

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.24.008

• 临床研究 •

COPD 合并肺间质纤维化患者临床特点
及血清 TGF- β 1、CTGF、TNF- α 检测意义分析

李 宁 陈 谨 何耀红 朱 婧 呼 玮

(首都医科大学附属复兴医院呼吸科 北京 100040)

摘要 目的:分析慢性阻塞性肺疾病(COPD)合并肺间质纤维化(PF)患者临床特点及血清转化生长因子- β 1(TGF- β 1)、结缔组织生长因子(CTGF)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)检测意义。**方法:**选取2020年1月~2022年1月我院收治的80例COPD患者为研究对象,根据是否合并PF分为COPD合并PF组($n=35$)和COPD组($n=45$),分析临床表现、肺功能、血气分析、胸部X线片、胸部CT及高分辨CT(HRCT)结果,检测血清TGF- β 1、CTGF、TNF- α 水平,并采用ROC曲线分析血清TGF- β 1、CTGF、TNF- α 水平对COPD合并PF的预测效能。**结果:**COPD合并PF患者的临床症状位于两种单病之间,肺功检查表现为混合性通气功能障碍,DLco弥散量多表现为中重度减低,血气分析显示低氧血症较明显,胸部X线片和胸部CT具有两病的特点。COPD合并PF组血清TGF- β 1、CTGF、TNF- α 水平均显著高于COPD组($P<0.05$);ROC曲线分析显示,血清TGF- β 1、CTGF、TNF- α 水平联合诊断COPD合并PF的敏感度为96.00%,AUC为0.894,均高于单独检测($P<0.05$)。**结论:**COPD合并PF患者具有COPD和PF临床表现融合的特点,使得原来单一的疾病表现不典型而有其独特的临床表现,为疾病诊断、治疗提供了依据,且其血清TGF- β 1、CTGF、TNF- α 水平呈高表达,对COPD合并PF具有一定预测价值。

关键词:慢性阻塞性肺疾病;肺间质纤维化;临床特点;血清转化生长因子- β 1;结缔组织生长因子;肿瘤坏死因子- α

中图分类号:R563;R392.32 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2022)24-4644-04

Clinical Characteristics of Patients with COPD and Pulmonary Fibrosis
and Detection Significance of Serum TGF- β 1, CTGF and TNF- α

LI Ning, CHEN Jin, HE Yao-hong, ZHU Jing, HU Wei

(Department of Respiratory Medicine, Fuxing Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing, 100040, China)

ABSTRACT Objective: To analyze the clinical characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and pulmonary fibrosis (PF), and the detection significance of serum transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1), connective tissue growth factor (CTGF) and tumor necrosis factor- α (TNF- α). **Methods:** A total of 80 patients with COPD admitted to the hospital from January 2020 to January 2022 were selected as the study subjects. They were divided into COPD with PF group ($n=35$) and COPD group ($n=45$) according to the presence or absence of PF. The clinical manifestations, pulmonary function, blood gas analysis, chest X-ray film, chest CT and HRCT results were analyzed. Serum TGF- β 1, CTGF and TNF- α levels were detected. ROC curve was used to analyze the predictive performance of serum TGF- β 1, CTGF and TNF- α levels for PF in COPD. **Results:** The clinical symptoms of patients with COPD and PF were between the two diseases. Pulmonary function test showed mixed ventilation dysfunction, while DLco diffusing capacity showed moderate to severe reduction. Blood gas analysis showed obvious hypoxemia. Chest X-ray film and chest CT showed characteristics of the two diseases. Serum TGF- β 1, CTGF and TNF- α levels in the COPD with PF group were significantly higher than those in the COPD group ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the sensitivity and AUC of serum TGF- β 1, CTGF and TNF- α levels in combined diagnosis of COPD complicated with PF were 96.00% and 0.894, higher than those of single diagnosis ($P<0.05$). **Conclusion:** Patients with COPD and PF have clinical manifestations of both COPD and PF, which makes the manifestation of each disease atypical, forming unique clinical manifestation, thereby providing a basis for the diagnosis and treatment of the disease. Serum TGF- β 1, CTGF and TNF- α levels are high in patients with COPD and PF, suggesting that these indicators can be used to predict COPD complicated with PF.

