

## 慢性阻塞性肺疾病免疫调节治疗专家共识

扫描二维码  
查看原文

《慢性阻塞性肺疾病免疫调节治疗专家共识》撰写组

**【摘要】** 慢性阻塞性肺疾病（简称慢阻肺）是我国重点防治的慢性呼吸系统疾病之一，深入探讨慢阻肺的免疫发病机制并对其中的关键靶点进行干预可能为慢阻肺的防治提供新办法。基于目前临床常用的慢阻肺免疫调节剂相关研究证据及具有免疫治疗作用的药物研发现状和趋势，《慢性阻塞性肺疾病免疫调节治疗专家共识》撰写组提出4条推荐意见：（1）细菌溶解产物、磷酸二酯酶抑制剂、大环内酯类药物等生物、化学制剂均可通过增强机体免疫功能和提高免疫细胞活性而发挥对慢阻肺的免疫调节作用；（2）针对流感病毒、肺炎球菌感染等进行疫苗接种可预防慢阻肺急性加重、降低患者死亡率；（3）他汀类药物及维生素D等具有免疫调节作用，对慢阻肺可能有一定的治疗作用，但二者在慢阻肺中的应用证据较少且存在一定不良反应，仍需进一步积累证据；（4）中医药复方及虫草制剂或可通过调节机体免疫功能、提高免疫细胞活性改善慢阻肺稳定期患者生活质量，减少急性加重。本专家共识旨在进一步推动我国慢阻肺免疫调节治疗的临床实践。

**【关键词】** 肺疾病，慢性阻塞性；慢性阻塞性肺疾病；免疫调节；药理作用分子作用机制；专家共识

**【中图分类号】** R 563.9 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0384

《慢性阻塞性肺疾病免疫调节治疗专家共识》撰写组. 慢性阻塞性肺疾病免疫调节治疗专家共识 [J]. 中国全科医学, 2022, 25 (24): 2947-2959. [ www.chinagp.net ]

Writing Group for the *Expert Consensus on Immunomodulatory Therapies for Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. Expert Consensus on Immunomodulatory Therapies for Chronic Obstructive Pulmonary Disease [J]. Chinese General Practice, 2022, 25 (24): 2947-2959.

**Expert Consensus on Immunomodulatory Therapies for Chronic Obstructive Pulmonary Disease** Writing Group for the *Expert Consensus on Immunomodulatory Therapies for Chronic Obstructive Pulmonary Disease*

\*Corresponding author: CHEN Yahong, Chief physician; E-mail: chenyahong@vip.sina.com

**【Abstract】** China has attached importance to the prevention and treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), a major chronic respiratory disease. An in-depth discussion of the immunopathogenesis of COPD and intervening the identified key targets may be new ideas for the prevention and treatment of COPD. Based on the relevant evidence of commonly used immunomodulatory agents for COPD, and the status and trend of development of immunomodulators for COPD, the Writing Group for the *Expert Consensus of Immunomodulatory Therapies for Chronic Obstructive Pulmonary Disease* proposed the following four recommendations for treating COPD with immunomodulatory therapies: (1) bacterial lysates, phosphodiesterase inhibitors, macrolides and other biological and chemical agents have immunomodulatory effects on COPD by enhancing immune function and immune cell activity; (2) vaccination against influenza and pneumococcal infection could reduce the probability of acute exacerbation of COPD and mortality; (3) statins and vitamin D may be partially effective in COPD owing to their immunomodulatory actions, but need to be verified further due to quite insufficient relevant evidence and reported adverse reactions; (4) Chinese medicine compound and Cordyceps preparations may improve the quality of life and reduce the probability of acute exacerbations in patients with stable COPD by regulating immune function and improving immune cell activity. The main purpose of this consensus is to greatly promote the clinical treatment of COPD using immunomodulatory therapies in China.

**【Key words】** Pulmonary disease, chronic obstructive; Chronic obstructive pulmonary disease; Immunomodulation; Molecular mechanisms of pharmacological action; Expert consensus

基金项目：国家自然科学基金资助项目（82090013，82090014）；首都卫生发展科研专项项目（首发2020-2Z-40917）  
国际实践指南注册平台注册号：IPGRP-2022CN267

\*通信作者：陈亚红，主任医师；E-mail: chenyahong@vip.sina.com

本文数字出版日期：2022-06-27

慢性阻塞性肺疾病（简称慢阻肺）是一种以持续性气流受限和相应呼吸系统症状为主要临床特征、气道和/或肺泡异常为主要病理学改变的慢性呼吸系统疾病。慢阻肺的发病机制复杂，至今尚未完全阐明，而多种免疫调节失衡在慢阻肺的发生、发展中发挥着重要作用。深入探讨慢阻肺的免疫发病机制并对其中的关键靶点进行干预可能为慢阻肺的防治提供新办法。

《慢性阻塞性肺疾病诊治指南（2021年修订版）》<sup>[1]</sup>中关于慢阻肺治疗的内容提及免疫调节剂治疗，推荐慢阻肺合并明确免疫缺陷患者在慢阻肺规范化治疗基础上针对具体的免疫缺陷参照相应指南或专家共识进行治疗。免疫调节治疗主要针对慢阻肺患者免疫功能受损，治疗目标为改善患者免疫功能、减轻症状、减少感染和急性加重，但治疗目标并非在短期内可达成，在治疗过程中需密切观察其临床疗效和相关不良反应。

基于目前临床常用的慢阻肺免疫调节剂的相关研究证据、具有免疫治疗作用的药物研发现状和趋势，在参考国内外现有指南和临床研究成果基础上，《慢性阻塞性肺疾病免疫调节治疗专家共识》撰写组通过在PubMed、Medline、中国知网、万方数据知识服务平台检索关于慢阻肺免疫调节治疗的随机对照研究、Meta分析、病例对照研究、真实世界研究等（检索时间截至2022年1月），经充分讨论后达成本专家共识，以供临床参考并进一步推动我国慢阻肺免疫调节治疗的临床实践。

本专家共识采用2001年牛津循证医学中心（Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, OCEBM）制定的临床证据分级和推荐强度系统将证据级别分为5个等级，推荐强度由强到弱用A~D表示，详见表1。

## 1 慢阻肺的免疫发病机制

慢阻肺是一种异质性疾病，其发病机制主要涉及炎症反应、蛋白酶-抗蛋白酶失衡、氧化应激、细胞凋亡与肺组织结构细胞代偿修复之间不平衡引起的气道重塑和肺泡破坏<sup>[2-4]</sup>。有研究表明，自身免疫在慢阻肺的发生、发展中具有重要作用<sup>[5]</sup>。近年来，与免疫学相关的机制在慢阻肺发生、发展中的作用受到广泛关注和重视。

**1.1 慢阻肺的免疫学特征** 气道黏膜是机体防止病原微生物等入侵肺脏的第一道防线，肺组织结构细胞和固有/适应性免疫细胞共同参与并维持局部组织

表1 牛津循证医学中心临床证据分级和推荐强度系统

Table 1 Levels of evidence by the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine

推荐强度	证据级别	内容
A	1a	多个同质随机对照研究的系统综述
	1b	单个随机对照研究（可信区间窄）
	1c	全或无病案研究（未治疗前所有患者全部死亡或部分死亡，治疗后仅部分患者死亡或全部存活）
B	2a	同质队列研究的系统综述
	2b	单个队列研究（包括低质量随机对照研究，如随访率<80%）
	2c	结局性研究：生态学研究
	3a	同质病例-对照研究的系统综述
	3b	单个病例-对照研究
C	4	病例系列报告和低质量的队列、病例-对照研究
D	5	没有严格评价的专家意见或完全基于生理学、基础研究

微环境稳态，当呼吸系统受到不同物质刺激时，区域免疫系统会表现出不同的应答特点并引发不同的生理和病理改变。

**1.1.1 局部固有免疫细胞在慢阻肺中的作用** 在香烟烟雾等外源性或内源性物质刺激下，肺组织局部上皮细胞、肺泡巨噬细胞、树突状细胞（dendritic cells, DCs）等固有免疫细胞被激活，其中气道上皮细胞和肺泡巨噬细胞可释放肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor, TNF）- $\alpha$ 、白介素（interleukin, IL）-1 $\beta$ 、IL-8、CC亚族趋化因子配体（C-C chemokine ligand, CCL）-20、CXC趋化因子配体（CXC chemokine ligand, CXCL）-10等促炎细胞因子和趋化因子，导致相关炎性细胞及血管内皮细胞活化并增加其黏附分子/受体表达，继而促使中性粒细胞和单核细胞从血循环募集至肺组织<sup>[6]</sup>。有研究发现，气道、肺实质、肺泡灌洗液和痰中巨噬细胞数量与慢阻肺严重程度呈正相关<sup>[7]</sup>；活化的中性粒细胞和巨噬细胞可通过释放氧自由基和蛋白质水解酶如中性粒细胞弹性蛋白酶和基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinase, MMP）-12等而促进肺气肿的发展<sup>[8-9]</sup>。此外，中性粒细胞弹性蛋白酶还参与黏蛋白的产生，而过多的黏液和受损的纤毛清除能力均与慢阻肺患者小气道阻塞有关<sup>[10-11]</sup>。研究表明，部分慢阻肺患者存在嗜酸粒细胞增多现象，而嗜酸粒细胞释放的嗜酸性阳离子蛋白（eosinophil cationic protein, ECP）等碱性蛋白可损伤上皮细胞、加重气道炎症和肺泡破坏<sup>[12]</sup>；慢阻肺加重程度和频次与巨噬细胞清

