

• 论 著 •

AECOPD 合并 II 型呼吸衰竭无创机械通气治疗患者
血清 APC、HO-1 水平的临床意义研究*吕 林, 沈春鹦, 刘 丽, 刘建红, 王海霞[△]

攀枝花市第二人民医院呼吸科, 四川攀枝花 617000

摘要:目的 探究急性加重期慢性阻塞性肺疾病(AECOPD)合并II型呼吸衰竭无创机械通气(NIV)治疗患者血清活化蛋白C(APC)、血红素氧合酶-1(HO-1)水平的临床意义。方法 选取2021年4月至2023年4月该院收治的265例AECOPD合并II型呼吸衰竭NIV治疗患者为研究组,另选取同期200例稳定期慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者及200例体检健康者作为稳定期COPD组、健康组,比较3组血清APC、HO-1水平。研究组接受NIV治疗后,根据其28d内预后情况分为预后不良组(40例)和预后良好组(225例),比较两组一般资料、实验室指标及血清APC、HO-1水平。采用多因素Logistic回归模型分析预后不良的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清APC、HO-1预测患者预后的效能。结果 相较于健康组,稳定期COPD组和研究组血清APC水平降低,HO-1水平升高($P < 0.05$);相较于稳定期COPD组,研究组血清APC水平降低,HO-1水平升高($P < 0.05$)。与预后良好组比较,预后不良组血清APC、pH、NIV前动脉血氧分压(PaO_2)降低,HO-1、动脉血二氧化碳分压(PaCO_2)、急性生理学和慢性健康状况评价II(APACHE II)评分升高($P < 0.05$)。多因素Logistic回归模型结果显示, PaCO_2 、APACHE II评分、HO-1升高是患者预后不良的危险因素($P < 0.05$),第1秒用力呼气容积占预计值百分比($\text{FEV}_1\%$)、第1秒用力呼气容积/用力肺活量(FEV_1/FVC)、 PaO_2 、APC、pH升高为其保护因素($P < 0.05$);绘制ROC曲线发现,两项指标联合检测预测AECOPD合并II型呼吸衰竭NIV治疗患者预后不良的曲线下面积、灵敏度、特异度依次为0.914、87.50%、94.22%,明显优于单项指标检测。结论 血清APC水平降低、HO-1水平升高与AECOPD合并II型呼吸衰竭NIV治疗患者的预后不良有关,血清APC联合HO-1检测对于上述患者的预后不良有较高的预测价值。

关键词:慢性阻塞性肺疾病急性加重期; II型呼吸衰竭; 无创机械通气; 活化蛋白C; 血红素氧合酶-1

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.24.004

中图法分类号:R446.1

文章编号:1673-4130(2024)24-2961-06

文献标志码:A

Clinical significance of serum APC and HO-1 levels in patients with AECOPD with type II
respiratory failure treated with non-invasive mechanical ventilation*LYU Lin, SHEN Chunying, LIU Li, LIU Jianhong, WANG Haixia[△]

Department of Respiratory, Panzhihua Second People's Hospital,

Panzhihua, Sichuan 617000, China

Abstract: **Objective** To explore the clinical significance of serum activated protein C (APC) and heme oxygenase-1 (HO-1) in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) with type II respiratory failure treated with non-invasive mechanical ventilation (NIV). **Methods** A total of 265 AECOPD patients with type II respiratory failure admitted to the Second People's Hospital of Panzhihua City from April 2021 to April 2023 were selected as the study group, and another 200 stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients and 200 healthy individuals were selected as the stable COPD group and healthy group. The serum APC and HO-1 levels of the three groups were compared. After receiving NIV treatment, the study group was divided into a poor prognosis group (40 cases) and a good prognosis group (225 cases) based on their prognosis within 28 days. General information, laboratory indicators, and serum APC and HO-1 levels were compared between the two groups. Multivariate Logistic regression model was used to analyze the influencing factors of poor prognosis. Receiver operating characteristic (ROC) curve was

