

# 肺源性心脏病并发肺动脉高压患者血清 $\beta$ -NGF 和 TRAIL 水平检测在临床诊断及预后评估中的意义

唐文慧<sup>a</sup>, 应会颖<sup>a</sup>, 段静<sup>a</sup>, 董卓<sup>b</sup>, 尤欣怡<sup>a</sup>

(北京市大兴区人民医院 a. 感染内科; b. 胸外科, 北京 102600)

**摘要:** **目的** 探讨肺源性心脏病 (pulmonary heart disease, PHD) 并发肺动脉高压 (pulmonary heart disease, PAH) 患者血清  $\beta$ -神经生长因子 ( $\beta$ -nerve growth factor,  $\beta$ -NGF)、肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL) 表达水平及其在临床诊断及预后评估中的意义。**方法** 采用 1:1 病例-对照研究设计选取 2019 年 1 月~2022 年 6 月北京市大兴区人民医院 86 例并发 PAH 的 PHD 患者为病例组, 86 例单纯 PHD 患者为对照组, 进行回顾性分析。将病例组根据肺动脉收缩压 (pulmonary arterial systolic pressure, PASP) 分为轻度 PAH 组 ( $n=39$ )、中度 PAH 组 ( $n=25$ ) 和重度 PAH 组 ( $n=22$ ), 根据出院后一年的结果分为预后良好组 ( $n=75$ ) 和预后不良组 ( $n=11$ )。收集研究对象人口学资料和实验室检查指标, 采用酶联免疫吸附 (ELISA) 法检测血清  $\beta$ -NGF, TRAIL 水平。Pearson 积矩相关分析  $\beta$ -NGF, TRAIL 与 PASP 的关系, Logistic 回归分析 PHD 患者 PAH 影响因素, ROC 曲线评估  $\beta$ -NGF, TRAIL 对 PAH 的诊断价值, COX 比例风险回归分析  $\beta$ -NGF, TRAIL 与 PHD 并发 PAH 患者预后不良的关系, ROC 曲线评估其对预后不良的预测价值。**结果** 与对照组比较, 病例组 PHD 病程长 ( $8.63 \pm 1.27$  年 vs  $5.49 \pm 1.15$  年), 血清  $\beta$ -NGF ( $26.97 \pm 8.25$  ng/ml vs  $22.14 \pm 7.32$  ng/ml) 和 TRAIL ( $2.83 \pm 0.76$  ng/ml vs  $1.71 \pm 0.68$  ng/ml) 水平升高, 差异具有统计学意义 ( $t=17.006, 4.064, 10.183$ , 均  $P<0.05$ )。血清  $\beta$ -NGF, TRAIL 对 PHD 患者 PAH 有诊断价值, AUC 分别为 0.842, 0.838, 二者联合诊断的 AUC 为 0.920, 诊断价值高于单一指标 ( $Z=3.416, 3.508$ , 均  $P<0.05$ )。轻度 PAH 组、中度 PAH 组和重度 PAH 组血清  $\beta$ -NGF ( $23.26 \pm 5.13$  ng/ml,  $27.83 \pm 5.57$  ng/ml,  $32.57 \pm 6.02$  ng/ml), TRAIL ( $2.24 \pm 0.65$  ng/ml,  $2.89 \pm 0.71$  ng/ml,  $3.81 \pm 0.90$  ng/ml) 水平依次升高, 差异具有统计学意义 ( $F=20.624, 31.972$ , 均  $P<0.05$ )。病例组血清  $\beta$ -NGF, TRAIL 与 PASP 呈正相关 ( $r=0.673, 0.659$ , 均  $P<0.05$ )。预后不良组血清  $\beta$ -NGF ( $36.34 \pm 8.05$  ng/ml), TRAIL ( $3.49 \pm 1.01$  ng/ml) 水平高于预后良好组 ( $25.59 \pm 7.28$  ng/ml,  $2.73 \pm 0.89$  ng/ml), 差异具有统计学意义 ( $t=4.516, 2.604$ , 均  $P<0.05$ )。Logistic 回归分析结果显示, PHD 病程 [OR (95%CI): 1.784 (1.135~2.806)],  $\beta$ -NGF [OR (95%CI): 1.976 (1.108~3.523)], TRAIL [OR (95%CI): 1.866 (1.123~3.101)] 是 PHD 患者发生 PAH 的独立危险因素 (均  $P<0.05$ )。多因素 COX 比例风险回归结果显示, PHD 病程 [OR (95%CI): 1.167 (1.082~1.364)],  $\beta$ -NGF [OR (95%CI): 1.322 (1.134~1.649)], TRAIL [OR (95%CI): 1.259 (1.087~1.590)] 是 PHD 并发 PAH 患者预后不良的独立危险因素 (均  $P<0.05$ )。血清  $\beta$ -NGF, TRAIL 可预测 PHD 并发 PAH 患者预后不良发生风险, AUC 分别为 0.863, 0.881, 二者联合检测的 AUC 为 0.907, 诊断价值高于单一指标检测 ( $Z=2.905, 3.128$ , 均  $P<0.05$ )。**结论** 血清  $\beta$ -NGF 和 TRAIL 升高是 PHD 患者 PAH 独立危险因素, 并与 PAH 严重程度有关, 早期联合  $\beta$ -NGF 和 TRAIL 检测可提高对 PAH 的诊断价值及对患者预后不良的预测效果。