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease; Pulmonary fibrosis; Clinical characteristic; Serum transforming growth factor- β 1; Connective tissue growth factor; Tumor necrosis factor- α

Chinese Library Classification(CLC): R563; R392.32 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)24-4644-04

作者简介:李宁(1973-),女,本科,副主任医师,研究方向:肺部感染性疾病,

电话:010-88062271, E-mail: liningess@163.com

(收稿日期:2022-06-28 接受日期:2022-07-24)

前言

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是气流受限特征的肺部疾病,这种临床表现为慢性咳嗽、气喘及呼吸困难等症状^[1]。而肺间质纤维化(pulmonary fibrosis, PF)即是指的由各种原因引起的肺间质的结构出现了纤维增生,导致肺间质出现了纤维化的表现^[2]。COPD合并PF原因不明,有研究认为,反复气道炎症和肺间质免疫复合物沉积是主要原因^[3]。PF是机体对炎症的修复反应,COPD进程中,慢性炎症及有害物质吸入有炎症递质作用,在气道慢性损伤和修复过程中发生PF,可阻碍气流,加速了COPD发展进程^[4]。传统观点认为,COPD、PF在临床表现和病理特征上是两种不同疾病,尤其是肺气肿和PF被认为是两种独立的、不能共存的病理状态^[5]。近年来,随影像学技术的开展,COPD合并PF引起临床重视,国内外已证实两者同时存在。且当COPD合并PF时,肺组织受损,可加速病情恶化^[6]。基于此,本研究进一步分析COPD合并PF患者临床特点,旨在提高对COPD合并PF的认识及COPD与PF间关系。此外,血清转化生长因子- β 1(Transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)、结缔组织生长因子(Human connective tissue growth factor, CTGF)、肿瘤坏死因子- α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α)是参与纤维化的重要细胞因子,可促成纤维细胞增殖、胶原分泌,并有抑制金属蛋白酶的作用^[7]。但目前三者在COPD合并PF发展过程中的作用尚不明确,因此本研究旨在进一步分析探讨,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年1月~2022年1月我院收治的80例COPD患者为研究对象。诊断标准:COPD符合《慢性阻塞性肺疾病

诊断指南》^[8]中诊断标准;PF诊断符合《特发性肺纤维化诊治指南》^[9]中诊断标准。根据是否合并PF分为COPD合并PF组($n=35$)和COPD组($n=45$)。COPD合并PF组:男20例,女15例,年龄40~75岁,平均(57.23 ± 6.55)岁;COPD病程1~8年,平均(4.23 ± 0.56)年。COPD组:男26例,女19例,年龄40~72岁,平均(58.19 ± 6.62)岁;COPD病程1~9年,平均(4.36 ± 0.60)年。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 临床特点 均详细问诊及体格检查,观察呼吸系统症状/体征变化,并行X线胸片、CT及肺功能和血气分析检查,对可疑病变区域行HRCT检查。

1.2.2 血清TGF- β 1、CTGF、TNF- α 水平测定 入院时第1d取空腹外周静脉血5 mL,在3000 r/min下离心15 min,采用酶联免疫吸附试验(ELISA,试剂购自美国ADL公司)测定血清TGF- β 1、CTGF、TNF- α 水平。

1.3 统计学方法

采用SPSS 20软件进行描述性分析,计数资料采取率(%)表示,行 χ^2 检验,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,行t检验,绘制受试者工作曲线(ROC)得到AUC,血清TGF- β 1、CTGF、TNF- α 水平预测COPD合并PF的效能,其中AUC<0.5无价值,0.5~0.7诊断价值较低,0.7~0.9诊断价值中等,>0.9诊断价值较高。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组体征比较

COPD合并PF组多具有肺气肿体征,部分患者出现Velcro啰音、杵状指(趾)等PF体征,与COPD组比较具有显著差异($P<0.05$)。见表1。

表1 两组体征比较(%)

Table 1 Comparison of signs between the two groups(%)

Groups	Orange-shaped lung	Down displacement of pulmonary boundary	Moist rale	Velcro rale	clubbed finger (toe)
COPD with PF group (n=35)	35	10	10	12	11
COPD group(n=45)	45	45	18	0	3
χ^2 value	-	46.753	1.130	18.151	8.361
P value	-	<0.001	0.288	<0.001	<0.001

