

急性主动脉夹层生物诊断标志物的研究进展

思 艺^{1,2}, 李俊杰², 段维勋³, 王倩梅², 闫 莎⁴, 杨 晨³, 伊职职¹, 赵霄君^{1,2}, 冯传杰^{1*}

¹延安大学第一附属医院急诊科, 陕西 延安

²空军军医大学附属第一医院急诊科, 陕西 西安

³空军军医大学附属第一医院心外科, 陕西 西安

⁴延安大学第一附属医院眼科, 陕西 延安

收稿日期: 2023年1月1日; 录用日期: 2023年1月25日; 发布日期: 2023年2月3日

摘 要

急性主动脉夹层是严重心血管急症, 具有较高的发病率和死亡率, 然而临床表现的主要症状是胸背痛, 因此难与其他突发的严重胸背痛疾病鉴别, 而生存率与及时诊断和精准的管理直接相关, 目前对该病的诊断主要依赖于各种成像技术, 相对耗时且有诸多局限性。生物标志物的应用为新的诊断技术提供了新方向, 现已发现多种主动脉夹层诊断潜在的标志物, 本文根据国内外相关研究对主动脉夹层生物学诊断标志物的应用及进展进行综述。

关键词

急性主动脉夹层, 生物标志物, 诊断

Research Progress of Biomarkers for Acute Aortic Dissection

Yi Si^{1,2}, Junjie Li², Weixun Duan³, Qianmei Wang², Sha Yan⁴, Chen Yang³, Zhizhi Yi¹, Xiaojun Zhao^{1,2}, Chuanjie Feng^{1*}

¹Department of Emergency, The First Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Department of Emergency, The First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an Shaanxi

³Department of Cardiovascular Surgery, The First Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an Shaanxi

⁴Department of Ophthalmology, The First Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Jan. 1st, 2023; accepted: Jan. 25th, 2023; published: Feb. 3rd, 2023

Abstract

Acute aortic dissection is a serious cardiovascular emergency with a high incidence rate and mor-
*通讯作者。

文章引用: 思艺, 李俊杰, 段维勋, 王倩梅, 闫莎, 杨晨, 伊职职, 赵霄君, 冯传杰. 急性主动脉夹层生物诊断标志物的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(2): 1191-1197. DOI: 10.12677/acm.2023.132164

tality. However, the main symptom of clinical manifestation is chest and back pain, so it is difficult to distinguish it from other sudden severe chest and back pain diseases. The survival rate is directly related to timely diagnosis and accurate management. At present, the diagnosis of this disease mainly depends on various imaging technologies, which is relatively time-consuming and has many limitations. The application of biomarkers provides a new direction for new diagnostic techniques. A variety of potential biomarkers have been found for the diagnosis of aortic dissection. This article reviews the application and progress of biomarkers for the diagnosis of aortic dissection based on relevant research at home and abroad.

Keywords

Acute Aortic Dissection, Biomarkers, Diagnosis

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

急性主动脉夹层(acute aortic dissection, AAD)是由于各种原因导致的主动脉内膜、中膜撕裂, 主动脉内膜与中膜分离, 血液流入, 致使主动脉腔被分隔为真腔和假腔, 发病时间在两周以内者。具有较高的发病率和死亡率, 未及时治疗的患者, 24 h 内病死率每小时增加 1%~2% [1]。误诊和漏诊率可达 31.8% [2]。AAD 的主要症状是胸背痛, 缺乏特异性且易被神经系统等并发症掩盖, 因此应与其他突发的严重胸背痛疾病, 特别是急性心肌梗死、肺栓塞相鉴别[3] [4]。由于这些疾病均为急重症, 治疗方法完全不同, 甚至相反, 例如当 AAD 被误诊为急性心肌梗死时, 不当使用抗血小板治疗可能会增加进一步撕裂甚至导致主动脉的破裂。所以早期准确诊断对于患者的临床干预和紧急救治是至关重要的。