**关键词:**  $\beta$ -神经生长因子; 肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体; 肺源性心脏病; 肺动脉高压

**中图分类号:** R541.5; R544.16; R392.11 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2024) 04-131-07

**doi:** 10.3969/j.issn.1671-7414.2024.04.024

## Significance of Serum $\beta$ -NGF and TRAIL Testing in Clinical Diagnosis and Prognosis Assessment in Patients with Pulmonary Heart Disease Complicated with Pulmonary Artery Hypertension

TANG Wenhui<sup>a</sup>, YING Huiling<sup>a</sup>, DUAN Jing<sup>a</sup>, DONG Zhuo<sup>b</sup>, YOU Xinyi<sup>a</sup> (a. Department of Infectious Medicine; b. Department of Thoracic Surgery, Daxing District People's Hospital of Beijing, Beijing 102600, China)

**Abstract: Objective** To explore the significance of serum  $\beta$ -nerve growth factor ( $\beta$ -NGF) and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) testing in clinical diagnosis and prognosis assessment in patients with pulmonary heart disease (PHD) complicated with pulmonary artery hypertension (PAH). **Methods** A 1:1 case-control study was conducted in

**基金项目:** 首都卫生发展科研专项项目 (首发 2020-3-7122)。

**作者简介:** 唐文慧 (1981-), 女, 本科, 主治医师, 研究方向: 呼吸与感染相关疾病, E-mail: tangwenhui564@126.com。

Daxing District People's Hospital of Beijing from January 2019 to June 2022, in which 86 patients with PHD complicated with PAH and 86 patients with isolated PHD were selected as case group and control group. Retrospective analysis was conducted. The case group was divided into mild PAH group ( $n=39$ ), moderate PAH group ( $n=25$ ) and severe PAH group ( $n=22$ ) according to pulmonary artery systolic pressure (PASP). Meanwhile, the case group was divided into good prognosis group ( $n=75$ ) and poor prognosis group ( $n=11$ ) based on the outcomes after one year of discharge. Demographic data and laboratory examination indicators of study subjects were collected, and serum  $\beta$ -NGF and TRAIL levels were measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Pearson product-moment correlation analysis was used to assess the relationship among  $\beta$ -NGF, TRAIL and PASP. Logistic regression analysis was performed to identify factors influencing PAH in patients with PHD. ROC curve was used to evaluate the diagnostic value of  $\beta$ -NGF and TRAIL for PAH. Cox proportional hazards regression analysis was carried out to assess the relationship among  $\beta$ -NGF, TRAIL and poor prognosis in patients with PHD complicated with PAH, and ROC curve was used to evaluate its predictive value for poor prognosis. **Result** Compared with control group, the duration of PHD in case group was longer ( $8.63 \pm 1.27$  years vs  $5.49 \pm 1.15$  years), and serum  $\beta$ -NGF level ( $26.97 \pm 8.25$  ng/ml vs  $22.14 \pm 7.32$  ng/ml) and TRAIL level ( $2.83 \pm 0.76$  ng/ml vs  $1.71 \pm 0.68$  ng/ml) were increased, with significant differences ( $t=17.006, 4.064, 10.183$ , all  $P<0.05$ ). Serum  $\beta$ -NGF and TRAIL had certain diagnostic values for PAH in PHD patients, with AUC of 0.842 and 0.838, respectively. And the combined diagnostic AUC was 0.920, which was higher than that of single indicators ( $Z=3.416, 3.508$ , all  $P<0.05$ ). Serum  $\beta$ -NGF ( $23.26 \pm 5.13$  ng/ml,  $27.83 \pm 5.57$  ng/ml,  $32.57 \pm 6.02$  ng/ml) and TRAIL ( $2.24 \pm 0.65$  ng/ml,  $2.89 \pm 0.71$  ng/ml,  $3.81 \pm 0.90$  ng/ml) levels among patients with mild PAH, moderate PAH, severe PAH were sequentially elevated, and the differences were significant ( $F=20.624, 31.972$ , all  $P<0.05$ ). Serum  $\beta$ -NGF and TRAIL were positively associated with PASP ( $r=0.673, 0.659$ ,  $P<0.05$ ). Serum  $\beta$ -NGF ( $36.34 \pm 8.05$  ng/ml) and TRAIL ( $3.49 \pm 1.01$  ng/ml) levels in poor prognosis group were higher compared to good prognosis group ( $25.59 \pm 7.28$  ng/ml,  $2.73 \pm 0.89$  ng/ml), and the differences were significant ( $t=4.516, 2.604$ , all  $P<0.05$ ). Logistic regression analysis showed that, the PHD duration [OR(95%CI):1.784(1.135~2.806)],  $\beta$ -NGF[OR(95%CI):1.976(1.108~3.523)] and TRAIL [OR(95%CI):1.866(1.123~3.101)] were independent risk factors for occurrence of PAH in patients with PHD (all  $P<0.05$ ). Multivariate COX proportional risk regression results showed that PHD duration [OR(95%CI):1.167(1.082~1.364)],  $\beta$ -NGF[OR(95%CI):1.322(1.134~1.649)], TRAIL[OR(95%CI):1.259(1.087~1.590)] were independent risk factors for poor prognosis in patients with PHD complicated with PAH (all  $P<0.05$ ). Serum  $\beta$ -NGF and TRAIL could predict the poor prognosis in patients with PHD complicated with PAH, with AUC of 0.863 and 0.881, respectively. The combined diagnostic AUC was 0.907, which was higher than that of single indicators ( $Z=2.905, 3.128$ , all  $P<0.05$ ). **Conclusion** Elevated serum  $\beta$ -NGF and TRAIL were independent risk factors for PAH and were associated with severity of PAH. Early combined detection of  $\beta$ -NGF and TRAIL can improve the diagnostic value for PAH and predict poor prognosis of patients.

