

- [11] LIU G, PARETA R A, WU R, et al. Skeletal myogenic differentiation of urine-derived stem cells and angiogenesis using microbeads loaded with growth factors[J]. Biomaterials, 2013, 34(4):1311-1326.
- [12] KANG H S, CHOI S H, KIM B S, et al. Advanced properties of urine derived stem cells compared to adipose tissue derived stem cells in terms of cell proliferation, immune modulation and multi differentiation[J]. J Korean Med Sci, 2015, 30(12):1764-1776.
- [13] BAULIER E, FAVREAU F, LE CORF A, et al. Amniotic fluid-derived mesenchymal stem cells prevent fibrosis and preserve renal function in a preclinical porcine model of kidney transplantation[J]. Stem Cells Transl Med, 2014, 3(7):809-820.
- [14] BOCHON B, KOZUBSKA M, SURYGALA G, et al. Mesenchymal stem cells-potential applications in kidney diseases[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(1):2462-2468.
- [15] SUN B, LUO X, YANG C, et al. Therapeutic effects of human urine-derived stem cells in a rat model of cisplatin-induced acute kidney injury in vivo and in vitro[J]. Stem Cells Int, 2019, 2019:8035076.
- [16] TIAN S, JIANG Z, LIU Y M, et al. Human urine-derived stem cells contribute to the repair of ischemic acute kidney injury in rats[J]. Mol Med Rep, 2017, 16(4):5541-5548.
- [17] ZOU Y F, ZHANG W. Role of microRNA in the detection, progression, and intervention of acute kidney injury[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2018, 243(2):129-136.
- [18] KO S F, CHEN Y T, WALLACE C G, et al. Inducible pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cell therapy effectively protected kidney from acute ischemia-reperfusion injury[J]. Am J Transl Res, 2018, 10(10):3053-3067.
- [19] LING X, ZHANG G, XIA Y, et al. Exosomes from human urine-derived stem cells enhanced neurogenesis via miR-26a/HDAC6 axis after ischaemic stroke[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(1):640-654.
- [20] ASLAM R, HUSSAIN A, CHENG K, et al. Transplantation of mesenchymal stem cells preserves podocyte homeostasis through modulation of parietal epithelial cell activation in adriamycin-induced mouse kidney injury model[J]. Histol Histopathol, 2020, 35(12):1483-1492.
- [21] LI X, LIAO J, SU X, et al. Human urine-derived stem cells protect against renal ischemia/reperfusion injury in a rat model via exosomal miR-146a-5p which targets IRAK1[J]. Theranostics, 2020, 10(21):9561-9578.
- [22] ASLAM R, HUSSAIN A, CHENG K, et al. Transplantation of mesenchymal stem cells preserves podocyte homeostasis through modulation of parietal epithelial cell activation in adriamycin-induced mouse kidney injury model[J]. Histol Histopathol, 2020, 35(12):1483-1492.
- [23] LI X, YAO L, ZENG X, et al. MiR-30c-5p alleviated pyroptosis during sepsis-induced acute kidney injury via targeting TXNIP[J]. Inflammation, 2021, 44(1):217-228.
- [24] FANG M, LIU S, ZHOU Y, et al. Circular RNA involved in the protective effect of losartan on ischemia and reperfusion induced acute kidney injury in rat model[J]. Am J Transl Res, 2019, 11(2):1129-1144.
- [25] JIANG G, MA Y, AN T, et al. Relationships of circular RNA with diabetes and depression[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):7285-7289.
- [26] XU T, WU J, HAN P, et al. Circular RNA expression profiles and features in human tissues: a study using RNA-seq data[J]. BMC Genomics, 2017, 18(Suppl 6):680-688.
- [27] CHENG X, JOE B. Circular RNAs in rat models of cardiovascular and renal diseases[J]. Physiol Genomics, 2017, 49(9):484-490.
- [28] LI H, ZHANG X, WANG P, et al. Knockdown of circFANCA alleviates LPS-induced HK2 cell injury via targeting miR-93-5p/OXSR1 axis in septic acute kidney injury[J]. Diabetol Metab Syndr, 2021, 13(1):7-11.

