

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.06.006

血清 sTM 联合 MR-proADM 预测慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并肺血栓栓塞症患者预后的临床研究^{*}

黄江波¹, 王媛媛^{2△}

1. 陕西省西安工会医院急诊科, 陕西西安 710100; 2. 陕西省咸阳市第一人民医院
检验科, 陕西咸阳 712000

摘要:目的 探讨血清可溶性血栓调节蛋白(sTM)联合中区肾上腺髓质素(MR-proADM)预测慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)合并肺血栓栓塞症(PTE)患者预后的临床价值。方法 前瞻性选取 2019 年 11 月至 2022 年 1 月西安工会医院收治的 147 例 AECOPD 合并 PTE 患者为 PTE 组, 根据 1 年后生存状态分为死亡组和生存组; 另选取同期 100 例单纯 AECOPD 患者为非 PTE 组。采用酶联免疫吸附试验检测血清 sTM、MR-proADM 水平。通过多因素 Logistic 回归分析 AECOPD 合并 PTE 患者死亡的影响因素, 采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 sTM 联合 MR-proADM 预测 AECOPD 合并 PTE 患者死亡的临床价值。结果 与非 PTE 组比较, PTE 组血清 sTM、MR-proADM 水平均升高($P<0.05$)。随访 1 年, 147 例 AECOPD 合并 PTE 患者病死率为 22.45%(33/147)。死亡组和生存组的年龄、AECOPD 严重程度、AECOPD 临床分级、机械通气情况及血清 sTM、MR-proADM 水平比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 年龄增加、重度 AECOPD、AECOPD 临床分级Ⅲ级、sTM $\geq 1\,012.74\text{ pg/mL}$ 、MR-proADM $\geq 212.72\text{ pg/mL}$ 是 AECOPD 合并 PTE 患者死亡的独立危险因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示, 血清 sTM、MR-proADM 单项和联合检测预测 AECOPD 合并 PTE 患者死亡的曲线下面积分别为 0.789(95%CI: 0.715~0.852)、0.786(95%CI: 0.711~0.850)、0.884(95%CI: 0.820~0.931)。结论 血清 sTM、MR-proADM 水平升高与 AECOPD 合并 PTE 患者死亡密切相关, 血清 sTM 联合 MR-proADM 预测 AECOPD 合并 PTE 患者死亡的价值较高, 可能成为预测 AECOPD 合并 PTE 患者预后的辅助指标。

关键词:慢性阻塞性肺疾病; 肺血栓栓塞症; 可溶性血栓调节蛋白; 中区肾上腺髓质素; 预后
中图分类号:R563.9; R563.5 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2024)06-0750-06

Clinical study of serum sTM combined with MR-proADM in predicting prognosis of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease complicating pulmonary thromboembolism^{*}

HUANG Jiangbo¹, WANG Yuanyuan^{2△}

1. Department of Emergency, Xi'an Labor Union Hospital, Xi'an, Shaanxi 710100, China;
2. Department of Clinical Laboratory, Xianyang Municipal First People's Hospital,
Xianyang, Shaanxi 712000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical value of serum soluble thrombomodulin (sTM) combined with mid-regional proadrenomedullin (MR-proADM) in predicting the prognosis of the patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) complicating pulmonary thromboembolism (PTE). **Methods** A total of 147 patients with AECOPD complicating PTE admitted and treated in Xi'an Labor Union Hospital from November 2019 to January 2022 were prospectively selected as the PTE group and divided into the death group and survival group according to the survival status after 1 year, and other 100 patients with pure AECOPD in the same period were selected as the non-PTE group. Serum sTM and MR-proADM levels were detected by the enzyme-linked immunosorbent assay. The influencing factors of the death in the patients with AECOPD complicating PTE were analyzed by the multivariate Logistic regression, and the clinical value of serum sTM combined with MR-proADM in predicting the death of the patients with AECOPD complicating PTE were analyzed by the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** Compared

