

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.09.007
文章编号: 1005-8982 (2024) 09-0050-07

综述

肺动脉高压生物标志物研究进展*

何祖益, 李昇铃, 刘伟, 戴海龙

[昆明医科大学附属延安医院 心血管内科(云南省心脏疾病临床医学中心),
云南 昆明 650051]

摘要: 肺动脉高压是一种发病机制尚未阐明的心肺血管疾病, 其特征是肺小动脉进行性闭塞性血管病变, 发病率和病死率均较高。多数患者发现时已出现右心功能不全, 进展至疾病终末期, 因此, 早发现、早诊断、早治疗对肺动脉高压患者的生存期延长和生活质量的提高尤为重要。生物标志物可用于客观评估肺动脉高压生理和病理过程及治疗效果的监测, 其对肺动脉高压早期诊断和预后评估起着重要作用。该文从炎症标志物、免疫标志物、转录调控、氧化应激、代谢物、血栓标志物、右心室重塑标志物等方面对肺动脉高压的生物标志物做一综述。

关键词: 肺动脉高压; 生物标志物; 代谢; microRNA; 免疫

中图分类号: R563

文献标识码: A

The progress in research on biomarkers of pulmonary hypertension*

He Zu-yi, Li Sheng-ling, Liu Wei, Dai Hai-long

[Department of Cardiology, Yan'an Affiliated Hospital of Kunming Medical University(Clinical Medicine Center for Cardiovascular Disease of Yunnan Province), Kunming, Yunnan 650051, China]

Abstract: Pulmonary hypertension (PH) is a cardiopulmonary vascular disorder with an unclear pathogenesis characterized by progressive obliterative vasculopathy of the small pulmonary arteries, which has a high incidence and mortality rate. Most patients are diagnosed in the late stages of the disease, often presenting with right heart failure, making early detection, diagnosis, and treatment crucial for extending survival and improving the quality of life. Biomarkers play an essential role in objectively assessing the physiological and pathological processes of PH and in monitoring treatment efficacy. They are pivotal for early diagnosis and prognostic evaluation of PH. This review summarizes the research progress in biomarkers for PH, covering aspects such as inflammatory markers, immune markers, transcriptional regulation, oxidative stress, metabolites, thrombotic markers, and markers of right ventricular remodeling.

Keywords: pulmonary hypertension; biomarkers; metabolism; microRNA; immunity

肺动脉高压是指由多种异源性疾病(病因)和不同发病机制所致肺血管结构或功能改变, 引起肺血管阻力和肺动脉压力升高的临床和病理生理综合征, 继而发展成右心衰竭甚至死亡。肺动脉高压

血流动力学诊断标准为: 在海平面、静息状态下, 右心导管检查肺动脉平均压 ≥ 25 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)^[1]。2022年ESC/ERS肺动脉高压指南^[2]将肺动脉高压定义为静息时平均肺动脉平均压 $>$

收稿日期: 2023-07-28

* 基金项目: 国家自然科学基金(No: 82060018, 81700438); 云南省科技计划项目(No: 202301AY070001-300, 202101AS070043, 202102AA310003-7, 202105AF150019)

[通信作者] 戴海龙, E-mail: dhkkm@qq.com; Tel: 13888741228

20 mmHg。也有专家建议我国施行此标准,但从经济卫生角度来看,降低我国肺动脉高压的诊断标准可能不符合成本效益原则,另外我国目前尚缺乏针对肺动脉平均压为21~24 mmHg患者的相关研究,因此是否降低我国肺动脉高压的诊断标准尚存在很大争议^[3]。肺动脉高压全球患病率为1%^[4],其中,女性更容易发生肺动脉高压,但生存率较男性更高^[5]。

