

· 临床论著 ·

SCOPD 合并 SAP 患者心肺有关标志物及炎症因子观察

刘玉金^{1,2} 贾振华^{1,2} 左惠芬² 赵振军² 王亚丽² 黑冬梅² 李小佼² 吴以岭^{1,3,4}

摘要 **目的** 研究稳定期慢性阻塞性肺病(SCOPD)合并稳定性心绞痛(SAP)患者血清心肺有关标志物特征与关联。**方法** 选择 SCOPD 合并 SAP 患者 242 例(合并组)、SCOPD 患者 60 例(SCOPD 组)、健康体检者 30 名(健康组)。采集受试者一般资料,采空腹静脉血检测 N 端脑钠肽前体(NT-pro-BNP)、cTnI、Clara 细胞分泌蛋白(CC16)、表面活性蛋白-D(SP-D)、白介素-1 β (IL-1 β)、白介素-10(IL-10)及 C 反应蛋白(CRP),并行肺功能检测,比较上述指标的差异,并在 SCOPD 组及合并组患者中进行亚组分析,对合并组上述标志物进行线性相关分析。**结果** 与健康组比较,两个患者组 NT-pro-BNP、cTnI、SP-D、IL-1 β 及 CRP 升高($P < 0.05$),SCOPD 组低于合并组($P < 0.05$);而 CC16 和 IL-10 降低($P < 0.05$),合并组低于 SCOPD 组($P < 0.05$)。亚组分析显示大部分指标亦随病情加重而波动。合并组血清 NT-pro-BNP、cTnI 与 CC16 呈负相关($P < 0.01$),与 SP-D 呈正相关($P < 0.01$);心肺有关标志物与部分炎症标志物相关($P < 0.01$)。**结论** SCOPD 合并 SAP 患者较 SCOPD 患者心肺损伤严重,炎症可能是其重要机制,且心肺有关标志物之间具有相关性。

关键词 慢性阻塞性肺疾病稳定期;稳定性心绞痛;心肺有关标志物;炎症因子;心肺相关

Cardiopulmonary Relevant Markers and Inflammatory Factors in Patients with Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease Complicated with Stable Angina Pectoris LIU Yu-jin^{1,2}, JIA Zhen-hua^{1,2}, ZUO Hui-fen², ZHAO Zhen-jun², WANG Ya-li², HEI Dong-mei², LI Xiao-jiao², and WU Yi-ling^{1,3,4} 1 Graduate School of Hebei Medical University, Shijiazhuang (050017); 2 Key Disciplines of State Administration of TCM for Collateral Disease, Department of Cardiology, Affiliated Yiling Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang (050091); 3 National Key Laboratory of Collateral Disease Research and Innovative Chinese Medicine, Shijiazhuang Yiling Pharmaceutical Co., Ltd, Shijiazhuang (050035); 4 Key Laboratory of State Administration of TCM(Cardio-Cerebral Vessel Collateral Disease), Key Laboratory of Hebei Province for Collateral Diseases, Yiling Pharmaceutical Research Institute of Hebei, Shijiazhuang (050035)

ABSTRACT **Objective** To investigate the distribution and relevance of cardiopulmonary involved markers in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease (SCOPD) complicated with stable angina pectoris (SAP). **Methods** Serum biomarkers of NT-pro-BNP, cTnI, surfactant protein D (SPD), CC16, IL-1 β , IL-10 and CRP were measured in 242 patients with SCOPD complicated with SAP(complication group) and 60 patients with SCOPD(SCOPD group), as well as 30 healthy subjects(healthy group). Pulmonary function was also tested on each subjects. The differences of indices mentioned above were compared among the 3 groups, furthermore subgroup analyses were carried out in SCOPD group and complication group, and linear correlation was performed in the latter. **Results** Compared with healthy group, serum concentration of NT-pro-BNP, cTnI, SPD, IL-1 β and CRP in the two case groups were increased($P < 0.05$),

基金项目:国家重点基础研究发展计划(973 计划)资助项目(No. 2012CB518606)

作者单位:1. 河北医科大学研究生学院(石家庄 050017); 2. 河北医科大学附属以岭医院心血管内科, 国家中医药管理局中医络病学重点学科(石家庄 050091); 3. 石家庄以岭药业股份有限公司, 络病研究与创新中药国家重点实验室(石家庄 050035); 4. 河北以岭医药研究院, 国家中医药管理局重点研究室(心脑血管络病), 河北省络病重点实验室(石家庄 050035)

