

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2024. 03. 007

心血管疾病专题

血清白介素-12p70、淀粉样蛋白 A 水平变化与慢性阻塞性肺疾病患者并发冠心病的关系

王尚宏, 郑丽琴, 王耀勇, 赵建玲



基金项目: 山西省医学重点科研项目(2020XM30)

作者单位: 032200 山西省汾阳医院/山西医科大学附属汾阳医院呼吸与危重症医学科

通信作者: 郑丽琴, E-mail: 1070920673@qq.com

【摘要】目的 分析慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者血清白介素-12p70(IL-12p70)、淀粉样蛋白 A(SAA)水平变化及其与并发冠心病(CHD)的关系。**方法** 选取2019年5月—2023年5月山西医科大学附属汾阳医院呼吸与危重症医学科诊治COPD患者150例,其中并发CHD患者58例纳入COPD-CHD组,未并发CHD患者92例纳入COPD组。检测血清IL-12p70、SAA水平;比较不同血清IL-12p70、SAA水平COPD患者并发CHD发生率;Logistic回归模型分析血清IL-12p70、SAA与COPD患者并发CHD的独立关系,受试者工作特征曲线(ROC曲线)分析血清IL-12p70、SAA预测COPD患者并发CHD的价值。**结果** COPD-CHD组吸烟史比例、糖尿病比例、纤维蛋白原及血清IL-12p70、SAA水平高于COPD组 [$\chi^2(t)/P=4.696/0.030, 4.801/0.029, 2.629/0.010, 6.111/<0.001, 5.744/<0.001$];随着血清IL-12p70、SAA水平升高,COPD患者并发CHD发生率呈升高趋势($\chi^2/P=27.864/<0.001, 31.346/<0.001$);血清IL-12p70、SAA升高均是COPD患者并发CHD的独立危险因素 [$OR(95\%CI)=3.350(2.002\sim 5.607), 3.658(2.268\sim 5.899)$];ROC曲线分析显示,血清IL-12p70、SAA联合预测COPD患者并发CHD的AUC为0.835,优于各自单独预测效能($Z/P=2.180/0.029, 2.244/0.025$)。**结论** COPD患者血清IL-12p70、SAA水平升高,尤其是并发CHD时升高更显著,二者均为COPD患者并发CHD的独立危险因素,临床可通过检测两指标水平判断COPD患者并发CHD风险。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病;冠心病;白介素-12p70;淀粉样蛋白 A**【中图分类号】** R446.11; R563.9**【文献标识码】** A

Relationship between changes in serum interleukin-12p70 and amyloid A levels and concomitant coronary heart disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Wang Shanghong, Zheng Liqin, Wang Yaoyong, Zhao Jianling. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Shanxi Fenyang Hospital/Fenyang Hospital, Shanxi Medical University, Shanxi Province, Fenyang 032200, China

Funding program: Shanxi Provincial Medical Key Research Program (2020XM30)

Corresponding author: Zheng Liqin, E-mail: 1070920673@qq.com

【Abstract】 Objective To analyze the changes of serum interleukin-12p70 (IL-12p70) and amyloid A (SAA) levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and their relationship with concomitant coronary heart disease (CHD). **Methods** One hundred and fifty COPD patients diagnosed and treated in the Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Fenyang Hospital, Shanxi Medical University, were selected from May 2019 to May 2023, among which 58 patients with concurrent CHD were included in the COPD-CHD group, and 92 patients without concurrent CHD were included in the COPD group. Serum IL-12p70 and SAA levels were detected; the incidence of concurrent CHD in COPD patients with different serum IL-12p70 and SAA levels was compared; logistic regression modeling was used to analyze the independent relationship between serum IL-12p70 and SAA and concurrent CHD in COPD patients, and subjects' work characteristic curves (ROC curves) were used to analyze serum IL-12p70, the value of SAA in predicting the complication of CHD in COPD patients. **Results** The proportion of smoking history, proportion of diabetes, fibrinogen and serum IL-12p70, SAA levels in COPD-CHD group were higher than those in COPD group [$\chi^2(t)/P=4.696/0.030, 4.801/0.029, 2.629/0.010, 6.111/<0.001, 5.744/<0.001$]; with the increase of serum IL-12p70 and SAA levels, the incidence of concomitant

