

CD4⁺/CD8⁺、Th17/Treg 与老年慢性阻塞性肺疾病患者病情及近期预后的相关性

吴庆华, 王蓓蓓, 王 微, 崔娜娟*

(北京中西医结合医院呼吸内科, 北京 100038)

[摘要] 目的 探讨 CD4⁺/CD8⁺、辅助性 T 细胞 17(helper T cells 17, Th17)/调节性 T 细胞(regulatory T, Treg)检测在老年慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)患者病情及预后评估中的价值。方法 选择老年 COPD 患者 288 例(COPD 组)和老年健康体检者 70 例(对照组)。比较 COPD 组和对照组 CD4⁺、CD8⁺、Th17、Treg、CD4⁺/CD8⁺、Th17/Treg, 比较 COPD 组不同病情患者 CD4⁺、CD8⁺、Th17、Treg、CD4⁺/CD8⁺、Th17/Treg; COPD 组患者随访 6 个月, 比较不同预后患者临床资料。多因素 Logistic 回归分析老年 COPD 近期不良预后的影响因素, 绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析 CD4⁺/CD8⁺、Th17/Treg 预测老年 COPD 近期不良预后的临床价值。结果 COPD 组外周血 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、Treg 含量均低于对照组, 外周血 CD8⁺、Th17 含量、Th17/Treg 高于对照组($P < 0.05$); III 级组外周血 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、Treg 含量低于 I 级组、II 级组, 外周血 CD8⁺、Th17 含量、Th17/Treg 高于 I 级组、II 级组, II 级组外周血 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、Treg 含量低于 I 级组, 外周血 CD8⁺、Th17 含量、Th17/Treg 高于 I 级组($P < 0.05$); Pearson 相关性分析显示, COPD 患者 CD4⁺/CD8⁺ 与病情分级呈负相关, Th17/Treg 与病情分级呈正相关($P < 0.05$); 预后不良组外周血 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、Treg 含量低于预后良好组, 外周血 CD8⁺、Th17 含量、Th17/Treg、血清 IL-6、CRP 水平高于预后良好组($P < 0.05$); 多因素 Logistic 回归分析显示, CD4⁺/CD8⁺、Th17/Treg、IL-6、CRP 是老年 COPD 患者近期不良预后的影响因素; ROC 曲线分析显示, CD4⁺/CD8⁺、Th17/Treg 预测老年 COPD 患者近期不良预后曲线下面积分别为 0.813(95% CI: 0.730~0.896)、0.852(95% CI: 0.730~0.896)。结论 CD4⁺/CD8⁺、Th17/Treg 在老年 COPD 患者病情及近期预后评估中具有较高的临床价值。

[关键词] 肺疾病, 慢性阻塞性; CD4⁺/CD8⁺ 比值; Th17 细胞; T 淋巴细胞, 调节性 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2024.04.003

[中图分类号] R563.9 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2024)04-0383-06

The correlation of CD4⁺/CD8⁺, Th17/Treg with the condition and short-term prognosis of elderly chronic obstructive pulmonary disease

WU Qing-hua, WANG Pei-pei, WANG Wei, CUI Na-juan*

(Department of Respiratory Medicine, Beijing Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Beijing 100038, China)

[Abstract] **Objective** To explore the value of CD4⁺/CD8⁺, and helper T cells 17 (Th17)/regulatory T cells (Treg) in the evaluation of disease severity and prognosis in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** In total, 288 elderly patients with COPD (COPD group) and 70 healthy elderly undergoing physical examination (control group) were selected. CD4⁺, CD8⁺, Th17, Treg, CD4⁺/CD8⁺, Th17/Treg were compared between the COPD group and the control group and between patients with different disease severity in the COPD group. The COPD group was followed up for 6 months, the clinical

[收稿日期] 2023-03-10

[基金项目] 北京市海淀区预防医学会基金(2019HDPMA07)

