

慢性阻塞性肺疾病的临床表型与生物标志物的研究进展

郑 夺, 陈 冠, 李冬冬*

天津市医药科学研究所, 天津 300020

摘 要: 长期以来, 慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 困扰着很多患者, 由于其多样性的临床分型、复杂的作用机制, COPD 目前尚缺少明确的生物标志物用于早期诊断、干预和治疗。对临床分型和生物标志物的准确分析能够有效提示疾病的发展进程, 指导临床用药, 进行精准治疗。对近年来报道的慢性阻塞性肺病的临床分型和生物标志物进行综述, 期望为基础研究、临床诊断治疗提供参考依据和指导作用。

关键词: 慢性阻塞性肺病; 临床表型; 生物标志物; C-反应蛋白; 气道黏蛋白; 嗜酸性粒细胞

中图分类号: R974 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2020)05-1028-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.05.043

Research progress on clinical phenotypes and biomarkers of COPD

ZHENG Duo, CHEN Guan, LI Dong-dong

Tianjin Institute of Medical and Pharmaceutical Sciences, Tianjin 300020, China

Abstract: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) plagues many patients for a long time, due to its diverse clinical classification and complex mechanism. There are still few clear biomarkers for early diagnosis, intervention and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Accurate analysis of clinical typing and biomarkers can effectively prompt the development process of the disease, guide clinical medication, and perform precise treatment. The types and biomarkers of chronic obstructive pulmonary disease reported in recent years are reviewed in this article, hoping to provide reference and guidance for basic research, clinical diagnosis, and treatment.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; clinical phenotype; biomarker; CRP; airway mucin; eosinophil

慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 影响着全世界 1.8 亿人, 由于人口老龄化和缺乏疾病改良疗法, COPD 高发病率和死亡率高死亡率的特点越发明显^[1-2]。目前, COPD 已被公认是一种异质性疾病, 这种临床异质性是由生物学异质性导致的^[3]。COPD 的特征是由于气道和/或肺泡异常导致持续的气流受限, 而气道异常通常是由于外源性暴露于有害颗粒或气体引起的^[4]。在 COPD 患者中, 急性加重状态, 肺功能下降等预测因素非常重要, 与预后密切相关^[5]。由于每个 COPD 患者的危险因素均不同, 因此有必要具体分析临床表型和亚型进行精准治疗。为了能够针对性治疗以解决 COPD 患者的负担, 研究人员不断寻求新的生物标记物和疾病治疗靶标^[6], 由于不同表型 COPD 患者生物标志物类型不同, 本文对相关

研究进行了概述, 分析 COPD 的主要临床表型及表型对应的生物标志物, 有助于研究人员寻找针对性治疗 COPD 的新方法。

1 临床表型

1.1 小气道主要疾病

研究表明在 COPD 早期阶段, 细支气管的总面积和数量减少了。在 COPD 中观察到的小气道重塑的特征是杯状细胞增生, 黏液腺肿大, 管腔黏液炎性细胞堵塞和细支气管平滑肌肥大^[7]。小气道疾病虽然只是 COPD 早期的特征, 但更加普遍, 如不加以控制容易发展成为严重的 COPD。

1.2 Alpha-1 抗胰蛋白酶 (A1AT) 缺乏症

A1AT 缺乏症具有明确的遗传基础: SERPINA1 基因中的突变^[8]。研究表明这一临床表型仅出现在

收稿日期: 2020-03-27

基金项目: 天津市卫健委中医中西医结合科研项目 (2019126)

作者简介: 郑 夺, 助理研究员, 硕士, 研究方向为药物化学。E-mail: zhengduo300020@sina.com

*通信作者 李冬冬, 研究员, 博士, 研究方向为药物化学。E-mail: lidongdong2010@163.com

不到5% COPD 受试者中,且更容易出现在年轻的患者中。患有这种疾病的受试者主要是蛋白酶和抗蛋白酶之间不平衡,导致弹性蛋白纤维的破坏,并进一步造成实质性破坏。常见的致病等位基因包括 PI^*S 、 PI^*Z 和较少见的 Null 等位基因,临床常见 A1AT 缺乏症患者大多数为 PI^*ZZ 基因型(90%),这些患者的血清 A1AT 水平通常远低于常规水平^[9]。临床对症治疗如支气管扩张药和皮质类固醇,虽然可缓解呼吸困难症状并改善运动能力,但无法减缓肺气肿进展。静脉 A1AT 替代疗法是治疗该类疾病的根本方法,但具有病毒污染和变态反应的风险,并且价格昂贵。Chiuchiollo 等^[10]将基因疗法作为替代方案,具有单次给药的优势,消除了蛋白质输注的负担,并降低了风险和成本。

1.3 肺气肿

肺气肿可分为小叶中心型肺气肿、全小叶型肺气肿和间隔旁型肺气肿^[11]。这些表型之间存在一些差异。如小叶中心型肺气肿与吸烟史相关,全小叶型肺气肿与体质量指数降低相关^[12]。但是,尚不清楚究竟什么因素决定肺气肿的类型,且很大一部分吸烟患者患有肺气肿时临床指征并不符合 COPD 肺活量测定标准^[13]。肺气肿涉及多种生物学途径,可能与细胞凋亡增加有关,或是与血管内皮生长因子通路的下调相关,又或是随着基质金属蛋白、弹性蛋白酶和胶原蛋白的释放,巨噬细胞和中性粒细胞增加^[14]。

