

• 论 著 •

血清 IL-8、MCP-1、CXCL-9 及 HGF 在溃疡性结肠炎患者中的表达变化及临床意义*

徐水亮,张 婷[△]

鄂东医疗集团黄石市中心医院/湖北理工学院附属医院检验科,湖北黄石 435000

摘 要:**目的** 研究溃疡性结肠炎(UC)患者血清白细胞介素-8(IL-8)、单核细胞趋化因子-1(MCP-1)、趋化因子-9(CXCL-9)及肝细胞生长因子(HGF)的表达及其临床意义。**方法** 应用酶联免疫吸附实验(ELISA)检测于该院诊治的 106 例 UC 患者作为 UC 组,检测其血清 IL-8、MCP-1、CXCL-9 及 HGF 的表达水平,并以 50 例健康体检者作为对照组,统计学分析组间各指标的表达差异及各指标与临床病理特征的关系。多因素 Logistic 回归分析影响 UC 病情严重程度的危险因素。受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 IL-8、MCP-1、CXCL-9 及 HGF 水平预测 UC 患者病情严重程度价值。**结果** 与对照组相比,UC 组患者血清 IL-8、MCP-1、CXCL-9 及 HGF 明显较高,差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。UC 组患者血清 IL-8、MCP-1、CXCL-9 及 HGF 水平与病变严重程度有关($P<0.05$),而与患者性别、年龄、病变范围及疾病活动性无关(均 $P>0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果血清 IL-8、MCP-1、CXCL-9 及 HGF 水平是 UC 病情严重程度的独立危险因素(均 $P<0.05$)。血清 IL-8、MCP-1、CXCL-9、HGF 及联合检测的 ROC 曲线下面积分别为 0.616、0.726、0.674、0.802 及 0.891,四者联合检测的灵敏度为 91%,特异度为 68%,联合检测对预测 UC 病情严重程度的价值高于任一单一指标。**结论** UC 患者血清 IL-8、MCP-1、CXCL-9 及 HGF 水平升高,并且与 UC 病情严重程度有关,有可能成为反映 UC 患者病情的血清标志物。

关键词: 溃疡性结肠炎; 白介素-8; 单核细胞趋化因子-1; 趋化因子-9; 肝细胞生长因子; 临床意义
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.20.006 **中图法分类号:**R574.62
文章编号:1673-4130(2021)20-2457-05 **文献标志码:**A

Expression and clinical significance of serum IL-8, MCP-1, CXCL-9 and HGF in patients with ulcerative colitis*

XU Shuiliang, ZHANG Ting[△]

Department of Clinical Laboratory, Huangshi Central Hospital of Eastern Hubei Medical Group/Affiliated Hospital of Hubei Institute of Technology, Huangshi, Hubei 435000, China

Abstract:**Objective** To study the expression and clinical significance of serum interleukin (IL) -8, monocyte chemokine (MCP) -1, chemokine (CXCL) -9 and hepatocyte growth factor (HGF) in patients with ulcerative colitis (UC). **Methods** The serum levels of IL-8, MCP-1, CXCL-9 and HGF in 106 UC patients (UC group) diagnosed and treated in the hospital were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and 50 healthy subjects were selected as control group. The expression differences of each index between groups and their relationship with clinicopathological characteristics were statistically analyzed. The risk factors affecting the severity of UC disease were analyzed by multivariate Logistic regression analysis. The value of serum IL-8, MCP-1, CXCL-9 and HGF levels in predicting the severity of UC patients was analyzed by receiver operating characteristic curve. **Results** Compared with the control group, the serum levels of IL-8, MCP-1, CXCL-9 and HGF were significantly higher in the UC group, and the differences were statistically significant (all $P<0.05$). Serum levels of IL-8, MCP-1, CXCL-9 and HGF in patients in the UC group were related to the severity of the disease ($P<0.05$), but were not related to the patient's gender, age, disease range,

* 基金项目:湖北省卫生计生厅科研重点基金项目(JX6B80)。
作者简介:徐水亮,主管技师,主要从事生化检验方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail:3219475665@qq.com。
本文引用格式:徐水亮,张婷. 血清 IL-8、MCP-1、CXCL-9 及 HGF 在溃疡性结肠炎患者中的表达变化及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(20):2457-2461.

and disease activity ($P > 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis results showed that serum IL-8, MCP-1, CXCL-9, and HGF levels were independent risk factors for the severity of UC disease (all $P < 0.05$). The area under the ROC curve of serum IL-8, MCP-1, CXCL-9, HGF and the combined detection were 0.616, 0.726, 0.674, 0.802 and 0.891, respectively. The sensitivity of the combined detection was 91%, the specificity was 68%, and the predicted value of combined detection for severity of UC was higher than that of any single indicator detection. **Conclusion** Serum levels of IL-8, MCP-1, CXCL-9 and HGF are elevated in UC patients, and they are related to the severity of UC, which may be serum markers reflecting the condition of UC patients.

