

• 论 著 •

老年 COPD 急性加重期患者血清 miR-448-5p、Six1 水平及其临床意义*

夏君燕, 张 英, 高永红[△]

北京航天总医院干部医疗(老年医学)科, 北京 100076

摘 要:目的 探讨老年慢性阻塞性肺疾病(COPD)急性加重期患者血清同源异形盒基因 1(Six1)、微小 RNA-448-5p(miR-448-5p)表达水平及其临床意义。方法 将 2021 年 3 月到 2022 年 3 月本院住院部收治的老年 COPD 急性加重期患者 110 例(COPD 急性加重组)、COPD 稳定期患者 60 例(COPD 稳定组)纳入研究。另外,选取同期于该院体检的健康者 60 例作为对照组。收集受试者基本资料。COPD 急性加重期患者血清 Six1、miR-448-5p 水平与临床指标间的相关性采用 Pearson 法分析;多因素 Logistic 回归分析影响 COPD 患者急性加重的可能因素;miR-448-5p、Six1 表达与生存资料采用 Kaplan-Meier 生存曲线进行分析;多因素 Cox 回归分析影响 COPD 急性加重患者预后的因素。结果 COPD 急性加重组、稳定组及对照组 Six1 水平依次降低($P<0.05$),miR-448-5p 水平依次显著升高($P<0.05$);相关性分析显示,COPD 急性加重期患者血清 miR-448-5p、Six1 水平均与氧分压(PaO_2)、第 1 秒用力呼气容积与用力肺活量的比值(FEV_1/FVC)、第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比($\text{FEV}_1\% \text{pred}$)、年龄、二氧化碳分压(PaCO_2)呈显著相关($P<0.05$);多因素 Logistic 回归分析显示,miR-448-5p、年龄、Six1 是 COPD 发生急性加重的影响因素($P<0.05$);死亡组 miR-448-5p 水平显著低于存活组,Six1 水平显著高于存活组($P<0.05$);Kaplan-Meier 结果显示 miR-448-5p 高表达患者 30 d 生存率(80.00%)高于 miR-582-5p 低表达患者(56.36%),Six1 高表达患者 30 d 生存率(47.27%)低于 Six1 低表达患者(89.09%);miR-448-5p、Six1 是 COPD 急性加重患者死亡的影响因素($P<0.05$)。结论 miR-448-5p 水平在老年 COPD 急性加重期患者血清中显著下调、Six1 在老年 COPD 急性加重期患者血清中显著上调,检测血清 miR-448-5p、Six1 的表达有利于对老年 COPD 患者病情的评估。

关键词:COPD 急性加重期; 同源异形盒基因 1; 微小 RNA-448-5p; 老年人

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.14.015

中图法分类号:R446.11

文章编号:1673-4130(2023)14-1737-06

文献标志码:A

Serum levels and clinical significance of miR-448-5p and Six1 in elderly patients with acute exacerbation of COPD*

XIA Junyan, ZHANG Ying, GAO Yonghong[△]

Department of Cadre Health Care(Geriatrics), Beijing Aerospace General Hospital, Beijing 100076, China

Abstract: Objective To investigate the expression levels of serum homeobox gene 1 (Six1) and microRNA-448-5p (miR-448-5p) in elderly patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and their clinical significance. **Methods** From March 2021 to March 2022, 110 elderly patients with acute exacerbation of COPD, 60 patients with stable COPD and 60 healthy physical examination patients were admitted to the inpatient department of our hospital. Basic data of subjects were collected. The correlation between serum Six1 and miR-448-5p levels and clinical indexes in patients with acute exacerbation of COPD was analyzed by Pearson method. Multivariate Logistic regression analysis of possible factors affecting COPD patients with acute exacerbation; The expression and survival data of miR-448-5p and Six1 were analyzed using Kaplan-Meier survival curve. Multivariate Cox regression analysis of factors affecting prognosis of patients with acute exacerbation of COPD. **Results** Six1 was significantly decreased ($P<0.05$), and miR-448-5p was significantly increased ($P<0.05$) among COPD acute plus recombinant, stable and control groups. Correlation analysis showed that serum miR-448-5p and Six1 levels were significantly correlated with PaO_2 , FEV_1/FVC , $\text{FEV}_1\% \text{Pred}$, age and PaCO_2 in patients with acute exacerbation of COPD ($P<0.05$). Multiple Logistic regression analysis showed that miR-448-5p, age and Six1 were the influencing factors of COPD exacerbation

