

急性肺栓塞患者血清 ADAM15 和 MMP-2 表达水平及其与疾病严重程度的相关性研究

谭清亚^a, 牟方红^a, 饶文明^a, 张春光^b

(重庆市开州区人民医院 a. 呼吸与危重症医学科; b. 胸心腹壁疝外科, 重庆 405400)

摘要:目的 探讨血清解整合素金属蛋白酶 15 (disintegrin and metalloproteinase 15, ADAM15) 和基质金属蛋白酶 2 (matrix metalloproteinase 2, MMP-2) 表达水平与急性肺栓塞患者疾病严重程度的关系及其诊断价值。方法 收集重庆市开州区人民医院 2020 年 1 月 ~ 2021 年 11 月期间入院的 116 例急性肺栓塞患者, 根据疾病严重程度将其分为中高危组 ($n=62$)、低危组 ($n=54$), 同期选取体检健康者 64 例为对照组。检测血清 ADAM15, MMP-2, C 反应蛋白和 D-二聚体水平; Pearson 法分析 ADAM15, MMP-2 与 C 反应蛋白和 D-二聚体的相关性; 受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 ADAM15 和 MMP-2 水平对急性肺栓塞危险分层的价值; 多因素 Logistic 回归分析影响急性肺栓塞患者疾病严重程度的因素。结果 中高危组血清 ADAM15 (718.75 ± 146.43 pg/ml), MMP-2 (3.62 ± 1.04 μ g/L), C 反应蛋白 (36.45 ± 7.04 mg/L) 和 D-二聚体 (5.18 ± 1.34 mg/L) 高于低危组 (543.72 ± 110.95 pg/ml, 2.04 ± 0.62 μ g/L, 9.97 ± 3.04 mg/L, 2.06 ± 0.47 mg/L) 和对照组 (412.54 ± 85.14 pg/ml, 1.10 ± 0.36 μ g/L, 1.68 ± 0.44 mg/L, 0.32 ± 0.08 mg/L), 差异均有统计学意义 ($F=108.644 \sim 1029.59$, 均 $P < 0.05$)。ADAM15 和 MMP-2 及二者联合诊断低危急性肺栓塞的曲线下面积 (area under curve, AUC) 分别为 0.797, 0.753 和 0.859。ADAM15 和 MMP-2 及二者联合诊断中高危急性肺栓塞的 AUC 分别为 0.851, 0.756 和 0.878。急性肺栓塞患者血清 ADAM15 与 MMP-2 呈正相关 ($r=0.520$, $P < 0.05$), 二者与 C 反应蛋白、D-二聚体均呈正相关 ($r=0.482, 0.474; 0.479, 0.486$, 均 $P < 0.05$)。ADAM15 ($OR=2.335$, $P=0.002$), MMP-2 ($OR=2.249$, $P=0.006$) 是急性肺栓塞患者疾病发展为中高危的独立危险因素。结论 血清 ADAM15 和 MMP-2 可有效诊断不同疾病严重程度急性肺栓塞, 可作为急性肺栓塞危险分层的辅助指标。

关键词: 急性肺栓塞; 解整合素金属蛋白酶 15; 基质金属蛋白酶 2; 疾病严重程度

中图分类号: R563.5; R392.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2023) 04-186-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2023.04.034

Study on the Expression of Serum ADAM15 and MMP-2 in Patients with Acute Pulmonary Embolism and Their Correlation with Disease Severity

