

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2023. 12. 007

论著 • 临床

老年 COPD 合并肺部感染患者血清免疫状态变化特点及预后价值

郑成玲, 蒋慧生, 王金鹏

基金项目: 山东省科技发展计划项目(20210154)

作者单位: 262100 山东省潍坊市阳光融和医院呼吸与危重症医学科(郑成玲), 老年医养中心(蒋慧生、王金鹏)

通信作者: 蒋慧生, E-mail: 1446898158@qq.com



【摘要】目的 探究老年慢性阻塞性肺疾病(COPD)合并肺部感染患者血清免疫状态变化特点及对预后的预测价值。**方法** 选取2021年6月—2022年6月潍坊市阳光融和医院呼吸与危重症医学科收治的老年COPD合并肺部感染患者120例,按治疗1年后患者预后分为生存组100例、死亡组20例。比较2组患者CD3⁺、自然杀伤(NK)细胞、CD4⁺/CD8⁺水平,分析其与肺功能指标、COPD分级之间的相关性;应用多因素 Logistic 回归分析老年COPD合并肺部感染发生的危险因素;绘制ROC曲线评估CD4⁺/CD8⁺、CD3⁺、NK细胞对老年COPD合并肺部感染的预测价值。**结果** 与生存组比较,死亡组CD3⁺、NK细胞、CD4⁺/CD8⁺水平降低($t/P = 12.552 / <0.001, 8.132 / <0.001, 5.779 / <0.001$);COPD不同分级患者血清CD3⁺、NK细胞、CD4⁺/CD8⁺水平比较:Ⅰ级>Ⅱ级>Ⅲ级($F/P = 82.514 / <0.001, 35.529 / <0.001, 19.657 / <0.001$);CD3⁺、NK细胞、CD4⁺/CD8⁺表达与FEV₁/FVC、FEV₁% pred呈正相关,与COPD分级呈负相关($r = 0.556, 0.560, -0.550, 0.545, 0.539, -0.567, 0.572, 0.587, -0.605, P$ 均<0.001);年龄高、病程长、COPDⅢ级比例多为老年COPD合并肺部感染患者预后的危险因素[OR(95%CI) = 1.369(1.194~1.571)、5.239(2.506~10.951)、1.114(1.016~1.212)],而FEV₁/FVC高、FEV₁% pred高、CD3⁺高、NK细胞高、CD4⁺/CD8⁺高为保护因素[OR(95%CI) = 0.697(0.593~0.821)、0.622(0.493~0.786)、0.478(0.331~0.689)、0.633(0.523~0.766)、0.023(0.004~0.124)];CD3⁺、NK细胞、CD4⁺/CD8⁺及三项联合预测老年COPD合并肺部感染预后的AUC分别为0.640、0.637、0.840、0.935,三项联合检测的AUC大于各自单项预测者($P = 0.001$)。**结论** 老年COPD合并肺部感染患者血清CD3⁺、NK细胞、CD4⁺/CD8⁺表达下降,并与肺功能指标、COPD分级有一定关系,且三项联合检测可有效提升对老年COPD合并肺部感染预后的预测价值。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病;肺部感染;自然杀伤细胞;老年人**【中图分类号】** R563.1**【文献标识码】** A

The characteristics and prognostic value of serum immune status changes in elderly COPD patients with pulmonary infection Zheng Chengling*, Jiang Huisheng, Wang Jingpeng. * Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Weifang Sunshine Ronghe Hospital, Shandong Province, Weifang 262100, China

Corresponding author: Jiang Huisheng, E-mail: 1446898158@qq.com

Funding program: Shandong Province Science and Technology Development Plan Project (20210154)

