

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.10.014
文章编号: 1005-8982 (2018) 10-0078-06

肌肉生长抑制素在慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压患者血浆中的表达及意义*

王同生, 苏秀丽, 孙瑜霞, 毛毅敏, 曲红培

[河南科技大学第一附属医院(河南科技大学临床医学院), 河南 洛阳 471003]

摘要: 目的 研究肌肉生长抑制素在慢性阻塞性肺疾病(COPD)合并肺动脉高压(PH)患者中的表达水平。分析肌肉生长抑制素与COPD合并PH的关系。**方法** 59例COPD合并PH患者和166例COPD无PH患者,检测肌肉生长抑制素和脑钠肽(BNP)水平。心脏彩超评估右心室功能和形态,心脏多普勒检测肺动脉压力(SPAP),SPAP \geq 40 mmHg被确定为PH,三尖瓣瓣环收缩期偏移(TAPSE) \leq 16 mm为右心功能不全。检查肺功能、动脉血气、6 min步行距离。**结果** 收录225例COPD患者,COPD合并PH患者占26.2%(59/225);COPD合并PH组肌肉生长抑制素和BNP水平高于COPD无PH组,两组肌肉生长抑制素水平分别是中位数16.4和12.8 ng/L,差异有统计学意义($P < 0.05$);BNP水平分别是(147.87 \pm 42.98)和(114.61 \pm 53.47) pg/ml,差异有统计学意义($P < 0.05$);相关分析:BNP和肌肉生长抑制素呈正相关;肌肉生长抑制素和SPAP呈正相关;肌肉生长抑制素与TAPSE和右室心肌性能指标相关($P < 0.05$);BNP只与SPAP呈正相关($P < 0.05$)。**结论** COPD合并PH患者,血浆肌肉生长抑制素水平增加,与血浆BNP水平比较,在评估右心功能及肺动脉高压方面,肌肉生长抑制素水平有更强的相关性。肌肉生长抑制素可能优于BNP对COPD合并肺动脉高压的早期诊断。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病;肺动脉高压;肌肉生长抑制素;脑钠肽

中图分类号: R563.9

文献标识码: A

Plasma myostatin in patients with pulmonary hypertension secondary to chronic obstructive pulmonary disease*

Tong-sheng Wang, Xiu-li Su, Yu-xia Sun, Yi-min Mao, Hong-pei Qu

[The First Affiliated Hospital (Clinical Medical College), Henan University of Science and Technology, Luoyang, Henan 471003, China]

Abstract: Objective To investigate the expressions of myostatin in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) combined with or without pulmonary hypertension (PH), and analyze the relationship of plasma myostatin level with PH in patients with COPD. **Methods** The levels of myostatin and BNP were investigated in 59 COPD patients with PH and 166 COPD patients without PH. Echocardiography was used to evaluate the function and morphology of the right ventricle (RV), and the value of tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) less than 16 mm was considered as RV dysfunction. PH was defined as systolic pulmonary artery pressure (SPAP) \geq 40 mmHg assessed by Doppler echocardiography. Lung function, arterial blood gas, and 6-minute walking distance were checked. **Results** A total of 225 patients were recruited, 26.2% (59/225) had PH. The plasma

收稿日期: 2017-05-11

*基金项目: 河南省医学科技攻关项目 (No: 201403146)

[通信作者] 毛毅敏, E-mail: yimin6107@sina.com

myostatin level was 16.4 ng/L (2.2 - 25.7 ng/L) in the patients with PH and 12.8 ng/L (3.2 - 20.3 ng/L) in the patients without PH, the plasma BNP level was (147.87 ± 42.98) pg/ml in the patients with PH and (114.61 ± 53.47) pg/ml in the patients without PH, the plasma myostatin and BNP levels were significantly higher in the patients with PH than in the patients without PH ($z = -2.741$ and -2.023 , $P < 0.05$). There was a positive correlation between plasma myostatin level and BNP level in the whole study groups ($P < 0.05$). Plasma myostatin level was positively correlated with SPAP ($P < 0.05$). Multivariate regression analysis suggested that myostatin level was significantly correlated with the values of TAPSE and RV myocardium performance indexes among the COPD patients ($P < 0.05$), and that BNP level was only positively correlated with SPAP ($P < 0.05$). **Conclusions** Plasma myostatin level is increased in COPD patients who have PH. Stronger correlations of plasma myostatin level with echocardiographic indexes of the right heart suggest that myostatin might be superior to BNP in the early diagnosis of PH in COPD patients.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease; pulmonary hypertension; myostatin; brain natriuretic peptide

