

原发性干燥综合征相关间质性肺疾病 的发生率及危险因素分析

张科, 何雪春, 陈超, 韩燕英

(广东省梅州市人民医院 风湿免疫科, 广东 梅州, 514000)

摘要: **目的** 分析原发性干燥综合征(pSS)相关间质性肺疾病(ILD)的发生率及危险因素。**方法** 回顾性纳入278例pSS患者,按照肺部高分辨CT检查结果分为pSS-ILD组($n=83$)与pSS组($n=195$)。统计pSS-ILD的发生率;比较2组的基线资料、临床症状、实验室指标;分析pSS-ILD的危险因素。**结果** 278例pSS患者中,发生pSS-ILD患者83例(29.86%)。pSS-ILD组年龄大于pSS组,吸烟史比例、咳嗽、咳痰及胸闷气喘发生率高于pSS组,差异有统计学意义($P<0.05$)。pSS-ILD组白细胞(WBC)、嗜中性粒细胞、补体C3、补体C4水平以及抗核抗体滴度、抗SSA抗体阳性率高于pSS组,差异有统计学意义($P<0.05$)。年龄($OR=0.814$, 95% CI为0.620~1.147, $P<0.001$)、吸烟史($OR=0.712$, 95% CI为0.557~0.960, $P=0.013$)及抗核抗体滴度($OR=0.764$, 95% CI为0.528~0.995, $P=0.021$)是pSS患者发生ILD的独立影响因素($P<0.05$)。**结论** 本研究中pSS-ILD的发生率较高,高龄、吸烟及高抗核抗体滴度提示pSS患者发生ILD的风险明显增高。

关键词: 原发性干燥综合征; 间质性肺疾病; 临床特征; 自身免疫抗体; 危险因素

中图分类号: R 593; R 563 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2021)18-010-05 DOI: 10.7619/jcmp.20212574

Analysis of incidence of primary Sjögren syndrome associated with interstitial lung disease and its risk factors

ZHANG Ke, HE Xuechun, CHEN Chao, HAN Yanying

(Department of Rheumatology and Immunology, Meizhou People's Hospital of Guangdong Province, Meizhou, Guangdong, 514000)

Abstract: Objective To analyze the incidence of primary Sjögren syndrome (pSS) associated with interstitial lung disease (ILD) and its risk factors. **Methods** A total of 278 patients with pSS were retrospectively enrolled and divided into pSS-ILD group ($n=83$) and pSS group ($n=195$) according to the results of lung high-resolution CT examination. The incidence of pSS-ILD was analyzed, and the baseline data, clinical symptoms and laboratory indicators of the two groups were compared. The risk factors of pSS-ILD were analyze. **Results** Among 278 patients with pSS, 83 cases (29.86%) developed pSS-ILD. The age of the pSS-ILD group was significantly higher, and the proportion of smoking history, incidence of cough, expectoration, chest tightness and asthma were significantly higher than those of the pSS group ($P<0.05$). The levels of white blood cell (WBC), neutrophil, complement C3, complement C4, antinuclear antibody titer and anti-SSA antibody positive rate in pSS-ILD group were significantly higher than those in the pSS group ($P<0.05$). The multivariate age($OR=0.814$, 95% CI, 0.620 to 1.147, $P<0.001$), smoking history($OR=0.712$, 95% CI, 0.557 to 0.960, $P=0.013$) and antinuclear antibody titer($OR=0.764$, 95% CI, 0.528 to 0.995, $P=0.021$) were independent influencing factors for ILD in pSS patients ($P<0.05$). **Conclusion** In this study, the incidence of pSS-ILD is high. Advanced age, smoking and high antinuclear antibody titer suggest that the risk of ILD is significantly increased in pSS patients.