CHD in patients with COPD showed a trend of increasing ($\chi^2/P = 27.864 / < 0.001, 31.346 / < 0.001$); elevated serum IL-12p70 and SAA were both independent risk factors for the complication of CHD in patients with COPD [$OR(95\% CI) = 3.350 (2.002 - 5.607), 3.658 (2.268 - 5.899)$]; ROC curve analysis showed that the AUC of serum IL-12p70 and SAA combined in predicting concurrent CHD in patients with COPD was 0.835, which was better than their respective individual predictive efficacy ($Z/P = 2.180/0.029, 2.244/0.025$). **Conclusion** Serum IL-12p70 and SAA levels were elevated in patients with COPD, especially in the presence of CHD, and both of them are independent risk factors for CHD in patients with COPD, and the risk of CHD in patients with COPD can be determined by the levels of these two indexes in clinical practice.

【Key words】 Chronic obstructive pulmonary disease; Coronary heart disease; Interleukin-12p70; Amyloid A

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)多发于老年群体,随着病情进展,可产生全身炎症反应,引起多系统疾病^[1]。冠心病(coronary heart disease, CHD)是常见心血管疾病,其发生与机体炎症反应密切相关。COPD 患者因机体释放多种细胞因子和炎症介质,气道处于慢性炎症反应状态会使并发 CHD 的易感因素增加 2 ~ 3 倍^[2]。据统计,41% 的 COPD 患者会出现 CHD,且 COPD 并发 CHD 不仅会增加患者治疗难度,还会增加病死风险^[3]。白介素(interleukin, IL)-12p70 是 IL-12 的主要活性形式,而 IL-12 是新型促炎性反应介质,可激活炎症级联反应^[4]。血清淀粉样蛋白 A(serum amyloid A, SAA)可结合高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),参与机体炎症反应^[5]。但血清 IL-12p70、SAA 水平与 COPD 患者并发 CHD 的具体关系如何尚缺乏报道,现对其进行研究,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2019 年 5 月—2023 年 5 月山西医科大学附属汾阳医院呼吸与危重症医学科诊治 COPD 患者 150 例,其中并发 CHD 患者 58 例纳入 COPD-CHD 组,未并发 CHD 患者 92 例纳入 COPD 组。2 组性别、年龄、体质指数(BMI)、饮酒史、冠心病家族史、合并高血压、合并高脂血症、白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。COPD-CHD 组吸烟史比例、糖尿病比例、纤维蛋白原水平高于 COPD 组(P 均 < 0.05),见表 1。本研究已经获得医院伦理委员会批准(190419),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 (1) 纳入标准: COPD 患者符合《慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南(2018 年)》^[6] 中 COPD 诊断标准,因急性加重住院治疗; 并发 CHD 患者符合《稳定性冠心病诊断与治疗指南》^[7] 中冠心病诊断标准。(2) 排除标准: ①合并哮喘、肺炎等; ②脑血管疾病、自身免疫性疾病; ③急性冠状动脉综合征; ④严重肝肾功能障碍; ⑤急慢性感染性疾病。

表 1 COPD 组、COPD-CHD 组临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data in the COPD group and COPD-CHD group

资 料	COPD 组 (n = 92)	COPD-CHD 组 (n = 58)	χ^2/t 值	P 值	
性别 [例(%)]	男	55(59.78)	37(63.79)	0.241	0.623
	女	37(40.22)	21(36.21)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	68.97 \pm 7.05	70.32 \pm 6.27	1.191	0.236	
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	20.51 \pm 1.34	20.35 \pm 1.51	0.678	0.499	
吸烟史 [例(%)]	42(45.65)	37(63.79)	4.696	0.030	
饮酒史 [例(%)]	46(50.00)	37(63.79)	2.738	0.098	
冠心病家族史 [例(%)]	16(17.39)	12(20.69)	0.255	0.614	
合并基础疾病 [例(%)]					
高血压	26(28.26)	19(32.76)	0.343	0.558	
糖尿病	11(11.96)	15(25.86)	4.801	0.029	
高脂血症	13(14.13)	11(18.97)	0.619	0.432	
WBC($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	7.38 \pm 0.54	7.46 \pm 0.59	0.852	0.395	
PLT($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	238.76 \pm 31.81	244.65 \pm 32.58	1.094	0.276	
纤维蛋白原($\bar{x} \pm s$, g/L)	3.62 \pm 0.94	4.05 \pm 1.03	2.629	0.010	

