

血清缺氧诱导因子-1 α 、肾上腺髓质素前体、甘胆酸水平与老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者肺功能损伤进展的相关性

蒋和平, 王 劭, 吴国荣, 王丽东

(江苏省常州市金坛区人民医院 呼吸与危重症医学科, 江苏 常州, 213200)

摘要:目的 探讨血清缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、肾上腺髓质素前体(pro-ADM)、甘胆酸(CG)水平与老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者肺功能损伤进展的相关性。方法 前瞻性选取91例AECOPD患者为研究对象。入院时检测患者的血清HIF-1 α 、pro-ADM、CG水平,治疗后随访1年。统计患者肺功能损伤情况,将其分为肺功能损伤加重组($n=23$)和肺功能损伤未加重组($n=68$)。分析血清HIF-1 α 、pro-ADM、CG水平与AECOPD患者肺功能损伤加重的相关性。结果 AECOPD患者肺功能损伤加重患者占25.27%;肺功能损伤加重组血清HIF-1 α 、pro-ADM、CG水平高于肺功能损伤未加重组,差异有统计学意义($P<0.05$)。血清HIF-1 α 、pro-ADM、CG表达水平高是AECOPD患者肺功能损伤加重的影响因素($OR>1$, $P<0.05$)。血清HIF-1 α 、pro-ADM、CG水平预测AECOPD患者肺功能损伤加重风险的曲线下面积(AUC)均 >0.80 。结论 血清HIF-1 α 、pro-ADM、CG表达水平高可能与老年AECOPD患者肺功能损伤加重相关。早期检测血清HIF-1 α 、pro-ADM、CG水平可预测老年AECOPD患者肺功能损伤情况。

关键词:慢性阻塞性肺疾病急性加重期;血清缺氧诱导因子-1 α ;肾上腺髓质素前体;甘胆酸;老年患者;相关性

中图分类号: R 441.8; R 446.11 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2022)05-122-05 DOI: 10.7619/jcmp.20213545

Correlations of serum hypoxia inducible factor-1 α , pro-adrenomedullin and glycocholic acid levels with progress of lung function injury in elderly patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

JIANG Heping, WANG Mai, WU Guorong, WANG Lidong

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Changzhou Jintan District People's Hospital in Jiangsu Province, Changzhou, Jiangsu, 213200)

Abstract: **Objective** To investigate the correlations of serum hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α), pro-adrenomedullin (pro-ADM) and glycocholic acid (CG) levels with progress of lung function injury in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods** Ninety-one patients with AECOPD were prospectively selected as research subjects. Serum HIF-1 α , pro-ADM and CG levels were detected on admission, and followed up for one year after treatment. Patients with lung function injury were counted and divided into lung function injury exacerbation group ($n=23$) and lung function injury without exacerbation group ($n=68$). The correlations of serum HIF-1 α , pro-ADM and CG levels with exacerbation of lung function injury in patients with AECOPD were analyzed. **Results** The proportion of exacerbation of lung function injury in AECOPD patients was 25.27%; the serum HIF-1 α , pro-ADM and CG levels of the lung function injury exacerbation group were significantly higher than those of the lung function injury without exacerbation group ($P<0.05$). The high expression levels of serum HIF-1 α , Pro-ADM and CG were the influencing

factors for the exacerbation of lung function injury in patients with AECOPD ($OR > 1, P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of serum HIF-1 α , pro-ADM and CG levels predicting the risk of exacerbating lung function injury in AECOPD patients were all greater than 0.80. **Conclusion** The high expression levels of serum HIF-1 α , pro-ADM and CG may be associated with the exacerbation of lung function injury in elderly patients with AECOPD. Early detection of serum HIF-1 α , pro-ADM and CG levels can predict lung function injury in elderly patients with AECOPD.