【Abstract】 Objective To explore the changes in serum immune status and predictive value of prognosis in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) complicated with pulmonary infection. **Methods** One hundred and twenty elderly COPD patients with pulmonary infection admitted to the Department of Respiratory and Critical Care Medicine at Yangguang Ronghe Hospital in Weifang City from June 2021 to June 2022 were selected. They were divided into a survival group of 100 patients and a death group of 20 patients based on their prognosis after one year of treatment. Compare the levels of CD3⁺, natural killer (NK) cells, CD4⁺/CD8⁺, and their correlation with lung function indicators and COPD grading between two groups of patients. Application of multivariate logistic regression analysis to analyze the risk factors of pulmonary infection in elderly COPD patients; Draw ROC curves to evaluate the predictive value of CD4⁺/CD8⁺, CD3⁺, and NK cells in elderly COPD patients with pulmonary infection. **Results** Compared with the survival group, the levels of CD3⁺, NK cells, and CD4⁺/CD8⁺ in the death group decreased ($t/P = 12.552 / <0.001, 8.132 / <0.001, 5.779 / <0.001$). Comparison of serum CD3⁺, NK cells, and CD4⁺/CD8⁺ levels in patients with different grades of COPD: Grade I > Grade II > Grade III ($F/P = 82.514 / <0.001, 35.529 / <0.001, 19.657 / <0.001$). The expression of CD3⁺, NK cells, CD4⁺/

CD8⁺ was positively correlated with FEV₁/FVC, FEV₁% pred, and negatively correlated with COPD grading ($r = 0.556, 0.560, -0.550, 0.545, 0.539, -0.567, 0.572, 0.587, -0.605, P < 0.001$). Older age, longer disease course, higher proportion of COPD grade III, are risk factors for prognosis in elderly COPD patients with pulmonary infection [$OR(95\% CI) = 1.369 (1.194 \sim 1.571), 5.239 (2.506 \sim 10.951), 1.114 (1.016 \sim 1.212)$], higher FEV₁/FVC, higher FEV₁% pred, higher CD3⁺, higher NK cells, and higher CD4⁺/CD8⁺ are protective factors [$OR(95\% CI) = 0.697 (0.593 \sim 0.821), 0.622 (0.493 \sim 0.786), 0.478 (0.331 \sim 0.689), 0.633 (0.523 \sim 0.766), 0.023 (0.004 \sim 0.124)$]. The AUC of CD3⁺, NK cells, CD4⁺/CD8⁺, and the three combined tests for predicting the prognosis of elderly COPD with pulmonary infection were 0.640, 0.637, 0.840, and 0.935, respectively. The AUC of the three combined tests was greater than that of the individual predictors ($P = 0.001$). **Conclusion** The expression of serum CD3⁺, NK cells, and CD4⁺/CD8⁺ in elderly COPD patients with pulmonary infection decreases, and is related to lung function indicators and COPD grading. The combined detection of these three factors can effectively improve the predictive value of elderly COPD patients with pulmonary infection.

【Key words】 Chronic obstructive pulmonary disease; Pulmonary infection; Natural killer cell; Elderly

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)多发于中老年人群,以老年人居多,严重影响患者的身体健康,甚至威胁生命安全^[1-2]。老年 COPD 合并肺部感染可引起 COPD 病症加重,甚至会发生肺心病、呼吸衰竭等状况,对患者预后产生严重影响^[3]。近来,临床治疗老年 COPD 合并肺部感染主要有抗感染、祛痰、吸氧等手段,虽可在一定程度改善临床相关症状,但住院病死率仍约为 15%^[4]。故而早期评估老年 COPD 合并肺部感染患者的预后情况,对临床选用针对性干预方法,促进病情改善极为重要。临床上对老年 COPD 合并肺部感染多采取抗感染治疗,但由于受到长时间缺氧、营养不良、气道受阻及应用激素等因素的影响,患者免疫能力降低,使病症易反复发生,疗效较差^[5-6]。基于此,现分析老年 COPD 合并肺部感染患者体内血清免疫状态变化情况及其预测疾病的预后价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2021 年 6 月—2022 年 6 月潍坊市阳光融和医院呼吸与危重症医学科治疗老年 COPD 合并肺部感染患者 120 例,按患者治疗 1 年后预后情况分为生存组 100 例、死亡组 20 例。2 组患者性别、BMI、饮酒史、吸烟史、COPD 家族史、合并症比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),与死亡组比较,生存组患者年龄小、病程短、COPD 分级 II 级比例大、FEV₁/FVC 高、FEV₁% pred 高($P < 0.01$),见表 1。本研究经医院伦理委员会批准(2020-024),患者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:均符合《中国老年慢性阻塞性肺疾病临床诊治实践指南》^[7]中相关的诊断要求;年龄 ≥ 60 岁;均经临床特征、X 线胸片及胸部 CT 检测明确为肺部感染者;临床病历资料收集完整者;入组前 15 d 内未接受免疫抑制剂治疗者。(2) 排

