

• 综 述 •

新型炎症指标对急性肺栓塞诊断及预后价值研究进展*

李丽华 综述, 武云[△]审校

(新疆医科大学第一附属医院全科医学科, 新疆 乌鲁木齐 841100)

[摘要] 急性肺栓塞(APE)是常见的急危重心血管疾病之一。目前,用于诊断 APE 的方法主要依赖影像学检查和实验室检查。常用的影像学检测方法复杂,且还有耗时长、急重症患者搬运不便、检查费用高昂等缺点,因此,探寻一种简单、经济、有效的评估方法,对急性非高危肺栓塞患者诊断及预后具有重要临床意义。免疫/炎症反应是血管疾病发病机制中的一个重要环节,血液中具有代表性的指标包括中性粒细胞/淋巴细胞比值、单核细胞相关指标、血小板/淋巴细胞比值、全身免疫炎症指数等新型炎症指标。该文重点阐述了新型炎症指标对 APE 患者的诊断及预后的预测价值。

[关键词] 新型炎症指标; 急性病; 肺栓塞; 诊断; 预后; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.04.022 **中图法分类号:**R563.5

文章编号:1009-5519(2024)04-0650-05

文献标识码:A

**Research progress of novel inflammatory indicators in the diagnosis
and prognosis of acute pulmonary embolism***

LI Lihua, WU Yun[△]

(Department of General practice, the First Affiliated Hospital of Xinjiang
Medical University, Urumqi, Xinjiang 841100, China)

[Abstract] Acute pulmonary embolism(APE) is one of the common acute and critical cardiovascular diseases. Currently, the methods used to diagnose APE rely on imaging and laboratory tests. The commonly used imaging detection methods are complex, consuming time, inconvenient handling for acute and severe patients and high examination cost. Therefore, exploring a simple, economical and effective evaluation method for acute non-high-risk pulmonary embolism patients has important clinical significance. Immune/inflammatory response plays an important role in the pathogenesis of vascular disease. Representative indicators in blood include neutrophil/lymphocyte ratio, monocyte-related indicators, platelet/lymphocyte ratio, systemic immune/inflammatory index, etc. This paper focused on the value of novel inflammatory markers in predicting the diagnosis and prognosis of APE patients.

[Key words] Novel inflammatory indicators; Acute disease; Pulmonary embolism; Diagnosis; Prognosis; Review

急性肺栓塞(APE)是全球心血管死亡的常见原因之一^[1],与主动脉夹层、急性心肌梗死合称为心血管疾病的三大急危重症。其发病率为 39/10 万~115/10 万,病死率也较高^[2]。中高危肺栓塞(PE)患者病死率是低风险者的 10 倍以上,30 d 内病死率大于 10%^[3]。PE 的分类很多,最常见的类型为肺血栓栓塞。肺血栓栓塞是指来自肺外部的血栓通过静脉系统进入右心引起肺血管栓塞,从而导致以肺循环障碍为基础的一系列临床病理生理综合征,此类血栓主要来自下肢深静脉。由于 PE 的临床表现特异性较

低,导致其漏诊率及致死率较高,准确地判断发病及预测预后对选择合适的治疗手段具有重要的临床意义。

目前,用于诊断 APE 的方法主要依赖影像学检查和实验室检查。肺动脉的数字减影血管造影(DSA)是诊断 APE 的“金标准”,但考虑 DSA 作为一种侵入性技术,不能在肺动脉外周分支中显示栓子,且缺乏重复性,所以,DSA 并不能作为筛选或诊断 APE 的首选方法。APE 常用的影像学方法还包括胸部 X 线、CT 肺动脉造影、磁共振肺动脉造影、核医学

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81860096)。

[△] 通信作者, E-mail: wuyun8009@163.com。

通气/灌注扫描、超声心动图、导管肺血管造影等。目前,CT 肺动脉造影为诊断 APE 的主要检查方法。2019 年欧洲心脏病学会 APE 诊断和管理指南指出,影像学检查在疑似 PE 患者中被过度应用。为减少影像学检查在疑似 PE 患者中过度应用,通常需要一些容易获取的血液标志物协助诊治。

