

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.08.005

论著·临床

血清 FIZZ2 对 AECOPD 患者合并呼吸衰竭的诊断及预后评估分析

李植霖, 牛莉, 武自旺, 高文雅, 张理中



基金项目: 甘肃省卫生行业科研项目 (GSWSKY-2019-25)

作者单位: 735100 甘肃省嘉峪关市第一人民医院急诊科

通信作者: 武自旺, E-mail: 1432409180@qq.com

【摘要】目的 探讨血清发现于炎症反应区 2 (FIZZ2) 对慢性阻塞性肺疾病急性加重期 (AECOPD) 患者合并呼吸衰竭 (RF) 的诊断及预后评估价值。**方法** 选择 2020 年 2 月—2023 年 2 月嘉峪关市第一人民医院急诊科收治的 AECOPD 合并 RF 患者 186 例作为 RF 组, 将未发生 RF 的 AECOPD 患者 186 例作为非 RF 组。采用酶联免疫吸附法测定血清 FIZZ2、降钙素原 (PCT)、C 反应蛋白 (CRP) 水平, 根据 AECOPD 合并 RF 患者入组 60 d 存活情况分为死亡亚组 (56 例) 和存活亚组 (130 例)。通过 Pearson 相关性分析 FIZZ2 与 PCT、CRP 的相关性, Logistic 回归分析影响 AECOPD 合并 RF 患者预后的因素, 绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线分析 FIZZ2 预测 AECOPD 合并 RF 患者预后的价值。**结果** RF 组血清 FIZZ2、PCT、CRP 水平高于非 RF 组 ($t/P = 58.968 / < 0.001, 16.260 / < 0.001, 10.382 / < 0.001$), 死亡亚组血清 FIZZ2、PCT、CRP 水平高于存活亚组 ($t/P = 5.164 / < 0.001, 4.141 / < 0.001, 12.354 / < 0.001$)。Pearson 相关性分析显示, AECOPD 合并 RF 患者血清 FIZZ2 水平与 PCT、CRP 水平均呈正相关 ($r/P = 0.452 / < 0.001, 0.427 / < 0.001$)。多因素 Logistic 回归分析显示, PCT、FIZZ2、APACHE II 评分升高是 AECOPD 合并 RF 患者预后不良的危险因素 [OR (95% CI) = 1.680 (1.111 ~ 2.541), 1.921 (1.147 ~ 3.217), 2.547 (1.278 ~ 5.078)]。血清 FIZZ2、PCT、CRP 及三者联合预测 AECOPD 合并 RF 患者预后的 AUC 分别为 0.842、0.794、0.846、0.925, 三者联合优于各自单独预测 ($Z/P = 3.465 / 0.001, 2.399 / 0.016, 2.194 / 0.028$)。**结论** AECOPD 合并 RF 患者血清 FIZZ2 水平升高, 且与预后不良有关, 在 AECOPD 合并 RF 患者预后预测中具有较高价值。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病; 急性加重期; 呼吸衰竭; 发现于炎症反应区 2; 炎症因子; 预测价值**【中图分类号】** R563.3; R563.8; R446.11 **【文献标识码】** A

Diagnosis and prognosis assessment of serum FIZZ2 in patients with AECOPD complicated with respiratory failure

Li Zhilin, Niu Li, Wu Ziwang, Gao Wenya, Zhang Lizhong. Department of Emergency, Jiayuguan First People's Hospital, Gansu Province, Jiayuguan 735100, China

Funding program: Gansu Province Health Industry Research Project (GSWSKY-2019-25)