* 基金项目:四川省医学(青年创新)科研课题(Q20050)。

作者简介:吕林,女,主治医师,主要从事呼吸衰竭方向的研究。 [△] 通信作者, E-mail:13932880@qq.com。

used to analyze the efficacy of serum APC and HO-1 in predicting patient prognosis. **Results** Compared with the healthy group, serum APC levels decreased in the stable COPD group, serum HO-1 levels increased ($P<0.05$). Compared with the stable COPD group, serum APC levels decreased in the study group, serum HO-1 levels increased ($P<0.05$). Compared with the good prognosis group, serum APC, pH, arterial oxygen partial pressure (PaO_2) before NIV decreased in the poor prognosis group, serum HO-1, arterial partial pressure of carbon dioxide (PaCO_2) levels, acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) II scores increased ($P<0.05$). The results of the multivariate Logistic regression model showed that PaCO_2 , APACHE II score and HO-1 elevated were risk factors for poor patient prognosis, while the Forced Expiratory Volume in 1 Second/excepted value (FEV1%Pred), forced expiratory volume in the first second/forced vital capacity (FEV1/FVC), PaO_2 , APC, pH elevated were protective factors ($P<0.05$). ROC curve results showed that the area under the curve, sensitivity and specificity of the combined detection of two indicators for predicting poor prognosis in AECOPD patients with type II respiratory failure treated with NIV were 0.914, 87.50% and 94.22% respectively, which were significantly better than those of single indicator detection. **Conclusion** The decrease of serum APC level and the increase of serum HO-1 level are relate to the poor prognosis of AECOPD patients with type II respiratory failure treated with NIV, detection of serum APC combine with HO-1 has relatively high predictive value for the poor prognosis of the patients.

Key words: acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; type II respiratory failure; non-invasive mechanical ventilation; activated protein c; heme oxygenase-1

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种常见呼吸系统疾病,特征为持续气流受限且呈进行性发展,病程长,易反复发作,急性加重是 COPD 患者就诊或住院的常见原因,急性加重期慢性阻塞性肺疾病(AECOPD)临床表现主要为呼吸相关症状恶化,如喘息、咳嗽、咯痰加重及痰液性质改变等,其致残率和致死率较高^[1]。II 型呼吸衰竭为 AECOPD 常见并发症之一,临床常采用无创机械通气(NIV)对此类患者进行治疗,可有效改善患者通气状况,但该病病情发展迅速,增大了治疗难度,仍有部分患者经 NIV 治疗后预后欠佳^[2-3]。在临床诊疗工作中发现,AECOPD 合并 II 型呼吸衰竭患者病情复杂、变化迅速、个体化差异比较大,以往血气参数、急性生理学和慢性健康状况评价 II (APACHE II)评分等传统评估指标特异性略显不足,故仍需探寻与 AECOPD 合并 II 型呼吸衰竭预后相关的新生物标志物应用于临床。有研究证实,凝血/纤溶功能变化与 COPD 病情和预后有关^[4]。此外,炎症反应也与 AECOPD 并发呼吸衰竭患者的预后密切相关^[5]。活化蛋白 C(APC)是一种活性多肽,具有改善组织供血能力,抑制微血管栓塞形成,降低炎症因子水平,保护组织免受损伤等作用^[6],其还与 COPD 患者凝血系统功能增强及纤溶系统功能减弱有关^[7]。血红素氧合酶-1(HO-1)为一种由 288 个氨基酸组成的可诱导型抗氧化酶,又称热休克蛋白 32,常表达于肺、心、肾、肝、脾等脏器组织的细胞微粒体中,可参与氧化应激损伤及炎症反应^[8]。有研究发现,COPD 患者气管黏膜内 HO-1 蛋白表达明显增强,且与 COPD 易感性、急性加重、肺功能等有关^[9]。本研究拟检测

