

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.05.006
文章编号: 1005-8982 (2022) 05-0032-06

呼吸系统疾病专题·论著

特发性肺纤维化患者血清热休克蛋白47和血管内皮生长因子的动态变化及其临床意义

刘佳育¹, 张群², 徐伟³

(1.天津市胸科医院 呼吸与危重症医学科, 天津 300051; 2.吉林大学第二医院 急诊与重症医学科, 吉林 长春 130041; 3.吉林大学第二医院 呼吸与危重症学科, 吉林 长春 130041)

摘要: **目的** 探讨特发性肺纤维化(IPF)患者血清热休克蛋白47(HSP47)和血管内皮生长因子(VEGF)的动态变化及其临床意义。**方法** 选取2017年1月—2019年8月天津市胸科医院收治的加重期IPF患者、稳定期IPF患者及同期该院体检的健康者共141例为研究对象, 分别纳入加重期组、稳定期组及健康对照组, 每组47例。采用酶联免疫吸附试验检测各组血清HSP47、VEGF水平及肺功能, 采用高分辨率CT(HRCT)评分法评价各组肺纤维化程度, 分析血清HSP47、VEGF、肺功能及HRCT评分之间的相关性。**结果** 加重期组、稳定期组及健康对照组的血清HSP47、VEGF水平比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 加重期组血清HSP47、VEGF水平高于稳定期组, 稳定期组高于健康对照组; 加重期组动脉血二氧化碳分压(PaCO_2)、HRCT评分高于稳定期组 ($P < 0.05$); 加重期组动脉血氧分压(PaO_2)水平低于稳定期组 ($P < 0.05$)。加重期组第1秒用力呼气容积(FEV_1)、用力肺活量(FVC)、第1秒用力呼气容积占用力肺活量比值($\text{FEV}_1\%$)、一氧化碳弥散量占预计值百分比($\text{DLCO}\%$ pred)低于稳定期组。Pearson相关性分析显示, HSP47与 FEV_1 、FVC、 $\text{FEV}_1\%$ 、 $\text{DLCO}\%$ pred、 PaO_2 呈负相关 ($r = -0.735, -0.579, -0.612, -0.642$ 和 -0.636 , 均 $P < 0.05$), 与 PaCO_2 、HRCT评分呈正相关 ($r = 0.683$ 和 0.517 , 均 $P < 0.05$); VEGF与 FEV_1 、FVC、 $\text{FEV}_1\%$ 、 $\text{DLCO}\%$ pred、 PaO_2 呈负相关 ($r = -0.757, -0.583, -0.644, -0.656$ 和 -0.663 , 均 $P < 0.05$), 与 PaCO_2 、HRCT评分呈正相关 ($r = 0.597$ 和 0.525 , 均 $P < 0.05$); HSP47与VEGF呈正相关 ($r = 0.685, P < 0.05$)。**结论** IPF患者血清HSP47、VEGF水平随着病情的加重而升高, 检测血清HSP47、VEGF水平有利于辅助评估IPF患者的病情。

关键词: 特发性肺纤维化; 热休克蛋白47; 血管内皮生长因子; 肺功能; HRCT评分

中图分类号: R563.9

文献标识码: A

Dynamic changes and clinical significance of serum heat shock protein 47 and vascular endothelial growth factor in patients with idiopathic pulmonary fibrosis

Jia-yu Liu¹, Qun Zhang², Wei Xu³

(1. Department of Respiratory and Critical Medicine, Tianjin Chest Hospital, Tianjin 300051, China; 2. Department of Emergency and Critical Medicine, The Second Hospital of Jilin University, Changchun, Jilin 130041, China; 3. Department of Respiratory and Critical Medicine, The Second Hospital of Jilin University, Changchun, Jilin 130041, China)

Abstract: Objective To explore the dynamic changes of serum HSP47 and VEGF in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and their clinical significance. **Methods** From January 2017 to August 2019, 47 patients with IPF in aggravating period (aggravating period group), 47 patients with IPF in stable period (stabilizing

