

• 论 著 •

血清 sPD-L1、TRAIL 及 FGF-23 水平与急性肺栓塞危险分层和死亡的相关性

梁莉荣, 陈 钰, 肖成钦, 梁 勇, 黄一桂

海口市第三人民医院呼吸内科, 海南海口 571100

摘要:目的 探讨血清可溶性程序性死亡配体 1(sPD-L1)、肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体(TRAIL)及成纤维细胞生长因子 23(FGF-23)水平与急性肺栓塞(APE)患者危险分层和死亡的相关性。方法 选取 2022 年 1 月至 2024 年 1 月该院收治的 113 例 APE 患者作为 APE 组, 50 例体检健康者作为对照组。将 113 例 APE 患者进行危险分层, 分为高危组(39 例)、中危组(45 例)和低危组(29 例)。根据 APE 患者死亡情况, 分为存活组(83 例)和死亡组(30 例)。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 sPD-L1、TRAIL 及 FGF-23 水平。应用多元 Logistic 回归分析影响 APE 患者死亡的危险因素, 绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 sPD-L1、TRAIL 及 FGF-23 水平评估 APE 患者死亡的价值。采用 Pearson 相关分析 APE 患者血清 sPD-L1、TRAIL 及 FGF-23 水平与心功能指标的相关性。结果 APE 组血清 sPD-L1、TRAIL 及 FGF-23 水平均明显高于对照组($P < 0.001$)。死亡组血清 sPD-L1、TRAIL 及 FGF-23 水平均明显高于存活组($P < 0.001$)。高危组血清 sPD-L1、TRAIL 及 FGF-23 水平均明显高于中危组和低危组, 且中危组高于低危组, 差异有统计学意义($P < 0.001$)。多元 Logistic 回归分析显示, 心肌肌钙蛋白 I(cTnI)、B 型脑钠肽(BNP)、sPD-L1、TRAIL 及 FGF-23 水平升高均是影响 APE 患者死亡的危险因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示, sPD-L1、TRAIL 及 FGF-23 项联合评估 APE 患者死亡的曲线下面积(95%CI)最大, 为 0.924(95%CI: 0.861~0.986), 对应灵敏度为 96.8%, 特异度为 81.2%。相关性分析显示, APE 患者血清 sPD-L1、TRAIL 及 FGF-23 水平与 cTnI、BNP 均呈正相关($P < 0.001$)。结论 血清 sPD-L1、TRAIL 及 FGF-23 水平在 APE 患者中明显升高, 其高表达与高危分层和死亡有关, 3 项联合对 APE 患者死亡具有较好的评估价值。

关键词:急性肺栓塞; 可溶性程序性死亡配体 1; 肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体; 成纤维细胞生长因子 23; 危险分层; 死亡

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.02.011

中图法分类号:R446.1;R563.5

文章编号:1673-4130(2025)02-0186-05

文献标志码:A

Correlation between plasma sPD-L1, TRAIL and FGF-23 levels and risk stratification and mortality in acute pulmonary embolism

LIANG Lirong, CHEN Yu, XIAO Chengqin, LIANG Yong, HUANG Yigui

Department of Respiratory, Third People's Hospital of Haikou, Haikou, Hainan 571100, China

Abstract: Objective To investigate the correlation of serum levels of soluble programmed death ligand 1 (sPD-L1), tumor necrosis factor-associated apoptosis-inducing ligand (TRAIL) and fibroblast growth factor 23 (FGF-23) with risk stratification and death in patients with acute pulmonary embolism (APE). **Methods** A total of 113 patients with APE admitted to the hospital from January 2022 to January 2024 were selected as APE group, and 50 healthy subjects were selected as control group. The 113 patients with APE were divided into high risk group (39 cases), medium risk group (45 cases) and low risk group (29 cases) by risk stratification. According to the death of APE patients, they were divided into survival group (83 cases) and death group (30 cases). The levels of serum sPD-L1, TRAIL and FGF-23 were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Multiple Logistic regression was used to analyze the risk factors affecting death of APE patients. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the value of serum sPD-L1, TRAIL and FGF-23 levels in evaluating mortality in APE patients. Pearson correlation analysis was used to investigate the correlation between serum sPD-L1, TRAIL and FGF-23 levels and cardiac function indicators in APE patients.