1.4 慢性支气管炎

慢性支气管炎是 COPD 的标志性特征。该表型的特征是慢性咳嗽伴有痰液产生,嗜中性粒细胞、巨噬细胞和细胞毒性 $CD8^+$ 淋巴细胞增多。吸烟会损害黏液和纤毛的清除能力,并降低从下呼吸道清除口腔微生物的能力,从而加剧炎症。并且,慢性支气管炎还与呼吸困难、加重发作的频率、加强气道阻塞和气道壁增厚有关^[15]。与没有慢性痰液产生的 COPD 受试者相比,患有慢性支气管炎的 COPD 受试者的发作和呼吸困难、肺功能恶化、死亡的风险增加^[16]。

1.5 嗜酸性 COPD

传统的 COPD 是由嗜中性和 Th1 介导的,但越来越多的研究发现 15%~40% COPD 受试者患有嗜酸性气道炎症,这类表型的主要特点是:患者体内嗜酸性粒细胞增高,使用吸入性糖皮质激素(ICS)和全身性皮质类固醇治疗效果较好^[17]。

1.6 哮喘 - COPD 重叠 (ACO)

ACO 的部分特征与哮喘有关,而某些特征又与 COPD 有关,具体概念仍存在争议^[18-19]。哮喘的经典病理生理损害是具有 Th2 表型的大气道的气道炎症和嗜酸性粒细胞的炎症。而 COPD 中的气道炎症最初发生在小气道中,其特征是嗜中性炎症和 CD8 淋巴细胞的炎症,通常与气道细菌或病毒的存在有关^[20]。尽管这两种表型似乎截然不同,但人们越来越意识到小气道和非 Th2 型炎症参与哮喘以及 COPD 涉及大气道和嗜酸性粒细胞。据估计,慢性阻塞性气道疾病患者中有 15%~45% 符合 ACO 的病例定义,其患病率随着年龄的增长而增加^[21]。与大多数 COPD 患者相比,患有 2 型炎症的 COPD 患者表现出气道高反应性,并具有明显的阻塞性支气管扩张剂可逆性气流和较高的分数呼出气一氧化氮($FeNO$)^[22]。目前的治疗手段主要是针对最为主要的表现形式进行治疗,使用的药物包括支气管扩张剂、皮质激素、磷酸二酯酶-4(PDE-4)抑制剂、N-乙酰半胱氨酸、大环内酯类抗生素等^[23]。

2 COPD 相关生物标志物

COPD 不是一种病理机制专门位于肺部的孤立疾病,而是一种在各种组织中具有慢性炎症过程并伴有各种生物标志物变化的异质性疾病。由于 COPD 的异质性,人们对生物标志物及其在 COPD 患者亚组中指导治疗的潜力越来越感兴趣。

2.1 血清炎症标志物

2.1.1 炎症因子 COPD 的主要特征是气道和肺部炎症引发的进行性慢性气流受限。COPD 的炎症过程是由经典的细胞因子和趋化因子驱动的,如白细胞介素-1(IL-1)、IL-6 和 IL-8^[24]。在细胞因子中,IL-6 是 COPD 患者 C-反应蛋白(CRP)水平升高的关键因素,其浓度升高与第 1 秒用力呼气容积(FEV1)的降低及 COPD 的恶化有关。研究显示 IL-6 和 IL-8 在刺激胶原蛋白合成中起着重要作用^[25],而胶原蛋白合成和降解的两个主要副产物前胶原 1 C 端肽(PICP)和 1 型胶原 C 端肽(ICTP)的表达与炎症介质水平呈正相关;另有研究证实支气管肺泡灌洗液中 IL-6/IL-13 比率可有效区分哮喘和 COPD 的稳定状态^[26]。

有哮喘症状或嗜酸性 COPD 患者体内可能存在 2 型炎症,介导 2 型炎症的典型细胞因子包括 IL-4、IL-5 和 IL-13^[27-29]。其中,IL-5 是一种同型二聚体细胞因子,参与嗜酸性粒细胞的分化、募集、成熟、

激活和脱粒。稳定的 COPD 患者的痰液中 IL-5 的浓度与嗜酸性粒细胞增多和对糖皮质激素的反应有关,在 COPD 恶化期间,患者可溶性 IL-5R α 出现升高^[30]。

还有些 COPD (如肺气肿) 患者发病机制与 T 辅助细胞驱动的炎症相关,如辅助性 T 细胞 17 (Th17) 细胞的主要细胞因子 IL-17,是控制肺部炎症和感染的重要细胞因子,在疾病的发作和发展过程中,IL-17 分泌增加会导致嗜中性白细胞募集,导致慢性炎症、气道阻塞和肺气肿^[31]。此外,研究人员使用 IL-17 受体 A 缺陷型小鼠 (il17ra) 证实了 IL-17A 是气道纤维化的重要靶标^[32]。

2.1.2 CRP 和血清降钙素原 (PCT) CRP 和 PCT 是 COPD 患者重要的炎症生物标志物。CRP 是一种主要由肝细胞合成的急性期蛋白,可与 C 多糖在肺炎球菌的细胞壁上沉淀,通过与吞噬细胞的受体结合并影响细胞凋亡和坏死而起作用^[33]。血清 CRP 与痰液中潜在细菌病原体的存在有关,可以更好地预测下呼吸道感染, COPD 患者血浆 CRP 水平的升高,与临床状态、预后和死亡率密切相关^[34-35]。Alotaibi 等^[36]结合 CT 成像和 CRP 水平对 COPD 患者进行表型分型分级,研究发现患者体内 CRP 浓度的升高与 CT 扫描是否存在固结、毛玻璃混浊程度和胸腔积液之间存在显著相关性,他们认为当急性加重期慢性阻塞性肺疾病 (AECOPD) 患者 CRP 浓度低于临界值 (11.5 mg/L) 时,可省去 CT 检测过程,有助于提高 AECOPD 临床诊断中的时效性和实用性。

