

血浆解聚素-金属蛋白酶 8 可辅助诊断老年慢性阻塞性肺疾病患者的病情严重程度

唐秋静^{1*} 蔡永广² 杨丹¹

广东省农垦中心医院 ¹呼吸内科;²化疗五区,广东湛江 524002

摘要 目的:探讨血浆解聚素-金属蛋白酶 8 (ADAM8) 水平在老年慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 急性加重期 (AE-COPD) 诊断和病情评估中的价值。方法:收集 229 例老年 COPD 患者的临床资料,其中稳定期记为 COPD 组 (98 例),急性加重期记为 AECOPD 组 (131 例),参照 2019 年修订的《慢性阻塞性肺疾病全球倡议》指南,根据患者病情的综合评估情况分为 A、B、C、D 组。同时选取无慢性呼吸系统疾病的老年健康体检者 40 例为对照组。比较各组的基线资料、动脉血气、肺功能指标以及血浆 ADAM8 水平,分析血浆 ADAM8 与各指标的相关性以及其对 COPD 急性加重的诊断价值。结果:血浆 ADAM8 水平在对照组、COPD 组、AECOPD 组,以及 A、B、C、D 组中均依次升高,任意 2 组间比较,差异有统计学意义 (P 均 < 0.05)。血浆 ADAM8 水平与白细胞计数、中性粒细胞与淋巴细胞比值、红细胞分布宽度、纤维蛋白原、D-二聚体以及 PaCO_2 呈显著正相关 ($P = 0.000$),与嗜酸性粒细胞计数、 PaO_2 、第 1 秒用力呼气量/用力肺活量 (FEV_1/FVC) 及第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比 ($\text{FEV}_1\%$ pred) 呈显著负相关 ($P = 0.000$)。血浆 ADAM8 水平诊断 AECOPD 的最佳临界值为 114.47 ng/mL,曲线下面积为 0.881,敏感度为 77.00%,特异性为 88.90%,约登指数为 0.659,95% 置信区间为 0.834~0.929。结论:老年 COPD 患者血浆中 ADAM8 水平明显升高,是评估 COPD 严重程度以及急性加重期的辅助指标。

关键词 解聚素-金属蛋白酶 8; 老年; 慢性阻塞性肺疾病; 分期; 病情

中图分类号 R563

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20220509

Plasma adisintegrin and metalloprotease 8 assists diagnosis of disease severity in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease TANG Qiu-jing^{1*}, CAI Yong-guang², YANG Dan¹. ¹Respiratory Department; ²Chemotherapy Area 5, Guangdong Agricultural Reclamation Central Hospital, Guangdong Zhanjiang 524002, China
Corresponding author: TANG Qiu-jing, E-mail: 58625908@qq.com

Abstract Objective: To explore the value of adisintegrin and metalloprotease 8 (ADAM8) level in the diagnosis and condition assessment of elderly chronic obstructive pulmonary disease (COPD) during acute exacerbation. Methods: The clinical data of 229 elderly COPD patients were collected, and they were divided into stable COPD group (98 cases) and acute exacerbation COPD (AECOPD) group (131 cases). Referring to the *global initiative for chronic obstructive lung disease* guideline revised in 2019, the patients were divided into groups A, B, C and D according to the comprehensive evaluation of the patient's condition. At the same time, 40 elderly healthy subjects without chronic respiratory diseases were selected as the control group. The baseline data, arterial blood gas, pulmonary function indexes and plasma ADAM8 levels were compared among the groups, and the correlation between plasma ADAM8 and each index and its diagnostic value for AECOPD were analyzed. Results: Plasma ADAM8 levels were increased in the control group, COPD group, AECOPD group, and groups A, B, C and D in turn, and the difference was statistically significant between any two groups (all $P < 0.05$). Plasma ADAM8 level was significantly positively correlated with white blood cell count, neutrophil-to-lymphocyte ratio, red blood cell distribution width, fibrinogen, D-dimer and PaCO_2 ($P = 0.000$), and significantly negatively correlated with eosinophil count, PaO_2 , forced expiratory volume in 1 second/forced vital capacity (FEV_1/FVC) and forced expiratory volume in 1 second as a percentage of predicted value ($\text{FEV}_1\%$ pred) ($P = 0.000$). The optimal cut-off value of plasma ADAM8 level for the diagnosis of AECOPD was 114.47 ng/mL, the area under curve was 0.881, the sensitivity was 77.00%, the specificity was 88.90%, the Youden index was 0.659, and the 95% confidence interval was 0.834-0.929. Conclusion: The plasma level of ADAM8 in elderly COPD patients is significantly increased, which is an auxiliary indicator for evaluating the severity of COPD and AECOPD.