Key words: ulcerative colitis; interleukin-8; monocyte chemokine-1; chemokine-9; hepatocyte growth factor; clinical significance

溃疡性结肠炎(UC)多伴有肠道多种免疫细胞的活化及炎症级联反应的发生,涉及大量趋化因子的产生^[1-2]。白细胞介素-8(IL-8)又称趋化因子8(CXCL8),UC患者血清IL-8水平升高,能结合相应受体如CXCR1/2,招募中性粒细胞。CXCL9属于CXC亚家族成员,能激活T细胞,参与UC的发生发展^[3]。单核细胞趋化蛋白(MCP)-1属于CC亚家族成员,MCP-1表达上调能诱导单核细胞趋化至肠黏膜局部,促进炎症肠病的发展^[4]。肝细胞生长因子(HGF)的表达增加参与UC肠道炎症修复过程^[5]。本研究通过检测UC患者血清IL-8、MCP-1、CXCL-9及HGF的表达,初步探讨其临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取自2018年3月至2019年3月期间本院诊治的106例UC患者作为UC组,其中男60例,女46例,年龄19~49岁,平均 (36.4 ± 7.5) 岁。病变范围:直乙状结肠型36例,左半结肠型41例,全结肠型29例;根据改良Williams活动指数^[7],将UC患者分为活动性(>9 分)66例和非活动性(≤ 8 分)40例;采用Truelove-Witts分级标准将UC组患者分为轻度35例,中度48例,重度23例^[8]。纳入标准:(1)参考中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组制定的《中国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见》中UC诊断标准进行诊断^[6],所有患者均接受临床、实验室检查、胃肠道造影或钡灌肠等影像学检查、内镜及病理组织学检查。(2)患者年龄18~80岁。(3)对本研究知情理解并愿意参加本研究。排除标准:(1)排除肠道细菌性感染、病毒性感染及非感染性肠炎等疾病。(2)类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮等免疫相关疾病。(3)严重心肺肝肾等脏器功能障碍、恶性肿瘤等疾病。选择50例体检健康者作为对照组,其中男27例,女23例,年龄20~52岁,平均 (37.7 ± 6.3) 岁。纳入标准:(1)年龄1~14岁。(2)无腹泻、腹痛、血便等肠道症状。(3)无贫血、营养不良及生长发育迟缓等全身症状。(4)既往无非甾体消炎药、激素类

及免疫抑制剂等药物治疗史。两组研究对象性别、年龄比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。所有研究对象均知情理解并签字,并经本院伦理委员会审核批准通过。

1.2 检测方法 采取研究对象清晨空腹静脉血约6 mL,枸橼酸钠抗凝,4℃4 000 r/min离心10 min,离心半径10 cm,取上清血清转移到新EP管,-80℃冰箱保存待测。应用酶联免疫吸附实验(ELISA)双抗体夹心法检测血浆中IL-8、MCP-1、CXCL-9及HGF水平。试剂盒购自武汉博士德生物技术公司,货号EK0413、BA1843-2、PB0762、EK0369,实验步骤严格按照试剂盒说明书进行。步骤:准备标准品及试剂,每孔添加100 μL样品及标准品,37℃反应90 min,每孔加入100 μL生物素标记抗体,37℃反应60 min,0.01 M TBS液洗涤3次,每孔添加100 μL ABC,37℃反应30 min,0.01 M TBS洗涤5次,加入TMB 37℃避光反应30 min,加入TMB终止液,读数。以标准品的浓度梯度为横坐标,以各标准品的吸光度(A)值为纵坐标,绘制标准曲线。应用酶标仪测A_{450 nm}吸光值,待测样本浓度与测得的A值呈正比,得出样本中样本浓度。

1.3 统计学处理 采用SPSS19.0统计学软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用两独立样本t检验,多组间均数比较采用单因素方差分析。计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验。多因素Logistic回归分析影响UC病情严重程度的危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清IL-8、MCP-1、CXCL-9及HGF表达水平比较 与对照组相比,UC组血清IL-8、MCP-1、CXCL-9及HGF表达水平明显较高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 UC组血清IL-8、MCP-1、CXCL-9及HGF与临床特征的关系 UC组患者血清IL-8、MCP-1、CXCL-9及HGF水平与病变严重程度有关($P < 0.05$),而与

