

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2024. 01. 007

肿瘤防治专题

肺癌患者 bFGF、miR-1233、D-二聚体及 Fib 水平变化与肺栓塞发生的关系

解宝泉, 王立民, 王袁



基金项目: 河北省卫生健康委医学科学研究课题计划(20180781)

作者单位: 063000 唐山, 华北理工大学附属医院呼吸内科

通信作者: 解宝泉, E-mail: 17731580063@163.com

【摘要】目的 分析碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、微小核糖核酸-1233(miR-1233)、D-二聚体(D-D)、纤维蛋白原(Fib)水平变化与肺癌患者发生肺栓塞的相关性。**方法** 选取2018年6月—2021年6月华北理工大学附属医院呼吸内科确诊的肺癌合并肺栓塞患者110例作为栓塞组,另外选取医院同期收治的肺癌但未合并肺栓塞患者110例作为非栓塞组,比较2组患者入院时的血清bFGF、miR-1233、血浆D-D、Fib水平,凝血功能指标、合并疾病、肺癌病理学指标及其他相关资料;受试者工作特征曲线(ROC)分析bFGF、miR-1233、D-D、Fib预测患者发生肺栓塞的价值;Logistic回归模型分析bFGF、miR-1233、D-D、Fib与肺癌患者发生肺栓塞的关系。**结果** 栓塞组患者bFGF、miR-1233、D-D、Fib水平均高于非栓塞组($t/P=4.749/ <0.001, 9.244/ <0.001, 16.846/ <0.001, 9.389/ <0.001$);栓塞组患者的PT、APTT、INR测定值低于非栓塞组($t/P=8.131/ <0.001, 7.875/ <0.001, 6.379/ <0.001$);bFGF、miR-1233、D-D、Fib预测肺癌患者发生肺栓塞的ROC曲线下面积(AUC)分别为0.687、0.821、0.947、0.766,以D-D的AUC最大($Z/P=5.102/ <0.001, 4.910/ <0.001, 3.776/ <0.001$);Logistic回归模型分析显示,bFGF、miR-1233、D-D、Fib均升高,合并房颤是肺癌患者发生肺部栓塞的独立危险因素[OR(95%CI)=1.486(1.059~2.086)、1.672(1.128~2.479)、2.018(1.246~3.268)、1.912(1.066~3.428)、2.164(1.298~3.609)],PT、APTT、INR升高为独立保护因素[OR(95%CI)=0.618(0.404~0.946)、0.640(0.428~0.956)、0.501(0.280~0.894)]。**结论** 血清bFGF、miR-1233、血浆D-D、Fib升高会增大肺癌患者发生肺栓塞的风险,检测上述指标,尤其是D-D水平,对于预测患者发生肺栓塞具有重要的价值。

【关键词】 肺癌;肺栓塞;碱性成纤维细胞生长因子;微小核糖核酸-1233;D-二聚体;纤维蛋白原**【中图分类号】** R734.2;R563.5**【文献标识码】** A

The relationship between changes in bFGF, miR-1233, D-dimer, and Fib levels and the occurrence of pulmonary embolism in lung cancer patients Xie Baoquan, Wang Limin, Wang Yuan. Department of Respiratory Medicine, Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology, Hebei Province, Tangshan 063000, China

Corresponding author: Xie Baoquan, E-mail: 17731580063@163.com

Funding program: Medical Science Research Project of Hebei Provincial Health Commission (20180781)

【Abstract】 Objective To analyze the correlation between changes in levels of basic fibroblast growth factor (bFGF), microribonucleic acid-1233 (miR-1233), D-dimer (D-D), and fibrinogen (Fib) and the occurrence of pulmonary embolism in lung cancer patients. **Methods** One hundred and ten lung cancer patients with pulmonary embolism diagnosed in the Respiratory Department of North China University of Technology Affiliated Hospital from June 2018 to June 2021 were selected as the embolism group. In addition, 110 lung cancer patients who were admitted to the hospital during the same period but did not have pulmonary embolism were selected as the non-embolism group. The serum bFGF, miR-1233, plasma D-D, Fib levels, coagulation function indicators, comorbidities, lung cancer pathology indicators, and other related data of the two groups of patients were compared at admission; The value of receiver operating characteristic curve (ROC) analysis of bFGF, miR-1233, D-D, and Fib in predicting the occurrence of pulmonary embolism in patients; Logistic regression model was used to analyze the relationship between bFGF, miR-1233, D-D, Fib and the occurrence of pulmonary embolism in lung cancer patients. **Results** The levels of bFGF, miR-1233, D-D, and Fib in the embolization group were higher than those in the non-embolization group ($t/P=4.749/ <0.001, 9.244/ <0.001, 16.846/ <0.001, 9.389/ <0.001$); The PT, APTT, and INR measurements of patients in the embolization group were lower than those in the non-embolization group ($t/P=8.131/ <0.001, 7.875/ <0.001, 6.379/ <0.001$);

