

• 论 著 •

急性肺栓塞患者血清肾上腺髓质素前体中段肽、 25-羟维生素 D 水平与院内死亡的关系分析*

姬 峰¹, 邵 磊², 韩其政¹, 元 梅¹, 张 鹏^{1△}

1. 山东省第二人民医院/山东省耳鼻喉医院/山东省耳鼻喉研究所呼吸与危重症医学科, 山东济南 250022;

2. 山东第一医科大学附属中心医院感染性疾病科, 山东济南 250013

摘 要:目的 探讨急性肺栓塞(APE)患者血清肾上腺髓质素前体中段肽(MR-proADM)、25-羟维生素 D [25(OH)D]水平与院内死亡的关系,为临床改善患者预后提供参考。方法 选择 2019 年 5 月至 2021 年 3 月在山东省第二人民医院收治的 179 例 APE 患者,根据肺栓塞严重程度指数(PESI)分为低危组(PESI 分级 I ~ II 级)46 例、中危组(PESI 分级 III ~ IV 级)71 例和高危组(PESI 分级 V 级)62 例,根据院内存活情况分为死亡组(35 例)和生存组(144 例)。另选择 65 例同期于该院门诊体检的健康志愿者为对照组。检测并对比各组血清 MR-proADM、25(OH)D 水平,多因素 Logistic 回归分析 APE 患者院内死亡的影响因素,分析血清 MR-proADM、25(OH)D 联合预测 APE 患者院内死亡的价值。结果 高危组入院 6 h、入院 24 h 血清 MR-proADM 水平高于中危组和低危组,且中危组高于低危组($P<0.05$),高危组入院后血清 25(OH)D 水平低于中危组和低危组,且中危组低于低危组($P<0.05$)。死亡组入院 3 h、入院 6 h、入院 24 h 血清 MR-proADM 水平高于生存组($P<0.05$),死亡组入院后血清 25(OH)D 水平低于生存组($P<0.05$)。高肺动脉收缩压、PESI 分级为高危、入院 24 h 高水平 MR-proADM 是 APE 患者院内死亡的危险因素($P<0.05$),入院 24 h 高水平 25(OH)D 是 APE 患者院内死亡的保护因素($P<0.05$)。联合 MR-proADM、25(OH)D 预测 APE 患者院内死亡的曲线下面积为 0.896,大于单独 MR-proADM、25(OH)D 检测的 0.723、0.779。结论 APE 患者血清 MR-proADM 水平升高,25(OH)D 水平降低,MR-proADM 水平过高和 25(OH)D 缺乏与 APE 病情加重及院内死亡有关,MR-proADM 和 25(OH)D 有望作为 APE 预后评估的潜在辅助指标。

关键词:急性肺栓塞; 肾上腺髓质素前体中段肽; 25-羟维生素 D; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.14.016 **中图法分类号:**R563.5

文章编号:1673-4130(2022)14-1738-07 **文献标志码:**A

Analysis of the relationship between serum mid-regional pro-adrenomedullin and 25 hydroxyvitamin D levels and nosocomial death in patients with acute pulmonary embolism*

Ji Feng¹, Shao Lei², Han Qizheng¹, Qi Mei¹, Zhang Peng^{1△}

1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the Second People's Hospital of Shandong Province/Shandong Otolaryngology Hospital/Shandong Institute of Otolaryngology,

Ji'nan, Shandong 250022, China; 2. Department of Infectious Diseases, Shandong First Medical University Affiliated Center Hospital, Ji'nan, Shandong 250013, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum mid-regional pro-adrenomedullin(MR-proADM) and 25 hydroxyvitamin D[25(OH)D] levels and nosocomial death in patients with acute pulmonary embolism(APE), and to provide a reference for improving the prognosis of patients. **Methods** A total of 179 patients with APE who were admitted to the Second People's Hospital of Shandong Province from May 2019 to March 2021 were selected. According to pulmonary embolism severity index(PESI) they were divided into low-risk group(PESI grade I - II) with 46 cases, medium-risk group(PESI grade III - IV) with 71 cases and high-risk group(PESI grade V) with 62 cases according to the PESI. According to the hospital survival, they were divided into death group(35 cases) and survival group(144 cases). Another 65 cases of healthy volunteers in a hospital were selected as the control group. Serum MR-proADM and 25(OH)D levels were detected and compared in each group. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of nosocomial death in patients with APE, and the value of combining serum MR-proADM and 25(OH)D in predicting