通讯作者:吴以岭, Tel: 0311-66703020, E-mail: jiatcm@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20170704.176

and those in the SCOPD group were lower than the complication group ($P < 0.05$). Furthermore, the CC16 and IL-10 concentration were decreased ($P < 0.05$), and those in complication group were lower than SCOPD group ($P < 0.05$). Subset analyses showed most of the markers fluctuated with the disease severity. Serum concentrations of NT-pro-BNP and cTnI in complication group were negatively associated with CC16 ($P < 0.01$), and positively associated with SP-D ($P < 0.01$). Furthermore, the cardiopulmonary relevant markers were correlated with partial inflammatory factors ($P < 0.01$). Conclusions The injury of heart and lung are aggravated in patients with SCOPD complicated with SAP than in SCOPD, inflammation may play a central role in the pathogenesis, and cardiopulmonary markers correlate with each other.

KEYWORDS stable chronic obstructive pulmonary disease; stable angina pectoris; cardiopulmonary relevant markers; inflammatory factors; cardiopulmonary correlation

肺脏有关血清标志物表面活性蛋白-D (surfactant protein D, SPD) 和 Clara 细胞分泌蛋白-16 (Clara cell secretory protein-16, CC-16) 可以作为 COPD 病情进展的标志物^[1,2], 心脏有关血清标志物 N 端脑钠肽前体 (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-pro-BNP) 和心脏肌钙蛋白 I (cardiac troponin I, cTnI) 则标志着心脏的应激和损伤。目前还未见有关上述血清标志物在慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 合并冠心病 (coronary artery disease, CAD) 患者中分布特征的报道。心肺二脏在解剖结构与生理功能上密切联系, 病理上相互影响, 基于中医学“心肺相关”理论, 本研究比较了上述心肺有关标志物及炎症因子在稳定期 COPD (stable chronic obstructive pulmonary disease, SCOPD) 合并稳定性心绞痛 (stable angina pectoris, SAP) 及 SCOPD 患者中的分布特征, 并选择健康体检者作为对照。总结血清心肺有关标志物及炎症因子浓度在这两种疾病中的差异, 为心肺相关理论提供客观依据。

资料与方法

1 诊断标准 根据美国国立心肺血液研究所、美国国立卫生研究院与世界卫生组织合作制订的 COPD 防治全球倡议关于 SCOPD 的诊断和气流受限严重程度的分级标准^[3]。患者存在 COPD 危险因素暴露, 具有呼吸困难、咳嗽或咯痰症状, 吸入支气管扩张剂后 $FEV_1/FVC < 70\%$, 其症状稳定或轻微, 未改变常规用药, 即可作出 SCOPD 的诊断。I 级: FEV_1 占预计值百分比 $\geq 80\%$; II 级: FEV_1 占预计值百分比 $50\% \sim 79\%$; III 级: FEV_1 占预计值百分比 $30\% \sim 49\%$; IV 级: FEV_1 占预计值百分比 $< 30\%$ 。

SAP 诊断 参照中华医学会心血管病学分会《慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南》^[4] 标准, 即冠状动脉

至少一支主要分支管腔直径狭窄在 50% 以上。

2 纳入及排除标准 纳入标准: 同时符合 SCOPD 及 SAP 诊断标准; COPD 气流受限程度分级为 I、II、III 级; 年龄 40 ~ 75 岁; 受试者充分知情, 自愿签署知情同意书。排除标准: COPD 急性加重期; 合并支气管扩张; 合并急性冠脉综合征; 风心病、非缺血性心肌病、心肌炎等心脏病变; 心功能不全, NYHA 心功能分级为 II ~ IV 级者; 未控制的高血压 [收缩压 > 180 mmHg 和 (或) 舒张压 > 100 mmHg]、高血脂和糖尿病; 合并严重的其他脏器病变: 如造血系统、泌尿系统、消化系统、神经系统疾病等。