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 合并肺动脉高压 (pulmonary hypertension, PH) 患者的早期诊断和分期很关键^[1]。脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP) 是 PH 和右心室功能不全的敏感指标之一^[2]。肌生长抑制蛋白 (Myostatin) 这种特殊的肌肉生长调节因子在容量负荷所致的心力衰竭模型中表达增高^[3], 在慢性肺源性心脏病患者表达水平也升高^[4]。本研究评估 COPD 合并 PH 患者是否血浆中 Myostatin 增加, 及其与 COPD 合并 PH 的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收录 2013 年 1 月 -2016 年 6 月河南科技大学第一附属医院呼吸科门诊的稳定期 COPD 患者, 入选标准: ①符合 COPD 稳定期的标准, 咳嗽、咳痰、气短等症状稳定或症状轻微^[5], 持续 8 周以上; ②年龄 >50 岁。③不吸烟或戒烟 3 年以上。在研究期间, 患者的治疗主要包括吸入长效支气管扩张剂和 / 或抗胆碱能药物。此外, 85% 的患者在吸入糖皮质激素 (相当于布地奈德剂 400 ~ 800 mg/d)。排除标准: ①左心室射血分数 (LVEF) <50%, 未发现三尖瓣反流。②排除其他可能引起肺动脉压力升高的疾病: 限制性通气功能障碍者; 近 2 个月内 COPD 急性加重者; 近 2 年内有静脉血栓栓塞者; 未经治疗的阻塞性睡眠呼吸暂停; 囊性纤维化者; 充血性心力衰竭 III 或 IV 级; 先天性心脏病者; 肝硬化和风湿性疾病者。③全身应用糖皮质激素患者。④恶性肿瘤; 代谢性疾病; 营养不良; 骨骼肌疾病; 系统性炎症反应疾病; 肾功能不全。肺动脉压力 (systolic pulmonary artery pressure,

SPAP) ≥ 40 mmHg 为 PH^[1]。按是否合并 PH 分为两组: COPD 合并 PH 组 59 例, 其中, 男性 47 例, 女性 12 例, 年龄 62 ~ 75 岁, 平均 (67.8 ± 5.5) 岁; COPD 无 PH 组 166 例, 其中, 男性 133 例, 女性 33 例, 年龄 61 ~ 76 岁, 平均 (65.7 ± 5.1) 岁。两组在年龄、性别、吸烟史、体重指数、COPD 严重程度分级及吸入药物治疗方面相比, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究经该院伦理委员会审批通过 (批准号: 20120307), 所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 方法

记录 COPD 患者的性别、年龄、吸烟史、身高、体重等一般临床资料, 并进行体检、经胸超声心动图检查、肺功能测定、6 min 步行距离、检测 Myostatin、BNP 水平及动脉血气。

1.2.1 肺功能测定 采用德国耶格肺功能仪, 测用力肺活量 (FVC)、第 1 秒用力呼气容积 (FEV_1)、残气量 (RV)、肺总量 (TLC)、肺一氧化碳弥散量 (DLCO)。肺容积通过体积描记法测量, DLCO 通过一口气法测量并经血红蛋白校正。然后吸入沙丁胺醇气雾剂二喷 (200 μ g), 15 min 后重测 FEV_1 。

1.2.2 6 min 步行距离试验 (6 MWD) 参照文献 [1] 试验在长 30 m 的直走廊里进行, 患者尽最大可能行走, 在 6 min 内能完成的最远距离。测量并记录步行的最大距离。