Corresponding author: Wu Ziwang, E-mail: 1432409180@qq.com

【Abstract】 Objective To evaluate the diagnostic and prognostic value of serum found in inflammatory zone 2 (FIZZ2) in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) with respiratory failure (RF). **Methods** One hundred and eighty-six cases of AECOPD patients with RF treated in the Emergency Department of Jiayuguan First People's Hospital from February 2020 to February 2023 were selected as the RF group and 186 cases of AECOPD patients without RF were selected as the non-RF group. Serum levels of FIZZ2, procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) were determined by enzyme-related immunosorbent assay. Survival of patients with AECOPD combined with RF within 60 days was analyzed. According to survival, patients with AECOPD combined with RF were divided into death subgroup (56 cases) and survival subgroup (130 cases). Pearson correlation analysis was conducted to analyze the correlation between FIZZ2 and PCT and CRP. The factors affecting the prognosis of AECOPD patients with RF and the value of FIZZ2 in predicting the prognosis of AECOPD patients with RF were analyzed. **Results** The levels of serum FIZZ2, PCT and CRP in RF group were higher than those in non-RF group ($t/P = 58.968 / < 0.001, 16.260 / < 0.001, 10.382 / < 0.001$). The levels of serum FIZZ2, PCT and CRP in death subgroup were higher than those in survival subgroup ($t/P = 5.164 / < 0.001, 4.141 / < 0.001,$

12.354/ < 0.001). Serum FIZZ2 levels were positively correlated with PCT and CRP levels in patients with AECOPD and RF ($r/P=0.452/ < 0.001, 0.427/ < 0.001$). High PCT, high FIZZ2 and high APACHE II scores were risk factors for poor prognosis in patients with AECOPD and RF [OR (95% CI)=1.680 (1.111 – 2.541), 1.921 (1.147 – 3.217), 2.547 (1.278 – 5.078)]. Serum FIZZ2, PCT, CRP and combined to predict the prognosis of patients with AECOPD combined RF AUC were 0.842, 0.794, 0.846, 0.925, combined slightly better than their individual predictions ($Z/P=3.465/0.001, 2.399/0.016, 2.194/0.028$). **Conclusion**

The increase of serum FIZZ2 level in patients with AECOPD combined with RF is associated with poor prognosis, and has a high value in predicting the prognosis of patients with AECOPD combined with RF.

【Key words】 Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; Respiratory failure; Found in inflammatory zone 2; Inflammatory factors; Predictive value

慢性阻塞性肺疾病急性加重期(acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)是慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)不良预后的主要驱动因素,频繁 AECOPD 加速肺功能衰退,增加呼吸衰竭(respiratory failure, RF)和死亡的风险^[1-2]。尽管使用机械通气治疗,但 AECOPD 合并 RF 患者中仍有 1/5 ~ 1/3 在院内死亡^[3]。发现于炎症反应区 2 (Found in inflammatory zone 2, FIZZ2)在缺氧诱导的肺血管重构中发挥重要作用,能促进微血管平滑肌细胞的增殖,并能强烈收缩肺血管,导致肺动脉高压^[4], FIZZ2 在气道炎症反应和重构过程中也具有关键作用,通过促进成纤维细胞增殖和分化导致细胞外基质蛋白沉积,促使气道重构和哮喘的发生^[5]。但是 FIZZ2 在 AECOPD 合并 RF 的报道并不多见,鉴于其与呼吸系统疾病的关系,本研究拟探讨 FIZZ2 对 AECOPD 患者合并 RF 的诊断及预后评估价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2020 年 2 月—2023 年 2 月嘉峪关市第一人民医院急诊科收治的 AECOPD 合并 RF 患者 186 例作为 RF 组,男 121 例,女 65 例,年龄 51 ~ 75 (63.09 ± 10.32) 岁, AECOPD 病程 4 ~ 10 (7.13 ± 2.33) 年。另随机选择同期医院收治的未发生 RF 的 AECOPD 患者 186 例为非 RF 组,男 116 例,女 70 例,年龄 50 ~ 77 (63.13 ± 10.49) 岁, AECOPD 病程 4 ~ 9 (7.21 ± 2.19) 年。2 组患者基线资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究已经获得医院伦理委员会批准(2020-SR-31),患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①符合 AECOPD 诊断标准^[6];②经动脉血气分析诊断为呼吸衰竭^[7];③年龄 18 ~ 80 岁。(2)排除标准:①创伤、休克、脓毒症、心血管疾病等引起的 RF;②合并心、肝、肾等重要脏器功能不全;③合并恶性肿瘤;④合并自身免疫性

