

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.05.012

基于代谢组学探究 COPD 患者 KTR 与 CAT 评分的相关性^{*}田永建¹, 崔顺顺², 周 玲², 谭立明³, 王 伟^{1△}

1. 安徽省阜阳市人民医院检验科, 安徽阜阳 236000; 2. 安徽省阜阳市人民医院呼吸与危重症医学科, 安徽阜阳 236000; 3. 南昌大学第二附属医院检验科/江西省医学检验重点实验室, 江西南昌 330006

摘要:目的 基于代谢组学氨基酸代谢水平, 探究慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者血浆犬尿氨酸(Kyn)/色氨酸(Trp)的比值(KTR)与 COPD 评估量表(CAT)评分的相关性。方法 选取 2021 年 6 月至 2022 年 9 月阜阳市人民医院收治的 COPD 患者 85 例为 COPD 组, 另选取 60 例健康体检者作为对照组。根据 CAT 评分将 COPD 组分为轻度组、中度组、重度组和极重度组。比较 COPD 组和对照组及不同 CAT 评分组间血浆 Trp、Kyn 水平, KTR 和肺功能指标[第 1 秒用力呼气容积(FEV₁)、用力肺活量(FVC)、FEV₁/FVC 比值]; 采用 Pearson 相关分析血浆 Trp、Kyn、KTR 水平与肺功能指标及 CAT 评分的相关性; 比较 COPD 患者治疗前后 CAT 评分及 KTR。结果 COPD 组 FEV₁、FVC、Trp 水平及 FEV₁/FVC 比值低于对照组, KTR 高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。极重度和重度组 FEV₁、FVC、Trp 水平及 FEV₁/FVC 比值低于轻度组和中度组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。极重度组的 Kyn 水平和 KTR 高于轻度组、中度组和重度组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。FEV₁、FVC、FEV₁/FVC 与 Trp 呈正相关, 与 Kyn、KTR 呈负相关($P < 0.05$); CAT 评分与 Trp 呈负相关, 与 Kyn、KTR 呈正相关($P < 0.05$)。COPD 患者出院时 KTR 及 CAT 各项评分比入院时明显下降, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 Trp、Kyn、KTR 是监测 COPD 患者疾病进展新的生物标志物, 联合 CAT 评分可以更全面地反映 COPD 的严重程度。

关键词:慢性阻塞性肺疾病; 色氨酸; 犬尿氨酸; 犬尿氨酸与色氨酸的比值; 代谢组学**中图分类号:**R563.9**文献标志码:**A**文章编号:**1672-9455(2024)05-0635-05The correlation between KTR and CAT score of COPD patients based on metabonomics^{*}TIAN Yongjian¹, CUI Shunshun², ZHOU Ling², TAN Liming³, WANG Wei^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory, Fuyang People's Hospital, Fuyang, Anhui 236000, China;

2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Fuyang People's Hospital, Fuyang, Anhui 236000, China; 3. Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University/Jiangxi Key Laboratory of Medical Laboratory, Nanchang, Jiangxi 330006, China

Abstract: **Objective** To explore the correlation between plasma kynurenine (Kyn)/tryptophan (Trp) ratio (KTR) and COPD assessment scale (CAT) score in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) based on the amino acid metabolism level of metabolomics. **Methods** A total of 85 COPD patients admitted to Fuyang People's Hospital from June 2021 to September 2022 were selected as the COPD group, and 60 healthy subjects were selected as the control group. According to the CAT score, the COPD group was divided into mild group, moderate group, severe group and very severe group. The plasma levels of Trp, Kyn, KTR and pulmonary function indexes[forced expiratory volume in one second (FEV₁), forced vital capacity (FVC), FEV₁/FVC ratio]were compared between COPD group and control group, and different CAT score groups. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation of plasma Trp, Kyn, KTR levels with pulmonary function indexes and CAT score. The CAT scores and KTR of COPD patients before and after treatment were compared. **Results** The levels of FEV₁, FVC, Trp and FEV₁/FVC ratio in the COPD group were lower than those in the control group, and the KTR was higher than that in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of FEV₁, FVC, FEV₁/FVC ratio and Trp in the extremely severe and severe groups were lower than those in the mild and moderate groups, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of Kyn and KTR in the extremely severe group were