(收稿日期:2021-04-12 修回日期:2021-08-27)

• 综 述 •

慢性阻塞性肺疾病早期诊断相关标志物研究进展*

杜 颖¹综述, 杨明夏^{2△}审校

1. 大连医科大学, 辽宁大连 116000; 2. 南京医科大学附属常州市第二人民医院
呼吸与危重症学科, 江苏常州 213000

摘 要:慢性阻塞性肺疾病是一组具有多表型的异质性疾病, 吸烟是疾病进展的重要危险因素。慢性阻塞性肺疾病早期阶段一般是指轻/中度慢性阻塞性肺疾病, 多数患者在此阶段无明显临床表现, 就医意识淡薄。因此, 诊断相关生物标志物的研究有助于慢性阻塞性肺疾病的早期防治, 进而延缓肺功能下降速度, 减少医疗费用和降低死亡风险。该文对近 5 年来与慢性阻塞性肺疾病早期诊断标志物相关的研究进行总结。

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81472199)。

△ 通信作者, E-mail: cougermx@126.com。

本文引用格式: 杜颖, 杨明夏. 慢性阻塞性肺疾病早期诊断相关标志物研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(23):2922-2926.

关键词:慢性阻塞性肺疾病; 早期诊断; 生物标志物

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.23.022

中图法分类号:R563

文章编号:1673-4130(2021)23-2922-05

文献标志码:A

Research progress of relevant markers for early diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease*

DU Ying¹, YANG Mingxia^{2△}

1. Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116000, China; 2. Department of Respiratory and Critical Care, Changzhou Second People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Changzhou, Jiangsu 213000, China

Abstract: Chronic obstructive pulmonary disease is a group of heterogeneous diseases with multiple phenotypes. Smoking is an important risk factor for disease progression. The early stage of chronic obstructive pulmonary disease generally refers to mild/moderate chronic obstructive pulmonary disease. Most patients have no obvious clinical manifestations at this stage, and their seek medical awareness is weak. Therefore, the research of diagnosis-related biomarkers is helpful to the early prevention and treatment of chronic obstructive pulmonary disease, thereby delaying the decline of lung function, reducing medical expenses and reducing the risk of death. This article summarizes the research related to early diagnosis markers of chronic obstructive pulmonary disease in the past 5 years.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; early diagnosis; biomarkers

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种常见的、可防治的异质性疾病,以持续呼吸道症状和气流受限为主要表现,吸烟是疾病形成的重要危险因素,COPD已成为全世界的重要公共卫生挑战^[1]。有研究表明,56.4%的COPD患者处于慢性阻塞性肺疾病全球倡议(GOLD)分期Ⅰ期,36.3%处于GOLD分期Ⅱ期,其中约有2/3无慢性呼吸道症状^[2]。COPD早期阶段可能无临床症状,多数患者在出现咳嗽、气喘等明显症状后才引起重视。若未及早干预,患者容易出现慢性呼吸系统症状和严重肺功能障碍,并且增加急性加重住院和早期死亡的风险。因此,COPD的早期诊治十分必要。

1 早期 COPD

早期COPD可分为两种亚型,即COPD前期和临床前COPD^[3]。早期COPD在一般人群中的患病率为15%。MARTINEZ等^[4]将早期COPD定义为年龄<50岁且吸烟≥10包/年,并且有以下任何一种异常:(1)第1秒用力呼气量/用力肺活量(FEV1/FVC)<正常下限;(2)兼容CT检查异常(气道异常和/或肺气肿);(3)FEV1下降(≥60 mL/年)。这个定义存在2个问题:一是早期COPD定义因COPD自身定义的疑点而复杂化。在2020年GOLD中仍以FEV1/FVC<0.7为金标准来诊断COPD,然而越来越多的证据表明此比值存在缺陷^[5-6]。有研究显示,只有当肺组织损坏至少达30%时,肺功能检查才开始表现出异常^[7]。此外,肺功能检查不能区分气流阻塞的原因(即小气道疾病或肺气肿),也不能确定COPD的肺外表现。FEV1/FVC的固定值在老年人中可能出现过度诊断,在年轻人中可能出现漏诊等问题,这