肺动脉高压的病理生理机制较复杂,并且尚未完全阐明。研究表明,肺动脉高压病理生理学与缺氧、高剪切应力、低氧张力、肺血管内皮功能障碍、免疫系统失调、遗传、女性、表观遗传、环境因素及DNA损伤有关^[6]。肺动脉高压的发病率和病死率均较高,且多数患者发现时已出现右心功能不全,进展至疾病终末期,因此早期发现、早期诊断、早期治疗及预后评估分层对肺动脉高压患者的生存和生活质量的提高尤为重要。目前,右心导管检查仍然是评估和诊断已知或疑似肺动脉高压患者血流动力学的金标准,通过获得的血流动力学数据有助于确定肺动脉高压的病因,并提供诊断和预后信息,以帮助患者进行危险分层^[7]。但右心导管检查为有创性检查,费用较高,不利于疾病的早期筛查。而用于筛查肺动脉高压的敏感生物标志物的需求尚未得到满足,目前只有脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)或氨基末端B型钠尿肽原(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)被指南推荐作为常规临床检验的标志物^[2]。因此,更好的血清生物标志物有待开发。血清生物标志物能够反映肺动脉高压的病理过程,具有无创、操作简单、成本低等优点,其作为非侵入性标志物,为肺动脉高压的诊断和疗效评价提供了良好的帮助。

1 炎症标志物

炎症长期以来一直被认为是肺动脉高压形成的重要机制之一。肺动脉高压组织中可见炎症细胞的浸润,提示炎症在肺动脉高压发生、发展中发挥重要作用。

1.1 中性粒细胞-淋巴细胞比值、单核细胞-高密度脂蛋白胆固醇比值

中性粒细胞-淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte, NLR)是一种新的全身炎症标志物,对多

种心血管疾病具有预测和预后价值。有研究指出,NLR与冠状动脉疾病严重程度,ST段抬高型心肌梗死、非ST段抬高型心肌梗死的发展有关^[8-9]。近年一项回顾性分析发现,在特发性肺动脉高压(idiopathic pulmonary arterial hypertension, IPAH)和结缔组织相关性肺动脉高压(connective tissue diseases-pulmonary arterial hypertension, CTD-PAH)患者中,与低NLR组(以4.8为界值)相比,高NLR组患者的1、3和5年生存率较低($P < 0.05$);且与男性相比,女性NLR与肺动脉高压生存率之间的关联更大,提示NLR可作为肺动脉高压生存率的独立预测因子^[10]。同时,BILIK等^[11]研究发现肺动脉高压组患者单核细胞-高密度脂蛋白胆固醇比值(monocytetohigh to densitylipoprotein ratio, MHR)、NLR显著升高,提示MHR可作为肺动脉高压的预测因子。NLR、MHR作为一种易得且易于评估的炎症指标,其联合评估与肺动脉高压的相关性比单一炎症指标评估更具特异性,为临床研究提供了更多思路。但关于这方面的研究数据并不多,需要更多的研究来确定这些生物标志物在肺动脉高压中的预测价值。

1.2 红细胞分布宽度

红细胞分布宽度(red blood cell distribution width, RDW)是反应红细胞体积大小和均一性的参数,已有研究发现RDW升高与心血管事件(心力衰竭、心房颤动、冠状动脉疾病)发生率增加之间有关,其参与心血管疾病的机制可能与炎症状态和异形红细胞增多有关^[12-13]。近年来,相关研究发现RDW升高与慢性血栓栓塞性肺动脉高压(chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTE-PAH)、CTD-PAH的严重程度和病死率相关,被认为是肺动脉高压预后不良的生物标志物^[14-15]。YANG等^[16]的研究发现RDW可预测继发于慢性阻塞性肺疾病的肺动脉高压。一项纳入119例混合性结缔组织病患者的研究显示RDW与肺动脉收缩压呈正相关($r = 0.716, P < 0.05$),提示了RDW在肺动脉高压中的预测价值^[17]。RDW作为一种临床常规的实验室指标,其水平降低反映了肺动脉高压患者良好的疗效和更好的预后,但仍然需进一步研究探索其与肺动脉高压确切的病理机制。

2 免疫系统相关标志物

免疫系统是另一已确定与肺动脉高压病理、病理生理、发病机制有关的因素。临床研究表明,免疫系统疾病在肺动脉高压的发展和维持中起着重要作用^[18],且免疫细胞、其释放的细胞因子和免疫调节因子对肺动脉高压功能调控具有相当的复杂性。

