



• 诊治分析 •

(OSID码)

慢性阻塞性肺疾病不同阶段血浆微纤丝相关蛋白4水平变化及其临床意义

王保贵¹, 闵生萍², 徐晓玲³

【摘要】 目的 分析慢性阻塞性肺疾病(COPD)不同阶段血浆微纤丝相关蛋白4(MFAP4)水平变化及其临床意义。**方法** 选取2016年4月—2017年4月在阜阳市人民医院门诊就诊的COPD稳定期患者50例作为A组, 呼吸科收治的慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)患者30例作为B组; 另选取同期体检健康者30例作为对照组。比较对照组与A组受试者入院时肺功能指标[包括第1秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV₁%pred)、第1秒用力呼气容积与用力肺活量比值(FEV₁/FVC)]、6分钟步行距离(6MWD)、改良版英国医学研究会呼吸困难量表(mMRC)评分及血浆MFAP4水平,B组患者入院时及治疗1个月后肺功能指标、mMRC评分、血浆MFAP4水平及炎性反应指标[包括白细胞计数(WBC)、C反应蛋白(CRP)]。血浆MFAP4水平与COPD稳定期患者入院时FEV₁%pred、6MWD及同期FEV₁%pred的相关性分析采用Pearson相关分析。**结果** (1) A组患者入院时FEV₁%pred、FEV₁/FVC低于对照组, 6MWD短于对照组, mMRC评分和血浆MFAP4水平高于对照组($P<0.05$)。(2) Pearson相关分析结果显示, 血浆MFAP4水平与COPD稳定期患者入院时FEV₁%pred($r=-0.948$)、6MWD($r=-0.744$)及同期FEV₁%pred($r=-0.949$)呈负相关($P<0.05$)。(3) B组患者入院时及治疗1个月后FEV₁/FVC比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗1个月后B组患者FEV₁%pred和血浆MFAP4水平高于入院时, mMRC评分及WBC、CRP低于入院时($P<0.05$)。**结论** COPD稳定期患者血浆MFAP4水平升高, 而AECOPD患者血浆MFAP4水平较COPD稳定期降低; 血浆MFAP4水平与COPD稳定期患者疾病严重程度有关, 可作为评估COPD稳定期严重程度的新指标。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病; 微纤维相关蛋白4; 肺功能; 6分钟步行距离

【中图分类号】 R 563.9 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.08.021

王保贵, 闵生萍, 徐晓玲. 慢性阻塞性肺疾病不同阶段血浆微纤丝相关蛋白4水平变化及其临床意义 [J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2019, 27 (8) : 103-107. [www.syxnf.net]

WANG B G, MIN S P, XU X L. Change and clinical significance of plasma MFAP4 level in different stages of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2019, 27 (8) : 103-107.

Change and Clinical Significance of Plasma MFAP4 Level in Different Stages of Chronic Obstructive Pulmonary Disease WANG Baogui¹, MIN Shengping², XU Xiaoling³

1. Department of Respiratory Medicine, the People's Hospital of Fuyang, Fuyang 236000, China

2. Anhui Clinical and Fundamental Key Laboratory of Respiratory Disease, Bengbu 233004, China

3. Department of Respiratory Medicine, Provincial Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei 230001, China

Corresponding author: XU Xiaoling, E-mail: xxlahh08@163.com

[Abstract] **Objective** To analyze the change and clinical significance of plasma MFAP4 level in different stages of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** From April 2016 to April 2017, a total of 50 outpatients with stable COPD were selected as A group and 30 patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) were selected as B group in the Department of Respiratory Medicine, in the People's Hospital of Fuyang; meanwhile 30 healthy volunteers admitted to this hospital for physical examination were selected as control group. Index of pulmonary function (including FEV₁%pred and FEV₁/FVC), 6-minute walking distance, mMRC score and plasma MFAP4 level were compared between control group and A group; in B group, index of pulmonary function, mMRC score, plasma MFAP4 level and inflammatory

基金项目: 中央引导地方科技发展专项 (2016080503B035)

1.236000 安徽省阜阳市人民医院呼吸科 2.233004 安徽省蚌埠市, 呼吸系病临床基础安徽省重点实验室 3.230001 安徽省合肥市, 安徽医科大学附属省立医院呼吸科

