

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.20.016

sST-2、GDF-15 和 NLR 在慢性阻塞性肺疾病相关肺动脉高压发生预后不良中的诊断价值

史卫平¹, 许 可²

1. 上海市浦东新区公利医院急诊科, 上海 200135; 2. 中国人民解放军海军特色医学中心, 上海 200052

摘 要:目的 观察血清可溶性致瘤因子-2(sST-2)、生长分化因子-15(GDF-15)和中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)在慢性阻塞性肺疾病(COPD)相关肺动脉高压(PH)发生预后不良中的诊断效能。**方法** 选取 2020 年 1 月至 2021 年 12 月在上海市浦东新区公利医院诊断为 COPD 合并 PH 的 121 例患者作为 COPD 合并 PH 组,根据 COPD 合并 PH 患者预后情况又分为预后良好组(93 例)和预后不良组(28 例);另选取同期 75 例单纯 COPD 患者作为 COPD 组,45 例健康体检者作为健康对照组。比较各组血清 sST-2、GDF-15 水平和 NLR, COPD 合并 PH 影响预后的多因素分析,血清 sST-2、GDF-15 水平和 NLR 与 COPD 合并 PH 严重程度的关系及对 COPD 合并 PH 发生预后不良的诊断价值。**结果** COPD 合并 PH 组血清 sST-2、GDF-15 水平和 NLR 均明显高于 COPD 组和健康对照组, COPD 组明显高于健康对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),并且随着 PH 严重程度升高而升高。预后良好组左室射血分数(LVEF)水平明显高于预后不良组,而预后不良组血清 sST-2、GDF-15 水平和 NLR 均明显高于预后良好组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);预后良好组年龄、性别、病程、高血压、糖尿病、甘油三酯、胆固醇、高密度脂蛋白和低密度脂蛋白水平与预后不良组比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析发现, LVEF 水平降低,血清 sST-2、GDF-15 水平和 NLR 升高为 COPD 合并 PH 发生预后不良的独立危险因素($P < 0.05$)。血清 sST-2、GDF-15 水平和 NLR 在诊断 3 项指标联合检测的灵敏度为 78.6%, 特异度为 93.5%, 受试者工作特征曲线下面积(AUC)为 0.916, 明显高于单项指标 sST-2($Z = 2.486, P = 0.013$)、GDF-15($Z = 2.542, P = 0.011$)和 NLR($Z = 2.902, P = 0.004$)。**结论** 血清 sST-2、GDF-15 水平和 NLR 是反映 COPD 合并 PH 严重程度的指标, 3 项指标联合检测有助于提高对 COPD 合并 PH 发生预后不良的诊断效能。

关键词:可溶性致瘤因子-2; 生长分化因子-15; 慢性阻塞性肺疾病; 肺动脉高压; 诊断效能

中图法分类号:R563;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)20-3015-05

Diagnostic value of sST-2, GDF-15 and NLR in poor prognosis of pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease

SHI Weiping¹, XU Ke²

1. Department of Emergency, Gongli Hospital of Pudong New Area, Shanghai 200135, China;

2. Navy Characteristic Medical Center of PLA, Shanghai 200052, China

Abstract: **Objective** To observe the diagnostic efficacy of serum soluble tumorigenicity factor-2 (sST-2), growth differentiation factor-15 (GDF-15) and neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) in the poor prognosis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) associated pulmonary hypertension (PH). **Methods** A total of 121 patients diagnosed with COPD combined with PH in Shanghai Gongli Hospital of Pudong New Area from January 2020 to December 2021 were selected as COPD with PH group, according to the prognosis of COPD patients with PH, they were divided into good prognosis group (93 cases) and poor prognosis group (28 cases). Another selection during the same period 75 cases of simple COPD patients as COPD group, 45 cases of healthy physical examination as healthy control group. According to the prognosis, the patients were divided into good prognosis group and poor prognosis group. The serum sST-2, GDF-15 levels and NLR in each group were compared, the multivariate analysis of the prognosis of COPD complicated with PH, the relationship between serum sST-2, GDF-15 levels and NLR and the severity of COPD complicated with PH, and the diagnostic value of poor prognosis of COPD complicated with PH. **Results** The serum sST-2, GDF-15 levels and NLR in COPD with PH group were significantly higher than those in COPD group and healthy control group, and those in COPD group were significantly higher than those in healthy control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The level of left ventricular ejection fraction (LVEF) in good prognosis group was significantly higher than that in poor prognosis group, and the levels of serum sST-2,

