

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2026.13.007  
文章编号: 1005-8982 (2026) 13-0041-07

综述

## 肺动脉高压危险因素及早期风险预测模型的研究进展\*

胡雅婷, 王逸婕, 李彬彬, 张琦, 李芳伟

[兰州大学第二医院(第二临床医学院)呼吸与危重症医学科, 甘肃 兰州 730000]

**摘要:** 肺动脉高压(PH)是一种以肺血管重塑、进行性肺动脉压力升高及右心室功能衰竭为特征的严重心血管疾病。随着对PH病理生理机制认识的深入与诊断技术的不断进步, 实现PH高危人群的早期识别并建立精准的预测模型, 已成为当前研究的重要方向。该文综述了PH危险因素的研究进展及PH早期风险预测模型, 旨在为临床早期发现PH高风险患者并制订有效防治措施提供科学依据, 同时为构建更精准的PH预测模型提供新的思路与参考。

**关键词:** 肺动脉高压; 危险因素; 预测模型

**中图分类号:** R544.1

**文献标识码:** A

## Research progress on risk factors and early risk prediction models of pulmonary hypertension\*

Hu Ya-ting, Wang Yi-jie, Li Bin-bin, Zhang Qi, Li Fang-wei

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The Second Hospital & Clinical Medical School, Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China)

**Abstract:** Pulmonary hypertension (PH) is a severe cardiovascular disease characterized by pulmonary vascular remodeling, progressive elevation of pulmonary arterial pressure, and right ventricular failure. With advances in understanding PH pathophysiology and diagnostic technologies, early identification of high-risk populations and construction of precise predictive models have emerged as pivotal research priorities. This review summarizes current research progress on PH risk factors and early risk prediction models, aiming to provide scientific evidence for early detection of high-risk patients and development of effective preventive and therapeutic strategies, and to offer novel insights for developing more accurate PH predictive models.

**Keywords:** pulmonary hypertension; risk factors; predictive models

肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)是一种血流动力学疾病, 其主要特征是肺血管重塑、进行性管腔狭窄及肺血管阻力升高, 患者最终可因右心功能进行性衰竭而死亡<sup>[1]</sup>。欧洲心脏病学会与欧洲呼吸学会(European Society of Cardiology / European Respiratory Society, ESC/ERS)指南<sup>[2]</sup>提出,

PH的血流动力学诊断标准为静息状态下经右心导管测量测得平均肺动脉压 $>20$  mmHg, 肺小动脉楔压 $\leq 15$  mmHg, 肺血管阻力 $>2$  Wood单位。PH分为五大类<sup>[2]</sup>: ①动脉型肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH), 主要包括特发性PAH(idiopathic pulmonary arterial hypertension, IPAH)、遗传性PAH

收稿日期: 2026-01-28

\* 基金项目: 国家自然科学基金(82360014)

[通信作者] 李芳伟, E-mail: lifangwei80@163.com

(heritable pulmonary arterial hypertension, HPAH), 本质是肺动脉本身的病变; ②左心疾病所致 PH (pulmonary hypertension due to left heart disease, PH-LHD), 源于左心房或左心室功能不全或瓣膜病引起的肺静脉压力增高; ③肺部疾病和/或低氧所致 PH (pulmonary hypertension due to lung diseases and/or hypoxia, PH-Lung), 与慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、间质性肺病、睡眠呼吸障碍等导致的慢性缺氧性肺血管收缩相关; ④慢性血栓栓塞性肺动脉高压及其他肺动脉阻塞; ⑤机制不明和/或多种因素所致 PH, 涵盖了血液系统、全身疾病等病因复杂的疾病。PH 全球患病率为 1%, 在 65 岁年龄人群中患病率达到 10%, 其发病机制复杂, 涉及遗传、免疫、环境等多种因素。此外, 由于 PH 症状缺乏特异性, 早期诊断困难, 患者从症状出现到确诊平均耗时较长, 且预后较差, 患者 7 年生存率仅为 50%<sup>[3-4]</sup>。因此, 深入研究 PH 的危险因素、构建早期风险预测模型, 对于识别高危人群、预防疾病发生具有重要意义。本文总结了 PH 相关危险因素, 同时深入分析了 PH 早期风险预测的发展现状, 旨在为构建更准确且方便的 PH 预测模型提供策略。