为定义所谓早期疾病带来了困难。二是COPD的异质性。COPD的形成与遗传和环境因素彼此作用的复杂过程相关,这些具有异质性的危险因素使早期COPD的诊断颇具挑战。轻中度强调严重程度,早期是指时间观念,二者在同一个体中可能同时发生但不等同。然而,目前临床上较难界定COPD的早期阶段,而其轻中度的诊治有据可循,故我国临床上多以轻中度COPD(GOLDⅠ~Ⅱ期)来指代COPD的早期阶段。

2 生物标志物

根据美国国立卫生研究院的最新使用标准,生物标志物是指一种作为正常生理过程、致病过程或干预治疗后的药理学反应指标,具有被客观测量和评估的特点^[8]。在实践中,大多数人将生物标志物理解为一种测试或一系列测试,为疾病状态提供客观和可重复的指标。对于COPD这类常见疾病,生物标志物必须是安全、准确、廉价和易于测量的,是任何以临床特征、影像学图像量化或实验室结果为基础的标志物,是可以被客观测量作为个体患者疾病的独特病理生理过程的指标。

3 金标准以外的肺功能参数

肺容积受实质、气道和周围组织结构支持的影响。残气量(RV)是肺深呼气结束时的残余气量。RV轻度升高(>预测值120%),RV/肺总量(TLC)升高(>35%)可以作为诊断小气道空气阻塞和肺气肿的标志。最近2项基于吸、呼气CT扫描的研究对肺功能进行了评估,结果显示,RV/TLC值与TLC正常的吸烟者FEV1/FVC的快速下降相关,并且可能最终发展为明显的COPD^[9-10]。有研究表明,RV/

TLC 可用于早期 COPD 的诊断和评估^[11]。用力呼气时呼出气量为肺活量 25%~75% 的平均流速、一氧化碳弥散量、肺总容积等对早期 COPD 也有潜在的诊断价值^[12]。

4 影像标志物——肺定量 CT

肺定量 CT 是一种广泛应用的无创影像学检查,通过严格的成像协定,如空间和时间分辨率、吸气和呼气技术、扫描仪校准和辐射照射等参数,使 CT 测量的重复性得到最大化^[13]。COPD 早期在临床症状出现之前可能已存在肺结构的病理变化。2012 年 1 项系统分析发现,肺气肿和小气道的量化标志物均与 COPD 的气流阻塞有关^[14]。由此可见,肺定量 CT 与肺活量测定值密切相关且明显,从而可以通过肺分割在肺部图像上量化肺气肿、气道壁厚和空气滞留指标来早期检测和诊断 COPD^[15]。

肺气肿量化(EQ)常以肺气肿指数(%LAA₋₉₅₀)表示,%LAA₋₉₅₀与 FEV₁、FEV₁占预计值百分比及 FEV₁/FVC 均呈明显负相关^[16]。在此基础上,肺气肿量化显示了 COPD 早期诊断的潜力。人工测量存在一定的误差和变异,而人工智能可以减少时间和可变性,是目前的一个新兴领域。FISCHER 等^[17]的 1 项回顾性研究证实,基于人工智能的每叶分割和肺气肿量化(EQ)与 GOLD 严重程度分期呈明显相关,其中肺上叶 EQ 与 GOLD 分期,特别是与 GOLD 早期之间的关系最为明显。因此,进一步分析肺功能参数及各肺叶定量 CT 与 COPD 患者临床症状的相关性很有意义。

