

肺动脉高压的生物标志物

王雪芳 余洁 谢萍

【摘要】 肺动脉高压(PAH)是一类预后不良的进展性疾病,其特点是血管收缩和重构引起肺动脉压升高及右心衰。PAH 的早期诊断有利于提高患者长期生存率,对精准治疗尤为重要。生物标志物是 PAH 诊断、评估预后和治疗反应的非侵入性客观指标。该文介绍了与右心功能不全和神经内分泌激素激活、心肌损伤、炎症反应和氧化应激、血管损伤和重建、终末器官损伤等相关的生物标记物在 PAH 中的应用。

【关键词】 肺动脉高压;生物标志物;预后

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2020.01.003

肺动脉高压(PAH)是肺高血压(PH)分类中的第一大类,为在海平面静息状态下右心导管所测的肺动脉平均压 ≥ 25 mmHg,肺小动脉楔压 ≤ 15 mmHg,肺血管阻力 > 3 Wood 单位。PAH 是一类异质性疾病,包括特发性 PAH(IPAH)、遗传性 PAH、药物及毒物诱发 PAH、疾病相关性 PAH。疾病相关性 PAH 包括先天性心脏病相关性 PAH(CHD-PAH)、结缔组织疾病相关性 PAH(CTD-PAH)、人类免疫缺陷病毒相关性 PAH(HIV-PAH)、门脉高压相关性 PAH、血吸虫病相关性 PAH、肺静脉闭塞病/肺毛细血管瘤及新生儿持续性 PH^[1]。由于 PAH 早期症状(如疲劳和劳力性呼吸困难)是非特异性的,常被误诊为哮喘或其他疾病,大多数 PAH 患者被诊断时已处于疾病晚期,即使给予双联至三联靶向治疗,患者死亡率仍然很高。PAH 的早期诊断及干预可提高患者长期生存率,对预后尤为重要。右心导管检查是 PAH 诊断的金标准,但作为一种侵入性手术不适合用于筛查;超声心动图是目前 PAH 筛查的非侵入性方法,但经常高估或低估 PAH 患者肺动脉压力和心输出量。因此,需要寻找更好的非侵入性检查方法^[2]。多种生物标志物,包括与右心功能障碍、心肌损伤、炎症反应和氧化应激、血管损伤和重构等相关的标志物,可作为诊断 PAH、判断 PAH 预后和治疗反应的非侵入性客观指标,反映了 PAH 的复杂病理生理。

1 右心功能障碍相关的标志物

利钠肽是心肌细胞在心壁受牵拉和心功能不全时释放的多效性激素家族,主要包括脑钠肽(BNP)和心房利钠肽(ANP),通过利尿、利钠、扩张血管及抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统参与调节血容量和血压。它们在各个类型 PH 如 IPAH、CTD-PAH、CHD-PAH、慢性血栓栓塞性 PH 中的水平增高,可能是对右室壁变化的应激反应^[3]。Wiedemann 等^[4]研究表明,重度 PAH 患者吸入依洛前列素后,ANP 的快速下降与血流动力学的改善相关,其原因是 ANP 由心房细胞产生并储存,心房扩张及负荷过重时直接刺激 ANP 的快速释放。血浆 ANP 比血浆 BNP 更易受到短期血流动力学变化的影响,因 ANP 血浆半衰期短,临床应用受到限制。相反,BNP 主要由心室组织分泌,比 ANP 稳定,采血后不需要立即冷却和添加酶抑制剂。Leuchte 等^[5]证实血浆 BNP 水平与 IPAH 患者 6 min 步行距离(6MWD)、峰值摄氧量呈负相关,与 IPAH 的世界卫生组织(WHO)心功能分级呈正相关。高 BNP 水平不仅与 PAH 患者死亡风险增加有关^[6],而且对其 5 年生存率有强的预测作用^[7]。无生物活性的 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)是 BNP 合成时的副产物,对 PAH 的靶向治疗反应和死亡率有预测意义。NT-proBNP 比 BNP 更易评估,更稳定,是目前 PAH 治疗指南中唯一纳入预后指标的血清学标志物。利钠肽适用于镰状细胞病及系统性硬化症患者的 PAH 风险评估,NT-proBNP 在预测镰状细胞病相关 PH 时比超声心动图更为有效,此外,BNP 和 NT-proBNP 水平均可反

