

· 论 著 ·

# SP-D、CXCL13、lncRNA PVT1 在老年 COPD 患者中的表达及与肺功能指标的相关性\*

毛俊<sup>1</sup>, 王柯<sup>2△</sup>

1. 湖北省武汉市优抚医院检验科, 湖北武汉 430000; 2. 湖北省武汉市金银潭医院呼吸内科, 湖北武汉 430040

**摘要:**目的 探讨老年慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者血清表面活性蛋白 D (SP-D)及趋化因子配体 13 (CXCL13)水平、长链非编码 RNA 浆细胞瘤转化迁移基因 1(lncRNA PVT1)表达,以及三者与肺功能的相关性。方法 选择 2019 年 3 月至 2021 年 5 月湖北省武汉市优抚医院收治的 300 例老年 COPD 患者为研究对象,其中 135 例急性加重期患者纳入急性加重期组,165 例稳定期患者纳入稳定期组,另选择 65 例体检健康者作为对照组。采用比色夹心酶联免疫吸附试验检测受试者血清 SP-D、CXCL13 水平,采用实时荧光定量聚合酶链反应检测 lncRNA PVT1 表达,FGC-A 肺功能测试仪检测肺功能指标,分析 SP-D、CXCL13、lncRNA PVT1 与肺功能指标的相关性。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 SP-D、CXCL13、lncRNA PVT1 鉴别 COPD 急性加重期和稳定期的效能。结果 急性加重期组、稳定期组血清 SP-D、CXCL13 水平及 lncRNA PVT1 表达高于对照组,第 1 秒用力呼气容积(FEV<sub>1</sub>)、FEV<sub>1</sub> 与用力肺活量(FVC)比值(FEV<sub>1</sub>/FVC)、FEV<sub>1</sub> 占预计值百分数(FEV<sub>1</sub>%pred)低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。COPD 患者血清 SP-D、CXCL13 水平及 lncRNA PVT1 表达均与 FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>/FVC、FEV<sub>1</sub>%pred 呈负相关( $P < 0.05$ )。SP-D、CXCL13、lncRNA PVT1 鉴别 COPD 急性加重期和稳定期的曲线下面积(AUC)分别为 0.707、0.671、0.696,联合 3 项指标后 AUC 达 0.878,大于 SP-D、CXCL13、lncRNA PVT1 单独检测的 AUC( $Z = 5.922, 6.741, 6.470, P < 0.05$ )。结论 老年 COPD 患者血清 SP-D、CXCL13 水平及 lncRNA PVT1 表达均升高,且与 COPD 急性加重及肺功能下降有关。

**关键词:**慢性阻塞性肺疾病; 表面活性蛋白 D; 趋化因子配体 13; 长链非编码 RNA; 浆细胞瘤转化迁移基因 1

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.21.015

中图法分类号:R563.9

文章编号:1673-4130(2022)21-2630-05

文献标志码:A

## The expression of SP-D, CXCL13 and lncRNA PVT1 in elderly COPD patients and their correlations with lung function indexes\*