小气道病变量化指标包括:支气管壁厚、壁面积百分比及管腔周长 10 mm 的理论气道壁面积的平方根(Pi10)等。KOO 等^[18]通过应用一种新的多分辨率 CT 成像方案表明,在肺气肿发生之前,轻中度 COPD 患者肺内最小气道(终末细支气管和呼吸性过度细支气管)明显消失,由此提示小气道疾病是轻中度 COPD 的早期病理特征。Pi10 可以作为非肺气肿性 COPD 存在和严重程度的独立标志,戒烟可以使 Pi10 明显下降^[19]。在 1 项 COPD 急性加重期和呼吸道感染研究中^[20],%LAA₋₉₅₀与平均肺密度呼气/吸气之间呈明显正相关,%LAA₋₉₅₀与 Pi10 之间也存在反向关系。

参数响应映射(PRM)是一种新技术,它可以识别肺气肿区域(PRM^{emph})和小气道疾病(PRM^{ISAD})。1 项 5 年的 COPD 遗传流行病学研究显示,在 GOLD I~IV 期患者中,PRM^{ISAD}与 PRM^{emph}均与 FEV₁下降率相关^[21]。此外,与 GOLD III~IV 期比较,GOLD I~II 患者的 PRM^{ISAD}对 FEV₁下降比率的贡献更为明显。由此提示,PRM^{ISAD}可能是早期 COPD 的重要指标。

总之,CT 所提供的数据可能导致对轻度 COPD 严重程度进行早期分级,这是常规肺功能无法检测到

的^[22]。肺定量 CT 对 COPD 早期成像过程目前尚不清楚,毕竟肺气肿进展缓慢,而且关于气道重建的纵向数据仍然非常有限。在 COPD 纵向监测过程中,小化 CT 的辐射暴露及研究 CT 对 COPD 潜在的临床价值有待进一步探讨。

5 体液标志物

血液生物标志物相对来说是无创的,具有易于获取和分析重复性的优点,故而在临床研究中最常采用。

近年来,自身免疫机制在 COPD 中得到广泛关注。与健康对照组比较,COPD 患者体液中含有更高的自身抗体滴度,并且与 COPD 严重程度,尤其是 GOLD III~IV 期相关密切^[23],这对早期 COPD 的诊断可能存在一定价值,然而目前的相关研究大都未将健康对照组和 GOLD I~II 期完全区分开来。ZINELLU 等^[24]研究证实,血浆中犬尿氨酸(Kyn)水平升高被看为是免疫系统激活的标志,COPD 患者的血浆 Kyn 水平和 Kyn/色氨酸(Trp)与 COPD 严重程度相关。因此,Kyn 特别是 Kyn/Trp 可能成为 COPD 患者系统性炎症的 1 项新的、敏感的生物标志物,但 GOLD III~IV 期患者未纳入此研究内。

组织蛋白酶 S 主要由活化的巨噬细胞和树突状细胞产生,是一种有效的弹性降解蛋白酶。NAKAJIMA 等^[25]通过对 125 例 COPD 患者和 118 例健康者进行组织蛋白酶 S 和胰抑素 C 的血浆水平测定,结果显示,与严重气流受限和肺气肿患者比较,中度过敏性鼻炎患者(有慢性呼吸道症状,但无气流受限)和轻度 COPD 患者的血浆组织蛋白酶 S 水平明显升高。由此表明组织蛋白酶 S 和组织蛋白酶 S/胰抑素 C 可能是 COPD(尤其是早期)的潜在标志物。

中国最近 1 项前瞻性研究表明,炎症标志物,包括外周血白细胞介素-6、超敏 C 反应蛋白、microRNA-23a 与非 COPD 患者 FEV₁ 的快速下降有关^[26]。此外,血清生物标志物分析结果显示,CC16 分泌蛋白、可溶性晚期糖基化终末产物受体和纤维蛋白原均与 FEV₁ 下降相关^[27]。

GHIO 等^[28]在 1 项评价 COPD 纵向识别预测代理终点研究中测量非吸烟者、吸烟者和 COPD 患者的呼出气冷凝液(EBC)标本中的金属水平,数据显示,COPD 患者铁水平明显低于吸烟健康对照组。虽然吸烟对 EBC 铁水平的影响在以往的研究中各不相同,但 COPD 的诊断与较低的 EBC 铁水平相关。

