

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.21.009

血清钙结合蛋白 S100A12、脂联素及 IL-17 与稳定期 COPD 患者 严重程度及肺功能的相关性*

周少珠¹ 何炜蔓² 程 贞² 展 昆³ 叶子恒⁴

(1 中山大学附属第一医院体检中心 广东 广州 510000; 2 中山大学附属第一医院内科 广东 广州 510000;

3 中山大学附属第一医院中医科 广东 广州 510000; 4 中山大学附属第七医院中医科 广东 深圳 518107)

摘要 目的: 探讨血清钙结合蛋白 S100A12、脂联素及白细胞介素-17 (Interleukin-17, IL-17) 水平与稳定期慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 病情严重程度和肺功能的关系。**方法:** 选择稳定期 COPD 患者 (稳定期 COPD 组) 和健康体检者 (对照组) 各 80 例, 稳定期 COPD 患者分为四级: I 级轻度 (22 例), II 级中度 (24 例), III 级重度 (19 例), IV 级极重度 (15 例)。使用肺功能仪对所有研究对象的肺功能进行检查, 采用血气分析仪检测动脉血中的氧分压 (PaO₂) 和二氧化碳分压 (PaCO₂), 采用酶联免疫吸附试验检测血清中钙结合蛋白 S100A12、脂联素和 IL-17 水平, 采用 Pearson 相关分析各指标之间的相关性。**结果:** 稳定期 COPD 组肺功能 [第一秒用力呼出气量容积占预计值百分比 (FEV₁%) 和第一秒用力呼出气量容积 / 用力肺活量 (FEV₁/FVC%)] 和 PaO₂ 显著低于对照组 ($P < 0.05$), 并随着 COPD 严重程度增加而降低 ($P < 0.05$); 稳定期 COPD 组血清钙结合蛋白 S100A12、脂联素、IL-17 水平和 PaCO₂ 均高于对照组 ($P < 0.05$), 并随 COPD 严重程度增加而升高 ($P < 0.05$)。Pearson 相关分析显示: 稳定期 COPD 患者血清钙结合蛋白 S100A12、脂联素和 IL-17 水平与 FEV₁%, FEV₁/FVC% 和 PaO₂ 呈负相关 ($P < 0.05$), 与 PaCO₂ 呈正相关 ($P < 0.05$)。**结论:** 钙结合蛋白 S100A12、脂联素和 IL-17 可能共同参与了稳定期 COPD 慢性炎症过程, 引起气流受限, 影响肺通气功能, 可以辅助评估稳定期 COPD 病情的严重程度。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病; 钙结合蛋白 S100A12; 脂联素; 白细胞介素-17; 稳定期

中图分类号: R563 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2020)21-4046-05

Relationship between Serum Calcium Binding Protein S100A12, Adiponectin, IL-17 and the Severity and Pulmonary Function of Patients with Stable COPD*

