

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.21.025

肺栓塞相关生物标志物研究进展^{*}

王 倩,乔莹利 综述,吴 凡 审校

阜外华中心血管病医院/河南省人民医院医学检验科,河南郑州 450003

摘 要:肺栓塞(PE)是一种常见的血栓性疾病,也是静脉血栓栓塞症的主要表现之一。PE 具有高病死率和高复发率,及时诊断难度较高,尤其是在呼吸系统并发症患者中。因此,研究高灵敏度和特异度的诊断方法,为 PE 患者提供及时和准确的诊断至关重要。生物标志物可提高 PE 患者的诊断水平、预测复发风险。本研究总结了当前用于 PE 临床诊断和风险分层的传统生物标志物的特点,以及通过各种临床实验方法获得的一系列新发现的生物标志物。

关键词:肺栓塞; 生物标志物; 诊断; 风险分层

中图法分类号:R563.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)21-3209-06

Research progress of biomarkers related to pulmonary embolism^{*}

WANG Qian, QIAO Yingli, WU Fan

Department of Medical Laboratory, Central China Cardiovascular Fuwai Hospital/ Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou, Henan 450003, China

Abstract: Pulmonary embolism (PE) is a common thrombotic disease and one of the main manifestations of venous thromboembolism. PE has a high mortality and recurrence rate, and it is difficult to diagnose in time, especially in patients with respiratory complications. Therefore, it is very important to study the diagnostic methods with high sensitivity and specificity to provide timely and accurate diagnosis for patients with PE. Biomarkers can improve the diagnosis level of PE patients and predict the risk of recurrence. This study summarizes the characteristics of traditional biomarkers currently used for clinical diagnosis and risk stratification of PE, as well as a series of newly discovered biomarkers are obtained through various clinical experimental methods.

Key words: pulmonary embolism; biomarkers; diagnosis; risk stratification

肺栓塞(PE)是一种常见的血栓性疾病,是静脉血栓栓塞症(VTE)最严重的临床表现之一,也是心血管疾病死亡的主要原因之一,包括肺血栓栓塞(PTE)、脂肪栓塞综合征、羊水栓塞、空气栓塞、肿瘤栓塞等^[1],其中,PTE 是最常见的 PE 类型,以肺循环和呼吸功能障碍为主要临床表现和病理生理特征。PE 分为急性肺栓塞(APE)或慢性血栓栓塞性肺动脉高压(CTEPH)。APE 患者可在症状出现后的几个小时内死亡,然而,由于大多数 PE 是无症状或非特异性的,临床误诊和漏诊率较高,一旦确诊,患者需立即接受有效治疗^[2]。因此,对 PE 患者进行快速准确诊断和及时风险分层是有效治疗的关键。大多数 PE 的常规生物标志物是从凝血-纤溶级联反应、免疫反应、组织和器官中筛选出来的。近年来,越来越多用于 PE 诊断的新型生物标志物正在通过高分辨率液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)或数据独立采集质谱(DIA-MS)进行筛选。本文综述了 PE 生物标志物研究的最新进

展,特别是通过新技术和新的检测方法筛选的生物标志物。

1 心脏生物标志物

心肌肌钙蛋白是诊断急性冠状动脉综合征的一种高灵敏度生物标志物,在许多急性和慢性疾病中具有较高的评估预后价值。如果肌钙蛋白水平在 APE 期处于正常范围,则表明患者预后良好^[3]。近年来,许多临床研究表明,B 型利钠肽(BNP)水平在 APE 期会升高,心肌肌钙蛋白和 BNP 在 APE 的风险分层和预后评估中具有重要的应用价值^[4]。在 PE 的发生、发展过程中,肺动脉压和右心室壁张力的增加加快了 BNP 的释放,导致血液中 BNP[活性 BNP 和非活性 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)]水平不同程度增加^[4]。有研究发现,BNP 和 NT-proBNP 与 APE 患者右心室功能障碍的诊断相关,是患者病死率的重要预测因素^[5]。因此,BNP 和 NT-proBNP 在预测 APE 患者预后方面具有较高的应用价值,同时检测血

^{*} 基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(LHGJ20210099、LHGJ20200119)。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1167.R.20230926.1434.002\(2023-09-27\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1167.R.20230926.1434.002(2023-09-27))

