

## 低温刺激影响气道黏蛋白分泌与 AECOPD

张丽娜 吴铁军 张喜红

聊城市人民医院重症医学科, 山东聊城 252000

通信作者: 吴铁军, Email: tiejunwu@hotmail.com

**【摘要】** 慢性阻塞性肺疾病(COPD)发病率较高,可导致不可逆性肺功能障碍。防止 COPD 急性加重(AECOPD)、延缓病情进展为其治疗的重点,但目前尚缺乏确切有效的预防措施。AECOPD 一个显著的特点是冬季高发,传统观念认为冬季冷空气可伴有病毒复制增加、环境污染、空气湿度降低等,各种混杂因素交织促进 AECOPD 的发生,而对于低温本身所造成的影响,一直被忽视。近年来,随着分子生物学的发展,越来越多的研究表明,气道黏蛋白分泌异常可导致气道黏液清除障碍,增加感染率,参与 COPD 的发生发展,而低温可通过多种机制影响黏蛋白分泌。本文对 COPD 气道温度的特殊性以及低温导致黏蛋白变化的相关途径进行总结,以期引起人们对低温的重视,并为预测及预防 AECOPD 发生提供新的干预途径的思想与方法。

**【关键词】** 慢性阻塞性肺疾病; 急性加重; 低温; 黏蛋白

**基金项目:** 山东省自然科学基金(ZR2015HQ023); 山东省医药卫生科技发展计划项目(2014WS0047)

DOI: 10.3760/ema.j.cn121430-20200612-00465

### Low temperature affects airway mucin secretion and promotes acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

Zhang Lina, Wu Tiejun, Zhang Xihong

Department of Intensive Care Unit, Liaocheng People's Hospital, Liaocheng 252000, Shandong, China

Corresponding author: Wu Tiejun, Email: tiejunwu@hotmail.com

**【Abstract】** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) has a high incidence, and leads to irreversible lung dysfunction. Preventing COPD acute exacerbation (AECOPD) and delaying the progression of the disease are the focus of treatment. However, there is still a lack of precise and effective preventive measures. A significant feature of AECOPD is the high incidence in winter. The traditional concept is that cold air in winter can be accompanied by increased virus replication, environmental pollution, and reduced air humidity. Various confounding factors intertwine to promote the occurrence of AECOPD, and the impact of low temperature itself has been neglected. In recent years, with the development of molecular biology, more and more studies have found that abnormal secretion of airway mucin can lead to obstruction of mucus clearance, increase the chance of infection, and participate in the development of COPD. Low temperature can affect mucin secretion through various mechanisms. This article summarizes the particularity of COPD airway temperature and the related ways of low temperature leading to mucin changes. It draws people's attention to low temperature in order to carry out basic research and provide new intervention methods for predicting and preventing the occurrence of AECOPD.

**【Key words】** Chronic obstructive pulmonary disease; Acute exacerbation; Low temperature; Mucin

**Fund program:** Natural Science Foundation of Shandong Province of China (ZR2015HQ023); Medical and Health Science and Technology Development Project of Shandong Province of China (2014WS0047)

DOI: 10.3760/ema.j.cn121430-20200612-00465

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种全球性疾病,在年龄>45岁的人群中发病率高达10%左右,目前为全球第四大死因。随着病情的加重,在一些诱发因素的作用下,患者会反复发生 COPD 急性加重(AECOPD),导致肺功能恶化,住院率及病死率增加。对稳定期 COPD 患者进行急性加重评估及预防,减少诱发因素的暴露,避免 AECOPD 的发生十分重要。

AECOPD 的发生具有明显季节性,冬季增多,与低温密切相关。传统观点认为,冷空气多伴有空气湿度降低、大气污染、风速增大<sup>[1]</sup>、鼻病毒复制增加、患者活动减少、机体免疫降低等,这些因素共同导致 AECOPD 的发生。随着分子生物学及免疫学的飞速发展,越来越多的 AECOPD 发生的分子机制被揭示,气道黏蛋白在其中发挥的作用已引起重