* 基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(202003021173)。

作者简介:姬峰,男,副主任医师,主要从事呼吸系统常见疾病、疑难及危重症疾病研究。△ 通信作者,E-mail:1075595159@qq.cm。

nosocomial death in patients with APE were analyzed. **Results** Serum MR-proADM level in high-risk group at 6 h after admission and 24 h after admission was higher than that in medium-risk group and low-risk group, the medium-risk group was higher than the low-risk group ($P < 0.05$), and serum 25(OH)D level in the high-risk group after admission was lower than that in the medium-risk group and the low-risk group, and the medium-risk group was lower than the low-risk group ($P < 0.05$). Serum MR-proADM level in death group at 3 h after admission, 6 h after admission and 24 h after admission was higher than that in survival group ($P < 0.05$), and serum 25(OH)D level in death group after admission was lower than that in survival group ($P < 0.05$). The high SPAP, high risk of PESI classification, high level MR-proADM at 24 h after admission were the risk factors for nosocomial death in patients with APE ($P < 0.05$), high level 25(OH)D at 24 h after admission was a protective factor for nosocomial death in patients with APE ($P < 0.05$). The area under the curve of combined MR-proADM and 25(OH)D for predicting nosocomial death of patients with APE was 0.896, which was higher than 0.723 and 0.779 of MR-proADM and 25(OH)D alone ($P < 0.05$). **Conclusion** The serum MR-proADM level in patients with APE is increased and the level of 25(OH)D is decreased. High level MR-proADM and lack of 25(OH)D are associated with the aggravation of APE and nosocomial death. MR-proADM and 25(OH)D are expected to be potential auxiliary indicators for the prognosis evaluation of APE.

Key words: acute pulmonary embolism; mid-regional pro-adrenomedullin; 25 hydroxyvitamin D; prognosis

急性肺栓塞(APE)是继急性心肌梗死、脑梗死之后第三大致死性心血管疾病,由内源或外源性栓子阻塞肺动脉引起,以肺循环和右心功能障碍为主要表现^[1-2]。APE 可导致肺动脉血管阻塞、肺动脉压力升高,当压力超过负荷时引起右心衰竭,是 APE 患者死亡的主要原因^[3]。肾上腺髓质素(ADM)是一种血管舒张肽,具有利钠、扩血管作用,ADM 以肾上腺髓质素前体中段肽(MR-proADM)的形式释放和存在,ADM 能抑制胶原合成,减轻肺动脉胶原蛋白积聚,在高血流量引起的肺动脉高压的发展中起保护作用^[4],肺动脉高压患者血浆 ADM 水平升高,ADM 与肺动脉高压发生及严重程度有关^[5]。维生素 D 是人体不可或缺的营养元素,维生素 D 缺乏可能加剧肺局部炎症反应,减弱对外界病原菌的清除能力,引起肺功能低下,增加呼吸系统疾病易感风险^[6],此外维生素 D 活化后转换为 25-羟维生素 D[25(OH)D],可抑制缺氧诱导的肺动脉内皮细胞增殖和迁移以及肺动脉压增高^[7]。目前 MR-proADM、维生素 D 与 APE 是否存在关联尚不清楚,本研究拟检测 APE 患者血清 MR-proADM、25(OH)D 水平,并评估其预测 APE 预后的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2019 年 5 月至 2021 年 3 月在山东省第二人民医院(简称“本院”)收治的 179 例 APE 患者为研究对象,纳入标准:(1)肺动脉电子计算机断层扫描血管成像(CTA)提示肺动脉腔内充盈缺损或完全阻断,伴或不伴 D-二聚体水平增高[大于传统阳性临界值($500 \mu\text{g/L}$)或年龄校正的阳性临界值(年龄 ≥ 50 岁时,年龄 $\times 10 \mu\text{g/L}$)],符合《急性肺栓塞

诊断与治疗中国专家共识(2015)》诊断标准^[2];(2)发病至入院时间小于 24 h;(3)年龄 18 周岁以上。排除标准:(1)严重心脏瓣膜疾病,急性冠状动脉综合征、左心室射血分数低于 40%;(2)主动脉夹层动脉瘤破裂、严重肺炎、心包炎,心包积液;(3)肺癌、纵隔肿瘤、胸外伤史。根据肺栓塞严重程度指数(PESI)分为低危组(PESI 分级 I~II 级)46 例、中危组(PESI 分级 III~IV 级)71 例和高危组(PESI 分级 V 级)62 例,另选择 65 例同期于本院门诊体检的健康志愿者为对照组,均排除 APE、肺炎、肺癌、支气管哮喘等呼吸系统疾病。本研究已经获得本院伦理会批准,患者及其家属均知情同意签署同意书。