* 基金项目:丰台区卫生健康系统科研项目(2020-83)。

作者简介:夏君燕,女,主治医师,主要从事老年医学的相关研究。 [△] 通信作者, E-mail: gyh711@vip.sina.com。

($P<0.05$). The level of miR-448-5p in death group was significantly lower than that in survival group, and the level of Six1 was significantly higher than that in survival group ($P<0.05$). Kaplan-Meier results showed that the 30 d survival rate of patients with high miR-448-5p expression (80.00%) was higher than that of patients with low miR-582-5p expression (56.36%), and the 30 d survival rate of patients with high Mir-448-5p expression (47.27%) was lower than that of patients with low Six1 expression (89.09%). miR-448-5p and Six1 were the influencing factors of death in patients with acute exacerbation of COPD ($P<0.05$).

Conclusion The level of miR-448-5p was significantly down-regulated in the serum of elderly patients with acute exacerbation of COPD, and Six1 was significantly up-regulated in the serum of elderly patients with acute exacerbation of COPD. The detection of serum miR-448-5p and Six1 expression is beneficial to the prognosis of elderly patients with COPD evaluate.

Key words: acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; homeobox gene 1; microRNA-448-5p; the elderly

慢性阻塞性肺疾病(COPD)具有高患病率和死亡率。世界卫生组织预测 COPD 全球死亡率和残疾率未来十年内将持续增加^[1]。COPD 急性加重主要症状为呼吸困难加剧,是导致不良结果的关键因素^[2]。平均而言,一名 COPD 患者每年发生 1.5 次急性加重^[3]。COPD 的恶化会降低肺功能和生活质量,并伴随着疾病相关负担的提高和高住院死亡率^[4-5],其在老年人群中更加严重。因此寻找能够预测或评估老年 COPD 急性加重期的新型分子标志物十分重要。microRNA(miRNA)作为非编码 RNA,具有抑制翻译或促进 mRNA 降解的功能,是强大的基因调节剂^[6]。miRNA 参与了许多细胞活动,在炎症和感染性疾病等多种疾病中被用作重要的生物标志物和治疗靶点^[7]。YANG 等^[8]采用实时荧光定量 PCR 法测定 miR-448-5p 的表达,发现其在哮喘小鼠肺组织及支气管上皮细胞中均明显降低。Six1 属于同源盒基因家族,在正常成人组织中表达很低^[9],在恶性肿瘤如肺癌^[10]、肺部疾病如肺纤维化^[11]中均发挥作用。研究证明 Six1 在哮喘患儿的支气管肺泡中表达显著增加^[12]。以上研究表明 Six1 在肺部疾病的发病机制中发挥一定作用,然而关于其在 COPD 中的作用目前尚需进一步探讨。本研究分析了 miR-448-5p、Six1 在老年 COPD 急性加重期患者血清中的表达水平及其与 COPD 稳定期患者及健康对照者的差异,确定二者的临床意义,以期 COPD 的治疗及病情早期发现提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2021 年 3 月至 2022 年 3 月本院住院部收治的老年 COPD 急性加重期患者 110 例为研究对象(COPD 急性加重组)。纳入标准:(1)结合胸

部 CT、X 射线、肺功能检测及 COPD 急性加重期^[13]和;(2)临床资料完整;(3)依从性好可以配合治疗及研究;(4)患者本人及家属均知情同意;(5)需机械通气>48h。排除标准:(1)恶性肿瘤者;(2)其他如社区获得性肺炎、急性呼吸窘迫综合征等肺部疾病及免疫缺陷者;(3)肝肾功能严重损伤不全者。另选同期于本院就诊的 COPD 稳定期患者 60 例作为 COPD 稳定组及健康体检者 60 例作为对照组。稳定期患者纳入标准:经稳定期诊断标准^[14]确诊为 COPD 稳定期,其余同急性加重患者标准;对照组纳入标准:无 COPD 等肺功能、呼吸系统疾病,其余同前。本研究经医院伦理委员会批准同意。

