

血清白蛋白水平与男性尘肺患者重度以上肺通气功能障碍发生风险的关联研究

魏宇豪, 彭姗姗, 刘丽芳, 喻文鳌, 周丁子, 廖加强, 张勤, 姚于勤, 张本, 杜文
四川大学华西公共卫生学院/华西第四医院, 华西职业性尘肺病队列工作组, 四川 成都 610041

摘要:目的 通过研究血清白蛋白水平与男性尘肺患者重度以上肺通气功能障碍发生风险的关联, 为控制或延缓男性尘肺患者肺通气功能的下降提供参考依据。方法 本研究采用回顾性队列设计, 选取 2012 年 1 月—2021 年 12 月间于华西第四医院住院, 且基线未合并肺通气功能障碍的男性尘肺患者为研究对象, 采用 Cox 比例风险回归模型计算 HR 及 95% CI 以评估基线血清白蛋白水平与重度以上肺通气功能障碍发生风险的关联, 采用限制性立方样条图来探究基线血清白蛋白浓度与重度以上肺通气功能障碍发生风险是否存在剂量反应关系。结果 本研究共纳入 746 名研究对象。Cox 比例风险回归分析的完全调整模型结果显示, 与血清白蛋白低于 34.4 g/L 的男性尘肺患者相比, 血清白蛋白高于 40.8 g/L 的男性尘肺患者发生重度以上肺通气功能障碍的风险降低 ($HR = 0.660$, 95% CI: 0.439 ~ 0.992)。限制性立方样条图显示, 随着血清白蛋白浓度的逐渐增加, 男性尘肺患者发生重度以上肺通气功能障碍的风险逐渐降低, 男性尘肺患者的基线血清白蛋白浓度与重度以上肺通气功能障碍的发生风险呈线性负相关 ($P < 0.05$)。结论 高血清白蛋白是男性尘肺患者发生重度以上肺通气功能障碍的保护因素, 维持其血清白蛋白浓度高于 40.8 g/L, 可降低其重度以上肺通气功能障碍的发生风险。

关键词: 高血清白蛋白; 男性尘肺患者; 重度以上; 肺通气功能障碍; 保护因素

中图分类号: R135.2 文献标志码: A 文章编号: 1003-8507(2024)10-1914-07

DOI: 10.20043/j.cnki.MPM.202403140

Study on associations of serum albumin levels with risk of severe or very severe pulmonary ventilation dysfunction in male pneumoconiosis patients

WEI Yu-hao, PENG Shan-shan, LIU Li-fang, YU Wen-ao, ZHOU Ding-zi, LIAO Jia-qiang,
ZHANG Qin, YAO Yu-qin, ZHANG Ben, DU Wen

West China Occupational Pneumoconiosis Cohort Study (WCOPCS) workgroup, West China School of Public Health and West China Fourth Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China

Abstract: Objective To provide reference for controlling or delaying the decline of pulmonary ventilation function in male pneumoconiosis patients by studying associations of serum albumin levels with the risk of severe or very severe pulmonary ventilation dysfunction in male pneumoconiosis patients. **Methods** A retrospective cohort design was adopted in this study. Male pneumoconiosis patients who were hospitalized in West China Fourth Hospital from January 2012 to December 2021 and did not have pulmonary ventilation dysfunction at baseline were selected as the study objects. Cox proportional hazard regression models were used to calculate HRs and 95% CIs to evaluate the association of baseline serum albumin levels and the risk of severe or very severe pulmonary ventilation dysfunction. Restricted cubic spline plot was used to explore whether there was a dose-response relationship between baseline serum albumin concentrations and the risk of severe or very severe pulmonary ventilation dysfunction. **Results** A total of 746 subjects were included in this study. Fully adjusted model results of Cox proportional hazard regression analysis showed that male pneumoconiosis patients with serum albumin higher than 40.8 g/L had a reduced risk of severe or very severe pulmonary ventilation dysfunction compared with male pneumoconiosis patients with serum albumin lower than 34.4 g/L ($HR = 0.660$, 95% CI: 0.439 - 0.992). The restricted cubic spline figure showed that the

基金项目: 国家自然科学基金区域创新发展联合基金项目 (U22A20359, U23A20495); 四川省科技厅自然科学基金项目 (2023NSFSC0647, 2023NSFSC1729)

作者简介: 魏宇豪 (1998—), 男, 硕士在读, 研究方向: 流行病学

通信作者: 杜文, E-mail: duwen8991@163.com

risk of severe or very severe pulmonary ventilation dysfunction in male pneumoconiosis patients gradually decreased with the gradual increase of serum albumin concentrations and there was a linear negative relationship between baseline serum albumin concentrations and the incidence risk of severe or very severe pulmonary ventilation dysfunction in male pneumoconiosis patients ($P < 0.05$). **Conclusion** Higher serum albumin is a protective factor for severe or very severe pulmonary ventilation dysfunction in male pneumoconiosis patients and maintaining the serum albumin concentrations above 40.8 g/L can reduce the risk of severe or very severe pulmonary ventilation dysfunction.

