

· 论著 ·

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2024.08.007

炎症反应与 COPD 伴呼吸衰竭住院患者短期再入院的关系

郑雨霖, 金雪文[✉], 陈坤伦, 严利华

(玉环市人民医院 温州医科大学附属第一医院玉环分院呼吸与危重症科, 浙江 玉环 317600)

【摘要】 目的 分析炎症反应与慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 伴呼吸衰竭住院患者短期再入院的关系。方法 纳入 91 例 COPD 伴呼吸衰竭住院患者进行前瞻性队列研究, 根据患者在住院期间的并发症发生情况分为发生组 ($n = 17$) 与未发生组 ($n = 74$), 根据患者出院后 30 d 内再入院情况分为再入院组 ($n = 18$) 与非再入院组 ($n = 73$)。另纳入 91 例单纯 COPD 患者为对照, 比较单纯 COPD 组与 COPD 伴呼吸衰竭组、发生组与未发生组患者治疗前炎症指标 [白细胞 (WBC)、C-反应蛋白 (CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)] 水平, 使用多因素二元 Logistic 回归分析 COPD 伴呼吸衰竭患者 30 d 再入院的危险因素, 绘制受试者操作特征 (ROC) 曲线, 分析相关因素预测 COPD 或 COPD 伴呼吸衰竭患者短期再入院的值。结果 治疗后 COPD 伴呼吸衰竭患者及单纯 COPD 患者的 WBC、CRP、TNF- α 水平低于治疗前 (P 均 < 0.05)。COPD 伴呼吸衰竭患者治疗前 WBC、CRP、TNF- α 水平高于单纯 COPD 患者 (P 均 < 0.05)。COPD 伴 II 型呼吸衰竭患者治疗前 WBC、CRP、TNF- α 水平高于伴 I 型呼吸衰竭患者 (P 均 < 0.05)。发生组患者治疗前 CRP、TNF- α 水平高于未发生组 (P 均 < 0.05)。再入院组患者治疗前 CRP、TNF- α 水平高于非再入院组 (P 均 < 0.05)。多因素二元 Logistic 回归分析调整混杂因素结果显示, CRP、TNF- α 与 COPD 患者 30 d 再入院无关 ($P > 0.05$), 但无论是否调整混杂因素, CRP、TNF- α 均为影响 COPD 伴呼吸衰竭患者 30 d 再入院的因素 (P 均 < 0.05)。治疗前 CRP、TNF- α 单独及联合检测预测 COPD 伴呼吸衰竭患者 30 d 再入院的曲线下面积均超过 0.70, 具有一定的预测价值。结论 CRP、TNF- α 在临床预测 COPD 伴呼吸衰竭患者短期再入院的效能较高, 可根据二者水平制定治疗方案以降低患者再入院风险。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病; 呼吸衰竭; 炎症反应; C-反应蛋白; 白细胞; 肿瘤坏死因子- α ; 再入院

Study of the relationship between inflammatory reaction and readmission of hospitalized patients with chronic obstructive pulmonary disease complicated with respiratory failure

ZHENG Yulin, JIN Xuewen[✉], CHEN Kunlun, YAN Lihua

(Department of Respiratory and Critical Care, Yuhuan People's Hospital and Yuhuan Branch, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Yuhuan 317600, China)

Corresponding author: JIN Xuewen, E-mail: 3577297962@qq.com

【Abstract】 **Objective** To analyze the relationship between inflammatory reaction and the short-term readmission of hospitalized patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) complicated with respiratory failure. **Methods** Ninety-one hospitalized patients with COPD complicated with respiratory failure were included in this prospective cohort study. They were divided into the occurrence group ($n = 17$) and the non-occurrence group ($n = 74$) according to the occurrence of complications during hospitalization. They were also divided into the readmission group ($n = 18$) and the non-readmission group ($n = 73$) according to the 30-d readmission situation. Another 91 patients with COPD alone were assigned into the control group. The pre-treatment inflammation indicators (white blood cell (WBC), C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α)) were compared between patients with COPD alone and COPD complicated with respiratory failure and different prognosis. The risk factors of 30-d readmission of COPD complicated with respiratory failure were identified by multivariate binary Logistic regression analysis. The receiver operating characteristic (ROC) curve was delineated to analyze the diagnostic values of these risk factors for the short-term readmission of COPD

收稿日期: 2024-03-14

基金项目: 台州市社会发展科技计划项目 (21ywb133)

作者简介: 郑雨霖, 主治医师, 研究方向: 呼吸系统危重疾病, E-mail: sysy990@126.com; 金雪文, 通信作者, 主任医师, 研究方向: 肺癌、慢性阻塞性肺疾病诊疗, E-mail: 3577297962@qq.com

patients complicated with respiratory failure. **Results** After treatment, the levels of WBC, CRP, and TNF- α in COPD patients with respiratory failure and simple COPD were significantly lower than those before treatment (all $P < 0.05$). The levels of WBC, CRP and TNF- α in patients with COPD complicated with respiratory failure before treatment were significantly higher than those in patients with COPD alone (all $P < 0.05$). The levels of WBC, CRP and TNF- α in COPD patients complicated with type II respiratory failure before treatment were significantly higher than those in patients complicated with type I respiratory failure (all $P < 0.05$). The levels of CRP and TNF- α in the occurrence group before treatment were significantly higher than those in the non-occurrence group (both $P < 0.05$). The levels of CRP and TNF- α in the readmission group before treatment were significantly higher than those in the non-readmission group (both $P < 0.05$). Multivariate binary logistic regression analysis showed that there was no significant correlation between CRP and TNF- α levels and the 30-d readmission of COPD patients after adjusting for confounding factors (both $P > 0.05$). However, regardless of the adjustment for confounding factors, CRP and TNF- α levels were significant factors affecting the 30-d readmission of COPD patients with respiratory failure (both $P < 0.05$). The area under the ROC curve (AUC) of CRP, TNF- α and two combined before treatment for predicting 30-d readmission of COPD patients complicated with respiratory failure all exceeded 0.70, which had certain predictive value. **Conclusions** CRP and TNF- α yield high efficiency in predicting the short-term readmission of COPD patients complicated with respiratory failure. Treatment plans can be formulated according to CRP and TNF- α levels to reduce the risk of readmission.