MAO Jun<sup>1</sup>, WANG Ke<sup>2△</sup>

1. Department of Clinical Laboratory, Wuhan Youfu Hospital, Wuhan, Hubei 430000, China;

2. Department of Respiratory Medicine, Wuhan Jinyintan Hospital, Wuhan, Hubei 430040, China

**Abstract: Objective** To investigate the relationships between serum levels of surface active protein D (SP-D), chemokine ligand 13 (CXCL13), the expression of long chain-non-coding RNA plasmocytoma ribocytoma transferable migration gene 1 (lncRNA PVT1) and lung function indexes in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** A total of 300 elderly COPD patients admitted to Wuhan Youfu Hospital from March 2019 to May 2021 were selected, including 135 patients in acute exacerbation stage (acute exacerbation stage group), 165 patients in stable stage group (stable stage group), and 65 physical examination volunteers as control group. Serum levels of SP-D and CXCL13 were detected by colorimetric sandwich enzyme-linked immunosorbent assay, lncRNA PVT1 expression were detected by real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction, and FGC-A pulmonary function tester was used to measure lung function indexes. The correlations between SP-D, CXCL13, lncRNA PVT1 and lung function indexes were analyzed. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the value of SP-D, CXCL13 and lncRNA PVT1 in differentiating COPD acute exacerbation from stable stage. **Results** The serum levels of SP-D, CXCL13 and lncRNA PVT1 expression in acute exacerbation stage group and stable stage group were higher than those in control group, while forced expiratory volume in 1 second (FEV<sub>1</sub>), ratio of FEV<sub>1</sub> to forced vi-

\* 基金项目:湖北省武汉市卫生和计划生育委员会科研项目(WX17C23)。

作者简介:毛俊,男,主管技师,主要从事免疫和分子生物学研究。△ 通信作者, E-mail:teano003@21cn.com。

tal capacity ( $FEV_1/FVC$ ) and percentage of  $FEV_1$  to predicted value ( $FEV_1\%pred$ ) were lower than those in control group ( $P < 0.05$ ). Serum levels of SP-D, CXCL13 and lncRNA PVT1 expression correlated negatively with  $FEV_1$ ,  $FEV_1/FVC$  and  $FEV_1\%pred$  in COPD patients ( $P < 0.05$ ). The area under the curve (AUC) of SP-D, CXCL13, lncRNA PVT1 in differentiating COPD acute exacerbation from stable stage were 0.707, 0.671, 0.696 respectively, the AUC of combining the three indexes was 0.878, which was grater than SP-D, CXCL13 and lncRNA PVT1 alone ( $Z = 5.922, 6.741, 6.470, P < 0.05$ ). **Conclusion** The serum levels of SP-D, CXCL13 and lncRNA PVT1 expression in elderly COPD patients increase, which associate with COPD acute exacerbation and decreased lung function.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease; surface active protein D; chemokine ligand 13; long chain-non-coding RNA; plasmocytoma ribocytoma transferable migration gene 1

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种慢性、进行性气道炎症性疾病,好发于老年人,以持续性呼吸道症状和进行性气流阻塞为特征,严重影响患者肺通气功能<sup>[1]</sup>。全球每年因 COPD 死亡的人数已经超过 300 万,尽管临床上在预防治疗 COPD 急性加重期方面取得了一定成就,但仍不能抑制疾病进展<sup>[2]</sup>。因此,寻找老年 COPD 相关生物学指标对改善患者预后十分重要。表面活性蛋白 D(SP-D)是一种与肺先天免疫相关的钙依赖性凝集素,以多种方式介导病原体的清除,在肺宿主防御中发挥重要作用,被认为是诊断肺损伤的生物标志物<sup>[3]</sup>。趋化因子配体 13(CXCL13)是 B 细胞趋化因子,可调节 B 细胞聚集至炎症病灶,在自身免疫性疾病中 CXCL13 合成增加,并且与疾病进展相关<sup>[4]</sup>。长链非编码 RNA 浆细胞瘤转化迁移基因 1(lncRNA PVT1)是一种与肿瘤相关的 lncRNA,参与肺癌细胞增殖分化及侵袭转移过程<sup>[5]</sup>。本研究拟探讨老年 COPD 患者血清中 SP-D、CXCL13 及 lncRNA PVT1 表达特点,并分析以上指标与肺功能的相关性,旨在为临床诊疗提供参考。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2019 年 3 月至 2021 年 5 月湖北省武汉市优抚医院收治的 300 例老年 COPD 患者为研究对象。(1)纳入标准:①均符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)》诊断标准<sup>[6]</sup>;②年龄  $\geq 65$  岁;③入组前未接受过抗感染治疗。(2)排除标准:①合并肺组织良、恶性肿瘤及其他部位恶性肿瘤;②合并肺结核、哮喘、肺源性心脏病、感染性肺炎;③合并自身免疫性疾病。其中急性加重期患者 135 例(急性加重期组),稳定期患者 165 例(稳定期组),急性加重期患者均符合《慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(2017 年更新版)》<sup>[7]</sup>相关诊断标准。另选择同期在湖北省武汉市优抚医院进行体检的 65 例健康者纳入对照组,均排除呼吸系统疾病、感染及免疫性疾病。所有研究对象自愿参与本研究,并签署知情同意书。本研究获得湖北省武汉市优抚医院医学伦理委员会批准。

