

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.04.024

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20191021.1522.021.html>(2019-10-22)

不同 COPD 分级患者肾损伤及炎症因子的相关性研究

蔡晓盛¹,池琼²,吴建华¹,潘景业^{3△}

(1. 浙江省温州市中心医院急诊科 325000;2. 浙江省温州市中心医院呼吸内科 325000;
3. 温州医科大学附属第一医院 ICU,浙江温州 325000)

[摘要] **目的** 探讨不同慢性阻塞性肺疾病(COPD)分级患者肾损伤及炎症因子的相关性研究。**方法** 选择2014年5月至2017年6月温州市中心医院治疗COPD患者130例为研究对象,按肺功能分为4组,并选取中老年健康者作为对照组。分析各组肺功能、肾损伤指标[胱抑素C(CysC)、β2微球蛋白(β2-MG)、视黄醇结合蛋白(RBP)、血清尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)]、炎症指标[肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-6(IL-6)及超敏C-反应蛋白(hs-CRP)]。**结果** 1秒钟用力呼气量(FEV1)随着COPD的加重而显著降低($P<0.05$),FEV1/用力肺活量(FVC)随着COPD的加重显著降低($P<0.05$);轻、中、重度、极重度COPD组患者CysC、β2-MG、RBP水平较对照组差异有统计学意义($P<0.05$),BUN、Scr水平在中、重、极重度COPD组中与对照组比差异有统计学意义($P<0.05$),CysC、RBP、Scr水平在重、极重度COPD患者中差异无统计学意义($P>0.05$),β2-MG、BUN水平会随着COPD严重程度加重有显著性改变($P<0.05$);不同级别的COPD患者的TNF-α、IL-6及hs-CRP水平均显著高于对照组患者($P<0.05$),且随着COPD严重程度加重,TNF-α、IL-6及hs-CRP水平也显著提高($P<0.05$)。**结论** COPD的疾病进展可能会加速患者肾功能损伤,此外炎症反应可能在加速COPD患者肾功能损伤的过程中起重要作用。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病;肾损伤;胱抑素C;β2微球蛋白;炎症因子;肺功能

[中图法分类号] R563 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)04-0614-05

Study on the correlation between renal injury and inflammatory factors in patients with different COPD grades

CAI Xiaosheng¹,CHI Qiong²,WU Jianhua¹,PAN Jingye^{3△}

(1. Department of Emergency, Wenzhou Central Hospital, Wenzhou, Zhejiang 325000, China; 2. Department of Respiratory Medicine, Wenzhou Central Hospital, Wenzhou, Zhejiang 325000, China; 3. ICU, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou, Zhejiang 325000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the correlation between renal injury and inflammatory factors in patients with different chronic obstructive pulmonary disease (COPD) grades. **Methods** 130 COPD patients were divided into four groups according to pulmonary function, and middle-aged and elderly healthy people were selected as control group. The pulmonary function and renal injury index [Cystatin C(CysC), β2-Microglobulin(β2-MG), Retinol-binding protein(RBP), Blood urine nitrogen(BUN), Serum creatinine(Scr)] and inflammatory markers [Tumour necrosis factor-α(TNF-α), Inter-leukin-8(IL-6), High sensitive C reaction protein(hs-CRP)] were analyzed. **Results** Forced expiratory volume in one second (FEV1) decreased significantly with the aggravate of COPD ($P<0.05$), and FEV1/forced vital capacity (FVC) decreased significantly with the aggravate of COPD ($P<0.05$). The levels of CysC, β2-MG and RBP in mild, moderate, severe and extremely severe COPD group were significantly different from those in control group ($P<0.05$). BUN and Scr in the moderate, severe and extremely severe COPD group were significant different from the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in CysC, RBP and Scr between severe and extremely severe COPD patients ($P>0.05$). The levels of β2-MG and BUN were significantly changed with the severity of

COPD ($P<0.05$). The levels of TNF- α , IL-6 and hs-CRP in COPD patients of different grades were significantly higher than those in control group ($P<0.05$), and with the severity of COPD increased TNF- α , IL-6 and hs-CRP levels also significantly increased ($P<0.05$). **Conclusion** The progression of COPD may accelerate renal function damage, and inflammatory reaction may play an important role in the process of accelerating renal function damage in COPD patients.

