

• 论 著 •

血清 GDF-15、BNP 水平与慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者肺动脉高压的相关性^{*}

熊小平,张红丽,席建宏,拜合提尼沙·吐尔地[△]
新疆医科大学第一附属医院 RICU,新疆乌鲁木齐 830000

摘要:**目的** 观察血清生长分化因子-15(GDF-15)、脑钠肽(BNP)在慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AE-COPD)患者中的表达水平,并分析二者与肺动脉高压(PH)的关系。**方法** 选取 2018 年 3 月至 2020 年 3 月该院收治的 93 例 AECOPD 患者作为研究对象,入院时检测患者血清 GDF-15、BNP 水平,采集患者基线资料及实验室指标,根据患者是否发生 PH 分为 PH 组(34 例)和无 PH 组(59 例),重点比较 PH 与未发生 PH 患者入院时血清 GDF-15、BNP 水平,分析二者与 AECOPD 患者 PH 的关系。**结果** 93 例 AECOPD 患者经评估发现,有 34 例患者发生 PH,发生率为 36.56%;PH 组患者血清 C 反应蛋白(CRP)、Toll 样受体 4(TLR4)、GDF-15、BNP 水平均高于无 PH 组,差异均有统计学意义($P<0.05$);经 Logistic 回归分析显示,CRP、TLR4、GDF-15、BNP 过表达与 AECOPD 患者 PH 发生有关,可能是 AECOPD 患者 PH 发生的风险因子($OR>1$, $P<0.05$);入院时血清 GDF-15、BNP 单独及联合检测预测 AECOPD 患者 PH 发生的受试者工作特征曲线下面积均 >0.800 ,有一定预测价值;相关性检验发现,血清 GDF-15、BNP 水平之间呈正相关($r=0.152$, $P=0.040$)。**结论** AECOPD 患者入院时血清 GDF-15、BNP 水平异常表达与 PH 发生有一定联系,二者过表达可能是 PH 发生的风险因子,早期监测患者血清 GDF-15、BNP 水平,对预测 AECOPD 患者 PH 发生有一定价值。

关键词:慢性阻塞性肺疾病急性加重期; 肺动脉高压; 生长分化因子-15; 脑钠肽; 相关性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.23.015 **中图法分类号:**R563;R446.1

文章编号:1673-4130(2021)23-2890-05 **文献标志码:**A

Correlation between serum GDF-15, BNP levels and pulmonary hypertension in patients with acute exacerbation stage of chronic obstructive pulmonary disease^{*}

XIONG Xiaoping, ZHANG Hongli, XI Jianhong, Baihetinisa · Turdi[△]

Department of Respiratory Intensive Care Unit, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830000, China

Abstract:**Objective** To observe the expression levels of serum growth differentiation factor-15 (GDF-15) and brain natriuretic peptide (BNP) in patients with acute exacerbation stage of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD), and analyze the relationship between the two and pulmonary hypertension (PH). **Methods** Selected 93 AECOPD patients admitted to this hospital from March 2018 to March 2020 as the research objects. Detected patients' serum GDF-15 and BNP levels at admission, collected patient baseline data and laboratory indicators, according to whether PH occurred, patients were divided into PH group (34 cases) and non-PH group (59 cases), focused on comparing the serum GDF-15 and BNP levels of patients with PH and non-PH at admission, and analyzed the relationship between the two and the PH of AECOPD patients. **Results** After evaluation of 93 AECOPD patients, it was found that 34 patients had PH, with an incidence rate of 36.56%. The levels of serum C-reactive protein (CRP), Toll-like receptor 4 (TLR4), GDF-15 and BNP in the PH group were higher than those in non-PH group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that the overexpression of CRP, TLR4, GDF-15, and BNP were related to the occurrence of PH in AECOPD patients, and might be a risk factor for the occurrence of PH in AECOPD patients ($OR>1$, $P<0.05$). The area under the receiver operating characteristic curve of serum GDF-

^{*} 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(2018D01C099)。

作者简介:熊小平,男,护师,主要从事护理学相关方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail:253367754@qq.com。

本文引用格式:熊小平,张红丽,席建宏,等.血清 GDF-15、BNP 水平与慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者肺动脉高压的相关性[J]. 国际检验医学杂志,2021,42(23):2890-2894.