## 1 PH 的危险因素

### 1.1 遗传因素

目前已确认多个基因在 PH 的发病机制中发挥关键作用, 这些基因通过调控肺血管内皮细胞与平滑肌细胞的功能、增殖、凋亡及代谢稳态, 从而影响疾病进程。

**1.1.1 转化生长因子  $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 信号通路相关基因** 骨形态发生蛋白受体 2 (bone morphogenetic protein receptor 2, BMPR2) 基因是 HPAH 和 IPAH 的关键致病基因。BMPR2 基因位于染色体 2q33, 属于 TGF- $\beta$  超家族成员, 在正常生理状态下, BMPR2 通过与配体结合, 激活下游 Smad 信号通路, 对细胞的增殖、分化及凋亡发挥调节作用, 从而维持肺血管的正常生理功能<sup>[5]</sup>。其功能丧失性突变会导致下游信号通路传导受阻, 进而引发肺血管重塑, 最终促成 PH 的发生、发展<sup>[5]</sup>。临床研究表明, HPAH 和 IPAH 患者的 BMPR2

基因突变率分别为 70% ~ 80% 和 10% ~ 40%<sup>[6]</sup>。

Smad 蛋白是 TGF- $\beta$  超家族信号通路的核心下游效应分子, 其表达或功能异常可诱发肺血管相关细胞功能障碍, 进而参与 PAH 的病理进程。近期研究发现, 内皮细胞特异性 SMAD4 缺失可显著促进 PH 的发生、发展。其病理机制涉及内皮细胞间连接及细胞-基质黏附功能受损, 并伴有细胞外基质结构紊乱<sup>[7]</sup>。

激活素受体样激酶 1 (activin receptor-like kinase 1, ALK1) 编码活性蛋白 A 受体类 1 型 (activin A receptor like type 1, ACVRL1) 属于 TGF- $\beta$  超家族的 I 型细胞表面受体。HE 等<sup>[8]</sup>对 170 例中国 IPAH/HPAH 儿童进行了遗传特征、基因型-表型相关性分析及长期预后分析, 研究发现, 携带 ACVRL1 致病变异的患儿临床表型更为严重, 具体表现为对口服 PAH 靶向药物治疗反应不佳、病情进展迅速, 且整体预后较差。此外 ALK1 突变 PH 患者可同时合并遗传性出血性毛细血管扩张症, 临床表现为鼻出血、毛细血管扩张和动静脉畸形, 该类患者总体预后较差<sup>[9]</sup>。

**1.1.2 钾离子通道基因及其他基因** 近年来, 外显子组和基因组测序研究发现了新的三通道 PAH 风险基因: ATP 结合盒转运体亚家族成员 8、多胺转运 ATP 酶 13A3 及钾离子双孔结构域通道 KCNK3, 这 3 种基因在 PAH 发生、发展中发挥重要作用。LIU 等<sup>[10]</sup>研究发现, 多胺转运 ATP 酶 13A3 缺失后会导人肺动脉内皮细胞中多胺含量降低, 进而抑制细胞增殖并促进凋亡。KCNK3 基因编码钾通道对维持静息膜电位和调节肺血管张力至关重要, 其功能受损已被证实不仅参与 PAH 的发病, 也在 PH-LHD 的病理生理过程中扮演重要角色<sup>[11]</sup>。

除上述基因外, 一系列其他基因也被陆续发现与 PH 相关, 如 DNA 拓扑异构酶 II  $\beta$  结合蛋白 1、T-box 转录因子 4、小窝蛋白 1、含血小板反应蛋白基序的解整合素金属蛋白酶 8 等基因<sup>[12]</sup>。其中 T-box 转录因子 4 的突变与儿童期发病的 PAH 高度相关, 且常伴随肺毛细血管发育不良等特征<sup>[13]</sup>。

### 1.2 疾病因素

**1.2.1 心肺系统疾病** 先天性心脏病 (congenital heart disease, CHD) 会导致心脏内的血液出现异常分流, 体循环中的血液经先天性异常通道分流至

肺循环, 使肺循环血流量明显增多, 肺血管床长期处于充血状态, 最终引起肺动脉压升高<sup>[14]</sup>。在儿童 PAH 亚型中, CHD 相关肺动脉高压占比最高, 约 10% 的 CHD 儿童最终进展为 PH, 5 年生存率为 71%<sup>[15]</sup>。一项针对 2 220 例妊娠 CHD 孕妇的队列研究显示, 729 例 (32.8%) 孕妇会并发 PH, 且病死率与 PH 严重程度呈正相关<sup>[16]</sup>。慢性肺病是导致第三类 PH-Lung 的主要原因, 此类 PH 主要表现为氧气摄取下降和死亡风险增加<sup>[2]</sup>。一项基于 38 项研究的 Meta 分析显示, COPD 患者总体 PH 患病率为 39.2%, 且患病率随气流受限程度加重而递增<sup>[17]</sup>。间质性肺病 (interstitial lung disease, ILD) 也是 PH 的主要危险因素, ILD-PH 常见于纤维化型 ILD, 其发病机制涉及纤维化、血管消融及遗传途径等多种因素<sup>[18]</sup>。此外, 急性肺栓塞未完全溶解可演变为 CTE-PH, 其远期预后极差, 5 年生存率低至 10%<sup>[19]</sup>。