1.2.3 心脏彩超 由于经胸超声心动图不能直接测量平均肺动脉压 (PAMP), 故采用多普勒超声测定三尖瓣返流速度 (TRV), 再经柏努力方程式计算肺动脉收缩压 (SPAP), 即 $SPAP = 4 \times \text{最大返流速度 (TRV}_{\max})^2 + \text{右房压 (RAP)}$, 按照 2009 年 9 月欧洲呼吸学会和欧洲心脏病学会颁布的 PH 诊治指南, 当

SPAP ≥ 40 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 时, 即可认为存在 PH^[1]。采用 Philips iE33 彩色多普勒超声诊断仪, 探头 2.5MHz, 患者取左侧卧位或平卧位, 同步记录 II 导联心电图。超声心动图测量方法参照 2010 版 ASE 成人右心指南^[6]。参数包括: 三尖瓣环收缩期位移 (TAPSE)、右室心肌做功指数 (RVMPI)、右室面积变化分数 (FAC)。同时测量左室射血分数 (LVEF)、右心室横径 (RVD)、右心房横径 (RAD)、右心室室壁厚度 (RVWT)、SPAP。

1.2.4 Myostatin 和 BNP 测定 每位患者空腹 12 h 早晨抽肘静脉血 6 ml, 注入加有 10% 乙二胺乙酸二钠 30 μ l 及抑肽酶 40 μ l 抗凝剂的试管中, 混均, 4 $^{\circ}$ C, 3 000 r/min 离心 15 min, 分离血浆 -80 $^{\circ}$ C 保存待测定。Myostatin 用 ELISA 法测定 (人 ELISA 试剂盒, 广东兆康生物科技有限公司), Myostatin 抗体、兔抗人多克隆抗体 (上海信裕生物科技有限公司), 严格按照操作说明书进行, 单位 ng/ml。BNP 也采用 ELISA 法测定, 均严格按照操作说明书进行, 单位 pg/ml。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计学软件对数据进行分析处理, 符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验; 计数资料构成比比较采用 χ^2 检验; 非正态分布资料用中位数 (四分位间距) 表示, 两组间比较采用 Mann-Whitney u 检验。非正态分布资料应用 log 转换成正态分布资料, 对数据进行 Pearson 相关分析和多元线性逐步回归分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征

225 例 COPD 患者, 其中, 男性 180 例, 女性 45 例, 150 例患者属于重度 ($30\% \leq FEV_1 < 50\%$), 75 例患者极重度 ($FEV_1 < 30\%$)。COPD 合并 PH 组 59 例, COPD 无 PH 组 166 例, 两组年龄、性别、体重指数、吸烟史, TLC、FRC、RV、DLCO 占预计值百分比, 动脉二氧化碳分压及吸入药物情况差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 和无 PH 患者相比, PH 患者吸药前后 FEV1 占预计百分比、FEV1/FVC、动脉氧分压更低, COPD 严重程度分级相比, PH 患者更重, 差异有统计学意义。两组 MWD 和 SPAP 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 心脏彩超参数

两组比较: 心率、LVEF 差异无统计学意义; COPD 合并 PH 患者 TAPSE、FAC 低于 COPD 无 PH 患者, 差异有统计学意义。COPD 合并 PH 患者 RVMPI、RVWT、RVD、RAD 高于 COPD 无 PH 患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 Myostatin 和 BNP 水平

COPD 合并 PH 组 Myostatin 和 BNP 水平高于 COPD 无 PH 组, Myostatin 水平分别是 16.4 (四分位间距, 2.2 ~ 25.7 ng/L) 与 12.8 ng/L (四分位间距, 3.2 ~ 20.3 ng/L), 差异有统计学意义 ($Z = -2.741$, $P = 0.011$); BNP 水平分别是 (147.87 ± 42.98) 和 (114.61 ± 53.47) pg/ml, 差异有统计学意义 ($Z = -2.023$,