1.3 观察指标与方法

1.3.1 血清 IL-12p70、SAA 水平检测: 于患者入院时抽取外周静脉血 4 ml,采用全自动离心机(济南鑫贝西 TD-5M 型)离心留取上层血清,采用深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司生产的 MR-96A 全自动酶标仪以酶联免疫吸附法测定血清 IL-12p70、SAA 水平,试剂盒由仪器配套提供。

1.3.2 COPD 患者病情相关资料搜集: 包括 COPD 病程、改良版英国医学研究委员会呼吸困难问卷(modified medical research council, mMRC) 分级、慢性阻塞性肺疾病评估测试(COPD assessment test, CAT) 评分、COPD 分级、肺功能指标 [第一秒用力呼气容积(forced expiratory volume in 1 second, FEV₁)、用力肺活量(forced vital capacity, FVC)、FEV₁/FVC、FEV₁%]、血气指标 [动脉血氧分压(arterial oxygen partial pressure, PaO₂)、动脉血二氧化碳分压(arterial carbon dioxide partial pressure, PaCO₂)、氧合指数(oxygenation index, OI)]。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 统计软件分析数

据。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间比较采用成组 t 检验; 计数资料以频数或率 (%) 描述, 比较采用 χ^2 检验; 等级资料采用 Wilcoxon 秩和检验; Logistic 回归模型分析血清 IL-12p70、SAA 与 COPD 患者并发 CHD 的独立关系; 绘制受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC 曲线) 分析预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 IL-12p70、SAA 水平比较 COPD-CHD 组血清 IL-12p70、SAA 水平高于 COPD 组 (P 均 < 0.01), 见表 2。

表 2 COPD 组与 COPD-CHD 组血清 IL-12p70、SAA 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of serum IL-12p70 and SAA levels between the COPD group and the COPD-CHD group

组别	例数	IL-12p70 (ng/L)	SAA (mg/L)
COPD 组	92	58.10 ± 6.20	27.59 ± 5.17
COPD-CHD 组	58	64.52 ± 6.37	32.61 ± 5.28
t 值		6.111	5.744
P 值		<0.001	<0.001

2.2 2 组病情相关资料比较 2 组患者 COPD 病程、FEV₁/FVC 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); COPD-CHD 组 mMRC 分级 > 2 级、CAT 高评分、COPD 分级极重度、PaCO₂ 大于 COPD 组, FEV₁、FVC、FEV₁%、PaO₂、OI 小于 COPD 组 (P 均 < 0.05), 见表 3。

2.3 不同血清 IL-12p70、SAA 水平 COPD 患者并发 CHD 发生率比较 根据 IL-12p70 [60.32 (56.22, 65.07)]、SAA [29.56 (25.85, 32.36)] 四分位水平分为 4 个亚组 (Q1、Q2、Q3、Q4)。不同血清 IL-12p70、SAA 水平 COPD 患者 CHD 发生率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。随着血清 IL-12p70、SAA 水平升高, COPD 患者并发 CHD 发生率呈升高趋势 ($\chi^2/P = 27.864 / <0.001, 31.346 / <0.001$), 见表 4。

