

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.24.022

慢性肺源性心脏病患者血清白细胞介素-6、降钙素原、D-二聚体、N端B型脑钠肽前体与心功能分级和预后的关系研究*

余志艳¹ 彭松^{1Δ} 江涛² 陈家翠¹ 何洁¹

(1 合肥市第一人民医院西区全科医学科 安徽 合肥 230088; 2 合肥市第一人民医院西区 ICU 安徽 合肥 230088)

摘要 目的:探讨慢性肺源性心脏病(CCP)患者血清白细胞介素-6(IL-6)、降钙素原(PCT)、D-二聚体(D-D)、N端B型脑钠肽前体(NT-proBNP)与心功能分级和预后的关系。**方法:**选取2020年1月~2021年5月合肥市第一人民医院全科医学科及呼吸与危重症科收治的170例CCP患者(CCP组),其中纽约心脏协会(NYHA)心功能分级Ⅱ级49例、Ⅲ级66例、Ⅳ级55例,根据1年后存活状况分为死亡组26例和存活组144例,另选取同期54名体检健康者(对照组)。收集CCP患者临床资料,采用酶联免疫吸附法检测血清IL-6、PCT、D-D、NT-proBNP水平。通过多因素Logistic回归分析CCP患者预后不良的影响因素,受试者工作特征(ROC)曲线分析血清IL-6、PCT、D-D、NT-proBNP水平对CCP患者预后不良的预测价值。**结果:**与对照组比较,CCP组血清IL-6、PCT、D-D、NT-proBNP水平升高($P<0.05$)。Ⅱ级、Ⅲ级、Ⅳ级CCP患者血清IL-6、PCT、D-D、NT-proBNP水平依次升高($P<0.05$)。单因素分析显示,死亡组NYHA心功能分级Ⅳ级、肺动脉收缩压、Tie指数和血清IL-6、PCT、D-D、NT-proBNP水平高于存活组,第1秒用力呼气容积(FEV₁)占预计值%、FEV₁/用力肺活量(FVC)、三尖瓣环收缩期位移低于存活组($P<0.05$)。多因素Logistic回归分析显示,NYHA心功能分级Ⅳ级和肺动脉收缩压、IL-6、PCT、D-D、NT-proBNP升高为CCP患者预后不良的独立危险因素,FEV₁占预计值%升高为独立保护因素($P<0.05$)。ROC曲线分析显示,血清IL-6、PCT、D-D、NT-proBNP水平单独与联合预测CCP患者预后不良的曲线下面积分别为0.789、0.789、0.792、0.801、0.954,灵敏度分别为93.33%、66.67%、66.67%、86.67%、86.67%,特异度分别为46.67%、82.67%、85.33%、66.67%、94.67%。血清IL-6、PCT、D-D、NT-proBNP水平联合预测CCP患者预后不良的AUC大于单项预测($P<0.05$)。**结论:**CCP患者血清IL-6、PCT、D-D、NT-proBNP水平升高可增加心功能严重程度并导致预后不良,可作为CCP患者预后不良的辅助预测指标,且四项指标联合检测具有更好的预测效能。

关键词:慢性肺源性心脏病;白细胞介素-6;降钙素原;D-二聚体;N端B型脑钠肽前体;心功能分级;预后

中图分类号:R541.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)24-4714-06

Association Study of Serum Interleukin-6, Procalcitonin, D-Dimer and N-Terminal Pro-B-Type Brain Natriuretic Peptide and Cardiac Function Classification and Prognosis in Patients with Chronic Cor Pulmonale*

YU Zhi-yan¹, PENG Song^{1Δ}, JIANG Tao², CHEN Jia-cui¹, HE Jie¹

(1 Department of General Practice, West District of Hefei First People's Hospital, Hefei, Anhui, 230088, China;

2 Department of ICU, West District of Hefei First People's Hospital, Hefei, Anhui, 230088, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between serum interleukin-6 (IL-6), procalcitonin (PCT), D-dimer (D-D) and N-terminal pro-B-type brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and cardiac function classification and prognosis in patients with chronic cor pulmonale (CCP). **Methods:** 170 patients with CCP who were admitted to the Department of General Medicine and the Department of Respiratory and Critical Care of the First People's Hospital of Hefei from January 2020 to May 2021 (CCP group) were selected, including 49 cases of New York Heart Association (NYHA) cardiac function class II, 66 cases of class III and 55 cases of class IV. They were divided into 26 cases in the death group and 144 cases in the survival group according to their survival status after 1 year, and 54 healthy people with physical examination were also selected during the same period (control group). Clinical data of patients with CCP were collected, and serum IL-6, PCT, D-D and NT-proBNP levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. Multi-factor Logistic regression was used to analyze the influencing factors of poor prognosis in patients with CCP, and receiver operating characteristic (ROC) curves were used to analyze the predictive value of serum IL-6, PCT, D-D and NT-proBNP levels on poor prognosis in patients with CCP. **Results:** Compared to the control group, the serum IL-6, PCT, D-D and NT-proBNP levels were increased in the CCP group ($P<0.05$). Serum IL-6, PCT, D-D and NT-proBNP levels were elevated sequentially in patients with grade II, grade III and grade IV CCP ($P<0.05$). Univariate analysis showed that NYHA cardiac function grade IV, pulmonary systolic pressure, Tie

