

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.07.022

## 特发性肺纤维化患者血清血管生成素-2、潜在转化生长因子结合蛋白2、趋化因子配体14水平与预后的关系研究\*

魏会强 李海宁 郝秀玲 马志敏 柴永娜

(河北医科大学第二医院东院区呼吸内科 河北 石家庄 050000)

**摘要 目的:**研究特发性肺纤维化(IPF)患者血清血管生成素-2(Ang-2)、潜在转化生长因子结合蛋白2(LTBP2)、趋化因子配体14(CXCL14)水平与预后的关系。**方法:**选取2019年3月~2020年3月河北医科大学第二医院东院区呼吸内科收治的100例IPF患者作为研究对象。将其按照随访结局分成预后不良组59例及预后良好组41例。比较两组Ang-2、LTBP2、CXCL14水平、肺功能指标、实验室指标以及一般资料, Pearson相关分析血清Ang-2、LTBP2、CXCL14水平与肺功能指标的相关性, 多因素Logistic回归分析IPF患者预后的影响因素, 受试者工作特征(ROC)曲线分析Ang-2、LTBP2、CXCL14对IPF患者预后的预测价值。**结果:**预后不良组血清Ang-2、LTBP2、CXCL14水平均高于预后良好组( $P<0.05$ )。预后不良组第1s用力呼气容积(FVC<sub>1</sub>)、一氧化碳弥散量占预计值百分比(DLCO%)、动脉血氧分压(PaO<sub>2</sub>)/氧体积分数(FiO<sub>2</sub>)均低于预后良好组, 而吸烟史、肺动脉高压人数占比高于预后不良组( $P<0.05$ )。Pearson相关性分析显示: IPF患者Ang-2、LTBP2、CXCL14水平均和FVC<sub>1</sub>、DLCO%呈负相关( $P<0.05$ )。多因素Logistic回归分析结果显示: FVC<sub>1</sub>、DLCO%、PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>、吸烟史、肺动脉高压以及血清Ang-2、LTBP2、CXCL14水平是IPF患者预后不良的影响因素( $P<0.05$ )。ROC曲线分析结果显示: 血清Ang-2、LTBP2、CXCL14三项联合检测预测IPF患者预后的曲线下面积高于上述三项指标单独检测。**结论:** IPF患者血清Ang-2、LTBP2、CXCL14水平与其预后密切相关, 可作为评估其预后的辅助性指标。

**关键词:** 特发性肺纤维化; 血管生成素-2; 潜在转化生长因子结合蛋白2; 趋化因子配体14; 预后

**中图分类号:** R563 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2022)07-1301-05

## Relationship Study between Serum Angiopoietin 2, Potential Transforming Growth Factor Binding Protein 2, Chemokine Ligand 14 and Prognosis in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis\*

WEI Hui-qiang, LI Hai-ning, HAO Xiu-ling, MA Zhi-min, CHAI Yong-na

(Department of Respiratory Medicine, East Hospital of the Second Hospital of Hebei Medical University,  
Shijiazhuang, Hebei, 050000, China)

**ABSTRACT Objective:** To study the relationship between serum angiopoietin 2 (Ang-2), potential transforming growth factor binding protein 2 (LTBP2), chemokine ligand 14 (CXCL14) and prognosis in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). **Methods:** A total of 100 patients with IPF admitted to the Department of Respiratory Medicine, East Hospital of the Second Hospital of Hebei Medical University from March 2019 to March 2020 were selected as the study subjects. According to the follow-up results, they were divided into 59 cases in the poor prognosis group and 41 cases in the good prognosis group. The levels of Ang-2, LTBP2 and CXCL14, lung function indexes, laboratory indexes and baseline data were compared between the two groups. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between the levels of Ang-2, LTBP2 and CXCL14 and lung function. Multivariate logistic regression analysis was used to analyze the factors affecting the prognosis of patients with IPF. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of Ang-2, LTBP2 and CXCL14 on the prognosis of patients with IPF. **Results:** The levels of Ang-2, LTBP2 and CXCL14 in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group ( $P<0.05$ ). The forced expiratory volume at 1 s (FVC<sub>1</sub>), the percentage of carbon monoxide dispersion in the predicted value (DLCO%) and arterial partial pressure of oxygen (PaO<sub>2</sub>) / oxygen volume fraction (FiO<sub>2</sub>) in the poor prognosis group were lower than those in the good prognosis group, while the proportion of smoking history and pulmonary hypertension was higher than those in the poor prognosis group ( $P<0.05$ ). Pearson correlation analysis showed that Ang-2, LTBP2 and CXCL14 levels were negatively correlated with FVC<sub>1</sub> and DLCO% in IPF patients ( $P<0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that FVC<sub>1</sub>, DLCO%, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, smoking history, pulmonary hypertension and serum Ang-2, LTBP2 and CXCL14 levels were the influencing factors for poor prognosis of IPF patients ( $P<0.05$ ). ROC curve analysis showed that the area under curve of Ang-2, LTBP2 and CXCL14 in predicting the poor prognosis of patients with IPF was higher than

