

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.04.001

血浆 D-二聚体水平变化在新生儿继发性肺动脉高压中的应用价值*

陈 波,李广洪,白 波[△],罗惠玲,黄学良,李 菲

南方医科大学附属花都医院/广州市花都区人民医院新生儿科,广东广州 510800

摘要:目的 探讨血浆 D-二聚体水平在新生儿继发性肺动脉高压(PH)中的应用价值。方法 选取 2020 年 6 月至 2023 年 5 月该院新生儿科收治的 106 例 PH 患儿为观察组,并分为轻度 PH 亚组 46 例、中重度 PH 亚组 22 例、新生儿持续肺动脉高压(PPHN)及 PH 合并肺出血亚组 38 例,选取同期胎龄、入组日龄、性别、出生体质量、分娩方式、基础疾病、氧疗方式等一般情况与观察组匹配,无 PH 组需接受机械通气辅助治疗的 50 例新生儿为对照组。采用酶联免疫荧光法检测患儿血浆 D-二聚体水平,比较各组血浆 D-二聚体水平及阳性率,分析血浆 D-二聚体水平与肺动脉收缩压(PASP)的关系。结果 对照组、轻度 PH 亚组、中重度 PH 亚组、PPHN 及 PH 合并肺出血亚组 D-二聚体水平分别为(780.91±362.10)、(1 839.67±863.30)、(4 203.26±2 889.06)、(6 229.38±3 061.87)ng/mL,各组血浆 D-二聚体水平比较,差异有统计学意义($F=66.172, P<0.01$),进一步进行两两比较,差异均有统计学意义($P<0.01$)。患儿血浆 D-二聚体水平与 PASP 呈正相关($r=0.584, P<0.01$)。轻度 PH 亚组、中重度 PH 亚组、PPHN 及 PH 合并肺出血亚组 D-二聚体阳性率均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$),但观察组各亚组间的阳性率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 血浆 D-二聚体可作为一种用于判断新生儿继发性 PH 是否与血液呈高凝状态或血管内梗阻有关的生化标志物。

关键词:D-二聚体; 肺动脉高压; 肺动脉收缩压; 新生儿; 继发性**中图分类号:**R446.1**文献标志码:**A**文章编号:**1672-9455(2024)04-0433-05

Application value of plasma D-dimer level change in neonatal secondary pulmonary hypertension*

CHEN Bo, LI Guanghong, BAI Bo[△], LUO Huiling, HUANG Xueliang, LI FeiDepartment of Neonatology, Huadu Hospital Affiliated to Southern Medical University/
Huadu District People's Hospital of Guangzhou, Guangzhou, Guangdong 510800, China

Abstract: **Objective** To study the value of plasma D-dimer level in neonates with secondary pulmonary hypertension (PH). **Methods** A total of 106 children with PH admitted to the Department of Neonatology, Huadu Hospital Affiliated to Southern Medical University/Huadu District People's Hospital of Guangzhou from June 2020 to May 2023 were selected as the research objects in observation group. They were divided into mild PH subgroup (46 cases), moderate to severe PH subgroup (22 cases), and newborn with persistent pulmonary hypertension (PPHN) and PH with pulmonary hemorrhage subgroup (38 cases). During the same period, 50 neonates without PH requiring assisted mechanical ventilation matched with the observation group in gestational age, age in days at enrollment, gender, birth weight, delivery mode, underlying diseases and oxygen therapy were selected as the control group. The plasma D-dimer level was detected by enzyme-linked immunofluorescence method. The plasma D-dimer level and positive rate of each group were compared, the relationship between plasma D-dimer level and pulmonary artery systolic pressure (PASP) was analyzed. **Results** The levels of D-dimer in the control group, mild PH subgroup, moderate to severe PH subgroup, PPHN and PH with pulmonary hemorrhage subgroup were (780.91±362.10), (1 839.67±863.30), (4 203.26±2 889.06) and (6 229.38±3 061.87)ng/mL respectively, the difference of plasma D-dimer level in each group was statistically significant ($F=66.172, P<0.01$), further pairwise comparison, the difference of any 2 groups comparison was statistically significant ($P<0.01$). The plasma D-dimer level correlated positively with PASP ($r=0.584, P<0.01$). The positive rates of D-dimer in the mild PH subgroup, the moderate to severe PH subgroup, the PPHN and PH with pulmonary hemorrhage subgroup were higher than that in the control group, the differences were statistically significant ($P<0.01$), but there was no statistically significant difference on the positive rate between the subgroups in observation ($P>0.05$). **Conclusion** Plasma D-dimer