15 and BNP alone and in combination at admission to predict PH in patients with AECOPD were > 0.800 , which had a certain predictive value. The correlation test found that there was a positive correlation between serum GDF-15 and BNP levels ($r=0.152, P=0.040$). **Conclusion** The abnormal expression of serum GDF-15 and BNP levels on admission of AECOPD patients is related to the occurrence of PH, and the overexpression of the two might be risk factors for the occurrence of PH. Early monitoring of serum GDF-15 and BNP levels in patients has certain value in predicting the occurrence of PH in patients with AECOPD.

Key words: acute exacerbation stage of chronic obstructive pulmonary disease; pulmonary hypertension; growth differentiation factor-15; brain natriuretic peptide; correlation

气道慢性炎症是慢性阻塞性肺疾病(COPD)的重要病因,据报道,COPD 多发生于中老年群体,近年发病率有所升高^[1]。随着 COPD 的病情进展,肺组织出现持续损伤,可导致急性加重,发展为 COPD 急性加重期(AECOPD)。AECOPD 患者病情严重,部分患者外周气道阻塞、肺实质损坏、肺血管持续痉挛等使肺气体交换能力下降,可导致肺血管广泛收缩,引起肺动脉高压(PH)^[2]。一旦发生 PH, COPD 患者可能会产生慢性肺源性心脏病,增加心力衰竭的风险,预后不佳^[3]。因此,寻求可早期预测 AECOPD 患者 PH 发生风险的指标十分必要。以往临床常以右心漂浮导管法作为检查 PH 的主要手段,虽然诊断准确率高,但创伤大,患者接受度低,且无法早期预测 PH 发生风险,应用受限^[4]。生长分化因子-15(GDF-15)是一种具有免疫调节作用的细胞因子,正常情况下,机体支气管内 GDF-15 水平较低,在炎症或损伤等状态下,血清 GDF-15 表达水平明显升高,并参与炎症^[5]。脑钠肽(BNP)主要来源于心室,具有利尿、排钠及舒张血管等作用,被广泛用于评估心血管疾病^[6]。但近年有研究发现,血清 BNP 与肺微循环血管阻力有一定关系,BNP 可减少氧自由基分泌,减轻炎症程度,缓解肺血管重构^[7]。因炎症是 AECOPD 的发病基础,推测血清 GDF-15、BNP 可能与 AECOPD 患者 PH 发生有关,但目前此类研究较少,基于此,本研究旨在观察血清 GDF-15、BNP 在 AECOPD 患者中的表达水平,并分析二者与 PH 发生的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 3 月至 2020 年 3 月在本院确诊并接受治疗的 93 例 AECOPD 患者作为研究对象,本研究实施获得本院医学伦理委员会批准,患者及家属对本研究相关情况知情并签署知情同意书。93 例患者中男 49 例,女 44 例;年龄 45~73 岁,平均(60.52±3.85)岁;COPD 病程:≤5 年 32 例,5~10 年 47 例,>10 年 14 例;肺功能分级^[8]:Ⅰ级 30 例,Ⅱ级 46 例,Ⅲ级 17 例;合并基础疾病(主要包括高血压、糖尿病、血脂异常)31 例。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)AECOPD 符合《慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(2017

年更新版)》^[9]中诊断标准:患者呼吸困难加重,咳嗽、喘息及胸闷等症状加剧,痰液量增多,痰液呈脓性;且经 CT、X 线片及实验室等检查确诊。(2)参照上述诊治指南为患者实施合理治疗,如吸氧、糖皮质激素及支气管扩张剂等药物干预。(3)患者依从性好,能够配合相关人员接受检查,完成本调查研究。(4)患者精神正常。

1.2.2 排除标准 (1)合并肺结核、哮喘等其他呼吸系统疾病;(2)合并肝衰竭或肾衰竭等重要脏器疾病;(3)合并肺癌、胃癌等恶性肿瘤;(4)伴慢性心力衰竭、脑梗死等影响血清 GDF-15 水平的疾病;(5)伴急性心肌梗死、冠状动脉综合征等影响血清 BNP 水平的疾病。

1.3 方法

1.3.1 AECOPD 患者 PH 评估及分组方法 患者入院 48 h 内进行右心导管检查,参照《肺动脉高压筛查诊断与治疗专家共识》^[10]中标准评估 AECOPD 患者 PH 状况,若出现下述情况即可判断为发生 PH:患者出现活动后气短、乏力,可伴胸痛、眩晕、咯血等症状;于海平面状态下,患者静息时,右心导管检查肺动脉收缩压超过 30 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)或平均肺动脉压超过 25 mm Hg,或运动时平均肺动脉压超过 30 mm Hg。将发生 PH 患者纳入 PH 组,反之纳入无 PH 组。