ZHOU Shao-zhu¹, HE Wei-man², CHENG Zhen², ZHAN Kun³, YE Zi-heng⁴

(1 Department of Medical Examination Center, The First Affiliated Hospital of Sun Yat Sen University, Guangzhou, Guangdong, 510000, China; 2 Department of Internal Medicine, The First Affiliated Hospital of Sun Yat Sen University, Guangzhou, Guangdong, 510000, China; 3 Department of Traditional Chinese Medicine, The First Affiliated Hospital of Sun Yat Sen University, Guangzhou, Guangdong, 510000, China; 4 Department of Traditional Chinese Medicine, The Seventh Affiliated Hospital of Sun Yat Sen University, Shenzhen, Guangdong, 518107, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between serum calcium binding protein S100A12, adiponectin and interleukin-17 (IL-17) levels and the severity and pulmonary function of patients with stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods:** 80 stable COPD patients (stable COPD group) and 80 healthy people (control group) were selected respectively, the patients with stable COPD were divided into four grades: grade I mild (22 cases) and grade II moderate (24 cases), grade III severe (19 cases), grade IV extremely severe (15 cases). The lung function of all subjects was examined by using a pulmonary function test machine. The lung function of all subjects was examined by pulmonary function instrument, the partial pressure of oxygen (PaO₂) and the partial pressure of carbon dioxide (PaCO₂) in the arterial blood of all patients were detected by a blood gas analyzer. Serum calcium binding protein S100A12, adiponectin and IL-17 levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation among indicators. **Results:** Pulmonary function [forced expiratory volume in the first second (FEV₁%) and forced expiratory volume in the first second/forced vital capacity (FEV₁/FVC%)] and PaO₂ in stable COPD group was significantly lower than that in control group ($P < 0.05$), and decreased with the severity of COPD ($P < 0.05$). Serum calcium binding protein S100A12, adiponectin, IL-17 levels and PaCO₂ in stable COPD group were higher than that in control group ($P < 0.05$), and increased with severity of COPD ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis shows that: serum calcium binding protein S100A12, adiponectin and IL-17 were negatively correlated with FEV₁%, FEV₁/FVC% and PaO₂ in patients with stable COPD ($P < 0.05$), and were positively correlated with

* 基金项目: 广东省科技计划项目 (2017A020219207)

作者简介: 周少珠 (1981-), 女, 本科, 技师, 研究方向: 生化检验, E-mail: 13711576573@139.com

(收稿日期: 2020-02-28 接受日期: 2020-03-23)

PaCO₂ ($P<0.05$). **Conclusion:** Calcium binding protein S100A12, adiponectin and IL-17 may participate in the chronic inflammatory process of COPD in stable stage, cause airflow restriction and affect pulmonary ventilation function, which can help to assess the severity of stable COPD.

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease; Calcium binding protein S100A12; Adiponectin; Interleukin-17; Stable period

Chinese Library Classification(CLC): R563 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)21-4046-05

前言

慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种在人群中常见的呼吸系统疾病,其特征主要为气流受限,并呈进展性发展,可进一步发展成肺心病和呼吸衰竭^[1-3]。据估计全球 COPD 的患病率超过了 10%^[4],并且患病率逐年上升。根据全球疾病负担研究预测,到 2020 年 COPD 将位列全球死亡原因中的第三位,在世界经济负担中排第 5 位^[5-6]。肺功能检查是诊断 COPD 病情严重程度的必备条件,我国已明确将 COPD 纳入国家慢病检测体系,基层医疗卫生机构应该成为 COPD 早期筛查的主要机构,但我国医疗资源分布不均匀,很多基层医院的肺功能检查普及率非常低^[7-8],再加上一些群众对肺功能检测认知不够,肺功能检查不足导致 COPD 的漏诊率和误诊率均较高。目前研究已经证实 COPD 与炎症反应密切相关,因此通过对 COPD 患者血清中炎症标志物进行检测可以反映机体的炎症反应情况和病情的严重程度^[9-12]。基于此,本研究分析不同严重程度稳定期 COPD 患者血清中钙结合蛋白 S100A12、脂联素和 IL-17 的水平,旨在探究这三种血清标志物能否用于辅助早期评估稳定期 COPD 患者病情的严重程度。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择我院 2017 年 9 月至 2018 年 9 月门诊确诊的 COPD 稳定期患者 80 例作为稳定期 COPD 组,纳入标准:(1)所有患者均符合慢性阻塞性肺疾病全球倡议(GOLD 2017)^[13]的诊断标准;(2)按照 GOLD(2017 版)对肺功能进行分级:I 级轻度($FEV_1/FVC<0.70$ & $FEV_1\% \geq 80\%$);II 级中度($FEV_1/FVC<0.70$ & $50\% \leq FEV_1\% < 80\%$);III 级重度($FEV_1/FVC<0.70$ & $30\% \leq FEV_1\% < 50\%$);IV 级极重度($FEV_1/FVC<0.70$ & $FEV_1\% < 30\%$)。 (3)对照组人员近期无感染病史,影像学检查及肺功能测定无异常,且无心肺相关疾病。排除标准:(1)血液系统疾病;(2)肾功能不全、血液透析混着;(3)胃肠道疾病;(4)资料不全者。按照慢性阻塞性肺疾病全球倡议(GOLD 2017)分级将稳定期 COPD 患者分为四级:I 级轻度(22 例),II 级中度(24 例),III 级重度(19 例),IV 级极重度(15 例)。选取 80 例性别和年龄相匹配的同期健康体检者作为对照组。两组年龄、性别和体质指数比较,差异无统计学意义($P>0.05$);与对照组相比,稳定期 COPD 患者吸烟史更长($P<0.05$),见表 1。本院伦理委员会批准本次研究,所有研究对象知情同意并自愿签署知情同意书。