疾病。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 FIZZ2、降钙素原(PCT)、C 反应蛋白(CRP)水平测定:于患者入院后次日晨采集空腹肘静脉血 3 ml,离心(美国赛默飞公司生产的 Scientific™ 台式离心机)留取上清液, - 80℃ 保存备检。采用酶联免疫吸附法测定血清 FIZZ2、PCT、CRP 水平(FIZZ2 试剂盒购自上海蓝基生物科技有限公司, PCT、CRP 试剂盒购自上海臻科生物科技有限公司)。

1.3.2 临床结局判断及分组:统计 AECOPD 合并 RF 患者入组 60 d 存活情况,根据存活情况分为死亡亚组(56 例)和存活亚组(130 例)。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 Student-*t* 检验;计数资料以频数或率(%)表示,比较使用 χ^2 检验;Pearson 相关性分析 FIZZ2 与 PCT、CRP 的相关性;构建多因素 Logistic 回归方程,分析 AECOPD 合并 RF 患者预后的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线,获得 FIZZ2 预测 AECOPD 合并 RF 患者预后的效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 FIZZ2、PCT、CRP 水平比较 RF 组血清 FIZZ2、PCT、CRP 水平高于非 RF 组($P < 0.01$),见表 1。

表 1 RF 组和非 RF 组 AECOPD 患者血清 FIZZ2、PCT、CRP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Comparison of serum FIZZ2, PCT, and CRP levels between RF and non RF AECOPD patients

组别	例数	FIZZ2 (ng/L)	PCT (μg/L)	CRP (mg/L)
非 RF 组	186	52.24 ± 14.52	0.81 ± 0.20	12.02 ± 2.43
RF 组	186	161.60 ± 20.71	1.23 ± 0.29	15.32 ± 3.59
<i>t</i> 值		58.968	16.260	10.382
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 2 亚组血清 FIZZ2、PCT、CRP 水平比较 死亡亚组血清 FIZZ2、PCT、CRP 水平显著高于存活亚组 ($P < 0.01$), 见表 2。

表 2 死亡亚组和存活亚组 AECOPD 合并 RF 患者血清 FIZZ2、PCT、CRP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of serum FIZZ2, PCT, and CRP levels in AECOPD patients with RF between the death and survival subgroups

组别	例数	FIZZ2 (ng/L)	PCT (μg/L)	CRP (mg/L)
存活亚组	130	159.37 ± 8.47	1.19 ± 0.21	14.67 ± 1.12
死亡亚组	56	166.77 ± 10.03	1.32 ± 0.16	16.83 ± 1.03
<i>t</i> 值		5.164	4.141	12.354
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 血清 FIZZ2 与 PCT、CRP 水平的相关性分析 AECOPD 合并 RF 患者血清 FIZZ2 水平与 PCT、CRP 水平均呈正相关 ($r = 0.452, 0.427, P$ 均 < 0.001)。

2.4 2 亚组临床资料比较 死亡亚组 GOLD 3 ~ 4 级比例、APACHE II 评分、PaCO₂、机械通气时间 ≥ 7 d 比例高于存活亚组, PaO₂ 低于存活亚组, 2 组性别、年龄、基础疾病、COPD 病程、机械通气模式等比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。

2.5 多因素 Logistic 回归方程分析影响 AECOPD 合并 RF 患者预后的因素 以 AECOPD 合并 RF 患者预后为因变量 (赋值: 0 = 存活, 1 = 死亡), 以 GOLD 分级 (赋值: 0 = 1 ~ 2 级, 1 = 3 ~ 4 级)、APACHE II 评分、PaCO₂、机械通气时间 (赋值: 0 为 < 7 d, 1 为 ≥ 7 d)、

PaO₂、FIZZ2、PCT、CRP 为自变量进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示: PCT、FIZZ2、APACHE II 评分升高是 AECOPD 合并 RF 患者预后不良的独立危险因素 ($P < 0.01$), 见表 4。