2.4 血清 IL-12p70、SAA 与 COPD 患者并发 CHD 的独立关系分析 以 COPD 患者是否并发 CHD 为因变

表 3 COPD 组、COPD-CHD 组病情相关资料比较

Tab. 3 Comparison of condition-related data in the COPD group and COPD-CHD group

项目	COPD 组 (n=92)	COPD-CHD 组 (n=58)	$\chi^2/F/U$ 值	P 值
COPD 病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)	14.97 ± 3.21	15.36 ± 3.09	0.735	0.463
mMRC 分级				
2 级	56 (60.87)	21 (36.21)	8.661	0.003
[例 (%)]				
>2 级	36 (39.13)	37 (63.79)		
CAT 评分				
11 ~ 20 分	30 (32.61)	9 (15.52)	2.269	0.023
[例 (%)]				
21 ~ 30 分	42 (45.65)	29 (50.00)		
31 ~ 40 分	20 (21.74)	20 (34.48)		
COPD 分级				
中度	25 (27.17)	6 (10.34)	3.098	0.002
[例 (%)]				
重度	47 (51.09)	26 (44.83)		
极重度	20 (21.74)	26 (44.83)		
肺功能指标 ($\bar{x} \pm s$)				
FEV ₁ (L)	1.33 ± 0.26	1.19 ± 0.24	3.307	0.001
FVC (L)	2.33 ± 0.50	2.11 ± 0.48	2.665	0.009
FEV ₁ /FVC (%)	57.11 ± 5.09	56.37 ± 5.28	0.855	0.394
FEV ₁ % (%)	40.62 ± 5.87	37.45 ± 5.29	3.344	0.001
血气指标 ($\bar{x} \pm s$, mmHg)				
PaO ₂	70.54 ± 10.07	61.95 ± 9.86	5.129	<0.001
PaCO ₂	70.32 ± 8.76	74.58 ± 8.35	2.953	0.004
OI	345.21 ± 38.64	326.98 ± 36.71	2.868	0.005

注: mMRC. 改良版英国医学研究委员会呼吸困难问卷; CAT. 慢性阻塞性肺疾病评估测试; FEV₁. 第一秒用力呼气容积; FVC. 用力肺活量; FEV₁%. FEV₁ 占预计值百分比; PaO₂. 动脉血氧分压; PaCO₂. 动脉血二氧化碳分压; OI. 氧合指数。

量 (是 = 1, 否 = 0), 以血清 IL-12p70、SAA 为自变量, 经 Logistic 回归模型分析发现, 血清 IL-12p70、SAA 升高均是 COPD 患者并发 CHD 的独立危险因素 ($P < 0.01$), 见表 5。

表 5 血清 IL-12p70、SAA 与 COPD 患者并发 CHD 的 Logistic 回归分析

Tab. 5 Logistic Regression Factor Analysis of Indicated Serum IL-12p70, SAA and Complicated CHD in COPD Patients

变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR (95% CI)
IL-12p70 高	1.209	0.371	10.621	<0.001	3.350 (2.002 ~ 5.607)
SAA 高	1.297	0.387	11.229	<0.001	3.658 (2.268 ~ 5.899)

2.5 血清 IL-12p70、SAA 预测 COPD 患者并发 CHD 的价值分析 绘制血清 IL-12p70、SAA 预测 COPD 患

表 4 不同血清 IL-12p70、SAA 水平 COPD 患者并发 CHD 发生率比较

Tab. 4 Comparison of the incidence of concomitant CHD in COPD patients with different serum IL-12p70, SAA levels

IL-12p70	例数	CHD 例数	CHD 发生率 (%)	SAA	例数	CHD 例数	CHD 发生率 (%)
Q1	37	4	10.81	Q1	38	4	10.81
Q2	38	11	28.95	Q2	37	10	26.32
Q3	38	18	47.37	Q3	37	18	47.37
Q4	37	25	67.57	Q4	38	26	70.27

者并发 CHD 的价值 ROC 曲线,并计算曲线下面积 (AUC),结果显示:血清 IL-12p70、SAA 及二者联合预测 COPD 患者并发 CHD 的 AUC 分别为 0.774、0.759、0.835,二者联合优于各自单独预测效能 ($Z/P = 2.180/0.029, 2.244/0.025$),见表 6。

表 6 血清 IL-12p70、SAA 预测 COPD 患者并发 CHD 的价值
Tab.6 Analysis of the value of serum IL-12p70 and SAA in predicting concomitant CHD in patients with COPD

