

· 临床研究 ·

## 稳定期慢性阻塞性肺疾病患者肺泡灌洗液中IL-8、IL-17水平的相关性研究

丁明,袁成,李萍,黄静,朱晓莉\*

东南大学附属中大医院呼吸科,江苏 南京 210009

**[摘要]** **目的:**研究稳定期慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)患者肺泡灌洗液中白介素(interleukin, IL)-8和IL-17的表达水平,探究其与临床指标之间的关系。**方法:**收集2017年11月1日—2018年5月30日来自东南大学附属中大医院呼吸科就诊肺结节患者,其中稳定期COPD患者72例,吸烟但肺功能正常者17例,不吸烟正常对照者20例。记录患者的病史、吸烟史,同时进行COPD评估测试呼吸问卷(COPD assessment test, CAT)和呼吸困难指数评分(modified Medical Research Council, mMRC)等评价,通过CT评估患者的肺气肿水平。常规进行支气管镜检查并留取肺泡灌洗液,采用酶联免疫吸附法测定IL-8、IL-17的浓度。**结果:**IL-8、IL-17在COPD患者中的表达水平明显高于吸烟者( $P < 0.01$ )和正常对照者( $P < 0.01$ );在全部受试者和COPD患者中,IL-8、IL-17两者间的表达水平均呈现明显的相关性( $r=0.929, P < 0.001$ ;  $r=0.865, P < 0.001$ );IL-8、IL-17的表达水平与第1秒用力呼气流量占预计值的百分比(forced expiratory volume in one second, FEV<sub>1</sub>)、用力呼气中期流速(maximum midexpiratory flow, MMEF)呈负相关,与CAT、mMRC等指标存在正相关;在肺气肿较轻的COPD患者中,IL-8、IL-17与肺气肿指数正相关( $r=0.559, P < 0.001$ ;  $r=0.627, P < 0.001$ );而在较重的COPD患者中未发现这种关联。**结论:**稳定期COPD患者肺泡灌洗液中IL-8、IL-17水平明显升高,与患者疾病的严重程度平行;与反映患者症状水平的CAT、mMRC评分正相关,并与FEV<sub>1</sub>、MMEF等指标负相关;在肺气肿明显的患者中,IL-8、IL-17和肺气肿指数不相关。

**[关键词]** 慢性阻塞性肺疾病;白介素-8;白介素-17;肺气肿**[中图分类号]** R563**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2019)06-884-06**doi:** 10.7655/NYDXBNS20190618

### Concentrations of IL-8 and IL-17 in bronchoalveolar lavage fluid of patients with stable chronic obstructive pulmonary disease and their correlations with clinical indicators

Ding Ming, Yuan Cheng, Li Ping, Huang Jing, Zhu Xiaoli\*

Department of Respiratory, Zhongda Hospital Affiliated to Southeast University, Nanjing 210009, China

**[Abstract]** **Objective:** This study aims to investigate the concentrations of interleukin (IL)-8 and IL-17 in bronchoalveolar lavage fluid of patients with stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and analyze their correlations with clinical parameters. **Methods:** We recruited 109 patients with lung peripheral nodules who visited the Zhongda Hospital Affiliated to Southeast University between Dec.1st 2017 and May 30th 2018, including 79 patients with stable COPD, 17 smokers with normal lung function, and 20 healthy non-smokers. Smoking history inquiry, COPD assessment test (CAT), modified Medical Research Council (mMRC) dyspnea index score were collected while spirometry, chest computed tomography and bronchoscopy were performed in all subjects. The levels of IL-8 and IL-17 in BALF were analyzed by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). **Results:** The levels of IL-8 and IL-17 in the patients with stable COPD were significantly higher than those of the smokers and the healthy non-smokers ( $P < 0.01$ ). The concentration of IL-8 was correlated with IL-17 in all subjects ( $r=0.929, P < 0.001$ ) and in the COPD patients ( $r=0.865, P < 0.001$ ). The levels of IL-8 and IL-17 were negatively correlated with forced expiratory volume in one second (FEV<sub>1</sub>) and maximum midexpiratory flow (MMEF), while positively correlated with CAT and mMRC. The correlations of IL-8 and IL-17 with emphysema index were significant in the COPD patients with mild emphysema ( $r=0.559, P < 0.001$ ;  $r=0.627, P < 0.001$ ), however with no indication among COPD patients with severe emphysema. **Conclusion:** In stable COPD patients, the levels of IL-8 and IL-17 in bronchoalveolar lavage fluid are

**[基金项目]** 江苏省社会发展项目(BE2017745)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: zhuxiaoli62@163.com

increased significantly and correlated with the disease severity. IL-8 and IL-17 have correlation with clinical indicators such as CAT, mMRC, FEV1 and MMEF. The correlations of IL-8 and IL-17 with emphysema index are not significant in COPD patients with mild emphysema.

