

导管碎栓联合溶栓治疗减轻急性肺动脉 栓塞患者氧化应激反应^{*}

冉继朋 刘子腾 张莎莎 张静波^{*}

保定市第一中心医院心脏血管外科,河北保定 071000

摘要 目的:探究导管碎栓联合溶栓治疗急性肺动脉栓塞(APE)患者的疗效及其对氧化应激反应的影响。方法:选取高危 APE 患者 186 例,采用随机抽签法分为传统溶栓组和导管溶栓组,每组 93 例。传统溶栓组采用尿激酶传统溶栓治疗,导管溶栓组采用猪尾导管联合溶栓治疗。观察 2 组患者血气、血流动力学、氧化应激反应指标、临床症状缓解时间及疗效。结果:治疗 14 d 后,导管溶栓组血流动力学、丙二醛(MDA)、平均肺动脉压、B 型脑钠肽(BNP)、肌钙蛋白 I(cTnI)水平低于传统溶栓组,右心房直径小于传统溶栓组,症状缓解时间明显短于传统溶栓组,血气指标、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-px)水平、治疗总有效率高于传统溶栓组($P < 0.05$)。结论:导管碎栓联合溶栓治疗可有效降低 APE 患者 MDA 水平,上调 SOD 及 GSH-px 水平,减轻机体氧化应激反应,有效缓解患者临床症状。

关键词 导管碎栓; 溶栓治疗; 急性肺动脉栓塞; 氧化应激反应

中图分类号 R543.2 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20230510

Catheter-directed thrombolysis combined with thrombolytic therapy alleviates oxidative stress in patients with acute pulmonary embolism RAN Ji-peng, LIU Zi-teng, ZHANG Sha-sha, ZHANG Jing-bo^{*}. Department of Cardiovascular Surgery, Baoding No. 1 Central Hospital, Hebei Baoding 071000, China

Corresponding author: ZHANG Jing-bo, E-mail: 13832276808@139.com

Abstract Objective: To investigate the effect of catheter-directed thrombolysis and thrombolysis in acute pulmonary embolism (APE) and on oxidative stress. Methods: A total of 186 high-risk patients with APE were selected and randomly divided into the traditional thrombolysis group and catheter-directed thrombolysis group, with 93 patients in each group. The traditional thrombolysis group received urokinase-based conventional thrombolysis treatment, and the catheter-directed thrombolysis group was treated with pigtail catheter and thrombolysis. Blood gas parameters, hemodynamics, oxidative stress response indexes, clinical symptom remission time and clinical efficacy were observed. Results: After 14 days of treatment, the catheter-directed thrombolysis group showed better hemodynamics, lower malondialdehyde, right atrial diameter, mean pulmonary artery pressure, BNP index, and cTnI index than those of traditional thrombolysis group ($P < 0.05$). Blood gas parameters, levels of superoxide dismutase and glutathione peroxidase in the catheter-directed thrombolysis group were higher, and the overall treatment was significantly efficient compared to those in the traditional thrombolysis group ($P < 0.05$). The remission time for symptoms in the catheter-directed thrombolysis group was significantly shorter than that in the conventional thrombolysis group ($P < 0.05$). Conclusion: Catheter-directed therapy combined with thrombolysis can effectively reduce malondialdehyde, increase the level of superoxidase dismutase and glutathione peroxidase, and decrease the body's oxidative stress response, thus effectively relieving clinical symptoms and improving the overall treatment efficiency.