**1.2 血清标本采集及检测** 采集所有研究对象清晨

空腹静脉血 3 mL,注入干燥试管,室温下静置 30~60 min,凝固后取上层液离心(参数:半径 10 cm,转速 3 000 r/min,时间 15 min),取血清于 $-70\text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱保存待检。采用 Varioskan LUX 多功能酶标仪(美国赛默飞公司,比色夹心酶联免疫吸附试验)检测血清 SP-D、CXCL13 水平,试剂盒购自美国 R&D 公司。取血清标本,加入 TRIzol<sup>TM</sup> plus RNA 净化试剂盒(美国 Invitrogen 公司)提取总 RNA,采用 M-MLV 反转录酶(美国 Promega 公司)将 RNA 反转录为 cDNA,采用 Step One Plus<sup>TM</sup> 实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)系统(美国赛默飞 Applied Biosystems)进行 qRT-PCR 分析,采用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法计算 lncRNA PVT1 相对表达水平,lncRNA PVT1 引物序列:正向引物为 5'-TGAGAAGTGTCTTACGTGACC-3',反向引物为 5'-AGAGACACCAAGACTGGCTCT-3'。 $\beta$ -actin(内参)正向引物为 5'-TGTCCACCTTCCAG-CAGATGT-3';反向引物为 5'-GCTCAGTAA-CAGTCCGCCTAGA-3'。反应体系:DNA 模板 2  $\mu$ L,正、反向引物各 1  $\mu$ L, Premix Ex Taq DNA 聚合酶 25  $\mu$ L,加 RNase-Free ddH<sub>2</sub>O 21  $\mu$ L。反应条件:95  $^\circ\text{C}$  预变性 3 min,98  $^\circ\text{C}$  变性 2 s,67  $^\circ\text{C}$  退火 15 s,72  $^\circ\text{C}$  延伸 20 s,循环 30 次。

**1.3 肺功能指标检测** COPD 患者入组当日、健康者体检当日,采用 FGC-A 肺功能测试仪(安徽电子科学研究所)检测第 1 秒用力呼气容积( $FEV_1$ )、 $FEV_1$  与用力肺活量(FVC)比值( $FEV_1/FVC$ )、 $FEV_1$  占预计值百分数( $FEV_1\%pred$ )。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据处理及统计学分析。呈正态分布、方差齐的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间比较采用方差分析,多组间中的两两比较采用 SNK- $q$  检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;SP-D、CXCL13 水平及 lncRNA PVT1 表达与肺功能指标的相关关系采用 Pearson 相关分析;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 SP-D、CXCL13、lncRNA PVT1 鉴别 COPD 急性加重期和稳定期的效能。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 3 组基线资料、肺功能指标比较** 3 组年龄、性别比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。急性加重期组、稳定期组合并基础疾病比例、吸烟史比例高于对照组,FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>/FVC、FEV<sub>1</sub>%pred 低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。急性加重期组 FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>/FVC、FEV<sub>1</sub>%pred 低于稳定期组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

**2.2 3 组血清 SP-D、CXCL13 水平及 lncRNA PVT1 表达比较** 急性加重期组血清 SP-D、CXCL13 水平及 lncRNA PVT1 表达均高于稳定期组和对照组,稳定期组血清 SP-D、CXCL13 水平及 lncRNA PVT1 表达高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