\* 基金项目: 河北省科技计划项目(17277790D)

作者简介: 魏会强(1985-), 男, 硕士, 主治医师, 研究方向: 肺间质纤维化、急性肺损伤, E-mail: weihuiqiang3708@163.com

(收稿日期: 2021-11-08 接受日期: 2021-11-30)

that of the above three indexes. **Conclusions:** The levels of serum Ang-2, LTBP2 and CXCL14 in patients with IPF are closely related to the prognosis, which can be used as an auxiliary index for early monitoring the prognosis.

**Key words:** Idiopathic pulmonary fibrosis; Angiotensin 2; Potential transforming growth factor binding protein 2; Chemokine ligand 14; Prognosis

**Chinese Library Classification(CLC):** R563 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2022)07-1301-05

## 前言

特发性肺纤维化(IPF)是一类病因不明,且以普通型间质性肺炎为特征性病理改变的间质性肺疾病,患者主要表现特征为弥漫性肺泡炎以及肺纤维化形成<sup>[1,2]</sup>。IPF 病因复杂,起病隐匿而又进展迅速,加之急性加重时的治疗手段有限,患者预后普遍不良<sup>[3,4]</sup>。因此,早期有效预测 IPF 患者预后并开展针对性干预对抑制 IPF 的进展具有重要的意义。血管生成素-2(Ang-2)是一种可直接影响血管生成、血管发育以及肺血管通透性的糖蛋白,已被证实和多种肺部疾病的发生、发展密切相关<sup>[5,6]</sup>,目前关于 Ang-2 和 IPF 预后的关系鲜有报道。潜在转化生长因子结合蛋白 2(LTBP2)属于细胞外基质糖蛋白之一,在胚胎发生、细胞黏附以及弹性纤维凝聚等过程中起着至关重要的作用,而上述过程均和 IPF 的发生密切相关<sup>[7,8]</sup>。趋化因子配体 14(CXCL14)可有效反映 Hedgehog 信号通路激活情况,而 Hedgehog 信号通路激活可刺激肝、肺等器官发生纤维化<sup>[9,10]</sup>。鉴于此,本文通过研究血清 Ang-2、LTBP2、CXCL14 与 IPF 患者预后的关系,以期为 IPF 患者预后评估提供一定参考,整理报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2019 年 3 月~2020 年 3 月河北医科大学第二医院东院区呼吸内科收治的 100 例 IPF 患者作为研究对象。其中男性 60 例,女性 40 例;年龄 47~88 岁,平均(63.13±10.28)岁;体质指数(BMI)19~32 kg/m<sup>2</sup>,平均(24.33±3.21)kg/m<sup>2</sup>;吸烟史 54 例;肺动脉高压 33 例。纳入标准:(1)符合中华医学会呼吸病学分会间质性肺疾病学组《特发性肺纤维化诊断和治疗中国专家共识》<sup>[11]</sup>中所制定的 IPF 诊断标准;(2)经胸部高分辨 CT 确诊;(3)无临床病历资料缺失。排除标准:(1)急性加重期 IPF 患者;(2)伴有心力衰竭、肺栓塞或气胸等疾病者;(3)药物性肺损伤者;(4)研究期间因故退出或失访者;(5)无法进行肺功能指标检查者。

