

COPD 患者血清 Lp-PLA2、ES 水平及 对并发肺动脉高压的诊断价值*

陶赞臻¹ 赵晓秋² 刘晓倩¹ 李霞²

(张家口市第一医院 1.老年病一科;2.呼吸与危重症一科,河北 张家口 075000)

【摘要】 目的 探讨慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者血清脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)、内皮抑素(ES)水平及对并发肺动脉高压(PAH)的诊断价值。方法 选取 2020 年 6 月—2021 年 11 月本院收治的 COPD 患者 112 例,以是否并发 PAH 将其分为并发 PAH 组($n=51$)和未并发 PAH 组($n=61$),同时选取 60 例相同年龄段来院检查的健康人群作为对照组。比较血清 Lp-PLA2 和 ES 水平在不同组别中的差异。通过 Pearson 分析血清 Lp-PLA2、ES 水平与 FEV1 和 FEV1/FVC 的相关性。采用二元 logistics 分析 COPD 并发 PAH 的危险因素。采用 ROC 曲线评估血清 Lp-PLA2、ES 水平对 COPD 患者并发 PAH 的诊断价值。结果 未并发 PAH 组和并发 PAH 组患者血清中的 Lp-PLA2 和 ES 水平较对照组升高,而 FEV1%和 FEV1/FVC 均较对照组下降。并发 PAH 组患者血清中的 Lp-PLA2 和 ES 水平较未并发 PAH 组升高($P<0.05$),而 FEV1%和 FEV1/FVC PAH 组均较未并发 PAH 组降低($P<0.05$)。COPD 患者血清中 Lp-PLA2、ES 水平均与 FEV1%和 FEV1/FVC 呈负相关($P<0.05$)。二元 Logistic 回归分析显示,较高水平的 FEV1%及 FEV1/FVC 是 COPD 并发 PAH 的保护因素,而较高水平的 Lp-PLA2、ES 是 COPD 并发 PAH 的危险因素($P<0.05$)。ROC 曲线显示,Lp-PLA2 联合 ES 的 AUC 值较单一 Lp-PLA2 或 ES 的 AUC 值明显升高($P<0.05$),其灵敏度和特异度分别为 80.39 和 83.61。结论 COPD 患者血清中 Lp-PLA2、ES 水平升高,且与肺功能密切相关。Lp-PLA2、ES 联合检测对 COPD 患者并发 PAH 具有良好的诊断效能,可为临床早期针对性治疗提供参考。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病;Lp-PLA2;ES;肺动脉高压;ROC 曲线

【中图分类号】 R563 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2023. 10. 018

Serum Lp-PLA2 and ES levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease and their diagnostic value for those complicated with pulmonary hypertension

TAO Yunzhen¹, ZHAO Xiaoqi², LIU Xiaoqian¹, LI Xia²

(1. Geriatric Department, Zhangjiakou First Hospital, Zhangjiakou 075000, Hebei, China;

2. Respiratory and Critical Care Department, Zhangjiakou First Hospital, Zhangjiakou 075000, Hebei, China)

【Abstract】 **Objective** To investigate Serum lipoprotein associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) and endostatin (ES) levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and their diagnostic value for those complicated with pulmonary hypertension (PAH). **Methods** A total of 112 COPD patients admitted to our hospital from June 2020 to November 2021 were selected. They were reclassified into patients with complicated PAH ($n=51$) and patients without complicated PAH ($n=61$) according to whether they had complicated PAH. Meanwhile, 60 healthy people of the same age group were selected for hospital examination (control group). The serum Lp-PLA2 and ES levels in different groups were compared. The correlation between serum Lp-PLA2 and ES levels and FEV1 and FEV1/FVC was analyzed by Pearson analysis. Risk factors of COPD complicated with PAH were analyzed by binary logistics analysis. ROC curve was used to evaluate the diagnostic value of serum Lp-PLA2 and ES levels in COPD patients complicated with PAH. **Results** The serum levels of Lp-PLA2 and ES in COPD patients complicated with PAH were higher than those in

基金项目:河北省卫生健康委员会科研基金项目(20191721);张家口市重点研发计划项目(1921088D)

