

• 论 著 •

COPD 患者血清 8-isoprostane、HIF-1 α 、SP-D 水平与肺功能及生活质量的相关性研究

冯 力, 苏 然

陕西省西安市北方医院, 陕西西安 710043

摘 要: **目的** 探讨慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者血清 8-异前列腺素(8-isoprostane)、低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、肺表面活性蛋白 D(SP-D)水平与肺功能及生活质量的相关性。 **方法** 选取 2019 年 3—8 月在该院呼吸内科诊断为 COPD 的患者 64 例(COPD 组),分为 COPD 加重期和 COPD 稳定期组,选取同期健康受试者 30 例纳入对照组。对所有研究对象进行肺功能及血气分析指标测定,并利用 ELISA 法测定血清 8-isoprostane、HIF-1 α 及 SP-D 水平;采用圣乔治呼吸问卷(SGRQ)评估患者的生活质量;利用 Pearson 相关分析 8-isoprostane、HIF-1 α 、SP-D 水平与肺功能和生活质量的关系。 **结果** COPD 组患者第 1 秒用力呼气容积占预计值的百分比(FEV₁%pred)、第 1 秒用力呼气容积与肺活量的比值(FEV₁/FVC)和动脉血氧分压(PaO₂)均明显低于对照组($P < 0.05$),二氧化碳分压(PaCO₂)和 SGRQ 评分明显高于对照组($P < 0.05$)。COPD 加重期患者血清 8-isoprostane、HIF-1 α 及 SP-D 水平均明显高于 COPD 稳定期患者、对照者($P < 0.05$)。COPD 患者血清 8-isoprostane、HIF-1 α 和 SP-D 水平与 FEV₁%pred、FEV₁/FVC 和 PaO₂ 呈负相关($P < 0.05$),与 SGRQ 评分呈正相关($P < 0.05$)。COPD 患者血清 8-isoprostane 水平与 HIF-1 α 呈正相关($P < 0.05$),与 SP-D 呈正相关($P < 0.05$),HIF-1 α 水平与 SP-D 呈正相关($P < 0.05$)。 **结论** 8-isoprostane、HIF-1 α 和 SP-D 参与了 COPD 发病中的缺氧、氧化应激、炎症反应过程,能够在一定程度上协同反映 COPD 患者的肺功能水平及生活质量。

关键词:慢性阻塞性肺疾病; 8-异前列腺素; 低氧诱导因子-1 α ; 肺表面活性蛋白 D; 肺功能

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.02.020

中图法分类号:R563.9

文章编号:1673-4130(2021)02-0214-05

文献标志码:A

Correlation between serum 8-isoprostane, HIF-1 α , SP-D levels with pulmonary function and quality of life in patients with COPD

FENG Li, SU Ran

Xi'an Municipal North Hospital, Xi'an, Shaanxi 710043, China

Abstract: **Objective** To investigate the correlation between serum 8-isoprostane, hypoxic inducible factor-1 α (HIF-1 α) and surfactant protein-D (SP-D) levels with the lung function and quality of life in the patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** Sixty-four patients with COPD diagnosed in the respiration department of this hospital from March to August 2019 were selected as the COPD group and divided into the COPD exacerbation stage group and COPD stable stage group, and 30 healthy subjects (control group) were selected during the same period. The pulmonary function test and blood gas analysis indexes were detected in all subjects and the levels of serum 8-isoprostane, HIF-1 α and SP-D were determined by using ELISA. The St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ) was used to assess the patients' quality of life. The Pearson correlation analysis was used to analyze the relationship between 8-isoprostane, HIF-1 α and SP-D with the lung function and quality of life. **Results** FEV₁%pred, FEV₁/FVC and PaO₂ in the COPD group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$), and PaCO₂ and SGRQ scores were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of serum 8-isoprostane, HIF-1 α and SP-D in the patients with exacerbation of COPD were significantly higher than those in the COPD stable stage and control group ($P < 0.05$). The levels of serum 8-isoprostane, HIF-1 α and SP-D in the patients with COPD were negatively correlated with FEV₁%pred, FEV₁/FVC and PaO₂ ($P < 0.05$), and positively correlated with

作者简介:冯力,男,副主任医师,主要从事慢性阻塞性肺疾病、支气管哮喘诊疗研究。

本文引用格式:冯力,苏然. COPD 患者血清 8-isoprostane、HIF-1 α 、SP-D 水平与肺功能及生活质量的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(2): 214-217.

