

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*

郭韦倩¹ 左秀萍² 张美² 霞简文² 白华¹

(空军军医大学第一附属医院 1. 综合诊疗科; 2. 呼吸科, 陕西 西安 710032)

【摘要】 目的 探讨慢性阻塞性肺疾病(慢阻肺)患者血清缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)水平的变化及临床意义。
方法 回顾性分析我院 2018 年 1 月~2020 年 1 月收治的 124 例慢阻肺患者,按照慢阻肺分级标准,将患者分为加重组 46 例、稳定组 78 例,另选取同期健康体检者 50 例为对照组。检测所有研究对象的血清 HIF-1 α 、气道重塑相关指标、炎症反应相关指标含量,并分析 HIF-1 α 含量与炎症反应相关指标、气道重塑相关指标水平的相关性。**结果** 加重组和稳定组 HIF-1 α 水平明显高于对照组(均 $P < 0.01$);加重组 HIF-1 α 水平明显高于稳定组($P < 0.01$);加重组和稳定组 NGF、b-FGF、TIMP-1、MMP-9、VEGF 水平明显高于对照组(均 $P < 0.01$);加重组 MMP-9、TIMP-1、VEGF、NGF、b-FGF 水平明显高于稳定组($P < 0.01$)。加重组和稳定组 APN、IL-17、IL-33 水平明显高于对照组(均 $P < 0.01$);加重组 APN、IL-17、IL-33 水平明显高于稳定组($P < 0.01$)。Pearson 检验发现,慢阻肺患者血清中 HIF-1 α 的含量与 APN 呈负相关($P < 0.05$);与 IL-17、IL-33 及 NGF、b-FGF、TIMP-1、MMP-9、VEGF 的含量呈显著正相关(均 $P < 0.01$)。**结论** HIF-1 α 参与慢阻肺的发生、发展,且与慢阻肺患者病情严重程度密切相关,这可能与气道炎症、气道重塑有关。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病;缺氧诱导因子-1 α ;炎症因子;气道重塑

【中图分类号】 R563 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2021. 11. 013

Changes of serum HIF-1 α level in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its clinical significance

GUO Weiqian¹, ZUO Xiuping², ZHANG Mei², XIA Jianwen², BAI Hua¹

(1. Department of Comprehensive Diagnosis and Treatment, The First Affiliated Hospital of Military Medical University of Chinese PLA Air Force, Xian 710032, China;

2. Department of Respiratory Medicine, The First Affiliated Hospital of Military Medical University of Chinese PLA Air Force, Xian 710032, China)

【Abstract】 Objective To explore the changes of serum hypoxia inducible factor-I α (HIF-1 α) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and its clinical significance. **Methods** Using retrospective analysis, we selected 124 COPD patients admitted to our hospital from January 2018 to January 2020. According to the COPD grading standard, the patients were divided into 46 cases in addition and recombination, 78 cases in stable group, and 50 cases of healthy physical examination during the same period were selected as the control group. The levels of serum HIF-1 α , airway remodeling-related indicators, and inflammatory response-related indicators were detected in all subjects, and the correlation between HIF-1 α content and the levels of inflammatory response-related indicators and airway remodeling-related indicators was analyzed. **Results** The level of HIF-1 α in the recombination and stabilization group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.01$); the level of HIF-1 α in the recombination and stabilization group was significantly higher than that in the stable group ($P < 0.01$); the NGF, b-FGF, TIMP in the recombination and stabilization group-1. The levels of MMP-9 and VEGF were significantly higher than those of the control group ($P < 0.01$); the levels of recombinant MMP-9, TIMP-1, VEGF, NGF, and b-FGF were significantly higher than those of the stable group ($P < 0.01$). The levels of APN, IL-17 and IL-33 in the recombination and stabilization group were signifi-

cantly higher than those in the control group ($P < 0.01$); the levels of APN, IL-17 and IL-33 in the recombination and stabilization group were significantly higher than those in the stable group ($P < 0.01$). Pearson test found that the serum HIF-1 α content in patients with COPD was negatively correlated with APN ($P < 0.05$); it was related to IL-17, IL-33 and NGF, b-FGF, TIMP-1, MMP-9. There was a significant positive correlation between VEGF content ($P < 0.01$).

Conclusion HIF-1 α is involved in the development of COPD and is closely related to the severity of COPD patients, which may be related to airway inflammation and airway remodeling.