表 1 两组临床资料比较

Table 1 Comparison of clinical data between the two groups

Groups	n	Male/Female	Age(years)	Body mass index(kg/m ²)	Smoking history (year)
Stable COPD group	80	54/26	57.23±8.63	24.21±3.62	28.37±11.23
Control group	80	49/31	53.95±12.47	23.63±4.26	17.23±13.47
t/χ^2		0.681	1.935	0.928	5.682
P		0.409	0.055	0.355	0.000

1.2 肺功能测试及血气分析指标检测

采用德国 JAEGER 公司的肺功能仪对所有研究对象的肺功能进行检查,包括第一秒用力呼出气量容积占预计值百分比($FEV_1\%$)和第一秒用力呼出气量容积/用力肺活量($FEV_1/FVC\%$),重复测量两次,取高值,两次检查差值应小于 5%。采用西门子血气分析仪对所有研究对象动脉血中的氧分压(Partial pressure of oxygen, PaO₂)和二氧化碳分压(Partial pressure of carbon oxygen, PaCO₂)进行分析。

1.3 血清中钙结合蛋白 S100A12、脂联素、IL-17 检测

所有受试者于门诊就诊或体检当日采集空腹外周静脉血 3 mL,以 1500×g, 4℃, 20 min 的条件离心,提取血清置于-80℃冰箱中保存。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清中钙结合蛋白 S100A12、脂联素、IL-17 含量,钙结合蛋白 S100A12 和 IL-17 的 ELISA 试剂盒购自广州安杰生物技术有限公司,脂联

素的 ELISA 试剂盒购自上海凯博生化试剂有限公司。

1.4 统计学方法

使用 SPSS 19.0 对本研究中的数据进行统计分析,计量资料以均数±标准差表示,采用非配对 t 检验比较两组差异,采用方差分析比较多组间的差异,其中两两比较使用 Bonferroni 法;计数资料采用 χ^2 检验比较差异;采用 Pearson 相关分析检验两连续变量的相关性。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组肺功能、血气分析指标和血清钙结合蛋白 S100A12、脂联素、IL-17 比较

与对照组相比,稳定期 COPD 患者 $FEV_1\%$ 、 $FEV_1/FVC\%$ 和 PaO₂ 降低,PaCO₂、钙结合蛋白 S100A12、脂联素和 IL-17 水平升高($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组肺功能、血气分析指标和钙结合蛋白 S100A12、脂联素、IL-17 比较

Table 2 Comparison of lung function, blood gas analysis index, calcium binding protein S100A12, adiponectin and IL-17 between the two groups

Indexes	Stable COPD group	Control group	t/χ^2	<i>P</i>
FEV ₁ %	55.52±27.38	93.74±3.93	12.390	0.000
FEV ₁ /FVC%	51.48±11.94	82.2±7.45	19.561	0.000
PaO ₂ (mmHg)	69.40±5.64	86.36±5.74	18.852	0.000
PaCO ₂ (mmHg)	40.23±7.42	33.56±3.87	7.129	0.000
Calcium binding protein S100A12 (μg/L)	39.12±8.05	14.01±5.82	22.613	0.000
Adiponectin(ng/mL)	18.43±4.33	7.84±2.64	18.682	0.000
IL-17 (pg/mL)	122.16±31.82	36.23±6.28	23.701	0.000