Keywords: Higher serum albumin; Male pneumoconiosis patients; Severe or very severe; Pulmonary ventilation dysfunction; Protective factor

尘肺病是一种由于在职业活动中吸入并沉积于肺部的生产性粉尘引起的职业性间质性肺疾病,其主要病理特征为慢性肺部炎症和进行性肺纤维化,尘肺可分为矽肺、石棉肺、金属尘肺等多种类型,在脱离了粉尘源后,其仍可继续进展^[1-3]。尘肺不仅在世界范围内是一个重大的公共卫生问题,而且在中国尘肺也是最常见的职业病。根据中国卫生健康事业发展统计公报公布的结果,2022 年全国共报告 7 577 例职业性尘肺病新发病例以及 9 613 例尘肺病死亡病例,尘肺病新发病例占各类职业病新发病例的 68.2%^[4]。

人血清白蛋白(human serum albumin, HSA)是由肝脏合成的,人类血液中含量最高的蛋白质,其正常浓度为 35 ~ 50 g/L 之间^[5-6]。查阅国内外相关文献发现,人血清白蛋白与肺通气功能具有一定关联。例如,在一般人群中血清白蛋白水平与用力肺活量(forced vital capacity, FVC)呈线性正相关。当浓度在 36 g/L 以上时,血清白蛋白与第一秒用力呼气量(forced expiratory volume in one second, FEV₁)呈正相关^[7]。一些研究慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)的队列研究还发现,低 HSA 是 COPD 以及 COPD 加重的独立危险因素^[8-10]。通气功能障碍可分为阻塞性通气功能障碍、限制性通气功能障碍和混合性通气功能障碍^[11], COPD 患者表现为阻塞性的通气功能障碍^[12],尘肺患者由于其特殊的病理特征,可表现为阻塞性和限制性通气功能障碍同时存在的混合性通气功能障碍^[13-14]。在一般人群中,血清白蛋白水平与用力肺活量呈正相关,低血清白蛋白是 COPD 的危险因素,但这不代表血清白蛋白水平与尘肺患者重度肺通气功能障碍的发生风险一定呈负相关。首先,当气道阻力较大时,胃肠道可处于长期缺氧状态,并出现血液循环不良的现象,从而影响人的食欲^[15],食欲降低则可能导致血清白蛋白的水平降低。卢新卫等^[16]的研究还指出, COPD 不仅能使患者的食欲减退,还可增加患者机体的能量基础消耗率,最后导致患者营养不良。因此横断面研究的结果只能证明血清白蛋白水平与肺通气功能之间存在关联,而无法证明两者中谁为因、谁为果;其次,与一般人群相比,尘肺患者肺部

的炎症更加严重。血清白蛋白因其抗炎和抗氧化应激的特性可抑制气流阻塞的进展^[17-20],但当研究对象肺部的炎症较重时,人体内的血清白蛋白是否足以拮抗炎症的影响是一个值得思考的问题;最后,尚未有队列研究证明过高血清白蛋白对纤维化导致的肺通气功能下降有保护作用。因此为了给预防尘肺患者发生重度以上肺通气功能障碍提供科学依据,进行队列研究来探究血清白蛋白与尘肺患者重度以上肺通气功能障碍发生风险的关联是必要的。

1 对象与方法

1.1 研究对象 本研究采用回顾性队列设计,最长观察期限为 10 年。本研究的数据均来自于四川大学华西第四医院的住院病案系统,选取 2012 年 1 月到 2021 年 12 月间于该院住院的尘肺病人为研究对象。尘肺的诊断依据为 GBZ 70 - 2009《尘肺病诊断标准》/GBZ 70 - 2015《职业性尘肺病的诊断》^[21-22]。基线为研究对象首次住院的时间,随访从 2012 年 1 月开始至 2021 年 12 月结束。研究对象的纳排标准如下,纳入标准:经华西第四医院确诊为尘肺的住院患者。排除标准:(1)只有单次住院记录的患者;(2)2012—2021 年间的首次住院记录的出院诊断包括肿瘤和 HIV 的患者;(3)女性(女性尘肺患者数量太少);(4)基线血清白蛋白或人口统计学数据缺失的患者;(5)基线体重为离群值的患者;(6)基线合并肺通气功能障碍的患者。经过上述纳排流程后,共有 746 名研究对象被纳入本研究,研究对象的总纳入流程如图 1。本研究已获得四川大学华西第四医院伦理委员会的批准(HXSY - EC - 2021053),研究对象的知情同意已获得。