基金项目:甘肃省人民医院内科研基金(16GSSY2-4)

作者单位:730000 兰州,甘肃中医药大学临床医学系(王雪芳;余洁);730000 兰州,甘肃省人民医院心内一科(谢萍)

通信作者:谢萍,E-mail:pingxie66@163.com

映 PAH 患者病情变化及其对治疗的反应。然而, NT-proBNP 可从右心功能不全及组织缺氧和器官损伤两方面对 PAH 患者进行预后评估, 较 BNP 的评估效果更好^[8]。

2 心肌损伤相关的标志物

心肌肌钙蛋白(cTn)是识别心肌损伤的首选标志物, 心肌肌钙蛋白 T(cTnT)和肌钙蛋白 I(cTnI)是 PAH 不良结局的独立预测因子。荟萃分析表明, cTn 水平在 PAH 晚期升高, 提示心肌损伤, 因而不能作为 PAH 早期的敏感标志物; PAH 患者 cTn 阳性组的死亡率高于 cTn 阴性组, cTnI 升高较 cTnT 升高能更好地预测 PAH 患者死亡率, cTnI 阳性组右心衰或肺移植相关的死亡风险较 cTnI 阴性组增加 4.7 倍^[9]。

3 炎症反应相关标志物

炎症反应在 PAH 的发生发展中起重要作用^[10]。Soon 等^[11]研究表明, IPAH 和家族性 PAH 患者与对照组相比, 肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、 α 干扰素、 γ 干扰素、白细胞介素(IL)-1 β 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12p70 和 IL-13 水平升高, 同时 IL-6、IL-8、IL-10、IL-12p70 较传统临床参数如 6MWD 能更好地评估预后。另有研究发现, PAH 患者血浆趋化因子如 CCL5、CCL7 较对照组升高^[12], C 反应蛋白(CRP)水平与 PAH 患者纽约心功能协会(NYHA)心功能分级呈正相关, 治疗 12 个月后, CRP 水平正常的 PAH 患者的生存率较 CRP 水平升高的患者显著提高^[13]。骨桥蛋白(OPN)是一种多效细胞因子, 通过精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸细胞结合序列参与单核细胞、巨噬细胞和 T 细胞的募集及平滑肌细胞的增殖, 上述细胞在肺血管重构中发挥了重要作用。炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 可诱导 OPN 表达。PAH 患者 OPN 水平较对照组明显升高, 且与 PAH 平均肺动脉压呈正相关^[14]。Rosenberg 等^[15]研究表明, OPN 是 PAH 患者 2 年内死亡的独立预测因子, 结合 NT-proBNP 可更好地评估 PAH 死亡率。生长分化因子(GDF)-15 是转化生长因子- β (TGF- β)超家族成员, 在大多数组织中 GDF-15 表达水平低下, 在病理状态下如急性损伤、组织缺氧、炎症反应或氧化应激时表达上调。GDF-15 在 PH 患者丛状病变中表达^[3], PAH 患者血清 GDF-15 水平与右房压力、毛细血管楔压、尿酸和 NT-proBNP 呈正相关^[16]。此外, 与无 PAH 的系统性硬化症患者相比, 系统性硬

化症相关性 PAH(SSc-PAH)患者的总体生存率降低, GDF-15 水平明显升高, 并与一氧化碳扩散能力呈负相关; GDF-15 结合经胸超声心动图指标、NT-proBNP 可更好地评估系统性硬化症患者 PAH 的风险^[17]。

4 内皮功能障碍和血管平滑肌细胞增殖相关的标志物

4.1 内皮素-1(ET-1)

ET-1 主要由血管内皮细胞产生, 较少由血管平滑肌细胞(VSMC)、巨噬细胞和成纤维细胞产生。ET-1 具有多种生物学效应, 可促进血管收缩、垂体激素及心房利钠肽释放、醛固酮生物合成及多种细胞(VSMC、成纤维细胞等)的增生和肥大, ET-1 还诱导多种原癌基因如 c-fos、c-jun、c-myc 的表达。人类基因组学相关研究发现了 ET-2 和 ET-3, Montani 等^[18]研究表明, PAH 患者血浆 ET-1 水平升高, ET-3 水平降低, 且 ET-1/ET-3 的比值与 PAH 患者血管活性药物特异性治疗后的血流动力学及预后有关。ET-1 水平升高是 PAH 长期随访临床恶化的独立预测因子^[19], 但 ET-1 的临床应用受到其半衰期较短(4~7 min)的限制, 且作为一种旁分泌因子, ET-1 主要释放至血管基底膜侧, 仅有部分进入血液, 其血浆浓度不能准确反映组织浓度。血管紧张素转换酶抑制剂、他汀类药物、ET 受体拮抗剂及 β 受体拮抗剂的使用会使血浆 ET-1 水平减低, 特别是 ET 受体拮抗剂的广泛应用可能限制 ET-1 作为生物标志物的使用^[20]。

