

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.06.026

COPD 患者气道炎性标记物与咳嗽、咳痰的相关性

黄成¹, 田雨¹, 李杨¹, 王导新²

(1. 四川省资阳市安岳县人民医院呼吸科 642350; 2. 重庆医科大学附属第二医院呼吸科, 重庆 400000)

摘要:目的 探讨慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者痰液及气道中炎性标记物(中性粒细胞比例、嗜酸性粒细胞比例及趋化因子 Eotaxin、RANTES)水平与咳嗽、咳痰的相关性。方法 选取安岳县人民医院 2016 年 9 月至 2017 年 10 月确诊的 COPD 患者为研究对象,将有咳嗽、咳痰症状的患者作为观察组,将仅有咳嗽,但无咳痰症状患者作为阳性对照组,将无咳嗽、咳痰患者作为阴性对照组,收集合格痰液标本,分别检测痰液上清液 Eotaxin、RANTES 水平及计数痰涂片各细胞成分比例。结果 86 例取得合格痰标本患者中,观察组痰上清液 Eotaxin 水平 $[(7.45 \pm 1.47) \text{pg/mL}]$ 明显高于阳性对照组 $[(4.17 \pm 1.03) \text{pg/mL}]$ 及阴性对照组 $[(2.03 \pm 0.55) \text{pg/mL}]$,差异均有统计学意义($P < 0.05$);阳性对照组也明显高于阴性对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组 RANTES 水平 $[(7.11 \pm 2.13) \text{pg/mL}]$ 明显高于阳性对照组 $[(4.23 \pm 1.32) \text{pg/mL}]$ 及阴性对照组 $[(2.55 \pm 0.47) \text{pg/mL}]$,差异有统计学意义($P < 0.05$);阳性对照组高于阴性对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);在痰涂片中,观察组中性粒细胞 $[(4.62 \pm 1.07) \times 10^6 \text{cells/mL}]$ 高于阳性对照组 $[(3.03 \pm 0.82) \times 10^6 \text{cells/mL}]$ 及阴性对照组 $[(2.37 \pm 0.71) \times 10^6 \text{cells/mL}]$,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组嗜酸性粒细胞 $[(0.23 \pm 0.06) \times 10^6 \text{cells/mL}]$ 与阳性对照组 $[(0.19 \pm 0.04) \times 10^6 \text{cells/mL}]$ 差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组与阴性对照组 $[(0.18 \pm 0.05) \times 10^6 \text{cells/mL}]$ 比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);阳性对照组与阴性对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 中性粒细胞、嗜酸性粒细胞及其趋化因子 Eotaxin、RANTES 等气道炎性标记物参与了 COPD 患者咳嗽、咳痰反应过程,痰中嗜酸性粒细胞趋化因子 Eotaxin、RANTES 水平与气道炎症程度有关。

关键词:慢性阻塞性肺疾病; 炎性标记物; 咳嗽; 咳痰

中图法分类号:R563.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)06-0805-05

Correlation between the levels of inflammatory markers and symptom of cough and phlegm of patients with chronic obstructive pulmonary disease

HUANG Cheng¹, TIAN Yu¹, LI Yang¹, WANG Daoxin²

(1. Department of Respiratory, People's Hospital of Anyue, Ziyang, Sichuan 642350, China;