Key words: primary Sjögren syndrome; interstitial lung disease; clinical features; autoimmune antibody; risk factor

原发性干燥综合征(pSS)是一种自身免疫性疾病,其发病原因尚未明确,可能与免疫、遗传、感染等因素有关^[1]。pSS 的典型临床表现为口眼干燥、疲劳及疼痛等,并可累及多个系统。pSS 患者中有 30%~40% 伴有全身性并发症,导致预后不良^[2]。由于肺部组织中含有丰富的脉管及结缔组织,是 pSS 较常累及的器官;研究^[3-4]显示,淋巴细胞性间质性肺炎及淋巴瘤是 pSS 累及肺部的典型病理学特点,9%~75% 的 pSS 患者会出现肺部受累,常表现为间质性肺疾病(ILD),而 pSS-ILD 患者的生活质量明显降低,病死率明显增高。既往有关 pSS-ILD 影响因素的研究报道尚无确切定论。因此,本研究分析原发 pSS-ILD 患者的发生率及危险因素,以期对 pSS-ILD 的早期诊断、干预提供依据,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性纳入 2010 年 6 月—2020 年 12 月本院收治的 278 例 pSS 患者,按照肺部高分辨 CT 检查结果分为 pSS-ILD 组 83 例与 pSS 组 195 例。纳入标准:(1) 患者的 pSS 诊断符合《原发性干燥综合征 2002 年国际分类(诊断)标准》^[5]。① 口干症状(3 项中有 1 项或 1 项以上);② 眼干症状(3 项中有 1 项或 1 项以上);③ 眼部体征(1 项或 1 项以上阳性);④ 组织学检查为小唇腺淋巴细胞灶 ≥ 1 ;⑤ 唾液腺受损(1 项或以上阳性);⑥ 自身抗体为抗 SSA 和/或抗 SSB(+)。(2) 患者年龄 ≥ 18 岁。(3) 临床及影像学资料完整者。(4) 患者及家属均知情同意。排除标准:① 合并其他自身免疫性疾病、结缔组织疾病和其他肺部疾病者;② 伴有肿瘤、感染、肝脏疾病、贫血、肾衰竭等疾病者;③ 既往进行过胸部放疗、肺泡灌洗等治疗者;④ 已知其他原因(如药物、职业暴露等)导致的 ILD 者。本研究经过医学伦理审查。

1.2 方法

所有 pSS 患者均进行了高分辨 CT 检查,影像学表现为磨玻璃影、蜂窝影、网格影等判定为 pSS-ILD,判定结果由 2 位呼吸科医师和 2 位影像科医师共同确定。

1.3 观察指标

收集 2 组患者的基线资料、临床症状、实验室指标。① 基线资料主要包括性别、年龄、病程、吸烟史等;② 临床症状主要包括发热、口干、眼干、

关节疼痛、雷诺现象、咳嗽、咳痰、胸闷气喘、乏力等;③ 实验室指标主要包括白细胞(WBC)、血红蛋白(Hb)、血小板(PLT)、嗜中性粒细胞、血沉(ESR)、C 反应蛋白(CRP)、补体 C3、补体 C4、免疫球蛋白 A(IgA)、免疫球蛋白 G(IgG)、免疫球蛋白 M(IgM)、类风湿因子、抗核抗体滴度、抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体等。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据分析;符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两两比较采用 *t* 检验;非正态分布的计量资料以 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,比较采用非参数检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,比较采用 χ^2 检验;采用多因素 Logistic 回归分析探讨 pSS-ILD 的危险因素; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组基线资料比较

经肺部高分辨 CT 检查,278 例 pSS 患者中诊断出 pSS-ILD 患者 83 例,发生率为 29.86%。pSS-ILD 组的年龄大于 pSS 组,吸烟史比例高于 pSS 组,差异有统计学意义($P < 0.05$);2 组性别构成及病程比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组基线资料比较 $(\bar{x} \pm s) [n(\%)]$

组别	n	性别		年龄/岁	吸烟史	病程/月
		男	女			
pSS-ILD 组	83	23	60	56.47 ± 4.80*	31(37.35)*	24.29 ± 5.63
pSS 组	195	48	147	50.58 ± 2.16	28(14.36)	23.10 ± 4.47

