

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.07.011

血清 GDF-15、CXCL9、AFR 水平与急性肺栓塞患者病情严重程度及预后的关系*

庞宏刚 孟燕[△] 王盼兴 付博文 胡会社
(西安交通大学第一附属医院周围血管科 陕西 西安 710061)

摘要 目的:探讨急性肺栓塞(APE)患者血清生长分化因子-15(GDF-15)、CXC 趋化因子配体 9(CXCL9)、白蛋白/纤维蛋白原比值(AFR)表达水平与病情严重程度及预后的关系。**方法:**选取 2020 年 1 月至 2022 年 12 月西安交通大学第一附属医院收治的 APE 患者 165 例,并根据病情严重程度分为低危组(90 例)、中危组(45 例)、高危组(30 例)。另选取同期 50 例健康体检者作为对照组。比较各组血清 GDF-15、CXCL9、AFR 水平,并分析血清 GDF-15、CXCL9、AFR 水平与 APE 患者病情严重程度的关系。随访至 2023 年 5 月 31 日,以患者死亡或随访时间结束为终点事件,根据随访结果分为生存组(145 例)、死亡组(20 例)。采用多元 Cox 回归分析 APE 患者预后不良的危险因素,绘制受试者工作特征曲线(ROC)评估血清 GDF-15、CXCL9、AFR 预测 APE 患者预后不良的价值。**结果:**APE 患者血清 GDF-15、CXCL9 水平均高于对照组,AFR 水平低于对照组,且随着病情加重,APE 患者血清 GDF-15、CXCL9 水平逐渐升高,AFR 水平逐渐降低,各组间差异有统计学意义($P<0.05$)。APE 患者血清 GDF-15、CXCL9 水平与病情严重程度均呈正相关($r=0.548, 0.559, P<0.05$),AFR 水平与病情严重程度呈负相关($r=-0.480, P<0.05$)。死亡组年龄 ≥ 60 岁比例、中高危比例及血清 D-D、GDF-15、CXCL9 水平均高于生存组,AFR 水平低于生存组,组间差异有统计学意义($P<0.05$)。年龄 ≥ 60 岁(HR=2.252, 95%CI=1.548~2.921)、中高危(HR=2.277, 95%CI=1.703~2.852)、D-D 水平高(HR=2.326, 95%CI=1.652~2.999)、GDF-15 水平高(HR=2.452, 95%CI=1.778~3.126)、CXCL9 水平高(HR=2.282, 95%CI=1.512~3.052)、AFR 水平低(HR=2.363, 95%CI=1.472~3.254)是 APE 患者预后不良的危险因素($P<0.05$)。血清 GDF-15、CXCL9、AFR 预测 APE 患者预后不良的 AUC 分别为 0.880、0.900、0.883; 三项联合检测预测的 AUC 为 0.931, 高于单项指标($P<0.05$)。**结论:**APE 患者血清 GDF-15、CXCL9 水平升高,AFR 水平降低,并与病情严重程度及预后均有关,联合检测 GDF-15、CXCL9、AFR 有助于 APE 病情及预后评估。

关键词:急性肺栓塞;生长分化因子-15;CXC 趋化因子配体 9;白蛋白/纤维蛋白原比值;预后
中图分类号:R563.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2024)07-1260-06

Relationship between the Levels of Serum GDF-15, CXCL9, AFR and the Severity and Prognosis in Patients with Acute Pulmonary Embolism*

PANG Hong-gang, MENG Yan[△], WANG Pan-xing, FU Bo-wen, HU Hui-she

(Department of Peripheral Vascular, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi, 710061, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between the expression levels of serum growth differentiation factor-15 (GDF-15), CXC chemokine ligand 9 (CXCL9), albumin/fibrinogen ratio (AFR) and the severity and prognosis in patients with acute pulmonary embolism (APE). **Methods:** 165 APE patients admitted to the The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University from January 2020 to December 2022 were selected and divided into low risk group (90 cases), medium risk group (45 cases), and high-risk group (30 cases) based on the severity of the condition. Another 50 healthy individuals in the same period were selected as the control group. Compare the levels of serum GDF-15, CXCL9, AFR in each group, and analyze the relationship between the levels of serum GDF-15, CXCL9, AFR and the severity in APE patients. Follow up until May 31, 2023, with patient death or the end of follow-up time as the end-point event, divided into survival group (145 cases) and death group (20 cases) based on the follow-up results. Multiple Cox regression analysis was used to analyze the risk factors for poor prognosis in APE patients; ROC was used to evaluate the value of GDF-15, CXCL9, AFR in predicting the poor prognosis of APE patients. **Results:** The levels of serum GDF-15, CXCL9 in APE patients were higher than those in the control group, the levels of AFR were lower than those in the control group ($P<0.05$); As the condition worsens, the levels of serum GDF-15, CXCL9 were increased in APE patients, the levels of AFR was decreased ($P<0.05$). The levels of serum GDF-15, CXCL9 in APE patients were positively correlated with the severity ($r=0.548, 0.559, P<0.05$), the levels of AFR was negatively correlated with the severity ($r=-0.480, P<0.05$). The proportion of Age ≥ 60 years and medium to high risk, and the levels of serum D-D, GDF-15,