3 一般资料 本研究经过河北以岭医院伦理委员会的批准 (批准号: 2015LCKY-001)。选择 2015 年 8 月—2016 年 8 月在河北以岭医院呼吸科就诊的 COPD 合并 SAP 患者 242 例 (合并组), 选取无合并 CAD 的 SCOPD 患者 60 例 (SCOPD 组) 及 30 名健康体检者 (健康组)。除吸烟人数差异有统计学意义外, 各组其余一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。为研究生物标志物是否随疾病严重程度而变化, 根据气流受限程度分级标准^[3] 将 SCOPD 组 (I 级 10 例, II 级 27 例, III 级 23 例) 及合并组 (I 级 57 例, II 级 93 例, III 级 92 例) 分为 3 个亚组, 根据冠状动脉造影或 CT 成像所见冠状动脉或主要分支血管狭窄程度, 将合并组分为冠脉狭窄 50% ~ 75% (113 例) 和 $> 75\%$ (129 例) 两个亚组。

4 血清生物标志物检测 患者在入组当日清晨空腹取肘正中静脉血 5 mL, 在 2 h 内常温条件下, 3 000 r/min 离心 10 min, 然后取上层血清 2 mL 入 EP 管中, 置 -70°C 冰箱中冻存待测。采用 ELISA 检测 NT-pro-BNP、cTnI、CC16、SP-D、IL-1 β 、IL-10 及 CRP, 试剂盒购自欣博盛生物科技有限公司。采用美国 VERSAmax 全自动酶标仪检测, 严格按照说明书操作, 质控参数在允许范围内。

表 1 各组一般资料比较

组别	例数	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	男/女 (例)	吸烟史 [例(%)]	体重指数 (kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	高血压 [例(%)]	糖尿病 [例(%)]	高脂血症 [例(%)]
健康	30	67 $\pm$ 5	21/9	16(50.33)	25 $\pm$ 3	0	0	0
SCOPD	60	66 $\pm$ 6	41/19	49(81.67)	25 $\pm$ 4	28(46.67)	9(15.00)	14(23.33)
合并	242	64 $\pm$ 7	168/64	200(82.64)	25 $\pm$ 4	122(50.41)	44(18.18)	63(26.03)
P		0.1023	0.9827	0.0007	0.6258	0.6034	0.5619	0.6676

5 肺功能测定 受试者于检测当日清晨取空腹静脉血后应用日本捷斯特肺功能仪检测肺功能, COPD 患者另需检测吸入支气管扩剂后肺功能。受试者在做肺功能前休息 10 ~ 15 min, 测试前先要求受试者观察并模拟测试过程, 连续测试 3 次, 取最佳结果进行分析。要求测试人员固定, 仪器固定, 方法固定, 以减少误差。

6 统计学方法 应用 SAS 9.1 统计软件进行数据处理, 计量资料为正态性分布采用 $\bar{x} \pm s$ 表示表示, 两组间比较采用独立样本 *t* 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 亚组间两两比较采用 SNK-*q* 检验。计量资料为非正态性分布, 则采用 M(IQR) 表示, 多组间比较采用非参数秩和检验。计数资料组间比较采用 χ^2 检验。两个变量间相关分析采用 Pearson 相关分析, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1 各组患者血清标志物水平及肺功能比较(表 2) 与健康组比较, 两个患者组血清 NT-pro-BNP、cTnI、IL-1 β 、SP-D 及 CRP 升高(*P* < 0.05), 且合并组高于 SCOPD 组(*P* < 0.05); 血清 IL-10、CC16 浓度

及 FEV₁ 降低(*P* < 0.05), 且合并组 IL-10 及 CC16 低于 SCOPD 组(*P* < 0.05)。

3 SCOPD 组及合并组各亚组血清标志物水平比较(表 3) 与同组 I 级亚组比较, SCOPD 组 II 级 NT-pro-BNP、cTnI、IL-10、CRP 升高(*P* < 0.05)。CC16 降低(*P* < 0.05)。SCOPD 组 III 级及合并组 II、III 级 NT-pro-BNP、cTnI、IL-1 β 、IL-10、SP-D 及 CRP 升高, CC16 降低(*P* < 0.05)。与同组 II 级亚组比较, 两个病例组 III 级亚组 cTnI、IL-1 β 、IL-10 升高(*P* < 0.05), CC16 降低(*P* < 0.05); 合并组 III 级 NT-pro-BNP 升高(*P* < 0.05), SCOPD III 级 SP-D、CRP 升高(*P* < 0.05)。与同级 SCOPD 组比较, 合并组 NT-pro-BNP、cTnI、IL-1 β 、SP-D 及 CRP 升高, CC16 降低(*P* < 0.05)。