[Key words] chronic obstructive pulmonary disease; renal injury; Cystatin C; β 2-Microglobulin; inflammatory factors; pulmonary function

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一类常见的呼吸系统疾病,主要表现为累及气道导致慢性病变,产生不可逆气流受限,最终导致呼吸衰竭。流行病学研究显示 COPD 是引起慢性死亡的主要原因之一^[1]。预计到 2020 年 COPD 病死率将上升到全球死亡原因的第三位^[2]。然而该疾病的发病机制如今仍然未完全研究明确。相关研究显示炎症反应是 COPD 发生机制学说之一,其发病因素或许和肺部的异常炎症反应有关^[3]。COPD 患者体内会释放出大量的炎症因子,可引起肾功能损伤,甚至导致血清尿素氮(BUN)和血清肌酐(sCr)升高^[4-6],其中有部分 COPD 患者中反映早期肾损伤的生物标志物胱抑素 C(CysC)的水平较高^[7-10]。提示 COPD 有可能会对患者的肾功能造成一定的损伤^[11]。COPD 患者病程进展缓慢,特别对于中老年 COPD 患者,COPD 对肾脏功能的影响会不会加重患者肾病的进程。本文研究旨在分析 COPD 患者对肾功能损伤及炎症因子的影响,为临床提供一定的指导价值,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 研究对象

选择 2014 年 5 月至 2017 年 6 月在温州市中心医院急诊全科医学病区治疗的 COPD 患者 130 例为研究对象,其中男 73 例,女 57 例;年龄 50~79 岁,平均(62.6 \pm 5.5)岁;病程 6~13 年,平均(8.39 \pm 1.24)年。根据患者 COPD 分级分为轻、中、重度和极重度 COPD 组,并选取同期温州市中心医院体检中心中老年健康体检者 30 例作为对照组,所有研究对象都愿意配合检查,并签署知情同意书。本研究已经过温州市中心医院伦理委员会批准(批号:2018-01-026)。

1.1.2 纳入标准

COPD 诊断标准:所有患者都符合由中华医学会儿呼吸病学分会制订的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)》的诊断标准^[2]:患者出现反复咳嗽、咳痰、气促病史,并呈进行性加重;双肺可闻散在干、湿啰音,查体呈肺气肿体征;吸入支气管舒张剂后肺功能 1 s 用力呼气量(FEV1)/用力肺活量(FVC)<70%可以确定存在不可逆的气流受阻。

1.1.3 排除标准

近 1 个月内发生急性呼吸道感染性疾病;支气管哮喘、肺纤维化;合并严重心脏、肝脏、内分泌系统等疾病;肺癌、活动性肺结核及明显支气管扩张患者;自身免疫性疾病患者;近期严重外伤、手术患者;各种原发性和继发性急慢性肾脏病如急性肾炎、高血压肾病、糖尿病肾损伤、系统性红斑狼疮性肾炎、紫癜性肾炎、多发性骨髓瘤等引起的肾功能损伤患者;无法进行肺功能检测患者及不自愿参与者。

1.2 方法

1.2.1 分组

根据中华医学会制定的 COPD 严重程度分级标准^[2]分成 4 组:轻度 COPD, FEV1/FVC<70%, FEV1 \geq 80%;中度 COPD, FEV1/FVC<70%, 50% \leq FEV1<80%的预计值;重度 COPD, FEV1/FVC<70%, 30% \leq FEV1<50%的预计值;极重度 COPD, FEV1/FVC<70%, FEV1<30%预计值。

1.2.2 检测指标及方法

1.2.2.1 基本资料

对各组姓名、年龄、性别、COPD 病程等进行记录。

1.2.2.2 肺功能检测

所有患者入院后 48 h 内完成肺功能检测。保持室内温度为 18~24℃,湿度为 50%~70%,记录各组的基本资料,包括身高、体质量、测量日期等。在吸入支气管舒张剂以后,采用肺功能测定仪(北京裕天医疗技术公司,型号:HI-101)测定各组对象的肺功能指标,包括 FEV1、FVC 及 FEV1/FVC。