2. Department of Respiratory, Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400000, China)

Abstract: Objective To detect the level of airway inflammatory markers [proportion of neutrophils, eosinophils and the level of Eosinophils chemokines (Eotaxin and RANTES)] in sputum, and to research the effect of airway inflammatory markers on the process of symptom of cough and phlegm in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** Patients in our center who diagnosed with COPD from September 2016 to October 2017 were selected. And patients with both symptom of the cough and phlegm were divided to experimental group, while the patients only with the symptom of cough were divided to positive control group, and patients with neither of them were divided into negative control group. The qualified samples were selected, and the level of Eotaxin and RANTES were detected. Proportion of cell components was counted. **Results** A total of 86 patients were collected the qualified sample. Eotaxin level in experimental group $[(7.45 \pm 1.47) \text{pg/mL}]$ was significantly higher than that of positive control group $[(4.17 \pm 1.03) \text{pg/mL}]$ and negative control group $[(2.03 \pm 0.55) \text{pg/mL}]$, and differences were statistically significant ($P < 0.05$). Moreover, Eotaxin level of positive control group was significantly higher than negative control group ($P < 0.05$). The level of RANTES in experimental group $[(7.11 \pm 2.13) \text{pg/mL}]$ were significantly higher than positive control group $[(4.23 \pm 1.32) \text{pg/mL}]$ and negative control group $[(2.55 \pm 0.47) \text{pg/mL}]$, differences were statistically significant ($P < 0.05$). Furthermore, RANTES level of the positive control group was also significantly higher than negative control group ($P < 0.05$). The proportion of Neutrophil cells in experi-

mental group $[(4.62 \pm 1.07) \times 10^6 \text{ cells/mL}]$ was significantly higher than that of positive control group $[(3.03 \pm 0.82) \times 10^6 \text{ cells/mL}]$ and negative control group $[(2.37 \pm 0.71) \times 10^6 \text{ cells/mL}]$, differences were statistically significant ($P < 0.05$). The Eosnophils cells of experimental group $[(0.23 \pm 0.06) \times 10^6 \text{ cells/mL}]$ was higher than the negative control group $[(0.18 \pm 0.05) \times 10^6 \text{ cells/mL}]$, differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Neutrophils, Eosnophils, Eotaxin and RANTES are all playing substantial roles in the process of symptom of cough and phlegm, and there are positive correlations between the levels of Eotaxin, RANTES and airway inflammation.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; inflammatory markers; cough; phlegm

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种严重危害人类健康的常见病和多发病,其早期可无任何临床症状和体征,仅仅表现为肺功能下降,但临床工作中,呼吸科医生接诊的多为有症状的患者,常表现为咳嗽、咳痰、气促,常常于咳嗽后会导致咳痰量增加,可反复发生,慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)其发生频率及程度较日常加重。有研究表明,有咳嗽、咳痰症状的 COPD 患者,其出现急性加重次数明显增加,同时存在有咳嗽咳痰症状的 COPD 患者其死亡风险也显著增加,肺功能下降更为显著^[1-2]。AECOPD 的诊断目前仅依赖临床表现,但全球慢性阻塞性肺疾病倡议(GOLD)报告及 AECOPD 专家共识均指出,相关生物标记物检测可提高其诊断准确性,同时可以预测 COPD 急性加重的风险,同时专家共识同时也指出,由于 COPD 急性加重期的异质性,目前不太可能指望发现单一的生物炎性标记物来预测 AECOPD,需要研究一组或多组生物标记物来进行更精确的病因学诊断。

COPD 的发病机制和病理生理改变的核心问题是气道炎症,长期慢性炎症过程中,气道发生结构改变,出现气道重塑,进而导致不可逆气流受限。大量研究已经证实,在 COPD 气道炎症和重塑过程中,多种炎性细胞及其趋化因子参与其发生、发展及持续进展过程,而随着人们对 COPD 研究的日益深入,多种生物标记物被医生用于指导 COPD 的治疗和评估预