* 基金项目:广东省广州市科技计划项目(202102080666)。

作者简介:陈波,女,副主任医师,主要从事新生儿疾病及医院感染控制管理研究。 [△] 通信作者, E-mail:gzhdibaib2004@163.com。

can be used as a biochemical marker to determine whether neonatal secondary PH relates to intravascular obstruction.

Key words: D-dimer; pulmonary hypertension; pulmonary artery systolic pressure; neonate; secondary

新生儿继发性肺动脉高压(PH)在新生儿重症监护室(NICU)中并不少见,一旦发展成新生儿持续肺动脉高压(PPHN),其病死率为 7.3%~20.6%^[1]。研究表明,血液高凝状态及肺血栓形成引起的血管内梗阻与成人慢性阻塞性肺部疾病急性加重期合并 PH 的发生有密切关系^[2]。研究还发现,部分红细胞增多症新生儿也可能发生 PPHN^[3-4],提示血液高黏状态或微血栓形成引起的内源性梗阻与新生儿 PH 的发生可能也有关。由于肺血栓形成的直接证据在新生儿实际临床诊疗中很难获取,因而探讨血栓形成标志物水平与新生儿 PH 的关系很有必要。本研究拟通过观测 PH 新生儿血浆 D-二聚体水平的变化,探讨新生儿血液高凝状态与 PH 的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 6 月至 2023 年 5 月于南方医科大学附属花都医院新生儿科收治的近 6 000 人次患儿中符合纳入、排除标准的 156 例患儿为研究对象,分为观察组 106 例,对照组 50 例。(1)观察组纳入标准:①孕周 32~42 周;②需机械辅助通气治疗才能改善缺氧症状和体征;③入组前床旁彩色多普勒超声检查肺动脉收缩压(PASP)≤ 35 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa);④随着病情发展,床旁彩色多普勒

超声检查 PASP>35 mm Hg,伴或不伴卵圆孔/动脉导管水平右向左或双向分流。(2)观察组排除标准:①合并膈疝、复杂型先天性心脏病及母亲产前使用过非甾体类抗炎药;②家长明确拒绝患儿的血液标本被用于科研。(3)对照组纳入标准:①胎龄、入组日龄、性别、分娩方式、基础疾病等与观察组患儿匹配;②需接受机械通气辅助治疗;③PASP<35 mm Hg。(4)对照组排除标准:治疗期间出现 PASP>35 mm Hg,或连续 24 h 未进行 PASP 检查。观察组依据 PASP 进一步分为轻度 PH 亚组(46 例,符合观察组纳入标准①、②、③,PASP 为 35~50 mm Hg),中重度 PH 亚组(22 例,符合观察组纳入标准①②③,其中 PASP 为>50~70 mm Hg 17 例,PASP>70 mm Hg 5 例),PPHN 及 PH 合并肺出血亚组(38 例,符合观察组纳入标准①②③,存在动脉导管/卵圆孔水平右向左或双向分流、或 PH 合并肺出血患儿)。PPHN 及肺出血符合《实用新生儿学(第 5 版)》^[5]的相关诊断标准。观察组与对照组胎龄、入组日龄、性别、出生体质量、分娩方式、基础疾病、氧疗方式等一般情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究经本院医学伦理委员会批准(伦理审批号:2022005)。

表 1 两组新生儿一般情况比较[n(%)或 $\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25},P_{75})$]