Key words Catheter-directed thrombolysis; Thrombolytic therapy; Acute pulmonary embolism; Oxidative stress response

肺栓塞是指肺动脉主干或其分支受到外界、内界栓子堵塞,进而导致肺循环受阻的临床和病理生理综合征。急性肺动脉栓塞(acute pulmonary embolism, APE)常见的临床症状有突发呼吸困难、剧烈胸痛、咯血、发热甚至晕厥等^[1,2]。肺动脉急性大块

血栓栓塞会导致患者右心功能不全、血氧交换受阻甚至血流动力学不稳定、意识模糊,严重者甚至死亡^[3]。欧洲心脏病协会提出对于高危肺栓塞患者溶栓治疗为一线治疗,可改善患者休克或持续低血压的症状^[4]。有研究认为对高危 APE 患者采用导

^{*}基金项目:河北省保定市科学技术局项目(No:18ZF323)

^{*}通信作者:张静波, E-mail:13832276808@139.com, 河北省保定市莲池区长城北大街 320 号

管介入治疗效果会更加理想,但目前尚无定论^[5]。氧化应激反应是机体氧化与抗氧化作用失衡的一种状态,其中丙二醛(malondialdehyde,MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)为其常见指标。本研究主要分析导管碎栓联合溶栓治疗 APE 的效果及其对氧化应激反应的影响。

资料与方法

一般资料 选取 2018 年 8 月至 2019 年 12 月保定市第一中心医院心脏血管外科接诊的 APE 患者 186 例,采用随机抽签法分为传统溶栓组和导管溶栓组,每组 93 例。传统溶栓组男 46 例,女 47 例,年龄 22~74 岁,平均 (45.2 ± 2.8) 岁;导管溶栓组男 45 例,女 48 例,年龄 23~72 岁,平均 (43.2 ± 2.8) 岁。2 组患者年龄和性别比较,差异无统计学意义(P 均 >0.05),具有可比性。

纳入与排除标准 纳入标准:符合《急性肺动脉栓塞》^[6]诊断标准;经危险分层评估为高危肺栓塞者。排除标准:中枢神经系统损伤或肿瘤;妊娠或分娩后 1 周者;1 个月内消化道出血者;已知的出血高风险者;近 3 周内重大外伤、手术或头部损伤者;近期曾行心脏复苏者;难以控制的高血压;感染性心内膜炎;活动性溃疡;严重肝肾功能不全者;出血性卒中、6 个月内缺血性卒中者。2 组患者均随访 2 个月。本次研究所有患者及其家属均知情并签署同意书。

方法

治疗:2 组患者入院后均要求绝对卧床休息、减少心脏负荷及能量消耗,并根据患者病情变化适当给予镇静,止咳平喘以及维持水、电解质平衡等一般治疗。传统溶栓组采用传统溶栓治疗,尿激酶 2 万 U/kg+0.9% 氯化钠注射液静脉滴注,2 h 用完,是否再次用药则依据患者临床症状缓解程度及相关指标确定,同时给予皮下注射低分子肝素钙抗凝治疗(100AXaIU/kg,1 次/12 h)。导管溶栓组采用导管联合溶栓治疗,应用 Seldinger 技术穿刺健侧下肢股静脉,自穿刺鞘管造影,明确穿刺侧髂静脉有无血栓,充分肝素化后送 6F 猪尾导管至下腔静脉造影,明确下腔静脉有无血栓,猪尾导管配合泥鳅导丝于肺动脉主干造影,确认肺动脉血栓栓塞部位和程度,测肺主动脉压力。将猪尾导管远端置于肺动脉血栓处,泥鳅导丝配合猪尾导管旋转抽拉使栓子碎裂,碎栓结束后将导管留置于肺动脉主干或左/右肺动脉,自猪尾导管泵入尿激酶 5 万 U,2 h 用完,再复测主