Key words: acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; serum hypoxia inducible factor-1 α ; pro-adrenomedullin; glycocholic acid; elderly patients; correlation

慢性阻塞性肺疾病急性发作期(AECOPD)发病率较高,研究^[1]显示其发病率可达2.74%以上。AECOPD的发生会损伤患者的肺功能,增加患者不良心肺结局风险,尤其是对免疫功能低下的老年患者,可加其重肺功能损害,对预后产生不利影响^[2]。因此,探寻一种可以评估AECOPD患者肺功能损伤加重的有效方式尤为重要。血清指标检测具有方便快捷的特点,或可为AECOPD患者的病情提供指导^[3]。血清缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)与缺氧、缺血性疾病关系密切,且可对肺泡上皮细胞产生损伤^[4]。肾上腺髓质素前体(pro-ADM)被证实参与肺部感染的发生发展,且可反映呼吸困难、肺部感染的严重程度^[5]。甘胆酸(CG)作为一项可有效反映肝脏功能的指标,可诱导、加重炎症反应,加重肺部损伤程度^[6]。由此推测,血清HIF-1 α 、pro-ADM、CG水平可能与AECOPD患者的病情、预后具有一定关系。目前,关于HIF-1 α 、pro-ADM、CG水平与老年AECOPD患者肺功能损伤加重的相关性研究较少。基于此,本研究分析血清HIF-1 α 、pro-ADM、CG水平与老年AECOPD患者肺功能损伤加重的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

前瞻性选取2019年2月—2020年2月收治的91例老年AECOPD患者为研究对象。其中男56例,女35例;年龄61~83岁,平均(71.88 \pm 5.60)岁;体质量指数(BMI)18.05~24.89 kg/m²,平均(21.14 \pm 1.71) kg/m²;肺功能Gold分级^[7]:1级21例,2级56例,3级14例。样本量计算参考孙振球主编研究生教材《医学统计学(第4版)》,率的估算与假设试验公式如下: $n = Z^2\alpha/2\pi(1-\pi)/\delta^2$,取I类风险概率 $\alpha = 0.05$,II类风险概率 $\beta = 0.10$, $Z^2\alpha/2 = 0.3276$,产后母乳喂养成功率 π 取0.5(此时获得样本量最大,可以确保

研究的准确性),允许误差(δ)0.03,得总样本量 $n = 91$ 例。

纳入标准:①符合《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)》^[8]中AECOPD诊断标准者;②年龄>60岁者;③存在发热、咳嗽、呼吸困难等症状者;④初诊AECOPD者;⑤完成治疗者;⑥合并糖尿病且血糖得到控制患者;⑦合并高血压且血压得到控制患者;⑧近期(3个月内)未使用免疫抑制剂者。排除标准:①合并恶性肿瘤者;②合并心、肾等其他重要脏器功能不全者;③合并内分泌、血液、免疫系统疾病中对肺功能造成影响的疾病患者;④合并精神障碍无法配合研究者;⑤出院后未进行家庭氧疗者;⑥药物使用依从性差者。

本研究患者与家属均知情且自愿签署同意书。本研究经江苏省常州市金坛区人民医院医学伦理委员会审核通过。

1.2 方法

1.2.1 基线资料收集方法:比较基线资料,包括性别、年龄、BMI、肺功能Gold分级等。

1.2.2 血清学相关指标检测方法:入院时,采集3 mL空腹静脉血,1 000转/min,离心半径10 cm,离心10 min,使用全自动生化分析仪,以免疫发光法测定血清HIF-1 α 水平,以双抗体夹心法测定pro-ADM,全自动生化法测定CG水平。

1.2.3 肺功能损伤加重评价方法:治疗后1 d,评估患者肺损伤程度,随访1年评估肺损伤程度,统计患者治疗后1年肺功能损伤程度,参照《关于临床肺功能分级诊断标准的探讨》^[9],将肺功能损伤程度较治疗后1 d加重的患者纳入肺功能损伤加重组,将肺功能损伤程度较治疗后1 d减轻或不变的患者纳入肺功能损伤未加重组。肺功能损伤程度:肺功能轻度下降为第1秒用力呼气量(FEV₁)/用力肺活量(FVC)<70%,第1秒用力呼