Key words Adisintegrin and metalloprotease 8; Elderly; Chronic obstructive pulmonary disease; Stage; Condition

* 通信作者:唐秋静,E-mail:58625908@qq.com,广东省湛江霞山区人民大道中2号

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)主要临床表现为持续进行性且不完全可逆的气流受限,气道慢性炎症是其发病基础。血浆基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)与COPD的气道炎症密切相关^[1]。解聚素-金属蛋白酶(A disintegrin and metalloproteinase, ADAMs)是后期被发现的一类与MMP具有类似功能的糖蛋白家族。近年来,解聚素-金属蛋白酶8(A disintegrin and metalloproteinase 8, ADAM8)被证实哮喘或COPD患者痰液中水平明显升高,在中性粒细胞向呼吸道的迁移过程中发挥促进作用,并且与病情严重程度、肺功能指标等有关^[2]。研究显示,在敲除ADAM8的小鼠模型中,香烟烟雾诱导可加重气道黏液细胞上皮化、肺部炎症及肺气肿,提示增加ADAM8可能对COPD患者具有保护作用^[3]。本研究分析血浆ADAM8水平与老年COPD患者病情严重程度的相关性。

资料与方法

一般资料 前瞻性选取2016年9月至2020年5月广东省农垦中心医院呼吸科就诊及住院的老年COPD患者229例,其中稳定期98例为COPD组,男性57例,女性41例,平均年龄(73.58±7.62)岁;急性加重期慢性阻塞性肺疾病(acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)患者131例为AECOPD组,男性73例,女性58例,平均年龄(74.29±7.71)岁。同时选取无慢性呼吸系统疾病的老年健康体检者40例为对照组,其中男性23例,女性17例;年龄65~84岁,平均(73.81±7.69)岁。纳入标准:COPD患者均符合2019年修订的《慢性阻塞性肺疾病全球倡议》(global initiative for chronic obstructive lung disease, GOLD)^[4]中的诊断和分期标准;所有患者近期均未服用影响血常规的免疫抑制剂、类固醇等药物。排除标准:合并其他影响肺功能的呼吸系统疾病如肺结核、急性肺栓塞以及支气管哮喘或扩张等;合并恶性肿瘤以及心、肝、肾、血液、免疫等各系统严重疾病;合并内分泌疾病、全身感染性疾病;近3个月内有外科手术史、创伤史;因认知障碍或精神疾病不能配合者;AECOPD患者入院时病程已超过1周。本研究经医院伦理委员会审核批准,患者或家属知情并签署同意书。

方法

基线资料记录和测量:记录各组受试者性别、年龄、病程、吸烟指数(每天吸烟支数×吸烟年数);测

量身高、体重并计算体重指数(body mass index, BMI);入院后24 h内抽取空腹静脉血检测血常规和凝血全项等指标。

动脉血气分析:抽取患者吸氧前股动脉或桡动脉血1 mL,采用全自动血气分析仪(Stat Profile M,美国Nova Biomedical公司)于抽血10 min内检测PaO₂和PaCO₂,取反复测量3次的平均值。