APC、HO-1 在 AECOPD 合并 II 型呼吸衰竭经 NIV 治疗后患者外周血清中的水平,旨在探讨二者与 AECOPD 合并 II 型呼吸衰竭患者预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 4 月至 2023 年 4 月本院收治的 265 例 AECOPD 合并 II 型呼吸衰竭 NIV 治疗患者作为研究组,另选取同期 200 例稳定期 COPD 患者及 200 例体检健康者作为稳定期 COPD 组、健康组。研究组中,男 161 例,女 104 例;年龄(69.51 ± 5.27)岁。稳定期 COPD 组中,男 126 例,女 74 例;年龄(70.25 ± 5.19)岁。健康组中,男 114 例,女 86 例;年龄(69.33 ± 5.40)岁。3 组年龄和性别构成差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。纳入标准:(1) AECOPD 诊断标准符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021 年修订版)》^[10];(2) II 型呼吸衰竭诊断标准符合《内科学(第 9 版)》^[11];(3) AECOPD 合并 II 型呼吸衰竭患者均接受 NIV 治疗;(4) 年龄 18~80 岁,病历资料完整;(5) 认知功能正常;(6) 肝肾功能无障碍;(7) 患者或其家属签署知情同意书。排除标准:(1) 合并肺栓塞、间质性肺炎、肺结核、恶性肿瘤;(2) 基础疾病控制不佳;(3) 妊娠期或哺乳期女性;(4) 近期应用免疫抑制剂或纤溶药物;(5) 有严重胸外伤或气胸;(6) 有自身免疫性疾病;(7) 依从性较差;(8) 有乙醇滥用史;(9) 合并病毒感染、真菌感染。本研究经本院伦理委员会审批通过。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集患者的临床资料,包括 APACHE II 评分、第 1 秒用力呼气容积/用力肺活量

(FEV₁/FVC)、高血压、COPD 病程、住院时间、年龄、NIV 前动脉血氧分压(PaO₂)、动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)、机械通气史、吸烟史、性别、体质量指数、糖尿病、高血脂、pH、第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV₁%)等。

1.2.2 血清 APC、HO-1 水平检测 采集患者治疗前的空腹肘静脉血 3 mL,3 000 r/min 离心处理后分离血清,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清 APC、HO-1 水平。试剂盒分别购于上海恒雅生物科技有限公司、上海广锐生物科技有限公司。

1.2.3 治疗方法 研究组患者均行吸氧、纠正酸碱失衡、止咳平喘、抗感染、糖皮质激素等常规治疗,且实施 NIV 治疗。NIV 使用凯迪泰(北京)医疗科技有限公司生产的凯迪泰 FLEXO ST25 标准型无创呼吸机及充气式面罩,选择 S/T 模式,呼吸频率和氧流量分别为 10~20 次/分钟、3~5 L/min,呼气压力 4~5 cmH₂O,吸气压 12~15 cmH₂O,2 次/天,5 小时/次,连续治疗 14 d。出院后通过家庭型无创呼吸机继续治疗。

1.2.4 随访及分组 患者以电话及门诊复诊方式进行随访,电话随访频率每 3 天 1 次,门诊复诊频率每周 1 次,随访 28 d,根据其 28 d 预后情况分为预后不良组(40 例,死亡者)和预后良好组(225 例,存活者)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据处理及统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析;计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归模型分析预后的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 APC、HO-1 对患者预后的预测价值,联合检测采用并联方式。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组血清 APC、HO-1 水平比较 相较于健康组,稳定期 COPD 组和研究组血清 APC 水平明显降低(*P* < 0.05),HO-1 水平明显升高(*P* < 0.05);相较于稳定期 COPD 组,研究组血清 APC 水平明显降低(*P* < 0.05),HO-1 水平明显升高(*P* < 0.05)。见表 1。

2.2 预后良好组与预后不良组血清 APC、HO-1 水平比较 265 例 AECOPD 合并 II 型呼吸衰竭患者,

接受 NIV 治疗后出现预后不良 40 例,预后不良发生率为 15.09%(40/265)。与预后良好组比较,预后不良组血清 APC 水平降低(*P* < 0.05),HO-1 水平升高(*P* < 0.05)。见表 2。

2.3 单因素分析 预后良好组与预后不良组体质量指数、年龄、住院时间、性别、COPD 病程、糖尿病、高血压、吸烟史、高血脂、机械通气史占比比较,差异均无统计学意义(*P* > 0.05);与预后良好组比较,预后不良组 PaCO₂、APACHE II 评分升高(*P* < 0.05),FEV₁ %、FEV₁/FVC、pH、PaO₂ 降低(*P* < 0.05)。见表 3。

表 1 3 组血清 APC、HO-1 水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	<i>n</i>	APC	HO-1
健康组	200	456.77 ± 18.70	2.64 ± 0.65
稳定期 COPD 组	200	368.46 ± 23.64 *	5.02 ± 0.98 *
研究组	265	307.47 ± 15.66 * #	6.36 ± 1.49 * #
<i>F</i>		3 426.840	609.780
<i>P</i>		< 0.001	< 0.001