除嗜酸粒细胞功能异常有关<sup>[13]</sup>；肥大细胞和自然杀伤(natural killer, NK)细胞与小叶中央性肺气肿或肺泡破坏相关<sup>[14-15]</sup>。还有研究发现,慢阻肺患者体内增多的3型固有淋巴样细胞(type 3 innate lymphoid cell, ILC3)可通过产生IL-17等细胞因子参与慢阻肺局部免疫应答<sup>[16-17]</sup>；气道黏膜上皮层及黏膜下层的DCs在受到香烟烟雾刺激后能迁移至纵隔淋巴结或局部气道黏膜淋巴滤泡,活化初始白细胞分化抗原(cluster of differentiation, CD)<sub>4</sub><sup>+</sup>辅助性T(helper T, Th)1细胞和CD<sub>8</sub><sup>+</sup>细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)<sup>[18-19]</sup>,同时DCs还可以通过释放MMP-12直接参与肺气肿的形成<sup>[20]</sup>。上述研究表明,固有免疫细胞在慢阻肺的发生、发展中至关重要。

### 1.1.2 局部适应性免疫细胞在慢阻肺中的作用

与固有免疫相比,适应性免疫的主要特征为对抗原识别的特异性、多样性和记忆性。既往研究发现,慢阻肺患者小气道周围和肺实质存在以B、T淋巴细胞为主要成分的三级淋巴滤泡,尤以重度慢阻肺患者为明显,而微生物抗原、香烟烟雾成分或其衍生物、上皮损伤后暴露的组织蛋白、细胞外基质等均可能成为抗原或自身抗原并诱导适应性免疫应答、促进淋巴滤泡的形成<sup>[21]</sup>。

研究表明,CD<sub>8</sub><sup>+</sup>CTL活化后可释放穿孔素和颗粒酶,进而导致结构细胞凋亡或坏死,其数量与慢阻肺患者病情严重程度呈正相关<sup>[22]</sup>。通常情况下,CD<sub>8</sub><sup>+</sup>CTL的活化需要CD<sub>4</sub><sup>+</sup>Th1细胞辅助,而CXCL-10和细胞因子IL-18对Th1细胞的募集和极化具有重要作用,后者可通过产生干扰素(interferon, IFN)- $\gamma$ 进一步激活巨噬细胞而加重炎症反应<sup>[23-24]</sup>。有研究发现,慢阻肺患者支气管黏膜和黏膜下层均可检出Th17细胞,而该类细胞产生的IL-17A和IL-17F能诱导上皮细胞产生抗菌肽(如 $\beta$ -防御素)、趋化因子和粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)及粒细胞-单核细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF),进而促进组织损伤部位中性粒细胞的聚集<sup>[25-26]</sup>；此外,Th17细胞还与自身免疫有关<sup>[27]</sup>。另有研究发现,慢阻肺患者肺组织存在调节性T细胞(regulatory T cell, Treg),而该类细胞可通过细胞接触和分泌IL-10或转化生长因子 $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )的方式负向调节T细胞和DCs功能<sup>[27]</sup>。

### 1.1.3 慢阻肺患者局部免疫分子改变

研究表

明,慢阻肺患者分泌型免疫球蛋白A(secretory immunoglobulin A, sIgA)(参与呼吸道黏膜稳态和局部抗感染免疫的主要抗体)的保护作用下降<sup>[28]</sup>,而sIgA的保护作用下降有利于气道微生物的定植和感染,可能会进一步招募中性粒细胞、导致黏膜受损并形成恶性循环,最终产生局部和系统性炎症反应。研究发现,慢阻肺患者呼出气冷凝物中含有较高的前列腺素(prostaglandin, PG)E<sub>2</sub>、PGF<sub>2</sub>和白三烯(leukotriene, LT)B<sub>4</sub>,后者对中性粒细胞和T细胞具有一定的趋化作用<sup>[29]</sup>；粒细胞、巨噬细胞等释放的弹性蛋白酶、基质金属蛋白酶家族与肺气肿的形成及黏液过度分泌有关<sup>[8-11]</sup>；TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-18、IFN- $\gamma$ 、CXCL-1、CXCL-5、IL-8、CXCL-9、CXCL-10、CXCL-11、CCL-2、CCL-5等不仅与慢阻肺患者炎症反应有关,而且与多种免疫细胞活化、增殖、分化、趋化等有关<sup>[23, 30-31]</sup>。因此,抗体、脂类介质、蛋白酶、细胞因子、趋化因子等免疫分子也与慢阻肺的发生、发展相关。

免疫细胞和肺组织结构细胞既是上述免疫分子来源细胞,也是其效应细胞,而由于上述免疫分子与细胞之间形成了复杂的相互作用关系,因此单一阻断某种分子并不能完全使患者临床症状消失。同时,上述免疫分子不仅存在于局部组织,也可能存在于血循环,会使慢阻肺患者发生系统性炎症反应并增加并发症发生风险。

### 1.1.4 慢阻肺患者系统性免疫学特征

血循环中C反应蛋白、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 、纤维蛋白原、白细胞计数等是临床常用的反映系统性炎症反应的标志物。临床研究发现,约70%的慢阻肺患者存在某些反映系统性炎症反应标志物的异常,约16%的慢阻肺患者存在持续性系统性炎症反应<sup>[32]</sup>。研究表明,吸烟本身就会引起系统性炎症反应(如血循环中白细胞总数增加),吸烟的慢阻肺患者系统性炎症反应程度更高且持续性低水平系统性炎症反应可能会使慢阻肺与合并症之间发生关联；虽然目前尚未确定系统性炎症反应标志物是由于局部气道和肺组织炎症反应“外溢”入血所致还是由于存在其他合并症并通过血循环而对肺脏产生影响,但毫无疑问的是,系统性炎症反应会加快慢阻肺患者肺功能恶化、加重合并症和全身症状<sup>[33-34]</sup>。

### 1.2 慢阻肺患者炎症细胞分型

慢阻肺的临床表现存在明显异质性,在多种诱因刺激下,呼吸道炎症反应加重、黏液过度分泌及滞留增加等均可加重呼

吸道症状,但不同诱因诱发的炎性反应不尽相同。《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021年修订版)》<sup>[1]</sup>指出,慢阻肺急性加重有可能是“细菌感染、病毒感染、嗜酸粒细胞增高或寡细胞”的内因型,且其防治策略也应该有所不同;根据诱导痰中炎性细胞种类,可将慢阻肺急性加重期分为4种表型,即嗜酸粒细胞增多型、中性粒细胞为主型、寡细胞型和混合型。实际上,慢性气道疾病如哮喘和慢阻肺的炎性反应分型包括以固有淋巴细胞(innate lymphoid cell, ILC)1、Th1细胞、巨噬细胞介导的1型炎性反应,以ILC2、Th2细胞、嗜酸粒细胞介导的2型炎性反应(T2型炎性反应),以ILC3、Th17细胞、中性粒细胞介导的3型炎症<sup>[35-37]</sup>,而1型和3型炎性反应又归属于非T2型炎性反应。关于慢阻肺患者T2型炎性反应生物靶向治疗的临床试验结果显示,抗IL-5和IL-5R单克隆抗体对嗜酸粒细胞增多型慢阻肺患者具有一定疗效<sup>[38]</sup>。鉴于多项研究表明嗜酸粒细胞计数可用于指导糖皮质激素的使用<sup>[39]</sup>,因此2021年慢性阻塞性肺疾病全球倡议(global initiative for chronic obstructive lung disease, GOLD)建议血嗜酸粒细胞计数>300个/ $\mu\text{l}$ 的慢阻肺患者初始治疗采用长效 $\beta_2$ -受体激动剂(long acting beta-agonists, LABA)/吸入性糖皮质激素(inhaled corticosteroid, ICS)疗法。总之,对慢阻肺稳定期和急性加重期进行早期识别及分型并探究其免疫学机制将为慢阻肺的诊断、治疗和针对性预防奠定基础。

### 1.3 气道微生态改变与慢阻肺急性加重免疫学机制的关系

感染是慢阻肺的危险因素之一,而当病原体突破气道屏障时则会引发慢阻肺急性加重<sup>[34, 40]</sup>。临床研究数据显示,吸烟人群和超过50%的慢阻肺稳定期患者存在气道微生物定植<sup>[40-42]</sup>,而慢阻肺急性加重期患者微生物多样性与上述人群相比有所下降<sup>[43-44]</sup>。sIgA黏膜保护作用的下降和巨噬细胞吞噬功能失调是导致慢阻肺患者气道微生物定植的重要原因。

临床常见的引起慢阻肺急性加重的细菌包括流感嗜血杆菌、肺炎球菌、卡他莫拉菌、铜绿假单胞菌等。研究表明,细菌感染诱发的慢阻肺急性加重患者IL-17、TNF- $\alpha$ 等细胞因子表达水平升高,外周血Th1细胞和CD<sub>8</sub><sup>+</sup>CTL比例增加<sup>[45-46]</sup>,Treg比例降低<sup>[47]</sup>,肺组织中中性粒细胞明显聚集。此外,细菌感染导致的慢阻肺急性加重期患者血清中多种抗体与稳定期患者相比也有明显变化,如血清免疫球蛋白

(immunoglobulin, Ig)G、IgA、IgM滴度下降且不能有效发挥抗体介导的调节作用,进而导致机体免疫防御水平降低<sup>[48]</sup>。

病毒感染也是临床常见的导致慢阻肺急性加重的原因,常见的气道感染病毒包括人鼻病毒、流感病毒、呼吸道合胞病毒、副流感病毒、冠状病毒等。研究表明,病毒感染可引起外周血中性粒细胞、嗜酸粒细胞、CD<sub>8</sub><sup>+</sup>CTL增多,细胞因子TNF- $\alpha$ 、IL-6高表达<sup>[49]</sup>;CD<sub>8</sub><sup>+</sup>CTL是机体抵御病毒感染的主要效应细胞,而流感病毒可引起CD<sub>8</sub><sup>+</sup>CTL抗病毒活性降低<sup>[50-51]</sup>。另有研究发现,慢阻肺患者出现鼻病毒感染后血清IL-21、特异性抗体IgG1与稳定期相比明显降低,提示病毒感染会导致慢阻肺急性加重期患者体液免疫损伤<sup>[52]</sup>。