4 合并组不同冠脉狭窄程度患者间血清标志物水平及肺功能比较(表 4) 冠状动脉狭窄程度 > 75% 的患者血清 cTnI、SP-D、IL-1 β 、IL-10 及 CRP 水平较狭窄 50% ~ 75% 的患者升高(*P* < 0.01), 而 CC16 水平降低(*P* < 0.01)。

5 合并组患者心肺有关标志物之间相关性分析(表 5) 合并组患者中 NT-pro-BNP、cTnI 均与 CC16 呈负相关(*P* < 0.01), 与 SP-D 呈正相关(*P* < 0.01)。

表 2 各组患者血清标志物水平及肺功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	NT-pro-BNP	cTnI	IL-1 β	IL-10	CC16	SP-D	CRP	FEV ₁
		(pg/mL)				(ng/mL)		(mg/L)	(L)
健康	30	71 $\pm$ 17	169 $\pm$ 28	2.3 $\pm$ 0.8	12.8 $\pm$ 1.1	7.2 $\pm$ 1.1	65 $\pm$ 7	0.8 $\pm$ 0.3	3.18 $\pm$ 0.39
SCOPD	60	192 $\pm$ 48 *	434 $\pm$ 72 *	3.3 $\pm$ 0.9 *	8.4 $\pm$ 2.0 *	5.7 $\pm$ 0.7 *	108 $\pm$ 9 *	2.9 $\pm$ 0.8 *	1.57 $\pm$ 0.48 *
合并	242	287 $\pm$ 73 * Δ	571 $\pm$ 140 * Δ	4.3 $\pm$ 0.6 * Δ	7.5 $\pm$ 1.2 * Δ	4.9 $\pm$ 0.8 * Δ	1 332 $\pm$ 16 * Δ	3.9 $\pm$ 1.0 * Δ	1.46 $\pm$ 0.33 *

注: 与健康组比较, **P* < 0.05; 与 SCOPD 组比较, Δ *P* < 0.05

表 3 SCOPD 组及合并组各亚组血清标志物水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	COPD 分级	例数	NT-pro-BNP	cTnI	IL-1 β	IL-10 (pg/mL)	CC16	SP-D	CRP
			(pg/mL)				ng/mL		(mg/L)
SCOPD	I 级	10	141 $\pm$ 46	331 $\pm$ 35	2.8 $\pm$ 1.1	6.5 $\pm$ 1.8	6.5 $\pm$ 0.9	102 $\pm$ 12	2.2 $\pm$ 0.7
	II 级	27	192 $\pm$ 41 *	416 $\pm$ 36 *	3.0 $\pm$ 0.7	8.0 $\pm$ 1.2 *	5.9 $\pm$ 0.5 *	106 $\pm$ 8	2.7 $\pm$ 0.5 *
	III 级	23	214 $\pm$ 41 *	500 $\pm$ 44 * Δ	3.8 $\pm$ 0.9 * Δ	9.6 $\pm$ 2.2 * Δ	5.1 $\pm$ 0.4 * Δ	112 $\pm$ 6 * Δ	3.5 $\pm$ 0.8 * Δ
合并	I 级	57	241 $\pm$ 65 Δ	412 $\pm$ 87 Δ	3.9 $\pm$ 0.4 Δ	6.2 $\pm$ 0.8	5.8 $\pm$ 0.6 Δ	119 $\pm$ 14 Δ	3.5 $\pm$ 1.0 Δ
	II 级	93	273 $\pm$ 65 * Δ	536 $\pm$ 68 * Δ	4.1 $\pm$ 0.5 * Δ	7.2 $\pm$ 0.9 * Δ	5.0 $\pm$ 0.6 * Δ	131 $\pm$ 11 * Δ	3.8 $\pm$ 1.0 * Δ
	III 级	92	330 $\pm$ 63 * Δ	706 $\pm$ 83 * Δ	4.6 $\pm$ 0.7 * Δ	8.6 $\pm$ 0.8 * Δ	4.4 $\pm$ 0.6 * Δ	142 $\pm$ 15 * Δ	4.3 $\pm$ 1.0 * Δ