2.1 细胞毒T淋巴细胞相关抗原4

细胞毒T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)(又名CD152)属于免疫球蛋白家族成员,是T淋巴细胞膜上的一种跨膜受体,其与CD28具有同源结构,两者通过竞争结合其相同受体B7介导对T淋巴细胞的抑制;CTLA-4对T淋巴细胞TCR/CD3激活的作用与CD28相反,是T淋巴细胞功能的负调控因子,通过细胞内和细胞外两种机制参与免疫反应的负调节^[19]。IPAH患者的CD4⁺T CTLA-4⁺淋巴细胞表型百分比显著高于CTE-PAH、CTD-PAH及先天性心脏病相关肺动脉高压患者,且在IPAH患者中,CD4⁺CTLA-4⁺T细胞百分比与纽约心功能分级(NYHA)的严重程度呈正相关($r = 0.708, P < 0.05$)^[20]。上述结果提示CTLA-4是一种很有潜在价值的IPAH无创诊断生物标志物,但该研究样本量较小,其在肺动脉高压中的作用机制也尚不清楚,需进一步研究来确定其与肺动脉高压之间的关系。

2.2 聚谷氨酰胺蛋白

FAM171B是一种新型多聚谷氨酰胺(polyglutamine, polyQ)蛋白,在哺乳动物大脑中广泛表达。FAM171B被证明小鼠脑中广泛表达,在海马体、小脑和大脑皮层中具有明显的定位,主要定位于神经元细胞质中的囊泡样结构。FAM171B也在人脑中强烈表达,被视为尚未表征的分子神经退行性疾病的候选基因^[21]。QU等^[22]研究发现FAM171B在肺动脉高压组织中大量表达,其高表达与肥大细胞和CD8 T细胞浸润程度密切相关,提示FAM171B可能通过刺激免疫浸润和免疫应答促进肺动脉高压的发展,FAM171B可作为肺动脉高压新型生物标志物(曲线下面积=0.873)。

3 MicroRNA

MicroRNA(miRNA)是在真核生物中发现的具有参与基因表达调控的功能的一类非编码小RNA,

miRNA与靶基因mRNA组装形成沉默复合体,通过两种途径下调靶基因的表达:miRNA和靶基因mRNA完全互补或不完全互补结合形成双链修饰蛋白质表达,通过改变靶基因mRNA的稳定性介导沉默基因转录后的表达或特异性抑制基因表达,miRNA参与了细胞的生长、分化、衰老、迁移、侵袭等多种过程^[23]。此外,miRNA表达水平的改变可导致各种心血管疾病,包括动脉粥样硬化、外周血管疾病和肺动脉高压。目前,大量研究分析了肺动脉平滑肌细胞或肺动脉内皮细胞、肺动脉高压动物模型和肺动脉高压患者中miRNAs表达谱,显示miR-204、miR-322、miR-451、miR-22、miR-30、miR-223、miR-328、miR-339、miR-4632、miR-1181、miR-1281、miR-20a、miR-125a、miR-145、miR-21、miR-210、miR-138、miR-17/92、miR-124、miR-328、miR-424/503、miR-204、miR-98、miR-193、miR-29、miR-140、miR-204等miRNAs与肺动脉高压密切相关,都有相似表达模式,有成为肺动脉高压诊断、治疗、疾病严重程度、预后评估的生物标志物的潜力^[24-25]。

有研究发现,IPAH患者的miR-596表达水平升高,并且与IPAH存活患者相比,非存活患者的miR-596水平更高,该研究也显示miR-596水平与生存时间、平均右心房压、肺血管阻力和心脏指数显著相关;高水平的miR-596和肺血管阻力与较差的生存率显著相关^[26]。这表明miR-596可能是一个独立的生存预测因子,可为IPAH患者的临床预后和疾病严重程度评估提供参考。DÜZGÜN等^[27]的研究发现,hsa-miR-21-3p在多种类型肺动脉高压的平均表达量均下降,hsa-miR-143-3p在除CTE-PAH患者外的其他肺动脉高压类型中表达量均下降,且与hsa-miR-21-3p相似,在中度、重度肺动脉高压组达到最低水平。因此,miR-596、hsa-miR-143-3p、hsa-miR-21-3p有望作为评估肺动脉高压严重程度的指标。

4 氧化应激相关生物标志物

可溶性糖基化终末产物受体(soluble receptor for advanced glycation end products, sRAGE)是细胞表面蛋白超免疫球蛋白家族的成员,由裂解酶和金属蛋白酶10(ADAM10)对膜结合分子蛋白进行蛋白裂