[Key words] chronic obstructive pulmonary disease; interleukin-8; interleukin-17; emphysema

[J Nanjing Med Univ, 2019, 39(06): 884-889]

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种慢性气道疾病,以持续存在并不断进展的气流受限为特征<sup>[1]</sup>。多种细胞因子和炎症介质参与介导COPD发生、发展过程中的慢性炎症<sup>[2-3]</sup>。目前认为白介素(interleukin, IL)-8和IL-17都参与了COPD的炎症反应,其中IL-8主要通过募集和活化气道内的T细胞、中性粒细胞以及巨噬细胞等,释放各种趋化因子<sup>[4]</sup>;而IL-17能够募集并在患者气道内激活中性粒细胞,诱导气道上皮细胞分泌IL-8,两者在COPD气道炎症过程中起到协同的作用<sup>[5]</sup>。

既往关于IL-8、IL-17在COPD炎症机制中的研究多采用患者的血清标本,而Hollander等<sup>[6]</sup>的研究发现这些炎症因子在患者肺泡灌洗液中表达浓度要高于血清,目前国内尚缺乏在患者BALF中对这2种细胞因子的研究。本研究通过观察IL-8和IL-17在稳定期COPD患者肺泡灌洗液中的表达及其相关性,以探讨其作用机制。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

2017年11月1日—2018年5月30日连续收集东南大学附属中大医院呼吸科因肺部结节就诊需要气管镜检查的患者109例。其中确诊的稳定期COPD患者72例(I期18例,II期22例,III期17例,IV期15例),重度吸烟但肺功能正常者17例,不吸烟正常对照者20例;COPD诊断标准按照最新颁布的GOLD指南<sup>[1]</sup>。主要排除标准为:①COPD患者在入组前4周内曾有过急性发作;②胸部CT提示患者存在其他肺部实质性疾病;③患者无法配合进行肺功能检查,以及无法或者抵触气管镜检查者;④生命体征不稳定或者具有以上检查禁忌证的患者。重度吸烟者的标准为吸烟指数(每天吸烟支数×吸烟年数)≥20。所有受试者均签署了书面检查知情同意书。本项目通过医院伦理委员会审查(伦理号:2017ZDSYLL086-Y01)。

### 1.2 方法

本试验为单中心、横断面研究。每例入组者常

规进行病史评估,包括症状、吸烟史,以及既往特殊病史等;进行COPD评估测试呼吸问卷(COPD assessment test, CAT)和呼吸困难指数评分(modified Medical Research Council, mMRC)等评价;接受肺通气功能检查,记录第1秒用力呼气流量占预计值的百分比(forced expiratory volume in one second, FEV<sub>1</sub>)、用力肺活量(forced vital capacity, FVC)、用力呼气中期流速(maximum midexpiratory flow, MMEF)等;进行肺高分辨率CT扫描,通过lung CAD软件计算出CT上<-950 HU肺部区域面积的百分比,记为肺气肿指数(TLAA)<sup>[7]</sup>。患者均在清醒镇静的条件下进行支气管镜检查,因为所选患者肺结节部位均位于上叶或者下叶,选取灌洗部位为右肺中叶,具体方法为:一次性灌洗37℃生理盐水50 mL,要求回收率达到40%以上或者回收数量超过20 mL。

灌洗液收集后,离心机3 000 r/min离心,留取上清液,采用酶联免疫吸附(ELISA)法测定IL-8、IL-17的浓度。采用R&D试剂盒,酶标仪(DG5033A型,南京华东电子集团医疗装备有限责任公司),泰凯弗隆实验室纯水系统(Ultra Pure UF型,上海和泰仪器有限公司),以及电热恒温水浴箱(CU-420型,上海一恒科技有限公司)。根据标准品的浓度和相对应的吸光度值,通过CurveExpert1.3软件分析得到IL-8和IL-17的标准曲线图并自动计算出样品浓度。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS20.0统计软件和Graphpad Prism 5.0作图软件进行数据分析。人群数据以及测量所得百分比等参数使用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。3组之间比较使用单因素方差分析(one-way ANOVA)或者Kruskal-Wallis检验,涉及多组比较时使用Bonferroni校正检验。相关性分析使用Pearson回归。分类数据以数字形式表示并做卡方检验。 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般人群资料

