

doi: 10.3969/j.issn.1002-7386.2023.08.023

· 论著 ·

多环芳烃相关代谢酶 CYP1A1 和 GSTP1 基因多态性与不良孕产史的关系

陈立霞 李燕 岳婷 史建林 宋瑶 刘璇 李淑荣

【摘要】 目的 分析多环芳烃细胞色素 P450 1A1 (CYP1A1)、谷胱甘肽转移酶 P1 (GSTP1) 代谢酶基因多态性与不良孕产史的关联。方法 回顾性研究 2018 年 1 月至 2020 年 1 月接诊的 618 例有不良孕产史的孕产妇,将其设为作为研究组,选定同期 600 例健康孕产妇作为健康组,对比 2 组 CYP1A1、GSTP1 基因多态性,对比 2 组孕前体质量指数 (BMI)、不良孕产史次数、是否服用叶酸、是否存在有害因素接触史、有无妊高症、妊娠糖尿病, Logistic 回归分析不良孕产史传统影响因素与 CYP1A1、GSTP1 基因多态性的关系。结果 CYP1A1 MspI 基因型 GG 比例研究组 (80.26%) 高于健康组 (54.50%), CYP1A1 MspI 基因频率分布 2 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 95% CI: 0.738~0.938)。研究组 GSTP1 SnaBI 基因型 GG 比例 (52.43%) 高于健康组 (44.33%) 2 组 GSTP1 MspI 基因频率分布对比, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 95% CI: 0.744~0.928)。Logistic 回归分析不良孕产史的独立危险因素是 CYP1A1、GSTP1 基因多态性 ($P < 0.05$) 以无序多分类反应变量分析, 孕前 BMI、不良孕产史次数、叶酸服用史、有害因素接触史与 CYP1A1、GSTP1 基因多态性无相关性 ($P > 0.05$), CYP1A1、GSTP1 基因多态性会增加妊娠期高血压综合征、妊娠糖尿病发生风险, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 CYP1A1、GSTP1 基因多态性是不良孕产史的易感因素, 也是妊高症、妊娠糖尿病的危险因素。

【关键词】 细胞色素 P4501A1; 谷胱甘肽转移酶 P1; 基因多态性; 不良孕产史

【中图分类号】 R 714.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1002-7386(2023)08-1218-04

Correlation between polycyclic aromatic hydrocarbon-related metabolic enzymes CYP1A1 and GSTP1 gene polymorphisms with the adverse pregnancy history CHEN Lixia, LI Yan, YUE Ting, et al. Department of Family Planning Zhangjiakou Maternal and Child Health Hospital Hebei Zhangjiakou 075000 China

【Abstract】 Objective To analyze the correlation between polycyclic aromatic hydrocarbon-related metabolic enzymes cytochrome P450 1A1 (CYP1A1) and Glutathione S-transferase P1 (GSTP1) and gene polymorphisms with the adverse pregnancy history. **Methods** It was a retrospective study involving 618 pregnant women with a adverse pregnancy history in our hospital from January 2018 to January 2020, which were enrolled in the research group. During the same period, 600 healthy pregnant women were enrolled in the healthy group. CYP1A1 and GSTP1 gene polymorphisms, pre-pregnancy body mass index (BMI), the number of adverse pregnancy history, use of folic acid, history of exposure to harmful factors, pregnancy-induced hypertension and gestational diabetes were compared between the two groups. Logistic regression analysis was performed to identify the correlation between traditional influencing factors for adverse pregnancy history with CYP1A1 and GSTP1 gene polymorphisms. **Results** The proportions of the GG genotype of CYP1A1 MspI (80.26% vs 54.50%, 95% CI: 0.738-0.938, $P < 0.05$) and GG genotype of GSTP1 SnaBI (52.43% vs 44.33%, 95% CI: 0.744-0.928, $P < 0.05$) in the research group were significantly higher than those of healthy group. Logistic regression analysis showed that CYP1A1 and GSTP1 gene polymorphisms were the independent risk factors for the adverse pregnancy history ($P < 0.05$). Multinomial logistic regression analysis showed that pre-pregnancy BMI, number of adverse pregnancy history, use of folic acid, and history of exposure to harmful factors were not correlated with CYP1A1 and GSTP1 gene polymorphisms ($P > 0.05$). CYP1A1 and GSTP1 gene polymorphisms significantly increased the risks of pregnancy-induced hypertension and gestational diabetes ($P < 0.05$). **Conclusion** CYP1A1 and GSTP1 gene polymorphisms are susceptibility factors for adverse pregnancy history, which are also risk factors for pregnancy-induced hypertension and gestational diabetes.