1.2 PESI 评分 PESI 从年龄(以年龄为分数)、性别(男,10 分)、肿瘤(是,30 分)、慢性心力衰竭(是,10 分)、慢性肺部疾病(是,10 分)、脉搏(≥ 110 次/分,20 分)、收缩压($< 100 \text{ mm Hg}$,30 分)、呼吸频率(> 30 次/分,20 分)、体温($< 36^\circ\text{C}$,20 分)、精神状态(改变,60 分)、动脉血氧饱和度($< 90\%$,20 分)评分,I 级 ≤ 65 分,II 级,66~85 分,III 级 86~105 分,IV 级 106~125 分,V 级 > 125 分^[2]。

1.3 方法

1.3.1 实验室检测 APE 患者入院 1、3、6、24 h(对照组体检当日仅检测 1 次)采集静脉血 3 mL 注入干燥试管,待血液凝固后取上层液 4°C 下 $10701\times\text{g}$ (离心半径 10 cm)离心 10 min,上机检测。采用 BIOBASE2000 全自动酶联免疫分析仪(山东博科医疗器械有限公司)检测血清 MR-proADM、25(OH)D 水平。试剂盒购自上海酶联生物科技公司(批号 190517、SJ0521,1905FG),试剂盒的批内和批间变异

系数分别<10%和<12%。APE 患者另在入院当日采集静脉血 1.8 mL 加入枸橼酸钠的抗凝管混匀,离心(4℃ 3 000 r/min,离心半径 10 cm)10 min,采用希森美康 CS 5100 全自动血凝分析仪运用免疫比浊法检测 D-二聚体水平。

1.3.2 超声心动图检查 APE 患者入院当日进行超声心动图检查,仪器为美国 Philips 公司 Sonos 7500 型心脏彩色多普勒超声诊断仪,探头频率 2.0~5.0 MHz,测量肺动脉主干内径(MPA)、肺动脉收缩压(SPAP),SPAP=三尖瓣反流压差+右心房压(5~15 mm Hg),取 3 个心动周期平均值。

1.3.3 院内结局追踪和危险因素收集 所有患者均追踪临床结局,根据是否发生院内死亡分为死亡组(35 例)和生存组(144 例),死亡组中低危组 0 例,中危组 8 例,高危组 27 例,生存组中低危组 46 例,中危组 63 例,高危组 35 例。收集 APE 患者预后相关危险因素,包括基础疾病(糖尿病、高血压、高脂血症)、合并疾病(慢性心力衰竭、慢性阻塞性肺部疾病、肺和纵隔除外的恶性肿瘤)、并发症(深静脉血栓形成、晕

厥、肺部感染、电解质紊乱、凝血功能障碍)、动脉血气(pH 值、氧分压、二氧化碳分压)、心脏超声等。

1.4 统计学处理 采用 SPSS25.0 进行数据分析。K-S 法检验 MR-proADM、25(OH)D 拟合优度。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两独立组比较采用独立样本 t 检验,重复测量资料采用重复测量方差分析。性别等计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验或校正 χ^2 检验。多因素 Logistic 回归分析 APE 患者院内死亡的影响因素。受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析血清 MR-proADM、25(OH)D 及联合检测预测 APE 患者院内死亡的价值。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 基线资料、超声心动图指标比较 4 组性别、年龄、基础疾病比较差异无统计学意义($P>0.05$),高危组 MPA、SPAP、D-二聚体、PESI 评分、二氧化碳分压高于中危组 and 低危组,且中危组高于低危组($P<0.05$)。高危组氧分压低于中危组 and 低危组,且中危组低于低危组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 各组基线资料、超声心动图指标比较

项目	对照组($n=65$)	低危组($n=46$)	中危组($n=71$)	高危组($n=62$)	F/χ^2	P
性别[$n(\%)$]						
男	40(61.54)	29(63.04)	49(69.01)	42(67.74)	1.101	0.777
女	25(38.46)	17(36.96)	22(30.99)	20(32.26)		
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	56.01 $\pm$ 12.49	56.12 $\pm$ 11.46	54.75 $\pm$ 12.74	55.83 $\pm$ 13.81	0.252	0.799
基础疾病[$n(\%)$]						
糖尿病	15(23.08)	15(32.61)	26(36.62)	28(45.16)	7.092	0.069
高血压	16(24.62)	17(36.96)	25(35.21)	27(43.55)	2.968	0.397
高脂血症	11(16.92)	13(28.26)	21(29.58)	22(35.48)	5.802	0.122
MPA($\bar{x} \pm s$,cm)	—	3.02 $\pm$ 0.52	3.32 $\pm$ 0.75 ^a	4.11 $\pm$ 0.83 ^{ab}	30.795	<0.001
SPAP($\bar{x} \pm s$,mm Hg)	—	52.15 $\pm$ 7.11	61.23 $\pm$ 9.35 ^a	72.15 $\pm$ 12.06 ^{ab}	52.901	<0.001
D-二聚体($\bar{x} \pm s$,mg/L)	—	1.02 $\pm$ 0.32	1.42 $\pm$ 0.31 ^a	2.49 $\pm$ 0.76 ^{ab}	122.910	<0.001
PESI 评分($\bar{x} \pm s$,分)	—	68.65 $\pm$ 9.17	103.19 $\pm$ 14.26 ^a	146.14 $\pm$ 17.38 ^{ab}	415.905	<0.001
氧分压($\bar{x} \pm s$,mm Hg)	—	89.11 $\pm$ 1.05	85.12 $\pm$ 5.49 ^a	75.15 $\pm$ 3.67 ^{ab}	177.635	<0.001
二氧化碳分压($\bar{x} \pm s$,mm Hg)	—	48.29 $\pm$ 0.50	50.12 $\pm$ 2.68 ^a	53.89 $\pm$ 0.51 ^{ab}	156.778	<0.001