**Keywords:**  $\beta$ -nerve growth factor; tumor necrosis factor related apoptosis inducing ligand; pulmonary heart disease; pulmonary artery hypertension

肺源性心脏病 (pulmonary heart disease, PHD) 可致肺血管收缩、肺动脉压升高和肺血管壁结构改变, 诱发肺动脉高压 (pulmonary artery hypertension, PAH) [1-2]。PAH 是 PHD 病情进展、患者再入院甚至死亡的重要诱因 [3], 早期诊断 PAH 并制定精准治疗方案是改善预后的重要手段。右心漂浮导管检测是临床诊断 PAH “金标准”, 但属侵入性操作且耗时较长, 并易引发心率失常, 超声心动图可评估肺动脉压, 但易受主观因素干扰 [4-5]。寻找无创且客观性强的生化标记物辅助临床诊断 PAH 成为研究热点。 $\beta$ -神经生长因子 ( $\beta$ -nerve growth factor,  $\beta$ -NGF) 是由神经元分泌的神经性营养因子, 可促进 T 细胞、B 细胞分化, 激活和趋化中性粒细胞、巨噬细胞等释放肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) - $\alpha$  等炎性因子产生炎症级

联反应 [6-7]。炎症反应是血管重构重要诱因, 血管重构又是 PAH 病理特征之一 [8], 由此推测,  $\beta$ -NGF 可能通过炎症反应引起血管重构而介导 PAH 病理过程, 但相关研究报道较少。肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (tumor necrosis factor related apoptosis inducing ligand, TRAIL) 属 TNF 家族成员, 与 TNF- $\alpha$  相似, 具有多种生物活性, 广泛参与机体炎症反应及免疫调节 [9]。TRAIL 表达上调参与多种炎症性疾病及病毒感染性疾病发生发展 [10]。关于 TRAIL 与 PAH 的关系, 目前研究证据尚不足。本研究通过检测血清  $\beta$ -NGF, TRAIL 在 PHD 并发 PAH 患者中的表达水平, 旨在探讨其对 PAH 的诊断价值及对预后不良的预测效能。

## 1 材料及方法

1.1 研究对象 采取 1:1 病例-对照研究设计选

取2019年1月~2022年6月北京市大兴区人民医院收治的86例PHD并发PAH患者(病例组)和86例单纯PHD患者(对照组)进行回顾性分析, PHD符合《内科学》诊断标准<sup>[11]</sup>, PAH符合《中国肺动脉高压诊断与治疗指南(2021版)》<sup>[12]</sup>诊断标准。纳入标准:①年龄≥18岁;②患者及家属签署知情同意书;③临床资料完整,出院后随访一年无失访。排除标准:①妊娠期及哺乳期女性患者;②肝、肾功能障碍者;③纳入研究前1个月接受过利尿剂、血管紧张素受体拮抗剂、血管紧张素转换酶抑制剂等治疗者;④先天性心脏病、左心室功能不全、高血压、心肌梗死、冠状动脉粥样硬化性心脏病等可能影响本研究结果的心脏疾病患者;⑤其他急、慢性炎症性疾病或自身免疫性疾病患者;⑥精神疾病及恶性肿瘤患者;⑦其他研究者认为需要排除的患者。本研究符合《赫尔辛基宣言》,且获得医院伦理委员会的批准。

1.2 仪器与试剂 AU5800全自动生化分析仪(美国贝克曼库尔特公司),全自动酶标仪(美国BIOTEK),β-NGF酶联免疫试剂盒和TRAIL酶联免疫试剂盒(上海酶联生物科技有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 基本资料收集:收集研究对象性别、年龄、身高、体重、血压(舒张压/收缩压)、吸烟史、PHD病程、糖尿病史等,检测空腹血糖(FBG)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)。

1.3.2 血清β-NGF, TRAIL检测:采集研究对象入院后清晨空腹肘静脉血4ml,以3 500 r/min离心10 min,离心半径12.5cm,分离血清置于-80℃冰箱中待测。采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测血

清β-NGF, TRAIL水平,检测过程严格按照试剂盒说明书进行。

1.3.3 肺动脉收缩压测定:采用彩色超声心动图检测安静状态下肺动脉收缩压(pulmonary artery systolic pressure, PASP),连续测三次取平均值。根据PASP值<sup>[13]</sup>将病例组分为轻度PAH(静息状态下PASP值5~35mmHg)共39例,中度PAH(PASP值36~45mmHg)共25例和重度PAH(PASP值≥46mmHg)共22例。