[作者简介] 吴庆华(1976-), 女, 湖南双峰人, 北京中西医结合

医院主治医师, 医学硕士, 从事呼吸内科疾病诊治研究。

* 通信作者。E-mail: cinaj123456@163.com

data of patients with different prognosis were compared. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of the short-term adverse prognosis of elderly COPD patients. The receiver operating characteristic(ROC) curve was drawn to analyze the clinical value of $CD4^+/CD8^+$ Th17/Treg in predicting the short-term adverse prognosis of elderly COPD. **Results** The levels of $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ and Treg in peripheral blood of COPD group were lower than those of the control group ($P < 0.01$), while the levels of $CD8^+$, Th17 and Th17/Treg in peripheral blood of COPD group were higher than those of the control group ($P < 0.01$). The levels of $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ and Treg in peripheral blood of grade III group were lower than those of grade I, and II groups, while the levels of $CD8^+$, Th17 and Th 17/Treg in peripheral blood were higher than those of grade I and II groups; The levels of $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ and Treg in peripheral blood of the grade II group were lower than those of grade I group, while the levels of $CD8^+$, Th17 and Th17/Treg were higher than those of grade I group ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that $CD4^+/CD8^+$ in COPD patients was negatively correlated with the disease grades ($P < 0.05$), and that Th17/Treg was positively correlated with the disease grade ($P < 0.05$). The levels of $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ and Treg in peripheral blood of the poor prognosis group was lower than those of the good prognosis group. The levels of $CD8^+$, Th17, Th17/Treg, serum IL-6 and CRP were higher than those of the good prognosis group ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that $CD4^+/CD8^+$, Th17/Treg, IL-6, and CRP are the factors affecting the recent poor prognosis in elderly COPD patients. The ROC curve analysis showed that the areas under the ROC curve (AUC) of $CD4^+/CD8^+$ and Th17/Treg in predicting the short-term adverse prognosis of elderly COPD patients were 0.813 (95%CI: 0.730—0.896) and 0.852 (95%CI: 0.730—0.896), respectively. **Conclusion** $CD4^+/CD8^+$ and Th17/Treg have high clinical values in the evaluation of the severity of disease and short-term prognosis of elderly COPD patients.

[Key words] pulmonary disease, chronic obstructive; $CD4/CD8$ ratio; Th17 cells; T-lymphocytes, regulatory

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是常见的慢性高致死性呼吸系统疾病,好发于老年人群,患者主要表现为肺实质、气道的慢性炎症和持续性气流受限,严重影响患者的身体健康和生存质量^[1-2]。有统计数据显示,全球范围内 COPD 在 >40 岁人群中患病率可高达 9%~10%,且随着年龄的增长还会持续增加,目前 COPD 已成为全球范围内人类死亡原因第 5 位的疾病。COPD 发病机制复杂,其中免疫调节失衡是 COPD 发生和病情进展的重要因素,T 淋巴细胞亚群失衡在 COPD 的病理改变中发挥了重要作用^[3-4], $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、辅助性 T 细胞(helper T cells, Th)17、调节性 T 细胞(regulatory T, Treg)细胞等 T 淋巴细胞亚群失衡参与介导了气道炎症反应,促进了 COPD 的发生和进展^[5-6]。老年 COPD 患者免疫功能较低,更容易发生气道免疫炎症反应,加速呼吸功能的降低^[7-8],因此,对于老年 COPD 患者病情作出及时、准确评估有利于临床进行针对

性干预,减少短期内急性加重的发生风险,以改善患者预后。目前 T 淋巴细胞亚群与老年 COPD 患者病情及进展情况的关系尚未阐明,本研究探讨 $CD4^+/CD8^+$ 、Th17/Treg 与老年 COPD 患者病情及近期预后的相关性,为老年 COPD 临床诊治提供依据。报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017 年 7 月—2022 年 6 月我院呼吸科收治的老年 COPD 患者 288 例(COPD 组),其中男性 179 例,女性 109 例,年龄 60~79 岁,平均(69.74±6.66)岁;体重指数 16.8~27.9,平均 21.68±3.06。纳入标准:①符合 COPD 诊断标准^[9];②年龄 60 岁(含)以上;③依从性好,能够获得定期随访;④与本课题组签署协议书。排除标准:①病情分级为 IV 级(极重度);②合并其他肺部疾病,如支气管哮喘、肺或纵隔恶性肿瘤、支气管扩张、肺部感染性疾病等;③心肝肾严重功能异常;④自身免疫

性疾病;⑤近4周内应用免疫抑制剂或糖皮质激素;⑥精神类疾病或意识障碍;⑦不能完成6个月以上的随访。另选择同期于本院体检的老年健康人群70例(对照组),男性43例,女性27例,年龄60~80岁,平均(70.08±6.91)岁,体重指数16.9~28.2,平均21.82±3.15。2组性别、年龄、体重指数差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