GDF-15 levels and NLR in poor prognosis group were significantly higher than those in good prognosis group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in age, gender, course of disease, hypertension, diabetes, triglyceride, cholesterol, high-density lipoprotein and low-density lipoprotein levels between good prognosis group and poor prognosis group ($P > 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that decreased LVEF and increased serum sST-2, GDF-15 levels and NLR were independent risk factors for poor prognosis in COPD with PH ($P < 0.05$). The sensitivity of serum sST-2, GDF-15 levels and NLR combined detection of the 3 indicators was 78.6%, the specificity was 93.5%, and the area under the receiver operating characteristic curve was 0.916, which was significantly higher than that of sST-2 ($Z = 2.486, P = 0.013$), GDF-15 ($Z = 2.542, P = 0.011$) and NLR ($Z = 2.902, P = 0.004$). **Conclusion** The serum sST-2, GDF-15 levels and NLR are indicators to reflect the severity of COPD combined with PH, and the combined detection of the 3 indicators can improve the diagnostic efficacy for the poor prognosis of COPD complicated with PH.

Key words: soluble tumorigenic factor-2; growth differentiation factor-15; chronic obstructive pulmonary disease; pulmonary hypertension; diagnostic efficacy

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种危害人类健康的常见疾病,以持续呼吸系统症状和气流受限为主要特征,严重威胁患者的生命健康,给社会和家庭带来沉重的负担^[1]。随着 COPD 病情的发展往往会引起肺动脉高压(PH)形成,最终发展为肺源性心脏病,是引起患者预后不良的重要因素^[2]。对于 COPD 合并 PH 患者病情进行早期判断,对改善预后具有很重要的临床意义。传统的心肺运动试验、超声心动图和右心导管检查等对病情严重程度具有重要价值,但上述指标不能反映 COPD 发生 PH 的病理生理过程和临床预后,因此,寻找敏感的生物标志物已经成为 COPD 合并 PH 的研究热点。可溶性致瘤因子-2(sST-2)是一种白细胞介素-1 受体家族成员,通过与配体白细胞介素-33 结合在肺动脉血管内皮重塑过程中起关键性作用,引发 PH^[3];生长分化因子-15(GDF-15)是一种具有免疫调节的细胞因子,主要与细胞增殖、血管重构和生成调节有关,参与多种类型 PH 的发病过程,可作为 PH 疾病危险分层和预后评估的指标^[4];中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)与机体炎症反应具有密切关系,在 COPD 并发 PH 患者中其水平升高,与 PH 程度呈正相关,为 COPD 合并 PH 病情评估的参考指标^[5]。本研究通过检测 COPD 合并 PH 患者血清 sST-2、GDF-15 水平和 NLR,观察其在 COPD 合并 PH 患者发生预后不良中的诊断价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 1 月至 2021 年 12 月在上海市浦东新区公利医院(下称本院)诊断为 COPD 合并 PH 的 121 例患者作为 COPD 合并 PH 组,其中男 80 例,女 41 例;年龄 42~82 岁,平均(63.03±10.15)岁;合并糖尿病 35 例,合并高血压 81 例。纳入标准:(1)所有患者符合 COPD 的诊断标准^[6];(2)肺动脉压在静息时>25 mm Hg,运动时>30 mm Hg。排除标准:(1)肺炎或其他感染性疾病;(2)肺间质性疾病、肺血栓和心功能不全;(3)血液性和免疫性