**2.3 SP-D、CXCL13 水平及 lncRNA PVT1 表达与肺功能指标的相关分析** COPD 患者血清 SP-D、CXCL13 水平及 lncRNA PVT1 表达均与 FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>/FVC、FEV<sub>1</sub>%pred 呈负相关( $P < 0.05$ )。见表 3。

**2.4 SP-D、CXCL13、lncRNA PVT1 鉴别 COPD 急性加重期和稳定期的效能** SP-D、CXCL13、lncRNA PVT1 鉴别 COPD 急性加重期和稳定期的曲线下面积(AUC)分别为 0.707、0.671、0.696。SP-D、CXCL13、lncRNA PVT1 联合检测鉴别 COPD 急性加重期和稳定期的 AUC 为 0.878,大于 SP-D、CXCL13、lncRNA PVT1 单独检测的 AUC( $Z = 5.922, 6.741, 6.470, P < 0.05$ ),见表 4 和图 1。

表 1 3 组基线资料、肺功能指标比较[ $\bar{x} \pm s$  或  $n(\%)$ ]

组别	n	年龄(岁)	性别		吸烟史
			男	女	
急性加重期组	135	69.02±3.56	80(59.26)	55(40.74)	73(54.07)*
稳定期组	165	72.86±6.72	97(58.79)	68(41.21)	98(59.39)*
对照组	65	70.71±5.15	39(60.00)	26(40.00)	20(30.77)
F/χ <sup>2</sup>		0.031		0.029	15.578
P		0.970		0.986	<0.001

组别	n	基础疾病			FEV <sub>1</sub> (L)	FEV <sub>1</sub> /FVC(%)	FEV <sub>1</sub> %pred(%)
		糖尿病	高血压	高脂血症			
急性加重期组	135	62(45.93)*	73(54.07)*	54(40.00)*	43.65±4.41* <sup>#</sup>	56.80±5.79* <sup>#</sup>	58.24±6.35* <sup>#</sup>
稳定期组	165	80(48.48)*	89(53.94)*	62(37.58)*	55.02±6.72*	64.28±5.17*	67.01±7.06*
对照组	65	13(20.00)	15(23.08)	10(15.38)	77.35±8.95	79.26±7.02	76.01±8.43
F/χ <sup>2</sup>		16.536	20.454	13.005	595.947	333.056	146.446
P		<0.001	<0.001	0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$ ;与稳定期组比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$ 。

表 2 3 组血清 SP-D、CXCL13 水平及 lncRNA PVT1 表达比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	SP-D(ng/mL)	CXCL13(pg/mL)	lncRNA PVT1
急性加重期组	135	121.05±23.97* <sup>#</sup>	29.77±6.84* <sup>#</sup>	1.75±0.36* <sup>#</sup>
稳定期组	165	105.35±16.38*	22.43±5.13*	0.86±0.20*
对照组	65	90.23±13.65	18.35±3.69	0.35±0.11
F		60.729	109.206	755.508
P		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$ ,与稳定期组比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$ 。

表 3 SP-D、CXCL13 水平及 lncRNA PVT1 表达与肺功能指标的相关分析

指标	SP-D		CXCL13		lncRNA PVT1	
	r	P	r	P	r	P
FEV <sub>1</sub>	-0.432	<0.001	-0.385	0.002	-0.395	0.001
FEV <sub>1</sub> /FVC	-0.509	<0.001	-0.438	<0.001	-0.340	0.009
FEV <sub>1</sub> %pred	-0.527	<0.001	-0.411	<0.001	-0.377	0.005

表 4 SP-D、CXCL13、lncRNA PVT1 鉴别 COPD 急性加重期和稳定期的效能

指标	AUC(95%CI)	P	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
SP-D	0.707(0.652~0.758)	<0.001	113.26 ng/mL	69.63	70.30	0.399 3
CXCL13	0.671(0.615~0.724)	<0.001	25.31 pg/mL	70.37	67.88	0.382 5
lncRNA PVT1	0.696(0.640~0.747)	<0.001	1.32	71.85	70.91	0.427 6
联合检测	0.878(0.835~0.912)	<0.001	—	89.63	89.70	0.793 3

