

• 论著 •

# COPD 并发肺动脉高压患者血清 OPG 水平的变化及临床意义<sup>\*</sup>

王欣宇 马晶晶 贾睿奕 杨林瀛 姜锋 庞桂芬

(承德医学院附属医院呼吸与危重症医学科, 河北 承德 067000)

**【摘要】** 目的 观察慢性阻塞性肺疾病(COPD)并发肺动脉高压(PH)患者血清骨保护素(OPG)水平的变化,探究其临床应用价值。**方法** 选取2020年12月~2021年12月于我院住院治疗的COPD患者120例作为观察组,依据超声心动图结果,将患者分为COPD组、COPD并发PH(COPD-PH)组,COPD-PH组分为轻度、中度及重度PH组,选取同期健康体检者49例作为对照组。检测并比较各组血清OPG水平。**结果** COPD-PH组患者血清OPG水平高于COPD组,且两组均高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );重度PH组患者血清OPG水平高于中度PH组,且两组均高于轻度PH组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );相关性分析结果显示,血清OPG水平与PASP、PLR、NLR、CRP、NT-ProBNP呈正相关( $r_s=0.463, 0.278, 0.396, 0.285, 0.273, P<0.05$ ),与氧合指数呈负相关( $r_s=-0.415, P<0.001$ )。**结论** 慢阻肺并发肺动脉高压患者血清OPG水平升高,且与肺动脉高压程度相关,动态观察该指标或可监测慢阻肺患者肺动脉高压的发生、发展。

**【关键词】** 骨保护素;慢性阻塞性肺疾病;肺动脉高压

**【中图分类号】** R563.9;R544.1 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2023.01.022

## Changes of serum OPG level in patients with chronic obstructive pulmonary disease complicated with pulmonary hypertension and its clinical significance

WANG Xinyu, MA Jingjing, JIA Ruiyi, YANG Linying, JIANG Feng, PANG Guifen

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei, China)

**【Abstract】** **Objective** To observe the changes of serum osteoprotegerin (OPG) level in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) complicated with pulmonary hypertension (PH) and explore its clinical value. **Methods** 120 COPD patients hospitalized in our hospital from December 2020 to December 2021 were selected as the observation group. According to the results of echocardiography, the patients were divided into COPD group and COPD complicated with PH (COPD-PH) group. The COPD-PH group was divided into mild, moderate and severe PH groups, and 49 healthy subjects were selected as the control group in the same period. The levels of serum OPG in each group were detected and compared. **Results** The level of serum OPG in COPD-PH group was higher than that in COPD group, and both groups were higher than that in the control group ( $P<0.05$ ); The serum OPG level in severe PH group was higher than that in moderate PH group, and both groups were higher than that in mild PH group ( $P<0.05$ ); The results of correlation analysis showed that serum OPG level was positively correlated with PASP, PLR, NLR, CRP and NT-proBNP ( $r_s=0.463, 0.278, 0.396, 0.285, 0.273, P<0.05$ ), and negatively correlated with oxygenation index ( $r_s=-0.415, P<0.001$ ). **Conclusion** The level of serum OPG in patients with COPD complicated with pulmonary hypertension increases, which is related to the degree of pulmonary hypertension. Dynamic observation of this index may monitor the occurrence and development of pulmonary hypertension in patients with COPD.

**【Key words】** Osteoprotegerin; Chronic obstructive pulmonary disease; Pulmonary hypertension

基金项目:2022年度河北省医学科学研究课题计划(20220428)

通讯作者:庞桂芬,主任医师,E-mail:15633142975@163.com

引用本文:王欣宇,马晶晶,贾睿奕,等.COPD并发肺动脉高压患者血清OPG水平的变化及临床意义[J].西部医学,2023,35(1):121-124,129.

DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2023.01.022

肺动脉高压(Pulmonary hypertension, PH)作为慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)的一种常见且严重的并发症,是导致 COPD 患者死亡及预后不良的重要因素。研究表明,并发 PH 的 COPD 患者其存活率显著下降,可高达 50%<sup>[1]</sup>。右心漂浮导管检查目前是诊断 PH 的金标准,但其操作复杂、经济负担大且有较大创伤性。因此 ESC/ERS 指南推荐超声心动图作为 COPD 患者疑诊 PH 的主要无创诊断工具<sup>[2]</sup>,但其对诊断医师具有较高技术要求。越来越多的研究人员广泛关注寻找一种无创且更容易获得的血清生物标志物,以便早期发现肺动脉高压。骨保护素(Osteoprotegerin, OPG)最初是从人类成纤维细胞中培养出来的,参与骨代谢<sup>[3]</sup>。随着研究不断深入,发现 OPG 与动脉粥样硬化、血管钙化、血管生成和高血压等疾病有关<sup>[4]</sup>。可在人的心、肺等多种器官及成骨细胞、B 细胞、巨核细胞、血管内皮细胞和血管平滑肌细胞等多种细胞中广泛表达<sup>[3,5]</sup>。最近有研究明确指出 OPG 可作为肺血管钙化和重塑的生物标志物<sup>[5]</sup>,可诱导肺动脉平滑肌细胞(Pulmonary artery smooth muscle cells, PASMC)的增殖和迁移,促进肺血管重构,是 PH 发病的关键介质<sup>[6]</sup>。既往细胞及动物实验已证明 OPG 与特发性肺动脉高压密切相关<sup>[7]</sup>,且有望将 OPG 作为 PH 新型治疗靶点<sup>[4]</sup>,但血清 OPG 水平变化与慢阻肺并发肺动脉高压的相关性研究鲜少。本研究旨在该方面做进一步探讨。

## 1 资料与方法

1.1 研究对象 选取本院 2020 年 12 月~2021 年 12 月住院治疗的 COPD 患者 120 例,其中男性 80 例,女性 40 例,平均(70.58±8.42)岁。选取同期健康体检者 49 例,其中男性 34 例,女性 15 例,平均(70.73±5.48)岁。慢阻肺诊断标准符合 2020 年慢性阻塞性肺疾病全球倡议(Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD)<sup>[8]</sup>;肺动脉高压诊断标准符合 2015 年欧洲呼吸学会和欧洲心脏病学会联合颁布的肺动脉高压诊治指南<sup>[2]</sup>。排除发热、合并

肺炎及其他呼吸系统疾病如支气管哮喘、支气管扩张、肺结核、肺栓塞等;心血管系统疾病如高血压、左心功能不全等,内分泌系统疾病、肝肾功能不全;风湿免疫性疾病、自身免疫性疾病、骨代谢相关疾病、恶性肿瘤、近期手术史等。

## 1.2 研究方法

1.2.1 收集临床资料 收集研究对象的一般资料包括年龄、性别、体重指数(BMI)、吸烟指数(SI)等;血液检验数据包括血气分析、血白细胞计数、血小板计数、淋巴细胞计数、血 CRP、NT-ProBNP 水平及 PASP 等数据。

1.2.2 超声心动图检查 患者在安静状态下取仰卧位或左侧卧位,由本院超声科医师测得。依据超声心动图检查结果,将研究对象分为 COPD 组(PASP<40 mmHg)、COPD-PH 组(PASP≥40 mmHg)、对照组,按照 PH 的严重程度,分为轻度(40~50 mmHg)、中度(51~70 mmHg)及重度 COPD-PH 组(≥71 mmHg)。

1.2.3 血清 OPG 水平的测定 采集患者入院第 2 日晨起空腹肘静脉血 4 mL,置于真空采血管中,离心后分离血清,-80℃冰箱保存待检。采用酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测血清 OPG 水平,OPG 试剂盒购自杭州联科生物技术股份有限公司,实验步骤均严格按照说明书操作。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,3 组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 Bonferroni 检验;非正态计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  来表示,3 组间比较采用 Kruskal Wallis Test,进一步两两比较采用 Nemenyi 检验。计数资料比较采用  $\chi^2$  检验。相关性分析采用 Spearson 相关分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 3 组研究对象一般资料比较 3 组研究对象的年龄、性别、BMI 和吸烟指数比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

