

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002389

血浆 NGAL 对哮喘慢阻肺重叠的诊断价值研究

吕化杰¹, 王 静¹, 罗 壮², 邓世英³, 江德鹏¹, 蒋幼凡¹

(1. 重庆医科大学附属第二医院呼吸内科, 重庆 400010; 2. 昆明医科大学附属医院呼吸内科, 昆明 650032;

3. 重庆医科大学附属第二医院检验科, 重庆 400010)

【摘要】目的:探讨血浆中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)水平对哮喘慢阻肺重叠的诊断价值。**方法:**选择哮喘-慢阻肺重叠(asthma-COPD overlap, ACO)患者 30 例, 哮喘患者 35 例, 慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)患者 60 例及健康未吸烟者(对照)25 例。收集受试者一般资料, 完善肺功能检查, 应用 ELISA 法检测受试者血浆 NGAL 水平。单因素方差分析评价血浆 NGAL 水平在 ACO 组、哮喘组、COPD 组和对照组中的表达差异, 分析 NGAL 与各混杂因素的相互关系, 应用受试者操作特征曲线评价血浆 NGAL 水平对于区分 ACO 和非 ACO 的诊断学价值。**结果:**①ACO 组和 COPD 组的血浆 NGAL 水平分别为(110.50 ± 22.81) ng/mL 和(127.40 ± 27.57) ng/mL, 均高于哮喘组[(85.79 ± 20.02) ng/mL]和对照组[(86.54 ± 23.46) ng/mL]。血浆 NGAL 水平在 ACO 组和哮喘组、ACO 组和 COPD 组之间均有统计学差异($P=0.000$, $P=0.015$)。②血浆 NGAL 水平与药后一秒钟用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV1)呈负相关($r=-0.422$, $P=0.000$), 与吸烟指数呈正相关($r=0.500$, $P=0.000$)。③血浆 NGAL 水平的 AUC 为 0.565($P=0.273$)。**结论:**血浆 NGAL 对于 ACO、哮喘和 COPD 的鉴别有一定的参考价值, 可能是 ACO 潜在的生物标志物。

【关键词】中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白; 哮喘慢阻肺重叠; 生物标志物**【中图分类号】**R563.3**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2017-08-08

Diagnostic value of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with asthma-COPD overlap

Lü Huajie¹, Wang Jing¹, Luo Zhuang², Deng Shiyong³, Jiang Depeng¹, Jiang Youfan¹

(1. Department of Respiratory Medicine, The Second Clinical Hospital of Chongqing Medical University;

2. Department of Respiratory Medicine, The First Clinical Hospital of Kunming Medical College;

3. Department of Laboratory Medicine, The Second Clinical Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To explore the diagnostic value of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in patients with asthma-COPD overlap (ACO). **Methods:** A total of 30 patients with ACO, 35 patients with bronchial asthma (asthma), 60 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and 25 healthy nonsmokers (control) were enrolled in this study. Their general data were collected and their pulmonary function was completed. Levels of plasma NGAL were determined by ELISA; univariate analysis of variance was used to evaluate the expressive difference of plasma NGAL levels in the ACO group, the asthma group, the COPD group and the control group; the relationship of NGAL and confounding factors was analyzed; the receiver operating characteristic curve (ROC) was used to assess the diagnostic value of NGAL on differentiating ACO and non-ACO. **Results:** Plasma NGAL levels in the ACO group and the COPD group were (110.50 ± 22.81) ng/mL and (127.40 ± 27.57) ng/mL, respectively, which were higher than those of (85.79 ± 20.02) ng/mL in the asthma group and (86.54 ± 23.46) ng/mL in the control group. Plasma NGAL levels were statistically different between ACO group and asthma group ($P=0.000$), as well as between ACO group and COPD group ($P=0.015$). Plasma NGAL levels were negatively correlated with forced expiratory volume in one second (FEV1) ($r=-0.422$, $P=0.000$), and were positively

correlated with smoking ($r=0.500$, $P=0.000$). The area under ROC curve (AUC) was 0.565 ($P=0.273$). **Conclusion:** Plasma NGAL may have a certain value to differentiate ACO, asthma, as well as COPD, and may be a potential biomarker for ACO.