组别	n	胎龄(周)			性别		出生体质量	入组日龄
		32~<34	34~<37	37~42	男	女	(g)	(h)
对照组	50	11(22.00)	18(36.00)	21(42.00)	28(56.00)	22(44.00)	2 910.90±684.13	12.00(11.50,24.00)
观察组	106	19(17.92)	37(34.91)	50(47.17)	63(59.43)	43(40.57)	2 902.50±582.17	11.00(8.75,24.00)
$\chi^2/t/H$			0.504		0.165		0.539	0.174
P			0.777		0.685		0.591	0.807

组别	n	分娩方式		1 min Apgar 评分(分)		
		剖宫产	顺产	≤3	>3~7	>7
对照组	50	32(64.00)	18(36.00)	5(10.00)	15(30.00)	30(60.00)
观察组	106	69(65.09)	37(34.91)	11(10.38)	34(32.08)	61(57.54)
$\chi^2/t/H$			0.001		0.086	
P			0.973		0.958	

组别	n	氧疗方式		基础疾病			
		nCPAP	机械通气	羊水/胎粪吸入综合征	肺炎	呼吸窘迫综合征	早发败血症
对照组	50	16(32.00)	34(68.00)	16(32.00)	18(36.00)	11(22.00)	5(10.00)
观察组	106	29(27.36)	77(72.64)	37(34.91)	33(31.13)	24(22.64)	12(11.32)
$\chi^2/t/H$			0.357		0.391		
P			0.550		0.942		

注:nCPAP 为经鼻持续气道正压通气。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有纳入患儿均参照《实用新生儿学(第 5 版)》^[5]及《新生儿肺动脉高压诊治专家共识》^[6]进行综合管理和治疗,并根据其缺氧症状与体征、经皮血氧饱和度(TCSO₂)及血气分析结果,按照《新生儿机械通气常规》^[7]予以经鼻持续气道正压通气或有创机械通气,调节相应参数以保持 TCSO₂≥90%,氧分压(PaO₂)≥60 mm Hg,二氧化碳分压(PaCO₂)在 30~50 mm Hg,pH 值为 7.25~7.45,同时加用米力农持续静脉滴注,部分患儿加用低分子肝素治疗。常规使用监护仪连续监测体温、脉搏、呼吸、TCSO₂、血压,除入组与观察终止时即刻进行血气分析与血浆 D-二聚体、凝血功能检测外,每 6~12 h 采用床旁 B 超检测 PASP 及进行床旁动脉血气分析(含电解质、血糖、乳酸)检查至少 1 次,每 24 h 进行凝血功能、血常规检查至少 1 次。

1.2.2 PASP 检测 采用彩色多普勒超声心动图仪(美国 Philip 公司,型号: CX-30),探头频率为 3.75~7.00 MHz,测定所有患儿最大三尖瓣反流压差及反流程度,根据简化 Bernoulli 方程计算出 PASP。

1.2.3 D-二聚体检测 所有患儿入组时采集静脉血 2 mL,置于 9:1 柠檬酸钠真空采血管中,送本院检验中心,采用酶联免疫荧光法检测血浆 D-二聚体水平(美国 Instrumentation Laboratory Company 生产的 D-二聚体试剂盒,产品编号: HD138-00014),正常参考范围: 10~500 ng/mL,相关实验操作严格按照试剂盒说明书进行。判断标准: D-二聚体>1 000 ng/mL 为阳性, D-二聚体≤1 000 ng/mL 为阴性。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行数据处理和统计分析。设 $\alpha=0.05$ (双侧), $\beta=0.1$, 血浆 D-二聚体水平变化在±1 000 ng/mL 以上有参考意义,参照文献[8]对照组 D-二聚体的标准差为 1.57 mg/L,观察组与对照组的例数呈 2:1 比例(即 C=2),按公式 $N_1(\text{对照组})=[\sigma(\alpha+\beta)/\delta]^2 \times (1+C)/C$, $N_2=C \times N_1$ 计算出本研究最小样本量对照组为 39 例,观察组为 78 例。呈近似正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,多组间两两比较采用 LSD-*t* 检验。呈非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用独立样本 Kruskal-Wallis *H* 检验;计数资料以例数或百分率表示,多组间比较采用 χ^2 检验,进一步两两比较采用 Bonferroni 检验。血浆 D-二聚体水平与 PASP 间的关系采用 Pearson 相关分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组血浆 D-二聚体水平比较 对照组、轻度 PH 亚组、中重度 PH 亚组、PPHN 及 PH 合并肺出血亚组 D-二聚体水平分别为 (780.91±362.10)、(1 839.67±863.30)、(4 203.26±2 889.06)、