**1.2.2 结缔组织病(connective tissue disease, CTD)与代谢性疾病** CTD 是 PAH 的主要病因之一, 占 PAH 人群约 25%。不同 CTD 亚型的 PAH 患病率存在差异: 系统性硬化症 (systemic sclerosis, SSc) 为 7% ~ 12%, 系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 为 2.99% ~ 7.96%<sup>[20]</sup>。然而, 我国流行病学数据揭示, SLE-PH 在 PH 患者中的实际占比超过 SSc-PH, 提示了 CTD-PH 存在种族特异性<sup>[21]</sup>。CTD-PH 总体预后不良, 尤以 SSc-PAH 为甚, 肺动脉高压早期及长期疾病管理注册研究 (以下简称 REVEAL) 风险评分登记数据显示, SSc-PAH 的 1 年生存率仅为 82%, 而 SLE-PAH 为 94%, RA-PAH 为 96%<sup>[20]</sup>。研究证实, 糖尿病和胰岛素抵抗是 PH 的独立危险因素<sup>[22]</sup>。一项纳入 100 例糖尿病患者的前瞻性研究表明, 27% 的患者存在胰岛素抵抗, 后续随访中发现胰岛素抵抗患者的生存率低于胰岛素敏感患者<sup>[23]</sup>。

### 1.3 环境因素

环境暴露是 PH 重要的外源性危险因素。食欲抑制剂芬氟拉明、部分化疗药物、沙利度胺等免疫抑制剂及达沙替尼等新型靶向药物已被证实是 PH 发生的重要外源性危险因素<sup>[24]</sup>。此外吸烟、肥胖及长期居住于海拔 2 438 米以上地区也均被视为 PH 的独立危险因素<sup>[25-26]</sup>。

## 2 PH 的预测模型

遗传、血流动力学、代谢及环境等多维危险因素共同参与了 PH 的发生、发展, 其中相当一部分危险因素已被转化为临床上可量化的评估指标, 如心功能与心肺影像学参数等。基于这些危险因素构建系统化、量化的风险预测工具, 是实现 PH 早期识别和精准管理的关键途径。

### 2.1 ESC/ERS 风险分层量表及其简化模型

ESC/ERS 指南构建的多维度风险分层模型, 基于大规模人群队列的 Cox 回归分析, 整合包括世界卫生组织功能分级 (World Health Organization Functional Classification, WHO-FC)、6 min 步行距离 (6-minute walking distance, 6MWD)、脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP) 或 N 末端脑钠肽前体 (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP) 和血流动力学参数等 14 项核心预后变量, 可在诊断初期系统评估患者整体风险, 并将其划分为低危、中危及高危 3 个层级<sup>[2]</sup>。该模型纳入的 14 项核心指标可分为以下几类: ①临床及功能状态: WHO-FC、临床观察 (包括晕厥、右心衰竭体征、体重变化等); ②运动耐量: 6MWD、心肺运动试验获得的摄氧量 (oxygen consumption,  $\text{VO}_2$ ) 峰值、分钟通气/二氧化碳排出量 (minute ventilation/carbon dioxide output,  $\text{VE}/\text{VCO}_2$ ) 斜率; ③生物标志物: BNP 或 NT-proBNP; ④影像学指标: 心包积液、右心房 (right atrium, RA) 面积、三尖瓣环平面收缩期位移与肺动脉收缩压之比 (tricuspid annular plane systolic excursion/systolic pulmonary artery pressure, TAPSE/sPAP)、搏出量指数 (stroke volume index, SVI)、心脏磁共振成像 (cardiac MRI, cMRI) 评估的右室结构与功能参数; ⑤有创血流动力学参数: 右心房压 (right atrial pressure, RAP)、心脏指数 (cardiac index, CI)、混合静脉血氧饱和度 (mixed venous oxygen saturation,  $\text{SvO}_2$ )。然而, 该模型存在显著局限性: 其变量获取依赖右心导管检查等有创操作, 导致数据采集复杂、医疗成本高昂; 且模型权重分配倾向于右心功能指标, 对疾病早期血管重塑阶段的敏感性不足。为克服上述缺陷, 提升临床适用性与风险预测效能, 出现了基于 ESC/ERS 指南的 COMPERA、SPARH、FPRH 侵入性与非侵入性模型。