【Key words】neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL); asthma-COPD overlap (ACO); biomarker

作者介绍: 吕化杰, Email: 1210707650@qq.com,

研究方向: 慢性气道炎症性疾病。

通信作者: 蒋幼凡, Email: zengzuo1992@sina.com。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号: 81650003); 重庆市卫计委 2016 年医学科研计划资助项目(编号: 2016HBR004)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20200324.1341.010.html>
(2020-03-25)

哮喘-慢阻肺重叠 (asthma-COPD overlap, ACO) 是慢阻肺全球倡议 (The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD) 和哮喘全球倡议 (The Global Initiative for Asthma, GINA) 在 2014 年联合提出的一个概念^[1]。ACO 患者既具有慢性阻塞性肺病 (慢阻肺) 的部分临床特征, 又有支气管哮喘 (哮喘) 的部分临床特征, 要从慢阻肺和哮喘患者中区分这部分患者并非易事。目前 ACO 的发病机制尚未完全明确。越来越多的研究发现, ACO 与长期吸烟和气道重塑有关^[2-3]。该病常见于长期吸烟的、有哮喘或过敏性疾病病史的患者^[4-5]。ACO 患者具有呼吸道症状急性加重更为频繁、肺功能下降更快、生命质量更差等临床特点, 因此对于 ACO 的早期诊断及干预显得尤为重要^[6-8]。但是目前临床上 ACO 的诊断尚缺乏可靠的诊断生物标志物。

中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白 (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL) 是一种小分子量分泌性蛋白, 易在血清和肺泡灌洗液中检测到, 主要由中性粒细胞分泌, 也能由各种上皮细胞包括气道细胞分泌^[9]。新近研究表明, NGAL 与中性粒细胞炎症和上皮损伤有关, 并和吸烟、气道重塑相关^[10-11]。因此推测血浆 NGAL 在 ACO、哮喘、慢阻肺以及健康未吸烟人群中的表达水平可能会有差异, 该差异有助于鉴别 ACO、哮喘和慢阻肺, 为 ACO 的诊断提供血液学依据。

本研究通过探讨血浆 NGAL 水平对哮喘慢阻肺重叠综合征的诊断价值, 为 ACO 患者的临床诊断及发病机制研究提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2016 年 1 月至 2016 年 9 月在重庆医科大学附属第二医院及昆明医科大学附属第一医院就诊的 ACO 患者 30 例、慢性阻塞性肺病患者 60 例、哮喘患者 35 例及健康未吸烟者 25 例, 分成 ACO 组、COPD 组、哮喘组和对照组。所有受试者均没有 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶家族史, 并且入组前 2 周内未出现急性加重或呼吸道感染。所有受试者的年龄为 18~85 岁。ACO 患者的诊断符合以下 2 个诊断标准之一^[12]: ① 40 岁之前诊断为哮喘, 具有气流受限的证据, 使用支气管扩张药后一秒钟用力呼气容积 (forced expiratory volume in one second, FEV₁)/用力肺活量 (forced vital capacity, FVC) < 0.7; ② 既往诊断或新诊断的慢性阻塞性肺病, 使用支气管扩张剂后 FEV₁ 改善 > 200 mL 且绝对值 > 12%。慢性阻塞性肺病和哮喘的诊断均按 GOLD 和 GINA 指南标准诊断。对照组为正常肺功能 (FEV₁% ≥ 80%, FEV₁/FVC < 0.7) 的健康未吸烟者。所有受试者均不患以下疾病: 广泛的支气管扩张、囊性纤维化、间

质性肺疾病、肺癌、肾脏及消化道疾病。此外, 合并充血性心力衰竭、严重肝功能障碍、严重贫血等严重疾病的患者均被排除。本研究经人体试验伦理委员会审批 (审批号: 2015-68), 所有受试者均签署知情同意书。临床试验注册号: ChiCTR1800016009221, 补注册。