目前,已知的 D-二聚体对血栓形成的诊断灵敏度在临床实践中来说是足够高的。D-二聚体测试分为阴性或阳性,通常使用低于 500 ng/mL 的阈值水平。现在已经确定,如患者的 PE 临床验前概率较低且 D-二聚体水平低于 500 ng/mL 则可考虑排除 PE。然而,这种综合测定方法在患者中的应用不常见,且许多病理生理过程均可能会刺激 D-二聚体的增加,D-二聚体的特异度在临床实践中确实不是最理想的。国内外的研究均试图寻找并确定平衡灵敏度和特异度的新型血液标志物,作为 D-二聚体排除诊断 PE 的补充指标,已发现的血液中具有代表性的标志物包括中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、血小板/淋巴细胞比值(PLR)、单核细胞/淋巴细胞比值、全身免疫炎症指数(SII)等新型炎症指标^[4-5]。现将新型炎症指标对 APE 患者的诊断及预后价值综述如下。

1 NLR 与 APE

中性粒细胞形成的中性粒细胞外网参与了早期血栓的形成,可引起血小板黏附、活化和聚集,具有促凝血和促血栓形成的作用,也可有利于血浆凝血Ⅶ因子激活物介导的凝血酶生成^[6]。NLR 包含外周血中性粒细胞与淋巴细胞 2 种白细胞亚型,中性粒细胞反映机体炎症反应状态,淋巴细胞反映免疫调节途径,二者比值平衡了中性粒细胞与淋巴细胞受生理因素及应激因素的影响。目前,有研究发现,NLR 与许多系统的疾病有关,在癌症(如非小细胞肺癌)^[7]、心血管疾病(如动脉粥样硬化心血管疾病)^[8]、呼吸道疾病(如慢性阻塞性肺疾病)^[9]等慢性炎症性疾病的诊治及预测预后中发挥着至关重要的作用。有研究发现,NLR 可作为 APE 辅助诊断及预测预后的指标。

NLR 与 APE 患者的住院中病死率、30 d 病死率和总病死率密切相关。EFROS 等^[10]发现,升高的 NLR(>5.12)与 30 d、1 年死亡风险相关,此外,广义相加模型结果显示,NLR 与 APE 患者入院后 30 d 内死亡风险呈明显正相关。AKGÜLLÜ 等^[11]在对 142 例 APE 患者的研究中发现,NLR 较高(≥ 4.4)组患者住院病死率比 NLR 较低组(< 4.4)高。KASAPÖĞLU 等^[12]回顾性分析了 550 例 APE 患者的临床资料发现,NLR 水平在 30 d 内死亡的患者中显著增高,NLR >7.3 的患者短期病死率也显著升高。DUMAN 等^[13]纳入 828 例 PE 患者,NLR 值高

于 6 者短期(30 d)病死率较对照组增加近 13 倍。KANTARCIÖGLU 等^[14]发现,NLR、PLR、SII 与 APE 患者 30 d 死亡风险相关,三者的受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)分别为 0.765、0.729、0.758[95% 可信区间(95% CI): 0.593~0.936、0.526~0.933、0.605~0.912, $P=0.007$ 、0.020、0.009],三者均可明显预测 APE 患者 30 d 死亡风险。LIU 等^[15]发现,NLR 与清蛋白均为非心脏手术 APE 患者 30 d 病死率的独立预测指标。但也有一些研究表明,NLR 与 APE 患者死亡无关。如 ERTEM 等^[16]发现,NLR 在 492 例 APE 患者中无明显差异,其发生重大心、肺不良事件与 NLR 无关,差异无统计学意义($P=0.206$)。