the SGRQ scores ($P < 0.05$). The levels of serum 8-isoprostane in the patients with COPD was positively correlated with HIF-1 α ($P < 0.05$), positively correlated with SP-D ($P < 0.05$), and the HIF-1 α level was positively correlated with SP-D ($P < 0.05$). **Conclusion** 8-isoprostane, HIF-1 α and SP-D are involved in the process of hypoxia, oxidative stress and inflammation in the occurrence process of COPD, which can reflect the lung function level and the quality of life in the patients with COPD to a certain extent.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; 8-isoprostane; hypoxic inducible factor-1; surfactant protein-D; pulmonary function

慢性阻塞性肺疾病(COPD)的特征为气流持续性、渐进性受限,临床表现为咳、痰、喘等症状,病情呈进行性发展,发病与吸入的有害颗粒及气体成分有一定的关联^[1]。COPD 是人类第三大致死因素,被公认为一种全身性疾病,可累及多个系统,病情严重时会影响患者的生活质量及营养状况^[2]。COPD 的发病机制十分复杂,虽然近年来对其相关的病因和发病机制等有更深入的研究,但发病机制尚未完全明确,通常认为它与炎症、氧化应激反应有着密切的关系。此外,COPD 可能还与温度骤变、自主神经功能紊乱以及患者的营养状态等有关^[3]。8-异前列腺素(8-isoprostane)是一种花生四烯酸的氧化产物,参与氧化应激与炎性反应,是反映机体氧化应激反应和炎性反应的敏感指标^[4],广泛用于 COPD、哮喘和急性肺损伤等疾病发病机制的研究中。低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)是组织在缺氧条件下产生的一种核转录因子,在调节氧平衡中起了重要作用^[5]。有研究显示,在哮喘和 COPD 等呼吸系统疾病中,HIF-1 α 参与炎性反应,促进炎症介质释放并可导致气道重构^[6]。肺表面活性蛋白 D(SP-D)对多种炎症细胞有调节作用,参与机体炎性反应和免疫调节过程,且 SP-D 水平可反映气道阻塞严重程度^[7]。基于 COPD 是一种累及气道和肺组织的慢性疾病,严重影响了患者的生活质量,并且目前国内外关于 8-isoprostane、HIF-1 α 及 SP-D 在 COPD 发病中的研究甚少,本研究主要探讨了 COPD 患者血清 8-isoprostane、HIF-1 α 、SP-D 水平与肺功能及生活质量的相关性,以期 COPD 治疗和病情评估提供新线索。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 3—8 月在本院呼吸内科诊断为 COPD 的患者 64 例(COPD 组)。纳入的患者需符合以下条件:(1)COPD 的诊断依据中华医学会呼吸病学分会 2013 年修订的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》中相关标准^[8];(2)症状表现为慢性咳嗽、咳痰或呼吸困难;(3)有吸烟、粉尘等危险因素接触史;(4)经吸入支气管扩张剂后测定的肺功能需达到第 1 秒用力呼气容积与肺活量的比值(FEV_1/FVC) $< 70\%$ (表明气流不可逆受限);(5)胸部 CT 或 X 线片提

示肺充气过度。排除标准:(1)半年内有激素使用史的 COPD 患者;(2)合并其他肺部疾病患者;(3)合并神经系统疾病、糖尿病、肝炎及自身免疫性疾病等会引起 COPD 加重的患者。根据患者的不同症状,分为 COPD 稳定期组 30 例,COPD 加重期组 34 例。COPD 稳定期定义为患者呼吸系统症状稳定,日常用药后患者咳嗽、咳痰或呼吸困难等症状减轻。COPD 加重期表现为患者短期内喘息加重,咳嗽、咳痰剧烈,痰量逐渐增多且呈脓性,有时会伴发热等表现,症状呈进行性加重,并需要调整用药。选取同期健康受试者 30 例为对照组,对照组研究对象在 3 个月内无呼吸道感染史,入选时无呼吸道症状。COPD 加重期组中男 18 例,女 16 例;平均年龄(63.32 ± 9.24)岁;病程(11.26 ± 3.45)年。COPD 稳定期组中男 13 例,女 17 例;平均年龄(62.56 ± 9.02)岁;病程(10.82 ± 3.68)年。对照组中男 14 例,女 16 例;平均年龄(61.62 ± 8.82)岁。3 组研究对象在性别、年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究在开展前已获得本院伦理委员会同意,并且所有研究对象均自愿参与。

