

CT 肺血管定量指标对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者预后评估价值

张楠 杨晓峰 王秀忠 黄林林

石家庄市人民医院, 河北石家庄 050000

摘要 目的:探讨 CT 肺血管定量指标与慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者气道免疫炎症反应的关系及其预测预后的价值。方法:回顾性选取 96 例 AECOPD 患者,根据入院 30 d 的预后,分为死亡组 17 例与生存组 79 例。比较 2 组患者 CT 肺血管定量指标[主肺动脉直径(mPAD)、左肺动脉直径(LPAD)、右肺动脉直径(RPAD)、升主动脉直径(AAD)、矢状位、冠状位、轴位斜 mPAD、主肺动脉与升主动脉直径比(rPA)]和气道免疫炎症指标[肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-8、干扰素(IFN- γ)、IL-4],分析 CT 肺血管定量指标与气道免疫炎症指标的相关性及这 2 类指标与 AECOPD 患者预后的关系,绘制受试者工作特征(ROC)曲线,评价 CT 肺血管定量指标、气道免疫炎症指标及 2 类联合对 AECOPD 患者预后的预测价值。结果:死亡组患者 mPAD、轴位斜、冠状位、矢状位 mPAD、RPAD、LPAD、AAD、rPA、TNF- α 、IL-8、IL-4 水平高于生存组,IFN- γ 水平低于生存组(P 均 <0.05);AECOPD 患者 mPAD、轴位斜、冠状位、矢状位 mPAD、RPAD、LPAD、AAD、rPA 与 TNF- α 、IL-8、IL-4 水平呈正相关,与 IFN- γ 水平呈负相关(P 均 <0.05);Logistic 回归分析结果显示,mPAD、轴位斜、冠状位、矢状位 mPAD、RPAD、LPAD、AAD、rPA、TNF- α 、IL-8、IL-4、IFN- γ 水平均为 AECOPD 患者预后独立影响因素(P 均 <0.05);ROC 曲线显示,联合 2 类指标预测 AECOPD 患者预后的曲线下面积为 0.892;联合检测预后不佳患者的 30 d 生存率更低($P < 0.05$)。结论:AECOPD 患者 CT 肺血管定量指标与气道免疫炎症反应密切相关,且联合检测对患者预后具有预测价值。

关键词 慢性阻塞性肺疾病急性加重期; CT 肺血管定量; 肺动脉; 气道; 免疫炎症反应; 预后

中图分类号 R563

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzz20240409

Relationship between CT pulmonary blood vessel quantitative index and airway immunoinflammatory response in AECOPD patients and its prognostic value analysis ZHANG Nan, YANG Xiao-feng, WANG Xiu-zhong, HUANG Lin-lin. Shijiazhuang People's Hospital, Hebei Shijiazhuang 050000, China

Corresponding author: ZHANG Nan, E-mail: 411272500@qq.com

Abstract Objective: To explore the relationship between CT pulmonary vascular quantitative indicators and the airway immune inflammatory response in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) and its prognostic value. Methods: In total, 96 AECOPD patients in our hospital from January 2020 to January 2021 were selected as the research objects. The patients were divided into groups according to the 30-day prognosis: death group ($n = 17$) and survival group ($n = 79$). CT pulmonary vascular quantitative indicators in patients with different prognosis [main pulmonary artery diameter (mPAD), left pulmonary artery diameter (LPAD), right pulmonary artery diameter (RPAD), ascending aorta diameter (AAD), sagittal mPAD, coronal mPAD, axial Oblique mPAD, diameter ratio of main pulmonary artery to ascending aorta (rPA)], airway immune inflammatory response index [tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-8 (IL-8), interferon- γ (IFN- γ), IL-4] were compared. The correlation between CT pulmonary vascular quantitative indicators and airway immune inflammatory response indicators, CT pulmonary vascular quantitative indicators, airway immune inflammatory response indicators and AECOPD was analyzed. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn, the predictive value of CT pulmonary vascular quantitative indicators and airway immune inflammatory response indicators and their combined detection in the prognosis of AECOPD patients was evaluated. Results: The mPAD, axial oblique mPAD, coronal mPAD, sagittal mPAD, RPAD, LPAD, AAD, rPA, TNF- α , IL-8, IL-4 levels in the death group were significantly higher than those in the survival group, and IFN- γ levels were significantly lower in the survival group than in the death group ($P < 0.05$). The mPAD, axial oblique mPAD, coronal mPAD, sagittal mPAD, RPAD, LPAD, AAD, rPA were positively correlated with TNF- α , IL-8, IL-4 levels in AECOPD patients, and negatively correlated with IFN- γ levels ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that mPAD, axial oblique mPAD, coronal mPAD, sagittal mPAD, RPAD,

