

AECOPD 患者外周血单个核细胞中 miR-128-3p 和 TLR4 表达的相关性及临床意义*

李瑞琪¹ 韩宝华¹ 杨文¹ 裴燕¹

[摘要] **目的:** 研究慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者外周血单个核细胞(PBMCs)中微小RNA(miR)-128-3p、Toll样受体4(TLR4)表达的相关性及临床意义。**方法:** 选择2020年1月—2022年2月期间在我科住院治疗的122例AECOPD患者作为AECOPD组,在我科门诊就诊的140例稳定期COPD患者作为稳定期COPD组,在我院体检的110例志愿者作为对照组。检测PBMCs中miR-128-3p、TLR4的mRNA表达水平及实验室指标白细胞计数(WBC)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、血沉(ESR),评价AECOPD患者的短期预后、结局包括存活和死亡。**结果:** AECOPD组PBMCs中miR-128-3p、TLR4的mRNA表达水平及WBC、hs-CRP、ESR水平均高于稳定期COPD组和对照组($P < 0.05$);AECOPD组PBMCs中miR-128-3p、TLR4的mRNA表达水平呈正相关,miR-128-3p、TLR4的mRNA表达水平与WBC、hs-CRP、ESR水平呈正相关;AECOPD组中死亡患者PBMCs中miR-128-3p、TLR4的mRNA表达水平高于存活患者($P < 0.05$),WBC、hs-CRP、ESR水平与存活患者比较均差异无统计学意义($P > 0.05$);经ROC曲线分析,PBMCs中miR-128-3p、TLR4的mRNA表达水平能区别AECOPD与稳定期COPD、预测AECOPD患者的预后。**结论:** AECOPD患者PBMCs中miR-128-3p、TLR4的表达上调且具有正相关关系,两者共同参与AECOPD的病情加重及预后恶化。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病急性加重期;微小RNA-128-3p;Toll样受体4;预后

DOI: 10.13201/j.issn.1009-5918.2022.09.011

[中图分类号] R563.9 **[文献标志码]** A

Correlation and clinical significance of miR-128-3p and TLR4 expression in peripheral blood mononuclear cells of patients with AECOPD

LI Ruiqi HAN Baohua YANG Wen PEI Yan

(Department of EICU, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei, 075061, China)

Corresponding author: HAN Baohua, E-mail: 925434154@qq.com

Abstract Objective: To study the correlation and clinical significance of the expression of microRNA(miR)-128-3p and toll like receptor 4(TLR4) in peripheral blood mononuclear cells(PBMCs) of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease(AECOPD). **Methods:** One hundred and twenty-two patients with AECOPD hospitalized in our department from January 2020 to February 2022 were selected as AECOPD group, 140 patients with stable COPD treated in our outpatient department as stable COPD group, and 110 volunteers examined in our hospital as control group. The mRNA expression levels of miR-128-3p and TLR4 in PBMCs and laboratory indexes such as white blood cell count(WBC), high-sensitivity C-reactive protein(hs-CRP) and erythrocyte sedimentation rate(ESR) were detected. The short-term prognosis of AECOPD patients was evaluated and the outcome including survival and death. **Results:** The mRNA expression levels of miR-128-3p and TLR4 in PBMCs and the levels of WBC, hs-CRP and ESR of AECOPD group were higher than those in stable COPD group and control group($P < 0.05$). In AECOPD group, the mRNA expression levels of miR-128-3p and TLR4 in PBMCs were positively correlated, and the mRNA expression levels of miR-128-3p and TLR4 were positively correlated with the levels of WBC, hs-CRP and ESR. In AECOPD group, the mRNA expression levels of miR-128-3p and TLR4 in PBMCs of dead patients were higher than those of surviving patients($P < 0.05$), and there was no difference of WBC, hs-CRP and ESR between dead patients and surviving patients($P > 0.05$). By ROC curve analysis, the mRNA expression levels of miR-128-3p and TLR4 in peripheral blood can distinguish AECOPD from stable COPD and predict the prognosis of AECOPD patients. **Conclusion:** The expressions of miR-128-3p and TLR4 in PBMCs of patients with AECOPD are up-regulated and positively correlated. Both of them are involved

*基金项目:河北省2022年度医学科学研究课题计划(No:20220030)

¹河北北方学院附属第一医院 EICU(河北张家口,075061)

通信作者:韩宝华,E-mail:925434154@qq.com

in the aggravation of AECOPD and the deterioration of prognosis.