表 1 3 组研究对象一般资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of general data of the three groups of subjects

| 项目                      | 对照组( $n=49$ ) | COPD 组( $n=44$ ) | COPD-PH 组( $n=76$ ) | $H/\chi^2$ | $P$   |
|-------------------------|---------------|------------------|---------------------|------------|-------|
| 年龄(岁)                   | 70.73±5.48    | 68.64±8.89       | 71.71±7.98          | 4.395      | 0.111 |
| 性别(男/女)                 | 34/15         | 32/12            | 48/28               | 1.443      | 0.486 |
| BMI(kg/m <sup>2</sup> ) | 23.17±2.47    | 22.47±3.26       | 22.55±4.51          | 1.509      | 0.470 |
| SI(支*年)                 | 376.94±250.78 | 381.82±232.05    | 357.24±206.03       | 0.203      | 0.817 |

2.2 3 组研究对象血清 OPG 水平的比较 COPD-PH 组患者血清 OPG 水平高于 COPD 组,且两组均高

于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 2 3 组研究对象血清 OPG 水平的比较[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]  
Table 2 Comparison of serum OPG levels among the three groups

| 指标        | 对照组( $n=49$ )         | COPD 组( $n=44$ )      | COPD-PH 组( $n=76$ )    | $H$    | $P$    |
|-----------|-----------------------|-----------------------|------------------------|--------|--------|
| OPG(ng/L) | 240.11(158.66,306.72) | 439.52(296.67,984.31) | 946.96(754.72,1652.25) | 94.946 | <0.001 |

2.3 不同严重程度 PH 患者血清 OPG 水平的比较 且两组均高于轻度 PH 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 3。

表 3 不同严重程度 PH 患者血清 OPG 水平的比较[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]  
Table 3 Comparison of serum OPG levels in patients with PH of different severity

| 指标        | 轻度 PH 组( $n=31$ )     | 中度 PH 组( $n=30$ )       | 重度 PH 组( $n=15$ )        | $H/F$  | $P$    |
|-----------|-----------------------|-------------------------|--------------------------|--------|--------|
| OPG(ng/L) | 803.39(543.60,943.14) | 1065.42(840.85,1644.08) | 2455.39(1625.75,4141.36) | 24.840 | <0.001 |

2.4 血清 OPG 水平与 PASP 及临床常用检验指标的相关性分析 相关性分析显示,血清 OPG 水平与肺动脉收缩压(Pulmonary arterial systolic pressure, PASP)、血小板/淋巴细胞计数比值(PLR)、中性粒细胞/淋巴细胞计数比值(NLR)、C-反应蛋白(CRP)、N 端脑钠肽前体(NT-ProBNP)呈正相关( $r_s=0.463, 0.278, 0.396, 0.285, 0.273, P<0.05$ ),与氧合指数呈负相关( $r_s=-0.415, P<0.001$ )。见表 4。

表 4 血清 OPG 水平与 PASP 及临床常用检验指标的相关性分析  
Table 4 Correlation analysis of serum OPG levels with PASP and commonly used clinical test indexes

| 指标                | OPG    |        |
|-------------------|--------|--------|
|                   | $r_s$  | $P$    |
| PASP              | 0.463  | <0.001 |
| PLR               | 0.278  | 0.015  |
| NLR               | 0.396  | <0.001 |
| CRP               | 0.285  | 0.013  |
| Oxygenation index | -0.415 | <0.001 |
| NT-ProBNP         | 0.273  | 0.017  |

3 讨论

肺动脉高压是 COPD 病程进展中的并发症,一旦并发肺动脉高压则意味 COPD 患者预后不良。COPD 并发肺动脉高压大部分为轻、中度肺动脉高压,且进展较缓慢<sup>[9]</sup>,肺动脉高压所引起的症状如呼吸困难、胸闷、气短等常与 COPD 的临床表现难以区分,同时部分重度肺动脉高压与肺功能下降程度不成正比<sup>[10]</sup>,故临床常易漏诊、误诊。研究发现 COPD 中的 PH 的发生与肺血管重塑有关,其特征是 PASMC 内膜增殖、弹性纤维和胶原纤维的沉积,肺血管重塑的发生与 COPD 患者长期处于慢性缺氧、炎症反应、氧化应激及自身免疫功能低下密切相关<sup>[1,11]</sup>。国内外学者在探究 PH 发生机理的实验中发现,OPG 是参与其发病的重要介质,或可用于肺动脉高压的早期诊断。