2014 年欧洲心脏协会关于主动脉夹层诊断和治疗的指南, 影像仍然是诊断和鉴别诊断的主要方法。然而, 高达 30%至 40%的患者在尸检前仍未得到诊断[5]。此外, 主动脉 CT 血管造影作为诊断 AAD 的金标准, 存在辐射、造影剂过敏、肾功能损伤等风险, 经胸或经食道超声、核磁共振成像等影像检查方法费时费力, 在检查过程中存在各种风险。而血清学标志物检测则更简便、迅速、经济、安全, 是加速 AAD 诊断的关键[6]。然而, 尚没有广泛可用的高敏感性和特异性的 AAD 生物标志物。目前对 AAD 标志物的研究主要包括细胞外基质、基质降解酶、与血栓形成相关的蛋白质、脂质和炎症标志物等。故本文将通过与相似症状的鉴别, 结合临床症状及量表等就目前国内外 AAD 的生物学标志物进展进行综述。

2. 相似症状的鉴别

目前关于主动脉夹层相似的症状主要是胸背痛, 研究的主要疾病包括冠心病、心肌梗死、肺栓塞等, 相关循环生物标志物的研究主要是铁、D-二聚体、黏着斑蛋白、中性粒细胞外诱捕网、溶血磷脂酸等。现就目前的研究进展进行综述。

2.1. 铁

铁是所有生物中的重要元素, 作为人体必需的微量元素之一, 长期以来受到广泛关注, 几乎参与所有的代谢反应, 微量元素在体内通常比较稳定, 但其含量的变化可能会导致疾病的发生, 经常用于诊断。Lu P 等[7]对 521 例以胸背痛为主要症状的夹层、冠心病和其他心血管疾病患者的研究发现, 血清铁、低

密度脂蛋白、尿酸、转铁蛋白、高密度脂蛋白、肾小球滤过率等 6 项血清标志物可作为鉴别诊断夹层和冠心病新的综合指标, 敏感性为 0.954, 特异性为 0.905。在胸痛 72 小时内的患者尤其适用, 但症状出现 72 小时后, 该模型的诊断能力略有下降, 但特异性仍令人满意。

2.2. D-二聚体

D-二聚体是 2014 年欧洲指南(IIa 推荐)中唯一的诊断标记物, 是血栓的降解产物, 其升高提示凝血和纤溶系统的激活。在 AAD 中, 血流通过内膜撕裂进入主动脉中层, 激活凝血系统, 在假腔内血栓形成, 随后纤维蛋白降解并释放 D-二聚体进入血液循环。通过对胸背痛发病时间 6 小时以内疑诊主动脉夹层患者的研究[8]发现, 以 D-二聚体等于 1.505mg/L 为标准, 即 D 二聚体水平高于参考值 3.01 倍时, D-二聚体诊断主动脉夹层的阴性预测值达到 93.6%, 阳性预测值达到 80.4%, 正确率达 87.0%, 其灵敏度为 92.5%, 特异性为 83.0%, 尤登指数为 75.5%。此外, 同年该指南再次明确主动脉夹层风险评分(aortic dissection detection risk score, ADD-RS)对主动脉夹层具有诊断意义, 尤其对于低评分的患者[3]。Long D 等[9]研究表明 D-二聚体阴性和 ADD-RS < 1 的组合对急性主动脉综合征的敏感性分别为 99.9% 和 100%, 足以排除夹层患者。但即使有了这些发现, 在决定是否对 AAD 进行诊断时, 也必须将临床判断置于实验室测试或评分系统之上。

2.3. 黏着斑蛋白(Vinculin)