在年龄上,各期COPD患者都要明显大于正常对照人群和吸烟人群( $P$ 均<0.05,表1);各组患者在

BMI指数上无明显差异( $P$ 均 $> 0.05$ );在吸烟指数上, I期COPD患者和吸烟者无明显差异( $P > 0.99$ ),但显著小于II、III、IV期COPD患者( $P=0.004$ 、 $P=0.001$ 、 $P < 0.001$ ), II、III、IV期患者间无明显差异( $P > 0.99$ )。TLAA除了在III期和IV期慢阻肺患者间无明显差异外( $P > 0.99$ ),其余各组间均存在明显差异( $P$ 均 $< 0.05$ ,表1);无论是CAT还是mMRC,均与患者的病情严重程度相关。

2.2 各组人群IL-8、IL-17浓度比较

IL-8在肺泡灌洗液中的浓度,除了正常对照和吸烟人群之间,以及III期和IV期COPD患者间无明显差异外( $P > 0.99$ ),其他各组间浓度的差异为:正常对照或吸烟人群 $<$  I期COPD $<$  II期COPD $<$  III期或IV期COPD( $P < 0.01$ ,图1A)。IL-17在肺泡

灌洗液中的浓度,除了III和IV期COPD患者间无明显差异外( $P=0.99$ ),其他各组间的浓度差异为:正常对照 $<$ 吸烟人群 $<$  I期COPD $<$  II期COPD $<$  III或者IV期COPD( $P < 0.01$ ,图1B)。

2.3 IL-8和IL-17浓度的相关性比较

考察全部入组对象BALF中的IL-8和IL-17浓度水平,两者间具有明显的正相关关系( $r=0.929$ ,  $P < 0.001$ ,图2A);仅观察入组的COPD肺患者,也可以见到类似的关联性( $r=0.865$ ,  $P < 0.001$ ,图2B)。

2.4 IL-8、IL-17与FEV<sub>1</sub>、MMEF、CAT和mMRC相关性比较

COPD患者BALF中IL-8、IL-17的表达水平和FEV<sub>1</sub>、MMEF呈负相关(IL-8:  $r=-0.714$ ,  $P < 0.001$ ; IL-17:  $r=-0.622$ ,  $P < 0.001$ ; IL-17:  $r=-0.788$ ,  $P < 0.001$ ;

表1 受试者一般资料  
Table 1 Baseline characteristics

指标	正常对照 (n=20)	吸烟人群 (n=17)	COPD患者			
			I期(n=18)	II期(n=22)	III期(n=17)	IV期(n=15)
性别(例,男/女)	12/8	15/2	16/2	19/3	15/2	15/0
年龄(岁)	50.70 ± 11.03	51.70 ± 12.73	59.56 ± 10.32 <sup>#</sup>	58.53 ± 12.66 <sup>#</sup>	59.17 ± 12.75 <sup>#</sup>	60.07 ± 7.80 <sup>#</sup>
身高(cm)	158.85 ± 8.78	166.29 ± 4.85	167.58 ± 6.67	167.77 ± 6.82	163.29 ± 6.03	163.67 ± 7.14
体重(kg)	53.65 ± 8.76	62.56 ± 8.54	62.30 ± 8.26	62.61 ± 11.10	56.00 ± 8.10	56.13 ± 11.13
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	21.50 ± 2.90	22.61 ± 2.83	22.19 ± 2.53	22.26 ± 3.23	21.15 ± 3.03	20.87 ± 3.47
吸烟指数	—	36.18 ± 17.31	30.00 ± 7.48	43.00 ± 11.98 <sup>▽</sup>	45.65 ± 9.17 <sup>▽</sup>	49.33 ± 11.58 <sup>▽</sup>
FEV <sub>1</sub> (%)	92.56 ± 10.36	92.72 ± 8.16	86.69 ± 10.46	61.69 ± 6.65	41.18 ± 5.84	26.29 ± 4.62
FEV <sub>1</sub> /FVC(%)	85.77 ± 5.18	79.71 ± 6.33	65.50 ± 4.73	55.74 ± 9.08	45.10 ± 9.17	33.97 ± 6.87
MMEF(%)	78.54 ± 10.70	65.08 ± 19.08	37.73 ± 12.75	22.80 ± 8.91	12.31 ± 4.68	7.82 ± 2.59
TLAA(%)	4.63 ± 3.15	8.04 ± 6.70 <sup>*</sup>	10.73 ± 6.54 <sup>*</sup>	19.65 ± 11.64 <sup>*▽</sup>	31.59 ± 9.98 <sup>*▽♦</sup>	29.44 ± 9.04 <sup>*▽♦</sup>
CAT	—	—	7.72 ± 2.67	14.55 ± 4.65 <sup>▽</sup>	23.94 ± 4.41 <sup>▽♦</sup>	28.47 ± 4.00 <sup>▽♦△</sup>
mMRC	—	—	0.44 ± 0.62	1.52 ± 0.51 <sup>▽</sup>	2.29 ± 0.58 <sup>▽♦</sup>	3.07 ± 0.80 <sup>▽♦△</sup>