1.2 方法

1.2.1 实时荧光定量 PCR 法检测血清中 miR-448-5p 表达水平 COPD 患者于入院 24 h 内抽取空腹静脉血 5 mL(对照组体检当日抽取),3 000 r/min 置于低速离心机离心 20 min,取上清液,分为两份,于-80℃冰箱保存,待测。取其中一份依据 Trizol 试剂(上海文韧生物科技有限公司)所述操作步骤提取血清总 RNA,并测定总 RNA 水平及纯度,依逆转录试剂盒(上海翌圣生物科技股份有限公司)说明逆转录合成 cDNA,采用 ABI 7500 型 qPCR 仪(美国 ABI 公司)检测血清中 miR-448-5p 和 Six1 相对表达水平,miR-448-5p 以 U6 为内参引物经设计软件设计后由上海生工生物工程有限公司合成,引物序列见表 1。反应条件:95℃,3 min;95℃,30 s;59℃,30 s;72℃,40 s;38 个循环;72℃,5 min,各样品重复 3 次以减小实验误差,反应结束后进行数据收集,并对 Ct 值进行分析,2^{-ΔΔCt}法(Ct 为循环阈值)计算目的基因 miR-448-5p 的相对表达量。

表 1 qPCR 引物序列

基因	上游引物(5'-3')	下游引物(5'-3')
miR-448-5p	TGCATATGTAGGATGTCCCATGT	TGTCGTGGAGTCGGCAATTG
U6	GACAGATTCCGTCTGTGGCAC	GATTACCCGTCGGCCATCGATC

1.2.2 酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 Six1 表达 取另一份血清样本采用 ELISA 法检测血清 Six1 表达(严格遵照试剂盒说明进行所有操作),试剂盒来自上海梵态生物科技有限公司。

1.2.3 临床资料收集 收集受试者性别、年龄、BMI、吸烟史、饮酒史、高血压糖尿病史、睡眠呼吸暂停综合征等基本资料。各组于入院当日检测用力肺活量(FVC)、白细胞计数(WBC)、第 1 秒用力呼气容积(FEV₁),动脉血氧分压(PaO₂)、二氧化碳分压(PaCO₂),计算第 1 秒用力呼气容积与用力肺活量的比值(FEV₁/FVC)、第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV₁%pred)。所有检测均由同一专业医师用同一台肺功能仪完成。

1.2.4 临床结局追踪 COPD 急性加重患者均追踪临床结局,统计患者发病后 30 d 内的死亡情况,根据临床结局分为死亡组和存活组。23 例死于院内,12 例死于院外,75 例存活。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 25.0 软件包进行数据处理,计数资料以 *n*(%)表示,采用 χ^2 检验进行组间

比较;计量资料数据如血清中 miR-448-5p、Six1 表达水平等均符合状态分布方差齐,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较进行单因素方差分析,组间多重比较采用 SNK-*q* 检验(方差齐);COPD 急性加重期患者血清中 miR-448-5p、Six1 表达水平与临床指标间的相关性采用 Pearson 法分析;多因素 Logistic 回归分析 COPD 患者急性加重的影响因素;miR-448-5p、Six1 表达与生存资料采用 Kaplan-Meier 生存曲线进行分析。*P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 COPD 急性加重组、COPD 稳定组及对照组临床资料、血清 miR-448-5p、Six1 水平比较 3 组性别、年龄、BMI、吸烟史、饮酒史、高血压糖尿病史、睡眠呼吸暂停综合征等方面比较差异无统计学意义(*P* < 0.05),提示 3 组具有可比性;COPD 急性加重组、稳定组及对照组间 WBC、PaCO₂、Six1 依次显著降低(*P* < 0.05),PaO₂、FEV₁/FVC、FEV₁%pred 及 miR-448-5p 依次显著升高(*P* < 0.05),见表 2。