通信作者: 徐晓玲, E-mail: xxlahh08@163.com

reaction indicators (including WBC and CRP) were compared at admission and 1 month after treatment. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlations of plasma MFAP4 level with FEV₁%pred and 6-minute walking distance in A group at admission, with FEV₁%pred in A group during corresponding period. **Results** (1) FEV₁%pred and FEV₁/FVC in A group were statistically significantly lower than those in control group, 6-minute walking distance in A group was statistically significantly shorter than that in control group, while mMRC score and plasma MFAP4 level in A group were statistically significantly higher than those in control group ($P<0.05$). (2) Pearson correlation analysis results showed that, plasma MFAP4 level was negatively correlated with FEV₁%pred ($r=-0.948$) and 6-minute walking distance ($r=-0.744$) in A group at admission, and negatively correlated with FEV₁%pred ($r=-0.949$) in A group during corresponding period ($P<0.05$). (3) There was no statistically significant difference in FEV₁/FVC in group B at admission and 1 month after treatment ($P>0.05$); compared to those at admission, FEV₁%pred and plasma MFAP4 level 1 month after treatment were statistically significantly higher, while mMRC score, WBC and CRP 1 month after treatment were statistically significantly lower ($P<0.05$). **Conclusion** Plasma MFAP4 level is significantly elevated in patients with stable COPD, but it is significantly decreased in patients with AECOPD compared to that at stable stage; plasma MFAP4 level is significantly correlated with the severity of stable COPD, which may as a new index to evaluate the severity of stable COPD.

【Key words】 Chronic obstructive pulmonary disease; Microfibrillar-associated protein 4; Pulmonary function; 6-minute walking distance

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种以持续气流受限为特征的慢性肺部疾病, 气流受限多呈进行性发展, 且具有极高的发病率和致残率^[1]。肺功能检查是目前诊断 COPD 的“金标准”, 但其可能导致部分患者误诊^[2]。因此, 临床工作中还需要寻找一些新的、无创伤、经济实用的指标辅助诊断 COPD。微纤丝相关蛋白 4 (MFAP4) 是一种在肺内呈高表达的细胞外基质糖蛋白^[3], 免疫组织化学及免疫电子显微镜发现其存在于肺血管弹性纤维组织、肺泡间隔、血管外膜、支气管黏膜下层^[4-5]。目前, 细胞外基质相关物质被认为是一种评估呼吸系统疾病活动性、严重程度的参考指标。本研究旨在分析 COPD 稳定期、慢性阻塞性肺疾病急性加重期 (AECOPD) 患者血浆 MFAP4 水平变化及其临床意义, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 4 月—2017 年 4 月在阜阳市人民医院门诊就诊的 COPD 稳定期患者 50 例作为 A 组, 呼吸科收治的 AECOPD 患者 30 例作为 B 组, 均符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南 (2013 年修订版)》^[2] 中 COPD 及 AECOPD 的诊断标准。另选取同期体检健康者 30 例作为对照组。三组受试者年龄、性别、吸烟指数比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$, 见表 1), 具有可比性。本研究经阜阳市人民医院医学伦理委员会审核批准, 所有患者对本研究知情并签署知情同意书。

1.2 排除标准 (1) 合并其他部位感染者; (2) 合并免疫系统疾病、血液系统疾病、糖尿病及肿瘤者; (3) 有其他肺部疾病者; (4) 合并心、脑、肝、肾功能不全者。

1.3 观察指标 比较对照组与 A 组受试者入院时肺功能指标 [包括第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比 (FEV₁%pred)、第 1 秒用力呼气容积与用力肺活量比值 (FEV₁/FVC)]、6 分钟步行距离 (6MWD)、改良版英国医学研究会呼吸困难量表 (mMRC) 评分及血浆 MFAP4 水平; 记录 A 组患者治疗 3、6、9、12 个月血浆 MFAP4 水平; 比较 B 组患者入院时及

表 1 三组受试者一般资料比较

Table 1 Comparison of general information in the three groups

组别	例数	年龄 ($\bar{x}\pm s$, 岁)	性别 (男/女)	吸烟指数 ($\bar{x}\pm s$, 包年)
对照组	30	71.9±8.6	20/10	27.5±8.6
A 组	50	70.2±7.4	33/17	29.5±5.9
B 组	30	70.6±7.8	20/10	28.5±6.6
F (χ^2) 值		0.450	0.005 ^a	0.800
P 值		0.639	0.997	0.452