### 1.2 研究方法

(1)院内资料收集:通过医院病历系统完成所有入组患者的资料收集,主要包括①一般资料:年龄、性别、BMI、吸烟史;②实验室指标:C 反应蛋白(CRP)、血沉(ESR)、血清乳酸脱氢酶(LDH)、白蛋白(ALB),其中 ESR 采用 Roller 20 全自动快速血沉分析仪(购自上海涵飞医疗器械有限公司)检测,CRP、LDH、ALB 采用 BS-280 全自动生化分析仪(购自南京贝登医疗股份有限公司)检测;采用 RAPIDPoint500 血气分析仪(德国西门子公司)检测动脉血氧分压(PaO<sub>2</sub>)及氧体积分数(FiO<sub>2</sub>),计算 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>;③肺功能指标:第 1 s 用力呼气容积(FVC<sub>1</sub>)作为肺通气功能,一氧化碳弥散量占预计值百分比(DLCO%)作为肺弥散功能,均以 MasterScreen Body 型肺功能仪(购自德国 Jaeger 公司)完成检测;④血清 Ang-2、LTBP2、CXCL14 水平:均以酶联免疫吸附法测定,试剂盒均购自上海臻科生物科技有限公司。(2)随访:对参与研究的 100 例患者进行随访观察,随访方式为回院复查以及电话随访,随访频率为 1 次/月,随访截止时间为出院 1 年或患者发生预后不良,预后不良定义为随访期间发生 IPF 急性加重、肺内外并发症以及死亡。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件分析数据。经 K-S 检验符合正态分布的计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 t 检验。以例(%)表示计数资料,采用  $\chi^2$  检验。Pearson 相关分析血清 Ang-2、LTBP2、CXCL14 水平与肺功能的相关性。多因素 Logistic 回归分析 IPF 患者预后不良的影响因素。以受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 Ang-2、LTBP2、CXCL14 对 IPF 患者预后的预测价值。检验水准为  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 两组 Ang-2、LTBP2、CXCL14 水平对比

按照随访结局将患者分成预后不良组(59 例)及预后良好组(41 例),预后不良组的血清 Ang-2、LTBP2、CXCL14 水平明显高于预后良好组( $P<0.05$ ),见表 1。

表 1 两组 Ang-2、LTBP2、CXCL14 水平对比( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of the levels of Ang-2, LTBP2 and CXCL14 between the two groups( $\bar{x} \pm s$ )

| Groups               | n  | Ang-2( $\mu\text{g/L}$ ) | LTBP2( $\text{ng/mL}$ ) | CXCL14( $\text{pg/mL}$ ) |
|----------------------|----|--------------------------|-------------------------|--------------------------|
| Poor prognosis group | 59 | 2.89±0.73                | 18.20±4.13              | 403.21±45.92             |
| Good prognosis group | 41 | 1.86±0.56                | 10.31±2.59              | 256.79±34.71             |
| t                    | -  | 7.608                    | 10.833                  | 17.265                   |
| P                    | -  | 0.000                    | 0.000                   | 0.000                    |

### 2.2 两组一般资料、实验室指标及肺功能指标对比

预后不良组 FVC<sub>1</sub>、DLCO%、PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 均低于预后良好

组,而吸烟史、肺动脉高压人数占比高于预后不良组( $P<0.05$ );两组年龄、性别、BMI 以及 CRP、ESR、LDH、ALB 水平对

比差异均不明显( $P>0.05$ ),见表2。

表2 两组一般资料、实验室指标及肺功能指标对比

Table 2 Comparison of baseline data, laboratory indexes and lung function indexes between the two groups

