

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.17.005

自血疗法对慢阻肺稳定期大鼠治疗效果 及对 MMP-9 和 TIMP-1 水平的影响*

郭健樟 刘健红 廖慧丽 凌 燕 龙文杰

(广州中医药大学第一临床医学院 广东 广州 510000)

摘要 目的: 分析自血疗法对慢阻肺稳定期大鼠治疗效果及对 MMP-9 和 TIMP-1 水平的影响。**方法:** 将 30 只大鼠随机分成正常对照组、慢性阻塞性肺疾病(COPD)模型组和自血疗法组,每组 10 只。除正常对照组,其余大鼠采用熏香烟联合气道内灌注大肠杆菌内毒素建立慢阻肺稳定期大鼠模型。正常对照组和 COPD 模型组大鼠给予生理盐水治疗,自血疗法组给予穴位注射自体血液治疗。比较各组大鼠一般症状、肺功能、血清炎症因子、血清基质金属蛋白酶-9(MMP-9)和金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1)水平以及肺组织中 MMP-9 和 TIMP-1 水平。**结果:** 与正常对照组相比,COPD 模型组大鼠的肺功能受损,体重、低 0.3s 用力呼气量(FEV0.3s)、用力肺活量(FVC)、FEV0.3s/FVC(%)和呼气峰流速(PEF)均明显降低($P<0.05$),血清白介素-2(IL-2)、白介素-6(IL-6)、C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、MMP-9 和 TIMP-1 表达水平,呼吸频率以及肺组织中 MMP-9 和 TIMP-1 表达水平均明显升高($P<0.05$)。与 COPD 组相比,自血疗法组大鼠体重、FEV0.3s、FVC、FEV0.3s/FVC(%)和 PEF 均明显升高($P<0.05$),血清 IL-2、IL-6、CRP、PCT、MMP-9 和 TIMP-1 表达水平,呼吸频率以及肺组织中 MMP-9 和 TIMP-1 表达水平均明显降低($P<0.05$)。**结论:** 自血疗法可通过改善大鼠炎症反应程度,降低血清及肺组织中 MMP-9 和 TIMP-1 表达水平,达到改善或缓解大鼠肺慢阻症状的作用。

关键词: 自血疗法;慢性阻塞性肺病;稳定期;C 反应蛋白;降钙素原

中图分类号: R-33;R563 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2022)17-3225-04

Therapeutic Effect of Autohemotherapy on Stable COPD Rats and Its Effect on the Levels of MMP-9 and TIMP-1*

GUO Jian-zhang, LIU Jian-hong, LIAO Hui-li, LING Yan, LONG Wen-jie

(First Clinical School of Medicine, Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong, 510000, China)

ABSTRACT Objective: To analyze the therapeutic effect of autohemotherapy on stable COPD rats and its effect on the levels of MMP-9 and TIMP-1. **Methods:** Thirty rats were randomly divided into normal control group, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) model group and Autohemotherapy group, with 10 rats in each group. In addition to the normal control group, the rest of the rats were treated with cigarette smoking combined with *E. coli* endotoxin to establish stable COPD model. Rats in the normal control group and COPD model group were treated with normal saline, while rats in the Autohemotherapy group were treated with acupoint injection of autologous blood. The general symptoms, lung function, serum inflammatory factors, serum levels of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) and the levels of MMP-9 and TIMP-1 in lung tissue were compared. **Results:** Compared with the normal control group, the lung function of COPD model group was impaired, such as body weight, forced expiratory volume (fev0.3s), forced vital capacity (FVC), fev0.3s/FVC (%) and peak expiratory flow (PEF) were significantly decreased ($P<0.05$). The levels of serum interleukin-2 (IL-2), interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), MMP-9 and TIMP-1 were significantly increased ($P<0.05$). Compared with the COPD group, the body weight, fev0.3s, FVC, fev0.3s/FVC (%) and PEF of the rats in the Autohemotherapy group were significantly increased ($P<0.05$), and the expression levels of IL-2, IL-6, CRP, PCT, MMP-9 and TIMP-1 in serum, respiratory rate and the expression levels of MMP-9 and TIMP-1 in lung tissue were significantly decreased ($P<0.05$). **Conclusion:** Autohemotherapy can improve or alleviate the symptoms of COPD by improving the degree of inflammatory reaction and reducing the expression levels of MMP-9 and TIMP-1 in serum and lung tissue.