患者性别、年龄、病变范围及疾病活动性无关(均 $P>0.05$)。UC 病变重度的 UC 患者血清 IL-8、MCP-1、CXCL-9 及 HGF 水平明显高于轻度及中度,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 1 两组血清 IL-8、MCP-1、CXCL-9 及 HGF 表达水平比较($\bar{x}\pm s$,pg/mL)

分组	<i>n</i>	IL-8	MCP-1	CXCL9	HGF
UC 组	106	78.12±7.61	190.32±20.76	325.41±43.37	347.90±33.43
对照组	50	51.25±6.45	102.72±10.31	145.65±27.13	322.46±30.51
<i>t</i>		21.657	35.307	26.952	4.573
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.005

表 2 UC 组血清 IL-8、MCP-1、CXCL-9 及 HGF 与临床特征的关系($\bar{x}\pm s$,pg/mL)

参数	n	IL-8			MCP-1			CXCL-9			HGF		
		检测水平	t	P	检测水平	t	P	检测水平	t	P	检测水平	t	P
性别													
男	60	77.27±7.42	1.325	0.188	188.79±19.26	0.892	0.374	323.91±42.30	0.406	0.685	345.98±32.15	0.679	0.499
女	46	79.23±7.71			192.31±21.21			327.36±44.65			350.40±34.55		
年龄													
≤36.4 岁	51	79.62±7.90	1.952	0.054	187.81±20.10	1.208	0.230	326.19±42.10	0.178	0.859	346.98±33.11	0.271	0.787
>36.4 岁	55	76.73±7.34			192.65±21.06			324.69±44.53			348.75±33.98		
活动性													
活动	66	79.11±7.82	1.779	0.078	192.03±21.16	1.093	0.277	327.22±44.20	0.548	0.585	349.40±34.09	0.590	0.557
非活动	40	76.49±6.49			187.49±20.01			322.42±42.97			345.42±33.02		
病变范围全结肠	29	78.92±7.89	0.492	0.457	192.63±21.11	0.525	0.597	328.98±44.30	0.175	0.845	351.04±35.71	0.248	0.784
左半结肠型	41	78.65±7.54			191.02±20.70			325.21±43.22			348.03±33.25		
直乙状结肠型	36	76.87±6.81			187.66±19.34			322.76±41.11			345.22±31.67		
严重程度													
轻度	35	72.56±6.23	43.502	0.000	183.66±19.55	9.205	0.000	313.33±40.28	3.903	0.023	333.65±31.05	9.462	0.000
中度	48	76.44±7.39			187.68±20.13			324.67±43.21			346.67±33.22		
重度	23	90.08±8.10			205.93±21.20			345.34±45.48			372.15±35.70		

2.3 多因素 Logistic 回归分析影响 UC 病情严重程度的危险因素 将性别、年龄、IL-8、MCP-1、CXCL-9 及 HGF 水平纳入多因素 Logistic 回归分析,并以 UC 病情严重程度作为因变量,结果血清 IL-8、MCP-1、CXCL-9 及 HGF 水平是 UC 病情严重程度的独立危险因素(均 $P<0.05$),表明血清 IL-8、MCP-1、CXCL-9 及 HGF 水平升高发生重度 UC 风险增加。见表 3。

2.4 血清 IL-8、MCP-1、CXCL-9 及 HGF 水平预测 UC 病情严重程度诊断价值 应用 ROC 曲线分析血清 IL-8、MCP-1、CXCL-9 及 HGF 水平预测 UC 患者病情严重程度诊断价值,结果血清 IL-8、MCP-1、CXCL-9、HGF 及联合检查的曲线下面积分别为 0.616、0.726、0.674、0.802 及 0.891,表明血清 IL-8、MCP-1、CXCL-9 及 HGF 对评价 UC 患者病情严重程度具有一定的价值,四者联合检测的灵敏度为 91%,特异