Results The levels of serum sPD-L1, TRAIL and FGF-23 in the APE group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.001$). The serum sPD-L1, TRAIL and FGF-23 levels in the death group were significantly higher than those in the survival group ($P < 0.001$). The levels of serum sPD-L1, TRAIL and FGF-23 in the high-risk group were higher than those in the medium and low-risk groups, and the medium risk group was higher than the low-risk group, and the differences were statistically significant ($P < 0.001$). Multiple Logistic regression analysis showed that elevated levels of cardiac troponin I (cTnI), B type brain natriuretic peptide (BNP), sPD-L1, TRAIL and FGF-23 were risk factors for mortality in APE patients ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the combination of sPD-L1, TRAIL and FGF-23 had the largest area under curve for predicting death in APE patients, which was 0.924 (95%CI: 0.861–0.986), with a sensitivity of 96.8% and a specificity of 81.2%. Correlation analysis showed that the levels of serum sPD-L1, TRAIL and FGF-23 were positively correlated with cTnI and BNP in APE patients ($P < 0.001$). **Conclusion** The levels of serum sPD-L1, TRAIL and FGF-23 are significantly elevated in APE patients, and their high expression is associated with high-risk stratification and mortality. The combination of these three indexes has good evaluation value for APE patient mortality.

Key words: acute pulmonary embolism; soluble programmed death ligand 1; tumor necrosis factor related apoptosis inducing ligands; fibroblast growth factor 23; hazard stratification; death

急性肺栓塞(APE)是一种以肺循环和右心功能障碍为主要表现的急危重症,具有较高的发病率及死亡率,严重威胁患者生命^[1]。早期准确评估 APE 患者病情对指导治疗及改善预后至关重要。因此,寻找 APE 相关生物标志物是近年来的研究热点。可溶性程序性死亡配体 1(sPD-L1)是一种表达于抗原呈递细胞表面的协同抑制分子,参与机体的免疫功能和炎症反应,在呼吸道疾病中扮演重要角色^[2]。肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体(TRAIL)是肿瘤坏死因子配体超家族的新成员之一,参与机体免疫调节和肿瘤细胞增殖、凋亡、坏死,在肺部疾病中起着重要作用^[3]。成纤维细胞生长因子 23(FGF-23)是一种由成骨细胞和破骨细胞分泌合成的激素类物质,参与血管内皮细胞损伤和氧化应激反应,引发心肺循环功能障碍^[4]。然而,关于 sPD-L1、TRAIL 及 FGF-23 在 APE 患者中的应用价值尚不清楚。本研究通过检测 APE 患者血清 sPD-L1、TRAIL 及 FGF-23 水平,分析其在各危险分层中的表达,并探讨血清 sPD-L1、TRAIL 及 FGF-23 水平对 APE 患者死亡的评估价值,以期对 APE 的救治提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 1 月至 2024 年 1 月本院收治的 113 例 APE 患者作为 APE 组,男 67 例,女 46 例,年龄 42~78 岁,平均(60.93±9.37)岁。纳入标准:(1) APE 的诊断符合《2019 年欧洲心脏病学会<急性肺栓塞诊断和管理指南>解读》^[5]中相关标准;(2)临床资料完整,配合参与研究。排除标准:(1)既往肺栓塞史,近期进行抗凝或溶栓治疗;(2)合并其他心血管疾病、呼吸疾病、恶性肿瘤、免疫疾病及感染

