

老年 COPD 患者外周血单核细胞 TLR2, TLR4 的表达及其与炎症因子的关系研究*

谢圆媛, 杨丹芬 (延安大学附属医院干部病房, 陕西延安 716000)

摘要:目的 观察和分析老年慢性阻塞性肺病(COPD)患者外周血单核细胞 TLR2, TLR4 等 Toll 样受体(TLRs)的表达情况及其与炎症因子的关系。**方法** 选取 80 例老年 COPD 患者, 根据其病情将其分为 COPD 稳定期组和 AECOPD 组, 分别为 43 例和 37 例患者。选取 80 例健康老年人, 根据其是否吸烟分为吸烟组和不吸烟组, 分别为 41 例和 39 例。对各组研究对象的外周血单核细胞表面 TLR2, TLR4 表达水平和血清白细胞介素-6(IL-6), 白细胞介素-8(IL-8)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平进行检测和比较。**结果** 从 AECOPD 组、不吸烟组到 COPD 稳定期组, 研究对象的外周血单核细胞表面 TLR2, TLR4 表达水平依次显著升高, 且 COPD 稳定期组患者的外周血单核细胞表面 TLR4 表达水平显著高于吸烟组($q=2.815\sim3.754, P<0.05$);从 AECOPD 组、COPD 稳定期组、吸烟组到不吸烟组, 研究对象的血清 IL-6, TNF- α 水平依次显著降低且 AECOPD 组患者的血清 IL-8 水平显著高于其他三组($q=5.247\sim8.175, P<0.05$);COPD 患者外周血单核细胞表面 TLR2 的表达水平与血清 IL-6 水平(标化回归系数=0.458)、血清 IL-8 水平(标化回归系数=0.622)和血清 TNF- α 水平(标化回归系数=0.562)具有相关性($P<0.05$), TLR4 的表达水平与血清 IL-6 水平(标化回归系数=0.478)、血清 IL-8 水平(标化回归系数=0.569)和血清 TNF- α 水平(标化回归系数=0.352)具有相关性($P<0.05$)。**结论** 老年 COPD 患者的外周血单核细胞表面的 TLR2, TLR4 等 TLRs 呈现过表达状态, 这与患者血清炎症因子水平的上升具有密切的相关性, TLRs 的过表达参与了 COPD 发生和进展的过程。

关键词: 老年; 慢性阻塞性肺病; Toll 样受体; 外周血单核细胞; 炎症因子

中图分类号: R563; R392.11 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2015)04-080-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2015.04.022

Study on the Expressions of TLR2, TLR4 in Peripheral Blood Mononuclear Cells and Its Correlation with the Inflammatory Factors Levels of the Elderly Patients with COPD

XIE Yuan-yuan, YANG Dan-fen

(Cadre Ward of the Hospital Affiliated to Yan'an University, Shaanxi Yanan 716000, China)

Abstract: **Objective** To observe and analyze the expressions of Toll like receptors (TLRs) of TLR2, TLR4 in peripheral blood mononuclear cells and its correlation with the inflammatory factors levels of the elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** 80 cases of elderly patients with COPD were selected and divided into the COPD stable phase group and the AECOPD group according to their condition of diseases. 43 patients and 37 patients were included into each group respectively. 80 cases of healthy elderly people were selected and divided into the smoking group and the non smoking group. 41 cases and 39 cases were included into each group respectively. The expression levels of TLR2, TLR4 in peripheral blood mononuclear cells and the serum levels of interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), tumor necrosis factor- α (TNF- α) of the objects in all the groups were detected and compared. **Results** From the AECOPD group, the non smoking group to the COPD stable phase group, the expression levels of TLR2, TLR4 in peripheral blood mononuclear cells of the objects increased significantly gradually and the TLR4 expression level in peripheral blood mononuclear cells of the patients in the COPD stable phase was significantly higher than that in the smoking group ($q=2.815\sim3.754, P<0.05$). From the AECOPD group, the COPD stable phase group, the smoking group to the non smoking group, the serum IL-6, TNF- α levels of the objects decreased significantly gradually and the serum IL-8 level of the patients in the AECOPD group was significantly higher than that of the other three group ($q=5.247\sim8.175, P<0.05$). The expression level of TLR2 in peripheral blood mononuclear cells of COPD patients was correlated with the serum IL-6 level (standardized regression coefficient=0.458), the serum IL-8 level (standardized regression coefficient=0.622) and the serum TNF- α level (standardized regression coefficient=0.562) ($P<0.05$), the expression of TLR4 was correlated with the serum IL-6 level (standard the regression coefficient=0.478), the serum IL-8 level (standardized regression coefficient=0.569) and the serum TNF- α level (standardized regression coefficient=0.352) ($P<0.05$). **Conclusion** The elderly patients with COPD showed the overexpression state of TLRs of TLR2, TLR4 in the peripheral blood mononuclear cells. Such increases were correlated closely with the serum levels of the inflammatory factors in the patients. The overexpression of TLRs should involve in the occur-