1.2.2.3 炎症因子检测

所有患者入院后 48 h 内空腹静脉抽取外周血样本置入相应试管内。用西门子 DPC Immulite 1000 化学发光免疫分析仪检测肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平。用 BECKMAN COULTER(贝克曼库尔特)全自动生化分析仪 AU-680(简称 AU-680)检测超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平用 BD FACS Calibur 全自动多色分析流式细胞仪系统检测;白细胞介素-6(IL-6)水平。试剂均采用原厂配套试剂。

1.2.2.4 肾脏功能标志物检测

采用 AU-680 检测各组外周血清 CysC、 β 2 微球蛋白(β 2-MG)、视黄醇结合蛋白(RBP)、血清尿素氮

表 1 各组对象一般资料分析

组别	<i>n</i>	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	男/女(<i>n</i> / <i>n</i>)	身高($\bar{x}\pm s$,cm)	体质量($\bar{x}\pm s$,kg)	病程($\bar{x}\pm s$,年)
对照组	30	59.4±6.7	17/13	163.4±5.9	62.6±8.6	—
轻度 COPD 组	54	58.2±5.0	29/25	159.2±6.3	61.5±7.8	7.8±1.7
中度 COPD 组	28	59.7±5.2	16/12	162.8±6.1	63.3±9.4	8.4±2.1
重度 COPD 组	22	64.3±6.4	13/9	164.5±5.4	65.1±8.9	8.3±1.9
极重度 COPD 组	26	65.8±7.8	15/11	161.7±6.7	64.7±7.3	8.9±2.3
<i>F</i> / χ^2		1.62	2.17	1.08	2.43	1.43
<i>P</i>		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

—:无数据。

(BUN)、血肌酐(Scr)水平。

1.3 统计学处理

应用 SPSS20.0 软件对研究数据进行统计分析,计量资料结果用 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组样本均数比较,先进行正态分布和方差齐性检验,呈正态分布及方差齐性的组间比较采取独立样本 *t* 检验,呈正态分布但方差不齐的组间比较采取近似 *t* 检验,计数资料采取卡方检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组对象一般资料对比分析

各组在年龄、性别、身高、体质量、COPD 病程方面差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.2 各组的肺功能指标分析

对各组的肺功能进行分析结果显示,对照组 FEV1 为(92.4±6.5)%,随着 COPD 肺功能分级的加重而显著降低($P<0.05$),对照组 FEV1/FVC 为(90.1±8.4),随着 COPD 肺功能分级的加重而显著降低($P<0.05$),见表 2。

2.3 各组肾功能指标分析

通过对各组肾功能指标进行分析结果显示,轻、中、重、极重度 COPD 组患者 CysC、 β 2-MG、RBP 水平较对照组差异有统计学意义($P<0.05$),BUN、Scr 水平在中、重、极重度 COPD 组中与对照组比差异有统计学意义($P<0.05$),CysC、RBP、Scr 水平在重、极重度 COPD 患者中差异无统计学意义($P>0.05$), β 2-MG、BUN 水平会随着 COPD 严重程度有显著性改变($P<0.05$),见表 3。

表 2 各组对象肺功能指标分析($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	FEV1(%预计值)	FEV1/FVC
对照组	30	92.4±6.5	90.1±8.4
轻度 COPD 组	54	84.2±5.9	65.2±7.8
中度 COPD 组	28	69.5±5.4	52.4±7.2
重度 COPD 组	22	43.8±3.7	34.8±6.5
极重度 COPD 组	26	26.8±4.4	27.4±9.3
<i>F</i>		15.96	20.63
<i>P</i>		<0.05	<0.05