性疾病。另选取同期 50 例体检健康者作为对照组,男 32 例,女 18 例,年龄 43~76 岁,平均(59.82±6.84)岁。本研究经本院伦理委员会批准,所有参与者均自愿参与,并签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 sPD-L1(货号:R00824)、TRAIL(货号:E00613)及 FGF-23(货号:J20715)酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒购自美国 Invitrogen 公司;DXI-800 化学发光免疫分析仪购自美国贝克曼库尔特公司,贝克曼 AU5800 生化分析仪购自美国贝克曼库尔特公司。

1.3 方法 收集两组临床资料,包括年龄、性别、体重指数、收缩压、舒张压、血常规指标、C 反应蛋白(CRP)、心肌肌钙蛋白 I(cTnI)、B 型脑钠肽(BNP)等指标。参考文献[6]中的 APE 危险分层指南进行危险分层,分为高危组(39 例)、中危组(45 例)、低危组(29 例)。根据 APE 患者入院 28 d 发生死亡情况,分为存活组(83 例)和死亡组(30 例)。采集 APE 患者入院当天和对照组体检时静脉血 3 mL,3 500 r/min 离心 10 min,分离血清置于-80 °C 冰箱中保存待测。采用 ELISA 测定血清 sPD-L1、TRAIL 及 FGF-23 水平,严格按试剂盒说明书操作。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计学软件进行数据统计分析,符合正态分布的数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用方差分析,进一步两两比较 SNK- q 检验。计数资料比较采用 χ^2 检验。应用多元 Logistic 回归分析影响 APE 患者死亡的危险因素,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 sPD-L1、TRAIL 及 FGF-23 水平对 APE 患者死亡的评估价值,采用 Pearson 相关进行相关性分析。

以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 APE 组和对照组临床资料比较 APE 组 CRP、cTnI、BNP、sPD-L1、TRAIL 及 FGF-23 水平均明显高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 APE 组和对照组临床资料比较 (n/n 或 $\bar{x} \pm s$)

项目	对照组 ($n=50$)	APE 组 ($n=113$)	χ^2/t	P
性别(男/女)	32/18	67/46	0.322	0.570
年龄(岁)	59.82±6.84	60.93±9.37	0.926	0.421
体重指数(kg/m ²)	23.37±2.16	23.26±2.24	0.813	0.480
收缩压(mmHg)	116.40±17.95	107.63±19.12	1.604	0.172
舒张压(mmHg)	78.15±7.83	69.50±8.06	1.962	0.110
白细胞计数($\times 10^9/L$)	6.35±1.83	8.17±2.64	1.705	0.161
血红蛋白(g/L)	131.70±15.80	124.60±19.20	1.138	0.365
血小板计数($\times 10^9/L$)	206.38±41.73	186.72±60.35	0.970	0.392
CRP(mg/L)	3.48±1.16	22.85±7.14	8.974	<0.001
cTnI(ng/mL)	0.03±0.01	0.67±0.18	12.728	<0.001
BNP(pg/mL)	25.36±6.92	1 308.15±224.37	17.613	<0.001
sPD-L1(ng/mL)	3.15±0.81	6.27±1.84	14.708	<0.001
TRAIL(pg/mL)	24.28±5.17	52.60±10.16	17.812	<0.001
FGF-23(ng/mL)	13.70±2.83	48.74±11.25	20.153	<0.001

2.2 APE 患者死亡组和存活组临床指标比较 死亡组 cTnI、BNP、sPD-L1、TRAIL 及 FGF-23 水平均明显高于存活组, 而死亡组收缩压和舒张压均明显低于存活组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 APE 患者死亡组和存活组临床指标比较 (n/n 或 $\bar{x} \pm s$)