1.2 方法

1.2.1 肺功能、动脉血氧分压(PaO_2)及二氧化碳分压($PaCO_2$)的测定 参与本研究的所有研究对象需进行肺功能检查:研究对象坐于肺功能仪(德国 EJA GER 公司)前,吸入支气管扩张剂,在肺功能技师的指导下,缓慢将肺内的气体一次性呼出,直至呼不出气为止。反复测定 3 次,读取第 1 秒用力呼气容积占预计值的百分比($FEV_1\%pred$)及 FEV_1/FVC 。使用 ABL800 血气分析仪检测 PaO_2 、 $PaCO_2$ 。

1.2.2 血清 8-isoprostane、HIF-1 α 及 SP-D 水平的检测 所有研究对象均抽取空腹静脉血 5 mL,室温静置 30 min 后 3 000 r/min 离心 10 min。分离血清后采用 ELISA 试剂盒(上海宏叶生物科技有限公司)进行 8-isoprostane、HIF-1 α 及 SP-D 水平的检测。

1.2.3 生活质量的评估 采用圣乔治呼吸问卷(SGRQ)从呼吸困难问题、对呼吸困难的描述及无法进行的活动 3 个维度评价各研究对象的生活质量。采用 1~5 分五级评分法,总分 0~100 分,得分越高,

对生活的负面影响越大^[9]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行统计处理和分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;相关性分析采用 Pearson 相关。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 COPD 组与对照组的肺功能、血气分析指标及生活质量比较 COPD 组患者 FEV₁%pred、FEV₁/FVC 和 PaO₂ 均明显低于对照组 ($P < 0.05$),PaCO₂ 和 SGRQ 评分明显高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 不同严重程度 COPD 患者与对照者血清 8-iso-

prostane、HIF-1 α 及 SP-D 水平比较 COPD 加重期组患者血清 8-isoprostane、HIF-1 α 及 SP-D 水平明显高于 COPD 稳定期组、对照组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 COPD 患者血清 8-isoprostane、HIF-1 α 、SP-D 水平与肺功能、血气分析指标及 SGRQ 评分的相关性 COPD 患者血清 8-isoprostane、HIF-1 α 、SP-D 水平与 FEV₁%pred、FEV₁/FVC 和 PaO₂ 呈负相关 ($P < 0.05$),与 SGRQ 评分呈正相关 ($P < 0.05$),与 PaCO₂ 无相关性 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 1 COPD 组与对照组的肺功能、血气分析指标及生活质量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	FEV ₁ %pred(%)	FEV ₁ /FVC(%)	PaO ₂ (mm Hg)	PaCO ₂ (mm Hg)	SGRQ 评分(分)
COPD 组	64	59.96±10.13	55.06±11.03	70.00±11.61	55.52±2.04	59.54±4.89
对照组	30	88.98±12.69	83.51±12.85	78.60±10.85	30.19±11.50	43.62±7.67
<i>t</i>		10.019	9.504	3.062	6.093	10.359
<i>P</i>		<0.001	<0.001	0.003	<0.001	0.003

表 2 不同严重程度 COPD 患者与对照者血清 8-isoprostane、HIF-1 α 及 SP-D 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	8-isoprostane(pg/mL)	HIF-1 α (pg/mL)	SP-D(ng/mL)
COPD 加重期组	34	125.25±8.86 ^{ab}	32.46±9.32 ^{ab}	22.00±1.65 ^{ab}
COPD 稳定期组	30	61.24±14.07 ^a	27.65±4.62 ^a	17.31±4.45 ^a
对照组	30	33.97±7.92	23.73±9.08	12.49±0.89

注:与对照组相比,^a $P < 0.05$;与 COPD 稳定期组相比,^b $P < 0.05$ 。

表 3 COPD 患者血清 8-isoprostane、HIF-1 α 和 SP-D 水平与肺功能、血气分析指标及 SGRQ 评分的相关性分析

项目	8-isoprostane		HIF-1 α		SP-D	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
FEV ₁ %pred	-0.912	<0.001	-0.612	<0.001	-0.416	<0.001
FEV ₁ /FVC	-0.760	<0.001	-0.618	<0.001	-0.634	<0.001
PaO ₂	-0.590	0.032	-0.368	0.032	-0.245	0.032
PaCO ₂	0.164	0.098	0.088	0.108	0.058	0.346
SGRQ 评分	0.575	<0.001	0.284	0.023	0.493	<0.001