注：—表示无数据。

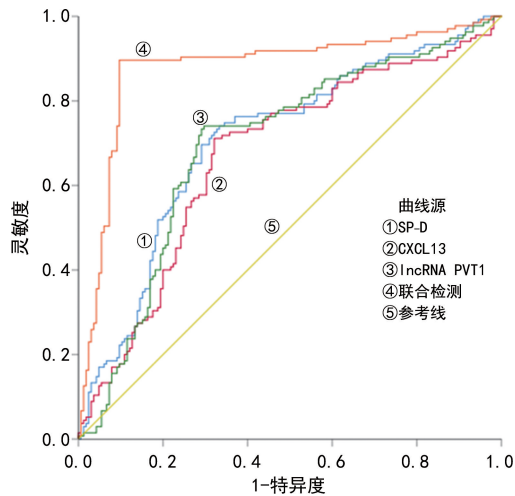


图 1 SP-D、CXCL13、lncRNA PVT1 鉴别 COPD 急性加重期和稳定期的 ROC 曲线

### 3 讨 论

COPD 是全球第三大死亡原因,吸烟、空气污染、职业暴露是 COPD 发病的高危因素<sup>[8]</sup>。老年人由于机体功能衰退,免疫力和抵抗力减弱,加之共病的影响,更容易发生 COPD,持续的慢性炎症反应、渐进性气流受限导致气道狭窄,黏液阻塞,肺实质破坏和肺弹性丧失,影响肺通气功能。随着 COPD 症状加重和恶化,肺功能逐渐降低,严重影响患者的生活质量<sup>[9]</sup>。

SP-D 是一种上皮细胞衍生的免疫调节剂,主要由肺泡 II 型上皮细胞和下呼吸道 Clara 细胞分泌,具有免疫调节、抗菌、参与肺初始免疫应答等作用,在维持肺表面活性剂稳态、肺先天免疫中发挥重要作用<sup>[10-12]</sup>。本研究发现急性加重期组血清 SP-D 水平高于稳定期组和对照组,表明 SP-D 与 COPD 发病及急性发作均有关,检测血清 SP-D 水平可反映 COPD 病情变化。相关分析结果显示,SP-D 与 FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>/FVC、FEV<sub>1</sub>%pred 呈负相关,说明 SP-D 水平越高,肺功能损伤越严重,SP-D 水平升高可能原因为响应肺组织局部炎症刺激,肺组织损伤越严重,肺泡表面合成 SP-D 越多。LÓPEZ-CANO 等<sup>[13]</sup>报道 SP-D 水平在肥胖 2 型糖尿病肺损伤患者血清中升高,且与 FEV<sub>1</sub> 呈负相关。YAMAKAWA 等<sup>[14]</sup>研究结果显示,血清 SP-D 水平升高是系统性硬化症和混合性结缔组织病并发间质性肺疾病的潜在预测因子,与肺活量下降有关。分析 SP-D 参与 COPD 的机制为转化生

长因子 β 可诱导 SP-D 水平升高,且可调节肺泡上皮细胞及免疫细胞,在炎症环境中转化生长因子 β 增加 SP-D 表达,从而参与宿主免疫防御<sup>[15]</sup>。