表 2 各组临床资料比较[$\bar{x} \pm s$ 或 *n*(%)]

指标	COPD 急性加重组(<i>n</i> = 110)	COPD 稳定组(<i>n</i> = 60)	对照组(<i>n</i> = 60)	$\chi^2/t/F$	<i>P</i>
性别(男)	57(51.82)	32(53.33)	31(51.67)	0.044	0.978
年龄(岁)	78.47 ± 7.91	78.69 ± 6.99	79.56 ± 9.27	0.364	0.696
BMI(kg/m ²)	23.42 ± 2.35	22.95 ± 2.17	22.98 ± 2.43	1.101	0.334
吸烟史	32(29.09)	16(26.67)	17(28.33)	0.113	0.945
饮酒史	43(39.09)	22(36.67)	23(38.33)	0.097	0.953
高血压	52(47.27)	26(43.33)	25(41.67)	0.562	0.755
糖尿病	53(48.18)	27(45.00)	24(40.00)	1.051	0.591
睡眠呼吸暂停综合征	11(10.00)	5(8.33)	4(6.67)	0.557	0.757
WBC	10.35 ± 2.25 ^{#*}	7.96 ± 2.34 [#]	5.33 ± 1.05	120.190	<0.001
PaO ₂ (mmHg)	62.49 ± 21.16 ^{#*}	76.28 ± 24.40 [#]	94.33 ± 28.42	34.199	<0.001
PaCO ₂ (mmHg)	63.47 ± 17.56 ^{#*}	41.22 ± 11.87 [#]	30.45 ± 9.13	114.633	<0.001
FEV ₁ /FVC(%)	51.06 ± 10.51 ^{#*}	59.06 ± 15.93 [#]	81.37 ± 24.04	66.844	<0.001
FEV ₁ %pred(%)	48.53 ± 13.97 ^{#*}	65.08 ± 21.15 [#]	96.64 ± 28.32	136.462	<0.001
miR-448-5p	0.46 ± 0.11 ^{#*}	0.78 ± 0.13 [#]	1.04 ± 0.16	404.883	<0.001
Six1	4.86 ± 0.64 ^{#*}	2.34 ± 0.51 [#]	1.86 ± 0.28	780.045	<0.001

注:与对照组相比,[#]*P* < 0.05;与 COPD 稳定组相比,^{*}*P* < 0.05。

2.2 COPD 急性加重期患者血清 miR-448-5p、Six1 水平与临床指标间的相关性 相关性分析显示,COPD 急性加重期患者血清 miR-448-5p 水平与 PaO₂、FEV₁/FVC 及 FEV₁%pred 呈显著正相关(*r* = 0.373、0.598、0.546),与年龄、PaCO₂ 呈显著负相关(*r* = -0.354、-0.446,*P* < 0.05);血清 Six1 水平与 PaO₂、FEV₁/FVC 及 FEV₁%pred 呈显著负相关(*r* = -0.392、-0.504、-0.371),与年龄、PaCO₂ 呈显著正相关(*r* = 0.425、0.463,*P* < 0.05);血清 miR-448-

5p 与 Six1 之间呈显著负相关(*P* < 0.05)。见表 3。
2.3 影响 COPD 患者急性加重的多因素 Logistic 回归分析 如表 4 所示,以 COPD 患者是否发生急性加重为因变量,赋值 1 = 是,0 = 否。再以表 2 单因素分析结果中差异有统计学意义及临床意义的年龄、PaO₂、PaCO₂、FEV₁/FVC、FEV₁%pred、miR-448-5p 及 Six1(纳入具体值)为自变量,进行多因素 logistic 回归分析,变量之间已排除共线性的影响。结果显示:miR-448-5p、年龄、Six1 是 COPD 发生急性加重的

