

• 论 著 •

支气管扩张并发肺部感染患者血清 HIF-1 α 、IL-11 的表达及临床意义

李 瑾¹, 李玉霞^{2 Δ} , 瞿明奎¹

黄冈市第三人民医院:1. 呼吸与危重症医学科;2. 儿科, 湖北黄冈 438000

摘要:目的 探讨支气管扩张并发肺部感染患者血清缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、白细胞介素-11(IL-11)水平及其临床意义。方法 选取该院诊治的 94 例支气管扩张并发肺部感染患者作为感染组,另以同期 86 例单纯支气管扩张患者作为疾病对照组,86 例体检健康者作为健康对照组。感染组根据支气管扩张程度分为轻扩张组(30 例)、中扩张组(47 例)及重扩张组(17 例),根据肺部感染程度分为轻感染组(18 例)、中感染组(64 例)及重感染组(12 例)。采用酶联免疫吸附试验检测血清中 HIF-1 α 、IL-11 水平;采用 Pearson 相关分析 HIF-1 α 与 IL-11 水平的相关性;采用受试者工作特征曲线分析血清 HIF-1 α 、IL-11 水平对支气管扩张并发肺部感染的诊断价值。结果 感染组血清 HIF-1 α 、IL-11 水平高于疾病对照组、健康对照组,而疾病对照组 HIF-1 α 、IL-11 水平高于健康对照组($P < 0.05$)。轻扩张组、中扩张组及重扩张组 HIF-1 α 、IL-11 水平逐次升高($P < 0.05$)。轻感染组 HIF-1 α 、IL-11 水平低于中、重感染组,中感染组 HIF-1 α 、IL-11 水平低于重感染组($P < 0.05$)。感染组患者血清 HIF-1 α 与 IL-11 水平呈正相关($r = 0.799, P < 0.001$)。HIF-1 α 、IL-11 及二者联合诊断支气管扩张并发肺部感染的曲线下面积(AUC)分别为 0.856、0.917、0.947;HIF-1 α 、IL-11 及二者联合诊断支气管扩张并发肺部重度感染的 AUC 分别为 0.857、0.831、0.931。结论 支气管扩张并发肺部感染患者血清中 HIF-1 α 、IL-11 水平升高,HIF-1 α 、IL-11 均与肺部感染及支气管扩张程度有关,并有助于支气管扩张并发肺部感染的早期诊断。

关键词:支气管扩张; 肺部感染; 缺氧诱导因子-1 α ; 白细胞介素-11

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.11.017

中图法分类号:R562.2

文章编号:1673-4130(2023)11-1364-05

文献标志码:A

Expression and clinical significance of serum HIF-1 α and IL-11 in patients with bronchiectasis complicated with pulmonary infection

LI Jin¹, LI Yuxia^{2 Δ} , QU Mingkui¹

1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine; 2. Department of Pediatrics, Huanggang Third People's Hospital, Huanggang, Hubei 438000, China

Abstract: Objective To investigate the serum levels of hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) and interleukin-11 (IL-11) in patients with bronchiectasis complicated with pulmonary infection and their clinical significance. **Methods** A total of 94 patients with bronchiectasis complicated with pulmonary infection were selected as the infection group, 86 patients with bronchiectasis alone were selected as the disease control group, and 86 healthy people were selected as the healthy control group. The infection group was divided into mild bronchiectasis group (30 cases), moderate bronchiectasis group (47 cases) and severe bronchiectasis group (17 cases) according to the degree of bronchiectasis. According to the degree of pulmonary infection, the infection group was divided into mild infection group (18 cases), moderate infection group (64 cases) and severe infection group (12 cases). The serum levels of HIF-1 α and IL-11 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between HIF-1 α and IL-11 levels. The receiver operating characteristic curve was used to analyze the diagnostic value of serum HIF-1 α and IL-11 levels for bronchiectasis complicated with pulmonary infection. **Results** The serum levels of HIF-1 α and IL-11 in the infection group were higher than those in the disease control group and the healthy control group, while the levels of HIF-1 α and IL-11 in the disease control group were higher than those in the healthy control group ($P < 0.05$). The levels of HIF-1 α and IL-11 in the mild bronchiectasis group, the moderate bronchiectasis group and the severe bronchiectasis group increased gradually ($P < 0.05$). The mild infection group had significantly lower levels of HIF-1 α and IL-11 than the moderate and severe infection groups, and the moderate infection group had significantly lower levels of HIF-1 α and IL-11 than the severe infection group ($P < 0.05$).

