

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.10.020
文章编号: 1005-8982 (2020) 10-0096-06

COPD 患者血清 microRNA-210、HIF-1 α 水平 与心率变异性及肺功能的相关性

邢江, 杨亚萍

(张家口市第一医院 河北 张家口 075000)

摘要: **目的** 分析慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 患者血清 microRNA-210 (miR-210)、HIF-1 α 水平与心率变异性及肺功能指标的关系。**方法** 选取2016年12月—2017年12月张家口市第一医院收治的COPD患者120例。按照COPD分级标准,将患者分为轻度组35例、中度组45例和重度组40例,择取同期健康体检者35例作为对照组。比较急性加重期与稳定期COPD患者的血清miR-210、HIF-1 α 水平及肺功能指标;比较不同严重程度分级COPD患者的心率变异性和肺功能指标;分析心率变异性与肺功能的相关性。**结果** 急性加重期COPD患者血清miR-210、HIF-1 α 水平和第1秒用力呼气量/用力肺活量(FEV₁/FVC)低于稳定期($P<0.05$);而FEV₁比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。急性加重期COPD患者血清miR-210与HIF-1 α 水平呈正相关($r=0.364, P=0.000$),而与FEV₁和FEV₁/FVC呈负相关($r=-0.375$ 和 $-0.287, P=0.030$ 和 0.002)。稳定期COPD患者血清miR-210与HIF-1 α 水平呈正相关($r=0.214, P=0.025$),而与FEV₁/FVC呈负相关($r=-0.345, P=0.008$)。轻度组、中度组和重度组窦性RR间期标准差(SDNN)、窦性RR期间均值的标准差(SDANN)、全部相邻窦性RR期间差值的均方根值(rMSSD)、 >50 ms间隔邻近周期的比例(pNN50)、高频值(HF)及低频值(LF)心率变异性较对照组升高($P<0.05$),中度组和重度组低于轻度组($P<0.05$),重度组低于中度组($P<0.05$)。轻度组、中度组和重度组FVC、FEV₁、FEV₁/FVC及呼气流量峰值(PEF)较对照组降低($P<0.05$),轻度组和中度组高于重度组($P<0.05$),轻度组高于中度组($P<0.05$)。COPD患者FVC与SDNN、SDANN、rMSSD、pNN50、HF及LF呈正相关($r=0.734、0.762、0.758、0.773、0.765$ 和 0.774 , 均 $P=0.000$), FEV₁与SDNN、SDANN、rMSSD、pNN50、HF及LF呈正相关($r=0.782、0.792、0.781、0.794、0.801$ 和 0.784 , 均 $P=0.000$), FEV₁/FVC与SDNN、SDANN、rMSSD、pNN50、HF及LF呈正相关($r=0.784、0.792、0.784、0.791、0.812$ 和 0.783 , 均 $P=0.000$), PEF与SDNN、SDANN、rMSSD、pNN50、HF及LF呈正相关($r=0.764、0.785、0.773、0.781、0.775$ 和 0.783 , 均 $P=0.000$)。Pearson相关性分析结果显示,随着患者SDANN、rMSSD、SDNN、pNN50、HF及LF心率变异性的升高,FVC、FEV₁、FEV₁/FVC及PEF亦同时升高。**结论** COPD患者血清miR-210、HIF-1 α 水平与心率变异性、肺功能有相关性,一定程度上可反映病情的严重程度;心率变异性与肺功能也存在相关性,可用于病情的预测。

关键词: 肺疾病,慢性阻塞性;生物学标记;心率;呼吸功能试验

中图分类号: R563.5

文献标识码: A

Relationship of both serum miR-210 and hif-1 alpha levels with heart rate variability and lung function in patients with COPD

Jiang Xing, Ya-ping Yang

(the First Hospital of Zhangjiakou, Zhangjiakou, Hebei 075000, China)