【Key words】 Chronic obstructive pulmonary disease; Respiratory failure; Inflammatory reaction; C-reactive protein; White blood cell; Tumor necrosis factor- α ; Readmission

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是以可逆的持续性气流受限为特征的呼吸系统疾病, 主要表现为咳嗽、咳痰、呼吸困难, 严重者可导致呼吸衰竭, 增加患者再入院、病死风险^[1]。一项国外的研究显示, 呼吸衰竭患者 30 d 再入院率为 23%, 且有 36% 患者在出院后死亡^[2]。因此, 如何有效地降低 COPD 伴呼吸衰竭患者的再入院率并改善其预后, 是目前临床研究的重点之一。现已证实, 炎症反应在 COPD 进展为呼吸衰竭中发挥重要作用, 且可为 COPD 病情评估及预后提供客观参考, 常见的炎症指标包括白细胞 (white blood cell, WBC)、C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、降钙素原 (procalcitonin, PCT) 等^[3]。WBC 计数增加多见于化脓性感染、烧伤及组织损伤等, 是一种检测便捷、价格低廉的炎症指标; CRP 是非特异性急性时相蛋白, 在炎症刺激后由肝脏合成, 反映机体的炎症反应; TNF- α 是多种炎症细胞产生的细胞因子, 具有广泛生物学活性, 与肺部疾病的发生、进展密切相关^[4,5]。而 PCT 是无激素活性的降钙素前肽物质, 在健康人群血浆内水平极低, 在发生细菌感染时其水平快速升高, 但该指标多用于细菌感染的病情监测, 对于其他病原体的诊断效能相对较差。因此, 本研究分析 WBC、CRP、TNF- α 水平对 COPD 伴呼吸衰竭患者短期再入院风险的预测价值, 为 COPD 伴呼吸衰竭再入院的

预防与治疗提供参考。同时为确保各炎症因子水平不受临床治疗措施的影响, 本研究中所纳入指标数据均为治疗前数据, 以提高对 COPD 伴呼吸衰竭患者再入院的早期预测水平, 改善患者预后。

1 对象与方法

1.1 研究对象

2019 年 12 月至 2021 年 12 月我院开展了一项前瞻性队列研究, 对收治的 COPD 伴呼吸衰竭患者进行随访。纳入标准: ① COPD 符合《慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南 (2018 年)》^[6] 中的相关诊断标准, 即以慢性咳嗽、咳痰、呼吸困难为表现, 肺通气功能检查提示存在气流受限; ② 呼吸衰竭符合《内科学》第 9 版^[7] 中相关诊断标准, 即 I 型呼吸衰竭为动脉血气分析提示 $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$), II 型呼吸衰竭为 $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ 且 $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$; ③ 经病原体检测提示细菌感染。排除标准: ① 合并间质性肺疾病、肺癌等其他肺部疾病者; ② 合并其他的严重感染性疾病者; ③ 合并肝肾疾病或心脑血管疾病者; ④ 合并恶性肿瘤、恶病质等患者; ⑤ 合并结缔组织病、自身免疫性疾病者; ⑥ 合并严重的糖尿病、高血压者; ⑦ 体质指数大于 28 kg/m^2 或小于 16 kg/m^2 者; ⑧ 生命体征不稳定, 存在病死风险者; ⑨ 病原体检测合并病毒、支原体等其他感染者。纳入符合上述标准的 104 例 COPD 伴呼吸衰竭住院患者进

行研究,在研究过程中脱落13例,其中12例为家庭或个人原因主动退出,1例为意外死亡,最终纳入91例患者为研究对象。另外,采用便利抽样法抽取2019年12月至2021年12月我院收治的91例单纯COPD稳定期患者为对照,排除合并严重感染、其他肺部疾病、恶性肿瘤、严重糖尿病与高血压并发症等。COPD伴呼吸衰竭患者的年龄为 (64.43 ± 3.27) 岁;COPD病程为 (5.15 ± 0.98) 年。单纯COPD患者年龄为 (64.62 ± 3.41) 岁;COPD病程为 (5.19 ± 1.03) 年。本研究经我院医学伦理委员会批准(批件号:201911001),全部患者及家属已签署知情同意书。

1.2 治疗方法

患者入院后完善相关检查,根据患者病原体检测结果选择敏感抗生素进行抗感染治疗,同时给予支气管扩张剂、茶碱类药物及糖皮质激素治疗;采取经鼻高流量湿化氧疗,并针对II型呼吸衰竭患者采取无创机械通气治疗,待患者症状缓解,临床稳定24h以上予以出院。

1.3 临床资料收集

记录患者的年龄、性别、COPD病程、吸烟史(每天吸烟1支以上,且持续1年以上^[8])、基础疾病(高血压指非同日测量3次收缩压/舒张压 $\geq 140/90$ mmHg;糖尿病指出现多饮、多尿、多食、体质量下降且随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L,或空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L,或葡萄糖负荷试验2h血糖 ≥ 11.1 mmol/L)、发病季节(春夏季、秋冬季)、呼吸衰竭类型(I型、II型)、COPD评估测试(COPD assessment test, CAT)评分、药物(抗生素、支气管扩张剂、茶碱类药物及糖皮质激素)、治疗措施(氧疗、机械通气)。

1.4 实验室指标检测

于患者入院当日或次日清晨以及出院前1日,采集空腹静脉血3 mL,使用F810S型血细胞分析仪(迈克医疗电子有限公司)测定WBC计数、血红蛋白(hemoglobin, Hb)质量浓度、中性粒细胞百分比(percentage of neutrophils, NEU%);另采集空腹静脉血5 mL,离心分离15 min,转速3 500 r/min,离心半径10 cm,取上层血清,平均分为2份(分别用于血清CRP、TNF- α 水平检测),分别放入2根黄色管内,置于-20℃冰箱内保存待测,采用酶联免疫吸附法测定血清CRP、TNF- α 水平,试剂盒由山东博冠生物技术有限公司提供。另于患者入院当日,对患者行肺功能测试,记录第1秒用力呼

气流量占用力肺活量百分率(percentage of forced expiratory volume in first second to forced vital capacity, FEV₁%)采集患者桡动脉血或股动脉血2 mL,经肝素抗凝后,使用ST2000型血气分析仪(武汉明德生物科技股份有限公司)测定经皮动脉血氧饱和度(percutaneous arterial oxygen saturation, SpO₂)、动脉血氧分压(partial pressure of oxygen in artery blood, PaO₂)、动脉血二氧化碳分压(partial pressure of carbon dioxide in artery blood, PaCO₂)。