表 1 COPD 合并 PH 与未合并 PH 患者各种临床特征比较

| 组别 | 年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$) | 男 / 女 / 例 | BMI / (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$) | 吸烟史 / (包年, $\bar{x} \pm s$) | FEV ₁ 占预计值百分比 / (% , $\bar{x} \pm s$) | |
|-------------------------|--|--------------------------------------|--|-------------------------------------|---|-----------------|
| | | | | | 吸药前 | 吸药后 |
| COPD 无 PH 组 ($n=166$) | 65.7 \pm 5.1 | 133/33 | 22.2 \pm 2.6 | 34.2 \pm 14.0 | 47.2 \pm 14.6 | 48.4 \pm 13.2 |
| COPD 合并 PH 组 ($n=59$) | 67.8 \pm 5.5 | 47/12 | 20.1 \pm 5.1 | 34.1 \pm 15.0 | 41.1 \pm 11.7 | 42.1 \pm 9.2 |
| t/χ^2 值 | 0.656 | 0.214 | 0.562 | 0.654 | 1.32 | 1.321 |
| P 值 | 0.420 | 0.138 | 0.341 | 0.232 | 0.043 | 0.042 |
| 组别 | FEV ₁ /FVC / (% , $\bar{x} \pm s$) | TLC 占预计值百分比 / (% , $\bar{x} \pm s$) | FRC 占预计值百分比 / (% , $\bar{x} \pm s$) | RV 占预计值百分比 / (% , $\bar{x} \pm s$) | DLCO 占预计值百分比 / (% , $\bar{x} \pm s$) | |
| COPD 无 PH 组 ($n=166$) | 57.7 \pm 8.2 | 105.1 \pm 17.4 | 117.1 \pm 30.1 | 128.3 \pm 32.0 | 57.5 \pm 4.8 | |
| COPD 合并 PH 组 ($n=59$) | 51.9 \pm 6.1 | 107.7 \pm 20.7 | 111.6 \pm 23.6 | 131.6 \pm 18.4 | 53.3 \pm 7.9 | |
| t/χ^2 值 | 1.421 | 0.076 | 0.125 | 0.214 | 0.321 | |
| P 值 | 0.031 | 0.883 | 0.782 | 0.672 | 0.132 | |

续表 1

| 组别 | 动脉氧分压 / (mmHg, $\bar{x} \pm s$) | 动脉二氧化碳分压 / (mmHg, $\bar{x} \pm s$) | 6 MWD/ (m, $\bar{x} \pm s$) | ICS+LABA/LAMA 例 (%) | SPAP/ (mmHg, $\bar{x} \pm s$) |
|-------------------------|-------------------------------------|--|---------------------------------|------------------------|-----------------------------------|
| COPD 无 PH 组 ($n=166$) | 64.3 ± 5.1 | 49.1 ± 4.8 | 379.5 ± 35.1 | 65 (39.2) | 20.6 ± 5.3 |
| COPD 合并 PH 组 ($n=59$) | 46.9 ± 5.9 | 54.1 ± 5.2 | 286.9 ± 34.2 | 22 (37.3) | 45.9 ± 6.7 |
| t/χ^2 值 | 1.457 | 0.259 | 1.654 | 0.659 | 1.697 |
| P 值 | 0.031 | 0.494 | 0.011 | 0.230 | 0.020 |

表 2 在 COPD 合并 PH 与未合并 PH 患者心脏彩超参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 心率 / (次/min) | LVEF/% | TAPSE/mm | FAC/% | RVMPI | RVWT/mm | RVD/cm | RAD/cm |
|-------------------------|--------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| COPD 无 PH 组 ($n=166$) | 81.2 ± 6.1 | 62.2 ± 5.9 | 21.3 ± 3.2 | 43.1 ± 5.4 | 45.2 ± 4.7 | 4.75 ± 0.5 | 32.7 ± 5.1 | 40.5 ± 4.9 |
| COPD 合并 PH 组 ($n=59$) | 82.2 ± 6.9 | 56.2 ± 6.1 | 15.2 ± 2.3 | 34.1 ± 1.4 | 55.9 ± 3.9 | 5.68 ± 0.7 | 36.8 ± 3.5 | 48.8 ± 4.3 |
| t 值 | 0.678 | 0.632 | 1.213 | 2.098 | 2.097 | 1.643 | 1.843 | 1.812 |
| P 值 | 0.450 | 0.430 | 0.033 | 0.020 | 0.021 | 0.032 | 0.020 | 0.032 |