1.3.4 随访:患者出院后定期随访,随访时间至少一年,随访终点为患者出现全因死亡。根据随访结果将病例组分为预后良好组(n=75)和预后不良组(n=11)。

1.4 统计学分析 采用SPSS22.0统计软件分析数据,定量资料且符合正态分布采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间比较用方差分析,多重比较用LSD-t检验,两组比较用成组t检验;定性资料以率(%)表示,组间比较采用χ<sup>2</sup>检验;血清β-NGF, TRAIL与PASP值相关性采用Pearson积矩相关分析,多因素Logistic回归分析PHD患者PAH影响因素,单因素和多因素COX比例风险回归分析预后不良影响因素,绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估血清β-NGF, TRAIL对PAH诊断价值及对PHD并发PAH患者预后不良的预测价值,AUC比较用Z检验,P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较 见表1。与对照组比较,病例组PHD病程长、血清β-NGF, TRAIL水平升高,差异具有统计学意义(均P<0.05)。

表1 两组临床资料比较 [ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ]

类别	病例组 (n=86)	对照组 (n=86)	t/χ <sup>2</sup>	P
性别(男)	51 (59.30)	43 (50.00)	0.849	0.357
年龄(岁)	55.76 ± 8.15	54.29 ± 9.03	1.126	0.264
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.61 ± 2.04	22.13 ± 2.27	1.465	0.146
舒张压 (mmHg)	82.49 ± 5.27	81.05 ± 4.98	1.841	0.067
收缩压 (mmHg)	127.53 ± 9.04	125.43 ± 9.56	1.486	0.141
吸烟史(是)	27 (31.40)	19 (22.09)	1.899	0.168
糖尿病史(是)	15 (17.44)	11 (12.79)	0.725	0.394
PHD病程(年)	8.63 ± 1.27	5.49 ± 1.15	17.006	<0.001
FBG (mmol/L)	6.21 ± 0.46	6.13 ± 0.45	1.158	0.251
TC (mmol/L)	4.03 ± 0.87	4.10 ± 0.92	0.519	0.609
TG (mmol/L)	1.22 ± 0.34	1.16 ± 0.30	1.237	0.221
HDL-C (mmol/L)	1.64 ± 0.38	1.55 ± 0.31	1.702	0.091
LDL-C (mmol/L)	2.95 ± 0.67	3.07 ± 0.63	1.218	0.228
β-NGF (ng/ml)	26.97 ± 8.25	22.14 ± 7.32	4.064	<0.001
TRAIL (ng/ml)	2.83 ± 0.76	1.71 ± 0.68	10.183	<0.001

2.2 血清  $\beta$ -NGF, TRAIL 对 PAH 的诊断价值 见图 1。绘制 ROC 曲线显示, 血清  $\beta$ -NGF 诊断 PHD 患者 PAH 的 AUC(95%CI) 为 0.842 (95%CI: 0.779 ~ 0.891), 当截断值为 25.31ng/ml, 诊断敏感度和特异度分别为 81.34% 和 76.52%; 血清 TRAIL 诊断 PHD 患者 PAH 的 AUC(95%CI) 为 0.838 (0.765 ~ 0.879), 当截断值为 2.39 ng/ml, 诊断灵敏度和特异度分别为 80.76% 和 78.38%; 二者联合检测的 AUC(95%CI) 为 0.920 (0.863 ~ 0.957), 诊断敏感度和特异度分别为 91.37% 和 77.64%, 诊断价值高于单一指标 ( $Z=3.416, 3.508$ , 均  $P<0.05$ )。

2.3 不同 PAH 病情患者血清  $\beta$ -NGF, TRAIL 水平比较 见表 2。随着 PAH 病情程度加重, 血清  $\beta$ -NGF, TRAIL 水平逐渐增加, 差异具有统计学意义 (均  $P<0.05$ )。经 Pearson 积矩相关分析, 病

表 2 不同 PAH 病情患者血清  $\beta$ -NGF, TRAIL 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ , ng/ml)

项目	轻度 PAH (n=39)	中度 PAH (n=25)	重度 PAH (n=22)	F	P
$\beta$ -NGF	23.26 $\pm$ 5.13	27.83 $\pm$ 5.57*	32.57 $\pm$ 6.02* <sup>△</sup>	20.624	<0.001
TRAIL	2.24 $\pm$ 0.65	2.89 $\pm$ 0.71*	3.81 $\pm$ 0.90* <sup>△</sup>	31.972	<0.001

注: \*与轻度 PAH 比较,  $t=3.856, 4.229; 3.186, 4.059$ , 均  $P<0.05$ ; <sup>△</sup>与中度 PAH 比较,  $t=3.295, 3.612$ , 均  $P<0.05$ 。

2.4 不同预后患者血清  $\beta$ -NGF, TRAIL 水平比较 预后不良组血清  $\beta$ -NGF (25.59  $\pm$  7.28ng/ml), TRAIL (2.73  $\pm$  0.89ng/ml) 水平高于预后良好组 (36.34  $\pm$  8.05ng/ml, 3.49  $\pm$  1.01ng/ml), 差异具有统计学意义 ( $t=4.516, 2.604$ , 均  $P<0.01$ )。

