

• 呼吸系统疾病的实验室检测专题 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2025. 09. 002

# 慢性阻塞性肺疾病患者血清 Th17/Treg 细胞因子、miR-146a 与肺功能的关系及对预后的预测价值\*

郑向真<sup>1</sup>, 陈文灯<sup>1</sup>, 禹 乐<sup>2</sup>, 陈刘通<sup>1△</sup>

第九〇九医院/厦门大学附属东南医院: 1. 呼吸内科; 2. 病理科, 福建漳州 363000

**摘要:**目的 探讨慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者辅助性 T 淋巴细胞 17(Th17)/调节性 T 淋巴细胞(Treg)细胞因子、微小 RNA-146a(miR-146a)与肺功能的关系及对预后的预测价值。方法 选取 2023 年 1 月至 2024 年 1 月该院收治的 188 例 COPD 患者作为研究组, 包含急性加重期 130 例、稳定期 58 例; 另选择同期 100 例健康志愿者作为对照组。比较研究组和对照组血清 Th17/Treg 细胞因子[白细胞介素(IL)-17、IL-22、IL-10、IL-35]、miR-146a 水平及肺功能指标, 采用 Pearson 相关分析急性加重期 COPD 患者血清 Th17/Treg 细胞因子、miR-146a 水平与肺功能指标的相关性。根据急性加重期 COPD 患者 90 d 生存情况分为预后良好组和预后不良组, 比较预后良好组和预后不良组血清 Th17/Treg 细胞因子、miR-146a 水平, 绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析各指标单项及联合预测急性加重期 COPD 患者预后不良的价值。结果 研究组急性加重期、稳定期血清 IL-17、IL-22 水平均高于对照组( $P < 0.05$ ), 血清 IL-10、IL-35、miR-146a 水平及第 1 秒用力呼气量占预计值百分比( $FEV_1\%$ )、第 1 秒用力呼气量与用力肺活量比值( $FEV_1/FVC$ )、呼气流量峰值百分比( $PEF\%$ )均低于对照组( $P < 0.05$ ); 研究组急性加重期血清 IL-17、IL-22 水平均高于稳定期( $P < 0.05$ ), 血清 IL-10、IL-35、miR-146a 水平及  $FEV_1\%$ 、 $FEV_1/FVC$ 、 $PEF\%$ 均低于稳定期( $P < 0.05$ )。Pearson 相关分析结果显示, 急性加重期 COPD 患者血清 IL-17、IL-22 水平与  $FEV_1\%$ 、 $FEV_1/FVC$ 、 $PEF\%$ 均呈负相关( $P < 0.05$ ), 血清 IL-10、IL-35、miR-146a 水平与  $FEV_1\%$ 、 $FEV_1/FVC$ 、 $PEF\%$ 均呈正相关( $P < 0.05$ )。急性加重期 COPD 患者均接受为期 90 d 随访, 无失访病例, 90 例生存(预后良好组), 40 例死亡(预后不良组)。预后不良组患者血清 IL-17、IL-22 水平均高于预后良好组( $P < 0.05$ ), 血清 IL-10、IL-35、miR-146a 水平均低于预后良好组( $P < 0.05$ )。ROC 曲线分析结果显示, 血清 IL-17、IL-22、IL-10、IL-35、miR-146a 单项及 5 项联合预测急性加重期 COPD 患者预后不良的曲线下面积(AUC)分别为 0.733、0.814、0.736、0.750、0.755、0.903, 5 项联合预测的 AUC 大于血清 IL-17、IL-22、IL-10、IL-35、miR-146a 单项预测的 AUC( $Z = 6.612、3.458、5.777、4.126、3.756$ , 均  $P < 0.001$ )。结论 血清 Th17/Treg 细胞因子(IL-17、IL-22、IL-10、IL-35)、miR-146a 水平与急性加重期 COPD 患者肺功能相关, 血清 Th17/Treg 细胞因子、miR-146a 联合检测有助于提高对急性加重期 COPD 患者预后不良的预测价值, 可指导临床诊治。

**关键词:**慢性阻塞性肺疾病; 急性加重期; 稳定期; 细胞因子; 微小 RNA-146a; 肺功能; 预后  
**中图法分类号:**R446.11; R563.9 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2025)09-1159-06

## Relationship between serum Th17/Treg cytokines and miR-146a with pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary disease and their prognostic value\*

ZHENG Xiangzhen<sup>1</sup>, CHEN Wendeng<sup>1</sup>, YU Le<sup>2</sup>, CHEN Liutong<sup>1△</sup>

1. Department of Respiratory Medicine; 2. Department of Pathology, 909 Hospital/Affiliated Dongnan Hospital of Xiamen University, Zhangzhou, Fujian 363000, China