影响因素($P<0.05$)。

2.4 死亡组和存活组血清 miR-448-5p、Six1 水平比较 死亡组 miR-448-5p 水平显著低于存活组, Six1 水平显著高于存活组($P<0.05$), 见表 5。

2.5 miR-448-5p、Six1 表达与 COPD 急性加重患者 30 d 总生存率的关系 采用 Kaplan-Meier 法分析 COPD 急性加重患者 miR-448-5p、Six1 表达与患者预后的关系, 结果显示 miR-448-5p 高表达患者 30 d 生存率 80.00%(44/55) 高于 miR-582-5p 低表达患者 56.36%(31/55), 差异有统计学意义(Log-rank $\chi^2=10.036, P=0.002$); COPD 急性加重患者 Six1 高表达患者 30 d 生存率(26/55, 47.27%) 低于 Six1 低表达患者(49/55, 89.09%), 差异有统计学意义(Log-rank $\chi^2=25.954, P<0.001$)。见图 1。

表 3 COPD 急性加重期血清 miR-448-5p、Six1 水平与临床指标间的相关性

指标	miR-448-5p		Six1	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
WBC	-0.037	>0.05	0.006	>0.05
年龄	-0.354	<0.05	0.425	<0.05
PaO ₂	0.373	<0.05	-0.392	<0.05
PaCO ₂	-0.446	<0.05	0.463	<0.05
FEV ₁ /FVC	0.598	<0.05	-0.504	<0.05
FEV ₁ %pred	0.546	<0.05	-0.371	<0.05
Six1	-0.408	<0.05	—	—

注:—表示该项无数据。

表 4 影响 COPD 患者急性加重的多因素 Logistic 回归分析

影响因素	β	SE	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	95%CI
年龄	0.710	0.251	8.002	0.005	2.034	1.244~3.327
PaO ₂	0.568	0.332	2.929	0.087	1.765	0.921~3.383
PaCO ₂	0.573	0.312	3.376	0.066	1.774	0.962~3.270
FEV ₁ /FVC	0.611	0.412	2.202	0.138	1.843	0.822~4.133
FEV ₁ %pred	0.639	0.354	3.261	0.071	1.895	0.947~3.793
miR-448-5p	0.578	0.231	6.262	0.010	0.561	0.357~0.882
Six1	0.861	0.306	7.913	0.005	2.365	1.298~4.308

表 5 死亡组和存活组血清 miR-448-5p、Six1 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-448-5p	Six1
死亡组	35	0.35±0.09	5.31±0.78
存活组	75	0.51±0.16	4.65±0.63
<i>t</i>		5.514	4.736
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.6 影响 COPD 急性加重患者预后的多因素 Cox 回归分析 以 COPD 急性加重患者是否死亡为因变量, 赋值 1=是, 0=否。再以 miR-448-5p 及 Six1(纳入具体值)为自变量, 进行多因素 Cox 回归分析, 变量之间已排除共线性的影响。结果显示: miR-448-5p、Six1 是 COPD 急性加重患者死亡的影响因素($P<0.05$), 见表 6。