本研究发现,与对照组相比,COPD 组、COPD-

PH 组血清 OPG 水平均升高,COPD-PH 组最高,且血清 OPG 水平与肺动脉高压程度呈正相关。相关性分析显示,血清 OPG 水平与 PASP、PLR、NLR、CRP、NT-ProBNP 呈正相关,与氧合指数呈负相关。

OPG 是一种分泌型碱性糖蛋白,与血管钙化和重构密切相关,可由 PASMC 分泌。Ben-Tal 等<sup>[12]</sup>研究表明,血清 OPG 水平上调与炎症因子密切相关,当炎症水平升高时,血清 OPG 可通过自分泌和旁分泌作用提高内皮细胞活性,保护血管免受损伤,高水平的 OPG 可提示持续的肺动脉内皮细胞(Pulmonary artery endothelial cells, PAEC)损伤和 PASMC 的增殖<sup>[13-14]</sup>,参与了 PH 的形成。缺氧同样导致血清 OPG 水平升高,一方面是由于在缺氧环境下 PAEC 释放大量的炎症介质如白介素-6(IL-6)、白介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )等,促进了血清 OPG 水平升高<sup>[12,15]</sup>,另一方面,缺氧反应的主要调控因子即缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )可能直接与 OPG 的上游位点结合并增强其表达<sup>[16]</sup>。虽然目前国内外 OPG 与 COPD-PH 的相关临床研究鲜少,但在低氧性肺动脉高压大鼠模型中<sup>[17-18]</sup>发现, PASMC 的 OPG mRNA 表达水平升高,且随 PH 的发展进一步升高,大鼠血清 OPG 水平也显著升高,与 PASP 呈正相关。

CRP、NLR、PLR 是炎症反应的血清学标志物,目前文献<sup>[19-21]</sup>已经证实三者作为炎症因子参与 PH 的发病。本研究进一步证实了慢阻肺并发肺动脉高压患者血清 OPG 水平升高与炎症反应、缺氧有关。

目前研究明确的是,OPG 是核因子  $\kappa$ B 受体激活因子(Receptor activator of nuclear factor kappa B, RANK)配体(Receptor activator of nuclear factor kappa B-ligand, RANKL)的可溶性诱饵受体,参与组成 OPG/RANK/RANKL 轴。近年来大量基础及临床实验<sup>[22-25]</sup>表明 OPG/RANK/RANKL 轴在心力衰竭发展过程中发挥作用,OPG 及 RANKL 可诱导 IL-1 $\beta$ 、IL-6 等炎症因子的释放、Th1/Th2 细胞功能失衡

等<sup>[25]</sup>,引发持久的炎症反应,从而导致心肌损伤和心室重塑。目前 NT-ProBNP 是临床中作为心力衰竭诊断、治疗和预后的公认生物学标志物,其升高水平与心力衰竭程度呈显著相关<sup>[26]</sup>。其水平高低与 COPD 患者是否并发肺心病密切相关<sup>[27-29]</sup>。有研究证实,心力衰竭患者血清 OPG、RANKL 水平与 NT-ProBNP 呈正相关<sup>[27-29]</sup>,OPG/RANKL 水平可反应心力衰竭严重程度,并作为心力衰竭患者危险分层指标。本研究结果进一步印证了血清 OPG 水平与 NT-ProBNP 的相关性,我们推测,血清 OPG 水平未来或可成为评估 COPD 患者肺心病发生、发展的临床指标。

#### 4 结论

本研究发现慢阻肺并发肺动脉高压患者血清 OPG 水平升高,且与肺动脉高压程度相关,动态观察该指标或可监测慢阻肺患者肺动脉高压的发生、发展,具有一定临床意义。未来还需要开展大量、多中心、前瞻性研究,为临床提供更为可靠的依据。