1.2 研究方法

收集受试者的一般资料, 包括年龄、性别、体质指数 (body mass index, BMI)、吸烟史等。使用德国耶格的肺功能仪 (Master Screen) 进行肺功能测定, 技术和质控标准参照美国胸科协会和欧洲呼吸学会推荐的肺功能测定标准^[13-14], 测定包括使用支气管扩张剂之前和之后的肺功能。收集的参数包括 FEV₁、FEV₁%, FVC、FEV₁/FVC、使用支气管舒张剂之后的 FEV₁。血浆 NGAL 的测定: 血浆 NGAL 水平的测定采用 ELISA 法, 实验步骤按试剂盒说明书进行 (武汉 CUSABIO 公司)。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计软件进行分析, 计量数据以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 计数资料以率和构成比表示。计量资料组间差异比较采用单因素方差分析检验, 各组均值的多重比较采用 Games-Howell 检验。计数资料采用似然比卡方检验进行统计比较。NGAL 与各混杂因素的相关性分析采用 Pearson 直线相关分析和多元逐步线性回归分析方法, 调控混杂因素采用协方差分析方法。利用受试者工作特征 (ROC) 曲线评估血浆 NGAL 水平对于区分 ACO 和非 ACO 的诊断学价值。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 一般资料

ACO 组患者的平均年龄高于哮喘组和对照组, 但与 COPD 组差异不明显。ACO 组患者的男女性别比例无明显差异, 但哮喘组女性比例明显高于男性, 而 COPD 组男性比例明显高于女性。与哮喘组相比, COPD 和 ACO 组患者吸烟人数比例更高, 并且吸烟人群中有更高的吸烟指数。与哮喘组、对照组和 COPD 组相比, ACO 组患者有更高的 BMI。受试者一般资料的组间差异见表 1, 一般资料各组均值的两两比较结果见表 2。

2.2 肺功能检查结果

肺功能检查提示 ACO 组的基线 FEV₁/FVC 明显低于哮喘组和对照组, 但与 COPD 组的差异不明显。ACO 组和哮喘组的 FEV₁% 差异不明显, 但均低于对照组, 且高于 COPD 组。ACO 组支气管舒张试验前后 FEV₁ 的变化值 (Δ FEV₁) 低于哮喘组, 但明显高于 COPD 组和对照组。受试者肺功能指标的组间差异均有统计学意义 ($P = 0.000$), 具体结果见表 1。肺功能指标各组均值的两两比较结果见表 2。

2.3 血浆 NGAL 浓度结果

ACO 组和 COPD 组的血浆 NGAL 水平分别为 (110.50 ± 22.81) ng/mL 和 (127.40 ± 27.57) ng/mL, 高于哮喘组 [(85.79 ± 20.02) ng/mL] 和对照组 [(86.54 ± 23.46) ng/mL]。血浆 NGAL 水平在对照组与哮喘组之间的差异不明显, 但在 3 个患者组

表 1 受试者的一般资料及肺功能

项目	对照组	哮喘组	ACO组	COPD组	F/χ^2 值	P 值 ^b
年龄(岁)	59.8 ± 15.7	48.3 ± 12.2	64.6 ± 9.7	67.2 ± 8.9	22.230	0.000
性别(男/女, n)	11/14	12/23	16/14	46/14	18.680	0.000
BMI (kg/m ²)	23.8 ± 1.2	24.5 ± 1.7	25.3 ± 0.9	22.5 ± 0.8	46.500	0.000
吸烟人数情况(%)						
从未吸烟人数比率	100.0	77.1	16.7	8.3	107.440	0.000
已戒烟人数比率	0.0	14.3	33.3	28.3		
正在吸烟人数比率	0.0	8.6	50.0	63.3		
吸烟指数(包/年) ^a	0.0 ± 0.0	31.1 ± 8.4	40.4 ± 9.4	41.7 ± 5.8	7.520	0.001
基线 FEV1 (L)	2.51 ± 0.17	1.79 ± 0.16	1.69 ± 0.14	1.58 ± 0.19	181.600	0.000
基线 FVC (L)	3.12 ± 0.20	2.37 ± 0.23	2.62 ± 0.23	2.52 ± 0.31	45.480	0.000
基线 FEV1/FVC	80.3 ± 2.8	75.7 ± 5.2	64.3 ± 2.6	63.0 ± 3.4	186.150	0.000
基线 FEV1%	92.1 ± 6.5	63.7 ± 5.8	62.6 ± 4.6	56.2 ± 7.4	187.660	0.000
ΔFEV1 (mL)	65.0 ± 24.9	293.1 ± 35.1	256.1 ± 27.2	99.4 ± 24.5	568.700	0.000

