

·临床研究·

慢性阻塞性肺疾病患者血浆 ADAMTS-13 变化及其与血栓前状态关系

蒋玉洁¹, 曾勉^{1*}, 许元文², 何婉媚¹, 陈瑞滔¹, 李斌¹
(中山大学附属第一医院 1.内科重症监护室;2.肾内科, 广东 广州 510080)

摘要:【目的】探讨慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者血管性血友病因子裂解酶(ADAMTS-13)水平及其与 COPD 血栓前状态、炎症反应的关系。【方法】采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定 67 例在我院呼吸内科门诊及住院 COPD 患者(其中 40 例 AECOPD, 27 例稳定期 COPD)、21 例健康对照者(11 例吸烟健康者, 10 例非吸烟健康者)入组当天外周血管性血友病因子(vWF)和 ADAMTS-13 水平, 白介素 6(IL-6)水平及血栓前状态的各指标(D-二聚体、纤维蛋白原)。【结果】AECOPD 组、稳定期 COPD 组、吸烟健康组及非吸烟健康组血浆 vWF 水平分别为(12.5 ± 1.9)、(9.8 ± 1.5)、(5.5 ± 1.9)及(3.8 ± 1.3)pg/mL, 呈依次下降趋势, 协方差分析示各组间差异有统计学意义 ($P < 0.001$); 血浆 ADAMTS-13 水平分别为(261 ± 59)、(396 ± 74)、(668 ± 138)及(913 ± 131)ng/mL, 呈依次上升趋势, 协方差分析示各组间差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。多重线性回归分析显示血浆 ADAMTS-13 与血浆 vWF(偏相关系数-0.661, $P < 0.001$)、D-二聚体(偏相关系数-0.357, $P = 0.028$)、纤维蛋白原(偏相关系数-0.402, $P = 0.004$)及 IL-6(偏相关系数-0.275, $P = 0.001$)均呈负相关。【结论】COPD 患者血浆 ADAMTS-13 水平下降, 全身炎症反应和吸烟可能是其原因之一, 血浆 ADAMTS-13 水平下降或许是 COPD 患者血栓前状态形成的机制之一。

关键词:慢性阻塞性肺疾病; 血栓前状态; 血管性血友病因子裂解蛋白酶; 炎症反应

中图分类号: R563.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-3554(2014)02-0256-05

Association between Variation in ADAMTS -13 and Prothrombotic State in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

JIANG Yu-jie, ZENG Mian*, XU Yuan-wen, HE Wan-mei, CHEN Rui-tao, LI Bin
(Medical Intensive Care Unit, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Abstract: 【Objective】 To investigate the association between variation in a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats (ADAMTS-13) and prothrombotic state (PTS) and inflammatory biomarkers in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 【Methods】 In this case-control study, 67 patients with COPD were consecutively recruited from the inpatient respiratory unit and outpatient respiratory clinic of the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University (40 with AECOPD and 27 with stable COPD). In addition, 21 healthy subjects from physical examination center served as a reference population (11 smokers and 10 non-smokers). An commercial enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit (USCNK, China) was used to detect plasma ADAMTS-13, vWF, IL-6 and biomarkers of PTS, D-Dimer and fibrinogen. 【Results】 VWF levels in plasma in AECOPD group, stable COPD group, healthy smokers group and healthy non-smokers group were 12.5 ± 1.9 pg/mL, 9.8 ± 1.5 pg/mL, 5.5 ± 1.9 pg/mL, 3.8 ± 1.3 pg/mL, respectively, decreasing progressively in order from AECOPD group to healthy non-smoker group. The differences between any two groups were statistically significant (all $P < 0.05$). ADAMTS-13 levels in plasma in AECOPD group, stable COPD group, healthy smokers group and healthy non-smokers group were 261 ± 59 ng/mL, 396 ± 74 ng/mL, 668 ± 138 ng/mL and 913 ± 131 ng/mL, respectively, increasing progressively in order from AECOPD group to healthy non-smoker group. The differences between any two groups were statistically significant (all $P < 0.05$). Multiple linear regression analysis showed that plasma ADAMTS-13 level was significantly correlated with vWF (partial correlation coefficient $t = -0.661$, $P < 0.001$), D-Dimer (partial