2.4 COPD 患者血清 8-isoprostane、HIF-1 α 、SP-D 水平间的相关性 COPD 患者血清 8-isoprostane 水平与 HIF-1 α 呈正相关($r = 0.620, P < 0.05$),与 SP-D 呈正相关($r = 0.759, P < 0.05$),HIF-1 α 水平与 SP-D 呈正相关($r = 0.529, P < 0.05$)。

3 讨 论

COPD 是一种严重危害人类健康的常见呼吸系统疾病,其发病机制复杂,通常认为炎症、氧化应激反应在 COPD 发病中起主要作用。肺功能检测是诊断 COPD 的重要手段,SGRQ 评分反映了 COPD 患者的生活质量。本文主要探讨 COPD 患者血清炎症因子、

氧化应激相关因子与肺功能及生活质量的关系,以期 为患者的病情评估及治疗提供新的线索。本研究表明,COPD 组患者 FEV₁%pred、FEV₁/FVC 和 PaO₂ 均明显低于对照组 ($P < 0.05$),PaCO₂ 和 SGRQ 评分明显高于对照组 ($P < 0.05$)。以上肺功能、血气分析 指标结果符合 COPD 患者的肺功能特征,而 SGRQ 评分结果也说明 COPD 患者的生活质量降低。

8-isoprostane 是氧化应激反应中不可或缺的异 前列腺素之一,参与花生四烯酸脂质过氧化过程,显 示了氧化应激反应的进程^[10]。有研究发现,8-iso- prostane 在血小板和血管平滑肌中可放大去甲肾上

腺素和血管紧张素Ⅱ的收缩作用,引起气道非特异性反应^[11]。有研究报道,在Ⅰ型糖尿病患者中,8-isoprostane 通过增加对气管收缩物的敏感性,参与氧化应激过程而引起气道高反应^[12]。还有研究表明,8-isoprostane 促进 β_2 整联蛋白介导人类粒细胞的黏附作用来直接加重肺部的炎性反应^[13]。本研究结果显示,COPD 加重期患者血清 8-isoprostane 水平明显高于 COPD 稳定期患者、对照者($P<0.05$)。这说明在 COPD 患者中存在氧化应激反应,但在 COPD 加重期氧化应激反应更加剧烈,带来的损伤也更重,也说明氧化应激损伤在 COPD 发病及发展中起着重要的作用。本研究结果还显示,COPD 患者血清 8-isoprostane 水平与 $FEV_1\%$ pred、 FEV_1/FVC 和 PaO_2 呈负相关($P<0.05$),与 SGRQ 评分呈正相关($P<0.05$)。这说明 8-isoprostane 水平越高,患者肺功能越差,生活质量越差。

缺氧是 COPD 发生、发展中的重要病理基础。HIF-1 α 是一种缺氧调控核转录因子,参与氧化应激反应、炎性反应,导致 COPD 快速进展,并使机体适应缺氧环境^[14-16]。本研究结果显示,COPD 加重期患者血清 HIF-1 α 水平明显高于 COPD 稳定期患者、对照者($P<0.05$)。这说明随着 COPD 症状的加重,患者缺氧情况加重,HIF-1 α 水平明显升高。其中可能的原因为缺氧时 HIF-1 α 表达增高,调控下游相关基因表达,使舒缩血管物质失衡,导致收缩血管物质占据优势,进而引起肺血管持续收缩,出现缺血性肺动脉高压、呼吸衰竭等症状^[17-18],而随着缺氧加重,肺动脉高压及呼吸衰竭等症状更加严重。COPD 患者血清 HIF-1 α 水平与 $FEV_1\%$ pred、 FEV_1/FVC 和 PaO_2 呈负相关($P<0.05$),与 SGRQ 评分呈正相关($P<0.05$)。这说明 HIF-1 α 水平越高,患者肺功能越差,生活质量越差,HIF-1 α 可在一定程度上反映不同时期 COPD 患者的肺功能及生活质量。