后,中性粒细胞、嗜酸性粒细胞及其趋化因子 Eotaxin、调节激活正常 T-细胞表达分泌因子(RANTES)检验方便,而且通过痰液检测其浓度可以准确反映气道炎症情况^[3-6]。本研究旨在探讨 COPD 患者气道炎性标记物与咳嗽、咳痰的相关性,为 COPD 的治疗及预后提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取安岳县人民医院 2016 年 9 月至 2017 年 10 月呼吸科门诊及住院的 COPD 患者 107 例为研究对象。所有患者通过肺功能检查达到中华医学会呼吸病学分会制定的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》的诊断标准。排除胸廓畸形、肿瘤、支气管哮喘、支气管扩张、结核、间质性肺疾病、囊性纤维化、左心衰竭、过敏性鼻炎、上气道咳嗽综合征、胃食管反流、药物及特发性咳嗽等因素。患者中男 88 例,女 19 例;年龄 37~86 岁,平均(64.85±11.19)岁;体质指数(BMI)(24.69±6.19)kg/m²;以有咳嗽、咳痰症状男性患者居多,无咳嗽、咳痰症状者因体检发现肺功能下降或者门诊服药控制而定期复查患者。其中取得合格痰(诱导痰)标本患者 86 例(男 71 例,女 15 例),合格率 80.37%。以取得诱导痰标本患者为研究对象,将有咳嗽、咳痰症状为观察组,仅有咳嗽症状、而无咳痰症状为阳性对照组,均无咳嗽、咳痰症状为阴性对照组。3 组研究对象一般资料比较见表 1。

表 1 3 组研究对象一般资料的比较

组别	n	男[n(%)]	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	病程 (年, $\bar{x} \pm s$)	FVC (L, $\bar{x} \pm s$)	FEV1 (L, $\bar{x} \pm s$)
观察组	31	27(87.1)	66.61±11.34	24.37±6.35	19.78±5.71	2.92±0.83	2.08±0.50
阳性对照组	25	19(76.0)	66.00±10.43	25.09±5.47	15.14±4.36 [#]	3.81±1.03 [#]	2.53±0.73 [#]
阴性对照组	30	25(83.3)	62.07±11.47	24.69±7.19	8.40±2.47 [#]	4.01±0.64 [#]	3.15±1.01 [#]

注:FCV 为用力肺活量;FEV1 为第 1 秒用力呼气容积;与观察组比较, # $P < 0.05$

1.2 方法

1.2.1 收集合格痰液标本 有明显咳痰症状患者,留取清晨痰,咳痰前漱口、擤鼻、吞水,稍用力咳出,盛放进无菌杯中,首先肉眼观察痰液特征,选择黏液较多,泡沫成分较少部分及时送送检。无明显咳痰症状患者,采用诱导痰技术:使用 PARIBOY 压缩雾化吸入机,吸入 4%高渗盐水 5 mL(5 min),然后深咳嗽,如吸入过程中有痰,可随时暂停,留取标本,可反复

操作。

1.2.2 初步筛选合格痰标本 显微镜下鳞状上皮细胞 < 20%,白细胞 > 5%为合格标本,用作进一步分析,标本在 2 h 内处理,不合格标本弃之不用。

1.2.3 标本的测定 将合格标本离心,分别留取上清液及试管底部细胞成分,痰上清液采用双夹心抗体酶联免疫吸附试验(ELISA,试剂盒购自美国 R&S Systems 公司,具体操作步骤严格按照试剂盒说

说明书操作),分别检测痰上清液 Eotaxin 及 RANTES 浓度;然后取试管底部细胞成分,滴至玻片,风干,95%无水酒精固定后,瑞氏染色,显微镜下进行分类,分别计数中性粒细胞、嗜酸性粒细胞,并分别计算二者在同一视野中所占百分比。