注: A 组为慢性阻塞性肺疾病稳定期患者, B 组为慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者; ^a 为 χ^2 值

治疗 1 个月后肺功能指标、mMRC 评分、血浆 MFAP4 水平及炎性反应指标 [包括白细胞计数 (WBC)、C 反应蛋白 (CRP)]。

1.4 检测方法 (1) 肺功能指标: 要求受试者吸入硫酸沙丁胺醇 0.5 mg, 15 min 后采用日本 CHEST HI-801 肺功能仪检测 FEV₁%pred、FEV₁/FVC。(2) 6 分钟步行试验: 选择一条长 50 m 的僻静平直走廊, 备好急救药品, 折返处设置锥形标记, 起始处设置红色线条标记, 记录受试者 6 min 内在自己体能允许范围内尽快走的距离。(3) 采用 mMRC 评估患者呼吸困难程度, 评分越高提示患者呼吸困难越严重^[6]。(4) MFAP4: 取受试者静脉血 5 ml 并置于乙二胺四乙酸 (EDTA) 抗凝管中, 3 000 r/min 离心 20 min (离心半径 8 cm), 留取上清液并置于 -80 ℃ 冰箱中保存待测, 采用人 MFAP4 酶联免疫吸附试验 (ELISA) 试剂盒检测血浆 MFAP4 水平。(5) 炎性反应指标: 采用流式荧光染色法检测 WBC, 所用仪器为迈瑞 BC-6900 血液分析仪; 采用免疫比浊法检测 CRP, 所用仪器为西门子生化分析仪。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计学软件进行数据处理, 计量资料以 ($\bar{x}\pm s$) 表示, 组间比较采用成组 t 检验, 组内比较采用配对 t 检验; 血浆 MFAP4 水平与 COPD 稳定期患者入院时 FEV₁%pred、6MWD 及同期 FEV₁%pred 的相关性分析采用 Pearson 相关分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组和A组受试者入院时肺功能指标、6MWD、mMRC评分及血浆MFAP4水平比较 A组患者入院时 $\text{FEV}_1\% \text{pred}$ 、 FEV_1/FVC 低于对照组，6MWD短于对照组，mMRC评分和血浆MFAP4水平高于对照组，差异有统计学意义($P<0.05$ ，见表2)。

表2 对照组和A组受试者入院时肺功能指标、6MWD、mMRC评分及血浆MFAP4水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of index of pulmonary function, 6-minute walking distance, mMRC score and plasma MFAP4 level between control group and A group at admission

组别	例数	$\text{FEV}_1\% \text{pred}$ (%)	FEV_1/FVC (%)	6MWD(m)	mMRC评分(分)	MFAP4(U/ml)
对照组	30	91.37 ± 5.03	86.60 ± 7.04	598.33 ± 48.78	0.17 ± 0.38	5.94 ± 0.76
A组	50	51.58 ± 16.68	51.26 ± 11.89	408.30 ± 69.45	2.10 ± 1.08	10.64 ± 2.92
<i>t</i> 值		-16.697	-12.691	-14.333	9.492	8.593
<i>P</i> 值		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

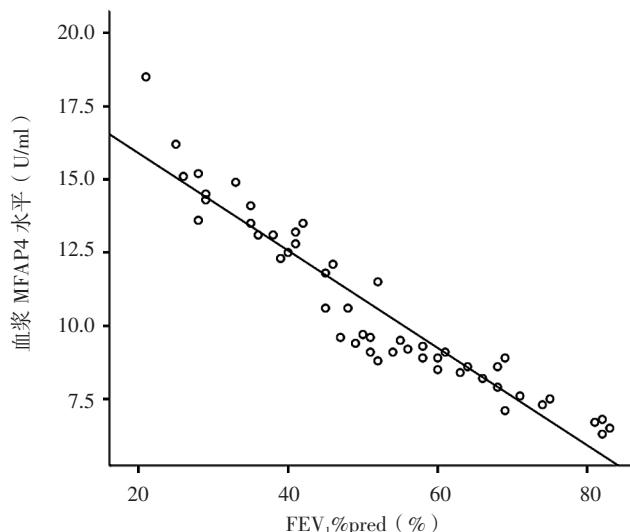
注: $\text{FEV}_1\% \text{pred}$ =第1秒用力呼气容积占预计值百分比, FEV_1/FVC =第1秒用力呼气容积与用力肺活量比值, 6MWD=6分钟步行距离, mMRC=改良版英国医学研究会呼吸困难量表, MFAP4=微纤丝相关蛋白4