Key words: Autohemotherapy; Chronic obstructive pulmonary disease; Stable period; C-reactive protein; Procalcitonin

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R563 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)17-3225-04

* 基金项目:广东省基础与应用基础研究基金项目(2020A1515110520);广东省中医药局科研项目(20212061)

作者简介:郭健樟(1996-),男,硕士,住院医师,研究方向:中医内科、老年病相关,电话:18813967188,E-mail: G474674643@163.com

(收稿日期:2022-03-03 接受日期:2022-03-30)

前言

慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)简称肺慢阻,是一种呼吸系统常见病与多发病,其特征是持续存在呼吸系统症状和不完全可逆的气流受限或阻塞,具有患病率高、复发率高、死亡率高、病程长、并发症、预后不佳等特点,严重威胁患者身心健康,给患者家庭造成经济负担^[1-3]。目前 COPD 已成为世界第四大致病原因,随着全球环境的变化及社会人口老龄化加速,COPD 的发病率和致死率呈逐渐上升的趋势^[4]。临床上 COPD 的诱发因素较多,主要为吸烟、粉尘、感染等,其中,吸烟被认为是最主要的危险因素^[5,6]。COPD 多为老年患者,且多处于疾病稳定期,迄今为止,关于 COPD 的具体发病机制尚未完全明确,临床上尚无根治之法,药物治疗仍是 COPD 的主要治疗方式之一^[7-9]。自血疗法是近几年兴起的一种治疗手段,是放血疗法、穴位注射疗法和针刺疗法的结合,其作用机制可能是人体血液内含有多种抗体、激素、微量元素和酶等,经穴位注入后,可对人体产生一种非特异性刺激,进而促进人体释放更多的免疫球蛋白、乙酰胆碱等活性物质,达到增强机体免疫力,拮抗炎性因子释放等的作用^[10-12]。本文就自血疗法对慢阻肺稳定期大鼠 IL-2、IL-6、CRP、MMP-9 及 PCT 表达水平的影响及相关机制进行分析,结果如下。

1 材料与方法

1.1 研究动物

1.1.1 主要试剂和仪器 大肠杆菌内毒素购自美国 SIGMA;戊巴比妥钠购自上海斯信生物科技有限公司;白细胞介素-2(IL-2)、白细胞介素-6(IL-6)、C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)ELISA 试剂盒购自上海信帆生物科技有限公司;基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1)ELISA 试剂盒购自武汉伊莱瑞特生物科技有限公司。

1.1.2 实验动物 SPF 级健康 Wistar 大鼠 30 只,体重 180~220 g,购自陕西省医学实验动物中心。将所有大鼠均饲养在温度 20~25℃,相对湿度为 40~60%,每天光照 12h,适应性喂养一周后开始实验。研究过程按照动物伦理相关内容开展动物实验。

1.1.3 模型建立与分组处理方法 将大鼠随机分成空白对照组、COPD 模型组和自血疗法组,每组 10 只。采用熏香烟联合气道内灌注大肠杆菌内毒素建立慢阻肺稳定期大鼠模型。将 COPD 模型组和自血疗法组大鼠放置于熏烟箱内,每天被动吸烟 2 次(1 支/次,30 min/次,上午和下午固定时间各 1 次),连续熏烟 30 天。第 1 天和第 14 天,COPD 模型组和自血疗法组大鼠采用乙醚麻醉后,于呼吸道内滴注大肠杆菌毒素混合液

(大肠杆菌毒素:生理盐水=1:1 混)代替被动吸烟。空白对照组大鼠正常呼吸空气,第 1 天和第 14 天麻醉后于呼吸道内滴注等量生理盐水。经上述处理形成慢阻肺后,各组大鼠继续饲养 14 d 后达到稳定期,即完成 COPD 模型建立^[13-15]。

造模成功后,空白对照组和 COPD 模型组大鼠每天分别给予生理盐水灌胃处理 1 次,灌胃剂量为 10 mL/kg。自血疗法组大鼠于第 17 天开始给予自血穴位注射治疗,每次对双侧肺俞穴和双侧肾腧穴轮流取穴、注射,即从大鼠眼眶静脉丛取适量自体血,每个穴位给予 0.4 mL 自体血注射,隔天注射 1 次,共治疗 6 次。