收稿日期: 2013-11-26

基金项目: 广东省自然科学基金(S2013010015025); 国家呼吸重点专科资助

作者简介: 蒋玉洁, 在读硕士研究生(现在广西右江民族医学院附属医院), E-mail: yujie94@163.com; * 通信作者: 曾勉, 硕士生导师, 教授, 主任医师 E-mail: zengmian2004@163.com

correlation coefficient $t = -0.357, P = 0.028$), fibrinogen (partial correlation coefficient $t = -0.402, P = 0.004$) and IL-6 (partial correlation coefficient $t = -0.275, P = 0.001$).【Conclusion】 Patients with COPD have significantly lower levels of ADAMTS-13 in plasma than the reference group, which may play a role in the development of PTS. Systemic inflammation and cigarette smoking are possibly involved in the pathogenesis of decreased plasma ADAMTS-13 levels.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; ADAMTS-13; prothrombotic state; systemic inflammation

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2014, 35(2):256-260]

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是以气道炎症为核心的多因素构成的疾病,这种炎症不仅仅局限于肺内,还表现为各种肺外效应及共患病的存在^[1]。其中血管性共患疾病(如,静脉血栓栓塞症、缺血性心脏病、心力衰竭、脑卒中、肺动脉高压及肺源性心脏病等)因具有高发病率、致死率及可防治性而备受关注^[2]。既往研究发现,COPD 患者血浆中血管性血友病因子(Von Willebrand factor, vWF)明显升高,尤以急性加重期患者为著,是导致 COPD 患者血栓前状态(prothrombotic state, PTS)产生的机制之一^[3]。然而,导致 COPD 患者血浆 vWF 水平升高的原因尚未明了。vWF 是血管内皮细胞源性凝血因子,在止血及血栓形成过程中发挥重要作用^[4]。血管性血友病因子裂解酶(a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type I repeats-13, ADAMTS-13)通过裂解超大分子 vWF 从而抑制血小板黏附、聚集及微血管性血栓的形成^[5]。ADAMTS-13 不仅在血栓形成相关疾病中发挥重要作用,还与炎症反应存在相互影响^[6]。那么,COPD 作为一种易合并多种血管性共患疾病的慢性炎症性疾病,其血浆 ADAMTS-13 水平会有什么样的变化? ADAMTS-13 是否参与 COPD 血栓前状态的形成?目前尚未见相关文献报道。为此,本研究通过检测 COPD 患者血浆 ADAMTS-13 和 vWF 水平变化,探讨 ADAMTS-13 在 COPD 血栓前状态形成过程中的作用及其与 COPD 全身炎症反应之间的关系。

1 材料与方法

1.1 研究对象

收集 2012 年 6 月至 2013 年 3 月在中山大学附属第一医院呼吸内科门诊及住院的 COPD 患者共 118 例,均符合慢性阻塞性肺疾病全球倡议(Global Initiative for Chronic Obstructive Lung

Disease, GOLD)2013 诊断标准^[7]。排除标准:慢性肝、肾、自身免疫性疾病及血液系统疾病;重症肺炎、脓毒症、肺外感染;抗血小板和(或)抗凝治疗 1 周以上;恶性肿瘤;溶血尿毒综合征;合并心血管疾病、糖尿病及静脉血栓栓塞症;弥散性血管内凝血;使用全身激素者;合并支气管扩张、支气管哮喘等其他呼吸系统疾病。按照排除标准,将合并肺癌(10 例)、心血管疾病(26 例)、肺栓塞(1 例)、类风湿性关节炎(1 例)、重症肺炎(2 例)、尿路感染(1 例)、使用全身激素者(8 例)、肝癌(1 例)、淋巴瘤(1 例)的患者进行剔除。最后纳入研究的有 67 例 COPD 患者,其中急性加重期 COPD(acute exacerbation of COPD, AECOPD)患者 40 例,稳定期 COPD 患者 27 例。入组前已规律吸入表面激素的患者,确保他们在研究期间剂量不变。所有患者均可使用支气管舒张剂(包括 β_2 激动剂、抗胆碱能吸入剂、茶碱或缓释茶碱等),如合并感染,给予抗生素及氧疗使其 $\text{PaO}_2 \geq 60 \text{ mmHg}$ 。选取同期于中山大学附属第一医院体检中心健康体检者 30 例作为健康对照组,其中剔除 4 例合并冠心病患者,5 例合并乙型肝炎患者,最后入选 21 例患者作为对照组进行研究,其中 11 例为吸烟健康组,10 例为非吸烟健康组。所有符合条件的受试者均被告之本研究的试验目的、试验方法及可能存在的风险,并取得知情同意。

