

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2024. 01. 006

心血管疾病专题

川崎病儿童血清可溶性生长刺激表达因子 2、同型半胱氨酸表达水平与心血管受损的关系分析

杨蜜, 刘成桂, 廖志勇, 沈伟, 吴舒懋, 舒慧英



基金项目: 四川省卫生和计划生育委员会科研课题(16PJ075)

作者单位: 610091 成都, 电子科技大学医学院附属妇女儿童医院/成都市妇女儿童中心医院检验科(杨蜜、刘成桂、廖志勇、沈伟), 儿内科(吴舒懋、舒慧英)

通信作者: 沈伟, E-mail: 648475026@qq.com

【摘要】 目的 分析川崎病(KD)患儿血清可溶性生长刺激表达因子 2(sST2)、同型半胱氨酸(Hcy)表达水平及其与心血管受损的关系。方法 回顾性分析 2020 年 1 月—2022 年 12 月电子科技大学医学院附属妇女儿童医院/成都市妇女儿童中心医院 KD 患儿 104 例临床资料, 根据其心血管受损情况分为心血管受损组(受损组) 37 例及心血管未受损组(未受损组) 67 例。比较 2 组 KD 患儿血清 sST2、Hcy 水平差异, 并采用 Spearman 秩相关分析法评估心血管受损严重程度与血清 sST2、Hcy 水平的相关性; 使用受试者工作曲线(ROC 曲线)评估血清 sST2、Hcy 水平对 KD 患儿心血管受损的诊断价值。结果 心血管受损组患儿年龄低于未受损组($t/P=8.401/ < 0.001$), 首次静脉注射丙种球蛋白(IVIG)时间 ≥ 10 d 比例高于未受损组($\chi^2/P=7.355/0.007$)。受损组血清 sST2、Hcy 水平均高于未受损组($t/P=5.047/ < 0.001$, $5.503/ < 0.001$), 且随受损组患儿冠状动脉病变严重程度临床分级升高而升高($F/P=50.642/ < 0.001$, $55.362/ < 0.001$); Spearman 秩相关分析结果显示, 血清 sST2、Hcy 水平与 KD 患儿心血管受损严重程度呈显著正相关($r/P=0.856/ < 0.001$, $0.870/ < 0.001$); 血清 sST2、Hcy 及二者联合预测心血管受损的 AUC 分别为 0.895、0.814、0.911, 二者联合的 AUC 大于其单独预测($Z=2.453$ 、 2.331 , $P=0.014$ 、 0.020)。结论 血清 sST2、Hcy 在 KD 患儿心血管受损诊疗中具有重要作用, 临床应用价值较高。

【关键词】 川崎病; 心血管受损; 可溶性生长刺激表达因子 2; 同型半胱氨酸**【中图分类号】** R725.4**【文献标识码】** A

Analysis of the relationship between serum sST2 and Hcy expression levels and cardiovascular damage in children with Kawasaki disease Yang Mi*, Liu Chenggui, Liao Zhiyong, Shen Wei, Wu Shumao, Shu Huiying. * Department of Clinical Laboratory, The Affiliated Women and Children Hospital, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Sichuan Province, Chengdu 610091, China

Corresponding author: Shen Wei, E-mail: 648475026@qq.com

Funding program: Scientific Research Project of Sichuan Provincial Health and Family Planning Commission (16PJ075)

【Abstract】 Objective To analyze the relationship between serum soluble growth stimulating factor 2 (sST2) and homocysteine (Hcy) expression levels and cardiovascular damage in children with Kawasaki disease (KD). **Methods** Retrospective analysis of clinical data of 104 KD patients from January 2020 to December 2022 at the Affiliated Women and Children's Hospital/Chengdu Women and Children's Center Hospital of University of Electronic Science and Technology of Electronic Science and Technology of China. Based on their cardiovascular damage, they were divided into a cardiovascular damaged group (damaged group) of 37 cases and a cardiovascular undamaged group (undamaged group) of 67 cases. Compare the differences in serum sST2 and Hcy levels between two groups of KD children, and use Spearman rank correlation analysis to evaluate the correlation between the severity of cardiovascular damage and serum sST2 and Hcy levels; Use receiver operating curve (ROC curve) to evaluate the diagnostic value of serum sST2 and Hcy levels for cardiovascular damage in children with KD. **Results**