视。COPD 患者气道黏蛋白分泌增加,容易导致气道黏液排出障碍,感染率增加,肺功能降低,最终导致 AECOPD 的发生,部分 COPD 患者应用黏多糖溶解剂可以明显减少急性加重的频率<sup>[2]</sup>。现就低温通过黏蛋白分泌增加导致 AECOPD 发生的相关机制及研究进展进行综述,以期预测及预防 AECOPD 发生提供新的干预途径。

#### 1 COPD 患者特殊病理性气道结构对冷空气尤为敏感

与健康人群相比,COPD 患者对冷空气更加敏感,1996 年的一项研究表明,室内环境下增加低温通气量,COPD 患者可发生气道痉挛,同时 1 秒用力呼气容积(FEV1)下降,而健康者则不会发生这种改变<sup>[3]</sup>。COPD 患者比健康者更容易受到冷空气的影响,发生咳嗽、咳痰、呼吸困难等呼吸道症状。随着全球气候变化,极端冷/热天气发生的频率和强度

也随之增加,冬季呼吸道疾病病死率明显增加。“COPD全球倡议(GOLD)2019”指出,AECOPD是评估COPD患者肺功能及疾病严重程度的重要标志,环境温度是诱发AECOPD的原因之一。冷空气虽然不是导致COPD发生的原因,但可以促使AECOPD的发生。

正常情况下,吸入的空气流经鼻腔及咽喉(上气道)进入气管和各级支气管(下呼吸道),逐渐达到适宜的温度及湿度。上气道尤其是鼻腔有很强的温度调节作用,即使是零度的冷空气经过鼻腔后,也可使空气温度和湿度很快得到提高。一般认为健康人体平静呼吸时,不会因为吸入冷空气而直接对下呼吸道造成不良影响。但其局限性在于目前气道温度梯度分布测量均来自健康者,没有对COPD患者的气道温度分布进行监测,其原因可能为气道内温度检测需要患者的耐受性及特殊的测温设备,存在一定难度。COPD患者气道存在慢性炎症及重塑,气道黏膜下血管面积减少等,理论上这些气道病理改变可降低气道对冷空气的加温、加湿作用。人体核心温度改变超过 $0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 就会引起骨骼肌生理功能的显著性改变<sup>[4]</sup>;  $1\sim 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的改变则可引起显著的细胞功能改变,下呼吸道的温度接近人体核心温度,气道内温度的轻微改变也可能引起显著的气道上皮细胞功能改变。吸入空气在呼吸道的温度和湿度调节,一部分取决于气道黏膜下血管的血流量,另一部分来源于呼出气体对气道黏膜温度和湿度的补充及均衡<sup>[5]</sup>。吸入气体的温度、管腔内气体流速、血管床面积及结构、血管内血流量及温度均会影响气道内气体温度的调节。影响COPD患者气道温度调节的不良因素有以下几方面:① COPD患者气道黏膜血管床减少,进行热交换的血管总面积下降,吸入及呼出气体热交换能力降低。国外研究显示,与健康者相比,哮喘患者的气道黏膜下血管床面积增加,而COPD患者气道黏膜下血管床密度减少<sup>[6]</sup>,对气体的热交换作用降低。另一项研究显示,COPD患者呼出气体时,黏膜下温度变化不明显,提示呼出气体的热交换障碍,黏膜下的温度和湿度储备降低,进一步影响吸入气体的温度和湿度调节<sup>[7]</sup>。② COPD患者存在长期慢性气道炎症,血管壁增厚,上皮细胞纤维化及细胞化生,管腔变小,影响热对流及辐射交换,冷空气在气道内的加热作用受到影响。此外,COPD多为老年人,机体核心体温调节能力差,血管内温度的变化容易受到外界环境的影响。③ COPD患者存在气道黏液高分泌。COPD患者的三大病理生理特征为气道黏液高分泌、慢性细支气管炎、肺气肿。患者肺功能严重下降,痰液增多,纤毛运动减弱,气道黏液高分泌<sup>[8]</sup>,排出障碍,甚至形成黏液栓,覆盖于气道表面,降低热交换能力。