1.3 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计分析软件对数据进行分析。计数资料以百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验。双变量正态分布资料应用 Pearson 法进行相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 痰上清液的 Eotaxin、RANTES 水平检测 观察组 Eotaxin 水平 $[(7.45 \pm 1.47) \text{ pg/mL}]$ 明显高于阳性对照组 $[(4.17 \pm 1.03) \text{ pg/mL}]$ 及阴性对照组 $[(2.03 \pm 0.55) \text{ pg/mL}]$,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$);阳性对照组明显高于阴性对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组 RANTES 水平 $[(7.11 \pm 2.13) \text{ pg/mL}]$ 明显高于阳性对照组 $[(4.23 \pm 1.32) \text{ pg/mL}]$ 及阴性对照组 $[(2.55 \pm 0.47) \text{ pg/mL}]$,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。阳性对照组与阴性对照组比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.2 痰细胞计数 所有入组患者诱导痰细胞总数为 $(5.67 \pm 2.19) \times 10^6 \text{ cells/mL}$ 。结果显示,观察组中性粒细胞绝对值 $[(4.62 \pm 1.07) \times 10^6 \text{ cells/mL}]$ 高于阳性对照组 $[(3.03 \pm 0.82) \times 10^6 \text{ cells/mL}]$ 及阴性对照组 $[(2.37 \pm 0.71) \times 10^6 \text{ cells/mL}]$,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。阳性对照组与阴性对照组比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。观察组嗜酸性粒细胞绝对值 $[(0.23 \pm 0.06) \times 10^6 \text{ cells/mL}]$ 与阳性对照组 $[(0.19 \pm 0.04) \times 10^6 \text{ cells/mL}]$ 比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);同时,观察组与阴性对照组 $[(0.18 \pm 0.05) \times 10^6 \text{ cells/mL}]$ 比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);阳性对照组与阴性对照组比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.3 相关性分析

2.3.1 观察组 Eotaxin 水平与痰中嗜酸性粒细胞值呈正相关 ($r = 0.517, P < 0.05$),与中性粒细胞值呈弱相关 ($r = 0.118, P < 0.05$);与 RANTES、肺功能、BMI、年龄等无相关性 ($P > 0.05$);RANTES 与痰中嗜酸性粒细胞值呈正相关 ($r = 0.343, P < 0.05$),与中性粒细胞值呈正相关 ($r = 0.708, P < 0.05$);与 Eotaxin、肺功能、BMI、年龄等无相关性 ($P > 0.05$)。见表 2~3。

2.3.2 阳性对照组 Eotaxin 与痰中嗜酸性粒细胞值呈正相关 ($r = 0.261, P < 0.05$),与中性粒细胞值、RANTES、肺功能、BMI、年龄等无相关性 ($P > 0.05$);RANTES 与痰中嗜酸性粒细胞值及中性粒细胞值均呈正相关 ($r = 0.215, 0.438, P < 0.05$);与 Eotaxin、肺

功能、BMI、年龄等无相关性 ($P > 0.05$),见表 4~5。

表 2 Eotaxin 与相关指标的相关性

指标	<i>r</i>	<i>P</i>
中性粒细胞	0.118	0.048
嗜酸性粒细胞	0.517	0.002
RANTES	-0.484	0.375
FEV1	-0.630	0.184
BMI	0.078	0.401
年龄	0.295	0.054

表 3 RANTES 与相关指标的相关性

指标	<i>r</i>	<i>P</i>
中性粒细胞	0.708	0.000
嗜酸性粒细胞	0.343	0.026
Eotaxin	-0.484	0.375
FEV1	-0.279	0.248
BMI	0.146	0.281
年龄	0.327	0.462

表 4 Eotaxin 与相关指标的相关性

指标	<i>r</i>	<i>P</i>
中性粒细胞	-0.572	0.062
嗜酸性粒细胞	0.261	0.014
RANTES	0.098	0.126
FEV1	-0.580	0.405
BMI	0.071	0.237
年龄	0.104	0.161

表 5 RANTES 与相关指标的相关性

指标	<i>r</i>	<i>P</i>
中性粒细胞	0.438	0.004
嗜酸性粒细胞	0.215	0.043
RANTES	0.098	0.126
FEV1	0.441	0.203
BMI	-0.167	0.309
年龄	0.694	0.482

2.3.3 阴性对照组 Eotaxin 与痰中嗜酸性粒细胞值、中性粒细胞值、RANTES、肺功能、BMI、年龄等无相关性 ($P > 0.05$);RANTES 与痰中嗜酸性粒细胞绝对值、中性粒细胞绝对值、Eotaxin、肺功能、BMI、年龄等无相关性 ($P > 0.05$)。