The serum levels of HIF-1 α and IL-11 were positively correlated in the infection group ($r = 0.799, P < 0.001$). The area under the curve (AUC) of HIF-1 α , IL-11 and their combination in the diagnosis of bronchiectasis complicated with pulmonary infection was 0.856, 0.917 and 0.947, respectively. The AUC of HIF-1 α , IL-11 and their combination in the diagnosis of bronchiectasis complicated with severe pulmonary infection were 0.857, 0.831 and 0.931, respectively. **Conclusion** The serum levels of HIF-1 α and IL-11 are increased in patients with bronchiectasis complicated with pulmonary infection. HIF-1 α and IL-11 are related to the degree of pulmonary infection and bronchiectasis, and are helpful for the early diagnosis of bronchiectasis complicated with pulmonary infection.

Key words: bronchiectasis; pulmonary infection; hypoxia-inducible factor-1 α ; interleukin-11

支气管扩张属于肺部疾病,其特征是支气管异常、永久性、不可逆的扩张,并伴随着持续的气道炎症、慢性咳嗽和分泌过多的黏稠分泌物^[1]。由于黏稠分泌物及痰栓在气道内堵塞,导致气道狭窄,影响痰液排除,易发生肺部感染,而肺部感染又会使气道内炎症反应加重,从而加重患者病情,重者可引起呼吸衰竭^[2]。此外,支气管扩张的临床疗效又受到肺部感染所致免疫炎症反应影响,导致患者生存质量降低。因此,探究能够用于预测支气管扩张并发肺部感染严重程度的早期诊断分子标志物,对临床尽早干预有重要意义。缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)属于缺氧信号的转导中心,可对肺泡上皮细胞产生损伤^[3]。HIF-1 α 通常在炎症反应中上调,通过调节相关靶基因表达,进而促进炎症发展^[4]。在机体正常生理状态下白细胞介素(IL)-11几乎不表达,而在机体炎症部位其表达升高,IL-11在调节肺部感染期间的组织损伤和炎症反应中至关重要^[5]。既往研究显示,IL-11在小鼠气道中的水平升高导致气道重塑、炎症发生,在结核分枝杆菌感染的小鼠模型中IL-11也被证实能够引起肺部炎症^[6]。鉴于HIF-1 α 、IL-11在炎症中的重要作用,而HIF-1 α 、IL-11在支气管扩张并发肺部感染中

的水平变化尚不清楚。本研究旨在探讨支气管扩张并发肺部感染患者血清中HIF-1 α 、IL-11水平并分析其与病情严重程度的关系,以期为该病早期诊断及分子机制研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年5月至2021年2月本院诊治的94例支气管扩张并发肺部感染患者为感染组,年龄19~70岁,支气管扩张诊断符合《成人支气管扩张症诊治专家共识(2012版)》中的相关标准^[7],并结合CT、胸片诊断结果确诊。支气管扩张并发肺部感染临床症状符合《内科学》中有关规定^[8],临床主要表现为发热、咳嗽及咳痰等,肺部闻及湿性啰音,白细胞计数或中性粒细胞计数升高,提示肺部存在浸润性炎症反应。另以同期86例单纯支气管扩张患者作为疾病对照组,86例体检健康者为健康对照组,3组一般资料比较,差异无统计学意义($P < 0.05$),具有可比性,见表1。排除标准:(1)呼吸衰竭;(2)伴有胶质瘤、肺癌等肿瘤;(3)合并其他部位感染;(4)伴有凝血功能障碍;(5)妊娠。本研究经医院伦理委员会批准,患者及其家属了解本研究内容且签署知情同意书。