The areas under the ROC curve (AUC) predicted by bFGF, miR-1233, D-D, and Fib for pulmonary embolism in lung cancer patients were 0.687, 0.821, 0.947, and 0.766, respectively, with D-D having the highest AUC ($Z/P = 5.102 / < 0.001$, $4.910 / < 0.001$, $3.776 / < 0.001$); Logistic regression model analysis showed that bFGF, miR-1233, D-D, and Fib were all elevated, Atrial fibrillation was an independent risk factor for pulmonary embolism in lung cancer patients [$OR(95\% CI) = 1.486 (1.059 - 2.086)$, $1.672 (1.128 - 2.479)$, $2.018 (1.246 - 3.268)$, $1.912 (1.066 - 3.428)$, $2.164 (1.298 - 3.609)$], PT, APTT and INR were all elevated was an independent protective factors [$OR(95\% CI) = 0.618 (0.404 - 0.946)$, $0.640 (0.428 - 0.956)$, $0.501 (0.280 - 0.894)$].

Conclusion Elevated levels of serum bFGF, miR-1233, plasma D-D, and Fib can increase the risk of pulmonary embolism in lung cancer patients. Detecting these indicators, especially D-D levels, has important value in predicting the occurrence of pulmonary embolism in patients.

【Key words】 Lung cancer; Pulmonary embolism; Basic fibroblast growth factor; Microribonucleic acid-1233; D-dimer; Fibrinogen

肺癌是发病率较高的恶性肿瘤^[1]。肺栓塞(pulmonary embolism, PE)是因血栓堵塞肺动脉系统所致的一种呼吸系统危急重症,其是肺癌患者的主要并发症之一^[2-3]。研究显示,肺栓塞患者临床症状的特异性较差,仅通过临床症状诊断的难度较大^[4]。寻找无创且灵敏的指标预测肺癌合并肺栓塞的发生对于改善此类患者的预后具有重要意义^[5-6]。微小核糖核酸-1233(microRNA-1233, miR-1233)在基因表达及红细胞分化的调节中有重要作用,其指标水平变化可用于心血管疾病及恶性肿瘤的诊断^[7]。D-二聚体(D-dimer, D-D)水平能够反映机体高凝状态及血栓形成状况^[8]。纤维蛋白原(fibrinogen, Fib)是由肝脏合成的一种糖蛋白,其可反映凝血系统活化程度^[9]。碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)主要发挥调节血管生成的作用。有关bFGF与肺栓塞的关系极少有研究报道^[10]。本研究探讨上述指标对肺癌患者合并肺栓塞的预测价值,以期为临床提供依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2018年6月—2021年6月华北理工大学附属医院呼吸内科确诊的肺癌合并肺栓塞患者110例作为栓塞组,另外选取医院同期收治的肺癌但未合并肺栓塞患者110例作为非栓塞组。本研究已经获得医院伦理委员会批准(伦审批[2017]-41),患者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①肺癌的诊断标准参考《中华医学会肺癌临床诊疗指南(2018版)》中的标准^[11],以肺部CT、MR及纤维支气管镜检查结果确诊; ②肺栓塞以彩色多普勒超声结果进行诊断,显示静脉管腔增宽、血流信号减弱或消失; ③患者年龄范围50~79岁。(2) 排除标准: ①患者合并精神疾病或老年痴呆等; ②患者伴有血液系统感染; ③患者合并肺结核、支气管扩张、肺纤维化等其他基础肺部疾病; ④资

料缺失,无法完成统计的患者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 凝血功能指标检测: 采集患者入院时空腹肘静脉血3ml,离心留取血清待测。上述血清采用ELISA法检测bFGF水平,凝固终点法检测Fib水平,胶乳增强免疫比浊法测定D-D水平。并应用STARMAX全自动血细胞凝集分析仪(法国Stago公司)检测Fib、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶时间(thrombin time, TT)。INR = (患者PT/正常对照PT) ISI。上述指标检测试剂盒购自南京诺唯赞生物科技股份有限公司。