$P=0.042$)。

2.4 Pearson 相关分析结果

Myostatin 水平应用 log 转换成正态分布资料, Myostatin 水平与 TAPSE、FAC 呈负相关 ($r=-0.315$ 和 -0.241 , $P=0.002$ 和 0.003); 与 RVWT、RVMPI、RVD 呈正相关 ($r=0.351$ 、 0.209 和 0.195 , $P=0.001$ 、 0.003 和 0.005); BNP 水平与 SPAP 呈正相关 ($r=0.201$, $P=0.009$); Myostatin 水平和 BNP 水平呈正相关 ($r=0.295$, $P=0.002$)。见表 3。

2.5 多元线性逐步回归分析结果

通过对 Myostatin 和 BNP 表达水平有影响的相关性因素行多元线性逐步回归分析, 剔除混杂变量的影响, 结果显示, TAPSE、RVMPI 和 SPAP 对 Myostatin 表达水平的影响差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 4。

表 3 Myostatin 和 BNP 水平与 COPD 患者有关参数的相关分析

| | Myostatin | | BNP | |
|-------|-----------|-------|--------|-------|
| | r 值 | P 值 | r 值 | P 值 |
| TAPSE | -0.315 | 0.002 | -0.107 | 0.092 |
| FAC | -0.241 | 0.003 | -0.099 | 0.201 |
| RVWT | 0.351 | 0.001 | 0.107 | 0.211 |
| RVMPI | 0.209 | 0.003 | 0.119 | 0.121 |
| RAD | 0.108 | 0.059 | 0.121 | 0.109 |
| RVD | 0.195 | 0.005 | 0.112 | 0.116 |
| SPAP | 0.209 | 0.003 | 0.201 | 0.009 |
| BNP | 0.295 | 0.002 | - | - |

表 4 Myostatin 表达水平影响因素多元线性逐步回归分析结果

| 影响因素 | b | 95%CI | | \hat{OR} | P 值 |
|-------|--------|--------|--------|------------|-------|
| | | 下限 | 上限 | | |
| 常数 | 51.039 | 35.987 | 67.092 | 5.127 | 0.002 |
| TAPSE | 0.498 | 0.204 | 0.631 | 2.920 | 0.012 |
| RVMPI | 0.593 | 0.209 | 0.783 | 2.371 | 0.009 |
| SPAP | 0.487 | 0.211 | 0.721 | 2.198 | 0.003 |

3 讨论

本研究有 2 个发现: ① COPD 合并 PH 组血浆 Myostatin 水平高于 COPD 无 PH 组; ② Myostatin 水平与右心室 (RV) 功能障碍和肥厚有关; 并与 COPD 合并 PH 有关, 基于相关系数比较, 较 BNP 指标更敏感。本研究第一次探讨了 COPD 稳定期患者血浆 Myostatin 和右心室超声心动图参数的关系, 以及和肺动脉高压的关系。

本研究入选的 COPD 患者多数有非常严重的气流受限, 平均 FEV₁ 占预计值百分比 $<50\%$, 合并 PH 的比例是 59 (26.2%), 说明在 COPD 危重及极危重期患者合并 PH 普遍存在。RV 功能障碍和由此产生的失代偿是 COPD 的自然过程^[2]。有文献报告说^[7], 根据超声心动图测量结果, 慢性肺源性心脏病患者, 即使在 COPD 无 PH 患者, RV 会出现功能不全、肥厚和扩张。研究同时还强调, 在肺血管病的早期, 可能出现 RV 功能不全。

GRUSON 等^[8]报道, 慢性充血性心力衰竭患

者与对照组相比, 血浆 myostatin 水平升高。同时, GEORGE 等^[4]发现, 缺血性心脏疾病或扩张型心肌病引起的心力衰竭, 血浆 Myostatin 水平增加。本研究进一步发现, COPD 患者血浆 Myostatin 水平与反应 RV 功能的重要超声参数相关。结果表明, 循环血中 Myostatin 水平升高可能与 COPD 晚期 RV 功能障碍有关。Myostatin 是肌肉、骨骼肌质量调节因子, 主要在骨骼肌上表达, 而它也在心肌组织中表达。本研究的结果提出了 1 个问题: 血浆 Myostatin 升高的原因是什么? 是心力衰竭患者心脏分泌的 Myostatin?