表 4 多因素 Logistic 回归方程分析影响 AECOPD 合并 RF 患者预后的因素

Tab. 4 Multivariate Logistic regression equation analysis of factors affecting the prognosis of AECOPD combined with RF patients

项目	β 值	SE 值	Wald 值	<i>P</i> 值	OR (95% CI)
常量	9.356	3.007	9.680	<0.001	—
GOLD 3 ~ 4 级	0.406	0.391	1.078	0.733	1.501 (0.697 ~ 3.230)
PaO ₂ 低	0.335	0.306	1.198	0.653	1.397 (0.767 ~ 2.547)
PaCO ₂ 高	0.271	0.224	1.463	0.526	1.311 (0.845 ~ 2.034)
机械通气时间 ≥ 7 d	0.206	0.198	1.082	0.702	1.228 (0.834 ~ 1.811)
CRP 高	0.198	0.177	1.251	0.603	1.218 (0.862 ~ 1.724)
PCT 高	0.519	0.211	6.050	0.009	1.680 (1.111 ~ 2.541)
FIZZ2 高	0.653	0.263	6.164	0.006	1.921 (1.147 ~ 3.217)
APACHE II 评分高	0.935	0.352	7.055	<0.001	2.547 (1.278 ~ 5.078)

2.6 血清 FIZZ2 预测 AECOPD 合并 RF 患者预后的价值分析 绘制血清 FIZZ2、PCT、CRP 预测 AECOPD 合并 RF 患者预后价值的 ROC 曲线, 并计算曲线下面积 (AUC), 结果显示: 血清 FIZZ2、PCT、CRP 及三者联合预测 AECOPD 合并 RF 患者预后的 AUC 分别为 0.842、0.794、0.846、0.925, 三者联合优于各自单独预测价值 ($Z = 3.465, 2.399, 2.194, P = 0.001, 0.016, 0.028$), 见表 5、图 1。

表 3 存活亚组与死亡亚组 AECOPD 合并 RF 患者临床资料比较

Tab. 3 Comparison of clinical data between survival subgroup and death subgroup of AECOPD patients with concomitant RF

项目		存活亚组 ($n = 130$)	死亡亚组 ($n = 56$)	t/χ^2 值	<i>P</i> 值
性别 [例 (%)]	男	82 (63.08)	39 (69.64)	0.742	0.389
	女	48 (36.92)	17 (30.36)		
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)		63.08 ± 9.72	63.12 ± 10.09	0.025	0.980
基础疾病 [例 (%)]	高血压	84 (64.62)	33 (58.93)	0.542	0.461
	糖尿病	86 (66.15)	35 (62.50)	0.230	0.632
	高脂血症	79 (60.77)	29 (51.79)	1.297	0.255
GOLD 分级 [例 (%)]	1 ~ 2 级	79 (60.77)	20 (35.71)	9.869	0.002
	3 ~ 4 级	51 (39.23)	36 (64.29)		
COPD 病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)		7.09 ± 2.11	7.21 ± 2.03	0.360	0.719
APACHE II 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)		9.12 ± 2.49	13.02 ± 3.16	9.011	<0.001
PaO ₂ ($\bar{x} \pm s$, mmHg)		62.35 ± 8.17	52.03 ± 6.98	8.242	<0.001
PaCO ₂ ($\bar{x} \pm s$, mmHg)		43.05 ± 7.65	49.05 ± 8.12	4.816	<0.001
机械通气模式 [例 (%)]	有创	80 (61.54)	37 (66.07)	0.345	0.557
	无创	50 (38.46)	19 (33.93)		
机械通气时间 [例 (%)]	≥ 7 d	52 (40.00)	32 (57.14)	4.644	0.031
	< 7 d	78 (60.00)	24 (42.86)		

表 5 血清 FIZZ2、PCT、CRP 预测 AECOPD 合并 RF 患者预后的价值分析

Tab. 5 Value analysis of serum FIZZ2, PCT, and CRP in predicting the prognosis of AECOPD patients with RF

