

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2024. 03. 005

心血管疾病专题

COPD 合并肺源性心脏病患者血清 ICOS、 ICOSL 水平变化及临床意义

钱王燕, 虞鸣娟, 陈访, 李妍妍, 张赛, 葛小宁, 陈润祥



基金项目: 江苏省卫生健康委科研课题 (BJ22074)

作者单位: 215000 上海交通大学医学院苏州九龙医院检验科 (钱王燕、虞鸣娟、陈访、李妍妍), 心内科 (张赛、葛小宁、陈润祥)

通信作者: 虞鸣娟, E-mail: 435233844@qq.com

【摘要】 目的 观察慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 合并肺源性心脏病 (PHD) 患者血清诱导性共刺激分子 (ICOS) 和诱导性共刺激分子配体 (ICOSL) 水平变化及临床意义。方法 选择 2020 年 6 月—2023 年 2 月上海交通大学医学院苏州九龙医院心内科收治 COPD 患者 172 例, 根据患者是否合并 PHD 分为合并 PHD 组 82 例和 COPD 组 90 例。根据肺动脉收缩压 (PASP) 将 PHD 患者分为轻度亚组 (30~50 mmHg, 21 例)、中度亚组 (51~70 mmHg, 37 例) 和重度亚组 (≥ 71 mmHg, 24 例), 再根据纽约心脏病协会 (NYHA) 分级将 PHD 患者分为 I~II 级亚组 (44 例)、III~IV 级亚组 (38 例)。酶联免疫吸附试验检测血清 ICOS、ICOSL 水平, 分析 ICOS、ICOSL 与 PASP、NYHA 分级之间的相关性, 受试者工作特征 (ROC) 曲线分析 ICOS、ICOSL 诊断 COPD 合并 PHD 的价值。结果 合并 PHD 组血清 ICOS、ICOSL 水平高于 COPD 组 ($t=14.526, 34.508, P$ 均 <0.001)。重度亚组血清 ICOS、ICOSL 及 PASP 水平高于中度亚组和轻度亚组 ($F/P=125.351 / <0.001, 163.591 / <0.001, 84.292 / <0.001$), III~IV 级亚组血清 ICOS、ICOSL 水平均高于 I~II 级亚组 ($t/P=11.658 / <0.001, 27.345 / <0.001$)。PHD 患者血清 ICOS、ICOSL 水平与 PASP、NYHA 分级均呈正相关 ($r=0.439, 0.416, 0.501, 0.497, P$ 均 <0.001)。血清 ICOS、ICOSL 及二者诊断 COPD 患者合并 PHD 的曲线下面积分别为 0.780、0.723、0.926, 二者联合高于单独 ICOS、ICOSL 诊断 ($Z=4.021, 5.194, P$ 均 <0.001)。结论 COPD 合并 PHD 患者血清 ICOS、ICOSL 水平显著增高, 且与肺动脉高压以及心功能降低有关, 联合检测 ICOS、ICOSL 可有效评估 COPD 患者 PHD 风险。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病; 肺源性心脏病; 肺动脉高压; 诱导性共刺激分子; 诱导性共刺激分子配体**【中图分类号】** R563.3; R541.5**【文献标识码】** A

Changes in serum ICOS and ICOSL levels and clinical significance in patients with COPD combined with pulmonary heart disease Qian Wangyan*, Yu Mingjuan, Chen Fang, Li Yanyan, Zhang Sai, Ge Xiaoning, Chen Runxiang.* Department of Laboratory Medicine, Suzhou Jiulong Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 215000, China

Funding program: Jiangsu Provincial Health and Wellness Commission Scientific Research Project (BJ22074)