1.2 临床资料收集

记录受试者一般资料(包括姓名、性别、年龄、身高、体质量、吸烟史、ABO 血型);COPD 组患者记录既往及目前用药情况、病程、每年急性加重次数,并于就诊当天或第 2 日进行肺功能、纤维蛋白原、D-二聚体、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)以及白细胞介素-6(Interleukin 6, IL-6)等检查;对照组于体检当日留取血、尿标本并同时同时进行肺功能检查、纤维蛋白原、D-二聚体、CRP 以及 IL-6 等检查。

1.3 血样的采集

COPD 组患者于入院后当天或第 2 日留取血标本;对照组于体检当日留取血标本。空腹取外周肘静脉血 5 mL,置于枸橼酸钠抗凝离心管(含 3.2%枸橼酸钠 0.3 mL),充分颠倒混匀后 1 h 内以 3 000 r/min($r = 10$ cm)离心 10 min,取上层血浆置于 -80 °C 低温冰箱冷藏保存,用于测定 vWF、ADAMTS-13。

1.4 血浆 vWF 和 ADAMTS-13 水平检测

血浆中 vWF 和 ADAMTS-13 水平均采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(Enzyme Linked Immunosorbent Assay, ELISA)进行检测,按试剂盒(USCNK, 中国武汉)说明进行操作。

1.5 统计学分析

用 SPSS 18.0 软件处理,所有数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。用协方差分析控制患者基线因素的影响,分别比较各组间各指标的差异;两因素相关分析用 Pearson 或 Spearman 直线相关分析;使用多重线性回归分析校正混杂因素的影响。检验水准 $\alpha = 0.05$,按 $P < 0.05$ 有统计学意义。

2 结 果

2.1 受试者一般情况

四组受试者在性别、年龄、BMI 上均无显著性差异($P > 0.05$);吸烟指数在 AECOPD 组、稳定期

COPD 组及吸烟健康组呈逐渐下降趋势,各组间差异具有统计学意义($P = 0.004$);肺功能指标 FEV1、FEV1%pred 及 FEV1/FVC 在 AECOPD 组、稳定期 COPD 组、吸烟健康组及非吸烟健康组呈递增趋势,各组间差异具有统计学意义($P < 0.001$)。详见表 1。

2.2 血浆 vWF 及 ADAMTS-13 水平的比较

AECOPD 组、稳定期 COPD 组、吸烟健康组及非吸烟健康组血浆 vWF 水平分别为(12.5 ± 1.9)、(9.8 ± 1.5)、(5.5 ± 1.9)和(3.8 ± 1.3)pg/mL,呈依次下降趋势,以吸烟强度为协变量进行协方差分析显示各组间差异有统计学意义($P < 0.001$)。AECOPD 组、稳定期 COPD 组、吸烟健康组及非吸烟健康组血浆 ADAMTS-13 水平分别为(261 ± 59)、(396 ± 74)、(668 ± 138)和(913 ± 131)ng/mL,呈依次上升趋势,以吸烟强度为协变量进行协方差分析显示各组间差异有统计学意义($P < 0.001$; 表 2)。

2.3 血浆 CRP、IL-6 水平

AECOPD 组、稳定期 COPD 组、吸烟健康组及非吸烟健康组血浆 IL-6 浓度分别为(13.72 ± 1.95)、(4.39 ± 2.22)、(2.67 ± 0.88)、(1.73 ± 0.27)pg/mL,呈逐渐下降趋势,协方差分析示各组间差异具有统计学意义($P < 0.001$);血浆 CRP 浓度分别为(19.49 ± 3.43)、(4.50 ± 0.43)、(2.58 ± 0.49)、