气容积占预计值百分比($FEV_1\%$) $\geq 80\%$; 中度下降为 $FEV_1/FVC < 70\%$, $FEV_1\% \geq 30\% \sim < 80\%$; 重度下降为 $FEV_1/FVC < 70\%$, $FEV_1\% < 30\%$ 。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 24.0 软件进行数据处理, 计量资料均经 Shapiro-Wilk 正态性检验, 呈正态分布以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 组间用独立样本 t 检验; 计数资料用百分比表示, 采用 χ^2 检验, 等级资料采用秩和检验; 血清 HIF-1 α 、pro-ADM、CG 水平对 AECOPD 患者肺功能损伤加重的影响采用 Logistic 回归分析; 绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线得到曲线下面积 (AUC), 检验血清 HIF-1 α 、pro-ADM、CG 水平预测 AECOPD 患者肺功能损伤加重风险的价值, AUC > 0.90 表示预测性能较高, > 0.70 ~ 0.90 表示有一定的预测性能, 0.50 ~ 0.70 表示预测性能较差。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肺功能损伤加重情况及基线资料比较

91 例 AECOPD 患者中, 68 例患者肺功能损伤未加重 (肺功能损伤未加重组), 23 例患者肺功能损伤加重 (肺功能损伤加重组), 占比为 25.27% (23/91)。比较 2 组性别、年龄、BMI、肺功能 Gold 分级、吸烟史及出院后急性发作次数、再入院次数, 差异均无统计学意义 (P > 0.05); 肺功能损伤加重组血清 HIF-1 α 、pro-ADM、CG 水

平高于肺功能损伤未加重组, 差异有统计学意义 (P < 0.05)。见表 1。

表 1 2 组基线资料和肺功能损伤加重情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

资料	肺功能损伤加重组 (n=23)	肺功能损伤未加重组 (n=68)
性别 男	15	41
女	8	27
年龄/岁	72.00 \pm 6.78	71.84 \pm 6.59
体质量指数/(kg/m ²)	21.24 \pm 1.72	21.11 \pm 1.71
肺功能 Gold 分级		
1 级	6	15
2 级	13	43
3 级	4	10
吸烟史	11	30
出院后急性发作次数/次	1.52 \pm 0.52	1.29 \pm 0.55
再入院次数/次	0.96 \pm 0.21	0.88 \pm 0.32
HIF-1 α /(ng/mL)	1.66 \pm 0.22*	1.35 \pm 0.20
pro-ADM/(nmol/L)	4.82 \pm 1.03*	2.95 \pm 0.67
CG/(mg/L)	16.50 \pm 2.01*	12.75 \pm 1.66

HIF-1 α : 血清缺氧诱导因子-1 α ; pro-ADM: 肾上腺髓质素前体; CG: 甘胆酸。与肺功能损伤未加重组比较, *P < 0.05。

2.2 血清 HIF-1 α 、pro-ADM、CG 水平影响

AECOPD 患者肺功能损伤加重的 Logistic 回归分析

2.2.1 二元 Logistic 回归分析: 将血清 HIF-1 α 、pro-ADM、CG 水平作为协变量, 将 AECOPD 患者肺功能损伤加重情况作为因变量 (1 = 肺功能损伤加重, 0 = 肺功能损伤未加重), 经二元 Logistic 回归分析显示, 血清 HIF-1 α 、pro-ADM、CG 表达水平高可能是 AECOPD 患者肺功能损伤加重的影响因素 (OR > 1, P < 0.05)。见表 2。

表 2 血清 HIF-1 α 、pro-ADM、CG 水平影响 AECOPD 患者肺功能损伤加重的 Logistic 回归分析

变量	B	SE	Wald	P	OR	95% CI
HIF-1 α	6.192	1.385	19.977	<0.001	488.780	32.352 ~ 7384.505
pro-ADM	1.978	0.402	24.148	<0.001	7.227	3.284 ~ 15.904
CG	0.786	0.156	25.541	<0.001	2.195	1.618 ~ 2.977

HIF-1 α : 血清缺氧诱导因子-1 α ; pro-ADM: 肾上腺髓质素前体; CG: 甘胆酸。

2.2.2 多元回归分析: 将血清 HIF-1 α 、pro-ADM、CG 水平作为协变量, 将 AECOPD 患者肺功能损伤加重情况作为因变量 (1 = 肺功能损伤加重, 0 = 肺功能损伤未加重), 同时将其其他基线资料 (性别、年龄等) 纳入, 校正其他基线资料带来的影响, 并构建多元回归模型行多因素分析发现, 血清 HIF-1 α 、pro-ADM、CG 表达水平高是 AECOPD 患者肺功能损伤加重的影响因素 (OR > 1, P < 0.05)。见表 3。