清肌钙蛋白 T(TnT)和 BNP 可以提高 PE 患者风险分层的准确率和预后价值^[6]。

此外,心脏型脂肪酸结合蛋白(h-FABP)是一种存在于心肌细胞中的可溶性蛋白,参与细胞脂肪酸的运输和代谢,在正常情况下,血液中几乎检测不到 h-FABP。然而,当心肌细胞受损时,h-FABP 被迅速释放进入血液,但它并不会与其他脂肪酸结合蛋白(FABP)发生交叉反应,因此 h-FABP 是心肌损伤的一个特异性标志物^[7]。在 PE 确诊的患者中,BNP、NT-proBNP 和 h-FABP 可以一起用于风险分层,此外,部分 PE 患者血清肌酸激酶和血清肌红蛋白会升高^[8]。PE 也与抗心磷脂抗体免疫球蛋白(Ig)G 和 IgA 的阳性率有关^[9]。总之,BNP、NT-proBNP 和 h-FABP 这 3 种心脏生物标志物与 PE 的发生、发展有关。

2 炎症标志物

近年来,有研究发现中性粒细胞-淋巴细胞比率、血小板-淋巴细胞比率和淋巴细胞-单核细胞比率是与 PE 密切相关的新型炎症标志物^[10]。其中,中性粒细胞-淋巴细胞比率不仅可以独立预测 APE 患者的住院病死率,还可以用于 PE 患者的临床风险分层。红细胞体积分布宽度(RDW)的增加也被认为是炎症前状态的生化标志。XING 等^[11]的一项 Meta 分析表明, RDW 是评估 PE 患者预后的指标。

血清 C-反应蛋白(CRP)是当身体受到各种炎症因子刺激时由肝脏合成和分泌的蛋白质,其水平的快速增加可准确反映非特异性炎症。比较不同严重程度 PE 患者溶栓前后的血清高敏 CRP(hs-CRP)水平,发现 hsCRP 水平与 PE 的严重程度相关,尤其是大面积栓塞患者^[12]。因此,hs-CRP 可以作为 PE 风险分层和预后评估的监测生物标志物。高灵敏度心肌肌钙蛋白 T(hs-cTnT)、NT-proBNP 和 hs-CRP 联合应用可进一步提高 PE 患者的风险分层水平。

白细胞介素(IL)家族是一种重要的急性期炎症反应调节因子,包括促炎性细胞因子(如 IL-1 β 、IL-6 和 IL-8)和抗炎细胞因子(如 IL-4、IL-10 和 IL-13),前者导致组织损伤并刺激次级炎症介质的释放;后者可以平衡前者的损害效应并抑制其产生。肿瘤坏死因子- α (TNF- α)是由脂多糖诱导的活化单核细胞、巨噬细胞、淋巴细胞和内皮细胞产生的内源性细胞因子,它是急性肺损伤的早期促炎性细胞因子。WANG 等^[13]研究发现 PE 患者血浆 IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-10 和 TNF- α 水平显著高于健康人群,表明炎症在 PE 的发生过程中起重要作用,TNF- α 是预测 PE 肺损伤的敏感指标。IL-1 β 、IL-4、IL-6 和 hs-CRP 可用于监测 PE 的发生、指导治疗和监测疗效。此外,由于快速释放动力学,血浆和肽素能有效评估急性心血管疾病的预后,其水平可以反映 PE 的严重程度^[14]。GOK 等^[15]研究表明,全身免疫炎症指数是一个综合中性粒

细胞、血小板和淋巴细胞的参数,是 APE 的独立预测因子,具有高灵敏度和特异度,优于其他基于炎症的指标,然而,仍需要进行前瞻性多中心临床试验来验证这一发现。

总之,炎症标志物不仅参与 PE 的发病机制,而且有助于早期疾病评估、风险分层、治疗指导和疗效监测,但由于易受到其他因素的影响,需要结合临床症状和其他相关检查方法进行综合分析。

3 血管生物标志物

3.1 静态生物标志物

在凝血-纤溶级联反应中,血细胞计数分析的参数(如白细胞和血小板计数升高)已被用于 PE 的风险预测^[16]。D-二聚体是纤维蛋白形成和降解的生物标志物,APE 患者的 PE 发生率与 D-二聚体直接相关,与纤维蛋白原水平成反比。在临床上 VTE 发生概率较低的患者中,通常使用正常范围的 D-二聚体来排除深静脉血栓(DVT)和 PE。