1.2 正常观察指标与评价方法

1.2.1 一般形态学观察 治疗后,观察各组大鼠的呼吸、毛发、活动量、体重及饮食等变化。

1.2.2 大鼠肺功能测定 各组大鼠经腹腔注射 30 mg/kg 戊巴比妥钠麻醉后,取仰卧位,暴露器官后于颈正中部位将器官切开,插入连接后三通管的气管插管后固定。然后,采用动物肺功能呼吸系统评价大鼠的肺功能,主要评测指标包括低 0.3 s 用力呼气量(FEV0.3 s)、用力肺活量(FVC)和呼气峰流速(PEF)。

1.2.3 血清炎症因子检测 肺功能测量完毕后,撤除三通管,暴露肺部,采用无菌注射器从大鼠心脏取出 5 mL 血液,以 3500 r/min 离心 10 min 后取血清,于 -20℃ 低温保存。采用 ELISA 法测定血清中 IL-2、IL-6、CRP 和 PCT 的含量,严格按照试剂盒说明书步骤进行操作。

1.2.4 血清 MMP-9 及 TIMP-1 检测 采用 ELISA 法测定血清中 MMP-9 和 TIMP-1 的含量,严格按照试剂盒说明书步骤进行操作。

1.2.5 肺组织 MMP-9 及 TIMP-1 检测 断颈处死大鼠后,取肺组织,剪碎、裂解后,测定蛋白浓度,并用 ELISA 测定肺组织中 MMP-9 和 TIMP-1 的含量。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 20.0 统计学软件对数据进行统计学分析,计量资料以均数±标准差表示,以 t 检验作差异显著性分析。 $P<0.05$ 为方差有统计学意义。

2 结果

2.1 一般形态学观察

正常对照组大鼠活动良好,毛发光泽度好,呼吸频率稳定,体重逐渐增加,无呼吸道分泌物。COPD 大鼠行动迟缓,活动量减少,毛发脱落,呼吸道有分泌物,呼吸频率显著增高($P<0.05$),体重明显低于正常对照组($P<0.05$)。与 COPD 模型组相比,自血疗法组大鼠上述症状明显减轻,体重和呼吸频率明显变好,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 各组大鼠体重及呼吸频率比较(n=10)

Table 1 Comparison of body weight and respiratory rate of rats in each group (n=10)

Groups	Before experiment		After the experiment	
	Weight(g)	Respiratory rate (beats/min)	Weight (g)	Respiratory rate (beats/min)
Normal control group	198.1±12.3	97±5	330.2±13.5	97±6
COPD model group	198.9±12.1	97±7	260.5±14.6 ^a	128±6 ^a
Autohemotherapy group	197.8±12.2	96±6	301.8±12.4 ^{bc}	110±3 ^{bc}

Note: Compared with normal control group, ^a $P<0.05$ compared with COPD model group, ^b $P<0.05$. The same below.

2.2 大鼠肺功能测定

($P<0.05$)。与模型组相比, 自血疗法组大鼠 FEV0.3s、FVC、与正常对照组相比, COPD 模型组大鼠 FEV0.3s、FVC、FEV0.3s/ FVC(%) 和 PEV 均显著升高, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。与正常对照组相比, COPD 模型组大鼠 FEV0.3s、FVC、FEV0.3s/ FVC(%) 和 PEV 均明显降低, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。

表 2 各组大鼠肺功能比较(n=10)

Table 2 Comparison of lung function of rats in each group (n=10)

Groups	FEV0.3s(mL)	FVC(mL)	FEV0.3s/ FVC(%)	PEV(mL/s)
Normal control group	5.50±0.80	5.84±0.75	94.03±2.86	48.53±4.66
COPD model group	3.18±0.71 ^a	3.80±0.53 ^a	82.84±7.26 ^a	26.16±3.04 ^a
Autohemotherapy group	4.63±0.61 ^{bc}	5.30±0.49 ^c	87.09±4.10 ^{bc}	34.66±3.89 ^{bc}