^{*} 基金项目: 陕西省西安市第六批科技计划项目(20220469)。
作者简介: 黄江波, 男, 主治医师, 主要从事呼吸重症方面的研究。 △ 通信作者, E-mail: 527476854@qq.com。
网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1167.R.20240206.0919.002\(2024-02-08\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1167.R.20240206.0919.002(2024-02-08))

with the non-PTE group, the levels of serum sTM and MR-proADM in the PTE group were increased ($P<0.05$). After 1 year of follow-up, the mortality rate of 147 patients with AECOPD complicating PTE was 22.45% (33/147). There were statistical differences in the age, severity of AECOPD, clinical stage of AECOPD, mechanical ventilation and levels of serum sTM and MR-proADM between the two groups ($P<0.05$). The multivariate Logistic regression analysis showed that the age increase, severe AECOPD, AECOPD clinical grade III, $sTM \geq 1\,012.74$ pg/mL and $MR-proADM \geq 212.72$ pg/mL were the independent risk factors for the death in the patients with AECOPD complicating PTE ($P<0.05$). The ROC curve analysis showed that the area under the curve of serum sTM and MR-proADM alone and combination detection in predicting death in the patients with AECOPD complicating PTE were 0.789(95%CI: 0.715—0.852), 0.786(95%CI: 0.711—0.850) and 0.884(95%CI: 0.820—0.931), respectively. **Conclusion** The increase of serum sTM and MR-proADM levels is closely correlated to the death of the patients with AECOPD complicating PTE, the value of serum sTM combined with MR-proADM in predicting the death of the patients with AECOPD complicating PTE is high, which may become an auxiliary index for predicting the prognosis in the patients with AECOPD complicating PTE.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; pulmonary thromboembolism; soluble thrombomodulin; mid-regional proadrenomedullin; prognosis

慢性阻塞性肺疾病(以下简称慢阻肺)是一种以持续气流受限和相应呼吸系统症状为特征的疾病,是慢性呼吸道疾病患者死亡的首要病因^[1]。慢阻肺急性加重期(AECOPD)是慢阻肺自然病程中常见的临床事件,极易合并肺血栓栓塞症(PTE),引起肺动脉高压从而增加病死风险^[2]。研究表明,炎症反应、血管内皮损伤和凝血功能障碍参与 AECOPD 合并 PTE 的发生、发展^[3-5]。血栓调节蛋白(TM)是一种糖蛋白,具有抗炎、抗凝血和保护血管内皮作用,可溶性 TM(sTM)作为 TM 的可溶形式,能很好地反映 TM 表达状态^[6]。肾上腺髓质素(ADM)是一种肽类激素,具有抗炎和保护血管内皮作用,中区 ADM(MR-proADM)是 ADM 释放的一种替代标志物,能很好地反映 ADM 表达状态^[7]。有研究指出,血清 sTM、MR-proADM 分别与 PTE 患者和 AECOPD 患者病情程度有关^[8-9]。基于此,本研究拟探讨血清 sTM 联合 MR-proADM 预测 AECOPD 合并 PTE 患者预后的临床价值,旨在为改善 AECOPD 合并 PTE 患者预后提供更多思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 前瞻性选取 2019 年 11 月至 2022 年 1 月西安工会医院收治的 147 例 AECOPD 合并 PTE 患者为 PTE 组,其中男 80 例、女 67 例,年龄 41~89 岁、平均(63.10±10.74)岁,病程 3~18 年、中位数(四分位数)是 8.00(5.00,12.00)年。另选取同期西安工会医院收治的 100 例单纯 AECOPD 患者为非 PTE 组,其中男 55 例、女 45 例,年龄 41~89 岁、平均(62.53±11.72)岁;病程 3~15 年、中位数(四分位数)是 8.00(4.25,12.00)年。两组患者性别、年龄、病程比较,差异无统计学意义($P>0.05$),有可比性。纳入标准:(1)AECOPD 符合《慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识:2017 年更新