注:a,此处吸烟指数仅统计已戒烟和正在吸烟人群的吸烟指数;b:此处 P 值表示不同组之间的差异比较,计量资料采用单因素方差分析,计数资料采用似然比卡方检验

表 2 各受试组的一般资料与肺功能资料均值的两两比较 (P 值^a)

项目	对照组 vs. 哮喘组	对照组 vs. ACO 组	对照组 vs. COPD 组	哮喘组 vs. ACO 组	哮喘组 vs. COPD 组	ACO 组 vs. COPD 组
年龄	0.020	0.545	0.141	0.000	0.000	0.608
BMI	0.267	0.000	0.000	0.133	0.000	0.000
性别	0.455	0.491	0.004	0.122	0.000	0.024
吸烟人数情况 ^b	0.037	0.000	0.000	0.000	0.000	0.364
基线 FEV1	0.000	0.000	0.0004	0.108	0.000	0.045
基线 FVC	0.000	0.000	0.000	0.001	0.043	0.394
基线 FEV1/FVC	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.172
基线 FEV1%	0.000	0.000	0.000	0.834	0.000	0.000
ΔFEV1	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注:a,计量资料均数的两两比较采用单因素方差分析(样本方差齐同采用 Bonferroni t 检验,方差不齐采用 Games-Howell 检验);计数资料均数的两两比较采用卡方检验的多重比较;b:吸烟人数情况表示从未吸烟人数、正在吸烟人数、已戒烟人数在各受试组之间的占比情况

之间均有统计学差异。单因素方差分析提示血浆 NGAL 的水平在对照组、哮喘组、ACO 组和 COPD 组之间具有统计学差异($P=0.000$)。各受试组血浆 NGAL 水平均数的两两比较 (Games-Howell 检验)显示,血浆 NGAL 水平在 ACO 组与哮喘组、ACO 组与 COPD 组、ACO 组和对照组、COPD 组和哮喘组、COPD 组和对照组之间均有统计学差异($P=0.000$, $P=0.015$, $P=0.002$, $P=0.000$, $P=0.000$),在哮喘组和对照组之间无统计学差异($P=0.999$)。

表 3 血浆 NGAL 水平与受试者肺功能指标及年龄、吸烟指数等 Pearson 直线相关分析结果

变量	r 值	P 值
基线 FEV1 (L)	-0.422	0.000
基线 FVC (L)	-0.208	0.011
基线 FEV1/FVC	-0.487	0.000
基线 FEV1%	-0.403	0.000
ΔFEV1	-0.266	0.001
年龄	0.240	0.003
BMI	-0.307	0.000
吸烟指数	0.500	0.000

2.4 相关性分析

血浆 NGAL 水平与受试者性别、年龄、BMI、吸烟指数及

肺功能指标的 Pearson 直线相关分析结果显示,血浆 NGAL 水平与受试者的肺功能指标和 BMI 呈负相关性,与吸烟指数和年龄呈正相关性,结果见表 3。鉴于血浆 NGAL 水平可能受年龄、吸烟、BMI 等多个因素影响,本研究进一步统计了血浆 NGAL 水平与各混杂因素的多元逐步回归分析,结果显示仅有 FEV1、ΔFEV1、吸烟指数对血浆 NGAL 的影响具有统计学意义($P=0.000$, $P=0.000$, $P=0.001$),见表 4。同时,将组别作为固定因子变量,将受试者年龄、吸烟、BMI 及肺功能指标等混杂因素作为协变量进行协方差分析统计,结果提示修正后 ACO 组、COPD 组、哮喘组和对照组的血浆 NGAL 水平分别为(109.33 ± 11.35) ng/mL、(125.58 ± 7.32) ng/mL、(81.02 ± 13.28) ng/mL 和(98.98 ± 23.24) ng/mL,修正后血浆 NGAL 水平在 ACO 组与哮喘组、ACO 组与 COPD 组、COPD 组和哮喘组之间具有统计学差异($P=0.005$, $P=0.033$, $P=0.018$),在 ACO 组和对照组、COPD 组和对照组、哮喘组和对照组之间无统计学差异($P=0.754$, $P=0.269$, $P=0.594$)。协方差分析结果见表 5。