| Items                              |           | Poor prognosis group<br>(n=59) | Good prognosis group<br>(n=41) | t/ $\chi^2$ | P     |
|------------------------------------|-----------|--------------------------------|--------------------------------|-------------|-------|
| Age(years)                         |           | 63.11±10.34                    | 63.16±10.24                    | 0.024       | 0.981 |
| Gender(male/female)                |           | 37/22                          | 23/18                          | 0.441       | 0.507 |
| BMI(kg/m <sup>2</sup> )            |           | 24.31±3.20                     | 24.35±3.26                     | 0.061       | 0.952 |
| Smoking history[n(%)]              |           | 37(62.71)                      | 17(41.46)                      | 4.397       | 0.036 |
| Laboratory indexes                 | CRP(mg/L) | 24.12±7.10                     | 24.05±7.14                     | 0.048       | 0.962 |
|                                    | ESR(mm/h) | 23.84±6.25                     | 23.91±6.30                     | 0.055       | 0.956 |
|                                    | LDH(U/L)  | 255.49±70.21                   | 256.19±70.26                   | 0.049       | 0.961 |
|                                    | ALB(g/L)  | 38.41±4.06                     | 38.45±4.10                     | 0.048       | 0.962 |
| Lung function indexes              | FVC(L)    | 0.77±0.05                      | 0.85±0.02                      | 4.958       | 0.000 |
|                                    | DLCO%(%)  | 56.23±3.87                     | 78.25±5.88                     | 7.488       | 0.000 |
| PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> |           | 335.92±83.19                   | 381.45±90.40                   | 2.598       | 0.011 |
| Pulmonary arterial hypertension    |           | 25(42.37)                      | 8(19.51)                       | 5.718       | 0.017 |

2.3 血清 Ang-2、LTBP2、CXCL14 水平与肺功能指标的相关性分析 LTBP2、CXCL14 水平与 FVC<sub>1</sub>、DLCO%均呈负相关关系 ( $P<0.05$ ),见表3。

Pearson 相关性分析结果显示:IPF 患者的血清 Ang-2、

表3 血清 Ang-2、LTBP2、CXCL14 水平与肺功能指标的相关性分析

Table 3 Correlation analysis between serum Ang-2, LTBP2, CXCL14 levels and lung function indexes

| Indexes | FVC <sub>1</sub> |       | DLCO%  |       |
|---------|------------------|-------|--------|-------|
|         | r                | P     | r      | P     |
| Ang-2   | -0.528           | 0.008 | -0.534 | 0.011 |
| LTBP2   | -0.573           | 0.002 | -0.510 | 0.015 |
| CXCL14  | -0.601           | 0.000 | -0.479 | 0.025 |

2.4 影响 IPF 患者预后的多因素 Logistic 回归分析

以 IPF 患者预后为因变量,赋值:预后良好=0,预后不良=1。以表1、表2中有统计学差异的项目(Ang-2、LTBP2、CXCL14 及 FVC<sub>1</sub>、DLCO%、PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>、吸烟史、肺动脉高压)为自变量,除吸烟史、肺动脉高压赋值均为是=1,否=0外,其余

指标赋值均为原值输入。多因素 Logistic 回归分析结果显示:FVC<sub>1</sub>、DLCO%、PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>、吸烟史、肺动脉高压以及血清 Ang-2、LTBP2、CXCL14 水平是 IPF 患者预后不良的影响因素 ( $P<0.05$ ),见表4。

表4 影响 IPF 患者预后的多因素 Logistic 回归分析

Table 4 Multivariate Logistic regression analysis affecting the prognosis of patients with IPF

| Variables                          | Regression coefficient | Standard error | Wald $\chi^2$ | P     | OR    | 95%CI       |
|------------------------------------|------------------------|----------------|---------------|-------|-------|-------------|
| Ang-2                              | 2.215                  | 2.142          | 7.206         | 0.012 | 1.246 | 1.027~4.341 |
| LTBP2                              | 2.396                  | 2.946          | 14.289        | 0.000 | 1.793 | 1.355~5.675 |
| CXCL14                             | 3.136                  | 3.189          | 12.083        | 0.000 | 2.105 | 1.262~3.554 |
| FVC <sub>1</sub>                   | 1.012                  | 1.242          | 6.045         | 0.028 | 1.137 | 1.022~2.014 |
| DLCO%                              | -1.011                 | 1.655          | 7.895         | 0.004 | 0.861 | 0.746~0.935 |
| Smoking history                    | 2.394                  | 2.748          | 7.394         | 0.009 | 1.594 | 1.210~5.293 |
| PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> | -2.194                 | 1.306          | 13.291        | 0.000 | 0.914 | 0.821~0.973 |
| Pulmonary arterial hypertension    | 3.495                  | 3.108          | 5.932         | 0.023 | 2.105 | 1.774~4.295 |
| Constant term                      | -5.330                 | 2.215          | 10.384        | 0.003 | 0.002 | -           |