通讯作者:赵晓秋,副主任医师,E-mail: renran123@sina.com

引用本文:陶赞臻,赵晓秋,刘晓倩,等.COPD 患者血清 Lp-PLA2、ES 水平及对并发肺动脉高压的诊断价值[J].西部医学,2023,35(10):1506-1510. DOI:10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2023. 10. 018

COPD patients without PAH (all $P < 0.05$). Serum Lp-PLA2 and ES levels were negatively correlated with FEV1% and FEV1/FVC in COPD patients (all $P < 0.05$). Binary Logistic regression analysis showed that higher levels of FEV1% and FEV1/FVC were protective factors for COPD complicated with PAH, while higher levels of Lp-PLA2 and ES were risk factors for COPD complicated with PAH (all $P < 0.05$). ROC curve showed that the AUC value of Lp-PLA2 combined with ES was significantly higher than that of single Lp-PLA2 or ES, and its sensitivity and specificity were 80.39 and 83.61, respectively. **Conclusion** The serum levels of Lp-PLA2 and ES in COPD patients are increased, and are closely related to lung function. The combined detection of Lp-PLA2 and ES has good diagnostic efficacy for COPD patients complicated with PAH, and provides powerful help for early clinical targeted treatment.

【Key words】 Chronic obstructive pulmonary disease; Lipoprotein associated phospholipase A2; Endostatin; Pulmonary arterial hypertension; ROC curve

慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种以持续存在的气流受限为特征的慢性气道炎症性疾病^[1]。COPD的病理机制主要是慢性支气管炎和局限性肺气肿,且呈进行性发展,若治疗不及时,易引发呼吸衰竭、慢性肺源性心脏病及肺动脉高压(Pulmonary arterial hypertension, PAH)等一系列并发症^[2-3]。因此,及时准确的预测 COPD 并发 PAH 的发生风险是控制病情进展的重要环节。脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lipoprotein associated phospholipase A2, Lp-PLA2)属于磷脂酶 A2 超家族成员,包含 441 个氨基酸,其相对分子质量约为 45000,在促进炎症反应和血管粥样硬化等方面发挥作用^[4]。研究^[5]显示,Lp-PLA2 能够诱导巨噬细胞分泌肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor - α , TNF- α),提高相应区域的炎症水平,促进细胞核水解及泡沫细胞合成,从而介导粥样斑块的形成。内皮抑素(Endostatin, ES)是一种内源性血管生成抑制因子,其表面含有一个特异性的保守的精氨酸残基,对内皮细胞的凋亡、增殖及迁移具有调控作用^[6]。在急性肺损伤的早期,肺泡灌洗液中的 ES 水平明显升高,且与中性粒细胞数量密切相关,能够反映肺组织损伤时的生理紊乱程度^[7]。目前,Lp-PLA2 和 ES 是否参与 COPD 的发生发展报道尚少,且对 COPD 并发 PAH 的预测价值尚不清楚。因此,本研究探讨 COPD 患者血清 Lp-PLA2、ES 水平及对并发 PAH 的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2020 年 6 月—2021 年 11 月收治的 112 例 COPD 患者,以是否并发 PAH 将其分为并发 PAH 组($n = 51$)和未并发 PAH 组($n = 61$),同时选取 60 例相同年龄段来院检查的健康人群设为对照组。纳入标准:①符合《慢性阻塞性肺疾病全球倡议 2019》^[8]的诊断标准。②并发 PAH 者均符合《肺动脉高压诊断和治疗指南》^[9]的诊断标准。③4 周内未服用过糖皮质激素、 β 受体激动剂等抗炎和支气管扩张药。排除标准:①原发性 PAH 或除 COPD

外的其他因素所致的 PAH。②伴有支气管哮喘、气胸及间质性肺疾病等影响通气功能的肺部疾病。③心功能不全和肝肾功能障碍者。④急性感染进展期者。本研究经伦理委员会批准,且研究对象或其家属均签署知情同意书。