【Key words】 cytochrome P450 1A1; glutathione transferase P1; gene polymorphism; adverse pregnancy history

近年来,有关遗传基因、环境化学物质暴露与不良孕产史的关系逐渐受到了诸多学者的关注,成为当前临床研究的重点、热点之一^[1,2]。多环芳烃普遍存在于大自然环境中的有机污染物,是木材、石油、煤等有机化合物不完全燃烧的产物,具有较强的致癌性、致畸

性,生物降解难度较大^[3,4]。临床有研究证实:子宫肌瘤的发生、发展与多环芳烃暴露存在密切相关性^[5]。基于此,本文回顾性分析 2018 年 1 月至 2020 年 1 月张家口地区妇幼保健院生产的 618 例有不良孕产史的孕产妇,目的在于探究不良孕产史与谷胱甘肽转移酶 P1 (GSTP1)、细胞色素 P450 1A1

作者单位: 075000 河北省张家口市妇幼保健院计划生育科

(CYP1A1) 的关系 报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 医院伦理委员会已审批,回顾性选取 2018 年 1 月至 2020 年 1 月张家口地区妇幼保健院生产的 618 例有不良孕产史的孕产妇作为研究组,选定同期本院接诊的 600 例健康孕妇作为健康组,研究组:年龄 23~40 岁,平均(31.52±4.04)岁;孕周 12~32 周,平均(22.82±3.04)周。健康组:年龄 25~39 岁,平均(31.66±4.12)岁;孕周 14~30 周,平均(22.79±3.09)周。2 组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)研究组胚胎停育或自然流产次数>2 次,有染色体畸形生育史或先心病、唇腭裂、神经管畸形等胎儿畸形生育史;(2)年龄 20~40 岁;(3)有再生育需求;(4)精神、意识均正常,可配合医生完成本研究。排除标准:(1)合并全身严重感染性疾病者;(2)孕前患有贫血、心血管系统疾病、糖尿病等疾病者。(3)同期参与其他研究者;(4)合并自身免疫性疾病者;(5)肾、肝等脏器功能不全者。

1.3 方法 (1)收集血样、提取 DNA:收集所有受检者 5 ml 空腹静脉血以及 1 ml 新生儿脐带血,置于 EDTA 抗凝管中,放置在 4℃ 的环境下保存,采用全自动核酸提取仪(型号:iAUTOMAG;生产企业:北京百泰克生物技术有限公司)对 DNA 进行提取,血液样品必须在采集后的 24 h 内完成检测。(2)基因多态性检测:①检测 CYP1A1 基因多态性:引物序列上游为 5'-TAGGAGTCTTGCT-CATGCCT-3',引物序列下游分别为 5' CAGTGAAGAGGTGTAGCCGCT-3',预变性、变性、退火、延伸处理环境温度分别是 94℃、94℃、59℃、72℃,时间分别是 5 min、1 min、1 min、1 min,35 个循环后,再次在 72℃ 下延伸 5 min,37℃ 下消化 15 min,最后进行电泳处理。340 bp sCYP1A1 基因扩增片段,野生纯合型 CYP1A1MsPI 基因,可观察到 360bp 的 DNA 条带 1 条,纯合突变型 CYP1A1MsPI 基因,可观察到 140 bp、200 bp DNA 条带 2 条,杂合突变型 CYP1A1MsPI 基因,可观察到 340 bp、140 bp、200 bp DNA 条带 3 条,CYP1A1 基因多态性位点的基因型根据条带大小以及条带数确定。②检测 GSTP1 基因多态性:引物序列上游是 5' CAGTGACTGTGTGTTGATC A-3,引物序列下游是 5' TGCTCACATAGTTGGTGTAGA TGAGGATA-3,预变性、变性、退火、延伸处理环境温度分别是 95℃、95℃、56℃、72℃,时间分别是 5 min、25 s、30 s、30 s,34 个循环后,再次在 72℃ 下延伸