1.3.2 实验室指标检测方法 于患者入院时采集清晨空腹外周静脉血 5 mL,室温下静置 1 h,以 3 000 r/min 离心 10~15 min(山东梁嘉机械设备有限公司提供的 TG16-X 型离心机),取上清液,置于-80℃环境下保存待检;采用酶联免疫吸附试验检测血清 GDF-15、BNP、Toll 样受体 4(TLR4)水平,试剂盒均由美国 R&D 公司提供;采用免疫散射比浊法测定血清 C 反应蛋白(CRP)水平,试剂盒由上海恒远生物科技有限公司提供。所有操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.4 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件进行数据分析处理。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;等级资料比较采用秩和检验;全部计量资料均经 Shapiro-Wilk 正态性检验,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比采用独立样本 t 检

验;偏态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;采用 Logistic 回归分析各项主要指标与 AECOPD 患者 PH 发生的关系;绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线),并计算曲线下面积(AUC),以检验血清 GDF-15、BNP 单独及联合检测预测 AECOPD 患者 PH 发生风险的价值, $AUC > 0.9$ 表示预测性能较高, $> 0.7 \sim 0.9$ 表示有一定预测性能, $0.5 \sim 0.7$ 表示预测性能较差;血清 GDF-15、BNP 之间的关系采用一般线性双变量

Spearman 直线相关检验,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 AECOPD 患者 PH 发生情况 93 例 AECOPD 患者中有 34 例患者发生 PH,发生率为 36.56%。

2.2 两组患者基线资料及实验指标比较 PH 组患者血清 CRP、TLR4、GDF-15、BNP 水平均高于无 PH 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);两组其他基线资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者基线资料及实验指标比较 [$n(\%) / \bar{x} \pm s / M(P_{25}, P_{75})$]

组别	n	性别		年龄(岁)	COPD 病程			肺功能分级		
		男	女		<5 年	5~10 年	>10 年	I 级	II 级	III 级
PH 组	34	17(50.00)	17(50.00)	60.01±3.82	11(32.35)	17(50.00)	6(17.65)	11(32.35)	18(52.94)	5(14.71)
无 PH 组	59	32(54.24)	27(45.76)	60.81±3.79	21(35.59)	30(50.85)	8(13.56)	19(32.20)	28(47.46)	12(20.34)
$\chi^2/t/U$		0.155		0.978		0.308			0.344	
P		0.694		0.331		0.857			0.731	

组别	n	合并基础疾病		CRP(mg/L)	TLR4(mIU/mL)	GDF-15(μ g/L)	BNP(pg/mL)
		有	无				
PH 组	34	12(35.29)	22(64.71)	51.16(47.14, 57.59)	29.36±2.07	3.15(2.96, 3.73)	175.67(163.11, 183.04)
无 PH 组	59	19(32.20)	40(67.80)	42.54(38.05, 49.02)	26.06±2.74	2.68(2.44, 3.02)	144.25(118.99, 165.30)
$\chi^2/t/U$		0.093		5.050	6.087	5.469	5.401
P		0.761		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 各项主要指标与 AECOPD 患者 PH 发生关系的回归分析 将 2.2 中比较差异有统计学意义的变量作为自变量(均为连续变量),并将 AECOPD 患者 PH 发生情况作为因变量(1 = 发生, 0 = 未发生),经 Logistic 回归分析发现,CRP、TLR4、GDF-15、BNP 过表达与 AECOPD 患者 PH 发生有关($OR > 1, P < 0.05$),后建立多元回归模型,结果显示,CRP、TLR4、GDF-15、BNP 过表达与 AECOPD 患者 PH 发生有关,可能是 AECOPD 患者 PH 发生的风险因子($OR > 1, P < 0.05$)。见表 2。

表 2 各项主要指标与 AECOPD 患者 PH 发生关系的回归分析

项目	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
常量	-38.425	8.518	20.349	<0.001	—	—
CRP	0.248	0.073	11.437	0.001	1.281	1.110~1.479
TLR4	0.085	0.022	14.411	<0.001	1.089	1.042~1.138
GDF-15	3.239	0.893	13.155	<0.001	25.515	4.432~146.891
BNP	0.702	0.188	13.891	<0.001	2.017	1.394~2.919

注:—表示无数据。

2.4 入院时血清 GDF-15、BNP 单独及联合检测预测 AECOPD 患者 PH 发生风险的价值分析 将 AECOPD 患者 PH 发生情况作为状态变量(1 = 发生,