The age of children in the damaged group was lower than that in the undamaged group ($t/P=8.401/ < 0.001$), and the proportion of patients who received the first intravenous injection of immunoglobulin (IVIG) for ≥ 10 days was higher than that in the undamaged group ($\chi^2/P=7.355/0.007$). The serum levels of sST2 and Hcy in the damaged group were higher than those

in the undamaged group ($t/P=5.047/ <0.001$, $5.503/ <0.001$), and increased with the severity of coronary artery disease in the damaged group ($F/P=50.642/ <0.001$, $55.362/ <0.001$); The Spearman rank correlation analysis results showed a significant positive correlation between serum sST2 and Hcy levels and the severity of cardiovascular damage in KD children ($r/P=0.856/ <0.001$, $0.870/ <0.001$); The combined prediction of serum sST2, Hcy, and two items for cardiovascular damage AUC was 0.895, 0.814, and 0.911, respectively. The combined AUC of the two items was greater than its predicted AUC alone ($Z=2.453$, 2.331 , $P=0.014$, 0.020). **Conclusion** Serum sST2 and Hcy play important roles in the diagnosis and treatment of cardiovascular damage in children with KD, and have high clinical application value.

【Key words】 Kawasaki disease; Cardiovascular damage; Soluble growth stimulating factor 2; Homocysteine

川崎病(Kawasaki disease, KD)是一种全身性小血管炎综合征,好发于6个月~5岁儿童,可累及心血管系统^[1]。据文献报道^[2],KD已取代风湿热,成为美国、日本、中国等国家儿童获得性心脏病及心血管并发症的主要病因。目前,临床多依据冠状动脉解剖形态是否异常,诊断KD患儿心血管受累情况^[3]。近年来,有学者尝试使用血清学指标评估冠状动脉病变水平,以尽早预测KD患儿心血管受损状况,取得一定成果^[4]。可溶性生长刺激表达因子2(soluble growth-stimulating expression factor 2, sST2)在评估心室重构及心肌纤维化中发挥重要作用^[5]。同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)升高是冠状动脉病变的独立危险因素^[6]。本研究回顾性分析104例KD患儿临床资料,以评估血清sST2、Hcy在KD患儿心血管受损中的应用价值,为临床尽早诊疗提供新思路,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性分析2020年1月—2022年12月电子科技大学医学院附属妇女儿童医院/成都市妇女儿童中心医院KD患儿104例临床资料。KD患儿男66例,女38例,年龄8个月~4岁,平均(2.41 ± 0.78)岁。患儿入院2周内完善超声心动图、选择性冠状动脉造影检查,参考《川崎病冠状动脉病变的临床处理建议》^[7]中相关标准,评估心血管受损情况,将冠状动脉扩张、小型冠状动脉瘤、中型冠状动脉瘤及巨大冠状动脉瘤纳入心血管受损组(受损组)37例(35.58%),并根据冠状动脉病变的解剖形态异常及

其严重程度,再分为Ⅱ级、Ⅲ级、Ⅳ级、Ⅴ级(Ⅰ级为冠状动脉正常);余为心血管未受损组(未受损组)67例(64.42%)。2组性别、热程 ≥ 10 d、诱因比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性;受损组患儿年龄低于未受损组($P < 0.01$),首次静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)时间 ≥ 10 d比例高于未受损组($P < 0.01$),见表1。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:符合日本川崎病研究委员会2005年制定的诊断标准^[8];年龄 ≤ 4 岁;KD急性期;临床资料完整。(2)排除标准:伴EB病毒、腺病毒感染或药物过敏综合征、猩红热等发热性疾病;IVIG无反应;合并心、肝、肾、血液系统疾病。