TAN Qingya^a, MOU Fanghong^a, RAO Wenming^a, ZHANG Chunguang^b

(a. Department of Respiratory and Critical Care Medicine; b. Department of Thoracoabdominal Hernia Surgery, Chongqing Kaizhou District People's Hospital, Chongqing 405400, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between the levels of serum disintegrin and ADAM15 and MMP-2 and the severity of disease in patients with acute pulmonary embolism and the diagnostic value. **Methods** From January 2020 to November 2021, 116 patients with acute pulmonary embolism hospitalized in Chongqing Kaizhou District People's Hospital were gathered. According to the severity of the disease, they were separated into the middle-high-risk group ($n=62$) and the low-risk group ($n=54$). Meantime, 64 healthy people for physical examination were gathered as the control group. The levels of ADAM15, MMP-2, C-reactive protein and D-dimer were measured. The correlation between serum ADAM15, MMP-2, C-reactive protein and D-dimer was analyzed by Pearson method. The value of serum ADAM15 and MMP-2 levels in the risk stratification of acute pulmonary embolism was analyzed using the subject working characteristic (ROC) curve. And the factors affecting the severity of acute pulmonary embolism were analyzed by multivariate Logistic regression. **Results** Serum ADAM15 (718.75 ± 146.43 pg/ml), MMP-2 (3.62 ± 1.04 μ g/L), C-reactive protein (36.45 ± 7.04 mg/L), D-dimer (5.18 ± 1.34 mg/L) were higher than those in lower risk group (543.72 ± 110.95 pg/ml, 2.04 ± 0.62 μ g/L, 9.97 ± 3.04 mg/L, 2.06 ± 0.47 mg/L) and control group (412.54 ± 85.14 pg/ml, 1.10 ± 0.36 μ g/L, 1.68 ± 0.44 mg/L, 0.32 ± 0.08 mg/L), with statistically significant difference ($F=108.644 \sim 1029.59$, all $P < 0.05$). The AUC of ADAM15, MMP-2 and their combined

diagnosis for low-risk acute pulmonary embolism was 0.797, 0.753 and 0.859, respectively, and the AUC of ADAM15, MMP-2 and their combined diagnosis for high-risk acute pulmonary embolism was 0.851, 0.756 and 0.878, respectively. The serum ADAM15 was positively correlated with MMP-2 in patients with acute pulmonary embolism ($r=0.520$, $P<0.05$), and both were positively correlated with C-reactive protein and D-dimer ($r=0.482$, 0.474 ; 0.479 , 0.486 , all $P<0.05$). ADAM15 (OR=2.335, $P=0.002$) and MMP-2 (OR=2.249, $P=0.006$) were independent risk factors for the development of acute pulmonary embolism into middle and high risk. **Conclusion** Serum ADAM15 and MMP-2 could effectively diagnose acute pulmonary embolism of different disease severity and it could be used as an auxiliary indicator for risk stratification of acute pulmonary embolism.

Keywords: acute pulmonary embolism; disintegrin and metalloproteinase 15; matrix metalloproteinase 2; disease severity

急性肺栓塞是常见的心血管疾病,患者肺动脉阻塞并释放血管收缩剂,使得肺血管阻力升高,造成右心室收缩功能受损甚至衰竭,严重时危及生命^[1-2]。早期评估急性肺栓塞严重程度可有效降低患者死亡率。解整合素金属蛋白酶15 (disintegrin and metalloproteinase 15, ADAM15) 与多种炎症疾病相关,在慢性阻塞性肺疾病患者肺泡巨噬细胞中表达增多^[3]。基质金属蛋白酶2 (matrix metalloproteinase 2, MMP-2) 可介导动脉粥样硬化及斑块形成,在心血管疾病中发挥重要作用^[4-5]。欧小波等^[6]研究推测,ADAM15可能通过调控MMP-2表达增强癌细胞降解基底膜和细胞外基质的能力。ADAM15, MMP-2均与肺疾病或心血管疾病密切相关,然而目前二者在急性肺栓塞中的研究较少。因此本研究旨在探究血清ADAM15和MMP-2表达水平联合对急性肺栓塞危险分层的诊断价值,现汇报如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象 收集重庆市开州区人民医院2020年1月~2021年11月期间入院的116例急性肺栓塞患者,年龄26~59(44.92 ± 8.86)岁,男性65例,女性51例,平均体质指数 $23.09 \pm 4.40 \text{ kg/m}^2$;同期选取体检健康者64例为对照组,年龄27~58(45.02 ± 8.73)岁,男性40例,女性24例,平均体质指数 $22.97 \pm 4.04 \text{ kg/m}^2$ 。急性肺栓塞患者与对照组基线资料年龄、性别、体质指数比较,差异均无统计学意义($t=0.073$, 0.180 , $\chi^2=0.709$, 均 $P>0.05$)。

纳入标准: ①急性肺栓塞符合诊断标准^[7],且经CT肺动脉造影确诊;②首次发病;③临床资料完整,研究对象本人或家属知情同意,并签署同意书。**排除标准:** ①有肝肾功能异常或免疫功能异常者;②有支气管扩张、肺动脉高压等其他肺部疾病者;③有其他部位栓塞或恶性肿瘤者。