疾病;(4)恶性肿瘤;(5)心、肝、肾等重要脏器功能不全;(6)门静脉高压和脾切除术;(7)智力障碍和精神性疾病。另选取同期本院 75 例单纯 COPD 患者作为 COPD 组,其中男 54 例,女 21 例;年龄 41~81 岁,平均(61.91±9.23)岁。选取同期本院 45 例健康体检者作为健康对照组,其中男 32 例,女 13 例;年龄 41~83 岁,平均(60.82±8.24)岁。3 组性别、年龄等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所有研究对象均知情同意并签署知情同意书。本研究经本院伦理委员会审核通过。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 COPD 患者在急性加重期予以常规吸氧、抗感染、祛痰、机械通气、氨茶碱和泼尼松等对症支持治疗;对于 COPD 缓解期患者予以联合沙美特罗替卡松和噻托溴铵粉吸入剂治疗,并根据患者实际情况予以心肺功能锻炼。121 例 COPD 合并 PH 患者均随访 1 年,主要随访内容包括再次入院或 COPD 的相关死亡,归为预后不良组,否则归为预后良好组。

1.2.2 心脏超声检查 采用彩色心动图仪检测心动图、左室射血分数(LVEF),采用三尖瓣压差法检测肺动脉收缩压(PASP),根据 PASP 将患者分为轻度组(36~50 mm Hg)、中度组(51~60 mm Hg)和重度组(>60 mm Hg)。

1.2.3 血液标本留取及检测 患者入院后、健康体检者入院体检时抽取肘静脉血约 5 mL,采用离心机以 3 000 r/min,半径为 9 cm,离心 10 min,取上清液放置于-70℃冰箱中待测。采用酶联免疫吸附试验检测血清 sST-2 和 GDF-15 水平,试剂盒为武汉赛培生物科技有限公司产品,严格按照说明书操作。采用全自动生化分析仪检测甘油三酯、胆固醇、高密度脂蛋白和低密度脂蛋白水平;采用迈瑞全自动血液分析仪检测血常规。均采用配套试剂盒进行检测。

1.3 观察指标 比较各组血清 sST-2、GDF-15 水平和 NLR, COPD 合并 PH 预后的多因素分析,血清

sST-2、GDF-15 水平和 NLR 与 COPD 合并 PH 严重程度
的关系,以及 3 项指标联合检测对 COPD 合并
PH 发生预后不良的诊断价值。

1.4 统计学处理 采用 SPSS21.0 统计软件进行数
据分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表
示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用方差分
析,多组间两两比较采用 LSD- t 检验;计数资料以例
数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用受试
者工作特征(ROC)曲线分析血清 sST-2、GDF-15 水
平和 NLR 在 COPD 合并 PH 发生预后不良中的诊断
效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

**2.1 COPD 合并 PH 组、COPD 组和健康对照组血
清 sST-2、GDF-15 水平和 NLR 比较** COPD 合并
PH 组血清 sST-2、GDF-15 水平和 NLR 均明显高于
COPD 组和健康对照组,COPD 组明显高于健康对照
组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 COPD 合并 PH 组、COPD 组和健康对照组血清 sST-2、GDF-15 水平和 NLR 比较($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	sST-2 (ng/mL)	GDF-15 (μg/L)	NLR
健康对照组	45	11.73±2.74	0.85±0.21	1.43±0.36
COPD 组	75	37.32±4.25 [*]	2.48±0.73 [*]	2.78±0.54 [*]
COPD 合并 PH 组	121	42.93±5.40 ^{*#}	3.79±0.99 ^{*#}	3.92±0.84 ^{*#}
<i>F</i>		884.299	264.105	267.906
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与健康对照组比较,^{*} $P < 0.05$;与 COPD 组比较,[#] $P < 0.05$ 。

**2.2 轻度组、中度组和重度组血清 sST-2、GDF-15
水平和 NLR 比较** 轻度组 33 例,中度组 50 例,重度
组 38 例。重度组血清 sST-2、GDF-15 水平和 NLR
均明显高于轻度组和中度组,中度组明显高于轻度
组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 预后良好组和预后不良组一般资料及各项检测