* 基金项目:陕西省重点研发计划项目(2021SF-149)

作者简介:庞宏刚(1987-),男,博士研究生,住院医师,研究方向:主动脉及外周血管疾病,E-mail: 806095912@139.com

[△] 通讯作者:孟燕(1981-),女,硕士研究生,副主任医师,研究方向:主动脉及外周血管疾病,E-mail: daxianghouzi@foxmail.com

(收稿日期:2023-09-27 接受日期:2023-10-23)

CXCL9 in the death group were higher than those in the survival group, the levels of AFR was lower than those in the survival group ($P < 0.05$). Age ≥ 60 years (HR=2.252, 95% CI=1.548~2.921), medium to high risk (HR=2.277, 95% CI=1.703~2.852), high D-D levels (HR=2.326, 95% CI=1.652~2.999), high GDF-15 levels (HR=2.452, 95% CI=1.778~3.126), high CXCL9 levels (HR=2.282, 95% CI=1.512~3.052), and low AFR levels (HR=2.363, 95% CI=1.472~3.254) were risk factors for poor prognosis in APE patients ($P < 0.05$). The AUC of GDF-15, CXCL9, AFR in predicting the poor prognosis of APE patients were 0.880, 0.900, and 0.883; The AUC of the three combined detection was 0.931, was higher than the single indicator ($P < 0.05$). **Conclusions:** The levels of serum GDF-15, CXCL9 were increased, the levels of AFR was decreased in APE patients, which were correlated with the severity and prognosis. The combined detection of GDF-15, CXCL9, and AFR can helpful evaluate the severity and prognosis of APE.

Key words: Acute pulmonary embolism; Growth differentiation factor-15; CXC chemokine ligand 9; Albumin/fibrinogen ratio; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R563.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)07-1260-06

前言

急性肺栓塞(acute pulmonary embolism, APE)是内源性或外源性栓子堵塞肺动脉后引起的急性肺循环障碍综合征,发病率较高,仅次于冠心病、高血压,临床症状常表现为呼吸困难、胸痛、咯血等,严重者可猝死^[1-3]。目前,APE仍以药物治疗为主,不同病情严重程度 APE 患者治疗方案不一,且病情严重程度与预后密切相关^[4]。据调查研究^[5]显示,低危 APE 患者预后较好,而高危 APE 患者临床病死率达 15%以上。因此,评估 APE 患者严重程度并根据病情制定治疗方案对改善患者预后具有重要意义。生长分化因子-15 (growth differentiation factor 15, GDF-15)是转化生长因子 β 超家族的一员,在调节组织损伤、压力负荷、炎症反应等多种疾病状态中发挥重要作用^[6]。近年来,研究发现 GDF-15 参与多种心肺血管疾病的发生发展^[7]。CXC 趋化因子配体 9 (CXC chemokine ligand 9, CXCL9) 是内皮细胞、单核细胞分泌的趋化因子,可通过活化肿瘤坏死因子、白介素等炎性细胞因子并与其共同构成炎症调控网络,增强机体炎症反应,参与疾病进展^[8]。研究发现,血清 CXCL9 水平升高与急性发作期哮喘患者气道炎症及肺功能均有关^[9]。白蛋白、纤维蛋白原不仅在血小板聚集及凝血反应中发挥重要作用,在炎症微环境中还可作为急性炎症反应时相分子参与炎症反应过程^[10,11]。研究发现,白蛋白、纤维蛋白原作为炎症因子时的表达水平易受疾病类型、水钠潴留等因素影响,而白蛋白/纤维蛋白原比值(albumin/fibrinogen ratio, AFR)降低可能是 APE 发生的危险因素^[12,13]。本研究旨在探讨 APE 患者血清 GDF-15、CXCL9、AFR 表达水平及其与病情严重程度及预后的关系,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究经西安交通大学第一附属医院医学伦理委员会审核批准,选取 2020 年 1 月至 2022 年 12 月收治的 165 例 APE 患者作为研究对象。纳入标准:(1)符合《急性肺栓塞诊断与治疗中国专家共识(2015)》^[14]中相关诊断标准;(2)经肺动脉 CT 血管造影检查确诊;(3)首次发病;(4)受试者均知晓本研究内容且签署知情同意书。排除标准:(1)合并肝肾功能异常、凝血功能异常、恶性肿瘤;(2)合并慢性阻塞性肺疾病、肺结核、社区