指标	cut-off 值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	约登指数
PCT	1.23 $\mu\text{g/L}$	0.842	0.782 ~ 0.891	0.821	0.823	0.645
FIZZ2	163.02 ng/L	0.794	0.728 ~ 0.849	0.768	0.792	0.560
CRP	15.72 mg/L	0.846	0.786 ~ 0.894	0.839	0.861	0.701
三者联合		0.925	0.877 ~ 0.958	0.982	0.777	0.759

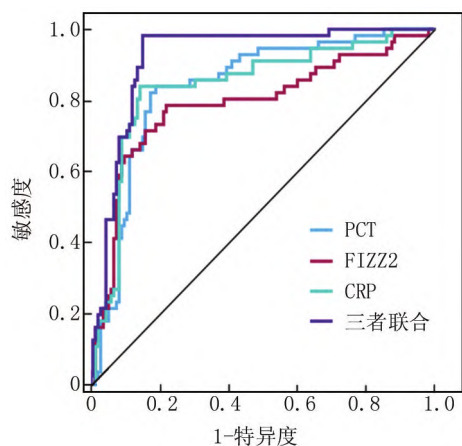


图 1 三项指标预测 AECOPD 合并 RF 患者预后的 ROC 图

Fig. 1 ROC curve of three indicators predicting the prognosis of AECOPD combined with RF patients

3 讨论

COPD 是一种高发病率、高病死率的疾病,由呼吸道气流受限引起,具有不可逆性和进行性等特点。AECOPD 是一种以气道功能和呼吸症状迅速恶化为特征的临床状态,是 COPD 患者住院和死亡的主要原因^[8-9]。AECOPD 急性加重期间呼吸肌弹性降低和阻力负荷增加,另外高气道阻力和通气障碍导致二氧化碳潴留和高碳酸血症,引起人体组织酸中毒进一步损害呼吸肌功能,形成恶性循环,导致 RF 发生^[10]。合并 RF 的 AECOPD 患者往往需要接受保护性肺通气治疗,但机械通气可造成呼吸机相关性肺炎、呼吸机相关性肺损伤和机械通气脱机困难等,加剧 RF,长期气管插管降低患者的生活质量,导致预后不良^[11]。因此有必要探寻 AECOPD 合并 AF 相关生物学标志物,以早期发现和干预并改善患者预后。

FIZZ2 是与炎症反应相关的缺氧诱导有丝分裂因子,其基因位于染色体 3q13.1,在肠道、肺脏、心脏、肾脏等组织以及气道上皮细胞、成纤维细胞、平滑肌细胞、T 细胞及巨噬细胞等中广泛表达,调节葡萄糖代谢、先天适应性免疫、炎症反应、牙釉质形成等病理生

理过程^[12]。FIZZ2 作为缺氧诱导有丝分裂因子的类似物特异性表达于肺组织内,其过表达可促使肺部炎症反应、诱导肺血管内皮细胞和平滑肌细胞增殖,刺激成纤维细胞迁移和胶原沉积,与肺部炎症反应以及肺血管重构密切相关^[13]。既往研究显示,FIZZ2 上调局灶黏附激酶和生存素的表达,促进人肺动脉平滑肌细胞增殖^[14]。转化生长因子- β_1 激活 SMAD2/3/4 信号通路诱导 FIZZ2 转录,促进肺动脉内皮细胞的内皮-间充质转化,促使内皮细胞增殖、迁移和侵袭,引起气道重构和肺纤维化^[15]。在肺动脉高压大鼠模型中 FIZZ2 过表达可激活磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白和蛋白激酶 C/丝裂原活化蛋白激酶途径,引起右心室收缩压、右心室肥厚指数升高以及肺小动脉增厚,加剧肺血管重构和肺动脉高压^[16]。FIZZ2 在哮喘患者中表达增高,且随着哮喘严重程度的增加而增加,并在支气管激发试验后进一步增加^[17]。社区获得性肺炎患者血清 FIZZ2 水平显著增高,在重症患者中 FIZZ2 水平更高,FIZZ2 对社区获得性肺炎危险分层和预后均有较高预测价值^[18]。可见 FIZZ2 在呼吸系统疾病中具有广泛的生物学效应,但是 FIZZ2 在 AECOPD 以及 RF 的报道十分少见。