4.2 一氧化氮(NO)

NO 及其下游效应物环磷酸鸟苷和蛋白激酶 G, 对肺血管具有促血管扩张、抗增殖、抗凝血和抗炎作用^[21]。研究发现, IPAH 患者支气管肺泡灌洗液中的 NO 低于健康对照组, 使用波生坦治疗后 IPAH 患者肺泡灌洗液中的 NO 水平较未接受治疗组升高^[22]。NO 不稳定, 不能在血液中以气体形式检测, 且其水平受到多种混杂因素包括年龄、性别、感染、靶向药物使用、技术人员操作水平等的影响, 这使其常规使用受到限制。

4.3 不对称二甲基精氨酸(ADMA)

ADMA 由内皮细胞产生, 可抑制 NO 合成酶。各种类型 PAH 患者如 IPAH^[8]、HIV-PAH^[23]、SSc-PAH^[24]、镰状细胞病相关 PAH^[25] 的 ADMA 水平升高。ADMA 不仅是 IPAH 患者死亡的独立预测因子, 也与右房压力、混合静脉饱和度(经右心导管测

量)呈正相关^[8]。SSc-PAH 患者的 ADMA 水平高于无 PAH 的系统性硬化症患者,与肺动脉收缩压呈正相关,结合 NT-proBNP 可更好地评估系统性硬化症患者的 PAH 风险^[24]。在 CTEPH 相关 PH 中,ADMA 与 PH 严重程度呈正相关,血浆 ADMA ≥ 0.64 mmol/L 的患者较 ADMA <0.64 mmol/L 的患者预后差^[26]。

4.4 肾上腺髓质素(ADM)

ADM 是由血管内皮和 VSMC 合成和分泌的活性多肽,可能通过抑制炎症反应和醛固酮、舒张血管、抑制 VSMC 增殖和内皮细胞凋亡及抑制胶原蛋白合成,抑制肺血管的重构^[27-28]。PAH 患者 ADM 水平高于健康对照组^[29]。长期随访发现,血浆 ADM 水平与 PH 的严重程度呈正相关^[30]。静脉注射 ADM 可显著提高 PAH 患者的心脏指数,降低肺血管阻力,提示内源性 ADM 可能作为反调节激素在 PAH 中发挥重要作用^[28]。

5 血管重建和损伤相关的标志物

5.1 血管生成素(Ang)

Ang-1 和 Ang-2 是糖蛋白,通过内皮细胞上的 Tie-2 受体参与血管生成和发育,调节血管通透性,Ang-1 由周细胞、平滑肌细胞和成纤维细胞产生,Ang-1 与 Tie-2 结合可维持血管完整性和内皮细胞存活^[31]。研究表明,Ang-1 通过 Tie-2 途径下调人肺动脉内皮细胞(PAEC)中骨形态发生蛋白受体的表达,可预防 PAH;在大鼠野百合碱和缺氧动物模型中,Ang-1 可预防 PAH 的发生发展,而 Ang-2 可阻断 Ang-1 相关信号转导,因此,Ang/Tie2 受体通路被认为是 IPAH 发病的主要信号通路^[32]。Ang-2 储存于内皮细胞的 Weibel-Palade 体,在内皮细胞激活和损伤后迅速释放。此外,Ang-2 仅在血管重构位点表达,Ang-2 与 Tie-2 结合可使血管通透性增加^[31]。Kümpers 等^[33]研究表明,Ang-2 水平不仅与 PAH 分期和治疗反应相关,还是其死亡率的独立危险因素。

5.2 微粒(MP)

