

血尿酸、N末端脑钠肽前体、血清胱抑素C、内皮素-1、中性粒细胞/淋巴细胞比值、血小板与淋巴细胞比值和系统免疫炎症指数对AECOPD诱发肺动脉高压的预测价值

李熙

阿克苏地区第一人民医院心内三科，新疆阿克苏

摘要：目的：探讨血尿酸（UA）、N末端脑钠肽前体（NT-PROMNP）、血清胱抑素C（Cys-C）、内皮素-1（ET-1）、中性粒细胞/淋巴细胞比值（NLR）、血小板与淋巴细胞比值（PLR）和系统免疫炎症指数（SII）与慢性阻塞性肺疾病加重期（AECOPD）诱发肺动脉高压（PH）的相关性。方法：回顾性选取2023年7月至2025年1月阿克苏地区第一人民医院心内科收治的AECOPD患者，按照是否合并有肺动脉高压（肺动脉收缩压， $SPAP \geq 40 \text{ mmHg}$ 为肺动脉高压）分为PH组和NPH组，其中PH组有50例患者，年龄 $42 \sim 86$ 岁，平均 (67.48 ± 3.21) 岁；COPD病程 $2 \sim 19$ 年，平均 (10.35 ± 1.34) 年；NPH组有55例患者，年龄 $40 \sim 89$ 岁，平均 (67.51 ± 3.16) 岁；COPD病程 $3 \sim 17$ 年，平均 (10.26 ± 1.31) 年。结果：肺动脉高压组患者的UA、NT-PROMNP、CYS-C、ET-1、NLR、PLR、SII均高于肺动脉压正常组的患者，差异具有统计学意义 $(P < 0.05)$ ；Pearson相关性分析结果显示，血清Cys-C、ET-1、NLR水平与COPD合并肺动脉高压呈正相关 $(P < 0.05)$ 。 $SPAP$ 与WBC、RBC、Hb有显著的相关性 $(r=0.448, r=0.628, r=0.589, P < 0.05)$ ；ROC曲线结果显示，白细胞（WBC）升高的ROC曲线下面积为0.532，预测价值一般，红细胞（RBC）升高的曲线下面积为0.593，预测价值尚可，血红蛋白（Hb）明显升高的曲线下面积为0.598，预测价值尚可。结论：AECOPD患者中，白细胞、红细胞和血红蛋白的水平有较明显的预测价值，其中以血红蛋白升高预测价值明显。血清Cys-C、ET-1、NLR水平与AECOPD合并PH呈正相关，亦具有一定预测意义。AECOPD患者中，如有明显血红蛋白升高，血液学指标可以预测肺动脉压升高，治疗上可优先考虑采取干预肺动脉压升高相关治疗。

关键词：肺动脉高压；中性粒细胞/淋巴细胞比值；慢性阻塞性肺疾病

* 作者简介：李熙（1988-），男，大学本科，主治医师，主要从事心血管内科方向的诊疗工作。

The predictive Value of Serum Uric Acid, b-Type Brain Natriuretic Peptide, Serum Cystatin c, Endothelin-1, Neutrophil/Lymphocyte Ratio, Platelet-to-Lymphocyte Ratio and Systemic Immune Inflammation Index in the Induced Pulmonary Hypertension induced by AECOPD

Xi Li

Department of Cardiology III, First People's Hospital of Aksu Prefecture, Xinjiang

Abstract: **Objectives** Exploring the correlation between blood uric acid (UA), N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PROMP), serum cystatin C (Cys-C), endothelin-1 (ET-1), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), and systemic immune-inflammatory index (SII) with the onset of pulmonary arterial hypertension (PH) during the exacerbation phase of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD).