1.2 仪器与试剂 ADAM15试剂盒(北京凯诗源生物科技有限公司),MMP-2试剂盒(江西艾博因生物科技有限公司),C反应蛋白检测试剂盒(免疫比浊法,上海信帆生物科技有限公司),D-二聚体检测试剂盒(免疫比浊法,上海羽喙生物科技

有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 血清采集及保存: 采集各组患者确诊时及体检者体检时空腹外周静脉血样,室温静置60 min,3 000 r/min离心10 min(离心半径15 cm),收集上层血清,−80℃保存。

1.3.2 血清ADAM15, MMP-2, C反应蛋白, D-二聚体水平检测: 采用酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测血清ADAM15, MMP-2水平。采用免疫比浊法检测血清C反应蛋白、D-二聚体水平。

1.3.3 急性肺栓塞严重程度评估及分组: 以《2018肺血栓栓塞症诊治与预防指南》^[8]中危险分层综合评估为依据评估急性肺栓塞严重程度,其中高危、中高危患者纳入中高危组($n=62$),中低危、低危患者纳入低危组($n=54$)。其中高危患者以低血压和休克为主要表现,即体循环收缩压 $<90 \text{ mmHg}$,或较基础值下降幅度 $\geq 40 \text{ mmHg}$,持续15 min以上。中高危患者心功能不全和心脏生物学标志物(BNP, NT-proBNP, 肌钙蛋白)升高同时存在。中低危患者单纯存在心功能不全或心脏生物学标志物升高。低危患者血流动力学稳定,不存在心功能不全和心脏生物学标志物升高。

1.4 统计学分析 采用SPSS 25.0软件录入、统计及分析数据,计量资料经检验符合正态分布,以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,三组比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用SNK- q 检验;计数资料采用 $n(\%)$ 表示,组间比较采用卡方检验;采用Pearson法分析急性肺栓塞患者血清ADAM15, MMP-2与C反应蛋白、D-二聚体的相关性;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清ADAM15, MMP-2水平对急性肺栓塞危险分层的价值,曲线下面积(area under curve, AUC)比较采用Z检验;采用多因素Logistic回归分析影响急性肺栓塞患者疾病严重程度的因素。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 对照组、低危组、中高危组实验室指标比较 见表1。中高危组C反应蛋白、D-二聚体、ADAM15, MMP-2水平高于低危组和对照组,低

危组 C 反应蛋白、D- 二聚体、ADAM15, MMP-2 高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 1 对照组、低危组、中高危组实验室指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组 ($n=64$)	低危组 ($n=54$)	中高危组 ($n=62$)	F	P
C 反应蛋白 (mg/L)	1.68 ± 0.44	$9.97 \pm 3.04^*$	$36.45 \pm 7.04^{*#}$	1 029.59	< 0.001
D- 二聚体 (mg/L)	0.32 ± 0.08	$2.06 \pm 0.47^*$	$5.18 \pm 1.34^{*#}$	552.838	< 0.001
ADAM15 (pg/ml)	412.54 ± 85.14	$543.72 \pm 110.95^*$	$718.75 \pm 146.43^{*#}$	108.644	< 0.001
MMP-2 ($\mu\text{g/L}$)	1.10 ± 0.36	$2.04 \pm 0.62^*$	$3.62 \pm 1.04^{*#}$	190.444	< 0.001

注: * 与对照组比较, $q=14.217, 61.832, 16.064, 46.526; 8.592, 20.796, 9.845, 27.368$, 均 $P < 0.001$; # 与低危组比较, $q=45.080, 28.594, 11.380, 16.427$, 均 $P < 0.001$ 。

2.2 ROC 曲线分析血清 ADAM15, MMP-2 水平对急性肺栓塞危险分层的价值 以血清 ADAM15, MMP-2 水平及二者联合预测概率值为检验变量, 以是否发生低危急性肺栓塞为状态变量绘制 ROC 曲线, 结果显示, ADAM15, MMP-2 及二者联合诊断低危急性肺栓塞的 AUC 分别为 0.797 (95%CI: 0.716 ~ 0.877), 0.753 (95%CI: 0.665 ~ 0.841), 0.859 (95%CI: 0.791 ~ 0.927), 其中联合诊断 AUC 高于 MMP-2 单独诊断 ($Z=1.859, P < 0.05$), 特异度分别为 81.2%, 76.6% 和 76.6%, 敏感度为 68.5%, 66.7% 和 88.9%。见图 1。