表 3 各组对象肾功能指标分析($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	CysC(mg/L)	β 2-MG (mg/L)	RBP(mg/L)	Scr(μ mol/L)	BUN(mmol/L)
对照组	30	0.62±0.14	1.42±0.33	38.6±9.5	74.3±15.1	5.6±2.3
轻度 COPD 组	54	1.19±0.27 ^a	2.43±0.46 ^a	50.7±10.6 ^a	75.8±15.6	5.7±2.2
中度 COPD 组	28	1.42±0.35 ^a	3.18±0.69 ^a	68.6±12.2 ^a	86.2±16.2 ^a	6.5±2.4 ^a
重度 COPD 组	22	1.78±0.47 ^a	3.94±0.82 ^a	79.2±18.7 ^a	98.6±17.0 ^a	7.8±2.5 ^a
极重度 COPD 组	26	1.85±0.63 ^{ab}	4.64±1.15 ^a	85.1±16.7 ^{ab}	105.6±17.4 ^{ab}	9.0±2.4 ^a
<i>F</i>		5.64	5.59	12.28	14.01	5.53
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

^a: $P<0.05$,与对照组比较;^b: $P>0.05$,与重度 COPD 组比较。

2.4 各组对象炎症因子指标水平分析

对各组对象血清炎症因子 TNF- α 、IL-6 及 hs-CRP 指标水平进行对比分析,结果显示不同级别的 COPD 患者的 TNF- α 、IL-6 及 hs-CRP 指标水平均比对照组显著升高($P<0.05$),并且随着 COPD 严重程度进一步加重,TNF- α 、IL-6 及 hs-CRP 指标水平也显著提高($P<0.05$),见表 4。

表 4 各组对象炎症因子水平分析($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	TNF- α (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)	hs-CRP (mg/L)
对照组	30	6.6±1.3	4.5±0.6	6.3±1.6
轻度 COPD 组	54	15.9±5.2 ^a	17.5±4.7 ^a	18.7±4.7 ^a
中度 COPD 组	28	25.4±4.1 ^a	27.1±7.3 ^a	30.6±7.4 ^a

续表 4 各组对象炎症因子水平分析($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	TNF- α (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)	hs-CRP (mg/L)
重度 COPD 组	22	37.1 \pm 7.5 ^a	43.8 \pm 9.6 ^a	46.4 \pm 8.5 ^a
极重度 COPD 组	26	49.2 \pm 10.7 ^a	55.6 \pm 11.4 ^a	59.1 \pm 12.8 ^a
<i>F</i>		8.95	9.29	9.64
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05

^a:*P*<0.05,与对照组比较。

3 讨 论

COPD 是一种以气流受限为特征的疾病,该病产生不可逆的气流受限,并且气流受限呈逐渐加重,与肺部对空气中有害气体或者颗粒产生异常的炎性反应有关^[12]。COPD 机制如今仍然未完全研究明确,近年来的研究发现:COPD 不仅累及肺部和气道,而且对患者骨骼系统、心血管系统及泌尿系统等都会造成一定的影响^[13]。甚至还发现在 COPD 患者中肾损伤的发生率约为 22%,在伴有高碳酸血症或者低氧血症的患者中急性肾损伤及慢性肾损伤的发病率均要显著高于健康人群^[14-15]。其发病率约为同时期同年龄阶段患者非慢性阻塞性肺疾病患者的 2~3 倍左右。但是急性肾损伤和慢性肾损伤与 COPD 之间的关系尚未完全清楚,是需要迫切研究的课题。随国内人口老龄化程度的进一步加重,COPD 人群数量日渐增多,如何对 COPD 人群进行早期预防和治疗是目前重点问题^[16-17]。近年来的研究还发现,COPD 患者在急性加重期间血清中的炎症因子水平明显增加,包括 TNF- α 及 CRP 等,外周血中促炎症因子水平的升高会导致患者出现营养不良、骨质疏松、心血管、肾脏等肺外炎性反应^[18-20]。COPD 患者并发呼吸衰竭及肺动脉高压后,由于高碳酸血症或低氧血症可能会对患者的肾功能造成一定的影响,使血清 BUN、Scr 水平升高,但是在一些不合并上述病症的 COPD 患者中反映早期肾损伤的生物标志物 CysC 水平仍较高^[7-10],提示 COPD 有可能会对患者的肾功能造成一定的损伤,因此仍需要进一步研究。