1.2 研究方法

1.2.1 基线数据收集与处理 基于四川大学华西第四医院住院病案系统,提取研究对象 2012—2021 年间首次住院时的血清白蛋白浓度、年龄、民族、受教育程度、吸烟史、每日吸烟量、烟龄、是否戒烟、饮酒史、尘肺类型、尘肺期别、接尘工龄、结核感染状态、身高、体重等数据。其中血清白蛋白浓度为主要研究的自变量,根据 746 名研究对象血清白蛋白的上四分位

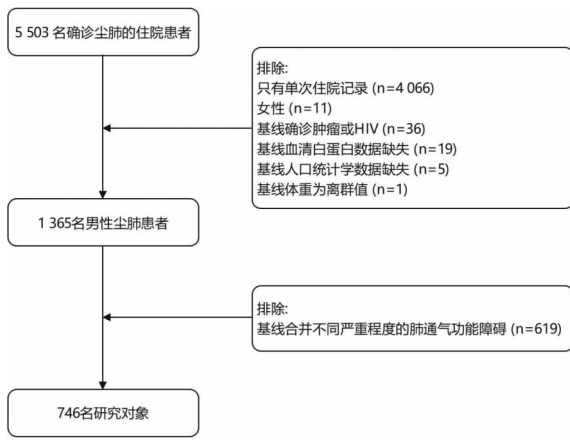


图 1 研究对象纳入流程图

Fig. 1 Flow chart of enrolled population

数、中位数和下四分位数将研究对象分为 4 组。根据每日吸烟量(支)和烟龄(年)计算累计吸烟量,累计吸烟量(包-年)=每日吸烟量(包)×烟龄(年),1 标准包等于 20 支香烟,若无吸烟史则累计吸烟量赋值为 0。根据有无吸烟史及是否戒烟将吸烟状态分为无吸烟史、既往吸烟者和当前吸烟者。根据身高和体重计算研究对象的身体质量指数(body mass index, BMI), $BMI = \text{weight}(\text{kg}) / \text{height}(\text{m})^2$ 。对于累计吸烟量、烟龄、尘肺类型、尘肺期别、BMI 等具有缺失值的变量采用多重插补法生成 20 个插补数据集来补充缺失值。年龄、民族、受教育程度、累计吸烟量、吸烟状态、饮酒史、尘肺类型、尘肺期别、接尘工龄、结核感染状态、BMI 等为需要调整的潜在混杂因素。

1.2.2 结局定义 结局的定义为:2012—2021 年间,研究对象除基线外的出院诊断首次包括重度或极重度的肺通气功能障碍。肺通气功能障碍的诊断标准为:FEV₁/VC(用力肺活量)小于预测值的第 5 百分位数或 TLC(肺总量)小于预测值的第 5 百分位数,肺通气功能障碍的严重程度的分类标准为:FEV₁% pred

>70,轻度;60≤FEV₁% pred≤69,中度;50≤FEV₁% pred≤59,中重度;35≤FEV₁% pred≤49,重度;FEV₁% pred<35,极重度,其中 FEV₁% pred 为 FEV₁ 占预计值的百分比^[11]。

1.2.3 统计学分析 将研究对象按基线血清白蛋白浓度的上四分位数、中位数和下四分位数分为 4 组,描述其余基线特征在各组间的分布并进行组间比较。采用频数和百分比对分类变量如民族、文化程度、尘肺期别等进行统计描述,其中无序分类变量的组间比较采用 χ^2 检验,而等级变量的组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验;定量变量如年龄、累积吸烟量等的统计描述采用的指标为(均数±标准差),其组间比较采用方差分析。采用 Cox 比例风险回归模型计算 HRs 及 95% CIs 分析基线血清白蛋白水平与重度以上肺通气功能障碍发生风险之间的关联。人口统计学指标、行为因素、尘肺类型、尘肺期别、接尘工龄、结核感染状态、BMI 等变量作为潜在的混杂因素被逐步纳入模型中进行调整。另外我们还采用了限制性立方样条图进一步探讨基线血清白蛋白浓度与重度以上肺通气功能障碍发生风险之间是否存在剂量反应关系,限制性立方样条图的节点数设为 4。采用 SAS 9.4 (SAS Institute, Inc., Cary, North Carolina, USA), R 4.2.2 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) 和 SPSS 26 (IBM Corporation) 进行数据分析,所有统计学检验均采用双侧检验,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 基线特征 如表 1,高血清白蛋白组的平均年龄 ($P < 0.001$)、平均吸烟量 ($P < 0.05$) 和平均接尘工龄 ($P < 0.001$) 更低,平均 BMI 更高 ($P < 0.001$),而低血清白蛋白组的结核感染率 ($P < 0.001$) 及高期别尘肺 ($P < 0.05$) 所占的比例更高。