Abstract: Objective To analyze the relationship of both serum miR-210 and HIF-1 alpha levels with heart

rate variability and lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** A total of 120 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) admitted to our department from December 31, 2016 to January 1, 2017 were collected from venous blood during the stable phase and acute exacerbation phase of the disease, and the serum miR-210 and hif-1 alpha levels were detected. According to the classification of COPD, patients were divided into the mild group of 35 cases, the moderate group of 45 cases, and the severe group of 40 cases. The serum miR-210 and hif-1 alpha levels were compared with lung function indicators in 35 healthy subjects as control group. Comparison of pulmonary function parameters in acute exacerbation stage of copd; Comparison of heart rate variability among the four groups; Comparison of lung function among four groups; Relationship between heart rate variability and lung function. **Results** serum miR-210, HIF-1 alpha, and FEV1 /FVC levels in patients with acute exacerbation of copd were significantly lower than those in the stationary phase ($P < 0.05$). FEV1 had no significant change during the period of acute exacerbation ($P > 0.05$). Serum miR-210 was positively correlated with hif-1 alpha level in patients with acute exacerbation ($r = 0.364, P < 0.05$), and negatively correlated with FEV1 and FEV1/FVC ($r = -0.375$ and -0.287 , both $P < 0.05$). Serum miR-210 was positively correlated with hif-1 alpha ($r = 0.214, P < 0.05$) and negatively correlated with FEV1/FVC in patients with stable stage ($r = -0.345, P < 0.05$). SDANN, r-mssd, SDNN, pNN50, HF and LF in the mild, moderate and severe groups were significantly increased compared with the control group ($P < 0.05$). The index of heart rate variability in the moderate group and the severe group was lower than that in the mild group ($P < 0.05$). The index of heart rate variability in the severe group was lower than that in the moderate group ($P < 0.05$). Compared with the control group, FVC, FEV1, FEV1/FVC, PEF and other indicators of lung function in the mild, moderate and severe groups were significantly reduced ($P < 0.05$). The indexes of pulmonary function in mild group and moderate group were significantly higher than those in severe group ($P < 0.05$). The index of pulmonary function in the mild group was significantly higher than that in the moderate group ($P < 0.05$). FVC was positively correlated with SDNN, SDANN, r-MSSD, pNN50, HF and LF in patients with copd ($r = 0.734, 0.762, 0.758, 0.773, 0.765, 0.774$, all $P < 0.05$). FEV1 was positively correlated with SDNN, SDANN, r-MSSD, pNN50, HF and LF ($r = 0.782, 0.792, 0.781, 0.794, 0.801$, all $P < 0.05$), FEV1/FVC was positively correlated with SDNN, SDANN, r-MSSD, pNN50, HF and LF ($r = 0.784, 0.792, 0.784, 0.791, 0.812$ and $0.783, P < 0.05$). PEF as positively correlated with SDNN, SDANN, r-MSSD, pNN50, HF and LF ($r = 0.764, 0.785, 0.773, 0.781, 0.775$ and 0.783 , all $P < 0.05$). Pearson correlation analysis results showed that with the increase of variation indicators such as SDANN, r-mssd, SDNN, pNN50, HF and LF, FVC, FEV1, FEV1/FVC, PEF and other pulmonary function indicators. **Conclusion** Serum miR-210 and HIF-1 alpha levels of COPD patients are correlated with heart rate variability and lung function, which can reflect the severity of the disease to some extent, and heart rate variability is also correlated with lung function, which can be used to predict the disease.

Keywords: pulmonary disease, chronic obstructive; biomarkers; heart rate; respiratory function tests

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 为临床常见的呼吸系统疾病, 主要特征为持续性气流受限, 可呈进行性发展, 表现为慢性支气管炎和肺气肿症状, 气道、肺血管和肺实质等慢性反复炎症改变为其发病过程^[1-2]。其中, 重要的临床病程包括慢性阻塞性肺疾病急性加重期 (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)。研究发现, AECOPD 可导致多器官功能障碍, 严重影响患者体力和耐力, 降低生活质量, 是 COPD 患者住院治疗和死亡的主要原因^[3-4]。