## 2.5 血清 Ang-2、LTBP2、CXCL14 预测 IPF 患者预后的预测价值分析

ROC 曲线分析结果显示:血清 Ang-2、LTBP2、CXCL14 三

项联合检测预测 IPF 患者预后的曲线下面积、灵敏度、特异度以及约登指数均高于上述三项指标单独检测,见表 5、图 1。

表 5 血清 Ang-2、LTBP2、CXCL14 预测 IPF 患者预后的预测价值分析

Table 5 Prognostic value analysis of serum Ang-2, LTBP2 and CXCL14 predicting the prognosis of patients with IPF

| Items                   | Area under curve | Sensitivity(%) | Specificity(%) | Youden index |
|-------------------------|------------------|----------------|----------------|--------------|
| Ang-2                   | 0.623            | 61.67          | 58.01          | 0.1968       |
| LTBP2                   | 0.656            | 69.85          | 63.42          | 0.3327       |
| CXCL14                  | 0.639            | 66.72          | 60.14          | 0.2686       |
| Three items combination | 0.845            | 86.29          | 82.03          | 0.6832       |

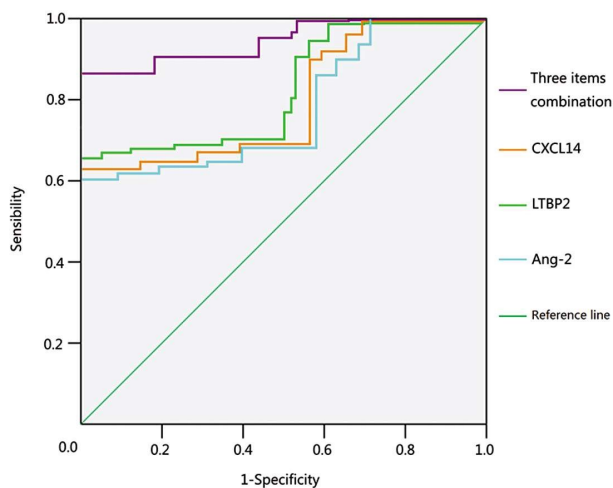


图 1 Ang-2、LTBP2、CXCL14 预测 IPF 患者预后的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of Ang-2, LTBP2 and CXCL14 predicting the prognosis of patients with IPF

## 3 讨论

IPF 往往发病较为隐匿,患者临床表现以咳嗽、咳痰、胸闷以及呼吸困难等症状为主,且随着人们生活方式的更迭,IPF 的发病率有逐年升高趋势<sup>[12-14]</sup>。目前临床上针对 IPF 的治疗仍以药物联合非药物治疗为主,虽可有效改善患者症状,但无法抑制 IPF 的进展,患者极易因纤维化进展而诱发肺动脉高压以及胃食管反流等疾病,最终导致死亡<sup>[15-17]</sup>。因此,在发病早期准确预测 IPF 患者的预后,并采取积极有效的治疗方案对改善其病情和预后具有重要意义。

本文研究结果发现,预后不良组血清 Ang-2、LTBP2、CXCL14 水平均高于预后良好组,且经多因素 Logistic 回归分析发现,血清 Ang-2、LTBP2、CXCL14 水平是 IPF 患者预后不良的影响因素。提示血清 Ang-2、LTBP2、CXCL14 水平和 IPF 患者预后密切相关。分析原因,Ang-2 在肺血管生成以及血管通透性方面的作用已得到大量的研究证实,且参与了肺损伤过程,进而促进 IPF 的发生、发展<sup>[18,19]</sup>。LTBP2 是广泛表达于肺、肝等组织的 LTBP2/fibrilins 家族成员的细胞外基质糖蛋白之一,其可作为转化生长因子  $\beta$  的潜在复合物以及微原纤维的结构成分参与细胞黏附、弹性纤维凝聚等病理生理过程<sup>[20,21]</sup>。有关于血清 LTBP2 和肺纤维化疾病关系的研究发现<sup>[22]</sup>,血清 LTBP2 可作为 IPF 患者的重要病理学组成部分之一,具有一定

