

· 论著 ·

血清hs-CRP、NO、ET-1、NT-Pro BNP及D-二聚体水平用于CHD患者并发肺动脉高压风险评估中的价值

孙建伟 蔡 敏*

郑州市中医院检验科 (河南 郑州 450007)

【摘要】目的 探析冠心病(CHD)并发肺动脉高压(PH)风险评估中,血清学相关指标检验的价值。方法 选择CHD患者84例为研究对象,以是否并发PH分组,分为CHD组(42例)、CHD并发PH组(42例),选取同期来院体检的健康人群42名(健康组),所有参与者均进行血清学指标检测,比较各项数据。结果 血清hs-CRP、ET-1、NT-proBNP、D-D水平相比,CHD并发PH组>CHD组>健康组,血清NO相比,CHD并发PH组<CHD组<健康组,血清学检测CHD患者并发PH风险的灵敏度、特异度均较高。结论 CHD并发PH患者诊断中,血清ET-1、NT-proBNP、hs-CRP、D-D在其中发挥重要作用。

【关键词】冠心病;肺动脉高压;血清学指标;风险评估;D-二聚体;NT-proBNP

【中国分类号】R541

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2023.05.003

The Value of Serum hs-CRP, NO, ET-1, NT-Pro BNP and D-dimer Levels in Risk Assessment of Pulmonary Hypertension in Patients with CHD

SUN Jian-wei, CAI Min*

Department of Clinical Laboratory, Zhengzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450007, Henan Province, China

Abstract: Objective To explore the value of serological test in the risk assessment of coronary heart disease (CHD) complicated with pulmonary hypertension (PH). **Methods** 84 patients with CHD were selected as the study object. They were divided into CHD group (42 cases) and CHD complicated with PH group (42 cases) according to whether they were complicated with PH. 42 healthy people (healthy group) who came to the hospital for physical examination at the same time were selected. All participants were tested for serological indicators and compared with various data. **Results** Compared with the levels of serum hs-CRP, ET-1, NT-proBNP, D-D, CHD complicated with PH group>CHD group>healthy group, compared with serum NO, CHD complicated with PH group<CHD group<healthy group, the sensitivity and specificity of serum detection of CHD patients complicated with PH risk were higher. **Conclusion** Serum ET-1, NT-proBNP, hs-CRP and D-D play an important role in the diagnosis of CHD complicated with PH.

Keywords: Coronary Heart Disease; Pulmonary Hypertension; Serological Indicators; Risk Assessment; D-dimer; NT-proBNP

冠心病(coronary heart disease, CHD)是临床常见的心血管疾病,随着动脉血管硬化程度的加重,会导致患者左心衰竭,心脏长期处于缺氧、缺血状态,肺部血管受累出现肺内血管损伤,引发肺动脉重塑,最终发展为肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)^[1]。PH是指肺部动脉压力超出安全临界值的病理学状态,高压状态下肺部血流动力学水平异常,常见于血液流速减慢,在海平面静吸状态下,PH患者的肺部动脉压超过25mmHg,CHD并发PH患者无法保持正常呼吸,心衰、呼吸衰竭等症状发展到一定程度,会导致残疾或死亡^[2]。防治CHD并发PH是当前临床研究的热议话题,影像学技术在诊断CHD方面具有显著优势,但对并发的PH检出率较低^[3]。近年来,临床尝试用血清学指标检测CHD并发PH,血清学检测具有操作简单、成本低、结果准确等优势,能持续动态化监测CHD患者的内在变化,获得更多为准确的诊断结果^[4-5]。本研究分析超敏C反应蛋白(high sensitive C-reactive protein, hs-CRP)、内皮素-1(endothelin-1, ET-1)、氨基末端-pro脑钠肽(N-terminal-pro brain-natriuretic peptide, NT-proBNP)、D-二聚体(D-Dimer, D-D)、一氧化氮(nitric oxide, NO)指标在CHD并发PH患者风险评估中的应用价值,详细报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择CHD患者84例为研究对象,以是否并发PH分组,分为CHD组(42例)、CHD并发PH组(42例),选取同期来院体检的健康人群42名(健康组),选取时间:2015年1月至

