

呼吸系统疾病的实验室检测专题 · 论著 DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.19.005

慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并 II 型呼吸衰竭
患者血清 KLF5 和 CXCL12 水平变化及意义*范素芳,吕侯强[△],张 瑾

河北省石家庄市第二医院呼吸内科,河北石家庄 050051

摘要:目的 研究慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)合并 II 型呼吸衰竭(II-RF)患者血清中 Kruppel 样因子 5(KLF5)和趋化因子配体 12(CXCL12)的水平变化及意义。方法 选取 2020 年 8 月至 2023 年 1 月该院收治的 164 例 AECOPD 合并 II-RF 患者为观察组,根据预后情况将观察组患者分为预后良好组和预后不良组,另选取同期在该院体检的体检健康者 90 例作为对照组。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定所有研究对象血清 KLF5、CXCL12 水平;Pearson 相关分析 AECOPD 合并 II-RF 患者血清 KLF5、CXCL12 水平与肺功能相关指标及急性生理与慢性健康状况评价 II(APACHE II)评分之间的关系;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 KLF5、CXCL12 对 AECOPD 合并 II-RF 患者预后的预测价值。结果 观察组血清 KLF5、CXCL12 水平明显高于对照组($P<0.05$)。与预后良好组相比,预后不良组血清 KLF5、CXCL12 水平及二氧化碳分压(PCO_2)、APACHE II 评分均升高($P<0.05$),第 1 秒用力呼气容积(FEV_1)、第 1 秒呼气容积/用力肺活量($FEV_1/FVC\%$)及第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比($FEV_1\%pred$)、动脉血氧分压(PO_2)均降低($P<0.05$)。 FEV_1 、 FEV_1/FVC 、 $FEV_1\%pred$ 、 PO_2 与血清 KLF5、CXCL12 水平均呈负相关($P<0.05$), PCO_2 、APACHE II 评分与血清 KLF5、CXCL12 水平均呈正相关($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 KLF5 与 CXCL12 联合检测预测 AECOPD 合并 II-RF 患者预后不良的曲线下面积(AUC)为 0.947(95%CI: 0.913~0.981),明显大于 KLF5、CXCL12 单独检测预测的 AUC[0.870(95%CI: 0.816~0.923)、0.843(95%CI: 0.770~0.915)],差异均有统计学意义($Z=2.413, P=0.016; Z=2.554, P=0.011$)。结论 AECOPD 合并 II-RF 患者血清 KLF5、CXCL12 水平均明显升高,且 2 项指标联合检测对 AECOPD 合并 II-RF 患者预后不良具有良好的预测价值,因此血清 KLF5、CXCL12 可作为预测 AECOPD 合并 II-RF 患者预后不良的血清标志物,指导临床诊治。

关键词:Kruppel 样因子 5; 趋化因子配体 12; 慢性阻塞性肺疾病; 呼吸衰竭; 急性加重期

中图法分类号:R446.11;R563

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)19-2806-05

Changes and significance of serum KLF5 and CXCL12 levels in patients with acute
exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease complicating type II respiratory failure*FAN Sufang, LYU Houqiang[△], ZHANG JinDepartment of Respiratory Medicine, Shijiazhuang Municipal Second
Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050051, China

Abstract: Objective To investigate the changes and significance of serum Kruppel like factor 5 (KLF5) and chemokine ligand 12 (CXCL12) levels in the patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) complicating type II respiratory failure (II-RF). **Methods** A total of 164 patients with AECOPD complicating II-RF admitted and treated in this hospital from August 2020 to January 2023 were selected as the observation group and divided into the good prognosis group and poor prognosis group according to the prognosis, other 90 healthy subjects undergoing health examinations in this hospital during the same period were selected as the control group. The enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was applied to determine serum KLF5 and CXCL12 levels; the Pearson correlation analysis was used to investigate the relationship between serum KLF5 and CXCL12 levels and lung function related indicators, as well as acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) scores, in AECOPD patients with II-RF; the receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of serum KLF5 and CXCL12 for the prognosis of AECOPD patients with II-RF. **Results** The serum KLF5 and CXCL12 levels in