10 min,37℃ 下消化 15 min,最后进行电泳处理。3 种基因型片段长度分别是 142 bp 变异型、142 bp、173 bp 杂合型、173 bp 野生型,GSTP1 基因多态性位点的基因型根据条带大小以及数目确定,结果以 UVP 凝胶成像系统观察。最后对 DNA 样品的 10% 进行重复性检验,实验前后结果一致性在 100.00%。本研究引物序列均来自深圳会众生物技术有限公司。

1.4 统计学分析 应用 SPSS26.0 统计软件,Hardy-Weinberg 平衡检验基因频率分布,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用正态分布 t 检验,计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验,Logistic 回归分析不良孕产史传统影响因素与 CYP1A1、GSTP1 基因多态性的关系, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Hardy-Weinberg 平衡吻合度检测 研究组与健康组等位基因分布满足 Hardy-Weinberg 平衡,样本具备群体代表性。见表 1。

表 1 CYP1A1、GSTP1 基因 Hardy-Weinberg 平衡检测

基因	观察值	预测值	χ^2 值	P 值
CYP1A1 MspI			1.038	0.628
研究组				
GG	39	35.24		
GA	16	1.34		
AA	0	0.52		
健康组				
GG	28	33.25		
GA	22	20.34		
AA	3	2.69		
GSTP1 SnaBI			1.464	0.586
研究组				
GG	12	11.52		
GA	12	14.34		
AA	34	35.25		
健康组				
GG	1	3.14		
GA	25	21.52		
AA	35	38.24		

2.2 2 组 CYP1A1 MspI 基因频率分布比较 CYP1A1 MspI 基因型 GG 比例研究组高于健康组,CYP1A1 MspI 基因频率分布 2 组比较差异有统计学意义($P<0.05$,95%CI:0.738~0.938)。见表 2。

2.3 2 组 GSTP1 SnaBI 基因频率分布比较 研究组 GSTP1 SnaBI 基因型 GG 比例(52.43%) 高于健康组(44.33%),2 组 GSTP1 MspI 基因频率分布比较差异有统计学意义($P<0.05$,95%CI:0.744~0.928)。见表 3。

2.4 2 组一般资料比较 2 组孕前 BMI、不良孕产史次数、叶酸服用史、有害因素接触史、妊高症病史、妊娠糖尿病病史与健康组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 2 2 组 CYP1A1 MspI 基因频率分布比较

组别	基因型			等位基因		OR	95%CI
	GG	GA	AA	G	A		
研究组 (n=618)	496(80.26)	105(16.99)	17(2.75)	824(66.67)	412(33.33)	0.912	0.738~0.938
健康组 (n=600)	327(54.50)	205(34.17)	68(11.33)	621(51.75)	579(48.25)		
χ^2 值	97.317			56.141			
P 值	0.000			0.000			

表 3 2 组 GSTP1 SnaBI 基因频率分布比较

组别	基因型			等位基因		OR	95%CI
	GG	GA	AA	G	A		
研究组 (n=618)	324(52.43)	175(28.32)	119(19.26)	792(64.08)	444(35.92)	0.905	0.744~0.928
健康组 (n=600)	266(44.33)	214(35.67)	120(20.00)	675(56.25)	525(43.75)		
χ^2 值	9.352			15.574			
P 值	0.009			0.000			

表 4 2 组一般资料比较

组别	孕前 BMI (kg/m ² $\bar{x}\pm s$)	不良孕产史次数 (次 $\bar{x}\pm s$)	服用叶酸(例)		存在有害因素接触史(例)		妊娠症(例)		妊娠糖尿病(例)	
			是	否	有	无	有	无	有	无
研究组 (n=618)	29.62 ± 3.05	3.28 ± 0.64	102	516	42	576	37	581	32	586
健康组 (n=600)	24.16 ± 1.45	0.87 ± 0.13	424	176	10	590	11	589	8	592
t(χ^2) 值	39.709	90.444	363.983		19.599		13.875		14.168	
P 值	0.000	0.000	0.000		0.000		0.000		0.000	

2.5 Logistic 回归分析 CYP1A1、GSTP1 基因多态性

因变量为不良孕产史,自变量为 CYP1A1、GSTP1,同时将孕前 BMI、不良孕产史次数、叶酸服用史、有害因素接触史、妊娠症病史、妊娠糖尿病病史均纳入自变量,Logistic 回归分析,不良孕产史的独立危险因素是