* 基金项目:安徽省自然科学基金项目(1208085QH142)

作者简介:余志艳(1978-),女,硕士,主治医师,从事慢性肺源性心脏病、呼吸系统感染性疾病的诊治工作,E-mail: yur20220101@163.com

Δ 通讯作者:彭松(1981-),男,硕士,副主任医师,从事慢性肺源性心脏病、呼吸系统感染性疾病的诊治工作,E-mail: 48248680@qq.com

(收稿日期:2022-05-28 接受日期:2022-06-23)

index and serum IL-6, PCT, D-D, NT-proBNP levels in the death group were higher than those in the survival group, while forced expiratory volume in one second (FEV_1) accounted for% of the expected value, FEV_1 /forced vital capacity (FVC) and tricuspid annulus systolic displacement were lower than those in the survival group ($P<0.05$). Multi-factor Logistic regression analysis showed that NYHA cardiac function class IV and elevated pulmonary artery systolic blood pressure, IL-6, PCT, D-D and NT-proBNP were independent risk factors for poor prognosis in patients with CCP, and elevated FEV_1 accounted for% of the expected value was an independent protective factor ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve for serum IL-6, PCT, D-D and NT-proBNP levels alone and in combination to predict poor prognosis in patients with CCP was 0.789, 0.789, 0.792, 0.801 and 0.954, respectively, with sensitivities of 93.33%, 66.67%, 66.67%, 86.67%, and 86.67%, and the specificities were 46.67%, 82.67%, 85.33%, 66.67% and 94.67%, respectively. The AUC of serum IL-6, PCT, D-D and NT-proBNP levels combined to predict poor prognosis in patients with CCP was greater than that of the individual predictions ($P<0.05$). **Conclusion:** Elevated serum IL-6, PCT, D-D and NT-proBNP levels in patients with CCP can increase the severity of cardiac function and lead to poor prognosis, and can be used as an auxiliary predictor of poor prognosis in patients with CCP, and the combined detection of the four indicators has better predictive efficiency.

Key words: Chronic cor pulmonale; Interleukin-6; Procalcitonin; D-dimer; N-terminal pro-B-type brain natriuretic peptide; Cardiac function classification; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R541.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)24-4714-06

前言

慢性肺源性心脏病 (chronic cor pulmonale, CCP) 是肺血管、胸廓、支气管-肺组织病变等呼吸系统疾病导致右心室结构和/或功能改变引起的心脏病^[1]。目前我国 CCP 患病人数约 500 万例^[2], 已成为胸肺疾病死亡的主要原因之一^[3]。故寻找可反映 CCP 病情和预后指标对改善患者预后至关重要。肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension, PAH) 是 CCP 病理过程中的关键环节^[4], 研究表明免疫炎症、凝血功能紊乱参与肺动脉高压发生发展^[5,6]。白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 是一种促炎细胞因子, 参与多种自身免疫性炎症反应活动^[7]。降钙素原 (procalcitonin, PCT) 是鉴别细菌与非细菌性感染和炎症的重要参数, 同时还参与炎症反应进展^[8]。D-二聚体 (D-dimer, D-D) 是纤维蛋白降解产物, 能反映体内血液凝血与纤溶状态^[9]。CCP 诱发的右心功能不全可严重损害右心功能^[1]。B 型脑钠肽是心肌损伤后分泌的一种激素, N 端 B 型脑钠肽前体 (N-terminal pro-B-type brain natriuretic peptide, NT-proBNP) 作为 B 型脑钠肽无活性的 N 末端片段, 能敏感反映其激活状况^[10]。目前, 关于 IL-6、PCT、D-D、NT-proBNP 与 CCP 的关系报道较少, 本研究通过检测 CCP 患者血清 IL-6、PCT、D-D、NT-proBNP 水平, 探讨其与 CCP 患者心功能严重程度和预后的关系, 以期临床防治 CCP 提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月~2021 年 5 月合肥市第一人民医院全科医学科及呼吸与危重症科收治的 170 例 CCP 患者为 CCP 组, 其中男 134 例, 女 36 例; 年龄 51~85 (67.39±5.83) 岁; 体质指数 17.6~27.7 (22.10±2.33) kg/m²; 原发病: 均为慢性阻塞性肺疾病; 纽约心脏协会 (New York Heart Association, NYHA) 心功能分级^[11]: II 级 49 例、III 级 66 例、IV 级 55 例。纳入标准: ①符合《慢性肺源性心脏病基层诊疗指南 (2018 年)》^[12] 诊断标准, 且经超声心动图检查确诊; ②临床资料完整; ③患者及家属均知