Corresponding author: Yu Mingjuan, E-mail: 435233844@qq.com

【Abstract】 Objective To observe the changes of serum levels of inducible co-stimulatory molecules (ICOS) and inducible co-stimulatory molecule ligands (ICOSL) and clinical significance in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) combined with pulmonary heart disease (PHD). **Methods** One hundred and seventy-two COPD patients admitted to the Department of Cardiology, Suzhou Jiulong Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, from June 2020 to February 2023 were selected and divided into the PHD group (82 patients) and the COPD group (90 patients) according to whether they were combined with PHD or not. PHD patients were divided into mild subgroups (30-50 mmHg, 21 cases), moderate subgroups (51-70 mmHg, 37 cases), and severe subgroups (≥ 71 mmHg, 24 cases) according to pulmonary artery systolic pressure (PASP), and then PHD patients were divided into subgroups of grades I to II (44 cases), and grades III to IV (38 cases) according to the New York Heart Association (NYHA) classification. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect serum ICOS and ICOSL levels and analyze the correlation between ICOS, ICOSL and PASP, NYHA classification, and the value of ICOS and ICOSL in diagnosing COPD combined with PHD was analyzed by the subject's work characteristics (ROC) curve. **Results** The serum ICOS and ICOSL levels in the PHD group were higher than those in the COPD group ($t=14.526, 34.508, P < 0.001$). Serum ICOS and ICOSL levels were higher in the severe subgroup than in the moderate and mild subgroups ($F/P=125.351 / <0.001, 163.591 / <0.001, 84.292 / <0.001$), and serum ICOS was

higher in the subgroups of grade III–IV, ICOSL levels were higher than those in the subgroups of grades I–II ($t/P = 11.658 / < 0.001, 27.345 / < 0.001$). The serum ICOS and ICOSL levels of patients with PHD were positively correlated with the PASP and NYHA grading ($r = 0.439, 20.416, 0.501, 0.497, P < 0.001$). ICOS, ICOSL and both the area under the curve of combined PHD in patients with COPD diagnosis was 0.780, 0.723, 0.926, respectively, and the combination of the two was higher than the diagnosis of ICOS and ICOSL alone ($Z = 4.021, 5.194$, and P all < 0.001). **Conclusion** Serum ICOS and ICOSL levels were significantly higher in patients with COPD combined with PHD, and were associated with pulmonary hypertension and reduced cardiac function, and the combined detection of ICOS and ICOSL could effectively evaluate the risk of PHD in patients with COPD.

【Key words】 Chronic obstructive pulmonary disease; Pulmonogenic heart; Pulmonary hypertension; Inducible co-stimulatory molecules; Inducible co-stimulatory molecular ligands

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是肺源性心脏病(pulmonary heart disease, PHD)的主要病因,随着 COPD 急性加重,心血管功能障碍愈明显^[1]。研究认为 PHD 是对肺动脉高压的不适应反应, COPD 介导的慢性缺氧和内皮功能障碍可促使肺动脉远端血管收缩和重构,肺血管阻力增加,右心衰竭和死亡^[2]。诱导性共刺激分子(inducible costimulator, ICOS)是 CD28 共刺激分子家族的第 3 个成员,诱导性共刺激分子配体(inducible costimulator-ligand, ICOSL)是 ICOS 的配体, ICOS/ICOSL 通路促进 T 细胞活化和效应反应^[3]。研究显示肺动脉高压患者血清 ICOS、ICOSL 水平显著增高^[4], ICOS/ICOSL 通路可能参与肺动脉病变过程。本研究拟检测 COPD 患者血清 ICOS、ICOSL 水平,分析其与 PHD 的关系,旨在明确 ICOS、ICOSL 是否可作为检测 COPD 患者 PHD 的潜在生物标志物,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2020 年 6 月—2023 年 2 月上海交通大学医学院苏州九龙医院心内科收治 COPD 患者 172 例,根据是否合并 PHD 将患者分为合并 PHD 组(82 例)和 COPD 组(90 例)。合并 PHD 组:男 51 例,女 31 例,年龄 56 ~ 77 (65.02 ± 7.02) 岁; 体质指数 22 ~ 26 (24.71 ± 1.05) kg/m²; 吸烟史 53 例, 饮酒史 41 例; COPD 病程 3 ~ 9 (6.24 ± 1.74) 年; 基础疾病: 高血压 50 例, 糖尿病 46 例, 高脂血症 41 例。COPD 组: 男 59 例, 女 31 例, 年龄 58 ~ 76 (65.62 ± 6.27) 岁; 体质指数 23 ~ 27 (24.86 ± 1.21) kg/m²; 吸烟史 59 例, 饮酒史 49 例; COPD 病程 4 ~ 10 (6.51 ± 1.85) 年; 基础疾病: 高血压 56 例, 糖尿病 49 例, 高脂血症 45 例。2 组性别、年龄、体质指数、吸烟史、饮酒史、COPD 病程、基础疾病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(伦审(2020)32 号), 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 PHD 诊断标准参考《内科学》中