注:与健康组比较,* *P* < 0.05;与稳定期 COPD 组比较,# *P* < 0.05。

表 2 预后良好组与预后不良组血清 APC、HO-1 水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	<i>n</i>	APC	HO-1
预后良好组	225	318.89 ± 17.74	5.48 ± 1.15
预后不良组	40	243.21 ± 13.60	11.32 ± 2.19
<i>t</i>		25.685	-25.106
<i>P</i>		< 0.001	< 0.001

2.4 多因素 Logistic 回归模型分析 多因素 Logistic 回归模型结果显示,PaCO₂、APACHE II 评分、HO-1 水平升高是 AECOPD 合并 II 型呼吸衰竭 NIV 治疗患者预后不良的危险因素(*P* < 0.05),FEV₁ %、FEV₁/FVC、PaO₂、APC 水平、pH 升高为其保护因素(*P* < 0.05)。见表 4。

2.5 血清 APC、HO-1 联合检测对患者预后不良的预测价值 血清 APC、HO-1 联合检测预测 AECOPD 合并 II 型呼吸衰竭 NIV 治疗患者预后不良的曲线下面积(AUC)、灵敏度、特异度依次为 0.878、80.00%、84.89%,明显优于单项指标检测(*P* < 0.05)。见表 5。

表 3 单因素分析[$\bar{x} \pm s$ 或 *n*(%)]

项目	预后良好组(<i>n</i> = 225)	预后不良组(<i>n</i> = 40)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)	69.41 ± 5.66	70.08 ± 4.95	-0.702	0.483
COPD 病程(年)	12.36 ± 2.15	12.95 ± 1.98	-1.618	0.107
体质量指数(kg/m ²)	22.19 ± 2.74	22.76 ± 2.60	-1.221	0.223

续表 3 单因素分析[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

项目	预后良好组($n=225$)	预后不良组($n=40$)	t/χ^2	P
pH	7.29±0.13	7.18±0.06	5.247	<0.001
住院时间(d)	15.94±2.39	16.70±2.51	−1.839	0.067
PaCO ₂ (mmHg)	62.73±5.88	69.16±5.12	−6.490	<0.001
PaO ₂ (mmHg)	54.20±4.90	50.31±5.27	4.574	<0.001
APACHE II 评分(分)	26.80±4.13	33.47±5.10	−9.066	<0.001
FEV ₁ %	48.80±9.45	32.22±6.27	14.115	<0.001
FEV ₁ /FVC	53.47±10.46	41.28±8.19	6.995	<0.001
性别			0.356	0.551
女	90(40.00)	14(35.00)		
男	135(60.00)	26(65.00)		
高血压			0.732	0.392
无	156(69.33)	25(62.50)		
有	69(30.67)	15(37.50)		
糖尿病			0.271	0.603
无	161(71.56)	27(67.50)		
有	64(28.44)	13(32.50)		
高血脂			2.554	0.110
无	196(87.11)	31(77.50)		
有	29(12.89)	9(22.50)		
吸烟史			0.443	0.506
无	174(77.33)	29(72.50)		
有	51(22.67)	11(27.50)		
机械通气史			0.306	0.580
无	60(26.67)	9(22.50)		
有	165(73.33)	31(77.50)		

表 4 多因素 Logistic 回归模型分析

变量	赋值	B	SE	$Wald\ \chi^2$	P	OR	95% CI
PaCO ₂	连续性变量,原值输入	0.823	0.197	17.408	<0.001	2.278	1.440~3.121
PaO ₂	连续性变量,原值输入	−0.728	0.099	53.923	<0.001	0.483	0.396~0.524
APACHE II 评分	连续性变量,原值输入	0.617	0.210	8.621	0.003	1.854	1.182~2.695
APC	连续性变量,原值输入	−0.395	0.067	34.573	<0.001	0.674	0.585~0.701
HO-1	连续性变量,原值输入	0.753	0.191	15.533	<0.001	2.123	1.337~2.827
pH	连续性变量,原值输入	−0.700	0.081	72.102	<0.001	0.492	0.390~0.550
FEV ₁ %	连续性变量,原值输入	−0.428	0.044	93.050	<0.001	0.652	0.590~0.702
FEV ₁ /FVC	连续性变量,原值输入	−0.340	0.079	18.418	0.010	0.712	0.602~0.821