(6 229.38±3 061.87)ng/mL,各组血浆 D-二聚体水平比较,差异有统计学意义($F=66.172, P<0.01$),进一步进行两两比较,差异均有统计学意义($P<0.01$)。

2.2 血浆 D-二聚体水平与 PASP 的相关性分析 Pearson 相关分析结果显示,所有患儿的血浆 D-二聚体水平与 PASP 呈正相关($r=0.584, P<0.01$)。见图 1。

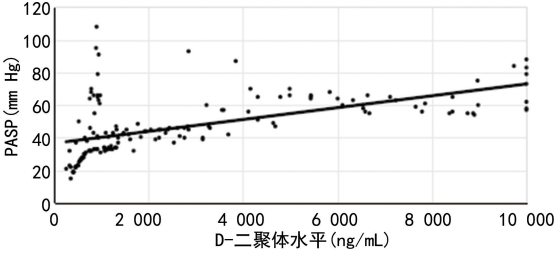


图 1 所有患儿血浆 D-二聚体水平与 PASP 的相关性分析

2.3 各组血浆 D-二聚体阳性率比较 对照组、轻度 PH 亚组、中重度 PH 亚组、PPHN 及 PH 合并肺出血亚组 D-二聚体阳性率比较,差异有统计学意义($\chi^2=29.433, P<0.01$)。进一步两两比较结果显示,观察组各亚组的血浆 D-二聚体阳性率均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$),观察组各亚组间的阳性率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 各组血浆 D-二聚体检测情况比较[n(%)]			
组别	<i>n</i>	阳性	阴性
对照组	50	17(34.00)	33(66.00)
轻度 PH 组	46	35(76.09)	11(23.91)
中重度 PH 组	22	15(68.18)	7(31.82)
PPHN 及 PH 合并肺出血亚组	38	32(84.22)	6(15.78)

3 讨 论

新生儿肺血管适应性不足,即因围生期窒息、肺实质性疾病、败血症等原因导致新生儿肺血管不能适应出生后的环境而舒张,肺动脉压力不能下降,被认为是继发性 PH 的主要原因^[5],即使采用机械通气和吸入一氧化氮治疗,但仍保持较高的病死率^[1,9],且本研究观察组患儿在入组前的 PSAP 均正常或已降至正常(PSAP≤35 mm Hg),这些都提示新生儿继发性 PH 的发生可能还与其他原因有关,包括血液呈高凝状态或肺微血栓形成引起的内源性梗阻。此外,国外已有文献报道,在部分死亡的 PPHN 新生儿肺血管中发现有大量血栓存在^[10-11]。

研究表明,缺氧、感染、炎症等因素均可导致肺血管内皮功能损伤,内皮细胞发生变性、坏死、脱落,内皮下胶原纤维裸露,凝血级联反应易被激活,可导致患者血液处于高凝状态,甚至形成血管微血栓,使肺血管阻力增加,肺动脉压升高^[12]。近年来,采用血清学标志物诊断急性肺栓塞合并 PH,并对患者预后进