D-二聚体水平升高与 PE 的发生和病死率的风险增加独立相关,D-二聚体水平升高与不良结局的预后关系越来越受到重视。然而,使用传统的诊断标准在特殊患者群体(如老年人、妊娠期女性、恶性肿瘤和肾功能不全者)中并不适用,在这种情况下,使用调整后的 D-二聚体最佳截断值优于固定最佳截断值。目前,最常用的临床决策规则为风险评分,如肺栓塞严重程度指数(PESI)及 PESI 简化版(sPESI)评分,将 D-二聚体添加到 sPESI 评分中可以提高其评估预后的能力,多变量风险模型可作为评估老年 PE 患者预后的最佳方法^[17]。此外,可溶性 P-选择素是一种细胞黏附分子,是血小板和内皮活化的生物标志物,有研究证明可溶性 P-选择素是预测 PE 的生物标志物^[18]。

血液中凝血因子的畸变也会导致 PE 的发生。截至目前,PE 患者血液中高度公认的凝血相关因素主要包括凝血因子 II(F II)、因子 IV(F IV)、因子 VII(F VII)、因子 VIII(F VIII)、因子 V Leiden(FVL)、因子 X(F X)、因子 XIII(F XIII)、凝血酶原片段 1+2、抗凝血酶 III、组织因子、蛋白 C 和蛋白 S。DZUDOVIC 等^[19]提出,与疑似但排除 PE 的患者相比,PE 患者的凝血 F XIII A 亚单位抗原水平更低。有研究显示,凝血 F II 活性和凝血 F X 活性可作为中国 PE 患者华法林治疗的标志物^[20]。凝血 F IV 也称为血清游离钙(SIC),可能是症状性 PE 的指标。严重新型冠状病毒感染(COVID-19)患者的凝血 FV 水平升高与 DVT 和 PE 相关^[21]。凝血酶-抗凝血酶 III 复合物(TAT)是凝血系统激活的标志物,纤溶酶- α 2-纤溶酶抑制剂复合物(PIC)指示纤溶系统的激活,血栓调节蛋白(TM)可以监测内皮细胞的功能,组织纤溶酶原激活物-抑制剂复合物(t-PAIC)是纤溶标志物,这些是静脉血栓形成过程中的重要标志物,血栓形成前其水平可显著升高^[22]。ZHOU 等^[23]首次发现 TAT、PIC、TM 和 t-PAIC 结合 D-二聚体和纤维蛋白降解产物(FDP)在恶性肿瘤患者

VTE 诊断中优于单一标志物的应用效果。

3.2 动态生物标志物 除了测量某些生物标志物外,在整个过程中检测患者的凝血特征也可以用作 PE 的诊断。现有的活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)和凝血酶时间(TT)是广泛可用的方法,周转时间快,但灵敏度和特异度低。APTT 测量 FⅡ、FⅤ 和 FⅧ/FⅩ 的活性,任何影响这些凝血因子的抗凝剂都可以延长 APTT;PT 测量 FⅠ、FⅡ、FⅤ、FⅧ 和 FⅩ 的活性,此外,广泛用于监测华法林治疗的国际化比值(INR)代表了 PT 的标准化,通过简单计算用于调整凝血活酶制剂的不同灵敏度;TT 测量血浆中凝血酶的活性。虽然上述方法反映了凝血酶初始生成的时间,但未能反映随后的凝血活性。

粘弹性止血分析(VHA)可以更好地反映基于细胞的止血模型,能反映体内止血情况,例如血栓弹性成像(TEG)和旋转血栓弹性测量(ROTEM)。TEG 实时提供关于纤维蛋白形成、血小板活化和凝块收缩的全局信息,由于这是一种依赖于操作人员的技术,测试过程中任何阶段的错误都可能导致对血栓弹性图的误解,从而导致患者治疗不善、血液制品浪费及医院和患者的经济负担增加。ROTEM 是由血栓弹性测量的设备改进和技术升级形成,其与 TEG 的原理相似^[24]。

4 核糖核酸(RNAs)