PCT 是一种可在血清中测量的肽,可响应细菌感染而升高,尽管临床指导抗生素治疗 COPD 时 CRP 和 PCT 都有着十分重要的意义,然而,CRP 在区分细菌感染和非感染性全身性炎症和病毒感染方面没有足够的特异性。近年来,PCT 目前是区分败血症和其他炎症以及确定细菌性肺炎或病毒性肺炎最有用的生物标志物^[37]。研究发现患者血清 PCT 升高与 COPD 住院时间长短密切相关,与疾病恶化程度的关联性优于 CRP^[38]。

基于血清 PCT 对急性细菌感染有反应而升高,且特异性较强,有人提出了降钙素原指导的抗生素治疗 (PGAT) 的概念^[39]。很多研究证实了使用 PCT 作为生物标志物在呼吸系统疾病中指导抗生素治疗的安全性和有效性^[40],尽管在不同的研究中,使用 PCT 指导抗生素治疗的确切方法有所不同,但是原

理保持不变,即当降钙素降低一定的比例 (通常降低 50%~80%)^[41]或低于某个阈值水平 (通常 < 0.25~0.5 $\mu\text{g/L}$) 时,建议终止抗生素的使用。后期随访发现,降钙素原试验可降低 COPD 急性加重的抗生素处方率,对治疗成功率、住院时间、复发率或死亡率没有影响,这种治疗方式减少了抗生素使用的时间,降低了抗菌素耐药性产生的可能性,缩短住院时间并降低了成本。

2.1.3 血清纤维蛋白原 血浆纤维蛋白原主要来源于肝细胞,并受 IL 等原代细胞因子的控制。血清纤维蛋白原是一种主要的急性期反应物,在慢性全身性炎症疾病状态下其水平显著升高^[42-43]。研究表明血清纤维蛋白原升高程度与疾病的状态、恶化程度和死亡率密切相关。2015 年,美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准纤维蛋白原为唯一的 COPD 基于临床证据的生物标志物^[44]。Hyun 等^[45]评估 COPD 患者血浆纤维蛋白原浓度与健康结果之间的关系时发现血浆纤维蛋白原水平高于 350 mg/dL 时会出现肺功能恶化,病情加重或死亡风险约增加 3 倍。尽管血浆纤维蛋白原可作为 COPD 的预后生物标志物,但其具体应用仍然存在重大挑战,最主要的限制因素是其特异性较差:除 COPD 外,心血管疾病、类风湿性关节炎、糖尿病和其患有他炎症的患者血浆纤维蛋白原水平同样会升高,这也对临床诊断提出了更高的要求。

2.2 气道黏蛋白 MUC5AC 和 MUC5B

病理性黏液异常在慢性支气管炎的发病机制中发挥着关键作用。一些患有慢性咳嗽和痰的 COPD 患者的痰液黏液浓度升高^[46],从而导致更严重的气道阻塞和恶化风险。一些吸烟者虽然症状较轻,但在 CT 扫描却提示有气道壁增厚的病理变化^[47],这样的患者与没有症状的吸烟者相比,主要的区别在于痰液黏蛋白浓度增加,生化特性改变。目前研究发现的两种气道黏蛋白分别是 MUC5AC 和 MUC5B, MUC5AC 分布在气道上皮层,阻碍正常的黏膜纤毛运输,表明它具有病理生物物理特性^[48]。相反,缺乏 MUC5B 的小鼠会发生细菌定植和慢性肺部疾病,表明 MUC5B 具有重要的体内平衡特性。尽管 MUC5AC 和 MUC5B 的浓度都会随着 COPD 气道阻塞的严重程度而增加,但 MUC5AC 的浓度变化较大。因此,在严重的气道阻塞状态下, MUC5AC/MUC5B 的比率更高,这可能进一步导致黏液的病理性变化^[46]。此外,由于 COPD 患者氧化应激能力增强,囊性纤

维化状态下,可导致黏液硬化,临床上可使用还原剂减少这一症状^[49]。研究气道黏蛋白的目的在于,设计或分离出能够改善黏液状态,降低黏蛋白浓度,改变 MUC5AC/MUC5B 比率,减少氧化性交联或干扰黏蛋白糖蛋白交联的药物或治疗手段,那么可能能够有效改善气道平衡,解决临床实际问题。

2.3 A1AT

A1AT 缺乏型 COPD 与其他类型的 COPD 阻塞性肺生理学相似,因此无法识别是否为 A1AT,常会造成诊断延迟。因此,生物标志物对于诊断和准确治疗至关重要。用于诊断该疾病的生物标志物包括 A1AT 水平的测量、蛋白酶抑制剂 (Pi) 分型和 A1AT 基因分型^[50]。 α_1 -抗胰蛋白酶是一种蛋白酶抑制剂,可保护肺组织免受中性粒细胞弹性蛋白酶的损害。识别这种表型的治疗意义在于,可在严重的缺乏症患者中通过静脉补充人 α_1 抗胰蛋白酶,改善临床症状^[51]。基于使用这些生物标志物的诊断对于监测,个性化咨询以及某些情况下的靶向替代治疗至关重要。

2.4 呼出气冷凝物 (EBC)