* 作者简介: 谢圆媛(1980—), 女, 本科, 主治医师, 研究方向: 老年呼吸系统疾病的临床诊断, Tel: 13409118967。

rence and the progression of COPD.

Keywords: elderly; chronic obstructive pulmonary disease; toll like receptor; peripheral blood mononuclear cells; inflammatory factor

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种以肺部气流进行性受限为特征的慢性呼吸系统疾病,虽然COPD是一种可防、可治的疾病,但患者的气流受限症状多不可逆,呈现进行性发展,而且在感染等诱因的作用下,COPD可呈急性发作,即为AECOPD。COPD在老年人群中的发病率较高,目前,COPD仍然是全球慢性病发病与死亡的主要原因,而且其发病率和病死率呈现持续增高的趋势^[1]。虽然COPD的确切发病机制尚未完全阐明,但大量研究结果证实,COPD的发病与吸入香烟烟雾等有害气体或有害颗粒引起的异常炎症反应具有密切的相关性,气道炎症的启动、激发和炎症信号级联放大机制在COPD的发生、发展及急性发作等环节中发挥着重要的作用。近年来的研究结果显示,Toll样受体(TLRs)等模式识别受体在COPD慢性炎症的启动和维持过程中扮演着重要的角色^[2],而COPD患者特别是AECOPD患者可表现为血清白细胞介素(IL)-1 β , IL-6, IL-8, C-反应蛋白、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等多种炎症因子的过表达,这也成为造成AECOPD患者多器官功能损害的重要因素^[3],血清炎症因子的变化与TLRs的表达情况具有相关性,两者的相关性研究也是COPD发病机制研究的热点课题之一,本研究针对老年COPD患者外周血单核细胞TLR2,TLR4的表达情况及其与炎症因子的关系进行了观察和分析,现将研究的具体情况报告如下:

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2014年1月~12月我院收治的80例具有明确吸烟史或仍在吸烟的老年COPD患者作为COPD组,纳入患者均符合中华医学会呼吸病分会于2007年制订的COPD诊断标准,年龄均 >60 岁,既往或目前的吸烟量 ≥ 200 支/年,排除并发有哮喘、肺间质纤维化、支气管扩张等其他肺部疾病的患者及并发有恶性肿瘤的患者。在纳入的患者中,男性患者为77例,女性患者为3例,患者年龄为61~81岁,平均年龄为(69.8 \pm 5.6)岁。根据患者的临床症状将COPD组分为COPD稳定期组和AECOPD组两个亚组,分别纳入43例和37例患者。选取同期在我院接受体检的健康老年人80例作为对照组,纳入研究对象均经临床检查排除严重肺功能障碍、肺部疾病及恶性肿瘤,其中,男性为75例,女性为5例,患者年龄为62~78岁,平均年龄为67.4 \pm 6.1岁。根据是否具有吸烟史或仍在吸烟将其分为吸烟组和不吸烟