情研究。排除标准: ①合并冠心病、风湿性心脏病、先天性心脏等其他心脏病; ②合并恶性肿瘤; ③合并严重肝肾功能损害; ④既往心力衰竭; ⑤合并血液、免疫系统损害; ⑥不能接受随访。另选取同期 54 名体检健康者为对照组, 其中男 36 例, 女 18 例; 年龄 37~87 (66.18±5.71) 岁; 体质指数 18.6~27.8 (23.11±2.19) kg/m²。两组一般资料比较无差异 ($P>0.05$), 具有均衡可比性。本研究经医院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集 CCP 患者性别、年龄、体质指数、病程、合并症、NYHA 心功能分级 (分为 I~IV 级, 其中 I 级表示心功能正常, II 级、III 级、IV 级分别表示轻度、中度、重度心力衰竭)^[11]、肺功能指标 [CCP 患者入院后 48 h 内采用肺功能检测仪 (北京麦邦光电仪器有限公司, 型号: MAS-99) 测量第 1 秒用力呼气容积 (forced expiratory volume in one second, FEV_1)、用力肺活量 (forced vital capacity, FVC) 和使用支气管舒张剂后 FEV_1 占预计值%, 计算 FEV_1 /FVC 比值]、超声心动图指标 [CCP 患者入院后 20 h 内采用超声诊断仪 (美国 GE 公司, 型号: Healthcare Vi-vidE9) 行超声心动图检查, 三尖瓣返流程度估测肺动脉收缩压; M 型超声测量右心房直径、右心室直径; 脉冲多普勒测量 E 指数; 斑点追踪技术测量三尖瓣环收缩期位移^[12]。

1.2.2 血清 IL-6、PCT、D-D、NT-proBNP 水平检测 收集 CCP 组入院次日和对照组体检时 5 mL 空腹肘静脉血, 3000 r/min 离心 15 min (半径 10 cm), 取上层血清置于 -80℃ 冰箱中保存待检。采用酶联免疫吸附法检测血清 IL-6、PCT、D-D、NT-proBNP 水平, 试剂盒购自上海酶研生物科技有限公司。

1.3 随访和分组

CCP 患者入院后根据《慢性肺源性心脏病基层诊疗指南 (2018 年)》^[12] 接受相关治疗, 出院后通过电话或门诊复查随访 1 年, 根据存活状况分为死亡组 (n=26) 和存活组 (n=144)。

1.4 统计学分析

选用 SPSS28.0 统计学软件, 计数资料以 n (%) 表示和 χ^2 检验; 等级资料 U 检验; 计量资料以 $\bar{x}$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, t 或 U

检验,多组间 H 检验,组间两两比较 Bonferroni 校正;多因素 Logistic 回归分析 CCP 患者预后不良的影响因素;ROC 曲线分析血清 IL-6、PCT、D-D、NT-proBNP 水平对 CCP 患者预后不良的预测价值,曲线下面积 (area under the curve, AUC) 比较 Hanley & McNeil 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CCP 组与对照组血清 IL-6、PCT、D-D、NT-proBNP 水平比较

CCP 组血清 IL-6、PCT、D-D、NT-proBNP 水平高于对照组 ($P<0.05$)。见表 1。

表 1 CCP 组与对照组血清 IL-6、PCT、D-D、NT-proBNP 水平比较 [$\bar{x}\pm s, M(P_{25}, P_{75})$]

Table 1 Comparison of serum IL-6, PCT, D-D and NT-proBNP levels between CCP group and control group [$\bar{x}\pm s, M(P_{25}, P_{75})$]

Items	CCP group (n=170)	Control group (n=54)	t/U	P
IL-6(pg/mL)	288.67(259.94,331.31)	84.36(69.69,103.19)	36.063	<0.001
PCT(ng/mL)	0.59±0.09	0.17±0.04	33.227	<0.001
D-D(mg/L)	1.78±0.44	0.36±0.11	23.450	<0.001
NT-proBNP(pg/mL)	1198.13±474.13	340.36±69.35	13.230	<0.001

2.2 不同 NYHA 心功能分级 CCP 患者血清 IL-6、PCT、D-D、NT-proBNP 水平比较

II 级、III 级、IV 级 CCP 患者血清 IL-6、PCT、D-D、NT-proBNP 水平依次升高 ($P<0.05$)。见表 2。

表 2 不同 NYHA 心功能分级 CCP 患者血清 IL-6、PCT、D-D、NT-proBNP 水平比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

Table 2 Comparison of serum IL-6, PCT, D-D and NT-proBNP levels in patients with CCP of different NYHA cardiac function classification [$M(P_{25}, P_{75})$]

Items	Class II (n=49)	Class III (n=66)	Class IV (n=55)	F/H	P
IL-6(pg/mL)	243.83(225.00, 273.40)	283.15 (269.39, 304.19) ^a	341.52(318.70, 365.26) ^{ab}	89.824	<0.001
PCT(ng/mL)	0.51(0.46, 0.56)	0.59(0.54, 0.65) ^a	0.67(0.62, 0.72) ^{ab}	79.686	<0.001
D-D(mg/L)	1.40(1.16, 1.60)	1.67(1.56, 1.90) ^a	2.19(2.01, 2.33) ^{ab}	99.596	<0.001
NT-proBNP(pg/mL)	718.20(496.69, 848.56)	1179.13(1029.63, 1369.62) ^a	1646.61(1431.22, 1899.67) ^{ab}	124.048	<0.001

Note: compared with class II group, ^a $P<0.05$. Compared with class III group, ^b $P<0.05$.