以上研究结果均提示COPD患者吸入冷空气后,因存在气道热交换障碍,可能导致下呼吸道气流温度较健康者低。有研究表明,当上气道的加温作用减弱时,吸入低温气流可直接影响下呼吸道,引起气道收缩<sup>[9]</sup>。这也可能是COPD患者吸入冷空气更容易引起气道不良反应的原因之一,因此,构建COPD患者的气道温度分布模型十分必要。

## 2 气道黏蛋白分泌异常促进AECOPD的发生

气道黏液高分泌是COPD的主要病理特点,黏液栓形成及气道梗阻促进AECOPD的发生。气道是人体与外界空气直接接触的器官,管腔表面的气道黏液构成气道防御及天然免疫的第一道防线。气道黏液是由水分、气道黏蛋白、多种抗菌剂、抗炎症分子、免疫细胞、电解质等组成的混合物,具有黏弹性,存在大量的细菌结合位点,具有黏附病原菌、保护气道的作用。气道黏液分为上层凝胶层和下层溶胶层,凝胶层黏附细菌等有害微生物,纤毛摆动于溶胶层,通过黏液纤毛清除作用(MCC)将有害物质排出气道。正常情况下气道黏液稀薄,起到润滑作用;而COPD患者则会出现气道黏液高分泌,纤毛运动功能障碍,气道黏液积聚在管腔,形成梗阻,感染率增加。气道黏液高分泌—纤毛清除障碍—细菌定植增加—细支气管炎感染增加—AECOPD,形成一种恶性循环,加剧COPD患者肺功能恶化。冷空气则可作为触发始动因素,促进气道黏液高分泌及气道梗阻,最终导致AECOPD的发生。AECOPD患者的尸检结果显示,中心及远端气道均有较多的气道黏液,黏液占气道直径比例(MOR)明显增加<sup>[10]</sup>,黏液栓的存在是增加患者死亡的重要原因。

气道黏蛋白尤其是MUC5B/MUC5AC的异常分泌可导致气道黏液功能异常。气道黏液的黏弹性及吸附功能主要取决于气道黏蛋白,气道黏蛋白高分泌是气道黏液难以清除、形成黏液栓的主要原因之一<sup>[11]</sup>。气道黏蛋白是气道上皮细胞分泌的大分子糖化蛋白,是气道黏液的主要蛋白组成成分,它的碳水化合物侧链具有非特异性结合功能。气道黏蛋白分为两大类,即膜结合气道黏蛋白和分泌性气道黏蛋白,迄今为止,有20种气道黏蛋白基因被揭示。11种膜结合蛋白包括MUC1、MUC3A、MUC3B、MUC4、MUC12、MUC13、MUC15、MUC16、MUC17、MUC20、MUC21;7种分泌蛋白包括MUC2、MUC5AC、MUC5B、MUC6、MUC7、MUC8、MUC19。气道黏蛋白的量、滑动黏液层与吸附黏液层中气道黏蛋白的比例是决定痰液排出的主要原因。

MUC5B/MUC5AC是构成气道黏液的两种主要分泌型黏蛋白。健康人体以MUC5B为主,约为MUC5AC的10倍,富含MUC5B的凝胶容易被纤毛运输,而MUC5AC具有更高的黏附性,不易被清除。黏液层浓度和渗透压超过纤毛周围层时,会导致气道黏液淤滞及黏附。既往研究显示,哮喘患者以MUC5AC分泌为主,COPD患者以MUC5B升高为主<sup>[12]</sup>。Kesimer等<sup>[13]</sup>研究发现,COPD伴吸烟患者MUC5B及MUC5AC同时升高,但MUC5AC升高比例较MUC5B高,MUC5AC升高10倍,MUC5B升高3倍,虽然以MUC5B含量占主导地位,但MUC5AC/MUC5B比值升高;同时,黏蛋白的异常变化是COPD气道炎症反应的一种标志,每年急性加重发作2次及以上以上的COPD患者比未发生急性加重的COPD患者具有更高含量的MUC5B和MUC5AC。