COMPERA 风险评估模型主要采用 WHO-FC、6MWD、BNP/NT-proBNP 3 项指标,适用于新诊断 PH 患者的基线风险评估及治疗后 3~6 个月的随访动态监测<sup>[27]</sup>。而 COMPERA 2.0 在中等风险层级中进一步细分为中低危与高危亚组,使其在长期生存预测中展现出更强的敏感性,尤其可精准识别 5 年生存率超过 90% 的低危人群<sup>[28]</sup>。见表 1。

SPAHR 模型选取 WHO-FC、6MWD、NT-proBNP、RA 面积、mRAP、心包积液、CI 及 SvO<sub>2</sub> 等变量,按 1~3 分(低、中、高风险)进行量化赋值。该分层法不仅能有效预测生存率,还显示基线高风险组患者的 1 年病死率高达 20% 以上,超出预期<sup>[29]</sup>。FPHR 模型由 VRAKA 等<sup>[30]</sup>提出,其创新性地构建了侵入性与非侵入性双轨预测方法:其侵入性版本基于 WHO-FC I 或 II、6MWD>440 m、RAP<8 mmHg、CI≥2.5 L/min/m<sup>2</sup> 4 项变量;非侵入性版本则以 WHO-FC I 或 II、6MWD>440 m、NT-proBNP<300 ng/L 或 BNP<50 ng/L 为核心。该模型在甄别远期预后良好患者方面表现出更高的判别精度。但该模型的应用严格依赖全部变量的完整获取,若缺失任一参数则无法完成计算。见表 1。

## 2.2 REVEAL 风险评分

REVEAL 风险评分系统纳入生命体征、实验室

检查及心脏超声等 12 项与 PH 预后密切相关的核心变量,可预测新诊断及既往确诊 PH 患者的 1 年全因死亡率<sup>[31]</sup>。后续更新的 REVEAL 2.0 版本在原有模型基础上进行了优化,创新性地纳入年龄、肾功能及近 6 个月内全因住院史作为独立预后因子:该评分系统共整合了 13 项核心变量,涵盖 PAH 病因亚组、性别与年龄、肾功能、WHO-FC、收缩压(systolic blood pressure, SBP)、心率(systolic blood pressure, HR)、6MWD、BNP/NT-proBNP、心包积液、RAP、PVR、肺一氧化碳弥散量(diffusing capacity of the lung for carbon monoxide, DLCO)及 6 个月内全因住院史。REVEAL 2.0 不仅可预测 1 年及 5 年死亡风险,还能有效评估患者 1 年内全因住院及需启动静脉注射前列环素类似物的风险概率<sup>[31]</sup>。研究发现,REVEAL 2.0 的风险分类准确度显著优于 COMPERA 与 FPHR 模型,且能有效预测 PH 患者临床恶化及死亡事件<sup>[30]</sup>。REVEAL Lite 2.0 是 REVEAL 2.0 的简化版本<sup>[31]</sup>,纳入 WHO 功能分级、SBP、HR、6MWD、BNP/NT-proBNP 及估算肾小球滤过率 6 项非侵入性变量,可高效区分患者低、中、高危层级,适合临床日常应用。见表 1。