2.3 CCP 患者预后不良的单因素分析

随访 1 年,170 例 CCP 患者死亡 26 例,死亡率 15.29%。单因素分析显示,死亡组 NYHA 心功能分级 IV 级、肺动脉收缩

压、Tie 指数和血清 IL-6、PCT、D-D、NT-proBNP 水平高于存活组,FEV₁ 占预计值%、FEV₁/FVC、三尖瓣环收缩期位移低于存活组 ($P<0.05$)。见表 3。

表 3 CCP 患者预后不良的单因素分析

Table 3 Univariate analysis of poor prognosis in patients with CCP

Factors	Death group (n=26)	Survival group (n=144)	$\chi^2/t/U$	P
Male/female(n/n)	21/5	113/31	0.070	0.792
Age (years, $\bar{x}\pm s$)	67.92±4.62	67.30±6.03	0.498	0.619
Body mass index (kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	22.32±2.18	22.06±2.36	0.523	0.602
Course of disease [years, $M(P_{25}, P_{75})$]	4.00(5.00,5.00)	4.00(3.00,5.00)	1.759	0.079
Complication[n(%)]				
Hypertension	9(34.62)	44(30.56)	0.169	0.681
Diabetes	5(19.23)	31(21.53)	0.070	0.792
Hyperlipidemia	5(19.23)	40(27.78)	0.827	0.363
NYHA cardiac function classification[n(%)]				
Class II	0(0.00)	50(34.72)	27.528	<0.001
Class III	7(26.92)	60(41.67)		
Class IV	19(73.08)	34(23.61)		

续表 3 CCP 患者预后不良的单因素分析
Table 3 Univariate analysis of poor prognosis in patients with CCP

Factors	Death group(n=26)	Survival group(n=144)	$\chi^2/t/U$	P
Pulmonary function index				
FEV ₁ [% , $M(P_{25}, P_{75})$]	0.58(0.29,0.64)	0.60(0.46,0.71)	1.755	0.079
FEV ₁ accounted for% of the expected value($\bar{x}\pm s$)	17.49 $\pm$ 5.71	25.15 $\pm$ 6.94	5.309	<0.001
FEV ₁ /FVC(% , $\bar{x}\pm s$)	28.11 $\pm$ 7.89	33.60 $\pm$ 7.65	3.352	0.001
Echocardiographic index				
Pulmonary artery systolic pressure(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	53.25 $\pm$ 7.35	43.02 $\pm$ 7.98	6.085	<0.001
Right atrium diameter(cm, $\bar{x}\pm s$)	44.84 $\pm$ 4.44	43.59 $\pm$ 4.16	1.396	0.165
Right ventricular diameter(cm, $\bar{x}\pm s$)	35.81 $\pm$ 3.23	34.81 $\pm$ 3.33	1.416	0.159
Tie index[$M(P_{25}, P_{75})$]	0.52(0.51,0.56)	0.49(0.45,0.53)	2.816	0.005
Tricuspid annulus systolic displacement(mm)	13.89 $\pm$ 0.49	14.45 $\pm$ 0.58	4.631	<0.001
IL-6 [pg/mL, $M(P_{25}, P_{75})$]	356.48(307.85,370.97)	281.91(254.94,317.37)	5.215	<0.001
PCT(ng/mL, $\bar{x}\pm s$)	0.67 $\pm$ 0.08	0.58 $\pm$ 0.08	5.280	<0.001
D-D(mg/L, $\bar{x}\pm s$)	2.11 $\pm$ 0.30	1.72 $\pm$ 0.44	4.336	<0.001
NT-proBNP(pg/mL, $\bar{x}\pm s$)	1667.90 $\pm$ 433.68	1113.31 $\pm$ 430.60	6.038	<0.001

2.4 CCP 患者预后不良的多因素 Logistic 回归分析

以 NYHA 心功能分级 (II 级为 "1"; III 级为 "2"; IV 级为 "3")、FEV₁ 占预计值 %、FEV₁/FVC、肺动脉收缩压、Tie 指数、三尖瓣环收缩期位移、IL-6、PCT、D-D、NT-proBNP 为自变量,均原值输入。CCP 患者预后(死亡为 "1";存活为 "0")为因变量,

多因素 Logistic 回归分析显示,NYHA 心功能分级 IV 级和肺动脉收缩压、IL-6、PCT、D-D、NT-proBNP 升高为 CCP 患者预后不良的独立危险因素,FEV₁ 占预计值 % 升高为独立保护因素 ($P<0.05$)。见表 4。

表 4 CCP 患者预后不良的多因素 Logistic 回归分析
Table 4 Multivariate Logistic regression analysis of poor prognosis in patients with CCP

Variable	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
NYHA cardiac function classification	-	-	10.913	0.001	-	-
Class III	-0.152	0.093	2.677	0.102	0.859	0.716~1.031
Class IV	1.427	0.523	7.343	0.007	4.168	1.496~11.609
Elevated FEV ₁ accounted for% of the expected value	-0.172	0.081	4.569	0.033	0.842	0.719~0.986
Elevated FEV ₁ /FVC	-0.129	0.078	2.721	0.099	0.879	0.754~1.025
Elevated pulmonary systolic pressure	0.187	0.062	9.088	0.003	1.206	1.068~1.362
Tie index increased	0.147	0.077	3.677	0.055	1.159	0.997~1.347
Tricuspid annulus systolic displacement increased	-0.243	0.175	3.442	0.064	0.784	0.556~1.106
Elevated IL-6	0.032	0.014	5.493	0.019	1.032	1.005~1.060
Elevated PCT	0.153	0.057	6.368	0.012	1.166	1.042~1.304
Elevated D-D	0.135	0.056	4.480	0.034	1.144	1.026~1.277
Elevated NT-proBNP	0.003	0.001	5.466	0.019	1.003	1.001~1.005