细菌很难穿过正常的气道黏液;相反,如果气道黏液构成出现异常,如黏蛋白结构、比例及pH值发生异常,气道黏液天然屏障功能则减弱。在症状控制不理想的慢性

肺疾病患者(如肺囊性纤维化患者),细菌不能黏附于气道黏液,游离存在于管腔,气道内细菌增多,导致感染率增加。AECOPD时 MUC2 和 MUC3 的表达下降,细菌定植增加<sup>[14]</sup>, MUC5B 升高, MUC5B 糖基化异常,同时富含抗菌酶(溶菌酶和乳铁蛋白)的浆细胞减少,酸性降低,是气道细菌感染的重要原因。

### 3 冷空气导致 COPD 患者黏蛋白异常分泌的可能途径

2018年一项覆盖中国272个主要城市的全国性调查结果显示,最适宜人体环境的气温为22.8℃,寒冷天气主要通过改变自主神经系统、机体产热、炎症反应和氧化应激等来影响人体系统;冷空气可以导致气道炎性介质分泌增加,湿度降低,剪切力增加,迷走神经反射兴奋,氧化应激增加<sup>[15]</sup>,而这些因素均可在一定程度上影响 COPD 患者气道黏蛋白分泌。

**3.1 低温环境增强全身及局部炎症免疫反应,促进黏蛋白分泌:**辅助性T细胞17(Th17)为一种促炎细胞,可分泌炎性介质白细胞介素-17(IL-17),导致多种自身免疫性疾病的发生。10%~20%的吸烟者发生 COPD,且气道壁 Th17 细胞及 IL-17 明显增加,因此,目前认为 COPD 在一定程度上为一种自身免疫性疾病。IL-6 可促进 Th17 细胞分化及 IL-17 产生<sup>[16]</sup>。IL-6、IL-17、IL-13、Toll 样受体(TLR)是目前影响黏蛋白基因表达以及分泌的主要旁路分子,可上调黏蛋白基因表达,增加黏蛋白的分泌。低温可影响多种炎性介质的表达,以亚低温治疗为例,可刺激内皮细胞上调 IL-6 的表达水平。健康者受冷空气刺激后,支气管肺泡的粒细胞及巨噬细胞明显增多<sup>[17]</sup>。研究表明,小鼠暴露于低温环境(4℃)15 d,可导致肺部中度炎症反应,IL-12、IL-17 明显升高,肺部内皮细胞结构完整性破坏,在脂多糖(LPS)诱导肺损伤小鼠模型中这种表现尤为显著,还会出现淋巴细胞明显升高<sup>[18]</sup>。暴露于冷刺激下的家兔会因冷应激导致血清中炎性细胞因子 IL-8 明显升高<sup>[19]</sup>。IL-8 是一种中性粒细胞趋化因子,而中性粒细胞弹性蛋白酶是产生黏蛋白的有力刺激物。人体系统及局部痰液 IL-8 含量的增加均与 AECOPD 的发生有关。总之,低温空气可以导致 Th17 及 IL-17、IL-6、IL-13、IL-8 等多种炎性介质增加,这些炎性细胞及介质可促进黏蛋白的分泌。

**3.2 冷空气可能通过迷走神经反射导致 COPD 患者气道收缩及黏蛋白分泌异常:**人体气道存在缜密的保护性反射,气道中迷走神经节后突触主要分布于气道的肌肉、腺体及血管。当吸入有毒气体、气道内滴入高渗或者低渗盐水、肺部紧急扩张等,导致迷走神经兴奋,释放胆碱类物质,引起紧急气道防御反射(EADR),包括气道肌肉收缩、腺体及杯状细胞分泌增加(黏蛋白高分泌)、血流增多,人体接触冷空气后也会引起相似的迷走神经防御反应。鼻腔及气管内存在丰富的冷觉感受器,如瞬时受体电位 M8(TRPM8)可在 8~22℃下被激活<sup>[20]</sup>;暴露于冷环境后,间接面部刺激反应及直接鼻腔低温刺激反应均可引起迷走神经反射,引起气道收缩及黏蛋白分泌增加。