1.5 并发症发生情况、30 d再入院统计与分组

于患者住院期间记录COPD伴呼吸衰竭相关并发症情况,包括呼吸机相关肺炎、肺性脑病、肾功能损伤、肺源性心脏病;根据患者住院期间并发症发生情况分为发生组与未发生组。全部患者出院后均通过门诊、电话随访30 d,在随访期间出现COPD急性加重,指患者咳嗽、咳痰、呼吸困难加重,出现呼吸衰竭、肺性脑病等严重并发症,需要住院治疗;记录30 d内患者再入院情况,以再入院作为终点事件,记录患者随访时间。

1.6 样本量计算

本研究属非注册性临床试验,样本量计算采用简便方式:主要效应参数为定量指标炎症反应指标的单纯COPD和伴呼吸衰竭COPD的2组比较,故按定量资料成组研究设计。估算公式参考文献[9]。以CRP为例,根据预研究实践,2组均数差 δ 约为1.5~3.0,取最小值1.5,样本标准差 S 为2~3,取最大值3,最小的 δ/S 值约为0.5(1.5/3)。据此计算得各组样本量为85。实际每组纳入91例。

1.7 统计学方法

使用SPSS 25.0处理数据。应用Shapiro-Wilk正态分布检验计量资料正态性,符合正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较行独立样本 t 检验,组内比较行配对 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较行 χ^2 检验;用Kaplan-Meier曲线分析患者30 d内再入院情况;采用二元Logistic回归分析法分析炎症因子对再入院的影响;绘制受试者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,并计算曲线下面积(area under curve, AUC),分析治疗前CRP、TNF- α 单独及联合预测COPD伴呼吸衰竭患者预后的价值,依据回归分析结果构建联合预测模型^[10]。ROC AUC小于0.50视为无预测价值,ROC AUC 0.51~0.70视为预测价值较低,ROC AUC 0.71~0.90视为预测价值中等,ROC AUC > 0.90视为预测价值高^[11]。双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 COPD伴呼吸衰竭组与单纯COPD组一般资料比较

COPD伴呼吸衰竭组与单纯COPD组的性别、年龄、吸烟史、基础疾病、发病季节、药物、氧疗、机械通气情况比较差异均无统计学意义(P 均 >0.05), COPD伴呼吸衰竭组患者的 $FEV_1\%$ 、 SpO_2 、 PaO_2 、 $PaCO_2$ 水平低于单纯COPD组(P 均 $<$

0.05), COPD伴呼吸衰竭组CAT评分高于单纯COPD组($P < 0.05$)。见表1。

2.2 COPD伴呼吸衰竭组与单纯COPD组治疗前后炎症指标变化

与治疗前相比, 治疗后2组患者的WBC计数均减少, CRP、TNF- α 质量浓度均降低(P 均 <0.05)。COPD伴呼吸衰竭组患者治疗前后WBC计数和CRP、TNF- α 质量浓度均高于单纯COPD组患者(P 均 <0.05)。见表2。

表1 COPD伴呼吸衰竭组与单纯COPD组一般资料比较

Table 1 Comparison of general data between patients with COPD with and without respiratory failure

项目	COPD伴呼吸衰竭组($n=91$)	单纯COPD组($n=91$)	χ^2/t 值	P 值
男性/ n (%)	67(73.6)	62(68.1)	0.666	0.415
年龄/岁	64.62 ± 3.41	64.43 ± 3.27	0.779	0.352
吸烟史/ n (%)	56(61.5)	51(56.0)	0.567	0.452
基础疾病/ n (%)				
高血压	20(22.0)	15(16.5)	0.884	0.347
糖尿病	15(16.5)	11(12.1)	0.718	0.397
发病季节/ n (%)			1.447	0.229
春夏	19(20.9)	26(28.6)		
秋冬	72(79.1)	65(71.4)		
$FEV_1\%$	54.57 ± 5.14	57.17 ± 5.40	3.320	0.001
$SpO_2\%$	78.37 ± 7.07	82.00 ± 8.64	3.101	0.002
PaO_2 /mmHg	46.30 ± 6.88	50.44 ± 7.86	3.772	<0.001
$PaCO_2$ /mmHg	43.95 ± 2.97	52.32 ± 4.24	15.392	<0.001
CAT评分/分	30.25 ± 5.11	26.89 ± 6.21	3.987	<0.001
药物/ n (%)				
抗生素	79(86.8)	82(90.1)	0.484	0.486
支气管扩张剂	17(18.7)	20(22.0)	0.305	0.581
茶碱类药物	32(35.2)	30(33.0)	0.098	0.754
糖皮质激素	44(48.4)	48(52.7)	0.352	0.553
氧疗/ n (%)	52(57.1)	47(51.6)	0.637	0.963
机械通气/ n (%)	68(74.7)	70(76.9)	0.552	1.104

表2 COPD伴呼吸衰竭组与单纯COPD组治疗前后炎症指标变化

Table 2 Change in inflammatory indicators in patients with COPD with or without respiratory failure

组别	WBC/($\times 10^9/L$)		CRP/(mg/L)		TNF- α /(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
COPD伴呼吸衰竭组($n=91$)	13.20 ± 1.55	7.85 ± 1.06^a	23.88 ± 2.39^a	8.13 ± 1.22^a	39.70 ± 3.51	21.54 ± 2.73^a
单纯COPD组($n=91$)	11.78 ± 1.31	5.91 ± 1.73^a	20.75 ± 2.11^a	6.64 ± 1.32^a	35.85 ± 3.04^a	18.44 ± 2.86
t 值	6.675	9.121	9.365	7.908	7.909	7.521
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与组内治疗前比较,^a $P < 0.001$ 。

2.3 不同类型COPD伴呼吸衰竭患者治疗前炎症指标比较

COPD伴呼吸衰竭患者中, I型呼吸衰竭47

例、II型呼吸衰竭44例; COPD伴II型呼吸衰竭患者治疗前WBC计数和CRP、TNF- α 质量浓度高于伴I型呼吸衰竭患者($P < 0.05$)。见表3。

表3 不同类型 COPD 伴呼吸衰竭患者治疗前炎症指标比较

Table 3 Comparison of inflammatory indicators before treatment in patients with different types of COPD with respiratory failure