度为 68%,联合检测对预测 UC 病情严重程度的价值高于任一单一指标。见图 1、表 4。

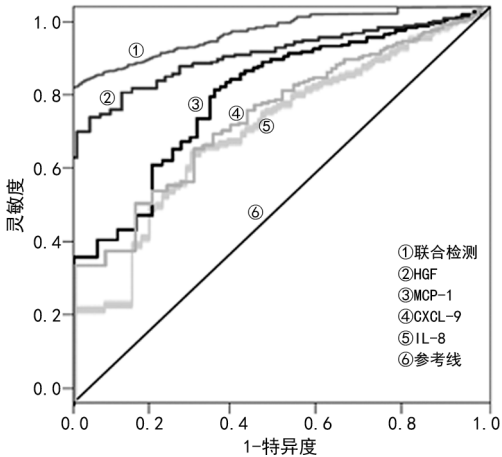


图 1 ROC 曲线分析血清 IL-8、MCP-1、CXCL-9、HGF 及联合检测对预测 UC 病情严重程度的价值

表 3 多因素 Logistic 回归分析影响 UC 病情严重程度的危险因素

项目	β	SE	Wald	OR(95%CI)	P
性别	-0.648	0.704	0.825	0.527(0.132~2.114)	0.366
年龄	-0.131	0.701	0.042	0.867(0.214~3.479)	0.873
IL-8	1.355	0.715	3.668	3.914(0.997~15.227)	0.041
MCP-1	2.459	0.732	11.743	11.860(2.812~26.628)	0.001
CXCL-9	1.672	0.720	5.658	5.164(1.312~19.628)	0.015
HGF	2.116	0.768	6.235	6.048(1.556~23.520)	0.007

表 4 血清 IL-8、MCP-1、CXCL-9 及 HGF 水平对预测 UC 病情严重程度价值

项目	AUC	95%CI	截断值	灵敏度	特异度
IL-8(pg/mL)	0.616	0.551~0.737	76.87	0.70	0.75
MCP-1(pg/mL)	0.726	0.611~0.855	192.63	0.77	0.70
CXCL-9(pg/mL)	0.674	0.602~0.794	322.42	0.81	0.73
HGF(pg/mL)	0.802	0.738~0.873	350.40	0.83	0.80
联合检测	0.891	0.732~0.912	—	0.91	0.68

注：—表示无数据。

3 讨 论

UC 是炎症性肠病的一种类型,病理上,由直肠连续性向近端扩散至结肠甚至全结肠,病变多累及黏膜层。近年来,我国 UC 的发病率有上升的趋势,严重威胁人民身体健康及生活质量。UC 的病因与炎症、免疫等因素有关,多种因素损伤肠黏膜上皮,引起肠免疫系统功能失调,肠黏膜大量免疫细胞浸润,同时释放大量趋化因子、细胞因子等,诱导白细胞向肠道病变局部聚集,导致疾病进展。检测血清炎症因子水平,对于 UC 诊断、评估病情及指导治疗等均具有重要的临床意义。

趋化因子是趋化细胞定向移动的多肽,长度约 70~100 个氨基酸,根据氨基端前两个半胱氨酸之间是否插入氨基酸,分为 CXC、CC、CX3C 及 C 四个亚家族。IL-8 及 CXCL-9 均属 CXC 亚家族成员,UC 患者肠黏膜组织中 IL-8 和 CXCL-9 表达水平升高,两者能够招募单核细胞及粒细胞,参与肠道局部炎症的进展,并可能是 UC 患者潜在的治疗靶点^[8]。本研究中,UC 患者血清 IL-8 及 CXCL-9 水平明显升高,其机制尚不明确,目前研究认为与 UC 发病时机体免疫功能异常有关。研究表明,UC 病变肠黏膜局部大量免疫细胞浸润,导致促炎及抗炎系统失衡,IL-1 及肿瘤坏死因子显著性水平升高,进而上调 IL-8 及 CXCL-9 的表达^[9]。此外,UC 患者血清 IL-8 及 CXCL-9 水平与 UC 疾病严重程度有关,并且两者是 UC 病情严重程度的危险因素,表明血清 IL-8 及 CXCL-9 水平升高发生重度 UC 的风险增加。其原因可能是 IL-8 及 CXCL-9 具有较强的中性粒细胞、淋巴细胞趋化的