4.1 微小 RNA(miRNA) miRNA 是一类长度为 21~25 个核糖核苷酸的非编码内源性单链 RNA。miRNA 的表达谱具有高特异度,在某些疾病中,尤其是血栓形成和肿瘤中,miRNA 的表达水平发生显著变化。血管内皮细胞中血管生成相关 miRNA(angio-miRs)在介导和调节血管生成的过程中起主要作用,与血管疾病的变化有关,包括 miRNA(miR)-210、miR-221、miR-22、miR-126-3p、miR-92a 和 miR-132 及一些其他新发现的标志物,如 miR-223、miR-145、miR-582、miR-195、miR-150、miR-21 和 miR-424 等^[25]。LIU 等^[26]研究表明,PE 患者血浆中的 miR-134 水平明显高于非 PE 患者。PENG 等^[27]研究发现,循环 miR-1233 对诊断早期 APE 具有较高灵敏度和特异度。总之,miRNA 可以作为一种有效诊断 PE 的生物标志物。

4.2 长链非编码 RNA(lncRNA) lncRNA 是一种长度超过 200 个核苷酸且不具有蛋白质编码能力的非编码 RNA。lncRNA 的失调与神经退行性疾病、呼吸系统疾病和心血管疾病有关。有研究证明,许多肺纤维化患者的 lncRNA 表达水平显著改变^[28]。通过微阵列分析发现 185 个 lncRNA 的差异表达与慢性血栓栓塞性肺动脉高压(CTEPH)有关,其中 NR_036693、NR_027783、NR_033766 和 NR_001284 的表达水平显著改变^[29]。有研究建立了 CTEPH 相关

miRNA 基因 lncRNA 网络,用于在 CTEPH 患者中寻找核心基因和相关 miRNA 和 lncRNA,结果显示 lncRNA 与肺动脉高压密切相关^[30]。

4.3 环状 RNA(circRNA) circRNA 为共价闭合的连续环,是由反向剪接形成的具有共价连接的 3'-和 5'-末端的 RNA。作为 miRNA 海绵的 circRNA 被认为可以调节 miRNA 靶基因的表达,从而促进竞争性内源性 RNA 反应。MIAO 等^[31]鉴定了 351 个差异表达的 circRNAs,其中 hsa_circ_0002062 和 hsa_circ_0022342 可能是发生 CTEPH 的关键 circRNA。MIAO 等^[32]的另外一项研究显示,一些新的 circRNAs,如 hsa_circ_0016070 和 hsa_circ_0046159 参与了肺动脉高压的发展,mRNA、miRNA、lncRNA 和 circRNA 共同形成了一个与 PE 相关的反应。

5 蛋白质组学

由于 PE 的发病机制尚不清楚,通过蛋白质组学技术获得的生物标志物对 PE 的早期诊断和治疗效果不佳。蛋白质组学技术在 PE 领域被认为是一种有潜力的方法。蛋白质组学可以检测大规模样品的蛋白质表达水平、翻译后修饰和蛋白质-蛋白质相互作用,从而打破了传统单一蛋白质研究的局限性。目前,已广泛开展了血栓、血浆或病变组织的蛋白质组学研究,并获得了一些高性能的诊断指标^[33]。蛋白质组学的 3 个主要技术基础是质谱、抗体微阵列和数据库/生物信息学。

5.1 质谱 质谱在蛋白质组学检测中的应用主要采用 2 种方法:自上而下(即蛋白质水平)和自下而上(即肽水平)。目前采用自下而上的检测方法更多,即在检测前将蛋白质片段消化成小肽。使用高性能液相色谱-质谱联用仪(LC-MS)的自下而上蛋白质组学已经发展成为一种强大的技术,能够在生物医学研究、临床诊断和生物技术的各个领域取得快速进展^[34]。现在,非标记定量技术(LFQ)广泛用于蛋白质组的定量检测,分为 2 种数据采集模式,即数据依赖性采集 MS(DDA-MS)和数据非依赖性系统(DIA-MS)。DDA 是一种传统的 LFQ 检测,而 DIA 在 DDA 的基础上得到了很大的改进,广泛用于疾病标志物的大样本筛选研究。对于 DIA-MS,仪器和信息学的进一步创新将是提高灵敏度和吞吐量的关键^[35]。

5.2 抗体微阵列 抗体微阵列可以使用微阵列中高密度的抗体集合来靶向样品中的目标蛋白,从而检测分子水平上的相对蛋白表达谱。低丰度蛋白质的信息容易在质谱检测中丢失,识别小分子蛋白质和寡肽的能力不足,在这种情况下,抗体微阵列技术可以以更高的灵敏度和特异度检测低分子量和低丰度蛋白质,这弥补了质谱的技术缺陷^[36]。