组别	WBC/ (× 10 ⁹ /L)	CRP/ (mg/L)	TNF-α/ (ng/L)
I 型呼吸衰竭组 (n=47)	12.99 ± 1.65	23.38 ± 2.19	38.79 ± 3.14
II 型呼吸衰竭组 (n=44)	13.43 ± 1.42	24.41 ± 2.52	40.68 ± 3.65
<i>t</i> 值	1.374	2.088	2.647
<i>P</i> 值	0.173	0.040	0.010

 $\bar{x} \pm s$

2.4 COPD 伴呼吸衰竭患者并发症发生情况及治疗前炎症指标比较

91 例 COPD 伴呼吸衰竭患者住院期间发生呼吸机相关肺炎 8 例, 肺性脑病 3 例, 肾功能损伤 5 例, 肺源性心脏病 1 例。发生组治疗前 CRP、TNF-α 质量浓度均高于未发生组 (P 均 < 0.05)。见表 4。

2.5 单纯 COPD 患者并发症发生情况及治疗前炎症指标比较

91 例单纯 COPD 患者住院期间发生呼吸机相关肺炎 4 例, 肺性脑病 2 例, 肾损伤 1 例, 肺心病 1 例。发生组治疗前 CRP、TNF-α 质量浓度均高于未发生组 ($P < 0.05$)。见表 5。

2.6 COPD 伴呼吸衰竭患者 30 d 再入院情况

91 例 COPD 伴呼吸衰竭患者 30 d 再入院 18 例, 再入院率为 19.8% (18/91), 均出现 COPD 急

性加重, 且伴有呼吸困难加重症状而住院。出院后随访 30 d, 并以患者再入院作为终点事件, 随访 9~30 d, 中位随访时间为 17 d。见图 1A。

2.7 单纯 COPD 患者 30 d 再入院情况

91 例单纯 COPD 患者 30 d 再入院 9 例, 再入院率为 9.89% (9/91), 均出现 COPD 急性加重, 且伴有呼吸困难加重症状而住院。出院后随访 30 d, 并以患者再入院作为终点事件, 随访时间为 19~30 d, 中位随访时间为 24 d。见图 1B。

2.8 不同预后 COPD 伴呼吸衰竭患者的基线资料和实验室指标比较

再入院组有吸烟史者、II 型呼吸衰竭者比例均高于非再入院组 (P 均 < 0.05), 见表 6。再入院组治疗前 CRP、TNF-α 质量浓度和 CAT 评分均高于非再入院组 (P 均 < 0.05), FEV₁% 低于非再入院组 ($P < 0.05$), 见表 7。

表4 发生与未发生并发症的 COPD 伴呼吸衰竭患者治疗前炎症指标比较

Table 4 Comparison of pre-treatment inflammatory indicators in COPD patients with respiratory failure with and without complications

组别	WBC/ (× 10 ⁹ /L)	CRP/ (mg/L)	TNF-α/ (ng/L)
发生组 (n=17)	13.62 ± 1.52	25.54 ± 2.96	42.07 ± 4.45
未发生组 (n=74)	13.10 ± 1.55	23.50 ± 2.09	39.16 ± 3.04
<i>t</i> 值	1.254	2.703	3.241
<i>P</i> 值	0.213	0.014	0.002

 $\bar{x} \pm s$

表5 发生与未发生并发症的单纯 COPD 患者治疗前炎症指标比较

Table 5 Comparison of pre-treatment inflammatory indicators in simple COPD patients with and without complications

组别	WBC/ (× 10 ⁹ /L)	CRR/ (mg/L)	TNF-α (ng/L)
发生组 (n=8)	12.06 ± 1.71	23.56 ± 3.10	38.86 ± 5.02
未发生组 (n=83)	11.24 ± 1.68	18.63 ± 2.78	32.20 ± 4.66
<i>t</i> 值	1.102	2.963	3.120
<i>P</i> 值	0.331	0.020	0.009

 $\bar{x} \pm s$

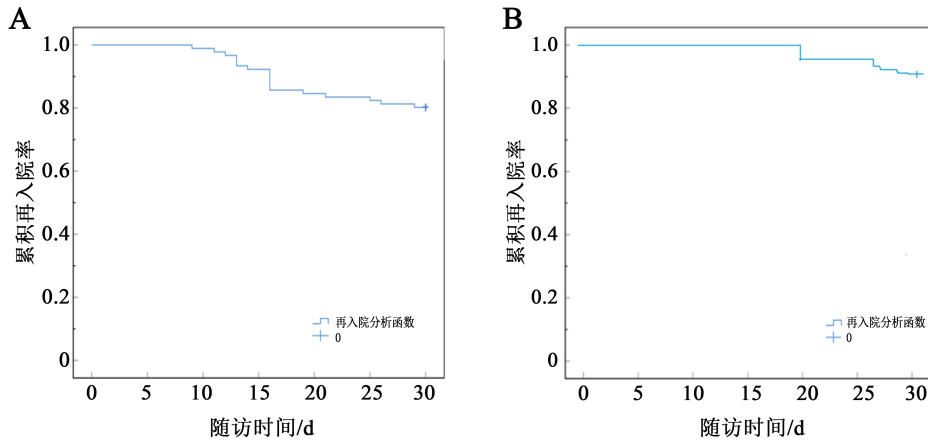


图1 COPD伴呼吸衰竭患者30 d内再入院情况

Figure 1 Readmission status of COPD patients with respiratory failure within 30 days

表6 不同预后COPD伴呼吸衰竭患者基线资料比较

Table 6 Comparison of baseline data of COPD patients with respiratory failure with different prognoses