项目	存活组 ($n=83$)	死亡组 ($n=30$)	χ^2/t	P
性别(男/女)	48/35	19/11	0.276	0.599
年龄(岁)	60.58±9.20	61.73±9.64	0.961	0.403
体重指数(kg/m ²)	23.12±2.18	23.48±2.40	0.837	0.472
收缩压(mmHg)	124.36±22.47	88.25±16.93	6.950	<0.001
舒张压(mmHg)	81.48±8.20	57.30±6.24	5.871	<0.001
白细胞计数($\times 10^9/L$)	7.15±2.14	9.51±3.16	1.824	0.140
血红蛋白(g/L)	128.62±20.73	120.73±18.15	1.639	0.168
血小板计数($\times 10^9/L$)	194.36±59.82	175.18±50.42	0.947	0.416
CRP(mg/L)	20.71±6.16	25.18±7.40	2.185	0.091
cTnI(ng/mL)	0.34±0.07	1.02±0.31	13.493	<0.001
BNP(pg/mL)	551.28±106.35	2 074.53±317.62	19.150	<0.001
sPD-L1(ng/mL)	4.38±1.25	8.20±2.46	17.630	<0.001
TRAIL(pg/mL)	33.62±7.90	72.15±16.37	20.714	<0.001
FGF-23(ng/mL)	23.14±6.35	74.91±17.28	24.162	<0.001

2.3 不同危险分层组血清 sPD-L1、TRAIL 及 FGF-23 水平比较 高危组和中危组 sPD-L1、TRAIL 及 FGF-23 水平均明显高于低危组, 且高危组 sPD-L1、TRAIL 及 FGF-23 水平高于中危组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 不同危险分层组血清 sPD-L1、TRAIL 及 FGF-23 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	sPD-L1 (ng/mL)	TRAIL (pg/mL)	FGF-23 (ng/mL)
低危组	29	4.02±1.06	29.40±7.13	20.85±6.12
中危组	45	6.38±1.91 ^a	56.17±12.60 ^a	51.24±13.61 ^a
高危组	39	8.10±2.37 ^{ab}	68.42±16.19 ^{ab}	72.80±16.84 ^{ab}
F		14.612	18.527	22.483
P		<0.001	<0.001	<0.001

注: 与低危组比较, ^a $P < 0.05$; 与中危组比较, ^b $P < 0.05$ 。

2.4 多元 Logistic 回归分析影响 APE 患者死亡的危险因素 以 APE 患者是否发生死亡为因变量, 将所有影响因素为自变量进行多元 Logistic 回归分析, 结果显示, cTnI ($OR = 2.108, 95\% CI: 1.651 \sim 4.738$)、BNP ($OR = 3.362, 95\% CI: 2.548 \sim 10.270$)、sPD-L1 ($OR = 1.916, 95\% CI: 1.470 \sim 3.982$)、TRAIL ($OR = 2.475, 95\% CI: 1.895 \sim 6.873$) 及 FGF-23 ($OR = 3.510, 95\% CI: 2.904 \sim 12.531$) 水平升高均是影响 APE 患者死亡的危险因素 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 多元 Logistic 回归分析影响 APE 患者死亡的危险因素

因素	β	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	P
收缩压	0.274	0.230	1.427	1.285(0.794~1.483)	0.180
舒张压	0.305	0.277	1.216	1.307(0.826~1.627)	0.215
cTnI	0.694	0.314	4.892	2.108(1.651~4.738)	0.016
BNP	1.207	0.317	14.527	3.362(2.548~10.270)	<0.001
sPD-L1	0.643	0.291	8.615	1.916(1.470~3.982)	<0.001
TRAIL	0.894	0.265	11.307	2.475(1.895~6.873)	<0.001
FGF-23	1.240	0.298	17.216	3.510(2.904~12.531)	<0.001

2.5 血清 sPD-L1、TRAIL 及 FGF-23 水平对 APE 患者死亡的评估价值 血清 FGF-23 水平 ≥ 55.27 ng/mL 评估 APE 患者死亡的特异度最高(86.4%), 3 项联合评估 APE 患者死亡的曲线下面积(AUC)最大, 为 0.924, 对应灵敏度和特异度分别为 96.8% 和 81.2%。见表 5。