本研究符合医学伦理学相关原则,经医院伦理委员会批准通过。

1.2 方法

1.2.1 实验室检查 COPD组和对照组均采集清晨空腹静脉血,分装于3个试管内,第1管予以抗凝处理,先后加入抗CD4-PE、抗CD8-APC鼠单克隆抗体,混匀后于4℃环境内避光孵育45 min,之后加入红细胞裂解液,再进行10 min的避光孵育,加缓冲液洗涤,以1 500 r/min转速离心10 min,弃上清(2遍),取单细胞悬液应用Beckman Coulter流式细胞仪检测CD4⁺、CD8⁺T淋巴细胞含量。第2管予以抗凝处理,密度梯度离心法分离外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMC),抗人CD4抗体进行标记,经过2次洗涤,加入抗人IL-17A染色,室温下进行30 min避光孵育,PBS洗涤去除细胞碎片和未结合抗体,应用流式细胞仪进行外周血Th17含量检测。PBMC经FITC-CD4、PE-CD25标记,加入抗人Foxp3抗体染色,避光孵育30 min,PBS洗涤后应用流式细胞仪进行外周血Treg含量检测。第3管不进行抗凝处理,以3 000 r/min离心10 min(离心半径10 cm),室温下静置60 min,收集血清,应用酶联免疫法测定血清白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平。

表1 COPD组和对照组CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、Th17、Treg、Th17/Treg比较

Table 1 Comparison of CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺, Th17, Treg, and Th17/Treg in COPD group and control group

($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	Th17(%)	Treg(%)	Th17/Treg
对照组	70	41.24±5.02	24.41±4.43	1.84±0.44	0.98±0.24	3.70±0.58	0.28±0.07
COPD组	288	34.67±4.18	30.07±4.10	1.12±0.26	2.30±0.46	2.11±0.42	1.05±0.29
<i>t</i> 值		11.320	10.195	17.811	23.235	26.199	22.037
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 COPD组不同病情患者CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、Th17、Treg、Th17/Treg比较 COPD患者288例中,病情程度分级为I级98例(I级组)、II级108例(II级组)、III级82例(III级组)。III级组外周血CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、Treg含量低于I级组、II级组,外周血CD8⁺、Th17含量、Th17/Treg高于I级组、II级组,II级组外周血CD4⁺、CD4⁺/

1.2.2 肺功能检查 COPD组入院后均进行肺功能检查,仪器应用日本CHESTGRAPH HI-101型肺功能检测仪,记录用力肺活量(forced vital capacity, FVC)、第1秒用力呼气容积(forced expiratory volume in the first second, FEV1)占预计值的百分比(FEV1%pred)。并根据肺功能检查情况进行病情程度分级^[10]:FEV1/FVC<70%,FEV1%pred≥80%为I级(轻度COPD);FEV1/FVC<70%,FEV1%pred≥50%且不足80%为II级(中度COPD);FEV1/FVC<70%,FEV1%pred≥30%且不足50%为III级(重度COPD);FEV1/FVC<70%,FEV1%pred<30%;或者FEV1/FVC<50%为IV级(极重度COPD)。

1.2.3 随访 COPD组患者均按照《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021年修订版)》^[9]进行规范治疗,出院后继续随访6个月,随访期间如患者病情平稳,没有再次由于COPD入院则认为近期预后良好,如随访期间出现急性发作或其他并发症需再次入院治疗则为预后不良^[11]。

1.3 统计学方法 应用SPSS 23.0统计软件分析数据。计量资料比较应用*t*检验、单因素方差分析和LSD-*t*检验;各指标之间的相关性采用Pearson相关分析,COPD患者不良预后的影响因素应用多因素Logistic回归分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 COPD组和对照组实验室指标比较 COPD组外周血CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、Treg含量均低于对照组,外周血CD8⁺、Th17含量、Th17/Treg高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

CD8⁺、Treg含量低于I级组,外周血CD8⁺、Th17含量、Th17/Treg高于I级组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。Pearson相关分析显示,COPD患者CD4⁺/CD8⁺与病情分级呈负相关($r=-0.744, P<0.05$),Th17/Treg与病情分级呈正相关($r=0.719, P<0.05$)。

表2 不同病情 COPD 组患者 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、Th17、Treg、Th17/Treg 比较

Table 2 Comparison of CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺, Th17, Treg, and Th17/Treg in patients with different severities of disease in COPD group

组别	例数	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	Th17(%)	Treg(%)	Th17/Treg
I 级组	98	36.98±3.77	27.09±3.75	1.45±0.42	1.79±0.35	2.56±0.52	0.68±0.26
II 级组	108	34.75±3.90*	30.12±4.01*	1.17±0.29*	2.29±0.42*	2.15±0.40*	1.11±0.31*
III 级组	82	28.05±3.48*#	33.23±3.98*#	0.89±0.24*#	2.68±0.47*#	1.49±0.34*#	1.83±0.44*#
F 值		135.393	55.031	65.021	105.348	139.272	261.314
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