#### 【参考文献】

- [1] KARNATI S, SEIMETZ M, KLEEFELDT F, *et al.* Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Cardiovascular System; Vascular Repair and Regeneration as a Therapeutic Target[J]. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 2021, 8: 649512.
- [2] GALIÈ N, HUMBERT M, VACHIER Y, *et al.* 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS); Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)[J]. *European heart journal*, 2016, 37(1): 67-119.
- [3] SIMONET W S, LACEY D L, DUNSTAN C R, *et al.* Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density[J]. *Cell*, 1997, 89(2): 309-319.
- [4] DAWSON S, LAWRIE A. From bones to blood pressure, developing novel biologic approaches targeting the osteoprotegein pathway for pulmonary vascular disease[J]. *Pharmacology & therapeutics*, 2017, 169: 78-82.
- [5] ZAULI G, MELLONI E, CAPITANI S, *et al.* Role of full-length osteoprotegerin in tumor cell biology[J]. *Cellular and molecular life sciences*, 2009, 66(5): 841-851.
- [6] LAWRIE A, WATERMAN E, SOUTHWOOD M, *et al.* Evidence of a role for osteoprotegerin in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension[J]. *The American journal of pathology*, 2008, 172(1): 256-264.
- [7] CONDLIFFE R, PICKWORTH J A, HOPKINSON K, *et al.* Serum osteoprotegerin is increased and predicts survival in idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. *Pulmonary circulation*, 2012, 2(1): 21-27.
- [8] 2020 GOLD Reports-Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease-GOLD.
- [9] BARBERÀ J A, BLANCO I. Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: advances in pathophysiology and management [J]. *Drugs*, 2009, 69(9): 1153-1171.
- [10] CHAOUAT A, NAEIJE R, WEITZENBLUM E. Pulmonary hypertension in COPD[J]. *The European respiratory journal*, 2008, 32(5): 1371-1385.
- [11] TUDER R M. Pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension[J]. *Cell and tissue research*, 2017, 367(3): 643-649.
- [12] BEN-TAL COHEN E, HOHENSINNER P J, KAUN C, *et al.* Statins decrease TNF-alpha-induced osteoprotegerin production by endothelial cells and smooth muscle cells in vitro[J]. *Biochemical pharmacology*, 2007, 73(1): 77-83.
- [13] 张萌萌, 张秀珍, 邓伟民, 等. 骨代谢生化指标临床应用专家共识(2020)[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2020, 26(6): 781-796.
- [14] 刘倩茹, 李飞. 骨保护素在冠心病发生、发展及预后中的研究进展[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2020, 18(7): 1078-1082.
- [15] ROCHETTE L, MELOUX A, RIGAL E, *et al.* The Role of Osteoprotegerin and Its Ligands in Vascular Function[J]. *International journal of molecular sciences*, 2019, 20(3): 705.
- [16] SHAO J, ZHANG Y, YANG T, *et al.* HIF-1 $\alpha$  disturbs osteoblasts and osteoclasts coupling in bone remodeling by up-regulating OPG expression[J]. *In vitro cellular & developmental biology. Animal*, 2015, 51(8): 808-814.
- [17] 徐刚, 高钰琪. 骨保护素在心血管疾病发生中的作用及机制研究进展[J]. *西南国防医药*, 2015, 25(9): 1030-1032.
- [18] ARNOLD N D, PICKWORTH J A, WEST L E, *et al.* A therapeutic antibody targeting osteoprotegerin attenuates severe experimental pulmonary arterial hypertension[J]. *Nature communications*, 2019, 10(1): 5183.
- [19] PRINS H J, DUIJKERS R, VAN DER VALK P, *et al.* CRP-guided antibiotic treatment in acute exacerbations of COPD in hospital admissions[J]. *The European respiratory journal*, 2019, 53(5): 1802014.
- [20] ÖZPELIT E, AKDENİZ B, ÖZPELIT M E, *et al.* Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in pulmonary arterial hypertension[J]. *The Journal of international medical research*, 2015, 43(5): 661-671.
- [21] JOPPA P, PETRASOVA D, STANCAK B, *et al.* Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension [Z]. 2006; 130, 326-333.
- [22] UELAND T, DAHL C P, KJEKSHUS J, *et al.* Osteoprotegerin predicts progression of chronic heart failure: results from CORONA[J]. *Circulation*, 2011, 124(2): 145-152.
- [23] FRIÖS F, LASZCZYNSKA O, ALMEIDA P, *et al.* Prognostic Value of Osteoprotegerin in Acute Heart Failure[J]. *The Canadian journal of cardiology*, 2015, 31(10): 1266-1271.
- [24] DI GIUSEPPE R, BIEMANN R, WIRTH J, *et al.* Plasma osteoprotegerin, its correlates, and risk of heart failure: a prospective cohort study[J]. *European journal of epidemiology*, 2017, 32(2): 113-123.