HALPER-STROMBERG 等^[29]对 115 例队列受试者的肺泡灌洗液(BALF)和匹配血浆进行非靶向液相色谱-质谱分析,其中只有两种血浆化合物与 COPD 表型(肺气肿)相关。与血浆比较,BALF 中的代谢物和 COPD 表型之间的关联更明显。因此,BALF 分析可能揭示呼吸疾病的特异性标志物,但是该方法的侵入性、缺乏标准的解读是其主要缺点。

随着组学技术的蓬勃发展,研究者们对各种标本(血液、痰液、BALF、肺组织、尿液、EBC 等)进行蛋白质组学、代谢组学、脂质体组学和转录组学分析,其中定量蛋白质组学和代谢组学研究对有复杂生物标志物特征的 COPD 的鉴别诊断有明显贡献^[30]。例如,乙酰糖蛋白(GlycA)是一种 I 型急性期蛋白,与组织损伤和炎症有关。GlycA 水平是 COPD 的早期生物标志物^[31],其与 COPD 的发病率相关,即便是调整了吸烟因素也是如此。TITZ 等^[32]通过定量蛋白质组学在 COPD 和无症状吸烟者中鉴定出 13 种不同的蛋白,而且蛋白质组学对肺和气道重塑严重程度的评估均有意义。目前,TRUEDSSON 等^[33]正在对早期 COPD 患者的相关蛋白质组学标志物进行 1 项纵向研究,并与健康对照组比较。

SANDRA 等^[34]进一步对 COPD 患者 DNA 甲基化的不同甲基化位置(DMPs)进行再现性评估,与健康未吸烟者比较,GOLDⅢ~Ⅳ期和 GOLDⅠ~Ⅱ期的患者只共享 10% 的 DMPs。具体来说,在 GOLDⅠ~Ⅱ期中 DMPs 与蛋白降解的调节有关,而在 GOLDⅢ~Ⅳ期中则与调控蛋白磷酸化、细胞凋亡和免疫应答有关。为了测试代谢和转录组学代谢物与 COPD 的关系,CRUICKSHANK-QUINN 等^[35]研究发现,随着 GOLD 分级升高,DMPs 也有明显变化。对轻中度 COPD 患者进行蛋白质组学分析显示,炎症、凝血、补体途径、氧化应激和脂质代谢相关蛋白可能是早期检测 COPD 的潜在生物标志物^[36]。上述结果表明,组学技术有助于确定动物干预研究的分子靶点和人类早期干预标志物,这些进展可以为 COPD 的早期诊断提供重要参考,并帮助进一步探索疾病的异质性和潜在机制。

6 诊断相关标志物的挑战与展望

与早期 COPD 诊断相关的标志物的研究从实验到临床都必须通过严格筛查。虽然血液、影像学方面的标志物最常被研究,但由于没有标准化而未被临床认可,因为这些标志物的意义及其与灵敏度和特异度的关系仍然存在一定争议,其测定还需要大量研究加以验证。此外,还需要考虑临床实际中生物标志物收集、吸烟习惯和治疗等问题。在早期 COPD 发展过程中,血液标志物一般不会孤立增加,而是在特定的网络中相互关联。观察 COPD 进展最有希望的生物标志物涉及标志物的组合,当它们组合使用时,比任何单项标志物提供的信息更多。振荡测量技术目前也在实验研究中为早期 COPD 的诊断提供参考和策略。近几年,组学相关研究层出不穷,分析与肺功能相关的 miRNA 是评估 COPD 的一种很有前途的策略,有助于进一步阐明 COPD 的发病机制。各类组学检测技术包括:蛋白质组学研究应用各种凝胶和无凝胶技术,并依赖于质谱分析;核磁共振和质谱分析等光谱技术与气相液相色谱等分离模块相结合,已成为代谢