2022年1月。健康组:男性、女性各30名、12名,年龄38-79岁,平均(53.12±2.16)岁,体重45~89kg,平均(64.25±3.15)kg;CHD组:男性、女性各29名、13名,年龄36-78岁,平均(53.45±2.18)岁,体重45-87kg,平均(64.18±3.12)kg;CHD并发PH组:男性、女性各28名、14名,年龄37-78岁,平均(53.23±2.14)岁,体重46~87kg,平均(64.33±3.22)kg。三组参与者的资料完整,年龄、性别、体重数据无差异($P>0.05$),可进行后续相关报道。本研究上报伦理委员会,获得批准。

纳入标准:本次研究参与者均知情同意,签署同意书;参与人员精神状态正常,积极配合检查;参与者均接受超声心动图检查、血清学检查。参与人员认知功能正常。排除标准:晕血、晕针者;特发性PH者;合并心律失常、肥厚性心肌病等其他类型心脏病的患者;不配合检查者。合并精神分裂、焦虑症、抑郁症等精神类疾病者。

1.2 方法 所有参与人员均接受血清学检查,三组人员检查前一晚,通知其20:00以后禁饮禁食,次日清晨排空膀胱,空腹状态下采血。使用真空采血针与配套真空管进行采血,本次取参与人员的肘浅静脉血液,共5mL;采集后对血液进行高速离心处理,离心机(北京白洋BY-CENTRIFUGE),设置转速3500r/min,持续离心15min,静置后将血清分离出来;全自动生化分析仪(贝克曼AU5800)检测hs-CRP水平,检测方法为免疫比浊法;酶联免疫吸附法检测ET-1,酶比色法检测NO水平,均由上海信帆生物科技有限公司提供相应的试剂盒;电化学发光仪(cobas e 601,罗氏公司)检测NT-proBNP水平,Roche公司提供相应的检测试剂;全

【第一作者】孙建伟,男,主管技师,主要研究方向:生化。E-mail: 15981912257@126.com

【通讯作者】蔡 敏,女,副主任技师,主要研究方向:免疫。E-mail: 18339297153@163.com

凝血分析仪(Sysmex CS 5100)检测D-D水平。所有血清学指标检测,必须按照操作规范及试剂盒说明书进行,严禁私自更改检测步骤。

1.3 观察指标 (1)记录健康组与CHD组的血清学指标。(2)记录CHD组与CHD并发PH组的血清学指标。(3)对CHD并发PH的风险因素进行Logistic分析。(4)预测模型分析CHD并发PH的ROC曲线。预测模型为 $Y=0.91 \times x_1 + 1.21 \times x_2 + 1.01 \times x_3 + 0.62 \times x_4$ (x_1 =hs-CRP, x_2 =ET-1, x_3 =NT-proBNP, x_4 =D-D)。

1.4 统计学分析 用SPSS 25.0统计学软件计算数据,计量资料($\bar{x} \pm s$)-t,多因素采用Logistic分析,受试者工作曲线(receiver operating characteristic, ROC)分析预测价值,曲线下面积超过0.75提示预测价值高, ($P<0.05$)差异有统计学意义。

2 结果

2.1 健康组与CHD组血清学指标 与健康组相比,CHD患者的hs-CRP、ET-1、NT-proBNP、D-D水平较高,NO水平较低($P<0.05$),见表1。

2.2 CHD组与CHD合并PH组血清学指标 与CHD组相比,CHD合并PH组患者的hs-CRP、ET-1、NT-proBNP、D-D水平较高,NO水平较低($P<0.05$),见表2。

2.3 CHD并发PH的Logistic回归分析 Logistic回归分析显示,CHD并发PH的独立危险因素为hs-CRP、ET-1、NT-proBNP与D-D($P<0.05$)。见表3。

2.4 ROC分析预测模型判断PH ROC曲线分析显示,曲线下面积为0.8($SE=0.08$, $95\%CI=0.65-0.93$),敏感度、特异度分别为0.83、0.71,见图1。

表1 健康组与CHD组血清学指标

分组	例数	hs-CRP(mg/L)	ET-1(ng/L)	NO(μ mol/L)	NT-proBNP(ng/L)	D-D(μ g/L)
健康组	42	2.13 $\pm$ 0.11	21.25 $\pm$ 2.36	74.26 $\pm$ 3.15	215.23 $\pm$ 18.45	0.25 $\pm$ 0.06
CHD组	42	5.72 $\pm$ 0.25	46.25 $\pm$ 2.13	61.12 $\pm$ 2.16	558.65 $\pm$ 10.23	0.88 $\pm$ 0.05
t		85.182	50.964	22.296	105.498	52.276
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表2 CHD组与CHD合并PH组血清学指标