以血清 ADAM15, MMP-2 水平及二者联合预测概率值为检验变量, 以是否发展为中高危急性肺栓塞为状态变量绘制 ROC 曲线, 结果显示, ADAM15, MMP-2 及二者联合诊断中高危急性肺栓塞的 AUC 分别为 0.851 (95%CI: 0.779 ~ 0.922), 0.756 (95%CI: 0.670 ~ 0.841), 0.878 (95%CI: 0.814 ~ 0.941), 其中联合诊断 AUC 高于 MMP-2 单独诊断 ($Z=2.242, P < 0.05$), 特异度分别为 81.5%, 81.5% 和 81.3%, 敏感度为 80.6%, 58.1% 和 87.1%。见图 2。

2.3 血清 ADAM15, MMP-2 与 C 反应蛋白、D- 二聚体的相关性 Pearson 分析结果显示, 急性肺栓塞患者血清 ADAM15 与 MMP-2 呈正相关 ($r=0.520, P < 0.05$), 二者与 C 反应蛋白、D- 二聚体均呈正相关 ($r=0.482, 0.479; 0.474, 0.486$, 均 $P < 0.05$)。

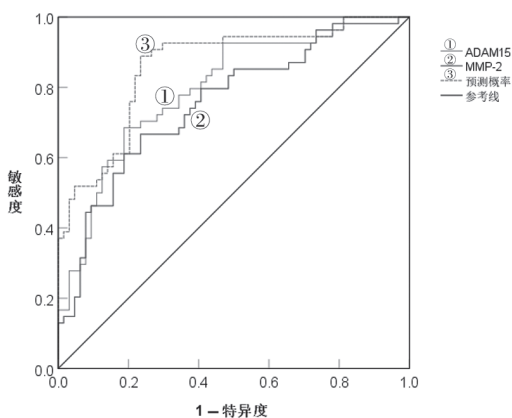


图 1 血清 ADAM15, MMP-2 诊断低危急性肺栓塞的 ROC 曲线

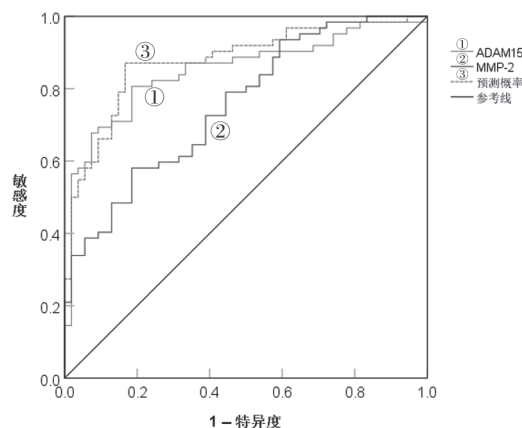


图 2 血清 ADAM15, MMP-2 诊断中高危急性肺栓塞的 ROC 曲线

2.4 影响急性肺栓塞患者疾病严重程度的多因素 Logistic 回归分析 将急性肺栓塞患者疾病是否发展为中高危作为因变量, 以 ADAM15, MMP-2, C 反应蛋白和 D- 二聚体为自变量进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, ADAM15[OR (95%CI) = 2.335 (1.354 ~ 4.026), $P=0.002$], MMP-2[OR (95%CI) = 2.249 (1.261 ~ 4.010), $P=0.006$] 是急性肺栓塞患者疾病发展为中高危的独立危险因素 ($P < 0.05$)。

3 讨论

急性肺栓塞是各类栓子阻塞肺动脉及分支而引起肺循环障碍的一种病理生理综合征^[9]。急性肺栓塞通常起病较急、病情发展迅速、致死率高, 其治疗方案一般根据患者疾病严重程度而定^[10]。尽管目前急性肺栓塞的诊断及治疗已取得巨大进展, 但其死亡率仍较高^[11-12]。因此, 早期对急性肺栓塞患者进行快速准确的危险分层, 尽早制定针对性治疗策略, 对于稳定患者血流动力学状态及恢复肺血流有重要意义。

CT 肺动脉造影等影像学技术是诊断急性肺栓塞的有效方法, 可为患者危险分层提供重要参考, 但其检查费用昂贵, 许多基层医院无法大规模应用^[13]。而临床中许多实验室指标检测方法简便、廉价, 可辅助临床医师对急性肺栓塞患者进行有效诊疗。ADAM 是一种含有金属蛋白酶结构域及解整