组学研究的流行工具;转录组分析采用实时荧光定量聚合酶链反应和基因芯片测定,标志物参考值的标准化将更接近应用各项技术识别早期疾病。

临床诊疗过程中强调个体化,早期诊断标志物的研发有助于及早临床干预,并加大药物研发进度。另外,由于 COPD 的发生和发展复杂多样,标志物组合应用可能是未来 COPD 早期诊断的聚焦。因此,早发现、早诊断,建立 COPD 标准化预警模型,进而早治疗,对提高 COPD 患者的生活质量和改善预后尤为关键。

参考文献

- [1] WANG C, XU J, YANG L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study[J]. *Lancet*, 2018, 391(10131): 1706-1717.
- [2] LI W F, PEI G, HE L B, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in China: a nationwide prevalence study[J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(6): 421-430.
- [3] CHOI J Y, RHEE C K. Diagnosis and treatment of early Chronic Obstructive Lung Disease (COPD)[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(11): 3426-3429.
- [4] MARTINEZ F J, HAN M K, ALLINSON J P, et al. At the root: defining and halting progression of early chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 197(12): 1540-1551.
- [5] GERSHON A S, HWEE J, CHAPMAN K R, et al. Factors associated with undiagnosed and overdiagnosed COPD[J]. *Eur Respir J*, 2016, 48(2): 561-564.
- [6] AARON S D, TAN W C, BOURBEAU J, et al. Diagnostic instability and reversals of chronic obstructive pulmonary disease diagnosis in individuals with mild to moderate air-flow obstruction[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 196(3): 306-314.
- [7] LOECKX M, RODRIGUES F, DEMEYER H, et al. Decline in function in preclinical COPD patients: a 6 years follow up study[J]. *Eur Respir J*, 2017, 50 (Suppl 61): 3404-3409.
- [8] ANN C W, JAMES P K, PATRICIA J N, et al. Current status and future opportunities in lung precision medicine research with a focus on biomarkers[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 18(12): 116-136.
- [9] ZENG S, THAM A, BOS B, et al. Lung volume indices predict morbidity in smokers with preserved spirometry[J]. *Thorax*, 2019, 74(2): 114-124.
- [10] ARJOMANDI M, ZENG S, BARJAKTAREVIC I, et al. Radiographic lung volumes predict progression to COPD in smokers with preserved spirometry in SPIROMICS[J]. *Eur Respir J*, 2019, 54(4): 1802214.
- [11] CHEN C, JIAN W, GAO Y, et al. Early COPD patients with lung hyperinflation associated with poorer lung function but better bronchodilator responsiveness[J]. *Int J Chronic Obstruct Pulm Dis*, 2016, 11: 2519-2526.

