

肺动脉高压早期诊断的生物标志物最新研究进展

吴道雄¹, 李妍锦¹, 王玉明¹, 胡莹¹, 林娅², 马润¹ (1. 昆明医科大学第二附属医院, 昆明 650101;
2. 云南省阜外心血管病医院, 昆明 650102)

摘要: 肺动脉高压 (PH) 是一类以肺血管重塑为特征的进展性疾病, 部分患者确诊时已出现右心功能不全。因此, PH 的早期诊断对改善患者生活质量及延长生存期至关重要。生物标志物是疾病早期诊断的一个重要指标, 传统的 PH 诊断的生物标志物有很多, 但敏感度和特异度较低。随着研究的进展, 一些新的生物标志物被证明可预测早期 PH 的疾病进展, 对 PH 的早期诊断起着重要作用。该文从右心功能不全、内皮功能障碍、肺动脉平滑肌功能障碍、炎症、原位血栓形成等方面对 PH 的生物标志物的研究进展进行综述, 以为 PH 的早期诊断提供探索方向及参考价值。

关键词: 肺动脉高压; 生物标志物; 研究进展

中图分类号: R543.2; R446 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414 (2025) 01-208-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2025.01.040

Recent Progress in Biomarkers for the Early Diagnosis of Pulmonary Hypertension

WU Daoxiong¹, LI Yanjin¹, WANG Yuming¹, HU Ying¹, LIN Ya², MA Run¹ (1. the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, China; 2. Yunnan Fuwai Cardiovascular Hospital, Yunnan Kunming 650102, China)

Abstract: Pulmonary hypertension (PH) is a group of progressive diseases characterized by pulmonary vascular remodeling, and some patients already have right heart insufficiency at the time of diagnosis. Therefore, early diagnosis of PH is essential to improve patients' quality of life and prolong survival. Biomarkers are an important indicator for early diagnosis of the disease, and there are many traditional biomarkers for PH diagnosis, but the sensitivity and specificity are low. With the progress of research, some new biomarkers have been shown to predict disease progression in early PH and play an important role in the early diagnosis of PH. This study reviews the research progress of biomarkers of PH from the aspects of right heart insufficiency, endothelial dysfunction, pulmonary artery smooth muscle dysfunction, inflammation, and in situ thrombosis to provide exploration direction and reference value for early diagnosis of PH.

Keywords: pulmonary hypertension; biomarkers; recent progress

肺动脉高压 (pulmonary hypertension, PH) 的特征是进行性肺血管重构, 进而导致肺血管阻力增加和肺动脉压升高, 最终导致右心衰竭和死亡。PH 全球患病率约 1%^[1], 在年龄 65 岁以上的个体中患病率高达 10%^[2], 严重危害人群健康。然而 PH 的病理生理机制尚未完全阐明, 研究显示 PH 的病理生理机制与肺血管内皮功能障碍、肺动脉平滑肌功能障碍、炎症、原位血栓形成等方面有关^[3-4]。随着靶向治疗药物的使用, 患者的生存期不断延长, 因此 PH 的早期诊断对于减少死亡和延长生存期非常重要。由于 PH 临床症状不典型, 且确诊手段即右心导管检查为有创检查, 临床实施困难, 不利于疾病的早期筛查, 因此部分患者确诊时已出现右心功能不全。生物标志物是一种非侵入性的检测方法, 简单便捷, 并能反映 PH 的病理过程, 是一种疾病筛查和诊断的有效手段。目前只有脑钠肽和 N 末端

脑钠肽前体被指南推荐作为常规检测指标^[1], 但二者并不是 PH 的特异性诊断标志物, 不能单独用于 PH 的早期诊断。随着研究的深入, 近年来与 PH 相关的众多生物标志物不断涌现。本文就近年来与肺血管内皮功能障碍、肺动脉平滑肌功能障碍、炎症、原位血栓形成及右心功能不全相关的生物标志物的研究进展进行综述, 以为 PH 的早期诊断及预后提供探索方向及参考价值。

1 与右心功能不全相关的生物标志物

1.1 成纤维细胞生长因子 23 (fibroblast growth factor 23, FGF23) FGF-23 是一种骨源性蛋白, 可调节全身磷酸盐代谢, 是心力衰竭患者心血管死亡率的预测因素^[5]。有研究表明, PH 患者血浆 FGF-23 水平高于健康人群, 差异具有统计学意义, 并与平均右房压、N 末端 B 型钠尿肽前体 (N-terminal pro brain natriuretic peptide, NT-ProBNP) 和肺血管阻