2.5 影响 PHD 患者发生 PAH 的多因素 Logistic 回归分析

表 3 影响 PHD 患者发生 PAH 的多因素 Logistic 回归分析

因素	变量设置	$\beta$	SE ( $\beta$ )	Wald $\chi^2$	P	OR	95%CI
PHD 病程	连续变量	0.579	0.231	6.283	0.003	1.784	1.135~2.806
$\beta$ -NGF	连续变量	0.681	0.295	5.329	0.017	1.976	1.108~3.523
TRAIL	连续变量	0.624	0.259	5.805	0.012	1.866	1.123~3.101
常数项	-	-12.075	3.167	14.537	<0.001	0.001	-

2.6 PHD 并发 PAH 患者预后不良的单因素和多因素 COX 比例风险回归分析 见表 4。多因素 COX 比例风险回归结果显示, PHD 病程长、 $\beta$ -NGF 和 TRAIL 升高是 PHD 并发 PAH 患者预后不良的独立危险因素 (均  $P<0.05$ )。

2.7 血清  $\beta$ -NGF, TRAIL 对 PHD 并发 PAH 患者预后不良的预测效能 见图 2。绘制 ROC 曲线显示, 血清  $\beta$ -NGF 预测 PHD 并发 PAH 患者预后不良发生风险的 AUC (95%CI) 为 0.863 (0.802 ~ 0.906), 当截断值为 31.39 ng/ml, 预测敏感度和特异度分别为 77.13% 和 82.34%; 血清 TRAIL 预测 PHD 并发

例组血清  $\beta$ -NGF, TRAIL 水平与 PASP 呈正相关性 ( $r=0.673, 0.659$ , 均  $P<0.05$ )。

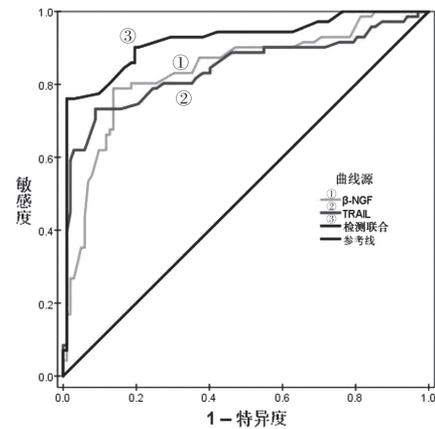


图 1 血清  $\beta$ -NGF, TRAIL 诊断 PHD 患者 PAH 的 ROC 曲线

PAH 患者预后不良发生风险的 AUC (95%CI) 为 0.881 (0.809 ~ 0.915), 当截断值为 3.12 ng/ml, 预测敏感度和特异度分别为 85.02% 和 75.89%; 二者联合检测的 AUC (95%CI) 为 0.907 (0.851 ~ 0.962), 预测敏感度和特异度分别为 85.75%, 81.86%, 预测价值高于单一指标 ( $Z=2.905, 3.128$ , 均  $P<0.05$ )。

3 讨论

肺源性心脏病 (PHD) 是指肺部组织结构及功能异常引起肺循环受阻, 右心室扩张和肥大的一组心脏病, 该病迁延不愈可增加肺动脉压力和肺血管

阻力, 导致肺血管壁结构改变, 继而出现 PAH<sup>[14]</sup>。PAH 进一步会增加右心负荷, 加重右心室肥大, 加速 PHD 病情进展, 严重者可因心力衰竭死亡<sup>[15]</sup>。PAH 发病隐匿, 早期可无自觉症状或仅出现原发疾病临床表现, 随着肺动脉压力逐渐升高, 患者可出现一些非特异性反流, 右心衰竭时可见颈静脉怒张、肝肿大以及下肢水肿等。心电图检查是筛查 PAH 常见手段, 但敏感度和特异度不高, 其他一些影像

学检查如 CT, 超声等可增加检查结果准确性, 但检查费用较高, 且操作依赖于医师经验, 在基层推广难度较大。血液学指标具有获取简便、检测结果客观、检测费用低、无创等优点, 是临床辅助诊断疾病的理想指标。PHD 患者并发 PAH 机制涉及血管收缩、肺血管重构、肺血管壁增厚、炎症失调等<sup>[16]</sup>, 寻找敏感度高、特异度好且与 PAH 发病密切相关的血液标志物辅助临床诊断已成为研究热点。