表 1 PH 多维度风险分层模型

| 预测模型                          | 纳入指标                                                                                                                                | 分层标准                                                                                                    |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2022 ESC/ERS 风险分层量表(侵入性+非侵入性) | WHO-FC、6MWD、BNP/NT-proBNP、心包积液、RAP、VO <sub>2</sub> 峰值、VE/VCO <sub>2</sub> 斜率、RA 面积、CI、SvO <sub>2</sub> 、TAPSE/sPAP 比率、SVI、临床观察、cMRI | 低风险:总分均数≤1.5;中风险:总分均数 1.6~2.4;高风险:总分均数≥2.5                                                              |
| COMPERA 模型(侵入性)               | WHO-FC、6MWD、NT-proBNP/BNP、平均右心房压、CI、SvO <sub>2</sub>                                                                                | 低风险:1 分;中风险:2 分;高风险:3 分                                                                                 |
| COMPERA 2.0 模型(非侵入性)          | WHO-FC、6MWD、NT-proBNP/BNP                                                                                                           | 4 层评分包括低风险:1.0~1.4;中低风险:1.5~2.4;中高风险:2.5~3.4;高风险:3.5~4.0。<br>3 层评分包括低风险:1.0~1.4;中风险:1.5~2.4;高风险:2.5~3.0 |
| SPARH 模型(侵入性)                 | WHO-FC、6MWD、NT-proBNP/BNP、平均右心房压、CI、SvO <sub>2</sub> 、右心房面积、心包积液                                                                    | 低风险≤1.5;中低风险:1.5~1.99;中高风险:2.0~2.4;高风险≥2.5                                                              |
| FPHR 模型(侵入性)                  | WHO-FC I 或 II、6MWD>440 m、RAP<8 mmHg、CI≥2.5 L/(min·m <sup>2</sup> )                                                                  | 4 个全满足:极低风险;2 或 3 个满足:低风险;1 个满足:中风险;0 满足:高风险                                                            |
| FPHR 模型(非侵入性)                 | WHO-FC I 或 II、6MWD>440 m、NT-proBNP<300 ng/L 或 BNP<50 ng/L                                                                           | 3 个全满足:极低风险组;2 个满足:低风险;1 个满足:中风险;0 满足:高风险                                                               |
| REVEAL 2.0 风险评分               | PAH 病因亚组、性别与年龄、肾功能、WHO-FC、SBP、HR、6MWD、BNP/NT-proBNP、心包积液、RAP、PVR、DLCO、6 个月内全因住院史                                                    | 低风险:≤6 分;中风险:7~8 分;高风险:≥9 分                                                                             |
| REVEAL Lite 2                 | WHO-FC、6MWD、BNP/NT-proBNP、收缩压、肾功能                                                                                                   | 低风险:1~5 分;中风险:6~7 分;高风险:8~14 分                                                                          |

### 2.3 基于特定人群构建的模型

鉴于不同人群中危险因素的结构和暴露模式存在显著差异, 近年来研究者开始针对特定高危人群构建个体化的 PH 风险预测模型, 以更好地反映各类人群特有的病因学和危险因素谱。SSc 是 CTD-PAH 最主要的病因亚型, 其早期预测面临显著挑战。DETECT 算法纳入抗着丝点抗体阳性、DLCO<60% 预计值、血清 NT-proBNP>210 ng/L 及心电图异常征象等 7 项加权指标, 在 SSc-PAH 筛查中实现了 96% 的敏感性<sup>[32]</sup>。虽然 2022 年 ESC/ERS 指南修订了 PH 的血流动力学定义, 但 DETECT 算法识别高风险 SSc-PAH 患者的敏感性降至 88.2%, 特异性则由 47.8% 升至 50.8%<sup>[32]</sup>, 表明 DETECT 算法仍适用于 SSc-PAH 人群的早期筛查。

针对重症监护病房中 PH 危重症患者的特殊病理生理状态, 近期研究开发了首个专用于此类人群的预后预测模型<sup>[33]</sup>。该研究通过 Cox 比例风险回归分析, 从多维度临床变量中筛选出年龄、呼吸频率 (respiratory rate, RR)、红细胞分布宽度 (red blood cell distribution width, RDW)、血糖水平及简化急性生理评分 II (simplified acute physiology score II, SAPS II) 5 项核心预测指标, 在内部验证组中曲线下面积 (area under the curve, AUC) 为 0.839, 外部验证为 AUC 为 0.951, 为危重症 PH 患者的精准管理提供了创新性评估工具。

针对特殊环境暴露人群, TANG 等<sup>[34]</sup>对西藏高原地区的 6 603 例 PH 患者开展了大规模回顾性研究, 构建了基于藏族人群、年龄、心电图右偏、右心室肥厚、不完全性右束支传导阻滞、心房颤动、肺型 P 波、ST 段改变及 T 波异常等参数的列线图预测模型。该模型在训练队列中 AUC 为 0.844, 在验证队列中 AUC 为 0.801, 展现出良好的预测效能与稳健性。但是该研究基于中国西藏特定区域, 缺少外部验证。此外, 针对慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD)、COPD 及肝硬化门脉高压等特定合并症人群的 PH 预测模型亦在持续开发中。例如, 国内学者通过回顾性研究纳入 179 例 CKD 患者, 采用左心房内径、左心室舒张末期内径、肺动脉主干内径等 5 项指标, 成功构建了 CKD 患者并发 PH 的早期风险预测模型<sup>[35]</sup>。该模型为临床实践中无创筛查高危人群提供了实用性工具, 有助于