【Key words】 Chronic obstructive pulmonary disease; Hypoxia-Inducible factor-1 α ; Inflammatory factors; Airway remodeling

慢性阻塞性肺疾病(慢阻肺)是临床常见的慢性炎症性呼吸道疾病之一,以不完全可逆的持续性气流受限为特征,以气道、肺血管和肺实质等慢性反复炎症改变为主要临床表现。据不完全统计^[1],全球慢阻肺发病率约为 3%,40 岁以上人群发病率高达 10%~15%,且该病可随疾病进展呈进行性加重,尤其是系统性炎症反应、肺通气功能受损的加剧,可导致肺组织严重缺氧致使远期气道功能渐进性下降,甚至累及循环、中枢神经及肝肾系统,危及患者生命安全^[2]。近年研究显示,慢阻肺具有极高的致死率,尤其是在急性加重期,患者气流陷闭较稳定期更严重,机体多种炎症因子大量分泌,全身炎症反应加剧,致死率急剧升高,已成为高度关注的公共卫生问题之一^[3]。现阶段,临床上关于慢阻肺的发病机制尚不明确,若能对发作和进展相关分子机制进行研究,对早期评估慢阻肺病情并制定积极有效的干预措施具有积极意义^[4]。缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)是随氧浓度变化的低氧适应性因子,而慢阻肺的特点为发生、发展过程中反复发生的间歇性低氧,因此有研究推测 HIF-1 α 与慢阻肺有内在联系^[5-6],但目前就 HIF-1 α 在此类患者中的作用价值及其与患者气道炎症和气道重塑的相关性研究开展不多。因此,本研究拟阐明慢阻肺患者 HIF-1 α 信号传导通路上调,启动炎症反应,参与气道上皮细胞的增殖、血管再生,旨在揭示 HIF-1 α 参与慢阻肺发病及病情分期的机制,为后续同类患者的诊疗奠定科学基础。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院 2018 年 1 月~2020 年 1 月收治的 124 例慢阻肺患者为研究对象,按照慢阻肺分级标准,将患者分为加重组 46 例、稳定组 78 例。纳入标准:①符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》^[7]中关于慢阻肺的诊断标准,即患者主诉至少下述第 1~4 任一条症状和第 5 条症状:慢性咳痰;吸烟,吸入烟雾、粉尘或化学物质;慢性咳嗽,且间歇性或干咳;呼吸困难,渐进性,典型表现为劳力时加重;应用支气管舒张剂后,FEV₁/FVC<0.70。②未合并有哮喘、肺

炎、肺结核、急性肺栓塞等呼吸系统疾病。③在抽血前 1 个月内未接受糖皮质激素治疗。④近期无其他部位感染或手术。排除标准:①临床资料不全者。②合并严重精神疾患、无法配合检查者。③合并糖尿病、恶性肿瘤、自身免疫性疾病、风湿结缔组织疾病者。④合并有严重的肝肾功能障碍者。⑤伴有急性心脏血管疾病。另选取同期健康体检者 50 例为对照组。本研究通过医院伦理委员会批准,所有患者知情同意。

1.2 方法

1.2.1 血清 HIF-1 α 含量检测 对照组在体检当日空腹采集静脉血 2 mL,加重组及稳定组在入院后次日 6:00 时空腹采集外周静脉血 2 mL,注入非抗凝管中,低速离心(速度:3500 r/min;半径:8 cm),留取清液,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测其中 HIF-1 α 的含量,试剂盒购自南京森贝伽生物科技有限公司。

1.2.2 血清气道重塑相关指标含量检测 同上述方法制备血清,采用放射免疫法测定血管内皮生长因子(VEGF)、基质金属蛋白酶抑制因子-1(TIMP-1)、碱性成纤维细胞生长因子(b-FGF)、神经生长因子(NGF)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)等含量,试剂盒购自南京森贝伽生物科技有限公司。

1.2.3 血清炎症因子含量检测 同上述方法制备血清,采用 ELISA 检测其中 IL-17、IL-33、脂联素(APN)等含量,试剂盒购自南京森贝伽生物科技有限公司。