分组	例数	hs-CRP(mg/L)	ET-1(ng/L)	NO(μ mol/L)	NT-proBNP(ng/L)	D-D(μ g/L)
CHD组	42	5.72 $\pm$ 0.25	46.25 $\pm$ 2.13	61.12 $\pm$ 2.16	558.65 $\pm$ 10.23	0.88 $\pm$ 0.05
CHD并发PH组	42	8.26 $\pm$ 1.02	54.58 $\pm$ 4.26	52.12 $\pm$ 3.26	858.45 $\pm$ 25.36	1.56 $\pm$ 0.10
t		15.674	11.335	14.915	71.051	39.417
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表3 CHD并发PH的Logistic回归分析

分组	β	SE	OR	Wald	95%CI	P
hs-CRP	0.92	0.40	2.51	5.61	1.18~5.31	0.015
ET-1	1.20	0.39	3.36	9.62	1.55~7.16	0.001
NO	1.03	0.67	2.85	2.50	0.77~10.32	0.21
NT-proBNP	1.02	0.38	2.76	7.29	1.30~5.71	<0.01
D-D	0.63	0.18	1.87	13.75	1.32~2.55	<0.01

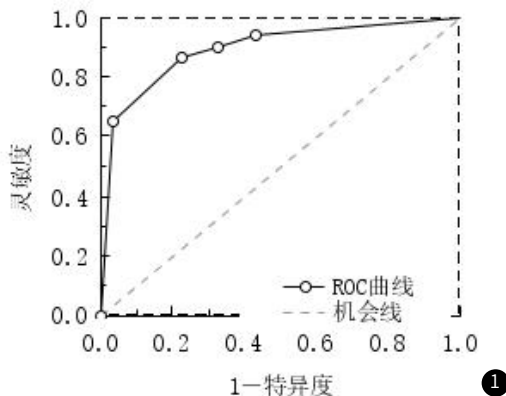


图1 ROC分析预测模型判断PH。

3 讨论

CHD患者的主要病理表现为动脉粥样硬化,病情持续进展会引发左心衰竭,影响静脉正常血液回流,肺静脉压力持续上升,最终导致CHD并发PH^[6]。近年来CHD发病率持续上涨,这与人口老龄化、作息不规律等因素有关,早诊断早治疗是控制CHD患者疾病的关键,若CHD患者并发PH,需采用超声心动图检查,该方法具有无创、操作简单等优势,但大量临床实践显示,超声心动图无法准确探测到CHD患者的三尖瓣反流信号,尤其是早期并发PH的患者,超声心动图难以准确检查^[7]。为解决上述问题,本研

究提出血清学指标检测,通过比较健康人群、CHD与CHD并发PH患者的D-D、hs-CRP等血清学指标,分析血清学指标在CHD并发PH患者中的诊断意义。

CHD并发PH患者右心室会随着病情进展逐步扩大,研究显示肺动脉压力上升会直接影响右室扩大,PH对左心及右心功能都有影响,超声心动图难以捕捉早期心室变化,因此本研究采用血清学指标评估方法,包括D-D、hs-CRP等,其中hs-CRP水平的变化提示在CHD并发PH过程中,炎症反应在其中发挥重要作用,随着炎症水平提升,内皮细胞损伤加重。与常规CRP检测相比,hs-CRP具有更高灵敏性,能更加精准地区分感染类型,通过hs-CRP水平变化,预测CHD并发PH的严重程度^[8-9]。本研究显示,CHD患者的hs-CRP水平高于健康人群,CHD并发PH患者hs-CRP水平高于单纯的CHD患者,随着CHD及PH的发生,人体内hs-CRP处于持续上涨状态,因此推荐参考hs-CRP变化诊断是否并发PH。