实现 CKD-PH 的二级预防。

### 2.4 人工智能驱动的风险预测模型

随着人工智能 (artificial intelligence, AI) 技术在医学领域的迅猛发展, 研究者开始将机器学习与深度学习 (deep learning, DL) 方法整合至 PH 风险预测体系, 通过融合实验室参数、临床表现及影像学特征等多模态数据, 开发具有可解释性的患者特异性预测工具, 以期成为 PH 的辅助诊断、预后评估及治疗决策提供智能支持, 从而提升个体化医疗的效率与精准性。

相关研究证实, 心电图-AI 算法可在 PH 临床确诊前数年捕捉亚临床电生理重构信号<sup>[36]</sup>。该算法采用卷积神经网络直接处理 12 导联 ECG 原始波形并输出 PH 概率值。时序分析表明, 诊断前 5 年 AUC 为 0.79, 前 6~18 个月提升至 0.86, 诊断前 1 个月达峰值 0.92。同时影像组学与 DL 相结合正成为 PH 风险预测的重要前沿方向。IMAI 等<sup>[37]</sup>提出了一种基于胸部 X 射线 (chest X-ray, CXR) 的深度学习模型用于 PH 的预测, 该研究以右心导管检查数据为金标准, 训练神经网络识别 CXR 图像特征, 该模型在测试集中展现出极高的诊断效能 (AUC=0.988), 且准确率优于放射科医生, 证实了利用 CXR 结合 AI 技术进行 PAH 无创筛查的可行性与有效性。此外, 国内研究团队通过分析 895 例患者的超声心动图参数、实验室指标及人口统计学信息, 筛选出 16 项超声参数和 2 项生物标志物作为最优预测因子, 构建的 PH 风险预测机器学习模型在内部验证中 AUC 达 0.997, 外部验证为 0.974, 展现出高预测准确性<sup>[38]</sup>。通过利用计算机断层扫描和 cMRI 图像的深度学习模型能够自动化分割肺血管树及右心室结构, 提取人眼难以识别的形态学与纹理特征; 将这些高维影像特征与血流动力学、BNP/NT-proBNP 等指标联合建模, 可有效量化肺血管重构并预测不良临床结局<sup>[39-40]</sup>。

在分子层面, 整合基因组、转录组及代谢组信息的多组学分析为 PH 的精准分型提供了新视角, 机器学习算法被广泛用于挖掘潜在致病通路及分子亚型<sup>[41]</sup>。LIU 等<sup>[42]</sup>通过联合 LASSO 回归与随机森林两种机器算法, 系统筛选出 5 个与脂肪酸代谢密切相关的特征基因: ARV1、KCNJ2、PEX11B、PITPNC1 和 SCO1, 其 AUC 分别为 0.917、0.934、0.947、0.963 和 0.940, 均表现出优异的诊断效能。

基于这些特征基因构建的列线图模型,进一步证实了其区分PAH患者与健康对照的稳健性,为PH的早期无创诊断提供了高效的分子标志物组合方案。机器学习模型的临床转化价值不仅体现于预测准确性的提升,更核心的在于实现了从“固定时点风险评估”向“连续动态预警”的方法学转变,显著增强了模型在真实临床场景中的实用价值与可及性。

### 3 总结与展望

PH作为严重的心血管疾病,探索其有效治疗及早期干预策略对改善患者预后至关重要。随着危险因素及预测模型研究的逐步深入,目前已构建出预测性能较好、适用性较强的模型,能有效帮助医护人员早期识别PH高危人群。然而,该领域仍存在若干重要问题与研究空白。首先,许多预测模型基于单中心或特定人群开发,缺乏大规模、多中心的外部验证,限制了其在不同人群及医疗环境中的推广应用。其次,现有模型仍依赖症状或影像学改变出现后的指标,亟需探索早期生物标志物。此外,现有研究多为横断面设计,缺乏对疾病动态发展的纵向追踪。PH是一个渐进性发展的疾病,静态风险评估难以充分反映其时序性变化,从而限制模型的预测时效性。未来研究应重点关注以下几个方面:第一,推动基于AI的无创模型从“算法构建”向“临床应用”转化,开发高灵敏度筛查工具;第二,促进预测体系向“多模态”方向演进,实现传统临床表型、血流动力学参数与影像组学特征及多组学数据的跨尺度整合;第三,借助可穿戴设备或远程监测技术,开发整合连续纵向数据的动态预测模型,以实现对于PH患者的精细化管理与预警;第四,针对老年、儿童及共病多发人群等特殊群体,开发针对性的预测工具。

综上所述,随着对PH发病机制的深入理解与AI技术的不断发展,未来有望建立起更加精准、动态、个性化的PH早期预警与管理体系,最终改善患者预后,降低疾病负担。

#### 参考文献:

[1] 何祖益,李昇铨,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.