在心肌梗死动物模型中发现, 心肌细胞上 Myostatin 的表达升高, 在健康动物的心肌受损或心力衰竭时, 心肌 myostatin 水平升高^[5]。心力衰竭大鼠心肌 Myostatin 水平增加, 并且干预治疗可降低心肌 Myostatin 水平^[6]。由于心力衰竭患者 Myostatin 水平在循环血和心肌中同时增加, 本研究假设 COPD 患者右心衰竭, 合并 PH 患者循环血 Myostatin 升高可能和心肌中水平伴随增加, 后者可能是循环血 Myostatin 升高的原因。HEINEKE 等^[10]报道, 在心力衰竭时, 心脏特异性产生 Myostatin, 使血浆中 Myostatin 水平增加 3 到 4 倍正常水平。

本研究观察到 Myostatin 水平与 SPAP 之间呈正相关。COPD 患者, 右心室超负荷导致 PH 出现。随着气流受限程度的日益严重和慢性低氧血症, 肺血管收缩和血管阻力增加, 肺动脉压力增大。这意味着, 右心室功能长期过度后负荷和机械应力, 导致肺心病失代偿, 之后右心衰竭, 并出现 PH^[3]。这也解释了本研究 COPD 患者中 Myostatin 水平和 RV 功能指标如 TAPSE、FAC、RVMPI 之间相关性的原因。Myostatin 水平与 RV 功能指标、以及与肺血流动力学指标 (SPAP) 相关性, 可能与 COPD 患者右心衰竭导致 Myostatin 上调有关。

COPD 合并 PH 患者, RV 直径扩大。Myostatin 与 RV 直径相关, 与 RVMPI 相关。RVMPI 增大是右室功能不全的指标和反应 RV 扩张的一个间接指标^[11]。研究结果表明, 血浆 Myostatin 水平可能与 RV 容积增大有关。在容量超负荷致心力衰竭时, 大鼠心肌 Myostatin 的表达上调^[12], 可以解释上述原因。研究表明^[10], Myostatin 可以作为心肌细胞增生性生长因子抑制剂。本研究中, 大多数 COPD 合并 PH 患者, RV 肥大与右室游离壁厚 < 5 mm 以上。此外, 观察到 Myostatin 水平和右心室室壁厚度呈正相关^[13]。事实上,

肥大是 RV 后负荷过度的早期迹象。表现为室壁增厚、RV 趋于正常化的病理应激过程。COPD 合并 PH 自然病程中, 最初右心室代偿肥大, 随后失代偿, RV 扩张, 最终心力衰竭。研究发现^[3], Myostatin 可能作为 1 个潜在的反调节器响应于心力衰竭的病理应激, 但这种平衡以心力衰竭为代价。所以, 本研究结果显示, 右室功能参数 (TAPSE 和 RVMPI) 及 SPAP 与血浆 Myostatin 水平的相关性是合理的。从某种程度上, 在 COPD 中, 血浆 Myostatin 是 RV 功能障碍的 1 个指标, 可早期预测是否合并 PH。