收稿日期: 2021-09-06

[通信作者] 徐伟, E-mail: xuweiwmn@163.com

period group), and 47 healthy people (healthy control group), who were examined in our hospital in the same period, were selected as the study objects. Serum HSP47 and VEGF levels were determined with enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and lung function in each group was measured, the degree of pulmonary fibrosis in each group was evaluated with high resolution CT (HRCT), and the correlation between the serum HSP47 and VEGF levels, pulmonary function, and HRCT score were analyzed. **Results** The levels of HSP47 and VEGF in healthy control group, stable group, and aggravating group were compared, the differences were statistically significant through analysis of variance ($P < 0.05$). The serum HSP47 and VEGF levels in the aggravating stage group were higher than those in the stable stage group, and those in the stable stage group were higher than those in the healthy control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The partial pressure of carbon dioxide in artery (PaCO_2) and HRCT score in the aggravating stage group were higher than those in the stable stage group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The PaO_2 level in the aggravating group was lower than that in the stable group ($P < 0.05$). One second forced expiratory volume (FEV_1), forced vital capacity (FVC), one second forced expiratory volume to forced vital capacity ratio ($\text{FEV}_1\%$), carbon monoxide diffusion volume as a percentage of the predicted value ($\text{DLCO}\% \text{ pred}$) in the aggravating period group were lower than those in the stable period group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that HSP47 were negatively correlated with FEV_1 ($r = -0.735$), FVC ($r = -0.579$), $\text{FEV}_1\%$ ($r = -0.612$), $\text{DLCO}\% \text{ pred}$ ($r = -0.642$) and PaO_2 ($r = -0.636$) ($P < 0.05$), and positively correlated with the PaCO_2 ($r = 0.683$) and HRCT score ($r = 0.517$) ($P < 0.05$); VEGF were negatively correlated with FEV_1 ($r = -0.757$), FVC ($r = -0.583$), $\text{FEV}_1\%$ ($r = -0.644$), $\text{DLCO}\% \text{ pred}$ ($r = -0.656$), and PaO_2 ($r = -0.663$) ($P < 0.05$), and positively correlated with the PaCO_2 ($r = 0.597$) and HRCT score ($r = 0.525$) ($P < 0.05$); HSP47 was positively correlated with VEGF ($r = 0.685$, $P < 0.05$). **Conclusion** Serum HSP47 and VEGF in patients with IPF increased with the aggravation of the condition, and the detection of serum HSP47 and VEGF levels is helpful to assist in the assessment of the condition of patients with IPF.

Keywords: idiopathic pulmonary fibrosis; HSP47 heat-shock proteins; vascular endothelial growth factors; respiratory function tests; HRCT score

特发性肺纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 是一种特殊类型的慢性、进行性、纤维化性间质性肺疾病, 其发病原因尚不十分明确^[1-2]。该病的发病率较高, 好发于老年人群, 且预后差, 确诊后的中位生存期仅为 2~3 年^[3]。有研究^[4]指出: IPF 患者病情严重程度评估不精准是造成预后质量不佳的主要原因之一。因此, 探寻能够精准评估 IPF 病情的指标尤为必要。热休克蛋白 47 (heat shock protein 47, HSP47) 存在于内质网, 参与前胶原加工、折叠、合成及分泌过程, 是胶原特异性分子伴侣^[5]。肺纤维化的主要病理改变是细胞外基质合成增多, 而胶原蛋白是细胞外基质的重要成分, 因此推测 HSP47 参与了肺纤维化的过程, 但目前国内尚无可信度高的论证资料。血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 是一种高度特异性促血管内皮细胞生长因子, 有研究^[6-7]表明肺间质纤维化患者血清 VEGF 水平异常升高, 但缺乏血清 VEGF 评估 IPF 病情方面的研究。本文探讨 IPF 患者血清 HSP47 和 VEGF 的变化情况, 拟