低氧是 COPD 患者的重要特征, 低氧诱导因子 HIF-1 α 在低氧条件下发挥重要调节作用。研究指出, AECOPD 的发生可能与 HIF-1 α 表达异常有关^[5]。多种 microRNA (miRNA) 参与 COPD 的炎症反应、气道重塑及急性加重过程^[6], 但 miR-210 表达异常是否与 COPD 的严重程度相关报道较少。本研究通过对 COPD 患者血清 miR-210、HIF-1 α 水平的检测, 以及肺功能、心率变异性指标的测定, 研究 COPD 患者血清 miR-210、HIF-1 α 水平与心率变异性及肺功能的关系, 为临床治疗提供依据, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 12 月—2017 年 12 月张家口市第一医院收治的 COPD 患者 120 例。按照 COPD 分级标准,将患者分为轻度组 35 例、中度组 45 例和重度组 40 例,择取同期健康体检者 35 例作为对照组。纳入标准:①经影像学检查和其他相关检查确诊为 COPD,且符合临床诊断标准^[7];②具有 COPD 病史;③既往发生过急性加重 ≥ 1 次;④呼吸困难加重和痰液增多或脓痰症状中出现 2 种或出现以上 1 种症状和 1 种次要症状(发热、白细胞计数或中性粒细胞比例升高);⑤符合世界卫生组织 COPD 全球倡议的分级标准和判定^[8];⑥无合并自身免疫性疾病和近期无注射疫苗;⑦近期无其他部位感染或手术;⑧无恶性肿瘤;⑨在抽血前 1 个月内未接受糖皮质激素治疗。排除标准:①4 周前曾用抗生素;②入院急性加重病程 >5 d;③合并活动性肺结核、支气管扩张、支气管哮喘、肺癌或肺间质纤维化和肺栓塞;④精神功能障碍;⑤严重心、肝、肾等脏器功能不全;⑥近期服用免疫抑制剂。本研究通过医院伦理委员会批准(伦理学批件编号:201609005),所有患者知情同意。

1.2 方法

在 COPD 患者稳定期和急性加重期抽取静脉血,检测患者血清 miR-210 和 HIF-1 α 水平。患者稳定期出院前 1 d 及急性加重期入院第 1 天分别抽取患者静脉血 5 ml,1 式 2 份。采用放射免疫法检测血清 miR-210。将另外 1 份血样放置 -4°C 静置 30 ~ 40 min,高速离心 10 min,取出上清液,采用酶联免疫吸附试验检测 HIF-1 α ,试剂盒由武汉博士德生物工程有限公司生产。

使用瑞士 Switzerland 公司生产的 SPIROVIT SP-1 型肺功能检测仪。患者头上仰,取放松坐位,咬住塑料口器,夹好鼻夹,手指撑住脸颊,保持约 1.5 min 的均匀呼吸。记录仪器打印出来的数据:用力肺活量(FVC)、第 1 秒用力呼气量(FEV_1)、呼气流量峰值(PEF)和 FEV_1/FVC 。

对所有患者行 24 h 三通道动态心电图。检测指标包括每隔 5 min 窦性 RR 期间均值的标准差(SDANN)、全部相邻窦性 RR 期间差值的均方根值

(rMSSD)、 >50 ms 间隔邻近周期的比例(pNN50)、窦性 RR 间期标准差(SDNN),以及低频值(LF)与高频值(HF)。

1.3 COPD 严重程度分级

依据临床症状和肺功能指标分为 0 级、I 级、II 级、III 级和 IV 级^[9]:I 级为轻度,可能存在慢性咳嗽、咳痰症状, FEV_1 占预计值 $\geq 80\%$, $\text{FEV}_1/\text{FVC}<70\%$;II 级为中度,可能存在慢性咳嗽、咳痰症状, FEV_1 占预计值 $50\% \sim <80\%$, $\text{FEV}_1/\text{FVC}<70\%$;III 级为重度,可能存在慢性咳嗽、咳痰症状, FEV_1 占预计值 $30\% \sim <50\%$, $\text{FEV}_1/\text{FVC}<70\%$;IV 级为极重度,存在慢性呼吸衰竭, FEV_1 占预计值 $<30\%$, $\text{FEV}_1/\text{FVC}<70\%$;0 级为高危状态。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 18.0 统计软件。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,比较用方差分析或 t 检验,进一步两两比较用 SNK- q 检验;计数资料以构成比或率(%)表示,比较用 χ^2 检验;用 Pearson 法进行相关性分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组一般资料比较