和正常人群比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$ ;和吸烟人群比较,<sup>\*</sup> $P < 0.05$ ;和I期患者比较,<sup>▽</sup> $P < 0.05$ ;和II期患者比较,<sup>\*</sup> $P < 0.01$ ;和III期患者比较,<sup>△</sup> $P < 0.01$ 。

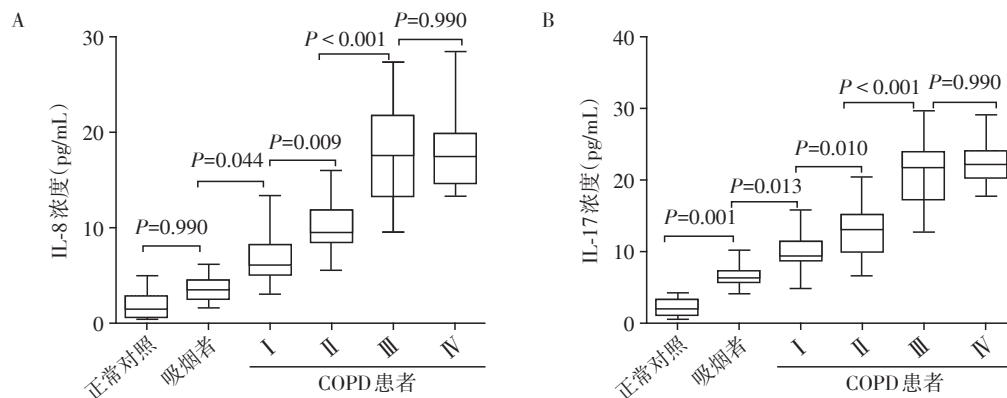
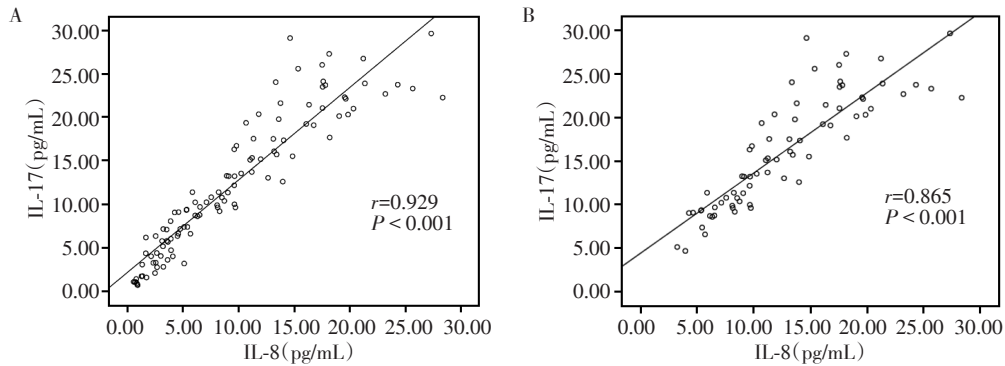


图1 各组人群间肺泡灌洗液中IL-8(A)、IL-17(B)浓度比较

Figure 1 Comparison of the concentration of IL-8(A) and IL-17(B) in alveolar lavage fluid among all the groups

$r=-0.643, P < 0.001$ ), 与CAT、mMRC存在明显的正相关(IL-8:  $r=0.610, P < 0.001$ ;  $r=0.632, P < 0.001$ ;