3 讨 论

目前普遍认为 COPD 是一类以气道、肺实质和肺血管的慢性炎症为特征的慢性疾病,其核心问题为气道炎症,且气道炎症参与疾病各个阶段,并驱动疾病

进展^[1]。

咳嗽、咳痰是 COPD 常见症状及首发症状,2014 年 1 项经校正的随访研究中发现,同时有咳嗽、咳痰的 COPD 患者有更高住院率及死亡风险,肺功能下降更显著^[2]。而本研究同样发现,COPD 患者住院的首要原因为咳嗽、咳痰,且有咳嗽、咳痰症状 COPD 患者病程相对更长,其肺功能较无症状组明显下降,差异均有统计学意义($P < 0.05$),且入住 ICU 风险更高。证实咳嗽、咳痰是慢阻肺患者高住院率、高病死率的重要原因。

慢性咳嗽是指持续在 3 周以上的咳嗽,是气道在受到包括香烟、冷空气、气道异物、病原微生物(细菌、支原体、病毒等)等刺激后发生气道高反应,进而产生的神经反射活动。临床上 COPD 急性加重多由病原微生物引起,据估计 70%~80% 的 COPD 急性加重是由病毒或者细菌性呼吸道感染所引发。咳嗽、咳痰等呼吸症状加重,是 COPD 患者在细菌及病毒等感染期间气道炎症加重的特征性表现^[3]。而痰液是来自外周气道至中央气道的分泌物,其产生与气道黏液高分泌有关^[4],痰液的产生是由于炎性细胞浸润表层上皮,黏液分泌腺体增大和杯状细胞增多使黏液分泌增加所致^[5]。因此,气道炎症与慢性咳嗽、咳痰有着一定的因果关系。

参与气道炎症的主要细胞为巨噬细胞、活化的中性粒细胞、T 淋巴细胞^[6],一些患者也可能出现嗜酸性粒细胞升高^[7]。所有这些炎性细胞和上皮细胞及其他结构细胞一起释放多种炎性介质^[8],进而吸引循环中的炎性细胞(趋化因子),放大炎症过程(促炎因子)及诱导结构改变(生长因子)^[9]。本次研究发现,存在咳嗽、咳痰症状的患者中性粒细胞比例、嗜酸性粒细胞比例、RANTES、Eotaxin 较无症状者均有明显升高,且其肺功能较无症状者明显下降,推测中性粒细胞、嗜酸性粒细胞均可能参与了气道炎症,同时通过趋化因子作用,使炎症不断扩大,引起气道高反应,产生咳嗽、咳痰症状,以及继而出现气道结构改变,导致肺功能下降。

RANTES 主要是由 T 淋巴细胞、血小板、上皮细胞等分泌产生的趋化因子,对活化 T 细胞、单核细胞具有趋化功能^[10]。RANTES 与 CCR5 结合能促使单核细胞、T 细胞及嗜酸性粒细胞向肺迁移和募集,增加气道的高反应性。动物模型证实,RANTES 在过敏性气道炎症反应中作用突出,本研究发现,在观察组及阳性对照组中,RANTES 升高与痰中嗜酸性粒细胞比例呈正相关,而阴性对照组则无此关系,说明 RANTES 可能对嗜酸性粒细胞有趋化作用,且 RANTES 对 COPD 患者出现咳嗽、咳痰症状起着重要作用,与 FUKU 等^[11]研究发现相符合。

Eotaxin 是近年发现的嗜酸性粒细胞趋化因子,主要来源于内皮细胞、肺泡上皮细胞和巨噬细胞,浆

细胞中也可以形成少量 Eotaxin^[12]。Eotaxin 作为一种选择性嗜酸性粒细胞趋化因子,同时也是嗜酸性粒细胞活化的激动剂,可以结合表面受体,引起过敏性炎症损伤^[13]。而抗原致敏后的嗜酸性粒细胞在某种程度上却又是 Eotaxin 的主要来源,使 Eotaxin 生成增加,进而引起恶性循环^[14-15]。本研究结果显示,有咳嗽、咳痰症状患者痰液嗜酸性粒细胞细胞及 Eotaxin 均较无症状组明显升高,且痰液 Eotaxin 与痰中嗜酸性粒细胞比例呈正相关,故也可进一步证实 Eotaxin 通过趋化嗜酸性粒细胞参与 COPD 的气道炎症反应。