表 1 不同血清白蛋白水平下,研究对象的基线特征分布 ($n = 746$)Table 1 Characteristics distribution among pneumoconiosis patients without lung function impairment under different serum albumin levels at baseline ($n = 746$)

特征	血清白蛋白水平分组(g/L)				χ^2/F	P 值
	≤34.4	34.5~37.6	37.7~40.7	≥40.8		
年龄(岁)	55.2±12.2	52.2±11.5	49.1±10.0	45.1±8.4	31.24	<0.001 ^a
民族					1.46	0.691 ^b
汉族	165(88.71)	163(88.11)	168(89.36)	160(85.56)		
少数民族	21(11.29)	22(11.89)	20(10.64)	27(14.44)		
文化程度					5.36	0.147 ^b
小学及以下	131(70.43)	119(64.32)	115(61.17)	112(59.89)		
初中及以上	55(29.57)	66(35.68)	73(38.83)	75(40.11)		
吸烟状态					3.33	0.767 ^b
无吸烟史	28(15.05)	29(15.68)	31(16.49)	31(16.58)		
既往吸烟者	135(72.58)	123(66.49)	125(66.49)	123(65.78)		

(续表)

特征	血清白蛋白水平分组(g/L)				χ^2/F	P 值
	≤34.4	34.5~37.6	37.7~40.7	≥40.8		
当前吸烟者	23(12.37)	33(17.84)	32(17.02)	33(17.65)		
吸烟量(包·年)	18.2±19.8	14.7±15.1	14.2±12.7	11.7±12.2	4.54	0.004 ^a
是否饮酒					5.86	0.118 ^b
否	116(62.37)	102(55.14)	109(57.98)	94(50.27)		
是	70(37.63)	83(44.86)	79(42.02)	93(49.73)		
尘肺类型					3.11	0.376 ^b
矽肺	137(89.54)	138(93.24)	138(87.34)	136(90.67)		
其他	16(10.46)	10(6.76)	20(12.66)	14(9.33)		
尘肺期别					8.24	0.041 ^c
I 期	21(15.67)	40(29.20)	36(25.00)	45(31.47)		
II 期	38(28.36)	34(24.82)	42(29.17)	35(24.48)		
III 期	75(55.97)	63(45.99)	66(45.83)	63(44.06)		
接尘工龄(年)	14.2±11.4	11.4±8.5	11.0±8.4	8.9±7.0	10.73	<0.001 ^a
BMI(kg/m ²)	20.9±2.7	22.3±3.2	23.2±3.3	23.5±3.4	20.47	<0.001 ^a
结核感染状态					29.16	<0.001 ^b
阴	141(75.81)	161(87.03)	170(90.43)	175(93.58)		
阳	45(24.19)	24(12.97)	18(9.57)	12(6.42)		

注:a 组间比较采用方差分析;b 组间比较采用 χ^2 检验;c 组间比较采用 Kruskal - Wallis 检验;各组特征分布的描述采用频数(构成比%)或均数 ± 标准差。

2.2 血清白蛋白水平与重度以上肺通气功能障碍发生风险的 Cox 回归分析 基线 746 名研究对象的中位随访时间为 2.2 年,研究终止时共 256 人发生结局事件,发病率为 34.3%。如表 2 所示,从血清白蛋白水平分组的第 1 组到第 4 组,重度以上肺通气功能障碍的发病密度逐渐降低。第 4 组的发病密度最低,为 8.11/100 人年,第 1 组的发病最高,为 18.10/100 人年。Cox 比例风险回归分析的结果显示,在完全调整模型即模型 2 中,与基线血清白蛋白浓度 ≤34.4 g/L

组相比,34.5~37.6 g/L,37.7~40.7 g/L 组的重度以上肺通气功能障碍的发生风险的差异无统计学意义,但 ≥40.8 g/L 组的重度以上肺通气功能障碍的发生风险降低(HR = 0.660, 95% CI: 0.439~0.992)。根据 Supremum 检验结果,模型 1 和模型 2 中除 BMI 外的所有变量均符合等比例风险假定。BMI 不符合等比例风险假定(P < 0.05),因此在模型 2 中纳入了 BMI 与随访时间的交互项。