EBC 含有来自气道内流体的雾化颗粒,其中具有包含蛋白质在内的非挥发性和水溶性挥发性物质,常规采集肺部分泌物的方法包括支气管肺泡灌洗,诱导的痰收集和活检等,这些方式会造成肺部或呼吸道损伤,限制重复取样,相对而言,EBC 取样是一种简单、无创的采集方式,能够直接反映气道炎症的水平^[52]。可以在挥发性冷凝物中检测到各种挥发性和非挥发性生物标志物,如 H_2O_2 、一氧化氮、脂质介体、细胞因子、趋化因子、DNA 和微小 RNA (miRNA) ^[53]。目前,在 COPD 患者 EBC 中已检测到几种炎症因子,如 IL-25、IL-33、TNF- α 、8-异前列腺素和 LTB4 等^[54-56]。

在众多 EBC 指标中,pH 值是一种简单、廉价且易于重复检测的指标,可用于直观的评估气道疾病的炎症或过敏状态。研究表明在 COPD 患者中,EBC 的 pH 值代表着气道的不同生理和病理状态,与痰中性粒细胞增多和氧化应激密切相关,且在 ACO 患者哮喘和 COPD 进程中均有所变化^[35]。

EBC 作为 COPD 生物标志物的优势是安全,无创,可以重复测量并且能够代表气道环境。这些特点使其更好的适用于监测肺部疾病,帮助及早诊断;并提供疾病状态,即将发生的感染和/或治疗效果,是帮助患者减轻负担,在诊断测试过程中提高患者

安全性,有望成为肺部特异性指标^[57]。

2.5 miRNA

miRNA 是内源性的小型非编码 RNA,在气道炎症、哮喘、COPD 以及重塑和炎症相关信号通路中发挥着重要作用^[58]。目前,已有许多文献报道 miRNA 参与 COPD 的发生和发展过程:在 miRNA 中,COPD 患者 miR-23a 下调,证明了在 COPD 发生中的潜在作用,包括炎症、氧化应激、免疫失衡、上皮细胞-间充质转化 (EMT)、细胞增殖、凋亡和脂质代谢,是区分 COPD 患者的频繁加重与非频繁加重的潜在和有前途的生物标志物^[59]。miR-210 能够导致气道重塑异常^[60],miR-146a-5p 参与上皮-成纤维细胞串扰^[61],miRNA 的表达还有可能用于鉴别不同的 COPD 表型,研究发现 COPD 患者的痰液上清液中,miRNA-338 的表达高于外周血,哮喘患者的上清液中,miRNA-145 的表达较高,而哮喘和 COPD 患者上清液中两种 miRNA 的表达均高于对照组,突出了 miRNA 作为能够区分 ACOS、哮喘和 COPD 患者的生物标志物的潜在作用^[62]。

2.6 维生素 D

维生素 D 是一种营养物质,它在体内钙和磷之间的平衡中起着重要作用,近年来受到了广泛关注。维生素 D 不仅是一种营养素,而且还具有免疫调节和抗炎的功能,并具有防止感染的作用。维生素 D 缺乏症在 COPD 患者中相对常见,研究发现维生素 D 缺乏症与频繁加重和肺功能下降有关^[63-64]。随机对照试验 (RCT) 显示,补充维生素 D 降低了维生素 D 缺乏症的发生率。维生素 D 缺乏症患者的 COPD 恶化^[65]。然而,COPD 临床结果与维生素 D 水平之间的关联仍存在争议,因此,维生素 D 尚未被认为是 COPD 表型的代表性生物标志物。

尽管尚未清楚阐明维生素 D 和纤维蛋白原之间的关系,但是维生素 D 起到免疫调节作用,因此,它可以与促炎性标志物 (如白细胞、CRP、IL-6 和纤维蛋白原) 相关。尤其是,COPD 患者中性粒细胞经常升高,其他促炎性标志物也升高。据报道,维生素 D 抑制基质金属蛋白酶 9 (MMP9),一种众所周知的中性粒细胞衍生的弹性蛋白酶,而 MMP9 与纤维蛋白原的标记密切相关^[66]。因此,维生素 D 被认为在免疫中具有一定作用。调节和抑制气道重塑,并可能与其他促炎性标志物相关。

此外,维生素 D 的活性代谢物 $1,25(OH)_2D_3$ 能够抑制 TGF- β 在肺成纤维细胞中介导的组织重塑反

应,并阻止 TGF- β 1 介导的成纤维细胞肌成纤维细胞转化。研究表明维生素 D 的活性代谢产物通过改变 Smad3 和 VDR 水平来影响 TGF- β 信号通路。VDR 为 TGF- β 诱导的成纤维细胞分化的负调节剂,人肺成纤维细胞中的 VDR 表达是通过 miR-27b 来调节的,1,25(OH) $_2$ D $_3$ 在人肺成纤维细胞中下调 TGF- β 1 诱导的 miR-27b 的表达。该 miR-27b 具有靶向 VDR 3'-UTR 和下调 VDR 蛋白表达的能力,从而有助于人肺成纤维细胞的分化^[67]。

2.7 嗜酸性粒细胞

嗜酸性粒细胞可见于肺组织,黏附于内皮和痰液中。当募集或激活时,嗜酸性粒细胞会提供有效的促炎作用,包括激活导致气道损伤的介体,如主要碱性蛋白,可能破坏上皮屏障,使吸入的抗原渗透;嗜酸性阳离子蛋白,会引起气道上皮细胞凋亡;嗜酸性粒细胞过氧化物酶,能够引起氧化性组织损伤^[68]。嗜酸性 COPD 患者相关气道炎症可通过测量痰中嗜酸性粒细胞水平或血液嗜酸性粒细胞水平来鉴定,研究表明痰液与血液嗜酸性粒细胞水平之间存在相关性^[69]。相对于诱导痰液和支气管镜活检获得痰嗜酸性粒细胞,血液嗜酸性粒细胞更加容易获得。但是,年龄、饮食、运动、测试时间和药物等因素会导致受试者血液嗜酸性粒细胞测量值存在差异^[70-71]。饮食:受试者进食 4 h 后血液嗜酸性粒细胞可减少 23%;运动:COPD 患者接受运动测试后 2 h 血液嗜酸性粒细胞减少,并在 24 h 后恢复正常;测试时间:血液嗜酸性粒细胞计数存在明显的昼夜变化,在午夜前后为峰值水平,在午间为最低水平;药物影响:很多研究表明 COPD 患者血液嗜酸性粒细胞计数的变化与皮质类激素给药密切相关^[72]。