项目	再入院组 (n=18)	非再入院组 (n=73)	t/χ^2 值	P 值
年龄 / 岁	65.18 ± 3.46	64.25 ± 3.13	1.106	0.282
男性 / n (%)	11 (61.1)	56 (76.7)	1.096	0.295
COPD 病程 / 年	5.28 ± 1.03	5.12 ± 0.94	0.635	0.527
吸烟史 / n (%)	15 (83.3)	41 (56.2)	4.503	0.034
基础疾病 / n (%)				
高血压	6 (33.3)	14 (19.2)	0.963	0.326
糖尿病	4 (22.2)	11 (15.1)	0.143	0.705
发病季节 / n (%)			0.231	0.631
春夏	5 (27.8)	14 (19.2)		
秋冬	13 (72.2)	59 (80.8)		
呼吸衰竭类型 / n (%)			6.136	0.013
I 型	5 (27.8)	44 (60.3)		
II 型	13 (72.2)	29 (39.7)		

表7 不同预后COPD伴呼吸衰竭患者实验室指标比较

Table 7 Comparison of laboratory indicators in COPD patients with respiratory failure with different prognoses

项目	再入院组 (n=18)	非再入院组 (n=73)	t 值	P 值
WBC / (× 10 ⁹ /L)	13.57 ± 1.42	13.15 ± 1.52	1.140	0.257
Hb / (g/L)	117.15 ± 7.48	118.24 ± 7.63	0.545	0.587
NEU %	68.76 ± 4.29	68.23 ± 4.15	0.482	0.631
CRP / (mg/L)	25.86 ± 2.56	23.39 ± 2.09	4.288	<0.001
TNF-α / (ng/L)	42.36 ± 3.65	39.04 ± 3.17	3.862	<0.001
pH	7.42 ± 0.25	7.39 ± 0.21	0.522	0.603
PaO ₂ / mmHg	52.25 ± 3.84	53.43 ± 4.06	1.116	0.268
PaCO ₂ / mmHg	45.26 ± 3.63	43.63 ± 2.70	1.752	0.094
FEV ₁ %	49.99 ± 6.09	55.70 ± 4.22	3.763	<0.001
SpO ₂ %	79.35 ± 7.89	78.13 ± 6.89	0.654	0.515
CAT 评分 / 分	36.44 ± 3.85	28.73 ± 4.16	7.147	<0.001

2.9 治疗前CRP、TNF- α 与COPD伴呼吸衰竭患者、单纯COPD患者30d再入院的关系

以COPD伴呼吸衰竭患者30d再入院情况为因变量,以CRP、TNF- α 质量浓度作为自变量进行多因素二元Logistic回归分析。无论是否调整混杂因素,结果均显示CRP、TNF- α 质量浓度升高均为COPD伴呼吸衰竭患者30d再入院的危险因

素(P 均 <0.05)。

以单纯COPD患者30d再入院情况为因变量,以CRP、TNF- α 作为自变量行多因素二元Logistic回归分析,调整混杂因素结果显示,CRP、TNF- α 质量浓度与COPD患者30d再入院均无关(P 均 >0.05)。见表8。

表8 治疗前CRP、TNF- α 与COPD伴呼吸衰竭患者、单纯COPD患者30d再入院的关系

Table 8 Relationship between pre-treatment CRP, TNF- α , and 30 day readmission in COPD patients with respiratory failure

模型	项目	β	SE	Wald	P 值	OR	95%CI
COPD伴呼吸衰竭							
模型1	CRP	0.222	0.098	5.097	0.024	1.249	1.030~1.515
	TNF- α	0.404	0.147	7.517	0.006	1.498	1.122~2.000
模型2	CRP	0.434	0.158	7.504	0.006	1.543	1.131~2.105
	TNF- α	0.594	0.272	4.783	0.029	1.812	1.064~3.086
单纯COPD							
模型1	CRP	0.606	0.457	1.834	1.756	0.185	0.593~1.485
	TNF- α	0.669	0.360	0.063	3.453	1.954	0.499~1.739
模型2	CRP	0.622	0.375	0.097	2.750	1.863	0.496~1.594
	TNF- α	0.583	0.435	0.179	1.799	1.793	0.396~1.659

注:模型1为未调整其他因素;模型2为结合自变量和因变量的具体情况,调整CAT评分、FEV₁%两项混杂因素。

2.10 治疗前CRP、TNF- α 对COPD伴呼吸衰竭患者30d再入院的预测价值

将治疗前CRP、TNF- α 作为检验变量,将患者30d再入院情况作为状态变量(1=再入院,0=非再入院),绘制ROC曲线(见图2),再按照上述回归分析模型1构建联合预测模型(Logit $P = -0.100 + 0.222 \times \text{CRP质量浓度} + 0.404 \times \text{TNF-}\alpha\text{质量浓度}$),结果显示,治疗前CRP、TNF- α 单独及联合检测预测COPD伴呼吸衰竭患者30d再入院的AUC均超过0.70,具有一定的预测价值。见表9。

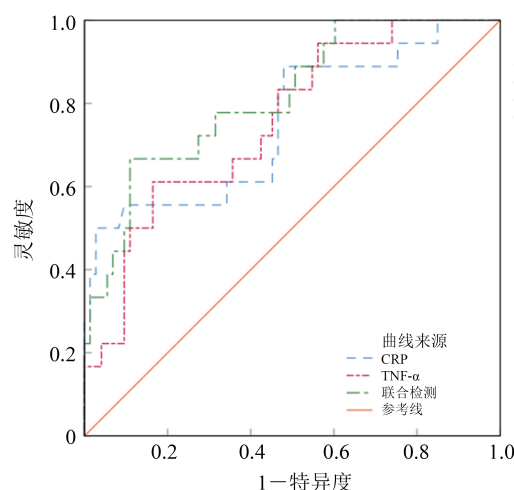


图2 治疗前CRP、TNF- α 预测COPD伴呼吸衰竭患者30d再入院的ROC曲线

Figure 2 ROC curve of CRP and TNF- α predicting 30 day readmission in COPD patients with respiratory failure before treatment

3 讨论

呼吸衰竭是COPD病情进展引起肺通气或换气功能严重障碍,可导致低氧、CO₂潴留,严重会损伤脑细胞、心血管,引起肺性脑病、心搏骤停等严重并发症,增加患者住院治疗次数,并威胁患者生命安全^[12-13]。一项2020年的研究显示,COPD合并呼吸衰竭的患者30d再入院率为19.60%^[14]。本研究中91例COPD伴呼吸衰竭患者30d再入院率为19.78%,与上述研究相近。这也说明COPD伴呼吸衰竭患者再入院风险高,不仅会影响患者