肺动脉压和造影。撤回猪尾导管至下腔静脉,于肾静脉开口下方置入库克公司可回收式下腔静脉滤器,防止下肢深静脉血栓脱落导致新发肺动脉栓塞。溶栓后返回病房,继续 I 级护理,监测心率、血压、呼吸、血氧饱和度,并予以吸氧。观察穿刺点有无出血、牙龈出血、血尿、黑便、咳血等出血并发症。溶栓后第二天复查血常规、尿常规、凝血四项、血浆 D-二聚体、血气分析、心电图、胸部 X 线平片,出院前复查心脏彩超,肺动脉增强 CT。术后皮下注射低分子肝素钙(100AXaIU/kg,1 次/12h),加用华法林钠片抗凝治疗,起始剂量 3 mg,期间检测凝血酶原时间、国际标准化比值(international normalized ratio,INR),依据其结果调整华法林钠片用量,当 INR 调整至 2.0 左右时停止使用低分子钙,继续口服华法林钠片 6 个月以上。选择口服立伐沙班片者无需与低分子肝素钙桥接,停用低分子肝素钙时加用口服立伐沙班片抗凝治疗,15 mg,2 次/d,至术后 3 周,3 周后减量至 20 mg,1 次/d,口服 6 个月以上。2 组患者均以治疗 7 d 为 1 个疗程,持续治疗 2 个疗程。

观察指标:治疗前、治疗 14 d 后抽取患者清晨空腹肘部静脉血 4~5 mL,2 000 转/min 离心处理 5 min(离心半径为 13.5 cm),分离血浆,-20℃ 保存,待用;采用血液流变仪测定纤维蛋白原(FIB)的含量、血浆黏度水平;采用血气生化分析仪测定患者血氧分压(PO_2)、血氧饱和度(SaO_2)和二氧化碳分压(PCO_2)水平;采用酶联免疫吸附法检测患者氧化应激反应、B 型脑钠肽(B-type brain natriuretic peptide,BNP)、肌钙蛋白 I(cardiac troponin I,cTnI)指标,将提前稀释好的血浆标本 100 μ L 加入相应的微孔板反应孔中,第 1 孔只加样品稀释液为零孔,混合均匀,在 37℃ 下处理 90 min,甩去孔内液体,吸干水分;将提前制备的抗体滴加 0.1 mL/孔,在 37℃ 下处理 60 min,空白孔不加底物四甲基联苯胺(TMS);甩去孔内液体,加满 0.01 M PBS 缓冲液/孔,浸泡 1~2 min,甩去孔内液体,吸干水分,每孔中滴加 90 μ L TMS 反应,避光 20 min,再次滴加 90 μ L TMS 终止反应。在波长 450 nm 处分析 MDA、SOD、GSH-px、BNP、cTnI 五项内容。采用超声心动图(天津开发区圣鸿医疗器械有限公司生产,批准文号:津医械广审第 2018100271 号)检测患者右心房直径、平均肺动脉压。观察 2 组患者呼吸困难、胸痛、发热等症状缓解时间。

临床疗效评价^[7]:显效为呼吸困难等症状明显减轻,肺动脉增强 CT 或导管肺动脉造影显示缺损

肺段数减少 7~9 个或缺损肺面积减少 75%;有效为呼吸困难等症状略微减轻,肺动脉增强 CT 或导管肺动脉造影显示缺损肺段数减少 1~6 个或缺损肺面积缩小 50%;无效为呼吸困难等症状未得到缓解甚至加重,放射性核素肺通气灌注扫描、肺动脉增强 CT 或导管肺动脉造影显示缺损肺段数较之前增加。总有效率 = 显效率 + 有效率。

统计学分析 采用 SPSS 20.0 统计学软件,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,计数资料采用百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

血气指标 治疗前 2 组患者血气指标比较,差

异无统计学意义(P 均 > 0.05);治疗 14 d 后 2 组患者血气指标高于治疗前,且导管溶栓组高于传统溶栓组(P 均 < 0.05),见表 1。

血流动力学指标 治疗前 2 组患者血流动力学指标比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05);治疗 14 d 后 2 组患者 FIB、血浆黏度低于治疗前,且导管溶栓组低于传统溶栓组(P 均 < 0.05),见表 2。

右心房直径、平均肺动脉压、BNP、cTnI 指标 治疗前 2 组患者右心房直径、平均肺动脉压、BNP、cTnI 指标比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05);治疗 14 d 后以上各指标导管溶栓组显著低于传统溶栓组,见表 3。

