血清 CXCR4 联合 IL-17A 可预测慢性阻塞性肺疾病合并Ⅱ型呼吸衰竭患者的预后

王刚[1] 梁新乐[2] 柳馨[3] 马子越[4]

[1]西安交通大学第一附属医院榆林医院重症医学科,陕西榆林 719000;[2] 延安大学附属医院呼吸与危重症医学科,陕西延安 716000;[3] 西安交通大学第一附属医院榆林医院呼吸与危重症医学科,陕西榆林 719000;[4] 榆林市第一医院呼吸与危重症医学科;陕西榆林 718000

摘要 目的:探究慢性阻塞性肺疾病(COPD)合并Ⅱ型呼吸衰竭患者血清 CXC 趋化因子受体 4(CXCR4)、白细胞介素-17A(IL-17A)水平及其对预后的预测价值。方法:收集 80 例 COPD 合并Ⅱ型呼吸衰竭稳定期患者的临床资料,根据入院治疗 28 d 内临床症状是否缓解分为预后良好组(46 例)和预后不良组(34 例)。采用 logistic 回归分析影响 COPD 合并Ⅱ型呼吸衰竭患者预后不良的因素,Pearson 法分析血清 CXCR4、IL-17A 与患者临床资料的相关性。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 CXCR4 及 IL-17A 表达对 COPD 合并Ⅱ型呼吸衰竭患者预后不良的预测价值。结果:与预后良好组比较,预后不良组患者的呼吸频率增加,血清 CXCR4 及 IL-17A 表达上调,用力肺活量占预计值百分比(FVC% pred)、第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV_1% pred)降低(P 均 <0.05)。呼吸频率增加、血清 CXCR4、IL-17A 表达增加、FVC% pred、FEV_1% pred 降低为患者预后不良的危险因素(P 均 <0.05)。COPD 合并Ⅱ型呼吸衰竭患者血清 CXCR4、IL-17A 水平与呼吸频率呈正相关,与 FVC% pred、FEV_1% pred 呈负相关(P 均 <0.05)。血清 CXCR4、IL-17A 联合预测 COPD 合并Ⅱ型呼吸衰竭患者预后不良的曲线下面积显著大于血清 CXCR4($Z=2.097$,$P=0.036$)、IL-17A($Z=2.250$,$P=0.024$)单独预测。结论:血清CXCR4及 IL-17A 联合检测对 COPD 合并Ⅱ型呼吸衰竭患者预后有预测价值。

关键词 慢性阻塞性肺疾病;Ⅱ型呼吸衰竭;血清 CXC 趋化因子受体 4;白细胞介素-17A;预后

中图分类号 R563 **文献标识码** A DOI 10.11768/nkjwzzzz20250508

Serum CXCR4 and IL-17A may predict prognosis of patients with chronic obstructive pulmonary disease complicated with type Ⅱ respiratory failure

WANG Gang[1], *LIANG Xin-le*[2], *LIU Xin*[3], *MA Zi-yue*[4]. [1]*Department of Critical Care Medicine, Yulin Hospital, First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Shanxi Yulin 719000, China*; [2]*Department of Respiratory and Critical Care, Yan'an University Affiliated Hospital, Shanxi Yan'an 716000, China*; [3]*Department of Respiratory and Critical Care, Yulin Hospital, First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Shanxi Yulin 719000, China*; [4]*Department of Respiratory and Critical Care, Yulin First Hospital, Shanxi Yulin 718000, China*

Corresponding author: MA Zi-yue, E-mail: 893177331@qq.com

Abstract Objective: To explore the serum levels of CXC chemokine receptor 4 (CXCR4) and interleukin-17A (IL-17A) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) complicated with type Ⅱ respiratory failure and the predictive value of prognosis. Methods: The clinical data of 80 patients with COPD complicated with type Ⅱ respiratory failure in stable stage were collected. According to whether the clinical symptoms were relieved within 28 days after admission, they were grouped into good prognosis group (46 cases) and poor prognosis group (34 cases). Logistic regression was used to analyze the influencing factors of poor prognosis in patients with COPD complicated with type Ⅱ respiratory failure. Pearson method was used to analyze the correlation between serum CXCR4 and IL-17A with clinical data of patients. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of serum CXCR4 and IL-17A expression in patients with COPD complicated with type Ⅱ respiratory failure. Results: Compared with the good prognosis group, the respiratory rate of the poor prognosis group increased, the expression of serum CXCR4 and IL-17A was up-regulated, and the forced vital capacity as a percentage of predicted value (FVC% pred) and forced expiratory volume in the first second as a percentage of predicted value (FEV_1% pred) decreased (all $P<0.05$). Increased respiratory rate, increased expression of serum IL-17A and CXCR4, and decreased FVC% pred and FEV_1% pred were risk factors for poor prognosis (all $P<0.05$). The serum levels of CXCR4 and IL-17A in patients with COPD complicated with type Ⅱ respiratory failure were pos-