行评估已成为一种新型而有效的方法^[13]。D-二聚体是由纤维蛋白原在凝血酶、活化的Ⅲ因子作用下聚合、交联,再经纤溶酶降解后形成的包含两个共价结合 D 结构的一种可溶性纤维蛋白降解产物,在健康人血液中水平很低,只有凝血发生后,交联纤维蛋白形成和降解的 D-二聚体才能被激活,因此,D-二聚体对诊断高凝状态和血栓形成有很高的灵敏度,是特异性反映体内高凝状态和继发性纤溶亢进的分子标志物之一^[14]。研究表明,肺栓塞合并 PH 后患者血清 D-二聚体水平会进一步上升,D-二聚体水平升高与肺动脉血栓负荷明显升高有关^[15],D-二聚体水平与肺动脉压升高的程度呈正相关^[2],因此,D-二聚体水平检测已成为诊断肺栓塞最常用的方法^[16-17],对肺栓塞诊断的灵敏度高达 95%^[18]。但目前对是否可用 D-二聚体来诊断或排除儿童肺栓塞尚无一致意见^[19]。

本研究中,观察组各亚组的血浆 D-二聚体水平明显高于对照组,且血浆 D-二聚体水平与 PASP 呈正相关,即 D-二聚体水平越高,PH 程度越重,与赵松林等^[2]和张慧平等^[8]报道的结果一致。考虑到新生儿,尤其是早产儿的凝血功能发育尚不成熟,本研究将血浆 D-二聚体阈值水平设置为正常参考值的 2 倍水平[1 000 ng/mL(酶联免疫荧光法)],以便提高其阴性预测价值,结果发现观察组各亚组的阳性率明显高于对照组($P < 0.01$),但各亚组间的阳性率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。这种现象提示部分新生儿 PH 的发生可能与血液呈高凝状态,或肺血管微血栓形成所引起的血管内梗阻有关,它既可能是缺氧、酸中毒、感染等因素损伤肺血管的结果,也可能是引起新生儿肺动脉压力进一步升高、病情恶化的始动因素,但如何界定血浆 D-二聚体阈值水平还有待进一步研究。此外,本研究还发现,部分 PH 新生儿可合并肺出血,提示肺出血除与凝血功能异常有关外,也可能与微血栓形成导致毛细血管压力增加、破裂有关。

目前,治疗新生儿 PH 的主要方法为给予积极呼吸支持,维持循环及内环境稳定,应用肺血管扩张剂、镇静止痛及应用体外模式肺氧合等对症支持治疗,其中吸入一氧化氮被认为可靶向扩张肺血管,是治疗新生儿 PH 的标准方法^[3],但由于其设备昂贵,气源不易获取等因素的制约,使该方法很难得到广泛应用,且即使采用该方法治疗,PEDERSEN 等^[20]报道仍有 30% 以上的患儿效果不佳而生命受到威胁。据此,笔者认为,在临床实践中若 PH 新生儿的血清 D-二聚体水平明显升高,尤其当规范氧疗及扩血管治疗效果不理想时,需高度警惕 PH 是否与血液呈高凝状态或肺栓塞引起血管内梗阻有关,尝试辅以抗凝治疗或许可取得更好的疗效。但笔者也认识到,由于本研究对象为特殊人群,既往也少有类似的相关报道可参考,如果研究中能更好地去除影响 D-二聚体水平的混杂因