黏着斑蛋白是一种细胞骨架蛋白兼粘着斑组成蛋白, 主要分布于细胞连接处及细胞外基质粘着斑部位。它在 AAD 中过表达, 可能有助于血管平滑肌细胞的异常迁移、黏附和增殖, 使其从收缩表型转变为合成表型。合成血管平滑肌细胞可以分泌增加的 MMPs, 导致 MMPs 和 TIMPs 的失衡, 最终导致主动脉壁弹性蛋白的蛋白分解。Wang H 等[4]对 30 例 AAD、急性心肌梗死和健康者的研究发现, AAD 患者黏着斑蛋白水平(15.8 ng/ml, IQR: 9.3~19.9 ng/ml)显著高于急性心肌梗死患者(8.6 ng/ml, IQR: 5.3~11.4 ng/ml)和健康对照组(5.3 ng/ml, IQR: 2.87.6 ng/ml), $P < 0.05$ 。与急性心肌梗死相比, AAD 早期黏着斑蛋白维持在较高水平至 48 h。此外, 与传统的绝对同位素标记相比, 这种无标记蛋白质组学不依赖于所有样本的同位素标记和混合, 可以准确地反映个体差异, 并在含有多个数量级丰度蛋白的血清中识别更多低丰度蛋白[4] [10]。所以, 黏着斑蛋白可能在 AAD 的早期诊断中起作用。

2.4. 中性粒细胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs)

中性粒细胞外诱捕网是细胞外中性粒细胞衍生的网状结构, 包含组蛋白和中性粒细胞颗粒蛋白的 DNA 骨架。近年来, NETs 与许多心血管疾病有牵连。Yang S 等[11]评估了 NETs 的三种不同标记即 cfDNA (无细胞 DNA)、核小体和 CitH3 (组蛋白 3 的瓜氨酸化), 对 96 例 AAD 患者, 249 例因急性心肌梗死、肺栓塞、壁内血肿、心绞痛等原因引起的胸痛患者和 80 例健康对照组的研究表明, AAD 有较好的诊断价值, 在鉴别急诊科其他原因所致胸痛方面优于 D-二聚体。此外, 3 种网络标志物均在发病后 12~24 小时内达到高峰。但该研究是一项单中心、样本量相对较少的描述性研究。因此, NETs 在临床上的应用还需要进一步探索。

2.5. 溶血磷脂酸(lysophosphatidic acids, LPA)

溶血磷脂酸是迄今发现的一种最小、结构最简单的磷脂, 它是真核细胞磷脂生物合成早期阶段的关键性前体, 是凝血级联激活和心血管损伤的早期分子标志物。以往的研究表明, 溶血磷脂酰胆碱也参与了动脉瘤的形成, 并在 AAD 中被水解生成 LPA [12]。Pan X 等[13]测定 174 例疑似 AAD 胸痛患者和 30 例健康受试者的 LPA 浓度发现, 在发病 48 小时内, LPA 升高的幅度可以区分 AAD 患者与急性心肌

梗死、肺栓塞患者和健康人。LPA 水平在发病后 12 h 达高峰, 12~48 h 后逐渐下降。LPA 的诊断阈值为 298.98 mg/dl, 灵敏度为 0.81, 特异度为 0.77, 阴性预测值为 0.85, 诊断效能优于 D-二聚体。但目前尚不清楚 AAD 患者 LPA 水平与时间变化的关系, 且 LPA < 300 mg/dl 很难排除 AAD, 其他疾病(卵巢癌)也会增加 LPA 水平。因此, LPA 的诊断价值还需进一步研究。

2.6. 血清淀粉样蛋白 A (serum amyloid A, SAA)和 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)

SAA 是高密度脂蛋白的特异性载脂蛋白, 能够将高密度脂蛋白从保护性脂蛋白转化为促动脉粥样硬化脂蛋白, 从而导致心血管结局的恶化。CRP 是指在机体受到感染或组织损伤时血浆中一些急剧上升的蛋白质, 在广泛心肌梗死、不稳定心绞痛和动脉栓塞中明显升高。研究[14]通过检测 AAD、急性冠脉综合征患者等的血浆发现, AAD 患者 SAA 和 CRP 水平[(165.7 ± 7.4) mg/L、(76.0 ± 4.0) mg/L]明显高于健康对照组[(6.5 ± 0.4) mg/L、(3.9 ± 0.2) mg/L]和疾病对照组[(27.2 ± 1.3) mg/L、(9.4 ± 3.2) mg/L]。诊断 AAD 疾病的 ROC 曲线的 AUC 分别为 0.997 和 0.998, 最佳临界值为 175.17 mg/L 和 72.96 mg/L。所以, SAA 联合 CRP 有望作为辅助诊断 AAD 的实验室检测指标。