轻、中、重组及对照组性别构成比、年龄、体重及病程等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

2.2 急性加重期与稳定期 COPD 患者血清 miR-210、HIF-1 α 水平和肺功能指标比较

急性加重期与稳定期 COPD 患者血清 miR-210、HIF-1 α 水平和 FEV_1/FVC 比较,经 t 检验,差异有统计学意义($P<0.05$),稳定期高于急性加重期($P<0.05$)。急性加重期与稳定期 COPD 患者 FEV_1 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.3 急性加重期和稳定期 COPD 患者肺功能指标与血清 miR-210 的相关性

急性加重期患者血清 miR-210 与 HIF-1 α 水平呈正相关($P<0.05$),与 FEV_1 和 FEV_1/FVC 呈负相关($P<0.05$)。稳定期患者血清 miR-210 与 HIF-1 α 水平呈正相关($P<0.05$),与 FEV_1/FVC 呈负相关($P<0.05$)。见表 3。

表 1 4 组一般资料比较

组别	<i>n</i>	男 / 女 / 例	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$)	体重 / (kg, $\bar{x} \pm s$)	病程 / (年, $\bar{x} \pm s$)
轻度组	35	20/15	52.52 $\pm$ 14.58	56.24 $\pm$ 7.58	4.45 $\pm$ 1.58
中度组	45	20/25	51.53 $\pm$ 12.52	54.23 $\pm$ 8.62	4.31 $\pm$ 1.43
重度组	40	21/19	56.44 $\pm$ 15.17	58.65 $\pm$ 7.87	4.57 $\pm$ 1.27
对照组	35	20/15	55.26 $\pm$ 14.78	58.13 $\pm$ 6.82	—
χ^2/F 值		1.772	2.542	1.681	1.014
<i>P</i> 值		0.621	0.107	0.193	0.276

表 2 急性加重期与稳定期 COPD 患者血清 miR-210、HIF-1 α 水平和肺功能指标比较 (*n*=120, $\bar{x} \pm s$)

组别	miR-210/ (ng/L)	HIF-1 α / (mmol/L)	FEV ₁ /L	FEV ₁ /FVC/%
急性加重期	17.5 $\pm$ 7.25	2.04 $\pm$ 0.18	41.54 $\pm$ 14.10	48.04 $\pm$ 14.35
稳定期	21.4 $\pm$ 8.12	2.27 $\pm$ 0.24	42.24 $\pm$ 13.25	57.87 $\pm$ 16.78
<i>t</i> 值	3.925	4.777	1.132	4.867
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.102	0.000

表 3 急性加重期和稳定期 COPD 患者肺功能指标与血清 miR-210 的相关性 (*n*=120)

指标	急性加重期		稳定期	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
HIF-1 α	0.364	0.000	0.214	0.025
FEV ₁ /FVC	-0.287	0.002	-0.345	0.008
FEV ₁	-0.375	0.030	-0.134	0.055