**Abstract: Objective** To explore the relationship between T helper 17 (Th17)/regulatory T (Treg) cytokines and microRNA-146a (miR-146a) with the lung function in the patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and their predictive value for prognosis. **Methods** A total of 188 COPD patients admitted and treated in this hospital from January 2023 to January 2024 were selected as the study group, including 130 cases of acute exacerbation stage and 58 cases of stable stage. The other 100 healthy volunteers during the same period were selected as the control group. The levels of serum Th17/Treg cytokines [interleukin (IL)-

\* 基金项目: 福建省自然科学基金资助项目(2023J011843); 第九〇九医院自主科研项目(22MS008)。

作者简介: 郑向真, 女, 主管技师, 主要从事临床免疫学检测及肺功能评估在呼吸系统疾病中应用方向的研究。△ 通信作者, E-mail: 20992565@qq.com。

17,IL-22,IL-10,IL-35]and miR-146a and lung function indicators were compared between the study group and control group. The Pearson correlation was used to analyze the correlation between the serum Th17/Treg cytokines and miR-146a levels with the lung function indicators in the patients with acute exacerbation of COPD. According to the 90 d survival prognosis of the patients with acute exacerbation of COPD,they were divided into the good prognosis group and poor prognosis group. The serum Th17/Treg cytokines and miR-146a levels were compared between the good prognosis group and poor prognosis group. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the value of each indicator alone and combination in predicting the poor prognosis of the patients with acute exacerbation of COPD. **Results** The serum IL-17 and IL-22 levels during the acute exacerbation stage and stable stage in the study group were higher than those in the control group ( $P<0.05$ ),while the serum IL-10,IL-35 and miR-146a levels,forced expiratory volume in one second as a percentage of predicted value ( $FEV_1\%$ ),ratio of forced expiratory volume in one second to forced vital capacity ( $FEV_1/FVC$ ) and percentage of peak expiratory flow ( $PEF\%$ ) were lower than those in the control group ( $P<0.05$ );the serum IL-17 and IL-22 levels during the acute exacerbation stage in the study group were higher than those in the stable stage ( $P<0.05$ ),while the serum IL-10,IL-35 and miR-146a levels, $FEV_1\%$ , $FEV_1/FVC$  and  $PEF\%$  were lower than those in the stable stage ( $P<0.05$ ). The results of Pearson correlation analysis showed that the serum IL-17 and IL-22 levels in the patients with acute exacerbation of COPD were negatively correlated with  $FEV_1\%$ , $FEV_1/FVC$  and  $PEF\%$  ( $P<0.05$ ),and the serum IL-10,IL-35 and miR-146a levels were positively correlated with  $FEV_1\%$ , $FEV_1/FVC$  and  $PEF\%$  ( $P<0.05$ ). The patients with acute exacerbation of COPD all received the 90 d follow up without no lost follow-up cases. There were 90 cases of survival(good prognosis group) and 40 cases of death (poor prognosis group). The serum IL-17 and IL-22 levels in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group ( $P<0.05$ ),and the serum IL-10,IL-35 and miR-146a levels were lower than those in the good prognosis group ( $P<0.05$ ). The results of ROC curve analysis showed that the areas under the curve (AUC) of serum IL-17,IL-22,IL-10,IL-35 and miR-146a alone and 5-item combination in predicting the poor prognosis of the patients with acute exacerbation of COPD were 0.733,0.814,0.736,0.750,0.755 and 0.903,respectively. AUC of the 5 items combined prediction was greater than that of serum IL-17,IL-22,IL-10,IL-35 and miR-146a alone ( $Z=6.612,3.458,5.777,4.126,3.756$ ,all  $P<0.001$ ). **Conclusion** The serum Th17/Treg cytokines (IL-17,IL-22,IL-10,IL-35) and miR-146a levels are correlated to the lung function in the patients with acute exacerbation of COPD. The combined detection of serum Th17/Treg cytokines and miR-146a is helpful to improve the predictive value for the poor prognosis of the patients with acute exacerbation of COPD and could guide clinical diagnosis and treatment.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease; acute exacerbation stage; stable stage; cytokines; microRNA-146a; pulmonary function; prognosis