相关诊断标准^[5]。(1) 纳入标准: ①符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)》诊断标准^[6]; ②年龄 18 岁以上。(2) 排除标准: ①闭塞性细支气管炎、肺结核、肺间质纤维化、支气管扩张、支气管哮喘患者; ②先天性心脏病、冠心病、瓣膜性心脏病和心肌病; 肺动脉高压、左心疾病、慢性血栓栓塞和其他引起肺动脉高压的疾病; ③肺动脉瓣或右室流出道的狭窄; ④合并血液病、肝病、肾病和肿瘤的患者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 肺动脉高压、心功能分级评估标准: 患者平卧, 以 EPIQ7C 超声诊断仪(荷兰飞利浦公司), X5-1 探头频率为 2.5 ~ 4.0 MHz, 脉冲多普勒或连续多普勒测量三尖瓣反流速度, 根据多普勒公式获得右房与右室收缩期最大压力差(跨瓣压差), 跨瓣压差 + 右房压 = 心脏超声测量肺动脉收缩压(PASP)。根据 PASP 将 PHD 患者分为轻度亚组(30 ~ 50 mmHg, 21 例)、中度亚组(51 ~ 70 mmHg, 37 例)和重度亚组(≥ 71 mmHg, 24 例)^[7]。根据 NYHA 分级^[8]将 PHD 患者分为 I ~ II 级亚组(44 例)、III ~ IV 级亚组(38 例)。

1.3.2 血清 ICOS、ICOSL 检测: COPD 患者入组后次日晨均采集静脉血 3 ml 注入真空试管, 室温下静置约 60 min, 取上层液离心留取上清液 - 80℃ 保存。以 VarioskanLUX 酶标仪(美国赛默飞公司), 采用酶联免疫吸附试验检测血清 ICOS、ICOSL 水平, ICOS 试剂盒购自上海信裕生物科技有限公司, ICOSL 试剂盒购自上海抚生实业有限公司。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.00 软件进行数据分析。计量资料经 Kolmogorov-Smirnov 法检验符合正态分布以($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用单因素方差分析(两两对比采用 LSD- t 检验)或独立样本 t 检验; 计数资料以频数或率(%)表示, 比较采用 χ^2 检验; Pearson 或 Spearman 分析血清 ICOS、ICOSL 与 PASP、NYHA 分级的相关性; 受试者工作特征曲线(ROC)分析 ICOS、ICOSL 单独及联合诊断 COPD 合并 PHD 的价值。 $P <$

0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 ICOS、ICOSL 水平比较 合并 PHD 组血清 ICOS、ICOSL 水平高于 COPD 组($P < 0.01$), 见表 1。

表 1 合并 PHD 组、COPD 组血清 ICOS、ICOSL 水平比较 ($\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$)

Tab. 1 Comparison of serum ICOS and ICOSL levels in the PHD and COPD groups

组别	例数	ICOS	ICOSL
合并 PHD 组	82	309.42 ± 82.73	5 213.26 ± 756.47
COPD 组	90	172.35 ± 32.69	2 432.51 ± 106.71
<i>t</i> 值		14.526	34.508
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 不同肺动脉高压程度 PHD 患者血清 ICOS、ICOSL 水平比较 血清 ICOS、ICOSL、PASP 水平比较, 重度亚组 > 中度亚组 > 轻度亚组(P 均 < 0.01), 见表 2。

表 2 不同肺动脉高压程度 PHD 患者血清 ICOS、ICOSL 水平及 PASP 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of serum ICOS and ICOSL levels and PASP in patients with PHD with different degrees of pulmonary hypertension

组别	例数	ICOS(ng/L)	ICOSL(ng/L)	PASP(mmHg)
轻度亚组	21	260.54 ± 20.54	4 635.12 ± 128.57	40.25 ± 5.19
中度亚组	37	315.47 ± 50.24	5 296.87 ± 352.68	62.35 ± 8.12
重度亚组	24	342.86 ± 32.46	5 590.23 ± 106.49	82.35 ± 9.05
<i>F</i> 值		125.351	163.591	84.292
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 不同心功能分级 PHD 患者血清 ICOS、ICOSL 水平比较 血清 ICOS、ICOSL 水平比较, III ~ IV 级亚组均高于 I ~ II 级亚组($P < 0.01$), 见表 3。

表 3 不同心功能分级 PHD 患者血清 ICOS、ICOSL 水平比较 ($\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$)