[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] 刘喜悦,薛小丽,胡雅婷,等.N6-甲基腺苷修饰及其在肺动脉高压中的研究进展[J].中国现代医学杂志,2025,35(14):44-48.

[4] KOVACS G, BARTOLOME S, DENTON C P, et al. Definition, classification and diagnosis of pulmonary hypertension[J]. Eur Respir J, 2024, 64(4): 2401324.

[5] CUTHBERTSON I, MORRELL N W, CARUSO P. *BMPR2* mutation and metabolic reprogramming in pulmonary arterial hypertension[J]. Circ Res, 2023, 132(1): 109-126.

[6] WANG L L, MOONEN J R, CAO A Q, et al. Dysregulated smooth muscle cell *BMPR2*-*ARRB2* axis causes pulmonary hypertension[J]. Circ Res, 2023, 132(5): 545-564.

[7] LV W Y, GU X Y, ZENG L, et al. Endothelial *SMAD4* deficiency promotes pulmonary hypertension by impairing cell adhesion and extracellular matrix organization[J]. Hypertension, 2025, 82(7): 1175-1191.

[8] HE Y, LI Q Q, ZHANG C, et al. The genetic epidemiology and genotype-phenotype correlations among Chinese children with idiopathic and heritable pulmonary arterial hypertension[J]. Respir Res, 2025, 26(1): 231.

[9] WANG Z X, LI N, QIAO N T, et al. *ACVRL1* variation-induced hereditary hemorrhagic telangiectasia presenting with pulmonary arterial hypertension: clinical and genetic analyses of three case studies[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2025, 25(1): 271.

[10] LIU B, AZFAR M, LEGCHENKO E, et al. *ATP13A3* variants promote pulmonary arterial hypertension by disrupting polyamine transport[J]. Cardiovasc Res, 2024, 120(7): 756-768.

[11] SAINT-MARTIN WILLER A, SANTOS-GOMES J, ADÃO R, et al. Physiological and pathophysiological roles of the *KCNK3* potassium channel in the pulmonary circulation and the heart[J]. J Physiol, 2023, 601(17): 3717-3737.

[12] WELCH C L, ALDRED M A, BALACHANDAR S, et al. Defining the clinical validity of genes reported to cause pulmonary arterial hypertension[J]. Genet Med, 2023, 25(11): 100925.

[13] MADDALONI C, RONCI S, de ROSE D U, et al. Neonatal persistent pulmonary hypertension related to a novel *TBX4* mutation: case report and review of the literature[J]. Ital J Pediatr, 2024, 50(1): 41.

[14] JONE P N, IVY D D, HAUCK A, et al. Pulmonary hypertension in congenital heart disease: a scientific statement from the American Heart Association[J]. Circ Heart Fail, 2023, 16(7): e00080.

[15] WANG T, XING Y, PENG B M, et al. Respiratory microbiome profile of pediatric pulmonary hypertension patients associated with congenital heart disease[J]. Hypertension, 2023, 80(1): 214-226.

[16] ZHANG Q, ZHU F, SHI G C, et al. Maternal outcomes among pregnant women with congenital heart disease-associated pulmonary hypertension[J]. Circulation, 2023, 147(7): 549-561.