表1 3组一般资料比较

组别	n	男/女(n/n)	年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	体重指数($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	糖尿病(n)	高血压(n)
感染组	94	55/39	54.92 \pm 8.40	23.28 \pm 4.54	16	20
疾病对照组	86	46/40	53.86 \pm 9.72	22.72 \pm 3.65	8	15
健康对照组	86	43/43	54.25 \pm 8.64	22.90 \pm 3.38	6	8
F/ χ^2		1.332	0.327	0.485	2.024	2.904
P		0.514	0.722	0.616	0.081	0.086

1.2 疾病严重程度评估 感染组患者肺部感染程度评估采用肺部感染评分(CPIS)^[9]并分为轻感染组(6~<8分)18例,中感染组(8~<10分)64例,重感染组(10~12分)12例。

感染组患者支气管扩张程度的评估使用支气管扩张程度指数(BSD)^[10],30例轻度扩张患者作为轻扩张组(0~<5分),47例中度扩张患者作为中扩张组(5~<9分),17例重度扩张患者作为重扩张组(≥ 9 分)。

1.3 血清 HIF-1 α 、IL-11 水平检测 感染组、疾病对照组在入院后次日,健康对照组在体检当天采集空腹外周静脉血 10 mL,离心后取上层血清,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒检测血清 HIF-1 α 、IL-11 水平,ELISA 试剂盒货号分别为 H307-2、H009-2,由南京建成生物工程研究所提供,严格按配套说明书操作。

1.4 统计学处理 采用 SPSS24.0 软件进行数据处理和分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组

间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;HIF-1 α 与 IL-11 的相关性采用 Pearson 相关进行分析;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 HIF-1 α 、IL-11 水平对支气管扩张并发肺部感染的诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组患者血清 HIF-1 α 、IL-11 水平比较 感染组血清 HIF-1 α 、IL-11 水平高于疾病对照组、健康对照组,而疾病对照组 HIF-1 α 、IL-11 水平高于健康对照组($P < 0.05$),见表 2。

表 2 3 组患者血清 HIF-1 α 、IL-11 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	<i>n</i>	HIF-1 α	IL-11
健康对照组	86	10.18 ± 2.14	5.72 ± 1.28
疾病对照组	86	26.74 ± 3.08 ^a	15.39 ± 2.96 ^a
感染组	94	35.40 ± 6.93 ^{ab}	23.93 ± 4.63 ^{ab}
<i>F</i>		678.975	680.625
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与健康对照组比较,^a $P < 0.05$;与疾病对照组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.2 不同支气管扩张程度患者血清 HIF-1 α 、IL-11 水平比较 轻扩张组 HIF-1 α 、IL-11 水平低于中、重扩张组,中扩张组 HIF-1 α 、IL-11 水平低于重扩张组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

2.3 不同肺部感染程度患者血清 HIF-1 α 、IL-11 水平比较 轻感染组 HIF-1 α 、IL-11 水平低于中、重感染组,中感染组 HIF-1 α 、IL-11 水平低于重感染组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

2.4 感染组患者血清 HIF-1 α 与 IL-11 水平的相关

性分析 感染组患者血清 HIF-1 α 与 IL-11 水平呈正相关($r = 0.799, P < 0.001$)。

表 3 不同支气管扩张程度患者血清 HIF-1 α 、IL-11 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	<i>n</i>	HIF-1 α	IL-11
轻扩张组	30	32.37 ± 6.58	21.25 ± 4.27
中扩张组	47	35.61 ± 6.96 ^a	24.34 ± 4.52 ^a
重扩张组	17	40.17 ± 7.46 ^{ab}	27.53 ± 5.57 ^{ab}
<i>F</i>		6.910	10.274
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与轻扩张组比较,^a $P < 0.05$;与中扩张组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.5 HIF-1 α 、IL-11 诊断支气管扩张患者并发肺部感染的 ROC 曲线 HIF-1 α 、IL-11 及二者联合诊断支气管扩张并发肺部感染的曲线下面积(AUC)分别为 0.856(95% CI 0.797 ~ 0.914)、0.917(95% CI 0.875 ~ 0.958)、0.947(95% CI 0.915 ~ 0.978)。HIF-1 α 、IL-11 及二者联合诊断支气管扩张并发肺部重度感染的 AUC 分别为 0.857(95% CI 0.746 ~ 0.967)、0.831(95% CI 0.719 ~ 0.944)、0.931(95% CI 0.873 ~ 0.989),见表 5。