基金项目: 昆明医科大学研究生创新基金 (2024S311); 云南省阜外心血管病医院人才托举计划项目 (2024RCTJ-QN009)。

作者简介: 吴道雄 (1995-), 男, 硕士研究生在读, 住院医师, 研究方向: 临床生物化学, E-mail:1761851741@qq.com。

通讯作者: 马润 (1980-), 女, 硕士, 副主任技师, 研究方向: 临床生物化学, E-mail:467161115@qq.com。

力呈正相关,在给予针对动脉性 PH (pulmonary artery hypertension, PAH) 的治疗后 FGF-23 降低^[6]。另一项研究也证明了 PH 患者的 FGF-23 水平显著高于健康对照组,FGF-23 水平的升高与右室收缩功能障碍、右室扩张程度呈正相关^[7]。因此,FGF-23 可作为 PH 患者右心功能不全的生物标志物。但 FGF-23 与 NT-proBNP 类似,在左心疾病中均可能升高^[1, 5],对 PH 无特异性,在识别左心疾病相关的 PH (PH associated with left heart disease, PH-LHD) 高风险患者及监测治疗疗效方面的价值有限。

1.2 糖类抗原-125 (CA-125) CA-125 是一种常用的肿瘤标志物,但 SAHIN 等^[8]对 40 例 PAH 患者前瞻性随访中发现死亡患者的 CA-125 水平高于存活患者,且高 CA-125 水平与右室功能障碍相关,CA-125 预测死亡率的最佳临界值为 35.29 U/ml,特异度、敏感度分别为 85.7%, 75%。此外,ZHANG 等^[9]对 231 例特发性肺动脉高压 (idiopathic pulmonary arterial hypertension, IPAH) 和慢性血栓栓塞性 PH (chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH) 患者的研究中同样证实了 CA-125>35U/ml 与一年临床恶化风险增加 2 倍以上相关,CA-125 水平与心功能分级、NT-proBNP,肺动脉楔压、右室内径、平均右房压呈正相关。

1.3 可溶性肿瘤发生抑制蛋白 2 (soluble suppression of tumorigenicity, sST2) sST2 与 IL-33 结合可导致心肌肥厚^[10],是评价慢性心力衰竭患者预后的一种辅助指标^[11]。在一项混合队列的 PH 患者的研究中发现高 sST2 水平与心脏指数、右心室功能障碍和较高的平均肺动脉压密切相关,在 PH 患者中具有预后价值^[12]。在另一项 PAH,慢性阻塞性肺疾病相关的 PH (pulmonary hypertension associated with COPD, COPD-PH) 和 CTEPH 的研究中也证明了 sST2 的升高与 PH 患者的死亡率升高密切相关,是 PH 患者生存的独立危险因素^[13]。在 CTEPH 患者中,肺动脉球囊扩张术后出现并发症

的患者 sST2 浓度明显高于无并发症的患者,sST2 可用于监测肺动脉球囊扩张术患者的并发症和风险分层^[14]。因此,sST2 与 PH 疾病严重程度及预后相关,但 sST2 在 PH-LHD 中的预后价值有限。由于 sST2 不受肾功能的影响,可在一定程度上弥补 NT-proBNP 在 PH 并发肾衰竭患者评估方面的不足。