LPAD, AAD, the levels of rPA, TNF- α , IL-8, IL-4, and IFN- γ were all independent factors affecting the prognosis of AE-COPD patients ($P < 0.05$). The combined predictive value of CT pulmonary vascular quantitative indicators and airway immune inflammatory response indicators for the prognosis of AECOPD patients had an AUC of 0.892. The 30-day survival rate of patients with poor prognosis evaluated by joint testing is lower. Conclusion: CT pulmonary vascular quantitative indicators of AECOPD patients are closely related to airway immune inflammatory response, and clinical detection of CT pulmonary vascular quantitative indicators and airway immune inflammatory indicators can predict the prognosis of patients and guide the formulation of clinical diagnosis and treatment plans.

Key words AECOPD; CT pulmonary vascular quantification; Pulmonary artery; Airway; Immunoinflammatory reaction; Prognosis

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)以不完全可逆气道重塑及气流受限为基本特征^[1,2]。COPD 急性加重(acute exacerbation of COPD, AECOPD)表现为气流受限加重、肺功能进一步恶化,严重者会引发多种危重并发症并危及生命^[3]。细菌感染是导致 AECOPD 的重要诱因, AECOPD 病程中免疫应答紊乱会增加细菌感染风险,而细菌感染后炎症反应过度激活会增加多器官功能障碍和死亡风险。肺动脉高压为 AECOPD 患者死亡率的重要预测指标,而肺血管重塑是肺气优势型 AECOPD 肺动脉高压的重要病理机制。随着高分辨率 CT(high resolution CT, HRCT)的发展,小单位肺气肿、外周血管及亚段支气管测量成为可能。有研究推荐 CT 定量的主肺动脉直径用以测量肺大血管,为 AECOPD 肺血管重塑提供了新的评估方法^[4]。本研究分析 CT 肺血管定量指标与 AECOPD 患者气道免疫炎症性反应的关系,并探讨其预测预后的价值,旨在为临床诊疗提供依据。

资料与方法

1. 一般资料:选取 2020 年 1 月 1 日-2021 年 1 月 1 日石家庄市人民医院 96 例 AECOPD 患者,根据患者 30 d 预后,分为死亡组 17 例与生存组 79 例。其中死亡组男 10 例,女 7 例,年龄 58 ~ 77 岁,平均年龄(67.6 ± 4.8)岁;合并冠心病 5 例,高血压 3 例;生存组男 50 例,女 29 例,年龄 57 ~ 78 岁,平均年龄(68.5 ± 5.3)岁;合并冠心病 23 例,高血压 14 例。2 组年龄、性别、合并症等资料比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。

纳入标准:①符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》中相关诊断标准^[5],且为急性加重期;②纳入研究前 1 个月内无手术疾病史;③年龄 18 ~ 80 岁;④肺动脉平均压 20 ~ 30 mmHg,右心室射血分数

50% ~ 75%;⑤血液指标检测、CT 肺血管定量测量均于入院后第 2 天进行,临床资料详细完整。排除标准:①酗酒史或药物滥用史者;②伴有其他脏器感染或严重原发疾病者,如慢性肾衰竭、严重心脑血管意外等疾病;③纳入研究前 2 周内接受抗生素或免疫抑制剂治疗者;④合并恶性肿瘤者。本研究经医院医学伦理委员会审核批准(伦理批号:201909016),患者本人或家属均知晓并签署同意书。