1.3 统计学分析 数据采用 SPSS 21.0 软件进行分析,Graphpad 8.0 处理并作图。非正态分布的连续变量采用 Wilcoxon Mann-Whitney 检验,符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料以百分率(%)表示,分别采用 SNK- q 检验和卡方检验,多组间比较采用单因素方差分析,相关性检验采用 Pearson 相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象一般资料的比较 所有研究对象均未发生脱落,3 组性别、年龄、BMI 等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 3 组一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\times 10^{-2})$]

Table 1 Comparison of general data in the three groups

组别	n	性别(男/女)	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	吸烟史	
					有	无
加重组	46	27(58.70)/19(41.30)	58.93±7.11	24.90±1.24	30(65.22)	16(34.78)
稳定组	78	43(55.13)/35(44.87)	58.33±7.28	24.82±1.37	50(64.10)	28(35.90)
对照组	50	29(58.00)/21(42.00)	58.24±7.26	24.57±1.23	32(64.00)	18(36.00)
F/ χ^2		0.14	0.06	0.07	0.26	
P		0.87	0.95	0.93	0.79	

2.2 3 组 HIF-1 α 水平比较 加重组 HIF-1 α 水平 (195.50±20.26) 和稳定组 HIF-1 α 水平 (149.26±15.58) 明显高于对照组 (50.17±5.80) ($t=48.70, 44.91$, 均 $P<0.01$); 加重组 HIF-1 α 水平明显高于稳定组 ($t=21.81, P<0.01$), 见图 1。

17.77、24.85、17.25、18.21, 均 $P<0.01$), 见表 2、图 2。

2.3 3 组气道重塑相关指标水平比较 加重组 NGF、b-FGF、TIMP-1、MMP-9、VEGF 水平明显高于对照组 ($t=15.59, 38.77, 46.73, 40.38, 33.09$, 均 $P<0.01$); 稳定组 MMP-9、TIMP-1、VEGF、NGF、b-FGF 水平明显高于对照组 ($t=10.40, 26.99, 42.23, 27.84, 19.49$, 均 $P<0.01$); 加重组 MMP-9、TIMP-1、VEGF、NGF、b-FGF 水平明显高于稳定组 ($t=18.88,$

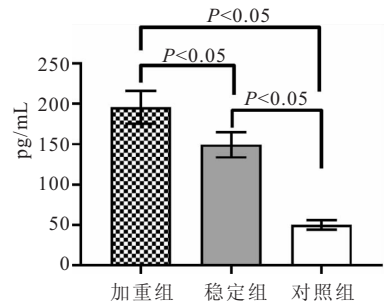


图 1 3 组 HIF-1 α 水平比较

Figure 1 Comparison of HIF-1 α levels among three groups

注: 与对照组相比, ① $P<0.01$; 与稳定组相比, ② $P<0.01$

表 2 3 组气道重塑相关指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of airway remodeling related indexes among three groups

组别	n	NGF	b-FGF	TIMP-1	MMP-9	VEGF
加重组	46	189.61±19.95 ^{①②}	184.36±18.99 ^{①②}	79.16±8.30 ^{①②}	191.59±20.15 ^{①②}	84.51±9.16 ^{①②}
稳定组	78	129.94±13.55 ^①	47.47±4.12 ^①	125.53±11.64 ^①	138.88±14.94 ^①	54.88±4.87 ^①
对照组	50	80.61±8.46	85.44±8.80	31.61±3.44	82.35±7.91	18.32±2.27