1.3 血清sST2、Hcy水平检测:KD患儿在入院次日清晨采集空腹外周静脉血4ml,离心留取血清待测。采用免疫荧光定量法(试剂盒由中瀚盛泰生物公司生产,货号E19V0753)检测血清sST2水平,采用循环酶法(试剂盒由日本日立公司生产,货号SP42397)检测血清Hcy水平。

1.4 统计学方法 采用SPSS 19.0软件对数据进行统计学处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,2组间比较采用独立样本t检验;计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清sST2、Hcy水平对KD患儿心血管受损的诊断价值,以曲线下面积(AUC)评估诊断价值;心血管受损严重程度与血清sST2、Hcy水平的相关性使用

表1 受损组及未受损组KD患儿临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical data between the damaged and undamaged groups of pediatric patients

组别	例数	男/女 (例)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	热程 ≥ 10 d [例(%)]	首次IVIG ≥ 10 d [例(%)]	诱因[例(%)]		
						感染	免疫炎性反应	未知
未受损组	67	42/25	2.81 ± 0.72	10(14.93)	4(5.97)	17(25.37)	19(28.36)	31(46.27)
受损组	37	24/13	1.69 ± 0.50	11(29.73)	10(27.03)	10(27.01)	12(32.43)	15(40.54)
χ^2/t 值		0.049	8.401	3.242	7.355 ^a		0.335	
P值		0.825	<0.001	0.072	0.007		0.846	

注:热程为发热持续时间,首次IVIG时间为发病至首次行IVIG时间;^a为连续校正卡方检验。

Spearman 秩相关分析。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组 KD 患儿血清 sST2、Hcy 水平比较 受损组患者血清 sST2、Hcy 水平均高于未受损组, 差异均有统计学意义 (P < 0.01), 见表 2。

表 2 受损组及未受损组 KD 患儿血清 sST2、Hcy 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of serum sST2 and Hcy levels between the damaged and undamaged groups of children

组别	例数	sST2(μg/L)	Hcy(μmol/L)
未受损组	67	49.63 ± 14.26	6.84 ± 2.08
受损组	37	90.47 ± 19.47	10.48 ± 3.45
t 值		12.240	6.717
P 值		<0.001	<0.001

2.2 受损组冠状动脉病变严重程度临床分级不同 KD 患儿血清 sST2、Hcy 水平比较 37 例心血管受损患儿中, II 级 7 例, III 级 22 例, IV 级 8 例; 血清 sST2、Hcy 水平 II 级组 < III 级组 < IV 级组 (P 均 < 0.01), 见表 3。

表 3 不同临床分级 KD 患儿血清 sST2、Hcy 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of serum sST2 and Hcy levels in children with different clinical grades

组别	例数	sST2(μg/L)	Hcy(μmol/L)
II 级组	7	67.04 ± 12.63	6.10 ± 1.42
III 级组	22	87.80 ± 9.85	10.11 ± 1.81
IV 级组	8	118.35 ± 7.89	15.35 ± 1.67
F 值		50.642	55.362
P 值		<0.001	<0.001

2.3 心血管受损严重程度与血清 sST2、Hcy 水平的相关性 经 Spearman 秩相关分析结果显示, 血清 sST2、Hcy 水平与 KD 患儿心血管受损严重程度呈显著正相关 (r = 0.856、0.870, P 均 < 0.001)。

2.4 血清 sST2、Hcy 水平对 KD 患儿心血管受损的诊断价值 绘制血清 sST2、Hcy 水平对 KD 患儿心血管受损的诊断价值 ROC 曲线, 并计算 AUC, 结果显示: 血清 sST2、Hcy 及二者联合预测心血管受损 AUC 分别为 0.895、0.814、0.911, 二者联合的 AUC 大于其各自预测 (Z = 2.453、2.331, P = 0.014、0.020), 见表 4、图 1。

3 讨论

生长刺激表达因子 2 (growth-stimulating expression factor 2, ST2) 可表达 sST2 及跨膜型 ST2 (transmembrane ST2, ST2 L) 2 种产物, ST2 L/白介素 33 (inter-

表 4 血清 sST2、Hcy 水平对 KD 患儿心血管受损的诊断价值

Tab. 4 Diagnostic value of serum sST2 and Hcy levels for cardiovascular damage in children with KD