慢性阻塞性肺疾病(COPD)约累及全世界 2.99 亿人,预计至 2030 年将成为全世界第 3 大死因<sup>[1-2]</sup>。COPD 分为急性加重期和稳定期,前者具有起病急、病情严重且进展快等特点,及时预防并科学诊治至关重要<sup>[3]</sup>。诸多学者认为,气道炎症反应是急性加重期 COPD 的发病基础,辅助性 T 淋巴细胞 17(Th17)/调节性 T 淋巴细胞(Treg)失衡是促进气道炎症发生、发展的关键所在<sup>[4]</sup>。Th17 主要分泌白细胞介素(IL)-17、IL-22 等促炎性细胞因子,Treg 主要分泌 IL-10、IL-35 等抗炎因子,二者间失衡可持续损伤气道及肺组织,加剧 COPD 病情,影响疾病预后<sup>[5]</sup>。近年研究发现,微小 RNA 参与调节 COPD 患者气道炎症反应,是 COPD 治疗的关键靶点<sup>[6]</sup>。微小 RNA-146a(miR-146a)在呼吸道结构细胞中表达,可负性调控炎症因子的分泌,在 COPD、重症肺炎患者中表达较

低<sup>[7-8]</sup>,但其对预后的预测作用还没有被彻底研究。本研究拟分析 Th17/Treg 细胞因子、miR-146a 与急性加重期 COPD 患者肺功能的关系,明确其对预后的预测价值,以期指导临床治疗决策,促进疾病转归。现报道如下。

1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2023 年 1 月至 2024 年 1 月本院收治的 188 例 COPD 患者作为研究组。纳入标准:满足 COPD 诊断标准<sup>[9]</sup>;年龄 40~80 岁;患者能配合完成肺功能检查。排除标准:合并其他肺部疾病(肺癌、肺结核、哮喘等);存在重要脏器器质性病变;长期接受激素治疗;合并严重感染或罹患自身免疫性疾病;存在严重精神疾病。研究组患者中男 108 例,女 80 例;年龄 40~78 岁,平均(61.48±3.11)岁;体质指数(BMI)18.50~26.00 kg/m<sup>2</sup>,平均(22.39±

1.24)kg/m<sup>2</sup>;急性加重期 130 例,稳定期 58 例。另纳入同期 100 例健康志愿者作为对照组,健康志愿者体格检查数据正常,既往无肺部疾病史或可能影响 Th17/Treg 细胞因子、miR-146a 表达的疾病。对照组中男 60 例,女 40 例;年龄 45~80 岁,平均(62.21±4.08)岁;BMI 19.00~26.50 kg/m<sup>2</sup>,平均(22.54±1.08)kg/m<sup>2</sup>。2 组一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究经本院医学伦理委员会审核通过(202200901)。所有研究对象均自愿签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 血清 Th17/Treg 细胞因子、miR-146a 检测 所有患者于入院当天、对照组于体检当天采集空腹静脉血 5 mL,离心处理后分离血清。采用双抗体夹心法测定血清 IL-17、IL-22、IL-10、IL-35,试剂盒购自上海梵态生物科技有限公司。采用实时荧光定量聚合酶链反应测定血清 miR-146a,试剂盒购自广州复能基因有限公司。以 U6 为内参。提取血清总 RNA,参照 miRNA first Strand cDNA Synthesis 试剂盒说明书进行反转录。miR-146a:正向引物序列为 5'-CG-TAGCATCCTTAGAACTCAGC-3',反向引物序列为 5'-CCGCTCGAGGAAGTATTGTTGAACGGCACT-3';U6:正向引物序列为 5'-CTCGCTTCGGCAG-CACA-3',反向引物序列为 5'-AACGCTTCACGA-ATTTGCGT-3'。采用 2<sup>-ΔΔCt</sup> 法计算 miR-146a 相对表达量作为 miR-146a 水平。

1.2.2 肺功能指标检测 所有患者于入院当天、对照组于体检当天采用意大利科迈肺功能仪测定第 1 秒用力呼气量(FEV<sub>1</sub>)、用力肺活量(FVC)、FEV<sub>1</sub> 占预计值百分比(FEV<sub>1</sub>%)、呼气流量峰值百分比(PEF%),计算 FEV<sub>1</sub> 与 FVC 比值(FEV<sub>1</sub>/FVC)。

1.2.3 治疗及预后分组情况 急性加重期 COPD 患者入院后均采取平喘化痰、抗感染、吸氧、机械通气、营养支持等治疗。急性加重期 COPD 患者均接受为期 90 d 随访,采用门诊或电话形式随访,随访期间患者死亡则停止随访,将发生全因死亡的患者归入预后不良组,存活的患者归入预后良好组。