1.2 方法 研究对象均于空腹状态下采集 10 mL 静脉血置于抗凝管中,通过离心机(生产厂家:凯特实验仪器设备有限公司;型号:KS50R)离心,条件为 6000 r/min(4 °C)、离心半径 10 cm、离心时间 5 min,收集上层清液,将其置于-80 °C 冰箱中保存。通过酶联免疫吸附法检测血清中 Lp-PLA2、ES 水平。Lp-PLA2 试剂盒购自美国 eBioscience 公司(货号:HZ-E14251)。ES 试剂盒购自美国 eBioscience 公司(货号:hZ-R0364c)。严格遵照试剂盒流程操作。采用 MicroLoop 型肺功能仪(生产厂家:德国 jaeger 公司)检测第 1 秒用力呼气容积(Forced expiratory volume in one second, FEV1)占预计值百分比(FEV1%)和 FEV1 占用力肺活量(Forced volume capacity, FVC)百分比(FEV1/FVC)。

1.3 统计学分析 数据均由 SPSS 22.0 和 Medcalc 软件处理分析。数据均符合正态分布,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。两组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料采用卡方检验。多组间比较应用单因素方差分析,组间比较采用 LSD 检验。采用 Pearson 分析血清 Lp-PLA2、ES 水平与 FEV1 和 FEV1/FVC 的相关性。采用二元 *logistics* 分析 COPD 并发 PAH 的危险因素。采用 ROC 曲线评估血清 Lp-PLA2、ES 水平对 COPD 患者并发 PAH 的诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者一般资料比较 并发 PAH 组患者年龄 44~70 岁;未并发 PAH 组年龄 42~67 岁;对照组年龄 43~71 岁。3 组患者一般资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。

2.2 3 组研究对象血清指标及肺功能相关指标的比

表 1 3 组研究对象一般资料的比较 $[\bar{x} \pm s, n(\times 10^{-2})]$

Table 1 Comparison of the general data among the three groups

项目	对照组($n=60$)	未并发 PAH 组($n=61$)	并发 PAH 组($n=51$)	$F/t/\chi^2$	P
年龄(岁)	61.99±8.57	60.94±6.25	62.62±8.01	1.032	0.358
男性	35(58.33)	36(59.02)	32(62.75)	0.253	0.881
BMI(kg/m ²)	23.16±2.41	23.23±2.06	23.89±2.30	1.712	0.184
病程	—	9.57±2.19	10.17±2.54	1.342	0.182
吸烟史(年)	33(55.00)	42(68.85)	36(70.59)	3.697	0.158
饮酒史(年)	26(43.33)	31(50.82)	27(52.94)	1.169	0.558
糖尿病史(年)	23(38.33)	26(42.62)	21(41.18)	0.238	0.888

较未并发 PAH 组和并发 PAH 组患者血清中的 Lp-PLA2 和 ES 水平均较对照组升高,而 FEV1%和 FEV1/FVC 均较对照组下降($P<0.05$);并发 PAH

组患者血清中的 Lp-PLA2 和 ES 水平较未并发 PAH 组升高,而 FEV1%和 FEV1/FVC 均较未并发 PAH 组降低($P<0.05$)。见表 2。

表 2 3 组研究对象血清指标及肺功能相关指标的比较 $(\bar{x} \pm s)$

Table 2 Comparison of serum indexes and pulmonary function-related indexes among the three groups

组别	n	Lp-PLA2($\mu\text{g/L}$)	ES($\mu\text{g/L}$)	FEV1%($\times 10^{-2}$)	FEV1/FVC($\times 10^{-2}$)
对照组	60	71.88±19.20	60.15±15.26	95.16±9.22	89.30±10.28
未并发 PAH 组	61	110.61±23.85 ^①	82.69±13.77 ^①	73.06±11.86 ^①	62.06±11.83 ^①
并发 PAH 组	51	137.96±25.03 ^{①②}	99.32±15.18 ^{①②}	50.54±12.97 ^{①②}	53.68±13.19 ^{①②}
F		119.314	99.426	212.490	143.541
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组相比,① $P<0.05$;与 COPD 未并发 PAH 组相比,② $P<0.05$ 。