本研究将 COPD 患者作为研究对象,分析不同 COPD 分级患者的肾功能及炎症因子水平的相关性,结果显示轻、中、重、极重度 COPD 组患者 CysC、 β 2-MG、RBP 水平较对照组差异有统计学意义(*P*<0.05),BUN、Scr 水平在中、重、极重度 COPD 组中与对照组比差异有统计学意义(*P*<0.05),CysC、RBP、Scr 水平在重、极重度 COPD 患者中差异无统计学意义(*P*>0.05), β 2-MG、BUN 水平会随着 COPD 严重程度有显著性改变(*P*<0.05)。提示 COPD 的发生会进一步加重患者肾功能的损伤。对炎症因子(TNF- α 、IL-6 及 hs-CRP)水平进行分析,结果显示不

同级别的 COPD 患者的 TNF- α 、IL-6 及 hs-CRP 水平均显著高于对照组患者(*P*<0.05),并且随着 COPD 严重程度加重炎症因子(TNF- α 、IL-6 及 hs-CRP)水平也均显著提高(*P*<0.05)。结果提示炎性反应程度的增加可能在 COPD 加重肾损伤中起到比较重要的作用,这与部分学者的研究基本一致^[11]。大量研究发现,COPD 患者体内会释放出多种炎症因子,如 TNF- α 、IL-16、IL-18、CRP、白细胞三烯 B4(LTB4)、血小板活化因子(PAF)等,并引起一系列的炎性改变^[21],而 TNF- α 、CRP 是全身炎性反应的主要炎症因子^[4-5],同时在肺外血清及肾脏组织也存在炎性反应。临床及动物实验证实 TNF- α 、CRP 水平的升高能够通过介导机体免疫炎性反应,并引起肾功能损伤^[4-6]。

国内外研究发现,血 CysC、 β 2-MG 和 RBP 是早期肾损伤的敏感指标,通过联合检测上述指标对早期肾损伤诊断结果可靠^[7-10]。本研究发现,随着 COPD 病程的进一步加重,CysC、 β 2-MG、RBP、Scr、BUN 水平也进一步升高,提示 COPD 已导致患者早期肾功能损伤,甚至会进一步加速肾功能损伤的进程。CysC、 β 2-MG 为小蛋白分子,在体内产生速率恒定,大部分被肾小管重吸收,具有较好的动态稳定性。因此 CysC、 β 2-MG、RBP 在 COPD 患者中的变化进一步支持 COPD 肺外炎性反应导致早期肾功能损伤。

综上所述,COPD 病程的进展会导致患者早期肾损伤标志物的显著改变,COPD 可能会加速患者肾功能损伤的进程;同时炎性反应可能在 COPD 加速患者肾功能损伤的过程中起着重要的作用。因此对于 COPD 患者,需尽早积极治疗 COPD,降低机体炎性反应,鼓励戒烟,对于肾功能的保护有着重要的意义,有助于肾功能保护策略的实施,使医疗资源得到充分的利用。

参考文献

[1] LOOKER A C. Relationship between femur neck bone mineral density and prevalent chronic obstructive pulmonary disease (COPD) or COPD mortality in older non-hispanic white adults from NHANES III [J]. Osteoporos Int, 2014,25(3):1043-1052.

[2] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版),2014,36(2):255-264.

[3] ROGLIANI PORA JCIAPRINI Cet al. Effect of indacaterol on arterial blood gases in patients suffering from acute exacerbation of COPD[J].