2 与肺动脉平滑肌细胞和内皮功能障碍相关的生物标志物

2.1 微小 RNA (miRNA) miRNA 属于非编码 RNA,能够通过特异性的碱基配对与靶 mRNA 结合导致 mRNA 沉默而负向调控下游基因的表达^[15]。研究表明,miRNA 表达异常参与肺动脉平滑肌细胞 (pulmonary artery smooth muscle cell, PASM) 和肺动脉内皮细胞 (pulmonary artery endothelial cell, PAEC) 的功能障碍以及 PH 发病机制中相关信号通路的调控。miR-17 上调抑制骨形态发生蛋白 2 型受体 (bone morphogenetic protein receptor 2, BMPR2) 导致肺动脉高压相关的肺血管床的重塑^[16]。在 PAH 患者中,血浆 miR-146-5p 表达水平较健康人群升高,细胞实验证明 miR-146-5p 在缺氧条件下可通过靶向 USP3 促进人 PAEC 的增殖,提示 miR-146-5p/USP3 轴可能是 PAH 一个潜在的治疗靶点^[17]。DÜZGÜN 等^[18]发现在 PAH 和 CTEPH 患者血浆中,miR-21 和 miR-143 表达明显升高。YUE 等^[19]发现 miR-143 可通过靶向 ABCA1 促进缺氧诱导的 PASM 增殖和迁移。此外,血浆 miR-206 在 PH-LHD 降低,且降低水平与肺动脉收缩压的增加相关,miR-206 与 BNP 和左房内径联合检测可预测 PH-LHD 患者中的肺动脉压力值^[20]。miR-206 也在人 PASM 中表达,并通过靶向 Notch3 信号通路影响 PASM 的增殖^[21]。因此,miRNA 在 PH 发病机制中具有重要作用,见表 1,有望成为 PH 诊断的生物标志物以及治疗新靶点。但 miRNA 用于 PH 的治疗研究仍处于临床前阶段,且 miRNA 分子在体内的稳定性、传递方式和脱靶效应仍然是目前待解决的问题。

表 1 部分 miRNA 在 PH 中的表达及功能

miRNA	变化	样本类型	效应	作用靶点
miR-146-5p	↑	低氧处理人 PAEC	PAEC 增殖 ↑	USP3 ^[17]
miR-143	↑	PAH 患者 PASM	PASM 增殖 ↑	ABCA1 ^[19]
miR-206	↓	PAH 患者 PASM	PASM 增殖 ↑	Notch3 ^[21]
miR-122-5p	↓	低氧处理人 PASM	PASM 增殖 ↑	DLAT ^[22]
miR-130	↑	PH 大鼠 PASM	PASM 增殖 ↑	PPAR γ ^[23]
miR-30a-5p	↓	低氧处理人 PAEC	PAEC 凋亡 ↑	YKL-40 ^[24]
miR-1	↓	MCT 诱导 PAH 大鼠心脏	右心室肥大	TGF β ^[25]
miR-509-5p	↓	PH 患者血清及 PASM	PASM 凋亡 ↓	Dnmt1 ^[26]

2.2 不对称二甲基精氨酸 (asymmetric dimethylarginine, ADMA) ADMA 由内皮细胞产生,是一

种竞争性一氧化氮合酶抑制剂,内皮损伤可以增加其血浆浓度,导致一氧化氮产生减少,从而增加血管张力^[4]。血浆ADMA水平在PH中升高(包括IPAH, COPD-PH, 艾滋病相关PAH, 系统性硬化症相关PAH, CTEPH等)^[27-31],与IPAH患者的右心房压、心脏指数及生存期显著相关,可用于IPAH的严重程度评估和危险分层^[27]。在COPD-PH中,血浆ADMA水平的升高与肺动脉收缩压呈明显正相关,可作为COPD-PH的诊断标志物^[28]。CTEPH患者接受肺动脉内膜切除术血清ADMA水平下降,术前血浆ADMA $<0.8\mu\text{mol/L}$ 的患者术后生存率更高,对术前ADMA水平的分析可能有助于评估患者的预后^[31]。但伐地那非、瑞舒伐他汀等药物的使用可能会降低血浆ADMA的浓度,进行术前分析时需考虑药物因素。

2.3 激活素A (activin A) activin A信号通路的过度激活是导致PAH的原因之一。activin A能够诱导BMPR2的内化并靶向溶酶体途径的降解作用,最终导致内皮细胞功能障碍^[32]。GUIGNABERT等^[33]分析了对照组和80例PAH患者基线和治疗后血清activin A水平,以死亡或肺移植作为主要终点,结果显示,PAH的发生与activin A水平升高有关,PAH患者的无移植生存与activin A水平相关。另一研究也发现血清activin A水平在先天性心脏病(CHD)患者中升高,在CHD-PAH患者中浓度升高更显著^[34]。