版》^[10]中的相关诊断标准;(2)PTE 符合《肺血栓栓塞症诊治与预防指南》^[11]中的相关诊断标准,即 CT 肺动脉造影显示直接征象为肺动脉内充盈缺损,部分或完全包围在不透光的血流之间(轨道征),或完全充盈缺损且远端血管不显影,间接征象包括肺野楔形、条带状密度增高影或盘状肺不张,中心肺动脉扩张及远端血管分支减少或消失等;(3)PTE 发生时间 <24 h;(4)年龄 ≥ 18 岁。排除标准:(1)既往有栓塞疾病史,如肺栓塞、下肢静脉血栓、心脑血管栓塞等;(2)有肺部手术史或合并急性呼吸窘迫综合征、肺结核、支气管哮喘等;(3)长期滥用药物,或有药物依赖史;(4)临床资料不完整;(5)近 3 个月内使用过抗菌药物、抗凝药物、免疫抑制剂等;(6)合并恶性肿瘤;(7)入院前合并严重脏器功能损害,如心力衰竭、终末期肾病、肝衰竭等;(8)妊娠期及哺乳期女性;(9)拒绝随访;(10)合并精神疾病。所有患者或其家属均签署知情同意书。本研究经西安工会医院医学伦理委员会批准[伦审(2018)第 068 号]。

1.2 方法

1.2.1 血清 sTM、MR-proADM 水平检测 收集所有研究对象入院次日清晨空腹静脉血 3 mL,3 000 r/min 离心 10 min(半径 8 cm),留取血清,采用酶联免疫吸附试验检测血清 sTM(试剂盒购自武汉益普生物科技有限公司,货号:MM-1682H2)、MR-proADM(试剂盒购自江西江蓝纯生物试剂有限公司,货号:JLC19581)水平。

1.2.2 资料收集 收集 AECOPD 合并 PTE 患者 AECOPD 严重程度(轻度为只需单独使用短效支气管扩张剂治疗;中度为需使用短效支气管扩张剂和抗菌药物,加用或不加用口服糖皮质激素;重度为需要住院或急诊,重症监护室治疗)^[10]、AECOPD 临床分级(I 级为无呼吸衰竭;II 级为急性呼吸衰竭,但无生

命危险;Ⅲ级为急性呼吸衰竭且有生命危险)^[10]、吸烟史、合并症、心率、呼吸频率、血红蛋白、白细胞计数、血小板计数、血肌酐、血尿素氮、是否机械通气等资料。

1.3 随访和分组 AECOPD 合并 PTE 患者入院后根据 AECOPD 临床分级^[10]和《肺血栓栓塞症诊治与预防指南》^[11]接受相关治疗。通过电话或门诊对 AECOPD 合并 PTE 患者出院后随访 1 年(每 3 个月随访 1 次),随访截止事件为发生死亡事件或随访至 2023 年 1 月。根据患者存活状态分为死亡组和生存组。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 28.0 软件分析数据。计数资料以频数、百分比表示,组间比较采用 χ^2 或 Fisher 精确检验;呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;呈偏态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;等级资料比较采用秩和检验;采用多因素 Logistic 回归分析 AECOPD 合并 PTE 患者死亡的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 sTM 联合 MR-proADM 预测 AECOPD 合并 PTE 患者死亡的临床价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 PTE 组与非 PTE 组血清 sTM、MR-proADM 水平比较 PTE 组血清 sTM、MR-proADM 水平均高于非 PTE 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 PTE 组与非 PTE 组血清 sTM、MR-proADM 水平比较[$M(P_{25}, P_{75})$, pg/mL]