0 = 未发生),并将血清 GDF-15、BNP 水平作为检验变量,绘制 ROC 曲线(图 1),结果显示,当血清 GDF-15、BNP 的 cut off 值分别取 2.86 μ g/L、151.53 pg/mL 时,提示 AECOPD 患者 PH 发生风险高,且此时 GDF-15、BNP 单独及联合检测预测 AECOPD 患者 PH 发生的 AUC 分别为 0.842、0.837、0.845,均有一定预测价值。见表 3。

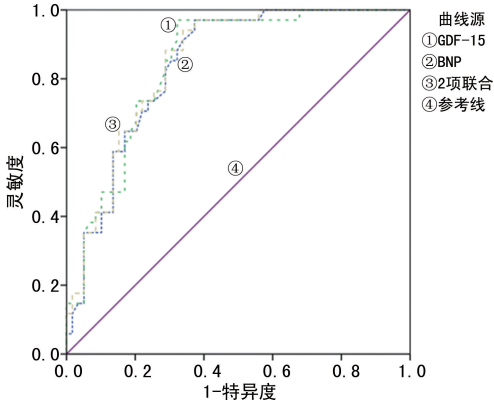


图 1 入院时血清 GDF-15、BNP 单独及联合检测预测 AECOPD 患者 PH 发生风险价值的 ROC 曲线

2.5 血清 GDF-15、BNP 水平之间的关系 经双变量 Spearman 直线相关检验结果显示,血清 GDF-15、BNP 水平之间呈正相关($r = 0.152, P = 0.040$)。散点图见图 2。

表 3 入院时血清 GDF-15、BNP 单独及联合检测预测 AECOPD 患者 PH 发生风险价值分析结果

指标	AUC	95%CI	P	cut off 值	特异度	灵敏度	约登指数
GDF-15	0.842	0.763~0.921	<0.001	2.86 μg/L	0.678	0.971	0.649
BNP	0.837	0.758~0.917	<0.001	151.53 pg/mL	0.627	0.971	0.598
2 项联合	0.845	0.768~0.922	<0.001	—	0.627	0.971	0.598

注：—表示无数据。

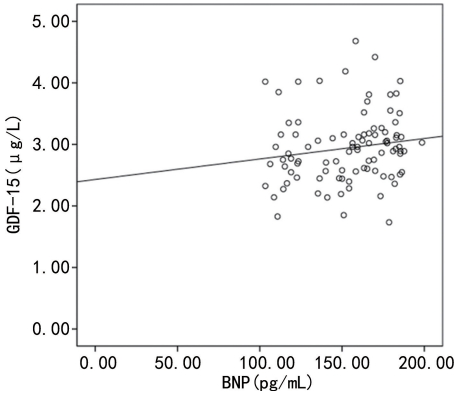


图 2 血清 GDF-15、BNP 水平之间相关性散点图

3 讨 论

PH 是 AECOPD 常见的并发症,传统观点认为缺氧是导致 PH 发生的主要机制,但经氧疗干预无法纠正,PH 发生风险仍较高^[11]。林沛茹等^[12]研究发现,AECOPD 患者发生 PH 的风险较高,全身炎症在 PH 中发挥重要作用。本研究中 93 例 AECOPD 患者经评估发现,有 34 例患者发生 PH,发生率为 36.56%,证实了上述研究结论。因此,寻求可早期预测 AECOPD 患者 PH 发生的指标至关重要。

COPD 的病理基础主要为慢性炎症导致的呼吸道阻塞及气流受限,这种长期存在的呼吸道阻塞及气流受限可使患者出现慢性缺氧状态,长期慢性缺氧将诱发 PH^[13],可见炎症在 PH 中发挥重要作用。CRP 属于一种急性时相反应蛋白,一旦机体发生感染或炎症时,CRP 水平急剧升高,被认为是评估急性炎症的关键指标^[14]。有研究显示,CRP 在 COPD 发生和发展中发挥重要作用,动态监测血清 CRP 水平对评估患者病情发展有一定价值^[15]。但 CRP 是一项非特异性炎症指标,容易受较多因素干扰,如年龄、合并基础疾病等,用于评估 AECOPD 患者 PH 存在不足,因此,本研究未将其作为主要研究指标。TLR4 是参与机体免疫的重要炎症因子,已被证实可促进白细胞介素-3、白细胞介素-10 等可溶性细胞因子合成,这些细胞因子可促进机体免疫应答;此外,TLR4 还可诱导促炎因子释放,在气道炎性损害中发挥重要作用^[16]。本研究发现,PH 组患者血清 CRP、TLR4 水平均高于无 PH 组,且经 Logistic 回归分析显示,血清 CRP、TLR4 过表达与 AECOPD 患者 PH 发生有关,可能是 PH 发生的风险因子,但需要注意的是,血清 CRP、TLR4 对 AECOPD 患者 PH 的影响风险系数值较