2.3 血清炎症因子检测

模型组相比, 自血疗法组大鼠血清 IL-2、IL-6、CRP 和 PCT 均显著降低, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。与正常对照组相比, COPD 模型组大鼠血清 IL-2、IL-6、CRP 和 PCT 均明显升高, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。与

表 3 各组大鼠血清炎症因子表达量比较(n=10)

Table 3 Comparison of the expression levels of serum inflammatory factors in each group of rats (n=10)

Groups	IL-2(ng/mL)	IL-6(ng/mL)	CRP(ng/mL)	PCT(ng/mL)
Normal control group	2.01±0.54	447.94±32.80	776.24±38.10	2.87±0.41
COPD model group	4.30±0.51 ^a	524.01±33.03 ^a	1030.71±43.15 ^a	10.04±0.44 ^a
Autohemotherapy group	2.43±0.48 ^{bc}	451.41±27.54 ^{bc}	860.27±27.83 ^{bc}	6.03±0.40 ^{bc}

2.4 血清 MMP-9 及 TIMP-1 检测

组相比, 自血疗法组大鼠血清 MMP-9 和 TIMP-1 均显著降低, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。与正常对照组相比, COPD 模型组大鼠血清 MMP-9 和 TIMP-1 均明显升高, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。与模型

表 4 各组大鼠血清 MMP-9 和 TIMP-1 表达量比较(n=10)

Table 4 Comparison of the expressions of serum MMP-9 and TIMP-1 in each group of rats (n=10)

Groups	MMP-9(ng/mL)	TIMP-1(ng/mL)
Normal control group	12.52±0.34	0.73±0.05
COPD model group	27.14±2.76 ^a	1.22±0.03 ^a
Autohemotherapy group	15.64±0.98 ^{bc}	0.87±0.07 ^{bc}

2.5 肺组织 MMP-9 及 TIMP-1 检测

型组相比, 自血疗法组大鼠肺组织中 MMP-9 和 TIMP-1 均显著降低, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。与正常对照组相比, COPD 模型组大鼠肺组织中 MMP-9 和 TIMP-1 均明显升高, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。与模

表 5 各组大鼠肺组织中 MMP-9 和 TIMP-1 表达量比较(n=10)

Table 5 Comparison of MMP-9 and TIMP-1 expression in lung tissue of rats in each group (n=10)

Groups	MMP-9(ng/mL)	TIMP-1(ng/mL)
Normal control group	7.33±0.72	0.72±0.05
COPD model group	13.01±1.68 ^a	1.13±0.09 ^a
Autohemotherapy group	9.18±0.68 ^{bc}	0.80±0.07 ^{bc}

3 讨论

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是以气流受限和持续存在呼吸系统症状为主要特征的慢性肺部常见疾病, 是一种累及气道、肺实质、肺血管乃至全身的慢性炎症性疾病, 好发于 40 岁以上人群, 具有较高的致病率和致死率^[16-18]。迄今为止, COPD 的作

用机制尚无定论。COPD 主要是自身因素和多种环境因素长期相互作用的结果, 其致病机制可能与免疫失衡、炎症反应、蛋白酶 / 抗蛋白酶失衡、氧化应激、细胞凋亡 / 组织重构、气道黏液过度分泌、营养状况不佳等密切相关^[19-21]。目前临床上针对 COPD 尚无高效、特异的治疗手段, 仍以缓解症状、减少急性期发作、降低不良反应等为治疗目的。研究证实, 中医在 COPD 的

治疗过程中疗效显著,优势独特^[22,23]。自血疗法又称自血注穴位疗法,是指抽取患者自身少量静脉血,即刻注入其自体穴位的一种通过非特异性刺激治疗疾病的方法,副作用小、作用持久。自血疗法起源于苏联,因疗效显著,经过临床的研究和推广,被用于多种疾病的治疗^[24,25]。近年来,自血疗法用于 COPD 的治疗被广泛关注和认可。