探明其对 IPF 病情评估的意义, 以期为 IPF 的临床治疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 1 月—2019 年 8 月天津市胸科医院收治的加重期 IPF 患者、稳定期 IPF 患者及同期本院体检健康者共 141 例为研究对象, 分别纳入加重期组、稳定期组及健康对照组, 每组 47 例。加重期组: 男性 30 例, 女性 17 例; 年龄 49~79 岁, 平均 (61.26 ± 6.38) 岁; IPF 病程 3 个月~4 年, 平均 (12.16 ± 0.29) 个月; 有吸烟史者 16 例; 均存在一定程度的呼吸困难。稳定期组: 男性 32 例, 女性 15 例; 年龄 50~78 岁, 平均 (60.14 ± 6.03) 岁; IPF 病程 3 个月~5 年, 平均 (12.23 ± 0.32) 个月; 有吸烟史者 14 例。健康对照组: 男性 33 例, 女性 14 例; 年龄 46~79 岁, 平均 (59.34 ± 6.73) 岁; 有吸烟史者 15 例。3 组性别、年龄、吸烟史等一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 加重期组与稳定期

组IPF病程比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经医院医学伦理委员会审核批准,患者家属知情并签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①IPF患者均符合IPF的临床诊断标准^[8],经皮肺活体组织检查证实。②健康对照组经本院体格检查确诊身体健康,无可能影响本文相关检测指标的疾病。③所有对象临床资料完整。排除标准:①不能进行明确分期的IPF者。②近期服用过可能影响检测指标药物者。③未能完成本研究中所有检测项目者。加重期评价标准:①近期发生无法解释的呼吸困难加重;②影像学检查发现肺部浸润;③有低氧血症的客观证据。稳定期评价标准:明确诊断为IPF,但未出现加重期各指征。

1.3 方法

1.3.1 血标本采集处理 加重期组和稳定期组患者均于清晨空腹静卧采集肘静脉血4 mL,分2 mL分别装入含10%乙二胺四乙酸30 pL的试管中,迅速摇匀后,在4℃下以3 000 r/min离心10 min,离心半径8 cm,常规分离血浆留取血清保存于-20℃冰箱待测。健康对照组于体检当日采集血标本;IPF患者于入院当日采集血标本并进行肺功能指标测定,评价肺纤维化程度。

1.3.2 血清HSP47、VEGF水平检测 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测各组血清HSP47、VEGF水平。严格按照HSP47试剂盒(上海信裕科技有限公司),VEGF试剂盒(北京健平九星生物医药科技有限公司)说明书进行操作。

1.3.3 肺功能评价 采用美国森迪斯公司生产的Vmax 221v型肺功能仪检测患者的肺功能,操作严格执行厂家配套的操作标准说明。检测指标包括:第1秒用力呼气容积(FEV_1)、用力肺活量(FVC)及肺一氧化碳弥散量(DLCO),计算第1秒用力呼气容积占用力肺活量比值($FEV_1\%$)及一氧化碳弥散量占预计值百分比(DLCO%pred)。

1.3.4 肺纤维化程度评价 肺纤维化程度采用高分辨率CT(HRCT)扫描评价。患者取仰卧位,-600~800 HU扫描窗位,窗宽1 200~1 500 HU,取肺主动脉弓上沿、隆突及膈肌上1 cm,计算3个层面纤维

化占肺野面积的百分比;计算磨玻璃影、小叶间隔增厚、蜂窝状影累计范围进行评分,评分标准^[9]:0分未见异常,异常表现范围<25%评1分,异常范围25%~50%评2分,异常范围50%~75%评3分(不包括50%),异常范围>75%评4分。各肺间质改变评分之和为肺间质纤维化评分,评分越高纤维化越严重。

1.3.5 血气分析指标 待IPF患者保持静息0.5 h后,于动脉采血(尽可能采集桡动脉血,若患者因其他因素影响不能采集桡动脉,则可酌情采集其他部位动脉血)1 mL,置于抗凝试管中,采用气敏电极分别检测动脉血氧分压(PaO_2)和动脉血二氧化碳分压($PaCO_2$)。

1.4 统计学方法

数据分析采用SPSS 23.0统计软件。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,比较用 t 检验或单因素方差分析,进一步两两比较用LSD- t 检验;相关分析用Pearson法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组血清HSP47、VEGF、 PaO_2 、 $PaCO_2$ 及HRCT评分比较

3组血清HSP47、VEGF水平整体比较,经方差分析,差异有统计学意义($P<0.05$),加重期组高于稳定期组,稳定期组高于健康对照组;3组血清 PaO_2 、 $PaCO_2$ 及HRCT评分比较,差异有统计学意义($P<0.05$),加重期组 $PaCO_2$ 水平和HRCT评分高于稳定期组,而 PaO_2 低于稳定期组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 稳定期组与加重期组肺功能指标比较