获得性肺炎等其他肺部疾病;(3)长期接受抗凝治疗、抗血小板聚集治疗或有溶栓治疗禁忌证;(4)失访或中途主动退出研究。根据病情严重程度将 APE 患者分为低危组(90 例)、中危组(45 例)、高危组(30 例)。其中,低危组,男 55 例、女 35 例,年龄 35~70 岁、平均年龄(58.61 ± 6.20)岁;中危组,男 30 例、女 15 例,年龄 37~65 岁、平均年龄(57.16 ± 6.33)岁;高危组,男 19 例、女 11 例,年龄 35~69 岁、平均年龄(57.97 ± 6.19)岁。另纳入同期于医院进行体检的 50 名健康志愿者作为对照组,其中,男 30 例、女 20 例,年龄 35~65 岁、平均年龄(58.24 ± 5.15)岁。各组性别、年龄等一般资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 研究方法

1.2.1 APE 病情严重程度评估 参考《急性肺栓塞诊断与治疗中国专家共识(2015)》^[14]对 APE 患者病情严重程度进行评估,其中,低危:血流动力学稳定,无心功能不全、休克;中危:血流动力学稳定,存在心功能不全,无休克;高危:同时存在心功能不全、休克,伴或不伴持续性低血压。根据上述评估标准将 APE 患者分为低危组、中危组、高危组。

1.2.2 血清 GDF-15、CXCL9、AFR 水平检测 采集 APE 患者入院 24 h 内、健康志愿者体检当日肘外周静脉血 10 mL,在离心半径 10.5 cm、3000 r/min 条件下离心 10 min,分离上层血清,采用酶联免疫吸附法检测血清标本 GDF-15、CXCL9 水平,免疫比浊法检测血清标本白蛋白、纤维蛋白原水平,并计算 AFR, AFR=白蛋白/纤维蛋白原。试验所用试剂盒均购于上海酶联生物科技有限公司。

1.2.3 预后随访及临床资料收集 随访时间截止 2023 年 5 月 31 日,以患者死亡或随访时间结束为终点事件,根据随访结果将 APE 患者分为生存组(145 例)、死亡组(20 例)。收集患者临床资料,包括性别、年龄、体质指数(body mass index, BMI)、吸烟史、酗酒史、合并基础疾病、病情严重程度、实验室指标[D-二聚体(D dimer, D-D), GDF-15、CXCL9、AFR]。

1.3 统计学方法

采用 SPSS Statistics 24.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用重复测量方差分析,两两样本比较采用 LSD-t 检验;计数资料以[n(%)]表述,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Spearman 相关性分析血清 GDF-15、CXCL9、AFR 水平与病情严重程度的

关系;采用多元 Cox 回归分析影响 APE 患者预后的危险因素,绘制受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic curve,ROC)评估血清 GDF-15、CXCL9、AFR 预测 APE 患者预后的价值; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

表 1 APE 患者与对照组血清 GDF-15、CXCL9、AFR 水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of the levels of serum GDF-15, CXCL9 and AFR between APE and control group($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	GDF-15(ng/L)	CXCL9(pmol/L)	AFR
Control group	50	145.60± 20.50	9.30± 2.27	15.33± 1.40
Low-risk group	90	377.25± 62.10 ^a	10.49± 1.80 ^a	13.02± 2.30 ^a
Medium-risk group	45	499.36± 72.61 ^{ab}	12.25± 1.64 ^{ab}	11.56± 1.25 ^{ab}
High-risk group	30	610.35± 102.50 ^{abc}	15.76± 1.08 ^{abc}	9.98± 1.03 ^{abc}
F		389.000	90.969	66.706
P		0.000	0.000	0.000

Note: Compared with the control group, ^a $P<0.05$; Compared with the low-risk group, ^b $P<0.05$; Compared with the medium-risk group, ^c $P<0.05$.