注: 与对照组比较, ① $P<0.01$; 与稳定组比较, ② $P<0.01$

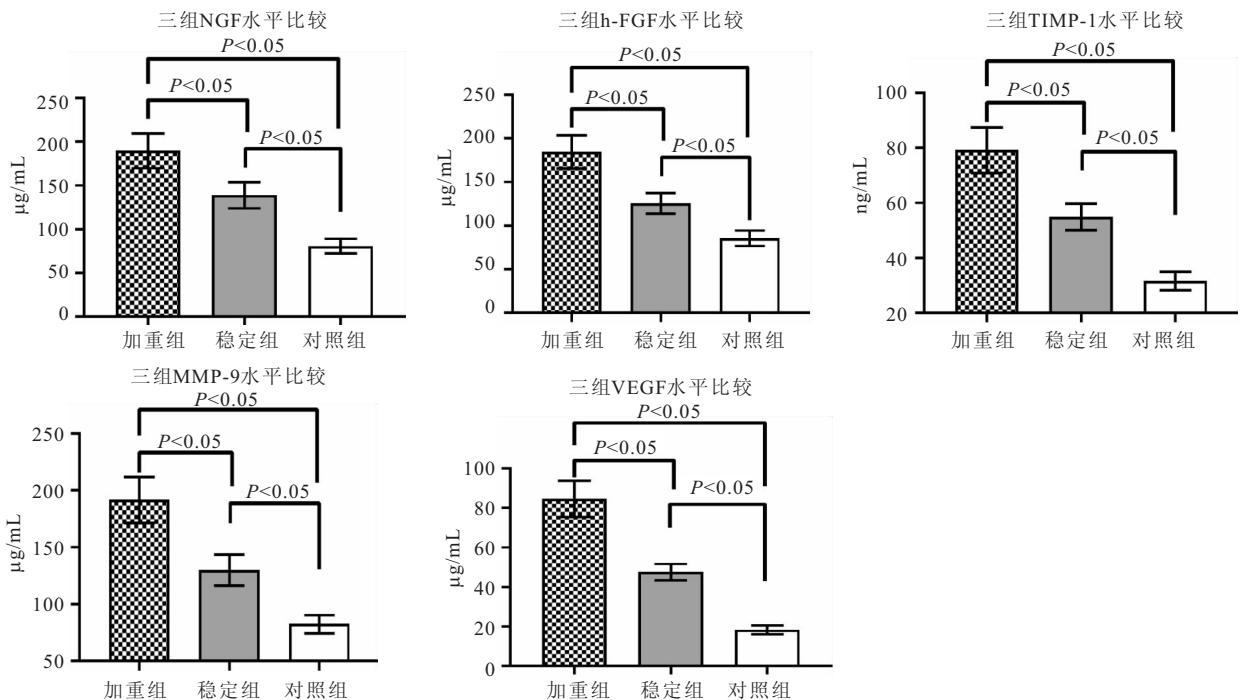


图 2 3 组气道重塑相关指标水平比较

Figure 2 Comparison of airway remodeling related indexes among three groups

2.4 3组炎症反应相关指标比较 加重组 APN、IL-17、IL-33 水平明显高于对照组 ($t=34.95, 31.57, 55.47$, 均 $P<0.01$); 稳定组 APN、IL-17、IL-33 水平明显高于对照组 ($t=22.39, 28.28, 53.03$, 均 $P<0.01$); 加重组 APN、IL-17、IL-33 水平明显高于稳定组 ($t=37.25, 18.09, 46.12$, $P<0.01$), 见表 3、图 3。

表 3 3组炎症反应相关指标比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of inflammatory reaction related indexes among three groups

组别	n	APN	IL-17	IL-33
加重组	46	4.09±0.57 ^{①②}	276.58±30.60 ^{①②}	55.01±5.95 ^{①②}
稳定组	78	9.80±1.12 ^①	168.77±18.74 ^①	30.64±2.79 ^①
对照组	50	20.48±3.12	97.93±9.80	10.74±1.63