组别	<i>n</i>	sTM	MR-proADM
PTE 组	147	1 012.74(864.28,1 177.01)	212.72(165.44,302.04)
非 PTE 组	100	549.28(397.78,682.54)	121.06(91.59,170.08)
<i>Z</i>		11.742	9.700
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 AECOPD 合并 PTE 患者死亡组和生存组临床资料比较 随访 1 年,147 例 AECOPD 合并 PTE 患者死亡 33 例(死亡组),病死率为 22.45%(33/147),生存组 114 例。死亡组和生存组的年龄、AECOPD 严重程度、AECOPD 临床分级、机械通气情况及血清 sTM、MR-proADM 水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),而两组的性别、慢阻肺病程、吸烟史、合并症情况及心率、呼吸频率、血红蛋白水平、白细胞计数、血小板计数、血肌酐水平、血尿素氮水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 多因素 Logistic 回归分析 AECOPD 合并 PTE 患者死亡的影响因素 以 AECOPD 合并 PTE 患者是否死亡(否=0,是=1)为因变量,以表 2 中 $P < 0.05$ 的指标即年龄(原值输入)、AECOPD 严重程度(轻中度=0,重度=1)、AECOPD 临床分级(Ⅰ~Ⅱ级=0,Ⅲ级=1)、机械通气(否=0,是=1)及 sTM(按所有 AECOPD 合并 PTE 患者的中位数 1 012.74 pg/mL 分层, $< 1 012.74$ pg/mL=0, $\geq 1 012.74$ pg/mL=1)、MR-proADM(按所有 AECOPD 合并 PTE 患者的中位数 212.72 pg/mL 分层, < 212.72 pg/mL=0, ≥ 212.72 pg/mL=1)为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,年龄增加、重度 AECOPD、AECOPD 临床分级Ⅲ级、sTM $\geq 1 012.74$ pg/mL、MR-proADM ≥ 212.72 pg/mL 是 AECOPD 合并 PTE 患者死亡的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 血清 sTM 联合 MR-proADM 预测 AECOPD 合并 PTE 患者死亡的临床价值 ROC 曲线分析结果显示,血清 sTM、MR-proADM 单独和联合预测 AECOPD 合并 PTE 患者死亡的曲线下面积(AUC)分别为 0.789(95% CI : 0.715~0.852)、0.786(95% CI : 0.711~0.850)、0.884(95% CI : 0.820~0.931)。见表 4 和图 1。

表 2 AECOPD 合并 PTE 患者死亡组和生存组临床资料比较[$n(\%)$ 或 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	性别		年龄(岁)	慢阻肺病程(年)	AECOPD 严重程度		
		男	女			轻度	中度	重度
死亡组	33	15(45.45)	18(54.55)	68.82 $\pm$ 10.47	12.00(7.00,15.50)	7(21.21)	7(21.21)	19(57.58)
生存组	114	65(57.02)	49(42.98)	61.44 $\pm$ 10.28	8.00(5.00,11.00)	66(57.89)	16(14.04)	32(28.07)
χ^2 或 t 或 Z		1.379		3.581	1.501	14.199		
<i>P</i>		0.240		0.001	0.133	0.001		

组别	<i>n</i>	AECOPD 临床分级			有吸烟史
		Ⅰ级	Ⅱ级	Ⅲ级	
死亡组	33	9(27.27)	8(24.24)	16(48.48)	13(39.39)
生存组	114	68(59.65)	24(21.05)	22(19.30)	36(31.58)
χ^2 或 t 或 Z		13.674			0.703
<i>P</i>		0.001			0.402

续表 2 AECOPD 合并 PTE 患者死亡组和生存组临床资料比较[$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	n	合并症					心率(次/分)
		高血压	糖尿病	冠心病	慢性肾病	慢性肝病	
死亡组	33	16(48.48)	7(21.21)	5(15.15)	4(12.12)	1(3.03)	95.67±26.90
生存组	114	42(36.84)	22(19.30)	13(11.40)	7(6.14)	0(0.00)	90.28±19.06
χ^2 或 t 或 Z		1.452	0.059	0.077	0.6	—	1.075
P		0.228	0.808	0.782	0.439	0.224	0.289

组别	n	呼吸频率(次/分)	血红蛋白(g/L)	白细胞计数($\times 10^9/L$)	血小板计数($\times 10^9/L$)	血肌酐($\mu\text{mol/L}$)
死亡组	33	21.33±5.82	112.72(98.98,133.60)	13.58±5.41	264.39(194.84,365.38)	75.85(43.22,121.14)
生存组	114	20.15±6.11	119.41(104.31,136.31)	11.97±4.07	258.54(160.53,341.70)	61.86(39.46,94.73)
χ^2 或 t 或 Z		0.991	—0.785	1.848	0.552	1.646
P		0.324	0.433	0.067	0.581	0.101