SP-D 是最近在 COPD 中研究较多的一种肺表面活性蛋白,它主要参与炎性反应、氧化应激反应和细胞凋亡等过程。COPD 患者的肺血管壁通透性增加,SP-D 与连接不紧密的肺表面磷脂分离,通过肺气-血屏障进入血液循环,使血液 SP-D 水平增加^[16]。本研究结果显示,COPD 加重期患者血清 SP-D 水平明显高于 COPD 稳定期患者、对照者($P<0.05$)。其中可能的机制:COPD 加重期患者在缺氧状态下,血氧饱和度逐渐降低导致Ⅱ型肺泡细胞损伤,在氧化应激反应及慢性炎症的作用下,肺泡毛细血管渗透性进一步增加,导致外周循环血液 SP-D 水平增加^[19-20]。本研究发现,COPD 患者血清 SP-D 水平与 $FEV_1\%$ pred、 FEV_1/FVC 和 PaO_2 呈负相关($P<0.05$),与 SGRQ

评分呈正相关($P<0.05$)。这说明 SP-D 也可以反映患者的肺功能及生活质量。

本研究结果显示,COPD 患者血清 8-isoprostane 水平与 HIF-1 α 呈正相关($P<0.05$),与 SP-D 呈正相关($P<0.05$),HIF-1 α 水平与 SP-D 呈正相关($P<0.05$)。这说明 8-isoprostane、HIF-1 α 和 SP-D 可协同提示 COPD 患者肺功能以及生活质量,即三者水平升高,提示 COPD 患者肺功能受损,生活质量下降。

综上所述,8-isoprostane、HIF-1 α 和 SP-D 参与 COPD 的氧化应激过程,随着 COPD 病情的加重,8-isoprostane、HIF-1 α 和 SP-D 水平也随之升高,并在一定程度上协同反映 COPD 患者的肺功能状况及生活质量。检测 8-isoprostane、HIF-1 α 和 SP-D 水平可为判断 COPD 患者病情提供参考。

参考文献

- [1] VOGELMEIER C F,CRINER G J,MARTÍNEZ F J,et al. Erratum to “Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary” [J]. Arch Bronconeumol,2017,53(7):411-412.
- [2] 高晶晶,程意,罗勇. COPD 常见共患病及其流行病学特点和临床意义[J]. 国际呼吸杂志,2017,37(1):70-75.
- [3] 葛均波,徐永健. 内科学[M]. 9 版. 北京:人民卫生出版社,2018:21-22.
- [4] LAKKUR S,BOSTICK R M,ROBLIN D,et al. Oxidative balance score and oxidative stress biomarkers in a study of Whites, African Americans, and African immigrants [J]. Biomarkers,2014,19(6):471-480.
- [5] PAWLAK E A,GEOR R J,WATTS M R,et al. Regulation of hypoxia-inducible factor-1 α and related genes in equine digital lamellae and in cultured keratinocytes[J]. Equine Vet J,2014,46(2):203-209.
- [6] VOGEL E R,BRITT R D J,TRINIDAD M C. Perinatal oxygen in the developing lung[J]. Can J Physiol Pharmacol,2015,93(2):119-127.
- [7] 韦中盛,许建国,罗斌,等. 慢性阻塞性肺疾病机械通气患者肺泡灌洗液中肺表面活性物质相关蛋白 D 及白介素-6 的临床意义[J]. 广西医学,2016,38(2):268-269.
- [8] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志,2013,36(4):255-264.
- [9] 曾琦. 穴位敷贴联合耳穴贴压对 COPD 稳定期患者肺功能及生活质量的影响[J]. 医学理论与实践,2019,32(20):3371-3372.
- [10] 陈泳祥. COPD 急性加重期伴呼吸衰竭患者氧化应激水平在其预后早期评估中的临床价值[J]. 中国医学创新,2017,14(6):1-5.

参考文献

[1] LU R J, XIANG Z, JUAN L, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus; implications for virus origins and receptor binding[J]. Lancet, 2020, 395(1224): 565-574.

[2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)[EB/OL]. (2020-03-03)[2020-04-09]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.

[3] CUI J, LI F, SHI Z L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses[J]. Nat Rev Microbiol, 2019, 17(3): 181-192.

[4] 杨凯, 任敏欢, 肖玲燕, 等. 57 例非疫区新型冠状病毒肺炎流行病学及临床特点分析[J]. 第三军医大学学报, 2020, 42(6): 1-5.

[5] GU J, GONG E, ZHANG B, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS[J]. J Exp Med, 2005, 202: 415-424.