IL-17:  $r=0.694, P < 0.001$ ;  $r=0.635, P < 0.001$ )。全部患者的相关性与COPD患者类似(表2)。



A: 所有入组人群; B: COPD患者。

图2 IL-8和IL-17表达水平的相关性分析

Figure 2 Comparison of correlation for IL-8 and IL-17 expression

表2 IL-17、IL-8与FEV<sub>1</sub>、MMEF、CAT、mMRC在全部对象和慢阻肺患者中的相关性比较

Table 2 Comparison of correlation between IL-17, IL-8 and FEV<sub>1</sub>, MMEF, CAT, mMRC in all subjects and COPD patients

指标	FEV <sub>1</sub>		MMEF		CAT		mMRC	
	r值	P值	r值	P值	r值	P值	r值	P值
IL-8								
COPD患者	-0.714	<0.001	-0.622	<0.001	0.610	<0.001	0.632	<0.001
全部对象	-0.837	<0.001	-0.777	<0.001	0.811	<0.001	0.800	<0.001
IL-17								
COPD患者	-0.788	<0.001	-0.643	<0.001	0.694	<0.001	0.635	<0.001
全部对象	-0.858	<0.001	-0.814	<0.001	0.854	<0.001	0.802	<0.001

### 2.5 COPD患者BALF中IL-8、IL-17水平与TLAA的关联性分析

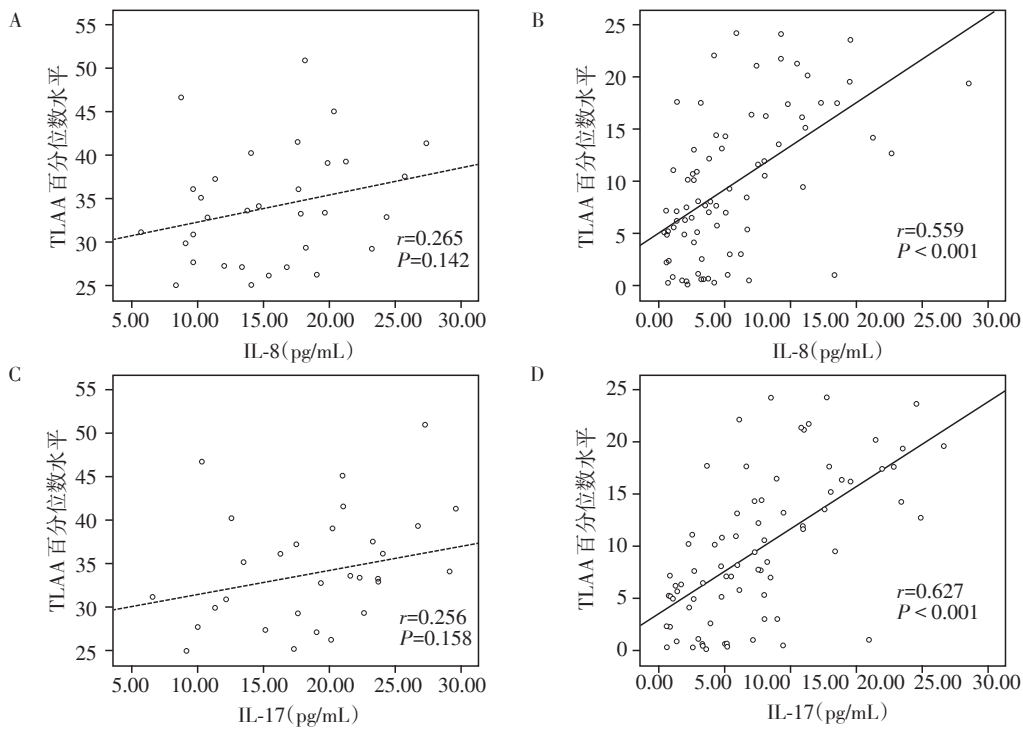
根据TLAA第75百分位数水平( $P_{75}=29.65\%$ ), 将COPD患者分为肺气肿较轻组( $TLAA \leq 29.65\%$ )和肺气肿较重组( $TLAA > 29.65\%$ )。由图3可见, IL-8水平在肺气肿较重组患者中, 两者没有明显关联性( $r=0.265, P=0.142$ ), 在肺气肿较轻组的患者中, 两者关联性具有统计学意义( $r=0.559, P < 0.001$ ); 观察IL-17也存在类似的趋势。