NLR 对 APE 也具有一定的诊断价值。陈安琪等^[17]详细分析了 D-二聚体、清蛋白/纤维蛋白原比值(AFR)、NLR 三者与 APE 的关系发现,与其他研究不同的是,NLR 是 APE 的保护因素,其 AUC 为 0.826(95% CI: 0.790~0.863),其得出 NLR 可辅助诊断 APE 的结论,且 D-二聚体、AFR、NLR 三者联合诊断的准确率最高,AUC 为 0.955。与 D-二聚体、降钙素原、C-反应蛋白等传统指标比较,NLR/D-二聚体比值对 PE 具有更好的鉴别诊断能力,灵敏度为 97.4%,阴性预测值为 96.7%,阳性预测值为 91.7%,AUC 为 0.921^[18]。

NLR 也与慢性血栓栓塞性肺动脉高压有关。一项纳入 106 例慢性血栓栓塞性肺动脉高压患者的研究发现,NLR 高的患者病死率显著高于 NLR 低的患者,NLR 是一个独立的预测死亡的危险因素[优势比(OR)=2.767, $P=0.002$];ROC 曲线分析的 NLR 最佳截断值为 2.54,灵敏度为 86%,特异度为 40%,AUC 为 0.825;相关性分析结果也显示,NLR 与术前肺血管抗性具有一定相关性($r=0.214$, $P=0.027$)^[19]。

NLR 对高危胸痛也具有一定提示意义。刘洁香等^[20]研究结果显示,高危胸痛组患者 NLR 高于低危胸痛对照组。许多相关研究也同样发现,急性 ST 段抬高型心肌梗死患者 NLR 明显高于健康对照组^[21-22];SBAROUNI 等^[23]发现,主动脉夹层患者的白细胞、NLR 均比对照组高。

NLR 还可预测静脉血栓栓塞症(VTE)的发生。HU 等^[24]对 NLR 对 VTE 的临床诊断价值进行了 meta 分析,共纳入 2 593 例对照参与者和 1 513 例 VTE 患者,结果显示,NLR 对 VTE 的诊断准确性为中等。还需大量研究以确定最佳截断值。FARAH 等^[25]纳入 327 例初步诊断为急性 VTE 患者,结果显示,VTE 患者 NLR 明显高于非 VTE 患者;多元回归

模型发现, NLR 与急性 VTE 相关; 通过 ROC 曲线分析发现, NLR 截断值为 5.3 时 AUC 为 0.67 ($P < 0.001$), 敏感度为 69%, 特异度为 57%。

2 PLR 与 APE

PLR 可反映机体血小板与淋巴细胞水平的平衡, 代表机体发生血栓和血栓前状态, 可用于评估许多炎症性疾病和心血管疾病。PLR 作为新兴的炎症指标, 稳定、易获取, 对判断患病情况和预后具有重要作用。

PLR 与 APE 病死率及医院内不良事件有关。袁梦琪等^[26]研究表明, 252 例无典型 PE 三联征患者中死亡组 PLR 值高于幸存者。KÖSE 等^[27]发现, PLR 水平升高与中高危及高危 PE 患者死亡风险增加相关 [危害比 (HR) = 1.01, $P = 0.046$]。OZCAN 等^[28]发现, PLR 三分位数高的患者显示出更高的医院内不良事件发生率, 包括心源性休克、溶栓治疗的必要性和住院病死率、长期全因死亡率等; 多变量分析发现, PLR 是医院内不良事件、长期全因死亡率的危险因素 ($OR = 1.588, 1.746, 95\%CI: 1.116 \sim 2.154, 1.211 \sim 2.865, P = 0.004, 0.001$)。WANG 等^[29]研究表明, PLR 升高与住院 PE 患者短期病死率明显相关。但也有研究表明, PLR 对 PE 患者预后预测评估价值尚有待于进一步确定^[16]。这些结果可能与各研究设计方案不同有关。