[6] CHU H, ZHOU J, WONG B H, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus efficiently infects human primary T lymphocytes and activates the extrinsic and intrinsic apoptosis pathways[J]. J Infect Dis, 2016, 213(6): 904-914.

[7] 雷红, 匡铁吉, 梁艳, 等. SARS 患者合并细菌和真菌感染的分析[J]. 临床检验杂志, 2004, 22(3): 171.

(上接第 217 页)

[11] PEEL A M, CROSSMAN-BARNES C J, TANG J, et al. Biomarkers in adult asthma; a systematic review of 8-isoprostane in exhaled breath condensate[J]. J Breath Res, 2017, 11(1): 016011.

[12] PEKALA-WOJCIECHOWSKA A, POZNAŃSKI M, SZYSZOW K, et al. Concentration of 8-isoprostanes in the exhaled breath condensate as a marker of oxidative stress in patients with type 1 diabetes[J]. Adv Respir Med, 2018, 86(1): 3-6.

[13] SYTA-KRZYŻANOWSKA A, JAROCKA-KARPOWICZ I, KOCHANOWI CZ J, et al. F2-isoprostanes and F4-neuroprostanes as markers of intracranial aneurysm development[J]. Adv Clin Exp Med, 2018, 27(5): 673-680.

[14] TITTA N, VETNIZAH J, AHMAD A J, et al. Expression and role of HIF-1 α and HIF-2 α in tissue regeneration; a study of hypoxia in house gecko tail regeneration[J]. Organogenesis, 2019, 15(3): 69-84.

[15] 马义丽, 王乐, 李明霞. 缺氧诱导因子 1 α 及血管内皮生长因子在新生大鼠缺氧性肺动脉高压发病机制中的作用

[8] VNDERBEKE L, SPRIET I, BREYNAERT C, et al. Invasive pulmonary aspergilosis complicating severe influenza: epidemiology, diagnosis and treatment[J]. Curr Opin Infect Dis, 2018, 31(6): 471-480.

[9] NUKOOLKARN V, LEE V S, MALAISREE M, et al. Molecular dynamic simulations analysis of ritonavir and lopinavir as SARS-CoV 3CLpro inhibitors[J]. J Theor Biol, 2008, 254(4): 861-867.

[10] SAVARINO A, BOELAERT J R, CASSONE A, et al. Effects of chloroquine on viral infections; an old drug against today's diseases[J]. Lancet Infect Dis, 2003, 3(11): 722-727.

[11] ADRIAAN H W, JOCHMANS D, POSTHUMA C C, et al. Screening of an FDA-approved compound library identifies four small-molecule inhibitors of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus replication in cell culture[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(8): 4875-4884.

[12] GAO J J, TIAN Z X, XU Y. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies[J]. Biosci Trends, 2020, 14(1): 72-73.

[13] 郑璐. ICU 内外的中西医合作: 专家谈中医药在抗击新冠肺炎中的重要作用[J]. 江苏中医药, 2020, 52(4): 92-93.

(收稿日期: 2020-07-02 修回日期: 2020-08-10)

[J]. 中华新生儿科杂志, 2017, 32(1): 64-68.

[16] 王永兴, 姜永光, 罗勇, 等. 缺氧微环境下缺氧诱导因子-1 α 对前列腺癌细胞上皮间质转化的影响[J]. 首都医科大学学报, 2014, 35(3): 278-283.

[17] 吴艳巧, 尹丽霞. 慢性阻塞性肺疾病急性发作期患者血清缺氧诱导因子-1 α 与肺功能、血气分析的相关性研究[J]. 中国医药指南, 2019, 17(15): 32-33.

[18] FAKIH D, PILECKI B, SCHLOSSER A, et al. Protective effects of surfactant protein D treatment in 1, 3- β -glucan-modulated allergic inflammation[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2015, 309(11): 1333-1343.

[19] AIHARA K, OGA T, HARADA Y, et al. Comparison of biomarkers of subclinical lung injury in obstructive sleep apnea[J]. Respir Med, 2011, 105(6): 939-945.

[20] 赵存玲. COPD 稳定期患者血清血管黏附蛋白-1 水平与肺功能、炎症因子水平的相关性分析[J]. 中国实验诊断学, 2019, 23(9): 1576-1578.

(收稿日期: 2020-06-11 修回日期: 2020-10-10)