3 与炎症相关的标志物

3.1 生长分化因子-15 (growth differentiation factor-15, GDF-15) GDF-15是一种细胞因子,在疾病过程中发挥抗炎作用。GDF-15在PAH患者丛状病变中大量表达^[35],是SLE-PAH发展和预后的指标,并与NT-proBNP水平相关,与NT-proBNP联合使用可提供更准确的预后信息^[36]。此外,MAIMAITI等^[37]发现GDF-15水平升高的PAH患者,其肺动脉压更高、生存率更低,但血清GDF-15水平与PH患者的生存率差异无统计学意义。在CTEPH患者中,GDF-15水平升高与晚期血流动力学损害相关,是肺动脉球囊扩张术治疗反应的标记物^[38]。在不同类型的PH研究中发现,GDF-15,可溶性尿激酶纤溶酶原激活物受体在PH-LHD患者中浓度最高,联合心型脂肪酸结合蛋白是毛细血管后性PH的指标,它们可以构成毛细血管前和后PH的潜在判别因子^[39]。

3.2 半乳糖凝集-3 (galectin-3, Gal-3) Gal-3是一种炎症信号分子,可通过诱导单核细胞的迁移促进血管炎症反应^[40]。SHEN等^[41]发现CHD-PAH患者Gal-3水平升高且与肺动脉压呈正相关,在CHD-PAH小鼠模型中对Gal-3基因敲除后,血清白细胞介素水平降低,平均肺动脉压明显降低。表明沉默Gal-3可能通过抑制免疫炎症过程抑制

CHD-PAH的进展。GEENEN等^[42]研究发现Gal-3水平升高与PAH,CTEPH及肺部疾病引起的PH患者的预后不良相关。但也有研究发现Gal-3在CTEPH的风险分层和治疗反应评估中没有意义^[38]。

3.3 IgG半乳糖基化 慢性炎症是CTEPH的重要病因之一。ZHANG等^[43]发现在CTEPH患者体内促炎表型的IgG半乳糖基化减少,IgG促/抗炎N-聚糖水平与众多炎症标志物和基因密切相关。向更具促炎性的IgG N-糖组转化以及因此导致的IgG抑制慢性炎症能力的降低可能是CTEPH的一个重要分子机制。因血浆IgG半乳糖基化水平可反映CTEPH患者体内炎症水平,很可能成为CTEPH预后标志物之一,但本研究样本量相对较小,血浆IgG半乳糖基化水平作为PH生物标志物的效能还需要后续研究来评估。

4 与原位血栓形成相关的标志物

4.1 D-二聚体 (D-dimer, D-D) DD是交联纤维蛋白的降解产物。研究表明DD与PH发病相关,与对照组相比,PAH组患者的DD和纤维蛋白降解产物水平升高,是PAH的独立预测因子^[44]。ARUNTHARI等^[45]发现DD检测诊断CTEPH的敏感度、特异度阳性预测值、阴性预测值分别为37%,46%,12%,79%,表明D-D对CTEPH来说并不是良好的筛查指标。D-D在PAH和CTEPH诊断效能差异的原因可能是PAH涉及的原位血栓形成可能在发病机制中起关键作用,而CTEPH可能是由于肺栓塞血栓不完全溶解所致。

4.2 血管性血友病因子 (von willebrand factor, vWF) vWF是内皮细胞合成的一种糖蛋白,在血管内皮功能受损后释放,在血管损伤部位的血小板聚集和黏附中起重要作用。AHMED等^[46]发现PAH患者vWF水平增加,且与较低的患者生存率相关。MANZ等^[47]的研究也显示CTEPH患者血浆和肺内皮中的vWF增加,导致血小板与CTEPH的黏附升高。因此,vWF可作为PAH和CTEPH患者的一个诊断标志物。

5 其他生物标志物

铁缺乏在PH中很常见,MARTENS等^[48]对第1~4类PH患者的表型数据进行分析,采用2022年欧洲心脏病学会/欧洲呼吸学会(ESC/ERS)PH指南中对缺铁的定义和转铁蛋白饱和度(transferrin saturation, TSAT) $<21\%$ 来定义铁缺乏。他们发现前者无法识别峰值耗氧量、6min步行试验距离和36项简短形式调查评分降低的患者,而TSAT $<21\%$ 可以识别这些患者,且与患者死亡风险增加相关,表明TSAT $<21\%$ 可更好地定义PH患者中的铁缺乏状态,预测不良临床结局。此外,沉默调节蛋白3,PDZ结合激酶、聚谷氨酰胺蛋白等生物标志物也与PH的病理过程相关,但目前研究资料较少、样本