解而产生的,充当糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)的诱骗受体^[28]。AGEs和其受体相互作用引起氧化应激,并随后在各种细胞中引起炎症反应和血栓形成,在糖尿病、心血管疾病、高血压、慢性肾病、神经退行性疾病等疾病的发生、发展中发挥重要作用^[29]。一项包含120例患者(83例IPAH和37例CTD-PAH)的队列研究显示^[30],IPAH患者血浆sRAGE浓度为 $(3\ 044.0 \pm 215.2)$ pg/mL,CTD-PAH患者为 $(3\ 332.0 \pm 321.6)$ pg/mL,均高于对照组的 $(1\ 766.0 \pm 121.9)$ pg/mL;研究还通过对sRAGE与NT-proBNP进行受试者工作特征曲线分析,发现其诊断准确性与NT-proBNP相当,在轻度肺动脉高压和对照组之间的鉴别表现甚至更好。综上所述,sRAGE可作为肺动脉高压诊断的敏感生物标志物,可用于临床诊断和监测成人肺动脉高压患者对治疗的反应和疾病进展,进行早期干预。

5 代谢类相关标志物

5.1 低密度脂蛋白胆固醇

肺动脉高压复杂的病理生理学机制是开发肺动脉高压潜在干预措施的限制因素,2000年的一项研究中就描述了低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)参与肺动脉高压的发病机制^[31]。KOPEĆ等^[32]的研究中发现LDL-C水平与肺动脉高压患者死亡风险呈负相关。最近研究也发现肺动脉高压患者的LDL-C水平较低,肺动脉收缩压与LDL-C呈负相关,同时发现,低水平LDL对系统性红斑狼疮相关性肺动脉高压的影响可能由D-二聚体介导,D-二聚体介导了25.61%的这种效应^[33];LDL水平的降低也与IPAH患者的右心功能下降有关^[34]。有研究表明LDL-C对肺动脉高压的影响可能与氧化的LDL-C水平升高有关,其参与肺动脉高压的病理生理过程,包括平滑肌细胞增殖、内皮细胞凋亡和炎症^[35]。然而,LDL-C与肺动脉高压关系的确切机制尚未得到阐明,对其潜在的分子机制进行更多的基础研究,将有利于确定肺动脉高压的治疗靶点,增加对肺动脉高压患者的干预措施。

5.2 铜代谢相关生物标志物

铜是许多细胞酶的一个重要辅助因子,参与酶的氧化还原反应、线粒体呼吸、铁代谢、自由基清除和弹性蛋白交联等生理学过程,其稳态在生物系统

中非常重要^[36]。早在1985年,研究人员就发现血清铜升高可能是肺动脉高压的病因或标志物,静脉注射硫酸铜可显著增加肺血管阻力^[37]。一项无铜饮食对暴露于血管内皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂SU5416并缺氧4周小鼠模型(SuHx模型)右心室功能影响的研究发现,在SuHx小鼠模型中加入无铜饮食不会加剧右心室重塑^[38]。后续对SuHx大鼠模型的研究表明,无铜饮食逆转SU5416/低氧所致严重肺动脉高压的发展,表明肺动脉高压血管增殖性改变具有铜依赖性^[39]。研究发现,铜代谢相关基因DDIT3、NFKBIA、OSM和PTGER4在肺动脉高压中表达下调,这项研究揭示了铜代谢相关基因与肺动脉高压之间有关联,可作为生物标志物对肺动脉高压患者进行诊断和评估^[40]。综上所述,铜代谢有可能成为肺动脉高压的一种新的生物标志物和治疗新靶点,但其潜在机制有待进一步研究。