GDF-15、BNP 低。因此,本研究未将 CRP、TLR4 等常规炎症指标作为主要炎症因子过多阐述。

GDF-15 是转化生长因子-β 超家族重要成员,其水平与肺功能损伤有关,GDF-15 水平越高,肺功能损害越重,这与血清 GDF-15 水平异常升高会造成气道上皮细胞防御功能损伤、气道黏液分泌增加、气道阻力增大、不利于肺通气有关^[17-18],提示 GDF-15 参与 COPD 的发生及发展。BNP 是由心室肌细胞快速分泌的一种心脏神经激素,心肌缺血、损伤及坏死等心肌结构或功能变化均可促进 BNP 合成,且在低氧血症及炎症中 BNP 水平也异常升高^[19]。据报道,BNP 可减轻炎症引起的氧化应激反应,在 COPD 发生和发展中发挥重要作用,与 PH 有一定关系^[20]。

本研究结果显示,PH 组患者血清 BNP、GDF-15 水平均高于无 PH 组,经 Logistic 回归分析显示,血清 BNP、GDF-15 过表达可能是 AECOPD 患者 PH 发生的风险因子,提示 BNP、GDF-15 过表达与 AECOPD 患者的 PH 发生有关,可能是 PH 发生的风险因子及预测因子。分析可能原因为,GDF-15 可参与细胞生长及炎症等过程,GDF-15 可通过诱导激活磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B 信号通路,促进黏蛋白 5AC 在气道上皮细胞表达,进而增加痰液量,加重气道阻塞;此外,GDF-15 过表达会激活炎症,增加气道中性粒细胞数量,进而激活炎症细胞因子,扩大炎症,加剧 AECOPD 患者病情恶化,增加 PH 发生的风险^[21]。BNP 增加 AECOPD 患者 PH 发生风险的机制可能为,BNP 高表达可诱导局部自身免疫性损伤加剧,促进肺泡上皮过氧化损伤及修复机制障碍等,BNP 可促进 AECOPD 进展过程中小气道重塑、平滑肌增生等,进而增加肺通气阻力,导致 AECOPD 病情恶化,增加 PH 发生的风险^[22]。

为进一步明确 GDF-15、BNP 是否可预测 AECOPD 患者发生 PH,本研究进一步绘制 ROC 曲线,结果显示,患者入院时血清 GDF-15、BNP 单独及联合检测预测 AECOPD 患者 PH 发生风险均有一定价值,且当二者的 cut off 值分别取 2.86 μg/L、151.53 pg/mL 时可获得最佳预测价值,提示早期监测 AECOPD 患者血清 GDF-15、BNP 水平对预测 PH 发生风险有重要意义,未来可考虑动态监测 AECOPD 患者血清 GDF-15、BNP 表达水平,若发现二者表达水平异常升高,可采取合理干预措施,如及时抗感染治疗,

以降低 PH 发生的风险。此外,本研究还观察了血清 GDF-15、BNP 之间的关系,发现二者呈正相关,提示 GDF-15、BNP 可能相互作用,共同参与 AECOPD 的发生及发展,但二者相互作用具体机制尚未阐明。本研究还存在一定的局限,如仅观察 CRP、TLR4、GDF-15、BNP 与 PH 发生的关系,其他可能的相关指标并未纳入,仍有待进一步观察其他血清炎症指标与 AECOPD 患者 PH 发生的关系;此外,本研究未深入探究主要血清指标与 AECOPD 患者 PH 程度的关系,具体情况还需进一步研究证实。

综上所述,AECOPD 患者入院时血清 GDF-15、BNP 水平异常表达与 PH 发生有一定关系,二者过表达可能是 PH 发生的风险因子,早期监测患者血清 GDF-15、BNP 表达水平,对预测 AECOPD 患者 PH 的发生有一定价值。

参考文献

[1] MORETTI A M,TAFURI S,PARISI D,et al. Epidemiology and costs of hospital care for COPD in Puglia[J]. Multidip Respir Med,2019,6(1):299-304.