2. CT 肺血管定量测量:取卧位,吸气相行 HRCT 扫描,管电流 300 mA,电压 120 kV;以 GE AW 4.3 工作站于纵隔窗进行测量,层厚 5 mm;主肺动脉直径(main pulmonary artery diameter, mPAD):主肺动脉分叉层面,经升主动脉中心垂直于主肺动脉长轴所作直线;左肺动脉直径(left pulmonary artery inner diameter, LPAD):左肺动脉最大层面,经左上肺静脉中心垂直于左肺动脉长轴所作直线;右肺动脉直径(right pulmonary artery diameter, RPAD):右肺动脉最大层面,经升主动脉中心垂直于右肺动脉长轴所作直线;升主动脉直径(ascending aorta dimension, AAD):左右肺动脉分叉层面,测量 AAD;轴位斜 mPAD:左肺动脉起点至升主动脉中线连线上测量肺动脉;矢状位 mPAD:矢状位主动脉长轴上最宽垂直线;冠状位 mPAD:冠状位主动脉长轴上最宽垂直线;计算主肺动脉与升主动脉直径比(main pulmonary artery diameter/descending aorta diameter ratio, rPA = mPAD/AAD)。CT 肺血管定量测量由 2 名呼吸科医师盲法完成,且测量须于 1 名放射科副主任医师指导下进行,取平均值为最终结果。

3. 免疫炎症指标测定:空腹抽取 5 mL 肘静脉血,以离心半径 16.5 cm, 3 000 转/min 离心 10 min,分离血清待检;以酶联免疫吸附法测定肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 、白细胞介素(IL)-8、干扰素(IFN)- γ 、IL-4 水平,试剂盒均购自上海西

唐公司,操作严格遵循试剂盒说明书进行。

4. 统计学分析:采用 SPSS 21.0 统计学软件。计量资料采取 Bartlett 方差齐性检验与夏皮罗-威尔克正态性检验,具备方差齐性且近似服从正态分布的以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料用百分数(%)表示,采用 χ^2 检验;Pearson 相关性分析 CT 肺血管定量指标与气道免疫炎性指标相关性;采用 Logistic 多因素回归模型分析以上 2 类指标与 AECOPD 患者预后的关系;绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线检验2类指标对 AECOPD 患者预后的预测价值,联合预测实施 Logistic 二元回归拟合,返回预测概率 logit(p),将其作为独立检验变量;绘制 Kaplan-Meier (KM)曲线,比较 ROC 联合诊断阴性与阳性患者生存情况。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. CT 肺血管定量指标与气道免疫炎性指标:死亡组患者 mPAD、轴位斜、冠状位、矢状位 mPAD、RPAD、LPAD、AAD、rPA、TNF- α 、IL-8、IL-4 水平高于

生存组,IFN- γ 水平低于生存组(P 均 < 0.05),见表 1、2。

2. CT 肺血管定量指标与气道免疫炎性指标相关性:AECOPD 患者 mPAD、轴位斜 mPAD、冠状位 mPAD、矢状位 mPAD、RPAD、LPAD、AAD、rPA 与 TNF- α 、IL-8、IL-4 水平呈正相关,与 IFN- γ 水平呈负相关(P 均 < 0.05),见表 3。

3. CT 肺血管定量指标、气道免疫炎性指标与预后的关系:以 AECOPD 患者预后为因变量(生存=0,死亡=1),将表 1 中差异有统计学意义的因素作为自变量,纳入 Logistic 回归分析,结果显示调整其他混在因素后,mPAD、轴位斜、冠状位、矢状位 mPAD、RPAD、LPAD、AAD、rPA、TNF- α 、IL-8、IL-4、IFN- γ 水平均为 AECOPD 患者预后独立影响因素(P 均 < 0.05),见表 4。

4. CT 肺血管定量指标、气道免疫炎性指标对预后的预测价值:以死亡组为阳性样本,生存组为阴性样本,绘制 ROC 曲线,应用 Logistic 二元回归拟合,结果显示各指标联合的曲线下面积(areas under the curve,AUC)为 0.892,见图 1、表 5。