- community-acquired pneumonia: A cohort study[J]. Clin Respir J, 2020, 14(10):933-939.
- [13] 夏义琴, 张海宏, 曹钰. qSOFA 与 CURB-65 评分在成人社区获得性肺炎致脓毒症病情及预后评价中的作用[J]. 西部医学, 2018, 30(9):1278-1282.
- [14] BAHLIS L F, DIOGO L P, KUCHENBECKER R S, *et al.* Clinical, epidemiological, and etiological profile of inpatients with community-acquired pneumonia in a public hospital in the interior of Brazil [J]. J Bras Pneumol, 2018, 44(4):261-266.
- [15] NIEDERMAN M S. Making sense of scoring systems in community acquired pneumonia [J]. Respirology, 2009, 14 (3): 327-335.
- [16] 孙振, 夏丽, 余红梅. PSI 评分和 CURB-65 评分对不同年龄分段老年社区获得性肺炎预后评估价值的研究[J]. 中华全科医学, 2020, 18(3):392-395, 407.
- [17] 王春喜, 张纳新, 陶丝煦, 等. 老年社区获得性肺炎病情评估系统和预后的相关性研究及药物治疗新进展[J]. 天津药学, 2018, 30(6):57-63.
- [18] CHEN J H, CHANG S S, LIU J J, *et al.* Comparison of clinical characteristics and performance of pneumonia severity score and CURB-65 among younger adults, elderly and very old subjects [J]. Thorax, 2010, 65(11): 971-977.
- [19] KOIZUMI T, TSUKADA H, ITO K, *et al.* A-DROP system for prognostication of NHCAP inpatients[J]. J Infect Chemother, 2017, 23(8): 523-530.
- [20] 许建英. 评析社区获得性肺炎临床疗效评估工具[J]. 中国实用内科杂志, 2012, 32(11):891-894.
- [21] FAN G, TU C, ZHOU F, *et al.* Comparison of severity scores for COVID-19 patients with pneumonia: a retrospective study [J]. Eur Respir J, 2020, 56(3):2002113.
- [22] 陈倩倩, 霍建民. 中性粒细胞与淋巴细胞比值和 CAP 严重程度评分的相关性分析[J]. 临床肺科杂志, 2020, 25(1):34-39.
- [23] 张瑾, 赵大海. 常见评分系统对社区获得性肺炎预后的效果评价[J]. 临床肺科杂志, 2020, 25(5):671-674.
- [24] BAEK M S, PARK S, CHOI J H, *et al.* Mortality and Prognostic Prediction in Very Elderly Patients With Severe Pneumonia [J]. J Intensive Care Med, 2020, 35(12): 1405-1410.

(收稿日期: 2022-02-23; 修回日期: 2022-05-30; 编辑: 张翰林)

(上接第 124 页)

- [25] DUTKA M, BOBIŃSKI R, WOJAKOWSKI W, *et al.* Osteoprotegerin and RANKL-RANK-OPG-TRAIL signalling axis in heart failure and other cardiovascular diseases[J]. Heart failure reviews, 2021.
- [26] HALL C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro) BNP[J]. European journal of heart failure, 2004, 6(3):257-260.
- [27] MORRISON L K, HARRISON A, KRISHNASWAMY P, *et al.* Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2002, 39(2):202-209.
- [28] 宫姝宁, 朴商, 王玉红, 等. N-端脑钠肽前体测定对慢性阻塞性肺疾病及肺心病患者右心功能的评估价值[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2014, 7(2):198-199.
- [29] LONCAR G, BOZIC B, CVOROVIC V, *et al.* Relationship between RANKL and neuroendocrine activation in elderly males with heart failure[J]. Endocrine, 2010, 37(1):148-156.

(收稿日期: 2022-02-08; 修回日期: 2022-04-13; 编辑: 张翰林)