研究表明,COPD 患者普遍存在机体免疫功能异常^[26]。IL-2 是目前研究最多、发展最快的一种白细胞介素,也是一种重要的体液免疫调节因子。其由 T 淋巴细胞亚群 Th1 细胞分泌,通过与细胞表面的 IL-2 受体结合促进 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、NK 细胞的增殖、分化,促进抗体合成、分泌等参与炎症反应。IL-6 是由单核巨噬细胞、辅助性 T 细胞等多种细胞产生一种具有多种生物学活性的刺激因子,病理状态下,其浓度升高可引起免疫性病理损伤。其中,IL-6 在 COPD 患者体内高表达可有助于高分泌状态的形成。CRP 是一种肝脏合成的急性时相蛋白,一般在炎症或感染发生后 4~6 h 内急速升高,48 h 达到高峰,附载于病原体表面,诱导补体产生,参与免疫反应。CRP 常作为一种评价炎症、感染严重程度的客观指标。PCT 是无激素活性的降钙素的前肽物之一,正常生理状态下,不表达或低表达,当炎症或感染发生后其表达水平显著升高。研究证明^[27-30],COPD 处于炎症期时,患者机体体内以上 4 项指标水平均呈显著增加,且表达水平与患者患病严重程度呈正比,本研究将自血疗法应用于 COPD 大鼠治疗后,可明显改善机体炎症反应^[29]。本研究治疗组大鼠血清中 IL-2、IL-6、CRP 和 PCT 的含量较模型组显著降低,证明自血疗法可通过降低 COPD 大鼠体内炎症反应,促进机体免疫力的恢复,与上述文献^[27-30]结果一致。

蛋白酶/抗蛋白酶失衡是引起 COPD 的机制之一。MMP-9 是细胞外基质降解的主要蛋白酶,其主要参与肺泡基质的破坏,引起肺泡腔增大,肺泡弹性回缩力降低,气体滞留。MMP-9 可通过趋化炎性细胞聚集,增加肺组织炎性反应,导致肺组织进一步破坏,加剧气流阻塞。TIMPs 是一组低分子量糖蛋白,可通过阻碍 MMPs 酶原自我激活,并与 MMP-9 催化中心的锌离子结合形成稳定的复合体,抑制 MMPs 的活性。已有相关研究表明:在正常生理状况下,MMP-9 和 TIMP-1 处于相对平衡的状态,而 COPD 患者痰液、血液中 MMP-9 和 TIMP-1 的表达量均明显升高,待患者肺功能得到改善后,二者表达量均显著降低^[31,32]。在本研究中,给予 COPD 大鼠自血疗法治疗后,大鼠血清中 MMP-9 及 TIMP-1 的表达水平显著降低,表明大鼠, MMP-9 和 TIMP-1 的失衡状态及肺功能均显著改善,与上述文献^[31,32]研究结果一致。

综上所述,自血疗法可通过改善大鼠炎性反应程度,降低血清及肺组织中 MMP-9 和 TIMP-1 表达水平,改善或缓解大鼠的肺慢阻症状。MMP-9 和 TIMP-1 的水平调节可能是自血疗法的治疗机制,本研究为自血疗法应用于 COPD 患者治疗提供了一定理论依据,但临床治疗效果、作用机制等亟待进一步研究和论证。

参考文献(References)