表 2 基线血清白蛋白水平与重度以上肺通气功能障碍发生风险的关联

Table 2 Association of baseline serum albumin levels with risk of severe or very severe pulmonary ventilatory defect

白蛋白水平分组(g/L)	随访人年数	结局发生人数	发病密度/100 人年	模型 1 HR(95% CI)	模型 2 HR(95% CI)
≤34.4	375.7	68	18.10	1.000(Ref)	1.000(Ref)
34.5~37.6	549.3	76	13.84	0.834(0.597~1.164)	0.919(0.654~1.292)
37.7~40.7	589.5	62	10.52	0.649(0.453~0.930) ^a	0.730(0.504~1.058)
≥40.8	616.3	50	8.11	0.570(0.384~0.847) ^a	0.660(0.439~0.992) ^a

注:a: P < 0.05; 模型 1 调整了年龄、民族、受教育程度、累积吸烟量、吸烟状况、饮酒史等变量; 模型 2 在模型 1 的基础上又调整了尘肺类型、尘肺期别、接尘工龄、结核感染状况、BMI、BMI 和随访时间的交互项等变量。

2.3 血清白蛋白水平与重度以上肺通气功能障碍发生风险的剂量反应关系 基于多因素 Cox 模型绘制限制性立方样条图,该模型中血清白蛋白浓度为定量变量,并对所有基线特征进行了调整。如图 2 所示,男性尘肺患者的基线血清白蛋白浓度与重度以上肺通气功能障碍的发生风险呈线性负相关(P < 0.05)。

者发生重度以上肺通气功能障碍的保护因素,维持血清白蛋白浓度高于 40.8 g/L,可降低其重度以上肺通气功能障碍的发生风险。

白蛋白与肺通气功能的关联已在许多横断面研究中得到验证。例如,Hu 等^[7]的研究发现,在一般人群中血清白蛋白水平与 FVC 呈线性正相关,当浓度在 36 g/L 以上时,血清白蛋白与 FEV₁ 呈正相关。Ju 等^[23]的研究发现与正常血清白蛋白组相比,低血清白蛋白组的支气管扩张患者的 FEV₁ 更低。Zinellu

3 讨论

本研究的结果表明,高血清白蛋白是男性尘肺患

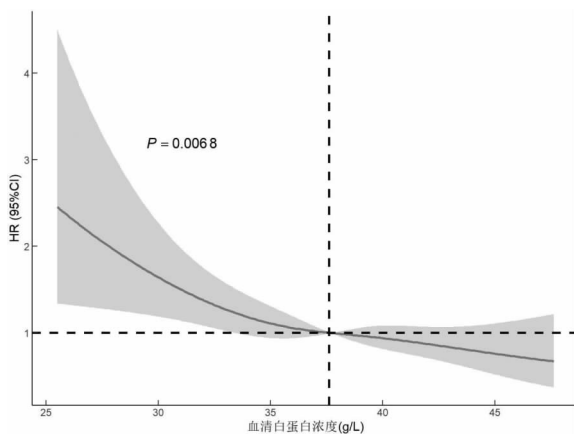


图2 基线血清白蛋白浓度与重度以上肺通气功能障碍发生风险的剂量反应关系

Fig. 2 Dose-response relationship between serum albumin concentrations and the risk of severe or very severe pulmonary ventilation dysfunction

等^[24]基于26篇文献的meta分析的结果表明稳定型COPD患者的血清白蛋白浓度显著低于无COPD者。但是横断面研究的结果只能证明两者存在关联,不能证明两者具有因果关联。那么低血清白蛋白是否是以肺通气功能降低为特征的相关疾病的危险因素呢?一系列回顾性队列研究对此问题给出了答案。例如,Muro等^[8]和Lu等^[9]的研究发现低血清白蛋白是COPD的危险因素,而Yamaya等^[10]的研究则进一步发现低白蛋白血症是COPD加重的危险因素。这些研究仅揭示了血清白蛋白与COPD发生风险之间的关联,然而尘肺患者可发生混合性的肺通气功能障碍。本研究以重度或极重度肺通气功能障碍为结局,发现当血清白蛋白高于40.8 g/L时,男性尘肺患者发生重度以上肺通气功能障碍的风险明显降低。这说明不仅是在一般人群中,即使是在以炎症和进行性纤维化为主要特征的疾病中,较高的血清白蛋白水平仍能对肺通气功能的降低有显著的保护作用。