2.5 ROC 曲线分析

通过 ROC 曲线分析比较血浆 NGAL 水平对于区分 ACO 和非 ACO 的诊断学价值,结果提示血浆 NGAL 水平的 AUC 为 0.565($P=0.273$, $95\%CI=0.455\sim0.675$)。ROC 曲线图如图 1 所示。

表 4 血浆 NGAL 与年龄、BMI、吸烟指数、肺功能等因素的多元逐步线性回归分析结果^a

变量	非标准化回归系数	非标准化回归系数的 95%CI	标准化回归系数	P 值	共线性统计量 (VIF) 值
吸烟指数	0.43	0.18~0.67	0.292	0.001	1.582
基线 FEV1	-25.13	-39.03~-11.23	-0.302	0.000	1.589
Δ FEV1	-0.08	-0.13~-0.04	-0.271	0.000	1.117

注:a,多元逐步线性回归分析的因变量为 NGAL,自变量分别为吸烟指数、基线 FEV1、 Δ FEV1 (支气管舒张试验前后 FEV1 的变化值)、性别、年龄、BMI、基线 FVC、FEV1%、FEV1/FVC,最终进入模型的变量为吸烟指数、基线 FEV1、 Δ FEV1,移去变量为性别、年龄、BMI、基线 FEV1、FVC、FEV1/FVC

表 5 受试组间血浆 NGAL 均数水平的协方差分析结果^a

源	F 值	P 值
校正模型	8.386	0.000
基线 FEV1 (L)	0.92	0.763
基线 FVC (L)	0.335	0.564
FEV1/FVC	0.097	0.756
FEV1%	0.030	0.862
Δ FEV1	0.115	0.735
年龄	0.563	0.454
BMI	0.614	0.435
吸烟指数	1.430	0.234
组别 ^b	3.456	0.018

注:a,协方差分析以组别为固定因子变量,NGAL 水平为因变量,受试者年龄、吸烟、BMI 及肺功能指标等混杂因素作为协变量, $R^2=0.401$ (调整 $R^2=0.353$),检验水准 $\alpha=0.05$;b:分组组别分别为 ACO 组、哮喘组、COPD 组、对照组

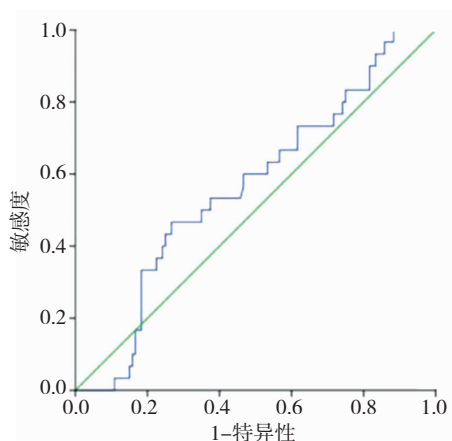


图 1 血浆 NGAL 的 ROC 曲线图

3 讨论

NGAL 是人脂质运载蛋白家族中的新成员,是一种急性期反应蛋白和分泌蛋白,具有抗活性氧的作用,使组织细胞免于凋亡^[15]。同时,NGAL 可结合细菌三价铁离子载体,使细菌缺乏生长所需的三价铁离子,达到抑制细菌生长的作用^[16-17]。此外,NGAL 还可与基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)结合,使 MMP-9 活性延长,降解存在于基底膜中的 4 型胶原,导致基质降解增强^[18]。

本研究检测了血浆 NGAL 水平在 COPD、ACO、哮喘及健康未吸烟人群之间的表达差异,同时检验了多种混杂因素与血浆 NGAL 水平之间的关系。结果显示多个变量影响 NGAL 水平,如年龄、吸烟、BMI 等,但是调整这些混杂因素后,仍然发现血浆 NGAL 水平在 COPD、ACO、哮喘及健康未吸烟组之间存在显著差异。ACO 组患者的血浆 NGAL 水平明显高于哮喘组,但低于 COPD 组。血浆 NGAL 在 ACO 组和哮喘组、ACO 组和 COPD 组中的表达均具有统计学差异,对于临床中将 ACO 从哮喘和 COPD 中鉴别开来有一定参考价值,可能是 ACO 潜在的生物标志物。血浆 NGAL 对于 ACO 诊断的 ROC 曲线分析结果提示,血浆 NGAL 水平对 ACO 的诊断价值较低。因此,在临床中单独应用血浆 NGAL 诊断 ACO 的价值有限。