表 1 四组受试者的一般情况

Table 1 Baseline characteristics of the studied population

Characteristic	AECOPD ($n = 40$)	Stable COPD 组 ($n = 27$)	Smokers ($n = 11$)	Nonsmokers ($n = 10$)	t/χ^2	P value
Age /year ¹⁾	70.0 ± 8.0	66.3 ± 12.2	66.0 ± 7.1	62.7 ± 10.1	1.959	0.126
Case (M/F) ²⁾	35/5	24/3	9/2	8/2	0.727	0.867
Case (A/B/O/AB) ¹⁾	11/12/16/1	8/7/11/1	2/3/5/1	1/3/5/1	3.341	0.949
BMI /(kg/m^2) ²⁾	23.6 ± 3.3	23.1 ± 3.7	22.6 ± 3.1	22.3 ± 3.9	0.501	0.682
Smoking status						
Current smokers ²⁾	12	5	4	/	1.66	0.436
Smoking history/ (pack-years) ¹⁾	54 ± 27 ¹⁾	41 ± 20	29 ± 13	/	5.957	0.004
FEV1%pred ¹⁾	42.5 ± 15.9	51.1 ± 10.5 ²⁾	81.7 ± 6.23	96.6 ± 7.1	65.787	<0.001
FEV1/L ¹⁾	1.08 ± 0.51	1.53 ± 0.40 ⁴⁾	1.69 ± 0.34	2.46 ± 0.29	28.389	<0.001
FEV1/FVC/% ¹⁾	49.4 ± 11.1	59.4 ± 8.7	76.3 ± 4.7	86.7 ± 4.4	56.84	<0.001
ICS ²⁾	27	12	/	/	3.522	0.061

1) t -test, 2) chi-squared test. 1) compared with smokers group, $P < 0.001$; 2) compared with COPD group, $P < 0.05$; 3) compared with non smokers group, $P < 0.05$; 4) compared with smokers group, $P = 0.314$. ICS: inhaled corticosteroid; BMI: Body mass index; FEV1: Forced expiratory volume in 1 second; FVC: forced vital capacity

表 2 四组受试者血浆中各检测指标的浓度比较

Table 2 The levels of examined index in blood plasma

($\bar{x} \pm s$)

	AECOPD (<i>n</i> = 40)	Stable COPD 组 (<i>n</i> = 27)	Smokers (<i>n</i> = 11)	Nonsmokers (<i>n</i> = 10)	<i>F</i>	<i>P</i>
vWF/ (pg/mL)	12.5 ± 1.9	9.8 ± 1.5	5.5 ± 1.9	3.8 ± 1.3	54.85	< 0.001
ADAMTS-13/(ng/mL)	261 ± 59	396 ± 74	668 ± 138	913 ± 131	69.01	< 0.001
IL-6 / (pg/mL)	13.72 ± 1.95	4.39 ± 2.22	2.67 ± 0.88	1.73 ± 0.27	9.726	<0.001
CRP / (mg/L)	19.49 ± 3.43	4.50 ± 0.43	2.58 ± 0.49	1.40 ± 0.65	8.493	<0.001
D-Dimer/(μg/L)	277 ± 157	225 ± 97	186 ± 93	174 ± 85	1.929	0.152
Fibrinogen/(g/L)	3.83 ± 1.26	3.15 ± 0.70	2.62 ± 0.41	2.36 ± 0.39	5.695	0.005

covariance analysis.