组两个亚组,分别纳入41例和39例,判定标准同COPD组。COPD组与对照组在年龄、性别构成等方面的差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 试剂和仪器 LightCycler 480 实时荧光定量PCR系统(罗氏诊断产品上海有限公司生产); IL-6, IL-8, TNF- α 检测 ELISA 试剂盒(上海捷瑞生物工程有限公司生产)及配套试剂。

1.3 方法 采集所有研究对象的外周静脉血标本,置于抗凝离心管中,应用实时荧光定量PCR对血标本中的外周血单核细胞表面的TLR2,TLR4等TLRs表达情况进行检测和比较,另取一部分血标本以3 000r/min的速度离心10 min后分离血清,置于-80℃冰箱内保存待测,应用酶联免疫吸附试验法(ELISA法)对血清标本中的IL-6, IL-8和TNF- α 水平进行检测和比较。

1.4 统计学分析 本研究所有数据均应用SPSS 13.0统计软件包建立数据库并进行统计学分析,计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)的形式表示,多组间比较应用单因素方差分析进行处理,两两比较应用SNK法(q 法)进行处理,单核细胞表面TLRs表达水平与炎症因子水平的相关性分析采用多元线性回归分析进行处理,以上统计学检验均以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组研究对象外周血单核细胞表面TLR2,TLR4表达情况的比较 经检测,各组研究对象外周血单核细胞表面TLR2,TLR4表达水平的差异均有统计学意义($F=4.238, 4.655; P<0.05$),其中,AECOPD组患者的外周血单核细胞表面TLR2,TLR4表达水平显著高于不吸烟组,不吸烟组研究对象的外周血单核细胞表面TLR2,TLR4表达水平显著高于COPD稳定期组或吸烟组,COPD稳定期组患者的外周血单核细胞表面TLR4表达水平显著高于吸烟组,差异均有统计学意义($q=2.815\sim 3.754, P<0.05$),而COPD稳定期组患者与吸烟组研究对象的外周血单核细胞表面TLR2表达水平的差异无统计学意义($q=0.233, P>0.05$),见表1。

2.2 各组研究对象血清炎症因子水平的比较 经检测,各组研究对象血清IL-6, IL-8和TNF- α 水平的差异均有统计学意义($F=6.188, 8.376, 10.308; P<0.05$),其中,AECOPD组患者的血清IL-6和TNF- α 水平显著高于COPD稳定期组,COPD稳定期组患者的血清IL-6和TNF- α 水平

显著高于吸烟组,吸烟组研究对象的血清 IL-6 和 TNF- α 水平显著高于不吸烟组, AECOPD 组患者血清 IL-8 水平显著高于其他三组,差异均有统计学意义($q=5.247\sim 8.175, P<0.05$),而 COPD 稳定期组、吸烟组、不吸烟组三组研究对象的血清 IL-8 水平的差异均无统计学意义($q=0.622\sim 1.058, P>0.05$),见表 2。

表 1 各组研究对象外周血单核细胞表面 TLR2, TLR4 表达情况的比较

项目	COPD 组		对照组	
	AECOPD 组	COPD 稳定期组	吸烟组	不吸烟组
TLR2($\times 10^5$)	3.61 \pm 1.84 ^{bcd}	0.38 \pm 0.24 ^d	0.42 \pm 0.26 ^{ad}	2.91 \pm 2.02 ^{abc}
TLR4($\times 10^5$)	6.95 \pm 2.64 ^{bcd}	1.56 \pm 0.98 ^{acd}	0.38 \pm 0.13 ^{abd}	2.81 \pm 1.82 ^{abc}

注:^a与 AECOPD 组比较, $P<0.05$; ^b与 COPD 稳定期组比较, $P<0.05$; ^c与吸烟组比较, $P<0.05$; ^d与不吸烟组比较, $P<0.05$ 。