2.2 两组胸部X线片比较

COPD合并PF组患者有慢支肺气肿征象,多数显示肺纤维

化征象,部分有不同程度胸膜粘连、增厚及肺纹理粗乱,而COPD组除具有慢支肺气肿征象外,以肺纹理粗乱为主。见表2。

表2 两组胸部X线片比较(%)

Table 2 Comparison of chest X-ray film between the two groups(%)

Groups	Thoracic enlargement	Increased transparency of the lung	Lung texture thick chaos	Punctate, reticular or cellular shadows
COPD with PF group(n=35)	11	9	6	35
COPD group(n=45)	45	45	36	0
χ^2 value	19.780	49.524	31.192	80.000
P value	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 两组胸部 CT 比较

COPD 合并 PF 组除均有肺气肿外,所有患者可见支气管血管束增粗、支气管壁增厚及支气管扩张征象,大多数见毛玻璃

状影、网格状影、点状及蜂窝状影。两组毛玻璃状、网格结节状、点状及蜂窝状影比较具有显著差异($P<0.05$),支气管血管束增粗和支气管壁增厚、支气管扩张比较无差异($P>0.05$)。见表 3。

表 3 两组 CT 结果比较[(%)]
Table 3 Comparison of CT results between the two groups [(%)]

Groups	Ground-glass opacity	Reticular and nodular shadow	Punctate and cellular shadow	Thickened bronchovascular bundle and bronchial wall	Bronchiectasis
COPD with PF group (n=35)	9	20	5	32	8
COPD group(n=45)	0	0	0	40	6
χ^2 value	13.038	34.286	6.857	0.141	1.237
P value	<0.001	<0.001	<0.001	0.707	0.266

2.4 两组肺功能检查比较

COPD 合并 PF 组无单纯限制通气障碍,其中混合性通气障碍者 26 例(74.29%),且 D_{lco} 弥散量多为中、重度下降,阻塞性通气功能障碍者 9 例(25.71%);而 COPD 组均提示有单纯阻塞性通气功能障碍,D_{lco} 弥散量大多表现为轻中度下降。

者 19 例 (54.29%),PaCO₂>45 mmHg 者 16 例 (45.71%);COPD 组 PaO₂<60 mmHg 者 15 例 (33.33%),PaCO₂>45 者 30 例 (66.67%)。两组相比差异无显著性(χ^2 值=3.537, $P=0.060$)。

2.5 两组动脉血气分析比较

COPD 组血气分析出现低氧血症较明显,PaO₂<60 mmHg

2.6 两组血清 TGF- β 1、CTGF、TNF- α 水平比较

COPD 合并 PF 组血清 TGF- β 1、CTGF、TNF- α 水平均显著高于 COPD 组($P<0.05$),见表 4。

表 4 两组血清 TGF- β 1、CTGF、TNF- α 水平比较($\bar{x}\pm s$)
Table 4 Comparison of serum TGF- β 1, CTGF and TNF- α levels between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

Groups	TGF- β 1(μ g/L)	CTGF(μ g/L)	TNF- α (pg/mL)
COPD with PF group(n=35)	50.86 $\pm$ 8.14	214.26 $\pm$ 13.49	5.12 $\pm$ 1.40
COPD group(n=45)	34.22 $\pm$ 5.25	173.90 $\pm$ 9.48	3.77 $\pm$ 0.65
<i>t</i> value	11.077	16.094	5.730
P value	<0.001	<0.001	<0.001

2.7 血清 TGF- β 1、CTGF、TNF- α 水平预测 COPD 合并 PF 的效能

ROC 曲线分析显示,血清 TGF- β 1、CTGF、TNF- α 水平联

合诊断 COPD 合并 PF 的敏感度 96.00%,AUC 为 0.894,均高于单独检测($P<0.05$),见表 5 和图 1。

表 5 血清 TGF- β 1、CTGF、TNF- α 水平预测 COPD 合并 PF 的效能
Table 5 Performance of serum TGF- β 1, CTGF and TNF- α levels in predicting COPD complicated with PF