综上所述,气道局部炎性标记物与 COPD 患者慢性咳嗽、咳痰的发生存在直接关系,可能是 COPD 急性加重的一个重要因素。因此,研究气道炎性标记物可能预测 COPD 急性加重的风险,并以此制订相应策略,可以减少 COPD 急性加重发生率及减少 COPD 的病死率,为 COPD 的预防和临床治疗提供新的依据。

参考文献

- [1] HOGG J C, TIMENS W. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Annu Rev Pathol*, 2009, 4(4): 435-459.
- [2] PUTCHA N, DRUMMOND M B, CONNETT J E, et al. Chronic productive cough is associated with death in smokers with early COPD[J]. *COPD*, 2014, 11(4): 451-458.
- [3] Asia Pacific COPD Roundtable Group. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: an Asia-Pacific perspective[J]. *Respirology*, 2005, 10(1): 9-17.
- [4] BURGEL P R, NADEL J A. Epidermal growth factor receptor-mediated innate immune responses and their roles in airway diseases[J]. *Eur Respir J*, 2008, 32(4): 1068-1081.
- [5] MCDONOUGH J E, YUAN REN, SUZUKI M, et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(17): 1567-1575.
- [6] TRAVES S L, SMITH S J, BARNES P J, et al. Specific CXC but not CC chemokines cause elevated monocyte migration in COPD: a role for CXCR2[J]. *J Leukoc Biol*, 2004, 76(2): 441-450.
- [7] FUJIMOTO K, YASUO M, URUSHIBATA K, et al. Airway inflammation during stable and acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Eur Respir J*, 2005, 25: 640-646.
- [8] BARNES P J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 138(1): 16-27.
- [9] BARNES P J. Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Clin Chest Med*, 2014, 35(1): 71-86.

声明,不再强调中心性肥胖是诊断 MS 的必要条件^[16],因此 IDF 和 ATPⅢ实际已经统一。本研究就 3 种诊断标准的一致性来说,ATPⅢ标准或 IDF 标准一致性最好(93.95%),其次为 IDF 和 CDS 标准(76.43%),ATPⅢ和 CDS 最低(75.00%)。其原因可能为,相比 ATPⅢ标准或 IDF 标准来说,CDS 标准判定超重或肥胖采用 BMI 指标,而青岛居民身高较高(本组研究对象男性平均身高为 175 cm),会导致出现 BMI 偏低的情况;同时 HDL-C 和血压判定标准更严格。由于 MS 的地域性差异大,结合青岛居民的 MS 诊断指标具体情况,认为使用 ATPⅢ或 IDF 标准作为诊断青岛市居民 MS 的依据更有利于筛查 MS 患者,提前做好预防工作,以降低代谢性疾病的发生率。有关部门应定期做好 MS 的调查甚至普查,根据居民的健康状况及时作出政策调整,更精确及时地做好 MS 的预防,采取综合措施包括饮食、生活方式等干预手段来防控 MS,以有效遏制 MS 流行态势,逐步提高居民的健康状况。

参考文献

[1] DEKKER J M, GIRMAN C, RHODES T, et al. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study[J]. *Circulation*, 2005, 112(5):666-673.

[2] CAMERON A J, ZIMMET P Z, SHAW J E, et al. The metabolic syndrome:in need of a global mission statement [J]. *Diabet Med*, 2009, 26(3):306-309.

[3] FORD E S, LI C, ZHAO G X. Prevalence and correlates of metabolic syndrome based on a harmonious definition among adults in the US[J]. *J Diabetes*, 2010, 2(3):180-193.