MP 是在物理或化学刺激后,各类细胞释放的具有促凝、促炎、促血管形成、促增殖作用的细胞囊泡,直径为 0.1~1 mm。MP 为异质性群体,其来源(包括内皮细胞、血小板、白细胞和红细胞)、数量、大小、抗原组成和功能特性各不相同,MP 的表面抗原可以用于表型定量,也可反映 MP 来源细胞的活化程度。采用流式细胞术检测 PH 患者和对照组血

小板、白细胞和内皮细胞来源的 MP,发现 MP 在 PAH 如 IPAH、CTD-PAH 中升高,表明 PAH 与血小板活化、血管炎性反应和内皮功能障碍有关^[34]。

6 表观遗传相关的标志物

表观遗传机制在 PAH 发生和发展中起重要作用。表观遗传指 DNA 序列不发生变化,而基因功能发生了可逆、可遗传的改变。表观遗传对基因表达的调控体现在 DNA 甲基化、组蛋白乙酰化和甲基化、非编码 RNA 的调控等方面,目前研究最多的是非编码 RNA 中微小 RNA(miRNA)在 PAH 中的作用。MiRNA 参与转录后基因表达调控,其异常表达参与肺动脉平滑肌细胞(PASMC)异常增殖、外膜成纤维细胞迁移、肺动脉内皮细胞(PAEC)功能障碍以及对 PAH 发病机制中相关信号通路的调控^[35]。MiR-140-5p 及 miR-204 低表达可促进 PASMC 增殖和迁移,miR-140-5p 还可上调骨形成蛋白 II 型受体(BMP2),参与肺血管重构;miR-29a-3p 通过调节肺外膜成纤维细胞的活化参与肺血管重构;miR-130/301 可在内皮细胞中调控 apelin-miR-424/503-成纤维细胞生长因子 2(FGF2)信号通路,而在平滑肌细胞中,miR-130/301 可直接调控 STAT3-miR-204 信号通路,参与肺血管重构;miR-145 和 miR-199a-5p 表达上调、miR-126 和 miR-223 表达下调与 PAH 患者右心衰的发生发展有关;血浆中 miR-130/301、miR-125a、miR-27b、miR-17-92、miR-98 及 miR-204 参与肺血管重构^[36]。

7 组织缺氧和器官损伤相关的标志物

尿酸(UA)是嘌呤代谢最终产物,具有氧化和抗氧化特性,是一种内源性自由基清除剂,可保护内皮细胞免受活性氧和活性氮的损伤,然而,UA 仅在亲水性环境中发挥抗氧化作用。UA 与氧化剂反应可产生其他自由基,并对细胞产生氧化损伤。UA 及其下游自由基不仅可作为促炎性因子发挥作用,还能促进血管收缩和血管重构^[37]。PAH 患者的 UA 水平升高,且是 PAH 严重程度^[38]及死亡率^[39]的独立预测因子。血浆 UA 水平与年龄和性别有关,并受肾功能衰竭、低氧血症、别嘌呤醇及利尿剂摄入量的影响,因此,其作为 PAH 标志物的价值有限。高胆红素血症是死亡率的另一预测因子,与右房压力、高 BNP 水平和心功能分级有关^[40]。研究表明,血清结合胆红素(DBIL)可预测 IPAH 的严重程度,血清 DBIL 基线水平是 IPAH 死亡率的

独立预测因子,DBIL 基线水平及随访期间 DBIL 水平升高的患者存活率明显低于 DBIL 基线水平正常的患者,经靶向药物治疗后 PAH 患者血清 DBIL 可显著下降^[41]。

8 其他

尿苷前列腺素 F₂ 是脂质过氧化的生物标记物,是 PAH 死亡率的独立预测因子^[42]。肽素是由 39 个氨基酸组成的糖肽,是精氨酸加压素 C 末端的一部分。当血流动力学异常时,肽素与精氨酸加压素(AVP)共同由神经垂体释放,介导动脉收缩和利尿作用。Nickel 等^[43]研究表明,PAH 患者肽素水平高于健康对照组,肽素基线水平与 PAH 严重程度相关,其血浆水平升高与较高的死亡风险和不良预后有关。

有关 PAH 生物标志物的大多数研究为回顾性研究,存在患者和对照组人数少、患者群体异质性和选择偏倚等缺陷,仍需进行前瞻性研究验证。此外,生物标志物联合使用可能比单一标志物对 PAH 有更好的诊断和预后价值。