* 基金项目:河北省医学科学研究重点课题计划项目(20181037)。

作者简介:范素芳,女,主治医师,主要从事呼吸内科方面的研究。△ 通信作者, E-mail:lhq0212w@sina.com。

the observation group were significantly higher those in the control group ($P < 0.05$). Compared with the good prognosis group, serum KLF5 and CXCL12 levels, partial pressure of carbon dioxide (PCO_2) and APACHE II score in the poor prognosis group were elevated ($P < 0.05$), and first second forced expiratory volume (FEV_1), first second expiratory volume/forced vital capacity (FEV_1/FVC), first second forced expiratory volume as a percentage of the expected value ($FEV_1\%$ pred) and arterial partial pressure of oxygen (PO_2) were reduced ($P < 0.05$); FEV_1 , FEV_1/FVC , $FEV_1\%$ pred and PO_2 were negatively correlated with serum KLF5 and CXCL12 levels ($P < 0.05$), PCO_2 and APACHE II score were positively correlated with serum KLF5 and CXCL12 levels ($P < 0.05$); the ROC curve analysis results showed that the area under the curve (AUC) of serum KLF5 and CXCL12 combination detection for predicting the poor prognosis in the patients with AECOPD complicating II-RF was 0.947(95%CI:0.913-0.981), which was significantly greater than that of KLF5 and CXCL12 single detection [0.870(95%CI:0.816-0.923), 0.843(95%CI:0.770-0.915)], and the differences were statistically significant ($Z = 2.413, P = 0.016; Z = 2.554, P = 0.011$). **Conclusion** The serum KLF5 and CXCL12 levels in the patients with AECOPD complicating II-RF are significantly elevated, moreover the 2 indicators combined detection has good predictive value for the poor prognosis in the patients with AECOPD complicating II-RF. Therefore, serum KLF5 and CXCL12 could be used as serum markers for diagnosing the poor prognosis in the patients with AECOPD complicating II-RF, and guide the clinical diagnosis and treatment.

Key words: Kruppel like factor 5; chemokine ligand 12; chronic obstructive pulmonary disease; respiratory failure; acute exacerbation

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种常见的呼吸系统疾病,其特征为肺部气流阻塞、小气道受损、通气流量受限,且具有较高的发病率和病死率^[1]。COPD急性加重期(AECOPD)是 COPD 在临床中最危险的阶段,可在短时间内持续恶化,导致肺部感染,临床通常伴有 II 型呼吸衰竭(II-RF),致使患者呼吸困难/短促,对患者生命安全造成严重威胁^[2-3]。因此对 AECOPD 进行有效监测和评估,对改善患者预后具有重要意义。Kruppel 样因子 5(KLF5)是一种锌指转录因子,参与调节炎症反应、血管生成及细胞增殖、分化、发育、凋亡^[4]。DANG 等^[5]研究发现,miR-145-5p 通过靶向 KLF5 来防止气道上皮细胞凋亡和抑制炎症反应。趋化因子配体 12(CXCL12)是趋化因子的一种,在感染性疾病及炎症反应过程中起着重要作用^[6]。张卫明^[7]研究发现 CXCL12 在老年 AECOPD 患者血清中呈高表达。基于此,本研究通过对 AECOPD 合并 II-RF 患者血清 KLF5、CXCL12 水平的测定,了解其与 AECOPD 合并 II-RF 患者预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2020 年 8 月至 2023 年 1 月就诊于本院的 164 例 AECOPD 合并 II-RF 患者作为观察组,其中男 88 例、女 76 例,年龄 43~82 岁、平均(58.14 ± 5.47)岁, COPD 病程 4~12 年、平均(7.33 ± 2.17)年,合并糖尿病 20 例,合并高血压 26 例,有吸烟史 35 例,有饮酒史 29 例。纳入标准:(1)符合 AECOPD 相关诊断标准^[8];(2)呼吸道结构正常;(3)神志清楚,能配合相关诊治工作。排除标准:(1)伴肝肾功能不全;(2)合并恶性肿瘤;(3)存在血液系统疾病;(4)存在自身免疫性疾病。另选取同期在

本院体检的体检健康者 90 例作为对照组,其中男 48 例、女 42 例,年龄 40~83 岁、平均(58.09 ± 5.69)岁。两组性别、年龄比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。本研究通过本院医学伦理委员会批准(20-70409)。所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 血清 KLF5、CXCL12 水平测定 采集对照组体检当日及观察组患者入院次日晨起空腹静脉血 3 mL,离心($3\ 500\ r/min, 10\ min$)分离上清液,于 $-70\ ^\circ C$ 低温环境中保存待测。严格根据酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(上海圻明生物科技有限公司)说明书测定血清 KLF5、CXCL12 水平。