1.3.2 miR-1233表达水平检测: 常规进行提取miRNA、逆转录、定量分析逆转录产物、产物扩增等步骤。miR-1233引物序列: 5'-GGAGACATGAGAGCTGCCAAC-3'; 5'-CCAGCAGCATGTCGAAGATCA-3'。使用的仪器为济南欧莱博科学仪器有限公司生产的MA6000型实时荧光定量PCR仪。扩增条件: 50℃ 100s, 94℃ 10min, 95℃ 10s, 60℃ 1min, 共计42个循环。U6作为内参仪器自动获取阈值循环数(Ct),利用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算miR-1233表达。试剂盒购自赛默飞世尔科技有限公司。

1.4 统计学方法 采用SPSS 21.0软件处理数据。bFGF、miR-1233、D-D、Fib、APTT、PT、INR等指标符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2组间比较采用独立样本t检验; 计数资料(TNM分期、病灶直径、病理学类型、淋巴结转移情况等)以频数或率(%)表示,比较采用 χ^2 检验; 受试者工作特征(ROC)曲线预测患者发生肺栓塞的价值; 多因素Logistic回归模型分析肺癌患者发生肺栓塞的危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组临床资料比较 2组患者的性别、年龄、

BMI、吸烟、饮酒、高血压、糖尿病、血脂异常率、慢性阻塞性肺疾病率、肺部感染率、TNM 分期、病灶直径、病理学类型、淋巴结转移情况及 WBC、Hb、PLT 比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 肺栓塞组患者的房颤率、NYHA 分级 \leq II 级患者占比均高于非栓塞组 ($P < 0.01$), 见表 1。

表 1 非栓塞组和栓塞组患者临床资料比较

Tab. 1 Comparison of Clinical Data between Non Embolized and Embolized Patients

项 目	非栓塞组 (n = 110)	栓塞组 (n = 110)	χ^2/t 值	P 值
男/女(例)	60/50	69/41	0.507	0.476
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	67.60 \pm 8.00	69.50 \pm 7.40	1.829	0.069
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	23.26 \pm 1.95	22.98 \pm 1.77	1.115	0.266
吸烟[例(%)]	40(36.36)	47(42.73)	0.932	0.334
饮酒[例(%)]	44(40.00)	38(34.55)	0.700	0.403
高血压[例(%)]	39(35.45)	32(29.09)	1.019	0.313
糖尿病[例(%)]	23(20.91)	18(16.36)	0.749	0.387
血脂异常[例(%)]	49(44.55)	62(56.36)	3.073	0.080
房颤[例(%)]	3(2.73)	15(13.64)	6.740	0.009
慢阻肺[例(%)]	28(25.45)	38(34.55)	2.615	0.141
肺部感染[例(%)]	10(9.09)	16(14.55)	1.570	0.210
NYHA 心功能分级 \leq II 级 [例(%)]	72(65.45)	90(81.82)	7.586	0.006
\geq III 级 [例(%)]	38(34.55)	20(18.18)		
TNM 分期 \leq II 期 [例(%)]	89(80.91)	78(70.91)	3.008	0.083
\geq III 期 [例(%)]	21(19.09)	32(29.09)		
病灶直径 \leq 3.0 cm [例(%)]	61(55.45)	52(47.27)	1.474	0.225
$>$ 3.0 cm [例(%)]	49(44.55)	58(52.73)		
病理学类型 腺癌 [例(%)]	89(80.91)	95(86.36)	1.196	0.274
鳞癌 [例(%)]	21(19.09)	15(13.64)		
淋巴结转移 是 [例(%)]	33(30.00)	45(40.91)	2.860	0.091
否 [例(%)]	77(70.00)	65(59.09)		
WBC($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	7.86 \pm 1.58	8.13 \pm 1.60	1.259	0.209
Hb($\bar{x} \pm s$, g/L)	131.2 \pm 7.0	129.5 \pm 8.4	1.631	0.104
PLT($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	209.6 \pm 21.3	214.0 \pm 24.7	1.415	0.159

2.2 2 组血清 bFGF、miR-1233、D-D、Fib 水平比较
栓塞组患者的 bFGF、miR-1233、D-D、Fib 水平均高于非栓塞组 ($P < 0.01$), 见表 2。

表 2 非栓塞组和栓塞组患者 bFGF、miR-1233、D-D、Fib 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of bFGF, miR-1233, D-D, and Fib levels between non thrombotic and thrombotic patients

组 别	例数	bFGF(ng/L)	miR-1233	D-D(mg/L)	Fib(g/L)
非栓塞组	110	741.5 \pm 133.0	4.30 \pm 1.26	0.84 \pm 0.23	3.48 \pm 0.86
栓塞组	110	833.7 \pm 154.2	5.96 \pm 1.40	2.04 \pm 0.71	4.73 \pm 1.10
t 值		4.749	9.244	16.864	9.389
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 2 组患者凝血功能比较 肺栓塞组患者的 PT、