表 1 生存组、死亡组 COPD 患者临床资料比较
Tab. 1 Comparison of clinical data of COPD patients in the survival and death groups

项 目	生存组 (<i>n</i> = 100)	死亡组 (<i>n</i> = 20)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
性别 [例(%)]	男 60(60.00) 女 40(40.00)	10(50.00) 10(50.00)	0.686	0.408
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	65.22 $\pm$ 4.25	71.69 $\pm$ 5.12	5.986	0.001
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	22.10 $\pm$ 2.41	21.86 $\pm$ 2.33	0.409	0.683
病程($\bar{x} \pm s$, 年)	7.10 $\pm$ 1.25	10.47 $\pm$ 1.89	10.027	0.001
饮酒史 [例(%)]	40(40.00)	12(60.00)	2.715	0.099
吸烟史 [例(%)]	44(44.00)	13(65.00)	2.947	0.086
COPD 家族史 [例(%)]	41(41.00)	10(50.00)	0.552	0.457
合并症	呼吸衰竭 22(22.00) 肺心病 18(18.00)	3(15.00) 2(10.00)	0.495	0.482
COPD 分级 [例(%)]	I 级 21(21.00) II 级 60(60.00) III 级 19(19.00)	5(25.00) 6(30.00) 9(45.00)	8.224	0.004
FEV ₁ /FVC($\bar{x} \pm s$)	66.52 $\pm$ 4.35	60.21 $\pm$ 3.69	5.969	0.001
FEV ₁ % pred($\bar{x} \pm s$)	66.33 $\pm$ 7.24	46.40 $\pm$ 6.05	11.508	0.001

除标准: 并发凝血系统病症、重症肺炎、重度呼吸衰竭、气胸、肺结核及间质性肺疾病等症状者;伴有精神类障碍者;伴有免疫功能异常者;存在既往肺切除术、肺移植术等手术史者;患有自身免疫性疾病者;并发心、肾、肝等脏器严重障碍者;存在其他感染性相关病症者;住院期间因其他因素死亡者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 免疫指标检测:入院时抽取患者空腹肘静脉血 5 ml 于 EP 非抗凝管中,离心留取血清,放于 -75℃ 冰箱内存储备用。选用流式细胞仪 [贝克曼库尔特国际贸易(上海)有限公司,型号 CytoFLEX] 检测 CD3⁺、NK 细胞、CD4⁺/CD8⁺ 表达水平,按试剂盒(北京义翘神州科技股份有限公司、货号 13142-HNCE,北京汇智和源生物技术有限公司、货号 NK Cells,上海瓦兰生物科技有限公司提供、货号 EO6271)说明书完成。

1.3.2 肺功能指标检测:以肺功能检测仪(日本捷斯特,型号 HI-401)检测 FEV₁/FVC、FEV₁% pred 水平,按照仪器使用说明书操作。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述,组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用 *F* 值;计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;老年 COPD 合并肺部感染的发生进行多因素 Logistic 回归分析;相关性采用 Pearson 相关系数模型;受试者工作特征(ROC)曲线分析 CD3⁺、NK 细胞、CD4⁺/CD8⁺预测老年 COPD 合并肺部感染的价值。*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 CD3⁺、NK 细胞、CD4⁺/CD8⁺水平比较 与生存组比较,死亡组 CD3⁺、NK 细胞、CD4⁺/CD8⁺表达水平均降低(*P* < 0.01),见表 2。

表 2 生存组、死亡组 COPD 患者血清 CD3⁺、NK 细胞、CD4⁺/CD8⁺水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of serum CD3⁺, NK cells, and CD4⁺/CD8⁺ levels between survival and death groups of COPD patients

组别	例数	CD3 ⁺ (%)	NK 细胞 (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
生存组	100	65.17 ± 4.34	31.34 ± 5.18	1.89 ± 0.52
死亡组	20	52.15 ± 3.60	21.25 ± 4.36	1.20 ± 0.31
<i>t</i> 值		12.552	8.132	5.779
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 COPD 不同分级患者血清 CD3⁺、NK 细胞、CD4⁺/CD8⁺水平比较 血清 CD3⁺、NK 细胞、CD4⁺/CD8⁺水平比较 I 级 > II 级 > III 级 (*P* 均 < 0.01),见表 3。