研究发现在 COPD、右心衰竭等患者中 BNP 和氨基末端脑钠肽前体 (amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-Pro BNP) 升高; 同时, 它们可作为慢性肺部疾病患者 PH 的 1 个预测因子^[14]。本研究血浆 BNP 水平在 COPD 合并 PH 组中高于 COPD 无 PH 组。相关分析观察到 BNP 水平与 SPAP 相关。最近研究表明, COPD 合并 PH 患者血浆 BNP 水平升高, BNP 和 NT-Pro BNP 是目前用于诊断 PH 的重要的血清学标志物^[2]。在 COPD 中发现, BNP 和 Myostatin 呈正相关。这是因为 BNP 和 Myostatin 都在心肌中表达, 与室壁应力增加有关, 它们都可以从心肌释放进入循环。因此, 血浆 BNP 水平与 Myostatin 水平的相关性是合理的。然而, 相关系数显示, 在反映 RV 功能参数上, BNP 水平没有 Myostatin 水平强烈; 此外, 回归分析显示, 2 个重要的 RV 功能参数 (TAPSE 和 RVMPI)、SPAP 与 Myostatin 水平相关, 但 BNP 水平仅仅与 SPAP 相关。本研究没有发现 BNP 水平与 RV 形态学相关。因此, 这项研究表明, 和 BNP 相比, 在预测 COPD 合并 PH 方面, Myostatin 可能更敏感。

目前的研究表明, COPD 合并 PH, 血浆 Myostatin 水平增加, 血浆 Myostatin 水平和 COPD 右心功能及形态学相关。与血浆 BNP 水平比较, 在评估右心功能及肺动脉高压方面, Myostatin 水平有更强的相关性。这些结果表明, Myostatin 可能优于 BNP 对 COPD 合并 PH 的早期诊断, 值得深入研究。

参 考 文 献

- [1] LAU E M, TAMURA Y, MCGOON M D, et al. The 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: A practical chronicle of progress[J]. Eur Heart J 2015, 46(4): 879-882.
- [2] GALE C P, WHITE J E, HUNTER A, et al. Predicting mortality and hospital admission in patients with COPD: significance of NT pro-

- BNP, clinical and echocardiographic assessment[J]. *J Cardiovasc Med(Hagerstown)*, 2011, 12(9): 613-618.
- [3] JU C R, CHEN M, ZHANG J H, et al. Higher plasma myostatin levels in cor pulmonale secondary to chronic obstructive pulmonary disease[J]. *PLoS ONE*, 2016, 11(3): e0150838.
- [4] GEORGE I, BISH L T, KAMALAKKANNAN G, et al. Myostatin activation in patients with advanced heart failure and after mechanical unloading[J]. *Eur J Heart Fail*, 2010, 12(5): 444-453.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2013, 36(4): 255-264.
- [6] RUDSKI L G, LAI W W, AFILALO J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2010, 23(7): 685-713.
- [7] FREIXA X, PORTILLO K, PARÉ C, et al. Echocardiographic abnormalities in patients with COPD at their first hospital admission[J]. *Eur Respir J*, 2013, 41(4): 784-791.
- [8] GRUSON D, GINION A, LAUSE P, et al. Urotensin II and urocortin trigger the expression of myostatin, a negative regulator of cardiac growth, in cardiomyocytes[J]. *Peptides*, 2012, 33(2): 351-353.
- [9] LENK K, ERBS S, HÖLLRIEGEL R, et al. Exercise training leads to a reduction of elevated myostatin levels in patients with chronic heart failure[J]. *European Journal of Preventive Cardiology*, 2012, 19(3): 404-411.
- [10] HEINEKE J, AUGER-MESSIER M, XU J, et al. Genetic deletion of myostatin from the heart prevents skeletal muscle atrophy in heart failure[J]. *Circulation*, 2010, 121(3): 419-425.
- [11] PARIAUT R, SAELINGER C, STRICKLAND K N, et al. Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in dogs: Reference values and impact of pulmonary hypertension[J]. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2012, 26(5): 1148-1154.
- [12] BREITBART A, AUGER-MESSIER M, MOKKENTIN J D, et al. Myostatin from the heart: Local and systemic actions in cardiac failure and muscle wasting[J]. *Ajp Heart & Circulatory Physiology*, 2011, 300(6): 1973-1982.
- [13] CHOI J O, CHOI J H, LEE H J, et al. Dual pulsed-wave doppler tracing of right ventricular inflow and outflow: single cardiac cycle right ventricular tei index and evaluation of right ventricular function[J]. *Korean Circulation Journal*, 2010, 40(8): 391-398.
- [14] SU Y C, KIM E Y, BAN H J, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide: A prognostic marker in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Lung*, 2012, 190(1): 271-276.

(张西倩 编辑)