肺功能测定:入院时治疗前由呼吸科同一医生,采用HI-101型肺功能测定仪(日本CHEST株式会社)测定受试者肺功能。记录第1秒用力呼气量(forced expiratory volume in 1 second, FEV₁)、用力肺活量(forced vital capacity, FVC),计算FEV₁/FVC以及第1秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV₁% pred),取反复测量3次的平均值。肺功能分级根据气流受限程度,FEV₁% pred ≥ 80%为1级(轻度),50% ≤ FEV₁% pred < 80%为2级(中度),30% ≤ FEV₁% pred < 50%为3级(重度),FEV₁% pred < 30%或伴有慢性呼吸衰竭为4级(极重度)。

血浆ADAM8水平检测:抽取患者治疗前和对照组空腹静脉血4 mL置于抗凝管中,离心取上层血浆,采用人MS2 ELISA试剂盒(ab213750, Abcam公司),严格参照说明书检测血浆中ADAM8水平。根据标准品ADAM8浓度值和吸光度值绘制的标准曲线计算各孔原血浆的ADAM8浓度值,并取平均值。

症状评分:治疗前,COPD组和AECOPD组患者分别完成慢性阻塞性肺疾病评估测试(COPD assessment test, CAT)和改良英国医学研究学会呼吸困难指数(modified British Medical Research Council, mMRC)问卷。CAT包括2项耐受力指标(运动耐力和日常运动影响)和6项主观指标(咳嗽、咳痰、胸闷、睡眠、精力及情绪),各项满分均为5分,共40分,0~10分为COPD轻微影响,11~20分为中等影响,21~30分为严重影响,31~40分为非常严重影响。mMRC根据患者出现气短的情况将活动程度分为0、1、2、3、4共5个等级,0级仅在费力运动时出现呼吸困难,4级表示患者活动最轻微时即出现呼吸困难。

病情综合评估分组标准:参照2019年修订的GOLD指南^[3],根据患者病情的综合评估情况分为A、B、C、D组。风险低、症状少,肺功能分级1~2级,急性加重病史<2次/年,mMRC分级<2级,CAT评分<10分为A组;风险低、症状多,肺功能分级1~2级,急性加重病史<2次/年,mMRC分级≥2级,CAT评分≥10分为B组;风险高、症状少,

肺功能分级 3~4 级,急性加重病史 ≥ 2 次/年, mMRC 分级 < 2 级, CAT 评分 < 10 分为 C 组; 风险高、症状多,肺功能分级 3~4 级,急性加重病史 ≥ 2 次/年, mMRC 分级 ≥ 2 级, CAT 评分 ≥ 10 分为 D 组。

统计学分析 采用 SPSS 16.0 统计学软件进行分析,非正态分布的计量资料以中位数(下四分位数,上四分位数) [M(P25, P75)] 表示,比较用秩和检验;正态分布的计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,首先采用单因素方差进行分析,若差异有统计学意义,则 2 组间比较采用事后 LSD-*t* 检验。计数资料以例 (%) 表示,比较采用 χ^2 检验。血浆 ADAM8 水平与各指标的相关性采用 Pearson 分析。血浆 ADAM8 对 AECOPD 的诊断价值采用受试者工作特征 (receiver operating characteristic curve, ROC) 曲线进行评估。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

对照组、COPD 组和 AECOPD 组患者的临床资料比较 3 组受试者的性别、年龄以及 COPD 组和 AECOPD 组间的病程比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与对照组比较,COPD 组和 AECOPD 组吸烟指数明显增加 (P 均 < 0.05)。对照组、COPD 组

及 AECOPD 组 WBC、NLR、RDW、FIB、D-D、PaCO₂、ADAM8 水平依次升高,BMI、EOS、PaO₂、FEV₁/FVC、FEV₁% pred 依次降低,任意 2 组间差异有统计学意义 (P 均 < 0.05)。AECOPD 组 mMRC 评分和 CAT 评分高于 COPD 组 (P 均 < 0.05),见表 1。