的身心健康、缩短患者生存时间,也给家庭、社会带来沉重负担。

COPD急性加重期最常见的诱因为病毒或细菌引起的气管-支气管感染,引起肺功能快速下降,

表9 治疗前CRP、TNF- α 对COPD伴呼吸衰竭患者30d再入院的预测价值Table 9 The predictive value of pre-treatment CRP and TNF- α for 30 day readmission in COPD patients with respiratory failure

项目	AUC	cut-off 值	AUC 的 95%CI	P 值	特异度	灵敏度	约登指数
CRP	0.753	24.430 mg/L	0.616~0.890	<0.001	0.658	0.611	0.269
TNF- α	0.755	40.335 ng/L	0.635~0.875	<0.001	0.644	0.667	0.311
联合检测	0.814	21.727	0.706~0.923	<0.001	0.685	0.778	0.463

注：联合检测模型的 cut-off 值按 Logit P 模型表达式模拟计算(去常数项)。

肺泡持续破坏。既往研究表明，中性粒细胞与淋巴细胞比值及血小板/淋巴细胞比值作为系统炎症指标，在描述 COPD 患者机体炎症变化的状态时具有简便、高效的特点，与过敏性指标外周血嗜酸性粒细胞和血清总 IgE 联合，能够准确地反映 COPD 患者病情的严重程度，并对治疗效果和预后的判断有重要作用^[15-16]。本研究结果显示，与治疗前相比，治疗后 COPD 伴呼吸衰竭及单纯 COPD 患者的 WBC 计数减少，CRP、TNF- α 质量浓度降低，不同病情程度的 COPD、不同呼吸衰竭类型患者治疗前 WBC、CRP、TNF- α 水平存在差异。说明炎症反应在 COPD 伴呼吸衰竭患者疾病进展、预后中发挥重要作用。WBC 为有核血细胞，是一组形态、功能在不同发育与分化阶段的混合细胞总称，其中中性粒细胞既可对入侵机体的病原菌，也可引起炎症反应，参与机体免疫病理损害；单核细胞可诱导淋巴细胞产生免疫反应，淋巴细胞在机体免疫应答中也发挥重要作用^[17-18]。有学者指出，稳定期 COPD 患者外周血 WBC 计数多于正常体检人群，其 CRP、纤维蛋白原水平高于正常健康体检人群，且该 3 项指标与 COPD 的急性加重有关，可以作为 COPD 急性加重的预测指标，当机体发生感染或感染程度加重会出现 WBC 计数及分类百分比改变，是评估感染严重程度的重要指标^[19-20]。但影响 WBC 的因素较多，如急性中毒、失血溶血、药物治疗等，因此在预测 COPD 伴呼吸衰竭患者短期再入院中受到限制。

CRP 在正常情况下水平极低，当机体受到病原菌感染后，CRP 水平会急剧升高^[21-22]。CRP 与白细胞密切关联，可反映机体的全身炎症程度，不受年龄、抗生素等影响，对炎症反应的灵敏度、特异度高，广泛用于 COPD 患者病情程度的评估^[23-24]。TNF- α 主要由单核-巨噬细胞分泌，具有多种生物学活性，可诱导黏附分子，介导炎症细胞在炎症部位聚集，并激活中性粒细胞、T 细胞等，增加细胞毒性，加重机体的炎症反应，参

与 COPD 伴呼吸衰竭的发生、进展^[25-26]。此外，TNF- α 也是介导肺泡巨噬细胞、上皮细胞等多种细胞凋亡的重要递质，TNF- α 还能直接促使呼吸道血管内皮细胞凋亡，引起气道重塑，加重 COPD 患者气道阻塞，进一步引起疾病进展，发展为呼吸衰竭，并影响患者肺功能，增加患者再入院风险^[27-28]。因此，积极检测血清 CRP 和 TNF- α 水平对于评估 COPD 患者病情，及时采取有效措施改善其预后具有重要作用。

本研究显示 CRP、TNF- α 仅与 COPD 伴呼吸衰竭患者的再入院有关，与单纯 COPD 患者的再入院无关。进一步 ROC 曲线分析结果显示，治疗前 CRP、TNF- α 单独及联合检测预测 COPD 伴呼吸衰竭患者 30 d 再入院的 AUC 超过 0.70，具有一定的预测价值；尤其当 CRP、TNF- α 的 cut-off 值分别取 24.430 mg/L、40.335 ng/L 时，可获得最佳预测价值，这进一步说明 CRP、TNF- α 单独及联合检测对 COPD 伴呼吸衰竭患者短期再入院具有较好的预测价值。既往临床主要通过检测 COPD 患者呼吸力学、血气分析指标等评估患者的病情程度，但以上指标受多种因素影响，对患者是否会发生呼吸衰竭及预后的预测价值有限^[29-31]。而通过测定 COPD 患者 CRP、TNF- α 质量浓度，不仅能评估患者病情严重程度，还能预测 COPD 患者短期再入院风险，为早期制定相应的治疗方案提供依据。

综上所述，炎症指标 CRP、TNF- α 对 COPD 伴呼吸衰竭患者短期再入院的预测价值较高，可根据二者水平制定治疗方案降低患者再入院风险。本研究也存在一定局限，首先本研究为单中心、小样本研究，病例来源较为单一，研究结果可能有偏倚；其次本研究的周期较短，仅观察了 COPD 伴呼吸衰竭患者的短期预后，未进行长期随访，后续需要进行多中心、大样本量的研究，并长期跟踪随访，观察患者远期预后情况，进一步对本研究的结论加以验证。