(1.40 ± 0.65) mg/L, 在 AECOPD 组、稳定期 COPD 组、吸烟健康组、非吸烟健康组呈依次下降趋势, 协方差分析示各组间差异均有统计学意义 ($P < 0.001$; 表 3)。

2.4 血浆 D-二聚体及纤维蛋白原水平

AECOPD 组、稳定期 COPD 组、吸烟健康组及非吸烟健康组血浆纤维蛋白原浓度分别为 (3.83 ± 1.26)、(3.15 ± 0.70)、(2.62 ± 0.41)、(2.36 ± 0.39) g/L。AECOPD 组高于稳定期 COPD 组、吸烟健康组及非吸烟健康组, 协方差分析示差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。稳定期 COPD 组纤维蛋白原浓度高于吸烟健康组及非吸烟健康组 ($P < 0.05$)。吸烟健康组与非吸烟健康组之间差异无统计学意义 ($P = 0.586$)。血浆 D-二聚体水平呈逐渐下降趋势, 分别为 (277 ± 157)、(225 ± 97)、(186 ± 93)、(174 ± 85) μg/L。协方差分析示 4 组间差异无统计学意义 ($P = 0.152$; 表 2)。

2.5 多重线性回归分析

血浆 ADAMTS-13 水平与血浆 vWF ($r = -0.661$)、纤维蛋白原 ($r = -0.352$)、D-二聚体 ($r = -0.275$)、IL-6 ($r = -0.402$) 呈负相关 ($P = 0.05$), 与血浆 CRP 水平未发现线性相关。

3 讨 论

3.1 COPD 患者血浆 ADAMTS-13 水平改变及其可能原因

ADAMTS-13 于 1997 年首次在血栓性血小板减少性紫癜 (Thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP) 患者中发现, 其水平的相对和/或绝对不足是

TTP 发病的重要机制^[8]。ADAMTS-13 主要通过裂解 vWF, 使其丧失介导血小板黏附、聚集的生理学功能而发挥抗血栓作用^[3]。ADAMTS-13 水平下降不仅仅见于血栓形成密切相关的疾病中, 在炎症性疾病中亦然。近期的研究提示, ADAMTS-13 为联系炎症反应和血栓性疾病的纽带之一^[9-10]。在多种炎症性疾病中均可观察到血浆 ADAMTS-13 水平的改变。本研究对 COPD 患者及健康对照组血浆 ADAMTS-13 水平进行检测, 以吸烟为协变量的协方差分析结果显示 COPD 患者存在 ADAMTS-13 水平下降, 且急性加重更为明显下降, 健康吸烟者也比非吸烟者低, 因此, 气道炎症和烟雾刺激或许是导致 COPD 患者 ADAMTS-13 水平下降的原因之一。

3.2 血浆 ADAMTS-13 水平改变与 COPD 患者 PTS 形成的关系

本研究的多重线性回归分析结果显示 COPD 患者血浆 ADAMTS-13 水平与 PTS 标志物 vWF、纤维蛋白原、D-二聚体呈负相关, 其中 vWF 与 ADAMTS-13 最为密切相关, 符合 ADAMTS-13 是 vWF 主要裂解酶这一病理生理机制。而纤维蛋白原、D-二聚体与 ADAMTS-13 呈弱相关, 鉴于三者均为止血及血栓形成中的重要介质, 存在相互影响亦符合病理生理过程, 但三者间存在较多其他因素的影响, 这或许是出现弱相关的解释之一。因此, 对于三者间的相互作用仍需进一步探索。ADAMTS-13 与 PTS 标志物相关性分析结果提示血浆 ADAMTS-13 水平下降导致 vWF 裂解减少进而血浆 vWF 水平升高或许是 COPD 患者 PTS 形成的机制之一, 这方面尚未见相关文献报道。