3. AAD 相关的其他生物标志物

3.1. 蛋白类

3.1.1. 血小板反应蛋白解整合素金属肽酶-5

(a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin motifs 5, ADAMTS-5)

ADAMTS-5 是一种分泌型蛋白水解酶, 参与多种病理生理过程, 如骨关节炎、椎间盘退变、癌症和血管生成等, 通过降解蛋白多聚糖参与细胞外基质重塑。Zeng T 等[15]研究发现, AAD 患者主动脉中 ADAMTS-5 的表达明显降低, 且血管内皮细胞是其来源。此外, 血管平滑肌细胞中 ADAMTS-5 的减少和金属蛋白酶-2 和金属蛋白酶-9 的增加加速了细胞外基质的重塑, 从而促进了中层变性和 AAD 的发生。因此, ADAMTS-5 有望成为 AAD 的一种新的潜在生物标志物。

3.1.2. 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)

MMPs 是一组以 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 为底物的酶类, 在细胞外基质的合成和降解中起关键作用, 几乎能降解细胞外基质中的各种蛋白成分。一项荟萃分析的研究[16]通过提取 458 名 AAD 患者和 711 名对照者基质金属蛋白酶水平的标准化平均差发现, 高水平的 MMP-9 与 AAD 有关(9 篇, SMD = 1.54, $P < 0.001$), 而 MMP8、MMP12 可能与 AAD 有关。此外, Zeng T 等[17]对凝血酶敏感蛋白-1 与 AAD 的研究表明 AAD 患者凝血酶敏感蛋白-1、IL-6、MMP2、MMP9 水平均高于非 AD 患者, 且血浆 IL-6、MMP2、MMP9 水平与凝血酶敏感蛋白-1 水平呈正相关。

3.1.3. 平滑肌 22 α (smooth muscle 22 α , SM22 α)

SM22 α 是一种肌动蛋白相关蛋白, 在血管平滑肌细胞中含量丰富, 被广泛用作识别血管平滑肌细胞表型转化的表型标志物。研究[18]通过对腹主动脉瘤、新生内膜增生和动脉粥样硬化三种不同的小鼠模型以及 41 例 AAD 患者、107 例颈动脉狭窄患者和 40 例健康志愿者的血清 SM22 α 水平检测发现, 与对照组相比, 动脉瘤破裂模型的小鼠血清 SM22 mRNA 水平升高, 且与血管平滑肌细胞凋亡率、内膜和中膜面积比、斑块大小呈负相关。此外, AAD 患者血清 SM22 α 水平显著高于其他对照组。因此, 调节血管内平滑肌细胞可能是 SM22 α 的作用机制之一, 可作为 AAD 的潜在预测指标。

3.1.4. 整合素(integrin)

整合素作为一种具有信号转导功能的表面黏附分子, 可以连接细胞外基质与肌动蛋白的细胞骨架,

根据细胞外配体的类型,维持细胞形态,介导细胞黏附、增殖、分化等生理过程。研究[19]发现,整合素 α -IIb、整合素 α -M、整合素 β -2和整合素 β -3在AAD患者升主动脉组织中高表达,ROC曲线结果显示的AUC分别为85.0%、97.0%、98.0%和83.0%。但由于健康人升主动脉组织标本难以获取,本研究选择了行冠状动脉旁路移植术患者的升主动脉组织作为对照,可能会对结果产生一定影响。因此,整合素对AAD诊断价值有待进一步明确。