表 4 PHD 并发 PAH 患者预后不良的单因素和多因素 COX 比例风险回归分析

类别	单因素分析			多因素分析		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
性别 (1=男, 0=女)	1.037	0.921 ~ 1.164	0.162	-	-	-
年龄 (连续变量)	1.159	1.001 ~ 1.305	0.046	1.102	0.958 ~ 1.217	0.067
BMI (连续变量)	0.958	0.829 ~ 1.076	0.385	-	-	-
舒张压 (连续变量)	1.003	0.917 ~ 1.115	0.611	-	-	-
收缩压 (连续变量)	1.125	0.863 ~ 1.329	0.490	-	-	-
吸烟史 (1=是, 0=无)	1.049	0.904 ~ 1.132	0.183	-	-	-
糖尿病史 (1=是, 0=无)	1.204	1.031 ~ 1.439	0.041	1.125	0.997 ~ 1.259	0.053
PHD 病程 (连续变量)	1.358	1.204 ~ 1.518	0.045	1.167	1.082 ~ 1.364	0.041
FBG (连续变量)	1.002	0.793 ~ 1.369	0.127	-	-	-
TC (连续变量)	0.926	0.814 ~ 1.050	0.298	-	-	-
TG (连续变量)	1.014	0.917 ~ 1.156	0.465	-	-	-
HDL-C (连续变量)	0.971	0.892 ~ 1.063	0.382	-	-	-
LDL-C (连续变量)	1.035	0.926 ~ 1.108	0.513	-	-	-
$\beta$ -NGF (连续变量)	1.469	1.208 ~ 1.712	0.014	1.322	1.134 ~ 1.649	0.012
TRAIL (连续变量)	1.392	1.193 ~ 1.625	0.022	1.259	1.087 ~ 1.590	0.019

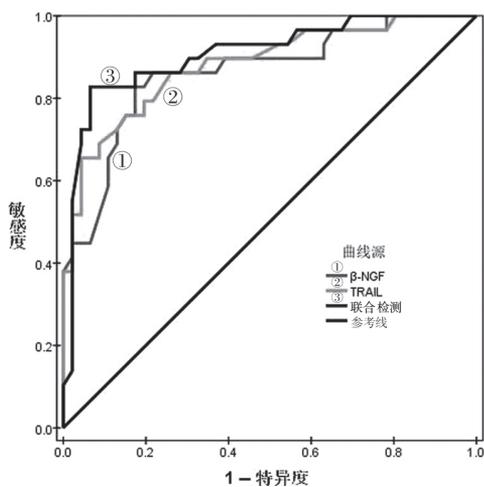


图 2 血清  $\beta$ -NGF, TRAIL 预测 PHD 并发 PAH 患者预后不良的 ROC 曲线

$\beta$ -NGF 是一种神经递质和细胞生长因子, 正常生理状态下参与突触形成及功能调节, 并诱导轴突生长, 刺激神经元连接, 同时可诱导交感神经纤维以及感觉神经元修复和增殖。近年来研究发现,

$\beta$ -NGF 表达异常还介导了机体多个病理活动, 例如, 促进 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞分化, 通过招募并趋化中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、单核巨噬细胞等炎症细胞释放大量促炎因子, 激活炎症反应, 增加组胺以及 5-羟色胺表达而致炎症级联反应刺激神经元末梢, 也介导了组织修复过程中的细胞增殖、血管生成以及纤维化等<sup>[17-18]</sup>。研究发现<sup>[6,19]</sup>, 抑制  $\beta$ -NGF 可阻断其受体 TrkA 信号通路, 减少肺动脉平滑肌异常增殖, 并通过减轻血管收缩、肥厚以及内皮功能损伤而减缓肺血管重塑程度, 改善肺动脉壁增厚等病理变化, 通过使用  $\beta$ -NGF 抗体或特定  $\beta$ -NGF 受体拮抗剂, 可显著改善 PAH 小鼠模型心功能, 抑制肺动脉平滑肌细胞生长和迁移。本研究发现, 血清  $\beta$ -NGF 在 PHD 并发 PAH 患者中表达上调, 提示  $\beta$ -NGF 与 PAH 发病过程有关, 其可能的机制包括  $\beta$ -NGF 表达上调, 促进肺动脉平滑肌细胞生长和细胞外基质合成参与肺血管重塑, 而肺血管重塑是 PAH 发生机制之一<sup>[20]</sup>; PHD 常伴发不

同程度炎症反应,炎症细胞和炎性介质释放可促进 $\beta$ -NGF合成和分泌,进一步募集炎症细胞扩大炎症反应加速PAH形成<sup>[21]</sup>;此外, $\beta$ -NGF表达上调还可能会加重肺血管纤维化而致血管壁增厚,导致PAH。研究还发现, $\beta$ -NGF与PASP呈正相关性,提示通过检测 $\beta$ -NGF可辅助判断PAH病情严重程度,从而指导临床制定个性化治疗方案。