($\bar{x} \pm s$)

* P 值<0.05 与 I 级组比较 #P<0.05 与 II 级组比较(LSD-t 检验)

2.3 COPD 组不同预后患者临床资料比较 288 例 COPD 患者均接受 6 个月以上随访,其中近期预后良好 216 例(预后良好组),近期预后不良 72 例(预后不良组)。预后不良组外周血 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、Treg 含量低于预后良好组,外周血 CD8⁺、

Th17 含量、Th17/Treg、血清 IL-6、CRP 水平高于预后良好组,差异有统计学意义(P<0.05)。2 组性别、年龄、病程、合并基础疾病情况、吸烟情况差异无统计学意义(P>0.05)。见表 3。

表3 COPD 组不同预后患者临床资料比较

Table 3 Comparison of clinical data of patients with different prognosis in COPD group

组别	例数	性别(例数)		年龄(岁)	病程(年)	合并高血压合并糖尿病(例数)		吸烟(例数)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)
		男性	女性			(例数)	(例数)			
预后良好组	216	132	84	69.08±8.46	9.79±3.51	45	31	48	35.22±4.17	28.68±3.95
预后不良组	72	47	25	70.13±8.37	10.26±3.40	12	9	19	30.14±4.09	31.50±3.88
χ ² /t 值		0.399		0.914	0.992	0.591	0.155	0.525	8.995	5.269
P 值		0.528		0.361	0.322	0.442	0.694	0.469	<0.001	<0.001

($\bar{x} \pm s$)

2.4 老年 COPD 患者近期不良预后的影响因素分析 以老年 COPD 患者是否近期预后不良(预后不良=1,预后良好=0)为因变量,以 CD4⁺(连续变量)、CD8⁺(连续变量)、CD4⁺/CD8⁺(连续变量)、Th17(连续变量)、Treg(连续变量)、Th17/Treg(连

续变量)、IL-6(连续变量)、CRP(连续变量)为自变量,多因素 Logistic 回归分析显示,CD4⁺/CD8⁺、Th17/Treg、IL-6、CRP 是老年 COPD 患者近期不良预后的影响因素(P<0.05)。见表 4。

表4 老年 COPD 患者近期不良预后影响因素分析

Table 4 Analysis of influencing factors of short-term adverse prognosis in elderly patients with COPD

项目	回归系数	标准误	Wald χ ² 值	P 值	OR 值	95%CI
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.611	0.428	14.006	<0.001	5.012	2.159~10.476
Th17/Treg	2.248	0.568	15.664	<0.001	9.469	3.110~28.826
IL-6	0.312	0.086	13.701	<0.001	1.366	1.154~1.617
CRP	0.248	0.067	13.162	<0.001	1.281	1.124~1.461

2.5 CD4⁺/CD8⁺、Th17/Treg 对老年 COPD 患者近期不良预后的预测价值 绘制 ROC 曲线结果显示,CD4⁺/CD8⁺、Th17/Treg 预测老年 COPD 患者近期不良预后的截断值分别为 1.08、1.35,曲线下面

积分别为 0.813(95%CI:0.730~0.896)、0.852(95%CI:0.730~0.896),敏感度分别为 81.54%、83.72%,特异度分别为 82.65%、85.22%。见图 1。

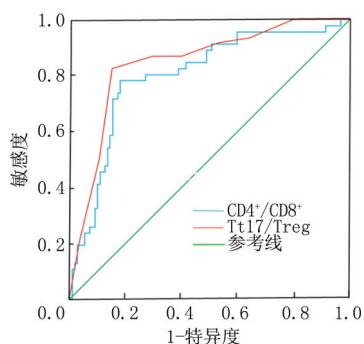


图1 $CD4^+/CD8^+$ 、Th17/Treg对老年COPD患者近期不良预后的预测价值

Figure 1 The predictive value of $CD4^+/CD8^+$, and Th17/Treg for short-term adverse prognosis in elderly patients with COPD

3 讨论

COPD急性发作是患者病情急性加重甚至病死的重要因素,老年COPD患者机体免疫力相对低下,更容易发生COPD急性发作,导致病情恶化^[12]。因此对于老年COPD患者而言准确评估病情、判断近期预后具有至关重要的意义。