Tab. 3 Comparison of serum ICOS and ICOSL levels in patients with PHD with different cardiac function classifications

组别	例数	ICOS	ICOSL
I ~ II 级亚组	44	279.35 ± 23.81	4 935.27 ± 101.45
III ~ IV 级亚组	38	344.24 ± 26.59	5 535.14 ± 96.20
<i>t</i> 值		11.658	27.345
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.4 血清 ICOS、ICOSL 水平与 PASP、NYHA 分级的相关性 PHD 患者血清 ICOS、ICOSL 水平与 PASP、NYHA 分级均呈正相关($P < 0.01$), 见表 4。

表 4 PHD 患者血清 ICOS、ICOSL 水平与 PASP、NYHA 分级的相关性

Tab. 4 Correlation of serum ICOS and ICOSL levels with PASP and NYHA classification in patients with PHD

项目	ICOS		ICOSL	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
PASP	0.439	<0.001	0.501	<0.001
NYHA 分级	0.416	<0.001	0.497	<0.001

2.5 血清 ICOS、ICOSL 诊断 COPD 患者合并 PHD 的价值分析 绘制 ICOS、ICOSL 诊断 COPD 患者合并 PHD 的价值 ROC 曲线, 并计算曲线下面积(AUC), 结果显示: 血清 ICOS、ICOSL 及二者联合诊断 COPD 患者合并 PHD 价值的 AUC 分别为 0.780、0.723、0.926, 二者联合优于各自单独预测效能($Z = 4.021、5.194$, P 均 < 0.001), 见表 5 和图 1。

表 5 血清 ICOS、ICOSL 诊断 COPD 患者合并 PHD 的效能

Tab. 5 Efficacy of ICOS and ICOSL in diagnosing combined PHD in COPD patients

因素	临界值	AUC(95% CI)	敏感度	特异度	约登指数
ICOS	237.65 ng/L	0.788 (0.719 ~ 0.846)	0.756	0.777	0.533
ICOSL	3 965.08 ng/L	0.723 (0.650 ~ 0.788)	0.732	0.755	0.487
二者联合		0.926 (0.876 ~ 0.961)	0.951	0.889	0.840

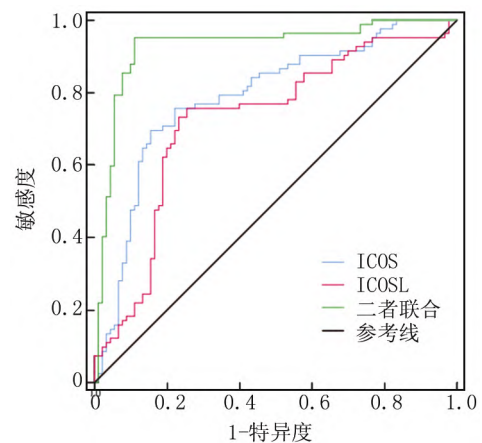


图 1 血清 ICOS、ICOSL 诊断 COPD 患者合并 PHD 的 ROC 图
Fig. 1 ROC plot of combined PHD in patients with COPD diagnosed by ICOS and ICOSL

3 讨论

目前的研究结果显示 COPD 是 PHD 的主要病因, 约占 87%^[9], 肺动脉高压是 COPD 演变为 PHD 的关键因素, 持续的慢性缺氧引起内皮型一氧化氮合酶和前列环素合酶表达下调, 内皮素-1 合成增加, 导致肺血

管异常收缩和肺动脉高压,长期肺动脉高压影响下肺动脉平滑肌增生,纤维肌内膜增厚,发生肺血管重塑,肺血管阻力增加,继而引起右心室代偿性肥厚和扩张,随着病情的发展右心室逐渐发生失代偿,最终引起 PHD^[10]。研究显示免疫炎症反应可驱动内皮损伤、血管张力调节受损和增殖性血管病变,与肺动脉高压密切相关^[11],肺动脉高压患者和动物模型肺血管均可观察到不同程度的血管周围炎性细胞浸润,包括 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、巨噬细胞、树突状细胞和肥大细胞,肺动脉高压患者外周血中也可检测到炎性细胞因子水平升高,表明免疫炎症反应可能参与肺动脉高压的病理过程^[12]。