表 2 各组研究对象血清炎症因子水平的比较

项目	COPD 组		对照组	
	AECOPD 组	COPD 稳定期组	吸烟组	不吸烟组
TNF- α (pg/ml)	116.31 \pm 38.82 ^{bcd}	75.65 \pm 12.76 ^{acd}	28.13 \pm 7.36 ^{abd}	9.05 \pm 5.43 ^{abc}
IL-6(pg/ml)	319.22 \pm 108.38 ^{bcd}	112.54 \pm 43.17 ^{acd}	73.26 \pm 13.59 ^{abd}	27.11 \pm 6.39 ^{abc}
IL-8(pg/ml)	376.25 \pm 103.45 ^{bcd}	58.43 \pm 10.12 ^a	64.27 \pm 11.56 ^a	53.73 \pm 11.26 ^a

注:^a与 AECOPD 组比较, $P<0.05$; ^b与 COPD 稳定期组比较, $P<0.05$; ^c与吸烟组比较, $P<0.05$; ^d与不吸烟组比较, $P<0.05$ 。

2.3 老年 COPD 患者外周血单核细胞表面 TLR2, TLR4 表达水平与血清炎症因子水平的相关性分析 分别以 COPD 组患者的外周血单核细胞表面 TLR2, TLR4 表达水平作为因变量,以患者的血清 IL-6, IL-8 和 TNF- α 水平为自变量进行多元线性回归分析,结果显示,老年 COPD 患者外周血单核细胞表面 TLR2 的表达水平与血清 IL-6 水平(标化回归系数=0.458)、血清 IL-8 水平(标化回归系数=0.622)和血清 TNF- α 水平(标化回归系数=0.562)具有相关性($P<0.05$);老年 COPD 患者外周血单核细胞表面 TLR4 的表达水平与血清 IL-6 水平(标化回归系数=0.478)、血清 IL-8 水平(标化回归系数=0.569)和血清 TNF- α 水平(标化回归系数=0.352)具有相关性($P<0.05$),见表 3,表 4。

表 3 老年 COPD 患者外周血单核细胞表面 TLR2 表达水平与血清炎症因子水平的相关性

变量	回归系数		标化回归系数	<i>t</i>	<i>P</i>
	Beta	SE			
IL-6	0.305	0.588	0.458	3.246	<0.05
IL-8	0.406	0.869	0.622	4.133	<0.05
TNF- α	0.442	0.868	0.562	3.689	<0.05

3 讨论 慢性阻塞性肺病(COPD)是老年人群的常见病和多发病,患者的死亡率较高,目前位列世界第四大死亡原因。由于确切的发病机制不明,在

临床上针对 COPD 的治疗方法一般局限于对症治疗,主要包括吸入 β_2 -受体激动剂、抗胆碱能药物、糖皮质激素,全身应用茶碱、糖皮质激素、抗生素、祛痰药、抗氧化剂、免疫调节剂、疫苗等,近年来临床上相继出现了磷酸二酯酶 4 抑制剂、白三烯 B4 受体拮抗剂、抑制黏附分子表达、提高细胞因子 IL-10 水平、抑制 TGF β_1 受体激酶的小分子拮抗剂等用于 COPD 治疗的新型药物,同时,外科治疗和中医药治疗也被引入该领域,但是,目前 COPD 患者的预后仍未能得到根本性的改善^[4]。

表 4 老年 COPD 患者外周血单核细胞表面 TLR4 表达水平与血清炎症因子水平的相关性

变量	回归系数		标化回归系数	<i>t</i>	<i>P</i>
	Beta	SE			
IL-6	0.368	0.613	0.478	3.882	<0.05
IL-8	0.418	0.522	0.569	4.053	<0.05
TNF- α	0.336	0.116	0.352	5.118	<0.05