5.3 新生物标志物的获取方法 近年来,PE 生物标志物研究主要集中在使用质谱技术分析血液样本,如结合基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱(MALDI-

TOF MS) 的二维凝胶电泳,用于血液样品的差异蛋白质组学分析和酶联免疫吸附试验或免疫印迹法。WATTS 等^[37]通过一维凝胶电泳和 LC-MS/MS 发现 PE 患者纤连蛋白前体、纤维蛋白原 α 、 β 和 γ 、血管性血友病因子和几种巨球蛋白水平显著增加,而结合珠蛋白前体蛋白减少。用于 PE 组和对照组血清蛋白临床筛选的二维凝胶电泳和 MALDI-TOF-MS 分析的比较表明,结合珠蛋白、血红素、 α 2-巨球蛋白和 Ig α 1-链 C 区可能是 PE 的潜在诊断生物标志物^[38]。然而,这种技术在很大程度上受限于凝胶电泳的分辨率和灵敏度,并且很容易丢失低丰度蛋白质的数据。因此,最近流行使用结合 DIA-MS 和抗体微阵列的深度蛋白质组学检测方法来全面分析和比较 PE 确诊患者和健康人员的血浆蛋白质组,以发现新的、可靠的临床诊断标志物。HAN 等^[39]基于 DIA-MS 和抗体阵列蛋白质组学技术的一项研究发现,包括 SAA1、SI00A8、TNC、GSN 和 HRG 在内的 5 种蛋白质水平在 PE 和/或高危 PE 中有显著变化,可作为诊断 PE 和风险分层的潜在血浆生物标志物。

6 新兴的生物标志物

目前高凝性疾病的实验室检查主要集中在激活的凝血级联反应和纤溶系统中的生物标志物含量,然而直接检测血液中的某些蛋白酶活性仍然具有一定的难度。有研究报道了一种基于蛋白水解的检测方法,该方法利用可被人凝血酶原复合物(F II a)或纤溶酶激活的工程化原酶来检测这 2 种血液因子的活性^[40],该方法测定基于 L-苯丙氨酸氧化酶工程酶原(proPAO, EC 1.13.12.9)的蛋白水解激活,其中在 proPAO 的抑制域和活性域之间设计了特异性血液蛋白酶切割位点,当与 Trinder 反应偶联时,导致显色产物的增加,可准确测定血液中 F II a 或纤溶酶的生理活性和总活性,有助于监测抗凝药物的有效性和安全性,也有助于临床快速筛查止血功能障碍和 PE。

7 讨论

目前,诊断血栓的主要临床检查方法包括影像学检查、实验室检查和基于病例信息和相关检查的综合评估量表。常用的临床评估量表包括加拿大威尔斯评分和修订后的日内瓦评分,这两个评分标准简单易懂,且所需的临床数据容易获得,因此适合在基层医院推广。PE 不仅在临床表现上没有特异性,常规检查如胸部 X 线片、心电图、血气分析和超声心动图也缺乏特异性。多层螺旋 CT、放射性核素肺通气灌注扫描和肺血管造影通常可以诊断 PE,但由于成本较高,且肺血管造影术具有创伤性,所以许多基层医院尚不具备检查条件,因此,有必要结合生物标志物和影像学检查,以实现更好的诊断和治疗。