ICOS 是一种 T 细胞受体,在 T 细胞活化后表达上调,与其配体 ICOSL 结合调节免疫反应,对 T 细胞增殖分化、细胞因子的产生和 T 细胞依赖的 B 细胞反应至关重要^[13]。在 T 细胞增殖分化方面,ICOS 介导 T 细胞共刺激导致效应细胞因子如 IL-4 和 IL-10 的产生,也可小幅度刺激 IL-2、干扰素(IFN) γ 和肿瘤坏死因子(TNF) α 的产生,在辅助性 T 细胞(Th) 2 应答中发挥比 Th1 应答更重要的作用。ICOS 还影响滤泡辅助性 T 细胞、Th17 细胞和调节性 T 细胞的扩增,阻断 ICOS 可抑制 Th17 分化,减轻炎症反应^[14]。ICOSL 作为 ICOS 的配体,广泛表达于树突细胞、巨噬细胞、B 淋巴细胞、成纤维细胞、上皮细胞和血管内皮细胞等多种类型细胞中,在抗原应答过程中诱导和传递 ICOS 介导的 T 细胞共刺激信号,增强细胞因子 IL-10 和 IL-23 分泌、I 类 MHC 的抗原交叉呈递、树突细胞与内皮细胞的黏附以及趋化因子的迁移功能,还可促使内皮细胞与多形核白细胞之间黏附^[13]。

本研究发现合并 PHD 组血清 ICOS、ICOSL 水平增高,且随着肺动脉高压和心功能分级的增加而增加,表明两者可能也参与 COPD 向 PHD 的进展过程。ICOS、ICOSL 表达改变可导致免疫功能障碍,与自身免疫性疾病、恶性肿瘤、肝肺疾病等有关,研究显示多发性骨髓瘤患者外周血中 sICOS 和 sICOSL 水平升高,并且与肿瘤负荷增加,Durie-Salmon 晚分期,总生存率低下相关^[15]。在哮喘小鼠模型中,先天淋巴样细胞(ILC2)表面表达的 ICOSL 与调节性 T 细胞(Treg)表面表达的 ICOS 相互结合和作用调节 Treg-ILC2 间平衡,ICOS 过表达可促使 ILC2 活化,诱导 Th2 型免疫反应和哮喘^[16]。CD8⁺ T 淋巴细胞通过 ICOS/ICOSL 介导的信号传导,修复急性肝损伤组织,促使肝脏愈合^[17]。ICOS/ICOSL 免疫调节轴还参与肺结节病的活动和消退过程,与健康人群相比,肺结节病患者外周血单核细胞中 ICOSL 表达显著升高^[18]。ICOS、ICOSL 参

与 COPD 合并肺源性心脏病的机制尚不清楚,推测 ICOS/ICOSL 轴激活可能通过促使肺动脉高压导致 COPD 患者发生 PHD。首先,ICOS 过表达导致促炎(IFN- γ 、IL-17)和促纤维化(IL-4)细胞因子合成,引起成纤维细胞活化增殖和细胞外基质合成增加^[19-20],导致肺血管纤维化和重塑,促使肺动脉高压形成。其次,表达 ICOS 的 T 细胞直接与表达 ICOSL 的内皮细胞相互作用,促使血管炎性细胞浸润,引起血管内皮损伤和功能障碍,另外在氧化和炎症反应等应激刺激下 ICOS/ICOSL 通路被激活,上调内皮细胞上 ICOS、ICOSL 表达,从而引起 T 细胞炎症反应和血管内皮功能障碍^[21],继而发生血管张力调节受损和增殖性血管病变,并最终发展为肺动脉高压和 PHD。

ROC 曲线分析显示血清 ICOS、ICOSL 对于诊断 COPD 发生 PHD 具有较高的价值,表明检测血清 ICOS、ICOSL 水平可鉴别 COPD 合并 PHD 的风险,联合 ICOS、ICOSL 后诊断效能明显提高,提示临床可通过检测血清 ICOS、ICOSL 的变化识别 PHD 高危患者。

综上所述,COPD 合并 PHD 患者血清 ICOS、ICOSL 水平显著增高,且与肺动脉高压以及心功能分级增加有关,联合检测血清 ICOS、ICOSL 水平可评估 COPD 患者肺动脉高压严重程度和心功能减退情况,识别 COPD 患者发生 PHD 风险。ICOS、ICOSL 可能在 PHD 的发展中具有致病作用。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