Indicators	Sensitivity	Specificity	Area under the curve (AUC)	Asymptotic 95%CI	Optimal threshold
TGF- β 1	80.00	65.00	0.720	0.576-0.864	41.28
CTGF	74.50	67.00	0.666	0.513-0.818	196.50
TNF- α	72.00	68.50	0.664	0.514-0.814	4.37
Combination	96.00	60.50	0.894	0.795-0.994	-

3 讨论

COPD 是指慢性气道阻塞、气腔扩大及肺弹性降低;PF 是肺泡壁破坏、肺泡扩张受限,两者是各自独立、临床和病理不同疾病^[10]。近年来,病理、影像学证实^[11],PF 是 COPD 病程发展的必然趋势,发生于支气管各分支,累及呼吸性细支气管和肺泡壁。目前认为,COPD 发病过程中,气管-肺反复感染导致炎症

发生,加上吸烟、污染有害物质刺激产生炎性介质,使细支气管管壁炎性细胞浸润、充血、水肿、薄膜变性坏死及扭曲变形,导致局灶性肺炎及肺泡壁纤维化,并累及周围肺组织,导致纤维化组织增生,此类气道发生的慢性损伤及纤维增生修复症状,最终会出现 PIF^[12,13]。而 PF 可使肺泡壁增厚,增加毛细血管胶原蛋白和呼吸膜厚度,增加扩散距离^[14]。同时且当患者出现 COPD 合并 PIF 症状时,因病理不良变化的双重性,肺组织的

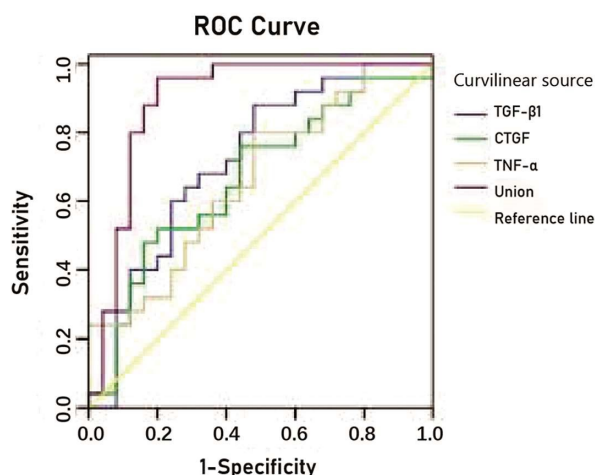


图1 为血清 TGF- β 1、CTGF、TNF- α 水平预测 COPD 合并 PF 的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curves of serum TGF- β 1, CTGF and TNF- α levels for predicting COPD complicated with PF

收缩,扩散面积减小,从而加重气流受阻,加快 COPD 受阻,破坏肺结构,致使缺氧及肺弥散功能障碍,促使病情恶化,甚至导致患者死亡^[15,16]。因此,研究 COPD 合并 PF 临床特点对缓解肺功能下降、阻止病情发展至关重要。本研究结果显示,COPD 合并 PF 组织多具有肺气肿体征,部分患者出现 Velcro 啰音、杵状指(趾)等 PF 体征,与 COPD 组比较具有显著差异,提示 COPD 合并 PF 患者的临床症状位于两种单病之间,对于 COPD 合并早期 PF 患者,其肺换气受损较轻,可不出现相应的临床表现,肺功能检查对 COPD 诊断、疾病进展、预后具有重要意义;CT 可鉴别肺部并发症,并将其与其他肺部疾病区分。本研究发现,COPD 合并 PF 表现为混合性通气功能障碍,Dlco 弥散量多表现为中重度减低,血气分析显示低氧血症较明显,胸部 X 线片和胸部 CT 具有两病的特点,进说明对 COPD 合并 PF 患者进行动态观察,可发现 PF 疾病的特征性表现,有助于确定病变进展和累及范围,对临床诊断、治疗均有重要的指导意义,COPD 合并 PF 后由于双重病理损伤使肺组织损伤结构受到严重破坏,造成肺通气与换气功能严重障碍,从而影响预后,因此临床应进行早期诊断和治疗^[17,18]。