2.5 血清 IL-6、PCT、D-D、NT-proBNP 水平对 CCP 患者预后不良的预测价值

ROC 曲线分析显示,血清 IL-6、PCT、D-D、NT-proBNP 水平联合预测 CCP 患者预后不良的 AUC 大于单项预测 ($Z=3.079, 2.457, 2.654, 2.422, P=0.002, 0.014, 0.008, 0.016$)。

见表 5 和图 1。

3 讨论

CCP 是我国常见呼吸系统疾病,多继发于间质性肺疾病、慢阻肺等的肺部疾病,长期反复发作的支气管炎和肺炎可累及

表 5 血清 IL-6、PCT、D-D、NT-proBNP 水平单独与联合预测 CCP 患者预后不良的价值

Table 5 Value of serum IL-6, PCT, D-D, NT-proBNP levels alone and in combination in predicting poor prognosis in patients with CCP

Indicators	AUC	95%CI	Cut-off	Sensitivities(%)	Specificities(%)	Youden
IL-6	0.789	0.691~0.868	280.98 pg/mL	93.33	46.67	0.400
PCT	0.789	0.690~0.868	0.63 ng/mL	66.67	82.67	0.498
D-D	0.792	0.694~0.871	1.95 mg/L	66.67	85.33	0.520
NT-proBNP	0.801	0.703~0.878	1117.13 pg/mL	86.67	66.67	0.533
Four joint	0.954	0.888~0.987	-	86.67	94.67	0.813

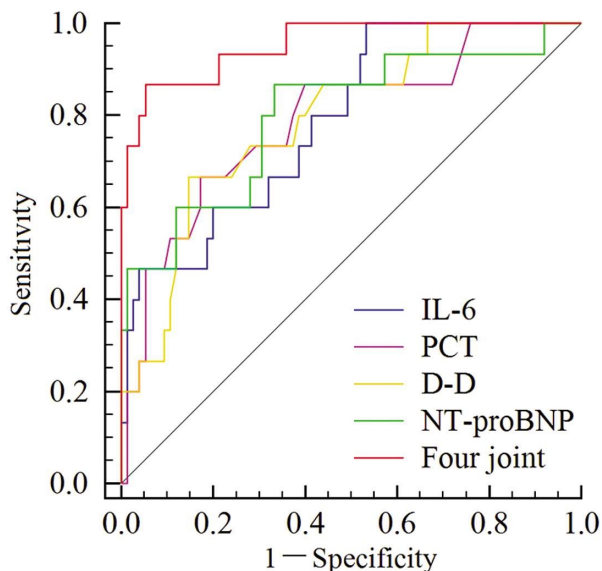


图 1 血清 IL-6、PCT、D-D、NT-proBNP 水平单独与联合预测 CCP 患者预后不良的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum IL-6, PCT, D-D, NT-proBNP levels alone and joint predicting poor prognosis in patients with CCP

邻近肺小动脉引起血管炎, 导致管腔狭窄和纤维化甚至闭塞, 使肺血管阻力增加产生 PAH, 进而使右心室后负荷增加, 导致右心肥厚、扩大, 最终发展为右心衰竭^[8]。近年来随着人口老龄化和环境污染加剧, 各种呼吸系统疾病发生率增加, CCP 患病率也在逐年上升^[2,3]。目前临床主要通过对症支持治疗来减轻 CCP 临床症状和减少急性加重次数, 尚无特效治疗方法, 严重影响患者生命质量, 因此有必要进一步分析 CCP 相关生物标志物, 以指导 CCP 患者预后评估, 对改善 CCP 患者生命质量具有重要意义。

肺血管阻力增加所引起的 PAH 是 CCP 的始动和核心环节^[8]。目前研究认为, 氧化应激、炎症、凝血、药物等环境因素在 PAH 中发挥重要作用^[13]。炎症细胞黏附于肺动脉内皮紊乱内皮功能引起肺血管炎症, 促进成纤维细胞和平滑肌细胞增殖, 导致肺血管重构(即肺血管床内膜损伤、外膜增殖/纤维化和狭窄、闭塞等引起与肺血管结构和/或功能异常), 进而引起 PAH^[5]。IL-6 是一种多功能炎症细胞因子, 由 T 细胞、B 细胞、中性粒细胞、单核/巨噬细胞、内皮细胞等多种细胞产生, 在急性感染和慢性炎症等生理应激反应中大量表达^[14]。Marczynski 等^[15]研究报道, 敲除 IL-6 能显著改善系统性红斑狼疮血管内皮功能障碍和血管炎症。说明 IL-6 参与血管炎症。Huang 等^[16]通

过机械牵拉构建大鼠 PAH 模型发现, 大鼠血清、肺静脉、肺动脉及肺组织中 IL-6 显著上调, 抑制 PAH 后上述部位 IL-6 表达降低。提示 IL-6 与 PAH 发生密切相关。本研究结果显示, CCP 组血清 IL-6 水平显著升高, 并随着 NYHA 心功能严重程度而升高, 这提示血清 IL-6 水平升高参与 CCP 发生并与心功能密切相关, 分析是 CCP 患者炎症反应激活使 IL-6 大量表达。而随着 IL-6 表达上调, IL-6 能通过激活信号转导和转录激活因子 3 引起肺动脉平滑肌细胞过度增殖和抗凋亡, 导致肺血管重构和 PAH, 损害心功能^[17]。同时 IL-6 也能通过诱导巨噬细胞炎症激活, 增强心肌细胞损害和纤维化, 导致心功能进一步恶化^[18]。本研究结果还显示, 血清 IL-6 水平升高为 CCP 患者预后不良的独立危险因素, 分析是高血清 IL-6 水平能通过引起 PAH 和直接损害心肌加重肺部和心脏损害, 导致预后不良。