迄今为止,PE 最常用的生物标志物包括 D-二聚体、BNP 和肌钙蛋白,主要用于辅助诊断。此外,某些炎症指标,如生长分化因子 15、中性粒细胞/淋巴细胞

比率、CRP 和 RDW,也有助于 PE 的预后评估。有一项研究发现,脂肪酸结合蛋白可用于 PE 的风险分层和预后评估^[7]。

然而,现有传统生物标志物的特异度和灵敏度仍需进一步研究证实。近年来,越来越多的新兴标志物被发现,如 miRNA 等,对于诊断 PE 有较高的灵敏度和特异度。蛋白质组学技术有助于筛选 PE 患者血液样本中的生物标志物,如结合 MALDI-TOF 的二维凝胶电泳和结合抗体微阵列的 DIA-MS 深层蛋白质组学,可以对不同风险分层的 PE 患者和健康对照人群的血浆蛋白质组进行全面分析和比较。此外,建立新方法直接检测血液中现有生物标志物(如凝血 F II a 和血浆)的活性也很有价值。这些新方法和技术可被用于发现新的、高特异度的临床诊断和风险分层生物标志物,并在细胞和分子水平阐明 PE 的发病机制,从而为 PE 治疗和新药开发提供新的方法和思路。目前,上述新兴的标志物临床试验较少且不是实验室常规检查项目,还需大规模临床实验进一步验证相关结果。总之,影像学、传统生物标志物和新兴生物标志物的联合使用有助于更好地诊断和治疗 PE。

参考文献

- [1] KAPTEIN F, KROFT L, HAMMERSCHLAG G, et al. Pulmonary infarction in acute pulmonary embolism[J]. *Thromb Res*, 2021, 202:162-169.
- [2] MBATA G C, EKE C, OKOLI L E. Pulmonary embolism: the battle to save life in a resource poor setting[J]. *West Afr J Med*, 2022, 39(2):208-211.
- [3] EMPANA J P, LERNER I, PERIER M C, et al. Ultrasensitive troponin I and Incident cardiovascular disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2022, 42(12):1471-1481.
- [4] FERRARI E, SARTRE B, LABBAOUI M, et al. Diuretics versus volume expansion in the initial management of acute intermediate high-risk pulmonary embolism[J]. *Lung*, 2022, 200(2):179-185.
- [5] PASHA S M, KLOK F A, VAN DER BIJL N, et al. NT-pro-BNP levels in patients with acute pulmonary embolism are correlated to right but not left ventricular volume and function[J]. *Thromb Haemost*, 2012, 108(2):367-372.
- [6] EBNER M, GUDDAT N, KELLER K, et al. High-sensitivity troponin I for risk stratification in normotensive pulmonary embolism[J]. *ERJ Open Res*, 2020, 6(4):625.
- [7] GOEL H, MELOT J, KRINOCK M D, et al. Heart-type fatty acid-binding protein: an overlooked cardiac biomarker[J]. *Ann Med*, 2020, 52(8):444-461.
- [8] SEKIMOTO T, MORI H, KOBAYASHI S, et al. Clinical features and lipid profiles of plaque erosion over lipid-rich plaque versus fibrous plaque in patients with acute coronary syndrome[J]. *Atherosclerosis*, 2022, 360:47-52.
- [9] STAUB H L, BERTOLACCINI M L, KHAMASHTA M