5.3 三甲胺-N氧化物

三甲胺-N氧化物(Trimethylamine N-oxide, TMAO)是肠道菌群代谢产物,富含胆碱和L-肉碱的食物被肠道菌群代谢生成三甲胺(trimethylamine, TMA),然后TMA被一种肝脏酶——黄素单加氧酶-3(FMO3)迅速氧化为TMAO^[41]。越来越多的研究证据表明,TMAO与高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病、心力衰竭等多种心血管疾病有相关性^[42]。有研究表明,TMAO通过多种机制对内皮细胞产生直接毒性,也可诱导活性氧产生,促进内皮细胞衰老进而导致内皮功能损害^[43]。内皮功能障碍是目前已确定和肺动脉高压发病有关的因素之一,因此不难推测出TMAO通过干扰正常的内皮功能来加重肺动脉高压。YANG等^[44]的研究也提示TMAO和肺动脉高压的严重程度呈正相关,且经治疗后病情稳定或好转的肺动脉高压患者血浆TMAO水平出现动态下降 $[\Delta\text{TMAO} = -0.2(-1.6, 0.7) \mu\text{mol/L}, P = 0.006]$,相反,在病情恶化的患者中观察到TMAO水平的潜在增加趋势 $[\Delta\text{TMAO} = 0.7(-0.9, 2.5) \mu\text{mol/L}, P = 0.234]$;此外,高水平的TMAO预示肺动脉高压预后不良,在调整混杂因素后,相关性仍然显著。TMAO可能有着类似于BNP的作用,TMAO增高的程度与肺动脉高压的严重程度呈正相关,可作为评估肺动脉高压病情和预后判断的指标。

6 血栓相关标志物

部分肺动脉高压在发生、发展过程中存在血栓性的病变,由血小板、凝血因子和内皮活化引起,转化为血小板聚集、血管收缩和内侧增生^[45]。血管性血友病因子(von willebrand factor, vWF)是在血管内皮损伤时释放的一种大分子糖蛋白,参与血小板的聚集和黏附过程。有研究发现肺动脉高压患者血浆vWF及其抗原(vWF:Ag)水平升高与预后不良相关^[46]。XUE等^[47]的研究也显示了vWF水平在CTEPH患者的血浆和肺内皮中上调。血小板活化在肺动脉高压病理生理过程中起重要作用,血小板活化在内的止血异常可能直接影响肺动脉高压的发病机制^[48]。而MAHA等^[49]的研究显示,慢性阻塞性肺疾病伴肺动脉高压患者的平均血小板体积,这一被认为是血小板活化的客观指标,水平显著高于对照组,且随着肺动脉高压严重程度的增加,平均血小板体积的统计学显著升高。此外,肺动脉高压患者具有高水平的血小板源微粒,给予更高剂量依前列醇有降低血小板源微粒水平的趋势^[50]。D-二聚体是指示微血管血栓形成的交联纤维蛋白的标志物,有研究发现,经酶联免疫吸附试验检测,原发性肺动脉高压患者的D-二聚体水平显著升高^[51]。一项多因素 Logistic 回归分析表明,D-二聚体是肺动脉高压的独立预测因子,与对照组相比,肺动脉高压组患者的D-二聚体和纤维蛋白降解产物水平更高^[3]。综上所述,在参与肺微小动脉原位血栓形成,加重肺动脉高压过程中的纤维蛋白降解产物、血小板及其衍生物可能是预测肺动脉高压严重程度的生物标志物。然而,这些结果及相关机制需要大量临床试验进一步验证。

7 右心室重塑标志物——软骨中间层蛋白

软骨中间层蛋白(cartilage intermediate layer protein, CILP1)是转化生长因子- β 的拮抗剂,是一种参与心肌纤维化信号转导的细胞外基质蛋白,主要来源于心脏成纤维细胞。肺动脉高压导致右心室的压力过载,在疾病早期阶段,右心室出现代偿性变化,如室壁增厚和心室肌肥大,以此通过增加心肌收缩力维持耦合,然而,持续增加后负荷会导致失代偿性的病理重构,如心室动脉解耦和右心衰竭^[52]。一项观察性单中心研究表明,右心室重塑导