临床症状缓解时间 治疗 14 d 后导管溶栓组症状缓解时间明显短于传统溶栓组(P 均 < 0.05),见表 4。

表 1 2 组患者血气指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例	PO ₂ (mmHg)		SaO ₂ (%)		PCO ₂ (mmHg)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
传统溶栓组	93	56.19 ± 15.36	68.68 ± 19.14 *	0.61 ± 0.11	0.71 ± 0.19 *	26.45 ± 8.12	30.07 ± 9.24 *
导管溶栓组	93	56.18 ± 15.32	79.66 ± 24.12 * [△]	0.62 ± 0.12	0.98 ± 0.23 * [△]	26.44 ± 8.11	41.63 ± 13.24 * [△]
t 值		0.004	3.439	0.592	8.728	0.008	6.905
P 值		0.996	0.001	0.554	0.001	0.993	0.001

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与传统溶栓组治疗后比较,[△] $P < 0.05$

表 2 2 组患者血流动力学指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例	FIB (g/L)		血浆黏度 (mPa/s)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
传统溶栓组	93	4.59 ± 1.12	3.29 ± 0.86 *	2.67 ± 0.74	2.01 ± 0.39 *
导管溶栓组	93	4.58 ± 1.11	2.46 ± 0.79 * [△]	2.66 ± 0.76	1.43 ± 0.32 * [△]
t 值		0.061	6.854	0.901	11.090
P 值		0.951	0.001	0.928	0.001

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与传统溶栓组治疗后比较,[△] $P < 0.05$

表 3 2 组患者右心房直径、平均肺动脉压、BNP、cTnI 指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例	右心房直径 (mm)		平均肺动脉压 (mmHg)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
传统溶栓组	93	43.56 ± 12.47	41.64 ± 11.06	43.25 ± 11.62	34.59 ± 10.27
导管溶栓组	93	43.55 ± 12.45	35.27 ± 8.06 * [△]	43.24 ± 11.59	21.64 ± 6.82 * [△]
t 值		0.005	4.489	0.006	10.130
P 值		0.996	0.001	0.995	0.001

组别	例	BNP (pg/mL)		cTnI (ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
传统溶栓组	93	785.62 ± 231.47	213.46 ± 64.08	2.13 ± 0.64	1.24 ± 0.37
导管溶栓组	93	785.61 ± 231.45	128.46 ± 42.97 * [△]	2.11 ± 0.63	0.35 ± 0.11 * [△]
t 值		0.001	10.620	0.215	22.240
P 值		1.000	0.001	0.830	0.001

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与传统溶栓组治疗后比较,[△] $P < 0.05$

表 4 2 组患者临床症状缓解时间比较(d, $\bar{x} \pm s$)

组别	例	呼吸困难	胸痛	发热
传统溶栓组	93	10.56 ± 1.12	12.65 ± 2.49	8.65 ± 1.54
导管溶栓组	93	8.64 ± 0.82	9.19 ± 2.84	6.49 ± 1.18
<i>t</i> 值		13.340	8.834	10.740
<i>P</i> 值		0.001	0.001	0.001

氧化应激反应因子 治疗前 2 组患者氧化应激反应指标比较,差异无统计学意义(*P* 均 > 0.05);治疗 14d 后导管溶栓组患者 MDA 水平低于传统溶栓组,SOD、GSH-px 水平高于传统溶栓组(*P* 均 < 0.05),见表 5。

临床疗效 传统溶栓组治疗总有效 79 例,导管溶栓组治疗总有效 90 例,导管溶栓组治疗总有效率高于传统溶栓组(96.77% vs 84.95%, $\chi^2 = 7.834, P < 0.05$)。