不同病情分组患者的临床资料比较 4 组患者的性别、年龄、病程比较,差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。A、B、C、D 4 组中,AECOPD 所占比例依次升高、吸烟指数、WBC、NLR、RDW、FIB、D-D、PaCO₂、ADAM8 水平依次升高,BMI、EOS、PaO₂、FEV₁/FVC、FEV₁% pred 依次降低,任意 2 组间比较,差异有统计学意义 (P 均 < 0.05)。A 组 mMRC 评分和 CAT 评分最低,C 组、B 组依次升高,D 组最高,任意 2 组间比较,差异有统计学意义 (P 均 < 0.05),见表 2。

血浆 ADAM8 水平与血液学指标的相关性 血浆 ADAM8 水平与 WBC、NLR、RDW、FIB、D-D 呈显著正相关 ($r = 0.835、0.836、0.736、0.585、0.772, P = 0.000$),与 EOS 呈显著负相关 ($r = -0.863, P = 0.000$)。

血浆 ADAM8 水平与动脉血气指标的相关性 血浆 ADAM8 水平与 PaO₂ 呈显著负相关 ($r = -0.851, P = 0.000$),与 PaCO₂ 呈显著正相关 ($r = 0.806, P = 0.000$)。

表 1 对照组、COPD 组和 AECOPD 组患者的临床资料比较

项 目	对照组 (<i>n</i> = 40)	COPD 组 (<i>n</i> = 98)	AECOPD 组 (<i>n</i> = 131)	$\chi^2/F/Z$ 值	<i>P</i> 值
性别(男/女,例)	23/17	57/41	73/58	0.143	0.931
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	73.81 \pm 7.69	73.58 \pm 7.62	74.29 \pm 7.71	0.492	0.387
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	23.46 \pm 2.53	21.84 \pm 2.35*	20.12 \pm 2.06**	6.526	<0.001
病程(年, $\bar{x} \pm s$)	-	16.79 \pm 1.89	17.15 \pm 1.91	1.418	0.158
吸烟指数[年·支, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	281(162~495)	529(236~854)*	535(243~867)*	3.075	0.026
WBC($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	6.23 \pm 0.81	9.52 \pm 1.78*	12.47 \pm 3.15**	10.284	<0.001
NLR(% , $\bar{x} \pm s$)	1.92 \pm 0.64	3.85 \pm 1.42*	8.13 \pm 2.27**	11.937	<0.001
EOS(% , $\bar{x} \pm s$)	5.38 \pm 0.72	2.41 \pm 0.39*	0.57 \pm 0.16**	38.812	<0.001
RDW(% , $\bar{x} \pm s$)	12.07 \pm 1.35	13.94 \pm 1.56*	15.18 \pm 1.79**	8.256	<0.001
FIB(g/L, $\bar{x} \pm s$)	2.39 \pm 0.41	3.28 \pm 0.73*	3.84 \pm 1.05**	7.423	<0.001
D-D(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	0.15 \pm 0.06	0.86 \pm 0.25*	1.29 \pm 0.37**	12.370	<0.001
PaO ₂ (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	90.21 \pm 9.14	78.54 \pm 7.96*	66.53 \pm 6.78**	14.632	<0.001
PaCO ₂ (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	36.58 \pm 1.49	42.76 \pm 2.85*	50.82 \pm 3.47**	21.275	<0.001
FEV ₁ /FVC(% , $\bar{x} \pm s$)	82.74 \pm 6.35	63.48 \pm 5.79*	49.26 \pm 4.39**	18.719	<0.001
FEV ₁ % pred(% , $\bar{x} \pm s$)	80.59 \pm 8.71	56.93 \pm 6.48*	44.72 \pm 5.02**	22.067	<0.001
mMRC[分, M(P25, P75)]	-	2.0(1.0~3.0)	3.0(2.0~4.0)#	3.451	0.008
CAT(分, $\bar{x} \pm s$)	-	11.64 \pm 3.17	19.83 \pm 4.51#	15.358	<0.001
ADAM8(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)	47.82 \pm 9.53	88.17 \pm 16.49*	143.26 \pm 25.84**	23.762	<0.001