2.2 相关性分析 Pearson相关分析结果显示, 血浆MFAP4水平与COPD稳定期患者入院时 $\text{FEV}_1\% \text{pred}$ 、6MWD呈负相关(*r*值分别为-0.948、-0.744, $P<0.05$, 见图1~2)。A组患者治疗3个月血浆MFAP4水平为(10.77 ± 8.66)U/ml, 治疗6个月为(10.92 ± 8.79)U/ml, 治疗9个月为(11.02 ± 8.94)U/ml, 治疗12个月为(11.56 ± 9.53)U/ml。Pearson相关分析结果显示, 血浆MFAP4水平与COPD稳定期患者同期 $\text{FEV}_1\% \text{pred}$ 呈负相关($r=-0.949$, $P<0.05$, 见图3)。

2.3 B组患者入院时及治疗1个月后肺功能指标、mMRC评分、血浆MFAP4水平及炎性反应指标比较 B组患者入院时及治疗1个月后 FEV_1/FVC 比较, 差异无统计学意义($P>0.05$);治疗1个月后B组患者 $\text{FEV}_1\% \text{pred}$ 和血浆MFAP4水平高于入院时, mMRC评分及WBC、CRP低于入院时, 差异有统计学意义($P<0.05$, 见表3)。

3 讨论

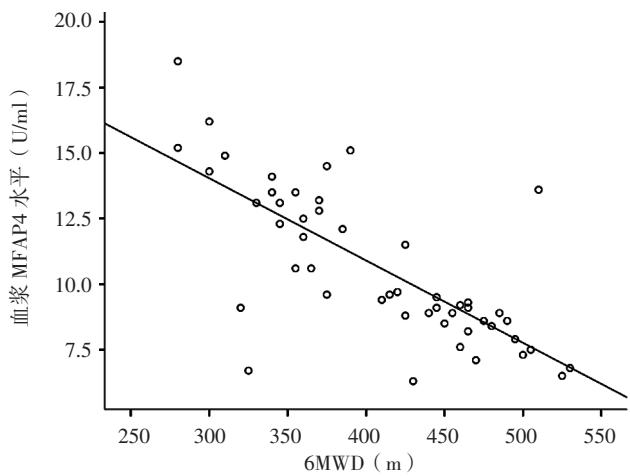
COPD是中老年人群的常见病、多发病, 其发病机制复杂, 可能由多种因素相互作用所致。近年来随着环境污染加重及人



注: $\text{FEV}_1\% \text{pred}$ =第1秒用力呼气容积占预计值百分比, MFAP4=微纤丝相关蛋白4

图1 血浆MFAP4水平与COPD稳定期患者入院时 $\text{FEV}_1\% \text{pred}$ 关系的散点图

Figure 1 Scatter plot for correlation between plasma MFAP4 level and $\text{FEV}_1\% \text{pred}$ in patients with stable COPD at admission



注: 6MWD=6分钟步行距离

图2 血浆MFAP4水平与COPD稳定期患者入院时6MWD关系的散点图

Figure 2 Scatter plot for correlation between plasma MFAP4 level and 6-minute walking distance in patients with stable COPD at admission

表3 B组患者入院时及治疗1个月后肺功能指标、mMRC评分、血浆MFAP4水平及炎性反应指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of index of pulmonary function, mMRC score, plasma MFAP4 level and inflammatory reaction indicators in group B at admission and 1 month after treatment

时间	$\text{FEV}_1\% \text{pred}$ (%)	FEV_1/FVC (%)	mMRC评分(分)	MFAP4(U/ml)	WBC($\times 10^9/\text{L}$)	CRP(mg/L)
入院时	41.13 ± 11.01	44.30 ± 11.22	2.67 ± 0.16	9.26 ± 2.08	11.81 ± 2.22	62.90 ± 21.71
治疗1个月后	47.70 ± 9.84	48.70 ± 11.01	2.20 ± 0.72	11.09 ± 2.06	6.82 ± 1.23	6.61 ± 2.21
<i>t</i> 配对值	-2.436	-1.533	2.311	-3.420	10.747	14.131
<i>P</i> 值	0.018	0.131	0.024	0.001	<0.01	<0.01