PCT 是无激素活性的降钙素前肽物质, 主要由甲状腺 C 细胞分泌, 生理状态下血液中 PCT 水平极低, 但在感染引起炎症时其他组织也能分泌 PCT, 导致血液中 PCT 水平明显升高, 是临床常用反映细菌感染的非特异性标志物之一^[19]。研究表明, 慢性阻塞性肺疾病、间质性肺疾病、支气管炎等呼吸系统疾病与细菌感染密切相关, 细菌侵入呼吸道后能附着于黏膜内皮细胞, 释放寡聚糖脂等细菌产物导致气道内皮细胞损伤, 并由此引起局部炎症反应, 促进上述疾病发展, 这也是 PCT 可作为上述疾病诊断指标的根本原因^[20-22]。本研究结果显示, CCP 组血清 PCT 水平显著升高, 并随着 NYHA 心功能严重程度而升高, 这提示血清 PCT 水平升高参与 CCP 发生并与心功能密切相关, 分析是 CCP 患者原发病合并细菌感染引起 PCT 大量表达, PCT 表达水平越高反映炎症反应越严重, 可能通过促进平滑肌细胞增殖和抗凋亡等引起肺血管重构, 最终引起 PAH 和心功能损害。近期一项研究也报道, 活动性肺结核患者血清 PCT 水平与 PAH 独立相关^[23]。本研究结果还显示, 血清 PCT 水平升高为 CCP 患者预后不良的独立危险因素, 分析与高血清 PCT 水平反映 PAH 进一步加重, 导致预后不良。

血管内皮是维持血管稳态和功能的重要生物屏障, 当血管内皮受损时能释放促血小板聚集和血栓形成因子, 激活凝血系统, PAH 改变过程中肺动脉内皮炎症反应引起血管内皮损伤, 能激活肺动脉内凝血反应, 导致凝血和溶栓障碍^[6,24]。D-D 是纤维蛋白降解产物的最简单形式, 由纤维蛋白经过活化和水解而形成, 当血清 D-D 浓度升高说明凝血/纤溶紊乱^[9]。研究报道, 血清 D-D 水平升高与慢性阻塞性肺疾病和支气管炎患者预后不良有关^[25,26]。本研究结果显示, CCP 组血清 D-D 水平显著升高, 并随着 NYHA 心功能严重程度而升高, 这提示血清 D-D 水

平升高参与 CCP 发生并与心功能密切相关,分析是 CCP 患者肺动脉内皮损伤激活了凝血系统,导致 D-D 大量生成和释放。同时作为评价血液高凝状态的重要指标,血清 D-D 水平越高说明 CCP 患者血液处于高凝状态,高凝促进血栓形成阻塞肺动脉血管,引起 PAH 进而影响心功能。本研究结果还显示,血清 D-D 水平升高为 CCP 患者预后不良的独立危险因素,分析是血清 D-D 水平反映的血液高凝可引起血栓栓塞性肺动脉高压,导致血流受阻,影响全身器官血流供应,因此预后更差^[13]。

B 型脑钠肽前体 (B-type brain natriuretic peptide, BNP)由心室肌细胞分泌和进入血液,各种原因导致的心室壁张力或容量负荷增加均可引起 BNP 大量释放,是心力衰竭的诊断指标之一,BNP 前体形成后被水解为 BNP 和无活性的 NT-proBNP,NT-proBNP 半衰期较 BNP 更长,且受药物的影响小稳定性更高,能更好反映 BNP 的真实水平^[10,11]。已有多项研究报道,血清 NT-proBNP 水平升高与心力衰竭患者心功能恶化和预后不良有关^[27-29]。近期有研究也报道,右心室内血中 NT-proBNP 水平增加与 PAH 患者心力衰竭风险增加有关^[30]。本研究结果显示,CCP 组血清 NT-proBNP 水平显著升高,并随着 NYHA 心功能严重程度而升高,这提示血清 NT-proBNP 水平升高参与 CCP 发生并与心功能密切相关,分析是 CCP 患者 PAH 引起右心室后负荷增加,导致心室肌细胞释放大量 NT-proBNP 入血,血清 NT-proBNP 水平越高反映心肌受损越严重,因此心功能越差。本研究结果显示,血清 NT-proBNP 水平升高为 CCP 患者预后不良的独立危险因素,分析是血清 NT-proBNP 水平升高反映 PAH 和右心室后负荷进一步增加,导致肺功能和心功能进一步损害,因此预后更差。本研究结果还显示,除 NYHA 心功能分级外,肺动脉收缩压、FEV₁ 占预计值%也能独立影响 CCP 患者预后,分析是肺动脉收缩压增加直接反映 PAH,因此肺动脉收缩压越高则预后越差;FEV₁ 占预计值%是评价气道阻塞的经典指标,FEV₁ 占预计值%越高反映 CCP 患者肺通气功能越好,PAH 越轻,因此预后越好。最后本研究通过绘制 ROC 曲线分析发现,血清 IL-6、PCT、D-D、NT-proBNP 水平单独与联合预测 CCP 患者预后不良的曲线下面积分别为 0.789、0.789、0.792、0.801、0.954,且四项联合预测的 AUC 大于单项预测,这说明血清 IL-6、PCT、D-D、NT-proBNP 水平均能单独作为 CCP 患者预后不良的辅助预测指标,且联合检测血清 IL-6、PCT、D-D、NT-proBNP 水平能提升辅助诊断价值,有利于指导临床制定个体化方案,改善患者预后。