TRAIL结构上为II型跨膜蛋白,是继TNF和FasL后发现的第3个TNF超家族凋亡分子,通过与其受体DR4和DR5特异性结合后可激活非凋亡信号通路,促进细胞增殖和迁移,增加肺动脉平滑肌细胞异常增殖。TRAIL也活跃于免疫应答、宿主防御以及炎症反应等生理病理过程,病理状态下与其受体结合后参与调控炎症反应和免疫反应,并诱导细胞凋亡<sup>[22]</sup>。前期研究结果显示<sup>[23]</sup>,TRAIL表达上调可导致免疫调节紊乱,使免疫系统对甲状腺组织产生过度的免疫反应,诱发自体免疫性甲状腺炎,同时升高的TRAIL还会增强T细胞和B细胞的相互作用,进一步激活自身免疫反应,促使B细胞产生抗甲状腺抗体,加剧炎症反应和甲状腺损伤。LAWRIE等<sup>[24]</sup>研究发现,降低TRAIL水平可阻断与其受体的特异性结合,抑制NF- $\kappa$ B以及MAPK等信号通路传导而减轻小鼠模型的炎症反应。本研究发现,血清TRAIL在PHD并发PAH患者中表达上调,提示该指标可能参与了PHD患者PAH发病过程,PHD属于慢性炎症性疾病,长期炎症会导致免疫系统异常活化,刺激机体不断释放TRAIL,导致肺血管内皮细胞损伤和炎症细胞浸润,加速肺动脉血管重构<sup>[25]</sup>。TRAIL还可能会诱导肺血管内皮细胞减少和平滑肌细胞过度增殖,导致肺动脉壁结构改变和血管收缩,增加肺血管阻力而致PAH,此外,TRAIL还会促进血小板聚集增加而增加血栓形成风险,血栓形成又是PAH的重要促进因素,但是这一假设需进一步证实。结果也显示,TRAIL与PASP呈正相关性,说明该指标可提示PAH病情严重程度,这对辅助临床诊断具有重要意义。

本研究绘制ROC曲线发现,血清 $\beta$ -NGF,TRAIL对PHD患者PAH有一定诊断价值,且指标联合诊断价值高于单一指标,提示血清 $\beta$ -NGF和TRAIL联合检测可明显提高对PAH的诊断价值,从而增加对辅助临床诊断的准确性。PHD并发PAH患者预后不良发生风险较高,如能早期预测则可精准干预,改善预后。本研究以全因死亡为预后不良主要结局指标,并发现血清 $\beta$ -NGF,TRAIL是预后不良重要预测指标,两指标均能有效预测PHD并发PAH患者全因死亡发生风险,并且指标

联合预测效果更好。

综上所述,PHD并发PAH患者血清 $\beta$ -NGF,TRAIL水平表达上调,可能参与了PAH发生过程,两指标与PAH病情严重程度密切相关,早期联合检测可提高对PAH的诊治水平,并且指标联合可有效预测PHD并发PAH患者预后不良发生风险,从而指导临床及早制定干预策略。本研究属于单中心小样本病例对照研究,研究结果有待进一步多中心、前瞻性队列研究进一步证实。同时,由于基础研究证据仍有限,需更多深入研究揭示 $\beta$ -NGF,TRAIL在PAH发病过程中的具体机制,并探索通过抑制 $\beta$ -NGF,TRAIL的产生或干扰其受体信号传导来治疗PAH的潜在策略。

#### 参考文献:

- [1] AL-OMARY M S, SUGITO S, BOYLE A J, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease: diagnosis, pathophysiology, and therapy[J]. *Hypertension*, 2020, 75(6): 1397-1408.
- [2] RUOPP N F, COCKRILL B A. Diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension: a review[J]. *Journal of the American Medical Association*, 2022, 327(14): 1379-1391.
- [3] 冯秋婷,李杏,金艳,等.肺源性心脏病合并肺动脉高压患者相关血液因子水平分析[J].*心脑血管病防治*, 2023, 23(2): 46-48.  
FENG Qiuting, LI Xing, JIN Yan, et al. Analysis of relevant blood factors in patients with cor pulmonale complicated with pulmonary hypertension[J]. *Cardio-Cerebrovascular Disease Prevention and Treatment*, 2023, 23(2): 46-48.
- [4] 郑院青,李雪,张倩.内皮素-1, C反应蛋白和N-末端脑钠肽前体在慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压病人中的表达水平及临床价值[J].*安徽医药*, 2023, 27(10): 2033-2037.  
ZHENG Yuanqing, LI Xue, ZHANG Qian. Expression levels and clinical value of endothelin-1, C-reactive protein and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension[J]. *Anhui Medical and Pharmaceutical Journal*, 2023, 27(10): 2033-2037.
- [5] 张伟,刘文世,吕文静,等.CTGF和IL-32对先天性心脏病相关肺动脉高压的联合诊断价值[J].*南通大学学报(医学版)*, 2022, 42(5): 423-427.  
ZHANG Wei, LIU Wenshi, LÜ Wenjing, et al. Combined diagnostic value of CTGF and IL-32 in pulmonary hypertension associated with congenital heart disease [J]. *Journal of Nantong University (Medical Sciences)*, 2022, 42(5): 423-427.
- [6] ZHA Kangkang, YANG Yu, TIAN Guangzhao, et al. Nerve growth factor (NGF) and NGF receptors in mesenchymal stem/stromal cells: impact on potential therapies[J]. *Stem Cells Translational Medicine*, 2021, 10(7): 1008-1020.