- Respir Med, 2014, 108(2):307-313.
- [4] 王虹, 张少卿, 毛锐, 等. 诱导痰细胞因子水平对鉴别慢性阻塞性肺疾病、支气管哮喘及慢性阻塞性肺疾病合并支气管哮喘的价值[J]. 安徽医科大学学报, 2013, 48(8):953-956.
 - [5] OZGUL MA, CETINKAYA E, CORTUK M, et al. Our experience on silicone Y-Stent for severe COPD complicated with expiratory central airway collapse[J]. J Bronchology Interv Pulmonol, 2017, 24(2):104-109.
 - [6] ONGAY S, HENDRIKS G, HERMANS J, et al. Quantification of free and total desmosine and isodesmosine in human urine by liquid chromatography tandem mass spectrometry: a comparison of the surrogate-analyte and the surrogate-matrix approach for quantitation[J]. J Chromatogr A, 2014, 1326(1):13-19.
 - [7] 王晓燕. 血清胱抑素 C、 β_2 -微球蛋白、视黄醇结合蛋白、尿微量白蛋白及 N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶在诊断糖尿病早期肾损伤中的临床意义[J]. 新乡医学院学报, 2017, 34(2):143-146.
 - [8] 卢天孟, 赖鸿浩, 梁晓霞, 等. CysC、 β_2 -MG、RBP、HbA1c 和 hs-CRP 联合诊断糖尿病早期肾损伤的临床意义[J]. 临床医学工程, 2018, 25(2):169-170.
 - [9] GHONEMY TAAMRO G M. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and plasma cystatin C (CysC) as biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2014, 25(3):582-588.
 - [10] LAGOS-AREVALO P, PALIJAN A, VERTULLO L, et al. Cystatin C in acute kidney injury diagnosis: early biomarker or alternative to serum creatinine? [J]. Pediatric Nephrology, 2015, 30(4):665-676.
 - [11] HILDE J M, SKJORTEN I, GROTTA O J, et al. Right ventricular dysfunction and remodeling in chronic obstructive pulmonary disease without pulmonary hypertension[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(12):1103-1111.
 - [12] CHOI J Y, CHUNG H I, HAN G. Patient outcomes according to COPD action plan adherence[J]. J Clin Nurs, 2014, 23(5-6):883-891.
 - [13] 孙得胜, 欧阳瑶, 顾延会. 慢阻肺大鼠肺组织中树突状细胞表面因子的表达变化及 CCL20 抗体的干预作用[J]. 中国比较医学杂志, 2016, 26(3):11-14.
 - [14] ZHANG J, FENG M X, QU J M. Low Dose Theophylline showed an inhibitory effect on the production of IL-6 and IL-8 in primary lung fibroblast from patients with COPD[J]. Mediators Inflamm, 2012:1-7.
 - [15] ULASLI S S, EYUBOGLU F O, VERDI H, et al. Associations between endothelial nitric oxide synthase A/B, angiotensin converting enzyme I/D and serotonin transporter L/S gene polymorphisms with pulmonary hypertension in COPD patients[J]. Mol Biol Rep, 2013, 40(10):5625-5633.
 - [16] 黄陈, 朱文艺, 徐静, 等. 多频生物电阻抗技术评价 COPD 患者营养状况及其与血气分析指标的相关性[J]. 中国全科医学, 2015, 18(14):1641-1645.
 - [17] GARTMAN E J, BLUNDIN M, KLINGER J R, et al. Initial risk assessment for pulmonary hypertension in patients with COPD[J]. Lung, 2012, 190(1):83-89.
 - [18] HEGEWALD M, JELLIOTT C G. Sustained improvement with iloprost in a COPD patient with severe pulmonary hypertension [J]. Chest, 2009, 135(2):536-537.
 - [19] MEDFORD A R L. Arrhythmias in COPD consider P-wave dispersion and pulmonary hypertension, Too[J]. Chest, 2013, 143(2):579-580.
 - [20] WROBEL J P, THOMPSON B R, WILLIAMS T J. Mechanisms of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease: a pathophysiologic review [J]. J Heart Lung Transplant, 2012, 31(6):557-564.
 - [21] DOEPP F, DIETER B, JOHN M, et al. Internal jugular vein valve incompetence in COPD and primary pulmonary hypertension[J]. J Clin Ultrasound, 2008, 36(8):480-484.

(收稿日期: 2019-05-18 修回日期: 2019-09-22)