- [1] Wang Z, Locantore N, Haldar K, et al. Inflammatory Endotype-associated Airway Microbiome in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Clinical Stability and Exacerbations: A Multicohort Longitudinal Analysis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 203(12): 1488-1502
- [2] Wouters EF, Posthuma R, Koopman M, et al. An update on pulmonary rehabilitation techniques for patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2020, 14(2): 149-161
- [3] Yang YL, Xiang ZJ, Yang JH, et al. Association of β -blocker use with survival and pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(46): 4415-4422
- [4] 陈华萍,甘志新,刘刚,等.慢性阻塞性肺疾病的合并症/并发症的发病率和病死率分析[J]. *中华肺部疾病杂志(电子版)*, 2021, 14(4): 417-421
- [5] Hikichi M, Mizumura K, Maruoka S, et al. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) induced by cigarette smoke [J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(Suppl 17): S2129-S2140
- [6] Chen H, Liu X, Gao X, et al. Epidemiological evidence relating risk factors to chronic obstructive pulmonary disease in China: A systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2021, 16(12): e0261692
- [7] Esther A Boudewijns, Giridhara R Babu, Sundeep Salvi, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: a disease of old age? [J]. *J Glob Health*, 2018, 8(2): 020306
- [8] MacLeod M, Papi A, Contoli M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation fundamentals: Diagnosis, treatment, prevention and disease impact[J]. *Respirology*, 2021, 26(6): 532-551
- [9] Vasques F, Camporota L, Barrett NA. Nonantibiotic Pharmacological Treatment of Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2020, 41(6): 842-850
- [10] Zeng J, Tang Z, Zhang Y, et al. Ozonated autohemotherapy elevates PPAR- γ expression in CD4+ T cells and serum HDL-C levels, a potential immunomodulatory mechanism for treatment of psoriasis[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(1): 349-359
- [11] Huang C, Chen C, Zhou R, et al. A systematic review and meta-analysis of acupoint autohemotherapy and western medicine therapy in treating chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Complement Ther Clin Pract*, 2021, 43: 101336
- [12] Yu L, Buttgerit T, Stahl Skov P, et al. Immunological effects and potential mechanisms of action of autologous serum therapy in chronic spontaneous urticaria [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019, 33(9): 1747-1754
- [13] 胡万福,刘明,杨燕,等.清肺保元胶囊对 COPD 模型大鼠气道炎症的抑制作用及对 NLRP3 信号通路的影响 [J]. *中国药房*, 2021, 32(03): 309-313
- [14] Guo Z, Liu L, Li S, et al. Effect of BDNF on airway inflammation in a rat model of COPD[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(4): 1116
- [15] Ghorani V, Boskabady MH, Khazdair MR, et al. Experimental animal models for COPD: a methodological review[J]. *Tob Induc Dis*, 2017, 15: 25
- [16] Ritchie AI, Wedzicha JA. Definition, Causes, Pathogenesis, and Consequences of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations[J]. *Clin Chest Med*, 2020, 41(3): 421-438
- [17] Varmaghani M, Dehghani M, Heidari E, et al. Global prevalence of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis[J]. *East Mediterr Health J*, 2019, 25(1): 47-57

- undergoing transcatheter aortic valve replacement [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2021, 97(1): E154-E160
- [17] Polikandrioti M, Panoutsopoulos G, Tsami A, et al. Assessment of quality of life and anxiety in heart failure outpatients [J]. *Arch Med Sci Atheroscler Dis*, 2019, 4: e38-e46
- [18] Aust K, Neringa B. Insights into therapeutic targets and biomarkers using integrated multi-'omics' approaches for dilated and ischemic cardiomyopathies[J]. *Integrative Biology*, 2021(5): 5
- [19] Hoffman M, Palioura D, Kyriazis ID, et al. Cardiomyocyte Krüppel-Like Factor 5 Promotes De Novo Ceramide Biosynthesis and Contributes to Eccentric Remodeling in Ischemic Cardiomyopathy[J]. *Circulation*. 2021, 143(11): 1139-1156
- [20] Crisafulli A, Pagliaro P, Roberto S, et al. Diabetic Cardiomyopathy and Ischemic Heart Disease: Prevention and Therapy by Exercise and Conditioning[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(8): 2896
- [21] Richardson TD, Kanagasundram AN, Stevenson WG. Epicardial Ablation of Ventricular Tachycardia in Ischemic Cardiomyopathy[J]. *Card Electrophysiol Clin*, 2020, 12(3): 313-319
- [22] Stefanelli G, Labia C, Meli M, et al. Surgical Treatment of Ischemic Dilative Cardiomyopathy by Ventricular Restoration[J]. *Surg Technol Int*, 2021, 38: 305-313
- [23] Bjwa B, Raca B, Cmla C, et al. Angiotensin II type 1 receptor blocker telmisartan inhibits the development of transient hypoxia and improves tumour response to radiation [J]. *Cancer Letters*, 2020, 493: 31-40
- [24] 周瑞雪, 乔世斌, 屈超, 等. β 受体阻滞剂对老年慢性心力衰竭合并慢性阻塞性肺病患者死亡风险的影响[J]. *中华老年医学杂志*, 2021, 40(12): 1522-1525
- [25] Corbalan R, Bassand JP, Illingworth L, et al. Analysis of Outcomes in Ischemic vs Nonischemic Cardiomyopathy in Patients With Atrial Fibrillation: A Report From the GARFIELD-AF Registry [J]. *JAMA Cardiol*. 2019, 4(6): 526-548
- [26] Fan Y, Jin L, Wu Y, et al. Effects of metoprolol on serum inflammatory factors and myocardial ischemia in rats modeled with coronary heart disease [J]. *American Journal of Translational Research*, 2021, 13(4): 2518-2527
- [27] Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group [J]. *JAMA*, 2000, 283(10): 1295-1302
- [28] Li D, Li Y, Lin M, et al. Effects of Metoprolol on Periprocedural Myocardial Infarction After Percutaneous Coronary Intervention (Type 4a MI): An Inverse Probability of Treatment Weighting Analysis[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 746988
- [29] Norhayati MN, Shaiful Bahari I, Zaharah S, et al. Metoprolol for prophylaxis of postoperative atrial fibrillation in cardiac surgery patients: systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ Open*, 2020, 10(10): e038364
- [30] 李琰, 苙葶葶, 益心汤治疗缺血性心脏病心力衰竭 30 例[J]. *河南中医*, 2021, 41(5): 736-741