2.2 血清 GDF-15、CXCL9、AFR 水平与 APE 患者病情严重程度的关系

Spearman 相关性分析结果显示:APE 患者血清 GDF-15、

2.1 APE 患者与对照组血清 GDF-15、CXCL9、AFR 水平比较

APE 患者血清 GDF-15、CXCL9 水平均高于对照组,AFR 水平低于对照组,且随着病情加重,APE 患者血清 GDF-15、CXCL9 水平逐渐升高,AFR 水平逐渐降低,各组间差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

CXCL9 水平与病情严重程度均呈正相关 ($r=0.548,0.559,P<0.05$),AFR 水平与病情严重程度呈负相关($r=-0.480,P<0.05$)。见图 1。

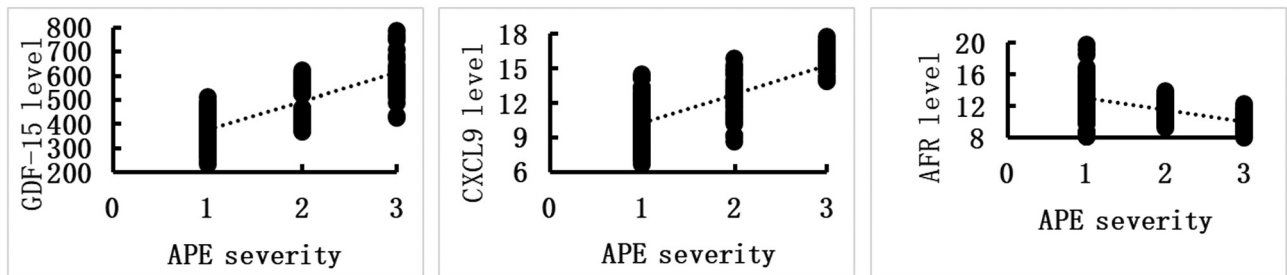


图 1 血清 GDF-15、CXCL9、AFR 水平与 APE 患者病情严重程度的关系

(注:1- 低危,2- 中危,3- 高危)

Fig.1 The relationship between the serum levels of GDF-15, CXCL9, AFR and the severity of APE patients

(Note: 1-low risk, 2-medium risk, 3-high risk)

2.3 生存组与死亡组临床资料及实验室指标比较

死亡组年龄 ≥ 60 岁比例、中高危比例及血清 D-D、GDF-15、CXCL9 水平均高于生存组,AFR 水平低于生存组,组间差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.4 多元 Cox 回归分析 APE 患者预后不良的影响因素

多元 Cox 回归分析结果显示:年龄 ≥ 60 岁(HR=2.252,95% CI=1.548~2.921)、中高危(HR=2.277,95% CI=1.703~2.852)、D-D 水平高(HR=2.326,95% CI=1.652~2.999)、GDF-15 水平高(HR=2.452,95% CI=1.778~3.126)、CXCL9 水平高(HR=2.282,95% CI=1.512~3.052)、AFR 水平低(HR=2.363,95% CI=1.472~3.254)是 APE 患者预后不良的危险因素($P<0.05$)。见表 3。

2.5 血清 GDF-15、CXCL9、AFR 预测 APE 患者预后不良的价值

ROC 曲线分析结果显示:血清 GDF-15、CXCL9、AFR 预测 APE 患者预后不良的 AUC 分别为 0.880、0.900、0.883;三项联

合检测预测 APE 患者预后不良的 AUC 为 0.931,高于单项指标($P<0.05$)。见表 4 及图 2。

3 讨论

APE 是临床常见的致死性心肺血管疾病,具有起病急骤、隐匿、病情进展快、病死率高等特点,APE 还可诱发严重的血流动力学变化,如肺动脉压增高、局部心肌组织缺血等,在过度激活神经体液系统后释放大炎症因子参与疾病进展^[5]。内皮细胞损伤、高凝状态是 APE 的重要影响因素,而炎症反应又可通过多种途径损伤血管内皮细胞功能,诱发机体高凝状态^[16,17]。因此,检测机体炎性细胞因子可为评估 APE 疾病进展提供重要参考。