注: WBC=白细胞计数, CRP=C反应蛋白

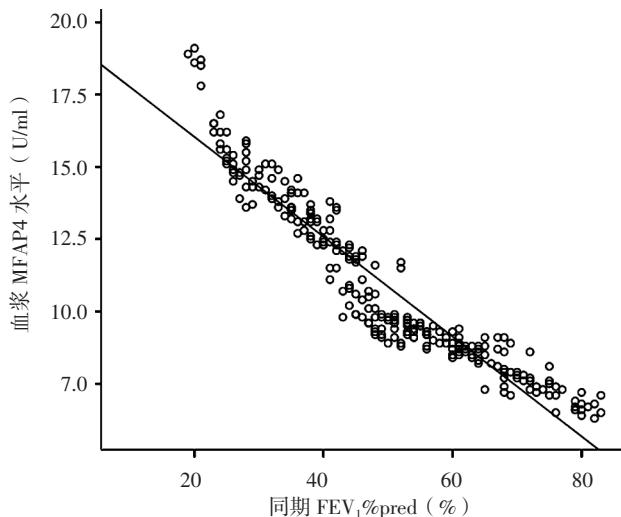


图3 血浆 MFAP4 水平与 COPD 稳定期患者同期 $\text{FEV}_1\%\text{pred}$ 关系的散点图

Figure 3 Scatter plot for correlation between plasma MFAP4 level and $\text{FEV}_1\%\text{pred}$ in patients with stable COPD during corresponding period

们不良生活习惯增多, COPD 发病率呈现逐年上升趋势, 已引起临床高度重视^[7-8]。目前, 临床医生主要依据患者临床症状、肺功能检查结果、血气分析结果、mMRC 评分等评估 COPD 严重程度, 尚缺乏操作简单、易行、无创伤的生物学标志物。

MFAP4 主要位于血管外基质纤维, 其含有一个能与整合素结合及具有激活能力的 N 端引入 RGD 序列^[9-10], 可直接与弹性蛋白、肌原纤维蛋白、胶原蛋白结合^[11], 但其生物学功能尚不完全明确。既往研究表明, MFAP4 与动脉粥样硬化、主动脉瘤、肺动脉高压、肝硬化等发生发展有关^[10, 12-13]。肺动脉高压患者 MFAP4 水平升高, 但稳定期动脉粥样硬化患者 MFAP4 水平降低^[14]。MFAP4 在肺部呈高表达, 可存在于肺弹性纤维、肺泡组织、支气管黏膜下层及肺血管中, 但其在 COPD 发病机制中的具体作用尚未十分清楚。既往研究发现, MFAP4 可使血管外平滑肌细胞活化、增殖, 导致血管狭窄、弹性纤维聚集及肺气肿^[10, 15], 但其是否可以作为 COPD 不同时期生物学标志物尚存在争议。

本研究结果显示, A 组患者入院时 $\text{FEV}_1\%\text{pred}$ 、 $\text{FEV}_1\%/\text{FVC}$ 低于对照组, 6MWD 短于对照组, mMRC 评分和血浆 MFAP4 水平高于对照组, 提示 COPD 稳定期患者肺功能及心肺耐力降低, 血浆 MFAP4 水平升高。 $\text{FEV}_1\%\text{pred}$ 和 6MWD 是目前评估 COPD 严重程度的经典临床指标, 因此本研究仅分析血浆 MFAP4 水平与 COPD 稳定期患者入院时 $\text{FEV}_1\%\text{pred}$ 、6MWD 的相关性, 结果显示, 血浆 MFAP4 水平与 COPD 稳定期患者入院时 $\text{FEV}_1\%\text{pred}$ 、6MWD 呈负相关, 提示血浆 MFAP4 水平与 COPD 稳定期患者病情严重程度有关。既往研究表明, 随着年龄增长, 肺容量呈下降趋势, 机体各个脏器、组织趋于萎缩, 肺功能也不断减退, 而 COPD 患者肺功能减退更明显^[16]。笔者还发现, 治疗 3、6、9、12 个月 COPD 稳定期患者血浆 MFAP4 水平有升高趋势, 进一步行 Pearson 相关分析结果显示, 血浆 MFAP4 水平与 COPD 稳定期患者同期 $\text{FEV}_1\%\text{pred}$ 呈负相关, 提示血浆 MFAP4 水平与 COPD 稳定期