通信作者:马子越,E-mail:893177331@qq.com,陕西省榆林市绥德县文化路 59 号

itively correlated with respiratory rate, and negatively correlated with FVC% pred and FEV_1% pred (all $P < 0.05$). The area under the curve of serum CXCR4 and IL-17A in predicting the poor prognosis of patients with COPD complicated with type Ⅱ respiratory failure was greatly larger than that of serum CXCR4 ($Z = 2.097$, $P = 0.036$) and IL-17A ($Z = 2.250$, $P = 0.024$) alone. Conclusion: The combined detection of serum CXCR4 and IL-17A have predictive value for the prognosis of patients with COPD complicated with type Ⅱ respiratory failure.

Key words Chronic obstructive pulmonary disease; Type Ⅱ respiratory failure; Chemokine C-X-C receptor 4; Interleukin-17A; Prognosis

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease,COPD)是一种常见的慢性呼吸道疾病,据报道,全世界有超过 1.745 亿 COPD 患者[1]。COPD 患者呼吸困难可引起缺氧伴二氧化碳潴留,易发展为呼吸急危重症——COPD 合并Ⅱ型呼吸衰竭,威胁患者生命[2]。血清 CXC 趋化因子受体 4(chemokine C-X-C receptor 4,CXCR4)是表达最广泛的趋化因子受体,参与细胞分化、迁移、受损修复等多种生理病理过程。COPD 患者血清中 CXCR4 呈高表达,影响肺成纤维细胞和单核源性巨噬细胞的迁移,可能在 COPD 急性加重期发挥重要作用[3,4]。黄芪甲苷 IV 通过抑制血清 CXCR4 表达减轻炎症反应,改善 COPD 病情[5]。白细胞介素-17A(interleukin-17A,IL-17A)是一种常见的促炎细胞因子,Xiong[6]、Li[7]等报道了 IL-17A 在 COPD 患者中的表达上调,与淋巴细胞新生、免疫反应相关。本研究旨在探究 COPD 合并Ⅱ型呼吸衰竭患者血清 CXCR4、IL-17A 水平及其对预后的评估价值。

资料与方法

1. 研究对象:选取 2021 年 2 月至 2023 年 9 月西安交通大学第一附属医院收治 COPD 合并Ⅱ型呼吸衰竭稳定期患者为观察对象,年龄 41 ~ 80 岁,COPD 病程 2 ~ 6 年,Ⅱ型呼吸衰竭病程 1 ~ 5 年。纳入标准:①符合 COPD 相关诊断标准[8];②符合Ⅱ型呼吸衰竭的相关诊断标准[9];③精神正常,能够自主呼吸。排除标准:①上呼吸道受损;②患有重要脏器重大疾病、恶性肿瘤、其他急慢性感染疾病;③合并哮喘、支气管扩张等其他呼吸系统疾病;④相关药物过敏史,近期相关治疗药物、影响肺功能指标药物服用史;⑤孕期或哺乳期。本研究经医院医学伦理委员会审批(2021008),患者或家属知情并签署同意书。

2. 治疗与分组:所有患者均采用祛痰止咳、糖皮质激素抗感染、纠正电解质与酸碱平衡、支气管扩张等常规治疗,若入院治疗 28 d 内需要机械通气,呼吸衰竭难以纠正,发生心力衰竭、心绞痛、心肌梗死、全因死亡等事件,归为预后不良组,否则归为预后良好组。

3. 血清 CXCR4、IL-17A 表达水平的测定:患者入院次日,采集空腹外周静脉血 5 mL,采用酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay,ELISA)测定血清 CXCR4、IL-17A 表达水平。向包被单抗的微孔中加入血清样本、辣根过氧化物酶标记的亲和素,形成抗体-抗原-酶标抗体复合物,孵育后洗去非结合成分。加入显色底物孵育 10 min 后加入终止液终止显色。450 nm 处测定反应孔样品的吸光度,并计算出样本中血清 CXCR4、IL-17A 的浓度。具体操作流程详见 CXCR4 ELISA 试剂盒(购自天津越腾生物技术有限公司,货号:YT-H11914)、IL-17A ELISA 试剂盒(购自英国 Abcam 公司,货号:ab216167)说明书。