指标水平比较 预后良好组 93 例,预后不良组 28
例。预后良好组 LVEF 水平明显高于预后不良组,而
血清 sST-2、GDF-15 水平和 NLR 均明显低于预后不
良组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);预后良好组年
龄、性别、病程、高血压、糖尿病、甘油三酯、胆固醇、高
密度脂蛋白和低密度脂蛋白水平与预后不良组比较,
差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

**2.4 COPD 合并 PH 预后的多因素 Logistic 回归分
析** 将表 3 中差异有统计学意义的 LVEF、sST-2、
GDF-15 和 NLR 纳入多因素 Logistic 回归分析,结果
显示,LVEF 水平降低及血清 sST-2、GDF-15 水平和
NLR 升高是 COPD 合并 PH 发生预后不良的独立危
险因素($P < 0.05$)。见表 4。

**2.5 血清 sST-2、GDF-15 水平和 NLR 在 COPD 合
并 PH 发生预后不良中的诊断效能** 根据是否发生
预后不良进行多因素 Logistic 分析结果建立方程 $Y =$
 $0.27 \times X_{sST-2} + 1.20 \times X_{GDF-15} + 1.40 \times X_{NLR} - 23.65$
为联合检测模型,联合检测的灵敏度为 78.6%,特异
度为 93.5%,AUC 为 0.916,明显高于单项指标 sST-
2($Z = 2.486, P = 0.013$)、GDF-15($Z = 2.542, P =$
 0.011)和 NLR($Z = 2.902, P = 0.004$),而 3 项指标之
间的 AUC 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见
图 1、表 5。

表 2 轻度组、中度组和重度组血清 sST-2、GDF-15 水平和 NLR 比较($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	sST-2 (ng/mL)	GDF-15 (μg/L)	NLR
轻度组	33	36.99±1.92	2.70±0.42	2.97±0.41
中度组	50	42.86±1.85 [*]	3.79±0.41 [*]	3.97±0.35 [*]
重度组	38	48.19±5.18 ^{*#}	4.74±0.91 ^{*#}	4.67±0.77 ^{*#}
<i>F</i>		102.221	98.322	90.187
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与轻度组比较,^{*} $P < 0.05$;与中度组比较,[#] $P < 0.05$ 。

表 3 预后良好组和预后不良组一般资料及各项检测指标水平比较[$n(\%)$ 或 $\bar{x} \pm s$]

组别	<i>n</i>	性别		年龄(岁)	病程(年)	高血压	糖尿病
		男	女				
预后良好组	93	64(68.82)	29(31.18)	62.71±10.19	5.32±1.42	60(64.52)	25(26.88)
预后不良组	28	16(57.14)	12(42.86)	64.11±10.12	5.57±1.91	21(75.00)	10(35.71)
χ^2/t		0.840		—0.637	—0.746	0.648	0.444
<i>P</i>		0.359		0.525	0.457	0.421	0.505
组别	<i>n</i>	LVEF(%)		甘油三酯(mmol/L)	胆固醇(mmol/L)	高密度脂蛋白(mmol/L)	
预后良好组	93	64.13±8.18		1.15±0.31	3.91±1.06	1.33±0.45	
预后不良组	28	59.71±10.06		1.26±0.46	4.19±1.50	1.33±0.29	
χ^2/t		2.370		—1.259	—1.084	0.040	
<i>P</i>		0.019		0.217	0.280	0.968	

续表 3 预后良好组和预后不良组一般资料及各项检测指标水平比较[*n*(%)或 $\bar{x}\pm s$]

组别	<i>n</i>	低密度脂蛋白(mmol/L)	sST-2(ng/mL)	GDF-15(μg/L)	NLR
预后良好组	93	2.42±0.62	41.47±4.27	3.55±0.86	3.74±0.77
预后不良组	28	2.64±0.80	47.78±5.95	4.59±0.98	4.50±0.82
χ^2/t		−1.543	−5.214	−5.449	−4.541
<i>P</i>		0.125	<0.001	<0.001	<0.001