Key words acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; microRNA-128-3p; toll like receptor 4; prognosis

慢性阻塞性肺疾病急性加重期(acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)是 COPD 的呼吸症状急性恶化并需要额外治疗,通常需要住院治疗且住院期间的病死率达到 8%~10%,严重威胁 COPD 患者的生存状况^[1-2]。目前认为感染是 AECOPD 的常见诱因,炎症反应级联放大激活是 AECOPD 发生发展过程中的重要生物学特征,该过程涉及多信号通路、多细胞因子^[3]。因此以炎症反应为靶点、寻找评价 AECOPD 病情及预后的标志物、深入认识 AECOPD 发生发展的分子机制有助于指导 AECOPD 的临床诊疗、发现新的 AECOPD 治疗手段。Toll 样受体 4(Toll like receptor 4, TLR4)是在病原菌感染过程中调控炎症反应的模式识别受体,多项临床和基础研究均证实 TLR4 的高表达参与 AECOPD 的发生发展^[4-5]。微小 RNA-128-3p(miR-128-3p)能够在转录后水平调节基因表达,在巨噬细胞介导的炎症反应中 miR-128-3p 是 TLR4 的上游调控分子、对 TLR4 的表达及下游炎症反应的激活具有促进作用^[6]。为了深入认识 miR-128-3p 在 AECOPD 发生发展中的作用,本研究具体分析了 AECOPD

患者外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMCs) miR-128-3p、TLR4 表达的相关性及临床意义。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2020 年 1 月—2022 年 2 月期间在我科住院治疗的 122 例 AECOPD 患者作为 AECOPD 组,另选择同期在我科门诊就诊的 140 例稳定期 COPD 患者作为稳定期 COPD 组,均符合指南中稳定期 COPD 的诊断标准,在门诊接受常规实验室指标的检测且留取外周血标本用于 PBMCs 的提取。选择我院体检 110 例作为对照组,均经体检排除心肺肝肾疾患且留取外周血标本用于 PBMCs 的提取。3 组之间性别、年龄、吸烟史、BMI 比较均差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

纳入标准:①符合指南中 AECOPD 的诊断标准^[7];②临床资料和实验室资料完整;③按要求留取外周血标本用于 PBMCs 的提取。排除标准:①合并急性肺损伤、肺结核、肺癌等呼吸系统疾病;②合并免疫系统疾病、恶性肿瘤、血液系统疾病;③合并原发性心肝肾疾病。

表 1 3 组间一般资料的比较

组别	例数	性别/例		年龄/岁	吸烟史/例(%)	BMI
		男	女			
AECOPD 组	122	72	50	64.24±11.03	58(47.54)	22.01±5.12
稳定期 COPD 组	140	79	61	62.85±12.08	61(43.57)	22.77±6.09
对照组	110	60	50	60.78±10.77	45(40.91)	22.26±4.85
<i>F</i>		0.479		2.703	1.056	0.670
<i>P</i>		0.787		0.068	0.590	0.512