2.3 COPD 患者血清中 Lp-PLA2、ES 水平与 FEV1%和 FEV1/FVC 的相关性 COPD 患者血清中 Lp-PLA2、ES 水平均与 FEV1%和 FEV1/FVC 呈负相关($P<0.05$),见表 3。

表 3 COPD 患者血清中 Lp-PLA2、ES 水平与 FEV1%和 FEV1/FVC 的相关性

Table 3 Correlation of serum Lp-PLA2 and ES levels with FEV1% and FEV1/FVC in COPD patients

指标	Lp-PLA2($\mu\text{g/L}$)		ES($\mu\text{g/L}$)	
	r	P	r	P
FEV1%($\times 10^{-2}$)	-0.702	<0.001	-0.712	<0.001
FEV1/FVC($\times 10^{-2}$)	-0.677	<0.001	-0.685	<0.001

2.4 二元 Logistic 回归模型分析 COPD 并发 PAH

表 4 二元 Logistic 回归模型分析 COPD 并发 PAH 的危险因素

Table 4 Binary logistic regression model to analyze the risk factors of COPD complicated with PAH

因素	回归系数	标准误差	Wald 卡方	P	OR 值	95%CI
Lp-PLA2($\mu\text{g/L}$)	0.625	0.301	4.311	0.038	1.868	1.036~3.370
ES($\mu\text{g/L}$)	0.662	0.298	4.935	0.026	1.939	1.081~3.477
FEV1%($\times 10^{-2}$)	-0.716	0.325	4.854	0.028	0.489	0.258~0.924
FEV1/FVC($\times 10^{-2}$)	-0.783	0.361	4.704	0.030	0.457	0.225~0.927

表 5 血清中的 Lp-PLA2、ES 水平对 COPD 并发 PAH 的诊断价值

Table 5 The diagnostic value of serum Lp-PLA2 and ES levels in COPD complicated with PAH

指标	AUC(95%CI)	最佳截断值($\mu\text{g/L}$)	约登指数	灵敏度($\times 10^{-2}$)	特异度($\times 10^{-2}$)
Lp-PLA2	0.778(0.692~0.865)	125.78	0.50	62.75	86.89
ES	0.749(0.657~0.842)	94.03	0.51	76.47	73.77
Lp-PLA2+ ES	0.832(0.752~0.911)	—	0.64	80.39	83.61

的危险因素 二元 Logistic 回归分析显示,较高水平的 FEV1%及 FEV1/FVC 是 COPD 并发 PAH 的保护因素,而较高水平的 Lp-PLA2、ES 是 COPD 并发 PAH 的危险因素($P<0.05$),见表 4。

2.5 血清中的 Lp-PLA2、ES 水平对 COPD 并发 PAH 的诊断价值 以 COPD 患者是否出现 PAH 为前提绘制 ROC 曲线。Lp-PLA2、ES 的最佳截断值分别为 125.78 $\mu\text{g/L}$ 、94.03 $\mu\text{g/L}$, Lp-PLA2、ES 的 AUC 值分别为 0.778、0.749($Z=6.321, P<0.05$; $Z=5.300, P<0.05$)。Lp-PLA2 联合 ES 的 AUC 为 0.832(0.752~0.911),其灵敏度和特异度分别为 80.39 和 83.61($Z=8.140, P<0.05$),见表 5、图 1。

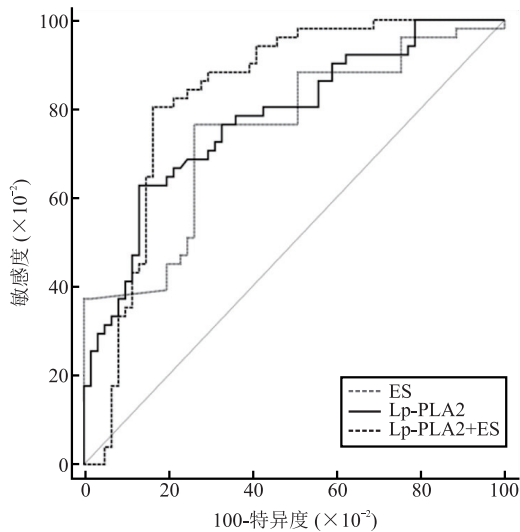


图 1 血清中的 Lp-PLA2、ES 水平对 COPD 并发 PAH 的诊断价值

Figure 1 The diagnostic value of serum Lp-PLA2 and ES levels in COPD complicated with PAH