本研究显示,RF 组血清 FIZZ2 水平高于非 RF 组,表明 FIZZ2 水平增高可能与 AECOPD 患者发生 RF 有关,FIZZ2 可能作为 AECOPD 患者 RF 风险的识别标志物。Ruan 等^[19]研究认为 AECOPD 高碳酸血症和呼吸性酸中毒可引起低氧血症,在缺氧刺激下活性氧大量产生,导致氧化损伤,进一步激活浸润免疫细胞和炎症细胞,增加中性粒细胞的黏附性,并促使炎症因子释放,引起和加剧肺部炎症反应,导致 RF。FIZZ2 可能通过损伤相关分子模式-晚期糖基化终末产物通路促使辅助性 T 细胞 2 活化并分泌细胞因子 IL-4,还可直接上调炎症细胞因子 IL-1 β 、IL-1ra、IL-16 和 IL-17 以及 CXCL 趋化因子配体(CXCL)-1、CXCL-2、CXCL-9、CXCL-10 和 CXCL-13、巨噬细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、巨噬细胞集落刺激因子、基质金属蛋白酶组织抑制物-1 和髓系细胞触发受体-1 的表达,促进肺部炎症反应^[20]。本研究相关性分析也显示 FIZZ2 水平与 PCT、CRP 呈正相关,表明 FIZZ2 与 AECOPD 患者炎症反应有关,提示 FIZZ2 可能通过诱导肺部炎症反应,促使 AECOPD 患者发生 RF。

进一步分析发现,死亡亚组血清 FIZZ2 水平高于存活亚组,FIZZ2 水平增高是 AECOPD 合并 RF 患者不良预后的危险因素,表明 FIZZ2 是 AECOPD 合并 RF 患者预后的警示性标志物。ROC 分析显示血清 FIZZ2

预测 AECOPD 合并 RF 患者预后的 AUC 为 0.794,与 PCT 相当,可见 FIZZ2 在 AECOPD 合并 RF 患者预后分析中具有较高价值,有助于临床早期识别不良预后风险,完善治疗策略,最终改善患者预后。Logistic 回归分析中 PCT、APACHE II 评分升高与 AECOPD 合并 RF 患者预后不良也有关,说明强炎性反应和病情加重增加 AECOPD 合并 RF 患者预后不良风险。

综上,AECOPD 合并 RF 患者血清 FIZZ2 水平增高,FIZZ2 与 PCT、CRP 呈正相关,是 AECOPD 合并 RF 患者预后不良的独立危险因素,在诊断以及预后预测中均具有较高价值,是 AECOPD 合并 RF 潜在的生物学标志物。本研究探讨了 FIZZ2 在 AECOPD 合并 RF 中的应用价值,可能为临床诊治提供了新的标志物和潜在靶点。但也存在不足之处,FIZZ2 在 AECOPD 合并 RF 中的作用机制尚不清楚,仍需开展进一步基础研究加以证实。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

李植霖:研究构思,实施研究过程,论文撰写;牛莉:提出研究方向,分析试验数据,论文审核;武自旺、高文雅:实施研究过程,数据收集,分析整理;张理中:实施研究过程,论文修改

参考文献

[1] Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report; GOLD executive summary [J]. *Eur Respir J*, 2017, 49(3): 1700214. DOI: 10.1164/rccm.201701-0218PP.

[2] 钟明媚,李秀,丁震.红细胞分布宽度对 AECOPD 合并 II 型呼吸衰竭患者的预测价值[J]. *安徽医学*, 2020, 41(4): 395-398. DOI: 10.3969/j.issn.1000-0399.2020.04.010.

[3] Osadnik CR, Tee VS, Carson-Chahhoud KV, et al. Non-invasive ventilation for the management of acute hypercapnic respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 7(7): CD004104. DOI: 10.1002/14651858.CD004104.pub4.