指标	Cut-off 值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	Youden 指数
sST2	71.033 μg/L	0.895	0.828 ~ 0.963	0.811	0.761	0.572
Hcy	8.280 μmol/L	0.814	0.725 ~ 0.903	0.736	0.746	0.482
二者联合		0.911	0.843 ~ 0.979	0.865	0.731	0.596

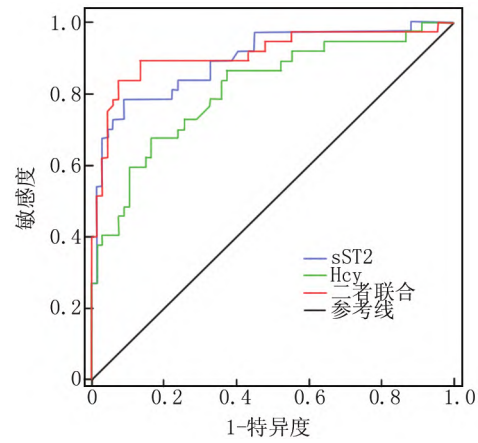


图 1 血清 sST2、Hcy 水平诊断 KD 患儿心血管受损的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of serum sST2 and Hcy levels in diagnosing cardiovascular damage in children with KD

leukin-33, IL-33) 信号通路具有抑制心肌重塑的作用, 而 sST2 能阻断 ST2 L 与 IL-33 结合, 具有抑制 ST2 L/IL-33 信号通路的心肌保护作用^[9]。近年研究发现, sST2 不仅能反映心室重构严重程度, 还能预测心力衰竭患者预后, 在评估心肌损伤中具有重要作用^[10]。目前, KD 患儿心血管受损的诊断多依据连续超声检测, 耗时较长, 因此, 本研究尝试应用血清 sST2 水平评估 KD 患儿心血管受损情况, 为临床尽早发现心血管受损提供参考依据, 并取得一定成果。

研究发现^[11], 炎症反应状态下, IL-33 可随血管内皮损伤而释放, 机体为维持自稳, 释放过多的 sST2, 以中和游离的 IL-33, 使血清 sST2 水平升高。受损组血清 sST2 水平高于未受损组。相关研究表明, 经超声诊断心血管受损的患儿在治疗前即存在较高 sST2 水平, 血清 sST2 可能参与心肌细胞应激和纤维化过程, 在心血管损伤进程中占据重要地位^[12]。不仅如此, 血清 sST2 水平对 KD 患儿心血管受损具有较高诊断价值, 其 Cut-off 值为 71.033 μg/L。考虑该结果与 KD 患儿炎症反应严重时, 血清 sST2 大量分泌, 病变累及心血管风险也越高有关。因此, 在 KD 患儿入院早期可通

过检测血清 sST2, 预测心血管受损发生情况, 为尽早临床诊疗创造条件。

此外, Hcy 具有内皮细胞功能损伤作用, 其在血管损伤及冠状动脉病变评估中占据重要地位^[13]。本研究中, 受损组血清 Hcy 水平高于未受损组, 提示 KD 患儿存在不同程度内皮功能损伤, 使血清 Hcy 水平升高, 心血管受损患儿内皮功能损伤可能更严重。近年有学者发现^[14], KD 并发冠状动脉病变可能与 Hcy 代谢的关键酶亚砷四氢叶酸还原酶基因突变相关, 故 Hcy 可能参与 KD 并发冠状动脉病变进程。本研究结果显示, 血清 Hcy 水平对 KD 患儿心血管受损具有较高诊断价值, 其 Cut-off 值为 8.280 $\mu\text{mol/L}$ 。提示血清 Hcy 在 KD 患儿心血管损伤发生发展中发挥一定作用, 可能与其内皮细胞功能损伤机制有关, 入院早期伴血清 Hcy 水平较高的患儿, 病变累及及心血管风险较高^[15]。因此, 临床在 KD 患儿入院后, 应积极开展血清 sST2、Hcy 检测项目, 以预测患儿心血管受损发生情况, 尽早予以防控措施。