PLR 还可预测不同 PE 风险亚组患者预后。PHAN 等^[30]发现, PE 死亡患者 PLR 水平显著高于幸存者, PLR 升高与全因死亡率相关。然而也有研究发现, PLR 不能预测 PE 患者的死亡, 无论是 30 d 还是长期死亡, 如 KASAPOĞLU 等^[12]发现, 显著高水平的 PLR (> 170) 与患者 30 d 内死亡无关; COX 回归分析结果显示, PLR 不是病死率的独立危险因素 ($HR = 1.4, P = 0.503$)。

3 单核细胞相关指标与 APE

单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 比值 (MHR) 是一个可动态反应炎症变化趋势的标志物, HDL-C 能通过阻碍低密度脂蛋白胆固醇氧化和巨噬细胞迁移, 从而起到抗炎、抑制血栓形成、抗动脉粥样硬化的血管保护作用。单核细胞、HDL-C 包含了炎症反应及脂质蓄积 2 个方面, 现有大量研究证实, 这 2 个方面与血栓的形成有着密不可分的关系。

MHR 与 APE 患者病情严重程度相关。陈佳龙等^[31]发现, MHR 水平升高与 APE 患者病情严重程度相关; 进一步通过调查对 APE 患者住院短期内死亡的危险因素发现, 白细胞、MHR、D-二聚体增加及 HDL 减少均是住院后短期内死亡的独立危险因素, 而且 MHR 与 D-二聚体水平呈正相关。

淋巴细胞/单核细胞比值 (LMR)、单核细胞/淋巴

细胞比值、单核细胞计数已用于 VTE 患者病死率的诊断和预后研究^[32]。ERTEM 等^[16]研究表明, 单核细胞计数超过 $0.5 \times 10^9 L^{-1}$ 与 VTE 显著相关, 且是 VTE 的独立预测因子 ($OR = 5.0, 95\%CI: 1.62 \sim 15.5, P = 0.005$)。LMR 是死亡的独立危险因素 ($HR = 0.211, P = 0.001$)。ROC 分析结果显示, LMR 截断值为 1.96, 灵敏度为 77%, 特异度为 79%, AUC 为 0.851 ($95\%CI: 0.802 \sim 0.900, P < 0.001$)。

4 SII 与 APE

SII 是一种反映机体免疫调节功能的指标, 既能评价个体免疫系统是否正常, 又可作为诊治疾病的客观依据。通过测量外周血淋巴细胞、中性粒细胞和血小板计数, 综合了三者, 最初用于癌症患者预后的评估, 近年来, 有研究发现, 其与急性冠状动脉综合征、急性缺血性脑卒中、血栓等血管性疾病患者的预后有关。但对 PE 的预测价值尚不明确。

GOK 等^[33]研究结果显示, 442 例 APE 患者 SII 水平升高, 并且从非大面积 APE 到大面积 APE 逐渐增加, 住院死亡患者也明显升高, 差异均有统计学意义 ($P < 0.001$); 多因素分析结果显示, SII 是大面积 APE 的独立预测因子 ($OR = 1.005, 95\%CI: 1.002 \sim 1.007, P < 0.001$), 最佳临界值为 1 161, 灵敏度为 91%, 特异度为 90%, AUC 为 0.957 ($95\%CI: 0.935 \sim 0.979$)。ZHANG 等^[34]在肺癌患者 SII 对 VTE 临床价值的研究中发现, 在 VTE 急性期、亚急性阶段和慢性阶段 SII 分别为 ($1 863.85 \pm 246.31$)、($1 209.11 \pm 124.27$)、(575.64 ± 58.38), 且差异有统计学意义 ($P < 0.005$); ROC 曲线和回归分析结果显示, SII 的 AUC 最大, 是 VTE 的独立危险因素, 其最佳截断值为 851.51 时, 意味着患者 $SII > 851.51$ 时发生 VTE 的风险更高。