2.3 血清 HIF-1 α 、pro-ADM、CG 水平预测

AECOPD 患者肺功能损伤加重

血清 HIF-1 α 、pro-ADM、CG 水平预测 AECOPD

患者肺功能损伤加重风险的 AUC 分别为 0.834、0.907、0.903。见表 4、图 1。

3 讨论

慢性阻塞性肺疾病患者急性加重由于吸烟、熬夜等外界刺激引起的感染造成, 处于急性发作期可能会造成肺功能损伤加重, 增加患者病死风险^[10]。目前, AECOPD 患者预后情况不佳, 治疗后仍存在较多患者出现肺功能损伤加重, 应分析 AECOPD 患者肺功能损伤加重的相关影响因素。

研究^[11]表明, AECOPD 患者预后情况不佳, 发生预后不良的风险较高。本研究结果显示,

表 3 血清 HIF-1 α 、pro-ADM、CG 水平影响 AECOPD 患者肺功能损伤加重的多元回归分析结果

因素	B	SE	Wald	P	OR	95% CI
常量	-12.875	7.681	2.81	0.094	-	-
性别	-0.412	2.037	0.041	0.840	0.662	0.012 ~ 35.866
年龄	-0.107	0.113	0.903	0.342	0.898	0.720 ~ 1.121
体质量指数	-0.139	0.319	0.191	0.662	0.870	0.466 ~ 1.624
肺功能 Gold 分级	1.321	1.296	1.039	0.308	3.745	0.296 ~ 47.467
吸烟史	-0.862	2.026	0.181	0.670	0.422	0.008 ~ 22.368
出院后急性发作次数	0.42	0.826	0.259	0.611	1.522	0.302 ~ 7.675
再入院次数	0.735	2.811	0.068	0.794	2.085	0.008 ~ 515.305
HIF-1 α	5.022	2.123	5.594	0.018	151.743	2.364 ~ 9739.878
pro-ADM	1.148	0.454	6.401	0.011	3.151	1.295 ~ 7.667
CG	0.596	0.261	5.225	0.022	1.815	1.089 ~ 3.025

HIF-1 α : 血清缺氧诱导因子-1 α ; pro-ADM: 肾上腺髓质素前体; CG: 甘胆酸。

表 4 血清 HIF-1 α 、pro-ADM、CG 水平对 AECOPD 患者肺功能损伤加重的预测效能

检验变量	AUC	95% CI	标准误	P	最佳阈值	特异度	灵敏度	约登指数
HIF-1 α	0.834	0.727 ~ 0.941	0.055	<0.001	1.590	0.838	0.783	0.621
pro-ADM	0.907	0.814 ~ 1.000	0.048	<0.001	3.870	0.971	0.870	0.841
CG	0.903	0.828 ~ 0.979	0.039	<0.001	14.330	0.897	0.870	0.767