- A. Anti-phosphatidylethanolamine antibody, thromboembolic events and the antiphospholipid syndrome[J]. *Autoimmun Rev*, 2012, 12(2): 230-234.
- [10] KÖSE N, YILDIRIM T, AKIN F, et al. Prognostic role of NLR, PLR, and LMR in patients with pulmonary embolism[J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2020, 20(2): 248-253.
- [11] XING X, DENG Y, ZHU Y, et al. Red cell distribution width for prognosis in patients with pulmonary embolism: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Clin Respir J*, 2020, 14(10): 901-907.
- [12] BÜYÜKSİRİN M, ANAR C, POLAT G, et al. Can the level of crp in acute pulmonary embolism determine early mortality[J]. *Turk Thorac J*, 2021, 22(1): 4-10.
- [13] WANG W, ZHAO X, REN Y, et al. Therapeutic effect evaluation of reteplase on acute pulmonary embolism[J]. *Pak J Pharm Sci*, 2018, 31(3): 899-905.
- [14] BONTEKOE E, BRAILOVSKY Y, HOPPENSTEADT D, et al. Upregulation of inflammatory cytokines in pulmonary embolism using biochip-array profiling[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2021, 27: 10760296211013107.
- [15] GOK M, KURTUL A. A novel marker for predicting severity of acute pulmonary embolism: systemic immune-inflammation index[J]. *Scand Cardiovasc J*, 2021, 55(2): 91-96.
- [16] AKGEDİK R, KARAMANLI H, KURT A B, et al. Usefulness of admission red blood cell distribution width as a predictor of severity of acute pulmonary embolism[J]. *Clin Respir J*, 2018, 12(2): 786-794.
- [17] ROY P M, PENALOZA A, HUGLI O, et al. Triaging acute pulmonary embolism for home treatment by Hestia or simplified PESI criteria: the HOME-PE randomized trial[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(33): 3146-3157.
- [18] INAMI N, NOMURA S, KIKUCHI H, et al. P-selectin and platelet-derived microparticles associated with monocyte activation markers in patients with pulmonary embolism[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2003, 9(4): 309-316.
- [19] DZUDOVIC J, DZUDOVIC B, SUBOTA V, et al. Differences between activities of coagulation factors after one month of therapy with different direct oral anticoagulant in pulmonary embolism patients[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2019, 44(2): 236-242.
- [20] 袁媛, 张婷, 严婧文, 等. 凝血因子Ⅱ、Ⅴ活性监测肺栓塞患者华法林抗凝强度的可行性分析[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(44): 3456-3460.
- [21] STEFELY J A, CHRISTENSEN B B, GOGAKOS T, et al. Marked factor V activity elevation in severe COVID-19 is associated with venous thromboembolism[J]. *Am J Hematol*, 2020, 95(12): 1522-1530.
- [22] KUCHER N, SCHROEDER V, KOHLER H P. Role of blood coagulation factor Ⅲ in patients with acute pulmonary embolism. Correlation of factor Ⅲ antigen levels with pulmonary occlusion rate, fibrinogen, D-dimer, and clot firmness[J]. *Thromb Haemost*, 2003, 90(3): 434-438.
- [23] ZHOU K, ZHANG J, ZHENG ZR, et al. Diagnostic and prognostic value of TAT, PIC, TM, and t-PAIC in malignant tumor patients with venous thrombosis[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2020, 26: 1076029620971041.
- [24] WHITING D, DINARDO J A. TEG and ROTEM: technology and clinical applications[J]. *Am J Hematol*, 2014, 89(2): 228-232.
- [25] HEMBROM A A, SRIVASTAVA S, GARG I, et al. MicroRNAs in venous thrombo-embolism[J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 504: 66-72.
- [26] LIU Y, XIE M, GAO X, LIU R. Predictive value of circulating microRNA-134 levels for early diagnosis of acute pulmonary embolism: Meta-analysis[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2021, 14(4): 744-753.
- [27] PENG L, HAN L, LI XN, et al. The predictive value of microRNA-134 and microRNA-1233 for the early diagnosis of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease with acute pulmonary embolism[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2020, 15: 2495-2503.
- [28] YANG Z, JIANG S, SHANG J, et al. lncRNA: shedding light on mechanisms and opportunities in fibrosis and ageing[J]. *Ageing Res Rev*, 2019, 52: 17-31.
- [29] WANG H, QIN R, CHENG Y. lncRNA-Ang362 promotes pulmonary arterial hypertension by regulating miR-221 and miR-222[J]. *Shock*, 2020, 53(6): 723-729.
- [30] GU S, LI G, ZHANG X, et al. Aberrant expression of long noncoding RNAs in chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(4): 2631-2643.
- [31] MIAO R, WANG Y, WAN J, et al. Microarray expression profile of circular RNAs in chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(27): e7354.
- [32] MIAO R, GONG J, ZHANG C, et al. Hsa_circ_0046159 is involved in the development of chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2020, 49(3): 386-394.
- [33] ASLAM B, BASIT M, NISAR M A, et al. Proteomics: technologies and their applications[J]. *J Chromatogr Sci*, 2017, 55(2): 182-196.
- [34] MANES N P, NITA-LAZAR A. Application of targeted mass spectrometry in bottom-up proteomics for systems biology research[J]. *J Proteomics*, 2018, 189: 75-90.
- [35] MOSELEY M A, HUGHES C J, JUVVADI P R, et al. Scanning quadrupole data-independent acquisition, part A: qualitative and quantitative characterization[J]. *J Proteome Res*, 2018, 17(2): 770-779.
- [36] WINGREN C. Antibody-based proteomics[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 926: 163-179.
- [37] WATTS J A, LEE Y Y, GELLAR M A, et al. Proteomics of microparticles after experimental pulmonary embolism[J]. *Thromb Res*, 2012, 130(1): 122-128.
- [38] ZHANG Y X, LI J F, YANG Y H, et al. Identification of

haptoglobin as a potential diagnostic biomarker of acute pulmonary embolism [J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2018,29(3):275-281.