CXCL13 是一种 B 淋巴细胞趋化因子,由滤泡树突细胞和巨噬细胞在次级淋巴器官中产生,CXC 趋化因子受体 5 是 CXCL13 的受体,CXCL13 通过激活 CXC 趋化因子受体 5 调节 B 细胞和 T 细胞亚群归巢,在免疫反应调节中发挥重要作用<sup>[16]</sup>。本研究发现血清 CXCL13 水平在 COPD 患者中也明显升高,且在急性加重期更高,说明 CXCL13 可促使 COPD 发病和病情加重。本研究中相关分析结果显示,CXCL13 水平与肺功能指标呈负相关,提示 CXCL13 水平升高可诱导肺功能下降。ALTURAIKI 等<sup>[17]</sup>研究结果显示 CXCL13 水平在呼吸道合胞病毒感染小鼠模型中升高,并促使气道淋巴细胞聚集。XUE 等<sup>[18]</sup>报道血清 CXCL13 水平升高与间质性肺疾病的严重程度显著相关,是间质性肺炎诊断的标志物。分析 CXCL13 参与 COPD 的可能机制为三级淋巴器官(也称异位淋巴样组织)在 COPD 进展中起关键作用,T 滤泡辅助样细胞表面 CXCL13 在树突状细胞诱导下表达增加,并促使异位淋巴样组织产生<sup>[19]</sup>,异位淋巴样组织可促使肺组织病理纤维化、肺功能恶化<sup>[20]</sup>。

lncRNA PVT1 是原癌基因 N-myc 的下游基因,在包括肺癌在内的多种恶性肿瘤中表达上调,并与肿瘤预后密切相关<sup>[21]</sup>。已知 lncRNA PVT1 参与哮喘发病,lncRNA PVT1 通过负向调控 miR-15a-5p 或海绵 miR-29c-3p,激活磷脂酰肌醇 3-激酶-蛋白激酶-B-哺乳动物雷帕霉素靶分子信号传导,促使 CD4<sup>+</sup>T 细胞向辅助性 T 细胞 2 分化,从而诱导气道炎症反应发生,促进气道平滑肌细胞增殖和气道重塑<sup>[22]</sup>。本研究发现 lncRNA PVT1 与 COPD 也存在密切关系,lncRNA PVT1 高表达与肺功能下降有关,分析可能的原因为 miR-146a 是 lncRNA PVT1 的靶点,也是公认的慢性气道呼吸系统疾病的抗炎介质,可抑制 COPD 肿瘤坏死因子-α、白细胞介素(IL)-1β、IL-6、IL-8、白三烯 B<sub>4</sub> 等致炎介质表达,发挥保护作用<sup>[23]</sup>,miR-146a 是 lncRNA PVT1 的下游靶标,lncRNA PVT1 通过负向调控 miR-146a 诱导炎症反应,参与 COPD 发病过程<sup>[24]</sup>。

综上所述,老年 COPD 患者血清 SP-D、CXCL13

水平及 lncRNA PVT1 表达均升高,高水平 SP-D、CXCL13,高表达 lncRNA PVT1 与 COPD 急性加重及肺功能下降均有关。本研究不足之处为尚未分析 SP-D、CXCL13、lncRNA PVT1 与老年 COPD 患者临床治疗结局的关系,待进一步追踪临床治疗结局加以证实。