表 5 血清 APC、HO-1 联合检测对患者预后不良的预测价值

指标	灵敏度(%)	特异度(%)	最佳截断值	AUC	95% CI	约登指数
APC	65.01	88.41	279.29 ng/mL	0.786	0.703~0.870	0.534
HO-1	70.02	89.81	7.89 ng/mL	0.812	0.721~0.903	0.598
两项联合	80.00	84.89	—	0.878	0.811~0.946	0.817

注:—表示无数据。

3 讨 论

据统计,我国 40 岁以上人群 COPD 患病率高达 8.2%,其与自身因素与外界环境因素长期作用有关^[12]。AECOPD 指患者原有的咳嗽、咳痰量、呼吸困难超越常规的日间变化,急性发作,并需要对日常治疗方案做出相应改变^[13]。AECOPD 患者易并发呼吸衰竭,导致病死风险增加。NIV 在 AECOPD 合并 II 型呼吸衰竭治疗中具有重要作用,可调节患者体内酸碱平衡,改善通气状况,纠正呼吸衰竭。但因 AECOPD 合并 II 型呼吸衰竭的病情复杂,部分患者仍存在继续加重的风险,易导致预后不良^[14],故探寻可用于预测 AECOPD 合并 II 型呼吸衰竭预后不良的有效相关指标非常重要。

APC 为抗血栓丝氨酸蛋白酶之一,可抑制凝血系统异常,保护内皮细胞屏障,参与调节炎症反应,对于呼吸机相关肺损伤、酸吸入性肺损伤、高氧所致肺损伤等有不同程度的改善作用。相关研究显示,白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)在酸吸入性肺部损伤中发挥重要作用,而 APC 能降低 IL-8 和 TNF- α 水平,从而减轻对肺部的损害;APC 可通过改善凝血功能、减少肺泡蛋白质渗出以改善高潮气量所致的肺损伤;APC 还可通过阻止肺细胞外基质降解,调节炎症细胞水平,对败血症所致的肺损伤产生保护作用^[15]。另有研究显示,APC 在老年重症肺炎并发呼吸衰竭患者血清中呈低表达,并与病情程度关系密切,可作为评估预后的参考指标^[6]。本研究显示,与预后良好组比较,预后不良组血清 APC 水平明显降低,且多因素分析显示,APC 水平升高为 AECOPD 合并 II 型呼吸衰竭 NIV 治疗患者预后不良的保护因素,提示 APC 参与 AECOPD 合并 II 型呼吸衰竭的发生发展。进一步分析可知,当 AECOPD 并发 II 型呼吸衰竭时,体内炎症细胞浸润并激活,炎症因子大量释放,进一步损伤血管内皮细胞、肺泡上皮细胞,激活凝血系统,进而增加血栓形成风险^[16-17],而 APC 具有抗炎症和抗凝血功能,故 APC 水平越低者 28 d 死亡风险越大。

HO-1 为体内较为重要的氧化还原酶,生理状态下 HO-1 常以低水平存在于机体组织中,在氧化应激刺激下 HO-1 可高度表达,且 HO-1 水平可反映机体氧化应激程度^[18]。HO-1 生物学活性包括抗氧化、抗炎症反应、抗细胞凋亡、细胞保护、维持细胞稳态、免疫调节、调节血管内皮细胞生成等。相关研究表明,HO-1 表达上调可能导致肺部疾病病情进展^[19]。HO-1 对黏液高分泌、肺部损伤具有一定保护作用,肺组织暴露于氧化剂中时,抗氧化剂 HO-1 作为一种防御机制通常可表达上调,但 HO-1 过度表达亦可能引起潜在风险,如生物能量产生障碍所致的细胞自我毁