表 1 2 组患者 CT 肺血管定量指标比较($\bar{x} \pm s$)

CT 肺血管定量指标	死亡组($n = 17$)	生存组($n = 79$)	t 值	P 值
mPAD(mm)	28.41 $\pm$ 9.02	22.17 $\pm$ 7.12	3.121	0.002
轴位斜 mPAD(mm)	33.16 $\pm$ 11.05	25.87 $\pm$ 8.21	3.113	0.003
冠状位 mPAD(mm)	31.06 $\pm$ 9.28	25.19 $\pm$ 8.07	2.649	0.010
矢状位 mPAD(mm)	33.29 $\pm$ 11.04	26.12 $\pm$ 8.24	3.054	0.003
RPAD(mm)	25.06 $\pm$ 8.02	18.26 $\pm$ 6.04	3.962	<0.001
LPAD(mm)	23.30 $\pm$ 7.56	17.12 $\pm$ 5.69	3.821	<0.001
AAD(mm)	40.26 $\pm$ 10.39	32.15 $\pm$ 9.28	3.200	0.002
rPA	0.91 $\pm$ 0.30	0.55 $\pm$ 0.17	6.792	<0.001

表 2 2 组患者气道免疫炎性反应指标比较($\bar{x} \pm s$)

气道免疫炎性反应指标	死亡组($n = 17$)	生存组($n = 79$)	t 值	P 值
TNF- α (ng/mL)	2.01 $\pm$ 0.42	1.68 $\pm$ 0.35	3.402	0.001
IL-8(pg/mL)	98.41 $\pm$ 30.12	80.12 $\pm$ 25.73	2.579	0.012
IFN- γ (ng/mL)	2.12 $\pm$ 0.35	2.89 $\pm$ 0.37	7.854	<0.001
IL-4(ng/L)	12.74 $\pm$ 3.59	9.68 $\pm$ 3.12	3.571	0.001

表 3 CT 肺血管定量指标与气道免疫炎性指标相关性

气道免疫炎性指标	r 值							
	mPAD	轴位斜 mPAD	冠状位 mPAD	矢状位 mPAD	RPAD	LPAD	AAD	rPA
TNF- α	0.632	0.619	0.620	0.618	0.594	0.598	0.601	0.674
IL-8	0.627	0.615	0.617	0.616	0.592	0.596	0.598	0.676
IFN- γ	-0.665	-0.632	-0.631	-0.627	-0.584	-0.587	-0.592	-0.599
IL-4	0.674	0.663	0.652	0.621	0.614	0.627	0.633	0.627

表 4 CT 肺血管定量指标、气道免疫炎症性指标与 AECOPD 患者预后的关系

因素	β 值	<i>S. E.</i> 值	<i>Wald</i> χ^2 值	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i> 值
mPAD	2.595	0.374	48.147	<0.05	13.398	9.274 ~ 19.356
轴位斜 mPAD	2.587	0.415	38.857	<0.05	13.289	8.651 ~ 20.413
冠状位 mPAD	2.517	0.427	34.758	<0.05	12.397	8.747 ~ 17.569
矢状位 mPAD	2.551	0.384	44.118	<0.05	12.815	8.528 ~ 19.256
RPAD	2.523	0.389	42.050	<0.05	12.460	8.794 ~ 17.654
LPAD	2.621	0.410	40.880	<0.05	13.755	9.026 ~ 20.963
AAD	2.632	0.420	39.262	<0.05	13.897	9.137 ~ 21.138
rPA	2.541	0.427	35.419	<0.05	12.695	8.125 ~ 19.857
TNF- α	2.346	0.394	35.462	<0.05	10.447	7.145 ~ 15.274
IL-8	2.459	0.415	35.103	<0.05	11.690	8.026 ~ 17.028
IFN- γ	-0.665	0.127	27.408	<0.05	0.514	0.349 ~ 0.758
IL-4	2.367	0.398	35.372	<0.05	10.666	7.451 ~ 15.269