[2] SAMAREHFEEKRI M,TORABI M,AZIZISHOUL S,et al. Prevalence and predictors associated with severe pulmonary hypertension in COPD[J]. Am J Emerg Med,2018,36(2):277-280.

[3] ANDERSEN K H,ANDERSEN C B,GUSTAFSSON F,et al. Pulmonary venous remodeling in COPD-pulmonary hypertension and idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. Pulm Circ,2017,7(2):514-521.

[4] 王莹,陈亚红. 慢性阻塞性肺疾病合并重度肺动脉高压的诊断与治疗[J]. 中国医师杂志,2019,21(10):1452-1455.

[5] HUSEBØ G R,GRØNSETH R,LERNER L,et al. Growth differentiation factor-15 is a predictor of important disease outcomes in patients with COPD[J]. Eur Respir J,2017,49(3):1601298.

[6] 苏建花,程克文,陈小东. 脑钠肽在慢性阻塞性肺疾病中的应用进展[J]. 医学综述,2017,23(23):4677-4682.

[7] SCOTT H,IMAM J,JOHN M,et al. Comparison of brain natriuretic peptide levels to simultaneously obtained right heart hemodynamics in stable outpatients with pulmonary arterial hypertension[J]. Diseases,2018,6(2):33-35.

[8] NISHIMURA M,MAKITA H,NAGAI K,et al. Annual change in pulmonary function and clinical phenotype in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med,2012,185(1):44-52.

[9] 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治专家组. 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(2017 年更新版)[J]. 国际呼吸杂志,2017,37(14):1041-1057.

[10] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 肺动脉高压筛查诊断与治疗专家共识[J]. 中华心血管病杂志,2007,35(11):979-987.

[11] 孙芸,陆士奇,屠苏,等. 血液标志物和心脏彩超检查在慢性阻塞性肺疾病急性加重期相关性肺动脉高压的评估价值[J]. 中国急救医学,2019,39(11):1058-1064.

[12] 林沛茹,赵子文,何桦,等. Hs-CRP、降钙素原和动脉血气分析在慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并肺动脉高压中的临床意义[J]. 实用医学杂志,2016,32(2):196-199.

[13] INGUNN S,MYKLAND H J,NISSEN M M,et al. Cardiopulmonary exercise test and PaO₂ in evaluation of pulmonary hypertension in COPD[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis,2018,13(22):91-100.

[14] LEUZZI G,GALEONE C,TAVERNA F,et al. C-reactive protein level predicts mortality in COPD:a systematic review and meta-analysis[J]. Eur Respir Rev,2017,26(143):160070.

[15] CHEN Y W R,CHEN V,HOLLANDER Z,et al. C-reactive protein and N-terminal prohormone brain natriuretic peptide as biomarkers in acute exacerbations of COPD leading to hospitalizations[J]. PLoS One,2017,12(3):e0174063.

[16] 曹秀丽,焦建华,张智慧,等. 慢阻肺并发肺动脉高压患者血清 CRP、IL-6 和 TLR4 的差异表达及相关性分析[J]. 标记免疫分析与临床,2019,26(4):645-649.

[17] MARTINEZ C H,FREEMAN C M,NELSON J D,et al. GDF-15 plasma levels in chronic obstructive pulmonary disease are associated with subclinical coronary artery disease[J]. Respir Res,2017,18(1):42-45.

[18] 农开旭,欧宗兴,曾慈梅. 血清生长分化因子-15 水平与慢性阻塞性肺疾病患者肺动脉压力的关系[J]. 心肺血管病杂志,2019,38(1):22-25.

[19] PAVASINI R,TAVAZZI G,BISCAGLIA S,et al. Amino terminal pro brain natriuretic peptide predicts all-cause mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease:systematic review and meta-analysis[J]. Chron Respir Dis,2017,14(2):117-126.

[20] 张忠华,徐东波,邬波. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期并发肺动脉高压患者血浆 BNP 水平的变化[J]. 宁夏医科大学学报,2017,39(7):837-839.

[21] 张娟,杨和银,胡育英,等. 血清 GDF-15 水平与慢性阻塞性肺疾病患者肺动脉压力的相关性[J]. 中国医药导报,2020,17(5):113-116.

[22] 武红莉,田瑞雪,叶青,等. B 型脑钠肽、超敏 C 反应蛋白、纤维蛋白原、D-二聚体及血气分析在慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并肺动脉高压患者中的表达[J]. 实用临床医药杂志,2018,22(3):31-33.