稳定期组与加重期组 FEV_1 、FVC、 FEV_1/FVC 、DLCO等肺功能指标比较,差异有统计学意义($P<0.05$),加重期组低于稳定期组。见表2。

2.3 各检测指标的相关性分析

Pearson相关性分析显示,IPF患者血清HSP47、VEGF水平与 FEV_1 、FVC、 $FEV_1\%$ 、DLCO%pred、 PaO_2 呈负相关($P<0.05$),与 $PaCO_2$ 、HRCT评分呈正相关($P<0.05$);HSP47与VEGF呈正相关($P<0.05$)。见表3。

表1 3组血清HSP47、VEGF、PaO₂、PaCO₂及HRCT评分比较 (n=47, $\bar{x} \pm s$)

组别	HSP47/(ng/mL)	VEGF/(ng/L)	PaO ₂ /mmHg	PaCO ₂ /mmHg	HRCT评分
健康对照组	46.37 ± 9.62	108.27 ± 19.58	-	-	-
稳定期组	109.28 ± 7.95 ^①	335.26 ± 32.63 ^①	69.28 ± 9.64	33.63 ± 4.62	2.41 ± 0.85
加重期组	150.24 ± 11.26 ^{①②}	487.36 ± 25.17 ^{①②}	51.47 ± 5.74 ^②	37.72 ± 5.18 ^②	4.98 ± 0.82 ^②
F/t值	34.576	63.852	13.642	8.276	7.584
P值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注: ①与健康对照组比较, P<0.05; ②与稳定期组比较, P<0.05。

表2 两组IPF患者肺功能指标比较 (n=47, $\bar{x} \pm s$)

组别	FEV ₁ /L	FVC/L	FEV ₁ %	DLCO%pred
稳定期组	1.56 ± 0.15	2.35 ± 0.22	66.38 ± 9.57	56.78 ± 13.25
加重期组	1.05 ± 0.21	1.94 ± 0.78	54.12 ± 6.33	47.69 ± 11.27
t值	6.795	8.339	18.974	6.352
P值	0.000	0.000	0.000	0.000

表3 各检测指标间的相关性

指标	HSP47		VEGF	
	r值	P值	r值	P值
FEV ₁	-0.735	0.000	-0.757	0.000
FVC	-0.579	0.007	-0.583	0.005
FEV ₁ %	-0.612	0.006	-0.644	0.003
DLCO%pred	-0.642	0.004	-0.656	0.002
PaO ₂	-0.636	0.005	-0.663	0.003
PaCO ₂	0.683	0.002	0.597	0.006
HRCT评分	0.517	0.013	0.525	0.011
VEGF	0.685	0.001	-	-

3 讨论

IPF是一种常见且发展迅速的肺间质纤维化疾病,其病理特征与常见的间质性肺炎类似,表现为弥漫性肺泡炎、基质胶原异常聚集并取代正常肺组织细胞结构,纤维细胞病理性增生^[10]。目前IPF发病率呈上升趋势,该病病情进展迅速,严重者可导致心肺衰竭而死亡^[11]。由于IPF的发病机制尚不十分明确,临床治疗主要是缓解其临床症状,缺乏特异性药物,预后较差^[12]。因此,准确评估病情有助于指导临床治疗及改善预后。HRCT和肺部活检是目前临床诊断该病的主要手段,其中肺部活检属于创伤性检查手段,有潜在的手术风险,增加诊断难度,且操作不便,不适合用于早期诊

断和病情监测;而HRCT无法评估肺泡及毛细血管屏障损伤程度,且难以实现早期诊断和监测病情变化。临床急需探寻能够准确评估IPF病情的生物标志物。

HSP47具有两个潜在的N-糖基化位点,通常存在于内质网内,是一种分子量为47 kD的糖蛋白类蛋白,是前胶原的分子伴侣,参与胶原的合成过程,其表达水平影响胶原水平,是胶原成熟的必要条件^[13-14]。本研究结果显示,健康对照组血清HSP47水平低于稳定期组,稳定期组低于加重期组,表明IPF患者血清HSP47水平异常升高,且升高程度与病情分期有关,病情越重,HSP47水平越高。有研究^[15]表明,肺纤维化中肌成纤维细胞、部分巨噬细胞、Ⅱ型肺泡上皮细胞均表达HSP47。由