免疫功能紊乱和系统性炎症反应加剧是 COPD 发生和发展过程中的重要因素, TLRs 是一类天然的免疫受体,参与了机制的多种免疫应答,在各种炎症反应中对细胞的吞噬作用、细胞的信号传导及细胞凋亡发挥着重要的调节作用。TLRs 广泛分布于巨噬细胞、白细胞和树突细胞等造血干细胞来源性细胞,而在上皮细胞、内皮细胞等非造血干细胞源性细胞中则呈现选择性表达^[5]。在 COPD 的病理过程中,吸烟、有害气体、微生物及损伤相关分子模式可与 TLRs 相互作用,通过 NF- κ B 信号转导通路对炎症基因的转录和表达发挥调节作用,最终引起炎症介质、炎症细胞的大量表达和活化,从而引发气道的炎症反应。近年来的研究已证实, COPD 患者肺血管平滑肌细胞中的 TLR4 表达水平呈现显著升高,且其表达水平与患者的肺动脉管壁面积/管总面积(WA%)、管壁厚度/血管外径(WT%)等指标均具有相关性, TLR4 水平的升高导致了患者肺部抗炎能力的降低和肺部炎症的加重,通过促进炎症因子的释放引起血管内膜增生、肺部血管内径狭窄、血管平滑肌增生等病理变化,最终导致 COPD 患者肺部血管的重塑^[6,7]。因此,近年来的不少研究将 TLRs 表达水平的变化作为评价 COPD 治疗效果的重要依据,检测的样本也不仅局限于患者的肺组织病理标本,而是扩展至血液、痰液等常规检测标本。例如,有的研究者通过检测外周血单核细胞 TLR4 表达水平来评价乌司他丁在治疗 COPD 中作用,经乌司他丁治疗后,患者外周血单核细胞 TLR4 表达水平可出现显著降低,而且其 TLR4 mRNA 水平与血清 TNF- α 水平具有显著的相关性,从而证实了乌司他丁在抑制

COPD 患者炎症反应的作用^[8]。还有的研究者发现,应用支气管肺泡灌洗(BAL)可显著降低 COPD 机械通气患者的外周血单核细胞 TLR4 表达水平和血清 TNF- α , IL-6 和 IL-8 水平,从而改善患者的肺部感染控制窗时间、总机械通气时间、住呼吸重症监护室时间、首次撤机成功率、再上机率等疗效指标,这也印证了在 COPD 治疗过程中改善机体固有免疫指标的重要性^[9],还有的研究针对长期吸入糖皮质激素治疗对 COPD 患者诱导痰巨噬细胞 TLR2 表达水平的影响进行了观察,证实了在规律使用吸入激素($\geq 500 \mu\text{g/d}$ 丙酸氟替卡松,疗程 ≥ 1 年)后,患者的诱导痰巨噬细胞细胞表面 TLR2 表达水平会出现显著的降低,TLR2 表达水平与 TNF- α mRNA 表达水平具有显著的相关性,这可能是患者局部抗感染免疫降低的原因之一^[10]。

COPD 患者的血清炎症因子水平一般波动相对较大,特别是在出现肺部感染、急性发作的患者,其某些血清炎症因子会呈现指数性上升,而且炎症因子水平的变化幅度还与 COPD 患者的病情严重程度存在一定相关性^[11],因此,监测炎症因子水平有助于了解 COPD 患者的病情进展情况,了解引起其变化的机制有助于阐明 COPD 的发生和进展机理。本研究结果显示,COPD 稳定期组患者的外周血单核细胞表面 TLR2 和 TLR4 表达水平最高且 TLR4 表达水平显著高于吸烟组,而 TLR2 表达水平则与吸烟组研究对象无明显的差异,这说明 COPD 患者特别是 AECOPD 患者的外周血单核细胞表面 TLRs 呈现过表达状态,这提示了 TLRs 的过表达参与了 COPD 发病及其急性发作过程,而吸烟者和 COPD 稳定期患者的外周血单核细胞表面 TLRs 表达水平反而接近甚至低于非吸烟者,这可能是由于吸烟者机体长期暴露于有害烟雾中,使其对病原刺激反应下降,下呼吸道固有免疫防御受损,而 COPD 稳定期患者由于其呼吸道反复出现感染导致固有免疫功能受到抑制,这也是导致 COPD 稳定期患者反复急性发作的病理基础^[12]。AECOPD 组患者的血清 IL-6, TNF- α 和 IL-8 水平显著高于其他三组,说明随着气道损害的加重和 COPD 病情的进展,机体的血清炎症因子水平会出现显著的升高,系统性炎症反应的加剧在 COPD 的发生和进展过程中发挥着重要的作用。老年 COPD 患者外周血单核细胞表面 TLR2 和 TLR4 的表达水平与血清 IL-6, IL-8 和 TNF- α 水平具有相关性,这说明老年 COPD 患者外周血单核细胞表面 TLRs 表达水平的升高是导致其血清炎症因子水平升高的独立危险因素。