综上所述,CCP 患者血清 IL-6、PCT、D-D、NT-proBNP 水平明显升高,与 CCP 患者心功能分级和预后密切相关,可作为 CCP 患者预后不良的辅助预测指标。但本研究为单中心小样本研究,其结果还需多中心研究证实,并进一步研究 IL-6、PCT、D-D、NT-proBNP 参与 CCP 的机制。

参考文献(References)

- [1] 中华医学会,中华医学临床药学会,中华医学杂志,等.慢性肺源性心脏病基层合理用药指南 [J]. 中华全科医师杂志,2020,19(9): 792-798
- [2] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2020 概要[J]. 中国循环杂志,2021,36(6): 521-505
- [3] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组,中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会.慢性阻塞性肺疾病诊治指南 (2021 年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志,2021,44(3): 170-205
- [4] 中华医学会,中华医学杂志,中华医学会全科医学分会,等.慢性肺源性心脏病基层诊疗指南 (2018 年)[J]. 中华全科医师杂志,2018,17(12): 959-965
- [5] 缪美琪,冯晓岚,尹小龙,等.免疫炎症在肺动脉高压中的研究进展 [J]. 临床内科杂志,2022,39(3): 108-151
- [6] Evans CE, Cober ND, Dai Z, et al. Endothelial cells in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension [J]. Eur Respir J, 2021, 58(3): 2003957
- [7] McElvaney OJ, Curley GF, Rose-John S, et al. Interleukin-6: obstacles to targeting a complex cytokine in critical illness [J]. Lancet Respir Med, 2021, 9(6): 603-650
- [8] Kobayashi H, Amrein K, Lasky-Su JA, et al. Procalcitonin metabolomics in the critically ill reveal relationships between inflammation intensity and energy utilization pathways [J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 23190
- [9] "D-二聚体检测" 急诊临床应用专家共识组."D-二聚体检测" 急诊临床应用专家共识[J]. 中华急诊医学杂志,2013,22(8): 827-836
- [10] 中国医疗保健国际交流促进会循证医学分会,海峡两岸医药卫生交流协会老年医学专业委员会.心力衰竭生物标志物中国专家共识[J]. 中华检验医学杂志,2020,43(2): 130-101
- [11] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会.中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J]. 中华心血管病杂志,2018,46(10): 760-789
- [12] 中华医学会超声医学分会超声心动图学组,中国医师协会心血管分会超声心动图专业委员会.超声心动图评估心脏收缩和舒张功能临床应用指南[J]. 中华超声影像学杂志,2020,29(6): 461-477
- [13] 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
- [14] Said EA, Al-Reesi I, Al-Shizawi N, et al. Defining IL-6 levels in healthy individuals: A meta-analysis [J]. J Med Virol, 2021, 93(6): 3915-3920
- [15] Marczyński P, Meineck M, Xia N, et al. Vascular Inflammation and Dysfunction in Lupus-Prone Mice-IL-6 as Mediator of Disease Initiation[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(5): 2291
- [16] Huang W, Liu H, Pan Y, et al. Mechanical stretching of the pulmonary vein mediates pulmonary hypertension due to left heart disease by regulating SAC/MAPK pathway and the expression of IL-6 and TNF- α [J]. J Cardiothorac Surg, 2021, 16(1): 127
- [17] Cai Z, Li J, Zhuang Q, et al. MiR-125a-5p ameliorates monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension by targeting the TGF- β 1 and IL-6/STAT3 signaling pathways [J]. Exp Mol Med, 2018, 50(4): 1-11
- [18] Hanna A, Frangogiannis NG. Inflammatory Cytokines and Chemokines as Therapeutic Targets in Heart Failure [J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2020, 30(6): 809-863
- [19] 降钙素原在成人下呼吸道感染性疾病分级管理中的应用专家共识组.降钙素原在成人下呼吸道感染性疾病分级管理中的应用专家共识[J]. 中华急诊医学杂志,2021,30(4): 393-401