量较小,值得进一步关注及研究。

6 总结与展望

随着研究的深入,与PH相关的生物标志物不断引起注意,但与PH的特异性都不高,而且大多数的研究为回顾性研究,存在研究样本量少、选择偏倚等缺陷,如果要使这些标志物用于临床,还需进行更大规模的前瞻性研究验证。另外,这些标志物只参与了PH发病的某个病理生理过程,单一的生物标志物并不能单独用于PH的早期诊断。多种生物标志物联合应用是否能提高对PH的早期诊断效能存在很大潜在研究价值,值得国内外相关领域研究者进一步深入研究。

参考文献:

- [1] HUMBERT M, KOVACS G, HOEPER M M, et al. 2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension[J]. European Respiratory Journal, 2023, 61(1): 2200879.
- [2] HOEPER M M, HUMBERT M, SOUZA R, et al. A global view of pulmonary hypertension[J]. the Lancet. Respiratory Medicine, 2016, 4(4): 306-322.
- [3] BANASZKIEWICZ M, GASECKA A, DAROCHA S, et al. Circulating blood-based biomarkers in pulmonary hypertension[J]. Journal of Clinical Medicine, 2022, 11(2): 383.
- [4] HOJDA S E, CHIS I C, CLICHICI S. Biomarkers in pulmonary arterial hypertension[j]. Diagnostics (basel), 2022, 12(12): 3033.
- [5] 苏虹,李仕林,王昌育,等.成纤维细胞生长因子23基因多态性与慢性心力衰竭患者预后的相关性研究[J].现代检验医学杂志,2020,35(1):35-39.
SU Hong, LI Shilin, WANG Changyu, et al. Association of fibroblast growth factors 23 gene polymorphism and prognosis in patients with chronic heart failure [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35(1): 35-39.
- [6] BOUZINA H, HESSELSTRAND R, RÅDEGRAN G. Higher plasma fibroblast growth factor 23 levels are associated with a higher risk profile in pulmonary arterial hypertension[J]. Pulmonary Circulation, 2019, 9(4):2045894019895446.
- [7] WIDMANN L, KERANOV S, JAFARI L, et al. Fibroblast growth factor 23 as a biomarker of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension[J]. Clinical Research in Cardiology, 2023, 112(10): 1382-1393.
- [8] SAHIN A, KAYA H, AVCI O. Cancer antigen-125 is a predictor of mortality in patients with pulmonary arterial hypertension [J]. Clinical Biochemistry, 2020, 89: 58-62.
- [9] ZHANG Yi, JIN Qi, ZHAO Zhihui, et al. Carbohydrate antigen 125 is a biomarker of the severity and prognosis of pulmonary hypertension [J]. Frontiers in Cardiovascular Medicine, 2021, 8: 699904.
- [10] BANASZKIEWICZ M, PIETRASIK A, DAROCHA S, et al. Soluble ST2 protein as a new biomarker in patients with precapillary pulmonary hypertension[J]. Archives of Medical Science, 2020(1).DOI:10.5114/AOMS.2020.98635.
- [11] 李全双,许靖,吴燕,等.朗道血清质控品作为ELISA法检测血清可溶性ST2室内质控物的可行性探讨[J].现代检验医学杂志,2022,37(5):190-193.
- LI Quanshuang, XU Jing, WU Yan, et al. Feasibility study on randox serum quality control products as elisa method to detect serum soluble ST2 internal quality control materials[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(5): 190-193.
- [12] GEENEN L W, BAGGEN V J M, KAULING R M, et al. The prognostic value of soluble ST2 in adults with pulmonary hypertension[J]. Journal of Clinical Medicine, 2019, 8(10): 1517.