另有文献报道^[16], KD 患儿心血管受累还与年龄、首次 IVIG 使用时间有关, 年龄越小的患儿各器官发育越不完善, 心血管受疾病影响越大, 首次 IVIG 使用越早则能尽早减轻 KD 患儿免疫异常激活, 减轻心血管损伤。本研究也发现, 受损组年龄低于未受损组, 但首次 IVIG 时间高于未受损组, 与上述报道一致。因此, 对于 KD 患儿, 入院后应积极制定治疗方案, 及时予以 IVIG 治疗, 对年龄较小的患儿, 应严密监测冠状动脉病变, 以及时发现心血管损伤。

除上述结论外, 本研究还发现, 冠状动脉病变临床分级不同的各组治疗前血清 sST2、Hcy 水平比较, 均为 II 级组 < III 级组 < IV 级组, 且治疗前血清 sST2、Hcy 水平与 KD 患儿心血管受损严重程度呈显著正相关。同时初步证实, 血清 sST2、Hcy 可能均参与 KD 心血管损伤进程, 对指导临床诊疗有利。因此, 临床在发现 KD 患儿血清 sST2、Hcy 高水平时, 应警惕严重的冠状动脉病变, 并予以积极监测及干预措施, 以改善患儿预后生存质量。然而, 本研究样本量有限, 上述结论还需后续大样本量前瞻性研究的论证。

综上所述, 血清 sST2、Hcy 不仅能辅助判断 KD 患儿心血管损伤情况, 还能评估冠状动脉病变严重程度, 于 KD 临床诊疗有积极意义。

利益冲突: 所有作者均声明无利益冲突

作者贡献声明

杨蜜: 实施研究过程, 资料搜集整理, 分析试验数据, 论文撰写; 刘成桂: 论文修改, 论文审核; 廖志勇: 进行统计学分析;

沈伟: 提出研究思路, 设计研究方案, 论文修改; 吴舒懋、舒慧英: 资料搜集整理

参考文献

- [1] 闵丽, 袁时健, 刘亚红, 等. 川崎病患儿血浆 YKL-40、CRP、IL-6 对急性期冠状动脉损伤的诊断价值 [J]. 疑难病杂志, 2023, 22 (4): 367-372. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.04.006.
Min L, Yuan SJ, Liu YH, et al. Diagnostic value of plasma YKL-40, CRP, IL-6 in acute coronary artery injury in children with Kawasaki disease [J]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2023, 22 (4): 367-372. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.04.006.
- [2] Zirinsky E, Paintsil E, Oliveira CR. The clinical epidemiology of coronavirus disease 2019 in children and adolescents mirrors the widening gap in healthcare disparities [J]. Curr Opin Pediatr, 2021, 33 (3): 281-285. DOI: 10.1097/MOP.0000000000001018.
- [3] Zhu YP, Shamie I, Lee JC, et al. Immune response to intravenous immunoglobulin in patients with Kawasaki disease and MIS-C [J]. J Clin Invest, 2021, 131 (20): e147076. DOI: 10.1172/JCI147076.
- [4] Zhang Z, Li L, Zhao L, et al. Expression and clinical significance of IL-33 and its receptor ST2 in children with obstructive sleep apnea syndrome [J]. Transl Pediatr, 2022, 11 (1): 108-113. DOI: 10.21037/tp-21-606.
- [5] Zhu Y, Fang C, Zhang Q, et al. Soluble ST2 and risk of cognitive impairment after acute ischemic stroke: A prospective observational study [J]. BMC Geriatr, 2021, 21 (1): 330-339. DOI: 10.1186/s12877-021-02288-6.
- [6] Zhu Y, Liu R, Geng X, et al. Serum homocysteine is a valuable marker for predicting aggravation of infection in intestinal obstruction patients [J]. Exp Biol Med (Maywood), 2023, 248 (1): 36-43. DOI: 10.1177/15353702221139209.
- [7] 中华医学会儿科学分会心血管学组, 中华医学会儿科学分会免疫学组. 川崎病冠状动脉病变的临床处理建议 [J]. 中华儿科杂志, 2012, 50 (10): 746-749. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-4310.2012.10.008.
Cardiovascular Group of Pediatrics Society of Chinese Medical Association, Immunology Group of Pediatrics Society of Chinese Medical Association. Recommendations for clinical management of coronary artery disease in Kawasaki disease [J]. Chin J Pediatr, 2012, 50 (10): 746-749. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-4310.2012.10.008.
- [8] Ayusawa M, Sonobe T, Uemura S, et al. Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease (the 5th revised edition) [J]. Pediatrics international: Official Journal of the Japan Pediatric Society, 2005, 47 (2): 232. DOI: 10.1111/j.1442-200x.2005.02033.x.
- [9] Zhang SX, Carmena D, Ballesteros C, et al. Symptomatic and asymptomatic protist infections in hospital inpatients in southwestern China [J]. Pathogens, 2021, 10 (6): 684-693. DOI: 10.3390/pathogens10060684.
- [10] Yang C, Fan Z, Wu J, et al. The diagnostic value of soluble ST2 in heart failure: A meta-analysis [J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8 (1): e685904. DOI: 10.3389/fcvm.2021.685904.