CYP1A1、GSTP1 基因多态性($P<0.05$),以无序多分类反应变量分析,孕前 BMI、不良孕产史次数、叶酸服用史、有害因素接触史与 CYP1A1、GSTP1 基因多态性无相关性($P>0.05$),CYP1A1、GSTP1 基因多态性会增加妊娠症、妊娠糖尿病发生风险($P<0.05$)。见表 5。

表 5 Logistic 回归分析 CYP1A1、GSTP1 基因多态性

因素	Wald	P 值	β	OR	95%CI
孕前 BMI	0.043	0.828	-0.028	0.975	0.834~1.128
不良孕产史次数	0.242	0.638	-0.242	1.012	0.272~1.947
叶酸服用史	3.136	0.075	0.739	2.824	0.914~3.275
有害因素接触史	1.242	0.152	-0.155	1.238	0.322~2.385
妊娠症病史	0.145	0.021	-0.257	1.709	1.424~2.204
妊娠糖尿病病史	0.124	0.037	-0.024	1.858	1.542~2.385
CYP1A1 基因多态性	0.138	0.004	0.085	1.624	1.557~2.385
GSTP1 基因多态性	0.128	0.002	0.091	1.757	1.596~2.137

3 讨论

不良孕产史是指在上次妊娠时,出现不明原因的胚胎停育、自然流产、产后大出血、畸形胎儿等,较为常见的是胚胎停育、自然流产^[6,7]。在对不良孕产史发病因素研究的过程中发现,个体遗传易感性是诱发不良孕产史至关重要的一项危险因素^[8,9]。不同个体对于外界环境接触毒物的代谢能力不同,从而产生的毒性作用也不同^[10]。多环芳烃物质进入人体后,通过 I 相代谢酶活化,发挥损伤效应,通过 II 相代谢酶减毒作用最终从体外排出^[11,12]。CYP1A1、GSTP1 是多环芳烃相关 I 相代谢酶中最主要的两种,既往临床将两种代谢酶应用于肺癌等疾病诊断、预后评估中^[13]。

CYP1A1 是最早被测序、分类的 CYP450,参与了多环芳烃致癌物的代谢^[14]。CYP1A1 的基因位点共有 8 个,其中 CYP1A1*2A 是指 MspI, MspI 可以被限制性内切酶识别,形成不同的等位基因型^[15,16]。

GSTP1 基因位点也具有多态性,与 GSTM1 互为同工酶,是较为重要的与化疗反应、肿瘤易感性相关的一种等位基因^[17,18]。人体胎儿期 CYP1A1 活性较低,主要表达 GSTP1,且 GSTP1 位于 11 号染色体上^[19]。本对不良孕产史的孕妇、健康孕妇进行了 CYP1A1、GSTP1 基因频率分布对比研究,结果显示:CYP1A1 MspI 基因型 GG 比例研究组(80.26%)高于健康组(54.50%),研究组 GSTP1 SnaBI 基因型 GG 比例(52.43%)高于健康组(44.33%), $P<0.05$ 。意味着有不良孕产史的产妇 CYP1A1 MspI、GSTP1 SnaBI 基因型 GG 的比例相对较高,基因型 GG 突变会增加不良孕产史发生风险。在曹晓敏等^[20]研究中,对母亲孕期多环芳烃暴露是否会影响子女神经行为发育进行了研究,结果显示,子女动作能 DQ 经检测与孕妇尿 Σ OH-PAHs 存在一定的剂量-反应关系,每增加一个单位的 Σ OH-PAHs,子女的动作能 DQ 就会出现降低迹象,意

味着多环芳烃暴露会诱发不良孕产史。从本研究可知, 杂合型 AA 发生不良孕产史的风险要比野生型 GG 的低, 究其原因, 可能与野生型 GG 更容易诱发氧化应激反应、损伤局部组织细胞、诱发脂质过氧化反应有关。经 Logistic 回归分析, 发现不良孕产史的独立危险因素是 CYP1A1、GSTP1 基因多态性 ($P < 0.05$), 以无序多分类反应变量分析, 孕前 BMI、不良孕产史次数、叶酸服用史、有害因素接触史与 CYP1A1、GSTP1 基因多态性无相关性 ($P > 0.05$)。CYP1A1、GSTP1 基因多态性会增加妊高症、妊娠糖尿病发生风险 ($P < 0.05$)。提示诱发不良孕产史的危险因素中, CYP1A1、GSTP1 基因多态性是独立危险因素。本研究样本病例数较小、病例均来源于同一地区, 对结果的代表性、一般性、普遍性有所影响, 故仍旧需临床扩大样本病例数、增加不同地区不良孕产史患者, 为分析 CYP1A1、GSTP1 基因多态性与不良孕产史的关联提供更多参考依据。