注:CT 肺血管定量指标、气道免疫炎症性反应指标均以平均数为界,≤平均数 = 1, > 平均数 = 2

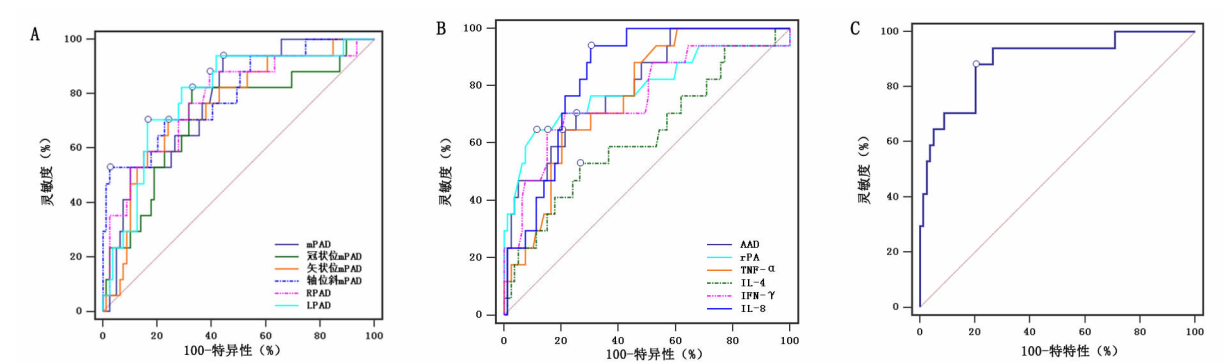


图 1 ROC 曲线(A mPAD、RPAD、LPAD 预测 COPD 患者预后的 ROC 曲线;B AAD、rPA、TNF- α 、IL-8、IL-4、IFN- γ 预测 COPD 患者预后的 ROC 曲线;C CT 肺血管定量指标、气道免疫炎症性指标联合预测 COPD 患者预后的 ROC 曲线)

表 5 CT 肺血管定量指标、气道免疫炎症性指标对 AECOPD 患者预后的预测价值

指标	<i>AUC</i>	95% <i>CI</i>	<i>Z</i> 值	<i>P</i> 值	截断值	灵敏度	特异性
mPAD	0.778	0.670 ~ 0.887	5.033	<0.001	>23.36 mm	94.12	55.70
轴位斜 mPAD	0.802	0.678 ~ 0.926	4.761	<0.001	>40.18 mm	52.94	97.47
冠状位 mPAD	0.717	0.572 ~ 0.862	2.934	<0.001	>28.78 mm	82.35	67.09
矢状位 mPAD	0.754	0.628 ~ 0.879	3.954	<0.001	>33.74 mm	70.59	75.95
RPAD	0.778	0.647 ~ 0.908	4.166	<0.001	>20.5 mm	88.24	60.76
LPAD	0.796	0.680 ~ 0.912	4.991	<0.001	>22.19 mm	70.59	83.54
AAD	0.800	0.688 ~ 0.911	5.258	<0.001	>36.21 mm	70.59	74.68
rPA	0.791	0.644 ~ 0.937	3.886	<0.001	>0.72	64.71	88.61
TNF- α	0.766	0.657 ~ 0.875	4.792	<0.001	>1.9 ng/mL	64.71	79.75
IL-8	0.838	0.756 ~ 0.920	8.069	<0.001	>86.9 pg/mL	94.12	69.62
IFN- γ	0.761	0.617 ~ 0.905	3.550	<0.001	≤2.43 ng/mL	64.71	84.81
IL-4	0.626	0.468 ~ 0.783	1.566	<0.001	>12.44 ng/L	52.94	73.42
联合预测	0.892	0.801 ~ 0.983	8.456	<0.001	/	88.24	79.75

5. 生存曲线:参考 ROC 曲线,联合预测阳性患者 30 d 生存率 48.39% (15/31) 低于阴性患者 98.46% (64/65, $P < 0.05$),见图 2。