2.2 不同严重程度稳定期 COPD 患者肺功能和血气分析指标比较
析指标比较差异有统计学意义 ($P<0.05$), FEV₁%, FEV₁/FVC% 和 PaO₂ 随 GOLD 分级升高而降低, PaCO₂ 随 GOLD 分级升高而升高, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 3。

表 3 不同 GOLD 分级 COPD 患者肺功能和血气分析指标比较

Table 3 Comparison of lung function and blood gas analysis indexes of COPD patients with different GOLD grades

GOLD grades	n	FEV ₁ %	FEV ₁ /FVC%	PaO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)
Grade I	22	86.22±4.26	65.74±4.87	75.34±4.25	31.56±5.26
Grade II	24	65.82±9.84 ^a	54.89±5.33 ^a	72.18±5.83 ^a	36.72±3.75 ^a
Grade III	19	42.17±8.31 ^{ab}	48.20±4.66 ^{ab}	67.73±5.68 ^{ab}	44.95±4.87 ^{ab}
Grade IV	15	23.72±6.26 ^{abc}	37.22±3.78 ^{abc}	62.35±4.93 ^{abc}	47.67±3.19 ^{abc}
<i>F</i>		240.72	116.21	93.79	232.97
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.000

Note: Compared with Grade I, ^a $P<0.05$; Compared with Grade II, ^b $P<0.05$; Compared with Grade III, ^c $P<0.05$.

2.3 不同严重程度稳定期 COPD 患者血清钙结合蛋白 S100A12、脂联素、IL-17 比较
S100A12、脂联素和 IL-17 水平差异有统计学意义 ($P<0.001$)。血清钙结合蛋白 S100A12、脂联素和 IL-17 水平随 GOLD 分级不同 GOLD 分级稳定期 COPD 患者血清钙结合蛋白 升高而升高, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 4。

表 4 不同严重程度稳定期 COPD 患者血清钙结合蛋白 S100A12、脂联素、IL-17 比较

Table 4 Comparison of serum calcium binding protein S100A12, adiponectin and IL-17 in patients with stable COPD of different severity

GOLD grades	n	Calcium binding protein S100A12 (μg/L)	Adiponectin (ng/mL)	IL-17 (pg/mL)
Grade I	22	29.27±4.86	13.74±1.84	88.37±12.48
Grade II	24	36.85±6.83 ^a	16.39±1.12 ^a	104.82±11.64 ^a
Grade III	19	42.12±5.73 ^{ab}	19.85±2.59 ^{ab}	135.74±9.72 ^{ab}
Grade IV	15	48.25±4.23 ^{abc}	23.73±1.53 ^{abc}	159.72±18.42 ^{abc}
<i>F</i>		37.89	101.7	109.7
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

Note: Compared with Grade I, ^a $P<0.05$; Compared with Grade II, ^b $P<0.05$; Compared with Grade III, ^c $P<0.05$.

2.4 血清钙结合蛋白 S100A12、脂联素、IL-17 与肺功能指标和血气分析指标之间的关系

血清钙结合蛋白 S100A12、脂联素和 IL-17 水平与肺功能指标 (FEV₁% 和 FEV₁/FVC%) 和 PaO₂ 均呈负相关 ($P<0.05$), 与 PaCO₂ 呈正相关 ($P<0.05$)。见表 5。

3 讨论

当前对于 COPD 患者病情的评估包含多项内容, 如症状、呼吸困难指数和肺功能等指标^[14-16], 然而我国很多基层医院的肺功能检查普及率仍非常低, 乡镇卫生院和社区机构开展肺功能检查几乎还是一片空白, 尚无比较好的血清生物学指标对