注:与低危组比较,^a $P<0.05$;与中危组比较,^b $P<0.05$;—表示无数据。

2.2 血清 MR-proADM、25(OH)D 水平比较 低危组、中危组和高危组血清 MR-proADM 水平均高于对照组($P<0.05$),低危组、中危组和高危组入院 3 h、入院 6 h、入院 24 h 血清 MR-proADM 水平均高于入院 1 h($P<0.05$),高危组入院 6 h、入院 24 h 血清 MR-proADM 水平高于中危组 and 低危组,且中危组高于低危组($P<0.05$),3 组入院 1 h、入院 3 h 血清 MR-proADM 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。低危组、中危组和高危组血清 25(OH)D 水平低于对照组($P<0.05$),不同时间点低危组、中危组 and 高危组血清 25(OH)D 水平比较差异无统计学意义

($P>0.05$),高危组入院后血清 25(OH)D 水平低于中危组 and 低危组,且中危组低于低危组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 各组血清 MR-proADM、25(OH)D 水平变化($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	MR-proADM (pg/mL)	25(OH)D (ng/mL)
对照组	65	体检当日	66.37 $\pm$ 16.54	19.37 $\pm$ 4.72
低危组	46	入院 1 h	86.61 $\pm$ 17.07 ^a	7.38 $\pm$ 2.22 ^a
		入院 3 h	95.11 $\pm$ 20.26 ^{at}	7.60 $\pm$ 2.08 ^a

续表 2 各组血清 MR-proADM、25(OH)D 水平变化($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	时间	MR-proADM (pg/mL)	25(OH)D (ng/mL)
中危组	71	入院 6 h	105.62±25.22 ^{at}	7.32±2.11 ^a
		入院 24 h	111.88±28.03 ^{at}	7.22±2.11 ^a
		入院 1 h	87.95±17.43 ^a	6.68±1.39 ^{ab}
		入院 3 h	101.03±22.74 ^{at}	6.70±1.43 ^{ab}
		入院 6 h	122.91±26.52 ^{abt}	6.53±1.47 ^{ab}
		入院 24 h	135.97±30.87 ^{abt}	6.35±1.35 ^{ab}
高危组	62	入院 1 h	85.76±17.66 ^a	5.15±0.95 ^{abc}
		入院 3 h	101.11±23.76 ^{at}	5.13±0.92 ^{abc}
		入院 6 h	134.95±32.24 ^{abct}	5.09±0.85 ^{abc}
		入院 24 h	158.13±48.34 ^{abct}	5.06±0.82 ^{abc}

注:与对照组比较,^a*P*<0.05;与低危组比较,^b*P*<0.05;与中危组比较,^c*P*<0.05;与组内入院 1 h 比较,^t*P*<0.05。

2.3 死亡组和生存组血清 MR-proADM、25(OH)D 水平比较 死亡组和生存组入院 3 h、入院 6 h、入院 24 h 血清 MR-proADM 水平均高于入院 1 h(*P*<0.05),死亡组入院 3 h、入院 6 h、入院 24 h 血清 MR-proADM 水平高于生存组(*P*<0.05),两组入院 1 h 血清 MR-proADM 水平比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。死亡组和生存组入院后各时点血清 25(OH)D 水平比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。死亡组入院后血清 25(OH)D 水平低于生存组(*P*<0.05),见表 3。

2.4 影响 APE 患者院内死亡的影响因素分析 单因素分析结果显示,死亡组晕厥比例、恶性肿瘤比例、电解质紊乱比例、慢性心力衰竭比例、PESI 高危比例、MPA、SPAP、D-二聚体高于生存组,pH 值、氧分压低于生存组(*P*<0.05),见表 4。