综上所述,老年 COPD 患者的外周血单核细

胞表面的 TLR2 和 TLR4 等 TLRs 呈现过表达状态,这与患者血清炎症因子水平的上升具有密切的相关性,TLRs 的过表达参与了 COPD 发生和进展的过程。

参考文献:

- [1] 孙芳艳,钱培芬.慢性阻塞性肺疾病综合肺康复方案的研究进展[J].中华护理杂志,2010,45(8):755-757.
Sun FY, Qian PF. Research progression of the comprehensive pulmonary rehabilitation program for chronic obstructive pulmonary disease [J]. Chinese Journal of Nursing, 2010, 45(8): 755-757.
- [2] 戴梦缘,费广鹤. Toll 样受体在慢性阻塞性肺疾病发病机制中的作用[J].中华临床医师杂志(电子版),2014,8(4):726-728.
Dai MY, Fei GH. Mechanisms of role of Toll like receptors in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Chinese Journal of Clinicians (Electronic Version), 2014, 8(4): 726-728.
- [3] 李 郝,周红艳.慢性阻塞性肺疾病急性加重期降钙素原与炎症因子的相关性分析[J].海南医学院学报,2014,20(3):347-349.
Li H, Zhou HY. Correlation between procalcitonin and inflammatory cytokines in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Journal of Hainan Medical University, 2014, 20(3): 347-349.
- [4] 张建华.慢性阻塞性肺疾病研究进展[J].首都医药,2014,11(16):18-19.
Zhang JH. The research progression on chronic obstructive pulmonary disease [J]. Capital Medicine, 2014, 11(16): 18-19.
- [5] 邹皓琳,祝 峰,王新元.类风湿性关节炎患者外周血单核细胞 TLR2 的表达及意义[J].现代检验医学杂志,2014,29(5):112-113.
Zou HL, Zhu F, Wang XY. Expression of TLR2 on the surface of monocyte in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis as well as its clinical significance [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2014, 29(5): 112-113.
- [6] 伏 俊,房三友,闻 寅,等.过氧化物酶体增殖体激活受体 γ 和 Toll 样受体-4 在慢性阻塞性肺疾病患者肺血管重塑中的作用机制及相关性分析[J].中华临床医师杂志(电子版),2014,8(14):32-35.
Fu J, Fang SY, Wen Y, et al. Mechanism and relationship of peroxisome proliferator activated receptor γ and Toll like receptor -4 to lung revascularization in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Chinese Journal of Clinicians (Electronic Edition), 2014, 8(14): 32-35.
- [7] 赵顺锋.外周血单核细胞 TLR4 表达、血栓前体蛋白和纤维连接蛋白与急性脑梗死患者的相关性研究[J].现代检验医学杂志,2010,25(3):140-142.
Zhao SF. Correlation research among expression of toll-like receptor 4 in peripheral blood mononuclear cells and thrombus pre-cursor protein and fibronectin in patients with Acute Cerebral Infarction [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2010, 25(3): 140-142.