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与 COPD 组比较,# $P < 0.05$ (WBC:白细胞计数;EOS:嗜酸性粒细胞计数;NLR:中性粒细胞与淋巴细胞比值;RDW:红细胞分布宽度;FIB:纤维蛋白原;D-D:D-二聚体;-:相应组别未对该指标进行评估)

表2 不同病情分组患者的临床资料比较

项目	A组(n=52)	B组(n=46)	C组(n=65)	D组(n=66)	$\chi^2/F/Z$	P值
分期(COPD/AECOPD,例)	42/10	32/14*	13/52*#	11/55*# Δ	76.298	<0.001
性别(男/女,例)	29/23	27/19	38/27	36/30	0.300	0.960
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	72.81 \pm 7.56	73.02 \pm 7.61	73.67 \pm 7.65	74.12 \pm 7.69	0.825	0.348
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	22.63 \pm 2.31	21.54 \pm 2.19*	20.38 \pm 2.04*#	19.05 \pm 1.93*# Δ	3.936	<0.001
病程(年, $\bar{x} \pm s$)	16.78 \pm 1.69	16.93 \pm 1.72	17.14 \pm 1.81	17.32 \pm 1.85	1.075	0.263
吸烟指数	329	445	542	673	9.637	<0.001
[年·支, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	(236~482)	(293~591)*	(318~679)*#	(452~867)*# Δ		
WBC($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	7.38 \pm 1.15	9.06 \pm 1.53*	10.84 \pm 2.27*#	15.62 \pm 3.49*# Δ	7.429	<0.001
NLR(% , $\bar{x} \pm s$)	3.14 \pm 1.02	4.56 \pm 1.61*	7.25 \pm 1.96*#	9.02 \pm 2.43*# Δ	8.342	<0.001
EOS(% , $\bar{x} \pm s$)	2.85 \pm 0.98	1.87 \pm 0.69*	0.96 \pm 0.50*#	0.28 \pm 0.17*# Δ	32.160	<0.001
RDW(% , $\bar{x} \pm s$)	12.26 \pm 1.35	13.89 \pm 1.52*	14.91 \pm 1.72*#	15.87 \pm 1.86*# Δ	4.065	<0.001
FIB(g/L, $\bar{x} \pm s$)	2.94 \pm 0.62	3.27 \pm 0.78*	3.70 \pm 0.95*#	4.16 \pm 1.17*# Δ	2.798	0.015
D-D(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	0.71 \pm 0.19	0.95 \pm 0.26*	1.22 \pm 0.35*#	1.43 \pm 0.45*# Δ	3.576	0.003
PaO ₂ (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	84.67 \pm 8.35	75.29 \pm 7.64*	67.81 \pm 6.83*#	58.72 \pm 6.02*# Δ	8.084	<0.001
PaCO ₂ (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	39.83 \pm 3.84	43.51 \pm 4.42*	48.49 \pm 5.11*#	53.72 \pm 5.69*# Δ	9.422	<0.001
FEV ₁ /FVC(% , $\bar{x} \pm s$)	65.52 \pm 6.81	59.24 \pm 6.09*	52.38 \pm 5.40*#	47.16 \pm 4.92*# Δ	12.993	<0.001
FEV ₁ % pred(% , $\bar{x} \pm s$)	60.78 \pm 6.13	52.16 \pm 5.42*	48.63 \pm 4.95*#	40.27 \pm 4.26*# Δ	8.367	<0.001
mMRC[分, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	0(0~1.0)	2.0(1.0~3.0)*	1.0(0~1.0)*#	3.0(2.0~4.0)*# Δ	5.428	0.001
CAT(分, $\bar{x} \pm s$)	6.43 \pm 1.01	18.75 \pm 4.19*	8.58 \pm 1.42*#	30.36 \pm 6.54*# Δ	23.246	<0.001
ADAM8(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)	75.29 \pm 13.18	96.36 \pm 18.57*	128.41 \pm 22.39*#	157.14 \pm 28.03*# Δ	6.479	<0.001