讨 论

APE 会导致肺动脉管腔受阻,血液流动的量减少或中断导致肺循环阻力增加,肺动脉压升高,心输出量减少,最终会出现充盈压上升、心房会发生扩大、右心室容量扩大、压力升高,体循环淤血、血压下降等现象^[8,9]。本研究中,APE 患者治疗后右心房直径、平均肺动脉压指标显著降低,在一定程度上降低患者肺循环阻力,改善肺功能。准确诊断和及时治疗可降低 70% 死亡率,对改善预后和提高存活率具有重要价值。若患者出现突发的呼吸困难、血压下降、晕厥等症状,要给予一定的重视。

有学者指出,高危 APE 患者即使存在相对甚至

绝对禁忌证也可使用溶栓治疗^[10]。冯海等^[11]指出对 60 岁以下 APE 患者实施溶栓治疗其病死率可降低至 16%。导管治疗包括标准猪尾导管分裂血栓、流变溶栓、血栓抽吸、旋转血栓抽吸术^[12]。导管治疗可与溶栓治疗结合也可单独使用,若使用导管治疗则可促进肺门外肺动脉再次畅通。有研究显示,导管治疗后肺动脉收缩压明显降低,动脉血氧明显升高,疗效显著^[13]。在本研究中,2 组患者血气指标均发生明显变化,其中 PO₂、SaO₂、PCO₂ 指标均高于治疗前,有助于缓解患者呼吸困难及胸痛等症状,改善右心功能。

MDA 为生物体内自由基在脂质作用下产生的氧化终产物,可使核酸、蛋白质等交联聚合,且具有细胞毒性。GSH-px 为机体内过氧化物分解酶,硒半胱氨酸是其中心活性物质,机体硒水平可通过硒半胱氨酸活力大小反映出来^[14,15]。硒是 GSH-Px 酶系组成部分之一,可催化 GSH 转变为氧化型谷胱甘肽,将体内有毒的过氧化物转化为无毒的羟基化合物,起到阻止过氧化物干扰及损害细胞膜的作用。SOD 则为体内一种抗氧化金属酶,作用是催化超氧阴离子自由基歧化生成氧和过氧化氢,可促进机体氧化与抗氧化达到平衡状态,在很多疾病的发生发展中有至关重要的作用^[16]。本研究中,治疗后 SOD、GSH-px 水平显著升高,MDA 水平降低,有效减轻机体氧化应激反应,患者组织细胞氧化功能恢复平衡,有效保证了细胞及组织免受损伤。

表 5 2 组患者氧化应激反应因子指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例	MDA (mmol/g)		SOD (U/mL)		GSH-px (mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
传统溶栓组	93	9.58 ± 2.76	7.64 ± 2.11	4.59 ± 1.07	5.29 ± 1.37	26.39 ± 5.75	35.17 ± 9.52
导管溶栓组	93	9.57 ± 2.74	5.67 ± 1.65 *	4.58 ± 1.09	6.94 ± 1.95 *	26.41 ± 5.71	42.67 ± 10.58 *
<i>t</i> 值		0.025	7.093	0.063	6.677	0.024	5.082
<i>P</i> 值		0.980	0.001	0.950	0.001	0.981	0.001

参 考 文 献

1 俞凤,吴晓飞.急性肺栓塞的诊断与处理[J].中华全科医学,2021,19(03):345-346.

2 曾艳红,刘海涛,郭志军,等.急性肺动脉栓塞患者心脏 CT 测量研究[J].中华急诊医学杂志,2019,28(2):236-240.

3 郭志军,刘海涛,曾艳红,等.急性肺动脉栓塞患者心脏形态学变化与 CT 栓塞指数相关性研究[J].实用放射学杂志,2018,34(9):1354-1358.

4 Howard L. Acute pulmonary embolism[J]. Clin Med (Lond),2019,19(3):243-247.

5 刘继纯,傅聪,谢向荣.高危急性肺栓塞患者的心电图表现分析

[J]. 中华全科医学,2020,18(9):1474-1476.