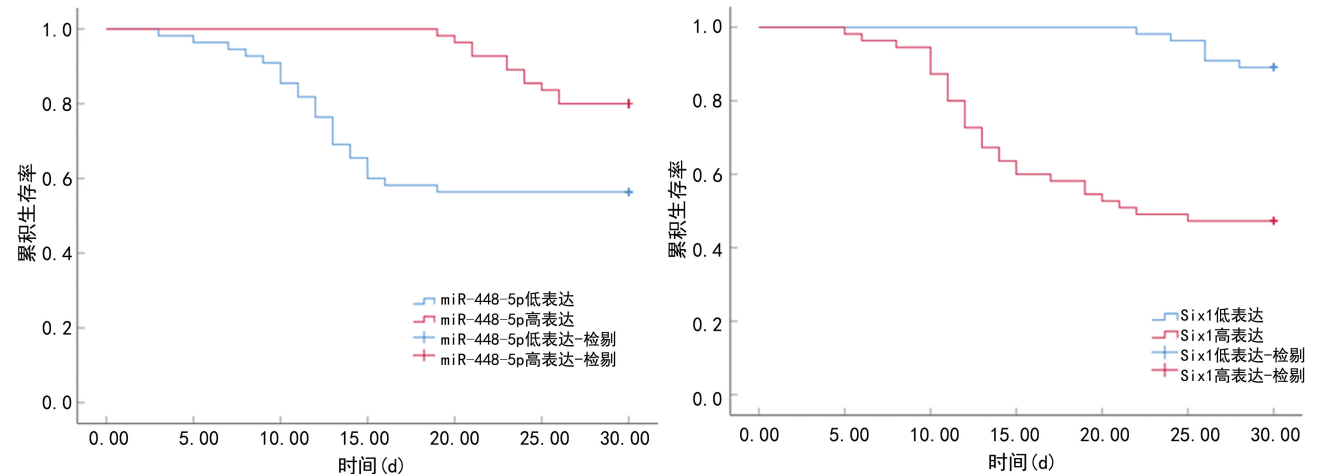


图 1 miR-448-5p(A)、Six1(B)表达与 COPD 急性加重患者 30 d 总生存率的关系

表 6 影响 COPD 急性加重患者预后的多因素 Cox 回归分析

影响因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
miR-448-5p	0.578	0.231	6.262	0.010	0.561	0.357~0.882
Six1	0.861	0.306	7.913	0.005	2.365	1.298~4.308

3 讨 论

COPD 是严重危害成年人尤其是老年人身体健康的多种炎症细胞介导的慢性气道炎症性疾病,多种炎症细胞、促炎因子(如白细胞介素-1、6 及肿瘤坏死因子- α 等)等构建了极其复杂的炎症调控网络并参与其发生发展过程。COPD 所引发的慢性炎症临床表现为肺通气不足、肺微血管结构损坏、肺动脉高压等,这些因素可能造成急性加重期患者的肺通气/血流比失调,使其出现呼吸衰竭^[15-16]。病毒和细菌感染是 COPD 急性加重期的最重要诱因^[17]。临床上不同分期的 COPD 患者会给予不同的治疗方案,而目前临床诊断 COPD 患者急性加重期主要依据患者基本症状,极易出现误判而延误最佳治疗时机。故而寻找能够有效评估 COPD 患者病情严重程度的生物标志物具有重要意义。

近年来越来越多的研究发现与 COPD 急性加重相关的 miRNA,如王美华等^[18] 证明血清 miR-146a 在 COPD 急性加重期患者中水平升高,且与患者炎症反应程度及肺功能和病情密切相关。李云霞等^[19] 通过肺功能检测及血气分析等手段,确定 miR-155 在 COPD 急性加重期患者血清中高表达,证明其可以导致肺损伤,对 COPD 产生负面效应尤其是针对 COPD 急性加重期患者。miR-448-5p 与肺部疾病如哮喘关系密切,研究证明 miR-448-5p/VEGFA 轴通过调节 FAS/FAS-L 信号通路保护心肌细胞免于缺氧^[20]。临床资料比较发现,COPD 急性加重组、稳定组及对照组间 WBC、PaCO₂ 依次显著降低,PaO₂、FEV₁/FVC 及 FEV₁%pred 依次显著升高,此外本研究还发现 COPD 急性加重组、COPD 稳定组、对照组血清 miR-448-5p 表达水平依次升高,与前人研究结果一致,推测 miR-448-5p 可以通过影响肺功能来影响 COPD 患者病情严重程度,为验证推测,进行了相关性分析,结果显示,COPD 急性加重期患者血清 miR-448-5p 水平与 PaO₂、FEV₁/FVC 及 FEV₁%pred 呈显著正相关($r=0.233、0.598、0.546$),与年龄、PaCO₂ 呈显著负相关($r=-0.354、-0.446$);这提示低水平血清 miR-448-5p 可能与易导致呼吸衰竭的阻塞性气流受限、全身炎症反应加剧、肺泡血气交换异常等相关,且年龄越大病情越严重,但具体机制仍需进一步研究。