素,样本量更充足,结论就可能更有说服力,这既是本文的局限和不足,也是以后努力的方向。

参考文献

- [1] 钱爱民,朱雯,杨洋,等.经一氧化氮吸入治疗的新生儿持续肺动脉高压患儿死亡的早期影响因素分析[J].中国当代儿科杂志,2022,24(5):507-513.
- [2] 赵松林,聂秀红. N-proBNP、CRP 和 D-Dimer 与慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并肺动脉高压的相关性研究[J].标记免疫分析与临床,2019,26(4):555-559.
- [3] MARTINHO S, ADÃO R, LEITE-MOREIRA A F, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: pathophysiological mechanisms and novel therapeutic approaches[J]. Front Pediatr, 2020, 8:342.
- [4] GIJTENBEEK M, HAAK M C, TEN HARKEL D J, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in twin-twin transfusion syndrome: a case-control study[J]. Neonatology, 2017, 112(4):402-408.
- [5] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕.实用新生儿学[M].5 版.北京:人民卫生出版社,2019:606-609.
- [6] 中华医学会儿科学分会新生儿学组.《中华儿科杂志》编辑委员会.新生儿肺动脉高压诊治专家共识[J].中华儿科杂志,2017,55(3):163-168.
- [7] 《中华儿科杂志》编辑委员会,中华医学会儿科学分会新生儿学组.新生儿机械通气常规[J].中华儿科杂志,2015,53(5):327-330.
- [8] 张慧平,李思袖,王金会,等. IL-1 β 及其受体拮抗剂 IL-1ra 在新生儿败血症合并持续性肺动脉高压中的表达及临床意义[J].国际儿科学杂志,2021,48(7):498-502.
- [9] ZHAO Y, LIANG L, LIU G, et al. Asphyxia and neonatal respiratory distress syndrome are independent predictors of the non-response to inhaled nitric oxide in the newborns with PPHN[J]. Front Pediatr, 2021, 9:665830.
- [10] SERGI C, STEIN K M, BEEDGEN B, et al. Meconium aspiration syndrome complicated by massive intravascular thrombosis[J]. Am Perinatol, 1998, 15(6):375-379.
- [11] AVASILOAIE A L, IFTIME E, SCRIPCARU D C, et al. Fatal neonatal persistent pulmonary hypertension caused by vegetations of infective endocarditis: case report and review of the literature[J]. Arch Clin Cases, 2020, 7(2):40-45.
- [12] 卞丛燕,徐卫亭,古小松.肺动脉高压的血栓栓塞的机制[J].医学信息,2019,32(9):25-27.
- [13] RHODES C J, WHARTON J, GHATAORHE P, et al. Plasma proteome analysis in patients with pulmonary arterial hypertension: an observational cohort study[J]. Lancet Respir Med, 2017, 5(9):717-726.
- [14] WEITZ J I, FREDENBURGH J C, EIKELBOOM J W. A test in context: D-Dimer[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(19):2411-2420.
- [15] KLOK F A, BARCO S. Follow-up after acute pulmonary embolism[J]. Hamostaseologie, 2018, 38(1):22-32.
- [16] VAN DER HULLE T, CHEUNG W Y, (下转第 443 页)