研究证实^[19,20],TNF- α 可促进肺胶原纤维增生,增加细胞外基质分泌,导致肺纤维化病理改变,同时可刺激炎症因子,增强炎症反应,刺激成纤维细胞增殖。CTGF 是近年发现的一种新的可刺激成纤维细胞增殖和分泌胶原的生长因子^[21]。齐曼古力·吾守尔等^[22]观察到 PF 肺组织中 CTGFmRNA 及其蛋白表达和纤维连接蛋白(Fibronectin, FN)水平高于正常人,且 CTGF 与 FN 明显相关,而 FN 是细胞外基质成分,故 CTGF 可促进细胞外基质重建。而 TGF- β 1 是最重要的致纤维化细胞因子之一,主要由巨噬细胞、内皮细胞、血小板产生,通过自分泌/旁分泌形式调控细胞的生长和细胞外基质沉积,可促使成纤维细胞移行到损伤处,增生和转换为肌成纤维细胞,产生细胞外基质,形成纤维细胞灶^[23-25]。本研究结果显示,COPD 合并 PF 组血清 TGF- β 1、CTGF、TNF- α 水平均显著高于 COPD 组,提示血清 TGF- β 1、CTGF、TNF- α 水平与 PF 病变有一定联系,这三种物质可能是 COPD 发生、发展使 PF 改变的因素。同时 ROC 曲

线分析显示,血清 TGF- β 1、CTGF、TNF- α 水平联合诊断 COPD 合并 PF 的敏感度 96.00%,AUC 为 0.894,均高于单独检测,提示血清 TGF- β 1、CTGF、TNF- α 水平联合对 COPD 合并 PF 具有一定预测价值,因此临床中应对 COPD 患者血清 TGF- β 1、CTGF、TNF- α 水平进行监测,并进行针对性干预,以降低 PF 发生率,改善患者预后。

综上,COPD 合并 PF 患者具有 COPD 和 PF 临床表现融合的特点,使原来单一的疾病表现不典型而有其独特的临床表现,所以在临床中需详细分析患者临床特点,对其进行综合评定,以便得到更为准确的诊断结果。且 COPD 合并 PF 患者血清 TGF- β 1、CTGF、TNF- α 呈高表达,对 COPD 合并 PF 具有一定预测价值,因此临床应对 COPD 患者血清 TGF- β 1、CTGF、TNF- α 水平进行监测,并进行针对性干预,以降低 PF 发生率,改善患者预后。但尽管在病例选择上已排除其他因素的影响,但会仍然有未知干扰因素存在,因此将在下一步研究中设计条件更加严格的试验,并分析影响 COPD 合并 PF 的影响因素,以寻求早期预防措施及探索新的治疗方法,从而为临床提供更充足的理论依据。

参考文献(References)

- [1] 张圣岸,曾宾,王盛标,等.肺保护性通气对全身麻醉手术合并慢性阻塞性肺疾病患者围术期肺部感染影响[J].创伤与急危重病医学,2019,7(1): 37-38
- [2] Duckworth A, Gibbons MA, Allen RJ, et al. Telomere length and risk of idiopathic pulmonary fibrosis and chronic obstructive pulmonary disease: a mendelian randomisation study [J]. Lancet Respir Med, 2021, 9(3): 285-294
- [3] 陆涛,左俊丽.罗红霉素联合 N-乙酰半胱氨酸对慢性阻塞性肺疾病合并肺间质纤维化患者的治疗效果 [J]. 实用临床医药杂志, 2020, 24(10): 72-76
- [4] 张琼.生脉饮加味对 COPD 合并肺间质纤维化患者肺功能,血气分析及血清 TGF- β 1, IL-6, TNF- α 水平的影响[J].现代中西医结合杂志, 2020, 29(5): 534-537
- [5] 卓超洲,沈观乐,余瑞林,等. NLR, PLR 在慢性阻塞性肺疾病合并肺间质纤维化中的临床应用价值 [J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(12): 2161-2165
- [6] Kourliouros A, Hogg R, Mehew J, et al. Patient outcomes from time of listing for lung transplantation in the UK: are there disease-specific differences[J]. Thorax, 2019, 74(1): 60-68
- [7] 樊茂蓉,韩克华,王冰,等.通肺络补宗气方对特发性肺间质纤维化患者血清 TGF- β 、TNF- α 、CTGF 及 PDGF 的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(12): 2572-2575
- [8] 李正欢,张晓云,陈杨,等. 2020 年慢性阻塞性肺疾病全球倡议《COPD 诊断、治疗与预防全球策略》指南解读 - 稳定期药物管理 [J]. 中国全科医学, 2021, 24(8): 923-929
- [9] 美国胸科学会,欧洲呼吸学会,日本呼吸学会,等.特发性肺纤维化诊治循证指南(摘译本)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2011, 34(7): 486-494
- [10] Bloem AEM, Veltkamp M, Spruit MA, et al. Validation of 4-meter-gait-speed test and 5-repetitions-sit-to-stand test in patients with pulmonary fibrosis: a clinimetric validation study[J]. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis, 2018, 35(4): 317-326