- [13] SUN Yuanyuan, WANG Lan, MENG Xiangrui, et al. Soluble ST2 and mixed venous Oxygen saturation for prediction of mortality in patients with pulmonary hypertension[J]. Journal of Thoracic Disease, 2021, 13(6): 3478-3488.
- [14] BANASZKIEWICZ M, PIETRASIK A, FLORCZYK M, et al. Soluble ST2 as a biomarker for early complications in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension treated with balloon pulmonary angioplasty[J]. Diagnostics Basel Switzerland, 2021, 11(1): 133.
- [15] 李超,朱晓丹,张玲华,等.基于GEO数据库整合miRNA-mRNA表达谱筛选卵巢癌的关键基因分子及生物信息分析[J].现代检验医学杂志,2021,36(5):38-42.
LI Chao, ZHU Xiaodan, ZHANG Linghua, et al. Screening key biomarkers and bioinformatic analysis of ovarian cancer by integrated miRNA-mRNA expression profiles based on geo database[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(5): 38-42.
- [16] PULL AMSETTI S S, DOEBELE C, FISCHER A, et al. Inhibition of microRNA-17 improves lung and heart function in experimental pulmonary hypertension [J]. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2012, 185(4): 409-419.
- [17] ZHANG Wei, QI Yujuan, WU Bo. MicroRNA-146-5p promotes pulmonary artery endothelial cell proliferation under hypoxic conditions through regulating USP3 [J]. Disease Markers, 2021, 2021: 3668422.
- [18] DÜZGÜN Z, KAYIKÇIOĞLU L M, AKTAN Ç, et al. Decreased circulating microRNA-21 and microRNA-143 are associated to pulmonary hypertension[J]. Turkish Journal of Medical Sciences, 2023, 53(1): 130-141.
- [19] YUE Yuxia, ZHANG Zhiyong, ZHANG Lei, et al. MiR-143 and miR-145 promote hypoxia-induced proliferation and migration of pulmonary arterial smooth muscle cells through regulating ABCA1 expression [J]. Cardiovascular Pathology, 2018, 37: 15-25.
- [20] JIN Peng, GU Wenzhu, LAI Yayu, et al. The circulating microRNA-206 level predicts the severity of pulmonary hypertension in patients with left heart diseases[J]. Cellular Physiology and Biochemistry, 2017, 41(6): 2150-2160.
- [21] JALALI S, RAMANATHAN G K, PARTHASARATHY P T, et al. MiR-206 regulates pulmonary artery smooth muscle cell proliferation and differentiation[J]. PLoS One, 2012, 7(10): e46808.
- [22] ZHAO Hui, DUAN Ruowang, WANG Qian, et al. MiR-122-5p as a potential regulator of pulmonary vascular wall cell in idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. Heliyon, 2023, 9(12): e22922.
- [23] WANG Meibin, SU Lihuang, SUN Junwei, et al. FGF21 attenuates pulmonary arterial hypertension via downregulation of miR-130, which targets PPAR γ [J]. Journal of Cellular and