参 考 文 献

- [1] Kim D, George MP. Pulmonary hypertension[J]. Med Clin North Am, 2019, 103(3):413-423.
- [2] Rubin LJ. Assessing prognosis of pulmonary arterial hypertension in the therapeutic era: importance of serial hemodynamic measurements[J]. Circulation, 2018, 137(7):705-706.
- [3] Pezzuto B, Badagliacca R, Poscia R, et al. Circulating biomarkers in pulmonary arterial hypertension: update and future direction[J]. J Heart Lung Transplant, 2015, 34(3):282-305.
- [4] Wiedemann R, Ghofrani HA, Weissmann N, et al. Atrial natriuretic peptide in severe primary and nonprimary pulmonary hypertension: response to iloprost inhalation[J]. J Am Coll Cardiol, 2001, 38(4):1130-1136.
- [5] Leuchte HH, Holzapfel M, Baumgartner RA, et al. Clinical significance of brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension[J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 43(5):764-770.
- [6] Safdar Z, Thakur A, Singh S, et al. Circulating aldosterone levels and disease severity in pulmonary arterial hypertension [J]. J Pulm Respir Med, 2015, 5(5):295.
- [7] Frantz RP, Farber HW, Badesch DB, et al. Baseline and serial brain natriuretic peptide level predicts 5-year overall survival in patients with pulmonary arterial hypertension: data from the REVEAL registry[J]. Chest, 2018, 154(1):126-135.
- [8] Marra AM, Bossone E, Salzano A, et al. Biomarkers in pulmonary hypertension[J]. Heart Fail Clin, 2018, 14(3):393-402.
- [9] Xu SL, Yang J, Zhang CF, et al. Serum cardiac troponin elevation predicts mortality in patients with pulmonary hypertension: a meta-analysis of eight cohort studies[J]. Clin Respir J, 2019, 13(2):82-91.
- [10] Goldenberg NM, Steinberg BE. Inflammation drives pulmonary arterial hypertension[J]. Anesthesiology, 2019, 130(5):820-821.
- [11] Soon E, Holmes AM, Treacy CM, et al. Elevated levels of inflammatory cytokines predict survival in idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension [J]. Circulation, 2010, 122(9):920-927.
- [12] Sweatt AJ, Hedlin HK, Balasubramanian V, et al. Discovery of distinct immune phenotypes using machine learning in pulmonary arterial hypertension[J]. Circ Res, 2019, 124(6):904-919.
- [13] Quarck R, Nawrot T, Meyns B, et al. C-reactive protein; a new predictor of adverse outcome in pulmonary arterial hypertension [J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 53 (14):1211-1218.
- [14] Mura M, Cecchini MJ, Joseph M, et al. Osteopontin lung gene expression is a marker of disease severity in pulmonary arterial hypertension [J]. Respirology, 2019, 24 (11):1104-1110.
- [15] Rosenberg M, Meyer FJ, Gruenig E, et al. Osteopontin (OPN) improves risk stratification in pulmonary hypertension (PH)[J]. Int J Cardiol, 2012, 155(3):504-505.
- [16] Nickel N, Kempf T, Tapken H, et al. Growth differentiation factor-15 in idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2008, 178 (5):534-541.
- [17] Meadows CA, Risbano MG, Zhang L, et al. Increased expression of growth differentiation factor-15 in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension [J]. Chest, 2011, 139(5):994-1002.
- [18] Montani D, Souza R, Binkert C, et al. Endothelin-1/ endothelin-3 ratio; a potential prognostic factor of pulmonary arterial hypertension[J]. Chest, 2007, 131(1):101-108.
- [19] Vizza CD, Letizia C, Badagliacca R, et al. Relationship between baseline ET-1 plasma levels and outcome in patients with idiopathic pulmonary hypertension treated with bosentan [J]. Int J Cardiol, 2013, 167(1):220-224.
- [20] Miyauchi T, Sakai S. Endothelin and the heart in health and diseases[J]. Peptides, 2019, 111(10):77-88.
- [21] Tang H, Vanderpool RR, Wang J, et al. Targeting L-arginine-nitric oxide-cGMP pathway in pulmonary arterial hypertension[J]. Pulm Circ, 2017, 7(3):569-571.
- [22] Girgis RE, Champion HC, Diette GB, et al. Decreased exhaled nitric oxide in pulmonary arterial hypertension: response to bosentan therapy [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 172(3):352-357.
- [23] Parikh RV, Scherzer R, Nitta EM, et al. Increased levels of asymmetric dimethylarginine are associated with pulmonary