近年来,研究人员针对嗜酸性粒细胞进行了多样化的研究,然而研究结果依旧存在争议。

一部分学者认为,血液中嗜酸性粒细胞不仅与 COPD 恶化的发生率较高有关^[73],且与患者急性加重期和稳定期对皮质类固醇的反应性有关^[74],可用于预测 ICS 对 COPD 患者的影响。Shih-Lung Cheng 等分析发现血液嗜酸性粒细胞的 2% 阈值可以准确预测 COPD 患者的 ICS 治疗反应^[75]。临床试验后,研究人员进行组间对比后发现,血嗜酸性粒细胞能够预测 ICS 对急性加重的预防作用,并具有明显的“血液嗜酸性粒细胞浓度-反应”关系,即当计数大于 300 个/ μ L 时,ICS 治疗有效率约为 50%^[76]。类似的研究还发现,嗜酸性粒细胞计数大于 100 个/ μ L

时,ICS 的疗效显着,且随着嗜酸性粒细胞计数的增加,效果的大小也会增加^[77]。很多研究都证实了血液嗜酸性粒细胞对 ICS 效应的预测能力^[78-80]。

另有一部分学者通过研究发现一些患者,如严重肺气肿患者(定义为高分辨率 CT 扫描中影响肺实质的 15% 以上)嗜酸性粒细胞计数降低与疾病的恶化无显著关联^[81]。此外,嗜酸性粒细胞的数量在各个隔室中有所不同,有无吸烟史的 COPD 患者血液嗜酸性粒细胞水平与气道或肺损伤程度不相关^[82]。基于这些研究,他们对嗜酸性粒细胞作为生物标志物的指导意义提出了质疑^[83-84]。

因此,尽管流行病学研究和临床试验证实,血液嗜酸性粒细胞计数与 COPD 恶化风险、死亡率、FEV $_1$ 下降以及对吸入性和全身性皮质类固醇激素的反应有关^[85],但是单独的嗜酸性粒细胞水平是否足以最终确定成为 COPD 诊断、治疗的有效生物标志物,又如何结合影响因素进行综合评定,还需要进一步的研究证实^[86]。

3 结语

COPD 是一种非常复杂的肺部疾病,肺活量测定法对 COPD 进行了广泛地定义,但对不同的分型依旧没有明确的定义,而且尚未证明有更多稳定有效的生物标志物。临床上,临床治疗过程取决于具体的表型,因此,对 COPD 表型的分析以及相关生物标志物的开发都十分重要,然而,目前生物标志物在 COPD 的诊断、治疗和用药指导领域还面临着许多问题,如 A1AT 缺乏症的早期及时诊断和干预尤为重要,还有一些表型如 ACO 的疾病机制比较复杂,用药选择需更加慎重,目前临床上多数只能对症治疗,缺乏明确的生物标志物,因此亟待开发能够预测 COPD 初期发生发展、病情恶化、肺功能下降和死亡的生物标志物。另外,生物标志物对临床用药的指导不应仅限于对抗生素、皮质激素的指导,我国传统中药在 COPD 治疗领域也贡献了十分重要的力量,研究证实多种中药单体及其复方能够协同改善 COPD 患者或动物模型的肺功能,如白藜芦醇能够改善 COPD 大鼠肺损伤状态^[87];橘红痰咳液联合乙酰半胱氨酸治疗 COPD,有利于改善患者动脉血气指标和肺功能,降低机体炎症和氧化应激水平^[88];参麦注射液联合沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗 COPD 合并呼吸衰竭能降低呼吸道中的炎症反应,明显改善肺功能^[89]。中药对于 COPD 稳定期患者是极为重要的,对于整体状况不佳、不适宜长期

服用西药的患者,中药能够调节人体机能平衡,有效缓解症状,中西医结合治疗手段在呼吸系统疾病中的地位不容小觑,但是中药及其复方的应用方式,以及对相应生物标志物的影响,尚有待探索和发现。

相信基于各种生物标志物的研究,能够精确评估疾病、进行早期干预,加快靶标药物开发和对治疗效果进行实时监测。本文虽针对现有研究进行了相关生物标志物的总结,但是生物标志物能否从科研价值转化为临床应用价值,才是造福患者的根本所在,这无疑需要更多的样本量和验证试验。此外,生物标志物的最终应用可能有助于确定 COPD 多样性的发病机制,研究人员应更加关注 COPD,在前期研究的基础上为临床的诊断、治疗提供更有意义的指导信息。