鉴于气道微生物定植和感染在慢阻肺的发生、发展过程中发挥着重要作用,因此给予免疫调节剂如细菌溶解产物治疗或进行疫苗接种以改善慢阻肺患者机体免疫力、抗感染能力可能是防治慢阻肺的新途径。

## 2 慢阻肺的免疫调节治疗

推荐意见1:细菌溶解产物、磷酸二酯酶抑制剂、大环内酯类药物等生物、化学制剂均可通过增强机体免疫功能和提高免疫细胞活性而发挥对慢阻肺的免疫调节作用。

### 2.1 常见生物制剂

#### 2.1.1 细菌溶解产物(推荐等级:A)

细菌溶解产物的主要成分为流感嗜血杆菌、肺炎球菌、肺炎克雷伯菌、臭鼻克雷伯菌、金黄色葡萄球菌、草绿色链球菌、化脓性链球菌和卡他奈瑟菌的冻干溶解产物,具有多种免疫活性,可通过调控固有免疫(巨噬细胞、中性粒细胞、DCs及细胞因子分泌)和适应性免疫(淋巴细胞亚群分布和Ig生成)两个方面而调节机体免疫功能<sup>[53-54]</sup>。临床研究表明,在常规治疗基础上联合使用细菌溶解产物可有效降低慢阻肺患者急性加重发作次数、缩短患者住院时间和慢阻肺急性发作时抗生素使用时间、改善患者临床症状与体征,并有助于改善患者肺功能、免疫功能<sup>[53, 55]</sup>。因此,对于过去1年因慢阻肺急性加重住院或反复细菌感染而需应用抗生素的慢阻肺患者,可考虑应用细菌溶解产物治疗。

#### 2.1.2 卡介菌多糖核酸(推荐等级:C)

卡介菌多糖核酸含卡介菌多糖0.35 mg,核酸不低于30  $\mu\text{g}$ ,其作为一种免疫调节剂,具有调节机体固有免疫和适

应性免疫的作用,有助于机体有效清除病毒抗原及各种抗原抗体复合物,进而提高机体抗病能力;此外,卡介菌多糖核酸还可通过稳定肥大细胞、抑制IgE释放而发挥抗过敏作用<sup>[56]</sup>。临床研究表明,卡介菌多糖核酸治疗可有效改善慢阻肺患者免疫功能、提高患者体液免疫和细胞免疫水平、纠正免疫功能紊乱,且经卡介菌多糖核酸治疗后慢阻肺患者外周血炎症因子水平明显下降、肺组织损伤减轻、通气状态明显改善,有利于促进患者病情好转并改善患者预后<sup>[57]</sup>,但其对慢阻肺患者的免疫调节治疗效果仍需更多临床研究证实。

**2.1.3 克雷伯杆菌提取物(推荐等级:C)** 克雷伯杆菌提取物是一种从克雷伯杆菌中提取的糖蛋白,其作为一种无抗原性生物免疫调节兴奋剂,可有效预防呼吸道感染、减少慢性支气管炎急性感染发作次数及抗生素的使用、缩短慢性支气管炎急性感染持续时间<sup>[58]</sup>。一项包含73例受试者的临床试验结果显示,口服克雷伯杆菌提取物可有效减少慢性支气管炎患者感染的发生及抗生素的使用<sup>[59]</sup>。另一项包含110名受试者的临床试验发现,口服克雷伯杆菌提取物(第1个月2 mg/d,第2~3个月1 mg/d,每月持续口服8 d,持续治疗3个月)可有效减少慢性阻塞性支气管炎或不伴慢性呼吸衰竭、营养不良等患者感染的发生,但其对普通支气管炎患者感染的发生无明显影响<sup>[60]</sup>。因此,克雷伯杆菌提取物对慢阻肺患者的免疫调节治疗效果也需更多临床研究证实。

## 2.2 常见化学制剂

**2.2.1 磷酸二酯酶抑制剂(推荐等级:B)** 磷酸二酯酶由11个酶家族组成,是一类超家族酶;研究表明,磷酸二酯酶3和磷酸二酯酶4与肺部疾病最为相关<sup>[61]</sup>。磷酸二酯酶4是炎症细胞和免疫细胞中主要的选择性环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)代谢分解酶<sup>[62]</sup>,其抑制剂早已运用于慢阻肺患者的治疗并被证实可有效减轻患者慢阻肺急性加重次数、改善患者肺功能、提高患者生活质量<sup>[63]</sup>。目前,磷酸二酯酶4抑制剂的消化道不良反应使其在临床上的应用受到一定限制。为了丰富慢阻肺患者的治疗选择,有研究探索了磷酸二酯酶3/4抑制剂对慢阻肺患者的治疗效果并经体外实验和动物实验证实其具有良好效果,且有II期临床试验提示磷酸二酯酶3/4抑制剂可减轻慢阻肺患者诱导痰炎症反应<sup>[61]</sup>。因此,对于存在慢性支气管炎、重度及极重度通气功能障碍且已经规范慢阻肺

治疗(包含吸入长效支气管扩张剂及ICS治疗等)但仍有反复急性加重病史尤其是有急性加重住院病史的慢阻肺患者,可考虑使用磷酸二酯酶抑制剂治疗,但治疗期间应密切监测患者体质量下降、消化道不良反应等,低体质量患者、有抑郁症状患者慎重使用该药物,且不应与茶碱类药物同时应用<sup>[1]</sup>。

**2.2.2 大环内酯类药物(推荐等级:A)** 大环内酯类药物的有效成分为链霉菌产生的弱碱性抗菌素,可通过减少炎症细胞的生成、抑制炎症细胞介导的炎症反应、促使炎症细胞提前凋亡、减少下气道黏液分泌量等有效减轻慢阻肺患者炎症,进而减轻患者气道损伤、改善患者肺功能并提高患者生活质量<sup>[64-65]</sup>。SEEMUNGAL等<sup>[66]</sup>研究结果显示,红霉素持续治疗1年(250 mg/次,2次/d)可有效降低慢阻肺急性加重次数并缩短急性加重期持续时间。SUZUKI等<sup>[67]</sup>研究发现,使用红霉素维持治疗1年(200~400 mg/d)的慢阻肺患者感冒及慢阻肺急性加重次数明显减少,住院率有所下降。2011年进行的一项包含1142例受试者的临床试验发现,口服阿奇霉素(250 mg/次,1次/d,持续治疗1年)可有效降低慢阻肺患者急性加重发生频率,改善患者生活质量<sup>[68]</sup>。目前,大环内酯类药物治疗的最佳获益人群及其不良反应仍需更多的循证医学证据。

**2.2.3 匹多莫德(推荐等级:C)** 匹多莫德是一种人工合成的二肽类药物,其作为一种免疫调节剂,主要适用于机体免疫功能低下患者。研究表明,匹多莫德可调节慢阻肺急性加重期患者T淋巴细胞免疫功能并维持CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup>细胞比值平衡,进而使机体免疫细胞功能保持正常或接近正常、增强机体抗感染能力<sup>[69]</sup>;BENETTI等<sup>[70]</sup>通过一项随机、双盲、安慰剂对照临床试验证实口服匹多莫德片(800 mg/次,2次/d,持续治疗30 d)可增强慢阻肺患者T细胞活性且耐受性好,但匹多莫德对慢阻肺患者的免疫调节治疗效果仍需更多临床研究证实。

推荐意见2:针对流感病毒、肺炎球菌感染等进行疫苗接种可预防慢阻肺急性加重、降低患者死亡率。

## 2.3 疫苗

**2.3.1 流感疫苗(推荐等级:A)** 流感疫苗包括三/四价灭活流感疫苗(HIV3/4)和三价减毒活流感疫苗(LAIV3),其通过提前刺激、促使机体产生免疫记忆而保证机体再次受到病毒攻击时迅速启动自我防御机制,但由于流感病毒存在不断变异现象,因此流感疫苗也会以每年两次的频率不断进行革新。研

究表明,流感疫苗可减轻重症慢阻肺患者临床症状并降低患者死亡率,且与安慰剂对照组相比,流感疫苗注射组患者中慢阻肺急性加重患者比例明显下降,因此,灭活疫苗甚至减毒活疫苗均是被推荐的,且有证据支持其在老年慢阻肺患者中作用更加明显<sup>[71]</sup>。多项人群研究表明,慢阻肺尤其是老年慢阻肺患者接种流感疫苗多年后缺血性心脏病患病风险较低,不良反应轻微且短暂<sup>[72]</sup>。因此,建议慢阻肺患者接种流感疫苗。

**2.3.2 肺炎球菌疫苗(推荐等级:A)** 肺炎球菌疫苗包括肺炎球菌多糖结合疫苗(PCV13)和肺炎球菌多糖疫苗(PPV23),其多糖抗原主要用于诱导特异性抗体并增强吞噬细胞对肺炎球菌的调节作用、吞噬作用和杀伤作用;同时,其多糖抗原也可通过产生免疫记忆而诱导特异性T细胞和特异性B细胞的产生,进而发挥保护作用。目前,PCV13和PPV23均被推荐用于>65岁的慢阻肺患者,其中PPV23还被推荐用于合并明显慢性心肺疾病的青年慢阻肺患者;有研究表明,慢阻肺患者接种PCV13疫苗2年内呈现出至少与PPV23相同甚至是更强的免疫原性<sup>[73]</sup>。总体而言,接种肺炎球菌疫苗可减少慢阻肺患者急性加重的可能性,对于慢阻肺患者有益。

**2.3.3 其他疫苗(推荐等级:A)** 其他疫苗主要包括百白破疫苗和带状疱疹疫苗。百白破疫苗的成分包括白喉和破伤风类毒素、杀死导致百日咳或百日咳抗原细菌的全细胞,对于白喉、百日咳和破伤风具有持续性免疫作用。对于青春期末接种百白破疫苗的慢阻肺患者,需要补接种。带状疱疹疫苗可刺激机体产生高水平抗体及特异性细胞免疫反应,且其有效性可持续数年;鉴于慢阻肺患者机体抵抗力较低、接种带状疱疹疫苗有一定保护作用,因此建议≥50岁的慢阻肺患者接种带状疱疹疫苗<sup>[74]</sup>。