**3.3 冷空气可通过增加机械牵拉、剪切力促进黏蛋白分泌:**气道分泌腺体的分布密度最高处位于直径>2 mm 的大气道,随着下气道的管径逐渐缩小,腺体分布密度呈线性减少,直至管径≤2 mm 的支气管,几乎无腺体分布。大气道容易产生涡旋气流,增加气体对气道壁的冲击力,导致剪切力增加。剪切力越大,黏蛋白分泌越多。与健康成年人比较,年龄 50~80 岁者细支气管直径会缩小 10%,高龄老年人气道具有更高的剪切力。气道黏蛋白的初步转录谱显示,肺腺癌细胞(cal-3)在机械牵拉暴露下,选择性诱导 MUC5AC 表达,进一步增加肺损伤<sup>[21]</sup>。机械通气产生的气道牵张力可以导致气道上皮细胞分泌 MUC5AC 明显增加<sup>[22]</sup>,呼吸机相关性肺损伤(VILI)患者肺灌洗液中的 MUC5AC 水平较健康者增高 58 倍<sup>[23]</sup>。COPD 患者多为老年人,气道存在慢性炎症性狭窄,容易发生气道痉挛,呼吸费力,以致气道狭窄区域内有较高的流速、较低的壁面压力、较高的壁面剪切力。冷空气刺激气道收缩,增加气流剪切力,可能会增加黏蛋白的高分泌。

**3.4 低温可导致氧化应激,冷诱导 RNA 结合蛋白(CIRP)分泌增加,促进黏蛋白分泌:**机体对低温环境的反应取决于暴露的时间长短以及低温的程度。寒冷可导致人体氧化应激反应,而氧化应激在 COPD 相关炎症反应中起到关键作用,可以激活核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)以及上皮生长因子受体(EGFR),导致黏液高分泌<sup>[24]</sup>。CIRP 是一种炎性介质,在低温时明显增加,以 32℃时升高最明显;CIRP 作为一种炎性蛋白,可通过 TLR4 在体内诱导炎症反应;TLR4/NF- $\kappa$ B 是与 MUC5AC 合成有关的已知的重要信号途径<sup>[25]</sup>。因此,在低温环境下, CIRP 可以促进气道黏蛋白的分泌增加。

### 4 低温对黏蛋白的影响可为预防 AECOPD 的发生提供更多的途径

AECOPD 发生的季节性多与空气寒冷有关。2006 年英国成立“健康预测组”,通过天气预报警示 COPD 患者急性加重的可能性,进行相关干预措施可降低 AECOPD 的发生率<sup>[26]</sup>。传统应对方法有保温、保湿,减少冷空气暴露,药物措施主要包括应用气管扩张剂、抗胆碱能药物等,这些措施可减少冷刺激引起的气管收缩,减少气道梗阻,降低 AECOPD 的发生率。揭示冷空气影响 AECOPD 的分子生物学机制,可从更多的方面进行干预,加之有效评估手段<sup>[27]</sup>,可以更有效地预测及减少 AECOPD 的发生。冬季感冒增加,绝大多数的 AECOPD 发生于感冒样症状(CLS)后<sup>[28]</sup>。感冒可作为 AECOPD 和严重程度的预测指标,气道梗阻及感染的发生是促进 AECOPD 发生的主要因素。以往认为 AECOPD 主要与病毒尤其是鼻病毒感染有关,但 2017 年一项大宗临床研究表明,感冒患者中仅有一半病毒检测为阳性<sup>[29]</sup>,提示其他因素亦参与 AECOPD。

综上所述,黏蛋白分泌异常在气道梗阻及增加感染率方面均起到重要作用。冷空气可从多个方面影响气道黏蛋白的分泌,进而影响肺功能及 AECOPD 的发生,可以为 AECOPD 的防治措施提供新的思路,如采用黏蛋白生成调节