参 考 文 献

- [1] QUAN Z, YAN G, WANG Z, et al. Current status and preventive strategies of chronic obstructive pulmonary disease in China: a literature review [J]. *J Thorac Dis*, 2021, 13 (6): 3865-3877. DOI: 10.21037/jtd-20-2051.
- [2] MESERVEY A J, BURTON M C, PRIEST J, et al. Risk of readmission and mortality following hospitalization with hypercapnic respiratory failure [J]. *Lung*, 2020, 198 (1): 121-134. DOI: 10.1007/s00408-019-00300-w.
- [3] 朱伟伟, 于刚刚, 徐波. 慢性阻塞性肺疾病相关性炎症标志物的研究进展 [J]. *心肺血管病杂志*, 2021, 40 (3): 294-297. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5062.2021.03.018.
- ZHU W W, YU G G, XU B. Research progress of inflammatory markers related to chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Cardiovasc Pulm Dis*, 2021, 40 (3): 294-297. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5062.2021.03.018.
- [4] YAN F, PIDAYI M, XIA Y, et al. The prognosis value of C-reactive protein and endothelin-1 in chronic obstructive pulmonary disease patients with pulmonary artery pressure [J]. *Pak J Pharm Sci*, 2019, 32 (4): 1697-1701.
- [5] MENG M, WU Y, CHANG Q. Study on the correlation of serum StRem-I with TNF- α and IL-6 in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Acta Medica Mediterranea*, 2020, 36 (1): 483-487. DOI: 10.19193/0393-6384_2020_1_77.
- [6] 中华医学会, 中华医学杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 慢性肺源性心脏病基层诊疗指南 (2018年) [J]. *中华全科医师杂志*, 2018, 4 (12): 959-965.
- Chinese Medical Association, Chinese Medical Journals Publishing House, Chinese Society of General Practice, et al. Guideline for primary care of chronic cor pulmonale (2018) [J]. *Chin J Gen Pract*, 2018, 4 (12): 959-965.
- [7] 葛均波, 徐永健, 王辰. 内科学 [M]. 9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 139-142.
- GE J B, XU Y J, WANG C. *Internal Medicine* [M]. 9th ed. Beijing: People's Health Publishing House, 2018: 139-142.
- [8] 张怡, 左晶晶, 王宏艳, 等. 主动吸烟过敏性鼻炎患者鼻部症状的特征分析 [J]. *医学研究杂志*, 2022, 51 (11): 35-39. DOI: 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.11.009.
- ZHANG Y, ZUO J J, WANG H Y, et al. Characteristics of active cigarette smoking on adult allergic rhinitis patients [J]. *J Med Res*, 2022, 51 (11): 35-39. DOI: 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.11.009.
- [9] 孙振球, 徐勇勇. 医学统计学 [M]. 4版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 573.
- SUN Z Q, XU Y Y. *Medical Statistics* [M]. 4th ed. Beijing: People's Health Publishing House, 2014: 573.
- [10] 周莹莹, 陈志军. 基于临床可视化参数建立肺磨玻璃结节生长预测模型 [J]. *中国医学科学院学报*, 2024, 46 (2): 169-175.
- ZHOU Y Y, CHEN Z J. A growth prediction model of pulmonary ground-glass nodules based on clinical visualization parameters [J]. *Acta Acad Med Sin*, 2024, 46 (2): 169-175.
- [11] 余桢, 陆民, 叶磊. 血清淀粉样蛋白 A、白细胞介素-17及CD64感染指数对慢性阻塞性肺疾病伴肺部感染的诊断价值及感染病原菌分布 [J]. *中国当代医药*, 2023, 30 (26): 34-37. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2023.26.010.
- YU Z, LU M, YE L. Diagnostic value of serum amyloid A, interleukin-17 and CD64 infection index on chronic obstructive pulmonary disease with pulmonary infection and distribution of infectious pathogens [J]. *China Mod Med*, 2023, 30 (26): 34-37. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2023.26.010.
- [12] BECKER A, SEILER F, MUELLENBACH R M, et al. Pulmonary hemodynamics and ventilation in patients with COVID-19-related respiratory failure and ARDS [J]. *J Intensive Care Med*, 2021, 36 (6): 655-663. DOI: 10.1177/0885066621995386.
- [13] 唐晓媛, 张桂娟, 杨寿慧, 等. 不同剂量糖皮质激素联合呼吸康复治疗老年 COPD 合并呼吸衰竭的临床疗效 [J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43 (13): 3142-3145. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2023.13.019.
- TANG X Y, ZHANG G J, YANG S H, et al. Clinical efficacy of different doses of glucocorticoid combined with respiratory rehabilitation in the treatment of elderly COPD complicated with respiratory failure [J]. *Chin J Gerontol*, 2023, 43 (13): 3142-3145. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2023.13.019.
- [14] 李文文, 任昆仑, 于佳, 等. 三种营养评估方法对老年慢性阻塞性肺疾病急性加重合并呼吸衰竭患者预后评估的比较研究 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2020, 43 (1): 54-57. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.01.012.
- LI W W, REN K L, YU J, et al. Comparative study of three nutritional assessment methods for prognosis evaluation of elderly patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease complicated with respiratory failure [J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2020, 43 (1): 54-57. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.01.012.
- [15] 汪二刚, 赵成岭, 邵传利, 等. 慢性阻塞性肺疾病炎症和过敏性指标的分析和应用 [J]. *中国临床研究*, 2019, 32 (11): 1507-1510. DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2019.11.012.
- WANG E G, ZHAO C L, SHAO C L, et al. Analysis and application of inflammation and allergic indicators in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Chin J Clin Res*, 2019, 32 (11): 1507-1510. DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2019.11.012.
- [16] 唐兰, 于佳, 梅凯. 肺部 CT 与 NLR、ALB 联合预测老年 COPD 合并 II 型呼吸衰竭病人临床预后的价值 [J]. *实用老年医学*, 2023, 37 (2): 164-167. DOI: 10.3969/j.issn.1003-9198.2023.02.014.
- TANG L, YU J, MEI K. Value of lung CT combined with NLR and ALB in predicting the clinical prognosis of elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease combined with type II respiratory failure [J]. *Pract Geriatr*, 2023, 37 (2): 164-167. DOI: 10.3969/j.issn.1003-9198.2023.02.014.
- [17] NATHAN S D, BROWN A W, MOGULKOC N, et al. The association between white blood cell count and outcomes in patients with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Respir Med*, 2020, 170: 106068. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.106068.