1.3 统计学处理 采用 SPSS28.0 统计软件进行数据处理。呈正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,2 组间比较采用独立样本  $t$  检验,多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用 LSD- $t$  法;计数资料以例数、百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;采用 Pearson 相关分析急性加重期 COPD 患者血清 Th17/Treg 细胞因子、miR-146a 水平与肺功能指标的相关性;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析各指标单项及联合预测急性加重期 COPD 患者预后不良的价值,曲线下面积(AUC)的比较采用 DeLong 检验。检验水准  $\alpha=0.05$ ,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究组和对照组血清 Th17/Treg 细胞因子、miR-146a 水平比较 研究组急性加重期、稳定期血清 IL-17、IL-22 水平均高于对照组( $P<0.05$ ),血清 IL-10、IL-35、miR-146a 水平均低于对照组( $P<0.05$ );研究组急性加重期血清 IL-17、IL-22 水平均高于稳定期( $P<0.05$ ),血清 IL-10、IL-35、miR-146a 水平均低于稳定期( $P<0.05$ )。见表 1。

2.2 研究组和对照组肺功能指标比较 研究组急性加重期、稳定期 FEV<sub>1</sub>%、FEV<sub>1</sub>/FVC、PEF%均低于对照组( $P<0.05$ );研究组急性加重期 FEV<sub>1</sub>%、FEV<sub>1</sub>/FVC、PEF%均低于稳定期( $P<0.05$ )。见表 2。

| 表 1 研究组和对照组血清 Th17/Treg 细胞因子、miR-146a 水平比较( $\bar{x} \pm s$ ) |          |                          |                         |                          |                           |                         |
|---------------------------------------------------------------|----------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|---------------------------|-------------------------|
| 组别                                                            | <i>n</i> | Th17 细胞因子(pg/mL)         |                         | Treg 细胞因子(pg/mL)         |                           | miR-146a                |
|                                                               |          | IL-17                    | IL-22                   | IL-10                    | IL-35                     |                         |
| 研究组                                                           |          |                          |                         |                          |                           |                         |
| 急性加重期                                                         | 130      | 13.01±3.62 <sup>ab</sup> | 4.70±1.24 <sup>ab</sup> | 19.68±5.58 <sup>ab</sup> | 82.56±20.41 <sup>ab</sup> | 0.41±0.15 <sup>ab</sup> |
| 稳定期                                                           | 58       | 10.41±2.53 <sup>a</sup>  | 3.61±1.02 <sup>a</sup>  | 25.56±6.61 <sup>a</sup>  | 116.78±33.87 <sup>a</sup> | 0.68±0.22 <sup>a</sup>  |
| 对照组                                                           | 100      | 8.56±1.78                | 2.80±0.78               | 33.25±8.12               | 160.16±42.26              | 1.00±0.33               |
| <i>F</i>                                                      |          | 68.560                   | 92.914                  | 113.788                  | 163.899                   | 170.591                 |
| <i>P</i>                                                      |          | <0.001                   | <0.001                  | <0.001                   | <0.001                    | <0.001                  |

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与研究组稳定期比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

2.3 急性加重期 COPD 患者血清 Th17/Treg 细胞因子、miR-146a 水平与肺功能指标的相关性 Pearson 相关分析结果显示,急性加重期 COPD 患者血清 IL-17、IL-22 水平与 FEV<sub>1</sub>%、FEV<sub>1</sub>/FVC、PEF%均呈负相关( $P<0.05$ ),血清 IL-10、IL-35、miR-146a 水

平与 FEV<sub>1</sub>%、FEV<sub>1</sub>/FVC、PEF%均呈正相关( $P<0.05$ )。见表 3。

2.4 急性加重期 COPD 不同预后患者一般资料、肺功能指标及血清 Th17/Treg 细胞因子、miR-146a 水平比较 急性加重期 COPD 患者均接受为期 90 d 随

访,不失访病例,90 例生存(预后良好组),40 例死亡(预后不良组)。预后良好组和预后不良组性别、年龄、BMI、FEV<sub>1</sub>%、FEV<sub>1</sub>/FVC、PEF%比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );预后不良组患者血清 IL-17、IL-22 水平均高于预后良好组( $P<0.05$ ),血清 IL-10、IL-35、miR-146a 水平均低于预后良好组( $P<0.05$ )。见表 4。

| 表 2 研究组和对照组肺功能指标比较( $\bar{x}\pm s$ ,%) |          |                          |                          |                          |
|----------------------------------------|----------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 组别                                     | <i>n</i> | FEV <sub>1</sub> %       | FEV <sub>1</sub> /FVC    | PEF%                     |
| 研究组                                    |          |                          |                          |                          |
| 急性加重期                                  | 130      | 60.13±5.48 <sup>ab</sup> | 60.37±5.13 <sup>ab</sup> | 64.55±6.37 <sup>ab</sup> |
| 稳定期                                    | 58       | 67.51±7.38 <sup>a</sup>  | 67.08±7.26 <sup>a</sup>  | 72.26±7.65 <sup>a</sup>  |
| 对照组                                    |          |                          |                          |                          |
|                                        | 100      | 74.25±8.66               | 75.12±8.01               | 81.40±9.69               |
| <i>F</i>                               |          | 112.199                  | 137.471                  | 128.053                  |
| <i>P</i>                               |          | <0.001                   | <0.001                   | <0.001                   |