## 2.4 免疫制剂

**2.4.1 胸腺肽制剂(推荐等级:C)** 作为一种免疫调节剂,胸腺肽制剂能促进淋巴细胞生成、调节T淋巴细胞亚群比例、改善细胞免疫功能、提高机体免疫力,进而增强患者抗呼吸道感染能力<sup>[75]</sup>。研究表明,抗生素联合胸腺肽制剂对老年慢阻肺急性加重患者的疗效优于单纯使用抗生素治疗<sup>[76]</sup>;胸腺肽制剂联合特布他林可有效减轻并发肺部感染的慢阻肺患者的炎症反应及肺部感染,提高患者自身免疫力<sup>[77]</sup>,但胸腺肽制剂对慢阻肺患者的免疫调节治疗效果仍需更多临床研究证实。

**推荐意见3:**他汀类药物及维生素D等具有免疫调节作用,对慢阻肺可能有一定的治疗作用,但二者在慢阻肺中的应用证据较少且存在一定不良反应,仍需进一步积累证据。

### 2.5 有待更多循证证据支持的免疫调节药物

**2.5.1 他汀类药物(推荐等级:C)** 他汀类药物主要包括辛伐他汀、阿托伐他汀、瑞舒伐他汀等,常用于治疗高脂血症,其不仅能强效地降低总胆固醇、低密度脂蛋白水平,而且能在一定程度上降低三酰甘油水平并升高高密度脂蛋白水平。近年研究发现,用于降脂治疗的他汀类药物在慢阻肺的治疗中可能具有抗炎、改善肺功能、延缓病情恶化等作用<sup>[78]</sup>,但也有研究发现他汀类药物可能只与合并心血管疾病的慢阻肺患者病情恶化风险降低有关<sup>[79]</sup>。鉴于他汀类药物在慢阻肺患者治疗中的应用仍存在一定争议,因此,他汀类药物对慢阻肺的治疗效果仍需进一步探究。

**2.5.2 维生素D(推荐等级:B)** 维生素D对肺部炎症反应具有抑制作用,可通过强烈影响炎性细胞功能而增强先天免疫防御功能<sup>[80]</sup>。研究表明,与健康人相比,慢阻肺患者血清25羟维生素D[25(OH)D]水平较低、血清促炎细胞因子水平较高,尤其是在GOLD分级IV级慢阻肺患者中<sup>[81]</sup>;在日常饮食中摄入维生素D可改善慢阻肺患者生活质量<sup>[82]</sup>。GOLD 2022建议对所有因严重缺乏维生素D而住院的患者进行评估和调查,确定其是否存在严重缺乏(<10 μg/L或<25 nmol/L)并在需要时进行补充<sup>[74]</sup>。

**2.6 新型靶向抗炎治疗药物(推荐等级:C)** 近期研发的新型靶向抗炎治疗药物主要分为抗非T2型炎症反应制剂、抗T2型炎症反应制剂和蛋白酶抑制剂(表2),但现阶段尚缺乏此类药物的获益证据,因此急需严谨的临床试验证实其临床治疗效果、安全性并评估何种表型的慢阻肺患者临床获益更佳。

慢阻肺的免疫调节治疗药物推荐强度详见表3。

**推荐意见4:**中医药复方及虫草制剂或可通过调节机体免疫功能、提高免疫细胞活性改善慢阻肺稳定期患者生活质量,减少急性加重。

**2.7 中医药免疫治疗** 中医药治疗慢阻肺的方法包括内治法、外治法和非药物疗法等,其中内治法指口服中药复方或中成药,外治法包括针、灸、穴位贴敷等,非药物疗法主要指通过传统功法、呼吸导引法锻炼骨骼肌、呼吸肌群,进而改善肺通气量。已有循证证据证实玉屏风散可有效改善慢阻肺稳定

表2 慢阻肺新型靶向抗炎治疗药物相关临床试验汇总<sup>[83-96]</sup>

Table 2 Summary of clinical trials related to new targeted anti-inflammatory drugs for COPD

靶点	研究类型	受试者	剂量/持续时间	主要结果	次要结果
抗非 T2 型炎性反应制剂					
抗 IL-8 单抗	抗 IL-8 单抗治疗慢阻肺的多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验 (NCT00035828) <sup>[83]</sup>	中重度慢阻肺、病程>50年、MRC ≥ 1 分患者	800 mg 负荷剂量, 400 mg/月 (持续治疗 2 个月), 随访 5 个月	降低 TDI	健康状况 <sup>a</sup> 、肺功能 <sup>a</sup> 、6MWT <sup>a</sup> 、沙丁胺醇在抢救中的使用 <sup>a</sup>
抗 CXCR-2、MK-7123	抗 CXCR-2 治疗慢阻肺的对照试验 (NCT01006616) <sup>[84]</sup>	中重度慢阻肺患者	10 mg/d、30 mg/d 或 50 mg/d, 第一阶段 6 个月, 第二阶段 18 个月, 共 24 个月	6 个月治疗期间 50 mg MK-7123 可改善 FEV <sub>1</sub>	(1) 降低目前吸烟患者急性加重频次和痰中 MMP-9、MPO 含量; (2) 血中性粒细胞绝对数减少
抗 TNF-α、依那西普单抗	慢阻肺患者中随机、双盲、多中心临床试验 (NCT00789997) <sup>[85]</sup>	有吸烟史的中重度急性加重的慢阻肺患者	50 mg/次, 第 0、7 天给药, 随访 90 d	治疗后 14 d 后 FEV <sub>1</sub> <sup>a</sup>	90 d 治疗失败率 <sup>a</sup> 、呼吸困难 <sup>a</sup> 、健康状况 <sup>a</sup>
抗 TNF-α、英夫利昔单抗	英夫利昔单抗治疗中度至重度慢阻肺的多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验 (NCT00056264) <sup>[86]</sup>	中重度慢阻肺、病程>40年、CRQ 评分 <120 分的患者	3 mg/kg 或 5 mg/kg, 第 0、2、6、12、18、24 周给药, 随访 44 周	CRQ 评分 <sup>a</sup>	FEV <sub>1</sub> <sup>a</sup> 、6MWT <sup>a</sup> 、TDF <sup>a</sup> 、中重度慢阻肺急性加重频次 <sup>a</sup>
抗 TNF-α、英夫利昔单抗	单中心、双盲、安慰剂对照、随机化 II 期临床试验 (NCT00244192) <sup>[87]</sup>	轻中度慢阻肺患者	5 mg/kg, 第 0、2、6 周给药, 共治疗 8 周	痰液中炎性细胞 <sup>a</sup>	FEV <sub>1</sub> <sup>a</sup> 、SGRQ 评分 <sup>a</sup>
IL-1、MEDI 8968	抗 IL-1 抗体治疗慢阻肺的多中心、随机、安慰剂对照 II 期临床试验 (NCT01448850) <sup>[88]</sup>	上 1 年出现 2 次以上急性加重的 45-75 岁慢阻肺患者	300 mg/4 周, 共治疗 52 周	中重度急性加重频次 <sup>a</sup>	SGRQ-C 评分 <sup>a</sup>
IL-17、CNTO 6785	抗 IL-17 抗体治疗慢阻肺的多中心、随机、安慰剂对照、双盲 II 期临床试验 (NCT01966549) <sup>[89]</sup>	中重度慢阻肺患者	6 mg/kg, 第 0、2、4、8、12 周给药, 随访 24 周	FEV <sub>1</sub> % <sup>a</sup>	SGRQ-C 评分 <sup>a</sup> 、急性加重频次 <sup>a</sup>
抗 T2 型炎性反应制剂					
抗 IL-5、贝那利珠单抗	贝那利珠单抗治疗中重度慢阻肺患者的随机、双盲、安慰剂对照 II 期临床试验 (NCT01227278) <sup>[90]</sup>	上 1 年嗜酸性粒细胞比例 ≥ 3.0% 且至少出现 1 次急性加重的中重度慢阻肺患者	100 mg/次, 前 3 剂每 4 周 1 次, 序贯 100 mg/每 8 周, 共治疗 56 周	中重度急性加重频次 <sup>a</sup>	改善 FEV <sub>1</sub> 、减少血和/或痰嗜酸性粒细胞绝对数
抗 IL-5、贝那利珠单抗	贝那利珠单抗治疗中至极重度慢阻肺患者的随机、双盲、双假、安慰剂对照、多中心 III 期临床试验 (NCT02155660, NCT02138916) <sup>[91-92]</sup>	双联或三联治疗的中至极重度慢阻肺患者, 既往 1 年内至少出现两次中度急性加重或 1 次重度急性加重	30 mg/次或 100 mg/次, 前 3 次 1 次/4 周, 序贯 1 次/8 周, 共治疗 56 周	中重度急性加重频次 <sup>a</sup>	汇总分析后发现基线血嗜酸性粒细胞计数 ≥ 220 个/μl、在 1 年前有 ≥ 3 次急性加重、接受三联疗法的慢阻肺患者使用 100 mg 贝那利珠单抗可获益, 目前正在开展相关研究
抗 IL-5、美泊利珠单抗	美泊利珠单抗治疗慢阻肺患者的随机、双盲、安慰剂对照临床试验 (NCT0210548 和 NCT02105961) <sup>[93]</sup>	在过去 12 个月内外周血嗜酸性粒细胞计数 ≥ 300 个/μl 或筛选时基线血嗜酸性粒细胞计数 ≥ 150 个/μl 的中重度慢阻肺患者	100 mg/次 或 300 mg/次, 1 次/4 周, 共治疗 52 周	(1) 降低嗜酸表型的慢阻肺患者的中/重度急性加重年发生率; (2) 100 mg 美泊利珠单抗可减少急性加重频次, 且随着筛选血嗜酸性粒细胞计数的增加获益增加、剂量组间获益相似	延长初次发生急性加重间隔并降低 CAT 评分、HRQoL 评分, FEV <sub>1</sub> <sup>a</sup> 、SGRQ 评分 <sup>a</sup>
抗 IL-33、Itepekimab	Itepekimab 治疗中重度慢阻肺患者安全性和有效性的随机、双盲 II 期临床试验 (NCT03546907) <sup>[94]</sup>	具有吸烟史、目前维持治疗方案为三联疗法或两种吸入药物的 40-75 岁中重度稳定期慢阻肺患者	300 mg/次, 2 次/2 周, 共治疗 52 周	降低既往吸烟患者中/重度急性加重频次	改善具有吸烟史的慢阻肺患者 FEV <sub>1</sub> <sup>a</sup> , 目前吸烟的慢阻肺患者 FEV <sub>1</sub> <sup>a</sup>
蛋白酶抑制剂					
选择性 MMP-9 和 MMP-12 抑制剂 (AZD1236)	多国、随机、双盲、安慰剂对照临床试验 <sup>[95]</sup>	≥ 40 岁的中重度稳定期慢阻肺患者	75 mg/次, 2 次/d, 共治疗 6 周	炎性标志物 <sup>a</sup>	肺功能 <sup>a</sup> 、CCQ <sup>a</sup> 、抢救药物应用频次 <sup>a</sup>
NE 抑制剂 (MR899)	随机、双盲、安慰剂对照临床试验 <sup>[96]</sup>	近 1 年未吸烟的稳定期慢阻肺患者	500 mg/次, 2 次/d, 共治疗 4 周	降低尿链素水平 (病程 <13.3 年亚组), 血 EDP <sup>a</sup>	FEV <sub>1</sub> % <sup>a</sup>