在COPD的发病机制中,除了气道的慢性炎症反应外,还存在着机体的系统性炎症反应,T细胞亚群失衡在COPD发生和病变进展中发挥了重要作用^[4,13-14]。T淋巴细胞根据免疫效应和表明CD分子表达的不同,分为辅助性T细胞(即 $CD4^+$)和抑制性T细胞($CD8^+$),机体免疫应答中的主要反应细胞 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 可对免疫反应的靶细胞产生细胞毒作用。这两种细胞均可释放多种细胞因子和炎症介质,参与机体的免疫炎症反应^[15]。 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 比例失调可导致机体免疫功能的紊乱。Th17、Treg是初始的 $CD4^+$ 在不同因子作用下产生的两种亚型,可参与机体感染性疾病和自身免疫性疾病的调节,促进COPD的发生。Th17可分泌IL-17以促进炎症细胞产生并释放大量的炎症因子和趋化因子,从而活化中性粒细胞,并趋化中性粒细胞向炎症部位聚集,加重局部的炎症反应,且COPD患者外周血Th17含量与气流受限程度呈正相关。Treg是一类具有免疫抑制作用的细胞,可通过多种途径募集中性粒细胞、巨噬细胞和树突状细胞,并分泌大量抗炎因子,调节机体免疫应答轻度,抑制免疫炎症反应,减轻免疫损伤,维持机体免疫平衡^[16-17]。生理状态下, $CD4^+$ 和 $CD8^+$ 、Th17和Treg维持动态平衡,如果这个动态平衡被打破,机体可发生感染或自身免疫性疾病^[18]。

本研究结果显示,COPD组和对照组外周血

$CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、Th17、Treg含量及 $CD4^+/CD8^+$ 、Th17/Treg差异有统计学意义,且COPD组不同病情患者上述指标差异亦有统计学意义,Pearson相关分析显示,COPD患者 $CD4^+/CD8^+$ 与病情分级呈负相关,Th17/Treg与病情分级呈正相关,表明 $CD4^+/CD8^+$ 、Th17/Treg失衡在老年COPD的发生病理机制的发挥了重要的作用,且与患者的病情程度密切相关。老年COPD患者 $CD4^+/CD8^+$ 、Th17/Treg失衡可趋化炎症细胞核炎症因子向病变区域聚集,加重机体的免疫炎症反应,导致大量基质蛋白酶和弹性蛋白酶的释放,加速了肺弹力组织受损和肺泡破裂,进而引发或加重气流受限、气道重构等病理生理改变,使老年COPD患者病情加重^[19]。

本研究对288例患者进行了至少6个月的随访,预后不良组 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 、Th17、Treg、Th17/Treg及血清IL-6、CRP水平与预后良好组差异有统计学意义,进一步多因素Logistic回归分析结果显示, $CD4^+/CD8^+$ 、Th17/Treg、IL-6、CRP是老年COPD患者近期不良预后的影响因素。系统性炎症的存在表明老年COPD患者病情较为严重,容易引发肺实质和气道的急性损伤,加重患者病情,影响近期预后^[20]。IL-6、CRP为临床研究中应用较多的炎症因子,IL-6具有明显的促炎作用,其血液含量大幅增加是COPD患者病情进展的可靠指标;CRP是促进促炎因子释放和中性粒细胞吞噬作用的炎症因子,其血液水平升高反应了气道炎症的加重。作为临床应用较多的炎症指标,IL-6、CRP过表达与COPD病情进展有一定关联,但特异度较低,应用于老年COPD近期预后评估仍存在着不足^[21]。本研究发现 $CD4^+/CD8^+$ 、Th17/Treg值均为老年COPD患者近期不良预后的影响因素,且其OR值要高于IL-6和CRP,ROC曲线分析显示, $CD4^+/CD8^+$ 、Th17/Treg值老年COPD患者近期不良预后的曲线下面积为0.813和0.852,表明这两项指标预测老年COPD患者近期预后具有较高的临床价值。

综上所述, $CD4^+/CD8^+$ 、Th17/Treg在老年COPD患者病情及近期预后评估中具有较高的临床价值,在临床工作中,可早期监测老年COPD患者 $CD4^+/CD8^+$ 、Th17/Treg变化情况,发现异常及时采取相应干预措施,以改善预后。

[参考文献]