表 4 不同肺部感染程度患者血清 HIF-1 α 、IL-11 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	<i>n</i>	HIF-1 α	IL-11
轻感染组	18	29.79 ± 5.23	17.54 ± 3.45
中感染组	64	34.92 ± 6.95 ^a	24.91 ± 4.86 ^a
重感染组	12	46.37 ± 9.38 ^{ab}	28.29 ± 5.02 ^{ab}
<i>F</i>		20.589	23.693
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与轻感染组比较,^a $P < 0.05$;与中感染组比较,^b $P < 0.05$ 。

表 5 HIF-1 α 、IL-11 诊断支气管扩张并发肺部感染的效能

项目	指标	AUC	最佳临界值(pg/mL)	灵敏度(%)	特异度(%)	95%CI
肺部感染	HIF-1 α	0.856	31.35	72.30	93.00	0.797 ~ 0.914
	IL-11	0.917	20.70	75.50	96.50	0.875 ~ 0.958
	HIF-1 α + IL-11	0.947	—	83.00	96.50	0.915 ~ 0.978
肺部重度感染	HIF-1 α	0.857	41.30	83.30	85.40	0.746 ~ 0.967
	IL-11	0.831	26.67	91.70	68.30	0.719 ~ 0.944
	HIF-1 α + IL-11	0.931	—	100.00	74.40	0.873 ~ 0.989

注:—为此项无数据。

3 讨 论

支气管扩张通常表现为痰多、呼吸困难、咳嗽、疲劳、体重减轻、喘息和呼吸短促^[11]。支气管感染是支气管扩张的最常见原因,病原体感染肺部组织后,感染部位会释放酶和炎症细胞因子,使感染部位损伤加重,并造成气道的不连续性损伤^[12]。肺部感染是支气管扩张常见的一种感染类型,该病治疗效果有限,常反复发作,难以控制,同时存在耐药性问题,严重降低患者生活质量,甚至增加患者病死率^[2]。因此,积极筛选能够预测支气管扩张并发肺部感染病情严重程

度的生物标志物,早期进行抗感染治疗,对病情发展控制,促进患者恢复有重要意义。

HIF-1 是一种异二聚体蛋白,由 HIF-1 α 亚基、HIF-1 β 亚基组成,对调节氧稳态至关重要,HIF-1 的活性主要受 HIF-1 α 的调节,而 HIF-1 α 稳定性受氧浓度调节^[4]。缺氧时,HIF-1 α 与 HIF-1 β 形成完整的 HIF-1 复合物,然后识别缺氧反应元件以控制靶基因表达,而其所调控靶基因涉及炎症反应、血管生成、细胞增殖等重要过程^[13]。值得注意的是,HIF-1 α 是炎症反应的核心调控因子,可以通过调控炎症靶基因表