5 小结与展望

APE 是临床常见的心血管疾病之一, 发病率仅次于冠心病, 临床表现不典型, 极易造成漏诊或误诊, 延误患者最佳治疗时间。因此, 探寻一种简单、经济、有效的评估方法, 对急性非高危 PE 患者进行预后风险评估具有重要临床意义。

目前, 有研究已证实了 NLR 在 APE 的诊断及预后中具有一定的价值, 有希望成为 PE 发病率和病死率预测指标, 已有研究将 D-二聚体与其他 PE 相关指标进行联合诊断, 如简化日内瓦评分、Daniel-心电图评分、动脉血氧分压等, 但缺少将 PE 患者与匹配的非 PE 患者进行比较的研究, NLR 能否成为替代诊断或联合诊断标准是未知的, 仍需在更多的临床实践中进行验证。SII 对 PE 或血栓相关其他疾病的临床价值还需进行更多的探究。PLR 也被证实对 VTE 具有一

定预测预后及诊断的价值,但能否作为 APE 的辅助诊断指标,其可靠性和稳定性尚需进一步研究确定。新型炎症指标能否成为临床早期辅助诊断 APE 的血液学指标,尚需进行更多的临床研究证实。

参考文献

- [1] GIRI J, SISTA A K, WEINBERG I, et al. Interventional therapies for acute pulmonary embolism: Current status and principles for the development of novel evidence: A scientific statement from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2019, 140(20): e774-e801.
- [2] 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)[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(4): 543-603.
- [3] CHEN J, LIN J, WU D, et al. Optimal mean arterial pressure within 24 hours of admission for patients with intermediate-risk and high-risk pulmonary embolism [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2020, 26: 1076029620933944.
- [4] TEPERMAN J, CARRUTHERS D, GUO Y, et al. Relationship between neutrophil-lymphocyte ratio and severity of lower extremity peripheral artery disease[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 228: 201-204.
- [5] KREMERS B, WUBBEKE L, MEES B, et al. Plasma biomarkers to predict cardiovascular outcome in patients with peripheral artery disease: A systematic review and meta-analysis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(9): 2018-2032.
- [6] FUCHS T A, BRILL A, DUERSCHMIED D, et al. Extracellular DNA traps promote thrombosis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(36): 15880-15885.
- [7] DIEM S, SCHMID S, KRAPF M, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio(NLR) and Platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) as prognostic markers in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with nivolumab [J]. *Lung Cancer*, 2017, 111: 176-181.
- [8] MANNARINO M R, BIANCONI V, GIGANTE B, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio is not related to carotid atherosclerosis progression and cardiovascular events in the primary prevention of cardiovascular disease: Results from the IMPROVE study [J]. *Biofactors*, 2022, 48(1): 100-110.
- [9] YUAN L, LI L, YU T, et al. The correlational study about neutrophil-to-lymphocyte ratio and exercise tolerance of chronic obstructive pulmonary disease patients[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2020, 99(33): e21550.
- [10] EFROS O, HALEVI T B, MEISEL E, et al. The prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients hospitalized with acute pulmonary embolism[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(18): 4058.
- [11] AKGÜLLÜ Ç, OMURLU I K, ERYLMAZ U, et al. Predictors of early death in patients with acute pulmonary embolism [J]. *Am J Emerg Med*, 2015, 33(2): 214-221.
- [12] KASAPOĞLU U S, YILDIZELI S O, ARIKAN H, et al. Comparison of neutrophil to lymphocyte ratio with other prognostic markers affecting 30 day mortality in acute pulmonary embolism[J]. *Tuberk toraks*, 2019, 67(3): 179-189.
- [13] DUMAN D, SONKAYA E, YILDIRIM E, et al. Association of inflammatory markers with mortality in patients hospitalized with non-massive pulmonary embolism[J]. *Turk Thorac J*, 2021, 22(1): 24-30.
- [14] KANTARCI OĞLU B, DARKI A, SIDDIQUE F, et al. Predictive role of blood cellular indices and their relationship with endogenous glycosaminoglycans as determinants of inflammatory biomarkers in pulmonary embolism[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2022, 28: 10760296221104801.
- [15] LIU C, ZHAN H L, HUANG Z H, et al. Prognostic role of the preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio and albumin for 30-day mortality in patients with postoperative acute pulmonary embolism[J]. *BMC Pulm Med*, 2020, 20(1): 180.
- [16] ERTEM A G, YAYLA C, ACAR B, et al. Relation between lymphocyte to monocyte ratio and short-term mortality in patients with acute pulmonary embolism [J]. *Clin Respir J*, 2018, 12(2): 580-586.