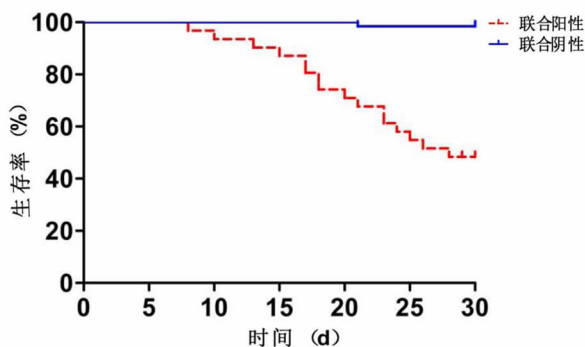


图2 生存曲线比较

讨论

研究显示,肺血管重塑是严重肺气肿肺动脉高压最重要因素^[6]。肺动脉直径的改变被认为是肺血管改变的标志^[7]。采用 CT 定量测量主肺动脉直径为 COPD 患者肺血管重塑提供了新的评估方法。相关文献推荐经 HRCT 多平面重建测量 COPD 患者亚段及亚亚段肺血管直径来评价 COPD 患者肺血管^[8]。本研究中死亡组患者 mPAD、轴位斜 mPAD、冠状位 mPAD、矢状位 mPAD、RPAD、LPAD、AAD、rPA 高于生存组,提示 CT 肺血管定量与 AECOPD 患者预后有关。分析原因,可能是由于肺动脉直径随肺气肿加重而逐渐增加,AECOPD 时肺气肿破坏伴随血管改变可引发肺动脉高压,而肺动脉高压为 AECOPD 死亡率的重要预测指标^[9,10]。

AECOPD 发病机制尚未完全明确,可能与炎症反应、免疫功能异常等有关^[11,12]。AECOPD 典型特征为气道炎症,即 TNF- α 、IL-8 等炎症因子参与气道炎症反应;同时免疫功能异常下降导致患者肺功能不断恶化,加剧病情进展。TNF- α 、IL-8 是由单核/巨噬细胞分泌的单核因子,是可调节 T、B 淋巴细胞成熟分化的激素样分子,在炎症反应、免疫调节中发挥重要作用。IL-8 可改变中性粒细胞表面受体表达,对中性粒细胞、嗜碱细胞、T 淋巴细胞具有趋化作用,可引起中性粒细胞迁移,且不被血清灭活,可在局部累积发挥持续作用,在呼吸道活化并释放过氧化物和各种酶,参与气管内炎症反应过程,造成组织损伤^[13]。TNF- α 通过连接不同细胞膜上的膜受体而发挥多种功能,可促使上皮细胞细胞间粘附分子-1 过度表达,增强内皮与中性粒细胞粘附力,致使中性粒细胞粘附于血管内皮细胞上,进而附壁游

出,并在趋化因子作用下逐步移至气道,从而启动炎症性反应。Th1/Th2 作用失衡为 AECOPD 免疫炎症的发病机制之一^[14]。正常机体内,Th1、Th2 细胞同源且交互调节,可平衡发挥免疫作用。在 AECOPD 患者体内,Th2 合成释放的 IL-4 在血清中浓度上升,且抑制 Th1 细胞分泌的 IFN- γ ,故而血清中 IFN- γ 浓度下降^[15]。本研究中死亡组患者 TNF- α 、IL-8、IL-4 水平高于生存组,IFN- γ 水平低于生存组 (P 均 < 0.05),说明免疫炎症因子 TNF- α 、IL-8、IL-4、IFN- γ 水平与 AECOPD 患者预后有关。本研究证实 CT 肺血管定量指标及 TNF- α 、IL-8、IL-4、IFN- γ 水平均为 AECOPD 患者预后影响因素。

本文中 AECOPD 患者 mPAD、轴位斜 mPAD、冠状位 mPAD、矢状位 mPAD、RPAD、LPAD、AAD、rPA 与 TNF- α 、IL-8、IL-4 水平呈正相关,与 IFN- γ 水平呈负相关 (P 均 < 0.05),提示 CT 肺血管定量指标与气道免疫炎症性反应有关。分析原因,可能是由于 TNF- α 、IL-8 等炎症因子大量释放,促使白三烯、血小板激活因子合成,引发气道炎症,致使气道处于高反应状态,此外,二者还可增加 T 细胞活动,致使 Th1/Th2 失衡,IL-4 水平升高,IFN- γ 水平下降,影响机体免疫功能,加重炎症反应,促进 AECOPD 急性加重期病情进展,进而影响患者预后。本研究中 ROC 曲线发现 CT 肺血管定量指标、气道免疫炎症性指标联合对 AECOPD 预测价值最大。本研究样本量较小,且未对不同分型(支气管炎型、肺气肿)患者 CT 肺血管定量指标进行对比,还需临床扩大样本量,做进一步证实。