表 3 COPD 不同分级患者血清 CD3⁺、NK 细胞、CD4⁺/CD8⁺水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of serum CD3⁺, NK cells, and CD4⁺/CD8⁺ levels in patients with different grades of COPD

组别	例数	CD3 ⁺ (%)	NK 细胞 (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
I 级	25	65.09 ± 4.25	31.27 ± 5.15	1.83 ± 0.50
II 级	67	59.25 ± 4.10	26.45 ± 4.62	1.50 ± 0.37
III 级	28	51.17 ± 3.44	20.64 ± 4.05	1.17 ± 0.28
<i>F</i> 值		82.514	35.529	19.657
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 CD3⁺、NK 细胞、CD4⁺/CD8⁺表达与肺功能指标、COPD 分级之间的相关性 CD3⁺、NK 细胞、CD4⁺/CD8⁺表达与 FEV₁/FVC、FEV₁% pred 呈正相

关,与 COPD 分级呈负相关(*P* < 0.01),见表 4。

表 4 CD3⁺、NK 细胞、CD4⁺/CD8⁺表达与肺功能指标、COPD 分级之间的相关性

Tab. 4 Correlation between expression of CD3⁺, NK cells, CD4⁺/CD8⁺, lung function indicators, and COPD grading

指标	FEV ₁ /FVC		FEV ₁ % pred		COPD 分级	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
CD3 ⁺	0.556	<0.001	0.560	<0.001	-0.550	<0.001
NK 细胞	0.545	<0.001	0.539	<0.001	-0.567	<0.001
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	0.572	<0.001	0.587	<0.001	-0.605	<0.001

2.4 老年 COPD 合并肺部感染预后的多因素 Logistic 回归分析 以老年 COPD 合并肺部感染患者预后为因变量,以上述结果中 *P* < 0.05 的变量作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果发现:年龄高、病程长、COPD III 级比例多是老年 COPD 合并肺部感染预后的危险因素,而 FEV₁/FVC 高、FEV₁% pred 高、CD3⁺高、NK 细胞高、CD4⁺/CD8⁺高为老年 COPD 合并肺部感染患者预后的保护因素(*P* < 0.05),见表 5。

2.5 CD3⁺、NK 细胞、CD4⁺/CD8⁺预测老年 COPD 合并肺部感染预后的价值 绘制 CD3⁺、NK 细胞、CD4⁺/CD8⁺预测老年 COPD 合并肺部感染预后的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:CD3⁺、NK 细胞、CD4⁺/CD8⁺及三项联合预测老年 COPD 合并肺部感染预后的 AUC 分别为 0.640、0.637、0.840、0.935,三项联合检测的 AUC 大于各自单项预测者(*P* = 0.001),见表 6、图 1。

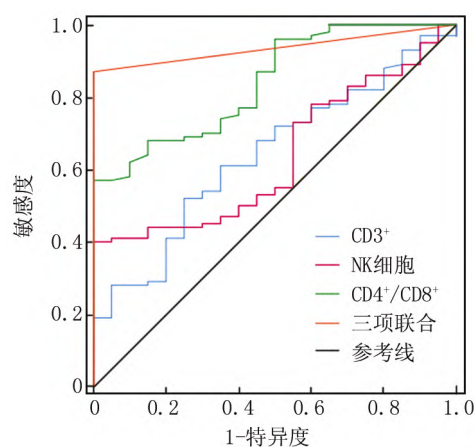


图 1 CD3⁺、NK 细胞、CD4⁺/CD8⁺预测老年 COPD 合并肺部感染的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of CD3⁺, NK cells, CD4⁺/CD8⁺ predicting elderly COPD complicated with pulmonary infection

表 5 老年 COPD 合并肺部感染预后的多因素 Logistic 回归分析

Tab.5 Multivariate logistic regression analysis on the occurrence of pulmonary infection in elderly COPD patients