表 5 钙结合蛋白 S100A12、脂联素和 IL-17 与肺功能指标和血气分析指标之间的关系

Table 5 Relationship between Calcium binding protein S100A12, adiponectin and IL-17, lung function index and blood gas analysis index

Indexes	FEV ₁ (%)		FEV ₁ /FVC		PaO ₂		PaCO ₂	
	r	P	r	P	r	P	r	P
Calcium binding protein S100A12	-0.362	0.004	-0.294	0.008	-0.132	0.001	0.164	0.023
Adiponectin	-0.201	0.015	-0.174	0.017	-0.283	0.009	0.352	0.005
IL-17	-0.482	<0.001	-0.528	<0.001	-0.427	<0.001	0.278	0.008

COPD 患者进行初筛及辅助评估病情严重程度。COPD 如果任其发展,将会导致肺心病和呼吸衰竭,严重影响患者的生活质量,加重患者的经济负担。因此寻找易检测的、易反映稳定期 COPD 患者病情程度的血清生物学指标可以从基层医院层面早期发现 COPD 患者,早诊断,早治疗,进而改善患者生活质量,降低患者的经济负担。

COPD 的发生发展与气道的炎症状态紧密相关。钙结合蛋白 S100A12 是表达在原始髓系细胞表面的一种蛋白,与免疫反应密切相关。当机体出现损伤或感染时,钙结合蛋白 S100A12 就会转变成前炎症信号分子参与机体的炎症反应^[17]。Pietzsch J 等人发现钙结合蛋白 S100A12 在急慢性肺疾病中均高表达,是中性粒细胞增多性肺疾病的典型表现^[18]。国内有研究显示血清钙结合蛋白 S100A12 在急性加重期 COPD 患者中的水平显著高于健康对照组,血清钙结合蛋白 S100A12 可用作评估急性加重期 COPD 病情严重程度的指标^[19],但国内外还未见血清钙结合蛋白 S100A12 与稳定期 COPD 病情严重程度关系的相关报道。本研究发现血清钙结合蛋白 S100A12 在稳定期 COPD 患者中的水平明显高于健康对照组,并且随着 GOLD 分级增加而增加,血清钙结合蛋白 S100A12 与肺功能(FEV₁%和 FEV₁/FVC%)呈负相关关系,说明血清钙结合蛋白 S100A12 水平和患者气流受限严重程度有关。血气分析是了解人体呼吸功能的一种手段,它可以直接反映患者的肺换气功能,本研究发现稳定期 COPD 患者血清钙结合蛋白 S100A12 与 PaO₂ 呈负相关,与 PaCO₂ 呈正相关,说明血清钙结合蛋白 S100A12 水平越高,患者肺换气功能越差。

脂联素主要是由脂肪细胞分泌的一种具有生物学活性的多肽,其与代谢综合征和肥胖密切相关^[20,21]。随着研究的深入,发现脂联素与炎症反应也有关系。Miller M 等人^[13]发现脂联素可以与气道上皮细胞上的脂联素受体 1(AdipoR1)结合,诱导 IL-8 表达增加,进而趋化中性粒细胞聚集在气道内,介导炎症反应的发生。目前也有研究证实血清脂联素水平和 COPD 的严重程度有关^[16],本研究也发现血清脂联素在稳定期 COPD 患者中的水平显著高于健康对照组,并且随着 GOLD 分级增加而增加,血清脂联素与肺功能(FEV₁%和 FEV₁/FVC%)呈负相关关系,说明血清脂联素可用作辅助评估稳定期 COPD 患者气流受限严重程度的指标,与 Jaswal S 等人^[24]的研究结果一致,且 Jaswal S 等人^[24]还发现血清脂联素水平和 IL-8 的水平呈正相关,提示脂联素可能是通过 IL-8 加重炎症反应的。此外本研究还发现稳定期 COPD 患者血清脂联素水平与 PaO₂ 呈负相关,与 PaCO₂ 呈正相关,说明脂联素水平与肺换气功能有关,脂联