参考文献

- [1] 张桐茂,刘炜,孔德颖. 中药治疗慢性阻塞性肺疾病的作用机制研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(5): 338-343.
- [2] Sidhaye V K, Nishida K, Martinez F J. Precision medicine in COPD: where are we and where do we need to go? [J]. *Eur Respir Rev*, 2018, 27 (149): 180022.
- [3] Woodruff P G, Agusti A, Roche N, *et al.* Current concepts in targeting chronic obstructive pulmonary disease pharmacotherapy: making progress towards personalised management [J]. *Lancet*, 2015, 385(9979): 1789-1798.
- [4] Yao W, Wang C, Zhong N, *et al.* Effect of once-daily indacaterol in a predominantly Chinese population with chronic obstructive pulmonary disease: a 26-week Asia-Pacific study [J]. *Respirology*, 2014, 19(2): 231-238.
- [5] Park S Y, Yoo K H. Vitamin D and chronic obstructive pulmonary disease: biomarker related to outcomes [J]. *J Korean Med Sci*, 2019, 34(29): e196.
- [6] Dransfield M, Stolz D, Kleinert S, *et al.* Towards eradication of chronic obstructive pulmonary disease: a Lancet Commission [J]. *Lancet*, 2019, 393(10183): 1786-1788.
- [7] Berg K, Wright J L. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease: progress in the 20th and 21st centuries [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2016, 140(12): 1423-1428.
- [8] Aiello M, Fantin A, Longo C, *et al.* Clinical manifestations in patients with PI*MM Malton genotypes. A matter still unsolved in alpha - 1 antitrypsin deficiency [J]. *Respirol Case Rep*, 2020, 8(3): e00528.
- [9] Chapman K R, Wymimko J C, Koczulla A R, *et al.* Alpha 1 antitrypsin to treat lung disease in alpha 1 antitrypsin deficiency: recent developments and clinical implications [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018, 13: 419-432.
- [10] Chiuchiolio M J, Crystal R G. Gene therapy for Alpha-1 antitrypsin deficiency lung disease [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2016, 13(4): S352-369.
- [11] 曹宪宪,金晨望,郭佑民. CT 定量评估肺气肿的研究现状 [J]. 临床放射学杂志, 2019, 38(9): 1787-1790.
- [12] Smith B M, Austin J H, Newell Jr J D, *et al.* Pulmonary emphysema subtypes on computed tomography: the MESA COPD study [J]. *Am J Med*, 2014, 127(1): 94.e7-23.
- [13] Labaki W W, Martinez C H, Martinez F J, *et al.* The role of chest computed tomography in the evaluation and management of the patient with COPD [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 196(11): 1372-1379.
- [14] Segal L N, Martinez F J. COPD subpopulations and phenotyping [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(6): 1961-1971.
- [15] Kim V, Davey A, Comellas A P, *et al.* Clinical and computed tomographic predictors of chronic bronchitis in COPD: a cross sectional analysis of the COPD gene study [J]. *Respir Res*, 2014, 15(1): 52.
- [16] Lahousse L, Seys L J M, Joos G F, *et al.* Epidemiology and impact of chronic bronchitis in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Eur Respir J*, 2017, 50(2): 1602470.
- [17] Couillard S, Larivée P, Courteau J, *et al.* Eosinophils in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations are associated with increased readmissions [J]. *Ches*, 2017, 151(2): 366-373.
- [18] Vogelmeier C F, Criner G J, Martinez F J, *et al.* Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report: GOLD executive summary [J]. *Respirology*, 2017, 22(3): 575-601.
- [19] Woodruff P G, van den Berge M, Boucher R C, *et al.* American thoracic society/national heart, lung, and blood institute asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap workshop report [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 196(3): 375-381.
- [20] George L, Brightling C E. Eosinophilic airway inflammation: role in asthma and chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2016, 7(1): 34-51.
- [21] Postma D S, Rabe K F. The asthma-COPD overlap syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(13): 1241-1249.
- [22] Matthes S, Stadler J, Barton J, *et al.* Asthma features in severe COPD: identifying treatable traits [J]. *Respir Med*, 2018, 145: 89-94.
- [23] Albertson T E, Chenoweth J A, Pearson S J, *et al.* The