患者肺功能进行性减退有关, 可作为评估 COPD 稳定期严重程度的新指标。

因考虑到 AECOPD 患者安全性, 因此未测量 6MWD。本研究结果显示, 治疗 1 个月后 B 组患者 $\text{FEV}_1\%\text{pred}$ 和血浆 MFAP4 水平高于入院时, mMRC 评分及 WBC、CRP 低于入院时, 提示治疗 1 个月后 AECOPD 患者肺功能明显改善及炎性反应明显减轻, 但血浆 MFAP4 水平却出现升高情况, 与血浆 MFAP4 水平与 COPD 稳定期患者病情严重程度及肺功能进展有关不同, 分析其原因可能为 AECOPD 患者伴有的炎性反应影响血浆 MFAP4 水平^[17], 故 AECOPD 患者血浆 MFAP4 水平反而较 COPD 稳定期患者降低, 但具体原因尚有待进一步研究探索。

综上所述, COPD 稳定期患者血浆 MFAP4 水平升高, 而 AECOPD 患者血浆 MFAP4 水平较 COPD 稳定期降低; 血浆 MFAP4 水平与 COPD 稳定期患者肺功能呈负相关, 可作为评估 COPD 稳定期严重程度的新指标; 但本研究样本量较小, 入组前患者治疗情况及合并症可能影响研究结果, 且 AECOPD 患者血浆 MFAP4 水平降低原因尚未明确, 仍有待大样本量、多中心前瞻性研究进一步证实。

作者贡献: 王保贵进行文章的构思与设计, 结果分析与解释, 负责撰写论文, 对文章整体负责, 监督管理; 徐晓玲进行研究的实施与可行性分析; 王保贵、闵生萍进行数据收集、整理、分析; 闵生萍负责文章的质量控制及审校。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 葛均波, 徐永健. 内科学 [M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013.
- [2] 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.
- [3] CARTER R I, UNGURS M J, MUMFORD R A, et al. A α -Val360: a marker of neutrophil elastase and COPD disease activity [J]. Eur Respir J, 2013, 41 (1): 31-38. DOI: 10.1183/09031936.00197411.
- [4] SCHLOSSER A, THOMSEN T, SHIPLEY J M, et al. Microfibril-associated protein 4 binds to surfactant protein A (SP-A) and colocalizes with SP-A in the extracellular matrix of the lung [J]. Scand J Immunol, 2006, 64 (2): 104-116. DOI: 10.1111/j.1365-3083.2006.01778.x.
- [5] TOYOSHIMA T, NISHI N, KUSAMA H, et al. 36-kDa microfibril-associated glycoprotein (MAGP-36) is an elastin-binding protein increased in chick aortae during development and growth [J]. Exp Cell Res, 2005, 307 (1): 224-230. DOI: 10.1016/j.yexcr.2005.03.005.
- [6] 刘欣欣, 王浩彦, 张曼林, 等. 改良版英国医学研究会呼吸困难量表评分及肺功能测定对慢性阻塞性肺疾病患者运动能力的预测价值研究 [J]. 临床内科杂志, 2016, 33 (6): 404-406. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2016.06.014.
- [7] 吴饶仙, 况九龙. 慢性阻塞性肺疾病临床表型的研究进展 [J].