因 素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
年龄高	1.019	0.591	2.973	<0.001	2.770	1.588 ~ 3.952
病程长	1.656	0.376	19.378	<0.001	5.239	2.506 ~ 10.951
COPDⅢ级比例多	1.117	0.452	6.107	<0.001	3.056	2.152 ~ 3.960
FEV ₁ /FVC 高	0.360	0.083	18.845	<0.001	0.697	0.593 ~ 0.821
FEV ₁ % pred 高	0.474	0.119	15.867	<0.001	0.622	0.493 ~ 0.786
CD3 ⁺ 高	0.739	0.187	15.640	<0.001	0.478	0.331 ~ 0.689
NK 细胞高	0.457	0.097	22.048	<0.001	0.633	0.523 ~ 0.766
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 高	-3.763	0.857	19.286	<0.001	0.023	0.004 ~ 0.124

表 6 CD3⁺、NK 细胞、CD4⁺/CD8⁺对老年 COPD 合并肺部感染预后的预测价值

Tab.6 Predictive value of CD3⁺, NK cells, CD4⁺/CD8⁺ for the prognosis of elderly COPD patients with pulmonary infection

变 量	Cut-off 值	AUC	95% CI	P 值	敏感度	特异度	约登指数
CD3 ⁺	60.514	0.640	0.519 ~ 0.762	<0.001	0.500	0.950	0.450
NK 细胞	29.356	0.637	0.523 ~ 0.750	<0.001	0.650	0.940	0.590
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.648	0.840	0.757 ~ 0.923	<0.001	0.750	0.930	0.680
三项联合		0.935	0.882 ~ 0.978	<0.001	0.900	0.920	0.820

3 讨 论

COPD 为呼吸内科中一类较为常见的疾病,临床上主要表现为呼吸困难、喘息、胸闷的状况,多发于老年群体^[8]。临床上老年 COPD 多伴有肺部感染,主要因为老年 COPD 患者常伴有慢性基础性病症,机体免疫力显著降低,而一旦发生肺部感染可致使病症加重,对健康、生命安全带来严重影响^[9]。临床上对老年 COPD 合并肺部感染患者多用抗感染等手段进行治疗,该方式虽可在一定程度上减轻病情,但反复性应用抗菌性药物会引发不同程度的耐药,导致患者预后疗效较差^[10]。

COPD 为一类以巨噬细胞入侵及细胞毒/抑制型的 T 淋巴细胞为主要的慢性炎性病症,气道中多种炎性细胞及炎性介质互相作用,其中 T 淋巴细胞亚群出现异常在 COPD 的发生、进展中有重要的作用,T 淋巴细胞入侵与气流受限严重程度呈现负相关^[11-12]。CD3⁺ 抗体可与人胸腺细胞及外周血淋巴细胞发生反应,其水平变化表示机体免疫功能的状况变化,CD3⁺ 水平下降表示体内免疫力降低,易发生反复性感染;CD4⁺ 属诱导型/辅助型 T 淋巴细胞,多在胸腺细胞中表达,调节细胞的免疫功能,与细胞毒/抑制型 T 细胞 CD8⁺ 的作用相反^[13]。机体中细胞免疫能力能够有效改善肺部感染,其中 NK 细胞为体内固有的一种免疫细胞,该细胞可释放 NK 细胞毒因子、穿孔素,进而使致病菌消退,另外,NK 细胞还可对 TNF- α 、IFN- γ 等细胞因子进行分泌,调节机体抗感染能力^[14]。T 淋巴细胞在抗肺部感染中也起着较重要的作用,其中 CD4⁺ T

淋巴细胞主要发挥了作用,该淋巴细胞可有效对多种细胞因子进行分泌,调控细胞的免疫能力。研究显示^[15-16],老年 COPD 合并肺部感染患者患病时 T 淋巴细胞产生失衡状态,导致免疫功能受不同严重程度的威胁,使机体内血清 CD3⁺、NK、CD4⁺/CD8⁺ 表达下降。本研究发现,老年 COPD 合并肺部感染患者体内血清 CD4⁺/CD8⁺、CD3⁺、NK 细胞水平呈低表达,且病症越严重,患者预后情况越差,为临床预测、评估患者病情提供了参考。