- pharmacological management of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS) [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2020, 21(2): 213-231.
- [24] Peng Z Y, Zhang W X, Qiao J F, *et al.* Melatonin attenuates airway inflammation via SIRT1 dependent inhibition of NLRP3 inflammasome and IL-1 β in rats with COPD [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 62: 23-28.
- [25] Zeng Y Y, Hu W P, Zuo Y H, *et al.* Altered serum levels of type I collagen turnover indicators accompanied by IL-6 and IL-8 release in stable COPD [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2019, 14: 163-168.
- [26] Proboszcz M, Paplińska-Goryca M, Nejman-Gryz P, *et al.* A comparative study of sTREM-1, IL-6 and IL-13 concentration in bronchoalveolar lavage fluid in asthma and COPD: a preliminary study [J]. *Adv Clin Exp Med*, 2017, 26(2): 231-236.
- [27] Eapen M S, Hansbro P M, McAlinden K, *et al.* Abnormal M1/M2 macrophage phenotype profiles in the small airway wall and lumen in smokers and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 13392.
- [28] Tashkin D P, Wechsler M E. Role of eosinophils in airway inflammation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018, 13: 335-349.
- [29] Wechsler M E. Current and emerging biologic therapies for asthma and COPD [J]. *Respir Care*, 2018, 63(6): 699-707.
- [30] Narendra D K, Hanania N A. Targeting IL-5 in COPD [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2019, 14: 1045-1051.
- [31] Rouzic O L, Pichavant M, Frealle E, *et al.* Th17 Cytokines: novel potential therapeutic targets for COPD pathogenesis and exacerbations [J]. *Eur Respir J*, 2017, 50 (4): 1602434.
- [32] 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): 122-130.
- [33] Çolak A, Yılmaz C, Toprak B, *et al.* Procalcitonin and CRP as biomarkers in discrimination of community-acquired pneumonia and exacerbation of COPD [J]. *J Med Biochem*, 2017, 36(2): 122-126.
- [34] Adepoju V. Can we use a biomarker to guide antibiotic treatment in severe COPD exacerbations [J]. *Breathe (Sheff)*, 2019, 15(4): 353-355.
- [35] Wang Y X, Liao J P, Zhong Y J, *et al.* Predictive value of combining inflammatory biomarkers and rapid decline of FEV1 for COPD in Chinese population: A prospective cohort study [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2019, 14: 2825-2833.
- [36] Alotaibi N M, Chen V, Hollander Z, *et al.* Phenotyping COPD exacerbations using imaging and blood-based biomarkers [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018, 13: 217-229.
- [37] Neuville M, Vinclair C, Cally R, *et al.* Place of biomarkers in the management of pulmonary infections [J]. *Rev Mal Respir*, 2019, 36(3): 405-414.
- [38] Kawamatawong T, Apiwattanaporn A, Siricharoonwong W. Serum inflammatory biomarkers and clinical outcomes of COPD exacerbation caused by different pathogens [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2017, 12: 1625-1630.
- [39] Creamer A W, Kent A E, Albur M. Procalcitonin in respiratory disease: use as a biomarker for diagnosis and guiding antibiotic therapy [J]. *Breathe (Sheff)*, 2019, 15(4): 296-304.
- [40] Mathioudakis A G, Chatzimavridou-Grigoriadou V, Corlateanu A, *et al.* Procalcitonin to guide antibiotic administration in COPD exacerbations: a meta-analysis [J]. *Eur Respir Rev*, 2017, 26(143): 160073.
- [41] de Jong E, van Oers J A, Beishuizen A, *et al.* Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16: 819-827.
- [42] Fermont J M, Masconi K L, Jensen M T, *et al.* Biomarkers and clinical outcomes in COPD: a systematic review and meta-analysis [J]. *Thorax*, 2019, 74(5): 439-446.
- [43] Kim T H, Oh D K, Oh Y M, *et al.* Fibrinogen as a potential biomarker for clinical phenotype in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(9): 5260-5268.
- [44] Miller B E, Tal-Singer R, Rennard S I, *et al.* Plasma fibrinogen qualification as a drug development tool in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193(6): 607-613.
- [45] Hyun D, Lee J H, Oh Y, *et al.* Association of plasma fibrinogen concentrations and blood eosinophil counts with clinical phenotypes of COPD [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2019, 23(9): 1035-1041.
- [46] Kesimer M, Ford A A, Ceppe A, *et al.* Airway mucin concentration as a marker of chronic bronchitis [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(10): 911-922.
- [47] Woodruff P G, Barr R G, Bleecker E, *et al.* Clinical significance of symptoms in smokers with preserved pulmonary function [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(19): 1811-1821.
- [48] Bonser L R, Zlock L, Finkbeiner W, *et al.* Epithelial

- tethering of MUC5AC-rich mucus impairs mucociliary transport in asthma [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(6): 2367-2371.
- [49] Yuan S, Hollinger M, Lachowicz-Scroggins M E, et al. Oxidation increases mucin polymer cross-links to stiffen airway mucus gels [J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(276): 276ra27.
- [50] Sandhaus R A, Turino G, Brantly M L, et al. The diagnosis and management of alpha-1 antitrypsin deficiency in the adult [J]. *Chronic Obstr Pulm Dis* (Miami), 2016, 3(3): 668-682.
- [51] Chapman K R, Burdon J G, Piitulainen E, et al. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe alpha1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo- controlled trial [J]. *Lancet*, 2015, 386(9991): 360-368.
- [52] Hao W D, Li M X, Zhang C L. et al. Inflammatory mediators in exhaled breath condensate and peripheral blood of healthy donors and stable COPD patients [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2019, 41(2): 224-230.
- [53] Koc A, Goksel T, Pelit L, et al. cfDNA in exhaled breath condensate (EBC) and contamination by ambient air: toward volatile biopsies [J]. *J Breath Res*, 2019, 13(3): 036006.
- [54] Majewski S, Tworek D, Szewczyk K, et al. Epithelial alarmin levels in exhaled breath condensate in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a pilot study [J]. *Clin Respir J*, 2019, 13(10): 652-656.
- [55] de Broucker V, Hulo S, Cherot-Kornobis N, et al. Increased levels of 8-isoprostane in EBC of NO₂-exposed rats [J]. *J Toxicol Environ Health A*, 2015, 78(11): 666-670.
- [56] Sun C, Zhou T Y, Xie G Q, et al. Proteomics of exhaled breath condensate in stable COPD and non-COPD controls using tandem mass tags (TMTs) quantitative mass spectrometry: a pilot study [J]. *J Proteomics*, 2019, 206: 103392.
- [57] Davis M D, Montpetit A J. Exhaled breath condensate: an update [J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2018, 38(4): 667-678.
- [58] Szymczak I, Wieczfinska J, Pawliczak R. Molecular background of miRNA role in asthma and COPD: an updated insight [J]. *Biomed Res Int*, 2016, 7802521.
- [59] Liu X, Qu J, Xue W, et al. Bioinformatics-based identification of potential micro RNA biomarkers in frequent and non-frequent exacerbators of COPD [J]. *Int J Chron Obstructive Pulm Dis*, 2018, 13: 1217-1228.
- [60] Fujita Y, Araya J, Ito S, et al. Suppression of autophagy by extracellular vesicles promotes myofibroblast differentiation in COPD pathogenesis [J]. *J Extracell Vesicles*, 2015, 4: 28388.
- [61] Osei E T, Florez-Sampedro L, Tasena H, et al. mi R-146a plays an essential role in the aberrant epithelial-fibroblast crosstalk in COPD [J]. *Eur Respir J*, 2017, 49: 1602538.
- [62] Lacedonia D, Palladino G P, Foschino-Barbaro M P, et al. Expression profiling of miRNA- 145 and miRNA-338 in serum and sputum of patients with COPD, asthma, and asthma-COPD overlap syndrome phenotype [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2017, 12: 1811-1817.
- [63] Ferrari R, Caram L M, Tanni S E, et al. The relationship between Vitamin D status and exacerbation in COPD patients- a literature review [J]. *Respir Med*, 2018, 139: 34-38.
- [64] Kim C, Jung J Y, Kim Y S, et al. Vitamin D deficiency is associated with rapid decline in exercise capacity in male patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Respiration*, 2016, 91(5): 351-358.
- [65] Jolliffe D A, Greenberg L, Hooper R L, et al. Vitamin D to prevent exacerbations of COPD: systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials [J]. *Thorax*, 2019, 74(4): 337-345.
- [66] Moradi N, Fadaei R, Ahmadi R, et al. Role of serum MMP-9 levels and vitamin D receptor polymorphisms in the susceptibility to coronary artery disease: an association study in Iranian population [J]. *Gene*, 2017, 628: 295-300.
- [67] Li F, Zhang A, Shi Y, et al. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ prevents the differentiation of human lung fibroblasts via microRNA-27b targeting the vitamin D receptor [J]. *Int J Mol Med*, 2015, 36(4): 967-974.
- [68] Brusselle G, Pavord I D, Landis S, et al. Blood Eosinophil Levels as a Biomarker in COPD [J]. *Respir Med*, 2018, 138: 21-31.
- [69] Hastie A T, Alexis N E, Doerschuk C, et al. Blood eosinophils poorly correlate with sputum eosinophils, and have few associations with spirometry, clinical and quantitated computed tomography measures compared to sputum eosinophils in the SPIROMICS cohort [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193: A6168.
- [70] Oshagbemi O A, Burden A M, Braeken D C W, et al. Stability of blood eosinophils in patients with chronic obstructive pulmonary disease and in control subjects, and the impact of sex, age, smoking, and baseline counts [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195(10): 1402-1404.
- [71] Gibson P G. Variability of blood eosinophils as a biomarker in asthma and COPD [J]. *Respirology*, 2018,