^{*} 基金项目:江西省重点研发计划项目(20203BBGL73149)。

作者简介:田永建,男,主治医师,主要从事炎症性疾病的诊断与治疗方向的研究。△ 通信作者, E-mail:13485899635@163.com。

higher than those in the mild, moderate and severe groups, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). FEV_1 , FVC, FEV_1/FVC ratio were positively correlated with Trp, and negatively correlated with Kyn and KTR ($P < 0.05$). CAT score was negatively correlated with Trp, and positively correlated with Kyn and KTR ($P < 0.05$). The CAT scores and KTR of COPD patients at discharge were significantly lower than those at admission, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Trp, Kyn and KTR are new biomarkers for monitoring the progression of COPD. Combined with CAT score, they can reflect the severity of COPD more comprehensively.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; tryptophan; kynurenine; kynurenine to tryptophan ratio; metabonomics

色氨酸(Trp)是人体必需氨基酸,主要通过日常饮食获取。约 95% 的 Trp 通过犬尿氨酸途径(KP)代谢为犬尿氨酸(Kyn)。Kyn 可与芳香烃受体结合,促进 $CD4^+$ T 淋巴细胞分化,产生调节性 T 淋巴细胞,影响细胞因子分泌,发挥免疫抑制和炎症调节作用^[1-2]。慢性阻塞性肺疾病(COPD)以气道内气流持续受阻为临床特征,并伴有肺部气道长期慢性炎症和氧化应激加重^[3-4]。COPD 评估量表(CAT)在临床常被用来评估 COPD 患者病情严重程度和生活质量水平^[5]。有研究表明,当免疫系统被激活,吲哚胺 2,3-二氧酶(IDO)活性增强时,KP 的代谢会明显改善,血浆 Trp 浓度可降低 25%~50%,Kyn/Trp 比值(KTR)将继续升高^[6]。目前少见 COPD 患者血浆 Trp、Kyn、KTR 水平变化及其与 CAT 评分的相关性研究报道,有待进一步探讨。本研究旨在探讨 COPD 患者 KP 代谢相关标志物水平变化及其与肺功能损害严重程度相关性的临床应用价值。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取阜阳市人民医院 2021 年 6 月至 2022 年 9 月收治的 85 例 COPD 患者作为 COPD 组,另选取同年龄段健康体检者 60 例作为对照组。COPD 组男 53 例,女 32 例;年龄 52~89 岁,平均 (70.75 ± 9.05) 岁。对照组男 40 例,女 20 例,年龄 56~84 岁,平均 (68.37 ± 8.21) 岁。纳入标准:(1)纳入患者均符合 2020 年全球 GOLD 指南^[7]中关于 COPD 的诊断标准;(2)患者有相应的症状和体征,如:气流阻塞、喘息、乏力等;(3)患者吸入支气管舒张剂如沙丁胺醇后,肺功能指标第 1 秒用力呼气容积(FEV_1)/用力肺活量(FVC)的比值 $< 70\%$ 。排除标准:(1)合并其他肺部疾病者,如肺结核、肺纤维化、支气管哮喘;(2)合并内分泌代谢和免疫功能异常者;(3)合并肝肾功能严重损害者;(4)合并其他炎症性疾病者。两组年龄、性别比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经阜阳市人民医院医学伦理委员会批准(2021-141),符合 1964 年《赫尔辛基宣言》及其后来的修正案,并获得了所有符合条件的参与者的书面

知情同意。

1.2 方法

1.2.1 血液样本检测 取所有受检者空腹 8 h 静脉血 3 mL,以 3 500 r/min 离心 10 min 后分离血浆。采用美国 Waters 公司提供的超高效液相色谱串联质谱仪检测 Trp 和 Kyn 水平。色谱柱为 cortecs uplc C18 (规格:1.7 m, 2.1 mm $\times$ 150.0 mm);流动相 A 为 0.1% 甲酸/水溶液,流动相 B 为 0.1% 甲酸/乙腈溶液,流速为 0.5 mL/min,柱温为 60 $^{\circ}\text{C}$;样本体积为 2 μL 。梯度洗脱:流动相 B 0.0~1.0 min, 1%~1%;1.0~2.0 min, 1%~12%;2.0~5.5 min, 12%~14%;5.5~6.5 min, 14%~95%;6.5~7.5 min, 95%~95%。质谱法选择电喷雾电离正离子模式扫描和多反应监测(MRM)模式检测。数据分析使用 MassLynx V4.2 数据处理系统(Waters 公司,美国)。试剂由美国 Sigma-Aldrich 公司和中国上海 ANPEL 公司提供,并严格按照试剂说明书操作。