注:与对照组比较,① $P<0.05$;与稳定组比较,② $P<0.05$

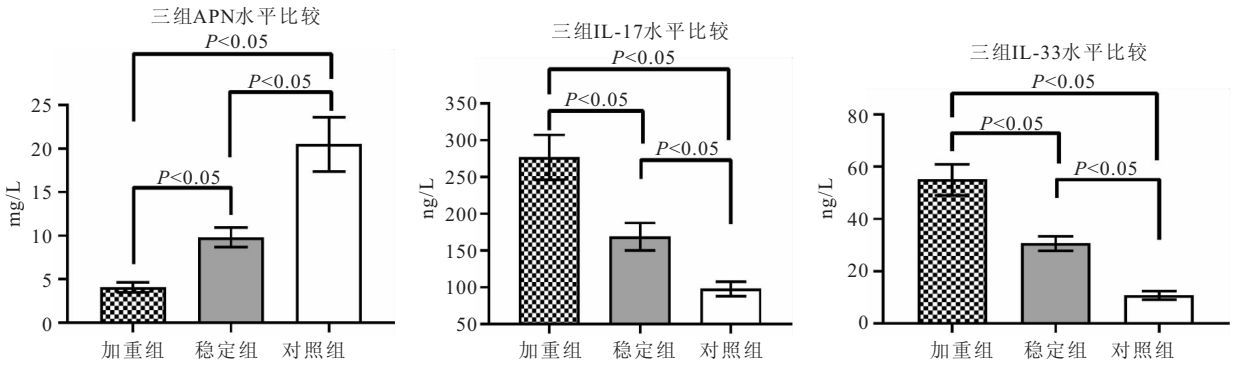


图 3 3组炎症反应相关指标水平比较

Figure 3 Comparison of inflammatory reaction related indexes among three groups

2.5 慢阻肺患者 HIF-1 α 水平与病情相关指标含量的相关性 Pearson 检验发现,慢阻肺患者血清中 HIF-1 α 的含量与 IL-17、IL-33 及 NGF、b-FGF、TIMP-1、MMP-9、VEGF 的含量均呈显著正相关($r=$

0.526、0.605、0.586、0.698、0.541、0.605、0.748, $P<0.01$); 与 APN 呈负相关($r=-0.255, P<0.05$), 见图 4。

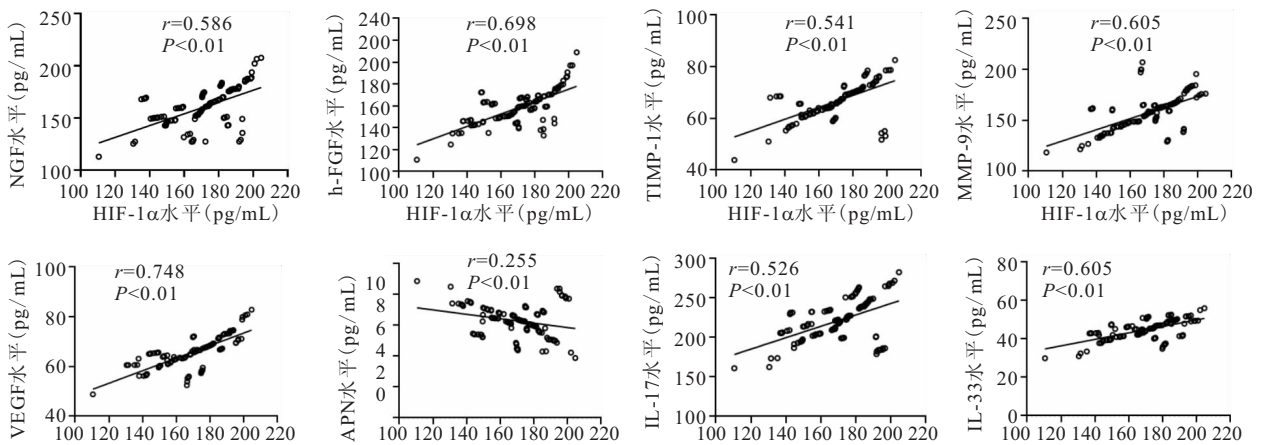


图 4 慢阻肺患者 HIF-1 α 水平与病情相关指标含量的相关性

Figure 4 Correlation between HIF-1 α level and disease-related indexes in COPD patients

3 讨论

在稳定期慢阻肺中,患者换气功能长期处于下降状态,使肺功能进行性下降,而慢阻肺急性加重是疾病临床过程中的重要事件,会导致呼吸道症状加重,肺功能受到损伤,是导致患者死亡的重要因素。近年来慢阻肺发病率逐渐升高,且大量研究报道^[8-9]证实气道炎症、气道重塑是引起气流受限的关键环节,贯穿疾病发展过程。本研究结果显示,慢阻肺患者存在 HIF-1 α 异常高表达,即 HIF-1 α 的高表达参与疾病发

生及病情进展,且其表达量与气流受限程度密切相关。现阶段,临床上关于 HIF-1 α 与慢阻肺病情具体严重程度的相关性研究目前临床涉及较少,为今后的临床应用研究提供理论基础,基于此背景,本研究在将进一步从炎症反应、气道重塑两方面展开论述。

炎症机制是目前较为公认的慢阻肺最主要的发病机制,反复急性炎症发作可造成气道上皮损伤发生损伤,诱发肺实质的破坏,导致气体陷闭和进行性气流受限,亦是慢阻肺发病的起始原因^[10-11]。张晓慧