(下转 45 页)

- Exp Hypertens, 2022, 44(7): 589-594. DOI: 10.1080/10641963.2022.2093892.
- [3] Cui YQ, Tan XM, Liu B, et al. Analysis on risk factors of lung cancer complicated with pulmonary embolism [J]. Clin Respir J, 2021, 15(1): 65-73. DOI: 10.1111/crj.13270.
- [4] Singh V, Gor D, Padappayil RP, et al. A trilogy of submassive pulmonary embolism, non-small cell lung cancer with brain metastasis, Kateragen's syndrome and its management with aspiration thrombectomy [J]. Eur J Case Rep Intern Med, 2022, 9(3): 003149. DOI: 10.12890/2022_003149.
- [5] El Rhalet A, Rhazi I, Bkiyer H, et al. Pulmonary embolism complicated by tamponade revealing metastatic lung cancer in a woman pregnant with twin: About a case report [J]. Ann Med Surg (Lond), 2023, 85(5): 1966-1970. DOI: 10.1097/MS9.0000000000000516.
- [6] Vlahos I, Jacobsen MC, Godoy MC, et al. Dual-energy CT in pulmonary vascular disease [J]. Br J Radiol, 2022, 95(1129): e0699. DOI: 10.1259/bjr.20210699.
- [7] 白黎峰, 张倩, 郑院青, 等. 血清 Hey、D-D、Fib 联合预测急性肺血栓患者远期预后不良的价值探讨 [J]. 临床肺科杂志, 2021, 26(5): 718-722. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2021.05.016.
- [8] Freund Y, Chauvin A, Jimenez S, et al. Effect of a diagnostic strategy using an elevated and age-adjusted D-dimer threshold on thromboembolic events in emergency department patients with suspected pulmonary embolism: A randomized clinical trial [J]. JAMA, 2021, 326(21): 2141-2149. DOI: 10.1001/jama.2021.20750.
- [9] 杨磊, 冷文华, 程晓伟. 肺癌病人发生肺栓塞的危险因素和风险列线图模型 [J]. 安徽医药, 2021, 25(9): 1826-1829. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2021.09.030.
- [10] Anagnostopoulos I, Lagou S, Spanorriga MK, et al. Epidemiology and diagnosis of pulmonary embolism in lung cancer patients: Is there a role for age adjusted D-dimers cutoff [J]. J Thromb Thrombolysis, 2020, 49(4): 572-577. DOI: 10.1007/s11239-019-02003-8.
- [11] 中华医学会, 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2018版) [J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(12): 935-964. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2018.12.012.
- [12] Lu Y, Liu J, Yan H, et al. Concurrence of IgG4-related disease and Kimura disease with pulmonary embolism and lung cancer: A case report [J]. BMC Pulm Med, 2022, 22(1): 305-307. DOI: 10.1186/s12890-022-02094-9.
- [13] 张倩, 王倩薇. BNP、Hey、bFGF 在非小细胞肺癌合并肺栓塞患者血清中的表达及意义 [J]. 广东医学, 2021, 42(4): 440-443. DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.20200998.
- Zhang Q, Wang QW. Expression and significance of BNP, Hey and bFGF in serum of patients with non-small cell lung cancer and pulmonary embolism [J]. Guangdong Medical Journal, 2021, 42(4): 440-443. DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.20200998.
- [14] 郭北, 郝建东, 赵芸芳, 等. 血清 IL-38, miR-1233 水平对中晚期肺癌化疗后近期发生肺栓塞风险的预估价值 [J]. 临床肺科杂志, 2022, 27(11): 1718-1723. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.
- [15] Suh YJ, Hong H, Ohana M, et al. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis in COVID-19: A systematic review and Meta-analysis [J]. Radiology, 2021, 298(2): 70-80. DOI: 10.1148/radiol.2020203557.
- [16] Chlapoutakis S, Georgakopoulou VE, Trakas N, et al. Characteristics and outcomes of cancer patients who develop pulmonary embolism: A cross-sectional study [J]. Oncol Lett, 2022, 23(5): 168-171. DOI: 10.3892/ol.2022.13288.
- [17] 乔景艳, 王芳, 唐华平. 肺癌合并肺栓塞 41 例患者临床特点分析 [J]. 中国临床医生杂志, 2023, 51(1): 47-49. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2023.01.014.
- Qiao JY, Wang F, Tang HP. Clinical characteristics of 41 patients with lung cancer complicated with pulmonary embolism [J]. Chinese Journal of Clinical Physicians, 2023, 51(1): 47-49. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2023.01.014.
- [18] 王秋桐, 吴爽, 杨艳梅, 等. 非小细胞肺癌患者凝血功能指标与肿瘤标志物的相关性及其对患者合并静脉血栓栓塞症远端转移的诊断价值研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2022, 30(10): 40-46. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.238.
- [19] 李登盛, 管保章, 蒋亚斌. 急性肺栓塞患者血浆纤维蛋白原与肾功能的相关性分析 [J]. 暨南大学学报: 自然科学与医学版, 2023, 44(1): 30-36. DOI: 10.11778/j.jdx.20220278.
- [20] Dapkeviciute A, Daskeviciute A, Zablockis R, et al. Association between the Khorana score and pulmonary embolism risk in patients with advanced stage lung cancer [J]. Clin Respir J, 2020, 14(1): 3-8. DOI: 10.1111/crj.13092.