与 pSS 组比较, * $P < 0.05$ 。

2.2 2 组临床症状比较

pSS-ILD 组的咳嗽、咳痰及胸闷气喘发生率高于 pSS 组,差异有统计学意义($P < 0.05$);2 组之间其他临床症状发生率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 2 组实验室指标比较

pSS-ILD 组的 WBC、嗜中性粒细胞、补体 C3、补体 C4 水平及抗核抗体滴度、抗 SSA 抗体阳性率高于 pSS 组,差异有统计学意义($P < 0.05$);2 组之间其他实验室指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

2.4 多因素 Logistic 回归分析

以 pSS-ILD 组与 pSS 组之间具有统计学差异的年龄、吸烟史、咳嗽、咳痰及胸闷气喘、WBC、嗜

表 2 2 组临床症状比较 [n(%)]

临床症状	pSS-ILD 组 (n = 83)	pSS 组 (n = 195)
口干	40 (48.20)	98 (50.26)
眼干	38 (45.78)	84 (43.08)
腮腺炎	1 (1.20)	3 (1.54)
雷诺现象	6 (7.23)	7 (3.59)
龋齿	3 (3.61)	3 (1.54)
关节疼痛	29 (34.94)	61 (31.28)
皮疹	7 (8.43)	18 (9.23)
咳嗽	64 (77.11)*	20 (10.26)
咳痰	50 (60.24)*	5 (2.56)
胸闷气喘	53 (63.86)*	15 (7.69)
乏力	13 (15.67)	33 (16.92)
消化系统受累	43 (51.81)	85 (43.59)

与 pSS 组比较, *P < 0.05。

表 3 2 组实验室指标比较 ($\bar{x} \pm s$) [n(%)] [M(P₂₅, P₇₅)]

实验室指标	pSS-ILD 组 (n = 83)	pSS 组 (n = 195)
WBC/(×10 ⁹ /L)	6.78 ± 1.15*	5.24 ± 0.97
Hb/(g/L)	123.50 ± 18.22	121.61 ± 17.25
PLT/(×10 ¹² /L)	210.47 ± 23.68	205.66 ± 19.80
嗜中性粒细胞/(×10 ⁹ /L)	5.12 ± 1.09*	3.38 ± 0.47
ESR/(mm/h)	15.70 (10.60, 25.35)	13.42 (8.86, 22.10)
CRP/(mg/L)	2.36 (1.04, 9.64)	1.65 (0.90, 7.21)
补体 C3/(g/L)	1.15 (0.84, 1.68)*	0.89 (0.70, 1.12)
补体 C4/(g/L)	0.37 (0.13, 0.59)*	0.18 (0.10, 0.33)
IgA/(g/L)	2.50 (1.12, 3.55)	2.40 (1.06, 3.42)
IgG/(g/L)	11.32 (9.11, 14.69)	12.38 (9.30, 14.75)
IgM/(g/L)	1.12 (0.71, 1.46)	1.05 (0.66, 1.38)
类风湿因子/(IU/mL)	12.40 (9.17, 38.90)	12.16 (8.96, 37.58)
抗核抗体滴度 (1: x)	1 310.58 (665.20, 1 576.40)*	627.30 (359.11, 975.43)
抗 SSA 抗体阳性	62 (74.70)*	99 (50.77)
抗 SSB 抗体阳性	13 (15.66)	25 (12.82)

WBC: 白细胞; Hb: 血红蛋白; PLT: 血小板; ESR: 血沉; CRP: C 反应蛋白; IgA: 免疫球蛋白 A; IgG: 免疫球蛋白 G; IgM: 免疫球蛋白 M。与 pSS 组比较, *P < 0.05。