3.2. 脂质和代谢产物类

3.2.1. 三甲胺 N-氧化物(trimethylamine N-oxide, TMAO)

TMAO是磷脂酰胆碱代谢途径中的一种化合物,与血管炎症和动脉粥样硬化密切相关,被认为是心血管疾病的独立危险因素。Zeng Q等[20]通过检测TMAO及其相关的三种化合物(肉碱、胆碱和甜菜碱)发现,AAD患者TMAO水平明显高于对照组($P < 0.005$),肉碱($P < 0.005$)、胆碱、甜菜碱显著低于对照组($P < 0.05$)。此外,TMAO水平与患者的病情严重程度呈正相关,与C反应蛋白($r = 0.537, P = 0.018$)、IL-6($r = 0.546, P = 0.016$)、D-二聚体34($r = 0.694, P = 0.001$)、入院时最大主动脉内径($r = 0.748, P = 0.002$)呈正相关。AAD患者磷脂酰胆碱代谢途径中的化合物变化明显且一致。因此,TMAO可作为AAD的辅助诊断和评估预后的标志物。

3.2.2. 脂联素(adiponectin, APN)

APN是一种脂肪细胞分泌的血浆蛋白,具有增强胰岛素敏感性、抗高血糖、抗动脉粥样硬化、抗炎以及抗纤维化等作用。近年来,APN被证实许多心血管疾病,包括高血压、心力衰竭、心肌梗死中具有较好的诊断价值[21]。张利敏等[22]通过检测血清APN及D-二聚体水平,比较两组甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白(HDL)等的研究发现,AAD组D-二聚体水平高于对照组,APN水平低于对照组,且APN诊断AAD的AUC为0.857(95%CI: 0.774~0.940, $P < 0.05$),最佳截断值为6.13 mg/L,敏感度为81.32%,特异度为95.71%。此外,有研究[23]发现溶血磷脂酰胆碱(20:0/0:0)、溶血磷脂酰胆碱(17:0/0:0)、溶血磷脂酰胆碱(20:1/0:0)联用均可对夹层患者获得1.0的曲线下面积和100%的准确率。因此,脂代谢异常与夹层的发病密切相关,提供新的和全面的血浆脂组学特征可作为AAD的潜在生物标志物,有助于AAD的诊断和治疗。

3.3. 炎性细胞和趋化因子

3.3.1. 白介素(interleukin)

白介素是指在白细胞或免疫细胞间相互作用的淋巴因子,最初是由白细胞产生又在白细胞间发挥作用,在传递信息,激活与调节免疫细胞和炎症反应中起重要作用。白介素-20(interleukin-20, IL-20)主要表达于巨噬细胞和内皮细胞,被认为是一种促炎细胞因子。炎症刺激可诱导巨噬细胞和内皮细胞表达,是一种小分子量的分泌蛋白。在一些炎症性疾病(如关节炎、骨质疏松症和动脉粥样硬化)中发挥作用[24]。研究[25]发现,AAD患者主动脉夹层组织中IL-20及其受体亚基的表达水平显著等升高,血浆IL-20浓度高于非AAD组,且与促炎因子IL-6、肿瘤坏死因子- α 水平呈正相关,在AAD患者中也显著升高,与AAD的存在独立相关。因此,IL-20是一种重要的促炎症细胞因子,参与AAD的病理生理学。此外,白介素-18(interleukin-18, IL-18)属于IL-1家族,是一种诱导 γ 干扰素合成的中介分子,主要来源是免疫细胞,如单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞和B淋巴细胞。Hu H等[26]的研究表明,AAD组血浆IL-18、干扰素- γ 、IL-6水平显著高于非AD组,尤以撕裂段更为明显,且IL-18水平与干扰素- γ 、IL-6水平呈正相关。因此,消除炎症细胞是保护主动脉瘤进展的关键条件,抑制炎症可能是对AAD的一种有效治疗。

3.3.2. 中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil/lymphocyte ratio, NLR)