本研究还得到,ET-1、NT-proBNP、D-D水平相比,CHD并发PH组>CHD组>健康组,NO水平相比,CHD并发PH组<CHD组<健康组($P<0.05$),提示CHD患者并发PH后,ET-1、NT-proBNP、D-D会持续上升,NO水平持续下降,不利于机体维持健康平衡状态。其中NO分为酶生性和非酶生性两种,硝普钠、硝酸甘油等药物供体会产生非酶生性NO,生成过程简单。而酶生性NO需要一氧化氮合酶(NOS)的参与,NOS在血管内皮细胞、人体神经元细胞、T细胞及淋巴细胞中分布广泛。产自于血管内皮细胞的NO具有良好脂溶性,透过细胞膜后能够快速进入平滑肌细胞,发挥作用后促使平滑肌细胞松弛,扩张血管诱导机体血压降低。NO持续性向上扩散,进入血液的血小板细胞中,能够强力抑制血小板活性,避免血细胞凝集形成血栓,有利于预防动脉粥样硬化。NO在心血管疾病发生发展中起到重要作用,NO水平下降提示有发生心血管疾病的风险,NO为自由基气体,稳定性较差,当心血管发生病变后,NO携带的未配对电子会与其他电子结合,导致机体内NO水平持续性下降^[10]。

ET-1也是评估CHD患者并发PH的重要指标,心内膜、心肌细胞、成纤维细胞等多种细胞都能生成ET-1,随着ET-1水平的提高,血管平滑肌增殖加快,血管收缩加快,

(下转第41页)

痰)及全身治疗的目的^[15-16]。本次研究结果可见,对于不良反应发生率,两组比较 $P>0.05$ 。研究指出,雾化吸入治疗可以通过各级支气管肺泡达到治疗,有效改善症状,同时,雾化起到稀释分泌物的作用,能够有效的将痰液排出体外,可以减轻肺部的症状,促使患者的治愈^[17]。

在治疗过程中需要注意以下几点:使用面罩吸入者,吸入前应洗脸避免使用油性面膏;避免药物进入眼睛。吸入前应清洁口腔。最好在安静状态下用药。保持正确体位。对自身免疫功能减退的患者雾化吸入时,应重视诱发口腔霉菌感染问题。心肾功能不全及老年人要注意防止湿化或者雾量大造成肺水肿。雾化治疗时鼓励患者正常呼吸,间断配以深呼吸。化治疗期间观察患者的面色及呼吸情况。谨慎药物进入眼睛,吸入后漱口。

综上所述,慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者采用异丙托溴铵溶液联合普米克令舒雾化吸入治疗,有效缓解临床症状,治疗效果显著,值得临床推广与应用。

参考文献

- [1]唐蕊,赵洋,项静,等.吸入用异丙托溴铵溶液联合普米克令舒雾化吸入治疗慢性阻塞性肺疾病的临床疗效[J].人人健康,2021(9):90-91.
- [2]刘媛华,刘光辉,康燕,等.布地奈德雾化与其联合静脉甲强龙治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重的比较[J].医药论坛杂志,2016,37(6):28-31.
- [3]齐亚丽,顾玉海,李龙昱,等.普米克令舒雾化吸入与甲基泼尼松龙静脉注射治疗COPD急性发作疗效的比较[J].青海医药杂志,2016,46(8):1-5.
- [4]王里松.普米克令舒与氨溴索雾化吸入治疗慢性阻塞性肺疾病效果观察[J].医药论坛杂志,2011,32(24):108-109,111.
- [5]马容莉.布地奈德联合复方异丙托溴铵雾化吸入治疗超高龄慢性阻塞性肺疾病急性加重患者的临床疗效[J].武汉大学学报(医学版),2014,35(6):925-927,951.
- [6]陆琴花.普米克令舒及爱全乐、万托林氧气驱动雾化吸入治疗慢性阻塞性肺疾病的疗效观察和护理[J].中国误诊学杂志,2012,12(10):2345-2346.
- [7]Yun-Ru Chen, Si-Dan Long, Dao-Wen Yang, et al. Systematic review and meta-