- Nutritional risk screening (NRS2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials[J]. Clin Nutr, 2003, 22(3):321-336.
 - [12] QIU H, SHAO N, LIU J, et al. Amino acid metabolism in tumor: new shine in the fog? [J]. Clin Nutr, 2023, 42(8):1521-1530.
 - [13] CALVANI R, PICCA A, MARINI F, et al. A distinct pattern of circulating amino acids characterizes older persons with physical frailty and sarcopenia: results from the biosphere study[J]. Nutrients, 2018, 10(11):1691.
 - [14] NEPAL M, MA C, XIE G, et al. Fanconi Anemia complementation group C protein in metabolic disorders[J]. Aging (Albany NY), 2018, 10(6):1506-1522.
 - [15] CALVANI R, RODRIGUEZ-MANAS L, PICCA A, et al. Identification of a circulating amino acid signature in frail older persons with type 2 diabetes mellitus: results from the metabofrail study[J]. Nutrients, 2020, 12(1):199.
 - [16] 徐晓霞, 朱华, 杨志. 肿瘤谷氨酰胺代谢变化及诊疗新靶点[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2019, 26(17):1306-1310.
 - [17] 杨凤娟, 谭宁, 张天禹, 等. 谷胱甘肽在肿瘤细胞发生铁死亡过程中的作用研究[J]. 世界华人消化杂志, 2021, 29(15):901-907.
 - [18] LV J, JIA H, MO M, et al. Changes of serum metabolites levels during neoadjuvant chemoradiation and prediction of the pathological response in locally advanced rectal cancer[J]. Metabolomics, 2022, 18(12):99.
 - [19] COKER O O, LIU C, WU W K, et al. Altered gut metabolites and microbiota interactions are implicated in colorectal carcinogenesis and can be non-invasive diagnostic biomarkers[J]. Microbiome, 2022, 10(1):35.
 - [20] PIN F, BONEWALD L F, BONETTO A. Role of myokines and osteokines in cancer cachexia[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2021, 246(19):2118-2127.
 - [21] BROADFIELD L A, PANE A A, TALEBI A, et al. Lipid metabolism in cancer: new perspectives and emerging mechanisms[J]. Dev Cell, 2021, 56(10):1363-1393.
 - [22] 覃艳春, 莫春梅, 蒋锐沅, 等. 脂质代谢与肿瘤关系的作用机制研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(11):158-163.
 - [23] FU C, WANG T, WANG Y, et al. Metabonomics study of the protective effects of green tea polyphenols on aging rats induced by d-galactose[J]. J Pharm Biomed Anal, 2011, 55(5):1067-1074.
 - [24] RATTRAY N J, TRIVEDI D K, XU Y, et al. Metabolic dysregulation in vitamin E and carnitine shuttle energy mechanisms associate with human frailty[J]. Nat Commun, 2019, 10(1):5027.
 - [25] WU H L, GONG Y, JI P, et al. Targeting nucleotide metabolism: a promising approach to enhance cancer immunotherapy[J]. J Hematol Oncol, 2022, 15(1):45.
 - [26] 苑小星. 嘌呤核苷酸代谢与恶性肿瘤关系的研究进展[J]. 癌症进展, 2019, 17(21):2498-2501.
 - [27] FENG X, MA D, ZHAO J, et al. UHMK1 promotes gastric cancer progression through reprogramming nucleotide metabolism[J]. Embo J, 2020, 39(5):e102541.
 - [28] CERNECKIS J, CUI Q, HE C, et al. Decoding pseudouridine: an emerging target for therapeutic development[J]. Trends Pharmacol Sci, 2022, 43(6):522-535.
 - [29] YU X M, LI S J, YAO Z T, et al. N4-acetylcytidine modification of lncRNA CTC-490G23. 2 promotes cancer metastasis through interacting with PTBP1 to increase CD44 alternative splicing[J]. Oncogene, 2023, 42(14):1101-1116.
 - [30] 张松泽, 肖樟生, 杨飞标. 5-甲基胞嘧啶 5-羟甲基胞嘧啶在女性甲状腺乳头状癌组织中的表达及与 TET 蛋白的关系[J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(23):4499-4502.
 - [31] MARKWORTH J F, CAMERON-SMITH D. Arachidonic acid supplementation enhances in vitro skeletal muscle cell growth via a COX-2-dependent pathway[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2013, 304(1):C56-C67.
 - [32] 陈璐, 高威. 肿瘤酸性微环境的形成机制及其对肿瘤进展的影响[J]. 肿瘤, 2019, 39(2):140-145.
 - [33] 蒙霞. 靶向肿瘤酸性微环境的抗肿瘤策略研究[D]. 南京: 南京大学, 2021.
 - [34] ANGIONI D, MACARON T, TAKEDA C, et al. Can we distinguish age-related frailty from frailty related to diseases? Data from the MAPT study[J]. J Nutr Health Aging, 2020, 24(10):1144-1151.
- (收稿日期: 2023-07-19 修回日期: 2023-12-05)
-
- (上接第 436 页)
- KOOIJ S. et al. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicenter, cohort study[J]. Lancet, 2017, 390(10091):289-297.
- [17] KEARON C, DE WIT K, PARPIA S, et al. Diagnosis of pulmonary embolism with D-dimer adjusted to clinical probability[J]. N Engl J Med, 2019, 381(22):2125-2134.
- [18] SOLBERG R, GLASS G. Adjusting D-dimer cutoffs: brief literature summary and issues in clinical use[J]. Am J Emerg Med, 2018, 36(11):2105-2107.
- [19] NAVANANDAN N, STEIN J, MISTRY R D. Pulmonary embolism in children[J]. Pediatr Emerg Care, 2019, 35(2):143-151.
- [20] PEDERSEN J, HEDEGAARD E R, SIMONSEN U, et al. Current and future treatments for persistent pulmonary hypertension in the newborn[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2018, 123(4):392-406.
- (收稿日期: 2023-05-06 修回日期: 2023-12-12)