注: 与同组 I 级比较, **P* < 0.05; 与同组 II 级比较, Δ *P* < 0.05; 与同级 SCOPD 组比较, Δ *P* < 0.05

表 4 合并组不同冠脉狭窄程度患者间血清标志物水平及肺功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	NT-pro-BNP	cTnI	IL-1 β	IL-10	CC16	SP-D	CRP	FEV ₁
		(pg/mL)				(ng/mL)		(mg/L)	(L)
冠脉狭窄 50% ~75%	113	281 $\pm$ 75	489 $\pm$ 113	4.1 $\pm$ 0.6	7.0 $\pm$ 1.2	5.3 $\pm$ 0.8	126 $\pm$ 16	3.3 $\pm$ 1.0	1.5 $\pm$ 0.4
冠脉狭窄 >75%	129	293 $\pm$ 71	644 $\pm$ 120 *	4.4 $\pm$ 0.6 *	7.9 $\pm$ 1.2 *	4.6 $\pm$ 0.7 *	138 $\pm$ 14 *	4.5 $\pm$ 0.7 *	1.5 $\pm$ 0.3

注:与冠脉狭窄 50% ~75%组比较,* $P < 0.01$

表 5 合并组患者心肺有关标志物之间相关性分析

标志物	CC16		SP-D	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
NT-pro-BNP	-0.3130	<0.0001	0.2425	0.0001
cTnI	-0.5424	<0.0001	0.4864	<0.0001

6 合并组患者心肺有关标志物与炎症因子之间相关性分析(表 6) 合并组 NT-pro-BNP 与 IL-1 β 及 IL-10 之间呈正相关($P < 0.01$); cTnI 及 SP-D 与 CRP、IL-1 β 及 IL-10 之间皆呈正相关($P < 0.01$); CC16 与 CRP、IL-1 β 及 IL-10 之间皆呈负相关($P < 0.01$)。

表 6 合并组患者心肺有关标志物与炎症因子之间相关性分析

标志物	CRP		IL-1 β		IL-10	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
NT-pro-BNP	0.0279	0.6655	0.3059	<0.0001	0.4036	<0.0001
cTnI	0.3493	<0.0001	0.3533	<0.0001	0.6027	<0.0001
CC16	-0.2505	<0.0001	-0.2074	0.0012	-0.5053	<0.0001
SP-D	0.2909	<0.0001	0.2963	<0.0001	0.4379	<0.0001

讨 论

SP-D 和 CC16 是主要在肺脏分泌的蛋白质,具有调节免疫和炎症的作用。SP-D 通过调节肺部和全身炎症反应,参与 COPD 发病^[5,6],而血浆 SP-D 升高与心血管发病率和病死率增加相关^[7,8]。SP-D 在清除肺内微生物,调节肺部炎症和抑制氧化应激方面发挥积极作用,而 SP-D 缺乏则导致肺内氧化损伤增强^[9],却降低了动脉粥样硬化^[10],表明其在体循环促进了动脉粥样硬化。本研究显示 SCOPD 组 CC16 水平较健康组下降,SP-D 水平升高,与国外研究结果^[1,2]一致,提示这两种标志物与肺和气道的炎症和损伤有关,可以鉴别 COPD 与其他呼吸道疾病。而合并组 SPD 较 SCOPD 组升高,CC16 水平下降,表明其肺部炎症损伤更严重。

本研究显示 SCOPD 组血清 NT-pro-BNP、cTnI 较健康组升高,表明 COPD 患者普遍存在着心肌损伤。Patel AR 等^[11]研究显示在 COPD 急性加重期,合并 CAD 者血清 NT-pro-BNP 和 cTnI 水平较稳定期升高。

本研究显示合并组血清 NT-pro-BNP、cTnI 较 SCOPD 组升高,并且 CC16 较 SCOPD 组下降,SP-D 升高,提示肺部炎症的加重,可能促进了 CAD 的发病。

低氧血症、右心室负荷增加和右心室肥厚可能是 COPD 患者血清脑钠肽升高的原因^[12],也可能是 COPD 患者心脏肌钙蛋白释放增加的原因^[13,14],也有研究者认为与 COPD 患者中 CAD 患病率增加,存在心肌缺血损伤^[15]有关,本研究结果显示无 CAD 及明显心功能不全的 SCOPD 患者血清 NT-pro-BNP 和 cTnI 水平明显高于健康对照者,提示还有其他机制导致二者升高。Neukamm AM 等^[13]发现在 SCOPD 患者中血清 cTnT 浓度与 IL-6 呈正相关,本研究与其结果是一致的,SCOPD 及合并 SAP 的患者 NT-pro-BNP 和 cTnI 水平与炎症指标 IL-1 β 和 IL-10 呈正相关,提示促炎因子可能增加了心肌细胞膜的渗透性,导致肌钙蛋白渗漏,持续低程度系统性炎症可能是 COPD 合并 CAD 的主要机制,而患者机体抗炎活性显著不足。