组别	n	血尿素氮(mmol/L)	机械通气	sTM(pg/mL)	MR-proADM(pg/mL)
死亡组	33	9.19(6.25,11.78)	16(48.48)	1 225.94(1 039.84,1 358.72)	318.98(235.22,382.00)
生存组	114	7.79(3.96,11.75)	30(26.32)	950.57(837.44,1 089.88)	199.15(158.47,257.40)
χ^2 或 t 或 Z		1.411	5.850	5.056	5.020
P		0.158	0.016	<0.001	<0.001

注：—表示无数据。

表 3 多因素 Logistic 回归分析 AECOPD 合并 PTE 患者死亡的影响因素

因素	β	SE	$Wald\chi^2$	P	OR	OR 的 95%CI
年龄增加	0.096	0.036	7.108	0.008	1.101	1.026~1.181
重度 AECOPD	1.566	0.758	4.270	0.039	4.787	1.084~21.138
AECOPD 临床分级Ⅲ级	1.472	0.691	4.545	0.033	4.359	1.126~16.873
机械通气	0.898	0.526	2.918	0.088	2.456	0.876~6.885
sTM≥1 012.74 pg/mL	0.670	0.208	10.408	0.001	1.953	1.301~2.934
MR-proADM≥212.72 pg/mL	0.998	0.340	8.587	0.003	2.712	1.391~5.284

表 4 血清 sTM、MR-proADM 预测 AECOPD 合并 PTE 患者死亡的效能分析

指标	AUC	AUC 的 95%CI	P	最佳临界值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
sTM	0.789	0.715~0.852	<0.001	1 177.79 pg/mL	63.64	88.60	0.522
MR-proADM	0.786	0.711~0.850	<0.001	261.39 pg/mL	72.73	77.19	0.499
2 项联合检测	0.884	0.820~0.931	<0.001	—	81.82	85.96	0.678

注：—表示无数据。

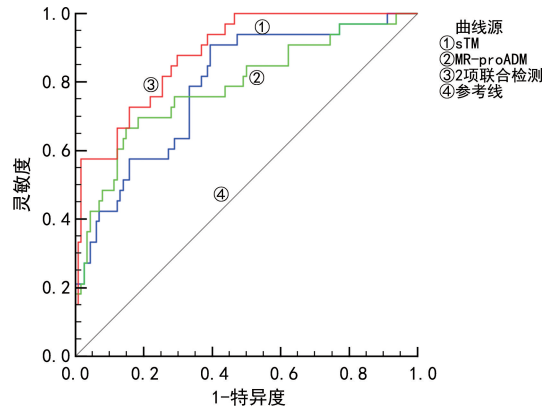


图 1 血清 sTM、MR-proADM 单项及联合检测预测 AECOPD 合并 PTE 患者死亡的 ROC 曲线

3 讨 论

AECOPD 是慢阻肺的一种急性事件,通常因空气污染、呼吸道感染等引起局部或全身炎症反应加重所致,不仅会加重咳嗽、咳痰、气短、喘息等慢性呼吸系统症状,其炎症反应激活还可损伤肺血管内皮引起凝血功能紊乱,导致 PTE 发生,约 16.8% 的 AECOPD 患者可合并 PTE^[12]。PTE 后由于肺血栓不溶、机化及血管重构等机制引起肺血管狭窄或闭塞,可增加肺血管阻力,导致肺动脉压力进行性增加,最终引起左心室肥厚、右心衰竭,严重危及 AECOPD 患者生命安全^[13]。本研究 AECOPD 合并 PTE 患者病死率为 22.45%,这与苏振磊等^[14]报道的 26.79% 相近,提示