灭^[20]。有研究表明,随着病情加重及机体缺氧状态进一步恶化,老年 COPD 患者 HO-1 水平明显升高,且 HO-1 检测有助于 COPD 患者临床诊断和病情程度判断^[21]。本研究中,与预后良好组比较,预后不良组血清 HO-1 水平明显升高,这可能与预后不良患者抗氧化、抗炎防御机制受损有关。多因素 Logistic 回归模型分析显示,血清 HO-1 水平升高是患者预后不良的危险因素,表明 HO-1 参与 AECOPD 合并 II 型呼吸衰竭的发生发展。分析原因可能为,血清 HO-1 水平过度升高者,其防御机制受损,肺部氧化性 DNA 损伤及炎症损伤进一步加重,故预后越差^[22]。此外,PaCO₂、APACHE II 评分升高及 FEV₁%、FEV₁/FVC、pH、PaO₂ 降低也是患者预后不良的危险因素,目前 APACHE II 评分在危重患者预后评估中应用较为广泛,APACHE II 评分越高者病情越重;PaCO₂ 越高及 FEV₁%、FEV₁/FVC、PaO₂、血液 pH 越低者,肺部通气及呼吸功能紊乱程度越重,故预后越差^[17,23-24]。本研究进一步绘制 ROC 曲线发现,两项指标联合预测 AECOPD 合并 II 型呼吸衰竭 NIV 治疗患者预后不良的 AUC、灵敏度、特异度依次为 0.914、87.50%、94.22%,明显优于单项指标检测,说明 APC 联合 HO-1 检测对于预后不良有较高的预测价值。在 AECOPD 合并 II 型呼吸衰竭中,检测血清 APC、HO-1 水平并结合其他临床因素有助于识别高危患者,实施针对性干预措施,进而改善患者预后。

综上所述,血清 APC、HO-1 水平与 AECOPD 合并 II 型呼吸衰竭 NIV 治疗患者预后关系密切,血清 APC 水平越低、HO-1 水平越高者预后不良风险越大,且血清 APC 联合 HO-1 检测对于 AECOPD 合并 II 型呼吸衰竭 NIV 治疗患者的预后有较高的预测价值。

参考文献

- [1] RITCHIE A I, WEDZICHA J A. Definition, causes, pathogenesis, and consequences of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations[J]. Clin Chest Med, 2020, 41 (3): 421-438.
- [2] SCARAMUZZO G, OTTAVIANI I, VOLTA C A, et al. Mechanical ventilation and COPD: from pathophysiology to ventilatory management[J]. Minerva Med, 2022, 113 (3): 460-470.
- [3] 郑涛, 袁红, 黄彬彬, 等. 血清 IL-13、IL-17、IL-37 与慢性阻塞性肺疾病急性加重期无创机械通气患者预后不良的关系分析[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23 (9): 1696-1701.
- [4] HATİPOĞLU U, ABOUSSOUAN L S. Chronic hypercapnic respiratory failure and non-invasive ventilation in people with chronic obstructive pulmonary disease[J]. BMJ Med, 2022, 1(1): e000146.

[5] 王宏俊,褚庆霞,马大文,等. 炎症指标及 NLR、PLR、红细胞分布宽度水平检测对慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并Ⅱ型呼吸衰竭患者预后的预测价值[J]. 中国医药导报,2022,19(17):155-158.

[6] 陈永生,付斌,郑永先,等. 血清活化蛋白 C 及内皮素 1 和血管细胞黏附分子-1 对老年重症肺炎合并呼吸衰竭患者病情进展及预后评估的价值[J]. 临床急诊杂志,2022,23(7):494-497.

[7] GOOPTU B. Surfactant protein C mutations and familial pulmonary fibrosis: stuck in a loop on the scenic route [J]. Eur Respir J,2022,59(1):2102147.

[8] YACHIE A. Heme oxygenase-1 deficiency and oxidative stress:a review of 9 independent human cases and animal models[J]. Int J Mol Sci,2021,22(4):1514.

[9] 李巧荣,吴大玮,杨蕾,等. 慢性阻塞性肺疾病患者支气管黏膜活检标本中 HO-1 和 iNOS 的表达[J]. 中国老年学杂志,2011,31(14):2616-2618.

[10] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组,中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021 年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志,2021,44(3):170-205.

[11] 葛均波,徐永健,王辰. 内科学[M]. 9 版. 北京:人民卫生出版社,2018:135-141.

[12] 荣健,戈艳红,陈贵梅,等. 2010—2019 年中国 40 岁及以上成人慢性阻塞性肺疾病患病率的 meta 分析[J]. 现代预防医学,2020,47(13):2305-2309.