## 参考文献

- [1] LABAKI W W, ROSENBERG S R. Chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Ann Intern Med*, 2020, 173(3): ITC17-ITC32.
- [2] RABE K F, WATZ H. Chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Lancet*, 2017, 389(10082): 1931-1940.
- [3] BENFANTE A, MESSINA R, PATERNO A, et al. Serum surfactant protein D and exhaled nitric oxide as biomarkers of early lung damage in systemic sclerosis[J]. *Minerva Med*, 2018, 109(2): 71-78.
- [4] BAO Y Q, WANG J P, DAI Z W, et al. Increased circulating CXCL13 levels in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: a meta-analysis[J]. *Clin Rheumatol*, 2020, 39(1): 281-290.
- [5] XI Y, SHEN W, JIN C, et al. PVT1 promotes the proliferation and migration of non-small cell lung cancer via regulating miR-148/RAB34 signal axis[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 1819-1832.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2013, 36(4): 255-264.
- [7] 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治专家组. 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(2017 年更新版)[J]. *国际呼吸杂志*, 2017, 37(14): 1041-1057.
- [8] 李刚, 祝青腾, 罗勇, 等. 上海市崇明区与杨浦区 COPD 高危人群相关情况的比较分析[J]. *临床肺科杂志*, 2019, 24(3): 431-434.
- [9] SEGAL L N, MARTINEZ F J. Chronic obstructive pulmonary disease subpopulations and phenotyping[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(6): 1961-1971.
- [10] WANG K, JU Q, CAO J, et al. Impact of serum SP-A and SP-D levels on comparison and prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(23): e7083.
- [11] JIARAVUTHISAN P, MAEDA A, TAKAKURA C, et al. A membrane-type surfactant protein D (SP-D) suppresses macrophage-mediated cytotoxicity in swine endothelial cells[J]. *Transpl Immunol*, 2018, 47: 44-48.
- [12] YOUSEFI S, SHARMA S K, STOJKOV D, et al. Oxidative damage of SP-D abolishes control of eosinophil extracellular DNA trap formation[J]. *J Leukoc Biol*, 2018, 104(1): 205-214.
- [13] LÓPEZ-CANO C, LECUBE A, GARCÍA-RAMÍREZ M, et al. Serum surfactant protein D as a biomarker for measuring lung involvement in obese patients with type 2 diabetes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(11): 4109-4116.
- [14] YAMAKAWA H, HAGIWARA E, KITAMURA H, et al. Serum KL-6 and surfactant protein-D as monitoring and predictive markers of interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis and mixed connective tissue disease[J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9(2): 362-371.
- [15] CORRELL K A, EDEEN K E, ZEMANS R L, et al. TGF beta inhibits expression of SP-A, SP-B, SP-C, but not SP-D in human alveolar type II cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 99(4): 843-848.
- [16] LONDOÑO A C, MORA C A. Role of CXCL13 in the formation of the meningeal tertiary lymphoid organ in multiple sclerosis[J]. *F1000Res*, 2018, 7: 514.
- [17] ALTURAIKI W, MCFARLANE A J, ROSE K, et al. Expression of the B cell differentiation factor BAFF and chemokine CXCL13 in a murine model of respiratory syncytial virus infection[J]. *Cytokine*, 2018, 110: 267-271.
- [18] XUE M, GUO Z, CAI C, et al. Evaluation of the diagnostic efficacies of serological markers KL-6, SP-A, SP-D, CCL2, and CXCL13 in idiopathic interstitial pneumonia[J]. *Respiration*, 2019, 98(6): 534-545.
- [19] NAESSENS T, MORIAS Y, HAMRUD E, et al. Human lung conventional dendritic cells orchestrate lymphoid neogenesis during chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 202(4): 535-548.
- [20] 何瑜. 非特异性间质肺炎异位淋巴样结构与 Tfh 的特征对预后的影响研究[D]. 唐山: 华北理工大学, 2018.
- [21] WU D, LI Y, ZHANG H, et al. Knockdown of lncRNA PVT1 enhances radiosensitivity in non-small cell lung cancer by sponging miR-195[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(6): 2453-2466.
- [22] WEI Y, HAN B, DAI W, et al. Exposure to ozone impacted Th1/Th2 imbalance of CD4<sup>+</sup> T cells and apoptosis of ASMCS underlying asthmatic progression by activating lncRNA PVT1-miR-15a-5p/miR-29c-3p signaling [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(24): 25229-25255.
- [23] CHEN B B, LI Z H, GAO S. Circulating miR-146a/b correlates with inflammatory cytokines in COPD and could predict the risk of acute exacerbation COPD[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(7): e9820.
- [24] WANG Y, LYU X, WU X, et al. Long non-coding RNA PVT1, a novel biomarker for chronic obstructive pulmonary disease progression surveillance and acute exacerbation prediction potentially through interaction with microRNA-146a[J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(8): e23346.