参考文献

- 1 Duffy SP, Criner GJ. Chronic obstructive pulmonary disease: evaluation and management [J]. Med Clin North Am, 2019, 103(3): 453-461.
- 2 Riley CM, Scirba FC. Diagnosis and outpatient management of chronic obstructive pulmonary disease: a review [J]. JAMA, 2019, 321(8): 786-797.
- 3 Sakao S. Chronic obstructive pulmonary disease and the early stage of cor pulmonale: A perspective in treatment with pulmonary arterial hypertension-approved drugs [J]. Respir Investig, 2019, 57(4): 325-329.
- 4 吴玲秀,雷新军,张永平,等.慢性阻塞性肺疾病肺功能与 CT 扫描容积定量参数指标的相关性分析[J].医学影像学杂志,2019, 29(8): 1429-1432.
- 5 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组,中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会.慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021 年修订版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(3): 170-205.

(下转第 365 页)

男性 KS 治疗的关键是早期诊断,尽早给予激素替代治疗,可最大限度地缓解临床症状,促进第二性征发育,并获得生育能力。目前主要有以下 3 种治疗方案:①性激素替代治疗:男性给予雄激素替代治疗,适用于暂无生育需求的患者,能够促进第二性征发育,维持正常性功能,提高骨密度,预防骨质疏松,但不能使患者获得生育能力。②HCG/HMG 联合治疗:HCG 可模拟 LH 对睾丸间质细胞产生刺激作用,促进睾丸分泌睾酮;HMG 含有 FSH 和 LH 成分,对启动生精过程起到促进作用,加速精子的生成。该联合治疗适用于有生育需求的患者,能够促进睾丸发育,刺激精子生成,恢复生育能力。③GnRH 脉冲泵治疗:GnRH 脉冲泵是最理想、最符合“下丘脑-垂体-性腺轴”生理调节机制的方法^[14]。脉冲泵通过定时定量地将外源性 GnRH 类似物脉冲式输入皮下,且其脉冲频率和幅度是可以调节的,完全模拟了 GnRH 的脉冲释放,使患者第二性征发育,诱导生精,并获得生育能力。但 GnRH 脉冲泵的给药方式较为繁琐,治疗的依从性较差。随着基因技术和分子生物学技术的不断进步,人们对 KS 致病基因的发现不断完善,将会更全面了解其发病机制,为其治疗开辟新的道路^[15]。

参 考 文 献

1 Xia J,Luo X,Zhang X,et al. Two females presenting primary amenorrhea diagnosed with Kallmann syndrome caused by novel FGFR1 variants [J]. J Obstet Gynaecol Res,2021,47(10):3727-3731.

2 唐怡璐,张倩文,王依柔,等. Kallmann 综合征临床特点及基因型分析[J]. 临床儿科杂志, 2023,41(7):537-542.

3 Stamou MI, Georgopoulos NA. Kallmann syndrome: phenotype and genotype of hypogonadotropic hypogonadism [J]. Metabolism, 2017, 86:124-134.

4 Wang Y,Qin M,Fan L,et al. Correlation analysis ofgenotypes and phenotypes in Chinese male pediatric patientswith congenital hypogonadotropic

hypogonadism [J]. Front Endocrinol (Lausanne),2022,13:846801.

5 Legouis R,Hardelin JP,Levilliers J,et al. The candidate gene for the X-linked Kallmann syndrome encodes a protein related to adhesion molecules[J]. Cell,1991,67(2):423-435.

6 付超,冯征. Kallmann 综合征分子遗传学研究进展[J]. 中华男科学杂志,2011,17(4):361-365.