以 APE 院内死亡为因变量(0=存活,1=死亡),

晕厥(0=否,1=是)、恶性肿瘤(0=否,1=是)、电解质紊乱(0=否,1=是)、慢性心力衰竭(0=否,1=是)、PESI(1=低危,2=中危,3=高危)、pH 值(原值代入)、氧分压(原值代入)、MPA(原值代入)、SPAP(原值代入)、D-二聚体(原值代入)、入院 1 h、入院 3 h、入院 6 h、入院 24 h MR-proADM(原值代入)、入院 1 h、入院 3 h、入院 6 h、入院 24 h 25(OH)D(原值代入),采用向后逐步法筛选变量,多因素 Logistic 回归分析结果显示,高 SPAP、PESI 分级为高危、入院 24 h 高水平 MR-proADM 是 APE 患者院内死亡的危险因素,入院 24 h 高水平 25(OH)D 是 APE 患者院内死亡的保护因素(*P*<0.05),见表 5。

2.5 血清 MR-proADM、25(OH)D 联合预测 APE 患者院内死亡的价值分析 入院 24 h 检测 MR-proADM、25(OH)D 预测 APE 患者院内死亡的曲线下面积分别为 0.723、0.779,联合两者指标预测 APE 患者院内死亡的曲线下面积为 0.896,大于单独预测,见表 6 和图 1。

表 3 死亡组和生存组血清 MR-proADM、25(OH)D 水平差异($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	时间	MR-proADM (pg/mL)	25(OH)D (ng/mL)
生存组	144	入院 1 h	86.85±17.03	6.45±2.09
		入院 3 h	95.32±12.64 ^t	6.44±2.11
		入院 6 h	115.44±19.47 ^t	6.38±2.15
		入院 24 h	127.43±20.11 ^t	6.30±2.17
死亡组	35	入院 1 h	87.91±16.53	5.84±1.31 ^a
		入院 3 h	114.35±10.24 ^{at}	5.79±1.42 ^a
		入院 6 h	142.13±15.03 ^{at}	5.73±1.39 ^a
		入院 24 h	175.12±21.49 ^{at}	5.68±1.40 ^a

注:与生存组比较,^a*P*<0.05;与组内入院 1 h 比较,^t*P*<0.05。

表 4 APE 患者院内死亡的单因素分析结果

项目	死亡组(<i>n</i> =35)	生存组(<i>n</i> =144)	<i>t</i> /χ ²	<i>P</i>
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	55.09±13.47	55.74±13.02	0.263	0.793
性别[<i>n</i> (%)]				
男	28(80.00)	92(63.89)	3.308	0.069
女	7(20.00)	52(36.11)		
基础疾病[<i>n</i> (%)]				
糖尿病	14(40.00)	62(43.06)	0.108	0.743
高血压	15(42.86)	54(37.50)	0.341	0.559
高脂血症	13(37.14)	43(29.86)	0.695	0.405
合并疾病[<i>n</i> (%)]				
慢性心力衰竭	20(57.14)	31(21.53)	17.530	<0.001
慢性阻塞性肺部疾病	11(31.43)	25(17.36)	3.468	0.063
恶性肿瘤	13(37.14)	17(11.81)	12.957	<0.001

续表 4 APE 患者院内死亡的单因素分析结果

项目	死亡组(<i>n</i> = 35)	生存组(<i>n</i> = 144)	<i>t</i> /χ ²	<i>P</i>
并发症[<i>n</i> (%)]				
深静脉血栓形成	15(42.86)	39(27.08)	3.326	0.068
晕厥	21(60.00)	47(32.64)	8.948	0.003
肺部感染	10(28.57)	25(17.36)	2.250	0.134
电解质紊乱	17(48.57)	30(20.83)	11.188	<0.001
凝血功能障碍	18(51.43)	51(35.42)	3.047	0.081
MPA($\bar{x} \pm s$, cm)	4.37 ± 0.45	3.31 ± 0.69	11.117	<0.001
SPAP($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	75.05 ± 7.37	59.67 ± 10.06	10.243	<0.001
D-二聚体($\bar{x} \pm s$, mg/L)	2.43 ± 0.68	1.51 ± 0.42	7.657	<0.001
pH 值($\bar{x} \pm s$)	7.33 ± 0.06	7.43 ± 0.08	6.930	<0.001
氧分压($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	72.13 ± 5.11	85.26 ± 4.98	13.920	<0.001
二氧化碳分压($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	51.26 ± 3.29	50.89 ± 3.18	0.613	0.540
PESI 分级[<i>n</i> (%)]				
低危	0(0.00)	46(31.94)	36.974	<0.001
中危	8(22.86)	63(43.75)		
高危	27(77.14)	35(24.31)		