HIF-1 α : 血清缺氧诱导因子-1 α ; pro-ADM: 肾上腺髓质素前体; CG: 甘胆酸。

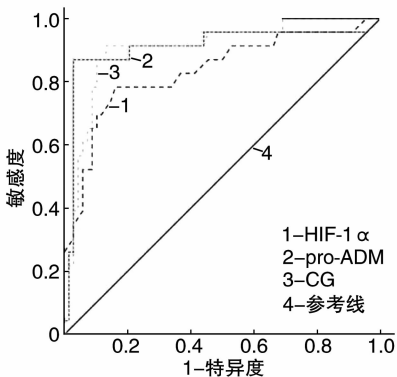


图 1 血清 HIF-1 α 、pro-ADM、CG 水平预测 AECOPD 患者肺功能损伤加重的 ROC 曲线图

91 例 AECOPD 患者中, 23 例患者肺功能损伤加重, 占 25.27%。由此可见, 有必要分析对 AECOPD 患者肺功能损伤加重具有影响力的因子, 并探索可有效预测肺功能损伤加重风险的指标。HIF-1 α 属于低氧适应性因子, 对缺血、缺氧进展具有促进作用, 而慢性阻塞性肺疾病患者的病情也与缺血缺氧联系密切^[12]。研究^[13]表明, 当慢性阻塞性肺疾病患者病情加重时, HIF-1 α 水平明显上升。AECOPD 患者存在炎症反应, 病情严重患者缺血、缺氧情况加重, 诱导和增加 HIF-1 α 在血管内皮、支气管上皮细胞和肺泡中的表达, 从而引起血清 HIF-1 α 水平的上调^[14]。作为缺血、缺氧性疾病的相关指标, HIF-1 α 能诱导和维持机体的缺血、缺氧环境, HIF-1 α 水平的升高会造成平滑肌细胞痉挛, 扩大肺泡上皮细胞损害, 使 AECOPD 患者的肺

通气障碍加重, 肺功能损伤恶化^[15]。此外, HIF-1 α 水平上升所诱导的氧化应激性损伤, 会造成患者出现多器官功能障碍, 加重肺功能损伤^[12]。研究^[16]发现, pro-ADM 与感染的进程具有紧密联系。促炎因子随 AECOPD 患者病情的加重而升高, 诱导 pro-ADM 广泛合成, 并促进 pro-ADM 的表达, 提高血清 pro-ADM 水平^[17]。同时, 病情更为严重的 AECOPD 患者可能肺部受到损害, 同时由于缺血、缺氧引起多脏器损伤, 肺、肾脏清除 pro-ADM 的能力有所降低, 造成了血清 pro-ADM 水平的升高^[18]。CG 是常见的反映肝脏受损的指标, 具有较高的灵敏度和特异度^[19]。AECOPD 病情严重时, 可造成上皮细胞损害、血氧灌注量降低等, 诱导机体内 CG 释放, 增加血清 CG 表达水平^[20]。因此, 本研究中肺功能损伤加重组患者血清 CG 水平更高。此外, CG 水平的升高可能也会对 AECOPD 患者的病情产生负面影响。CG 分泌增加会对肝胆细胞产生剧烈的刺激, 损伤肝脏的解毒与代谢能力^[21-22]。故血清 HIF-1 α 、pro-ADM、CG 表达水平高可能与老年 AECOPD 患者肺功能相关。

本研究中, 肺功能损伤加重组血清 HIF-1 α 、pro-ADM、CG 水平高于肺功能损伤未加重组, 初步提示上述血清因子可能参与了老年 AECOPD 肺功能损伤加重。为明确血清 HIF-1 α 、pro-ADM、CG 水平对 AECOPD 患者肺功能损伤加重的影响和预

测价值,本研究初步对比了肺功能损伤加重组与肺功能损伤未加重组基线资料及血清 HIF-1 α 、pro-ADM、CG 水平,并行二元 Logistic 回归分析后,建立多元回归模型行多因素分析,结果显示,血清 HIF-1 α 、pro-ADM、CG 表达水平高可影响老年 AECOPD 患者肺功能损伤加重情况,且经 ROC 曲线证实,血清 HIF-1 α 、pro-ADM、CG 水平对老年 AECOPD 患者肺功能损伤加重风险的预测价值均较好。但本研究仍存在一定局限性,即 AECOPD 患者 HIF-1 α 、pro-ADM、CG 水平可能会受吸烟、感染等各种因素的影响而变化。

综上所述,血清 HIF-1 α 、pro-ADM、CG 表达水平高可能与老年 AECOPD 患者肺功能相关,可增加肺功能损伤加重风险。早期检测血清 HIF-1 α 、pro-ADM、CG 水平可预测老年 AECOPD 患者肺功能损伤加重情况,通过针对性干预,可能有利于改善老年 AECOPD 患者预后。

参考文献

[1] LIU S, ZHOU Y M, LIU S L, *et al.* Clinical impact of the lower limit of normal of FEV₁/FVC on detecting chronic obstructive pulmonary disease: a follow-up study based on cross-sectional data[J]. *Respir Med*, 2018, 139: 27-33.

[2] CRISAFULLI E, BARBETA E, IELPO A, *et al.* Management of severe acute exacerbations of COPD: an updated narrative review[J]. *Multidiscip Respir Med*, 2018, 13: 36.