2.6 血清 sPD-L1、TRAIL 及 FGF-23 水平与 APE 患者心功能指标的相关性 Pearson 相关分析显示, APE 患者血清 sPD-L1、TRAIL 及 FGF-23 水平与

cTnI、BNP 均呈正相关($P < 0.05$)。见表 6。

表 5 血清 sPD-L1、TRAIL 及 FGF-23 水平对 APE 患者死亡的评估价值

项目	截断值	AUC(95%CI)	灵敏度 (%)	特异度 (%)	阳性预计值 (%)	阴性预计值 (%)	约登指数
sPD-L1	6.42 ng/mL	0.791(0.731~0.855)	80.2	73.4	86.3	60.2	0.536
TRAIL	59.83 pg/mL	0.826(0.768~0.885)	84.1	77.3	89.5	64.8	0.614
FGF-23	55.27 ng/mL	0.865(0.804~0.927)	83.0	86.4	93.7	66.3	0.694
3 项联合	—	0.924(0.861~0.986)	96.8	81.2	91.6	92.4	0.780

注：—表示无此项。

表 6 血清 sPD-L1、TRAIL 及 FGF-23 水平与 APE 患者心功能指标的相关性

指标	sPD-L1		TRAIL		FGF-23	
	r	P	r	P	r	P
收缩压	0.105	0.214	0.139	0.195	0.171	0.166
舒张压	0.081	0.230	0.115	0.206	0.184	0.158
CRP	0.128	0.201	0.194	0.150	0.295	0.084
cTnI	0.597	<0.001	0.628	<0.001	0.703	<0.001
BNP	0.624	<0.001	0.690	<0.001	0.751	<0.001
TRAIL	0.748	<0.001	—	—	0.826	<0.001
FGF-23	0.771	<0.001	—	—	—	—

注：—表示无数据。

3 讨论

APE 是临床常见的危重症,其漏诊率、误诊率及病死率较高。早期对 APE 患者进行准确的危险分层,并采取针对性治疗方案,对稳定患者血流动力学及恢复肺血流有重要帮助。近年来,随着医学水平不断发展,APE 救治成功率有所提高,但临床上仍然缺乏判断 APE 危险分层及预后的可靠指标。sPD-L1 是一种调节 T 细胞的免疫因子,表达在各种细胞膜表面,通过抑制免疫细胞活化,逃避了免疫系统监视,进而增强肿瘤细胞的生长、侵袭及转移,在评估肺癌的进展、预后和疗效中发挥重要作用^[7-8]。REN 等^[9]研究发现,sPD-L1 通过介导多种免疫细胞调节炎症反应,与气道炎症性疾病密切相关。TRAIL 是一种 II 型跨膜蛋白,参与调控细胞程序性细胞死亡、血管重塑及血栓形成等过程,在肺血管疾病中发挥一定作用^[10]。ENGEL 等^[11]研究认为,TRAIL 可通过刺激血管内皮细胞的增殖、迁移和肺血管形成,参与肺动脉高压进展,可能是评价肺动脉高压严重程度的生物标志物。FGF-23 是血管生长因子家族重要成员之一,主要在成骨细胞中产生,通过促进炎症反应及粥样斑块形成,参与心血管疾病的发生发展^[12-13]。MIRI 等^[14]研究表明,FGF-23 作为一种血管生物标志物,参与血管生成、代谢调控及氧化应激,诱导血管内