1.2.2 肺功能指标检测 采用德国耶格 Master Screen Diffusion 肺功能仪检测受检者肺功能指标: FEV_1 、FVC、 FEV_1/FVC 比值,操作严格按照美国胸科学会质量控制标准^[8]检测肺通气功能。分别测定 3 次 FEV_1 和 FVC,以肺功能最优值为结果。

1.2.3 CAT 评分 CAT 的项目包括咳嗽、咳痰、胸闷、气喘、家务活动、外出信心、睡眠和精力。每项得分为 0~5 分,总分为 0~40 分。按 0~10 分、>10~20 分、>20~30 分、>30~40 分,将 COPD 患者分为轻度组、中度组、重度组和极重度组。

1.3 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件进行数据分析。呈正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 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,多组间两两比较采用 LSD- t 检验;呈偏态分布的计量资料采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用非参数 Mann-Whitney U 检验,多组间比较采用非参数 Kruskal-Wallis H 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Pearson 相关分析血浆 Trp、Kyn、KTR 水平与肺功能指标及 CAT 评分的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学

意义。

2 结 果

2.1 COPD 组与对照组肺功能及血浆指标水平比较 COPD 组 FEV₁、FVC、Trp 水平及 FEV₁/FVC 比值低于对照组,KTR 高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 不同 CAT 评分组患者肺功能及血浆指标水平比较 85 例 COPD 患者根据 CAT 评分分为轻度组(11 例)、中度组(31 例)、重度组(27 例)和极重度组(16 例)。4 组 FEV₁、FVC、Trp、Kyn 水平,KTR 和 FEV₁/FVC 比值比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。极重度组和重度组 FEV₁、FVC、Trp 水平及 FEV₁/FVC 比值低于轻度组和中度组,差异均有统计

学意义($P<0.05$);极重度组的 Kyn 水平和 KTR 高于轻度组、中度组和重度组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 血浆 Trp、Kyn 水平,KTR 与肺功能指标及 CAT 评分的相关性分析 FEV₁、FVC、FEV₁/FVC 比值与 Trp 呈正相关,与 Kyn、KTR 呈负相关($P<0.05$);CAT 评分与 Trp 呈负相关($P<0.05$),与 Kyn、KTR 呈正相关($P<0.05$)。见表 3。

2.4 入院和出院时 COPD 患者 CAT 评分与 KTR 比较 COPD 患者出院时 CAT 各项评分及 KTR 比入院时明显下降,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 1 COPD 组与对照组肺功能及血浆指标水平比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25},P_{75})$]

组别	<i>n</i>	FEV ₁ (L)	FVC(L)	FEV ₁ /FVC 比值(%)	Trp(μmol/L)	Kyn(μmol/L)	KTR
对照组	60	2.91±0.58	3.92±0.61	79.87±3.97	58.01±11.18	2.29(1.94,2.57)	0.040±0.011
COPD 组	85	2.09±0.48	2.92±0.71	51.45±7.12	49.71±12.17	2.14(1.82,2.70)	0.050±0.015
<i>t/Z</i>		9.238	8.764	28.020	4.180	0.454	−3.795
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.650	<0.001

表 2 不同 CAT 评分组患者肺功能及血浆指标水平比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25},P_{75})$]

组别	<i>n</i>	FEV ₁ (L)	FVC(L)	FEV ₁ /FVC 比值(%)	Trp(μmo/L)	Kyn(μmol/L)	KTR
轻度组	11	2.92±0.28	3.99±0.37	62.74±3.09	63.47±13.65	1.44(1.32,1.49)	0.028±0.002
中度组	31	2.31±0.20	3.32±0.24	55.30±2.37	56.65±2.68	1.95(1.81,2.07)	0.038±0.004
重度组	27	1.89±0.12 ^{ab}	2.57±0.20 ^{ab}	48.31±1.98 ^{ab}	43.69±5.33 ^{ab}	2.46(2.29,2.68)	0.050±0.005
极重度组	16	1.42±0.17 ^{ab}	1.96±0.23 ^{ab}	41.37±3.07 ^{ab}	36.94±10.49 ^{ab}	2.89(2.76,3.85) ^{abc}	0.091±0.030 ^{abc}
<i>F/H</i>		248.165	223.308	200.105	36.384	38.450	46.300
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与轻度组比较,^a $P<0.05$;与中度组比较,^b $P<0.05$;与重度组比较,^c $P<0.05$ 。