- [17] 陈安琪,高悦,吴云. 新型炎症指标对急性肺栓塞的诊断价值[J]. 临床肺科杂志,2023,28(4):579-584.
- [18] ATES H, ATES I, BOZKURT B, et al. What is the most reliable marker in the differential diagnosis of pulmonary embolism and community-acquired pneumonia? [J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2016, 27(3):252-258.
- [19] YANARTAS M, KALKAN M E, ARSLAN A, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio can predict postoperative mortality in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. Ann Thoracic Cardiovasc Surg, 2015, 21(3):229-235.
- [20] 刘洁香,胡蛟龙,李素颖,等. 外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值对急性胸痛患者中高危胸痛的诊断价值[J]. 中国临床医生杂志,2021,49(4):442-446.
- [21] YU C, CHEN M, CHEN Z, et al. Predictive and prognostic value of admission neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with CHD [J]. Herz, 2016, 41(7):605-613.
- [22] ZHANG S, DIAO J, QI C, et al. Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention: A meta-analysis [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2018, 18(1):75.
- [23] SBAROUNI E, GEORGIADOU P, ANALITIS A, et al. High neutrophil to lymphocyte ratio in type A acute aortic dissection facilitates diagnosis and predicts worse outcome [J]. Expert Rev Mol Diagn, 2015, 15(7):965-970.
- [24] HU J, CAI Z, ZHOU Y, et al. The association of neutrophil-lymphocyte ratio with venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2022, 28:10760296221130061.
- [25] FARAH R, NSEIR W, KAGANSKY D, et al. The role of neutrophil-lymphocyte ratio, and mean platelet volume in detecting patients with acute venous thromboembolism [J]. J Clin Lab Anal, 2020, 34(1):e23010.
- [26] 袁梦琪,李东富,杨慧君,等. NLR、PLR 和 LMR 与急性肺栓塞患者预后的相关性[J]. 河北医药, 2022, 44(3):362-365.
- [27] 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.
- [28] OZCAN C E H, CETIN M S, CANPOLAT U, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio as a novel marker of in-hospital and long-term adverse outcomes among patients with acute pulmonary embolism: A single center large-scale study [J]. Thromb Res, 2017, 150:33-40.
- [29] WANG Q, MA J, JIANG Z, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in acute pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis [J]. Int Angiol, 2018, 37(1):4-11.
- [30] PHAN T, BRAILOVSKY Y, FAREED J, et al. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios predict all-cause mortality in acute pulmonary embolism [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2020, 26:1076029619900549.
- [31] 陈佳龙,林晶,吴淡森,等. 单核细胞计数与高密度脂蛋白比值预测急性肺栓塞病情严重程度与院内病死率的研究[J]. 中国急救医学, 2020, 40(7):637-643.
- [32] XUE J, MA D, JIANG J, et al. Diagnostic and prognostic value of immune/inflammation biomarkers for venous thromboembolism: Is it reliable for clinical practice? [J]. J Inflamm Res, 2021, 14:5059-5077.
- [33] 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.
- [34] ZHANG L, LIU X, YANG R, et al. The diagnostic value of the systemic immune-inflammation index for venous thromboembolism in lung cancer patients: A retrospective study [J]. Mediators Inflamm, 2022, 2022:9215311.

(收稿日期:2023-07-18 修回日期:2023-11-21)