1.2 研究方法

1.2.1 PBMCs 中 miR-128-3p、TLR4 表达的检测

3 组受试者均进行肘静脉血采集,采用 Ficoll 分离液分离 PBMCs,采用总 RNA 提取试剂盒(北京天根生化公司,DP443)提取 PBMCs 中的总 RNA,而后分别采用 miR cDNA 第一链合成试剂盒(北京天根生化公司,KR201)和 cDNA 第一链合成试剂盒(北京天根生化公司,KR116)进行反转录,分别合成 miR 对应的 cDNA 和 mRNA 对应的 cDNA。取 miR 的 cDNA,采用 miR 荧光定量检测试剂盒(北京天根生化公司,FP411)进行 PCR 检测,体系如下:cDNA 2 μL、PreMix 10 μL、10 μmol/L 的 miR-128-3p 或 U6 上游引物及试剂盒中通用下游引物各 0.4 μL、去离子水补足至 20.0 μL;取

mRNA 的 cDNA,采用荧光定量检测试剂盒(北京天根生化公司,FP209)进行 PCR 检测,体系如下:cDNA 2 μL、PreMix 10 μL、10 μmol/L 的 TLR4 或 β-actin 上游引物及下游引物各 0.4 μL、去离子水补足至 20.0 μL。程序如下:95℃ 15 min 后 94℃ 20 s、60℃ 34 s、重复 40 个循环。扩增结束后得到循环阈值(Ct),按照公式 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 对目的基因的表达水平进行定量分析,以 U6 为内参、计算 miR-128-3p 的表达量,以 β-actin 为内参、计算 TLR4 的 mRNA 表达量。

1.2.2 实验室指标的检测

AECOPD 患者入院时进行实验室指标的检测,稳定期 COPD 患者门诊就诊时进行实验室指标的检测,志愿者体检时进行实验室指标的检测,检测指标包括白细胞计数

(WBC)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、血沉(ESR)。

1.2.3 短期预后的评价 根据住院期间的生存结局评价短期预后,结局包括存活及死亡。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件进行统计学处理,计量资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示,3 组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验,2 计量资料间的相关性分析采用 Pearson 检验,指标的诊断和预测价值采用 ROC 曲线分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组 PBMCs 中 miR-128-3p、TLR4 表达水平的比较

AECOPD 组、稳定期 COPD 组患者 PBMCs 中 miR-128-3p、TLR4 的 mRNA 表达水平高于对照组 ($P < 0.05$) 且 AECOPD 组患者 PBMCs 中 miR-128-3p、TLR4 的 mRNA 表达水平高于稳定期 COPD 组 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 AECOPD 组、稳定期 COPD 组患者 PBMCs 中 miR-128-3p、TLR4 表达水平的相关性

AECOPD 组患者 PBMCs 中 miR-128-3p、TLR4 表达水平相关性的散点图见图 1a,两指标存在相关性、相关系数为 0.447;稳定期 COPD 组患者 PBMCs 中 miR-128-3p、TLR4 表达水平相关性的散点图见图 1b,两指标存在相关性、相关系数为 0.284。见图 1。

2.3 PBMCs 中 miR-128-3p、TLR4 对 AECOPD 与稳定期 COPD 的诊断价值

PBMCs 中 miR-128-3p、TLR4 区分 AECOPD 与稳定期 COPD 的 ROC 曲线见图 2,2 项指标区分 AECOPD 与稳定期 COPD 的 ROC 曲线分析见表 3。

表 2 3 组 PBMCs 中 miR-128-3p、TLR4 表达水平的比较

组别	例数	$\bar{X} \pm S$	
		miR-128-3p	TLR4
AECOPD 组	122	1.69 ± 0.49	1.77 ± 0.41
稳定期 COPD 组	140	1.23 ± 0.40	1.38 ± 0.39
对照组	110	1.00 ± 0.24	1.00 ± 0.27