### 3 讨论

目前认为COPD是一种全身性疾病, 持续存在的气道炎症在疾病的发生、进展中发挥着关键的作用<sup>[8]</sup>。炎症的存在不但可以产生一系列的气道症状, 而且还加剧了气道, 尤其是小气道重塑, 导致患者出现持续存在的气流受限<sup>[9]</sup>。IL-8是COPD气道炎症中研究比较早的细胞因子之一, 目前其作用比较明确<sup>[4,10]</sup>; IL-17是最近几年新发现的细胞因子<sup>[11]</sup>, 其与

IL-8共同激活气道内T细胞, 调控各种炎症细胞尤其是中性粒细胞的募集, 诱发和加重气道炎症反应。IL-17在气道炎症中的表达目前文献研究不多, 关于这两种炎症因子在灌洗液中表达水平以及关联性的研究就更少。本研究对不同严重程度的COPD患者肺泡灌洗液中IL-8、IL-17进行研究, 结果发现: ①IL-8、IL-17在肺泡灌洗液中呈现明显的关联性, 并且与疾病的严重程度相关; ②IL-8、IL-17与患者的临床评分与肺功能指标间存在明显关联; ③在较轻的而非较严重的肺气肿患者中, 这两种炎症因子与肺气肿指数具有统计学意义上的关联性。

血清学研究证实, IL-17可诱导中性粒细胞在气道的聚集, 激活气道上皮细胞并释放IL-8, 两者之间呈现明显的时间-浓度依赖关系<sup>[12]</sup>。并且血清中两种炎症因子的水平与患者的全身炎症水平状态和气道内炎症水平密切相关。既往研究发现<sup>[6]</sup>, IL-8、IL-17等炎症因子在肺泡灌洗液中的浓度要高于血清中, 但是直接采用肺泡灌洗液进行研究的报道却



A、B:IL-8水平在肺气肿较重组(A)和较轻组患(B)者中的关联性;C、D:IL-17水平在肺气肿较重组(C)和较轻组(D)患者中的关联性。

图3 不同肺气肿程度的COPD患者肺泡灌洗液中IL-8,IL-17与TLAA的关联性

Figure 3 Correlation between IL-8,IL-17 and TLAA in bronchoalveolar lavage fluid of COPD patients with different severity of emphysema

很少。本研究发现无论是在包含有正常对照以及吸烟者的全部受试者中,还是观察COPD患者,肺泡灌洗液中这两种细胞因子均呈现出明显的相关性,表明两者在调节气道炎症上具有协同作用,这一点与以往血清学研究和体外试验的结果一致<sup>[5,13]</sup>。

小气道重塑是COPD出现气流受限的病理学基础,持续存在的炎症反应是导致气道重塑的原因<sup>[14]</sup>。本研究发现,按照GOLD指南进行的COPD临床分期,与患者肺泡灌洗液中的炎症因子水平基本相当,这体现了GOLD分期的临床合理性<sup>[1]</sup>;然而,在Ⅲ、Ⅳ期COPD患者中间,无论IL-8还是IL-17的浓度水平都没有显著的差异,可能是因为患者病情进入到重度以后,全身以及气道的炎症水平受到更多炎症因子的调节,这一机制还需要进一步研究验证。然而,无论是反映大气道功能的FEV<sub>1</sub>,还是中小气道功能的MMEF,在观察COPD患者时,都与IL-8、IL-17在肺泡灌洗液中的浓度水平呈线性相关;同时,反应患者症状和生活状态的CAT以及mMRC评分也都和这两种炎症因子在肺泡灌洗液中的水平显著相关,表明患者的病情轻重和气流受限的程度与其气道内的炎症水平存在内在的关联。

COPD和哮喘一样,是一种异质性很强的疾病<sup>[15]</sup>,

临床上按照肺气肿的程度分为“气管炎型”和“肺气肿型”,即“红喘型”和“紫喘型”。然而,目前如何评估COPD患者的肺气肿水平还没有明确的界定标准<sup>[7]</sup>。本研究采用第75百分位数把患者分为轻重两组,分别考察不同肺气肿程度患者之间气道炎症水平与肺气肿程度的关联。结果发现在较为严重的肺气肿患者中,IL-8、IL-17与TLAA之间没有明显的相关性,而只有在比较轻的患者中才体现出这种关联性。推测肺气肿严重的患者除了有各种细胞因子参与气道炎症外,应该还有其他因素,例如金属基质蛋白酶等参与了气道间质的破坏,导致气道弹性力减弱,产生肺气肿<sup>[14]</sup>。这可能是肺泡灌洗液中的炎症因子IL-8、IL-17与患者肺气肿程度不匹配的原因。当然,也可能和本研究入组的重度COPD患者肺气肿较为严重,因为需要通过气管镜收集肺泡灌洗液标本,故选取的患者都不处于急性发作期,气道炎症水平本身不高,并且样本量有限而产生的偏倚有关。