- [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 98: 847-855
- [15] 王伟, 高双荣, 叶锦霞, 等. 丹参山楂药对对大鼠动脉粥样硬化的影响[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(6): 784-789
- [16] 姚瀚勋, 李晓斌, 邱晟, 等. 毛蕊异黄酮介导 I κ B/NF- κ B 信号通路对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 重庆医学, 2019, 48(1): 11-14
- [17] 岳琳莹, 赵永忠, 杨晓金, 等. 毛蕊异黄酮对大鼠呼吸机相关性肺损伤的影响及其与 HB-EGF 的关系[J]. 中华麻醉学杂志, 2020, 40(9): 1142-1146
- [18] 舒红, 王俭勤, 王雅, 等. 黄芪毛蕊异黄酮对转化生长因子 β 1 诱导内皮细胞转分化的影响[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(3): 753-755
- [19] 宋瑞霞, 余静, 杨丽丽, 等. 甘肃黄芪毛蕊异黄酮对血管内皮细胞 ACE, ACE2 表达的影响[J]. 中国药理学杂志, 2008, 43(8): 594-597
- [20] Cheng Y, Zhao J, Tse HF, et al. Plant natural products calycosin and gallic acid synergistically attenuate neutrophil infiltration and subsequent injury in isoproterenol-induced myocardial infarction: a possible role for leukotriene b4 12-hydroxydehydrogenase? [J]. Oxid Med Cell Longev, 2015, 2015: 434052
- [21] Junqing G, Tao C, Huigen J, et al. Effect of calycosin on left ventricular ejection fraction and angiogenesis in rat models with myocardial infarction [J]. J Tradit Chin Med, 2015, 35(2): 160-167
- [22] 尹玉洁, 张倩, 贾振华, 等. 通心络对高脂血症兔血管内皮功能的保护作用及机制研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(325-330): 325-330
- [23] 侯瑞英, 吴冬梅, 焦伟杰, 等. 毛蕊异黄酮改善 2 型糖尿病模型大鼠的糖脂代谢紊乱和代谢相关脂肪性肝病症状[J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37(11): 1965-1971
- [24] 方立, 陈美芳, 余国龙, 等. 内皮祖细胞对血管紧张素 II 诱导的血管平滑肌细胞表型转化的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2009, 17(6): 459-464
- [25] Wu W, Fu J, Gu Y, et al. JAK2/STAT3 regulates estrogen-related senescence of bone marrow stem cells[J]. J Endocrinol, 2020, 245(1): 141-153
- [26] Zhang Y, Zhang L, Fan X, et al. Captopril attenuates TAC-induced heart failure via inhibiting Wnt3a/ β -catenin and Jak2/Stat3 pathways [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 113: 108780
- [27] Zhu H, Jian Z, Zhong Y, et al. Janus kinase inhibition ameliorates ischemic stroke injury and neuroinflammation through reducing NLRP3 inflammasome activation via JAK2/STAT3 pathway inhibition[J]. Front Immunol, 2021, 12: 714943
- [28] 李永光, 朱伟, 陆志刚, 等. STAT3 在血管平滑肌细胞中的作用及其机制的最新进展[J]. 上海医学, 2014, 37(7): 621-627
- [29] 王霄, 杨易, 刘洁, 等. JAK2-STAT3 信号通路在白介素 -1 β 经动脉外膜给药致平滑肌细胞增殖迁移中的作用[J]. 第三军医大学学报, 2012, 34(6): 512-516
- [30] Wang T, Xie L, Bi H, et al. Urapidil alleviates the symptoms of atherosclerotic rats in vivo and in vitro models through the JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. Eur J Pharmacol, 2021, 902: 174037
- [31] Zhang Y, Zhang JQ, Zhang T, et al. Calycosin induces gastric cancer cell apoptosis via the ROS-mediated MAPK/STAT3/NF- κ B pathway [J]. Onco Targets Ther, 2021, 14: 2505-2517
- [32] 黄琛, 成传访, 李惠波, 等. 毛蕊异黄酮抑制压力超负荷大鼠心肌肥厚及对 JAK/STAT 信号通路的影响[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(24): 4060-4063