注: 慢阻肺为慢性阻塞性肺疾病的简称; IL= 白介素, MRC= 英国医学研究委员会呼吸困难问卷评分, TDI= 短暂呼吸困难指数, 6MWT= 六分钟步行试验, CXCR-2=CXC 趋化因子受体 2, FEV<sub>1</sub>= 第一秒用力呼气容积, MMP-9= 基质金属蛋白酶 9, MPO= 髓过氧化物酶, TNF-α= 肿瘤坏死因子 α, CRQ= 慢性呼吸系统疾病问卷, SGRQ= 圣·乔治呼吸问卷, SGRQ-C=SGRQ 问卷 COPD 专用改良版, FEV<sub>1</sub>%= 第一秒用力呼气容积占预计值百分比, CAT= 慢性阻塞性肺病评估测试, HRQoL= 健康相关生活质量, MMP-12= 基质金属蛋白酶 12, CCQ=COPD 临床问卷, NE= 中性粒细胞弹性蛋白酶, EDP= 弹性蛋白衍生肽; <sup>a</sup> 表示无临床获益

期患者生活质量、减少急性加重<sup>[97]</sup>; 太极拳可有效改善慢阻肺患者股四头肌肌力等<sup>[98]</sup>。此外, 还有针对慢阻肺免疫调节的临床与基础研究报告<sup>[99-100]</sup>。

2.7.1 中药复方 有系统综述及 Meta 分析表明, 中药复方对慢阻肺有一定疗效<sup>[101-102]</sup>。近年来, 除动物实验证实中药复方可通过调节免疫干预慢阻肺气

表3 慢阻肺免疫调节治疗药物的推荐强度

Table 3 Grades of recommendations for immunomodulatory drugs for COPD

慢阻肺免疫调节治疗药物	推荐强度
微生物来源的生物制剂	
细菌溶解产物	A
卡介菌多糖核酸	C
克雷伯杆菌提取物	C
人或动物免疫系统的产物	
胸腺肽制剂	C
化学合成药物	
大环内酯类药物	A
磷酸二酯酶抑制剂	B
匹多莫德	C
维生素 D <sup>a</sup>	B
他汀类药物 <sup>a</sup>	C
其他功能调节类制剂	
流感疫苗	A
肺炎球菌疫苗	A
新型靶向抗炎治疗药物	
抗非 T2 型炎症反应制剂	C
抗 T2 型炎症反应制剂	C
蛋白酶抑制剂	C

注：<sup>a</sup>表示在慢阻肺中的应用证据较少，尚需更多循证证据支持

道炎症反应、气道重塑及黏液高分泌外，也有临床研究显示中药复方对慢阻肺具有免疫调节作用，如自拟中药复方、院内制剂等可改善慢阻肺患者核因子  $\kappa B$  (nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa B$ )、toll 样受体 4 (TLR4) mRNA 表达水平<sup>[103]</sup>，调节 Th1 细胞、Th2 细胞、Th17 细胞、IL-17、Th1/Th2 细胞比值、 $CD_4^+CD_{25}^+Fox_3^+Tregs$ <sup>[104-106]</sup>。另有多项临床研究证实，虫草制剂联合常规西药、中药或非药物疗法可更好地改善慢阻肺稳定期患者生活质量并调节免疫相关指标，如联合使用虫草制剂金水宝可调节  $CD_4^+$  细胞、 $CD_4^+/CD_8^+$  细胞比值、Th17 细胞/Treg 比值，改善 IgA、IgG、IgM 水平<sup>[107-116]</sup>。

**2.7.2 针灸及外治法** 一项纳入 8 项临床试验的 Meta 分析结果显示，穴位贴敷可提高慢阻肺患者  $CD_4^+/CD_8^+$  细胞比值和  $CD_8^+$  细胞数量，减少急性加重次数<sup>[117]</sup>。另有研究表明，穴位贴敷联合针灸治疗能有效减轻慢阻肺稳定期患者临床症状，提高患者 T 淋巴细胞亚群  $CD_3^+$ 、 $CD_4^+$  水平及体液免疫 IgG 水平<sup>[118]</sup>。

**2.7.3 传统功法** 多项临床研究表明，太极拳<sup>[98]</sup>、八段锦<sup>[119]</sup>、呼吸导引法、“六字诀”呼吸操<sup>[120-122]</sup>可提高慢阻肺稳定期患者生活质量，减少急性加重，但相关机制的深入研究较少。

**2.7.4 未来研究方向** 长期临床实践表明中药复方

内服和/或外用、针灸、传统功法等均可有效改善慢阻肺患者生活质量，减少急性加重；多项动物实验证实中药复方、针灸可调节慢阻肺模型大鼠免疫功能，但尚缺乏规范的多中心、大样本、随机双盲临床研究，亟待进行大样本规范化临床研究以提供循证证据。

### 3 小结与展望

免疫调节剂种类繁多、作用各异，用以治疗慢阻肺的临床研究证据尚有待进一步在真实世界中进行验证。对于临床医师，选择适当免疫调节剂的关键在于对其免疫调节机制的正确认识。笔者在此也希望借本专家共识编写契机进一步提高对慢阻肺免疫发病机制的认识、发现新的免疫调节治疗靶点，而随着研究证据的不断增加及临床经验的不断积累，本专家共识将适时进行更新。

#### 《慢性阻塞性肺疾病免疫调节治疗专家共识》撰写组成员：

执笔专家（按姓氏拼音顺序）：陈亚红（北京大学第三医院），冯淬灵（北京大学人民医院），王婧（中国医学科学院基础医学研究所），王炜（首都医科大学基础医学院），谢俊刚（华中科技大学同济医学院附属同济医院），尹燕（中国医科大学附属第一医院）

指导专家（按姓氏拼音顺序）：曹彬（中日友好医院），陈荣昌（深圳市人民医院 深圳市呼吸疾病研究所/广州医科大学附属第一医院 广州呼吸健康研究院 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心），陈燕（中南大学湘雅二院），陈志华（浙江大学医学院附属第二医院），康健（中国医科大学附属第一医院），苗青（中国中医科学院西苑医院），孙德俊（内蒙古自治区人民医院），孙永昌（北京大学第三医院），王玮（中国医科大学附属第一医院），温桂兰（南昌大学第一附属医院），熊维宁（上海交通大学医学院附属第九人民医院），杨汀（中日友好医院），姚婉贞（北京大学第三医院），张静（复旦大学附属中山医院），张炜（上海中医药大学附属曙光医院）

项目秘书：孙丽娜（北京大学第三医院）

本专家共识无利益冲突。

#### 参考文献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组, 中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(3): 170-205. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20210109-00031.
- [2] HOGG J C, TIMENS W. The pathology of chronic obstructive