(下转 86 页)

- [8] 龙训辉,王齐国,杜 岗,等. 乌司他丁治疗前后慢性阻塞性肺疾病患者外周血 TLR4 及血清 TNF- α 的变化及意义[J]. 实用医学杂志,2014,30(1):16-18.
Long XH, Wang QG, Du G, et al. Expression of TLR4 on peripheral blood monocytes and serum level of TNF- α in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated by ulinastain[J]. Journal of Practical Medicine, 2014, 30(1):16-18.
- [9] 金 炬,刘帮助. 支气管肺泡灌洗对慢性阻塞性肺疾病患者外周血 Toll 样受体 4 表达的影响[J]. 蚌埠医学院学报,2013,38(12):1597-1600.
Jin J, Liu BZ. The effects of bronchoalveolar lavage on the expression of Toll like receptor4 in peripheral blood of patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Journal of Bengbu Medical College, 2013, 38(12):1597-1600.
- [10] 朱海星,施宇衡,汤 葳,等. 长期吸入糖皮质激素对慢性阻塞性肺疾病患者诱导痰 Toll 样受体 2 表达的影响[J]. 内科理论与实践,2013,8(6):427-430.

Zhu HX, Shi YH, Tang W, et al. Influence of long-term use of inhaled corticosteroid on Toll like receptor 2 expression in induced sputum in severe chronic obstructive pulmonary disease patients[J]. J Intern Med Concepts Pract, 2013, 8(6):427-430.

- [11] 李 宏,阳 甜,杨 岚. 慢性阻塞性肺疾病患者肺部感染血清炎性因子变化研究[J]. 中华医院感染学杂志,2014,24(1):17-18,27.
Li H, Yang T, Yang L. Study on changes of serum inflammatory factors of chronic obstructive pulmonary disease complicated with pulmonary infections[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2014, 24(1):17-18,27.
- [12] Metcalfe HJ, Lea S, Hughes D, et al. Effects of cigarette smoke on Toll-like receptor (TLR) activation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) macrophages[J]. Clin Exp Immunol, 2014, 176(3):461-472.

收稿日期:2015-01-23

修回日期:2015-03-02

- [8] 龙训辉,王齐国,杜 岗,等. 乌司他丁治疗前后慢性阻塞性肺疾病患者外周血 TLR4 及血清 TNF- α 的变化及意义[J]. 实用医学杂志,2014,30(1):16-18.
Long XH, Wang QG, Du G, et al. Expression of TLR4 on peripheral blood monocytes and serum level of TNF- α in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated by ulinastain[J]. Journal of Practical Medicine, 2014, 30(1):16-18.
- [9] 金 炬,刘帮助. 支气管肺泡灌洗对慢性阻塞性肺疾病患者外周血 Toll 样受体 4 表达的影响[J]. 蚌埠医学院学报,2013,38(12):1597-1600.
Jin J, Liu BZ. The effects of bronchoalveolar lavage on the expression of Toll like receptor4 in peripheral blood of patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Journal of Bengbu Medical College, 2013, 38(12):1597-1600.
- [10] 朱海星,施宇衡,汤 葳,等. 长期吸入糖皮质激素对慢性阻塞性肺疾病患者诱导痰 Toll 样受体 2 表达的影响[J]. 内科理论与实践,2013,8(6):427-430.

Zhu HX, Shi YH, Tang W, et al. Influence of long-term use of inhaled corticosteroid on Toll like receptor 2 expression in induced sputum in severe chronic obstructive pulmonary disease patients[J]. J Intern Med Concepts Pract, 2013, 8(6):427-430.

- [11] 李 宏,阳 甜,杨 岚. 慢性阻塞性肺疾病患者肺部感染血清炎性因子变化研究[J]. 中华医院感染学杂志,2014,24(1):17-18,27.
Li H, Yang T, Yang L. Study on changes of serum inflammatory factors of chronic obstructive pulmonary disease complicated with pulmonary infections[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2014, 24(1):17-18,27.
- [12] Metcalfe HJ, Lea S, Hughes D, et al. Effects of cigarette smoke on Toll-like receptor (TLR) activation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) macrophages[J]. Clin Exp Immunol, 2014, 176(3):461-472.

收稿日期:2015-01-23

修回日期:2015-03-02