4. 临床指标的测定:治疗前,使用二氧化碳检测仪测试入组当天患者呼吸频率;肺功能测试仪测试用力肺活量占预计值百分比(forced vital capacity as a percentage of predicted value,FVC% pred)、第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比(forced expiratory volume in the first second as a percentage of predicted value,FEV_1% pred)。二氧化碳检测仪购自上海聚幕医疗器械有限公司(型号:KMI800),肺功能测试仪购自安徽电子科学研究所(型号:FGC-A +)。

5. 统计学分析:采用 SPSS 26.0 统计学软件进行分析,符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较使用独立样本 t 检验;计数资料用例数(%)表示,组间比较采用卡方检验。Logistic 回归分析影响 COPD 合并Ⅱ型呼吸衰竭患者预后的因素。使用 Pearson 法分析血清 CXCR4、IL-17A 与患者临床资料的相关性。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线分析血清 CXCR4 及 IL-17A 对患者预后不良的预测价值。以 $P < 0.05$

为差异有统计学意义。

结 果

1. 基线资料：共入选 80 例 COPD 合并Ⅱ型呼吸衰竭稳定期患者，其中预后不良组 34 例，预后良好组 46 例。2 组在性别比例、吸烟史、年龄、体重指数（body mass index，BMI）、COPD 病程、Ⅱ型呼吸衰竭病程方面比较，差异无统计学意义（P 均 > 0.05），具有可比性，见表 1。

2. 不同预后患者临床指标：与预后良好组相比，预后不良组患者的呼吸频率增加，而 FVC% pred、FEV_1% pred 降低（P 均 <0.05），见表 2。

3. 血清 CXCR4、IL-17A 表达水平：与预后良好组相比，预后不良组患者血清 CXCR4、IL-17A 表达上调（P 均 <0.05），见表 3。

4. 影响 COPD 合并Ⅱ型呼吸衰竭患者预后的因素：以 COPD 合并Ⅱ型呼吸衰竭患者预后状况（不良 =1，良好 =0）为因变量，以上述表中具有显著性差异的因素作为自变量，包括呼吸频率、FVC% pred、FEV_1% pred、血清 CXCR4 及 IL-17A 表达（均为实测值），行多因素 logistic 回归分析，结果显示，呼吸频率增加、FVC% pred、FEV_1% pred 降低、血清 CXCR4、IL-17A 表达升高为患者预后不良的危险因素（P 均 <0.05），见表 4。

表 1 2 组基线资料比较

项目	预后良好组（n =46）	预后不良组（n =34）	t/χ^2 值	P 值
男性[例（%）]	26（56.52）	21（61.76）	0.222	0.638
吸烟史[例（%）]	10（21.74）	13（38.24）	2.597	0.107
年龄（岁，$\bar{x} \pm s$）	61.38 ± 4.57	62.25 ± 5.14	0.798	0.427
BMI（kg/m^2，$\bar{x} \pm s$）	24.29 ± 1.74	23.78 ± 1.98	1.222	0.225
COPD 病程（年，$\bar{x} \pm s$）	3.87 ± 1.21	4.35 ± 1.93	1.364	0.176
Ⅱ型呼吸衰竭病程（年，$\bar{x} \pm s$）	2.74 ± 0.82	3.13 ± 1.16	1.763	0.082

表 2 不同预后患者临床指标比较（$\bar{x} \pm s$）

项目	预后良好组（n =46）	预后不良组（n =34）	t/χ^2 值	P 值
呼吸频率（次/min）	28.68 ± 3.78	31.49 ± 4.52	3.023	0.003
FVC% pred（%）	47.09 ± 4.96	43.50 ± 4.85	3.230	0.002
FEV_1% pred（%）	51.78 ± 5.63	44.39 ± 5.12	6.029	<0.001

表 3 2 组血清 CXCR4、IL-17A 水平比较（pg/mL，$\bar{x} \pm s$）

项目	预后良好组（n =46）	预后不良组（n =34）	t/χ^2 值	P 值
CXCR4	16.38 ± 1.67	19.64 ± 2.19	7.557	<0.001
IL-17A	86.57 ± 3.15	92.31 ± 3.38	7.811	<0.001