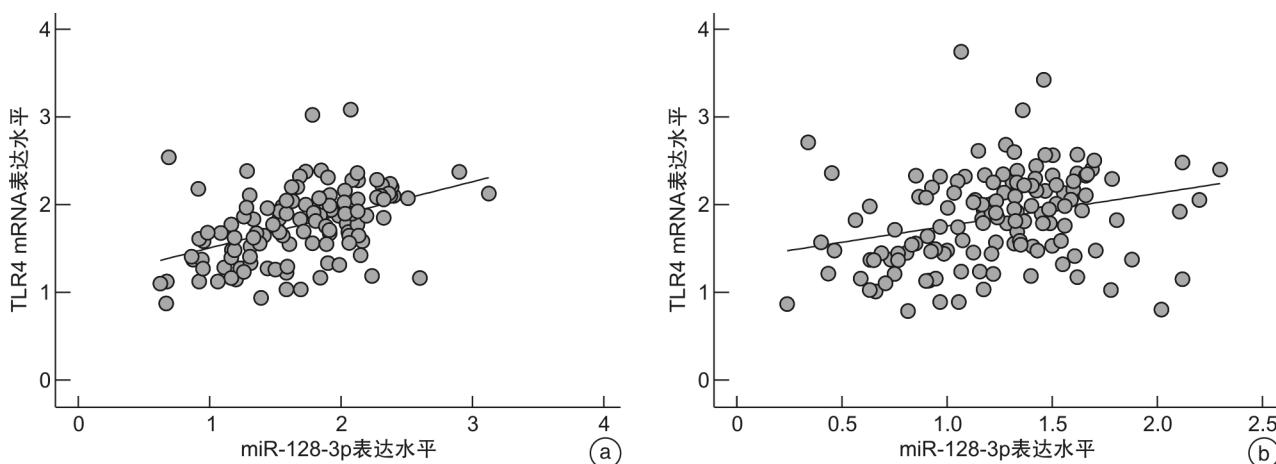


图 1 AECOPD 组、稳定期 COPD 组患者 miR-128-3p、TLR4 表达水平相关性的散点图

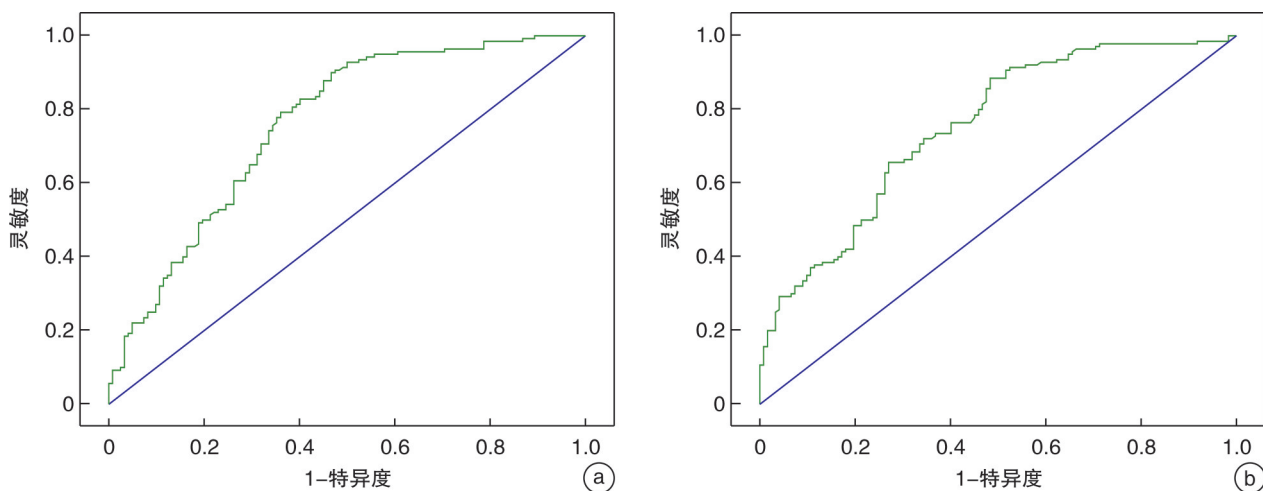


图 2 PBMCs 中 miR-128-3p、TLR4 区分 AECOPD 与稳定期 COPD 的 ROC 曲线

表 3 PBMCs 中 miR-128-3p、TLR4 区分 AECOPD 与稳定期 COPD 的 ROC 曲线分析

指标	曲线下面积	95%CI	P	最佳截取值	灵敏度/%	特异度/%
miR-128-3p	0.759	0.701~0.818	<0.001	1.507	77.86	64.75
TLR4	0.751	0.695~0.811	<0.001	1.649	73.57	63.11