表 4 pSS-ILD 危险因素的多因素 Logistic 回归分析

因素	B	SE	Wald χ^2	P	OR	95% CI
年龄	-0.216	0.115	17.482	<0.001	0.814	0.620 ~ 1.147
吸烟史	-0.351	0.247	6.259	0.013	0.712	0.557 ~ 0.960
咳嗽	-0.096	0.055	1.136	0.099	0.381	0.133 ~ 0.582
咳痰	-0.043	0.072	0.894	0.211	0.447	0.235 ~ 0.691
胸闷气喘	-0.075	0.103	0.936	0.105	0.503	0.314 ~ 0.744
白细胞计数	-0.104	0.098	1.081	0.094	0.416	0.220 ~ 0.657
嗜中性粒细胞	-0.082	0.075	0.715	0.360	0.354	0.170 ~ 0.582
补体 C3	-0.100	0.108	0.854	0.219	0.490	0.237 ~ 0.685
补体 C4	-0.74	0.066	0.912	0.101	0.505	0.311 ~ 0.720
抗核抗体滴度	-0.418	0.265	5.336	0.021	0.764	0.528 ~ 0.995
抗 SSA 抗体阳性	-0.079	0.058	1.226	0.086	0.437	0.215 ~ 0.680

中性粒细胞、补体 C3、补体 C4、抗核抗体滴度、抗 SSA 抗体阳性率为变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:年龄、吸烟史及抗核抗体滴度是 pSS 患者发生 ILD 的独立影响因素 (P < 0.05)。见表 4。

3 讨论

pSS 能够通过淋巴细胞和浆细胞对靶器官进行浸润,对靶器官造成损伤。pSS 患者出现肺部受累在临床上比较常见,临床表现多样化,而 ILD 是最为常见的肺部受累类型。一旦合并 ILD,患者的预后更差,病死率更高,5 年病死率超过 15%。

10 年病死率增高 4 倍^[6]。因此对 pSS-ILD 的发生率进行调查,对相关危险因素进行分析,具有重要的临床意义。一项基于 853 例 pSS 患者的队列研究^[7]发现,165 例 pSS 患者合并 ILD, pSS-ILD

的发生率为 19.34%;黄菁梅等^[8]研究显示, pSS-ILD 的发生率为 50% (15/30);陈晓静等^[9]对非吸烟女性 pSS-ILD 进行了研究,发现 pSS-ILD 的发生率为 41.46% (34/82)。本研究调查显示,

pSS-ILD 的发生率为 29.86% (83/278), 与相关研究存在差异, 可能与样本量、样本来源及诊断方式有关。

一项研究^[10]发现, 与单纯 pSS 患者比较, pSS-ILD 患者的年龄更大, 吸烟比例更高; 也有研究^[11]显示, pSS-ILD 患者的吸烟比例明显高于单纯 pSS 患者; 但也有研究^[12]证实吸烟比例在 2 组之间无明显差异。本研究中, pSS-ILD 患者的年龄大于单纯 pSS 患者, 吸烟史比例明显高于单纯 pSS 患者, 与齐海宇等^[13]的研究结果一致; 将年龄、吸烟史纳入多因素 Logistic 回归分析, 结果显示高龄及吸烟是 pSS 患者发生 ILD 的独立危险因素, 与 GAO H 等^[7]的研究一致, 分析原因可能是高龄患者机体中诱发自身免疫功能发生变化的物质更多, 从而导致肺间质纤维化, 而吸烟是促进肺部纤维化的重要因素。