表 4 多因素 logistics 回归分析影响患者预后不良的因素

因素	β 值	SE 值	$Wald\chi 2$ 值	OR 值	95% 置信区间	P 值
呼吸频率	0.514	0.243	4.475	1.672	1.038 ~ 2.692	0.034
FVC% pred	−0.207	0.075	7.619	0.813	0.702 ~ 0.942	0.006
FEV_1% pred	−0.478	0.142	11.333	0.620	0.469 ~ 0.819	0.001
CXCR4	0.953	0.384	6.162	2.594	1.222 ~ 5.506	0.013
IL-17A	1.158	0.228	25.816	3.185	2.037 ~ 4.980	<0.001

5. 血清 CXCR4、IL-17A 与 COPD 合并Ⅱ型呼吸衰竭患者临床资料的相关性：COPD 合并Ⅱ型呼吸衰竭患者血清 CXCR4、IL-17A 表达与呼吸频率呈正相关，与 FVC% pred、FEV_1% pred 呈负相关（P 均 <0.05），见表 5。

表 5 血清 CXCR4、IL-17A 与患者临床资料的相关性

因素	CXCR4		IL-17A	
	r 值	P 值	r 值	P 值
呼吸频率	0.532	<0.001	0.618	<0.001
FVC% pred	−0.639	<0.001	−0.653	<0.001
FEV_1% pred	−0.607	<0.001	−0.548	<0.001

6. 血清 CXCR4、IL-17A 预测 COPD 合并Ⅱ型呼吸衰竭患者预后的 ROC 分析：血清 CXCR4、IL-17A 联合预测 COPD 合并Ⅱ型呼吸衰竭患者预后不良的曲线下面积显著大于 CXCR4（$Z=2.097$，$P=0.036$），IL-17A（$Z=2.250$，$P=0.024$）单独预测，见表 6、图 1。

表 6 血清 CXCR4、IL-17A 预测患者预后不良的 ROC 曲线

指标	曲线下面积	95% 置信区间	截断值	敏感度（%）	特异性（%）	P 值
CXCR4	0.897	0.823-0.962	17.676 pg/mL	94.10	76.10	<0.001
IL-17A	0.879	0.803-0.945	89.439 pg/mL	91.20	76.10	<0.001
CXCR4 + IL-17A	0.973	0.944-1.000	-	85.30	97.80	<0.001