- [12] FAZLEEN A, WILKINSON T. Early COPD; current evidence for diagnosis and management[J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2020, 14: 1753-1758.
- [13] SIENEN J P, NEWELL J D, BARR R G, et al. SPIROMICS protocol for multicenter quantitative computed tomography to phenotype the lungs[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 194(7): 794-806.
- [14] XIE X Q, DE JONG P A, OUDKERK M, et al. Morphological measurements in computed tomography correlate with airflow obstruction in chronic obstructive pulmonary disease; systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Radiol*, 2012, 22(10): 2085-2093.
- [15] KARIMI R, TORNILING G, FORSSLUND H, et al. Differences in regional air trapping in current smokers with normal spirometry[J]. *Eur Respir J*, 2017, 49(1): 1600345.
- [16] DE BOER E, NIJHOLT I M, JANSEN S, et al. Optimization of pulmonary emphysema quantification on CT scans of COPD patients using hybrid iterative and post processing techniques; correlation with pulmonary function tests [J]. *Insights Imaging*, 2019, 10(1): 102-108.
- [17] FISCHER A M, VARGA-SZEMES A, MARTIN S S, et al. Artificial intelligence-based fully automated per lobe segmentation and emphysema-quantification based on chest computed tomography compared with global initiative for chronic obstructive lung disease severity of smokers[J]. *J Thorac Imaging*, 2020, 35(Suppl 1): S28-S34.
- [18] KOO H K, VASILESCU D M, BOOTH S, et al. Small airways disease in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease; a cross-sectional study[J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(8): 591-602.
- [19] CHARBONNIER J P, POMPE E, MOORE E, et al. Airway wall thickening on CT: relation to smoking status and severity of COPD[J]. *Respir Med*, 2019, 146: 36-41.
- [20] OSTRIDGE K, WILLIAMS N P, KIM V, et al. Relationship of CT-quantified emphysema, small airways disease and bronchial wall dimensions with physiological, inflammatory and infective measures in COPD[J]. *Respir Res*, 2018, 19(1): 31-39.
- [21] BHATT S P, SOLER X, WANG X, et al. Association between functional small airway disease and FEV1 decline in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 194(2): 178-184.
- [22] KAUCZOR H U, WIELPUTZ M O, JOBST B J, et al. Computed tomography imaging for novel therapies of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Thorac Imaging*, 2019, 34(3): 202-213.
- [23] CHENG G, ZHANG N, WANG Y. Antibodies of IgG, IgA and IgM against human bronchial epithelial cell in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Clin Lab*, 2016, 62(6): 1101-1108.
- [24] ZINELLU A, FOIS A G, ZINELLU E, et al. Increased kynurenine plasma concentrations and kynurenine-tryptophan ratio in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease patients[J]. *Biomark Med*, 2018, 12(3): 229-237.
- [25] NAKAJIMA T, NAKAMURA H, OWEN C A, et al. Plasma cathepsin S and cathepsin S/Cystatin C ratios are potential biomarkers for COPD[J]. *Dis Markers*, 2016, 2016: 4093870.
- [26] WANG Y, LIAO J, ZHONG Y, et al. Predictive value of combining inflammatory biomarkers and rapid decline of FEV1 for COPD in Chinese population; a prospective cohort study[J]. *Int J Chronic Obstruct Pulm Dis*, 2019, 14: 2825-2833.
- [27] ZEMANS R L, JACOBSON S, KEENE J, et al. Multiple biomarkers predict disease severity, progression and mortality in COPD[J]. *Respir Res*, 2017, 18(1): 117-119.
- [28] GHIO A J, SOUKUP M S, MCGEE J, et al. Concentration in exhaled breath condensate decreases in ever-smokers and COPD patients[J]. *J Breath Res*, 2018, 12(4): 046009.
- [29] HALPER-STROMBERG E, GILLENWATER L, CRUICKSHANK-QUINN C, et al. Bronchoalveolar lavage fluid from COPD patients reveals more compounds associated with disease than matched plasma[J]. *Metabolites*, 2019, 9(8): 157-159.
- [30] YU B, FLEXEDER C, MCGARRAH R B, et al. Metabolomics identifies novel blood biomarkers of pulmonary function and COPD in the general population[J]. *Metabolites*, 2019, 9(4): 61-66.
- [31] PROKIC I, LAHOUSSE L, DE VRIES M, et al. A cross-omics integrative study of metabolic signatures of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *BMC Pulm Med*, 2020, 20(1): 193-198.
- [32] TITZ B, SEWER A, SCHNEIDER T, et al. Alterations in the sputum proteome and transcriptome in smokers and early-stage COPD subjects[J]. *J Proteom*, 2015, 128: 306-320.
- [33] TRUEDSSON M, MALM J, BARBARA S K, et al. Biomarkers of early chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in smokers and former smokers; protocol of a longitudinal study[J]. *Clin Transl Med*, 2016, 5(1): 9-15.
- [34] SANDRA C R, GUILLAUME N, NURIA M, et al. Lung DNA methylation in COPD; relationship with smoking status and airflow limitation severity[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 203(1): 129-134.
- [35] CRUICKSHANK-QUINN C I, JACOBSON S, HUGHES G, et al. Metabolomics and transcriptomics pathway approach reveals outcome-specific perturbations in COPD [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 17132.
- [36] BARALLA A, FOIS A G, SOTGIU E, et al. Plasma proteomic signatures in early chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Proteom Clin Appl*, 2018, 12(3): e1700088.