变 量	cut-off 值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	Youden 指数
IL-12p70	>62.76 ng/L	0.774	0.699 ~ 0.838	0.707	0.793	0.500
SAA	>29.26 mg/L	0.759	0.683 ~ 0.825	0.793	0.630	0.424
二者联合		0.835	0.765 ~ 0.890	0.776	0.804	0.580

3 讨 论

COPD 患者以气流不完全受限为主要特征,由于患者肺部对有害气体或有害颗粒异常炎性反应致使病情呈进行性发展。肺部炎性细胞释放炎性介质通过全身血液循环或肺循环传递激活全身中性粒细胞、淋巴细胞,从而诱发系统性炎症反应^[8]。已有研究显示,炎性细胞因子诱发的血管壁慢性炎症反应与动脉粥样硬化斑块的形成有关,可调节血管功能,影响 CHD 的发生及发展过程^[9-10]。但机体炎性细胞因子众多,关于何种细胞因子更有利于判断 COPD 患者 CHD 发生风险临床尚无统一意见。探究 COPD 患者并发 CHD 的相关机制,探索有价值的生化标志物对 COPD 患者并发 CHD 的防治具有重要意义。

IL-12 由活化的巨噬细胞、中性粒细胞、树突状细胞产生,IL-12p70 是 IL-12 的主要活性形式,其引起的慢性炎症反应能促使血管壁发生炎症改变,直接或间接诱发内皮功能紊乱,导致刺激纤溶酶原激活抑制物 mRNA 和纤溶酶原激活抑制物的表达,并增加其活性,引起纤溶功能及血液凝血功能障碍,增加血管硬化和血栓形成风险^[11]。研究显示,COPD 大鼠血清 IL-12 水平显著升高,随病情治疗改善,血清 IL-12 水平降低^[12]。本研究中 COPD-CHD 组、COPD 组血清 IL-12p70 水平较高,说明 COPD 患者存在明显的炎症反应,且 COPD-CHD 组水平升高更明显,随着血清 IL-12p70 水平升高,COPD 患者并发 CHD 发生率呈升高趋势 ($P < 0.05$)。推测血清 IL-12p70 可能参与 COPD 患者并发 CHD 的过程。IL-12p70 是重要炎性介质,其水平异常升高可诱发 CHD,相关作用机制可能包括: (1) 促使内皮细胞分泌多种趋化因子、黏附分子,促使炎性细胞与血小板黏附,同时刺激炎性细胞向内膜下

迁移,促进炎性细胞浸润,形成冠状动脉粥样硬化; (2) 刺激基质金属蛋白酶产生,促进基质蛋白溶解,同时可诱导平滑肌细胞凋亡,减少基质蛋白的产生,抑制胶原修复,导致纤维帽厚度减少,增加斑块不稳定性; (3) 增加血管性血友病因子等分泌,促进肝细胞、脂肪组织、内皮细胞等表达纤溶酶原激活抑制物,导致机体处于高凝状态,增加冠状动脉血栓形成风险。

SAA 是一种急性时相蛋白,当机体组织受损或出现炎症反应时,其合成和分泌量增加,能促进心肌细胞黏附因子水平上调,增加心肌细胞黏附能力,造成心肌损伤,在心血管疾病中炎症反应变化比 C 反应蛋白的敏感度更高^[13]。阎兴月等^[14]的研究结果指出,COPD 患者 SAA 水平异常升高,经有效治疗后,其水平降低。金勇等^[15]在一项老年 2 型糖尿病伴 CHD 患者的研究中发现,SAA 水平越高,血管细胞黏附分子 1、细胞间黏附分子 1、高敏 C 反应蛋白、白介素-6、单核细胞趋化蛋白-1 水平越高,高密度脂蛋白胆固醇抗炎能力、抗黏附及血管保护效应越弱。本研究发现,血清 SAA 水平在 COPD 组、COPD-CHD 组依次升高,且随着 SAA 水平升高,COPD 患者并发 CHD 发生率呈升高趋势。提示 SAA 在 COPD 患者发生及病情进展中均发挥了作用。SAA 水平升高可促进脂质沉积,导致机体炎症反应加剧,同时 SAA 与高密度脂蛋白胆固醇结合后对巨噬细胞有极强的亲和力,快速将胆固醇脂转运至巨噬细胞,减少胆固醇脂流出,造成斑块脂质池内游离胆固醇及胆固醇脂表达激增,增加易损斑块体积^[16-17]。此外,SAA 能刺激血管平滑肌细胞增殖,导致机体凝血和纤溶功能失衡,并参与氧化应激反应过程,增加自由基的产生量,加速低密度脂蛋白胆固醇氧化,对内皮细胞产生毒性损害,诱发动脉粥样硬化,这也是 SAA 水平升高增加 CHD 发生风险的原因之一^[18]。