综上所述: 不良孕产史与 CYP1A1、GSTP1 基因多态性存在一定关联, 并且与不良孕产史的妊高症、妊娠糖尿病等传统影响因素存在一定联系, 临床可通过及早检测 CYP1A1、GSTP1 基因多态性, 评估不良孕产史发生风险, 及早给予针对性处理。

参考文献

- 1 Beiming XU, Chen B. Study on the relationship between adverse drug reactions of carbamazepine and HLA-B* 1502 genetic polymorphism and blood concentration. *Pharmaceutical Care and Research*, 2020, 20: 326-349.
- 2 朱湘玉, 刘威, 顾雷雷, 等. 染色体微阵列分析在单纯不良孕产史孕妇产前诊断中的应用. *中华围产医学杂志*, 2021, 24: 423-426.
- 3 陈琪, 刘婷婷, 白图雅, 等. 槲皮素通过调节 AhR 和 Nrf2 通路对 HepG2 细胞中药物代谢酶 GSTP1 的影响. *中南药学*, 2022, 20: 8-13.
- 4 裴蕊欣, 武彩虹, 闫佳欣, 等. 多环芳烃暴露对高危型人乳头瘤病毒感染转归影响的前瞻性队列研究. *中华流行病学杂志*, 2021, 42: 2060-2065.
- 5 唐晓霞, 侯翠, 张婉璐, 等. 子宫肌瘤与雌激素代谢酶 CYP1A1 和 COMT 基因多态性的关系. *中国病案*, 2020, 21: 86-89.
- 6 孙丹, 余艳杰, 代奎星, 等. 染色体微阵列技术在 503 例不孕不育及不良孕产史患者中的应用. *中国优生与遗传杂志*, 2020, 28: 702-704, 721.
- 7 石娟, 张勇, 于文亮, 等. FMR1 基因 CGG 重复数目在有不良孕产史育龄妇女中的分布. *中国临床研究*, 2021, 34: 48-51.
- 8 胡艳梅, 张利军. 攀枝花地区 400 例不良孕产史遗传咨询者细胞遗传学分析. *中国优生与遗传杂志*, 2020, 28: 40-42, 59.
- 9 杨琳, 邵军晖, 丁娇, 等. 新余市女性叶酸代谢关键酶基因多态性与原发性不孕症的相关性分析. *中国妇幼保健*, 2020, 35: 3645-3647.
- 10 Lu J, Wu Z, Peng J, et al. Programmed death-ligand 1 single nucleotide polymorphism affects breast cancer chemosensitivity and adverse events in the neoadjuvant setting. *The International Journal of Biological Markers*, 2020, 35: 38-49.
- 11 何小珍, 周雁, 张元亮, 等. 非平面多环芳烃 helicium 通过促进凋亡选择性杀伤血液恶性淋巴瘤细胞. *肿瘤*, 2020, 40: 589-601.
- 12 牛冰羽, 李文可, 苗晓燕, 等. 冬季北京城区 PM_{2.5} 诱导人肺上皮细胞系 A549 中多环芳烃受体 (AhR) 通路的激活. *环境科学学报*, 2020, 40: 2652-2658.
- 13 戚桂杰, 易建平, 周爱文, 等. MTHFR、MTRR 基因多态性与反复流产的相关性分析. *中国优生与遗传杂志*, 2020, 28: 10-12, 114.
- 14 余云志, 杜梅, 鲁衍强, 等. 大理州白族育龄女性细胞色素 P450 和谷胱甘肽硫转移酶基因多态性分析. *中国妇幼保健*, 2021, 36: 5300-5302.
- 15 洪晓绿, 徐沛演, 潘小平. CYP2E1 和 CYP1A1 基因型与广州北部地区人群 HBV 易感性间的相关性分析. *肝脏*, 2021, 26: 131-135.
- 16 Watanabe C, Nagahori M, Fujii T, et al. Non-adherence to Medications in Pregnant Ulcerative Colitis Patients Contributes to Disease Flares and Adverse Pregnancy Outcomes. *Digestive Diseases and Sciences*, 2021, 66: 1-10.
- 17 董雪, 赵静, 韩翔娟, 等. 济南市汉族育龄女性谷胱甘肽硫转移酶基因多态性分析. *中国妇幼保健*, 2021, 36: 2873-2875.
- 18 孟丽, 李海迎, 马兆龙, 等. GSTP1 基因多态性与局部晚期食管癌同步放化疗疗效及预后相关性研究. *中华肿瘤防治杂志*, 2020, 27: 969-973.
- 19 钱卿, 胡楠, 周华, 等. 谷胱甘肽硫转移酶及乙醛脱氢酶基因多态性对环磷酰胺方案治疗膜性肾病的效果与不良反应的影响研究. *药学与临床研究*, 2021, 29: 430-434.
- 20 曹晓敏, 李金玉, 刘成娟, 等. 母亲孕期多环芳烃暴露对其子女神经行为发育的影响. *环境与职业医学*, 2020, 37: 539-545.