表 4 COPD 合并 PH 预后的多因素 Logistic 回归分析

指标	β	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i>	OR(95%CI)
LVEF	−0.095	0.038	6.135	0.013	0.909(0.843~0.980)
sST-2	0.289	0.079	13.520	<0.001	1.335(1.144~1.557)
GDF-15	1.363	0.392	12.068	0.001	3.909(1.812~8.437)
NLR	1.522	0.451	11.392	0.002	4.581(1.893~11.087)

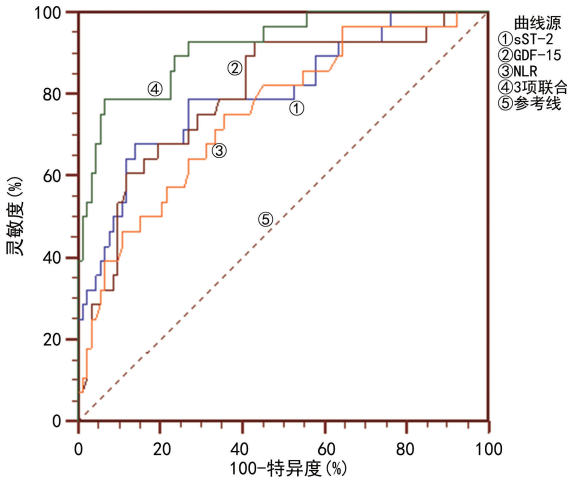


图 1 血清 sST-2、GDF-15 和 NLR 诊断 COPD 合并 PH 发生预后不良的 ROC 曲线

表 5 血清 sST-2、GDF-15 水平和 NLR 对 COPD 合并 PH 发生预后不良的诊断效能

指标	最佳截数值	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC(95%CI)
sST-2	45.53 ng/mL	67.9	86.0	0.801(0.718~0.868)
GDF-15	3.56 μg/L	92.9	57.0	0.798(0.715~0.865)
NLR	3.90	75.0	64.5	0.753(0.666~0.827)
3 项联合	—	78.6	93.5	0.916(0.852~0.959)

注：—表示无数据。

3 讨 论

COPD 合并 PH 的发病机制较为复杂,一般认为炎症反应和低氧血症导致肺血管异常收缩,出现血管内皮细胞增殖、血管内膜异常纤维化,从而导致管壁增厚,血管僵硬和 PH 形成^[7]。COPD 一旦合并发生 PH,不仅会加速病情进展,而且还会增加患者死亡的风险。因此,如何早期了解 COPD 合并 PH 的预后,早期采取相应的干预措施对改善预后具有重要临床意义^[3]。本研究发现,预后良好组 LVEF 水平明显高于预后不良组,而血清 sST-2、GDF-15 水平和 NLR 均

低于预后不良组;多因素 Logistic 回归分析发现,LVEF 水平降低是 COPD 合并 PH 发生预后不良的独立危险因素($P<0.05$)。

本研究结果显示,COPD 合并 PH 组血清 sST-2 水平明显高于 COPD 组和对照组,且血清 sST-2 水平随着 PH 严重程度升高而升高,说明 sST-2 参与了 COPD 合并 PH 的发生和发展过程,与文献[8]报道结果一致。现已知 sST-2 是白细胞介素-1 受体家族成员,主要由心肌细胞和纤维细胞负荷后分泌,在炎症性疾病的发生和发展中起介导作用^[9]。sST-2 与白细胞介素-33 受体竞争性结合,导致白细胞介素-33/sST-2 信号通路受到抑制,引起炎症反应发生和发展^[10]。有学者在 COPD 患者的研究中发现,血清 sST-2 水平与肺功能呈负相关,通过检测血清 sST-2 水平能够反映病情的严重程度和肺功能^[11]。本研究结果显示,预后不良组血清 sST-2 水平明显高于预后良好组,当血清 sST-2>45.53 ng/mL 时,对 COPD 合并 PH 发生预后不良诊断的灵敏度为 67.9%,特异度为 86.0%,AUC 为 0.801,说明 sST-2 在 COPD 合并 PH 发生预后不良中有较高的诊断效能。有研究显示,sST-2 参与了肺部纤维化和肺部炎症反应的过程,与机体 Th2 型免疫反应有关,并且发现在肺部疾病死亡的患者中血清 sST-2 水平明显高于存活患者^[12],并认为血清 sST-2 可作为 1 年内出现死亡的重要预测指标。