APTT、INR 测定值低于非栓塞组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 3。

表 3 非栓塞组和栓塞组患者凝血功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of coagulation function indicators between non thrombotic and thrombotic patients

组 别	例数	PT(s)	APTT(s)	TT(s)	INR
非栓塞组	110	12.16 \pm 1.12	28.53 \pm 1.77	15.16 \pm 1.51	0.95 \pm 0.24
栓塞组	110	11.07 \pm 0.85	26.41 \pm 2.20	14.84 \pm 1.26	0.76 \pm 0.20
t 值		8.131	7.875	1.707	6.379
P 值		<0.001	<0.001	0.089	<0.001

2.4 bFGF、miR-1233、D-D、Fib 预测患者发生肺栓塞的价值 绘制 bFGF、miR-1233、D-D、Fib 预测患者发生肺栓塞的价值 ROC 曲线, 并计算曲线下面积 (AUC), 结果显示, bFGF、miR-1233、D-D、Fib 预测肺癌患者发生肺栓塞的 AUC 值分别为 0.687、0.821、0.947、0.766, 以 D-D 的 AUC 最大 ($Z/P = 5.102 / < 0.001$ 、4.910 / < 0.001 、3.776 / < 0.001), 见表 4、图 1。

表 4 bFGF、miR-1233、D-D、Fib 预测肺癌患者发生肺栓塞的价值比较

Tab. 4 Comparison of the predictive values of bFGF, miR-1233, D-D, and Fib for pulmonary embolism in lung cancer patients

指 标	Cut-off 值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	约登指数
bFGF(ng/L)	794.2	0.687	0.498 ~ 0.801	0.614	0.733	0.347
miR-1233	5.38	0.821	0.669 ~ 0.850	0.706	0.761	0.467
D-D(mg/L)	1.76	0.947	0.816 ~ 0.988	0.885	0.947	0.832
Fib(g/L)	4.22	0.766	0.620 ~ 0.885	0.740	0.626	0.366

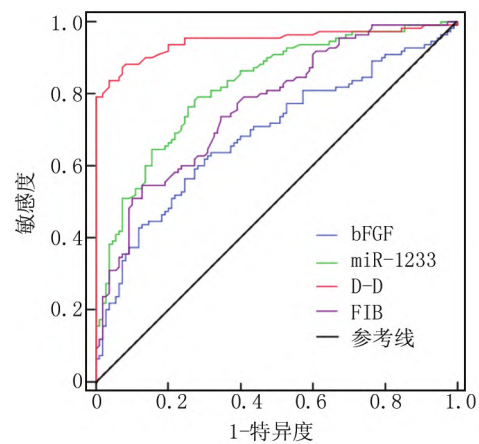


图 1 bFGF、miR-1233、D-D、Fib 预测肺癌患者发生肺栓塞的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of bFGF, miR-1233, D-D, and Fib predicting pulmonary embolism in lung cancer patients

2.5 肺癌患者发生肺栓塞的多因素 Logistic 回归模型分析 以肺癌患者是否发生肺栓塞作为因变量, 以上述结果中具有统计学意义的指标作为自变量, 建立 Logistic 回归模型分析, 结果显示, 合并房颤, bFGF、miR-1233、D-D、Fib 均升高是肺癌患者发生肺部栓塞的独立危险因素 ($P < 0.05$), PT、APTT、INR 升高为保护因素 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 5 肺癌患者发生肺栓塞的多因素 Logistic 回归模型分析

Tab.5 Multivariate logistic regression model analysis of pulmonary embolism in lung cancer patients

因素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
房颤	0.772	0.261	8.749	<0.001	2.164	1.298 ~ 3.609
NYHA ≤ II 级	0.396	0.301	1.731	0.311	1.486	0.824 ~ 2.680
PT 高	-0.481	0.217	4.913	0.033	0.618	0.404 ~ 0.946
APTT 高	-0.447	0.205	4.755	0.036	0.640	0.428 ~ 0.956
INR 高	-0.692	0.296	5.465	0.024	0.501	0.280 ~ 0.894
bFGF 高	0.396	0.173	5.24	0.031	1.486	1.059 ~ 2.086
miR-1233 高	0.514	0.201	6.539	<0.001	1.672	1.128 ~ 2.479
D-D 高	0.702	0.246	8.143	<0.001	2.018	1.246 ~ 3.268
Fib 高	0.648	0.298	4.728	0.037	1.912	1.066 ~ 3.428