表 5 APE 患者院内死亡的多因素 Logistic 回归分析

指标/因素	β	SE	Wald χ ²	<i>P</i>	OR	OR 95%CI
常数	−0.049	0.022	4.844	0.027	—	—
SPAP	0.186	0.052	12.828	<0.001	1.205	1.088~1.334
PESI						
低危	—	—	—	—	1.000	—
中危	0.121	0.069	3.114	0.077	1.129	0.987~1.292
高危	0.792	0.208	14.493	<0.001	2.208	1.469~3.320
入院 24 h MR-proADM	0.108	0.040	7.266	0.007	1.114	1.030~1.205
入院 24 h 25(OH)D	−0.074	0.029	6.457	0.011	0.929	0.878~0.983

注：—表示无数据。

表 6 血清 MR-proADM、25(OH)D 联合检测预测 APE 患者院内死亡的效能

指标	曲线下面积(0.95CI)	阈值	灵敏度	特异度	约登指数	准确度
MR-proADM	0.723(0.466~0.986)	150 pg/mL	0.743	0.715	0.458	0.721
25(OH)D	0.779(0.608~0.949)	6.7 ng/mL	0.800	0.757	0.557	0.765
联合应用	0.896(0.869~0.913)	200 ng/mL	0.857	0.917	0.774	0.905

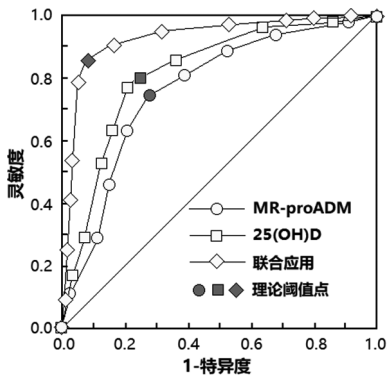


图 1 血清 MR-proADM、25(OH)D 联合检测预测 APE 患者院内死亡的 ROC 曲线

3 讨 论

APE 危险评估有助于识别高死亡风险患者,指导临床治疗,进而改善患者预后。常规胸片、心电图、血气分析、超声心动图缺乏特异性,识别效能有限,肺动脉造影诊断效能高,但是具有侵入性,并且费用高。PESI 是预测 APE 患者预后应用最为广泛的评测量表之一,在 APE 风险评估、复发以及预后预测均有较高价值^[8-9],但是 PESI 操作相对繁琐,生物学标志物以其操作简便、重复性强、无创等优势在临床备受关注,并表现出更高的应用优势。

ADM 是由血管内皮细胞产生的多肽类物质,由 52 个氨基酸组成,最早发现于人类嗜铬细胞瘤组织,

后来在心、肺、肾、胃肠、脑、血管内皮和血管平滑肌细胞中均检测到 ADM 存在,ADM 具有扩张血管、支气管,增加正性肌力,降低血压,增加心输出量,利尿排钠等作用,外周循环血中 ADM 可被快速清除,难以检测,MR-proADM 则更稳定,能反映 ADM 活性水平^[10-11]。ADM 作为强血管舒张剂,具有抗高血压作用,可抑制肺动脉平滑肌细胞增殖并减轻肺动脉胶原蛋白积累,在肺动脉高压中起到保护作用^[12]。现有报道显示先天性心脏病合并肺动脉高压患者血清 ADM 水平代偿性升高,ADM 水平与肺动脉高压严重程度有关,ADM 浓度升高可延缓肺动脉高压的发生发展,是机体的防御反应^[13]。本研究发现 APE 患者血清 MR-proADM 水平明显升高,入院 24 h 血清 MR-proADM 水平升高是 APE 患者院内死亡的危险因素,说明 MR-proADM 水平与 APE 肺动脉压增高,病情严重程度以及院内结局有关,提示 MR-proADM 有望成为 APE 预后评估的潜在生物学指标。HEIN-ING 等^[14]也指出急性呼吸困难患者血清 MR-proADM 水平明显增高,MR-proADM 预测其死亡的曲线下面积为 0.84,TRAVAGLINO 等^[15]也指出 MR-proADM 有助于评估急性呼吸困难患者入院后 30 d、90 d 死亡风险。本研究 ROC 曲线分析结果显示入院 24 h 血清 MR-proADM 水平预测 APE 患者院内死亡的曲线下面积为 0.723,灵敏度为 74.3%,特异度为 71.5%,验证了 MR-proADM 在 APE 预后评估中的价值,提示 MR-proADM 可为临床 APE 高死亡风险评估提供依据。