研究表明 Six1 水平在哮喘血清样品中上调,并由人支气管上皮细胞中的 TGF- β 1 诱导,此外, Six1 缺失可能会改善 TGF- β 1 诱导的上皮间质细胞转化(EMT),这些数据表明 Six1 可能成为哮喘治疗的潜

在靶点^[21]。本研究表明 COPD 急性加重组、COPD 稳定组、对照组血清升 Six1 表达水平依次降低,相关性分析结果显示,血清 Six1 水平与 PaO₂、FEV₁/FVC 及 FEV₁%pred 呈负相关($r=-0.292、-0.504、-0.371,P<0.05$),与年龄、PaCO₂ 呈显著正相关($r=0.425、0.463$),网站预测 miR-448-5p 与 Six1 可能存在靶向关系,且研究表明 miR-448-5p 通过靶向 Six1 在哮喘中抑制 TGF- β 1 诱导的 EMT 和肺纤维化^[8],这与本研究中血清 miR-448-5p 与 Six1 水平呈负相关的结果一致,且死亡组 miR-448-5p 水平低于存活组, Six1 水平高于存活组,提示二者可能通过靶向作用关系共同参与并调节 COPD 急性加重期患者呼吸及炎症反应和肺功能异常等过程。且多因素 Logistic 回归分析显示 miR-448-5p、Six1 是 COPD 患者发生急性加重的影响因素, Kaplan-Meier 结果显示 miR-448-5p 高表达患者 30 d 生存率高于 miR-582-5p 低表达患者, Six1 高表达患者 30 d 生存率低于 Six1 低表达患者, miR-448-5p、Six1 是 COPD 急性加重患者死亡的影响因素($P<0.05$),佐证了上述观点。

综上所述,miR-448-5p 水平在老年 COPD 急性加重期患者血清中显著下调、Six1 在老年 COPD 急性加重期患者血清中显著上调,检测血清 miR-448-5p、Six1 的表达有利于对老年 COPD 患者病情的评估。但本研究缺乏 miR-448-5p、Six1 血清水平动态检测且样本量有限,二者参与 COPD 急性加重的具体机制仍需进一步研究探讨,本研究主要观察老年患者血清 miR-448-5p 与 Six1 的差异,关于非老年的研究后续将进一步跟进研究。

参考文献

[1] GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990—2015; a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015[J]. Lancet Respir Med, 2017, 5(9):691-706.

[2] SINGH D, AGUSTI A, ANZUETO A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease: the GOLD science committee report 2019 [J]. Eur Respir J, 2019, 53 (5): 1900164.

[3] PRINS H J, DUIJKERS R, VAN DER VALK P, et al. CRP-guided antibiotic treatment in acute exacerbations of COPD in hospital admissions[J]. Eur Respir J, 2019, 53 (5):1802014.

[4] VOGELMEIER C F, CRINER G J, MARTINEZ F J, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report: GOLD executive summary [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195(5): 557-582.

[5] KIM V, AARON S D. What is a COPD exacerbation: current definitions, pitfalls, challenges and opportunities for improvement [J]. *Eur Respir J*, 2018, 52(5): 1801261.

[6] SCALAVINO V, LISO M, SERINO G, et al. Role of microRNAs in the regulation of dendritic cell generation and function [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(4): 1319.

[7] SCHULTE L N, BERTRAMS W, STIELOW C, et al. ncRNAs in inflammatory and infectious diseases [J]. *Methods Mol Biol*, 2019, 1912: 3-32.

[8] YANG Z C, QU Z H, YI M J, et al. MiR-448-5p inhibits TGF- β 1-induced epithelial-mesenchymal transition and pulmonary fibrosis by targeting Six1 in asthma [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(6): 8804-8814.

[9] WANG W, YANG Z, LI M, et al. Six1 promotes epithelial-mesenchymal transition in bronchial epithelial cells via the TGF β 1/smad signalling pathway [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2021, 182(6): 479-488.