6 李雅敏,孟晶晶,齐玥,等.老年急性肺动脉栓塞残余血栓危险因素分析[J].中华老年心脑血管病杂志,2021,23(4):364-367.

7 白洁.低分子肝素联合华法林治疗急性肺栓塞患者的疗效及安全性评价[J].实用临床医药杂志,2020,24(12):45-47.

8 党永康,姜学超,杨柳,等.利伐沙班在急性肺动脉栓塞介入治疗中的应用[J].中华普通外科杂志,2018,33(10):853-856.

9 Konstantinides SV, Barco S. Systemic Thrombolytic Therapy for Acute Pulmonary Embolism: Who Is a Candidate? [J]. Semin Respir Crit Care Med,2017,38(1):56-65.

- myeloma; head-to-head comparison of currently available proteasome inhibitors [J]. *Cell Chem Biol*, 2019, 26(3):340-351.
- 9 Bachmann AS, Opoku-Ansah J, Ibarra-Rivera TR, et al. Syrbactin structural analog TIR-199 blocks proteasome activity and induces tumor cell death [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(16):8350-8362.
 - 10 Pierce MR, Robinson RM, Ibarra-Rivera TR, et al. Syrbactin proteasome inhibitor TIR-199 overcomes bortezomib chemoresistance and inhibits multiple myeloma tumor growth in vivo [J]. *Leuk Res*, 2020, 88:106271.
 - 11 Tandon V, Vala RM, Chen A, et al. Syrbactin-class dual constitutive- and immuno-proteasome inhibitor TIR-199 impedes myeloma-mediated bone degeneration in vivo [J]. *Biosci Rep*, 2022, 42(2):BSR20212721.
 - 12 Xie Y, Liu J, Jiang H, et al. Proteasome inhibitor induced SIRT1 deacetylates GLI2 to enhance hedgehog signaling activity and drug resistance in multiple myeloma [J]. *Oncogene*, 2020, 39(4):922-934.
 - 13 Ohguchi H, Hideshima T, Anderson KC. The biological significance of histone modifiers in multiple myeloma: clinical applications [J]. *Blood Cancer J*, 2018, 8:83.
 - 14 Muller S, Ledl A, Schmidt D. SUMO: a regulator of gene expression and genome integrity [J]. *Oncogene*, 2004, 23(11):1998-2008.
 - 15 Melchior F, Schergaut M, Pichler A. SUMO: ligases isopeptidases and nuclear pores [J]. *Trends Biochem Sci*, 2003, 28(11):612-618.
 - 16 Desterro JM, Rodriguez MS, Hay RT. SUMO-1 modification of I κ B α inhibits NF-kappaB activation [J]. *Mol Cell*, 1998, 2(2):233-239.
 - 17 Aillet F, Lopitz-Otsoa F, Egana I, et al. Heterologous SUMO-2/3-ubiquitin chains optimize I κ B α degradation and NF-kappaB activity [J]. *PLoS One*, 2012, 7(12):e51672.
 - 18 Xie H, Gu Y, Wang W, et al. Silencing of SENP2 in multiple myeloma induces bortezomib resistance by activating NF-kappa B through the modulation of I κ B α sumoylation [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):766.
 - 19 Ronca R, Ghedini GC, Maccarinelli F, et al. FGF trapping inhibits multiple myeloma growth through C-Myc degradation-induced mitochondrial oxidative stress [J]. *Cancer Res*, 2020, 80(11):2340-2354.
 - 20 Liu H, Ai J, Shen A, et al. C-Myc alteration determinesthe therapeutic response to FGFR inhibitors [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23:974-984.
 - 21 Nakagawa Y, Abe S, Kurata M, et al. IAP family protein expression correlates with poor outcome of multiple myeloma patients in association with chemotherapy-induced overexpression of multidrug resistance genes [J]. *Am J Hematol*, 2006, 81:824-831.
 - 22 Zhou L, Zhang Y, Leng Y, et al. The IAP antagonist birinapant potentiates bortezomib anti-myeloma activity in vitro and in vivo [J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1):25.
 - 23 Lernoux M, Schnekenburger M, Dicato M, et al. Susceptibility of multiple myeloma to B-cell lymphoma 2 family inhibitors [J]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 188:114526.
 - 24 Wei AH, Roberts AW, Spencer A, et al. Targeting MCL-1 in hematologic malignancies: Rational and progress [J]. *Blood Rev*, 2020, 44:100672.
 - 25 Slomp A, Peperzak V. Role and regulation of Pro-survival BCL-2 proteins in multiple myeloma [J]. *Front Oncol*, 2018, 8:533.
 - 26 Gong JN, Khong T, Segal D, et al. Hierarchy for targeting prosurvival BCL2 family proteins in multiple myeloma: pivotal role of MCL1 [J]. *Blood*, 2016, 128(14):1834-1844.
 - 27 Omar AO, Robert C, Weam E, et al. MCL-1 inhibition: managing malignancy in multiple myeloma [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:699629.
 - 28 Touzeau C, Maciag P, Amiot M, et al. Targeting Bcl-2 for the treatment of multiple myeloma [J]. *Leukemia*, 2018, 32(9):1899-907.
 - 29 Tron AE, Belmonte MA, Adam A, et al. Discovery of Mcl-1-specific inhibitor AZD5991 and preclinical activity in multiple myeloma and acute myeloid leukemia [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):5341.
 - 30 Kotschy A, Szlavik Z, Murray J, et al. The MCL1 inhibitor S63845 is tolerable and effective in diverse cancer models [J]. *Nature*, 2016, 538(7626):477-482.
 - 31 Shen X, Guo Y, Qi J, et al. Study on the association between miRNA-202 expression and drug sensitivity in multiple myeloma cells [J]. *Pathol Oncol Res*, 2016, 22(3):531-539.
 - 32 Yuan X, Ma R, Yang S, et al. miR-520g and miR-520h overcome bortezomib resistance in multiple myeloma via suppressing APE1 [J]. *Cell Cycle*, 2019, 18(14):1660-1669.
 - 33 龚辉. CD 方案治疗初治多发性骨髓瘤患者疗效观察及预后分析 [J]. *内科急危重症杂志*, 2019, 25(5):397-400.