(上接第 4647 页)

- [11] 张晓雷, 张慧, 高博, 等. 慢性阻塞性肺疾病与致纤维化型间质性肺病患者阻塞性睡眠呼吸暂停对比研究[J]. 中国实用内科杂志, 2020, 40(4): 300-305
- [12] Rao W, Wang S, Duleba M, et al. Regenerative Metaplastic Clones in COPD Lung Drive Inflammation and Fibrosis [J]. Cell, 2020, 181(4): 848-864
- [13] 魏胜全, 薛华, 王惠霞, 等. 罗红霉素联合 N-乙酰半胱氨酸治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺间质纤维化疗效及对患者肺功能的影响[J]. 陕西医学杂志, 2020, 49(5): 611-614
- [14] Wu Z, Yan M, Zhang M, et al. β 2-microglobulin as a biomarker of pulmonary fibrosis development in COPD patients[J]. Aging (Albany NY), 2020, 13(1): 1251-1263
- [15] 谢佳峻, 徐维国, 吴君华, 等. 外周血 IGF-1, PAI-1 和 TGF- β 1 在肺间质纤维化合并肺气肿患者中的表达及意义分析[J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, (S02): 7-10
- [16] Durheim MT, Judy J, Bender S, et al. In-Hospital Mortality in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A US Cohort Study[J]. Lung, 2019, 197(6): 699-707
- [17] 袁雪婷, 许小毛. 老年人肺间质纤维化合并肺气肿综合征的临床特征及相关因素分析[J]. 中华老年医学杂志, 2022, 41(1): 20-25
- [18] 杨金良, 郑学军, 赵亚君, 等. 吡非尼酮联合糖皮质激素治疗类风湿关节炎合并肺间质纤维化的效果及对血清 KL-6, ACPA 的影响[J]. 广东医学, 2018, 39(23): 3552-3556
- [19] 李莉, 危蕾, 王众福, 等. 联合检测血清 CXCL14、TNF- α 、KL-6、SP-D 在特发性肺间质纤维化诊断中的临床价值[J]. 临床输血与检验, 2019, 21(2): 177-179
- [20] 郭玉洁. 保肺康颗粒提高慢性阻塞性肺疾病合并肺间质纤维化临床疗效评价[D]. 北京: 北京中医药大学, 2019
- [21] 陈星, 童德银, 贾增永, 等. 芪术肺纤汤对特发性肺间质纤维化患者肺功能、血清 TGF- β 以及 TNF- α 因子影响分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(1): 25-28
- [22] 齐曼古力·吾守尔, 程继荣. 结缔组织生长因子在特发性肺纤维化患者肺组织的表达及意义[J]. 华西医学, 2008, 23(2): 315-317
- [23] 廖平, 孙莉, 张艳秋, 等. COPD 合并肺间质纤维化与血清 TGF- β (1), IL-6, TNF- α 水平的相关性[J]. 北华大学学报: 自然科学版, 2021, 22(3): 353-357
- [24] 吴玉枝, 武爱萍. 大剂量 N-乙酰半胱氨酸对慢性阻塞性肺疾病合并肺间质纤维化患者肺功能、血清指标及血气指标的影响[J]. 中国基层医药, 2019, 26(21): 2569-2573
- [25] Ibrahim Fouad G, R Mousa M. The protective potential of alpha lipoic acid on amiodarone-induced pulmonary fibrosis and hepatic injury in rats[J]. Mol Cell Biochem, 2021, 476(9): 3433-3448