- 23 (1): 12-13.
- [72] Siddiqui S H, Pavord I D, Barnes N C, *et al.* Blood Eosinophils: A biomarker of COPD exacerbation reduction with inhaled corticosteroids [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018, 13: 3669-3676.
- [73] Vedel-Krogh S, Nielsen S F, Lange P, *et al.* Blood eosinophils and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: the copenhagen general population study [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193(9): 965-974.
- [74] Bafadhel M, Peterson S, De Blas M A, *et al.* Predictors of exacerbation risk and response to budesonide inpatients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials [J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(2): 117-126.
- [75] Cheng S L. Blood eosinophils and inhaled corticosteroids in patients with COPD: systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018, 13: 2775-2784.
- [76] Stockley R A, Halpin D M G, Celli B R, *et al.* Chronic obstructive pulmonary disease biomarkers and their interpretation [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 199(10): 1195-1204.
- [77] Bafadhel M, Peterson S, De Blas M A, *et al.* Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials [J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(2): 117-126.
- [78] Vestbo J, Papi A, Corradi M, *et al.* Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2017, 389(10082): 1919-1929.
- [79] Papi A, Vestbo J, Fabbri L, *et al.* Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2018, 391(10125): 1076-1084.
- [80] Lipson D A, Barnhart F, Brealey N, *et al.* Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(18): 1671-1680.
- [81] Papaioannou A I, Kostikas K, Papaportfyriou A, *et al.* Emphysematous phenotype is characterized by low blood eosinophils: a cross-sectional study [J]. *COPD*, 2017, 14(6): 635-640.
- [82] Turato G, Semenzato U, Bazzan E, *et al.* Blood eosinophilia does not reflect tissue eosinophils nor worsen clinical outcomes in COPD [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 197(9): 1216-1219.
- [83] Roche N, Chapman K R, Vogelmeier C F, *et al.* Blood eosinophils and response to maintenance chronic obstructive pulmonary disease treatment: data from the FLAME trial [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195(9): 1189-1197.
- [84] Zysman M, Deslee G, Caillaud D, *et al.* Relationship between blood eosinophils, clinical characteristics, and mortality in patients with COPD [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2017, 12: 1819-1824.
- [85] Bafadhel M, Pavord I D, Russell R E K. Eosinophils in COPD: just another biomarker [J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5(9): 747-759.
- [86] Bel E H, Ten Brinke A. New Anti-Eosinophil Drugs for Asthma and COPD: Targeting the Trait! [J]. *Chest*, 2017, 152(6): 1276-1282.
- [87] 杜丽芬, 胡建武, 卢立, 等. 白藜芦醇对烟熏和脂多糖诱导大鼠慢性阻塞性肺疾病的改善及肺 Derlin-1 蛋白的调控作用 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(8): 1865-1869.
- [88] 李永锋, 许志强, 韩鹏, 等. 橘红痰咳液联合乙酰半胱氨酸治疗慢性阻塞性肺疾病的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(6): 107-111.
- [89] 旷晓燕. 参麦注射液联合沙美特罗替卡松治疗慢性阻塞性肺疾病合并呼吸衰竭的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(4): 440-444.