- pulmonary disease [J]. *Annu Rev Pathol*, 2009, 4: 435–459. DOI: 10.1146/annurev.pathol.4.110807.092145.
- [3] LAURELL C B, ERIKSSON S. The electrophoretic alpha<sub>1</sub>-globulin pattern of serum in alpha<sub>1</sub>-antitrypsin deficiency.1963 [J]. *COPD*, 2013, 10 (Suppl 1): 3–8. DOI: 10.3109/15412555.2013.771956.
- [4] RAHMAN I, ADCOCK I M. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD [J]. *Eur Respir J*, 2006, 28 (1): 219–242. DOI: 10.1183/09031936.06.00053805.
- [5] CARAMORI G, RUGGERI P, DI STEFANO A, et al. Autoimmunity and COPD: clinical implications [J]. *Chest*, 2018, 153 (6): 1424–1431. DOI: 10.1016/j.chest.2017.10.033.
- [6] AGHAPOUR M, RAEE P, MOGHADDAM S J, et al. Airway epithelial barrier dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: role of cigarette smoke exposure [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2018, 58 (2): 157–169. DOI: 10.1165/ajrccm.2017-0200TR.
- [7] BARNES P J. Alveolar macrophages as orchestrators of COPD [J]. *COPD*, 2004, 1 (1): 59–70. DOI: 10.1081/COPD-120028701.
- [8] DEMEDTS I K, MOREL-MONTERO A, LEBECQUE S, et al. Elevated MMP-12 protein levels in induced sputum from patients with COPD [J]. *Thorax*, 2006, 61 (3): 196–201. DOI: 10.1136/thx.2005.042432.
- [9] HAUTAMAKI R D, KOBAYASHI D K, SENIOR R M, et al. Requirement for macrophage elastase for cigarette smoke-induced emphysema in mice [J]. *Science*, 1997, 26, 277 (5334): 2002–2004. DOI: 10.1126/science.277.5334.2002.
- [10] SHAPIRO S D, GOLDSTEIN N M, HOUGHTON A M, et al. Neutrophil elastase contributes to cigarette smoke-induced emphysema in mice [J]. *Am J Pathol*, 2003, 163 (6): 2329–2335. DOI: 10.1016/S0002-9440 (10) 63589-4.
- [11] FAHY J V, DICKEY B F. Airway mucus function and dysfunction [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363 (23): 2233–2247. DOI: 10.1056/NEJMra0910061.
- [12] SAHA S, BRIGHTLING C E. Eosinophilic airway inflammation in COPD [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2006, 1 (1): 39–47. DOI: 10.2147/copd.2006.1.1.39.
- [13] ELTBOLI O, BAFADHEL M, HOLLINS F, et al. COPD exacerbation severity and frequency is associated with impaired macrophage efferocytosis of eosinophils [J]. *BMC Pulm Med*, 2014, 14: 112. DOI: 10.1186/1471-2466-14-112.
- [14] BALLARIN A, BAZZAN E, ZENTENO R H, et al. Mast cell infiltration discriminates between histopathological phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186 (3): 233–239. DOI: 10.1164/rccm.201112-2142OC.
- [15] HODGE G, MUKARO V, HOLMES M, et al. Enhanced cytotoxic function of natural killer and natural killer T-like cells associated with decreased CD<sub>94</sub> (Kp43) in the chronic obstructive pulmonary disease airway [J]. *Respirology*, 2013, 18 (2): 369–376. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2012.02287.x.
- [16] BLOMME E E, PROVOOST S, DE SMET E G, et al. Quantification and role of innate lymphoid cell subsets in Chronic Obstructive Pulmonary Disease [J]. *Clin Transl Immunology*, 2021, 10 (6): e1287. DOI: 10.1002/cti2.1287.
- [17] LINDÉN A, HOSHINO H, LAAN M. Airway neutrophils and interleukin-17 [J]. *Eur Respir J*, 2000, 15 (5): 973–977. DOI: 10.1034/j.1399-3003.2000.15e28.x.
- [18] MERAD M, GINHOUX F, COLLIN M. Origin, homeostasis and function of Langerhans cells and other langerin-expressing dendritic cells [J]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8 (12): 935–947. DOI: 10.1038/nri2455.
- [19] VAN POTTELBERGE G R, BRACKE K R, JOOS G F, et al. The role of dendritic cells in the pathogenesis of COPD: liaison officers in the front line [J]. *COPD*, 2009, 6 (4): 284–290. DOI: 10.1080/15412550903049124.
- [20] BRACKE K, CATALDO D, MAES T, et al. Matrix metalloproteinase-12 and cathepsin D expression in pulmonary macrophages and dendritic cells of cigarette smoke-exposed mice [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2005, 138 (2): 169–179. DOI: 10.1159/000088439.
- [21] HOGG J C, 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. DOI: 10.1056/NEJMoa032158.
- [22] URBANOWICZ R A, LAMB J R, TODD I, et al. Enhanced effector function of cytotoxic cells in the induced sputum of COPD patients [J]. *Respir Res*, 2010, 11 (1): 76. DOI: 10.1186/1465-9921-11-76.
- [23] GRUMELLI S, CORRY D B, SONG L Z, et al. An immune basis for lung parenchymal destruction in chronic obstructive pulmonary disease and emphysema [J]. *PLoS Med*, 2004, 1 (1): e8. DOI: 10.1371/journal.pmed.0010008.
- [24] IMAOKA H, HOSHINO T, TAKEI S, et al. Interleukin-18 production and pulmonary function in COPD [J]. *Eur Respir J*, 2008, 31 (2): 287–297. DOI: 10.1183/09031936.00019207.
- [25] DI STEFANO A, CARAMORI G, GNEMMI I, et al. T helper type 17-related cytokine expression is increased in the bronchial mucosa of stable chronic obstructive pulmonary disease patients [J]. *Clin Exp Immunol*, 2009, 157 (2): 316–324. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2009.03965.x.
- [26] DOE C, BAFADHEL M, SIDDIQUI S, et al. Expression of the T helper 17-associated cytokines IL-17A and IL-17F in asthma and COPD [J]. *Chest*, 2010, 138 (5): 1140–1147. DOI: 10.1378/chest.09-3058.
- [27] MIOSSEC P, KORN T, KUCHARO V K. Interleukin-17 and type 17 helper T cells [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361 (9): 888–898. DOI: 10.1056/NEJMra0707449.
- [28] ATIS S, TUTLUOGLU B, SALEPÇI B, et al. Serum IgA and secretory IgA levels in bronchial lavages from patients with a variety of respiratory diseases [J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2001, 11 (2): 112–117.
- [29] MONTUSCHI P, KHARITONOV S A, CIABATTONI G, et al. Exhaled leukotrienes and prostaglandins in COPD [J]. *Thorax*, 58 (7): 585–588. DOI: 10.1136/thorax.58.7.585.
- [30] TRAVES S L, SMITH S J, BARNES P J, et al. Specific CXC but not CC chemokines cause elevated monocyte migration in COPD: a

- role for CXCR2 [J]. *J Leukoc Biol*, 2004, 76 (2): 441-450. DOI: 10.1189/jlb.1003495.
- [31] RAHMAN I, ADCOCK I M. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD [J]. *Eur Respir J*, 2006, 28 (1): 219-242. DOI: 10.1183/09031936.06.00053805.
- [32] AGUSTI A, EDWARDS L D, RENNARD S I, et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (5): e37483. DOI: 10.1371/journal.pone.0037483.
- [33] VANFLETEREN L E G W, SPRUIT M A, GROENEN M, et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187 (7): 728-735. DOI: 10.1164/rccm.201209-1665OC.
- [34] WOUTERS E F M. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2005, 2 (1): 26-33. DOI: 10.1513/pats.200408-039MS.
- [35] YOUSUF A, IBRAHIM W, GREENING N J, et al. T2 biologics for chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019, 7 (5): 1405-1416. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.01.036.
- [36] HSU A T, GOTTSCHALK T A, TSANTIKOS E, et al. The role of innate lymphoid cells in chronic respiratory diseases [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 733324. DOI: 10.3389/fimmu.2021.733324.
- [37] RABE K F, WATZ H. Chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Lancet*, 2017, 389 (10082): 1931-1940. DOI: 10.1016/S0140-6736 (17) 31222-9.
- [38] DONOVAN T, MILAN S J, WANG R, et al. Anti-IL-5 therapies for chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 12 (12): CD013432. DOI: 10.1002/14651858.CD013432.pub2.
- [39] SIVAPALAN P, BIKOV A, JENSEN J U. Using blood eosinophil count as a biomarker to guide corticosteroid treatment for chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11 (2): 236. DOI: 10.3390/diagnostics11020236.
- [40] ROSELL A, MONSÓ E, SOLER N, et al. Microbiologic determinants of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Arch Intern Med*, 2005, 165 (8): 891-897. DOI: 10.1001/archinte.165.8.891.
- [41] SOLER N, EWIG S, TORRES A, et al. Airway inflammation and bronchial microbial patterns in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Eur Respir J*, 1999, 14 (5): 1015-1022. DOI: 10.1183/09031936.99.14510159.
- [42] SETHI S, MALONEY J, GROVE L, et al. Airway inflammation and bronchial bacterial colonization in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 173 (9): 991-998. DOI: 10.1164/rccm.200509-1525OC.
- [43] KO F W, CHAN K P, HUI D S, et al. Acute exacerbation of COPD [J]. *Respirology*, 2016, 21 (7): 1152-1165. DOI: 10.1111/resp.12780.
- [44] SETHI S, MURPHY T F. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359 (22): 2355-2365. DOI: 10.1056/NEJMr0800353.
- [45] SONG D, LIU F, ZHU B, et al. Global Immunometabolic profiling of AECOPD [J]. *Small Methods*, 2020, 4 (12): 2000483. DOI: 10.1002/smt.202000483.
- [46] ROOS A B, SETHI S, NIKOTA J, et al. IL-17A and the promotion of neutrophilia in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 192 (4): 428-437. DOI: 10.1164/rccm.201409-16890C.
- [47] YANG X, HUO B, ZHONG X, et al. Imbalance between subpopulations of regulatory T cells in patients with acute exacerbation of COPD [J]. *COPD*, 2017, 14 (6): 618-625. DOI: 10.1080/15412555.2017.1385055.
- [48] 王菲菲. 肺部感染对急性加重期慢性阻塞性肺疾病患者免疫功能的影响 [J]. *中国现代医药杂志*, 2019, 21 (12): 74-76. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9463.2019.12.019.
- [49] GUO-PARKE H, LINDEN D, WELDON S, et al. Mechanisms of virus-induced airway immunity dysfunction in the pathogenesis of COPD disease, progression, and exacerbation [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1205. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01205.
- [50] MCKENDRY R T, SPALLUTO C M, BURKE H, et al. Dysregulation of antiviral function of CD8 (+) T cells in the chronic obstructive pulmonary disease lung. Role of the PD-1-PD-L1 axis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193 (6): 642-651. DOI: 10.1164/rccm.201504-0782OC.
- [51] GRUNDY S, PLUMB J, LEA S, et al. Down regulation of T cell receptor expression in COPD pulmonary CD8 cells [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (8): e71629. DOI: 10.1371/journal.pone.0071629.
- [52] YERKOVICH S T, HALES B J, CARROLL M L, et al. Reduced rhinovirus-specific antibodies are associated with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalization [J]. *BMC Pulm Med*, 2012, 12: 37. DOI: 10.1186/1471-2466-12-37.
- [53] STEURER-STEY C, BACHMANN L M, STEURER J, et al. Oral purified bacterial extracts in chronic bronchitis and COPD: systematic review [J]. *Chest*, 2004, 126 (5): 1645-1655. DOI: 10.1378/chest.126.5.1645.
- [54] BRAIDO F, TARANTINI F, GHIGLIONE V, et al. Bacterial lysate in the prevention of acute exacerbation of COPD and in respiratory recurrent infections [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2007, 2 (3): 335-345.
- [55] 徐鹏, 张骅, 陈星华. 细菌溶解产物对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者免疫功能影响 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2010, 24 (11): 1117-1118.
- [56] 华颖坚, 刘景楨. 卡介菌多糖核酸联合抗组胺药序贯疗法治疗慢性荨麻疹疗效观察 [J]. *皮肤病与性病*, 2018, 40 (4): 564-566. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1310.2018.04.060.
- [57] 冯思芳, 陈天君, 阳甜, 等. 卡介菌多糖核酸对慢性阻塞性肺疾病患者炎症因子水平及免疫功能的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17 (15): 2873-2876. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.15.018.
- FENG S F, CHEN T J, YANG T, et al. Effect of bacillus calmette-guerin polysaccharide nucleic acid on the inflammatory factors and immune functions of patients with chronic obstructive