表 3 血浆 Trp、Kyn 水平,KTR 与肺功能指标及 CAT 评分的相关性

变量	FEV ₁		FVC		FEV ₁ /FVC 比值		CAT 评分	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
Trp	0.745	<0.001	0.773	<0.001	0.740	<0.001	−0.747	<0.001
Kyn	−0.456	<0.001	−0.408	<0.001	−0.362	<0.001	0.420	<0.001
KTR	−0.792	<0.001	−0.788	<0.001	−0.888	<0.001	0.734	<0.001

表 4 入院和出院时 COPD 患者 CAT 评分及 KTR 比较($\bar{x}\pm s$,分)

时间	<i>n</i>	咳嗽	咳痰	胸闷	气喘	家务活动
入院时	85	3.383±0.404	3.478±0.339	2.705±0.170	2.859±0.235	3.015±0.221
出院时	85	2.633±0.182	2.709±0.202	2.074±0.193	2.328±0.139	2.389±0.214
<i>t</i>		15.593	17.962	22.572	17.887	18.715
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

续表 4 入院和出院时 COPD 患者 CAT 评分及 KTR 比较($\bar{x}\pm s$,分)

时间	<i>n</i>	外出信心	睡眠	精力	总分	KTR
入院时	85	2.661±0.305	3.025±0.280	2.687±0.234	23.948±3.430	0.050±0.015
出院时	85	2.254±0.184	2.706±0.175	2.532±0.202	17.167±2.585	0.044±0.013
<i>t</i>		10.546	8.897	4.599	14.533	2.454
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.015

3 讨 论

COPD 是肺部慢性炎症性疾病,气道的炎症细胞长期浸润及异常激活是导致病情严重程度加重、生活质量下降、预后不良的主要诱因^[9-10]。Trp 不仅在蛋白质的合成中发挥重要作用,而且是炎症反应、氧化应激、免疫代谢过程中的重要分子底物^[11-12]。

本研究发现,COPD 组 FEV₁、FVC、Trp 水平及 FEV₁/FVC 比值低于对照组,KTR 高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。这与以往报道肺部感染患者 KTR 升高的研究结果相符^[13]。MEIER 等^[13]对纳入研究的患者经过 18 个月的短期随访,发现 KTR 升高与肺功能指标下降及患者病死率相关,对短期不良结局也有很好的预测作用。既往研究认为临床医生在处理住院肺部感染患者时,可以通过分析常见临床指标与病情严重程度的相关性,准确判断病情,给出准确的初始护理和治疗方案^[14]。此外,本研究比较了不同 CAT 评分组患者 Kyn 和 Trp 水平,其中最重要的是提供了 COPD 患者血浆中分解代谢物 Trp、Kyn 和 KTR 变化与病情严重程度相关性的最新证据,即重度和极重度 COPD 患者血浆中 Kyn 水平和 KTR 进一步升高,而 Trp 水平明显降低,提示 KP 代谢活性升高。CHEONG 等^[15]在动物实验中发现小鼠 Trp 水平降低会导致 Kyn 水平升高,且能诱导 T 淋巴细胞凋亡和抑制 T 淋巴细胞的免疫应答。由于 Trp 水平与 T 淋巴细胞的增殖发育密切相关,当 COPD 患者气道内炎症反应长期存在或反应程度加重时,IDO 活性增强,T 淋巴细胞周围 Trp 减少,Kyn 水平升高。当 Trp 水平降低时,效应 T 淋巴细胞和自然杀伤细胞的增殖和杀伤功能不断受到抑制,导致机体消除病原体感染的能力下降,COPD 患者易出现肺功能急剧下降和病情加重^[16]。这些证据与之前关于 COPD 患者气道存在持续性炎症过程的观点一致。另外本研究发现 Trp、Kyn 水平和 KTR 在不同疾病严重程度阶段发生变化,这进一步支持 KP 代谢相关产物 Trp、Kyn 和 KTR 可作为预测 COPD 严重程度和疾病进展的生物标志物。