7 Dode C,Levilliers J,Dupont JM, et al. Loss-of-function mutations in FGFR1 cause autosomal dominant Kallmann syndrome[J]. Nat Genet, 2003,33(4):463-465.

8 Dode C,Teixeira L,Levilliers J,et al. Kallmann syndrome; mutations in the genes encoding prokineticin-2 and prokineticin receptor-2[J]. Plos Genet,2006,2(10):e175.

9 Semple RK,Topaloglu AK. The recent genetics of hypogonadotrophic hypogonadism - novel insights and new questions [J]. Clin Endocrinol,2010,72(4):427-435.

10 Cohen E,Maghnie M,Collo N,et al. Contribution of LHX4 mutations to pituitary deficits in a cohort of 417 unrelated patients[J]. J Clin Endocr Metab,2017,102(1):290-301.

11 Shen YR,Wang HY,Kuo YC,et al. SEPT12 phosphorylation results in loss of the septin ring/sperm annulus,defective sperm motility and poor male fertility[J]. Plos Genet,2017,13(3):e1006631.

12 中华医学会内分泌学会性腺学组. 特发性低促性腺激素性性腺功能减退症诊治专家共识[J]. 中华内科杂志,2015,54(8):739-744.

13 Dode C, Hardelin JP. Kallmann syndrome [J]. Eur JHum Genet, 2009,17(2):139-146.

14 孙首悦,王卫庆,蒋怡然,等. 微量泵脉冲输注戈那瑞林治疗特发性低促性腺激素性性腺功能减退症[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2011,27(8):654-658.

15 郝丽君,崔英霞. Kallmann 综合征的研究进展[J]. 中华男科学杂志,2006,12(7):647-649.

(2022-09-30 收稿 2024-05-25 修回)

(上接第 331 页)

6 Kaleem M,Kaushley A,Agrawal V,et al. Effect of ivabradine on heart rate, functional capacity and pulmonary artery pressure in patients of COPD with cor pulmonale[J]. Indian Heart J, 2021, 73(3):369-371.

7 周凡,周哲慧,沈夏平,等. 高分辨胸部 CT 定量分析对哮喘-慢阻肺重叠的应用研究[J]. 临床肺科杂志,2020,25(11):1641-1647,1654.

8 马海峰,王晓慧,梁超楠,等. 慢阻肺患者 HRCT 肺气肿定量分析与疾病严重程度的相关性研究[J]. 四川医学,2021,42(5):463-467.

9 陈海华,庄兰妹,季志娟,等. 慢阻肺引发肺动脉高压预后评价与 ET-1、H₂S、NO 的相关性研究[J]. 标记免疫分析与临床,2019,26(4):607-611,624.

10 曹秀丽,焦建华,张智慧,等. 慢阻肺并发肺动脉高压患者血清 CRP、IL-6 和 TLR4 的差异表达及相关性分析[J]. 标记免疫分析与临床,2019,26(4):645-649.

11 Lee AHY,Snowden CP,Hopkinson NS,et al. Pre-operative optimisation for chronic obstructive pulmonary disease;a narrative review[J]. Anaesthesia,202,76(5):681-694.

12 Cavallazzi R,Ramirez J. Community-acquired pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Curr Opin Infect Dis, 2020, 33(2):173-181.

13 张朝杰,尚会娜,孙广信. 慢性阻塞性肺疾病患者血清 TNF-α, IL-8 及 VEGF 水平变化及其与呼吸功能的相关性[J]. 临床医学, 2020,40(7):4-6.

14 汪鑫,罗壮,郑圆圆,等. 慢性阻塞性肺疾病患者血清 IL-33, IFN-γ 表达与 Th1/Th2 平衡失调[J]. 中国临床研究,2019,32(5):624-626.

15 李艳霞,柴燕玲. γ 干扰素和白介素-4 的特点及其在慢性阻塞性肺疾病发病过程中的作用 [J]. 临床肺科杂志,2019,24(6):1139-1143.

(2021-12-16 收稿 2024-04-20 修回)