- [17] ZHANG L M, LIU Y J, ZHAO S, et al. The incidence and prevalence of pulmonary hypertension in the COPD population: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2022, 17: 1365-1379.
- [18] KATTIH Z, KIM H C, ARYAL S, et al. Review of the diagnosis and management of pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease (ILD-PH)[J]. *J Clin Med*, 2025, 14(6): 2029.
- [19] CANNON J E, JENKINS D P, HOOLE S P. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a review of risk factors, management and current challenges[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2022, 20(1): 35-43.
- [20] KHANGOORA V, BERNSTEIN E J, KING CS, et al. Connective tissue disease-associated pulmonary hypertension: a comprehensive review[J]. *Pulm Circ*, 2023, 13(4): e12276.
- [21] ZHAO J, WANG Q, LIU Y, et al. Clinical characteristics and survival of pulmonary arterial hypertension associated with three major connective tissue diseases: a cohort study in China[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 236: 432-437.
- [22] LUONGO F, MIOTTI C, SCOCCIA G, et al. Future perspective in diabetic patients with pre- and post-capillary pulmonary hypertension[J]. *Heart Fail Rev*, 2023, 28(3): 745-755.
- [23] ZANOTTO T M, GONÇALVES A E de S S, SAAD M J A. Pulmonary hypertension and insulin resistance: a mechanistic overview[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024, 14: 1283233.
- [24] HLA VATY A, ROUSTIT M, MONTANI D, et al. Identifying new drugs associated with pulmonary arterial hypertension: a WHO pharmacovigilance database disproportionality analysis[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2022, 88(12): 5227-5237.
- [25] NAEIJE R. High altitude travelling with pulmonary arterial hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2024, 63(3): 2400111.
- [26] HU S, TAN J S, ZHU S S, et al. Polygenic risk score and clinical factors predict incident idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. *Respir Med*, 2025, 248: 108404.
- [27] CHANG K Y, DUVAL S, BADESCH D B, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension in the modern era: early insights from the pulmonary hypertension association registry[J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11(9): e024969.
- [28] HOEPER M M, PAUSCH C, OLSSON K M, et al. COMPERA 2.0: a refined four-stratum risk assessment model for pulmonary arterial hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2022, 60(1): 2102311.
- [29] LANGE T J. Refined risk stratification, current treatment, and new therapeutic approaches in pulmonary arterial hypertension[J]. *Herz*, 2023, 48(4): 259-265.
- [30] VRAKA A, YERLY P, AUBERT J D. Comparison of risk stratification scores in pulmonary arterial hypertension: a monocentric retrospective study at Lausanne university hospital[J]. *Respiration*, 2022, 101(6): 565-576.
- [31] DARDI F, BOUCLY A, BENZA R, et al. Risk stratification and treatment goals in pulmonary arterial hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2024, 64(4): 2401323.
- [32] DISTLER O, BONDERMAN D, COGHLAN J G, et al. Performance of DETECT pulmonary arterial hypertension algorithm according to the hemodynamic definition of pulmonary arterial hypertension in the 2022 European Society of Cardiology and the European Respiratory Society Guidelines[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2024, 76(5): 777-782.
- [33] ZHANG C Y, HU Y S, MENG Z Y, et al. Development and validation of a mortality predictive model for ICU patients with primary pulmonary hypertension[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 31497.
- [34] TANG J H, YANG R, LI H, et al. Derivation and internal validation of prediction models for pulmonary hypertension risk assessment in a cohort inhabiting Tibet, China[J]. *Elife*, 2024, 13: RP98169.
- [35] 王宇泊, 姚俊东, 陈胜江. 基于超声与生化指标的慢性肾病患者肺动脉高压预测模型构建及验证[J]. *中国超声医学杂志*, 2025, 41(11): 1233-1237.
- [36] DUBROCK H M, WAGNER T E, CARLSON K, et al. An electrocardiogram-based AI algorithm for early detection of pulmonary hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2024, 64(1): 2400192.
- [37] IMAI S, SAKAO S, NAGATA J, et al. Artificial intelligence-based model for predicting pulmonary arterial hypertension on chest x-ray images[J]. *BMC Pulm Med*, 2024, 24(1): 101.
- [38] JIANG H X, GAO H, WANG D X, et al. Interpretable machine learning model for pulmonary hypertension risk prediction: retrospective cohort study[J]. *JMIR Med Inform*, 2025, 13: e74117.
- [39] SHARKEY M J, CHECKLEY E W, SWIFT A J. Applications of artificial intelligence in computed tomography imaging for phenotyping pulmonary hypertension[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2024, 30(5): 464-472.
- [40] WANG Y R J, YANG K, WEN Y, et al. Screening and diagnosis of cardiovascular disease using artificial intelligence-enabled cardiac magnetic resonance imaging[J]. *Nat Med*, 2024, 30(5): 1471-1480.
- [41] KRAMER T, KRAMER M, HAGIST C, et al. Artificial intelligence in pulmonary hypertension: a systematic review[J]. *Eur J Med Res*, 2025, 30(1): 1225.
- [42] LIU X B, WU D D, BAO C M, et al. Identification of fatty acid metabolism signature genes in patients with pulmonary arterial hypertension using WGCNA and machine learning[J]. *J Int Med Res*, 2024, 52(9): 3000605241277740.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 胡雅婷, 王逸婕, 李彬彬, 等. 肺动脉高压危险因素及早期风险预测模型的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2026, 36(13): 41-47.

Cite this article as: HU Y T, WANG Y J, LI B B, et al. Research progress on risk factors and early risk prediction models of pulmonary hypertension[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 36(13): 41-47.