[13] COTTON S,DEVEREUX G,ABBAS H,et al. Use of the oral beta blocker bisoprolol to reduce the rate of exacerbation in people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD):a randomised controlled trial (BICS)[J]. Trials,2022,23(1):307.

[14] BEMAND T J,CHATOOR R,NATALE P,et al. Acetazolamide for metabolic alkalosis complicating respiratory failure with chronic obstructive pulmonary disease or obesity hypoventilation syndrome:a systematic review [J]. Thorax,2023,78(10):1004-1010.

[15] LIU B,CHENG Y,WU Y,et al. Emodin improves alveolar hypercoagulation and inhibits pulmonary inflammation in LPS-provoked ARDS in mice via NF-κB inactivation [J]. Int Immunopharmacol,2020,88(11):107020.

[16] ZHANG Y,TAN X,HU S,et al. Relationship between systemic immune-inflammation index and risk of respiratory failure and death in COPD:a retrospective cohort study based on the MIMIC-IV database[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis,2024,19(2):459-473.

[17] 李润萍,王优,贾鹏. 血清 C 反应蛋白和 D-二聚体水平与慢性阻塞性肺疾病急性加重期伴Ⅱ型呼吸衰竭患者无创机械通气治疗预后的相关性研究[J]. 临床内科杂志,2023,40(5):326-329.

[18] CHIANG S K,CHEN S E,CHANG L C. The role of HO-1 and its crosstalk with oxidative stress in cancer cell survival[J]. Cells,2021,10(9):2401.

[19] XU H,WEN Q,XU X,et al. Induction of heme oxygenase-1 antagonizes PM2. 5-induced pulmonary VEGFA expression through regulating HIF-1α[J]. J Biochem Mol Toxicol,2023,37(12):e23494.

[20] RYTER S W. Heme oxygenase-1: an anti-inflammatory effector in cardiovascular, lung, and related metabolic disorders[J]. Antioxidants (Basel),2022,11(3):555.

[21] DU Y,ZHANG H,XU Y,et al. Association among genetic polymorphisms of GSTP1, HO-1, and SOD-3 and chronic obstructive pulmonary disease susceptibility[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis,2019,14(9):2081-2088.

[22] JO H G,PARK C,LEE H,et al. Inhibition of oxidative stress induced-cytotoxicity by coptisine in V79-4 Chinese hamster lung fibroblasts through the induction of Nrf-2 mediated HO-1 expression[J]. Genes Genomics,2021,43(1):17-31.

[23] WANG J,SHANG H,YANG X,et al. Procalcitonin, C-reactive protein, PaCO₂, and noninvasive mechanical ventilation failure in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation[J]. Medicine (Baltimore),2019,98(17):e15171.

[24] LEE H W,LEE J K,LEE M G,et al. Risk factors of rapid FEV₁ decline in a real-world chronic obstructive pulmonary disease cohort[J]. Respiration,2022,101(12):1078-1087.

(收稿日期:2024-02-02 修回日期:2024-07-20)

(上接第 2960 页)

[14] LIANG Z W,YU J,GU D M,et al. M2-phenotype tumour-associated macrophages upregulate the expression of prognostic predictors MMP14 and INHBA in pancreatic cancer [J]. J Cell Mol Med,2022,26(5):1540-1555.

[15] XIONG Y,ZHANG J,SHI L,et al. NOGO-B promotes EMT in lung fibrosis via MMP14 mediates free TGF-beta1 formation[J]. Oncotarget,2017,8(41):71024-71037.

[16] LIANG B,XIAO T,LONG J,et al. Hydrogen sulfide alleviates myocardial fibrosis in mice with alcoholic cardiomyopathy by downregulating autophagy[J]. Int J Mol Med,2017,40(6):1781-1791.

[17] LIU Y,FAN Y,LI J,et al. Combination of LCZ696 and ACEI further improves heart failure and myocardial fibrosis after acute myocardial infarction in mice[J]. Biomed Pharmacother,2021,133:110824.

[18] ALONSO-HERRANZ L,SAHÚN-ESPAÑOL Á,PAREDES A,et al. Macrophages promote endothelial-to-mesenchymal transition via MT1-MMP/TGFβ1 after myocardial infarction[J]. Elife,2020,9:e57920.

(收稿日期:2024-02-02 修回日期:2024-08-05)