本研究显示心肺有关标志物及炎症因子水平随 SCOPD 合并 SAP 患者病情加重而变化,提示这些标志物对于判断病情的严重程度具有重要意义。本研究还发现在 SCOPD 合并 SAP 患者中,心脏有关标志物 NT-pro-BNP 和 cTnI 水平与肺脏有关标志物 CC16 皆呈负相关,与 SPD 皆呈正相关。这为“心肺相关”理论提供了血清学证据的支持。

由于 SCOPD 合并 SAP 的患病率相对较少,病理采集时间较长,血清标本的保存时间较长,可能会影响指标检测的精确度。此外没有纳入 COPD IV 级患者,可能影响对结果推断的普遍性。

总之,通过比较血清心肺有关标志物及炎症因子水平,SCOPD 合并 SAP 患者较 SCOPD 患者心肺损伤严重,炎症可能是其重要机制,心肺有关标志物对于判断 SCOPD 合并 CAD 患者的病情严重程度具有重要意义。而且心肺标志物之间具有相关性,为“心肺相关”理论提供了血清学证据的支持。

参 考 文 献

[1] Lomas DA, Silverman EK, Edwards LD, et al. Evaluation of serum CC-16 as a biomarker for

- COPD in the ECLIPSE cohort [J]. *Thorax*, 2008, 63(12): 1058–1063.
- [2] Akiki Z, Fakih D, Jounblat R, et al. Surfactant protein D, a clinical biomarker for chronic obstructive pulmonary disease with excellent discriminant values [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11(3): 723–730.
- [3] Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(4): 347–365.
- [4] 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. 慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南 [J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(3): 196–205.
- [5] Liu W, Ju CR, Chen RC, et al. Role of serum and induced sputum surfactant protein D in predicting the response to treatment in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Exp Ther Med*, 2014, 8(4): 1313–1317.
- [6] Ju CR, Liu W, Chen RC. Serum surfactant protein D: biomarker of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Dis Markers*, 2012, 32(5): 281–287.
- [7] Hill J, Heslop C, Man SF, et al. Circulating surfactant protein-D and the risk of cardiovascular morbidity and mortality [J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(15): 1918–1925.
- [8] Williams MC, Murchison JT, Edwards LD, et al. Coronary artery calcification is increased in patients with COPD and associated with increased morbidity and mortality [J]. *Thorax*, 2014, 69(8): 718–723.
- [9] Bridges JP, Davis HW, Damodarasamy M, et al. Pulmonary surfactant proteins A and D are potent endogenous inhibitors of lipid peroxidation and oxidative cellular injury [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(49): 38848–38855.
- [10] Sorensen GL, Madsen J, Kejlving K, et al. Surfactant protein D is proatherogenic in mice [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 290(6): H2286–2294.
- [11] Patel AR, Kowlessar BS, Donaldson GC, et al. Cardiovascular risk, myocardial injury, and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 188(9): 1091–1099.
- [12] Høiseth AD, Omland T, Hagve TA, et al. NT-proBNP independently predicts long term mortality after acute exacerbation of COPD—a prospective cohort study [J]. *Respir Res*, 2012, 13(1): 97.
- [13] Neukamm AM, Høiseth AD, Hagve TA, et al. High-sensitivity cardiac troponin T levels are increased in stable COPD [J]. *Heart*, 2013, 99(6): 382–387.
- [14] Martins CS, Rodrigues MJ, Miranda VP, et al. Prognostic value of cardiac troponin I in patients with COPD acute exacerbation [J]. *Neth J Med*, 2009, 67(10): 341–349.
- [15] Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, et al. Detection of acute changes in circulating troponin in the setting of transient stress test-induced myocardial ischaemia using an ultrasensitive assay: results from TIMI 35 [J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(2): 162–169.

(收稿: 2017-03-30 修回: 2017-06-02)

责任编辑: 赵芳芳