AECOPD 合并 PTE 患者病死率较高。提前预测 AECOPD 合并 PTE 患者预后,对选择治疗措施和改善预后具有重要意义。

目前研究证实,AECOPD 激活炎症反应导致血管内皮损伤和凝血功能紊乱是 PTE 发生、发展的重要机制^[4-5]。血管内皮能分泌多种内皮源性物质参与病理生理过程,炎症反应损伤肺血管内皮后,可促进促炎性细胞因子、凝血因子大量释放,加剧肺血管炎症反应并导致凝血功能紊乱,最终引起 PTE^[15]。TM 是一种抗凝蛋白 C 辅助因子和凝血酶配体,主要表达于血管内皮细胞,参与炎症、凝血、免疫等多种生命过程,首先 TM 能结合凝血酶使抗凝蛋白 C 激活,抑制内皮细胞的促炎信号通路激活,并通过引起凝血因子 Va、Ⅷa 降解失活,发挥抗炎、抗凝和促纤溶作用,保护内皮功能;其次 TM 的 N-端凝集素样结构域也能直接结合高迁移率族蛋白 B1,抑制核因子 κ B 信号通路激活,进而抑制炎症发生、发展,保护内皮功能;同时 TM 的富含丝氨酸苏氨酸区域也能下调丝裂原活化蛋白激酶、核因子 κ B 等信号通路活性,抑制炎症发生、发展,保护内皮功能^[6]。TM 存在血管内皮细胞表面,当血管内皮受损时则会释放入血,sTM 是 TM 的可溶性形式,因此其水平常被作为反映血管内皮损伤的标志物^[16]。有研究指出,肺部 TM 下调可导致新型冠状病毒感染患者肺部炎症浸润和凝血功能障碍^[17]。同时临床研究报道,血清 sTM 水平升高与慢阻肺患者合并深静脉血栓有关^[18]。本研究结果显示,AECOPD 合并 PTE 患者血清 sTM 水平升高,sTM $\geq 1\ 012.74$ pg/mL 是患者死亡的独立危险因素,说明血清 sTM 水平升高会增加 AECOPD 合并 PTE 患者死亡风险。分析原因可能是 AECOPD 合并 PTE 患者肺血管内皮受损,引起内皮中 TM 释放入血导致血清 sTM 水平升高;血清 sTM 水平升高反映患者肺血管内皮中 TM 水平降低,使 TM 不能有效发挥抗炎、抗凝血和促纤溶作用,导致肺血管严重狭窄或闭塞,致使肺动脉压力持续增高,导致死亡风险增加^[16]。

ADM 是一种由肺、心脏、胃肠道等器官的内皮细胞释放的扩血管多肽,通过旁分泌、自分泌、内分泌等方式在多种病理生理过程中发挥重要作用,研究表明 ADM 不仅能通过抑制内皮细胞凋亡改善内皮损伤,还能通过促进一氧化氮释放维持内皮细胞功能,抑制炎症细胞因子和凝血因子释放,发挥内皮细胞保护作用^[19]。张敏等^[20]研究指出,ADM 蛋白和 mRNA 在高氧诱导的肺血管内皮细胞中高表达,能调控细胞外信号调节激酶/蛋白激酶 B 信号通路,抑制肺血管内皮损伤。SHRESTHA 等^[21]研究指出,ADM 蛋白和 mRNA 在脂多糖诱导的小鼠急性肺损伤组织中高表达,敲低 ADM 表达可加剧小鼠肺血管炎症和损伤。同时有文献报道,ADM 的血管舒张作用能减轻肺动

脉高压,保护肺功能^[22]。ADM 是一种不活跃的前体,MR-proADM 是 ADM 产生过程中的代谢产物,相比 ADM 更加稳定,其水平能更好地反映 ADM 表达^[7]。本研究结果显示,AECOPD 合并 PTE 患者血清 MR-proADM 水平升高,MR-proADM ≥ 212.72 pg/mL 是患者死亡的独立危险因素,说明血清 MR-proADM 水平升高会增加 AECOPD 合并 PTE 患者死亡风险。分析其原因可能是 MR-proADM 水平升高是机体的一种抑制血管损伤的代偿方式,这也是张敏等^[20]和 SHRESTHA 等^[21]研究中发现肺血管损伤后 ADM 水平升高,而敲低 ADM 会加剧肺血管损伤的原因。MR-proADM 作为 ADM 的代谢产物,MR-proADM 水平越高说明 AECOPD 合并 PTE 患者肺血管内皮损伤更严重,需要释放更多的 ADM 参与肺血管修复,因此 MR-proADM 水平越高说明 AECOPD 合并 PTE 患者肺损伤更严重,故死亡风险更高^[23]。