那么高血清白蛋白对男性尘肺患者发生重度以上肺通气功能障碍具有保护作用的机制是什么呢?一方面HSA由于其特殊结构可通过与活性氧、活性氮、前列腺素等相结合来调节炎症反应,也可与多种配体结合和捕获自由基而发挥抗氧化的作用^[19-20, 25]。而炎症与氧化应激和气流阻塞的发展相关^[17-18]。Hackett等^[26]的研究发现与肺功能正常者相比,COPD患者肺实质中的HSA降低,但作为氧化测量指标的碳基残基的数量升高。HSA可能是肺部抗氧化系统的重要组成部分。而在Wang等^[27]的研究中,经肠内和肠外营养支持后,COPD合并呼吸衰竭的老年患者的HSA水平升高,炎症因子和氧化应

激标志物的水平降低,FEV₁和FEV₁/FVC上升,且这3项指标的变化幅度均大于仅经肠内和仅经肠外营养支持的患者。这提示研究人员可以通过给尘肺患者补充HSA来提升其抗炎和抗氧化系统的储备水平,从而抑制气流阻塞的发展。另一方面持续性的低血清白蛋白也可能引起持续性的炎症,炎症反应中单核细胞和粒细胞释放的白细胞介素-6(IL-6)可抑制白蛋白的合成以及促进成纤维细胞的增殖,从而导致纤维化^[28]。因此,血清白蛋白水平越高,炎症反应的强度越低,则成纤维细胞的增殖会得到抑制。白蛋白与肺纤维化的关联在一些研究中已得到了证实,比如姚玲等^[29]的研究发现,给予急性呼吸窘迫综合征家兔模型注射20%白蛋白后可明显改善家兔的氧合,氧合的改善机制可能与肺纤维化程度的降低有关。此外,孙红波等^[30]的病例对照研究的结果也显示高血清白蛋白是新型冠状病毒肺炎患者发生肺纤维化的保护因素,但该研究并未探讨白蛋白与纤维化的关联机制,而是将结果归因于低血清白蛋白会加重患者感染的严重程度。综上,高血清白蛋白可通过抑制气流阻塞和纤维化的进展来改善男性尘肺患者的肺通气功能。

本研究的不足在于,首先研究对象均为住院患者且矽肺患者占比为73.6%,其他类型的尘肺患者占比较少,所以之后的研究应注意纳入门诊病人及更多其他类型的尘肺患者。其次本回顾性队列研究中,研究对象于2012年1月至2021年12月的除基线以外的每次住院的病案记录即为1次随访记录,因此病情较轻的尘肺患者的住院次数较少会导致其随访时间的不足。本研究中研究对象的中位随访时间为2.2年。所以之后的研究应基于前瞻性队列设计并制定足够长的随访年限。最后,通气功能障碍的类型包括阻塞性、限制性和混合性,但本研究的结局仅基于病人的出院诊断中通气功能障碍的严重程度,无法对结局进行分型,之后的研究应重点研究血清白蛋白与不同类型的重度以上通气功能障碍发生风险之间的关联。

利益冲突声明 本研究不存在任何利益冲突

参考文献

- [1] Qi XM, Luo Y, Song MY, et al. Pneumoconiosis: current status and future prospects [J]. Chinese Medical Journal, 2021, 134(8): 898-907.
- [2] Li YP, Cheng ZW, Fan H, et al. Epigenetic changes and functions in pneumoconiosis [J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2022, 2022: 2523066.
- [3] 张喆,张新日,王婧. 尘肺病免疫发病机制研究进展 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2022, 40(6): 471-476.
Zhang Z, Zhang XR, Wang J. Research progress on immune pathogenesis of pneumoconiosis [J]. Chinese Journal of Industrial