药物有望成为另一种新的防止 AECOPD 的方法。目前关于冷空气如何影响黏蛋白分泌的研究较少,其深层机制有待进一步揭示。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 杨继雷,姚秀叶,袁晓飞,等.大气成分及炎症因子与慢性阻塞性肺疾病急性加重的相关性[J].中国老年学杂志,2018,38(9):2115-2118. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2018.09.028.
- [2] Dal Negro RW, Wedzicha JA, Iversen M, et al. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study [J]. *Eur Respir J*, 2017, 50 (4): 1700711. DOI: 10.1183/13993003.00711-2017.
- [3] Koskela HO, Koskela AK, Tukiainen HO. Bronchoconstriction due to cold weather in COPD. The roles of direct airway effects and cutaneous reflex mechanisms [J]. *Chest*, 1996, 110 (3): 632-636. DOI: 10.1378/chest.110.3.632.
- [4] Brooks G, Fahey T, Baldwin K. Exercise physiology: human bioenergetics and its applications [M]. 4th ed. Boston: McGraw-Hill Humanities/Social, 2005.
- [5] Cole P. Some aspects of temperature, moisture and heat relationships in the upper respiratory tract [J]. *J Laryngol Otol*, 1953, 67 (8): 449-456. DOI: 10.1017/s0022215100048908.
- [6] Paredi P, Barnes PJ. The airway vasculature: recent advances and clinical implications [J]. *Thorax*, 2009, 64 (5): 444-450. DOI: 10.1136/hx.2008.100032.
- [7] Paredi P, Caramori G, Cramer D, et al. Slower rise of exhaled breath temperature in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Eur Respir J*, 2003, 21 (3): 439-443. DOI: 10.1183/09031936.03.00061902.
- [8] Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Lancet*, 2004, 364 (9435): 709-721. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16900-6.
- [9] McFadden ER Jr. Hypothesis: exercise-induced asthma as a vascular phenomenon [J]. *Lancet*, 1990, 335 (8694): 880-883. DOI: 10.1016/0140-6736(90)90478-n.
- [10] Aikawa T, Shimura S, Sasaki H, et al. Morphometric analysis of intraluminal mucus in airways in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am Rev Respir Dis*, 1989, 140 (2): 477-482. DOI: 10.1164/ajrccm/140.2.477.
- [11] Williams R, Rankin N, Smith T, et al. Relationship between the humidity and temperature of inspired gas and the function of the airway mucosa [J]. *Crit Care Med*, 1996, 24 (11): 1920-1929. DOI: 10.1097/00003246-199611000-00025.
- [12] Bonser LR, Zlock L, Finkbeiner W, et al. Epithelial tethering of MUC5AC-rich mucus impairs mucociliary transport in asthma [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126 (6): 2367-2371. DOI: 10.1172/JCI84910.
- [13] Kesimer M, Ford AA, Ceppe A, et al. Airway mucin concentration as a marker of chronic bronchitis [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377 (10): 911-922. DOI: 10.1056/NEJMoa1701632.
- [14] Sibila O, Garcia-Bellmunt L, Giner J, et al. Airway mucin 2 is decreased in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease with bacterial colonization [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2016, 13 (5): 636-642. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201512-7970C.
- [15] Chen R, Yin P, Wang L, et al. Association between ambient temperature and mortality risk and burden: time series study in 272 main Chinese cities [J]. *BMJ*, 2018, 363: k4306. DOI: 10.1136/bmj.k4306.
- [16] 王成阳,刘向国,彭青和,等. Foxp3/Treg 与 ROR  $\gamma$  t/Th17 细胞失衡在慢性阻塞性肺疾病大鼠中的作用 [J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26 (12): 860-864. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.12.003.
- [17] Wang CY, Liu XG, Peng QH, et al. Role of Foxp3/Treg and ROR  $\gamma$  t/Th17 cell imbalance in rat model of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Chin Crit Care Med*, 2014, 26 (12): 860-864. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.12.003.