- 解放军医学杂志, 2013, 38 (6) : 519-523.
- [8] ROCHESTER C L, FAIRBURN C, CROUCH R H. Pulmonary rehabilitation for respiratory disorders other than chronic obstructive pulmonary disease [J]. Clin Chest Med, 2014, 35 (2) : 369-389. DOI: 10.1016/j.ccm.2014.02.016.
- [9] PILECKI B, SCHLOSSER A, WULF-JOHANSSON H, et al. Microfibrillar-associated protein 4 modulates airway smooth muscle cell phenotype in experimental asthma [J]. Thorax, 2015, 70 (9) : 862-872. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-206609.
- [10] SCHLOSSER A, PILECKI B, HEMSTRA L E, et al. MFAP4 promotes vascular smooth muscle migration, proliferation and accelerates neointima formation [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2016, 36 (1) : 122-133. DOI: 10.1161/ATVBAHA.115.306672.
- [11] LAUSEN M, LYNCH N, SCHLOSSER A, et al. Microfibrillar-associated protein 4 is present in lung washings and binds to the collagen region of lung surfactant protein D [J]. J Biol Chem, 1999, 274 (45) : 32234-32240. DOI: 10.1074/jbc.274.45.32234.
- [12] WULF-JOHANSSON H, LOCK JOHANSSON S, SCHLOSSER A, et al. Localization of microfibrillar-associated protein 4 (MFAP4) in human tissues: clinical evaluation of serum MFAP4 and its association with various cardiovascular conditions [J]. PLoS One,
- 2013, 8 (12) : e82243. DOI: 10.1371/journal.pone.0082243.
- [13] SÆKMOSE S G, MÖSSNER B, CHRISTENSEN P B, et al. Microfibrillar-associated protein 4: A potential biomarker for screening for liver fibrosis in a mixed patient cohort [J]. PLoS One, 2015, 10 (10) : e0140418. DOI: 10.1371/journal.pone.0140418.
- [14] ABDUL-SALAM V B, WHARTON J, CUPITT J, et al. Proteomic analysis of lung tissues from patients with pulmonary arterial hypertension [J]. Circulation, 2010, 122 (20) : 2058-2067. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.972745.
- [15] KASAMATSU S, HACHIYA A, FUJIMURA T, et al. Essential role of microfibrillar-associated protein 4 in human cutaneous homeostasis and in its photoprotection [J]. Sci Rep, 2011, 1: 164. DOI: 10.1038/srep00164.
- [16] 朱茂治.慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者近期预后的影响因素研究 [J].实用心脑肺血管病杂志, 2018, 26 (6) : 42-44. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.06.011.
- [17] JOHANSSON S L, ROBERTS N B, SCHLOSSER A, et al. Microfibrillar-associated protein 4: A potential biomarker of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Respir Med, 2014, 108 (9) : 1336-1344. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.06.003.

(收稿日期: 2019-04-16; 修稿日期: 2019-08-15)

(本文编辑: 谢武英)

(上接第 102 页)

- [3] 马玲波, 胡振东, 吕勇, 等. 医院近 10 年来感染性心内膜炎患者病原菌分布及耐药性分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27 (6) : 1247-1250. DOI: 10.11816/cn.ni.2016-163140.
- [4] 熊祝嘉, 岳志刚, 李小瑛. 20 例感染性心内膜炎病原菌及耐药性分析 [J]. 中华全科医学, 2013, 11 (3) : 467-468. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2013.03.032.
- [5] LI J S, SEXTON D J, MICK N, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis [J]. Clin Infect Dis, 2000, 30 (4) : 633-638. DOI: 10.1086/313753.
- [6] 叶应妩, 王毓三, 申子瑜, 等. 全国临床检验操作规程 [M]. 3 版. 南京: 东南大学出版社, 2006.
- [7] Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing [S]. 2009.
- [8] SUN L C, LAI C C, WANG C Y, et al. Risk factors for infective endocarditis in children with congenital heart diseases—A nationwide population-based case control study [J]. Int J Cardiol, 2017, 248: 126-130. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.08.009.
- [9] 吴梓芳, 鲍翠玉, 高萍萍, 等. 感染性心内膜炎常见病原菌分布与耐药性分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25 (17) : 3872-3874. DOI: 10.11816/cn.ni.2015-150734.
- [10] 姚冬婷, 应春妹, 张纪伟, 等. 感染性心内膜炎患者致病菌及其耐药性变迁 [J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2013, 33 (8) :

1108-1111.

- [11] 赵娟, 李艳明, 刘宁, 等. 感染性心内膜炎患者心脏赘生物培养病原菌分布及耐药性 [J]. 中国感染控制杂志, 2018, 17 (6) : 485-489. DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2018.06.005.
- [12] HABIB G, HOEN B, TORNOS P, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the task force on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis of the European society of cardiology (ESC). endorsed by the European society of clinical microbiology and infectious diseases (ESCMID) and the international society of chemotherap (ISC) for infection and cancer [J]. Eur Heart J, 2009, 30 (19) : 2369-2413. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp285.
- [13] 邱梅红, 陈冬梅, 刘朝曦, 等. 感染性心内膜炎患者血培养阳性病原菌分布及耐药性分析 [J]. 中国老年学杂志, 2014, 34 (5) : 1215-1217. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2014.05.027.
- [14] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 成人感染性心内膜炎预防、诊断和治疗专家共识 [J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42 (10) : 806-816. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2014.10.004.

(收稿日期: 2019-05-10; 修回日期: 2019-08-10)

(本文编辑: 李越娜)