本研究结果显示,COPD 合并 PH 组血清 GDF-15 水平明显高于 COPD 组和健康对照组,且血清 GDF-15 水平随着 PH 严重程度升高而升高,说明血清 GDF-15 水平是反映 PH 严重程度的重要指标。现已知 GDF-15 是转化生长因子-β 的超家族成员,与肺功能的损伤具有重要关系^[13],其水平上升越高表示肺功能损伤越严重,可能与 GDF-15 造成气道上皮细胞损伤、气道阻力增大、气道黏膜分泌增加和肺通气功能受损有关,认为 GDF-15 参与了 COPD 肺动脉硬化的发生和发展^[14]。本研究结果显示,预后不良组血清 GDF-15 水平明显高于预后良好组,血清 GDF-15 水平升高是 COPD 合并 PH 发生预后不良的独立危险因素($P<0.05$),说明血清 GDF-15 水平是监测 COPD 合并 PH 预后的指标。现有研究表明,GDF-15 参与了 COPD 合并 PH 的发生和发展,是发生 PH 的危险因子,可能与 GDF-15 激活炎症信号通路,促进黏蛋白在气道上皮的表达,增加痰液量,对气道阻塞具

有加重作用有关;同时,GDF-15 能够激活炎症反应,增加气道局部中性粒细胞数量,导致机体炎症介质大量释放,加剧 COPD 病情恶化,增加 PH 发生的风险^[15]。本研究发现,血清 GDF-15 $>3.56\text{ }\mu\text{g/L}$ 时,对 COPD 合并 PH 发生预后不良诊断的灵敏度为 92.9%,特异度为 57.0%,AUC 为 0.798,说明血清 GDF-15 在 COPD 合并 PH 发生预后不良中有较高的诊断价值。

本研究结果显示,COPD 合并 PH 组 NLR 明显高于 COPD 组和健康对照组,且 NLR 水平随着 PH 严重程度升高而升高,与文献[16]报道结果一致,说明 NLR 水平与 COPD 病情有明显的相关性。现已知 NLR 是中性粒细胞与淋巴细胞的比值,反映了机体炎症反应的平衡状态,当机体受到感染或应激时,机体出现炎症反应,表现为中性粒细胞数量明显上升,同时机体出现免疫抑制,淋巴细胞数量明显下降,表现为 NLR 水平明显升高^[17]。在 COPD 合并 PH 的研究中发现,NLR 水平与机体 PH 严重程度呈正相关,可能与肺血管结构改变后,诱导机体免疫改变有关^[18]。本研究发现,当 NLR >3.90 时,对 COPD 合并 PH 发生预后不良诊断的灵敏度为 75.0%,特异度为 64.5%,AUC 为 0.753,说明 NLR 在 COPD 合并 PH 发生预后不良中有较高的诊断效能。

本研究结果显示,sST-2、GDF-15 水平和 NLR 联合检测在 COPD 合并 PH 发生预后不良中有更高的诊断效能,AUC 明显高于单项指标,说明 3 项指标均与炎症反应相关,且存在某种互补性,其具体机制需进一步研究。

综上所述,血清 sST-2、GDF-15 水平和 NLR 是反映 COPD 合并 PH 严重程度的指标,3 项指标联合检测有助于提高对 COPD 合并 PH 发生预后不良的诊断效能。