- [18] Larsson K, Tornling G, Gavhed D, et al. Inhalation of cold air increases the number of inflammatory cells in the lungs in healthy subjects [J]. *Eur Respir J*, 1998, 12 (4): 825-830. DOI: 10.1183/09031936.98.12040825.
- [19] Joo SY, Park MJ, Kim KH, et al. Cold stress aggravates inflammatory responses in an LPS-induced mouse model of acute lung injury [J]. *Int J Biometeorol*, 2016, 60 (8): 1217-1225. DOI: 10.1007/s00484-015-1116-5.
- [20] Dai MX, Zheng XH, Yu J, et al. The impact of intermittent and repetitive cold stress exposure on endoplasmic reticulum stress and instability of atherosclerotic plaques [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2014, 34 (2): 393-404. DOI: 10.1159/000363008.
- [21] Keh SM, Facer P, Yehia A, et al. The menthol and cold sensation receptor TRPM8 in normal human nasal mucosa and rhinitis [J]. *Rhinology*, 2011, 49 (4): 453-457. DOI: 10.4193/Rhin11.089.
- [22] Kreda SM, Okada SF, van Heusden CA, et al. Coordinated release of nucleotides and mucin from human airway epithelial Calu-3 cells [J]. *J Physiol*, 2007, 584 (Pt 1): 245-259. DOI: 10.1113/jphysiol.2007.139840.
- [23] 钟甜,尤列·皮尔曼,维克多·科罗索夫,等.呼吸机机械通气对兔气道黏蛋白表达的影响 [J]. *基础医学与临床*, 2011, 31 (2): 118-123.
- [24] Zhong T, Perelman JM, Kolosov VP, et al. Effects of mechanical ventilation by breathing machine on the expression of MUC5 AC in rabbits [J]. *Basic Clin Med*, 2011, 31 (2): 118-123.
- [25] Koepfen M, McNamee EN, Brodsky KS, et al. Detrimental role of the airway mucin Muc5ac during ventilator-induced lung injury [J]. *Mucosal Immunol*, 2013, 6 (4): 762-775. DOI: 10.1038/mi.2012.114.
- [26] 吕娜,强丽霞,赵婷婷,等.氧化应激在慢性阻塞性肺疾病发病机制中的作用的研究进展 [J]. *临床肺科杂志*, 2016, 21 (4): 746-749. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2016.04.048.
- [27] Lyu N, Qiang LX, Zhao TT, et al. The role of oxidative stress in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Clin Pulmonary Med*, 2016, 21 (4): 746-749. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2016.04.048.
- [28] Yang J, Wu HQ, Xie WY, et al. Cold-inducible RNA-binding protein mediates airway inflammation and mucus hypersecretion through a post-transcriptional regulatory mechanism under cold stress [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2016, 78: 335-348. DOI: 10.1016/j.biocel.2016.07.029.
- [29] Marmo P, Bryden C, Bird W, et al. How different measures of cold weather affect chronic obstructive pulmonary disease (COPD) hospital admissions in London [J]. *Eur Respir Rev*, 2006, 15 (101): 185-186. DOI: 10.1183/09059180.00010126.
- [30] 姜轶飞,杨猛,莫伟强.慢性阻塞性肺疾病评估测试评分对 AECOPD 患者的临床评估价值 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2017, 24 (2): 174-176, 216. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.02.017.
- [31] Jiang YF, Yang M, Mo WQ. Evaluation of clinical value of chronic pulmonary disease assessment test score in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2017, 24 (2): 174-176, 216. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.02.017.
- [32] Mehta J, Walsh EE, Mahadevia PJ, et al. 慢性阻塞性肺疾病患者感染呼吸道合胞病毒的危险因素 [J]. 林志龙,胡森,译. *中华危重病急救医学*, 2013, 25 (5): 320.
- [33] Mehta J, Walsh EE, Mahadevia PJ, et al. Risk factors for respiratory syncytial virus illness among patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. 林志龙,胡森,译. *Chin Crit Care Med*, 2013, 25 (5): 320.
- [34] Johnston NW, Olsson M, Edsbäcker S, et al. Colds as predictors of the onset and severity of COPD exacerbations [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2017, 12: 839-848. DOI: 10.2147/COPD.S127146.

(收稿日期:2020-06-12)

## 更正

本刊 2018 年第 30 卷第 8 期第 715 ~ 721 页“标准与指南”栏目文章《重症患者早期肠内营养临床实践专家共识》,志谢名单中参与共识会议讨论的专家“林永清”应改为“林乐清”,特此更正!