GDF-15 类属心血管系统保护性因子,在正常心肌细胞中不表达,在压力负荷过重、缺血缺氧等应激状态下表达增高^[18]。APE 患者机体存在较高的炎症反应,GDF-15 在炎症反应的刺激下受 GDF-15 基因调节而广泛表达,GDF-15 水平升高可能

表 2 生存组与死亡组临床资料及实验室指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of the clinical data and laboratory indexes between the survival group and death group($\bar{x} \pm s$)

Factors	Death group(n=20)	Survival group(n=145)	t/ χ^2	P
Gender(male/female)	11/9	93/52	0.630	0.427
Age [n (%)]			12.294	0.000
≥ 60 years	18(90.00)	70(48.28)		
<60 years	2(10.00)	75(51.72)		
BMI(kg/m ²)	21.02 \pm 2.01	21.10 \pm 1.95	0.171	0.864
Smoke [n (%)]	8(40.00)	50(34.48)	0.235	0.628
Drink [n (%)]	10(50.00)	58(40.00)	0.725	0.394
Underlying disease[n (%)]				
Diabetes	4(20.00)	25(17.24)	0.092	0.761
Hypertension	5(25.00)	20(13.79)	1.717	0.190
Severity of disease [n (%)]			59.337	0.000
Low risk	1(5.00)	89(61.38)		
Medium risk	3(15.00)	42(28.97)		
High risk	16(80.00)	14(9.65)		
Laboratory indexes				
D-D(mg/L)	1.20 \pm 0.18	0.84 \pm 0.15	9.813	0.000
GDF-15(ng/L)	723.35 \pm 50.20	415.64 \pm 72.12	18.450	0.000
CXCL9(pmol/L)	16.35 \pm 0.85	11.32 \pm 2.27	9.793	0.000
AFR	9.07 \pm 1.50	12.48 \pm 1.03	13.053	0.000

表 3 多元 Cox 回归分析 APE 患者预后不良的影响因素

Table 3 Multiple Cox regression analysis of the influencing factors for poor prognosis in APE patients

Independent variable	β	SE	Wald χ^2	P	HR	95% CI
Age ≥ 60 years	0.812	0.409	3.942	0.000	2.252	1.548~2.921
Medium and high -risk	0.823	0.399	4.255	0.000	2.277	1.703~2.852
High D-D levels	0.844	0.385	4.806	0.000	2.326	1.652~2.999
High GDF-15 levels	0.897	0.380	5.572	0.000	2.452	1.778~3.126
High CXCL9 levels	0.825	0.401	4.233	0.000	2.282	1.512~3.052
Low AFR levels	0.860	0.369	5.432	0.000	2.363	1.472~3.254

表 4 血清 GDF-15、CXCL9、AFR 水平预测 APE 患者预后不良的 ROC 曲线分析结果

Table 4 ROC curve analysis results of the serum GDF-15, CXCL9 and AFR in predicting the poor prognosis of APE patients

Variable	AUC	SE	P	95% CI		Cut-off value	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Yoden index
				Lower limit	Upper limit				
GDF-15	0.880	0.110	0.000	0.764	0.917	596.36	83.50	76.50	0.497
CXCL9	0.900	0.087	0.000	0.826	0.945	14.27	89.25	80.00	0.580
AFR	0.883	0.092	0.000	0.726	0.923	10.85	89.07	72.50	0.527
Combine	0.931	0.068	0.000	0.899	0.957	-	93.37	62.30	0.592

与 APE 病情严重程度及预后有关^[19]。CXCL9 通过 G 蛋白耦联反应与其受体 CXCR3 结合可趋化 Th1 细胞，同时聚集 T 细胞、单核细胞协同作用以增强炎症反应，大量 CXCL9 分泌后可

上调血管内皮细胞表面组织因子表达，激活凝血途径后导致血栓栓塞^[20]。研究发现，血清 CXCL9 水平升高与 AECOPD 合并肺栓塞患者病情严重程度及预后有关^[21]。白蛋白是人体肝脏合

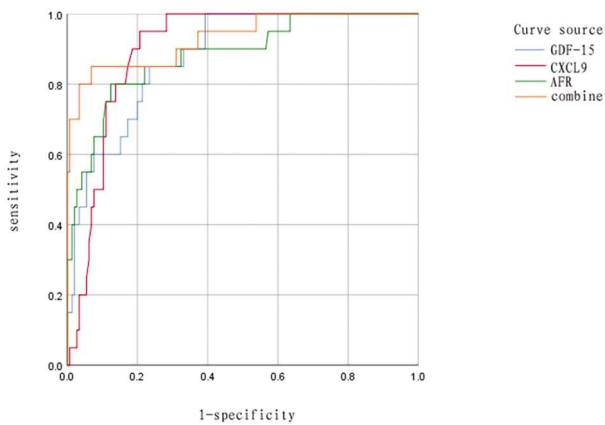


图2 血清 GDF-15、CXCL9、AFR 预测 APE 患者预后不良的 ROC 曲线
Fig.2 ROC curve of the serum GDF-15, CXCL9 and AFR in predicting the poor prognosis of APE patients