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与研究组稳定期比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

### 2.5 血清 Th17/Treg 细胞因子、miR-146a 单项及联合预测急性加重期 COPD 患者预后不良的价值

急性加重期 COPD 患者预后情况为状态变量(预后良好=0,预后不良=1),以 Th17/Treg 细胞因子、miR-146a 为检验变量,绘制 ROC 曲线。结果显示,血清 IL-17、IL-22、IL-10、IL-35、miR-146a 单项及 5 项联合预测急性加重期 COPD 患者预后不良的 AUC 分别为 0.733、0.814、0.736、0.750、0.755、0.903,5 项联合预测的 AUC 大于血清 IL-17、IL-22、IL-10、IL-35、miR-146a 单项预测的 AUC( $Z=6.612$ 、 $3.458$ 、 $5.777$ 、 $4.126$ 、 $3.756$ ,均  $P<0.001$ )。见表 5。

| 表 3 急性加重期 COPD 患者 Th17/Treg 细胞因子、miR-146a 水平与肺功能指标的相关性 |                    |          |                       |          |          |          |
|--------------------------------------------------------|--------------------|----------|-----------------------|----------|----------|----------|
| 项目                                                     | FEV <sub>1</sub> % |          | FEV <sub>1</sub> /FVC |          | PEF%     |          |
|                                                        | <i>r</i>           | <i>P</i> | <i>r</i>              | <i>P</i> | <i>r</i> | <i>P</i> |
| IL-17                                                  | -0.612             | <0.001   | -0.603                | <0.001   | -0.578   | <0.001   |
| IL-22                                                  | -0.582             | <0.001   | -0.566                | <0.001   | -0.541   | <0.001   |
| IL-10                                                  | 0.623              | <0.001   | 0.617                 | <0.001   | 0.600    | <0.001   |
| IL-35                                                  | 0.562              | <0.001   | 0.578                 | <0.001   | 0.559    | <0.001   |
| miR-146a                                               | 0.600              | <0.001   | 0.656                 | <0.001   | 0.626    | <0.001   |

表 4 急性加重期 COPD 不同预后患者一般资料、肺功能指标及血清 Th17/Treg 细胞因子、miR-146a 水平比较( $n/n$  或  $\bar{x}\pm s$ )

| 组别         | <i>n</i> | 男/女   | 年龄(岁)      | BMI(kg/m <sup>2</sup> ) | FEV <sub>1</sub> %(%) | FEV <sub>1</sub> /FVC(%) | PEF%(%)    |
|------------|----------|-------|------------|-------------------------|-----------------------|--------------------------|------------|
| 预后不良组      | 40       | 25/15 | 64.11±5.53 | 22.46±1.33              | 59.16±5.77            | 58.92±5.46               | 63.98±6.85 |
| 预后良好组      | 90       | 58/32 | 62.98±6.74 | 22.67±1.01              | 60.56±4.21            | 61.01±5.68               | 64.80±6.12 |
| $\chi^2/t$ |          | 0.045 | 0.930      | -0.989                  | -1.554                | -1.960                   | -0.680     |
| <i>P</i>   |          | 0.831 | 0.354      | 0.324                   | 0.123                 | 0.052                    | 0.498      |

| 组别         | <i>n</i> | Th17 细胞因子(pg/mL) |           | Treg 细胞因子(pg/mL) |             | miR-146a  |
|------------|----------|------------------|-----------|------------------|-------------|-----------|
|            |          | IL-17            | IL-22     | IL-10            | IL-35       |           |
| 预后不良组      | 40       | 14.55±2.20       | 5.61±1.30 | 15.46±4.98       | 73.38±13.35 | 0.32±0.12 |
| 预后良好组      | 90       | 12.33±2.05       | 4.30±1.25 | 21.56±5.56       | 86.64±15.68 | 0.45±0.14 |
| $\chi^2/t$ |          | 5.571            | 5.447     | -5.956           | -4.650      | -5.097    |
| <i>P</i>   |          | <0.001           | <0.001    | <0.001           | <0.001      | <0.001    |