[4] LI R, LI W, LUN Z, et al. Prevalence of metabolic syndrome in Mainland China: a meta-analysis of published studies[J]. *BMC Public Health*, 2016, 16:296.

[5] HUI Z, HUI L, LIU W, et al. Prevalence of metabolic syndrome among adults with liver function injury in rural area of Southwest China: a cross-sectional study[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):5518.

[6] ALBERLI K G, ZIMMET P, SHAW J, et al. The metabolic syndrome-a new worldwide definition[J]. *Lancet*, 2005, 366(9491):1059-1062.

[7] GRUNDY S M, CLEEMAN J I, RIFKIND B M, et al. Cholesterol lowering in the elderly population. Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program[J]. *Arch Intern Med*, 1999, 159(15):1670-1678.

[8] 中华医学会糖尿病学分会代谢综合征研究协作组. 中华医学会糖尿病学分会关于代谢综合征的建议[J]. *中华糖尿病杂志*, 2004, 12(3):156-161.

[9] CAMERON A J, SHAW J E, ZIMMET P Z. The metabolic syndrome:prevalence in worldwide populations[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2004, 33(2):351-375.

[10] 王睿, 彭年春, 时立新, 等. 四种代谢综合征诊断标准在贵阳市成人流行病学调查中的应用比较[J]. *中国糖尿病杂志*, 2014, 6(8):606-610.

[11] 刘庆敏, 马先富, 任艳军, 等. 三种代谢综合征诊断标准在杭州市企业职工人群中的应用比较[J]. *中国预防医学杂志*, 2015, 16(11):865-870.

[12] 邵永强, 樊丽辉, 李江峰, 等. 温州市居民代谢综合征患病率及影响因素调查[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2016, 24(6):419-422.

[13] FEI S, BIN G, LI W, et al. Agreement Between the JCD-CG, Revised NCEP-ATPⅢ, and IDF Definitions of Metabolic Syndrome in a Northwestern Chinese Population [J]. *Diabetes Ther*, 2018, 9(4):1457-1468.

[14] 姚崇华, 胡以松, 翟凤英, 等. 我国 2002 年代谢综合征的流行情况[J]. *中国糖尿病杂志*, 2007, 15(6):332-335.

[15] 曹乾斌, 孙健平, 张东峰, 等. 2009—2010 年青岛市中老年人代谢综合征患病情况及其影响因素分析[J]. *预防医学论坛*, 2013, 19(1):9-11.

[16] ATHYROS V G, GANOTAKIS E S, ELISAEM S, et al. Prevalence of vascular disease in metabolic syndrome using three proposed definitions [J]. *Int J Cardiol*, 2007, 117(2):204-210.

(收稿日期:2018-08-21 修回日期:2018-12-16)

(上接第 808 页)

[10] SHOUMAN B, BADR R. Regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted and tumor necrosis factor-alpha in septic neonates[J]. *J Perinatol*, 2010, 30(3):192-196.

[11] FUKE S, BETSUYAKU T, NASUHARA Y, et al. Chemokines in bronchiolar epithelium in the development of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2004, 31(4):405-412.

[12] WANG T N, HUANG M S, LIN M C, et al. Betel chewing and arecoline affects eotaxin-1, asthma and lung function[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3):e91889.

[13] NEIGHBOUR H, BOULET L P, LEMIERE C, et al. Safety and efficacy of an oral Ccr3 antagonist in patients with asthma and eosinophilic bronchitis; a randomized, Placebo-Controlled clinical trial [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(4):508-516.

[14] NIIMI A. Cough and asthma[J]. *Curr Respir Med Rev*, 2011, 7(1):47-54.

[15] 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治专家组. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)专家共识(2017 年更新版)[J]. *国际呼吸杂志*, 2017, 37(14):1041-1056.

(收稿日期:2018-08-12 修回日期:2018-12-18)