25(OH)D 是一种亲脂性的类固醇激素,具有抗炎、免疫调节、促进细胞分化生长等作用,现有研究发 25(OH)D 缺乏与肺动脉高压也密切相关,肺动脉高压患者体内 25(OH)D 水平普遍偏低^[16]。本研究发 现,APE 患者入院后血清 25(OH)D 水平均低于对照组,回归分析结果显示低水平 25(OH)D 是 APE 患者院内死亡的危险因素。ENTEZARI-MALEKI 等^[17]、FOLSOM 等^[18]同样发现 25(OH)D 缺乏与静脉血栓栓塞症发生有关,推测 25(OH)D 缺乏引起 APE 的机制如下:25(OH)D 缺乏与肺动脉高压有关,25(OH)D 可抑制肾素-血管紧张素系统,25(OH)D 缺乏则引起血浆肾素活性升高,诱导心室重构并增加动脉血压^[19]。25(OH)D 可增加肺动脉血管内皮细胞表面 K⁺-孔道域通道亚家族成员 K3 表达稳定肺动脉平滑肌细胞膜稳定,25(OH)D 不足则导致肺动脉总钾电流和 TASK-1 电流减弱,进一步引起肺动脉平滑肌细胞膜去极化,诱导肺血管内皮功能障碍引发肺动脉高压^[20]。因此 25(OH)D 缺乏可能通过诱导肺动脉高压引起 APE 和院内不良结局的发生。本研究 ROC 曲线分析结果显示 25(OH)D 预测 APE 患者院内死亡具有较高的灵敏度和特异度,说明 25(OH)D 可作为 APE 患者预后预测的辅助指标。联合检测 25

(OH)D 和 MR-proADM 预测 APE 预后的效能明显提高,提示 MR-proADM 水平升高伴 25(OH)D 缺乏患者具有更高的院内死亡风险,临床应警惕此类患者不良预后的可能,应早期调整治疗方案。

综上所述,血清 MR-proADM 水平升高,25(OH)D 水平降低与 APE 病情加重和院内死亡有关,25(OH)D、MR-proADM 可作为 APE 预后预测的辅助生物学指标。

参考文献

- [1] HOWARD L. Acute pulmonary embolism[J]. Clin Med (Lond), 2019, 19(3): 243-247.
- [2] 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.
- [3] YANDRAPALLI S, TARIQ S, KUMAR J, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: epidemiology, diagnosis, and management[J]. Cardiol Rev, 2018, 26(2): 62-72.
- [4] PANG L, QI J, GAO Y, et al. Adrenomedullin alleviates pulmonary artery collagen accumulation in rats with pulmonary hypertension induced by high blood flow[J]. Peptides, 2014, 54(1): 101-107.
- [5] BOUZINA H, RÅDEGRAN G. Plasma adrenomedullin peptides and precursor levels in pulmonary arterial hypertension disease severity and risk stratification[J]. Pulm Circ, 2020, 10(3): 2045894020931317.
- [6] 吴盈, 曾惠清, 黄秋芬, 等. 维生素 D 与呼吸系统疾病关系的研究进展[J]. 临床肺科杂志, 2020, 25(6): 958-961.
- [7] YU H, XU M, DONG Y, et al. 1, 25(OH)2D3 attenuates pulmonary arterial hypertension via microRNA-204 mediated Tgfr2/Smad signaling[J]. Exp Cell Res, 2018, 362(2): 311-323.
- [8] CHAN C M, WOODS C, SHORR A F. The validation and reproducibility of the pulmonary embolism severity index[J]. J Thromb Haemost, 2010, 8(7): 1509-1514.
- [9] KARA H, DEGIRMENCI S, BAYIR A, et al. Pulmonary embolism severity index, age-based markers and evaluation in the emergency department[J]. Acta Clin Belg, 2015, 70(4): 259-264.
- [10] ANDRÉS C, ANDALUZ-OJEDA D, CICUENDEZ R, et al. MR-proADM to detect specific types of organ failure in infection[J]. Eur J Clin Invest, 2020, 50(6): 13246.
- [11] CHARLES P E, PÉJU E, DANTEC A, et al. Mr-proadm elevation upon icu admission predicts the outcome of septic patients and is correlated with upcoming fluid overload[J]. Shock, 2017, 48(4): 418-426.
- [12] LI W, KONG Q Y, ZHAO C F, et al. Adrenomedullin and adrenotensin regulate collagen synthesis and proliferation in pulmonary arterial smooth muscle cells[J]. Braz J Med Biol Res, 2013, 46(12): 1047-1055.
- [13] 吴蓉洲, 荣星, 胡型锦, 等. 肾上腺髓质素与先天性心脏病肺动脉高压的相关性[J]. 温州医学院学报, 2005, 35(3): 195-197.

3695-3700.

[9] CHEN F, SHEN J, WANG J, et al. Clinical analysis of four serum tumor markers in 458 patients with ovarian tumors; diagnostic value of the combined use of HE4, CA125, CA19-9, and CEA in ovarian tumors[J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10(1):1313-1318.

[10] ZANOTTI L, BIGNOTTI E, CALZA S, et al. Human epididymis protein 4 as a serum marker for diagnosis of endometrial carcinoma and prediction of clinical outcome [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2012, 50(12):2189-2198.