- [7] OKURA Y, IMAO T, MURASHIMA S, et al. Interaction of nerve growth factor  $\beta$  with adiponectin and SPARC oppositely modulates its biological activity[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(7): 1541.
- [8] 孙澜, 马吉芳, 崔乃凡. 慢性阻塞性肺疾病并发肺动脉高压患者血清 CCL28 和 SDF-1 表达水平及临床意义 [J]. *现代检验医学杂志*, 2023, 38(1): 140-146.  
SUN Lan, MA Jifang, CUI Naifan. Expression of serum CCL28 and SDF-1 in patients with chronic obstructive pulmonary disease complicated by pulmonary hypertension and its clinical significance[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2023, 38(1): 140-146.
- [9] HALABI S, SHIBER S, PAZ M, et al. Host test based on tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, interferon gamma-induced protein-10 and C-reactive protein for differentiating bacterial and viral respiratory tract infections in adults: diagnostic accuracy study[J]. *Clinical Microbiology and Infection*, 2023, 29(9): 1159-1165.
- [10] BEYER K, BAUKLOH A K, STOYANOVA A, et al. Interactions of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) with the immune system: implications for inflammation and cancer[J]. *Cancers*, 2019, 11(8): 1161.
- [11] 葛均波, 徐永健, 梅长林. 内科学 [M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 112-119.  
GE Junbo, XU Yongjian, MEI Changlin. *Internal medicine*[M]. 8th Ed. Beijing: People's Health Publishing House, 2013: 112-119.
- [12] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组, 中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会, 全国肺栓塞与肺血管病防治协作组, 等. 中国肺动脉高压诊断与治疗指南 (2021 版) [J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(1):11-51.  
Pulmonary Embolism & Pulmonary Vascular Diseases Group of the Chinese Thoracic Society, Pulmonary Embolism & Pulmonary Vascular Disease Working Committee of Chinese Association of Chest Physicians, National Cooperation Group on Prevention & Treatment of Pulmonary Embolism & Pulmonary Vascular Disease, et al. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension(2021 edition)[J]. *National Medical Journal of China*, 2021, 101(1): 11-51.
- [13] 高伟, 顾红, 胡大一, 等. 2015 年先天性心脏病相关性肺动脉高压诊治中国专家共识 [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2015, 23(2):61-69.  
GAO Wei, GU Hong, HU Dayi, et al. Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of congenital heart disease-associated pulmonary hypertension in 2015[J]. *Chinese Journal of Interventional Cardiology*, 2015, 23(2): 61-69.
- [14] 张永楠, 李秋忠, 罗东娟. 丹红注射液联合前列地尔治疗慢性肺源性心脏病合并肺动脉高压患者临床效果观察 [J]. *内科*, 2022, 17(2): 160-163.  
ZHANG Yongnan, LI Qiuzhong, LUO Dongjuan. Danhong injection combined with alprostadil in the treatment of patients with chronic cor pulmonale complicated with pulmonary hypertension:an observation of clinical effect [J]. *Internal Medicine*, 2022, 17(2): 160-163.
- [15] 杨春光, 刘海红, 王凤东, 等. 特发性肺动脉高压患儿血清 miR-182 和 ICAM-1 表达水平及其与预后相关性分析 [J]. *现代检验医学杂志*, 2022, 37(5): 23-27, 43.  
YANG Chunguang, LIU Haihong, WANG Fengdong, et al. Analysis of Serum miR-182 and ICAM-1 expression levels in children with idiopathic pulmonary hypertension and their correlation with prognosis [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2022, 37(5): 23-27, 43.
- [16] HASSOUN P M. Pulmonary arterial hypertension[J]. *New England Journal of Medicine*, 2021, 385(25): 2361-2376.
- [17] RATTO M H, BERLAND M, SILVA M E, et al. New insights of the role of  $\beta$ -NGF in the ovulation mechanism of induced ovulating species[J]. *Reproduction*, 2019, 157(5): R199-R207.
- [18] LIMA F S, STEWART J L, CANISSO I F. Insights into nerve growth factor- $\beta$  role in bovine reproduction - Review[J]. *Theriogenology*, 2020, 150: 288-293.
- [19] MINNONE G, DE BENEDETTI F, BRACCI-LAUDIERO L. NGF and its receptors in the regulation of inflammatory response[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2017, 18(5): 1028.
- [20] CARDOUAT G, GUIBERT C, FREUND-MICHEL V. The expression and role of nerve growth factor (NGF) in pulmonary hypertension[J]. *Revue Des Maladies Respiratoires*, 2020, 37(3): 205-209.
- [21] LIU Piaoyang, LI Shun, TANG Liling. Nerve growth factor: a potential therapeutic target for lung diseases[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(17): 9112.
- [22] CARDOSO ALVES L, CORAZZA N, MICHEAU O, et al. The multifaceted role of TRAIL signaling in cancer and immunity[J]. *FEBS Journal*, 2021, 288(19): 5530-5554.
- [23] DENG D, SHAH K. TRAIL of hope meeting resistance in cancer[J]. *Trends in Cancer*, 2020, 6(12): 989-1001.
- [24] SHAHWAR D, IQBAL M J, NISA M U, et al. Natural product mediated regulation of death receptors and intracellular machinery: fresh from the pipeline about TRAIL-mediated signaling and natural TRAIL sensitizers[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(8): 2010.
- [25] KAKAREKO K, RYDZEWSKA-ROSOŁOWSKA A, ZBROCH E, et al. TRAIL and cardiovascular disease-a risk factor or risk marker: a systematic review[J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2021, 10(6): 1252.

收稿日期: 2023-10-24

修回日期: 2024-01-14