[1] Liu H,Tang HY,Xu JY,et al. Small airway immunoglobulin

- a profile in emphysema-predominant chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020, 133(16): 1915-1921.
- [2] Ritchie AI, Wedzicha JA. Definition, causes, pathogenesis, and consequences of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations[J]. *Clin Chest Med*, 2020, 41(3): 421-438.
- [3] 《慢性阻塞性肺疾病免疫调节治疗专家共识》撰写组. 慢性阻塞性肺疾病免疫调节治疗专家共识[J]. *中国全科医学*, 2022, 25(24): 2947-2959.
- [4] 郑黎, 董剑, 何建春, 等. 炎症因子、凝血功能和免疫功能检验对评估 COPD 患者病情严重程度的临床价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2020, 41(23): 2853-2857.
- [5] Lourenco JD, Teodoro WR, Barbeiro DF, et al. Th17/Treg-related intracellular signaling in patients with chronic obstructive pulmonary disease: comparison between local and systemic responses[J]. *Cells*, 2021, 10(7): 1569.
- [6] 潘新梅, 罗维贵, 曾叔兵. 淋巴细胞亚群与慢性阻塞性肺疾病关系的研究进展[J]. *国际呼吸杂志*, 2021, 41(7): 542-546.
- [7] 段菲, 闵春燕, 孙小卫, 等. 老年慢性阻塞性肺疾病患者发生衰弱的影响因素及其风险预测列线图模型构建[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2022, 30(9): 64-69.
- [8] 姜建平, 顾宇彤, 谢维艳, 等. TLR4/NF- κ B 信号通路老年 COPD 合并下呼吸道感染的关系及其诊断价值[J]. *中华医院感染学杂志*, 2022, 32(16): 2434-2438.
- [9] 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. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021 年修订版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2021, 44(3): 170-205.
- [10] 中国医学科学院, 中国协和医科大学, 北京协和医院呼吸内科. 慢性阻塞性肺疾病的定义、诊断、鉴别诊断和病情分级[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2007, 30(1): 76-78, 17.
- [11] 孙永苗, 陈向红, 易文轶, 等. 血清生长分化因子-15、缺氧诱导因子-1 α 与老年慢性阻塞性肺疾病患者短期预后的关系[J]. *国际老年医学杂志*, 2022, 43(2): 154-158.
- [12] 马祥兵, 龙超, 郭健. 老年 COPD 合并 RF 患者血清 CysC、IL-6、ACTA 水平变化及与病情急性发作和预后的相关性[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2023, 15(3): 531-535.
- [13] 张明泳, 王芳, 孙志萍, 等. T 细胞亚群失衡及 CD8⁺CD28⁺T 细胞表达在 AECOPD 中的临床意义[J]. *临床肺科杂志*, 2021, 26(6): 949-950, 954.
- [14] 郝月琴, 王欣, 李猛, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者 T 细胞亚群变化及 CD8⁺~CD28⁺T 细胞与 C 反应蛋白相关性探讨[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2020, 19(1): 75-77.
- [15] 赵辉, 王魏, 吴艳霞, 等. 老年慢性阻塞性肺疾病合并呼吸道感染病人 T 淋巴细胞、炎症因子水平分析[J]. *实用老年医学*, 2020, 34(5): 476-478.
- [16] 刘慧敏, 刘晓利, 王欣惠, 等. 原发性肝癌患者外周血 CD4⁺T、CD8⁺T、Tc17、Th17 和 Treg 淋巴细胞的变化及其意义[J]. *实用肝脏病杂志*, 2022, 25(2): 255-258.
- [17] Zhao N, Yu MJ, Xu J, et al. MicroRNA-29b mediates Th17/Treg imbalance in chronic obstructive pulmonary disease by targeting IL-22[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2021, 35(3): 987-999.
- [18] 梁立杰, 苗苗, 王晓波, 等. 老年慢性阻塞性肺疾病患者 CD4⁺/CD8⁺ 及 Th17/Treg 水平变化及意义[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2022, 36(7): 705-709.
- [19] 黄娟, 刘家昌, 方明, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者 EOS、PCT 水平变化及临床意义[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(22): 5490-5492.
- [20] 栾英, 李敬蕊, 刘林林, 等. 基于 miR-34a/Notch 信号通路研究补肺益肾方对慢性阻塞性肺疾病大鼠模型免疫失衡和炎症反应的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2022, 38(9): 1075-1081.
- [21] 婷媚, 吴震, 田荣华. 慢性阻塞性肺疾病急性加重继发肺真菌感染患者外周血辅助型 T 细胞 17/调节型 T 细胞及血清细胞因子的变化[J]. *中国综合临床*, 2022, 38(2): 123-128.

(本文编辑:赵丽洁)