3 讨论

据流行病学统计, COPD 发生率在 40 岁以上人群中约为 10%~12%, 且急性进展期的并发症发生率和再住院率较高, 不仅增加患者的经济负担, 并严重威胁患者的生存质量和生命安全^[1]。COPD 的发生机制复杂, 多与病原菌感染、空气污染及吸烟有关。这些因素使气道或支气管发生慢性炎症, 支气管黏膜充血水肿, 诱导呼吸道上皮细胞分泌黏液, 支气管平滑肌痉挛, 使气道狭窄, 肺组织过度充气, 导致肺血管阻力增加, 最终造成 COPD 患者并发 PAH^[10]。COPD 并发 PAH 是病情加速进展的重要环节, 若控制不及时, 其死亡率和致残率较高, 但目前临床检测手段以临床表现和肺动脉压监测为主, 无法进行早期预测和评估^[11-12]。因此, 分析 COPD 并发 PAH 的危险因素, 筛选生化指标早期预测 COPD 并发 PAH 的可能性, 这对及时干预治疗、改善患者预后具有重要价值。

Lp-PLA2 又称血小板乙酰水解酶, 主要由巨噬细胞和淋巴细胞合成, 包含 3 种亚型, 参与细胞因子合成、氧化应激反应及胆固醇转运等过程^[2]。Lp-PLA2 是一种非 Ca^{2+} 依赖性磷脂-2-酰基水解酶, 通过水解酰基链形成溶血磷脂酰胆碱 (Lysophosphatidylcholine, Lyso-PC) 和氧化性脂肪酸 (Oxidized free fatty acids, oxFFA), 这两种水解产物对炎症反应均具有促进作用, 是导致炎症级联反应的重要因素^[13]。Acharya 等^[14]发现, 在 I 期临床实验中, 特异性 Lp-PLA2 抑制剂 Darapladib 能够显著降低 Lp-PLA2 活性, 同时他们还发现, 血液循环中的白细胞介素 (IL)-6 和 CRP 也随之降低。Lyubarova 等^[5]发现, Lp-PLA2

能够氧化分解 HDL, 介导髓过氧化物酶 (Myeloperoxidase, MPO) 合成, 降低抗炎因子对氧磷酶 (Paraoxonase 1, PON1) 和载脂蛋白 A-I (Apolipoprotein A-I, APOA-I), 从而损伤血管内皮细胞。ES 是胶原 X VIII 的内部片段, 由 184 个氨基酸组成, 分子量约为 20 kDa, 具有极强的抑制血管生成作用^[15]。最近的相关研究^[16]发现, ES 可能是潜在的炎症性疾病标志物, 在一些慢性炎症疾病 (如: 糖尿病视网膜病变、肺纤维化及慢性肾病) 中, 血清 ES 水平明显升高。有学者^[17]认为, ES 能够激活肺组织纤维母细胞, 使成纤维细胞异常增殖, 促进肺泡内胶原蛋白过度沉积, 从而诱导肺组织发生纤维化。Boguslawska 等^[18]发现, COPD 的诱因 (如: 吸烟和有毒气体) 能够促进胶原 X VIII 水解, 使血浆中的分解产物 ES 上升, 破坏 ES/血管内皮生长因子 (Vascular endothelial growth factor, VEGF) 的平衡状态, 使支气管血管网发生重构, 增加 COPD 发生 PAH 的风险。Goyanes 等^[19]发现, 当血清中 ES 水平升高时, PAH 患者的活动耐力和血流动力学指标均下降, 可能与 ES 诱导血管重塑从而加重 PAH 有关。