pSS-ILD 患者的临床症状多样, 特异性不强。与单纯 pSS 患者相比, pSS-ILD 患者以干咳为主要临床表现, 咳嗽、胸闷等上呼吸道症状的发生率为 40% ~ 60%^[14]。本研究中 pSS-ILD 患者的咳嗽、咳痰及胸闷气喘发生率明显高于单纯 pSS 患者, 与黄春艳^[15]研究结果相符; 但是高鑫等^[16]研究表明 pSS-ILD 患者的口干、眼干、关节肿痛发生率更低, 而本研究中 2 组之间无明显差异, 可能与病情程度有关。以往研究^[17]证实, pSS 患者中的血清抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体、抗核抗体、类风湿因子等血清学指标升高与 ILD 的发生存在着密切关系。本研究中 pSS-ILD 患者 WBC、嗜中性粒细胞、补体 C3 及补体 C4 水平, 抗核抗体滴度, 抗 SSA 抗体阳性率明显高于单纯 pSS 患者, 与宋国婧等^[18]研究结果基本一致; 但多因素 Logistic 回归分析显示咳嗽、咳痰及胸闷气喘、WBC、嗜中性粒细胞、补体 C3 及补体 C4 水平、抗 SSA 抗体阳性率并不是 pSS 患者发生 ILD 的影响因素。当 pSS 患者出现以上临床症状或实验室指标异常时, 也应当警惕 ILD 的发生风险。

抗核抗体又称抗核酸抗原抗体, 可特征性地出现于许多自身免疫性疾病中。高惠英等^[19]研究发现, pSS-ILD 患者与单纯 pSS 患者的抗核抗体阳性率比较无明显差异; 而王建军等^[20]研究显示, pSS-ILD 患者血清抗核抗体阳性率明显高于单纯 pSS 患者; 路武杰^[21]研究发现, ILD 是 pSS 常见的系统损害, pSS-ILD 的发生与自身抗体有关; 国外研究^[22]也证实, pSS-ILD 的发生与

抗核抗体存在密切关系。一项荟萃分析^[23]显示, 抗核抗体不是 pSS-ILD 发生的影响因素; 陈晓静等^[9]研究表明, 抗核抗体滴度升高 ($OR = 0.585$, $95\% CI: 0.355 \sim 0.963$, $P = 0.035$) 是非吸烟女性 pSS 患者出现 ILD 的独立危险因素; 蒋培培等^[24]通过 Logistic 回归分析显示抗核抗体阳性率升高是 pSS 患者出现 ILD 的危险因素。而本研究通过多因素 Logistic 回归分析发现, 高水平抗核抗体滴度是 pSS 患者发生 ILD 的独立危险因素, 可能与样本量及纳入标准有关, 还需深入研究。

综上所述, 本组研究中 pSS-ILD 的发生率较高, 高龄、吸烟及高抗核抗体滴度提示 pSS 患者发生 ILD 的风险明显增高。但本研究存在一定的局限性, 部分临床资料无法获取, 例如病理资料, 且没有随访; 此外, ILD 病理类型繁多, 需要进行肺部组织活检, 属于有创操作, 在 ILD 的临床实践中并没有广泛普及。因此, 今后还需要进一步深入分析。

参考文献

- [1] BOTH T, DALM V A, VAN HAGEN P M, *et al.* Reviewing primary Sjögren's syndrome: beyond the dryness - From pathophysiology to diagnosis and treatment [J]. *Int J Med Sci*, 2017, 14(3): 191 - 200.
- [2] 刘辉, 武丽君. 以反复紫癜样皮疹为表现的原发性干燥综合征[J]. *新疆医学*, 2019, 49(2): 200 - 202.
- [3] 刘一君. 原发性干燥综合征合并间质性肺炎的临床特点分析[D]. 杭州: 浙江大学, 2019.
- [4] REINA D, ROIG VILASECA D, TORRENTE-SEGARRA V, *et al.* Sjögren's syndrome-associated interstitial lung disease: a multicenter study[J]. *Reumatol Clin*, 2016, 12(4): 201 - 205.
- [5] VITALI C, BOMBARDIERI S, JONSSON R, *et al.* Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group[J]. *Ann Rheum Dis*, 2002, 61(6): 554 - 558.
- [6] 陈晓静, 徐毛冶, 云春梅, 等. 原发性干燥综合征相关间质性肺疾病的研究进展[J]. *国际呼吸杂志*, 2020, 40(18): 1423 - 1427.
- [7] GAO H, ZHANG X W, HE J, *et al.* Prevalence, risk factors, and prognosis of interstitial lung disease in a large cohort of Chinese primary Sjögren's syndrome patients: a case-control study[J]. *Medicine*, 2018, 97(24): e11003.
- [8] 黄菁梅, 谢宝钊, 李水贤, 等. 原发性干燥综合征合并间质性肺病患者细胞因子表达水平及其临床意义[J]. *临床肺科杂志*, 2020, 25(10): 1546 - 1549.
- [9] 陈晓静, 李雅萌, 徐毛冶, 等. 非吸烟女性原发性干燥综合征相关间质性肺疾病的危险因素分析[J]. *中国临床实用医学*, 2020(6): 7 - 11.
- [10] DONG X, ZHOU J, GUO X, *et al.* A retrospective analysis of distinguishing features of chest HRCT and clinical manifes-