考虑到诸多因素与 IL-12p70、SAA 一起推动 COPD 患者 CHD 的发生,本研究对其一般资料及病情相关资料进行对比,发现吸烟史、糖尿病、纤维蛋白原、mMRC 分级、CAT 评分、COPD 分级、PaCO₂、FEV₁、FVC、FEV₁%、PaO₂、OI 均存在差异,与既往研究有相似之处^[19]。吸烟是 COPD 和 CHD 的共同危险因素,烟草燃烧释放的尼古丁可诱发血管内皮功能障碍,致使血管结构及功能改变,可增加 COPD 患者并发 CHD 风险^[20]。高血糖不仅会导致内皮衍生的一氧化氮减少,损害血管内皮细胞功能,还能造成血小板功能障碍,增加血栓形成风险,增加 CHD 易感性。纤维蛋白原升高会增加血液黏稠度,诱导红细胞聚集,减缓血流速度,加速动脉粥样硬化^[21]。此外,COPD 患者肺功

能减低、缺氧均会通过炎症反应、氧化应激反应、增加泡沫细胞等增加 CHD 发生风险。本研究经 Logistic 回归模型分析发现,血清 IL-12p70、SAA 升高均是 COPD 患者并发 CHD 的独立危险因素,证实 IL-12p70、SAA 均参与 COPD 患者并发 CHD 的过程。进一步经 ROC 曲线分析显示,血清 IL-12p70、SAA 联合预测 COPD 患者并发 CHD 的 AUC 为 0.835,优于各自单独预测效能,敏感度为 0.776,特异度为 0.804,提示可通过检测血清 IL-12p70、SAA 判断 COPD 患者 CHD 的发生风险,为临床防治提供指导。

综上所述,血清 IL-12p70、SAA 均为 COPD 患者并发 CHD 的独立危险因素,尤其是当血清 IL-12p70 水平 > 62.76 ng/L, SAA 水平 > 29.26 mg/L 时,应及时制定科学有效的防治方案。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

王尚宏:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;郑丽琴:进行统计学分析,论文指导;王耀勇:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;赵建玲:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改

参考文献

- [1] Aisanov Z, Khaltaev N. Management of cardiovascular comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease patients [J]. *J Thorac Dis*, 2020, 12(5): 2791-2802. DOI: 10.21037/jtd.2020.03.60.
- [2] Ogan N, Gunay E, Ekici B, et al. Morphological overview of cardiovascular comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease: Frank's sign [J]. *Heart Lung*, 2020, 49(3): 331-335. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2020.01.008.
- [3] Martin A, Hancox RJ, Chang CL, et al. Preventing adverse cardiac events (PACE) in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): Study protocol for a double-blind, placebo controlled, randomised controlled trial of bisoprolol in COPD [J]. *BMJ Open*, 2021, 11(8): e053446. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-053446.
- [4] 邱新运,赵小静,毛夏琼,等.长双歧杆菌对克罗恩病患者外周血单核细胞 IL-10、IL-12、TGF- β 分泌以及 CD25⁺ Foxp3⁺ Treg 细胞分化的影响 [J]. *南京医科大学学报:自然科学版*, 2020, 40(8): 1156-1162. DOI: 10.7655/NYDXBNS20200813.
- [5] Ji A, Wang X, Noffsinger VP, et al. Serum amyloid A is not incorporated into HDL during HDL biogenesis [J]. *J Lipid Res*, 2020, 61(3): 328-337. DOI: 10.1194/jlr.RA119000329.
- [6] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等.慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南(2018年) [J]. *中华全科医师杂志*, 2018, 17(11): 856-870. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2018.11.002.
- [7] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组,中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组,中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会,等.稳定性冠心病诊断与治疗指南 [J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(9): 680-694. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.09.004.