[10] DU P, ZHAO J, WANG J, et al. Sine oculis homeobox homolog 1 regulates mitochondrial apoptosis pathway via caspase-7 in gastric cancer cells [J]. *J Cancer*, 2017, 8(4): 636-645.

[11] YU C, ZHANG B, LI Y L, et al. SIX1 reduces the expression of PTEN via activating PI3K/AKT signal to promote cell proliferation and tumorigenesis in osteosarcoma [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 105: 10-17.

[12] YANG Z C, YI M J, SHAN Y C, et al. targeted inhibition of Six1 attenuates allergic airway inflammation and remodeling in asthmatic mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 84: 1820-1825.

[13] 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.

[14] 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.

[15] RICHMOND B W, DU R H, HAN W, et al. Bacterial-derived neutrophilic inflammation drives lung remodeling in a mouse model of COPD [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2018, 58(6): 736-744.

[16] POLOSUKHIN V V, RICHMOND B W, DU R H, et al. Secretory IgA deficiency in individual small airways is associated with persistent inflammation and remodeling [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195(8): 1010-1021.

[17] VIJ N, VAN WESTPHAL C, HOLE R, et al. Cigarette smoke-induced autophagy impairment accelerates lung aging, COPD-emphysema exacerbations and pathogenesis [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2018, 314(1): 73-87.

[18] 王美华, 陈丽琴. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清 microRNA-146a 水平及其临床意义 [J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(18): 36-40.

[19] 李云霞, 李男, 姜小川, 等. miRNA-155 对慢性阻塞性肺疾病的影响及其与 IL-35 的相关性 [J]. *广东医学*, 2019, 40(2): 191-194.

[20] TANG H, ZHANG S, HUANG C, et al. MiR-448-5p/VEGFA axis protects cardiomyocytes from hypoxia through regulating the FAS/FAS-L signaling pathway [J]. *Int Heart J*, 2021, 62(3): 647-657.

[21] FAN Q, JIAN Y. MiR-203a-3p regulates TGF- β 1-induced epithelial-mesenchymal transition (EMT) in asthma by regulating Smad3 pathway through SIX1 [J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(2): BSR20192645.

(收稿日期: 2022-12-17 修回日期: 2023-04-09)

(上接第 1736 页)

in a patient with bronchiectasis [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2022, 11(1): 1346-1355.

[7] BEAMAN B L, BEAMAN L. Nocardia species: host-parasite relationships [J]. *Clin Microbiol Rev*, 1994, 7(2): 213-264.

[8] MARTINEZ TOMAS R, MENENDEZ VILLANUEVA R, REYES CALZADA S, et al. Pulmonary nocardiosis: risk factors and outcomes [J]. *Respirology*, 2007, 12(3): 394-400.

[9] BROWN-ELLIOTT B A, CONVILLE P, WALLACE R J. Current status of nocardia taxonomy and recommended identification methods [J]. *Clin Microbiol Newslett*, 2015, 37(4): 25-32.

[10] HARRIS D M, DUMITRASCU A G, CHIRILA R M, et al. Invasive nocardiosis in transplant and nontransplant patients: 20-year experience in a tertiary care center [J]. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*, 2021, 5(2): 298-307.

[11] SINGH S, VERMA Y, PANDEY P, et al. Granulomatous hepatitis by Nocardia species; an unusual case [J]. *Int J Infect Dis*, 2019, 81: 97-99.

[12] WILSON J W. Nocardiosis: updates and clinical overview [J]. *Mayo Clin Proc*, 2012, 87(4): 403-407.

[13] MCTAGGART L R, RICHARDSON S E, WITKOWSKA M, et al. Phylogeny and identification of Nocardia species on the basis of multilocus sequence analysis [J]. *J Clin Microbiol*, 2010, 48(12): 4525-4533.

[14] LEBEAUX D, BERGERON E, BERTHET J, et al. Antibiotic susceptibility testing and species identification of Nocardia isolates: a retrospective analysis of data from a French expert laboratory, 2010—2015 [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2019, 25(4): 489-495.

(收稿日期: 2022-11-12 修回日期: 2023-03-27)