成的重要蛋白质,在维持血管胶体渗透压、免疫功能方面发挥重要作用^[22]。纤维蛋白原是凝血系统重要组成部分,参与机体伤口愈合、炎症反应等过程,但 AFR 是否与炎症性疾病的发生有关尚不明确^[23]。研究发现,AFR 低表达是发生急性肾损伤的独立危险因素,且 AFR 低表达患者总生存率高于 AFR 高表达者^[24]。本研中,APE 患者血清 GDF-15、CXCL9 水平明显高于对照组,AFR 水平明显低于对照组,GDF-15、CXCL9 水平与 APE 患者病情严重程度均呈正相关,AFR 水平与 APE 患者病情严重程度呈负相关,即 APE 病情越严重,GDF-15、CXCL9 越高,AFR 越低;且血清 GDF-15、CXCL9 水平升高,AFR 水平降低均是 APE 患者预后不良的危险因素;与上述研究结果相似。提示 GDF-15、CXCL9、AFR 参与了 APE 的发生发展。

不同病情严重程度的 APE 患者治疗方案存在较大差异,明确影响 APE 患者预后的危险因素有助于临床医生制定更有效的治疗方案,对促进患者疾病转归具有重要意义。除 GDF-15、CXCL9、AFR 与 APE 发生发展有关外,本研究多元 Cox 回归分析发现年龄 ≥ 60 岁、中高危、D-D 水平高均是影响 APE 患者预后的危险因素。随着年龄增高,机体各项生理功能逐渐衰退,老年 APE 患者免疫功能相对较差,受到长期药物刺激后,肺泡上皮细胞损伤、炎性细胞浸润等炎症反应发生风险更高,预后不良风险也随之增加^[25,26]。随着 APE 病情加重,相应药物使用剂量、频次也在一定程度上增加,从而导致药物不良反应、再灌注损伤、循环衰竭等不良事件发生风险升高,故中高危 APE 患者相较于低危 APE 患者预后更差^[27,28]。D-D 主要反映机体凝血和纤溶系统激活状态,D-D 水平升高多见于血栓形成性疾病及生理性高凝状态,APE 患者 D-D 高表达意味着其血栓负荷及心功能损伤程度较为严重,机体凝血功能异常,故预后不良风险较高^[29,30]。此外,本研究通过 ROC 曲线评估 GDF-15、CXCL9、AFR 预测 APE 患者预后不良的价值,结果显示,三者联合检测预测 APE 患者预后不良的 AUC 最高,提示联合检测 GDF-15、CXCL9、AFR 对 APE 患者预后具有较高的预测价值。

综上所述,APE 患者血清 GDF-15、CXCL9 水平升高,AFR 水平降低,并与病情严重程度及预后均有关,联合检测 GDF-15、CXCL9、AFR 有助于 APE 病情及预后评估。但本研究

为单中心研究,且选取样本量有限,后续仍需开展多中心、大样本研究进一步探索中性粒细胞/淋巴细胞、单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇等其他新型炎症指标与 APE 的关系。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

参考文献(References)