表 4 4 组 SDANN、rMSSD、SDNN、pNN50、HF 及 LF 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	SDNN/ms	SDANN/ms	rMSSD/ms	pNN50/%	HF/ms	LF/ms
轻度组	35	105.57 $\pm$ 24.51 ^①	102.54 $\pm$ 21.68 ^①	33.45 $\pm$ 11.11 ^①	15.47 $\pm$ 6.65 ^①	2 588.74 $\pm$ 347.26 ^①	944.56 $\pm$ 268.31 ^①
中度组	40	97.42 $\pm$ 15.24 ^{①②}	93.57 $\pm$ 16.28 ^{①②}	24.28 $\pm$ 9.65 ^{①②}	10.28 $\pm$ 5.24 ^{①②}	849.541 $\pm$ 202.41 ^{①②}	758.64 $\pm$ 257.24 ^{①②}
重度组	45	81.24 $\pm$ 12.74 ^{①②③}	70.27 $\pm$ 13.26 ^{①②③}	18.42 $\pm$ 8.14 ^{①②③}	7.21 $\pm$ 2.87 ^{①②③}	574.24 $\pm$ 184.56 ^{①②③}	521.57 $\pm$ 121.42 ^{①②③}
对照组	35	147.58 $\pm$ 32.55	132.91 $\pm$ 24.89	41.48 $\pm$ 14.21	21.56 $\pm$ 12.01	6 842.78 $\pm$ 39.24	1 162.24 $\pm$ 288.42
<i>F</i> 值		5.174	5.241	5.478	5.341	6.987	5.928
<i>P</i> 值		0.016	0.012	0.008	0.010	0.001	0.003

注: ①与对照组比较, *P* < 0.05; ②与轻度组比较, *P* < 0.05; ③与中度组比较, *P* < 0.05。

SDANN、rMSSD、pNN50、HF 及 LF 呈正相关(*P* < 0.05); rMSSD、SDNN、pNN50、HF 及 LF 升高, FVC、Pearson 相关性分析结果显示, 随着患者 SDANN、FEV₁、FEV₁/FVC 及 PEF 同时升高。见表 6。

2.4 4 组心率变异性指标比较

4 组 SDNN、SDANN、rMSSD、pNN50、HF 及 LF 比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05), 进一步两两比较, 中度组和重度组较轻度组低 (*P* < 0.05), 重度组低于中度组 (*P* < 0.05)。见表 4。

2.5 4 组肺功能指标比较

4 组 FVC、FEV₁、FEV₁/FVC 及 PEF 比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05), 进一步两两比较, 轻度组和中度组高于重度组 (*P* < 0.05), 轻度组高于中度组 (*P* < 0.05)。见表 5。

2.6 心率变异性与肺功能的相关性

COPD 患者 FVC 与 SDNN、SDANN、rMSSD、pNN50、HF 及 LF 呈正相关 (*P* < 0.05); FEV₁ 与 SDNN、SDANN、rMSSD、pNN50、HF 及 LF 呈正相关 (*P* < 0.05); FEV₁/FVC 与 SDNN、SDANN、rMSSD、pNN50、HF 及 LF 呈正相关 (*P* < 0.05); PEF 与 SDNN、

表 5 4 组 FVC、FEV₁、FEV₁/FVC 及 PEFLF 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	FVC/L	FEV ₁ /L	FEV ₁ /FVC/%	PEF/ (L/min)
轻度组	35	2.75 ± 0.65 ^①	1.87 ± 0.62 ^①	65.01 ± 6.84 ^①	363.45 ± 43.85 ^①
中度组	40	2.54 ± 0.54 ^{①②}	1.50 ± 0.37 ^{①②}	57.95 ± 5.74 ^{①②}	297.73 ± 34.45 ^{①②}
重度组	45	2.25 ± 0.57 ^{①②③}	1.03 ± 0.25 ^{①②③}	45.25 ± 5.63 ^{①②③}	215.57 ± 30.52 ^{①②③}
对照组	35	3.31 ± 0.67	2.85 ± 0.84	85.56 ± 8.86	456.27 ± 52.34
<i>F</i> 值		4.241	4.576	5.122	4.375
<i>P</i> 值		0.034	0.025	0.020	0.030

注：①与对照组比较， $P < 0.05$ ；②与轻度组比较， $P < 0.05$ ；③与中度组比较， $P < 0.05$ 。

表 6 COPD 患者心率变异性与肺功能的相关性 ($n=120$)