(2022-07-21 收稿 2023-03-20 修回)

(上接第 405 页)

- 10 陈剑飞, 宋耀明, 晋军, 等. 经皮导管介入术治疗急性肺栓塞的初步探讨 [J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(12):972-975.
- 11 冯海, 陈学明, 张志文, 等. 选择性导管溶栓治疗急性大面积肺动脉血栓栓塞症 [J]. *心肺血管病杂志*, 2015, 34(12):894-898.
- 12 Kesselman A, Kuio WT. Catheter-Directed therapy for acute submassive pulmonary embolism: summary of current evidence and protocols [J]. *Tech Vasc Interv Radiol*, 2017, 20(3):193-196.
- 13 Righini M, Robert-Ebadi H. Diagnosis of acute pulmonary embolism [J]. *Hamostaseologie*, 2018, 38(1):11-21.
- 14 韩颖明. 血浆脑钠肽、肌钙蛋白 I 联合 D-二聚体检测在急性肺栓塞中的临床应用 [J]. *中华肺部疾病杂志 (电子版)*, 2018, 11(5):599-601.
- 15 杨帆, 张静华, 赵洛沙, 等. 心电图在急性肺动脉干及左右主肺动脉栓塞早期诊断中的价值 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2017, 26(7):790-794.
- 16 曾志鹏, 覃华, 黄焕军, 等. 重症急性胰腺炎合并急性肺栓塞的治疗策略 [J]. *内科急危重症杂志*, 2021, 27(1):68-70.

(2020-05-17 收稿 2023-06-13 修回)