高分泌患者呼吸道内可能存在大量细菌繁殖,并释放细胞内毒素,加重患者病情程度^[15]。此外,PCT 水平不受激素、免疫制剂的影响,且与 TNF- α 相比,其对 AECOPD 患者感染程度的评估敏感度、准确度更高。Liu 等^[16]研究发现,PCT 水平与新冠肺炎住院患者病情程度呈正相关,且 PCT 升高的患者预后较差。本研究与上述研究结果一致。IL-13 水平升高会通过信号转导子和转录激活子(signal transducer and activator of transcription, STAT)信号通路加速 STAT6 的磷酸化,促进二聚体形成并进入细胞核内,进而放大 AECOPD 患者免疫应答反应,影响气道内水代谢,增加黏液的黏稠度,加重患者病情,甚至导致病死^[17]。IL-13 还能通过上调细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinase, ERK),促进多种生长因子下游蛋白,增加气道内黏蛋白合成,加重气道的慢性炎症反应,进而影响患者的预后^[18]。

绘制 ROC 曲线显示,血清 PCT、IL-13 单独及联合预测 AECOPD 伴气道黏液高分泌患者病死风险的 AUC > 0.80,具有一定的预测价值。因此,临床应早期检测 AECOPD 伴气道黏液高分泌患者血清 PCT、IL-13 水平,针对二者水平异常升高的患者,采取相应的治疗措施,如使用强效的抗生素、联合 2 种及以上抗生素,降低 PCT 水平,积极控制患者感染程度;同时使用抗氧化剂醛糖还原酶抑制剂,降低 IL-13 水平,抑制 IL-13 引起的黏液分泌,有利于提高 AECOPD 伴气道黏液高分泌患者的治疗效果,降低患者病死风险。

综上所述,血清 PCT、IL-13 水平与 AECOPD 伴气道黏液高分泌患者临床预后有关,临床可早期检测患者血清 PCT、IL-13 水平,以预测疾病预后,并针对二者的异常表达,采取相应的治疗措施,有利于改善患者预后,降低病死风险。但本研究仅观察了患者入院时血清 PCT、IL-13 水平,并未做动态分析;且本研究仅统计了患者 1 年内的短期预后,也未观察 1 年内患者 COPD 急性发作次数、程度等指标,为本研究的不足之处,未来应在患者治疗及随访期间动态监测血清 PCT、IL-13,并延长患者随访时间,更深入分析二者与 AECOPD 伴气道黏液高分泌患者预后的关系。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

覃英娇:课题设计,论文撰写;周向东、李琪:设计研究方案,试验指导,论文修改;钟有清:实施研究过程,资料搜集整理,试验指导,论文修改;王杰:实施研究过程,资料整理;刘峰:进行统计学分析

参考文献

[1] Lazaar AL, Miller BE, Donald AC, et al. CXCR2 antagonist for patients with chronic obstructive pulmonary disease with chronic mucus hypersecretion: a phase 2b trial[J]. *Respir Res*, 2020, 21(1): 149. DOI: 10.1186/s12931-020-01401-4.

[2] 付潇潇, 韩校鹏, 刘剑波. 气道黏液高分泌对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者预后及炎症因子的影响[J]. *中国临床研究*, 2019, 32(3): 321-323, 329. DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2019.03.007.

[3] Chan HP, Lim TK. Procalcitonin and antibiotics in moderate-severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: to use or not to use[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2018, 25(2): 150-157. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000548.

[4] Yue L, Yin X, Hao F, et al. Long noncoding RNA Linc00632 inhibits interleukin-13-induced inflammatory cytokine and mucus production in nasal epithelial cells[J]. *J Innate Immun*, 2020, 12(1): 116-128. DOI: 10.1159/000500420.

[5] 葛均波, 徐永健. 内科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 21-27.

[6] Monz BU, Sachs P, McDonald J, et al. Responsiveness of the cough

and sputum assessment questionnaire in exacerbations of COPD and chronic bronchitis-ScienceDirect [J]. *Respir Med*, 2010, 104(4): 534-541. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.10.026.

[7] 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]. *中华结核和呼吸杂志*, 2013, 36(4): 255-264. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2013.04.007.

[8] 聂晓红, 熊曙光, 王晓虹, 等. 体质量指数对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者治疗反应性及气道黏液高分泌的影响[J]. *中国急救医学*, 2019, 39(4): 332-337. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2019.04.008.

[9] 张明强, 牟向东. 慢性阻塞性肺疾病急性加重住院患者的痰微生物族谱与其一年病死率相关[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2019, 42(4): 274. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2019.04.005.

[10] Gacouin A, Jouneau S, Lethuille J, et al. Trends in prevalence and prognosis in subjects with acute chronic respiratory failure treated with noninvasive and/or invasive ventilation[J]. *Respir Care*, 2015, 60(2): 210-218. DOI: 10.4187/respcare.03467.

[11] Violi F, Cangemi R, Romiti GF, et al. Is albumin predictor of mortality in COVID-19 [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2021, 35(2): 139-142. DOI: 10.1089/ars.2020.8142.

[12] Shetty B, Chaya SK, Kumar VS, et al. Inflammatory biomarkers interleukin 1 beta (IL-1 β) and tumour necrosis factor alpha (TNF- α) are differentially elevated in tobacco smoke associated COPD and biomass smoke associated COPD [J]. *Toxics*, 2021, 9(4): 72. DOI: 10.3390/toxics9040072.

[13] Daubin C, Valette X, Thiollière F, et al. Procalcitonin algorithm to guide initial antibiotic therapy in acute exacerbations of COPD admitted to the ICU: a randomized multicenter study [J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44(4): 428-437. DOI: 10.1007/s00134-018-5141-9.

[14] Wang B, Gao Y, Zheng G, et al. Platycodin D inhibits interleukin-13-induced the expression of inflammatory cytokines and mucus in nasal epithelial cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 84(1): 1108-1112. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.10.052.

[15] Wang J, Shang H, Yang X, et al. Procalcitonin, C-reactive protein, PaCO₂, and noninvasive mechanical ventilation failure in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation [J]. *Medicine*, 2019, 98(17): e15171. DOI: 10.1097/MD.00000000000015171.

[16] Liu ZM, Li JP, Wang SP, et al. Association of procalcitonin levels with the progression and prognosis of hospitalized patients with COVID-19 [J]. *Int J Med Sci*, 2020, 17(16): 2468-2476. DOI: 10.7150/ijms.48396.

[17] 潘海洋, 卢立国, 严明月, 等. 慢阻肺急性加重期肺功能与呼出气一氧化氮、血清维生素 D、IL-13 水平的相关性分析[J]. *临床肺科杂志*, 2021, 26(9): 1343-1347. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2021.09.010.

[18] Shastri MD, Allam V, Shukla S, et al. Interleukin-13: A pivotal target against influenza-induced exacerbation of chronic lung diseases [J]. *Life Sci*, 2021, 283(1): 119871. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119871.