NLR 是外周血中性粒细胞和淋巴细胞绝对值比值, 又称为粒淋比, 是一种有效反映炎症反应的标志物, 被广泛用于感染性疾病、急性冠状动脉综合征、恶性肿瘤等疾病的程度、病情预后判断。研究[27]表明, NLR 值与对照组的最佳分界点为 5.67AUC (95%CI): 0.877 (0.844~0.905)。截断值为 2.43 时灵敏度为 96.9%, 阴性似然比(LR)为 0.09, 可作为 ADD 潜在的诊断标志物。

4. 总结

主动脉夹层是急诊胸痛患者的一种致命性疾病。尽管对 AAD 的诊断和治疗取得了一定进展, 但由于 AAD 机制的复杂性, 临床上多种病理生理机制的相互作用, 标志物的半衰期和发病时间的依赖性, 研究的生物标志物基本为单中心回顾性的观察性研究, 生物标志物的临床诊断性能尚不能充分肯定, 敏感性和特异性都有待于进一步验证。因此, 需要更多的前瞻性随机对照试验来验证结果, 以期在临床上找出更精确的生化指标以便 AAD 患者的早期诊断和筛查。

参考文献

- [1] 中国医师协会心血管外科分会大血管外科专业委员会. 主动脉夹层诊断与治疗规范中国专家共识[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2017, 33(11): 641-654.
- [2] 成泽怡, 杨梦阳, 李雅茹, 等. 主动脉夹层生物标志物的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2019, 40(1): 49-53.
- [3] Erbel, R., Aboyans, V., Boileau, C., et al. (2014) 2014 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases: Document Covering Acute and Chronic Aortic Diseases of the Thoracic and Abdominal Aorta of the Adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, **35**, 2873-2926. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu281>
- [4] Wang, H., Yang, H., Tang, Q., et al. (2020) Identification of Vinculin as a Potential Diagnostic Biomarker for Acute Aortic Dissection Using Label-Free Proteomics. *BioMed Research International*, **2020**, Article ID: 7806409. <https://doi.org/10.1155/2020/7806409>
- [5] Deng, T., Liu, Y., Gael, A., et al. (2022) Study on Proteomics-Based Aortic Dissection Molecular Markers Using iTRAQ Combined with Label Free Techniques. *Frontiers in Physiology*, **13**, Article ID: 862732. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.862732>
- [6] 岳增旭, 孔一慧. 主动脉夹层及其相关循环生物标志物[J]. 心血管病学进展, 2019, 40(4): 595-598.
- [7] Lu, P., Feng, X., Li, R., et al. (2022) A Novel Serum Biomarker Model to Discriminate Aortic Dissection from Coronary Artery Disease. *Disease Markers*, **2022**, Article ID: 9716424. <https://doi.org/10.1155/2022/9716424>
- [8] 谢品超, 付裕, 杨友信, 等. D-二聚体联合 CT 血管造影诊断主动脉夹层临床研究[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2021, 19(12): 75-77.
- [9] Long, D., Keim, S., April, M., et al. (2021) Can D-Dimer in Low-Risk Patients Exclude Aortic Dissection in the Emergency Department? *The Journal of Emergency Medicine*, **61**, 627-634. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2021.07.028>
- [10] Neilson, K.A., Ali, N.A., Muralidharan, S., et al. (2011) Less Label, More Free: Approaches in Label-Free Quantitative Mass Spectrometry. *Proteomics*, **11**, 535-553. <https://doi.org/10.1002/pmic.201000553>
- [11] Yang, S., Xiao, Y., Du, Y., et al. (2021) Diagnostic and Prognostic Value of Neutrophil Extracellular Trap Levels in Patients with Acute Aortic Dissection. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **8**, Article ID: 683445. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.683445>
- [12] Zhou, X., Wang, R., Zhang, T., et al. (2019) Identification of Lysophosphatidylcholines and Sphingolipids as Potential Biomarkers for Acute Aortic Dissection via Serum Metabolomics. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery: The Official Journal of the European Society for Vascular Surgery*, **57**, 434-441. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2018.07.004>
- [13] Pan, X., Zhou, Y., Yang, G., et al. (2021) Lysophosphatidic Acid May Be a Novel Biomarker for Early Acute Aortic Dissection. *Frontiers in Surgery*, **8**, Article ID: 789992. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2021.789992>
- [14] Shi, Q., Meng, F., Yue, J., et al. (2021) Diagnostic Value of Serum Amyloid A and C-Reactive Protein for Predicting Acute Aortic Dissection. *Chinese Medical Journal*, **101**, 1275-1281.
- [15] Zeng, T., Gan, J., Liu, Y., et al. (2020) ADAMTS-5 Decreases in Aortas and Plasma from Aortic Dissection Patients