达及与致炎因子(血管内皮生长因子、前列腺素 2)共同介导炎症,而免疫细胞又通过 HIF-1 α 通路参与炎症过程^[14]。HIF-1 α 可在免疫炎症、细菌感染、巨噬细胞代谢、病毒感染等炎症性疾病中检测到^[3]。有关慢性阻塞性肺疾病的研究显示,患者血清中 HIF-1 α 水平升高,且病情加重患者的 HIF-1 α 水平高于稳定患者,HIF-1 α 与该病严重程度、炎症反应激活、气道重塑加剧密切相关^[15]。然而,HIF-1 α 在支气管扩张并发肺部感染中的作用报道较少。本研究结果显示,感染组 HIF-1 α 水平升高,提示 HIF-1 α 参与肺部感染过程。近年来研究证实,HIF-1 α 可以促进炎症因子如 IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等表达,参与炎症性疾病过程。韩朋等^[16]的研究显示,在 H1N1 病毒感染的小鼠中检测到 HIF-1 α 水平升高,而小鼠经 HIF-1 α 抑制剂干预后,HIF-1 α 及炎症因子水平 IL-6、TNF- α 水平降低。本研究中轻扩张组、中扩张组及重扩张组 HIF-1 α 水平依次升高,且轻感染组、中感染组及重感染组中 HIF-1 α 水平也呈不断升高趋势,提示随着病情加重,肺功能受损,患者缺氧情况逐渐加重,在缺氧环境诱导下 HIF-1 α 水平升高,HIF-1 α 可能通过诱导炎症因子表达,促进炎症加重,推动肺部感染进程,加剧肺功能障碍,加重病情进展,有作为诊断支气管扩张并发肺部重度感染分子标志物的潜能。

IL 细胞因子家族是一组多效性因子,包括 IL-11 等成员,该家族的信号传导涉及众多受体,但都需要结合 gp130。研究发现 IL-11 具有极强的免疫调节功能,还是炎症、肺纤维化和上皮功能障碍的重要因子。有关骨肉瘤的研究显示,缺氧显著诱导 U2OS 细胞中 IL-11 水平增加,同时有时间依赖性,能够促进骨肉瘤发生发展^[17]。TRABER 等^[18]的研究显示,未感染的小鼠肺中 IL-11 保持在较高水平,细菌感染只会使其水平略微升高,表明 IL-11 可能在感染期间发挥作用。早期研究表明,人肺中 IL-11 水平升高与病毒感染和一系列纤维炎症性疾病有关;在小鼠模型中,用抗体靶向 IL-11 可以阻止和逆转肺纤维化和炎症反应^[5]。此外,IL-11 还在关节炎、急性胰腺炎、胰腺癌、慢性心力衰竭、乳腺癌等炎症性疾病或癌症中异常表达^[19]。本研究结果显示,感染组 IL-11 水平高于疾病对照组、健康对照组,提示 IL-11 水平与肺部感染发生有关,早期 IL-11 水平可以用于诊断感染性疾病的发生。在慢性炎症性气道疾病中,严重哮喘患者的上皮细胞中 IL-11 水平升高,且与哮喘严重程度相关;哮喘患者气道中 Th17 细胞因子增加,可诱导哮喘患者的支气管纤维细胞、支气管上皮细胞、嗜酸性粒细胞分泌 IL-11^[5]。本研究通过对感染组患者支气管扩张程度进行分析发现,轻扩张组中 IL-11 水平低于中、重扩张组,中扩张组 IL-11 水平又低于重扩张组;对肺部感染程度分析结果显示,轻感染组 IL-11 水平低于中感染组,而中感染组 IL-11 水平低于重感染组,提示 IL-11

与肺部感染严重程度及支气管扩张程度有关,且 IL-11 水平有助于鉴别支气管扩张并发肺部感染的严重程度。

既往研究显示,HIF-1 α 在早期能够维持机体适应缺氧环境,而长期持续缺氧将导致 HIF-1 α 水平升高,进而引起气道组织重塑;同时 HIF-1 α 介导相关信号通路增加炎症因子的分泌,从而共同参与气道组织结构^[20]。另外,本研究通过 Pearson 相关分析发现,感染组患者血清 HIF-1 α 与 IL-11 水平呈正相关($r=0.799, P<0.001$),提示 HIF-1 α 、IL-11 可能在支气管扩张并发肺部感染中存在相互调控机制,加重炎症反应,推动肺部感染进展。ROC 曲线结果显示,HIF-1 α 、IL-11 诊断支气管扩张并发肺部感染的 AUC 为 0.856、0.917,说明支气管扩张患者血清 HIF-1 α 水平对肺部感染的诊断有一定价值,但二者单独诊断的灵敏度较低,分别为 72.30%、75.50%。HIF-1 α 与 IL-11 联合诊断的 AUC 为 0.947,特异度为 96.50%,灵敏度为 83.00%,优于 HIF-1 α 、IL-11 单独检测结果,提示 HIF-1 α 联合 IL-11 有作为临床诊断支气管扩张并发肺部感染的分子标志物。本研究进一步分析了 HIF-1 α 、IL-11 及二者联合诊断支气管扩张并发肺部重度感染的效能,结果显示二者联合诊断的 AUC 为 0.931,优于单一指标检测结果。