致CILP1水平显著升高,相反,CILP1水平与左心室参数之间没有关联^[53]。KERANOV等^[54]通过小鼠实验发现,行肺动脉环束术后的CILP1含量明显高于假手术的小鼠,血浆前体CILP1蛋白和N-末端片段能结合转化生长因子- β_1 ,从而抑制转化生长因子- β 信号转导,进而导致肺动脉高压的发生和发展,并发现对照组患者的血清CILP1水平低于肺动脉高压组,右心室功能不全的肺动脉高压患者的CILP1浓度高于右心室功能正常的患者,同时研究也表明CILP1和NT-proBNP受试者工作特征曲线间差异无统计学意义,证明CILP1和NT-proBNP都是右心室适应不良的良好预测因子。NT-proBNP虽是肺动脉高压诊疗指南推荐在诊断和随访期间常规测量的项目,但NT-proBNP不具有特异性,几乎可在任何心脏疾病中升高^[2]。CILP1可以作为右心室病理性重塑的新型生物标志物,不仅能评估肺动脉高压的预后,还能够区分左心室和右心室疾病,其较NT-proBNP特异性更高,但仍需大样本临床研究进一步验证。

8 总结

目前发现了一些新的、具有应用前景的肺动脉高压的生物标志物,但仍缺乏反映肺动脉高压疾病特征的特异性标志物。这些标志物多处于临床前研究阶段,或研究样本量较小需大样本研究进行验证。同时,鉴于肺动脉高压复杂的病理生理机制,大部分生物标志物仅仅与肺动脉高压相关或只反映肺动脉高压发生、发展的某个阶段或病理过程,单一的生物标志物很难充分反映肺动脉高压患者的病因、疾病分期、临床预后和死亡风险,多种生物标志物的联合应用将会有更广阔应用前景。

参 考 文 献 :

- [1] 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.
- [2] HUMBERT M, KOVACS G, HOEPER M M, et al. 2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension[J]. Eur Heart J, 2022, 43(38): 3618-3731.
- [3] 熊长明,翟振国,王辰.修改肺动脉高压诊断标准带来的争议及其影响[J].中华医学杂志,2020,100(22):1684-1687.
- [4] HOEPER M M, HUMBERT M, SOUZA R, et al. A global view of