针对老年 COPD 合并肺部感染患者做到早评估、早预测,能够有效改善患者预后情况。肺功能 FEV₁% pred 为评估老年 COPD 患者气流受阻不同严重程度的重要指标,有学者研究指出,氧化应激、炎性作用机制、蛋白酶—抗蛋白酶紊乱与老年 COPD 患者病情发生及发展具有一定的联系^[17-18]。炎性症状可引起免疫力紊乱,免疫功能紊乱致使炎性症状持续且有所加重,二者进行互相作用,引起 COPD 的发生及进展。肺功能指标 FEV₁% pred 为预测气流受到严重限制的重要指标,也是评估患者病死率的主要指标,在整体人群中,FEV₁% pred 为预测患者病死率、住院率、引导非药物诊治的主要危险因素^[19-20]。本结果显示,血清 CD4⁺/CD8⁺、NK 细胞、CD3⁺ 与老年 COPD 合并肺部感染患者病症严重程度、气流严重受限有一定的关系,CD4⁺/CD8⁺、CD3⁺、NK 细胞、FEV₁/FVC、FEV₁% pred 可能与老年 COPD 合并肺部感染患者疾病的不同严重程度有一定的相关性。

综上所述,血清 CD3⁺、NK 细胞、CD4⁺/CD8⁺ 联

合检测可作为临床预测老年 COPD 合并肺部感染的重要标志物,对于临床治疗该病具有重要的作用,但本研究未进行长期随访且样本量较少,因此有较强的局限性,后续还需进一步提升样本量以进行深入研究,为临床预测、减轻老年 COPD 合并肺部感染患者病症提供有效参考。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

郑成玲: 实施研究过程、论文撰写; 蒋慧生: 设计研究方案;

王金鹏: 分析试验数据、资料搜集整理

参考文献

- [1] Sigurgeirsdottir J, Halldorsdottir S, Arnardottir RH, et al. COPD patients' experiences, self-reported needs, and needs-driven strategies to cope with self-management [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2019, 14: 1033-1043. DOI: 10.2147/COPD.S201068.
- [2] Martí JD, McWilliams D, Gimeno-Santos E. Physical therapy and rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease patients admitted to the intensive care unit [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2020, 41(6): 886-898. DOI: 10.1055/s-0040-1709139.
- [3] Chan SMH, Selemidis S, Bozinovski S, et al. Pathobiological mechanisms underlying metabolic syndrome (MetS) in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): clinical significance and therapeutic strategies [J]. *Pharmacol Ther*, 2019, 198: 160-188. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2019.02.013.
- [4] Amin AN, Cornelison S, Woods JA, et al. Managing hospitalized patients with a COPD exacerbation: the role of hospitalists and the multidisciplinary team [J]. *Postgrad Med*, 2022, 134(2): 152-159. DOI: 10.1080/00325481.2021.2018257.
- [5] Wang T, Mao L, Wang J, et al. Influencing factors and exercise intervention of cognitive impairment in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Clin Interv Aging*, 2020, 15: 557-566. DOI: 10.2147/CIA.S245147.
- [6] Wang Z, Locantore N, Haldar K, et al. Inflammatory endotype-associated airway microbiome in chronic obstructive pulmonary disease clinical stability and exacerbations: A multicohort longitudinal analysis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 203(12): 1488-1502. DOI: 10.1164/rccm.202009-3448OC.
- [7] 中国老年医学学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 中国老年慢性阻塞性肺疾病临床诊治实践指南 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2020, 43(2): 100-119. DOI: 10.3706/cma.j.issn.1001-0939.2020.02.007.
- [8] Lareau SC, Fahy B, Meek P, et al. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 199(1): P1-P2. DOI: 10.1164/rccm.1991P1.
- [9] Christenson SA, Smith BM, Bafadhel M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Lancet*, 2022, 399(10342): 2227-2242. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00470-6.
- [10] Isoyama S, Ishikawa N, Hamai K, et al. Efficacy of mepolizumab in elderly patients with severe asthma and overlapping COPD in real-world settings: A retrospective observational study [J]. *Respir Inves-*
- [11] Dewan P, Docherty KF, Bengtsson O, et al. Effects of dapagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction and chronic obstructive pulmonary disease: An analysis of DAPA-HF [J]. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23(4): 632-643. DOI: 10.1002/ehf.2083.
- [12] 丁静, 周进, 张艳红, 等. 补肺保元膏联合无创治疗老年慢性阻塞性肺疾病稳定期肺肾气虚证患者的临床疗效观察 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2023, 31(1): 95-101. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.008.
- [13] 郑一, 刘继伟, 于喜红, 等. 不同表型 COPD 患者 HRCT 参数与 T 淋巴细胞亚群水平、肺功能参数的相关性 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2023, 15(1): 43-47. DOI: 10.3969/j.issn.1674-6929.2023.01.012.
- [14] 李文菊, 杨丽萍, 纪明燕, 等. 苏黄止咳胶囊联合抗生素治疗 COPD 急性加重患者临床疗效及对免疫功能的影响 [J]. *湖北中医药大学学报*, 2022, 24(2): 31-34. DOI: 10.3969/j.issn.1008-987x.2022.02.07.
- [15] 苏睿, 张丽艳, 高志利, 等. 急性加重期慢性阻塞性肺疾病患者血清 CXCL10 和 CXCL11 水平变化及临床意义 [J]. *疑难病杂志*, 2022, 21(4): 383-388. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.04.010.
- [16] 嵇利芳, 翁佰琴, 姚萍丽, 等. COPD 合并肺部真菌感染外周血(1-3)- β -D 葡聚糖和淋巴细胞 CD3⁺CD4⁺、CD3⁺CD8⁺ 水平变化 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2022, 32(13): 1960-1964. DOI: 10.11816/en.ni.2022-212131.