皮功能障碍,促进肺动脉高压的形成和发展。

本研究显示,APE 组血清 sPD-L1、TRAIL 及 FGF-23 水平均明显高于对照组,提示 sPD-L1、TRAIL 及 FGF-23 高表达可能参与 APE 的发病过程。KELLAND 等^[15]研究认为,TRAIL 与心血管疾病的发病和进展有关,可为心血管疾病的诊断、预后和治疗提供新的途径。本研究死亡组血清 sPD-L1、TRAIL 及 FGF-23 水平均明显高于存活组,且 APE 患者危险分层越高,血清 sPD-L1、TRAIL 及 FGF-23 水平越高。说明 sPD-L1、TRAIL 及 FGF-23 高表达与高危分层和预后有关,其可能促进病情恶化,在 APE 进展过程中发挥作用。这可能是 sPD-L1、TRAIL 及 FGF-23 高表达促进炎症反应,加剧了血管内皮功能损伤、肺循环障碍及血栓形成,从而加速了疾病进程。贺新伟等^[16]研究发现,血清 sPD-L1 水平升高与肺炎患者严重程度及预后不良有关,是患者死亡风险的独立影响因素。

APE 发生发展与血栓子形成、肺循环和右心功能障碍密切相关。cTnI 及 BNP 作为临床上常用的心血管指标,可反映心功能损伤程度和血流动力学状况,其水平在死亡患者中明显升高,是影响 APE 患者死亡的危险因素。这主要是 cTnI 及 BNP 与血流动力学、右心室功能损伤程度及心力衰竭有关,其水平升高的患者血栓栓塞和心肌损伤较重,死亡风险较大。以往的研究也发现,死亡组 cTnI 及 BNP 水平明显高于存活组,与 APE 严重程度及进展有关,对 APE 的危险分层及预后评估有一定的参考价值^[17]。此外,血清 sPD-L1、TRAIL 及 FGF-23 水平与 cTnI 及 BNP 均呈正相关,提示 sPD-L1、TRAIL 及 FGF-23 水平变化与 APE 患者心功能障碍、血管内皮损伤及血栓形成有关。本研究血清 sPD-L1、TRAIL 及 FGF-23 水平升高是影响 APE 患者死亡的重要因素;一方面,sPD-L1 及 TRAIL 水平升高可促进血管内皮细胞增殖、迁移和肺血管形成,导致血管内皮细胞功能障碍和肺动脉血管增生,对肺功能障碍和右心衰竭造成

一定影响^[18];另一方面,FGF-23 作为一种调节因子,可通过参与血管炎症反应、氧化应激,促进血管内皮功能障碍及血栓形成,进而导致心脏负荷和肺血管阻力增加,加剧了肺血管堵塞过程^[19]。本研究显示,sPD-L1、TRAIL 及 FGF-23 项联合评估 APE 患者死亡的 AUC 最大,其灵敏度较高。相关分析也显示,sPD-L1、TRAIL 及 FGF-23 三者之间均呈正相关,提示 sPD-L1、TRAIL 及 FGF-23 对 APE 患者预后评估均具有一定价值,3 项联合检测有助于提高预测效能,能全面评估 APE 患者的死亡。WIDMANN 等^[20]研究发现,与对照组相比,肺动脉高压患者 FGF-23 水平明显升高,与肺血管阻力及右心室衰竭相关,可作为肺动脉高压右心室功能障碍的生物标志物。

综上所述,血清 sPD-L1、TRAIL 及 FGF-23 水平在 APE 患者中明显升高,其高表达与高危分层和死亡有关,是影响 APE 患者死亡的危险因素,3 项联合对 APE 患者死亡具有较好的评估价值,为临床治疗提供了可靠参考。但本研究纳入的样本量较小,且未能进行动态分析,结果可能存在一定偏差,今后仍需前瞻性、多中心、大样本的队列研究进一步验证。

参考文献

[1] SULLIVAN A E, BARBERY C E, HOLDER T, et al. Association of race and in-hospital outcomes following acute pulmonary embolism: a retrospective cohort study [J]. *Clin Cardiol*, 2023, 46(7): 768-776.

[2] ROKSANDIC MILENKOVIC M, KLISIC A, CERIMAN V, et al. Oxidative stress and inflammation parameters-novel biomarkers for idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2022, 26(3): 927-934.