- pulmonary hypertension[J]. *Lancet Respir Med*, 2016, 4(4): 306-322.
- [5] HESTER J, VENTETUOLO C, LAHM T. Sex, gender, and sex hormones in pulmonary hypertension and right ventricular failure [J]. *Compr Physiol*, 2019, 10(1): 125-170.
- [6] SHIMODA L A. Know your enemy: understanding the pathophysiology of pulmonary hypertension[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2020, 318(5): L995-L997.
- [7] SHARMA D, SHAH R J, SREENIVASAN J, et al. The role of serial right heart catheterization in risk stratification and management of pulmonary arterial hypertension[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2022, 20(7): 543-547.
- [8] 袁帅帅, 濮天, 王郑, 等. NLR 联合 LDL-C/HDL-C 比值与 ACS 患者冠状动脉病变严重程度相关性分析[J]. *中华危重病急救医学*, 2022, 34(3): 274-279.
- [9] 程琳, 苏畅, 边云飞. 中性粒细胞/淋巴细胞比值、胆红素与冠状动脉粥样硬化性心脏病的相关性分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(18): 95-100.
- [10] JUTRAS-BEAUDOIN N, TORO V, LAJOIE A C, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as an independent predictor of survival in pulmonary arterial hypertension: an exploratory study [J]. *CJC Open*, 2022, 4(4): 357-363.
- [11] BILIK M Z, OYLUMLU M, OYLUMLU M, et al. Novel predictor of pulmonary arterial hypertension: monocyte to HDL cholesterol ratio[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(34): e29973.
- [12] VALENTI A C, VITOLO M, IMBERTI J F, et al. Red cell distribution width: a routinely available biomarker with important clinical implications in patients with atrial fibrillation[J]. *Curr Pharm Des*, 2021, 27(37): 3901-3912.
- [13] Y S, CHANDREGOWDA, CP D G. Relationship between red cell distribution width and clinical outcome in patients with acute coronary syndrome[J]. *J Assoc Physicians India*, 2022, 70(4): 11-12.
- [14] BELLAN M, GIUBERTONI A, PICCININO C, et al. Red cell distribution width and platelet count as biomarkers of pulmonary arterial hypertension in patients with connective tissue disorders [J]. *Dis Markers*, 2019, 2019: 4981982.
- [15] SMUKOWSKA-GORYNIA A, TOMASZEWSKA I, MALACZYNSKA-RAJPOLD K, et al. Red blood cells distribution width as a potential prognostic biomarker in patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. *Heart Lung Circ*, 2018, 27(7): 842-848.
- [16] YANG J, LIU C M, LI L L, et al. Red blood cell distribution width predicts pulmonary hypertension secondary to chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Can Respir J*, 2019, 2019: 3853454.
- [17] JIN Y S, GUO G J, WANG C, et al. Association of red cell distribution width with pulmonary arterial hypertension in patients with mixed connective tissue disease[J]. *BMC Pulm Med*, 2023, 23(1): 299.
- [18] TOMASZEWSKI M, BĘBNOWSKA D, HRYNKIEWICZ R, et al. Role of the immune system elements in pulmonary arterial hypertension[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(16): 3757.
- [19] HOSSEINI A, GHARIBI T, MAROFI F, et al. CTLA-4: from mechanism to autoimmune therapy[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 80: 106221.
- [20] TOMASZEWSKI M, MAŁKOWSKA P, SIERAWSKA O, et al. CTLA-4 expression is a promising biomarker of idiopathic pulmonary arterial hypertension and allows differentiation of the type of pulmonary hypertension[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(24): 15910.
- [21] TRAN Q, SUDASINGHE A, JONES B, et al. FAM171B is a novel polyglutamine protein widely expressed in the mammalian brain[J]. *Brain Res*, 2021, 1766: 147540.
- [22] QU L H, LUO W J, YAN Z G, et al. FAM171B as a novel biomarker mediates tissue immune microenvironment in pulmonary arterial hypertension[J]. *Mediators Inflamm*, 2022, 2022: 1878766.
- [23] O'BRIEN J, HAYDER H, ZAYED Y, et al. Overview of MicroRNA biogenesis, mechanisms of actions, and circulation [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9: 402.
- [24] XU J H, LINNEMAN J, ZHONG Y F, et al. MicroRNAs in pulmonary hypertension, from pathogenesis to diagnosis and treatment[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(4): 496.
- [25] SANTOS-FERREIRA C A, ABREU M T, MARQUES C I, et al. Micro-RNA analysis in pulmonary arterial hypertension: current knowledge and challenges[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2020, 5(11): 1149-1162.
- [26] HUANG Y, WANG Z G, TANG L, et al. Plasma exosomal miR-596: a novel biomarker predicts survival in patients with idiopathic pulmonary artery hypertension[J]. *J Int Med Res*, 2021, 49(3): 3000605211002379.
- [27] DÜZGÜN Z, KAYIKÇIOĞLU L M, AKTAN Ç, et al. Decreased circulating microRNA-21 and microRNA-143 are associated to pulmonary hypertension[J]. *Turk J Med Sci*, 2023, 53(1): 130-141.
- [28] RAUCCI A, CUGUSI S, ANTONELLI A, et al. A soluble form of the receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) is produced by proteolytic cleavage of the membrane-bound form by the sheddase a disintegrin and metalloprotease 10 (ADAM10) [J]. *FASEB J*, 2008, 22(10): 3716-3727.
- [29] YAMAGISHI S I, MATSUI T. Soluble form of a receptor for advanced glycation end products (sRAGE) as a biomarker[J]. *Front Biosci (Elite Ed)*, 2010, 2(4): 1184-1195.
- [30] DIEKMANN F, CHOUVARINE P, SALLMON H, et al. Soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) is a sensitive biomarker in human pulmonary arterial hypertension[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16): 8591.
- [31] JANKOV R P, LUO X, CABACUNGAN J, et al. Endothelin-1 and O₂-mediated pulmonary hypertension in neonatal rats: a role