- [1] Kulka HC, Zeller A, Fornaro J, et al. Acute pulmonary embolism-its diagnosis and treatment from a multidisciplinary viewpoint [J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2021,118(37): 618-628.
- [2] Cuomo JR, Arora V, Wilkins T. Management of acute pulmonary embolism with a pulmonary embolism response team[J]. *J Am Board Fam Med*, 2021, 34(2): 402-408.
- [3] 张艳, 鄒山, 何浩, 等. CT 肺动脉成像预测不同类型急性肺栓塞的右心功能情况及早期病死率[J]. *中国 CT 和 MRI 杂志*, 2022, 20(5): 86-88.
- [4] Sadeghipour P, Jenab Y, Moosavi J, et al. Catheter-directed thrombolysis vs anticoagulation in patients with acute intermediate-high-risk pulmonary embolism: the canary randomized clinical trial[J]. *JAMA Cardiol*, 2022, 7(12): 1189-1197.
- [5] Sin D, McLennan G, Rengier F, et al. Acute pulmonary embolism multimodality imaging prior to endovascular therapy [J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2021, 37(1): 343-358.
- [6] 张葵, 陈剑飞, 宋明宝, 等. TGF- β 、IL-1 β 及 GDF-15 在急性肺血栓栓塞兔模型中的变化及其意义 [J]. *重庆医学*, 2021, 50(16): 2707-2711.
- [7] Myojin Y, Hikita H, Sugiyama M, et al. Hepatic stellate cells in hepatocellular carcinoma promote tumor growth via growth differentiation factor 15 production. *Gastroenterology* [J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(5): 1741-1754.
- [8] 汪道伟, 方坚, 范凌. 自身免疫性肝炎患者血清 IL-21 和趋化因子水平变化及其临床意义探讨 [J]. *实用肝脏病杂志*, 2019, 22(6): 844-847.
- [9] 范小颖, 徐冉, 张学静. 中性粒细胞型哮喘患儿急性发作期 CXCL8、CXCL9 与气道炎症的关系研究 [J]. *国际检验医学杂志*, 2023, 44(10): 1200-1203+1209.
- [10] Jiang L, Lei G. Albumin/fibrinogen ratio, an independent risk factor for postoperative delirium after total joint arthroplasty [J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2022, 22(5): 412-417.
- [11] Zhao G. Albumin/fibrinogen ratio, a predictor of chemotherapy resistance and prognostic factor for advanced gastric cancer patients following radical gastrectomy[J]. *BMC Surg*, 2022, 22(1): 207.
- [12] Zhang Y, Man LP. Albumin-to-fibrinogen ratio is an independent predictor of corticosteroid response and prognosis in patients with IgA nephropathy[J]. *Eur J Med Res*, 2023, 28(1): 146.
- [13] 陈安琪, 高悦, 吴云. 新型炎症指标对急性肺栓塞的诊断价值[J]. *临床肺科杂志*, 2023, 28(4): 579-584.
- [14] 中华医学会心血管病学分会肺血管病学组. 急性肺栓塞诊断与治疗中国专家共识 (2015)[J]. *中华心血管病杂志*, 2016, 44(3): 197-211.
- [15] 沈宗博, 戴路明. 血管内皮损伤标志物在肺血栓栓塞症中相关研究进展[J]. *中国基层医药*, 2018, 25(16): 2174-2176.
- [16] Couturaud F, Bertoletti L, Pastre J, et al. Prevalence of pulmonary embolism among patients with copd hospitalized with acutely worsening respiratory symptoms[J]. *JAMA*, 2021, 325(1): 59-68.

- [17] Lyhne MD, Witkin AS, Dasegowda G, et al. Evaluating cardiopulmonary function following acute pulmonary embolism [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2022, 20(9): 747-760.
- [18] 张冬青, 陈鹏, 戴玮鑫. 人血清生长分化因子-15 在急性肺栓塞危险分层及预后预测中的价值 [J]. *中国临床研究*, 2017, 30(6): 779-781.
- [19] Paepe BD. Growth differentiation factor-15 as an emerging biomarker for identifying myositis [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2022, 18(2): 115-123.
- [20] 苏振磊, 杨万春, 韩天龙. 血清 CXCL9 和 SFRP1 在 AECOPD 合并肺栓塞患者中的表达及对预后的影响 [J]. *天津医药*, 2023, 51(4): 427-431.
- [21] Fang Y, Liu W, Tang Z, et al. Monocarboxylate transporter 4 inhibition potentiates hepatocellular carcinoma immunotherapy through enhancing T cell infiltration and immune attack [J]. *Hepatology*, 2023, 77(1): 109-123.
- [22] Záhorec R, Marek V, Waczulikova I, et al. Predictive model using hemoglobin, albumin, fibrinogen, and neutrophil-to-lymphocyte ratio to distinguish patients with colorectal cancer from those with benign adenoma[J]. *Neoplasma*, 2021, 68(6): 1292-1300.
- [23] Liu X, Yu Z, Wen D, et al. Prognostic value of albumin-fibrinogen ratio in subarachnoid hemorrhage patients [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(17): 25764.
- [24] 梅海峰, 朱志云, 孙文斌, 等. AFR 在脓毒症患者急性肾损伤发生及预后中的价值研究[J]. *重庆医学*, 2020, 49(15): 2519-2523.
- [25] Korde R, Veluswamy R, Allaire JC, et al. Small cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitor: a systematic literature review of treatment efficacy, safety and quality of life [J]. *Curr Med Res Opin*, 2022, 38(8): 1361-1368.
- [26] Obradovic SD, Dzudovic BM, Subotic BN, et al. Prognostic significance of symptomatic deep vein thrombosis in patients with acute symptomatic pulmonary embolism regarding the european society of cardiology mortality risk model[J]. *Int Angiol*, 2022, 41(4): 338-345.
- [27] Das JP, Yeh R, Schöder H. Clinical utility of perfusion (Q)-single-photon emission computed tomography (SPECT)/CT for diagnosing pulmonary embolus (PE) in COVID-19 patients with a moderate to high pre-test probability of PE [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(3): 794-799.
- [28] Fu C, Chen YY, Zhu F, et al. Analysis of the occurrence of acute pulmonary embolism in the icu ward and related risk factors predicting its severity[J]. *Heart Surg Forum*, 2022, 25(2): 190-195.
- [29] Villacorta H, Pickering JW, Horiuchi Y, et al. Machine learning with D-dimer in the risk stratification for pulmonary embolism: a derivation and internal validation study [J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2022, 11(1): 13-19.
- [30] 刘佳明, 郑锐. 与临床可能性相适应的 D-二聚体水平对急性肺血栓栓塞的诊断价值[J]. *中国医科大学学报*, 2021, 50(8): 732-736.