- arterial hypertension in HIV infection[J]. AIDS, 2014, 28 (4):511-519.
- [24] 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]. Clin Exp Rheumatol, 2016, 34 Suppl 100(5):129-136.
- [25] Landburg PP, Teerlink T, Van Beers EJ, et al. Association of asymmetric dimethylarginine with sickle cell disease-related pulmonary hypertension[J]. Haematologica, 2008, 93(9): 1410-1412.
- [26] Skoro-Sajer N, Mittermayer F, Panzenboeck A, et al. Asymmetric dimethylarginine is increased in chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2007, 176(11):1154-1160.
- [27] Dewachter L, Dewachter C, Naeije R. New therapies for pulmonary arterial hypertension; an update on current bench to bedside translation[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2010, 19(4):469-488.
- [28] Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, et al. Haemodynamic and hormonal effects of adrenomedullin in patients with pulmonary hypertension[J]. Heart, 2000, 84(6):653-658.
- [29] Kakishita M, Nishikimi T, Okano Y, et al. Increased plasma levels of adrenomedullin in patients with pulmonary hypertension[J]. Clin Sci (Lond), 1999, 96(1):33-39.
- [30] Nishikimi T, Kuwahara K, Nakagawa Y, et al. Adrenomedullin in cardiovascular disease; a useful biomarker, its pathological roles and therapeutic application [J]. Curr Protein Pept Sci, 2013, 14(4):256-267.
- [31] Uehara M, Enomoto N, Mikamo M, et al. Impact of angiotensin-1 and -2 on clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Respir Med, 2016, 114(3):18-26.
- [32] Morrell NW, Adnot S, Archer SL, et al. Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54(1 Suppl):S20-S31.
- [33] Kümpers P, Nickel N, Lukasz A, et al. Circulating angiotensins in idiopathic pulmonary arterial hypertension [J]. Eur Heart J, 2010, 31(18):2291-2300.
- [34] Diehl P, Aleker M, Helbing T, et al. Increased platelet, leukocyte and endothelial microparticles predict enhanced coagulation and vascular inflammation in pulmonary hypertension[J]. J Thromb Thrombolysis, 2011, 31(2): 173-179.
- [35] Olschewski A, Berghausen EM, Eichstaedt CA, et al. Pathobiology, pathology and genetics of pulmonary hypertension; update from the Cologne Consensus Conference 2018[J]. Int J Cardiol, 2018, 272S(12):4-10.
- [36] Miao C, Chang J, Zhang G. Recent research progress of microRNAs in hypertension pathogenesis, with a focus on the roles of miRNAs in pulmonary arterial hypertension[J]. Mol Biol Rep, 2018, 45(6):2883-2896.
- [37] Uk Kang T, Park KY, Kim HJ, et al. Association of hyperuricemia and pulmonary hypertension; a systematic review and meta-analysis[J]. Mod Rheumatol, 2019, 29(6): 1031-1041.
- [38] Simpson CE, Damico RL, Hummers L, et al. Serum uric acid as a marker of disease risk, severity, and survival in systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension [J]. Pulm Circ, 2019, 9(3):2045894019859477.
- [39] Zharikov SI, Swenson ER, Lanaspas M, et al. Could uric acid be a modifiable risk factor in subjects with pulmonary hypertension? [J]. Med Hypotheses, 2010, 74 (6): 1069-1074.
- [40] Takeda Y, Takeda Y, Tomimoto S, et al. Bilirubins as a prognostic marker in patients with pulmonary arterial hypertension[J]. BMC Pulm Med, 2010, 10:22.
- [41] Xu XQ, Lv ZC, Liu QQ, et al. Direct bilirubin; a new risk factor of adverse outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. Int J Cardiol, 2017, 228(2):895-899.
- [42] Cracowski JL, Degano B, Chabot F, et al. Independent association of urinary F₂-isoprostanes with survival in pulmonary arterial hypertension[J]. Chest, 2012, 142(4): 869-876.
- [43] Nickel NP, Lichtinghagen R, Golpon H, et al. Circulating levels of copeptin predict outcome in patients with pulmonary arterial hypertension[J]. Respir Res, 2013, 14:130.

(收稿:2019-07-21 修回:2019-12-01)

(本文编辑:胡晓静)