功能,大量中性粒细胞及炎症细胞招募到肠道病变位置,释放大量炎症因子,加重 UC 病变的进展^[10]。MCP-1 又称 CCL-2,属于 CC 亚家族成员,该细胞因子对单核细胞和嗜碱性粒细胞的具有趋化活性,但对中性粒细胞或嗜酸性粒细胞没有趋化活性。研究表明,UC 患者血清中 MCP-1 水平升高,并且 UC 经免疫治疗后,MCP-1 水平降低是 UC 患者预后良好的重要指标^[11]。本研究中,UC 患者血清 MCP-1 明显高于对照组,其机制尚不清楚。有研究报道,UC 肠黏膜细胞外基质中糖蛋白肌腱蛋白 C(TNC)表达水平显著升高,TNC 能通过激活 Toll 样受体 4(TLR4),促进 MCP-1 等细胞因子的表达^[12]。此外,血清 MCP-1 与 UC 疾病的严重程度有关,并且血清高水平 MCP-1 是 UC 病情严重程度的独立危险因素。其原因是血清 MCP-1 能够招募单核细胞至病变肠段,上调肠黏膜局部免疫反应,加重局部炎症反应。有研究发现在敲除 MCP-1 表达的 UC 动物模型中,肠道局部 T 细胞及巨噬细胞浸润显著减少,IL-1 及干扰素水平降低,UC 病变严重程度明显降低^[13]。

HGF 基因位于 7q21.11,主要由间充质细胞分泌,其编码产生的蛋白原经蛋白酶水解加工以产生形成成熟异二聚体的 α 和 β 链,在上皮来源的细胞中充当多功能细胞因子,在肠黏膜上皮细胞炎症及黏膜修复过程中发挥重要的调控作用。本研究中,UC 患者血清 HGF 水平高于对照组,表明 UC 患者血清 HGF 水平升高。研究发现,肠黏膜上皮损伤后,局部免疫细胞释放转化生长因子 β 等因子,刺激肠黏膜上皮细胞 HGF 的表达,导致血清 HGF 水平升高^[14]。此外,UC 患者血清 HGF 与 UC 疾病的严重程度有关,并且血清高水平 HGF 的 UC 患者发生重度 UC 的风险增加。可能是高水平 HGF 结合细胞表面的 HGF 受体 c-Met 后,刺激肠黏膜上皮细胞的增殖,促进肠黏膜上皮屏障的修复,但重度 UC 患者,过高水平的 HGF 引起炎症系统的平衡失衡,机体正常免疫功能障碍,加重肠道病变的发展,并易引起细胞恶变的发生^[15]。本研究进一步分析血清 IL-8、MCP-1、CXCL-9、HGF 及联合检测对 UC 病情严重程度诊断价值,结果联合检测的价值高于任一单一指标,灵敏度高于任意单一指标。表明四者联合检测有助于预测 UC 患者病情严重程度,有可能成为判断 UC 病情程度血清标志物,但四者能否作为 UC 治疗及随访的特异性标志物,有待进一步深入研究。

综上所述,UC 患者血清 IL-8、MCP-1、CXCL-9 及 HGF 水平升高。四者与 UC 病情严重程度有关,并且均是 UC 病情严重程度的独立危险因素。四者联合检测有助于预测 UC 患者病情严重程度,具有一定的临床价值。