本研究结果还显示,年龄增加、重度 AECOPD、AECOPD 临床分级Ⅲ级也会增加 AECOPD 合并 PTE 患者死亡风险。其原因可能是年龄越大的患者基础功能更差,多病共存,因此死亡风险更高;AECOPD 严重程度和临床分级越高表示患者病情更加严重,生命危险程度更高,因此死亡风险更高。最后,本研究通过绘制 ROC 曲线分析结果显示,血清 sTM 水平为 1 177.79 pg/mL 时,预测 AECOPD 合并 PTE 患者死亡的 AUC 为 0.789;血清 MR-proADM 水平为 261.39 pg/mL 时,预测 AECOPD 合并 PTE 患者死亡的 AUC 为 0.786;血清 sTM 联合 MR-proADM 预测 AECOPD 合并 PTE 患者死亡的 AUC 为 0.884。这说明血清 sTM、MR-proADM 水平可能成为 AECOPD 合并 PTE 患者死亡的辅助预测指标,且联合检测血清 sTM、MR-proADM 水平能提高预测价值,更好地指导临床提前干预,改善患者预后。

综上所述,AECOPD 合并 PTE 患者血清 sTM、MR-proADM 水平升高,与患者死亡独立相关,血清 sTM 联合 MR-proADM 预测 AECOPD 合并 PTE 患者死亡的价值较高。但本研究仅分析了血清 sTM、MR-proADM 与 AECOPD 合并 PTE 的关系,关于 sTM、MR-proADM 参与 AECOPD 合并 PTE 的机制还需进一步研究。

参考文献

- [1] RITCHIE A I, WEDZICHA J A. Definition, causes, pathogenesis, and consequences of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations[J]. Clin Chest Med, 2020, 41 (3): 421-438.
- [2] 沈芳, 张景熙, 刘锦铭, 等. 慢性阻塞性肺疾病加重期合并静脉血栓栓塞症的危险因素分析[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2019, 18(5): 427-431.

[3] 周璇,杨万春,王勇生,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清 PCT、hs-CRP、D-D 和 FIB 与肺功能和预后的关系研究[J].现代生物医学进展,2020,20(16):3168-3171.

[4] 张希,崔珺,马咏梅,等.诱导痰中血管内皮生长因子、细胞因子对慢性阻塞性肺疾病合并哮喘诊断的临床意义[J].临床肺科杂志,2017,22(6):1043-1046.

[5] 乔云兰. AECOPD 病人 CO₂ 潴留与凝血指标变化的相关性分析[J].蚌埠医学院学报,2019,44(3):338-339.

[6] BORON M,HAUZER-MARTIN T,KEIL J,et al. Circulating thrombomodulin: release mechanisms, measurements, and levels in diseases and medical procedures[J]. TH Open,2022,6(3):e194-e212.

[7] KITA T,KITAMURA K. Translational studies of adrenomedullin and related peptides regarding cardiovascular diseases[J]. Hypertens Res,2022,45(3):389-400.

[8] 王凌宇,潘龙飞,张瑞鹏,等.蛋白 C 及可溶性血栓调节蛋白在急性肺栓塞中的变化情况及其对患者重度肺动脉阻塞的预测价值[J].实用心脑血管病杂志,2020,28(10):14-18.

[9] 赵磊,李卫.急性加重期慢性阻塞性肺疾病患者治疗前后肺功能及血清 DES、MRpro-ADM、Galectin-3 变化研究[J].海南医学,2021,32(3):289-293.

[10] 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治专家组.慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识:2017 年更新版[J].国际呼吸杂志,2017,37(14):1041-1057.

[11] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组,中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会,全国肺栓塞与肺血管病防治协作组.肺血栓栓塞症诊治与预防指南[J].中华医学杂志,2018,98(14):1060-1087.