- analysis of additional Yupingfeng powder combined with western medicine treatment at stable period of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Journal of Hainan Medical University, 2020, 26(23): 49-55.
- [8]Effects of the Clearing the Lung and Dissipating Phlegm Method in the Treatment of Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. World Journal of Traditional Chinese Medicine, 2019, 5(1): 61-69.
- [9]Pan-Hong Jia, Qi Li, Xiao-Man Xiong, et al. Interventional study of neutrophil elastase-mediated pathway for biliary head to interfere with high secretion of airway mucus in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Journal of Hainan Medical University, 2021, 27(2): 17-20.
- [10]SLEJKO JULIA F, HONG YOON DUK, SULLIVAN JAMIE L, et al. Prioritization and Refinement of Patient-Informed Value Elements as Attributes for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Treatment Preferences[J]. The patient, 2021, 14(5): 569-579.
- [11]孔繁华,宋玉勤,张天涛,等.硫酸沙丁胺醇联合噻托溴铵对慢性阻塞性肺疾病(COPD)急性加重期患者脑钠肽(BNP)、前白蛋白(PA)水平的影响[J].药物生物技术,2021,28(6):615-618.
- [12]孔英君,张一梅,孙文学.雾化吸入普米克令舒及博利康尼治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的疗效观察[J].哈尔滨医科大学学报,2007,41(4):397-399.
- [13]林晶.普米克令舒雾化吸入治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期疗效观察[J].中国误诊学杂志,2012,12(6):1328-1329.
- [14]刘海红.普米克令舒雾化吸入联合易维适治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期疗效观察[J].中国误诊学杂志,2011,11(19):4652-4653.
- [15]张春亚.普米克令舒雾化吸入对慢性阻塞性肺病急性加重期的治疗效果[J].健康之路,2013,12(10):178.
- [16]GU J, YANG C, ZHANG K, et al. Mediating role of psychological capital in the relationship between social support and treatment burden among older patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Geriatric nursing, 2021, 42(5): 1172-1177.
- [17]ARMANI ELISABETTA, RIZZI ANDREA, CAPALDI CARMELIDA, et al. Discovery of M-3 Antagonist-PDE4 Inhibitor Dual Pharmacology Molecules for the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. Journal of Medicinal Chemistry, 2021, 64(13): 9100-9119.

(收稿日期: 2023-01-19)

(校对编辑: 朱丹丹)

(上接第7页)

从而导致内源性损伤^[11]。ET-1水平检测常用于不稳定斑块的冠心病患者中,随着ET-1水平增加,其会与特异性的ET受体A结合,提高冠状动脉、心肌细胞对ET-1的反应能力,不断与受体结合会导致钙离子通道被激活,最终导致心肌细胞内的钙离子水平超载,促进氧自由基的释放,促进炎症反应,进而导致心肌细胞损伤。ET-1持续高水平状态,会激活人体内凝血与抗凝血机制,加快形成血栓,因此该指标常用于CHD患者病情的判断,CHD并发PH患者中的ET-1水平显著高于单纯CHD患者^[12]。此外,ET-1直接对心脏进行作用,心肌细胞受刺激不断增殖分化,导致心室重塑或心肌肥厚。

NT-proBNP可用于CHD患者并发PH风险的判断,产自于心肌细胞,NT-proBNP为蛋白多肽类神经激素,直接作用于人体内部的肾素-血管紧张素-醛固酮系统,抑制系统功能起到舒张血管壁、降低血压的效果,维持NT-proBNP在正常范围,能够保证心脏功能正常,循环系统血容量及血压水平也能维持在平衡状态^[13]。当机体NT-proBNP水平升高,透过心肌细胞进入组织和血液,分解成活性BNP,进而影响心室壁张力、心室容量、室内压等心脏功能指标。NT-proBNP水平与CHD严重程度密切相关,当其超过界定值,可评估为CHD并发PH。