参考文献

- [1] DUBROCK H M, NATHAN S D, REEVE B B, et al. Pulmonary hypertension due to interstitial lung disease or chronic obstructive pulmonary disease: a patient experience study of symptoms and their impact on quality of life[J]. *Pulm Circ*, 2021, 11(2): 20458940211005641.
- [2] HAO Y, ZHU Y, MAO Y, et al. Efficacy and safety of sildenafil treatment in pulmonary hypertension caused by chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis[J]. *Life Sci*, 2020, 257: 118001.
- [3] OPITZ I, ULRICH S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease and emphysema patients: prevalence, therapeutic options and pulmonary circulatory effects of lung volume reduction surgery[J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(Suppl 23): S2763-S2774.
- [4] 梁国华,成孟瑜. 生长分化因子-15 在肺动脉高压中的相关研究进展[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2022, 21(11): 872-875.
- [5] 邓超,卫艳,李贤英,等. 血尿酸、B 型脑钠肽及中性粒细胞/淋巴细胞比值水平在慢性阻塞性肺疾病并发肺动脉高压中的表达及其意义[J]. *实用医院临床杂志*, 2022, 19(4): 159-161.
- [6] 卢敏贞,高兴林. 2020 年慢性阻塞性肺疾病全球倡议更新解读[J]. *临床药物治疗杂志*, 2021, 19(1): 17-21.
- [7] GREDIC M, BLANCO I, KOVACS G, et al. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Br J Pharmacol*, 2021, 178(1): 132-151.
- [8] 张曙晴,张路军,周小林,等. 慢性阻塞性肺疾病患者血清 IL-33、sST2、CRP 水平与病情严重程度的相关性研究[J]. *中国实验诊断学*, 2021, 25(11): 1610-1613.
- [9] 郑君亮. 孟鲁司特钠联合布地奈德福莫特罗治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期的疗效及对炎症因子、可溶性组织裂解素 2 蛋白表达的影响[J]. *中国基层医药*, 2020, 27(8): 922-926.
- [10] 汤东杰,连铭锋. 血清 IL-18、IL-33 及 sST2 水平与老年女性慢性阻塞肺疾病患者急性加重的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(20): 4987-4989.
- [11] 郭思佳,孙增涛,李月川,等. 补肺颗粒对轻中度慢性阻塞性肺疾病稳定期患者血清 IL-33/sST2 轴及相关炎症因子表达的影响:多中心、双盲、随机对照试验[J]. *中国中西医结合杂志*, 2018, 38(9): 1034-1039.
- [12] 邱淑佳. 稳定期慢阻肺患者血清 IL-33/sST2 轴表达水平及与肺功能的关系[J]. *临床肺科杂志*, 2018, 23(8): 1431-1434.
- [13] 郭伟伟,章海荣,曹亮,等. 血清生长分化因子-15、白细胞介素 6、降钙素原联合检测对慢性阻塞性肺疾病急性加重期诊断价值[J]. *创伤与急危重病医学*, 2022, 10(1): 71-73.
- [14] 魏小婉,鲁美霞,楚荷莹. GDF-15 对 COPD 患者严重程度评估及再次入院的诊断价值分析[J]. *检验医学与临床*, 2022, 19(1): 1-5.
- [15] 孙永苗,陈向红,易文轶,等. 血清生长分化因子-15、缺氧诱导因子-1 α 与老年慢性阻塞性肺疾病患者短期预后的关系[J]. *国际老年医学杂志*, 2022, 43(2): 154-158.
- [16] 阙小堤. 血清 Cys-C、ET-1 及 NLR 与 COPD 合并肺动脉高压的相关性研究[J]. *实验与检验医学*, 2021, 39(3): 544-546.
- [17] WU X G, SHI Y J, WANG X H, et al. Diagnostic value of computed tomography-based pulmonary artery to aorta ratio measurement in chronic obstructive pulmonary disease with pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Respir J*, 2022, 16(4): 276-283.
- [18] WANG N, GUO Z, GONG X, et al. A Nomogram for predicting the risk of pulmonary hypertension for patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Int J Gen Med*, 2022, 15: 5751-5762.