合素的跨膜分泌蛋白,在平滑肌细胞和血管内皮细胞中表达^[14-15]。SUN等^[16]研究表明,ADAM15可介导内皮屏障功能障碍,促进动脉粥样硬化。研究显示,ADAM15可通过调节平滑肌细胞功能在腹主动脉瘤中发挥关键作用^[17]。既往研究表明^[18],ADAM15缺乏可防止脂多糖诱导的肺微血管的糖萼损伤。基于既往研究推测ADAM15水平增加可能通过加重肺微血管损伤参与急性肺栓塞疾病的发生发展。ADAM15在不同危险分层患者中的表达差异进一步表明ADAM15在急性肺栓塞的诊断和危险分层中是一个较敏感的指标,由于高危急性肺栓塞患者的栓塞范围较广,肺动脉压增高明显,非微血管损伤更为严重,因此血清中ADAM15水平升高显著。MMP-2是由T淋巴细胞及巨噬细胞分泌的蛋白酶,可通过影响胶原、细胞外基质成分等损伤血管内皮细胞,加快血栓形成^[19-20]。ZHENG等^[21]研究结果显示,利多卡因可通过降低MMP-2等活性,减少水肿、中性粒细胞浸润和肺血栓形成,增加血流速度。本研究结果中,急性肺栓塞患者血清MMP-2水平高于健康体检者。分析认为急性肺栓塞发生后,肺动脉压力急剧增加,冠状动脉压迫增加,肺栓塞面积增大,血管内皮损伤增加,导致血清MMP-2水平升高。

临床研究表明,急性肺栓塞的发病机制尚未完全明确,但一般认为与血管内皮功能损伤及血液高凝状态有关^[22]。因此本研究进一步推测急性肺栓塞患者早期发生血管内皮细胞损伤,血液黏滞度增加,进一步通过影响血管内皮细胞功能推动血栓形成,造成血栓脱落并经血液循环进入肺部,血清ADAM15、MMP-2检测水平增加,造成肺动脉阻塞,推动肺栓塞的发生发展。MONTANER等^[23]研究显示,ADAMs与MMPs均与脑梗死有密切联系,佐证了两种蛋白酶均参与血栓性疾病及栓塞的发生发展。

C反应蛋白是一种与凝血纤溶系统生理学功能激活有关的炎性蛋白,D-二聚体是机体内血栓形成的特异性产物之一,二者均与急性肺栓塞有密切联系^[24]。而本研究ADAM15、MMP-2与C反应蛋白、D-二聚体均呈显著正相关,进一步表明ADAM15、MMP-2与凝血系统及血栓形成有密切联系,二者可能通过与体内凝血相关因子相互作用,参与急性肺栓塞进展。此外,本研究ROC曲线结果进一步提示ADAM15、MMP-2可作为急性肺栓塞危险分层的辅助评估指标,二者联合使用可有效提高诊断准确率,降低漏诊率。李振国等^[25]研究显示,吸烟史、并发冠心病、并发房颤等均是急性肺栓塞的相关危险因素。而本研究受病例数限制,未能将并发冠心病、收缩压、舒张压等因素纳入多

因素Logistic回归分析,今后将延长病例纳入年限,增加病例数进一步分析验证。

综上,血清ADAM15、MMP-2水平可作为评估急性肺栓塞疾病严重程度的生物学指标,二者联合检测可作为急性肺栓塞危险分层的辅助评估指标。但本研究存在一定局限性:①因样本数、样本来源等限制,统计学结果可能存在一定偏倚,仍需大样本的前瞻性、多中心研究验证;②ADAM15、MMP-2高表达影响急性肺栓塞的具体分子机制仍不清楚,后续仍待深入探讨;③此外,因样本量限制,为避免样本量少对统计学结果造成影响,本文将高危、中高患者纳入中高危险组,中低危、低危患者纳入低危组,未能对各危险分层患者均进行分类讨论,今后需进一步分类研究。

参考文献:

- [1] BERTOLETTI L, MONTANI D, HUMBERT M. Right ventricle dysfunction in patients with acute pulmonary embolism supposedly at low risk for death: when evidence-based medicine rescues clinical practice[J]. *European Heart Journal*, 2021, 42(33): 3200-3202.
- [2] 李晓花, 张东光, 李为. 急性肺栓塞患者下肢深静脉血栓情况和右心功能改变及其临床意义[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2020, 28(1):54-59.
LI Xiaohua, ZHANG Dongguang, LI Wei. Deep venous embolism of lower extremity and change of right ventricular function in patients with acute pulmonary embolism and its clinical significance[J]. *Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease*, 2020, 28(1): 54-59.
- [3] WANG Xiaoyun, ZHANG Duo, HIGHAM A, et al. ADAM15 expression is increased in lung CD8⁺ T cells, macrophages, and bronchial epithelial cells in patients with COPD and is inversely related to airflow obstruction[J]. *Respiratory Research*, 2020, 21(1): 188.
- [4] MELIN E O, DEREKE J, HILLMAN M. Galectin-3, metalloproteinase-2 and cardiovascular disease were independently associated with metalloproteinase-14 in patients with type 1 diabetes: a cross sectional study[J]. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 2021, 13(1): 118.
- [5] 李莹, 蔡琴, 张卫卫, 等. 血清MMP-2、ICTP在急性心肌梗死中的临床价值[J]. *检验医学*, 2020, 35(12): 1272-1276.
LI Ying, CAI Qin, ZHANG Wei-wei, et al. Clinical role of serum ICTP and MMP-2 in acute myocardial infarction[J]. *Laboratory Medicine*, 2020, 35(12): 1272-1276.
- [6] 欧小波, 靳俊峰, 阮媛, 等. 去整合素样金属蛋白酶15与基质金属蛋白酶-2在乳腺癌转移中的作用及相关性[J]. *广东医学*, 2014, 35(24): 3825-3827.
OU Xiaobo, JIN Junfeng, RUAN Yuan, et al. The role and correlation of disintegrin like metalloproteinase-15 and matrix metalloproteinase-2 in the metastasis of breast cancer[J]. *Guangdong Medical Journal*, 2014, 35(24): 3825-3827.
- [7] KONSTANTINIDES S V, MEYER G, BECATTINI C, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed

- in collaboration with the European respiratory society (ERS): the task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European society of cardiology (ESC)[J]. *European Respiratory Journal*, 2019, 54(3): 1901647.
- [8] 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.
Pulmonary Embolism and Pulmonary Vascular Disease Group of Chinese Thoracic Society, Pulmonary Embolism and Pulmonary Vascular Disease Working Committee of Chinese Association of Chest Physicians, National Cooperative Group on Prevention and Treatment of Pulmonary Embolism and Pulmonary Vascular Disease. National cooperative group on prevention and treatment of pulmonary[J]. *National Medical Journal of China*, 2018, 98(14): 1060-1087.
- [9] 侯毅, 陈东博, 陈花莲. 血浆 CRP, D-D 水平检测对急性血栓性肺栓塞危险分层的预测价值[J]. *现代检验医学杂志*, 2018, 33(6): 107-110, 114.
HOU Yi, CHEN Dongbo, CHEN Hualian. Predictive value in risk stratification of plasma CRP and D-D levels for patients with acute pulmonary embolism[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2018, 33(6): 107-110, 114.
- [10] LI Kun, CUI Mingzhe, ZHANG Kewei, et al. Treatment of acute pulmonary embolism using rheolytic thrombectomy[J]. *Euro Intervention*, 2021, 17(2): e158-e166.
- [11] CUOMO JR, ARORA V, WILKINS T. Management of acute pulmonary embolism with a pulmonary embolism response team[J]. *Journal of the American Board of Family Medicine*, 2021, 34(2): 402-408.
- [12] 史斌浩, 王建飞, 贺婧婷, 等. 超声心动图评估急性肺栓塞患者右心功能及疗效的临床意义[J]. *心血管康复医学杂志*, 2020, 29(6): 668-671.
SHI Binhao, WANG Jianfei, HE Jingting, et al. Clinical significance of ECG for evaluation of right heart function and therapeutic effect in patients with acute pulmonary embolism[J]. *Chinese Journal of Cardiovascular Rehabilitation Medicine*, 2020, 29(6): 668-671.
- [13] PETRITSCH B, PANNENBECKER P, WENG A M, et al. Comparison of dual- and single-source dual-energy CT for diagnosis of acute pulmonary artery embolism[J]. *RoFo*, 2021, 193(4): 427-436.
- [14] WANG Xiaoyun, ROJAS-QUINTERO J, ZHANG Duo, et al. A disintegrin and metalloproteinase domain-15 deficiency leads to exaggerated cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease (COPD)-like disease in mice[J]. *Mucosal Immunology*, 2021, 14(2): 342-356.
- [15] 袁丹, 郭晓敏, 刘波. 外周血 NLR 联合 PLR 对动脉粥样硬化性脑梗死诊断及预测斑块稳定性的价值研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2022, 37(1): 199-202.
YUAN Dan, GUO Xiaomin, LIU Bo. Value of peripheral blood NLR combined with PLR in diagnosis of atherosclerotic cerebral infarction and prediction of plaque stability[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2022, 37(1): 199-202.
- [16] SUN Chongxiu, WU M H, LEE E S, et al. A disintegrin and metalloproteinase 15 contributes to atherosclerosis by mediating endothelial barrier dysfunction via Src family kinase activity[J]. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2012, 32(10): 2444-2451.
- [17] JANA S, CHUTE M, HU Mei, et al. ADAM (a disintegrin and metalloproteinase) 15 deficiency exacerbates Ang II (angiotensin II)-induced aortic remodeling leading to abdominal aortic aneurysm[J]. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2020, 40(8): 1918-1934.
- [18] YANG Xiaoyuan, MEEGAN J E, JANNAWAY M, et al. A disintegrin and metalloproteinase 15-mediated glycocalyx shedding contributes to vascular leakage during inflammation[J]. *Cardiovascular Research*, 2018, 114(13): 1752-1763.
- [19] DING Xueyan, YAN Yan, ZHANG Chengke, et al. OCT4 regulated neointimal formation in injured mouse arteries by matrix metalloproteinase 2-mediated smooth muscle cells proliferation and migration[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2021, 236(7): 5421-5431.
- [20] 尚少红, 张红, 李湘. 血清 Cystatin C, MMP-2 及 hs-CRP/PAB 对急性心肌梗死患者 PCI 术后并发心衰的预测价值[J]. *河北医药*, 2019, 41(3): 343-346, 351.
SHANG Shaohong, ZHANG Hong, LI Xiang. Predictive value of serum cystatin C, MMP2 combined with hsCRP/PAB ratio in patients with acute myocardial infarction complicated by heart failure after PCI[J]. *Hebei Medical Journal*, 2019, 41(3): 343-346, 351.
- [21] ZHENG Binbin, YANG Hongbo, ZHANG Jianan, et al. Lidocaine alleviates sepsis-induced acute lung injury in mice by suppressing tissue factor and matrix metalloproteinase-2/9[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021:3827501.
- [22] 石晓晓. 低分子肝素结合华法林对急性肺栓塞患者血管内皮功能及凝血纤溶指标的影响[J]. *华夏医学*, 2020, 33(4): 124-128.
SHI Xiaoxiao. Effect of low molecular weight heparin combined with warfarin on vascular endothelial function and coagulation and fibrinolysis indexes in patients with acute pulmonary embolism[J]. *Acta Medicinæ Sinica*, 2020, 33(4): 124-128.
- [23] MONTANER J, RAMIRO L, SIMATS A, et al. Matrix metalloproteinases and ADAMs in stroke[J]. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2019, 76(16): 3117-3140.
- [24] 陈燕. BNP, CRP 和 DD 联合检测对急性肺栓塞患者病情程度及预后的评估价值[J]. *神州*, 2018, 1(4): 220.
CHEN Yan. The value of combined detection of BNP, CRP and DD in evaluating the severity and prognosis of patients with acute pulmonary embolism[J]. *Divineland*, 2018, 1(4): 220.
- [25] 李振国, 曲红梅, 吴杰, 等. 不同病情急性肺栓塞患者血清 PTX-3, Copeptin, HP 的变化及与预后的关系分析[J]. *广西医科大学学报*, 2021, 38(1): 144-149.
LI Zhenguo, QU Hongmei, WU Jie, et al. The changes of serum PTX-3, Copeptin, HP in patients with acute pulmonary embolism and their relationship with prognosis[J]. *Journal of Guangxi Medical University*, 2021, 38(1): 144-149.

收稿日期: 2022-11-22

修回日期: 2023-03-13