等^[12]报道证实,自噬与炎症是导致慢阻肺病情持续进展的两大因素。Kim 等^[13]通过对镉诱导人支气管上皮细胞进行观察发现,炎症细胞、炎症介质及多种细胞因子共同作用及参与是导致慢阻肺患者气道损伤的直接原因之一。这提示炎症在慢阻肺病情演进过程中的重要性,其反应程度也可间接反映慢阻肺患者病情严重程度。APN 在慢阻肺的发病过程中具有重要的抗炎作用,可以降低单核细胞的粘附作用,同时抑制炎症趋化因子的分泌,以发挥抗炎作用。IL-17 由 CD4+T 细胞的一个独立亚群 Th17 细胞产生,是存在于炎症早期具影响力的启动因子,其可通过 MAPK 途径和 NF- κ B 途径诱导细胞因子的分泌,以影响气道纤维结缔组织的构建和平滑肌的增生,进一步引起血管异常收缩、甚至重塑^[14]。IL-23 主要由树突状细胞、单核巨噬细胞等固有免疫细胞分泌产生,可激活 NK 细胞和气道上皮间淋巴细胞,促使致炎细胞因子释放^[15]。本研究结果显示,与同期于我院进行体检的健康人群比较,加重组和稳定组 APN、IL-17、IL-33 水平显著上调,其中急性加重期患者上调更明显,这也证明了炎症机制在慢阻肺患者中发挥了重要作用。进一步分析慢阻肺患者与上述炎症因子水平的相关性,其结果显示,慢阻肺患者血清中 HIF-1 α 水平与 IL-17、IL-33 水平均呈显著正相关($P < 0.01$),而与 APN 呈负相关($P < 0.05$)。这可能是随病情进展,患者缺氧现象逐渐加重,HIF-1 α 表达亦随之升高,这使糖酵解作用增强,可为主要依赖氧化磷酸化代谢获取能量的髓细胞充分供能,以发挥聚集、粘附、浸润、吞噬等作用启动炎症反应并使炎症介质和细胞因子的进一步浸润。

除了炎症反应,气道重塑是慢阻肺进行性发展的关键所在^[16-17]。Nayak 等^[18]通过一项回顾性队列研究发现,慢阻肺患者均存在气道重塑,且伴随着气道上皮细胞的增殖、血管再生。Boulet 等^[19]的研究同样证实了慢阻肺患者肺部组织伴随着大量血管生长和重塑,进一步加剧组织增厚,诱导刺激发生气道壁的结构变化。NGF 是生长因子家族成员在调控支气管肺泡巨噬细胞增殖分化中扮演重要角色。b-FGF 是一种细胞有丝分裂原,在生物体内和体外均可表现出有效的血管生成作用,已有研究证实其通过促进肥大细胞增殖而参与气道重塑^[20]。另外,气道平滑肌内细胞外基质的降解与合成过程失衡、肺内弹性酶活力异常升高等因素均为气道重塑的关键病理因素,而多种蛋白酶参与其中^[21]。TIMP-1 是 MMPs 分子的抑制剂,可抑制细胞外基质过度降解^[22]。MMP-9 作为基质金属蛋白酶的一种,可以分解呼吸道和肺内的结构

复合物如细胞外基质和基底膜,有助于气道平滑肌细胞增殖,参与呼吸道和肺的重建^[23]。VEGF 是一种高度特异性的促血管内皮细胞生长因子,参与许多血管生成依赖性疾病的发病及其进展,其通过与受体结合可促进巨噬细胞、肥大细胞等合成,以加快气道重塑进程^[24]。本研究结果显示,与正常对照组相比,加重组和稳定组 MMP-9、TIMP-1、VEGF、NGF、b-FGF 水平显著上调,其中急性加重期患者上调更为明显,这也证明了气道在外界环境中受到刺激因子的诱导发生气道壁的结构变化,且随着患者病程的进展,其气道重塑程度越为严重。进一步分析慢阻肺患者与气道重塑相关指标水平的相关性,结果显示,慢阻肺患者血清中 HIF-1 α 水平与 NGF、b-FGF、TIMP-1、MMP-9、VEGF 水平均呈显著正相关($P < 0.01$)。这表明 HIF-1 α 能够促进慢阻肺患者的气道重塑进展,其可能机制为 HIF-1 α 是低氧诱导基因转录信息传递的主要途径,可通过调控下游众多基因发挥降解细胞外基质、损伤肺泡及气管壁结构等作用,同时能够与 VEGF5'端增强子结合,增强 VEGF 转录和表达,促进毛细血管生成,增加其密度,进一步促进气道重塑进程。然而 HIF-1 α 对 MMP-9、TIMP-1、VEGF、NGF、b-FGF 等气道重塑相关因子的具体调控机制还有待深入探究。然而,本研究尚存在不足之处,如所纳入的样本量相对较少,可能导致数据存在部分偏倚,不足以代表所有病患情况,期待更深入、更大样本的研究。