(收稿日期: 2023-07-11)

(上接 40 页)

- [11] Zheng Y, Li X, Zhang F, et al. Protective effect of nicorandil against myocardial ischemia/reperfusion injury mediated via IL33/ST2 signaling pathway [J]. Mol Cell Biochem, 2022, 477(7): 1921-1929. DOI: 10.1007/s11010-022-04418-z.
- [12] 王同霞, 陈章荣. 可溶性 ST2 与心力衰竭患者预后的评价 [J]. 心血管病学进展, 2020, 41(5): 59-62. DOI: 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.05.013.
- [13] Zhu J, Xun PC, Kolencik M, et al. Do B vitamins enhance the effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids on cardiovascular diseases: A systematic review of clinical trials [J]. Nutrients, 2022, 14(8): 1608-1617. DOI: 10.3390/nu14081608.
- [14] Zhu X, Fu J, Yang Y. Cholestatic jaundice as atypical initial feature of Kawasaki disease [J]. Indian J Pediatr, 2022, 89(7): 737-745. DOI: 10.1007/s12098-022-04131-1.
- [15] 李方旺, 胡方启, 吴露依, 等. 多重炎症指数对川崎病患儿心血管并发症的预测价值 [J]. 河北医学, 2023, 29(1): 103-107. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2023.01.019.
- [16] 李红霞, 朱凯, 刘雯, 等. 0~5 岁川崎病儿童静脉注射免疫球蛋白耐药的相关因素分析及预测模型构建 [J]. 心血管病学进展, 2023, 44(3): 283-288. DOI: 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.03.020.

(收稿日期: 2023-07-06)