(下转 1284 页)

- eNOS/NO signalling pathway [J]. *Free Radical Research*, 2019, 53 (1) : 82-93. DOI: 10. 1080/10715762. 2018. 1554901.
- [15] Kim HY, Huang BX, Spector AA. Phosphatidylserine in the brain: Metabolism and function [J]. *Progress in Lipid Research*, 2014, 56: 1-48. DOI: 10. 1016/j. plipres. 2014. 06. 002.
- [16] Beattie G, Cohan C, Miraflor E, et al. Protective effect of phosphatidylserine blockade in sepsis induced organ dysfunction [J]. *Surgery*, 2019, 166(5) : 844-848. DOI: 10. 1016/j. surg. 2019. 05. 020.
- [17] Baldrige RD, Graham TR. Identification of residues defining phospholipid flippase substrate specificity of type IV P-type ATPases [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2012, 109(6) : E290-E298. DOI: 10. 1073/pnas. 1115725109.
- [18] Bissinger R, Bhuyan AAM, Qadri SM, et al. Oxidative stress, eryptosis and anemia: Apivotal mechanistic nexus in systemic diseases [J]. *The FEBS Journal*, 2019, 286 (5) : 826-854. DOI: 10. 1111/febs. 14606.
- [19] Kaynak A, Davis HW, Kogan AB, et al. Phosphatidylserine: The unique dual-role biomarker for cancer imaging and therapy [J]. *Cancers*, 2022, 14(10) : 2536. DOI: 10. 3390/cancers14102536.
- [20] Pontejo SM, Murphy PM. Chemokines and phosphatidylserine: New binding partners for apoptotic cell clearance [J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2022, 10: 943590. DOI: 10. 3389/fcell. 2022. 943590.
- [21] Kagan VE, Gleiss B, Tyurina YY, et al. A role for oxidative stress in apoptosis: Oxidation and externalization of phosphatidylserine is required for macrophage clearance of cells undergoing Fas-mediated apoptosis [J]. *The Journal of Immunology*, 2002, 169(1) : 487-499. DOI: 10. 4049/jimmunol. 169. 1. 487.
- [22] Maciel E, Neves BM, Martins J, et al. Oxidized phosphatidylserine mitigates LPS-triggered macrophage inflammatory status through modulation of JNK and NF- κ B signaling cascades [J]. *Cellular Signaling*, 2019, 61: 30-38. DOI: 10. 1016/j. cellsig. 2019. 04. 015.
- [23] Tyurin VA, Balasubramanian K, Winnica D, et al. Oxidatively modified phosphatidylserines on the surface of apoptotic cells are essential phagocytic 'eat-me' signals: Cleavage and inhibition of phagocytosis by Lp-PLA2 [J]. *Cell Death & Differentiation*, 2014, 21 (5) : 825-835. DOI: 10. 1038/cdd. 2014. 1.
- [24] Shlomovitz I, Speir M, Gerlic M. Flipping the dogma-phosphatidylserine in non-apoptotic cell death [J]. *Cell Communication and Signaling*, 2019, 17(1) : 1-12. DOI: 10. 1186/s12964-019-0437-0.
- [25] Zhang Y, Meng H, Ma R, et al. Circulating microparticles, blood cells, and endothelium induce procoagulant activity in sepsis through phosphatidylserine exposure [J]. *Shock*, 2016, 45 (3) : 299-307. DOI: 10. 1097/SHK. 0000000000000509.
- [26] Wang Y, Zhang SU, Luo L, et al. Platelet-derived microparticles regulates thrombin generation via phosphatidylserine in abdominal sepsis [J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2018, 233(2) : 1051-1060. DOI: 10. 1002/jcp. 25959.
- [27] Lang E, Lang F. Mechanisms and pathophysiological significance of eryptosis, the suicidal erythrocyte death [C]. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. Academic Press, 2015, 39: 35-42. DOI: 10. 1016/j. semcdb. 2015. 01. 009.
- [28] Gao C, Xie R, Yu C, et al. Thrombotic role of blood and endothelial cells in uremia through phosphatidylserine exposure and microparticle release [J]. *PLoS One*, 2015, 10(11) : e0142835. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0142835.
- [29] Faure V, Dou L, Sabatier F, et al. Elevation of circulating endothelial microparticles in patients with chronic renal failure [J]. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2006, 4(3) : 566-573. DOI: 10. 1111/j. 1538-7836. 2005. 01780. x.