[3] HUA D X, MA K S, CHENG J Y, et al. Serum TRAIL predicts severity and prognosis in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort study [J]. *Intern Emerg Med*, 2022, 17(8): 2279-2290.

[4] CASSELBRANT A, FEDOROWSKI A, FRANTZ S, et al. Common physiologic and proteomic biomarkers in pulmonary and coronary artery disease [J]. *PLoS One*, 2022, 17(3): e0264376.

[5] 柳志红. 2019 欧洲心脏病学会《急性肺栓塞诊断和治疗指南》解读 [J]. *中国循环杂志*, 2019, 34(12): 1155-1157.

[6] 汪钰滨, 冯银合, 谢伶俐, 等. 急性肺栓塞危险分层及预后评估研究进展 [J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2022, 21(11): 827-831.

[7] BRUN S S, HANSEN T F, WEN S W C, et al. Soluble programmed death ligand 1 as prognostic biomarker in non-small cell lung cancer patients receiving nivolumab, pembrolizumab or atezolizumab therapy [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 8993.

[8] TERAMOTO K, IGARASHI T, KATAOKA Y, et al. Prognostic impact of soluble PD-L1 derived from tumor-associated macrophages in non-small-cell lung cancer [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2023, 72(11): 3755-3764.

[9] REN Y Y, DONG H T, LIAO J Y, et al. The expression and function of programmed death-ligand 1 and related cytokines in neutrophilic asthma [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(23): 1727.

[10] KAKAREKO K, RYDZEWSKA-ROSOŁOWSKA A, ZBROCH E, et al. TRAIL and cardiovascular disease-a risk factor or risk marker: a systematic review [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(6): 1252.

[11] ENGEL SÄLLBERG A, HELLEBERG S, AHMED S, et al. Plasma tumour necrosis factor-alpha-related proteins in prognosis of heart failure with pulmonary hypertension [J]. *ESC Heart Fail*, 2023, 10(6): 3582-3591.

[12] 王艺凯, 李世杰, 丁贝贝, 等. 冠心病患者血清 FGF23 水平与血管内皮功能和冠状动脉病变程度相关性分析 [J]. *江苏医药*, 2022, 48(1): 6-10.

[13] DONOVAN K, HERRINGTON W G, PARÉ G, et al. Fibroblast growth factor-23 and risk of cardiovascular diseases: a mendelian randomization study [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2023, 18(1): 17-27.

[14] MIRI M, AHMADI M, HATAMI M. Correlation between fibroblast growth factor-23 and pulmonary arterial hypertension in hemodialysis patients [J]. *Iran J Kidney Dis*, 2021, 15(4): 300-305.

[15] KELLAND E, PATIL M S, PATEL S, et al. The prognostic, diagnostic, and therapeutic potential of TRAIL signalling in cardiovascular diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(7): 6725.

[16] 贺新伟, 骆琼珍, 赵丽丽, 等. 成人社区获得性肺炎患者血清可溶性程序性死亡受体配体-1 的表达及意义 [J]. *中华内科杂志*, 2021, 60(3): 243-246.

[17] 庞颖颖, 刘海涛. 生物标志物与急性肺栓塞危险分层及预后的关联性研究 [J]. *中华全科医学*, 2022, 20(2): 199-201.

[18] LI S, YI L, WEI X, et al. Soluble programmed cell death-ligand 1 as a new potential biomarker associated with acute coronary syndrome [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 971414.

[19] 朱星宇, 李东泽. 成纤维细胞生长因子 23 在心血管疾病中的研究进展 [J]. *中国循环杂志*, 2018, 33(10): 1038-1040.

[20] WIDMANN L, KERANOV S, JAFARI L, et al. Fibroblast growth factor 23 as a biomarker of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension [J]. *Clin Res Cardiol*, 2023, 112(10): 1382-1393.