[12] HAN W H,WANG M H,XIE Y,et al. Prevalence of pulmonary embolism and deep venous thromboembolism in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease:a systematic review and Meta-analysis[J]. Front Cardiovasc Med,2022,9:732855.

[13] 陈国华,万秋,何婷,等.慢性阻塞性肺疾病合并肺血栓栓塞症的研究进展[J].检验医学与临床,2022,19(9):1286-1289.

[14] 苏振磊,杨万春,韩天龙.血清 CXCL9 和 SFRP1 在 AE-COPD 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.

[15] 田雪婧,李南,朱毅,等.炎症在肺血栓栓塞症发生及发展中的作用[J].国际呼吸杂志,2022,42(3):222-226.

[16] 杨晨,全首桢,马越云,等.血管内皮损伤标志物的研究进展[J].医学综述,2022,28(12):2357-2362.

[17] WON T,WOOD M K,HUGHES D M,et al. Endothelial thrombomodulin downregulation caused by hypoxia contributes to severe infiltration and coagulopathy in COVID-19 patient lungs[J]. EBioMedicine,2022,75:103812.

[18] 牛小芸,谢喜秀.血栓调节蛋白在疾病中的作用[J].中国生物化学与分子生物学报,2021,37(8):998-1004.

[19] DAI H B,WANG F Z,KANG Y,et al. Adrenomedullin attenuates inflammation in white adipose tissue of obese rats through receptor-mediated PKA pathway[J]. Obesity (Silver Spring),2021,29(1):86-97.

[20] 张敏,成利花,殷晓桐,等.肾上腺髓质素对高氧肺损伤的保护作用研究[J].中国当代儿科杂志,2021,23(12):1282-1288.

[21] SHRESTHA A K,MENON R T,YALLAMPALLI C,et al. Adrenomedullin deficiency potentiates lipopolysaccharide-induced experimental bronchopulmonary dysplasia in neonatal mice[J]. Am J Pathol,2021,191(12):2080-2090.

[22] 张正蔚.肾上腺髓质素在呼吸系统相关性疾病中的研究进展[J].西部医学,2019,31(1):153-156.

[23] 朱存军,张瑶.肾上腺髓质素在心血管疾病中的研究进展[J].中国医师进修杂志,2014,37(15):70-71.

(收稿日期:2023-07-26 修回日期:2024-01-19)

(上接第 749 页)

[15] YANG B,ZHANG M J,LUO T H. Identification of potential core genes associated with the progression of stomach adenocarcinoma using bioinformatic analysis[J]. Front Genet,2020,11:517362.

[16] 瞿兵,陈鹏飞,李希平.胃癌组织 SERPINH1 基因表达水平与其病理及预后关系研究[J].国际检验医学杂志,2017,38(16):2216-2218.

[17] PAN X J,HUANG B,MA Q,et al. Circular RNA circ-TNPO3 inhibits clear cell renal cell carcinoma metastasis by binding to IGF2BP2 and destabilizing SERPINH1 mRNA[J]. Clin Transl Med,2022,12(7):e994.

[18] YONEDA A,MINOMI K,TAMURA Y. HSP47 promotes metastasis of breast cancer by interacting with myosin II A via the unfolded protein response transducer IRE1α[J]. Oncogene,2020,39(23):4519-4537.

[19] SONG J Q,WEI R Y,HUO S Y,et al. Metastasis related Epithelial-Mesenchymal transition signature predicts prognosis and response to immunotherapy in gastric cancer[J]. Front Immunol,2022,13:920512.

[20] LI Y,LIU C Y,ZHANG X,et al. CCT5 induces epithelial-mesenchymal transition to promote gastric cancer lymph node metastasis by activating the Wnt/β-catenin signalling pathway[J]. Br J Cancer,2022,126(12):1684-1694.

[21] TIAN S,PENG P L,LI J,et al. SERPINH1 regulates EMT and gastric cancer metastasis via the Wnt/β-catenin signaling pathway[J]. Aging (Albany NY),2020,12(4):3574-3593.

(收稿日期:2023-09-24 修回日期:2024-01-22)