此可见,在肺纤维化的病理状态下,胶原的过度沉积会导致 HSP47 水平上调,肺组织被破坏后 HSP47 渗透到细胞外周血中,导致血清 HSP47 水平升高。目前国内虽然尚未见 IPF 患者血清 HSP47 水平变化的临床研究,但周永华等^[16]研究表明小鼠肝纤维组织中 HSP47 mRNA 表达水平上调,其参与纤维化过程。而林梦娇等^[17]研究表明 HSP47 在慢性缺氧所致心肌纤维化中起一定作用。VEGF 是血管通透性因子,广泛存在于血管内皮细胞,能促进血管内皮增生,增加血管通透性,在维持肺正常结构方面具有重要作用,其水平异常降低可导致肺气肿,而其水平异常升高则与纤维化有关^[18]。本研究结果显示,健康对照组血清 VEGF 水平低于稳定期组,稳定期组低于加重期组,表明 IPF 患者血清 VEGF 水平异常升高,且升高程度与纤维化程度呈正相关。在组织器官纤维化过程中,转化生长因子 β (Transforming growth factor- β , TGF- β) 是最重要的细胞因子,而 TGF- β 可通过 Smads 蛋白与缺氧诱导因子-1 共同作用 VEGF 的表达,造成肺纤维化患者血清 VEGF 水平升高。孙爱娟等^[18]研究表明,VEGF 在肺纤维化组织内呈阳性表达,与本研究具有一致性。

FEV₁、FVC、FEV₁%、DLCO%pred 是评价肺功能的有效指标,而肺功能可较为客观地反映患者肺纤维化的严重程度^[19]。HRCT 评分法是目前临床最常用的全肺纤维化严重程度评价方法^[20]。血气指标是判断机体是否缺氧及呼吸衰竭的指标。本研究中,FEV₁、FVC、FEV₁%、DLCO%pred、PaO₂ 加重期组低于稳定期组; PaCO₂、HRCT 评分加重期组高于稳定期组,表明 IPF 加重期患者存在肺功能降低、血气指标异常。相关性分析显示,IPF 患者血清 HSP47、VEGF 水平与 FEV₁、FVC、FEV₁%、PaO₂、DLCO%pred 呈负相关,与 PaCO₂、HRCT 评分呈正相关。提示血清 HSP47、VEGF 可能作为评估 IPF 患者病情严重程度的指标。HSP47 与 VEGF 呈正相关,提示 IPF 患者 HSP47 与 VEGF 存在相互影响,但具体机制尚不清楚。血清 HSP47 与 VEGF 与 IPF 的病情分期有关,可能参与了其发病及病情进展过程,由此推测血清 HSP47 与 VEGF 可以作为 IPF 临床诊断及病情评估的辅助指标,但未进一步分析其诊断及病情评估的具体效能,后续将采用

专题研究探讨血清 HSP47 与 VEGF 在 IPF 早期诊断及病情评估中的应用价值,以弥补本研究不足。

综上所述,IPF 患者血清 HSP47、VEGF 水平异常升高,血清 HSP47 水平与 VEGF 水平呈正相关,其升高程度与病情密切相关,检测血清 HSP47、VEGF 水平有利于辅助评估 IPF 患者的病情。

参 考 文 献 :