(收稿日期: 2023 - 06 - 13)

(上接 1272 页)

- [17] 白碧慧, 陈余思, 宋本艳, 等. 老年 COPD 合并肺部感染患者血清 ANXA1、sCD14、HPT 水平变化及对预后的预测价值 [J]. *疑难病杂志*, 2021, 20(12) : 1192-1196. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2021. 12. 002.
- Bai BH, Chen YS, Song BY, et al. Changes of serum ANXA1, sCD14 and HPT levels in elderly patients with COPD complicated with pulmonary infection and their prognostic value [J]. *Chin J Diffic and Compl Cas*, 2021, 20(12) : 1192-1196. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2021. 12. 002.
- [18] 张德振, 史册, 韦安猛. 高压氧联合沙美特罗替卡松粉吸入剂对慢性阻塞性肺病稳定期患者肺功能及血清 COX-2、MMP-9 水平的影响 [J]. *中华航海医学与高气压医学杂志*, 2021, 28(3) : 326-329. DOI: 10. 3760/ema. j. cn311847-20201118-00427.
- Zhang DZ, Shi C, Wei AM. Effect of hyperbaric oxygen combined with salmetroticason powder inhalant on pulmonary function and serum COX-2 and MMP-9 levels in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Chinese Journal of Maritime Medicine and High Pressure Medicine*, 2021, 28 (3) : 326-329. DOI: 10. 3760/ema. j. cn311847-20201118-00427.
- [19] 王亚林, 张静, 朱慕云. 肺低氧衰区比例及胸大肌参数评估老年慢性阻塞性肺病患者肺通气功能受损的临床研究 [J]. *中国全科医学*, 2022, 25(27) : 3358-3364. DOI: 10. 12114/j. issn. 1007-9572. 2022. 0263.
- Wang YL, Zhang JL, Zhu MY. Clinical study on the proportion of lung areas and impaired lung ventilation in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *General Practice in China*, 2022, 25 (27) : 3358-3364. DOI: 10. 12114/j. issn. 1007-9572. 2022. 0263.
- [20] 张挺, 张超, 于波. 维兰特罗/乌美溴铵联合罗氟司特对 COPD 患者肺功能和 mMRC 评分的影响 [J]. *中南医学科学杂志*, 2022, 50(4) : 599-601. DOI: 10. 15972/j. cnki. 43-1509/r. 2022. 04. 034.
- Zhang T, Zhang C, Yu B. Effect of verrantro/ulmeide with roflumilast on lung function and mMRC score in COPD patients [J]. *Zhongnan Medical Science*, 2022, 50(4) : 599-601. DOI: 10. 15972/j. cnki. 43-1509/r. 2022. 04. 034.

(收稿日期: 2023 - 06 - 28)