指标	FVC		FEV ₁		FEV ₁ /FVC		PEF	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
SDNN	0.734	0.000	0.782	0.000	0.784	0.000	0.764	0.000
SDANN	0.762	0.000	0.792	0.000	0.792	0.000	0.785	0.000
rMSSD	0.758	0.000	0.781	0.000	0.784	0.000	0.773	0.000
pNN50	0.773	0.000	0.794	0.000	0.791	0.000	0.781	0.000
HF	0.765	0.000	0.801	0.000	0.812	0.000	0.775	0.000
LF	0.774	0.000	0.784	0.000	0.783	0.000	0.783	0.000

3 讨论

COPD 是一种以持续气流受限为特征，可以预防和治疗疾病，临床主要表现为慢性气道炎症、气道重塑及肺泡受损等^[9-10]。近年来 COPD 发病率逐渐升高，其致病原因前尚不清楚。相关研究表明，COPD 可能与家族遗传、气道反应性增高、个体易感因素、肺发育或生长不良、孕妇、儿童、大量吸入化学物质、粉尘及吸烟等有关^[11]。AECOPD 主要与细菌、病毒及感染有关^[12]。有研究指出，AECOPD 患者血清缺氧诱导因子 HIF-1 α 水平升高，其与病情程度有一定的相关性^[13]。miR-210 的表达变化会影响细胞周期、存活、分化、DNA 修复及血管新生等多种生物过程，也是多种肿瘤细胞（包括肺癌细胞）低氧诱导的主要 miRNA^[14]，而低氧是 COPD 患者的主要特征。本研究发现，稳定期 COPD 患者血清 miR-210、HIF-1 α 水平和 FEV₁/FVC 高于急性加重期。

AECOPD 会导致呼吸道症状加重，肺功能受到损伤，严重时可能发生呼吸衰竭等症状^[15]。也有相关研究报道，COPD 可能会导致室性心律失常、室上性心律失常等不良症状，而室性心律失常可导致患者致残、

病死率升高^[16]。在室性心律失常、心脏性猝死等检测中，心率变异性是重要的观察、预测指标。其可定量评估心脏交感神经、主神经系统活性与迷走神经的平衡和张力^[17]。迷走神经兴奋性降低、交感神经张力增加可导致心率变异性降低，是目前恶性心律失常和心脏性猝死预测中最具有价值的独立指标，目前在非心源性和心源性的分层中得到广泛应用^[18-19]。本研究中，COPD 患者 SDNN、SDANN、rMSSD、pNN50、HF 及肺功能心率变异性降低，预示患者的病情加重。心率变异性指标异常可能使患者的气流受到阻塞^[20]，从而使体内二氧化碳分压升高，出现缺氧等症状，肺牵张感受器和颈部动脉化学感受器受到刺激，最终导致迷走神经张力降低，交感神经兴奋性增加，心率变异性指标下降^[21-22]。

用 Pearson 相关性分析对 COPD 患者心率变异性与肺功能进行分析，患者心率变异性指标下降，肺功能也会随着下降，COPD 患者心率变异性与肺功能呈正相关。由此可见，心率变异性在一定程度上可反映病情变化，肺功能在一定程度上可预测心脏疾病的风险。

综上所述，COPD 患者血清 miR-210、HIF-1 α

水平与心率变异性及肺功能有相关性,一定程度上可反映病情的严重程度;心率变异性与肺功能也存在相关性,可用于病情的预测。

参 考 文 献:

- [1] 代红,杨飞.慢性阻塞性肺疾病患者心率变异性与气道阻力和肺功能的关系分析[J].临床肺科杂志,2015,15(6):1092-1095.
- [2] 林洁,孔晋亮,黄天霞,等.心率变异性气道阻力及肺功能指标在 COPD 患者病情中的预测价值[J].医学临床研究,2016,33(6):1195-1197.
- [3] SUN Z W, LI F, ZHOU X, et al. Stem cell therapies for chronic obstructive pulmonary disease: current status of pre-clinical studies and clinical trials[J]. Journal of Thoracic Disease, 2018, 10(2): 1084-1098.
- [4] 曾美娥,邓小媛,钟锦荣,等.心率变异性气道阻力及肺功能在慢性阻塞性肺疾病患者病情预测中的价值[J].中国急救医学,2015,35(7):112-113.
- [5] 潘坤,戴爱国,张泽明,等.OS-9、HIF1 α 在慢性阻塞性肺疾病患者中的表达及临床意义[J].中国老年学杂志,2017,35(19):4830-4831.
- [6] 彭玲,周超. MicroRNAs 参与慢性阻塞性肺疾病发病机制的研究进展[J].临床肺科杂志,2020,25(2):288-292.
- [7] MARIO C, LUIGINO C, PETER J B, et al. Efficacy and safety profile of xanthines in COPD: a network meta-analysis[J]. European Respiratory Review, 2018, 27(148): 180010.
- [8] KAI A, CHAN L, LO C, et al. Down-regulation of TIMP2 by HIF-1 α /miR-210/HIF-3 α regulatory feedback circuit enhances cancer metastasis in hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2016, 64(2): 473-487.
- [9] 陈炜,张念志,韩明向.四子温肺汤对慢阻肺急性加重期患者 IL-17A、HIF-1 α 表达影响的研究[J].时珍国医国药,2016,15(7):1602-1604.
- [10] 李欣,沈妍.慢阻肺患者血清内脂素水平检查的临床意义[J].临床肺科杂志,2018,63(1):1819-1823.
- [11] 周玲,张伟,刘世青,等.慢阻肺患者血清 1,25(OH) $_2$ D $_3$ 、钙水平与肺功能关系的研究[J].临床肺科杂志,2015,43(9):1700-1702.
- [12] MARC M. Diagnosis of asthma-COPD overlap: the five commandments[J]. European Respiratory Journal, 2017, 49(5): 1700506.
- [13] 赵开顺,楚亚萍,余艳芳,等.慢性阻塞性肺疾病急性发作期患者血清 CG、NT-pro BNP、HIF-1 α 及 NLRP3 蛋白表达水平的意义[J].四川医学,2019,40(1):85-88.
- [14] YANG H Q, WANG H J, ZHANG C, et al. The accuracy of microRNA-210 in diagnosing lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Oncotarget, 2016, 7(39): 63283-63293.
- [15] WONG E, LEE P, ANSARY S, et al. Role of venous blood gases in hypercapnic respiratory failure chronic obstructive pulmonary disease patients presenting to the emergency department[J]. Internal Medicine Journal, 2018, 49(7): 1654-1660.
- [16] 蔡柏蔷.慢性阻塞性肺疾病诊断、处理和预防全球策略(2011年修订版)解读[J].中华结核和呼吸杂志,2012,35(4):249-256.
- [17] MOHAMMED J, DEROM E, OOSTERWIJCK J V, et al. Evidence for aerobic exercise training on the autonomic function in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review[J]. Physiotherapy, 2017, 104(1): 126-132.
- [18] 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(2007年修订版)[J].中华结核和呼吸杂志,2007,45(1):8-17.
- [19] SIVA R, GREEN R H, BRIGHTLING C E, et al. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomised controlled trial[J]. European Respiratory Journal, 2007, 29(5): 906.
- [20] 黄国平.慢性阻塞性肺疾病缓解期患者心率变异性的临床分析[J].中国全科医学,2009,24(10):8-9.
- [21] FUKUCHI Y, NISHIMURA M, ICHINOSE M, et al. COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology study[J]. Respirology, 2010, 9(4): 458-455.
- [22] 张珍祥.慢性阻塞性肺疾病急性加重期的定义及治疗[J].内科急危重症杂志,2009,15(5):226-229.

(唐勇 编辑)

本文引用格式:邢江,杨亚萍.COPD 患者血清 microRNA-210、HIF-1 α 水平与心率变异性及肺功能的相关性[J].中国现代医学杂志,2020,30(10):96-101.