3.3 COPD 患者血浆 ADAMTS-13 水平下降的可能机制

本研究显示 AECOPD 和稳定期 COPD 患者血浆 IL-6 水平明显升高,且 IL-6 水平与血浆 ADAMTS-13 呈负相关,其他学者已证实 IL-6 可阻断 ADAMTS-13 对超大分子 vWF 的裂解作用^[11],因此,我们认为全身炎症反应或许是 COPD 患者血浆 ADAMTS-13 水平下降的机制之一。COPD 患者血浆 ADAMTS-13 水平下降的原因除全身炎症反应之外,还可能与以下因素有关:① ADAMTS-13 消耗性减少:在炎症反应过程,循环炎症因子 IL-6、IL-1、干扰素- γ (Interferon, IFN- γ) 明显升高,在这些炎症因子的刺激下,血管内皮细胞出现结构及功能紊乱,释放大量的 vWF 入血,作为 vWF 裂解酶的 ADAMTS-13 为裂解急剧增加的 vWF 避免血栓形成而大量消耗,导致血浆 ADAMTS-13 水平消耗性下降;②患者体内产生 ADAMTS-13 裂解酶。Ono^[12]研究发现脓毒症患者血中存在裂解 ADAMTS-13 的蛋白 plasmin,这种裂解酶与 ADAMTS-13 之间保持着一种平衡,脓毒症患者体内这种平衡的打破导致 ADAMTS-13 数量的减少或者活性降低,导致病情进展;③ ADAMTS-13 自身抗体的存在:已知在 TTP 患者中抗 ADAMTS-13 自身抗体的存在是其重要发病机制之一,近年来的研究提示自身免疫在 COPD 的发病机制中占据一席之地^[13],而 COPD 患者血浆 ADAMTS-13 水平下降是否因自身抗体所致?尚为未知;④COPD 的其他病理生理异常,例如:氧化应激增加、低氧血症、高碳酸血症、感染等亦可能是导致 ADAMTS-13 水平下降的因素。

简而言之,COPD 患者存在血浆 ADAMTS-13 水平下降,急性加重可使其进一步下降,导致其下降的可能原因包括吸烟及炎症反应。血浆 ADAMTS-13 水平下降可使血浆 vWF 水平升高,促进 COPD 患者 PTS 的形成。

参考文献

- [1] Sinden NJ, Stockley RA. Systemic inflammation and comorbidity in COPD: a result of 'overspill' of inflammatory mediators from the lungs Review of the evidence[J]. Thorax, 2010, 65(10): 930-936.
- [2] Feary JR, Rodrigues LC, Smith CJ, et al. Prevalence of major comorbidities in subjects with copd and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care[J]. Thorax, 2010, 65(11): 956-962.
- [3] Arregui MA, Ezquerro KL, López FC, et al. Hypercoagulability state and endothelial injury in stable chronic obstructive pulmonary disease patients [J]. An Sist Sanit Navar, 2010, 33(1): 43-50.
- [4] Ruggeri ZM. The role of von Willebrand factor in thrombus formation[J]. Thromb Res, 2007, 120(Suppl 1): S5-S9.
- [5] Kent C, Michael S, Ross R. Thrombotic microangiopathies, thrombotic thrombocytopenic purpura, and ADAMTS-13[J]. Semin Thromb Hemost, 2012, 38(1): 47-54.
- [6] Bernardo A, Ball C, Nolasco L, et al. Effects of inflammatory cytokines on the release and cleavage of the endothelial cell-derived ultralarge von Willebrand factor multimers under flow [J]. Blood, 2004, 104(1): 100-106.
- [7] 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.
- [8] Ley K, Laudanna C, Cybulsky MI, et al. Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated [J]. Nat Rev Immunol, 2007, 7(9): 678-689.
- [9] Chauhan A, Kisucka J, Brill A, et al. ADAMTS13: a new link between thrombosis and inflammation [J]. J Exp Med, 2008, 205(9): 2065-2074.
- [10] Frentzou GA, Bradford C, Harkness KA, et al. IL-1 β down-regulates ADAMTS-13 mRNA expression in cells of the central nervous system [J]. J Mol Neurosci, 2012, 46(2): 343-351.
- [11] Cao WJ, Niiya M, Zheng XW, et al. Inflammatory cytokines inhibit ADAMTS13 synthesis in hepatic stellate cells and endothelial cells [J]. J Thromb Haemost, 2008, 6(7): 1233-1235.
- [12] Ono T, Mimuro T, Madoiwa S, et al. Severe secondary deficiency of vonWillebrandfactor-cleaving protease (ADAMTS-13) in patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: its correlation with development of renal failure [J]. Blood, 2006, 107(2): 528-534.
- [13] Cosio MG, Saetta M, Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease [J]. N Eng J Med, 2009, 360(23): 2445-2454.

(编辑 孙慧兰)