2.4 AECOPD 组、稳定期 COPD 组、对照组 WBC、hs-CRP、ESR 水平的比较

AECOPD 组患者的 WBC、hs-CRP、ESR 水平均高于稳定期 COPD 组和对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);稳定期 COPD 组患者的 WBC、hs-CRP、ESR 水平与对照组比较差异无统计学意

义($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 AECOPD 组患者 miR-128-3p、TLR4 与 WBC、hs-CRP、ESR 的相关性

AECOPD 组患者 PBMCs 中 miR-128-3p、TLR4 表达水平与 WBC、hs-CRP、ESR 呈正相关,见表 5。

表 4 3 组 WBC、hs-CRP、ESR 水平的比较

$\bar{X} \pm S$

组别	例数	WBC/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	hs-CRP/($mg \cdot L^{-1}$)	ESR/($mm \cdot h^{-1}$)
AECOPD 组	122	17.82 \pm 3.57 ¹⁾²⁾	37.59 \pm 8.94 ¹⁾²⁾	71.38 \pm 11.85 ¹⁾²⁾
稳定期 COPD 组	140	8.59 \pm 1.47	5.49 \pm 1.04	11.75 \pm 2.42
对照组	110	7.86 \pm 1.25	5.15 \pm 0.95	8.58 \pm 1.85

与对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$;与稳定期 COPD 组比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

2.6 AECOPD 组中死亡患者与存活患者 PBMCs 中 miR-128-3p、TLR4、WBC、hs-CRP、ESR 的比较

AECOPD 组中死亡患者 PBMCs 中 miR-128-3p、TLR4 的表达水平高于存活患者($P < 0.05$),WBC、hs-CRP、ESR 水平与存活患者比较均差异无统计学意义($P < 0.05$)。见表 6。

COPD 患者死亡的 ROC 曲线分析数据见表 7。

表 5 AECOPD 组患者 miR-128-3p、TLR4 与 WBC、hs-CRP、ESR 的相关性

指标	miR-128-3p		TLR4	
	r	P	r	P
WBC	0.329	<0.001	0.241	0.001
hs-CRP	0.221	0.003	0.293	<0.001
ESR	0.287	<0.001	0.209	0.008

2.7 PBMCs 中 miR-128-3p、TLR4 对 AECOPD 患者死亡的预测价值

PBMCs 中 miR-128-3p、TLR4 预测 AECOPD 患者死亡的 ROC 曲线见图 3,2 项指标预测 AE-

表 6 AECOPD 组中死亡患者与存活患者 miR-128-3p、TLR4、WBC、hs-CRP、ESR 的比较

$\bar{X} \pm S$

结局	例数	miR-128-3p	TLR4	WBC/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	hs-CRP/($mg \cdot L^{-1}$)	ESR/($mm \cdot h^{-1}$)
死亡	12	2.07 \pm 0.29	2.03 \pm 0.17	18.24 \pm 7.41	38.16 \pm 10.24	72.94 \pm 13.57
存活	110	1.64 \pm 0.49	1.74 \pm 0.42	17.77 \pm 3.41	37.53 \pm 8.16	71.21 \pm 11.24
t		2.977	2.364	0.391	0.248	0.496
P		0.004	0.020	0.696	0.805	0.621

3 讨论

AECOPD 是 COPD 患者住院的主要原因,反复因为 AECOPD 住院会加速肺功能衰退,同时也增加多器官功能障碍的发生风险及死亡风险。相关的临床研究结果显示 AECOPD 患者住院期间的病死率 8%~10%,AECOPD 也被认为是 COPD 患者死亡的主要原因^[1-2]。因此,准确评估 AECOPD 的病情及死亡预后、筛选出死亡的高风险人群并进行积极的个体化治疗对降低 COPD 病死率、优化 COPD 预后具有积极意义。