本研究结果显示, COPD 未并发 PAH 组和并发 PAH 组患者血清中的 Lp-PLA2 和 ES 水平均较对照组升高, 且 COPD 并发 PAH 组患者血清中的 Lp-PLA2 和 ES 水平较未并发 PAH 组升高, 提示 Lp-PLA2 和 ES 可能对 COPD 的进展具有促进作用。Seri 等^[20-21]发现, Lp-PLA2 能够激活趋化, 使单核细胞和白细胞发生趋化运动, 定向集中于内皮细胞表面, 释放黏附因子和炎症因子, 使内皮细胞周围的炎症水平升高, 并损伤内皮细胞细胞膜。Lp-PLA2 的这种促炎机制可能是诱导 COPD 并发 PAH 的重要原因。ES 能够阻碍内皮细胞的修复过程, 并诱导其凋亡, 降低肺泡的换气功能, 同时, ES 能够使肺内毛细血管网中的内皮细胞发生功能障碍, 诱导肺血管重构, 促进 COPD 进展, 增加 COPD 并发 PAH 的风险^[18-19]。本研究结果提示 Lp-PLA2、ES 能够反映机体的肺功能状态, 有望成为筛查肺功能的血清指标。Lp-PLA2 能够降低机体内一氧化氮水平, 促进氧化应激反应, 诱导 Lyso-PC 合成, 使肺泡表面活性物发生氧化, 损伤正常肺功能^[22]。ES 能够抑制抗凋亡蛋白的表达, 从而促进支气管末端上皮细胞和肺泡 II 型细胞的凋亡, 降低肺泡的通气换气效率, 影响肺功能^[23-24]。二元 Logistic 回归分析显示, 较高水平的 FEV1% 及 FEV1/FVC 是 COPD 并发 PAH 的保护因素, 而较高水平的 Lp-PLA2、ES 是 COPD 并发 PAH 的危险因素, 提示血清中 Lp-PLA2、ES 水平和肺功能

受损程度是导致 COPD 并发 PAH 的重要因素。ROC 曲线提示 Lp-PLA2、ES 联合检测能够提高 COPD 并发 PAH 的诊断价值,且灵敏度明显上升,有利于早期筛查 COPD 患者人群中可能发生 PAH 的情况。但 Lp-PLA2、ES 作用于 COPD 并发 PAH 的机制尚不清楚,需要在后续的基础研究中进一步去探索。

4 结论

COPD 患者血清中 Lp-PLA2、ES 水平升高。同时,血清中 Lp-PLA2、ES 水平能够侧面反映机体肺功能情况,有望成为临床筛查肺功能的血清指标。Lp-PLA2、ES 联合检测对 COPD 患者并发 PAH 具有良好的诊断效能,且敏感度较高,为临床早期针对性治疗提供有力帮助。

【参考文献】

[1] 杨震,朱蛇锁,杨帆,等.南京市江北新区化工工人与钢铁工人慢性阻塞性肺疾病流行病学调查[J].中国临床研究,2021,34(10):1388-1391.

[2] 赵佳佳,刘笑琴,查日田.呼出气一氧化氮及同型半胱氨酸对慢性阻塞性肺疾病急性加重期并发肺动脉高压患者的临床诊断价值[J].徐州医科大学学报,2021,41(9):656-660.

[3] 曾月月,韩杰.慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并 II 型呼吸衰竭患者并发肺部感染的影响因素分析[J].护理实践与研究,2021,18(14):2072-2075.

[4] 谢娟,程亮,李京,等.老年 2 型糖尿病患者血清脂蛋白相关性磷脂酶 A2 水平与肾脏损害的相关性研究[J].临床肾脏病杂志,2022,22(6):447-451.

[5] LYUBAROVA R, ALBERS J J, MARCOVINA S M, *et al.* Effects of Extended-Release Niacin on Quartile Lp-PLA2 Levels and Clinical Outcomes in Statin-treated Patients with Established Cardiovascular Disease and Low Baseline Levels of HDL-Cholesterol: Post Hoc Analysis of the AIM HIGH Trial[J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2019, 24(6): 534-541.

[6] 马海娥.稳定型冠心病患者外周循环中内皮抑素水平变化对患者心血管事件发生的影响研究[J].山西医药杂志,2021,50(9):1464-1467.

[7] 彭玥,高敏,欧好,等.内皮抑制素对脓毒症小鼠急性肺损伤的保护作用[J].医学临床研究,2017,34(9):1668-1672.

[8] 王晓娟,方向阳.慢性阻塞性肺疾病全球倡议 2019:慢性阻塞性肺疾病诊断、治疗与预防全球策略解读[J].中国全科医学,2019,22(18):2141-2149.