- [18] Xie Z, Chen F, Li WA, et al. A review of sleep disorders and melatonin[J]. *Neurol Res*, 2017, 39(6): 559-565
- [19] Esposito S, Laino D, D'Alonzo R, et al. Pediatric sleep disturbances and treatment with melatonin[J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1): 77
- [20] Zisapel N. New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation [J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(16): 3190-3199
- [21] Porteous M, Fogel S, Ray L, et al. Increased spindle density correlates with sleep continuity improvements following an eight-week course of a melatonin agonist in people with depression: A proof-of-concept study with agomelatine[J]. *Eur J Neurosci*, 2021, 54(3): 5112-5119
- [22] Carrozzino D, Patierno C, Fava GA, et al. The Hamilton Rating Scales for Depression: A Critical Review of Clinimetric Properties of Different Versions[J]. *Psychother Psychosom*, 2020, 89(3): 133-150
- [23] Omachi TA. Measures of sleep in rheumatologic diseases: Epworth Sleepiness Scale (ESS), Functional Outcome of Sleep Questionnaire (FOSQ), Insomnia Severity Index (ISI), and Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2011, 63 Suppl 11(0 11): S287-S296
- [24] 樊旭, 宋海英, 刘诗若, 等. 多导睡眠监测仪监测不同养生功法干预心脾两虚型抑郁症睡眠障碍患者的临床研究[J]. *中华中医药学刊*, 2015, 33(6): 1404-1408
- [25] Cankara FN, Günaydin C, Çelik ZB, et al. Agomelatine confers neuroprotection against cisplatin-induced hippocampal neurotoxicity [J]. *Metab Brain Dis*, 2021, 36(2): 339-349
- [26] Mi WF, Tabarak S, Wang L, et al. Effects of agomelatine and mirtazapine on sleep disturbances in major depressive disorder: evidence from polysomnographic and resting-state functional connectivity analyses[J]. *Sleep*, 2020, 43(11): zsa092
- [27] Chang CC, Chen YJ, Chen YA, et al. Acute Hepatitis Due to Agomelatine Use in Elderly Women with Depression: Case Series[J]. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 2021, 19(4): 789-792
- [28] 马敬, 仲照希, 岳凌峰, 等. 阿戈美拉汀与帕罗西汀治疗抑郁症失眠的疗效对比[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2021, 24(8): 709-713
- [29] 况雷雨, 谷传正, 吉峰. 阿戈美拉汀与 5-HT 再摄取抑制剂治疗抑郁症安全性的 meta 分析[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2016, 25(6): 565-571
- [30] 刘德芳, 邓燕春, 梁汝沛, 等. 两种药物联用对老年脑卒中急性期抑郁症患者神经功能及血清 CRP、NE、5-HT 水平的影响 [J]. *检验医学与临床*, 2018, 15(6): 885-887
- [31] Lin CH, Yang WC, Chen CC, et al. Comparison of the efficacy of electroconvulsive therapy (ECT) plus agomelatine to ECT plus placebo in treatment-resistant depression [J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2020, 142(2): 121-131
- [32] Liang Z, Jia Y, Zhao L, et al. Agomelatine might be more appropriate for elderly, depressed, type 2 diabetes mellitus patients than paroxetine/fluoxetine[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(19): 22934-22946

(上接第 4719 页)

- [20] 唐蕊, 李小龙, 贾琪. PCT 和 CRP 联合检测在慢性阻塞性肺疾病合并细菌感染诊断中的应用价值 [J]. *中国病原生物学杂志*, 2022, 17(1): 87-90, 94
- [21] 魏樊, 李英莲, 郝嫣晴. 间质性肺疾病患儿血清白介素 -6、降钙素原、淀粉样蛋白 A、淀粉样蛋白 P 检测价值 [J]. *陕西医学杂志*, 2020, 49(7): 900-906
- [22] Alejandre C, Guitart C, Balaguer M, et al. Use of procalcitonin and C-reactive protein in the diagnosis of bacterial infection in infants with severe bronchiolitis[J]. *Eur J Pediatr*, 2021, 180(3): 833-802
- [23] Wen TL, Chang WW, De JB, et al. Arterial partial pressure of oxygen and procalcitonin levels correlate with pulmonary artery systolic pressure in patients with active pulmonary tuberculosis[J]. *Int J Infect Dis*, 2022, 117(4): 87-92
- [24] Lu M, Blaine KP, Cullinane A, et al. Pulmonary arterial hypertension patients display normal kinetics of clot formation using thrombelastography[J]. *Pulm Circ*, 2021, 11(3): 20058900211022200
- [25] 石明霞, 张薇, 刘磊, 等. D-二聚体测定在慢性阻塞性肺疾病的疗效评价及预后意义的研究进展 [J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(29): 5797-5800
- [26] 曹清芸, 王素宁. 毛细支气管炎患儿血清 TNF- α 、VEGF、CK-MB 及血浆 D-二聚体水平的变化及临床意义 [J]. *国际检验医学杂志*, 2019, 40(8): 959-963
- [27] Schmitt W, Rühls H, Burghaus R, et al. NT-proBNP Qualifies as a Surrogate for Clinical End Points in Heart Failure[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2021, 110(2): 098-507
- [28] 沈青青, 彭辉, 王计亮, 等. 血乳酸、NT-proBNP 水平与急性心力衰竭患者病情程度的关系及对 MACE 发生的预测[J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2022, 17(3): 331-333, 338
- [29] 吴超, 赵雪燕, 袁晋青, 等. NT-proANP、NT-proBNP 和 NT-proCNP 对心力衰竭患者心源性事件预后预测价值的比较[J]. *中国分子心脏病学杂志*, 2021, 21(3): 3909-3952
- [30] Chang WT, Shih JY, Hong CS, et al. Right ventricular expression of NT-proBNP adds predictive value to REVEAL score in patients with pulmonary arterial hypertension[J]. *ESC Heart Fail*, 2021, 8(4): 3082-3092