1.2.2 肺功能相关指标及急性生理与慢性健康状况评价 II (APACHE II) 评分测定 (1)使用 KOKO 肺功能仪(美国 PDS 公司)对观察组患者肺功能进行测定,主要包括第 1 秒用力呼气容积(FEV_1)、第 1 秒呼气容积/用力肺活量($FEV_1/FVC\%$, $< 70\%$ 定义为气流受限)及第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比($FEV_1\%$ pred)。(2)使用 ABL80 动脉血气分析仪(购于丹麦雷度米特公司)对所有受试者动脉血氧分压(PO_2)及二氧化碳分压(PCO_2)进行测定。(3)对观察组患者进行 APACHE II 评分^[9]。

1.2.3 预后及评估分组 预后判断:AECOPD 合并 II-RF 患者治疗后不需要机械通气,呼吸衰竭症状改善,从 AECOPD 过渡到 COPD, PO_2 、 PCO_2 及 pH 值恢复至正常范围,无酸碱平衡、水电解质紊乱^[10]。将出现以上情况患者纳入预后良好组,若治疗后未出现上述情况甚至病情加重者纳入预后不良组。

1.3 统计学处理 使用 SPSS 25.0 统计软件对数据

进行分析处理。计数资料以例数表示,组间比较采用 χ^2 检验;呈正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;采用 Pearson 相关分析血清 KLF5、CXCL12 水平与肺功能指标及 APACHE II 评分间的相关性;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 KLF5、CXCL12 单独及联合检测对 AECO-
PD 合并 II-RF 患者预后不良的预测价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 对照组与观察组血清 KLF5、CXCL12 水平比较
观察组血清 KLF5、CXCL12 水平均高于对照组

($P<0.05$)。见表 1。

2.2 预后不良组和预后良好组一般资料比较 预后不良组 52 例,预后良好组 112 例。两组一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 1 对照组与观察组血清 KLF5、CXCL12 水平比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	KLF5($\mu\text{g/L}$)	CXCL12(pg/L)
对照组	90	3.84 \pm 1.03	1.22 \pm 0.31
观察组	164	6.93 \pm 1.51	3.52 \pm 0.90
<i>t</i>		-17.320	-23.474
<i>P</i>		<0.001	<0.001

表 2 预后不良组和预后良好组一般资料比较(n/n 或 $\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	性别 (男/女)	年龄(岁)	体质量指数 (kg/m^2)	COPD 病程 (年)	合并糖尿病 (是/否)	合并高血压 (是/否)	吸烟史 (有/无)	饮酒史 (有/无)
预后良好组	112	61/51	58.18 \pm 5.51	22.21 \pm 1.52	7.28 \pm 2.20	12/100	15/97	20/92	17/95
预后不良组	52	27/25	58.06 \pm 5.38	22.37 \pm 1.41	7.43 \pm 2.12	8/44	11/41	15/37	12/40
χ^2 或 <i>t</i>		0.092	0.131	-0.642	-0.411	0.723	1.603	2.555	1.522
<i>P</i>		0.761	0.896	0.522	0.682	0.395	0.205	0.110	0.217

2.3 预后良好组与预后不良组血清 KLF5、CXCL12 水平比较 预后不良组血清 KLF5、CXCL12 水平均高于预后良好组($P<0.05$)。见表 3。

2.4 预后良好组与预后不良组患者肺功能相关指标对比 与预后良好组相比,预后不良组患者 FEV₁、FEV₁/FVC、FEV₁%pred、PO₂ 明显降低($P<0.05$),PCO₂、APACHE II 评分明显升高($P<0.05$)。见表 4。

2.5 AECOPD 合并 II-RF 患者血清 KLF5、CXCL12 水平与肺功能相关指标及 APACHE II 评分的相关性
AECOPD 合并 II-RF 患者血清 KLF5、CXCL12 与

FEV₁、FEV₁/FVC、FEV₁%pred、PO₂ 呈负相关($P<0.05$),与 PCO₂、APACHE II 评分均呈正相关($P<0.05$)。见表 5。

表 3 预后良好组与预后不良组血清 KLF5、CXCL12 水平比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	KLF5($\mu\text{g/L}$)	CXCL12(pg/L)
预后良好组	112	6.22 \pm 1.45	3.11 \pm 0.83
预后不良组	52	8.45 \pm 1.63	4.41 \pm 1.06
<i>t</i>		-8.807	-8.525
<i>P</i>		<0.001	<0.001