- pulmonary disease [J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2017, 17 (15): 2873-2876. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.15.018.
- [58] LACAÏLLE F. Administration of RU 41740, a preventive anti-infective immunomodulator in an acute respiratory episode. Synthesis of 3 clinical trials [J]. *Presse Med*, 1988, 17 (28): 1453-1457.
- [59] VIALLAT J R, COSTANTINI D, BOUTIN C, et al. Double-blind study of an immunomodulator of bacterial origin (Biostim) in the prevention of infectious episodes in chronic bronchitis [J]. *Poumon Coeur*, 1983, 39 (1): 53-57.
- [60] ANTHOINE D, BLAIVE B, CABANIEU G, et al. Double-blind study of Biostim in the prevention of superinfection in patients with chronic bronchopathy [J]. *Rev Pneumol Clin*, 1985, 41 (3): 213-217.
- [61] MARTIN C, BURGEL P R, ROCHE N. Inhaled dual phosphodiesterase 3/4 inhibitors for the treatment of patients with COPD: a short review [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2021, 16: 2363-2373. DOI: 10.2147/COPD.S226688.
- [62] SINGH D, WATZ H, BEEH K M, et al. COPD sputum eosinophils: relationship to blood eosinophils and the effect of inhaled PDE4 inhibition [J]. *Eur Respir J*, 2020, 56 (2): 2000237. DOI: 10.1183/13993003.00237-2020.
- [63] RABE K F, BATEMAN E D, O'DONNELL D, et al. Roflumilast—an oral anti-inflammatory treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2005, 366 (9485): 563-571. DOI: 10.1016/S0140-6736 (05) 67100-0.
- [64] 黄招兰, 杨贵丽, 王惠玲, 等. 小剂量阿奇霉素治疗对慢性阻塞性肺疾病稳定期老年患者肺功能和炎症因子的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36: 135-136. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2016.01.063.
- [65] 邱诗林, 钟小宁. 大环内酯类药物治疗慢性阻塞性肺疾病现状及启示 [J]. *中国实用内科杂志*, 2015, 35 (5): 395-398. DOI: 10.7504/nk2015040106.
- QIU S L, ZHONG X N. Current status and inspiration on macrolides in the therapy of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Chinese Journal of Practical Internal Medicine*, 2015, 35 (5): 395-398. DOI: 10.7504/nk2015040106.
- [66] SEEMUNGAL T A, WILKINSON T M A, HURST J R, et al. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 178 (11): 1139-1147. DOI: 10.1164/rccm.200801-1450C.
- [67] SUZUKI T, YANAI M, YAMAYA M, et al. Erythromycin and common cold in COPD [J]. *Chest*, 2001, 120 (3): 730-733. DOI: 10.1378/chest.120.3.730.
- [68] DINICOLANTONIO J. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365 (23): 2235. DOI: 10.1056/NEJMc1111248.
- [69] 马秀琴, 陈如华, 刘秀芳. 匹多莫德口服液对急性加重期慢性阻塞性肺病患者细胞免疫的影响 [J]. *贵阳医学院学报*, 2011, 36 (6): 589-591. DOI: 10.3969/j.issn.1000-2707.2011.06.012.
- MA X Q, CHEN R H, LIU X F. Influence of pidotimod oral liquid on T lymphocyte immunological function of patients with COPD in acute exacerbation stage [J]. *Journal of Guiyang Medical College*, 2011, 36 (6): 589-591. DOI: 10.3969/j.issn.1000-2707.2011.06.012.
- [70] BENETTI G P, ILLENI M T, PASSERA A, et al. Ex vivo evaluation of pidotimod activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Arzneimittelforschung*, 1994, 44 (12A): 1503-1505.
- [71] HAK E, VAN ESSEN G A, BUSKENS E, et al. Is immunising all patients with chronic lung disease in the community against influenza cost effective? Evidence from a general practice based clinical prospective cohort study in Utrecht, The Netherlands [J]. *J Epidemiol Community Health*, 1998, 52 (2): 120-125. DOI: 10.1136/jech.52.2.120.
- [72] HUANG C L, NGUYEN P A, KUO P L, et al. Influenza vaccination and reduction in risk of ischemic heart disease among chronic obstructive pulmonary elderly [J]. *Comput Methods Programs Biomed*, 2013, 111 (2): 507-511. DOI: 10.1016/j.cmpb.2013.05.006.
- [73] DRANSFIELD M T, HARNDEN S, BURTON R L, et al. Long-term comparative immunogenicity of protein conjugate and free polysaccharide pneumococcal vaccines in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 55 (5): e35-44. DOI: 10.1093/cid/cis513.
- [74] 2022 GOLD Reports. Global strategy for the prevention, diagnosis and management of COPD: 2022 report [EB/OL]. (2021-11-15) [2022-04-06]. <https://goldcopd.org/2022-gold-reports-2>.
- [75] 黄登鹏, 杨鸣, 彭卫平, 等. 胸腺肽  $\alpha_1$  对危重病人气管切开肺部感染的防治作用 [J]. *南方医科大学学报*, 2006, 26 (1): 128-129. DOI: 10.3321/j.issn:1673-4254.2006.01.038.
- HUANG D P, YANG M, PENG W P, et al. Prevention and management of lung infections with thymosin  $\alpha_1$  in critical patients with tracheotomy [J]. *Journal of Southern Medical University*, 2006, 26 (1): 128-129. DOI: 10.3321/j.issn:1673-4254.2006.01.038.
- [76] 乐永宏. 胸腺肽联合抗生素治疗老年慢性阻塞性肺疾病急性加重的疗效及安全性 [J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33 (19): 4703-4705. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2013.19.018.
- [77] 吴忠焕, 张运涛, 吴清松, 等. 胸腺肽联合特布他林治疗慢性阻塞性肺疾病并发肺部感染的随机对照研究 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31 (12): 1891-1895. DOI: 10.11816/cn.ni.2021-202876.
- WU Z H, ZHANG Y T, WU Q S, et al. Efficacy of thymosin plus terbutaline in treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease complicated with pulmonary infection: a randomized controlled study [J]. *Chinese Journal of Nosocomiology*, 2021, 31 (12): 1891-1895. DOI: 10.11816/cn.ni.2021-202876.
- [78] YOUNG R P, HOPKINS R J. Update on the potential role of statins in chronic obstructive pulmonary disease and its comorbidities [J]. *Expert Rev Respir Med*, 2013, 7 (5): 533-544. DOI: 10.1586/17476348.2013.838018.
- [79] INGEBRIGTSEN T S, MAROTT J L, NORDESTGAARD B