(上接第 3228 页)

- [18] Fang L, Gao P, Bao H, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in China: a nationwide prevalence study[J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(6): 421-430
- [19] Wang C, Zhou J, Wang J, et al. Progress in the mechanism and targeted drug therapy for COPD [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 248
- [20] Brandsma CA, Van den Berge M, Hackett TL, et al. Recent advances in chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis: from disease mechanisms to precision medicine[J]. *J Pathol*, 2020, 250(5): 624-635
- [21] Li P, Han J, Zhang D, et al. Effects of dexmedetomidine on oxidative stress and inflammatory response in lungs during mechanical ventilation in COPD rats[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(2): 1219-1224
- [22] 王坤, 郭思佳, 封继宏, 等. 中医治疗慢性阻塞性肺疾病常见并发症研究进展[J]. *西部中医药*, 2021, 34(03): 149-152
- [23] 仇军, 周继朴, 高才达, 等. 五子养亲汤治疗 COPD 稳定期肺脾两虚、痰浊内蕴证的临床观察 [J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(02): 311-315
- [24] Huang C, Chen C, Zhou R, et al. A systematic review and meta-analysis of acupoint autohemotherapy and western medicine therapy in treating chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Complement Ther Clin Pract*, 2021, 43: 101336
- [25] He S, Chen W, Xia J, et al. Effects of ozone autohemotherapy on blood VEGF, TGF- β and PDGF levels after finger replantation[J]. *Ann Palliat Med*, 2020, 9(5): 3332-3339
- [26] Cho WK, Lee CG, Kim LK. COPD as a Disease of Immunosenescence[J]. *Yonsei Med J*, 2019, 60(5): 407-413
- [27] Shuai He, Su Tang. The efficacy of cat score, serum IL-6, IL-18 and CC16 on the prognosis of moderate and severe copd patients(Article) [J]. *Acta Microscopica*, 2019, 28(5): 1083-1088
- [28] Pizzini Alex, Lunger Fabian, Sahanic Amra, et al. Diagnostic and Prognostic Value of Inflammatory Parameters Including Neopterin in the Setting of Pneumonia, COPD, and Acute Exacerbations [J]. *COPD*, 2017, 14(3): 298-303
- [29] Huang C, Chen C, Zhou R, et al. A systematic review and meta-analysis of acupoint autohemotherapy and western medicine therapy in treating chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Complement Ther Clin Pract*, 2021, 43: 101336
- [30] Vassiliou AG, Vitsas V, Kardara M, et al. Study of inflammatory biomarkers in COPD and asthma exacerbations[J]. *Adv Respir Med*, 2020, 88(6): 558-566
- [31] Li H, Shi K, Zhao Y, et al. TIMP-1 and MMP-9 expressions in COPD patients complicated with spontaneous pneumothorax and their correlations with treatment outcomes [J]. *Pak J Med Sci*, 2020, 36(2): 192-197
- [32] 潘娜, 陈乾华, 辛丽云, 等. 痰上清液 MMP-9、TIMP-1 与慢性阻塞性肺疾病气道炎症的关系[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(09): 2221-2223