(收稿日期: 2022-11-03)

(上接 1217 页)

- 7 叶郑福, 甘玉燕. 经鼻高流量湿化氧疗治疗 AECOPD 合并 II 型呼吸衰竭的效果观察. *中国医学创新*, 2021, 18: 30-34.
- 8 谢金霞, 张海全. 无创-有创序贯通气联合药物雾化吸入治疗老年重症哮喘并发 II 型呼吸衰竭患者的效果探究. *中国现代药物应用*, 2021, 15: 21-24.
- 9 宋丁鼎, 邱晓平, 张彬, 等. 经鼻高流量氧疗和无创正压通气治疗老年慢性阻塞性肺疾病合并 II 型呼吸衰竭的疗效及安全性观察. *贵州医药*, 2021, 45: 1250-1251.
- 10 胡志敏, 张永, 钱朝霞. 高强度无创正压通气治疗 AECOPD 合并 II 型呼吸衰竭的临床疗效观察. *中华全科医学*, 2021, 19: 1507-1509, 1607.
- 11 李林, 刘璐, 何芳. 经鼻高流量湿化氧疗治疗 AECOPD 合并 II 型呼吸衰竭的疗效分析. *中华肺部疾病杂志(电子版)*, 2021, 14: 422-426.
- 12 宁静, 陈韦宏, 包雷华. 经鼻高流量湿化氧疗与传统氧疗联合无创呼吸机治疗老年呼吸衰竭伴高碳酸血症的临床观察. *基层医学论坛*, 2021, 25: 2698-2700.
- 13 彭蔚. 经鼻高流量呼吸湿化治疗仪在肺炎合并呼吸衰竭患者中的应用效果. *中国民康医学*, 2021, 33: 17-19.
- 14 赵军喜. 经鼻高流量湿化氧疗与无创呼吸机治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期对比研究. *包头医学院学报*, 2021, 37: 77-79.
- 15 王小荣, 侯军, 崔荣恩, 等. 经鼻高流量湿化氧疗在老年呼吸衰竭低氧血症患者中的应用. *中国社区医师*, 2021, 37: 64-65.
- 16 王向华. 肺心病并发 II 型呼吸衰竭患者应用无创呼吸机治疗的临床效果. *智慧健康*, 2020, 6: 58-59.
- 17 高丽萍, 陈琴华, 胡小燕. 经鼻高流量湿化氧疗治疗慢性阻塞性肺疾病合并呼吸衰竭的效果观察. *健康研究*, 2020, 40: 238-240.
- 18 周颖, 钟芝梅, 陈发银, 等. 经鼻高流量湿化与无创呼吸机在轻度 II 型呼吸衰竭的 AECOPD 患者中的疗效比较分析. *临床医药文献电子杂志*, 2020, 7: 48.
- 19 苑春艳. 无创呼吸机在肺心病并发 II 型呼吸衰竭治疗中的应用价值分析. *中国医疗器械信息*, 2019, 25: 80-81.
- 20 邓莉. 低分子肝素钙联合双水平无创正压通气在肺心病并发 II 型呼吸衰竭患者中的应用. *四川生理科学杂志*, 2019, 41: 190-192.

(收稿日期: 2022-10-11)