钱王燕:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;虞鸣娟:提出研究思路,论文审核;陈访:实施研究过程,资料搜集整理;李妍妍:实施研究过程,参与撰写;张赛:进行统计学分析;葛小宁:实施研究过程,数据分析整理;陈润祥:论文修改

参考文献

- [1] You L, Niu H, Huang K, et al. Clinical features and outcomes of acute exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease patients with pulmonary heart disease: A multicenter observational study [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2021, 16: 2901-2910. DOI: 10.2147/COPD.S325925.
- [2] Maron BA, Kovacs G, Vaidya A, et al. Cardiopulmonary hemodynamics in pulmonary hypertension and heart failure: JACC review topic of the week [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(22): 2671-2681. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.10.007.
- [3] Dong M, Chang J, Lebel ME, et al. The ICOS-ICOSL pathway tunes thymic selection [J]. *Immunol Cell Biol*, 2022, 100(3): 205-217. DOI: 10.1111/imcb.12520.
- [4] Bellan M, Murano F, Ceruti F, et al. Increased levels of ICOS and ICOSL are associated to pulmonary arterial hypertension in patients affected by connective tissue diseases [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2022, 12(3): 704. DOI: 10.3390/diagnostics12030704.
- [5] 陆再英,钟南山.内科学[M].北京:人民卫生出版社,2008:91.

- [6] 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]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(4): 255-264. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1001-0939. 2013. 04. 007.
- [7] 赵明丽, 王玉忠, 张露露. COPD 合并肺心病患者血清 hs-CRP、BNP 的含量及临床意义 [J]. 中国实验诊断学, 2016, 20(10): 1670-1672. DOI: CNKI: SUN: ZSZD. 0. 2016-10-019.
- [8] Bredy C, Ministeri M, Kempny A, et al. New York Heart Association (NYHA) classification in adults with congenital heart disease: Relation to objective measures of exercise and outcome [J]. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes, 2018, 4(1): 51-58. DOI: 10. 1093/ehjq-co/qcx031.
- [9] Andrijevic I, Milutinov S, Lozanov Crvenkovic Z, et al. N-Terminal pro-hormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP) as a diagnostic biomarker of left ventricular systolic dysfunction in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) [J]. Lung, 2018, 196(5): 583-590. DOI: 10. 1007/s00408-018-0137-3.
- [10] Cassady SJ, Reed RM. Pulmonary hypertension in copd: A case study and review of the literature [J]. Medicina (Kaunas), 2019, 55(8): 432. DOI: 10. 3390/medicina55080432.
- [11] 王丽萍, 温春生, 张侯, 等. COPD 合并肺动脉高压患者血清 ROCK1、AgRP 水平及临床意义 [J]. 疑难病杂志, 2023, 22(7): 719-724. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2023. 07. 009.
- [12] Rabinovitch M, Guignabert C, Humbert M, et al. Inflammation and immunity in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension [J]. Circ Res, 2014, 115(1): 165-175. DOI: 10. 1161/CIRCRESA-HA. 113. 301141.
- [13] Aragonese-Fenoll L, Montes-Casado M, Ojeda G, et al. Role of endocytosis and trans-endocytosis in ICOS costimulator-induced down-modulation of the ICOS Ligand [J]. J Leukoc Biol, 2021, 110(5): 867-884. DOI: 10. 1002/JLB. 2A0220-127R.
- [14] Frey O, Meisel J, Hutloff A, et al. Inducible costimulator (ICOS) blockade inhibits accumulation of polyfunctional T helper 1/T helper 17 cells and mitigates autoimmune arthritis [J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69(8): 1495-1501. DOI: 10. 1136/ard. 2009. 119164.
- [15] Boggio E, Gigliotti CL, Moia R, et al. Inducible T-cell co-stimulator (ICOS) and ICOS ligand are novel players in the multiple-myeloma microenvironment [J]. Br J Haematol, 2022, 196(6): 1369-1380. DOI: 10. 1111/bjh. 17968.
- [16] Rigas D, Lewis G, Aron JL, et al. Type 2 innate lymphoid cell suppression by regulatory T cells attenuates airway hyperreactivity and requires inducible T-cell costimulator-inducible T-cell costimulator ligand interaction [J]. J Allergy Clin Immunol, 2017, 139(5): 1468-1477. e2. DOI: 10. 1016/j. jaci. 2016. 08. 034.
- [17] Ramavath NN, Gadipudi LL, Provera A, et al. Inducible T-Cell costimulator mediates lymphocyte/macrophage interactions during liver repair [J]. Front Immunol, 2021, 12: 786680. DOI: 10. 3389/fimmu. 2021. 786680.
- [18] Sakthivel P, Grunewald J, Eklund A, et al. Pulmonary sarcoidosis is associated with high-level inducible co-stimulator (ICOS) expression on lung regulatory T cells—possible implications for the ICOS/ICOSLigand axis in disease course and resolution [J]. Clin Exp Immunol, 2016, 183(2): 294-306. DOI: 10. 1111/cei. 12715.
- [19] Yanaba K, Asano Y, Noda S, et al. Increased production of soluble inducible costimulator in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis [J]. Arch Dermatol Res, 2013, 305(1): 17-23. DOI: 10. 1007/s00403-012-1292-7.
- [20] Hasegawa M, Fujimoto M, Matsushita T, et al. Augmented ICOS expression in patients with early diffuse cutaneous systemic sclerosis [J]. Rheumatology (Oxford), 2013, 52(2): 242-251. DOI: 10. 1093/rheumatology/kes258.
- [21] Zhang HY, Ruan LB, Li Y, et al. ICOS/ICOSL upregulation mediates inflammatory response and endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(24): 8898-8908. DOI: 10. 26355/eurrev_201812_16659.