的预测 IPF 患者病情恶化以及预后的价值。此外,在机体受到药物或外界刺激时,Hedgehog 信号通路会异常激活,进一步诱发组织纤维化或重塑<sup>[23-25]</sup>,与此同时,Hedgehog 信号通路激活可促进 CXCL14 表达的增加,促进肺部纤维蛋白的产生,加剧肺纤维化进程。汪定军等人<sup>[26]</sup>的研究报道中也得出 IPF 患者血清 CXCL14 水平异常升高,且和患者预后密切相关的结论。另外,白艳玲等人的一项研究表明<sup>[27]</sup>,Ang-2、吸烟时间均是 IPF 患者预后的影响因素,这和本研究结果相似,为本研究结果提供了佐证。本文研究结果发现,预后不良组 FVC1、DLCO%、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  均低于预后良好组,分析原因,上述三项指标均是用以反映机体肺功能的重要指标,其水平的异常改变程度和肺功能受损程度密切相关,预后不良患者往往病情更为严重,肺受损较为明显<sup>[28-30]</sup>,因此上述两项指标表达异常较显著。此外,经 Pearson 相关性分析得出,IPF 患者的血清 Ang-2、LTBP2、CXCL14 水平与 FVC1、DLCO%均呈负相关。提示 Ang-2、LTBP2、CXCL14 可能具有一定评估 IPF 患者肺功能预后的价值。本文结果还经 ROC 曲线分析发现,血清 Ang-2、LTBP2、CXCL14 三项联合检测预测 IPF 患者预后的效能均优于上述三项指标单独检测。究其原因,联合检测时可为临床预测提供更为全面、可靠的数据。

综上所述,IPF 患者的血清 Ang-2、LTBP2、CXCL14 水平与其预后密切相关,可作为预测该病患者预后的辅助生物学指标,且三者联合检测预测 IPF 患者预后的价值较高,具有一定的临床应用价值。

## 参考文献(References)

- [1] Glass DS, Grossfeld D, Renna HA, et al. Idiopathic, pulmonary, fibrosis: Molecular mechanisms and potential treatment approaches [J]. Respir Investig, 2020, 58(5): 320-335
- [2] Sgalla G, Franciosa C, Simonetti J, et al. Pamrevlumab for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Expert Opin Investig Drugs, 2020, 29(8): 771-777
- [3] Richeldi L, Fernández Pérez ER, Costabel U, et al. Pamrevlumab, an anti-connective tissue growth factor therapy, for idiopathic pulmonary fibrosis (PRAISE): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet Respir Med, 2020, 8(1): 25-33
- [4] Kreuter M, Polke M, Walsh SLF, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: international survey and call for harmonisation[J]. Eur Respir J, 2020, 55(4): 1901760-1901761
- [5] 阳倩捷, 郑伯俊, 孙娜娜, 等. 血管紧张素转化酶 2 过表达改善肺部