NGAL 可由活化的中性粒细胞、呼吸道和肠道上皮细胞及肾小管细胞分泌^[9,19-20]。本实验排除了合并肾脏及消化道系统疾病的患者,患病组中升高的血浆 NGAL 主要由中性粒细胞和气管上皮细胞分泌,血浆 NGAL 水平的升高与气道中性粒细胞炎症及呼吸道上皮的持续损伤有关。本实验推测,吸烟、气道中性粒细胞性炎症、气道频繁感染急性加重可能是促使 NGAL 分泌增多的主要因素。慢阻肺患者的气道炎症以中性粒细胞、CD8⁺T 淋巴细胞浸润为主,哮喘患者的气道炎症以嗜酸性粒细胞和 CD4⁺T 淋巴细胞浸润为主,而 ACO 患者的气道炎症更复杂,可能主要由中性粒细胞和嗜酸性粒细胞共同作用所致^[21-22]。本研究中,ACO 组的血浆 NGAL 水平高于哮喘组,但低于 COPD 组。这可能与 ACO 组有比哮喘组更高但比 COPD 组更低的吸烟人数和吸烟指数,以及比哮喘更强但比 COPD 更弱的气道中性粒细胞性炎症有关。

目前 ACO 的发病机制尚未完全明确,ACO 患者的气道重塑正受到越来越多的关注。ACO 患者的肺气肿程度往往比哮喘患者更重,而比 COPD 患者更轻^[23-24]。本研究中,ACO 组的 FEV1 低于哮喘组,但明显高于 COPD 组。血浆 NGAL 水平受 FEV1 影响,并与 FEV1 呈负相关性。虽然已有研究证实,NGAL

可导致基质降解增加^[18]。但 ACO 组和 COPD 组升高的血浆 NGAL 水平是否参与气道重塑的形成过程, 本实验无法证实。本研究中, 血浆 NGAL 水平与吸烟指数呈正相关性。这可能与吸烟促进气道中性粒细胞炎症、活性氧自由基形成及增加气道感染和急性加重风险等作用有关^[25]。

本研究也存在不足。首先, 本研究属于横断面研究, 时间关系无法解决, NGAL 与 ACO 发病的确切关系需进一步的纵向随访研究以明确。其次, 血浆 NGAL 水平受肾脏疾病及消化系统等疾病的影响。在临床实践中, 单独应用 NGAL 作为 ACO 的生物标志物, 其特异性及敏感性必然受到上述疾病的影响, 这提示未来更多特异性更强、敏感性更高的生物标志物亟待后期的研究去探索。

综上所述, 血浆 NGAL 在 ACO 和哮喘、ACO 和 COPD 患者中的表达均存在统计学差异, 对于 ACO、哮喘和 COPD 的鉴别有一定的参考价值, 可能是 ACO 潜在的生物标志物。但是, 单独应用血浆 NGAL 诊断 ACO 的价值较低。未来, 血浆 NGAL 水平与 ACO、COPD 及哮喘患者相互关系的纵向随访研究, 以及更多新的更有价值的生物标志物需要进一步深入探索。