[4] Han L, Song N, Hu X, et al. Inhibition of RELM-β prevents hypoxia-induced overproliferation of human pulmonary artery smooth muscle cells by reversing PLC-mediated KCNK3 decline [J]. *Life Sci*, 2020, 246: 117419. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117419.

[5] Fang CL, Yin LJ, Sharma S, et al. Resistin-like molecule-β (RELM-β) targets airways fibroblasts to effect remodelling in asthma: From mouse to man [J]. *Clin Exp Allergy*, 2015, 45(5): 940-952. DOI: 10.1111/cea.12481.

[6] 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治专家组.慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(2014年修订版)[J]. *国际呼吸杂志*, 2014, 34(1): 1-11. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2014.01.001

[7] 叶任高,陆再英.内科学[M].6版.北京:人民卫生出版社,

2005:134-135.

[8] Qian Y, Cai C, Sun M, et al. Analyses of factors associated with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A review [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2023, 18: 2707-2723. DOI: 10.2147/COPD.S433183.

[9] 苏睿,张丽艳,高志利,等.急性加重期慢性阻塞性肺疾病患者血清 CXCL10 和 CXCL11 水平变化及临床意义[J]. *疑难病杂志*, 2022, 21(4): 383-388. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.04.010.

[10] 俞新,张宇锋,王聪,等.桑翹清肺方联合西医常规疗法辅以机械通气对慢性阻塞性肺疾病急性加重呼吸衰竭患者肺功能及气道炎症的影响[J]. *国际中医中药杂志*, 2024. DOI: 10.3760/cma.j.cn115398-20230529-00353.

[11] 包东亮,谢清,王莲.血清 PCT、D-D 及 BNP 水平与 AECOPD 合并呼吸衰竭患者病情严重程度的相关性[J]. *标记免疫分析与临床*, 2020, 27(2): 288-292. DOI: 10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2020.02.023.

[12] Hosoya A, Takahama A, Nakamura H. Localization of RELM-β/FIZZ2 is associated with cementum formation [J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2017, 300(10): 1865-1874. DOI: 10.1002/ar.23636.

[13] 段旦.RELMβ 与疾病[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(2): 395-399. DOI: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.02.027.

[14] Lin C, Li X, Luo Q, et al. RELM-β promotes human pulmonary artery smooth muscle cell proliferation via FAK-stimulated surviving [J]. *Exp Cell Res*, 2017, 351(1): 43-50. DOI: 10.1016/j.yexcr.2016.12.021.

[15] Jiang Y, Zhou X, Hu R, et al. TGF-β₁-induced SMAD2/3/4 activation promotes RELM-β transcription to modulate the endothelium-mesenchymal transition in human endothelial cells [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2018, 105: 52-60. DOI: 10.1016/j.biocel.2018.08.005.

[16] Tian H, Liu L, Wu Y, et al. Resistin-like molecule β acts as a mitogenic factor in hypoxic pulmonary hypertension via the Ca²⁺-dependent PI3K/Akt/mTOR and PKC/MAPK signaling pathways [J]. *Respir Res*, 2021, 22(1): 8. DOI: 10.1186/s12931-020-01598-4.

[17] 张玲慧,孙洁,高晓粉,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重期血清炎症标志物的研究进展[J]. *临床误诊误治*, 2018, 31(5): 109-111. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2018.05.028.

[18] Chen L, Luo Q, Shang Y, et al. Predictive and prognostic utility of the serum level of resistin-like molecule beta for risk stratification in patients with community-acquired pneumonia [J]. *Pathogens*, 2021, 10(2): 122. DOI: 10.3390/pathogens10020122.

[19] Ruan Z, Li D, Hu Y, et al. The association of renin-angiotensin system blockades and mortality in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory failure: A retrospective cohort study [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2022, 17: 2001-2011. DOI: 10.2147/COPD.S370817.

[20] Lin Q, Johns RA. Resistin family proteins in pulmonary diseases [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2020, 319(3): L422-L434. DOI: 10.1152/ajplung.00040.2020.

(收稿日期:2024-05-07)