- Hygiene and Occupational Diseases, 2022, 40(6): 471-476.
- [4] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 2022 年我国卫生健康事业发展统计公报 [EB/OL]. [2024-04-30]. <http://www.nhc.gov.cn/guihuaxxs/s3585u/202309/6707c48f2a2b420fbfb739c393fcca92.shtml>. National Health Commission of the People's Republic of China. Statistical bulletin of China's health development in 2022 [EB/OL]. [2024-04-30]. <http://www.nhc.gov.cn/guihuaxxs/s3585u/202309/6707c48f2a2b420fbfb739c393fcca92.shtml>
- [5] Chen CB, Hammo B, Barry J, et al. Overview of albumin physiology and its role in pediatric diseases [J]. Current Gastroenterology Reports, 2021, 23(8): 11.
- [6] Spada A, Emami J, Tuszyński JA, et al. The uniqueness of albumin as a carrier in nanodrug delivery [J]. Molecular Pharmaceutics, 2021, 18(5): 1862-1894.
- [7] Hu S, Guo Q, Wang SL, et al. Supplementation of serum albumin is associated with improved pulmonary function: NHANES 2013-2014 [J]. Frontiers in Physiology, 2022, 13: 948370.
- [8] Muro S, Ishida M, Horie Y, et al. Machine learning methods for the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in healthy subjects: retrospective observational cohort study [J]. JMIR Medical Informatics, 2021, 9(7): e24796.
- [9] Lu SB, Zhou YW, Huang XJ, et al. Prediction of individual mortality risk among patients with chronic obstructive pulmonary disease: a convenient, online, individualized, predictive mortality risk tool based on a retrospective cohort study [J]. PeerJ, 2022, 10: e14457.
- [10] Yamaya M, Usami O, Nakayama S, et al. Malnutrition, airflow limitation and severe emphysema are risks for exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in Japanese subjects: a retrospective single-center study [J]. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2020, 15: 857-868.
- [11] Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests [J]. European Respiratory Journal, 2022, 60(1): 2101499.
- [12] Scaramuzza G, Ottaviani I, Volta CA, et al. Mechanical ventilation and COPD: from pathophysiology to ventilatory management [J]. Minerva Medica, 2022, 113(3): 460-470.
- [13] Yang SY, Chan CK, Wang MH, et al. Association of spirometric restriction with mortality in the silicotics: a cohort study [J]. BMC Pulmonary Medicine, 2023, 23(1): 327.
- [14] 赵诗雨, 何平, 杨成新, 等. 5 272 名煤矿接尘工人肺量计数据分析 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2021, 39(7): 546-549. Zhao SY, He P, Yang CX, et al. Analysis of spirometer data of 5272 coal mine workers exposed to dust [J]. Chinese Journal of Industrial Hygiene and Occupational Diseases, 2021, 39(7): 546-549.
- [15] 鄂文娟, 加孜那·托哈依, 侯婷婷, 等. 尘肺并发慢性阻塞性肺疾病危险因素的研究现状 [J]. 职业与健康, 2019, 35(16): 2292-2297. E WJ, Jia Zi Na - Tuo Ha Yi, Hou TT, et al. Current status of risk factors for pneumoconiosis complicated with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Occupation and Health, 2019, 35(16): 2292-2297.
- [16] 卢新卫, 李海天, 王晶, 等. 衡水地区慢阻肺患者营养不良的影响因素 [J]. 现代预防医学, 2024, 51(1): 45-49. Lu XW, Li HT, Wang J, et al. Influencing factors of malnutrition in patients with chronic obstructive pulmonary disease in Hengshui area [J]. Modern Preventive Medicine, 2024, 51(1): 45-49.
- [17] Christenson SA, Smith BM, Bafadhel M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease [J]. Lancet, 2022, 399(10342): 2227-2242.
- [18] Yang IA, Jenkins CR, Salvi SS. Chronic obstructive pulmonary disease in never-smokers: risk factors, pathogenesis, and implications for prevention and treatment [J]. The Lancet. Respiratory Medicine, 2022, 10(5): 497-511.
- [19] Pompili E, Zaccherini G, Baldassarre M, et al. Albumin administration in internal medicine: A journey between effectiveness and futility [J]. European Journal of Internal Medicine, 2023, 117: 28-37.
- [20] Belinskaia DA, Voronina PA, Shmurak VI, et al. Serum albumin in health and disease: esterase, antioxidant, transporting and signaling properties [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(19): 10318.
- [21] 中华人民共和国卫生部. GBZ 70-2009 尘肺病诊断标准 [S]. 北京: 人民卫生出版社, 2009. Ministry of Health of the People's Republic of China. GBZ 70-2009 Diagnostic criteria for pneumoconiosis [S]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2009.
- [22] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会. GBZ 70-2015 职业性尘肺病的诊断 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2015. National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China. GBZ 70-2015 Diagnosis of occupational pneumoconiosis [S]. Beijing: Standards Press Of China, 2015.
- [23] Ju SM, Jeong JH, Heo M, et al. Serum albumin is a predictor of respiratory hospitalization in patients with bronchiectasis [J]. Chronic Respiratory Disease, 2021, 18: 14799731211017548.
- [24] Zinellu E, Fois AG, Sotgiu E, et al. Serum albumin concentrations in stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and Meta-Analysis [J]. Journal of Clinical Medicine, 2021, 10(2): 269.
- [25] Rogó W, Pożycka J, Owczarzy A, et al. Comparison of losartan and furosemide interaction with HSA and their influence on HSA antioxidant potential [J]. Pharmaceutics, 2022, 15(5): 499.
- [26] Hackett TL, Scarci M, Zheng L, et al. Oxidative modification of albumin in the parenchymal lung tissue of current smokers with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Respiratory Research, 2010, 11(1): 180.
- [27] Wang LG, Rui WX, Chen S, et al. Effect of enteral and parenteral nutrition support on pulmonary function in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease complicated by respiratory failure [J]. Computational and Mathematical Methods in Medicine, 2022, 2022: 4743070.
- [28] Chen YH, Lee TJ, Hsieh HJ, et al. Clinical outcomes and risk factors of progressive pulmonary fibrosis in primary Sjögren's syndrome-associated interstitial lung disease [J]. BMC Pulmonary Medicine, 2023, 23(1): 268.
- [29] 姚玲, 刘博, 沈锋. 20% 人血白蛋白对 ARDS 家兔凝血及肺纤维化的影响 [J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29(5): 407-412. Yao L, Liu B, Shen F. Efficacy of 20% albumin infusion on