表 5 血清 Th17/Treg 细胞因子、miR-146a 单项及联合预测急性加重期 COPD 患者预后不良的效能

| 指标       | AUC   | AUC 的 95%CI | 最佳截断值       | 灵敏度(%) | 特异度(%) | <i>P</i> | 约登指数  |
|----------|-------|-------------|-------------|--------|--------|----------|-------|
| IL-17    | 0.733 | 0.649~0.807 | 13.48 pg/mL | 65.00  | 74.44  | <0.001   | 0.394 |
| IL-22    | 0.814 | 0.737~0.877 | 5.15 pg/mL  | 82.50  | 76.67  | <0.001   | 0.592 |
| IL-10    | 0.736 | 0.651~0.809 | 18.85 pg/mL | 62.50  | 75.56  | <0.001   | 0.381 |
| IL-35    | 0.750 | 0.667~0.822 | 85.23 pg/mL | 85.00  | 62.22  | <0.001   | 0.472 |
| miR-146a | 0.755 | 0.672~0.826 | 0.40        | 62.50  | 78.89  | <0.001   | 0.414 |
| 5 项联合    | 0.903 | 0.839~0.948 | —           | 82.50  | 86.67  | <0.001   | 0.692 |

注:—表示无数据。

### 3 讨 论

据统计,中国 40 岁以上人群中 COPD 发病率达 13.7%,且男性发病率高于女性<sup>[10]</sup>。COPD 主要累及肺部,呈进行性发展,随着时间推移,病情进展至急性

加重期,引起全身其他脏器损伤,增加预后不良风险<sup>[11-12]</sup>。因此,探寻敏感的生物标志物评估患者肺功能和预后具有显著的现实意义。

自身免疫应答所致的炎症反应在 COPD 疾病进

展中发挥重要作用<sup>[13]</sup>。可能是烟雾及有害气体刺激引起气道上皮损伤,诱发自身免疫应答,导致持续气道炎症和损伤,即使脱离外在有害刺激,气道及肺组织中 CD4<sup>+</sup>T 细胞浸润仍持续存在<sup>[14]</sup>。CD4<sup>+</sup>T 细胞包含 Th17、Treg, Th17 可通过分泌 IL-17、IL-22 促进中性粒细胞活化、聚集,发挥促炎作用,而 Treg 可通过分泌 IL-10、IL-35 调控 T 细胞免疫活性,纠正免疫失衡。相关研究表明, COPD 患者血清 IL-17、IL-22 水平高于健康体检者, IL-10、IL-35 水平低于健康体检者<sup>[15-16]</sup>。亦有学者发现,急性加重期和稳定期 COPD 患者 Th17、Treg 细胞因子水平存在明显差异<sup>[17]</sup>。本研究结果显示:研究组急性加重期、稳定期血清 IL-17、IL-22 水平均高于对照组,血清 IL-10、IL-35 水平均低于对照组;研究组急性加重期血清 IL-17、IL-22 水平均高于稳定期,血清 IL-10、IL-35 水平均低于稳定期,且急性加重期 COPD 患者血清 IL-17、IL-22、IL-10、IL-35 水平与肺功能指标有关。本研究结果与上述研究结果基本一致。进一步研究发现,急性加重期 COPD 预后不良组患者血清 IL-17、IL-22 水平高于预后良好组,血清 IL-10、IL-35 水平低于预后良好组,可见 Th17/Treg 细胞因子失衡贯穿急性加重期 COPD 的发生、发展整个过程。可能原因: Th17 细胞因子水平持续升高可放大炎症反应,诱导更多 Th17 转化、聚集,使得肺组织局部炎症反应进行性加重,另外其能介导促纤维因子合成,引起上皮下层组织纤维化及肺气肿形成,影响肺功能<sup>[18]</sup>; Treg 细胞因子水平降低则削弱免疫抑制功能,使得持续存在的慢性炎症损害呼吸道上皮,增加预后不良风险<sup>[19]</sup>。本研究 ROC 曲线分析结果显示,血清 IL-17、IL-22、IL-10、IL-35 预测急性加重期 COPD 预后不良的 AUC 均在 0.7 以上,特别是 IL-22,其预测急性加重期 COPD 预后不良的 AUC 为 0.814,均可协助临床识别高危人群,及时采取防治措施。

miR-146a 是微小 RNA 家族中序列高度保守因子之一,参与 COPD 炎症反应的调节机制<sup>[20-21]</sup>。本研究显示,研究组急性加重期、稳定期血清 miR-146a 水平均低于对照组,研究组急性加重期血清 miR-146a 水平低于稳定期,且急性加重期 COPD 患者血清 miR-146a 水平与 FEV<sub>1</sub>%、FEV<sub>1</sub>/FVC、PEF% 呈正相关,与郭辉等<sup>[22]</sup>研究结果相近。但葛飞等<sup>[23]</sup>学者指出,稳定期 COPD 患者、健康体检者血清 miR-146a 水平接近,与本研究结果不同,考虑与样本量、患者异质性等因素有关,需进一步研究证实。本研究对急性加重期 COPD 患者进行为期 90 d 的随访,预后不良组患者血清 miR-146a 水平均低于预后良好组。其可能原因是 miR-146a 低表达可介导人树突状细胞凋亡,合成过量细胞炎症因子,破坏肺泡细胞,降低肺功能,导致病情恶化<sup>[24]</sup>。同时 miR-146a 低表达可减弱自身抗炎作用,使得大量细胞因子生成,增加气道和