因子的释放能够引起气流受限。在感染等因素的诱导下发生 AECOPD 时,炎症反应发生级联放大激活,多种促炎细胞因子大量释放,不仅在气道局部发挥作用,还随血液循环作用于全身、引起全身炎症反应激活、增加多器官障碍发生风险^[8-10]。近些年,陆续有学者报道了 hs-CRP、降钙素原、白细胞介素、肿瘤坏死因子等炎症标志物用于 AECOPD 病情及预后评估的价值^[10-12],但因为炎症反应的激活过程复杂、涉及多种不同的通路及细胞因子,在不同炎症阶段会出现不同促炎细胞因子的变化,所以血清促炎细胞因子变化的个体差异较大,作为血清标志物的临床应用价值有限。炎症反应

炎症反应是 COPD 发生发展过程中至关重要的生物学环节,气道内炎症细胞的浸润、促炎细胞

激活过程中促炎细胞因子的释放可能受到共同上游信号通路的调控,因此以炎症反应的上游信号通路为切入点展开研究,不仅有助于深入认识 AE-

COPD 的发病机制,也有助于发现 AECOPD 新的评价标志物。

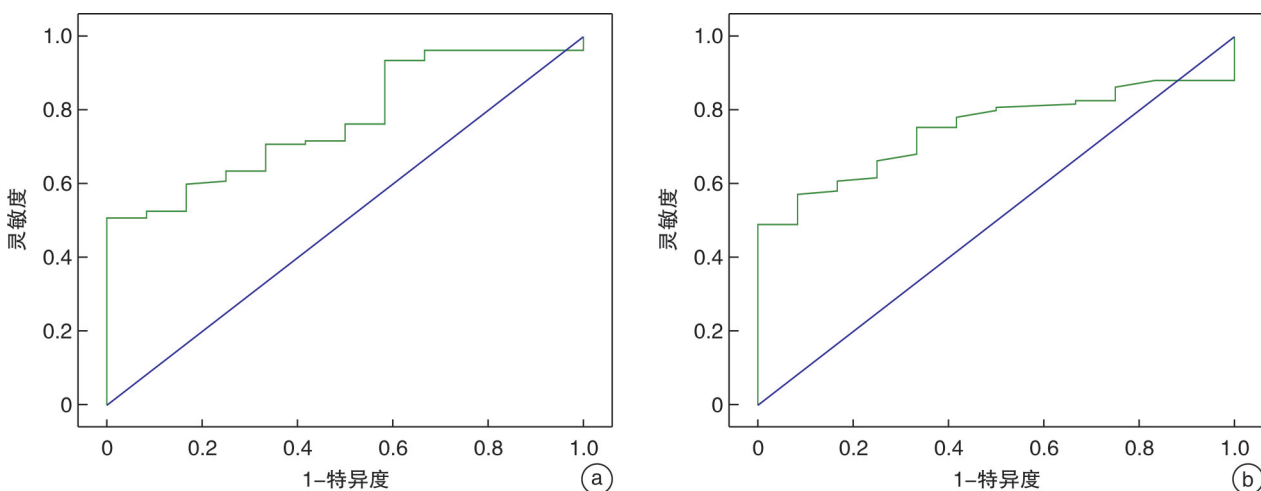


图 3 PBMCs 中 miR-128-3p、TLR4 预测 AECOPD 患者死亡的 ROC 曲线

表 7 PBMCs 中 miR-128-3p、TLR4 预测 AECOPD 患者死亡的 ROC 曲线分析

指标	曲线下面积	95%CI	P	最佳截取值	灵敏度/%	特异度/%
miR-128-3p	0.772	0.660~0.883	0.002	1.863	63.64	75.00
TLR4	0.749	0.653~0.846	0.005	2.036	75.45	66.67