coagulation and pulmonary fibrosis in rabbits with ARDS [J]. Chinese Critical Care Medicine, 2017, 29(5): 407-412.

- [30] 孙红波,赵峰,肖遵健,等. 新型冠状病毒肺炎患者炎症后肺纤维化影响因素分析[J]. 热带医学杂志,2023,23(9):1183-1187.

Sun HB, Zhao F, Xiao ZJ, et al. COVID-19 risk factor analysis for post-inflammatory pulmonary fibrosis [J]. Journal of Tropical Medicine, 2023, 23(9): 1183-1187.

收稿日期:2024-03-08

(上接第 1894 页)

- [16] Chen ZH, Chen KL, Li YX, et al. Structural, static, and dynamic functional MRI predictors for conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: Inter-cohort validation of Shanghai Memory Study and ADNI [J]. Human Brain Mapping, 2024, 45(1): e26529.
- [17] 李瑜霞,李永秋,孙宇,等. 源于阿尔茨海默病的轻度认知障碍患者脑结构及静息态功能磁共振研究进展[J]. 中国临床医学影像杂志,2016,27(2):131-134.
- Li YX, Li YQ, Sun Y, et al. Structural and resting state functional MRI characteristics of patients with mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease [J]. Journal of China Clinic Medical Imaging, 2016, 27(2): 131-134.

- [18] Creavin ST, Wisniewski S, Noel-Storr AH, et al. Mini-Mental state examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated People aged 65 and over in community and primary care populations [J]. Cochrane Database of Systematic Reviews; Online, 2016, 2016(1): CD011145.
- [19] 何雨洁,闫少珍,卢洁. 静息态功能磁共振对阿尔茨海默病早期诊断的研究进展[J]. 磁共振成像,2024,15(1):173-178.
- He YJ, Yan SZ, Lu J. Research advance on resting-state functional magnetic resonance imaging in the early diagnosis of Alzheimer's disease [J]. Chinese Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2024, 15(1): 173-178.

收稿日期:2023-12-21

(上接第 1900 页)

- [38] Moher D, Hopewell S, Schulz KF, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials [J]. International Journal of Surgery, 2012, 10(1): 28-55.
- [39] Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG, et al. SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials [J]. Annals of Internal Medicine, 2013, 158(3): 200-207.
- [40] 许敏怡,刘雅琦,刘玉秀,等. 临床试验三组等比例随机分配的 BSD 方法[J]. 中国临床药理学与治疗学,2023,28(3):283-289.
- Xu MY, Liu YQ, Liu YX, et al. BSD method for three treatments randomly allocated with equal proportion in clinical trials [J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2023, 28(3): 283-289.
- [41] Snow G. Blockrand: Randomization for block random clinical trials

[EB/OL]. [2024-04-09]. <https://rdrr.io/cran/blockrand/>.

- [42] Uschner D, Schindler D, Hilgers RD, et al. randomizeR; an R package for the assessment and implementation of randomization in clinical trials [J]. Journal of Statistical Software, 2018, 85(8): 1-22.
- [43] Ryznik Y, Sverdlov O, Wong WK. RARtool: A MATLAB software package for designing Response-Adaptive randomized clinical trials with Time-to-Event outcomes [J]. Journal of Statistical Software, 2015, 66(1): <https://www.jstatsoft.org/article/view/v066i01>.
- [44] National Cancer Institute. Clinical trial randomization tool [EB/OL]. [2024-04-09]. <https://ctrandomization.cancer.gov/tool/>.

收稿日期:2023-11-13