4 结论

相较于正常健康人,慢阻肺病者外周血中 HIF-1 α 表达显著偏高,并与病情急性加重、炎症反应激活、气道重塑加剧密切相关。

【参考文献】

- [1] ECHEVARRIA C, GRAY J, HARTLEY T, *et al.* Home treatment of COPD exacerbation selected by DECAF score: a non-inferiority, randomised controlled trial and economic evaluation[J]. *Thorax*, 2018; thoraxjnl-2017-211197.
- [2] COMES J, PRIUR G, COMBRET Y, *et al.* Changes in Cycle-Ergometer Performance during Pulmonary Rehabilitation Predict COPD Exacerbation[J]. *COPD*, 2019, 6(20):1-5.
- [3] STANFORD R H, NAG A, MAPEL D W, *et al.* Claims-Based Risk Model for First Severe COPD Exacerbation[J]. *Am J Manag Care*, 2018, 24(2):45-53.
- [4] RUNGALDIER D, MINAMI T, Golding D, *et al.* Acute COPD exacerbation presenting with pronounced intrabullous haemorrhage and haemoptysis[J]. *bmj case rep*, 2018, 2018; bcr-2018-225339.
- [5] 赵涛, 李嘉颖. 缺氧诱导因子 1 α 在慢阻肺中的表达及肺血管重构的关系[J]. *临床肺科杂志*, 2016, 21(1):68-71.
- [6] FANG L I, WENXIA G, FEI R, *et al.* Expressions of Sirt-1

- and Hif-1 α in peripheral blood mononuclear cells of patients with chronic obstructive pulmonary disease and their significances[J]. J Jilin University, 2015, 41(2):356-361.
- [7] 王辰, 迟春花, 陈荣昌, 等. 慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南(实践版·2018)[J]. 中华全科医师杂志, 2018, 17(11):871-877.
- [8] LLOYD C, GARSIDE J. Care bundles in the management of a COPD exacerbation[J]. Br J Nurs 2018, 27(1):47-50.
- [9] HARLANDER M, LESTAN D, TUREL M. Chitotriosidase Activity in Plasma and COPD Exacerbations[J]. Lung, 2020 (198):299-306.
- [10] ZOU Y, CHEN X, XIAO J, *et al.* Neutrophil extracellular traps promote lipopolysaccharide-induced airway inflammation and mucus hypersecretion in mice [J]. Oncotarget, 2018, 9 (17):13276-13286.
- [11] QIU J, ZHANG Y N, ZHENG X, *et al.* Notch promotes DN-MT-mediated hypermethylation of Klotho leads to COPD-related inflammation[J]. Exp Lung Res, 2018, 44(7):368-374.
- [12] 张晓慧. 炎症细胞因子水平检测对慢性阻塞性肺疾病的临床意义[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(3):240-242.
- [13] KIM J, SONG H, HEO H R, *et al.* Cadmium-induced ER stress and inflammation are mediated through C/EBP - DDIT3 signaling in human bronchial epithelial cells[J]. Exp Mol Med, 2017, 49(9):372-380.
- [14] RICH H E, ALCORN J F. IL-17 Strikes a Chord in COPD Exacerbation[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2018, 58(6):416-423.
- [15] 汪磊, 罗壮, 郑圆圆, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者血清 IL-33、IFN- γ 表达与 Th1/Th2 平衡失调[J]. 中国临床研究, 2019, 14 (5):624-626.
- [16] XU F, LIN J, CUI W, *et al.* Scutellaria baicalensis Attenuates Airway Remodeling via PI3K/Akt/NF- κ B Pathway in Cigarette Smoke Mediated-COPD Rats Model[J]. Evid-based Compl Alt, 2018, 14(26):94-99.
- [17] 李勇, 焉春华, 邵玉霞. 慢性阻塞性肺疾病气道重塑的研究进展[J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(9):1725-1727.
- [18] NAYAK A P, DESHPANDE D A, Penn R B. New targets for resolution of airway remodeling in obstructive lung diseases[J]. F1000 Research, 2018, 7(15):680.
- [19] BOULET L P. Airway remodeling in asthma: update on mechanisms and therapeutic approaches[J]. Curr Opin Pulm Med, 2018, 24(9):36-42.
- [20] 王强. 慢性阻塞性肺疾病患者血清中 CAP1 含量检测及其与病情严重程度的相关关系[J]. 国际呼吸杂志, 2018, 38(21):1646-1650.
- [21] 毛光宇, 巩建华, 关伟, 等. 银杏黄酮对哮喘大鼠缺氧诱导因子-1 α 表达水平和气道重塑的影响[J]. 西部医学, 2019, 9(11):48-51.
- [22] 陈央, 孙建. 辛伐他汀对香烟诱导大鼠慢阻肺模型基质金属蛋白酶及其抑制剂的影响[J]. 基因组学与应用生物学, 2020, 39 (06):325-332.
- [23] 赵振, 顾玉海. IL-5、IL-12、MMP-9 和 TIMP-1 在不同海拔地区慢性阻塞性肺疾病合并慢性肺源性心脏病患者血清中的表达及意义[J]. 国际呼吸杂志, 2018, 38(2):91-95.
- [24] ROOS A B, MORI M, GURA H K, *et al.* Increased IL-17RA and IL-17RC in End-Stage COPD and the Contribution to Mast Cell Secretion of FGF-2 and VEGF[J]. Resp Res, 2017, 18(1):48-53.