(上接第 1243 页)

- [13] 张晋玮, 贾延劫. 创伤性脑损伤后炎性小体介导细胞焦亡作用机制及靶向治疗药物研究进展[J]. *中华创伤杂志*, 2021, 37(03): 278-283.
- [14] 冯杰, 冯贵龙, 张科, 等. 创伤性脑损伤患者高压氧治疗后血清 miR-3195、miR-328-5p 和 miR-6867-5p 水平及其与预后的关系[J]. *中华航海医学与高气压医学杂志*, 2021, 28(06): 723-727.
- [15] 刘亚首, 刘诗翔. 高压氧治疗原发性脑出血的作用机制研究进展[J]. *疑难病杂志*, 2016, 15(6): 646-649.
- [16] Li Q, Bi MJ, Bi WK, et al. Edaravone attenuates brain damage in rats after acute CO poisoning through inhibiting apoptosis and oxidative stress[J]. *Environ Toxicol*, 2016, 31(3): 372-379.
- [17] 王欢欢, 王刚, 仲婷婷, 等. 脑原位缺血预处理通过 Nrf2/HO-1 信号通路减轻大鼠缺血再灌注损伤[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(07): 1477-1481.
- [18] Jeong JY, Cha HJ, Choi EO, et al. Activation of the Nrf2/HO-1 signaling pathway contributes to the protective effects of baicalein against oxidative stress-induced DNA damage and apoptosis in HEI193 Schwann cells[J]. *Int J Med Sci*, 2019, 16(1): 145-155.
- [19] Yi S, Chen S, Xiang J, et al. Genistein exerts a cell-protective effect via Nrf2/HO-1/PI3K signaling in Ab25-35-induced Alzheimer's disease models in vitro [J]. *Folia Histochem Cytobiol*, 2021, 59(1): 49-56.
- [20] 唐赫鹏, 车楠, 刘函晔, 等. 连翘酯苷 A 通过抑制 PI3K/Akt 通路并激活 Nrf2/HO-1 通路抑制 LPS 诱导的炎症及氧化应激[J]. *免疫学杂志*, 2021, 37(05): 390-396.
- [21] 杨贵林, 赵明一, 吴敏, 等. 核因子 E2 相关因子 2/ 血红素加氧酶 -1 信号轴在心血管疾病中作用的研究进展 [J]. *岭南心血管病杂志*, 2020, 26(06): 728-732.
- [22] Huang C, Zhang C, Yang P, et al. Eldecalcitol Inhibits LPS-Induced NLRP3 Inflammasome-Dependent Pyroptosis in Human Gingival Fibroblasts by Activating the Nrf2/HO-1 Signaling Pathway [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 4901-4913.
- [23] Prasad K. Simultaneous activation of Nrf2 and elevation of dietary and endogenous antioxidants in management of post-traumatic stress disorders and traumatic brain injury [J]. *Balkan Military Medical Review*, 2015, 18: 1.