(收稿日期: 2023 - 10 - 20)

(上接 281 页)

- [5] Hu P, Tang M, Song W, et al. Fractional flow reserve guided percutaneous coronary intervention improves clinical outcome with reduced cost in contemporary clinical practice [J]. Chinese Medical Journal, 2015, 128(15): 2000-2005. DOI: 10. 4103/0366-6999. 161341.
- [6] 李琪, 刘健, 卢明瑜, 等. 血流储备分数与冠状动脉造影指导不稳定型心绞痛患者临界病变介入治疗效果的比较 [J]. 中国介入心脏病学杂志, 2014(1): 7-11. DOI: 10. 3969/j. issn. 1004-8812. 2014. 01. 003.
- [7] 周沛, 聂文畅, 刘健, 等. 基于冠状动脉造影的血流储备分数评估冠状动脉狭窄病变缺血的价值 [J]. 中国介入心脏病学杂志, 2022, 30(4): 286-291. DOI: 10. 3969/j. issn. 1004-8812. 2022. 04. 007.
- [8] Westra J, Andersen BK, Campo G, et al. Diagnostic performance of in-Procedure angiography-derived quantitative flow reserve compared to pressure-derived fractional flow reserve: The FAVOR II Europe-Japan Study [J]. J AM HEART ASSOC, 2018, 7: e009603. DOI: 10. 1161/JAHA. 118. 009603.
- [9] Xu B, Tu S, Qiao S, et al. Diagnostic accuracy of angiography-based quantitative flow ratio measurements for online assessment of coronary stenosis [J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(25): 3077-3087. DOI: 10. 1016/j. jacc. 2017. 10. 035.
- [10] 李亚钦, 游琼, 陈图刚. 血管内超声以及血流储备分数进行冠状动脉病变临床诊断的运用价值 [J]. 影像技术, 2022, 34(4): 29-34. DOI: 10. 3969/j. issn. 1001-0270. 2022. 04. 06.
- [11] 惠波, 邵一兵, 刘玉昊, 等. 血管内超声与血流储备分数在冠状动脉多支病变中的应用比较 [J]. 中国临床研究, 2020, 33(5): 646-649. DOI: 10. 13429/j. cnki. ejer. 2020. 05. 018.
- [12] 罗婉硕, 汪敏, 陈琳. 基于血流储备分数角度评估定量血流分数的准确性及最新研究进展 [J]. 华西医学, 2023, 38(1): 121-125. DOI: 10. 7507/1002-0179. 202208032.
- [13] Song L, Tu S, Sun Z, et al. FAVOR III China Investigators. Quantitative flow ratio-guided strategy versus angiography-guided strategy for percutaneous coronary intervention: Rationale and design of the FAVOR III China trial [J]. Am Heart J, 2020, 223: 72-80. DOI: 10. 1016/j. ahj. 2020. 02. 015.
- [14] 蔡晓庆. 定量血流分数指导药物球囊介入治疗的临床研究 [D]. 北京: 中国人民解放军医学院, 2019.

(收稿日期: 2023 - 07 - 05)