(收稿日期:2021-01-12;修回日期:2021-03-14;编辑:郭翠)

(上接第 1621 页)

- [12] 姚杰, 刘斐, 李国利, 等. 不同浓度罗哌卡因持续股神经阻滞对老年膝关节置换术后镇痛效果及认知功能的影响[J]. 西部医学 2020, 32(4):532-535.
- [13] 李占增, 伍淑玲, 陆艳卉. IL-8, IL-6, hs-CRP 在缺血性脑血管病手术前后表达变化及临床价值[J]. 分子诊断与治疗杂志 2020, 12(7):923-927.
- [14] Effect of bilateral scalp nerve blocks on postoperative pain and discharge times in patients undergoing supratentorial craniotomy and general anesthesia: a randomized-controlled trial[J]. Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie, 2020, 67(4):452-461.
- [15] MUGHAL M, GABUNIYA N, ROBLIN P, *et al.* Synchronous Scalp Tumour Resection and Latissimus Dorsi Flap Raise: A Time Efficient Approach to Scalp and Craniotomy Reconstruction[J]. Journal of Plastic Reconstructive & Aesthetic Surgery, 2020, 73(7):572-574.
- [16] LANE B C, ROBERT S, COHEN-GADOL A A. Risk of Brain Herniation After Craniotomy With Preoperative Lumbar Spinal Drainage: A Single-Surgeon Experience of 365 Patients Among 3000 Major Cranial Cases[J]. Operative Neurosurgery, 2019, 10 (3):492-495.
- [17] WARDHANA A, SUDADI S. Scalp block for analgesia after craniotomy: A meta-analysis[J]. Indian journal of anaesthesia, 2019, 63(11):886.
- [18] HUSSINI A B M, SALEH Z T, ATTAR H A S A, *et al.* Postoperative Regional Scalp Block versus Intravenous Fentanyl for Postsupratentorial Craniotomy Analgesia in Adult Patients under General Anesthesia[J]. International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences, 2020, 11(4):6039-6046.
- [19] JIA Y, ZHAO C, REN H, *et al.* Pre-emptive scalp infiltration with dexamethasone plus ropivacaine for postoperative pain after craniotomy: a protocol for a prospective, randomized controlled trial[J]. Journal of Pain Research, 2019, 12(5):308-309.
- [20] YE X, GE P C, MA L, *et al.* The application of a modified scalp retractor in the craniotomy for intracranial aneurysms[J]. Zhonghua yi xue za zhi, 2020, 100(31):2467-2470.

(收稿日期:2021-03-29;修回日期:2021-04-28;编辑:张翰林)