- Molecular Medicine, 2022, 26(4): 1034-1049.
- [24] TAN Hong, YAO Hua, LIE Zhenbang, et al. MicroRNA-30a-5p promotes proliferation and inhibits apoptosis of human pulmonary artery endothelial cells under hypoxia by targeting YKL-40 [J]. Molecular Medicine Reports, 2019, 20(1): 236-244.
- [25] CONNOLLY M, GARFIELD B E, CROSBY A, et al. MiR-1-5p targets TGF- β R1 and is suppressed in the hypertrophying hearts of rats with pulmonary arterial hypertension[J]. PLoS One, 2020, 15(2): e0229409.
- [26] WANG Jingjing, JIANG Rong, TAN Yanlin, et al. Human pulmonary artery smooth muscle cell dysfunction is regulated by miR-509-5p in hypoxic environment[J]. Cell Cycle, 2022, 21(11): 1212-1221.
- [27] ZHANG Shuai, YANG Ting, XU Xiaomao, et al. Oxidative stress and nitric oxide signaling related biomarkers in patients with pulmonary hypertension: a case control study [J]. BMC Pulmonary Medicine, 2015, 15: 50.
- [28] PARMAKSIZ E T, INAL A, SALEPCI B, et al. Relationship of asymmetric dimethylarginine levels with disease severity and pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Lung India, 2018, 35(3): 199-203.
- [29] PARIKH R V, SCHERZER R, NITTA E M, et al. Increased levels of asymmetric dimethylarginine are associated with pulmonary arterial hypertension in HIV infection[J]. AIDS, 2014, 28(4): 511-519.
- [30] THAKKAR V, STEVENS W, PRIOR D, et al. The role of asymmetric dimethylarginine alone and in combination with N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a screening biomarker for systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: a case control study[J]. Clinical and Experimental Rheumatology, 2016, 34 Suppl 100(5): 129-136.
- [31] TÜRER CABBAR A, DEĞERTEKİN M M, ŞİMŞEK M A, et al. Evaluation of asymmetric dimethylarginine levels in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension undergoing pulmonary endarterectomy[J]. Heart Lung and Circulation, 2022, 31(1): 110-118.
- [32] RYANTO G R T, IKEDA K, MIYAGAWA K, et al. An endothelial activin A-bone morphogenetic protein receptor type 2 link is overdriven in pulmonary hypertension[J]. Nature Communications, 2021, 12(1): 1720.
- [33] GUIGNABERT C, SAVALÉ L, BOUCLY A, et al. Serum and pulmonary expression profiles of the activin signaling system in pulmonary arterial hypertension[J]. Circulation, 2023, 147(24): 1809-1822.
- [34] HADWIONO M R, HARTOPO A B, WASITYASTUTI W, et al. Increased serum activin A level in congenital heart disease-associated pulmonary artery hypertension: A comparative study from the COHARD-PH registry[J]. Pulmonary Circulation, 2023, 13(3): e12280.
- [35] CHANG Weiting, SHIH J Y, LIN Yuwen, et al. Growth differentiation factor-15 levels in the blood around the pulmonary artery is associated with hospitalization for heart failure in patients with pulmonary arterial hypertension[J]. Pulmonary Circulation, 2020, 10(4): 2045894020962948.
- [36] QIAN Junyan, DING Yufang, YANG Xiaoxi, et al. The diagnostic and prognostic value of growth differentiation factor-15 in systemic lupus erythematosus-associated pulmonary arterial hypertension[J]. Pulmonary Circulation, 2023, 13(1): e12195.
- [37] MAIMAITI Y, CHENG Hui, GUO Zitong, et al. Correlation between serum GDF-15 level and pulmonary vascular morphological changes and prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension[J]. Frontiers in Cardiovascular Medicine, 2023, 10: 1085122.
- [38] KRIECHBAUM S D, WIEDENROTH C B, PETERS K, et al. Galectin-3, GDF-15, and sST2 for the assessment of disease severity and therapy response in patients suffering from inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. Biomarkers, 2020, 25(7): 578-586.
- [39] MIRNA M, ROHM I, JIRAK P, et al. Analysis of novel cardiovascular biomarkers in patients with pulmonary hypertension (PH)[J]. Heart Lung and Circulation, 2020, 29(3): 337-344.
- [40] 王勇, 张克波. 老年心力衰竭患者血清 NF- κ B, Gal-3 和 sST2 水平联合检测与预后评估价值 [J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(5): 148-153.
- WANG Yong, ZHANG Kebo. Prognostic value of combined serum NF- κ B, Gal-3 and sST2 levels in elderly patients with heart failure[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(5): 148-153.
- [41] SHEN Qiang, CHEN Wei, LIU Jun, et al. Galectin-3 aggravates pulmonary arterial hypertension via immunomodulation in congenital heart disease [J]. Life Sciences, 2019, 232: 116546.
- [42] GEENEN L W, BAGGEN V J M, KOUDSTAAL T, et al. The prognostic value of various biomarkers in adults with pulmonary hypertension; a multi-biomarker approach [J]. American Heart Journal, 2019, 208: 91-99.
- [43] ZHANG Zejian, WANG Huifang, LIAN Tianyu, et al. Human plasma IgG N-Glycome profiles reveal a proinflammatory phenotype in chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. Hypertension, 2023, 80(9): 1929-1939.
- [44] HUANG Jing, AN Qi, ZHANG Cailian, et al. Decreased low-density lipoprotein and the presence of pulmonary arterial hypertension among newly diagnosed drug-naïve patients with systemic lupus erythematosus: D-dimer as a mediator[J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2022, 24(3): 595.
- [45] ARUNTHARI V, BURGER C D. Utility of D-dimer in the diagnosis of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. the Open Respiratory Medicine Journal, 2009, 3: 85-89.
- [46] AHMED A, AHMED S, RÅDEGRAN G. Plasma ADAMTS13 and von willebrand factor in diagnosis and prediction of prognosis in pulmonary arterial hypertension[J]. Pulmonary Circulation, 2021, 11(4): 20458940211041500.
- [47] MANZ X D, SZULCEK R, PAN Xiaoke, et al. Epigenetic modification of the von willebrand factor promoter drives platelet aggregation on the pulmonary endothelium in chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2022, 205(7): 806-818.
- [48] MARTENS P, YU Shilin, LARIVE B, et al. Iron deficiency in pulmonary vascular disease: pathophysiological and clinical implications[J]. European Heart Journal, 2023, 44(22): 1979-1991.

收稿日期: 2024-05-31

修回日期: 2024-07-08