- [1] GLASPOLE I N, CHAPMAN S A, COOPER W A, et al. Health-related quality of life in idiopathic pulmonary fibrosis: data from the australian IPF registry[J]. *Respirology*, 2017, 22(5): 950-956.
- [2] MAMMARAPPALLIL J G, RANKINE L, WILD J M, et al. New developments in imaging idiopathic pulmonary fibrosis with hyperpolarized xenon magnetic resonance imaging[J]. *J Thorac Imaging*, 2019, 34(2): 136-150.
- [3] O'DWYER D N, HABIEL D, HOGABOAM C. Host-microbial interactions: idiopathic pulmonary fibrosis in technicolor[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195(12): 1554-1556.
- [4] MARTINEZ F J, FLAHERTY K R. Comprehensive and individualized patient care in idiopathic pulmonary fibrosis: refining approaches to diagnosis, prognosis and treatment[J]. *Chest*, 2017, 151(5): 1173-1174.
- [5] MORI K, TOIYAMA Y, OTAKE K, et al. Proteomics analysis of differential protein expression identifies heat shock protein 47 as a predictive marker for lymph node metastasis in patients with colorectal cancer[J]. *Int J Cancer*, 2017, 140(6): 1425-1435.
- [6] 田雨, 李长毅. 肺间质纤维化合并肺气肿患者血清相关因子的变化[J]. *临床肺科杂志*, 2018, 23(4): 725-727.
- [7] 齐冰, 孙蔚. 肺间质纤维化并发肺气肿病人血清 TGF- β 、VEGF 和 IGF-I 作用、意义及与吸烟相关性研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2015, 30(6): 109-112.
- [8] 美国胸科学会, 欧洲呼吸学会, 日本呼吸学会, 等. 特发性肺纤维化诊治循证指南(摘译本)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2011, 34(7): 486-494.
- [9] RAGHU G, COLLARD H R, EGAN J J, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(6): 788-824.
- [10] 申严, 卓宋明, 庄虹, 等. 小剂量阿奇霉素联合吸入布地奈德和 N-乙酰半胱氨酸治疗特发性肺纤维化的临床疗效分析[J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15(5): 905-908.
- [11] WIN T, SCREATON N J, PORTER J C, et al. Pulmonary ¹⁸F-FDG uptake helps refine current risk stratification in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 45(1): 1-10.
- [12] 陈永春, 王天轶. 特发性肺纤维化发病机制及治疗研究现状[J]. *临床误诊误治*, 2017, 30(8): 105-109.
- [13] ZHAO Y M, DANG Z S, XU S, et al. Heat shock protein 47 effects on hepatic stellate cell-associated receptors in hepatic

- fibrosis of *Schistosoma japonicum*-infected mice[J]. *Biol Chem*, 2017, 398(12): 1357-1366.
- [14] SONG X X, LIAO Z S, ZHOU C C, et al. HSP47 is associated with the prognosis of laryngeal squamous cell carcinoma by inhibiting cell viability and invasion and promoting apoptosis[J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(4): 2444-2452.
- [15] 邓菊红,陶然,焦云桃,等.热休克蛋白47在日本血吸虫病肝纤维化病程的动态变化[J].*传染病信息*, 2017, 30(3): 156-160.
- [16] 周永华,徐辰,杨莹莹,等.青蒿琥酯对日本血吸虫诱导的早期肝纤维化小鼠热休克蛋白47表达影响的研究[J].*中国寄生虫学与寄生虫病杂志*, 2019, 37(2): 115-120.
- [17] 林梦娇,田倪妮,魏玲,等.慢性缺氧大鼠心肌HSP47 mRNA的表达及其与PICP和PIIINP含量的相关性研究[J].*中华老年多器官疾病杂志*, 2017, 16(4): 288-292.
- [18] 孙爱娟,王中轩,聂运娟,等.VEGF在肺纤维化肺组织内的表达及其作用研究[J].*蚌埠医学院学报*, 2018, 43(10): 1309-1313.
- [19] 史卫卫,刘璐,李玫,等.吸烟对慢性阻塞性肺疾病患者肺功能及生活质量的影响[J].*河北医药*, 2018, 40(12): 1856-1858.
- [20] 李海兰,刘建滨,刘华平,等.CT肺容积参数与肺功能、临床严重程度在结缔组织相关性肺间质病变分组中的相关性研究[J].*临床放射学杂志*, 2019, 38(2): 244-250.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 刘佳育,张群,徐伟.特发性肺纤维化患者血清热休克蛋白47和血管内皮生长因子的动态变化及其临床意义[J].*中国现代医学杂志*, 2022, 32(5): 32-37.

Cite this article as: LIU J Y, ZHANG Q, XU W. Dynamic changes and clinical significance of serum heat shock protein 47 and vascular endothelial growth factor in patients with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2022, 32(5): 32-37.