- and Alleviates Angiotensin II-Induced Smooth Muscle-Cell Apoptosis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **7**, 136. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00136>
- [16] Takagi, H., Hari, Y., Nakashima, K., *et al.* (2020) Matrix Metalloproteinases and Acute Aortic Dissection: Et Tu, Brute? *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, **30**, 465-476. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivz286>
- [17] Zeng, T., Yuan, J., Gan, J., *et al.* (2019) Thrombospondin 1 Is Increased in the Aorta and Plasma of Patients with Acute Aortic Dissection. *The Canadian Journal of Cardiology*, **35**, 42-50. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.11.008>
- [18] Zhang, N., Wang, Y., Hu, H., *et al.* (2022) Assessing Serum Levels of SM22 α as a New Biomarker for Patients with Aortic Aneurysm/Dissection. *PLOS ONE*, **17**, e0264942. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264942>
- [19] 王萌萌, 王宝珠, 迪拉热·阿迪, 等. 急性主动脉夹层患者组织相关生物标志物的探讨[J]. 中华心血管病杂志, 2021, 49(11): 1108-1116.
- [20] Zeng, Q., Rong, Y., Li, D., *et al.* (2020) Identification of Serum Biomarker in Acute Aortic Dissection by Global and Targeted Metabolomics. *Annals of Vascular Surgery*, **68**, 497-504. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2020.06.026>
- [21] 魏华, 倪企春, 陈静, 等. 血清脂联素和分泌型卷曲蛋白 5 水平与冠状动脉支架植入术后再狭窄的相关性分析 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2020, 34(8): 818-821.
- [22] 张利敏, 游婕, 朱陈华, 等. 脂联素和 D-二聚体在急性主动脉夹层中的诊断价值[J]. 医学信息, 2022, 35(14): 62-65.
- [23] Huang, H., Ye, G., Lai, S., *et al.* (2021) Plasma Lipidomics Identifies Unique Lipid Signatures and Potential Biomarkers for Patients with Aortic Dissection. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **8**, Article ID: 757022. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.757022>
- [24] Autieri, M.V. (2018) IL-19 and Other IL-20 Family Member Cytokines in Vascular Inflammatory Diseases. *Frontiers in Immunology*, **9**, 700. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00700>
- [25] Zhang, J., Liu, J., Zhao, M., *et al.* (2020) The Expression of Interleukin 20 Increases in Plasma and Aortic Tissues from Patients with Acute Aortic Dissection. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, **510**, 373-380. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.07.049>
- [26] Hu, H., Zhang, G., Hu, H., *et al.* (2019) Interleukin-18 Expression Increases in the Aorta and Plasma of Patients with Acute Aortic Dissection. *Mediators of Inflammation*, **2019**, Article ID: 8691294. <https://doi.org/10.1155/2019/8691294>
- [27] Zhang, H., Guo, J., Zhang, Q., *et al.* (2021) The Potential Value of the Neutrophil to Lymphocyte Ratio for Early Differential Diagnosis and Prognosis Assessment in Patients with Aortic Dissection. *Clinical Biochemistry*, **97**, 41-47. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2021.08.002>