肺组织炎症反应,影响疾病预后<sup>[25]</sup>。本研究 ROC 曲线分析结果显示,血清 miR-146a 单项预测急性加重期 COPD 患者预后不良的 AUC 为 0.755,可为该病的治疗及预后改善提供新思路。

鉴于各指标单项预测价值有限,本研究将 Th17/Treg 细胞因子、miR-146a 联合预测急性加重期 COPD 患者预后不良, AUC 为 0.903,明显大于各指标单项预测的 AUC,说明 5 项联合预测急性加重期 COPD 患者预后不良具有较高的临床参考价值,可为临床制订个体化、针对性防治措施提供参考依据。本研究的不足之处在于样本量较小, miR-146a 在急性加重期 COPD 中的作用机制尚未完善阐述,有待进一步研究进行完善。

综上所述,血清 Th17/Treg 细胞因子(IL-17、IL-22、IL-10、IL-35)、miR-146a 水平与急性加重期 COPD 患者肺功能相关,血清 Th17/Treg 细胞因子、miR-146a 联合检测有助于提高对急性加重期 COPD 患者预后不良的预测价值,可考虑用于指导临床治疗,改善患者预后。

## 参考文献

- [1] UPADHYAY P, WU C W, PHAM A, et al. Animal models and mechanisms of tobacco smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease (COPD)[J]. J Toxicol Environ Health B Crit Rev, 2023, 26(5): 275-305.
- [2] MARTINEZ F J, HAN M K, LOPEZ C, et al. Discriminative accuracy of the CAPTURE tool for identifying chronic obstructive pulmonary disease in US primary care settings[J]. JAMA, 2023, 329(6): 490-501.
- [3] BHATT S P, AGUSTI A, BAFADHEL M, et al. Phenotypes, etiologies, and endotypes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2023, 208(10): 1026-1041.
- [4] ZHANG X L, LI X L, MA W, et al. Astragaloside IV restores Th17/Treg balance via inhibiting CXCR4 to improve chronic obstructive pulmonary disease[J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2023, 45(6): 682-691.
- [5] 田津, 叶佐玉, 付丹丹, 等. 升阳益胃汤对慢性阻塞性肺疾病脾肺气虚证模型大鼠组织病理学及血清炎症因子, 外周血 Th17/Treg 平衡的影响[J]. 中医杂志, 2023, 64(1): 62-70.
- [6] LIU P P, GAO H C, WANG Y M, et al. LncRNA H19 contributes to smoke-related chronic obstructive pulmonary disease by targeting miR-181/PDCD4 axis [J]. COPD, 2023, 20(1): 119-125.
- [7] NADI E, GERAMIRAD G, KAHRAMFAR Z, et al. Peripheral blood expressions of microRNA-146a and microRNA-218 in chronic obstructive pulmonary disease with/without cigarette smoke exposure[J]. Iran J Allergy Asthma Immunol, 2022, 21(4): 399-406.
- [8] 李凡, 林钰惠, 李晓婷, 等. CPIS 评分及 miR-127 和 miR-146a 诊断老年重症肺炎患者预后的临床价值[J]. 中华医

院感染学杂志,2024,34(9):1290-1294.

[9] 慢性阻塞性肺疾病临床诊治实施规范专家组. 慢性阻塞性肺疾病临床诊治实施规范[J]. 国际呼吸杂志,2022,42(6):401-409.

[10] RONIT A, OMLAND L H, KRONBORG G, et al. Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in people with human immunodeficiency virus and their parents and siblings in denmark[J]. J Infect Dis, 2022, 225(3): 492-501.

[11] GRAUL E L, NORDON C, RHODES K, et al. Temporal risk of nonfatal cardiovascular events after chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: a population-based study[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2024, 209(8):960-972.

[12] KANG W Y, KIM E Y, CHOI S, et al. Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in a slaughterhouse[J]. Occup Med (Lond), 2023, 73(1): 49-52.

[13] CHAIWONG W, TAKHEAW N, PATA S, et al. Neutralizing antibody and T-cell responses against SARS-CoV-2 variants by heterologous CoronaVac/ChAdOx-1 vaccination in elderly subjects with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Vaccine, 2023, 41(40): 5901-5909.

[14] MA Y, CHEN Y, ZHANG N, et al. Efficacy and safety of pulmonary rehabilitation training on lung function, quality of life, and T cell immune function in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease; a randomized controlled trial[J]. Ann Palliat Med, 2022, 11(5): 1774-1785.