[9] SUBIAS P E. Comments on the 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension[J]. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2016, 69(2):102-108.

[10] 李忱菲,周新,李锋.线粒体自噬在 COPD 发病机制中作用的研究进展[J].国际呼吸杂志,2020,40(8):628-632.

[11] 孙芸,陆士奇,屠苏,等.血液标志物和心脏彩超检查在慢性阻塞性肺疾病急性加重期相关性肺动脉高压的评估价值[J].中国

急救医学,2019,39(11):1058-1064.

- [12] 翟晓静,张皓,陈梓娴,等.慢性阻塞性肺疾病相关肺动脉高压的影像学评估及研究进展[J].中国循证心血管医学杂志,2022,14(2):252-254.
- [13] 李得娟,翟兰芳,郭晓璇.血清 Lp-PLA2、Hcy 和 GA 表达与 CHD 患者病情进展的关系及对患者预后的判定[J].标记免疫分析与临床,2022,29(2):281-285.
- [14] ACHARYA N K, QI X, GOLDWASER E L, *et al.* Retinal pathology is associated with increased blood-retina barrier permeability in a diabetic and hypercholesterolaemic pig model: Beneficial effects of the LpPLA2 inhibitor Darapladib[J]. Diab Vasc Dis Res, 2017, 14(3): 200-213.
- [15] 谢晗,陈琼,王懿春.内皮抑素通过 Notch1/血小板源生长因子信号通路对小鼠肺纤维化的抑制作用[J].中华危重症医学杂志(电子版),2019,12(6):361-366.
- [16] WILSON S, MONE P, JANKAUSKAS S S, *et al.* Chronic kidney disease: Definition, updated epidemiology, staging, and mechanisms of increased cardiovascular risk[J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2021, 23(4): 831-834.
- [17] GOUDA M M, REX D A B, ES S P, *et al.* Proteomics Analysis Revealed the Importance of Inflammation-Mediated Downstream Pathways and the Protective Role of Curcumin in Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis in C57BL/6 Mice[J]. J Proteome Res, 2020, 19(8): 2950-2963.
- [18] BOGUSŁAWSKA-DUCH J, DUCHER-HANAKA M, ZAJKOWSKA A, *et al.* Therapeutic combination silencing VEGF and SOX10 increases the antiangiogenic effect in the mouse melanoma model B16-F10 - in vitro and in vivo studies [J]. Postepy Dermatol Alergol, 2021, 38(5): 887-898.
- [19] GOYANES AM, MOLDOBAEVA A, MARIMOUTOU M, *et al.* Functional Impact of Human Genetic Variants of COL18A1/Endostatin on Pulmonary Endothelium[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2020, 62(4): 524-534.
- [20] SERI A, MARTA D S, MADALAN A, *et al.* Lipoprotein-associated phospholipase A2, myeloperoxidase and vascular endothelial growth factor - predictors of high vascular risk in respiratory bacterial infections[J]. J Med Life, 2016, 9(4): 429-433.
- [21] NIKOLAOU A, KOKOTOU M G, VASILAKAKI S, *et al.* Small-molecule inhibitors as potential therapeutics and as tools to understand the role of phospholipases A2[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids, 2019, 1864(6): 941-956.
- [22] 茹玉航,王林,宋焕.肺癌患者手术前后血清 Lp-PLA2、CY-fra21-1、VEGFC 变化及临床意义[J].分子诊断与治疗杂志,2020,12(9):1179-1183.
- [23] LIU W, YUAN R Y, HOU A H, *et al.* Ganoderma triterpenoids attenuate tumor angiogenesis in lung cancer tumor-bearing nude mice[J]. Pharm Biol, 2020, 58(1): 1061-1068.
- [24] DALY C M, GRIFFITHS M, SIMPSON C E, *et al.* Angiostatic Peptide, Endostatin, Predicts Severity in Pediatric Congenital Heart Disease-Associated Pulmonary Hypertension[J]. J Am Heart Assoc, 2021, 10(20):e021409.

(收稿日期:2022-07-26;修回日期:2023-08-28;编辑:王小菊)