素可能通过加重肺部炎症反应,导致肺换气功能障碍,从而加重病情。

IL-17 主要是由 CD4⁺Th17 细胞分泌的具有促进多种炎症因子释放,级联放大炎症效应的一种同型二聚体。已有研究显示 IL-17 参与了肺部疾病的慢性炎症反应,IL-17 可以招募活化中性粒细胞,在抵抗病原体的同时释放一些化学介质损伤肺组织^[25-27]。IL-17 还可以通过趋化因子调控中性粒细胞在气道中聚集,加重气道炎症^[28,29]。研究表明 COPD 患者外周血中 IL-17 水平和 Th17 细胞比例都明显升高^[30]。本研究显示稳定期 COPD 患者血清 IL-17 水平明显高于对照组,并且随着病情严重程度增加,血清 IL-17 的含量也增加,而且稳定期 COPD 患者血清 IL-17 水平与肺功能(FEV₁%和 FEV₁/FVC%)和 PaO₂ 呈负相关,与 PaCO₂ 呈正相关,说明血清 IL-17 水平可以影响肺换气功能,加重稳定期 COPD 病情。

综上所述,钙结合蛋白 S100A12、脂联素和 IL-17 共同参与了稳定期 COPD 慢性炎症过程,吸烟可能导致支气管和肺部炎症应激增加,释放这些标志物进入血液。本研究还发现这三种血清标志物与肺功能指标(FEV₁%和 FEV₁/FVC%)和 PaO₂ 均呈负相关,与 PaCO₂ 呈正相关,因此可以用于辅助早期评估稳定期 COPD 患者病情的严重程度,也可以作为 COPD 患者临床管理的辅助指标。

参考文献(References)

- [1] Aboumatar H, Naqibuddin M, Chung S, et al. Effect of a Hospital-Initiated Program Combining Transitional Care and Long-term Self-management Support on Outcomes of Patients Hospitalized With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Clinical Trial[J]. JAMA, 2019, 322(14): 1371-1380
- [2] 陈玉龙,张薇,石明霞,等.同型半胱氨酸相关性慢性阻塞性肺疾病临床研究进展[J].现代生物医学进展, 2019, 19(4): 798-800+733
- [3] 刘瑶瑶,王颖.慢性阻塞性肺疾病严重程度的评估[J].临床肺科杂志, 2019, 24(12): 2262-2266
- [4] GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 [J]. Lancet Respir Med, 2017, 5(9): 691-706
- [5] Yang G, Wang Y, Zeng Y, et al. Rapid health transition in China, 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 [J]. Lancet, 2013, 381(9882): 1987-2015
- [6] Chinai B, Hunter K, Roy S. Outpatient Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Physician Adherence to the 2017