[15] 谢中兰. 慢阻肺急性加重期患者血清 IL-22、IL-17 水平表达的临床意义及对预后的影响[J]. 实验与检验医学, 2021, 39(6): 1464-1467.

[16] 赵统秀, 李英兰, 娄明远, 等. IL-35 对慢性阻塞性肺疾病患者 Treg/Th7 平衡的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(21): 2634-2639.

[17] 张婧, 龙瀛, 郑相如, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者外周血及肺组织中高迁移率族蛋白 1 和 Th17/Treg 的变化及意义[J]. 医学研究生学报, 2022, 35(10): 1039-1044.

[18] MA R, SU H L, JIAO K P, et al. Role of Th17 cells, Treg cells, and Th17/Treg imbalance in immune homeostasis disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Immun Inflamm Dis, 2023, 11(2): e784.

[19] 吴庆华, 王蓓蓓, 王微, 等. CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, 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[J]. 河北医科大学学报, 2024, 45(4): 383-388.

[20] 席卓娜, 乔亚红, 程方圆. miR-146a 和 miR-155 与慢性阻塞性肺疾病炎症表型的相关性分析[J]. 临床肺科杂志, 2020, 25(1): 78-81.

[21] 张星星, 杨勤军, 王小乐, 等. miR-146a 在慢阻肺患者中的表达及其意义[J]. 中医药临床杂志, 2022, 34(2): 361-363.

[22] 郭辉, 程广坤, 张晓雪, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清中 miR-146a 的表达及其临床意义[J]. 海南医学, 2019, 30(18): 2345-2348.

[23] 葛飞, 孟凡亮. miR-146a/b 在慢性阻塞性肺疾病患者血清中的表达及相关性分析[J]. 医学信息, 2022, 35(2): 1-5.

[24] LI N, LI S F, WU Y H, et al. Dexmedetomidine targets miR-146a and participates in the progress of chronic obstructive pulmonary disease in vivo and in vitro[J]. Genes Genomics, 2021, 43(12): 1371-1379.

[25] 黄灵, 褚雪莲, 徐立冬, 等. 儿童呼吸道合胞病毒感染严重程度与炎症指标, miR-146a 表达水平及基因分型的关系[J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(16): 2498-2502.

(收稿日期: 2024-12-23 修回日期: 2025-04-09)

(上接第 1158 页)

[18] 吴国斌, 陈兴峰, 黄芳, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期并发呼吸衰竭有创机械通气患者撤机失败的危险因素分析[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2023, 30(1): 46-50.

[19] 佟媛旭, 赵君, 卫飞燕, 等. AECOPD 并重度呼吸衰竭患者有创机械通气的治疗时机探讨及其预后的影响因素分析[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(9): 1651-1655.

[20] 王辉, 叶彩虹, 马焕丽, 等. 吸烟诱导的 COPD 呼吸道微生态失调对 Treg/Th17 失衡的影响[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(3): 437-440.

[21] 郭大伟, 李维, 赵雪林. 慢性阻塞性肺疾病并发 II 型呼吸衰竭患者血清 miR-221-3p 和 miR-149-3p 表达水平及其与预后的相关性分析[J]. 现代检验医学杂志, 2023, 38(4): 72-77.

[22] 贾丽娟, 鲁莎. 经鼻高流量氧疗治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重合并 II 型呼吸衰竭的临床疗效分析[J]. 贵州医药, 2023, 47(10): 1597-1599.

[23] 杨旖, 李群, 贺孟君, 等. C 反应蛋白等与急性加重期慢性阻塞性肺疾病合并 II 型呼吸衰竭患者无创通气治疗的关

系[J]. 河北医学, 2023, 29(9): 1559-1564.

[24] 黄恒艺, 黄玉斌, 余迅飞, 等. 直肠癌肠造口术后感染患者血清 miR-15a、miR-29b 和 miR-223 表达及意义[J]. 临床误诊误治, 2023, 36(4): 47-51.

[25] 王潇, 典万康, 付守芝, 等. 血清 miR-130a 表达水平与 COPD 急性加重期患者近期预后不良的临床关系[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2024, 19(1): 77-80.

[26] ZHAO X N, SU R X, HU R W, et al. Sarcopenia index as a predictor of clinical outcomes among older adult patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional study[J]. BMC Geriatr, 2023, 23(1): 89.

[27] DUAN J, CHEN J L, LIU X Y, et al. An updated HACHEC score for predicting the failure of noninvasive ventilation: a multicenter prospective observational study[J]. Crit Care, 2022, 26(1): 196.

(收稿日期: 2024-10-12 修回日期: 2025-04-07)