本研究也存在一些不足。首先这只是一个横断面研究,没有做动态追踪、随访观察患者病情变化与其炎症因子水平之间的关系;其次,气道内的炎症因子在急性发作期表达更为明显,而本研究只

收集了稳定期的COPD患者,没有进行急性期患者的研究,缺乏急性期与稳定期患者炎症因子水平的比较。

本研究发现,在稳定期COPD患者的肺泡灌洗液中,IL-8、IL-17表达水平明显升高;两者间呈现明显的关联性,并能够反映病情的轻重程度;反映患者症状水平的CAT、mMRC评分与IL-8、IL-17水平正相关,FEV<sub>1</sub>、MMEF等指标与IL-8、IL-17浓度呈负相关;在肺气肿不严重的COPD患者中,IL-8、IL-17水平与肺气肿指数有关联,而在肺气肿明显的患者中则未发现这种关联性。

#### [参考文献]

- [1] Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(4):347-365
- [2] Gao J, Zhan B. The effects of Ang-1, IL-8 and TGF-beta1 on the pathogenesis of COPD [J]. *Mol Med Rep*, 2012, 6(5):1155-1159
- [3] Jones CE, Chan K. Interleukin-17 stimulates the expression of interleukin-8, growth-related oncogene-alpha, and granulocyte-colony-stimulating factor by human airway epithelial cells [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2002, 26(6):748-753
- [4] Nadigel J, Audusseau S, Baglolle CJ, et al. IL-8 production in response to cigarette smoke is decreased in epithelial cells from COPD patients [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2013, 26(6):596-602
- [5] Roos AB, Sanden C, Mori M, et al. IL-17A is elevated in end-stage chronic obstructive pulmonary disease and contributes to cigarette smoke-induced lymphoid neogenesis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 191(11):1232-1241
- [6] Hollander C, Sitkauskienė B, Sakalauskas R, et al. Serum and bronchial lavage fluid concentrations of IL-8, SLPI, sCD14 and sICAM-1 in patients with COPD and asthma [J]. *Respir Med*, 2007, 101(9):1947-1953
- [7] Diaz AA, Come CE, Ross JC, et al. Association between airway caliber changes with lung inflation and emphysema assessed by volumetric CT scan in subjects with COPD [J]. *Chest*, 2012, 141(3):736-744
- [8] Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *N Engl J Med* 2004, 350(26):2645-2653
- [9] Yanai M, Sekizawa K, Ohru T, et al. Site of airway obstruction in pulmonary disease: direct measurement of intrabronchial pressure [J]. *J Appl Physiol*(1985), 1992, 72(3):1016-1023
- [10] Zhang X, Zheng H, Zhang H, et al. Increased interleukin (IL)-8 and decreased IL-17 production in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) provoked by cigarette smoke [J]. *Cytokine*, 2011, 56(3):717-725
- [11] Zhang J, Chu S, Zhong X, et al. Increased expression of CD4<sup>+</sup>IL-17<sup>+</sup> cells in the lung tissue of patients with stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and smokers [J]. *Int Immunopharmacol*, 2013, 15(1):58-66
- [12] Liu HC, Lu MC, Lin YC, et al. Differences in IL-8 in serum and exhaled breath condensate from patients with exacerbated COPD or asthma attacks [J]. *J Formos Med Assoc*, 2014, 113(12):908-914
- [13] Zhang L, Cheng Z, Liu W, et al. Expression of interleukin (IL)-10, IL-17A and IL-22 in serum and sputum of stable chronic obstructive pulmonary disease patients [J]. *COPD*, 2013, 10(4):459-465
- [14] McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(17):1567-1575
- [15] Shimizu K, Hasegawa M, Makita H, et al. Comparison of airway remodelling assessed by computed tomography in asthma and COPD [J]. *Respir Med*, 2011, 105(9):1275-1283

[收稿日期] 2018-12-15