- [18] 任庆伟, 张炬炜, 李鹏, 等. 老年 COPD 合并呼吸衰竭患者血清 MCP-1、ACTA、hs-cTnT、NT-proBNP 水平变化及意义 [J]. 中国老年学杂志, 2023, 43 (7): 1574-1577. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2023.07.011.
REN Q W, ZHANG J W, LI K, et al. Changes and significance of serum MCP-1, ACTA, hs-cTnT and NT-proBNP levels in elderly COPD patients complicated with respiratory failure [J]. Chin J Gerontol, 2023, 43 (7): 1574-1577. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2023.07.011.
- [19] 朱丹, 陈慧, 杨锡光, 等. 外周血 WBC、C 反应蛋白及纤维蛋白原与慢性阻塞性肺疾病急性加重风险的相关性分析 [J]. 浙江医学, 2019, 41 (14): 1522-1524. DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.14.2019-443.
ZHU D, CHEN H, YANG X G, et al. Correlation analysis between WBC, C-reactive protein and fibrinogen in peripheral blood and the risk of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Zhejiang Med J, 2019, 41 (14): 1522-1524. DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.14.2019-443.
- [20] 马祥兵, 龙超, 郭健. 老年 COPD 合并 RF 患者血清 CysC、IL-6、ACTA 水平变化及与病情急性发作和预后的相关性 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15 (3): 531-535. DOI: 10.19930/j.cnki.jmdt.2023.03.021.
MA X B, LONG C, GUO J. Changes of serum CysC, IL-6 and ACTA levels in elderly patients with COPD complicated with RF and their correlation with acute exacerbation and prognosis [J]. J Mol Diagn Ther, 2023, 15 (3): 531-535. DOI: 10.19930/j.cnki.jmdt.2023.03.021.
- [21] AKDOGAN D, GUZEL M, TOSUN D, et al. Diagnostic and early prognostic value of serum CRP and LDH levels in patients with possible COVID-19 at the first admission [J]. J Infect Dev Ctries, 2021, 15 (6): 766-772. DOI: 10.3855/jidc.14072.
- [22] 吴瑶, 邱晓娟, 宋康, 等. 两种通气模式治疗 COPD 合并 II 型呼吸衰竭对 CRP、IL-8 及 IL-27 的影响 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14 (6): 1032-1035. DOI: 10.19930/j.cnki.jmdt.2022.06.042.
WU Y, QIU X J, SONG K, et al. Effect of two ventilation modes on CRP, IL-8 and IL-27 in the treatment of COPD complicated with type II respiratory failure [J]. J Mol Diagn Ther, 2022, 14 (6): 1032-1035. DOI: 10.19930/j.cnki.jmdt.2022.06.042.
- [23] WU Y, LUO Z, LIU C. Variations in fecal microbial profiles of acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease [J]. Life Sci, 2021, 265: 118738. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118738.
- [24] 叶燕, 拜合提尼沙·吐尔地. 抗生素降阶梯治疗方案结合肺康复训练对老年 COPD 患者呼吸功能及生存质量的影响 [J]. 河北医药, 2023, 45 (24): 3749-3752. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2023.24.014.
YE Y, TUERDI B. Effects of antibiotic de-escalation therapy combined with pulmonary rehabilitation training on respiratory function and quality of life in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Hebei Med J, 2023, 45 (24): 3749-3752. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2023.24.014.
- [25] ZHU T T, ZHANG W F, YIN Y L, et al. MicroRNA-140-5p targeting tumor necrosis factor- α prevents pulmonary arterial hypertension [J]. J Cell Physiol, 2019, 234 (6): 9535-9550. DOI: 10.1002/jcp.27642.
- [26] 宋戈, 井泉, 白雪飞. 慢性阻塞性肺疾病呼吸衰竭患者无创正压通气治疗预后分析 [J]. 四川生理科学杂志, 2023, 45 (10): 1932-1934.
SONG G, JING Q, BAI X F. Prognostic analysis of non-invasive positive pressure ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and respiratory failure [J]. Sichuan J Physiol Sci, 2023, 45 (10): 1932-1934.
- [27] 王萌萌, 於海洋, 孙雨晴, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者 IL-6、IL-8、TNF- α 水平与支气管黏膜自噬的相关性分析 [J]. 临床肺科杂志, 2021, 26 (7): 997-1003. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2021.07.007.
WANG M M, YU H Y, SUN Y Q, et al. Correlation analysis of IL-6, IL-8 and TNF- α with autophagy of bronchial mucosa in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. J Clin Pulm Med, 2021, 26 (7): 997-1003. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2021.07.007.
- [28] 李芳, 张伟华. 无创正压机械通气对慢阻肺合并呼吸衰竭患者动脉血气分析的影响 [J]. 罕见疾病杂志, 2023, 30 (11): 47-48, 63. DOI: 10.3969/j.issn.1009-3257.2023.11.021.
LI F, ZHANG W H. Effect of non-invasive positive pressure mechanical ventilation on arterial blood gas analysis in patients with COPD complicated with respiratory failure [J]. J Rare Uncommon Dis, 2023, 30 (11): 47-48, 63. DOI: 10.3969/j.issn.1009-3257.2023.11.021.
- [29] 刘佳敏, 谢道, 李梅. 血清 pro-BNP hs-CRP FIB 水平对 AECOPD 合并呼吸衰竭的诊断及预后评估研究 [J]. 河北医学, 2023, 29 (5): 849-855. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2023.05.030.
LIU J M, XIE X, LI M. Study on the diagnosis and prognosis of AECOPD combined with respiratory failure by serum pro-BNP hs-CRP and FIB levels [J]. Hebei Med, 2023, 29 (5): 849-855. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2023.05.030.
- [30] 李睿, 曾雪梅, 万碧莲, 等. 血清 PCT、hs-CRP、BNP 与 COPD 合并呼吸衰竭患者病情急性发作及预后的相关性 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15 (1): 77-80. DOI: 10.19930/j.cnki.jmdt.2023.01.035.
LI R, ZENG X M, WAN B L, et al. Correlation of serum PCT, hs-CRP, BNP with acute exacerbation and prognosis of COPD patients with respiratory failure [J]. J Mol Diagn Ther, 2023, 15 (1): 77-80. DOI: 10.19930/j.cnki.jmdt.2023.01.035.
- [31] 王霞, 侯嘉. 外周血 ADAM19 DNA 甲基化生物标记物对慢性阻塞性肺疾病的诊断价值 [J]. 宁夏医科大学学报, 2022, 44 (8): 823-828. DOI: 10.16050/j.cnki.issn1674-6309.2022.08.014.
WANG X, HOU J. Diagnostic value of peripheral blood ADAM19 DNA methylation biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease [J]. J Ningxia Med Univ, 2022, 44 (8): 823-828. DOI: 10.16050/j.cnki.issn1674-6309.2022.08.014.