- G, et al. Statin use and exacerbations in individuals with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Thorax*, 2015, 70 (1): 33-40. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-205795.
- [80] AHMAD S, ARORA S, KHAN S, et al. Vitamin D and its therapeutic relevance in pulmonary diseases [J]. *J Nutr Biochem*, 2021, 90: 108571. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2020.108571.
- [81] FU L, FEI J, TAN Z X, et al. Low vitamin D status is associated with inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Immunol*, 2021, 206 (3): 515-523. DOI: 10.4049/jimmunol.2000964.
- [82] ALAVI FOUMANI A, MEHRDAD M, JAFARINEZHAD A, et al. Impact of vitamin D on spirometry findings and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2019, 14: 1495-1501. DOI: 10.2147/COPD.S207400.
- [83] MAHLER D A, HUANG S, TABRIZI M, et al. Efficacy and safety of a monoclonal antibody recognizing interleukin-8 in COPD [J]. *Chest*, 2004, 126 (3): 926-934. DOI: 10.1378/chest.126.3.926.
- [84] RENNARD S I, DALE D C, DONOHUE J F, et al. CXCR2 antagonist MK-7123. A phase 2 proof-of-concept trial for chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 191 (9): 1001-1011. DOI: 10.1164/rccm.201405-0992OC.
- [85] AARON S D, VANDEMHEEN K L, MALTAIS F, et al. TNF $\alpha$  antagonists for acute exacerbations of COPD: a randomised double-blind controlled trial [J]. *Thorax*, 2013, 68 (2): 142-148. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-202432.
- [86] RENNARD S I, FOGARTY C, KELSEN S, et al. The safety and efficacy of infliximab in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 175 (9): 926-934. DOI: 10.1164/rccm.200607-9950C.
- [87] VAN DER VAART H, KOËTER G H, POSTMA D S, et al. First study of infliximab treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 172 (4): 465-469. DOI: 10.1164/rccm.200501-1470C.
- [88] CALVERLEY P M A, SETHI S, DAWSON M, et al. A randomised, placebo-controlled trial of anti-interleukin-1 receptor 1 monoclonal antibody MEDI8968 in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Respir Res*, 2017, 18 (1): 153. DOI: 10.1186/s12931-017-0633-7.
- [89] EICH A, URBAN V, JUTEL M, et al. A randomized, placebo-controlled phase 2 trial of CNTO 6785 in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *COPD*, 2017, 14 (5): 476-483. DOI: 10.1080/15412555.2017.1335697.
- [90] BRIGHTLING C E, BLEECKER E R, PANETTIERI R A, et al. Benralizumab for chronic obstructive pulmonary disease and sputum eosinophilia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study [J]. *Lancet Respir Med*, 2014, 2 (11): 891-901. DOI: 10.1016/S2213-2600 (14) 70187-0.
- [91] CRINER G J, CELLI B R, SINGH D, et al. Predicting response to benralizumab in chronic obstructive pulmonary disease: analyses of GALATHEA and TERRANOVA studies [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8 (2): 158-170. DOI: 10.1016/S2213-2600 (19) 30338-8.
- [92] CRINER G J, CELLI B R, BRIGHTLING C E, et al. Benralizumab for the prevention of COPD exacerbations [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381 (11): 1023-1034. DOI: 10.1056/NEJMoa1905248.
- [93] PAVORD I D, CHANEZ P, CRINER G J, et al. Mepolizumab for eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377 (17): 1613-1629. DOI: 10.1056/NEJMoa1708208.
- [94] RABEK F, CELLIB R, WECHSLERM E, et al. Safety and efficacy of itepekimab in patients with moderate-to-severe COPD: a genetic association study and randomised, double-blind, phase 2a trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9 (11): 1288-1298. DOI: 10.1016/S2213-2600 (21) 00167-3.
- [95] DAHL R, TITLESTAD I, LINDQVIST A, et al. Effects of an oral MMP-9 and -12 inhibitor, AZD1236, on biomarkers in moderate/severe COPD: a randomised controlled trial [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2012, 25 (2): 169-177. DOI: 10.1016/j.pupt.2011.12.011.
- [96] LUISETTI M, STURANI C, SELLA D, et al. MR889, a neutrophil elastase inhibitor, in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial [J]. *Eur Respir J*, 1996, 9 (7): 1482-1486. DOI: 10.1183/09031936.96.09071482.
- [97] MA J, ZHENG J, ZHONG N, et al. Effects of YuPingFeng granules on acute exacerbations of COPD: a randomized, placebo-controlled study [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018, 13: 3107-3114. DOI: 10.2147/COPD.S170555.
- [98] POLKEY M I, QIU Z H, ZHOU L, et al. Tai Chi and pulmonary rehabilitation compared for treatment-naïve patients with COPD: a randomized controlled trial [J]. *Chest*, 2018, 153 (5): 1116-1124. DOI: 10.1016/j.chest.2018.01.053.
- [99] 苏琳, 李娜. 慢性阻塞性肺疾病患者气道重塑及T淋巴细胞亚群与肺功能的相关分析 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2013, 23 (1): 11-12.  
SU L, LI N. Correlation between airway remodeling, T lymphocytes subsets and lung function of patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Chinese Journal of Nosocomiology*, 2013, 23 (1): 11-12.
- [100] 时良玺, 杨润华. 中西药免疫调节剂联合应用治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期疗效观察 [J]. *河北中医*, 2015, 37 (7): 1015-1017. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2619.2015.07.020.  
SHI L X, YANG R H. Observation of union application of Chinese and Western immunomodulator on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Hebei Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2015, 37 (7): 1015-1017. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2619.2015.07.020.
- [101] GAO Z, JING J, LIU Y. Xiaoqinglong decoction (a traditional Chinese medicine) combined conventional treatment for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020,

- 99 (14): e19571. DOI: 10.1097/MD.00000000000019571.
- [102] ZHEN G, YINGYING L, JINGCHENG D. Traditional Chinese medicine tonifying kidney therapy (Bushen) for stable chronic obstructive pulmonary disease: protocol for a systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97 (52): e13701. DOI: 10.1097/MD.00000000000013701.
- [103] 郭昉, 郭源慧, 冯淬灵, 等. 清肺化痰汤治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期痰热壅肺证的临床研究 [J]. *北京中医药大学学报*, 2019, 42 (5): 430-435. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2157.2019.05.012.
- GUO F, GUO Y H, FENG C L, et al. Treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease-phlegm-heat congesting lung pattern with Qingfei Huan Tang through immune regulation [J]. *Journal of Beijing University of Traditional Chinese Medicine*, 2019, 42 (5): 430-435. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2157.2019.05.012.
- [104] 符海燕, 王振贤, 夏一春, 等. 补肺汤合四君子汤加减辨证治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病 63 例 [J]. *环球中医药*, 2020, 13 (11): 1882-1885. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1749.2020.11.010.
- [105] 许坚, 林琳. 健脾益肺冲剂对稳定期 COPD 患者免疫调节作用的观察 [J]. *辽宁中医杂志*, 2009, 36 (7): 1136-1137.
- [106] WANG C Y, DING H Z, TANG X, et al. Effect of Liuweibuqi capsules on CD<sub>4</sub><sup>+</sup>CD<sub>25</sub><sup>+</sup>Foxp<sub>3</sub><sup>+</sup> regulatory T cells, helper T cells and lung function in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease complicated with lung Qi deficiency [J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10 (5): 2700-2711. DOI: 10.21037/jtd.2018.04.110.
- [107] 伍北寿, 黄民强, 何光辉, 等. 金水宝胶囊联合信必可对肺肾两虚型慢性阻塞性肺疾病稳定期的疗效 [J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39 (20): 4974-4977. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2019.20.030.
- [108] 彭丹, 张宇祥, 高建全, 等. 金水宝胶囊联合 AVAPS 通气技术治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病疗效及对免疫功能的影响 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2018, 27 (20): 2178-2181. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2018.20.004.
- [109] 李文红, 王虹. 金水宝胶囊对慢性阻塞性肺病患者免疫功能和肺功能的影响 [J]. *河南中医*, 2017, 37 (4): 658-660. DOI: 10.16367/j.issn.1003-5028.2017.04.0233.
- LI W H, WANG H. The Influence of Jinshuibao Capsules on immune function and lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Henan Traditional Chinese Medicine*, 2017, 37 (4): 658-660. DOI: 10.16367/j.issn.1003-5028.2017.04.0233.
- [110] 戴勇, 魏成功. 金水宝胶囊合家庭氧疗对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者生存质量的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2010, 16 (7): 206-209. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2010.07.010.
- DAI Y, WEI C G. Effect of Jinshuibao capsule and domiciliary oxygen therapy on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease at stationary phase [J]. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, 2010, 16 (7): 206-209. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2010.07.010.
- [111] 刘莉霞, 韩磊, 姜爱英, 等. 金水宝胶囊联合噻托溴铵治疗对慢性阻塞性肺病患者稳定期肺功能及免疫功能的影响 [J]. *中国现代医生*, 2021, 59 (13): 115-118.
- LIU L X, HAN L, JIANG A Y, et al. Effect of Jinshuibao Capsule combined with tiotropium bromide on the pulmonary function and immune function in the patients with COPD in stable phase [J]. *China Modern Doctor*, 2021, 59 (13): 115-118.
- [112] 管弦, 邓旺, 杨婵娟, 等. 金水宝胶囊联合布地奈德福莫特罗对稳定期 COPD 患者炎症及 T 淋巴细胞因子的影响 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2019, 26 (12): 2026-2029, 2037. DOI: 10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2019.12.011.
- [113] 喻敏, 王少飞, 王慧敏. 金水宝胶囊联合布地奈德福莫特罗治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2019, 34 (9): 2645-2648. DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.09.015.
- [114] 黄燕玲. 金水宝胶囊对慢性阻塞性肺疾病免疫球蛋白及肺功能的影响 [J]. *中国中医急症*, 2019, 18 (10): 1589, 1605. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2009.10.012.
- [115] 劳光生, 肖波, 张欧. 贞芪扶正颗粒联合金水宝胶囊治疗慢性阻塞性肺疾病临床观察 [J]. *新中医*, 2010, 42 (6): 14-15.
- [116] YU X, MAO Y, SHERGIS J L, et al. Effectiveness and safety of oral cordyceps sinensis on stable COPD of GOLD stages 2-3: systematic review and meta-analysis [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019: 4903671. DOI: 10.1155/2019/4903671.
- [117] WU J J, ZHANG Y X, XU H R, et al. Effect of acupoint application on T lymphocyte subsets in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99 (16): e19537. DOI: 10.1097/MD.00000000000019537.
- [118] 臧敏, 陈秀华, 林文波, 等. 中医外治法治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期疗效及对免疫功能的影响 [J]. *浙江中西医结合杂志*, 2016, 26 (11): 1006-1008. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4561.2016.11.012.
- [119] 姚小芹, 冯淬灵, 薛广伟, 等. 慢性阻塞性肺疾病环状管理的疗效评价 [J]. *北京中医药大学学报*, 2016, 39 (4): 335-340. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2157.2016.04.013.
- [120] 卢峰, 王世聪. "六字诀"呼吸操治疗 COPD 稳定期的随机对照多中心临床研究 [J]. *福建中医药*, 2021, 52 (6): 1-3. DOI: 10.3969/j.issn.1000-338X.2021.06.001.
- [121] YU X Q, LI J S, LI S Y, et al. Functional and psychosocial effects of pulmonary Daoyin on patients with COPD in China: study protocol of a multicenter randomized controlled trial [J]. *J Integr Med*, 2013, 11 (2): 140-146. DOI: 10.3736/jintegrmed2013015.
- [122] ZHANG H L, LI J S, YU X Q, et al. An evaluation of activity tolerance, patient-reported outcomes and satisfaction with the effectiveness of pulmonary daoyin on patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2017, 12: 2333-2342. DOI: 10.2147/COPD.S117461.

(收稿日期: 2022-04-23; 修回日期: 2022-06-13)

(本文编辑: 鹿飞飞)