CAT 评分是一种较为全面、多维度的评价方法,能较灵敏地反映 COPD 急性加重的发生及对疾病预后的影响,与 FEV₁、FVC 等反映疾病严重程度的常用临床指标有较强的相关性^[17-18]。GIL 等^[19]也报道

了 CAT 评分在评估 COPD 肺功能损害程度、并发症发生率、再入院率和重症监护病房(ICU)占用率方面具有高灵敏度。本研究对 COPD 患者血浆 Kyn、Trp 水平与 CAT 评分的相关性进行了分析,结果显示 CAT 评分与 Trp 水平呈负相关($P<0.05$),与 Kyn、KTR 呈正相关($P<0.05$)。王述红等^[20]研究表明,急性加重期 COPD 患者肺功能下降较多,CAT 评分明显升高,与本研究结果相似。同时,通过检测患者出院时的 CAT 评分和 KTR 水平,发现患者出院时的 CAT 评分和 KTR 明显下降,患者的生活质量明显改善,与入院时相比有很大变化。MICHAELIS 等^[21]通过对 252 例入院后呼吸道感染患者进行随访研究,发现当患者 Trp 水平降低,Kyn 水平升高,KTR 明显升高时,重症和极重症患者比例明显增加。同时,患者入院后 1 周内血浆中 Kyn 水平也有明显变化,提示患者体内 Trp 和 Kyn 水平与疾病严重程度及预后有关。由此可见,随着 KTR 的升高,COPD 患者的 CAT 评分升高,疾病严重程度也随之升高,提示 Trp 和 Kyn 水平与疾病严重程度及生活质量有明显关系,可以更好地评价患者的整体健康状况。因此,结合 CAT 评分检测 Trp 代谢水平可作为综合监测和评价 COPD 严重程度的主要方法之一。

COPD 患者 KTR 是临床监测疾病进展的一种新的生物标志物,与 CAT 评分结合可以更好地评估疾病严重程度和预后生活质量。未来的研究仍需要进行多中心研究和增加样本量,并仔细划分样本来验证本研究的发现和结论。

参考文献

[1] MARTIN K S, AZZOLINI M, LIRA RUAS J. The kynurenine connection;how exercise shifts muscle tryptophan metabolism and affects energy homeostasis, the immune system, and the brain[J]. Am J Physiol Cell Physiol,2020,318(5):C818-C830.

[2] YURT E F,BICER C,SERDAR M A, et al. Accelerated kynurenine pathway downregulates immune activation in patients with axial spondyloarthritis[J]. Cytokine, 2023, 169(1):156247-156252.

[3] 陈佩,吴朔,徐溪,等. COPD 患者血清 IL-38、sRAGE、TLR4、ANGPTL4 变化及与疾病严重程度、预后的关系分析[J]. 检验医学与临床,2022,19(21):2967-2971.

[4] WANG L, CHEN Q, YU Q, et al. TREM-1 aggravates chronic obstructive pulmonary disease development via activation NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis [J]. *Inflamm Res*, 2021, 70(9): 971-980.

[5] LIN L, SONG Q, CHENG W, et al. Comparison of predictive value of CAT and change in CAT in the short term for future exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Ann Med*, 2022, 54(1): 875-885.

[6] MA W C, YE L, ZHONG C H, et al. Kynurenine produced by tryptophan 2, 3-dioxygenase metabolism promotes glioma progression through an aryl hydrocarbon receptor-dependent signaling pathway [J]. *Cell Biol Int*, 2022, 46(10): 1577-1587.

[7] HALPIN D, CRINER G J, PAPI A, et al. Global initiative for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease: the 2020 GOLD science committee report on COVID-19 and chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 203(1): 24-36.

[8] STANOJEVIC S, KAMINSKY D A, MILLER M R, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests [J]. *Eur Respir J*, 2022, 60(1): 2101499.