参考文献

[1] ZUO T,NG S C. The Gut Microbiota in the Pathogenesis

- and Therapeutics of Inflammatory Bowel Disease[J]. Front Microbiol, 2018, 9: 2247.
 - [2] BOSHAGH M A, FOROUTAN P, MOLOUDI M R, et al. ELR positive CXCL chemokines are highly expressed in an animal model of ulcerative colitis[J]. J Inflamm Res, 2019, 12(4): 167-174.
 - [3] ELIA G, GUGLIELMI G. CXCL9 chemokine in ulcerative colitis[J]. Clin Ter, 2018, 169(5): 235-241.
 - [4] 孙钦娟, 李琴, 宛东, 等. 细胞因子在炎症性肠病患者肠黏膜中表达的分析[J]. 胃肠病学, 2018, 23(1): 13-17.
 - [5] STAKENBORG M, VERSTOCKT B, MERONI E, et al. Neutrophilic HGF-MET signaling exacerbates intestinal inflammation[J]. J Crohns Colitis, 2020, 17(4): 121-130.
 - [6] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组. 中国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见[J]. 中华内科杂志, 2007, 47(1): 73-79.
 - [7] LAMB C A, KENNEDY N A, RAINE T, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults[J]. Gut, 2019, 68(3): 1-106.
 - [8] CHAPUY L, BSAT M, RUBIO M, et al. IL-12 and mucosal CD14⁺ monocyte-like cells induce IL-8 in colonic memory CD4⁺ T cells of patients with ulcerative colitis but not crohn's disease[J]. J Crohns Colitis, 2020, 14(1): 79-95.
 - [9] RAGUSA F. Th1 chemokines in ulcerative colitis[J]. Clin Ter, 2015, 166(2): e126-e131.
 - [10] LIMSRIVILAI J, RAO K, STIDHAM R W, et al. Systemic inflammatory responses in ulcerative colitis patients and clostridium difficile infection[J]. Dig Dis Sci, 2018, 63(7): 1801-1810.
 - [11] MAGNUSSON M K, STRID H, Isaksson S, et al. Response to infliximab therapy in ulcerative colitis is associated with decreased monocyte activation, reduced CCL2 expression and downregulation of Tenascin C [J]. J Crohns Colitis, 2015, 9(1): 56-65.
 - [12] QIU S, LI P, ZHAO H, et al. Maresin 1 alleviates dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis by regulating NRF2 and TLR4/NF-kB signaling pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 78(3): 106-118.
 - [13] 陆允敏. 实验性炎症性肠病动物模型的建立及川芎嗪药物干预研究[D]. 上海: 上海交通大学, 2016.
 - [14] LI J, LIU X, SHA M, et al. The balance between HGF and TGF-β1 acts as a switch in the tissue remodeling of chronic rhinosinusitis[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2019, 12(3): 933-940.
 - [15] EAGLESON K L, XIE Z, LEVITT P. The pleiotropic MET receptor network: circuit development and the neural-medical interface of autism[J]. Biol Psychiatry, 2017, 81(5): 424-433.
-
- (收稿日期: 2020-12-30 修回日期: 2021-05-12)
- (上接第 2456 页)
- Inflammatory hypoxia induces syndecan-2 expression through IL-1β-mediated FOXO3a activation in colonic epithelia[J]. FASEB J, 2017, 31(4): 1516-1530.
- [6] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童社区获得性肺炎管理指南(2013 修订)[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(10): 745-752.
 - [7] 刘长鹏, 邵雪君, 冯爽, 等. 2010 年至 2017 年苏州地区儿童肺炎链球菌的流行特点与耐药性研究[J]. 中华传染病杂志, 2021, 39(2): 97-102.
 - [8] 马卉, 任明芬. 肺炎支原体肺炎患儿血清炎症因子及心肌酶的表达水平及意义[J]. 广东医学, 2020, 41(23): 2390-2393.
 - [9] HAO O, WANG X, LIU J, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in 1500 hospitalized children[J]. J Med Virol, 2017, 4(4): 56-58.
 - [10] 刘纪, 张生雷, 茅一萍, 等. ASIS 和 APACHE II 评分对重症患者病情严重程度评估作用的研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(8): 1195-1198.
 - [11] 苑喜微, 李冬冬, 刘领弟, 等. 血红素氧合酶 1 在非酒精性脂肪性肝病诊断中的应用研究[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(4): 291-297.
 - [12] 邸书涵, 张一兵, 罗真真, 等. 急性肺炎患者血清 HO-1 同 WBC、hs-CRP 及 PCT 关联性研究[J]. 中国现代医药杂志, 2016, 18(5): 16-19.
 - [13] KOTA M, YU H, KANAKO S, et al. Clinical Significance of Serum Hemeoxygenase-1 as a New Biomarker for the Patients with Interstitial Pneumonia[J]. Can Respir J, 2018, 2018: 7260178.
 - [14] PETERSON T E, KIRKPATRICK N D, HUANG Y, et al. Dual inhibition of Ang-2 and VEGF receptors normalizes tumor vasculature and prolongs survival in glioblastoma by altering macrophages [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2016, 113(16): 4470-4475.
 - [15] 张涛, 李娟. 血清 suPAR 及多配体蛋白聚糖 4 水平与社区获得性肺炎严重程度和预后的相关性研究[J]. 中国医刊, 2020, 55(2): 195-199.
 - [16] 李莉红, 白璐, 王鹏. 急性加重期特发性间质性肺炎患者血清多配体蛋白聚糖 4 水平变化及其与近期预后的关系研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26(12): 49-53.
 - [17] BIRGITT G, ANNE-KATHRIN N, KATRIN R, et al. Prognostic and Pathogenic Role of Angiopoietin-1 and -2 in Pneumonia[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2018, 198(2): 220-231.
 - [18] LUO Q, NING P, ZHENG Y, et al. Serum suPAR and syndecan-4 levels predict severity of community-acquired pneumonia: a prospective, multi-centre study [J]. Crit Care, 2018, 22(1): 15.
- (收稿日期: 2021-01-08 修回日期: 2021-04-27)