- for products of lipid peroxidation[J]. *Pediatr Res*, 2000, 48(3): 289-298.
- [32] KOPEĆ G, WALIGÓRA M, TYRKA A, et al. Low-density lipoprotein cholesterol and survival in pulmonary arterial hypertension[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 41650.
- [33] HUANG J, AN Q, ZHANG C L, 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]. *Exp Ther Med*, 2022, 24(3): 595.
- [34] CHEN J Y, RATHINASABAPATHY A, LUO J, et al. Differential serum lipid distribution in IPAH and CHD-PAH patients[J]. *Respir Med*, 2022, 191: 106711.
- [35] UMAR S, RUFFENACH G, MOAZENI S, et al. Involvement of low-density lipoprotein receptor in the pathogenesis of pulmonary hypertension[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(2): e012063.
- [36] TAPIERO H, TOWNSEND D M, TEW K D. Trace elements in human physiology and pathology. Copper[J]. *Biomed Pharmacother*, 2003, 57(9): 386-398.
- [37] AHMED T, SACKNER M A. Increased serum copper in primary pulmonary hypertension: a possible pathogenic link? [J]. *Respiration*, 1985, 47(4): 243-246.
- [38] POELS E M, BITSCH N, SLENTER J M, et al. Supplementing exposure to hypoxia with a copper depleted diet does not exacerbate right ventricular remodeling in mice[J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e92983.
- [39] BOGAARD H J, MIZUNO S, GUIGNABERT C, et al. Copper dependence of angioproliferation in pulmonary arterial hypertension in rats and humans[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2012, 46(5): 582-591.
- [40] WANG L, ZHANG W, LI C, et al. Identification of biomarkers related to copper metabolism in patients with pulmonary arterial hypertension[J]. *BMC Pulm Med*, 2023, 23(1): 31.
- [41] UFNAL M, ZADLO A, OSTASZEWSKI R. TMAO: a small molecule of great expectations[J]. *Nutrition*, 2015, 31(11-12): 1317-1323.
- [42] HE S Y, JIANG H, ZHUO C L, et al. Trimethylamine/trimethylamine-N-oxide as a key between diet and cardiovascular diseases[J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2021, 21(8): 593-604.
- [43] KE Y L, LI D, ZHAO M M, et al. Gut flora-dependent metabolite trimethylamine-N-oxide accelerates endothelial cell senescence and vascular aging through oxidative stress[J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 116: 88-100.
- [44] YANG Y C, YANG B L, LI X, et al. Higher circulating trimethylamine N-oxide levels are associated with worse severity and prognosis in pulmonary hypertension: a cohort study[J]. *Respir Res*, 2022, 23(1): 344.
- [45] GUIGNABERT C, DORFMÜLLER P. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2017, 38(5): 571-584.
- [46] LOPES A A, BARRETO A C, MAEDA N Y, et al. Plasma von willebrand factor as a predictor of survival in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2011, 44(12): 1269-1275.
- [47] MANZ X D, SZULCEK R, PAN X K, et al. Epigenetic modification of the von Willebrand factor promoter drives platelet aggregation on the pulmonary endothelium in chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2022, 205(7): 806-818.
- [48] CAN M M, TANBOĞA I H, DEMIRCAN H C, et al. Enhanced hemostatic indices in patients with pulmonary arterial hypertension: an observational study[J]. *Thromb Res*, 2010, 126(4): 280-282.
- [49] MOHAMED M F, ALI A, ABBAS A, et al. Mean platelet volume as a predictor of pulmonary hypertension in patients with stable COPD[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2019, 14: 1099-1108.
- [50] OGAWA A, MATSUBARA H. Increased levels of platelet-derived microparticles in pulmonary hypertension[J]. *Thromb Res*, 2020, 195: 120-124.
- [51] SHITRIT D, BENDAYAN D, RUDENSKY B, et al. Elevation of ELISA d-dimer levels in patients with primary pulmonary hypertension[J]. *Respiration*, 2002, 69(4): 327-329.
- [52] VONK NOORDEGRAAF A, WESTERHOF B E, WESTERHOF N. The relationship between the right ventricle and its load in pulmonary hypertension[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(2): 236-243.
- [53] KERANOV S, JAFARI L, HAEN S, et al. CILP1 as a biomarker for right ventricular dysfunction in patients with ischemic cardiomyopathy[J]. *Pulm Circ*, 2022, 12(1): e12062.
- [54] KERANOV S, DÖRR O, JAFARI L, et al. CILP1 as a biomarker for right ventricular maladaptation in pulmonary hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2021, 57(4): 1901192.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 何祖益, 李昇铃, 刘伟, 等. 肺动脉高压生物标志物研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2024, 34(9): 50-56.

Cite this article as: HE Z Y, LI S L, LIU W, et al. The progress in research on biomarkers of pulmonary hypertension[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2024, 34(9): 50-56.