TLR4 是调控炎症反应的重要模式受体,在烟雾、病原菌感染等刺激因素的作用下,TLR4 表达上调并通过下游信号转导在炎症反应的不同阶段刺激多种促炎细胞因子的释放,进而维持炎症的持续激活状态^[13-14]。随着近些年分子生物学研究的深入,TLR4 上游的调控机制受到越来越多关注,具有转录后表达调控活性的 miR 能够在炎症反应激活的过程中调控 TLR4 的表达^[6,15-16]。一项细胞实验证实,miR-128-3p 能够增加巨噬细胞中 TLR4 的表达,进而增强巨噬细胞介导的促炎作用^[6]。本研究观察了 miR-128-3p 调控 TLR4 在 AECOPD 发生发展中的作用,与健康志愿者比较,AECOPD 患者及稳定期 COPD 患者 PBMCs 中 miR-128-3p、TLR4 的表达水平增加且与 miR-128-3p、TLR4 的表达呈正相关,AECOPD 患者上述 miR-128-3p、TLR4 的变化较稳定期 COPD 患者更显著,提示 AECOPD 的发生过程中存在 miR-128-3p、TLR4 表达增加且 miR-128-3p 可能对 TLR4 的表达存在促进作用。

miR-128-3p 对 TLR4 表达的调控作用能够激活巨噬细胞的炎症反应,在 AECOPD 的发生发展过程中也存在炎症反应的过度激活。本研究通过实验室指标 WBC、hs-CRP、ESR 反映 AECOPD 患者的炎症反应程度,与稳定期 COPD 患者及健康者比较,AECOPD 患者的实验室炎症指标均明显

增加,符合 AECOPD 炎症反应激活的特征。同时本研究还证实 AECOPD 患者 miR-128-3p、TLR4 的表达与实验室炎症指标呈正相关,表明在 AECOPD 的发生过程中 miR-128-3p 对 TLR4 表达的调控起到了促炎作用、对患者的炎症反应具有加剧作用,这为深入认识 AECOPD 的发病机制及炎症反应的调控机制提供了新思路、新靶点。

AECOPD 是 COPD 患者病死的常见原因,因此准确评价 AECOPD 住院患者的死亡风险具有积极的临床意义。炎症反应参与 AECOPD 的发生发展,多项促炎细胞因子也被证实对患者的死亡风险具有评估价值,但缺点是不同患者之间炎症细胞因子变化的个体差异较大^[17-18]。另外,实验室常规炎症指标 WBC、hs-CRP、ESR 虽然能够评价病情,但特异度较差,无法评价患者的死亡风险^[19],本研究的分析也显示 AECOPD 组中存活患者与死亡患者的 WBC、hs-CRP、ESR 比较差异无统计学意义。为了深入认识 miR-128-3p 对 TLR4 表达的调控在 AECOPD 病情转归中的作用,本研究分析了两项指标与 AECOPD 患者住院死亡情况的关系,与存活患者比较,死亡患者 PBMCs 中 miR-128-3p、TLR4 的表达水平增加;通过 ROC 曲线分析证实两项指标对 AECOPD 患者的死亡具有预测价值。以上结果进一步印证了 miR-128-3p 对 TLR4 表达的调控参与 AECOPD 的病情进展,同时也为评估