- 胶原合成的机制[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(10): 770-776
- [6] 林化, 李超乾. 肾素-血管紧张素系统在急性呼吸窘迫综合征发生发展中作用的研究进展[J]. 山东医药, 2018, 58(22): 100-103
- [7] Hirai M, Horiguchi M, Ohbayashi T, et al. Latent TGF-beta-binding protein 2 binds to DANCE/fibulin-5 and regulates elastic fiber assembly[J]. EMBO J, 2007, 26(14): 3283
- [8] Kinoshita Y, Ishii H, Kushima H, et al. Remodeling of the pulmonary artery in idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 306
- [9] Jia G, Chandriani S, Abbas AR, et al. CXCL14 is a candidate biomarker for Hedgehog signalling in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Thorax, 2017, 72(9): 780-787
- [10] Kugler MC, Joyner AL, Loomis CA, et al. Sonic hedgehog signaling in the lung. From development to disease [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2015, 52(1): 1-13
- [11] 中华医学会呼吸病学分会间质性肺疾病学组. 特发性肺纤维化诊断和治疗中国专家共识 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(6): 427-432
- [12] Di Martino E, Provenzano A, Vitulo P, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Pirfenidone, Nintedanib, and Pamrevlumab for the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis [J]. Ann Pharmacother, 2021, 55(6): 723-731
- [13] Hata A, Nakajima T, Matsusaka K, et al. A low DNA methylation epigenotype in lung squamous cell carcinoma and its association with idiopathic pulmonary fibrosis and poorer prognosis [J]. Int J Cancer, 2020, 146(2): 388-399
- [14] Takei R, Yamano Y, Kataoka K, et al. Pulse oximetry saturation can predict prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Respir Investig, 2020, 58(3): 190-195
- [15] 周晓丹, 冀国发, 蔡婷婷, 等. 吡非尼酮联合乙酰半胱氨酸治疗 IPF 患者的疗效及机制分析 [J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(6): 1064-1068
- [16] Kondoh Y, Azuma A, Inoue Y, et al. Thrombomodulin Alfa for Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. A Randomized, Double-Blind Placebo-controlled Trial [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2020, 201(9): 1110-1119
- [17] Khor YH, Ng Y, Barnes H, et al. Prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis without anti-fibrotic therapy: a systematic review [J]. Eur Respir Rev, 2020, 29(157): 190158-190160
- [18] 李诗, 钟明媚, 袁媛, 等. 血管生成素-2 在脂多糖 "二次打击" 致大鼠急性肺损伤中的表达及意义 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2015, 38(12): 935-936
- [19] 魏明, 梁颖红, 刘佳, 等. 输血相关急性肺损伤大鼠肺组织血管生成素-2mRNA 及蛋白表达 [J]. 中华实验外科杂志, 2015, 32(9): 2121-2123
- [20] Pang XF, Lin X, Du JJ, et al. LTBP2, knockdown by siRNA reverses myocardial oxidative stress injury, fibrosis and remodelling during dilated cardiomyopathy[J]. Acta Physiol (Oxf), 2020, 228(3): e13377-13378
- [21] Shi Y, Jones W, Beatty W, et al. Latent-transforming growth factor, beta-binding protein-2, (LTBP-2) is required for longevity but not for development of zonular fibers[J]. Matrix Biol, 2021, 95(1): 15-31
- [22] Enomoto Y, Matsushima S, Shibata K, et al. LTBP2 is secreted from lung myofibroblasts and is a potential biomarker for idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Clin Sci, 2018, 132(14): 435-437
- [23] Rodriguez LR, Emblom-Callahan M, Chhina M, et al. Global Gene Expression Analysis in an in vitro Fibroblast Model of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Reveals Potential Role for CXCL14/CXCR4 [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 3983-3984
- [24] Wang S, Shuai C, Gao S, et al. Chemokine CXCL14 acts as a potential genetic target for liver fibrosis [J]. Int Immunopharmacol, 2020, 89(Pt A): 107067-107068
- [25] 丁丽丽, 蔡暖暖, 陈丽瑾, 等. 血清 HMGB1、LTBP2、AGE/RAGE 水平与特发性肺纤维化患者肺功能及预后的关系[J]. 疑难病杂志, 2021, 20(5): 470-475
- [26] 汪定军, 常明, 张亚莉. 特发性肺纤维化患者血清 CXCL14 水平与预后的关系[J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(12): 2197-2201
- [27] 白艳玲, 朱海燕, 孙启玉, 等. 血管生成素对特发性肺纤维化预后的预测价值[J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29(9): 789-793
- [28] Sterclova M, Kishore A, Sikorova K, et al. Effect of genotype on the disease course in idiopathic pulmonary fibrosis despite antifibrotic treatment[J]. Biomed Rep, 2021, 15(5): 87
- [29] 彭守春, 李学任. 特发性肺纤维化患者临床和肺生理指标的变化及其与预后关联性的研究 [J]. 中国全科医学, 2016, 19(35): 4338-4345
- [30] Mata J, Guan S, Qing K, et al. Evaluation of Regional Lung Function in Pulmonary Fibrosis with Xenon-129 MRI[J]. Tomography, 2021, 7(3): 452-465

(上接第 1300 页)

- [31] Hyun-Bong, Lee, Joseph, et al. Bilateral multiple renal arteries with an extra-aortic origin and quadruple testicular veins [J]. Anatomy & cell biology, 2019, 52(4): 518-521
- [32] Jing YX, Wang RH, Liu ZX, et al. Analysis of internal spermatic vein embolization through catheter versus laparoscopic high ligation in treatment of left varicocele[J]. Vascular, 2020, 28(5): 583-590