[11] LIU D, KONG D, LI J, et al. HE4 level in ascites may assess the ovarian cancer chemotherapeutic effect[J]. *J Ovarian Res*, 2018, 11(1):47.

[12] FUNSTON G, HAMILTON W, ABEL G, et al. The diagnostic performance of CA125 for the detection of ovarian and non-ovarian cancer in primary care: a population-based cohort study [J]. *PLoS Med*, 2020, 17(10):e1003295.

[13] MENON U, GENTRY-MAHARAJ A, BURNELL M, et al. Ovarian cancer population screening and mortality after long-term follow-up in the UK collaborative trial of ovarian cancer screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2021, 397(10290):2182-2193.

[14] HURWITZ L M, PINSKY P F, TRABERT B. General population screening for ovarian cancer[J]. *Lancet*, 2021, 397(10290):2128-2130.

[15] FAHRMANN J F, SCHMIDT C M, MAO X, et al. Lead-time trajectory of CA19-9 as an anchor marker for pancreatic cancer early detection[J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(4):1373-1383.

[16] LERTKHACHONSUK A A, BURANAWONGTRAKOON S, LEKSKUL N, et al. Serum CA19-9, CA-125 and CEA as tumor markers for mucinous ovarian tumors[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2020, 46(11):2287-2291.

[17] ARAZ M, BEYPINAR I, KAZAN S, et al. Are preoperative serum CA15-3 levels different in breast cancer subgroups[J]. *Curr Probl Cancer*, 2019, 43(2):115-122.

[18] MORETTO R, ROSSINI D, CONCA V, et al. CEA increase as a marker of disease progression after first-line induction therapy in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of TRIBE and TRIBE2 studies[J]. *Br J Cancer*, 2021, 125(6):839-845.

[19] DOCHEZ V, RANDET M, RENAUDEAU C, et al. Efficacy of HE4, CA125, risk of malignancy index and risk of ovarian malignancy index to detect ovarian cancer in women with presumed benign ovarian tumours: a prospective, multicentre trial[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(11):1784.

[20] 李东杰, 张亚梅, 吴涛, 等. 血清 CA125、HE4、SMRP 联合检测对卵巢癌的 diagnostic 价值研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2014, 35(10):1282-1284.

[21] ALEGRIA-BANOS J A, JIMENEZ-LOPEZ J C, VERGARA-CASTANEDA A, et al. Kinetics of HE4 and CA125 as prognosis biomarkers during neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer[J]. *J Ovarian Res*, 2021, 14(1):96.

[22] WAN Q, LIU Y, LV B, et al. Correlation of molecular tumor markers CA125, HE4, and CEA with the development and progression of epithelial ovarian cancer[J]. *Iran J Public Health*, 2021, 50(6):1197-1205.

[23] ZILOVIC D, CIURLIENE R, SABALIAUSKAITE R, et al. Future screening prospects for ovarian cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(15):3840.

(收稿日期:2021-08-23 修回日期:2022-06-30)

(上接第 1743 页)

[14] HEINING L, GIESA C, EWIG S. MR-proANP, MR-proADM, and PCT in patients presenting with acute dyspnea in a medical emergency unit[J]. *Lung*, 2016, 194(2):185-191.

[15] TRAVAGLINO F, RUSSO V, DE BERARDINIS B, et al. Thirty and ninety days mortality predictive value of admission and in-hospital procalcitonin and mid-regional pro-adrenomedullin testing in patients with dyspnea; results from the VERYfing DYspnea trial[J]. *Am J Emerg Med*, 2014, 32(4):334-341.

[16] ATAMANUK A N, LITEWKA D F, BARATTA S J, et al. Vitamin D deficiency among patients with pulmonary hypertension[J]. *BMC Pulm Med*, 2019, 19(1):258.

[17] ENTEZARI-MALEKI T, TALASAZ A H, SALARIFAR M, et al. Plasma vitamin D status and its correlation with risk factors of thrombosis, P-selectin and hs-CRP level in patients with venous thromboembolism; the first study of iranian population[J]. *Iran J Pharm Res*, 2014, 13(1):319-327.

[18] FOLSOM A R, ROETKER N S, ROSAMOND W D, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of venous thromboembolism: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study [J]. *J Thromb Haemost*, 2014, 12(9):1455-1460.

[19] LI Y C, KONG J, WEI M, et al. 1, 25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system[J]. *J Clin Invest*, 2002, 110(2):229-238.

[20] CALLEJO M, MONDEJAR-PARREÑO G, MORALES-CANO D, et al. Vitamin D deficiency downregulates TASK-1 channels and induces pulmonary vascular dysfunction[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2020, 319(4):627-640.

(收稿日期:2021-07-29 修回日期:2022-07-01)