AECOPD 患者死亡风险提供了新的分子标志物。

综上所述, AECOPD 患者 PBMCs 中 miR-128-3p、TLR4 的表达上调且具有正相关关系, 两者不仅导致 AECOPD 病情加重、炎症反应激活, 还导致预后恶化、增加死亡风险。上述研究结果为深入认识 AECOPD 的发病机制及炎症反应的调控机制提供了新思路、新靶点, 也为评估 AECOPD 患者死亡风险提供了新的分子标志物。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Wu CT, Li GH, Huang CT, et al. Acute Exacerbation of a Chronic Obstructive Pulmonary Disease Prediction System Using Wearable Device Data, Machine Learning, and Deep Learning: Development and Cohort Study[J]. *JMIR Mhealth Uhealth*, 2021, 9(5): e22591.
- [2] Jacobsen PA, Kragholm KH, Torp-Pedersen C, et al. Employment Status, Readmission and Mortality After Acute Exacerbation of COPD[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2021, 5(16): 2257-2265.
- [3] 叶蕊, 王翠红, 赵立, 等. 免疫炎症反应在慢性阻塞性肺疾病频繁急性加重表型中的作用[J]. *国际呼吸杂志*, 2019, 39(6): 477-480.
- [4] Ou G, Zhu M, Huang Y, et al. HSP60 regulates the cigarette smoke-induced activation of TLR4-NF- κ B-MyD88 signalling pathway and NLRP3 inflammasome[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 103: 108445.
- [5] Allam VSRR, Faiz A, Lam M, et al. RAGE and TLR4 differentially regulate airway hyperresponsiveness: Implications for COPD[J]. *Allergy*, 2021, 76(4): 1123-1135.
- [6] Xiaokelaiti H, Zhi X, Yusufjiang Y, et al. MiR-128-3p regulates inflammatory response in LPS-stimulated macrophages through the TLR4-NF- κ B pathway[J]. *Res Gate*, 2016.
- [7] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2013, 36(4): 255-264.
- [8] Wang H, Lv C, Wang S, et al. NLRP3 Inflammasome Involves in the Acute Exacerbation of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. *Inflammation*, 2018, 41(4): 1321-1333.
- [9] Son ES, Park JW, Kim YJ, et al. Effects of antioxidants on oxidative stress and inflammatory responses of human bronchial epithelial cells exposed to particulate matter and cigarette smoke extract[J]. *Toxicol In Vitro*, 2020, 67: 104883.
- [10] Majd AMM, Faghihzadeh S, Pourfarzam S, et al. Serum and sputum levels of IL-17, IL-21, TNF α and mRNA expression of IL-17 in sulfur mustard lung tissue with long term pulmonary complications(28 years after sulfur mustard exposure)[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 76: 105828.
- [11] Zhang J, Bai C. The Significance of Serum Interleukin-8 in Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. *Tanaffos*, 2018, 17(1): 13-21.
- [12] Li T, Gao L, Ma HX, et al. Clinical value of IL-13 and ECP in the serum and sputum of eosinophilic AECOPD patients[J]. *Exp Biol Med(Maywood)*, 2020, 245(14): 1290-1298.
- [13] Yuan J, Li X, Fang N, et al. Perilla Leaf Extract(PLE) Attenuates COPD Airway Inflammation via the TLR4/Syk/PKC/NF- κ B Pathway In Vivo and In Vitro[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 4(12): 763624.
- [14] Shin JM, Park JH, Kim HJ, et al. Cigarette smoke extract increases vascular endothelial growth factor production via TLR4/ROS/MAPKs/NF-kappaB pathway in nasal fibroblast[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2017, 31(2): 78-84.
- [15] Pace E, Di Vincenzo S, Di Salvo E, et al. MiR-21 up-regulation increases IL-8 expression and tumorigenesis program in airway epithelial cells exposed to cigarette smoke[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(12): 22183-22194.
- [16] Chen X, Deng T, Huo T, et al. MiR-140-5p/TLR4 / NF- κ B signaling pathway: Crucial role in inflammatory response in 16HBE cells induced by dust fall PM2.5[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2021, 15(208): 111414.
- [17] Urban MH, Stojkovic S, Demyanets S, et al. Soluble ST2 and All-Cause Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease-A 10-Year Cohort Study[J]. *J Clin Med*, 2021, 11(1): 56.
- [18] Zhang Y, Ren L, Sun J, et al. Increased Serum Soluble Interleukin-2 Receptor Associated with Severity of Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2021, 7(16): 2561-2573.
- [19] 李娇, 王宋平. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者预后的影响因素[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(12): 2907-2910.

(收稿日期: 2022-06-24)

(本文编辑: 张蓉)