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Guidelines and its Effect on Patient Outcomes [J]. *J Clin Med Res*, 2019, 11(8): 556-562
- [7] 上海市医学会呼吸分会基层呼吸疾病防治联盟. 上海市社区医生肺功能知识问卷调查 [J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2018, 17(2): 165-168
- [8] 罗琳琳, 喻杰, 郭韶梅, 等. 江西省中老年居民慢性阻塞性肺疾病患病情况及影响因素分析 [J]. *中国公共卫生*, 2019, 35(11): 1482-1486
- [9] Ito JT, Cervilha DAB, Lourenco JD, et al. Th17/Treg imbalance in COPD progression: A temporal analysis using a CS-induced model [J]. *Plos One*, 2019, 14(1): e0209351
- [10] Ozretic P, da Silva Filho MI, Catalano C, et al. Association of NLRP1 Coding Polymorphism with Lung Function and Serum IL-1 β Concentration in Patients Diagnosed with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [J]. *Genes (Basel)*, 2019, 10(10): E783
- [11] 汪二刚, 赵成岭, 邵传利, 等. 慢性阻塞性肺疾病炎症和过敏性指标的分析和应用 [J]. *中国临床研究*, 2019, 32(11): 1507-1510
- [12] 焦文好, 尚家璐, 李树霞. 慢性阻塞性肺疾病患者血清补体 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 5 与肺功能及炎症反应相关性研究 [J]. *陕西医学杂志*, 2019, 48(12): 1616-1618, 1621
- [13] 周丹阳, 毛山. 2017 版慢性阻塞性肺疾病全球倡议更新解读 [J]. *世界临床药物*, 2018, 39(1): 1-5
- [14] Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary [J]. *Arch Bronconeumol*, 2017, 53(3): 128-149
- [15] 敬梅, 谢柏梅, 徐佳丽, 等. 不同评分系统在慢性阻塞性肺疾病病情评估中的应用价值分析 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2019, 18(4): 394-398
- [16] 杨俊, 杜苏丰, 和东升. 血清 CG, CRP 水平与慢性阻塞性肺疾病患者肝肺功能的关系 [J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2019, 16(5): 100-102
- [17] Lorenz E, Muhlebach MS, Tessier PA, et al. Different expression ratio of S100A8/A9 and S100A12 in acute and chronic lung diseases [J]. *Resp Med*, 2008, 102(4): 567-573
- [18] Pietzsch J, Hoppmann S. Human S100A12: a novel key player in inflammation? [J]. *Amino Acids*, 2009, 36(3): 381-389
- [19] 余宏鑫, 刘华, 杜伟山, 等. 钙结合蛋白 S100A12 水平与慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者严重程度的相关性 [J]. *临床荟萃*, 2018, 33(2): 132-135
- [20] Woodward L, Akoumianakis I, Antoniadis C. Unravelling the adiponectin paradox: novel roles of adiponectin in the regulation of cardiovascular disease [J]. *Br J Pharmacol*, 2017, 174(22): 4007-4020
- [21] 李兰兰, 任建功. 瘦素、脂联素与代谢综合征的相关性研究进展 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2019, 27(8): 632-634
- [22] Miller M, Cho JY, Pham A. Adiponectin and functional adiponectin receptor 1 are expressed by airway epithelial cells in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Immunol*, 2009, 182(1): 684-691
- [23] Ding GZ, Li WS. The expressions and significance of APN, D-D, IL-17 and hs-CRP in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(19): 6463-6468
- [24] Jaswal S, Saini V, Kaur J, et al. Association of Adiponectin with Lung Function Impairment and Disease Severity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease [J]. *Int J Appl Basic Med Res*, 2018, 8(1): 14-18
- [25] Gurczynski SJ, Moore BB. IL-17 in the lung: the good, the bad, and the ugly [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2018, 314(1): L6-L16
- [26] 张金桃, 杨晓蕾, 刘向, 等. Th17、IL-17 与支气管哮喘 - 慢性阻塞性肺疾病重叠关系的研究 [J]. *临床肺科杂志*, 2020, 25(1): 139-142
- [27] 全斌, 段纯, 秦立龙, 等. COPD 不同时期诱导痰中 IL-8、IL-17、PMN 表达水平的差异及临床意义 [J]. *皖南医学院学报*, 2019, 38(5): 441-444
- [28] Yanagisawa H, Hashimoto M, Minagawa S, et al. Role of IL-17A in murine models of COPD airway disease [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2017, 312(1): L122-L130
- [29] 沈旭青, 李波, 王镇. FeNO、IL-17 和 IL-33 在慢性阻塞性肺病急性加重期检测中的应用价值 [J]. *中国乡村医药*, 2019, 26(14): 38-39
- [30] Farahani P, Halabian R, Vahedi E, et al. Increased Genes Expression Levels of Cytokines Related to Th17/Treg Cells in Peripheral Blood Mononuclear Cell Correlate with Clinical Severity in COPD and Mustard Gas-exposed Patients [J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2017, 16(5): 396-403