参 考 文 献

- [1] GINA-GOLD. Dianosis of disease of chronic airflow limitation: asthma, COPD and asthma-COPD overlap syndrome (ACOS)[EB/OL]. 2014-08-05. <http://www.goldcopd.org/asthma-copd-overlap.html>.
- [2] Lee HY, Kang JY, Yoon HK, et al. Clinical characteristics of asthma combined with COPD feature[J]. Yonsei Med J, 2014, 55(4): 980-986.
- [3] Rhee CK. Phenotype of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome[J]. Korean J Intern Med, 2015, 30(4): 443-449.
- [4] Zeki AA, Schivo M, Chan A, et al. The asthma-COPD overlap syndrome: a common clinical problem in the elderly[J]. J Allergy (Cairo), 2011, 2011: 861926.
- [5] Kiljander T, Helin T, Venho K, et al. Prevalence of asthma-COPD overlap syndrome among primary care asthmatics with a smoking history: a cross-sectional study[J]. NPJ Prim Care Respir Med, 2015, 25: 15047.
- [6] Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it?[J]. Thorax, 2009, 64(8): 728-735.
- [7] Miravittles M, Soriano JB, Ancochea J, et al. Characterisation of the overlap COPD-asthma phenotype. Focus on physical activity and health status[J]. Respir Med, 2013, 107(7): 1053-1060.
- [8] Kauppi P, Kupiainen H, Lindqvist A, et al. Overlap syndrome of asthma and COPD predicts low quality of life[J]. J Asthma, 2011, 48(3): 279-285.
- [9] Cowland JB, Sørensen OE, Sehested M, et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Is up-regulated in human epithelial cells by IL-1, but not by TNF-alpha[J]. J Immunol, 2003, 171(12): 6630-6639.
- [10] Eagan TM, Damas JK, Ueland T, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a biomarker in COPD[J]. Chest, 2010, 138(4): 888-895.
- [11] Bchir S, Nasr HB, Bouchet S, et al. Concomitant elevations of MMP-9, NGAL, proMMP-9/NGAL and neutrophil elastase in serum of smokers with chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Cell Mol Med, 2017, 21(7): 1280-1291.
- [12] Sin DD, Miravittles M, Mannino DM, et al. What is asthma-COPD overlap syndrome? Towards a consensus definition from a round table discussion[J]. Eur Respir J, 2016, 48(3): 664-673.
- [13] Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry[J]. Eur Respir J, 2005, 26(2): 319-338.
- [14] Wanger J, Clausen JL, Coates A, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes[J]. Eur Respir J, 2005, 26(3): 511-522.
- [15] Roudkenar MH, Halabian R, Ghasemipour Z, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin acts as a protective factor against H2O2 toxicity[J]. Arch Med Res, 2008, 39(6): 560-566.
- [16] Grutzner F, Rens W, Tsend-Ayush E, et al. In the platypus a meiotic chain of ten sex chromosomes shares genes with the bird Z and mammal X chromosomes[J]. Nature, 2004, 432(7019): 913-917.
- [17] Fischbach MA, Lin H, Liu DR, et al. How pathogenic bacteria evade mammalian sabotage in the battle for iron[J]. Nat Chem Biol, 2006, 2(3): 132-138.
- [18] Gupta K, Shukla M, Cowland JB, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is expressed in osteoarthritis and forms a complex with matrix metalloproteinase 9[J]. Arthritis Rheum, 2007, 56(10): 3326-3335.
- [19] Wanger J, Clausen JL, Coates A, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes[J]. Eur Respir J, 2005, 26(3): 511-522.
- [20] Karlsen JR, Borregaard N, Cowland JB. Induction of neutrophil gelatinase-associated lipocalin expression by co-stimulation with interleukin-17 and tumor necrosis factor-alpha is controlled by IkappaB-zeta but neither by C/EBP-beta nor C/EBP-delta[J]. J Biol Chem, 2010, 285(19): 14088-14100.
- [21] Kobayashi S, Hanagama M, Yamada S, et al. Inflammatory biomarkers in asthma-COPD overlap syndrome[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2016, 11: 2117-2123.
- [22] Kitaguchi Y, Komatsu Y, Fujimoto K, et al. Sputum eosinophilia can predict responsiveness to inhaled corticosteroid treatment in patients with overlap syndrome of COPD and asthma[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2012, 7: 283-289.
- [23] Cosentino J, Zhao H, Hardin M, et al. Analysis of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome defined on the basis of bronchodilator response and degree of emphysema[J]. Ann Am Thorac Soc, 2016, 13(9): 1483-1489.
- [24] Xie M, Wang W, Dou S, Cui L, et al. Quantitative computed tomography measurements of emphysema for diagnosing asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2016, 11: 953-961.
- [25] Gamble E, Grootendorst DC, Hattotuwa K, et al. Airway mucosal inflammation in COPD is similar in smokers and ex-smokers: a pooled analysis[J]. Eur Respir J, 2007, 30(3): 467-471.

(责任编辑: 冉明会)