表 4 预后良好组与预后不良组患者肺功能相关指标及 APACHE II 评分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	FEV ₁ (L)	FEV ₁ /FVC(%)	FEV ₁ %pred(%)	PO ₂ (mmHg)	PCO ₂ (mmHg)	APACHE II 评分 (分)
预后良好组	112	1.39 \pm 0.36	57.83 \pm 5.42	57.62 \pm 5.39	69.57 \pm 10.21	40.39 \pm 8.22	21.23 \pm 4.79
预后不良组	52	1.07 \pm 0.29	42.59 \pm 5.07	41.37 \pm 5.11	43.09 \pm 9.62	57.61 \pm 9.48	33.42 \pm 6.71
<i>t</i>		5.617	17.096	18.259	15.736	-11.882	-13.286
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 5 AECOPD 合并 II-RF 患者血清 KLF5、CXCL12 水平与肺功能相关指标及 APACHE II 评分的相关性

指标	KLF5		CXCL12	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
FEV ₁	-0.426	<0.001	-0.408	<0.001
FEV ₁ /FVC	-0.583	<0.001	-0.687	<0.001
FEV ₁ %pred	-0.603	<0.001	-0.580	<0.001

续表 5 AECOPD 合并 II-RF 患者血清 KLF5、CXCL12 水平与肺功能相关指标及 APACHE II 评分的相关性

指标	KLF5		CXCL12	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
PO ₂	-0.467	<0.001	-0.471	<0.001
PCO ₂	0.408	<0.001	0.417	<0.001
APACHE II 评分	0.480	<0.001	0.548	<0.001

2.6 血清 KLF5、CXCL12 单项及联合检测对 AE-COPD 合并 II-RF 患者预后不良的预测效能 以预后良好组为阴性样本、预后不良组为阳性样本,绘制 ROC 曲线分析血清 KLF5、CXCL12 对 AECOPD 合并 II-RF 患者预后不良的预测效能。结果显示:血清 KLF5 与 CXCL12 联合检测预测 AECOPD 合并 II-

RF 患者预后不良的曲线下面积 (AUC) 为 0.947 (95%CI:0.913~0.981),明显大于 KLF5、CXCL12 单独检测预测的 AUC [0.870 (95%CI:0.816~0.923)、0.843 (95%CI:0.770~0.915)],差异均有统计学意义 ($Z=2.413, P=0.016; Z=2.554, P=0.011$)。见表 6、图 1。

表 6 血清 KLF5、CXCL12 单项及联合检测对 AECOPD 合并 II-RF 患者预后不良的预测效能

指标	AUC	AUC 的 95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	最佳截断值	约登指数	P
KLF5	0.870	0.816~0.923	94.2	63.8	6.57 μg/L	0.477	<0.001
CXCL12	0.843	0.770~0.915	75.0	67.0	3.94 pg/L	0.420	<0.001
2 项联合	0.947	0.913~0.981	90.4	76.1	—	0.735	<0.001

注:—表示无数据。

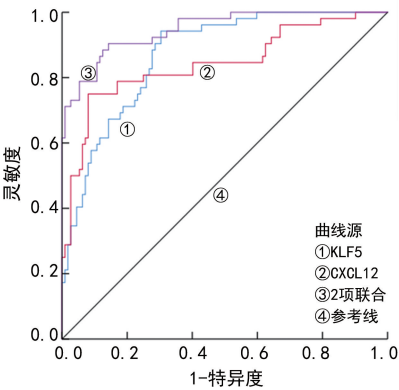


图 1 血清 KLF5、CXCL12 单项及联合检测预测 AECOPD 合并 II-RF 患者预后不良的 ROC 曲线

3 讨 论

COPD 患者慢性小气道炎症会引起肺实质损伤,肺功能持续下降,反复发作将加重气道损伤,进而使外周小气道狭窄,气道阻力增加,呼吸肌收缩力变差,导致呼吸肌疲劳,进而使机体缺氧和二氧化碳潴留,导致呼吸衰竭^[11]。COPD 患者频发的急性加重期将造成肺功能快速下降,使 COPD 患者住院率及病死率增加^[12]。呼吸衰竭是 AECOPD 患者常见并发症,合并 II-RF 的患者病情进展快、致死率高、预后差,严重影响患者生活质量和生命安全。因此,及早评估 AE-COPD 合并 II-RF 患者预后情况尤为重要。