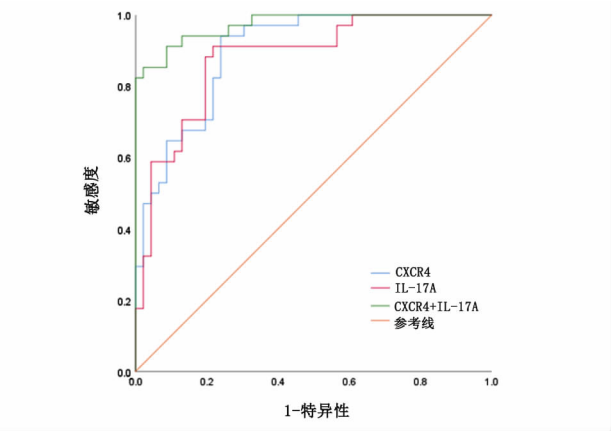

图 1 血清 CXCR4、IL-17A 预测患者预后不良的 ROC 曲线

讨 论

肺部具有复杂的结构，结构细胞与浸润到肺组织的免疫细胞不断发生相互作用以维持肺部稳态[10]。COPD 病症涉及下气道和肺实质的炎症和重塑，浸润肺部的炎症细胞影响结构细胞的存活、增殖、迁移和分化。与此同时，肺结构的改变也可以改变和延续慢性炎症[11]。若不及时治疗，长期的肺部高负荷运行将进一步引发Ⅱ型呼吸衰竭，造成患者死亡。趋化因子受体是趋化因子蛋白超家族的成员，可以与一种或多种趋化因子结合并进行信号转导，CXCR4 是成纤维细胞的主要趋化因子受体，其唯一配体为 CXC 基序配体（CXC motif ligand，CXCL）12，在形态发生、血管生成和免疫反应中起着重要的调节作用[12]。李黎明等[13]发现，稳定期 COPD 患者血清 CXCR4 表达高于健康对照组，与 FEV_1、FEV_1/FVC 水平呈负相关。Tian 等[14]研究表明，与正常小鼠相比，急性肺损伤小鼠肺组织及肺浸润巨噬细胞中 CXCR4 的表达显著增加，而敲低 CXCR4，发现丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）和核因子-κB（nuclear factor-κB，NF-κB）信号通路的激活被抑制，进而巨噬细胞中炎症细胞因子的表达降低，这使得 CXCR4 具有潜在的急性肺损伤临床治疗价值。Shen 等[15]经体外实验发现，血清 CXCR4 的低表达能够反馈调节微小 RNA（microRNA，niR）-301a-5p/CXCL12 轴进而减弱肺成纤维细胞和巨噬细胞的迁移，降低 MAPK 和蛋白激酶 B（protein kinase B，AKT）的磷酸化水平，这可能有助于 COPD 急性加重期病情的缓解。一种名为曲尼司特的药物通过抑制血清 CXCR4 的表达下调 Janus 激酶/信号传导子及转录激活子信号相关蛋白表达，显著减少炎症因子分泌及细胞凋亡，有助于改善 COPD 引起的肺部损伤[16]。本研究中，COPD 合并Ⅱ型呼吸衰竭患者血清 CXCR4 表达上调，呼吸频率增加，而 FVC% pred、FEV_1% pred 降低，均是患者预后不良的危险因素。血清 CXCR4 高表达可能与患者预后不良有关，推测 CXCR4 通过相关信号通路上调炎症因子表达，介导炎症反应、促进肺部炎症细胞迁移及浸润，加剧肺部细胞损伤，最终导致 COPD 合并Ⅱ型呼吸衰竭患者预后不良[12, 15, 16]。COPD 合并Ⅱ型呼吸衰竭患者血清 CXCR4 与呼吸频率呈正相关，与 FVC% pred、FEV_1% pred 呈负相关，提示 CXCR4 可能通过影响肺功能参与预后不良进程。

IL-17 细胞因子家族是影响免疫反应平衡的一类细胞因子，整个家族由 6 个相关蛋白组成，分别命名为 IL-17A～F，是自身免疫、过敏和感染等多种疾病的关键炎症介质，IL-17A 是该家族的典型成员[17]。Rahmawati 等[18]发现，哮喘患者的 IL-17A 水平高于健康对照者，原代人气道上皮细胞中，IL-17A 预处理能够诱导炎症，促进杯状细胞分化和黏液生成，增加气道阻塞，同时也能促进上皮细胞膜破裂进而破坏上皮屏障。Ding 等[19]发现，铜绿假单胞菌气道感染增加了 COPD 患者和 COPD 小鼠模型肺中 IL-17A 的表达，而 IL-17A 信号阻断显著降低了促炎细胞因子 IL-1β、IL-18、肿瘤坏死因子 α、血清 CXCL1、CXCL15 和基质金属蛋白酶-9 的表达，提高

抗炎细胞因子 IL-10 和 IL-1 受体 A 的表达，显著减少肺部多形核白细胞浸润和细菌负荷，有效改善了肺部功能。Camargo 等[20]表示，抑制 IL-17 通过调节 NF-kB 和 FOXP3 表达来调节哮喘 COPD 重叠小鼠相关炎性细胞因子的产生，降低细胞外基质的重塑和氧化应激。Chu 等[21]研究表明，COPD 小鼠肺组织中 IL-17A 表达高于健康小鼠，IL-17A 能够促进 CCAAT/增强子结合蛋白 β 表达调控钙黏蛋白、波形蛋白表达，进而诱导小鼠支气管上皮-间充质转化，通过调节宿主的防御和炎症反应来影响远期呼吸结局。本研究中，预后不良组患者的 IL-17A 表达上调，IL-17A 表达与呼吸频率、FVC% pred、FEV_1% pred 相关，是 COPD 合并Ⅱ型呼吸衰竭患者预后不良的危险因素，推测 IL-17A 高表达可能通过调节相关信号通路激活炎症细胞因子表达，诱导细胞炎症、增加肺部浸润，破坏气道参数等加剧 COPD 合并Ⅱ型呼吸衰竭患者预后不良[18~21]。提示 IL-17A 对 COPD 合并Ⅱ型呼吸衰竭患者预后有评估价值。

本研究显示，血清 CXCR4、IL-17A 联合预测 COPD 合并Ⅱ型呼吸衰竭患者预后不良的曲线下面积显著大于其各自单独预测，提示血清 CXCR4、IL-17A 联合检测有助于临床准确判断预后。然而，本研究为单中心研究，仅纳入 COPD 合并Ⅱ型呼吸衰竭患者，并以预后状况进行分组，未纳入 COPD 非Ⅱ型呼吸衰竭或健康人群作为对照，且纳入样本量较小，部分结果可能存在偏倚，仍需在更大规模的病例样本中进行验证。此外，血清 CXCR4、IL-17A 参与 COPD 合并Ⅱ型呼吸衰竭的具体机制尚不清楚，未来将进一步进行两者的功能验证，以明确血清 CXCR4、IL-17A 与 COPD、呼吸衰竭的关系，开发靶向治疗药物。

参 考 文 献

1 GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global regional and national incidence prevalence and years lived with disability for 310 diseases and injuries 1990-2015: a systematic analysis for the global burden of disease study 2015[J]. Lancet,2016,388(10053):1545-1602.