tation in primary Sjögren's syndrome-related interstitial lung disease in a Chinese population[J]. *Clin Rheumatol*, 2018, 37(11): 2981-2988.

[11] ATZENI F, GERARDI M C, BARILARO G, *et al*. Interstitial lung disease in systemic autoimmune rheumatic diseases: a comprehensive review [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2018, 14(1): 69-82.

[12] HEUS A, ARENDS S, VAN NIMWEGEN J F, *et al*. Pulmonary involvement in primary Sjögren's syndrome, as measured by the ESSDAI[J]. *Scand J Rheumatol*, 2020, 49(1): 38-46.

[13] 齐海宇, 宋淑菊, 段婷, 等. 原发干燥综合征合并间质性肺病临床特点分析[J]. *中国临床医生杂志*, 2017, 45(6): 43-45.

[14] FLAMENT T, BIGOT A, CHAIGNE B, *et al*. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome [J]. *Eur Respir Rev*, 2016, 25(140): 110-123.

[15] 黄春艳. 原发性干燥综合征合并间质性肺疾病的临床及血清学分析[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2020.

[16] 高鑫, 郑雅文, 赵志远, 等. 原发性干燥综合征合并间质性肺疾病的临床特点及影响因素分析[J]. *河南医学研究*, 2021, 30(5): 784-787.

[17] 李丽芳. 原发性干燥综合征合并间质性肺疾病 73 例临床分析[J]. *河南医学研究*, 2015, 24(12): 123-124.

[18] 宋国婧, 邱立军, 庞春艳, 等. 类风湿关节炎与原发干燥综合征重叠患者继发间质性肺疾病的临床特点分析[J]. *天津医药*, 2019, 47(3): 277-280.

[19] 高惠英, 李小峰, 张莉芸, 等. 原发性干燥综合征合并间质性肺病的临床特征[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2009, 3(1): 39-42.

[20] 王建军, 吕群, 龚玲, 等. 原发性干燥综合征合并间质性肺病患者临床与影像特点分析[J]. *中华全科医学*, 2019, 17(8): 1275-1278.

[21] 路武杰. 原发性干燥综合征合并间质性肺疾病的临床特点[D]. 郑州: 郑州大学, 2012.

[22] LUDVIKSDOTTIR D, VALTYSDDOTTIR S T, HEDENSTRÖM H, *et al*. Eight-year follow-up of airway hyperresponsiveness in patients with primary Sjögren's syndrome[J]. *Ups J Med Sci*, 2017, 122(1): 51-55.

[23] HE C, CHEN Z, LIU S, *et al*. Prevalence and risk factors of interstitial lung disease in patients with primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Rheum Dis*, 2020, 23(8): 1009-1018.