既往研究认为,气道炎症反应、气道受损、趋化因子、细胞因子与 AECOPD 合并 II-RF 的发生、发展密切相关^[13-14]。KLF5 是一种锌指结构的转录因子,广泛表达于全身,并在多种基因的表达调控中发挥重要作用,在炎症因子的刺激下,KLF5 可激活炎症信号通路,使炎症反应加重^[15]。WEI 等^[16]研究发现,组蛋白去乙酰化 4 (HDAC4) 通过使 KLF5 去乙酰化,上调 CXCL12,从而引起气道重塑,促进哮喘的进展。XU 等^[17]研究显示,miR-9-5p 可通过 KLF5 负调控促炎性细胞因子白细胞介素-1 β 水平,进而参与哮喘的气道重塑和炎症。本研究结果显示,观察组患者血清

KLF5 水平明显高于对照组,且与预后良好组相比,预后不良组患者血清 KLF5 水平更高,提示 KLF5 可能参与 AECOPD 患者合并 II-RF 的恶性进展。相关性分析显示,血清 KLF5 水平与 FEV₁、FEV₁/FVC、FEV₁%pred、PO₂ 呈负相关,与 PCO₂、APACHE II 评分均呈正相关,进一步说明血清 KLF5 水平与 AE-COPD 合并 II-RF 患者肺功能损伤有关。分析其原因可能是 KLF5 作为呼吸系统的诱导剂,KLF5 水平升高可促进气管上皮细胞炎症及支气管平滑细胞的增殖和迁移^[16],进而加重 AECOPD 合并 II-RF 的不良进展,影响患者预后。

CXCL12 属于趋化因子蛋白家族成员之一,在肺、肝脏等器官的基质细胞中广泛表达,CXCL12 通过与其受体 CXCR4 结合会对下游信号通路的传导进行调节,进而参与多种生物学和病理学过程,并在机体的炎症反应中发挥重要作用^[18-19]。裴蕾等^[20]研究显示,血清 CXCL12 在 AECOPD 合并呼吸衰竭患者中的水平高于 COPD 患者,且其水平影响患者预后。有研究显示,CXCL12 可能是主动性肺部感染的代表,与疾病的严重程度相关^[21]。本研究结果显示,AECOPD 合并 II-RF 患者血清 CXCL12 水平高于对照组,且与预后良好组相比,预后不良组患者血清 CXCL12 水平更高,提示 CXCL12 与 AECOPD 患者合并 II-RF 的恶性进展密切相关。进一步相关性分析显示,血清 CXCL12 水平与 FEV₁、FEV₁/FVC、FEV₁%pred、PO₂ 呈负相关,与 PCO₂、APACHE II 评分均呈正相关。推测这可能是由于 CXCL12 水平升高可促进单核巨噬细胞、淋巴细胞聚集和浸润,使局部炎症反应加重。此外,CXCL12 在成纤维细胞和平滑肌细胞中广泛表达,而气道上皮细胞及皮下成纤维细胞在炎症反应下相互作用是呼吸衰竭的驱动因素,CXCL12 水平升高能诱导平滑肌细胞收缩、促进成纤维细胞增殖,进而增加气道高反应性^[22]。ROC 曲线分析结果显示,KLF5、CXCL12 在预测 AECOPD 合并 II-RF 患者预后不良方面有一定价值,且 KLF5、

CXCL12 联合检测预测的 AUC 最大,提示 KLF5、CXCL12 联合检测可提高对 AECOPD 合并 II-RF 患者预后不良的预测效能,弥补单一血清因子检测的不足。

综上所述,AECOPD 合并 II-RF 患者血清 KLF5、CXCL12 水平均升高,且 KLF5、CXCL12 水平升高均与患者肺功能损伤及预后不良密切相关。此外,血清 KLF5、CXCL12 联合检测对 AECOPD 合并 II-RF 患者预后不良具有较高的预测效能,可作为预测 AECOPD 合并 II-RF 患者预后不良的血清标志物。然而本研究为观察性研究,且纳入病例数较少,血清 KLF5、CXCL12 与 AECOPD 合并 II-RF 之间的因果关系无法确定,可能会使结果存在偏倚,未来还需增加样本量深入探讨相关机制以获取更全面的预测信息。

参考文献

[1] 刘春艳,乔志飞,李福龙,等.经鼻高流量湿化氧疗对老年 AECOPD 合并 II 型呼吸衰竭患者肺动脉压、ET-1 及 NLR 的影响[J]. 中国老年学杂志,2019,39(22):5501-5505.

[2] 吕骁,张宏英,毛雅云,等. BNP、HCAR 及 D-D 在慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并 II 型呼吸衰竭中的变化及与病情、预后的相关性[J]. 临床误诊误治,2021,34(6):86-91.