综上所述,支气管扩张并发肺部感染患者血清中 HIF-1 α 、IL-11 水平升高,HIF-1 α 、IL-11 均与支气管扩张程度及肺部感染严重程度有关,二者联合对患者支气管扩张并发肺部感染、肺部重度感染诊断价值较高。本研究结果将有助于临床上诊断支气管扩张患者是否发生肺部感染或感染严重程度,并有助于支气管扩张发病机制的探究。

参考文献

- [1] VIDAILLAC C, YONG V F L, JAGGI T K, et al. Gender differences in bronchiectasis: a real issue [J]. *Breathe*, 2018, 14(2):108-121.
- [2] 刘胜华, 林宇斌, 仲艾芳, 等. 肺泡灌洗对支气管扩张并发肺部感染患者炎症因子、肺功能及血气分析的影响 [J]. *现代预防医学*, 2019, 46(1):116-120.
- [3] LI R L, HE L Y, ZHANG Q, et al. HIF-1 α is a potential molecular target for herbal medicine to treat diseases [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14(1):4915-4949.
- [4] 赵思涵, 李红艳. 低氧诱导因子 1 α 在炎症中的作用研究进展 [J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(22):2809-2814.
- [5] NG B, COOK S A, SCHAFF S. Interleukin-11 signaling underlies fibrosis, parenchymal dysfunction, and chronic inflammation of the airway [J]. *Exp Mol Med*, 2020, 52(12):1871-1878.
- [6] METCALFE R D, PUTOCZKI T L, GRIFFIN M D W. Structural understanding of interleukin 6 family cytokine signaling and targeted therapies: focus on interleukin 11 [J]. *Front Immunol*, 2020, 11(1):1424. (下转第 1373 页)