[3] LIN T L, CHEN W W, DING Z R, *et al.* Correlations between serum amyloid A, C-reactive protein and clinical indices of patients with acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Clin Lab Anal*, 2019, 33(4): e22831.

[4] 刘琴, 杨振华. 血清炎症标志物与慢性阻塞性肺疾病相关性研究进展[J]. *临床肺科杂志*, 2019, 24(11): 2113-2116.

[5] 浦晋军, 罗家祺, 周丹丹, 等. 血清肾上腺髓质素前体对急性脑梗死并发卒中相关性肺炎的预测价值[J]. *实用临床医药杂志*, 2020, 24(5): 47-52.

[6] QI J X, XIAO L P, ZHANG Q F, *et al.* Glucose-6-phosphate dehydrogenase mutant D306C has a higher inhibition rate for enzyme multiplied immunoassay of cholyglycine[J]. *Biotechnol Appl Biochem*, 2019, 66(4): 591-596.

[7] MONTES DE OCA M, PÉREZ-PADILLA R. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD)-2017: the ALAT perspective[J]. *Arch De Bronconeumología Engl Ed*, 2017, 53(3): 87-88.

[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] 余兵, 何权瀛, 陈青, 等. 关于临床肺功能分级诊断标准的探讨: 附 77 例病例临床资料及肺功能结果分析[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2005, 4(6): 446-449.

[10] WAGECK B, COX N S, HOLLAND A E. Recovery following acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease-A review[J]. *COPD*, 2019, 16(1): 93-103.

[11] 李建华, 陶绍辉, 何雨峰, 等. 白细胞介素-6、降钙素原和 D-二聚体联合检测在慢性阻塞性肺疾病急性加重期细菌感染患者中的表达及与预后的相关性研究[J]. *贵州医药*, 2019, 43(10): 1555-1557.

[12] SHUKLA S D, WALTERS E H, SIMPSON J L, *et al.* Hypoxia-inducible factor and bacterial infections in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Respirology*, 2020, 25(1): 53-63.

[13] 邢江, 杨亚萍. COPD 患者血清 microRNA-210、HIF-1 α 水平与心率变异性及肺功能的相关性[J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(10): 96-101.

[14] LIN L, SUN J, WU D Y, *et al.* microRNA-186 is associated with hypoxia-inducible factor-1 α expression in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2019, 7(3): e531.

[15] 李婷, 李秀翠, 梁冬施, 等. 慢性间歇性低氧对大鼠肾脏氧化应激损伤及 HIF-1 α 表达的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2015, 31(2): 348-353.

[16] GRAZIADIO S, O'LEARY R A, STOCKEN D D, *et al.* Can mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM) increase the prognostic accuracy of NEWS in predicting deterioration in patients admitted to hospital with mild to moderately severe illness A prospective single-centre observational study[J]. *BMJ Open*, 2019, 8(11): e020337.

[17] CHOI J J, MCCARTHY M W. The prognostic value of mid-regional pro-adrenomedullin in the evaluation of acute dyspnea[J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2018, 18(2): 147-153.

[18] 王力鹏, 陈军, 罗穆玲, 等. 肾上腺髓质素原联合降钙素原对老年重症社区获得性肺炎患者预后的预测价值[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2018, 17(3): 202-206.

[19] 赵蓉, 石亚玲, 江笑文, 等. 血清甘胆酸检测在肝脏疾病诊断中的临床意义[J]. *检验医学与临床*, 2019, 16(13): 1823-1825, 1828.

[20] ZHANG C Y K, AHMED M, HUSZTI E, *et al.* Bronchoalveolar bile acid and inflammatory markers to identify high-risk lung transplant recipients with reflux and microaspiration[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2020, 39(9): 934-944.

[21] 梁运来, 谢旭林, 任煜培, 等. 甘胆酸在常见肝脏疾病中的应用[J]. *中国医师杂志*, 2019, 21(3): 387-391.

[22] 陈旭东, 陈佳, 金炜, 等. 血清胆汁酸对不同病因所致肝硬化诊断价值[J]. *肝脏*, 2019, 24(2): 150-153.

(本文编辑: 周娟)