D-D是纤溶酶降解的产物,为纤溶标志物,具有特异性。本研究得到随着D-D水平上升,CHD病情加重,部分患者并发PH,D-D的持续性升高会导致机体血液的高凝状态,血管内血栓发生风险高。因此CHD并发PH的防治,重在溶解血栓,把控D-D水平^[14-15]。本研究还对CHD并发PH的危险因素进行分析,结合Logistic与ROC模型,预测得到血清学指标(hs-CRP、ET-1、NT-proBNP、D-D)是诱发PH的独立危险因素,且ROC曲线分析显示,敏感度与特异度高达0.83、0.71,可见血清学指标用于CHD并发PH风险评估,具有重要价值。苏虹等^[16]也在报道中证实血清学指标在评估左心衰竭并发肺动脉高压的临床价值。

综上所述,CHD并发PH患者诊断中,血清ET-1、NT-proBNP、hs-CRP、D-D在其中发挥重要作用,临床诊断CHD并发PH中建议使用血清学检测方法。

参考文献

- [1]张子豪,王昌生,尹纪来,等.血清尿酸,胱抑素C,NT-pro-BNP及PCT表达水平与CHF并发医院感染患者预后的关系[J].热带医学杂志,2021,21(8):1006-1008.
- [2]林良奋,周安燕,王世福.血清NT-ProBNP、IL-6对COPD相关肺动脉高压患者预后的评估价值[J].中华保健医学杂志,2022,24(2):132-134.
- [3]史菲,单伟超,张娜,等.血清hs-cTnT、Hcy、叶酸、维生素B₁₂水平对冠心病患者冠状动脉病变严重程度的诊断价值[J].医学综述,2021,27(6):1244-1248.
- [4]王苗,张萍.COPD患者血清Cav-1及CXCL12水平检测与并发肺动脉高压的相关性研究[J].现代检验医学杂志,2021,36(1):29-50.
- [5]杨彦斌,薛海军,刘敏洁,等. NT-proBNP、MYO、CK-MB水平预测慢性肾衰合并心衰患者预后的价值[J].热带医学杂志,2021,21(3):356-359.
- [6]殷昌斌,张健平,任慧,等.血清胆红素、NO、ET-1、VEGF水平联合检测对冠心病诊断价值[J].现代生物医学进展,2022,22(6):1121-1125.
- [7]闫慧敏,郭洋洋.冠心病患者冠状动脉粥样硬化斑块形成的危险因素及CT的诊断价值分析[J].罕少疾病杂志,2022,29(7):50-52.
- [8]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):3949-3952.
- [9]李长青,王伟,张咏梅.长春西汀联合常规疗法治疗冠心病伴T2DM对患者脂代谢及血浆Lp-PLA2、hs-CRP水平的影响观察[J].罕少疾病杂志,2021,28(3):46-47.
- [10]付冰峰,陶旭炜.血清BNP、VEGF、TGF- β 1与新生儿持续性肺动脉高压病情严重程度的相关性以及对预后的评估价值[J].中国现代医学杂志,2021,31(3):6.
- [11]张峰,秦海燕,郑丽娜,等.焦虑抑郁情绪对女性冠心病患者血清hs-CRP及D-D的影响研究[J].中国实验诊断学,2022,26(4):523-525.
- [12]许文强,韩海莉,郭力那,等.血清Lp-PLA2、MPV及hs-CRP水平与围绝经期女性冠心病血管内皮功能的关系[J].解放军医药杂志,2022,34(3):32-36.
- [13]陈婧,林祥芳.血清BGP水平及hs-CRP/PA与老年冠心病患者预后的关系分析[J].检验医学与临床,2022,19(8):1045-1053.
- [14]吴颖,刘卫其,张励庭,等.血清BNP、hs-CRP联合24h动态心电图对老年冠状动脉性心脏病并发无症状性心肌缺血的诊断价值[J].中国分子心脏病学杂志,2021,21(3):3945-3948.
- [15]喻茂文.血清Lp-PLA2、hs-CRP、D-二聚体水平与冠心病患者病情的相关性分析[J].医学临床研究,2021,38(3):349-355.
- [16]苏虹,王文利,王东,等.冠心病患者血液hs-CRP、ET-1、NO、NT-ProBNP及D-D水平联合检测在评估左心衰竭并发肺动脉高压的临床价值[J].现代检验医学杂志,2021,36(4):147-151.

(收稿日期: 2023-02-21)

(校对编辑: 孙晓晴)