- [8] 刘洪如,武冬民,李娜,等.慢性阻塞性肺疾病与冠心病共病研究进展 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2023, 31(4): 126-131. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.034.
- [9] 周榕,崔晓雪,华正东,等.慢性阻塞性肺疾病合并冠心病患者 sTREM-1 及炎症状态与冠状动脉病变程度的相关性 [J]. *中南医学科学杂志*, 2021, 49(3): 331-334. DOI: 10.15972/j.cnki.43-1509/r.2021.03.018.
- [10] Liu ZY, Tang JN, Cheng MD, et al. C-reactive protein-to-serum albumin ratio as a novel predictor of long-term outcomes in coronary artery disease patients who have undergone percutaneous coronary intervention: Analysis of a real-world retrospective cohort study [J]. *Coron Artery Dis*, 2021, 32(3): 191-196. DOI: 10.1097/MCA.0000000000001021.
- [11] 石珊,苏芳,杨芳,等.外周血单核细胞 IL-12、IL-15、ISG15 表达与老年冠心病并发肺部感染预后的关系 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2022, 32(1): 46-50. DOI: 10.11816/cn.ni.2022-210358.
- [12] 王玲玲,陈兰英,马惠苗,等.白头翁皂苷 B4 通过调节 IL-12/STAT4 和 IL-4/STAT6 信号通路改善 COPD 大鼠的作用研究 [J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(14): 3660-3671. DOI: 10.19540/j.cnki.cjmm.20210304.401.
- [13] 王冲,李月红,王贵松.血清淀粉样蛋白 A 与冠心病合并糖尿病患者高密度脂蛋白胆固醇外流能力的相关性 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(5): 417-422. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3949.2021.05.010.
- [14] 阎兴月,屠苏,万方.长期无创正压通气治疗 COPD 对患者血清 PCT、HPT 和 SAA 水平的影响 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2020, (22): 2424-2427. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2020.22.021.
- [15] 金勇,王燕,李艳.老年 2 型糖尿病伴冠心病患者 HDL-C 与 SAA、VCAM-1、ICAM-1、THP-1 的相关性研究 [J]. *贵州医药*, 2020, 44(2): 178-181. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2020.22.021.
- [16] Han CY, Kang I, Omer M, et al. Serum amyloid A-containing HDL binds adipocyte-derived versican and macrophage-derived biglycan, reducing its antiinflammatory properties [J]. *JCI Insight*, 2020, 5(20): e142635. DOI: 10.1172/jci.insight.142635.
- [17] 胡植双,王健美,赵岩亮.心血管疾病中 IVUS-VH 斑块特征与 CTRP9、SAA 及 Hey 的关系 [J]. *河北医科大学学报*, 2023, 44(2): 194-198. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3205.2023.02.014.
- [18] Zhou J, Lu Y, Wang S, et al. Association between serum amyloid A levels and coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis of 26 studies [J]. *Inflamm Res*, 2020, 69(4): 331-345. DOI: 10.1007/s00011-020-01325-1.
- [19] 宋雨童,谭菲,颜明.慢性阻塞性肺疾病患者合并冠心病的危险因素分析 [J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2021, 20(5): 359-363. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2021.05.074.
- [20] Ye BZ, Wang XY, Wang YF, et al. Impact of tobacco smoking on health care utilization and medical costs in chronic obstructive pulmonary disease, coronary heart disease and diabetes [J]. *Curr Med Sci*, 2022, 42(2): 304-316. DOI: 10.1007/s11596-022-2581-9.
- [21] 赵盼盼,侯梦一. miR-145、miR-146a 在慢性阻塞性肺疾病合并冠心病患者血清中的表达及临床意义 [J]. *临床检验杂志*, 2020, 38(12): 914-918. DOI: 10.13602/j.cnki.jcls.2020.12.08.

(收稿日期: 2023-10-10)