[3] XIAO W, DU L Y, MAO B, et al. Endotype-driven prediction of acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease (EndAECOPD): protocol for a prospective cohort study[J]. BMJ Open, 2019, 9(11): e034592.

[4] WANG X H, YAN C Y, LIU J R. Hyperinsulinemia-induced KLF5 mediates endothelial angiogenic dysfunction in diabetic endothelial cells[J]. J Mol Histol, 2019, 50(3): 239-251.

[5] DANG X M, YANG L, GUO J X, et al. miR-145-5p is associated with smoke-related chronic obstructive pulmonary disease via targeting KLF5 [J]. Chem Biol Interact, 2019, 300: 82-90.

[6] 郭青春,张杰根,华军霞,等. 血清趋化因子 CXCL12 与 LCR 用于老年 COPD 合并呼吸衰竭患者预后预测的临床价值[J]. 新疆医科大学学报, 2019, 42(9): 1163-1166.

[7] 张卫明. 血清 GDF-15、CXCL12 与老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期的相关性研究[J]. 中外医学研究, 2021, 19(35): 86-89.

[8] 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: 2017 年更新版 [J]. 国际呼吸杂志, 2017, 37(14): 1041-1057.

[9] MARCHIONI A, CASTANIERE I, TONELLI R, et al. Ultrasound-assessed diaphragmatic impairment is a predictor of outcomes in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease undergoing nonin-

vasive ventilation[J]. Crit Care, 2018, 22(1): 109.

[10] 何为,权婷,孙飞. 血清 sTREM-1、PCT、D-二聚体水平对 AECOPD 合并 II 型呼吸衰竭患者预后的预测价值[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2021, 18(6): 240-244.

[11] GADRE S K, DUGGAL A, MIRELES-CABODEVILA E, et al. Acute respiratory failure requiring mechanical ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(17): e0487.

[12] 李江涛,王媛,王亮,等. 血清 HDAC2 和 SP-D 对经鼻高流量氧疗治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并轻中度 II 型呼吸衰竭患者预后的诊断价值[J]. 中国医药导报, 2022, 19(10): 25-29.

[13] 孙丽娟,李珠. 噻托溴铵联合无创呼吸机治疗慢阻肺并慢性呼吸衰竭的效果观察及对肺功能、T 细胞免疫功能的影响[J]. 临床误诊误治, 2020, 33(10): 31-35.

[14] JANSSEN R, PISCAER I, WOUTERS E F. Inhalation therapy for repairing damaged elastin fibers and decelerating elastinolysis in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Expert Rev Respir Med, 2018, 12(5): 349-360.

[15] 薛诚,马骏. 未破裂颅内动脉瘤病人血清 miR-448-3p、KLF5 表达水平及临床意义[J]. 临床外科杂志, 2022, 30(6): 565-568.

[16] WEI W D, CHEN W D, HE N F. HDAC4 induces the development of asthma by increasing Slug-upregulated CXCL12 expression through KLF5 deacetylation [J]. J Transl Med, 2021, 19(1): 258.

[17] XU C, HUANG H H, ZOU H M, et al. The miR-9-5p/KLF5/IL-1 β axis regulates airway smooth muscle cell proliferation and apoptosis to aggravate airway remodeling and inflammation in asthma[J/OL]. Biochem Genet, 2024[2024-01-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38267617/>.

[18] 郭丽,纪红,邹外龙,等. 血清 GDF-15 和 CXCL12 检测在老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期的应用价值[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(2): 177-180.

[19] ZHOU W Q, GUO S C, LIU M L, et al. Targeting CXCL12/CXCR4 axis in tumor immunotherapy [J]. Curr Med Chem, 2019, 26(17): 3026-3041.

[20] 裴蕾,李黎. 血清 SP-D、SAA 和 CXCL12 在 AECOPD 合并呼吸衰竭预后评估中的临床价值[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(9): 1270-1273.

[21] KOCA KALKAN I, GOZU A, TANSEL E, et al. The diagnostic and prognostic value of CXCL12 (SDF-1 α) level in mycobacterium tuberculosis infection and disease[J]. J Infect Dev Ctries, 2021, 15(1): 81-88.

[22] JIN A, BAO R J, ROTH M, et al. microRNA-23a contributes to asthma by targeting BCL2 in airway epithelial cells and CXCL12 in fibroblasts[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(11): 21153-21165.