- al and metabolic status[J]. *Endocr J*, 2019, 66(12):1039-1046.
- [7] XU F F, CHEN Y Q, WANG N, et al. Bacteria-derived recombinant human ANGPTL8/betatrophin significantly increases the level of triglyceride[J]. *Protein J*, 2019, 38(4):472-478.
- [8] 卢冰, 王苏, 洪霞飞, 等. 血清 Betatrophin 水平与妊娠期糖尿病的相关性研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2018, 26(1):46-49.
- [9] 梅青青, 孙忻. Betatrophin 与 PCOS 相关性的研究进展[J]. *生殖医学杂志*, 2022, 31(5):707-710.
- [10] NAVAEIAN M, ASADIAN S, AHMADPOUR-YAZDI H, et al. ANGPTL8 roles in proliferation, metabolic diseases, hypothyroidism, polycystic ovary syndrome, and signaling pathways[J]. *Mol Biol Rep*, 2021, 48(4):3719-3731.
- [11] PERDOMO C M, GÓMEZ-AMBROSI J, BECERRIL S, et al. Role of ANGPTL8 in NAFLD improvement after bariatric surgery in experimental and human obesity[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(23):12945-12958.
- [12] WANG D M, FENG D, WANG Y H, et al. Angiopoietin-like protein 8/leptin crosstalk influences cardiac mass in youths with cardiometabolic risk: the BCAMS study[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 12:788549.
- [13] SU X, ZHANG G M, CHENG Y, et al. New insights into ANGPTL8 in modulating the development of cardio-metabolic disorder diseases[J]. *Mol Biol Rep*, 2021, 48(4):3761-3771.
- [14] HUANG Y, CHEN X, CHEN X H, et al. Angiopoietin-like protein 8 in early pregnancy improves the prediction of gestational diabetes[J]. *Diabetologia*, 2018, 61(3):574-580.
- [15] HASSAN A B, SALIH S F, HASSAN I I, et al. Circulating betatrophin in relation to metabolic, inflammatory parameters, and oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2019, 13(1):458-463.
- [16] BINI S, D'ERASMO L, DI COSTANZO A, et al. The interplay between angiopoietin-like proteins and adipose tissue: another piece of the relationship between adiposopathy and cardiometabolic diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2):742-757.
- [17] XIE X M, GAO H J, WU S M, et al. Increased cord blood betatrophin levels in the offspring of mothers with gestational diabetes[J]. *PLoS One*, 2016, 11(5):e0155646.
- [18] MARTINEZ-PEREZ B, EJARQUE M, GUTIERREZ C, et al. Angiopoietin-like protein 8 (ANGPTL8) in pregnancy: a brown adipose tissue-derived endocrine factor with a potential role in fetal growth[J]. *Transl Res*, 2016, 178:1-12.
- (收稿日期:2022-09-19 修回日期:2023-01-26)
-
- (上接第 1367 页)
- [7] 蔡柏蔷, 何权瀛, 高占成, 等. 成人支气管扩张症诊治专家共识(2012 版)[J/CD]. *中华危重症医学杂志(电子版)*, 2012, 5(5):20-30.
- [8] 葛均波, 徐永建. 内科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2013:42.
- [9] 王月平, 尹飞飞, 赵国厚, 等. 血清 CRP、IL-6、PCT 在支气管扩张症合并肺部感染中的表达水平及意义[J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(9):1350-1354.
- [10] 高永华, 崔娟娟, 刘绍霞, 等. 支气管扩张症严重程度的评价[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2017, 40(1):58-61.
- [11] LU D, CHAI W, GAO X, et al. Interventional treatment of bronchiectasis macrosomia based on multirow CT tomography monitoring[J]. *J Healthc Eng*, 2021, 2021:9116765.
- [12] DE CAMARGO A A, DE CASTRO R A S, VIEIRA R P, et al. Systemic inflammation and oxidative stress in adults with bronchiectasis: association with clinical and functional features[J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2021, 76:e2474.
- [13] MORRIS D R, QU Y, AGRAWAL A, et al. HIF-1 α modulates core metabolism and virus replication in primary airway epithelial cells infected with respiratory syncytial virus[J]. *Viruses*, 2020, 12(10):1088.
- [14] 王慧星, 史可梅. 低氧诱导因子-1 α 在相关慢性疾病发病中作用的研究进展[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2019, 27(9):708-711.
- [15] 郭韦倩, 左秀萍, 张美, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者血清 HIF-1 α 水平的变化及临床意义[J]. *西部医学*, 2021, 33(11):1622-1627.
- [16] 韩朋, 朱召芹, 张万菊, 等. H1N1 病毒感染小鼠模型中 HIF-1 α 对炎症因子表达影响的作用研究[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2018, 38(7):494-499.
- [17] 杨腾蛟, 李虎进, 王盼, 等. 缺氧诱导骨肉瘤 U2OS 细胞分泌 IL-11 的机制研究[J]. *局解手术学杂志*, 2019, 28(9):691-694.
- [18] TRABER K E, DIMBO E L, SYMER E M, et al. Roles of interleukin-11 during acute bacterial pneumonia[J]. *PLoS One*, 2019, 14(8):e0221029.
- [19] MARONI P, BENDINELLI P, FERRARETTO A, et al. Interleukin 11 (IL-11): role(s) in breast cancer bone metastases[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(6):659.
- [20] 李新, 努尔阿米娜·铁力瓦尔迪, 穆清爽. MicroRNA-199a-5p 和 HIF-1 α 在慢性阻塞性肺疾病上皮细胞中的表达及相关性[J]. *国际检验医学杂志*, 2020, 41(7):821-825.
- (收稿日期:2022-09-12 修回日期:2023-01-30)