注:与A组比较,*P<0.05;与B组比较,#P<0.05;与C组比较, Δ P<0.05

血浆 ADAM8 水平与肺功能指标的相关性 血浆 ADAM8 水平与肺功能指标 FEV₁/FVC 和 FEV₁% pred 均呈显著负相关($r = -0.835$ 、 -0.855 , $P = 0.000$)。

血浆 ADAM8 水平对 AECOPD 的诊断价值 血浆 ADAM8 水平诊断 AECOPD 的最佳临界值为 114.47 ng/mL, 曲线下面积为 0.881, 敏感度为 77.00%, 特异性为 88.90%, 约登指数为 0.659, 95% 置信区间为 0.834~0.929, 见图 1。

讨论

ADAM8 主要于支气管和血管周围的上皮细胞、炎症细胞上分布,且在浸润的中性粒细胞、单核巨噬细胞以及嗜酸性粒细胞上丰富表达。Chen 等^[5] 研究发现, COPD 患者痰液中 ADAM8 水平随病情加重而表达增加,且与中性粒细胞数有相关性。宋鹏飞^[6] 报道, AECOPD 组患者血浆中 ADAM8 水平明显高于不同严重程度的 COPD 组,且这两组均明显高于对照组,提示 ADAM8 参与 COPD 的病理过程,并随病情进展而明显升高,与本研究结果一致。

血 WBC、中性粒细胞、淋巴细胞等是临床上最易获取且最常见的评估炎症的生化指标,细菌感染以及其它原因可引起中性粒细胞显著升高,且大量黏附于 COPD 患者气道内皮细胞,在相应趋化因子作用下活化并移行至呼吸道,释放蛋白水解酶、氧自由基、炎症介质等,使气道和肺实质炎症加重甚至诱发全身炎症反应,最终导致外周血中性粒细胞水平明显增加,促进 COPD 的发展^[7]。此外,感染应激对糖皮质激素、促肾上腺皮质激素以及炎症因子等的分泌和释放发挥促进作用,使淋巴细胞功能下降甚至凋亡,进而使其明显减少。因此,作为两种不同但相互补充的免疫途径相关细胞计数的比值, NLR 被