2 黄斌，覃超群，林惠旻，等. 经鼻高流量湿化氧疗在慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并Ⅱ型呼吸衰竭患者中的临床疗效[J]. 内科急危重症杂志，2023，29(5)：381-385.

3 单亚娟，许庆，戴嵩. 小青龙合剂内服联合沙美特罗替卡松雾化吸入治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期临床观察[J]. 实用中医药杂志，2023，39(12)：2343-2346.

4 何雪，曾慧卉，陈燕. 内皮祖细胞与慢性阻塞性肺疾病：从基础研究到临床应用[J]. 中南大学学报(医学版)，2024，49(12)：1966-1972.

5 Zhang X,Li X,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.

6 Xiong J,Zhou L,Tian J,et al. Cigarette smoke-induced lymphoid neogenesis in COPD involves IL-17/RANKL pathway[J]. Front Immunol,2021,11(1):588522-588535.

7 Li D,Wang T,Ma Q,et al. IL-17A promotes epithelial ADAM9 expression in cigarette smoke-related COPD[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis,2022,17(1):2589-2602.

8 中华医学会，中华医学会杂志社，中华医学会全科医学分会，等. 慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南(2018 年)[J]. 中华全科医师杂志，2018，17(11)：856-870.

9 林果为，王吉耀，葛均波. 实用内科学(上册)[M]. 第 15 版. 北京：人民卫生出版社. 2017：1370-1372.

10 李晶晶，柳琴文，王文涛，等. 慢加急性肝衰竭合并肺部感染危险因素及预后分析[J]. 内科急危重症杂志，2023，29(5)：386-392.

11 Henrot P,Prevel R,Berger P,et al. Chemokines in COPD: from implication to therapeutic use[J]. Int J Mol Sci,2019,20(11):2785-2810.

12 Mousavi A. CXCL12/CXCR4 signal transduction in diseases and its molecular approaches in targeted-therapy[J]. Immunol Lett,2020,217(1):91-115.

13 李黎明，梁利，潘云. 稳定期慢性阻塞性肺疾病患者血清 SDF-1、CXCR4 表达及与肺功能和 CAT 评分的关系[J]. 中国医师杂志，2019，21(5)：743-745.

14 Tian X,Xie G,Xiao H,et al. CXCR4 knockdown prevents inflammatory cytokine expression in macrophages by suppressing activation of MAPK and NF-κB signaling pathways[J]. Cell Biosci,2019,9(1):55-62.

15 Shen W,Weng Z,Fan M,et al. Mechanisms by which the MBD2/miR-301a-5p/CXCL12/CXCR4 pathway regulates acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis,2020,15(1):2561-2572.

16 Lou Y,Huang Z,Wu H,et al. Tranilast attenuates lipopolysaccharide-induced lung injury via the CXCR4/JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. Mol Med Rep,2022,26(1):220-228.

17 Ritzmann F,Lunding LP,Bals R,et al. IL-17 cytokines and chronic lung diseases[J]. Cells,2022,11(14):2132-2147.

18 Rahmawati SF,Vos R,Bos IST,et al. Function-specific IL-17A and dexamethasone interactions in primary human airway epithelial cells[J]. Sci Rep,2022,12(1):11110-11112.

19 Ding F,Han L,Fu Q,et al. IL-17 aggravates pseudomonas aeruginosa airway infection in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Front Immunol,2022,12(1):811803-811817.

20 Camargo LDN,Righetti RF,de Almeida FM,et al. Modulating asthma-COPD overlap responses with IL-17 inhibition[J]. Front Immunol,2023,14(1):1271342-1271358.

21 Chu S,Ma L,Wu Y,et al. C-EBPβ mediates in cigarette/IL-17A-induced bronchial epithelial-mesenchymal transition in COPD mice[J]. BMC Pulm Med,2021,21(1):376-386.

(2024-08-24 收稿 2025-05-20 修回)