[9] 刘韩韩, 朱蕾. Th17/Treg 在慢性阻塞性肺疾病中的研究进展 [J]. *复旦学报(医学版)*, 2023, 50(1): 147-153.

[10] 汪群智, 盛美玲. 慢性阻塞性肺病患者肺部菌群结构与全身炎症反应的关系研究 [J]. *中国实用内科杂志*, 2022, 42(3): 219-223.

[11] 李素素, 常艳, 魏伟. 色氨酸 2, 3-双加氧酶调控炎症免疫反应在疾病中的作用 [J]. *生理科学进展*, 2021, 52(1): 72-76.

[12] PICIU F, BALAS M, BADEA M A, et al. TRP channels in tumoral processes mediated by oxidative stress and inflammation [J]. *ANTIOXIDANTS*, 2023, 12(7): 1327.

[13] MEIER M A, OTTIGER M, VÖGELI A, et al. Activation of the serotonin pathway is associated with poor outcome in COPD exacerbation: results of a long-term cohort study [J]. *Lung*, 2017, 195(3): 303-311.

[14] GRASSELLI G, ZANGRILLO A, ZANELLA A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1 591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the lombardy region, Italy [J]. *JAMA*, 2020, 323(16): 1574-1581.

[15] CHEONG J E, SUN L. Targeting the IDO1/TDO2-KYN-AhR pathway for cancer immunotherapy - challenges and opportunities [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2018, 39(3): 307-325.

[16] STONE T W, WILLIAMS R O. Modulation of T cells by tryptophan metabolites in the kynurenine pathway [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2023, 44(7): 442-456.

[17] 张莉, 王书香, 王玲玲, 等. 老年慢性阻塞性肺疾病合并下呼吸道感染者 FeNO、PCT 水平与肺功能及 CAT 评分的关联 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2023, 33(15): 2261-2265.

[18] SARI C P, HANIFAH S, ROSDIANA R, et al. The COPD (chronic obstructive pulmonary disease) assessment test: assessment of therapeutic outcomes of patients at private hospitals in Yogyakarta [J]. *J Pharm Bioallied Sci*, 2020, 12(Suppl 2): 821-825.

[19] GIL H I, ZO S, JONES P W, et al. Clinical characteristics of COPD patients according to COPD assessment test (CAT) score level: cross-sectional study [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2021, 16: 1509-1517.

[20] 王述红, 邱容, 罗晓斌, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者血气分析指标, FeNO、EOS% 水平变化与 CAT 评分的相关性研究 [J]. *现代检验医学杂志*, 2021, 36(4): 156-161.

[21] MICHAELIS S, ZELZER S, SCHNEDL W J, et al. Assessment of tryptophan and kynurenine as prognostic markers in patients with SARS-CoV-2 [J]. *Clin Chim Acta*, 2022, 525: 29-33.

(收稿日期: 2023-08-24 修回日期: 2023-12-13)

(上接第 634 页)

桡骨远端骨折治疗中的疗效观察 [J]. *中国医院药学杂志*, 2014, 34(3): 224-226.

[16] 戴有志, 黄慧君. 伤科第一方复元活血汤 [J]. *台湾中医临床医学杂志*, 2007, 13(2): 147-152.

[17] 王飞, 傅强, 刘华根. 复元活血汤的现代骨科学临床应用进展 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2014, 13(8): 687-689.

[18] 于波, 张秀杰, 谢进. 复元活血汤对骨折早期血管内皮生长细胞因子活性的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2011, 22(1): 36-38.

[19] 张建龙, 刘丁铭, 冯太升, 等. 加味复元活血汤联合手法复位夹板外固定治疗桡骨远端骨折的疗效观察 [J]. *成都医学院学报*, 2022, 17(3): 316-319.

[20] WU H Y, WANG Y R, GUI J, et al. Shi's Yi-Qi Bu-Shen Tong-Luo decoction combined with manipulation in the management of wrist stiffness after distal radius fracture: study protocol clinical trial (SPIRIT Compliant) [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(9): e19308.

[21] KOSTRETZIS L, ZIGRAS F, BAMPIS I, et al. Radial neck fracture nonunion: a case report and novel fixation technique [J]. *Orthop Rev (Pavia)*, 2022, 14(1): 32375.

(收稿日期: 2023-08-26 修回日期: 2023-11-26)