[24] 蒋培培, 殷寒秋, 刘春梅, 等. 原发性干燥综合征相关间质性肺病危险因素分析[J]. *徐州医学院学报*, 2017, 37(2): 88-90. (本文编辑: 周娟)

(上接第 9 面)

本研究 87 例 AECOPD 患者中共 18 例住院期间死亡, 将其纳入预后不良组。预后不良组与预后良好组治疗前血清 LncRNA MEG3、SNHG5 水平比较结果发现, 预后不良组血清 LncRNA MEG3、SNHG5 水平低于预后良好组, 提示血清 LncRNA MEG3、SNHG5 在反映 COPD 患者预后中也具有一定的临床应用价值。

综上所述, COPD 患者血清 LncRNA MEG3、SNHG5 水平较健康者下降, 且与患者肺功能及病情严重程度有关, 在判断 AECOPD 患者短期内再次急性复发中也具有一定价值。

参考文献

[1] FOX A H, NAKAGAWA S, HIROSE T, *et al*. Paraspeckles: where long noncoding RNA meets phase separation [J]. *Trends Biochem Sci*, 2018, 43(2): 124-135.

[2] SCHMITZ S U, GROTE P, HERRMANN B G. Mechanisms of long noncoding RNA function in development and disease[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(13): 2491-2509.

[3] KLEC C, PRINZ F, PICHLER M. Involvement of the long noncoding RNA NEAT1 in carcinogenesis[J]. *Mol Oncol*, 2019, 13(1): 46-60.

[4] 黄红铭, 陈旭, 陈良春. PCT、CRP 及 6 h 乳酸清除率对 AECOPD 患者合并呼吸衰竭的诊断及预后评估分析[J]. *中国实验诊断学*, 2021, 25(1): 13-16.

[5] 苏琳珠, 林彬芬, 易雄英. 基于改良 DECAF 评分系统的干预模式在 AECOPD 无创机械通气患者中的应用[J]. *广东医学*, 2020, 41(10): 1059-1063.

[6] 杨俊, 向礼芳, 罗亚东, 等. 血清生长分化因子-15 用于重度 AECOPD 患者短期预后评估的临床价值研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2020, 41(21): 2628-2632.

[7] 徐建光, 赵洁, 杨益秀, 等. lncRNA SNHG3 在慢性阻塞性肺病患者外周血单个核细胞表达与临床意义[J]. *海南医学院学报*, 2020, 26(2): 107-110.

[8] 黄俊芳, 王广发. 慢性阻塞性肺病全球倡议慢性阻塞性肺病指南(2013 更新版)解读[J]. *中国医学前沿杂志: 电子版*, 2013, 5(3): 58-60.

[9] 王金诚, 弋可, 曾强, 等. 绵阳市年龄 ≥40 岁常住居民慢性阻塞性肺疾病流行病学调查及其影响因素分析[J]. *山东医药*, 2021, 61(5): 47-50.

[10] VAN GEFFEN W H, KERSTJENS H A M, SLEBOS D J. Emerging bronchoscopic treatments for chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Pharmacol Ther*, 2017, 179: 96-101.

[11] 郑志刚, 韩军, 廖继红. 小细胞肺癌组织中 lncRNA MEG3 的表达及其与预后关系的研究[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2017, 22(1): 17-21.

[12] 薛明强, 刘明博, 许广辉, 等. lncRNA MEG3 通过调控 miR-21 表达增加肺癌细胞放射敏感性[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2020, 29(11): 986-990.

[13] 陈刚, 史少明, 邢雅军, 等. 非小细胞肺癌患者外周血中 lncRNA SNHG5 的表达及诊断意义[J]. *实用医学杂志*, 2019, 35(22): 3457-3462.

[14] 段佳熙, 向志, 李欣, 等. 吸烟与非吸烟慢性阻塞性肺疾病患者的临床特征差异[J]. *中国医师杂志*, 2020, 22(10): 1452-1456.

[15] 李珠, 孙武装, 闫晓婧. Res 对吸烟致 COPD 模型大鼠肺泡巨噬细胞分泌相关因子和表面标记物的影响研究[J]. *临床误诊误治*, 2020, 33(4): 99-105.

(本文编辑: 周冬梅)