[39] HAN B,LI C,LI H,et al. Discovery of plasma biomarkers with data-independent acquisition mass spectrometry and antibody microarray for diagnosis and risk stratification of pulmonary embolism[J]. J Thromb Haemost, 2021,19(7):1738-1751.

[40] ZHANG J,ZOU L,LIU C,et al. Direct determination of coagulation factor iia and plasmin activities for monitoring of thrombotic state[J]. J Appl Lab Med,2020,5(6):1265-1276.

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.21.026

(收稿日期:2023-01-27 修回日期:2023-06-08)

前列腺癌相关基因的研究进展

冯天玺^{1,2},朱 赫²综述,杨晓剑^{2△}审校

1. 西安医学院研究生工作部,陕西西安 710021;2. 空军军医大学西京医院泌尿外科,陕西西安 710032

摘 要:作为常见的恶性肿瘤之一,近年来前列腺癌已成为全球范围内日益严重的男性健康问题,也是癌症相关死亡的主要原因。目前前列腺特异性抗原检测和前列腺癌磁共振成像检测在临床广泛开展,第二代前列腺癌相关基因筛查检测的应用也逐渐增多。前列腺癌相关肿瘤基因复杂多样,本文从乳腺癌易感基因 1/2 (BRCA1/2)、雄激素受体 (AR)、MYC 基因、磷酸酶与张力蛋白同源基因 (PTEN)、P53 肿瘤蛋白 (TP53) 基因和 WNT 通路基因等方面探讨其发生突变或缺失后,通过信号通路和调节相关蛋白的表达水平对前列腺癌的影响,以及其在前列腺癌中诊断、靶向治疗、耐药和预后等方面的重要作用。

关键词:前列腺癌; 基因; 耐药; 预后治疗

中图法分类号:R737.25 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2023)21-3214-07

Advances in prostate cancer related genes

FENG Tianxi^{1,2},ZHU He²,YANG Xiaojian^{2△}

1. Graduate Student Affairs Office, Xi'an Medical University, Xi'an, Shaanxi 710021, China ;
2. Department of Urology, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an, Shaanxi 710032, China

Abstract:As one of the common malignant tumors, prostate cancer has become an increasingly serious men's health problem worldwide and a leading cause of cancer-related deaths in recent years. Prostate-specific antigen testing and magnetic resonance imaging for prostate cancer are now widely available in clinical practice, and the use of the second-generation prostate cancer-related genetic screening tests is gradually increasing. Prostate cancer-related oncogenes are complex and diverse, and this article explores the effects of mutation or deletion of breast cancer susceptibility genes 1/2 (BRCA1/2), androgen receptor (AR), MYC genes, phosphatase and tensin homologous genes (PTEN), P53 tumor protein (TP53) genes, and WNT pathway genes through signaling pathways and regulation of expression levels of related proteins on prostate cancer, as well as the important role in diagnosis, targeted therapy, drug resistance and prognosis in prostate cancer.

Key words: prostate cancer; genes; drug resistance; prognostic treatment

前列腺癌是全球男性泌尿系统常见的肿瘤之一,在全球男性癌症中病死率位居第二^[1]。有研究显示,在美国,男性前列腺癌的发病率占恶性肿瘤的 27.0%,病死率为 11.0%,仅次于肺癌^[2]。虽然中国前列腺癌的发病率低于欧美国家,但随着人口老龄化、饮食习惯的改变和诊断技术的提高,前列腺癌的发病率和病死率呈逐年上升趋势。2020 全球癌症统计数据显示,中国前列腺癌的发病率和病死率分别占全球前列腺癌的 8.2%和 13.6%^[3]。2022 年中国癌

症中心估计新发前列腺癌患者 125 646 例,死亡 56 239 例^[2]。早期的前列腺癌通过根治性手术治疗术后 5 年生存率可以接近 100.0%,但由于前列腺癌早期没有明显症状,往往到晚期才能确诊。中国癌症中心通过前列腺癌临床回顾性研究发现国内前列腺癌患者治疗后 5 年生存率为 66.4%,与欧美国家 5 年生存率(98%)相比,有很大差距^[4]。因此,前列腺癌的早期诊断和治疗至关重要。

当前,筛查和诊断前列腺癌主要为血清前列腺特

△ 通信作者,E-mail:yangxiaojianxjh@163.com。