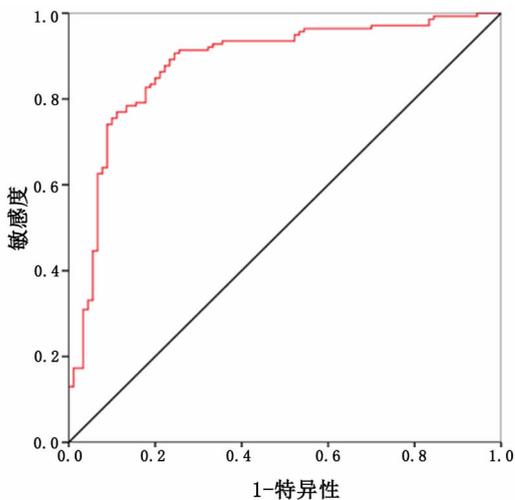


图1 血浆 ADAM8 水平对 AECOPD 的诊断价值

认为具有更高的预测价值^[8]。EOS能够通过释放含有炎性介质和细胞毒性的颗粒内容物以及活性氧等,导致局部组织损伤和直接免疫反应的发生。诸多资料显示,有10%~50%的COPD患者外周血EOS水平升高,且高EOS水平的患者对糖皮质激素治疗的敏感性更高,预后更好,因此,近年来,常根据EOS表型对患者采取个体化治疗方案以实现最大获益^[9]。然而,本研究中随着COPD病情的进展和加重,患者WBC和NLR水平明显增加,而EOS呈降低趋势,该结果仍与大多数文献报道相符^[10]。此外,血浆ADAM8水平与WBC、NLR均呈显著正相关性,而与EOS呈显著负相关性。尽管有文献报道ADAM8可在嗜酸性粒细胞上大量表达,但推测在COPD发病过程中,ADAM8可能主要由中性粒细胞、单核巨噬细胞等表达分泌,详细机制有待进一步研究证实。炎症和应激反应因子可通过抑制促红素分泌进而阻碍红细胞成熟,以使RDW增大,因此,RDW增大可能是由COPD患者的炎症和应激反应造成。

COPD患者机体的纤溶和凝血动态平衡被破坏,导致凝血倾向增强,纤维蛋白聚集同时提高了其降解产物D-二聚体的含量^[11]。不完全可逆的持续性气流受限是COPD的突出特征,肺功能参数FEV₁、FVC、FEV₁/FVC以及FEV₁% pred常用于评估气流受限程度,本研究中FEV₁/FVC和FEV₁% pred随COPD病情进展和加重而显著降低。血浆ADAM8水平与血液学、动脉血气以及肺功能指标的相关性结果进一步证实,血浆ADAM8水平与老年COPD的进展和严重程度呈正相关性,对评估老年AECOPD具有辅助价值。

参 考 文 献

- Zhang L, Li X, Yan H, et al. Salivary matrix metalloproteinase (MMP)-8 as a biomarker for periodontitis: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine*, 2018, 97(3): e9642.
- 梁雯慧, 庄帝钱, 刘雅玲, 等. 支气管哮喘患儿外周血中ADAM8、IRF1的表达水平及其临床意义[J]. *临床与病理杂志*, 2017, 37(12): 2583-2588.
- Polverino F, Rojas-Quintero J, Wang X, et al. A disintegrin and a metalloproteinase domain-8 (ADAM8): A novel protective proteinase in COPD [J]. *Am J Res Crit Care Med*, 2018, 198(10): 1254-1267.
- 陈亚红. 2019年GOLD慢性阻塞性肺疾病诊断、治疗及预防全球策略解读[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2019, 11(1): 6-20.
- Chen J, Deng L, Drey Müller, et al. A novel peptide ADAM8 inhibitor attenuates bronchial hyperresponsiveness and Th2 cytokine mediated inflammation of murine asthmatic models [J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 30451.
- 宋鹏飞. 血浆ADAM8水平在COPD分期及严重程度评估中临床意义[D]. 江苏: 苏州大学, 2018.
- Guidem E, Ikomey GM, Nkenfou, Céline, et al. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD): neutrophils, macrophages and lymphocytes in patients with anterior tuberculosis compared to tobacco related COPD [J]. *BMC Research Notes*, 2018, 11(1): 192.
- 李兴明, 陈佳悦, 李晨, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值对评估急诊脓毒症患者病情及预后的意义[J]. *内科急危重症杂志*, 2020, 26(6): 499-502.
- Hamad GA, Cheung W, Crooks MG, et al. Eosinophils in COPD: how many swallows make a summer? [J]. *Eur Res J*, 2018, 51(1): 1702177.
- 朱春明, 张鹤, 郑锐. 中性粒细胞/淋巴细胞比值、红细胞分布宽度与慢性阻塞性肺疾病急性加重的相关分析[J]. *中国医科大学学报*, 2018, 47(4): 312-315.
- Sin DD. Blood biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease: is there a life beyond plasma fibrinogen? [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2019, 23(9): 963-964.

(2020-06-16 收稿 2021-05-24 修回)