3 讨论

肺栓塞起病隐匿, 早期无明显症状。若肺癌患者伴有该疾病则会增加患者死亡率, 针对此类患者的诊断较为困难^[12]。临床需要寻找能够特异性诊断肺癌合并肺栓塞的指标, 以期为指导临床治疗及预后评估提供依据。

本研究结果显示, 栓塞组患者的 bFGF、miR-1233、D-D、Fib 水平均显著高于非栓塞组, 差异均具有统计学意义。上述指标均能够很好地预测肺癌患者合并肺栓塞, 其中 D-D 的预测价值最好。已有研究显示^[13], bFGF 参与新生血管生成, 其在预测肿瘤的发生发展中有较好的效果。目前, 有关该指标与肺栓塞的关系仅有少量文献报道。分析本研究结果, 当机体癌变后, 该因子扮演着致癌的作用, 可增加肿瘤组织血供, 促进大量新生血管生成, 最终为栓塞的形成提供有利条件。研究显示^[14], miR-1233 在炎性反应的发生及基因表达调控方面发挥重要作用。结合本研究结果, 肺癌患者炎性反应加剧, 在此情况下, miR-1233 水平升高会对血管内皮细胞造成严重损伤, 使机体较多胶原蛋白暴露出来, 血小板聚集, 进而促进肺栓塞的发生。Fib 与 D-D 均是反映凝血及血栓状态的指标, 在栓塞的发生及发展中发挥了重要作用。Fib 与血小板一同作用可保护循环血液中的循环肿瘤细胞, 肿瘤细胞会激活

血小板, 进而促进凝血的发生, 导致肺栓塞的发生^[15]。反过来, 肺栓塞发生时, 也会诱导纤维蛋白原纤维大量产生。本研究发现血清 D-D、Fib 水平增加与肺癌患者并发肺栓塞存在密切联系。

凝血功能的衡量指标包含 PT、INR、APTT、Fib、D-D 等。凝血途径有外源性及内源性 2 种, APTT 是内源性指标, PT 则是外源性指标。INR 的值越低, 血栓形成率就越高^[16-17]。本研究结果显示, 肺栓塞组患者的 PT、APTT、INR 水平显著较非栓塞组低。血小板激活后会促进凝血途径的放大, 活化的血小板会与凝血因子复合物相结合产生凝血酶, 促进纤维蛋白原水解。在上述情况下, 大量纤维蛋白原凝结成网, 为血栓的形成提供条件, 这也是 APTT、PT、INR 测定值可预测肺栓塞发生的主要原因。另有研究发现^[18-19], 在肺部、口腔等恶性肿瘤中, APTT 与 PT 往往会显著延长, 且其还可预测患者预后情况。有研究报道^[20], INR 值的降低可作为肺癌合并静脉血栓栓塞的危险因素, 本研究结果表明 APTT、PT 的延长是肺癌合并肺栓塞的影响因素, 这与以往的文獻报道一致。

本研究 Logistic 回归模型显示, bFGF、miR-1233、D-D、Fib 升高, 合并房颤是肺癌患者发生肺栓塞的独立危险因素 ($P < 0.05$), PT、APTT、INR 升高是保护因素 ($P < 0.05$)。上述血清指标对于肺癌合并肺栓塞均有一定的预测价值。本研究在以往研究的基础上纳入多种指标以期提高临床对肺癌合并肺栓塞的风险评估水平。临床上可依据上述指标在肺癌患者中的异常变化来预测肺栓塞的发生情况, 以指导临床尽快开展治疗, 降低死亡率。但是本试验样本量有限, 尚需继续收集数据扩大样本量, 以验证本研究结果。

综上所述, 血清 bFGF、miR-1233、血浆 D-D、Fib 升高会增大肺癌患者发生肺栓塞的风险, 检测上述指标, 尤其是 D-D 水平, 对于预测患者发生肺栓塞具有重要的价值。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

解宝泉: 设计实验, 实施研究, 采集数据, 分析解释数据, 文章撰写, 统计分析; 王立民: 设计实验; 实施研究; 王袁: 采集数据, 分析解释数据, 统计分析

参考文献

- [1] Gervaso L, Dave H, Khorana AA. Venous and arterial thromboembolism in patients with cancer: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review [J]. JACC CardioOncol, 2021, 3 (2): 173-190. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.03.001.
- [2] Jin YJ, Jin YF, Zhu XY, et al. Intermediate risk pulmonary embolism concomitant with or without lung cancer: A wide spectrum of features [J]. Clin

- 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)