Methods AECOPD patients admitted to the Department of Cardiology of Aksu first people's Hospital from July 2023 to January 2025 were retrospectively selected and divided into PH group and NPH group according to whether they were complicated with pulmonary hypertension (pulmonary systolic pressure, SPAP \geq 40mmhg as pulmonary hypertension). There were 50 patients in PH group, aged from 42 to 86 years, with an average of (67.48 ± 3.21) years; The course of COPD ranged from 2 to 19 years, with an average of (10.35 ± 1.34) years; There were 55 patients in the NHP group, aged from 40 to 89 years, with an average of (67.51 ± 3.16) years; The course of COPD ranged from 3 to 17 years, with an average of (10.26 ± 1.31) years. **Results** The UA, NT-PROMP, Cys-C, ET-1, NLR, PLR and SII of patients with pulmonary hypertension were significantly higher than those of patients with normal pulmonary artery pressure ($P < 0.05$); Pearson correlation analysis showed that serum Cys-C, ET-1 and NLR levels were positively correlated with COPD complicated with pulmonary hypertension ($P < 0.05$). SPAP was significantly correlated with WBC, RBC and Hb ($r = 0.448$, $r = 0.628$, $r = 0.589$, $p < 0.05$); The results of ROC curve showed that the area under the ROC curve of white blood cell (WBC) increase was 0.532, and the predictive value was general. The area under the curve of red blood cell (RBC) increase was 0.593, and the predictive value was fair. The area under the curve of hemoglobin (HB) increase was 0.598, and the predictive value was fair. **Conclusions** In patients with AECOPD, the levels of white blood cells, red blood cells, and hemoglobin exhibit significant predictive value, with a particular emphasis on the increase in hemoglobin. In such patients, if there is a notable rise in hemoglobin, hematological indicators can predict an elevation in pulmonary artery pressure. Consequently, interventions related to managing pulmonary artery pressure may be prioritized as a treatment option.

Keywords: Pulmonary hypertension; Neutrophil/lymphocyte ratio; Chronic obstructive pulmonary disease

动脉性肺动脉高压（Pulmonary arterial hypertension, PAH）是一种进展性疾病，其平均肺动脉压（Mean pulmonary arterial pressure, mPAP） $\geq 25\text{mmHg}$ ($1\text{mmHg}=0.133\text{kPa}$)，可导致肺血管阻力（Pulmonary vascular resistance, PVR）慢性升高、右心室衰竭和早期死亡；其病理表现为肺血管内皮功能障碍、肺血管收缩、肺小动脉闭塞性重塑及原位血栓形成。研究表明炎症在PAH的发病机制中起重要作用，而中性粒细胞与淋巴细胞比值（Neutrophil-to-Lymphocyte ratio, NLR）是炎症状态的一个简单且易于评估的指标[1]。基于人群的研究表明，NLR增加是心力衰竭和心血管死亡的独立预测因素[2]。本文拟研究NLR、SII等指标与AECOPD诱发肺动脉高压（PH）严重程度及预测价值的关系，现将结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 一般资料

回顾性选取2023年7月至2025年1月阿克苏地区第一人民医院心内科收治的AECOPD患者，按照是否合并有肺动脉高压（肺动脉收缩压， $\text{SPAP}\geq 40\text{mmHg}$ 为肺动脉高压）分为PH组和NPH组，其中PH组有50例患者，年龄42~86岁，平均 (67.48 ± 3.21) 岁；COPD病程2~19年，平均 (10.35 ± 1.34) 年；NPH组有55例患者，年龄40~89岁，平均 (67.51 ± 3.16) 岁；COPD病程3~17年，平均 (10.26 ± 1.31) 年。两组基本资料比较，差异无统计学意义 $(P>0.05)$ ，有可比性。所有患者均行心脏超声检查估测肺动脉收缩压（SPAP），部分患者（如诊断存疑）签署知情同意书后行右心导管检查确认，均经肺血管专科医生行规范化肺动脉高压靶向治疗。

纳入标准和排除标准：①年龄 >18 岁；②符合《中国肺动脉高压诊断与治疗指南（2021版）》中‘肺部疾病所致肺动脉高压（Group 3）’的诊断标准（心超估测肺动脉收缩压 $\text{SPAP}\geq 40\text{mmHg}$ ）；③临床资料完整。排除标准：①其他类型的肺动脉高压，如左心疾病所致肺动脉高压、肺部疾病或低氧所致肺动脉高压、慢性血栓栓塞性肺动脉高压、其

他肺动脉阻塞性病变所致肺动脉高压等；②住院期间诊断感染性疾病并应用抗生素；③既往痛风病史；④左心室功能不全；⑤冠心病、房颤、心肌梗死；⑥睡眠呼吸暂停低通气综合征、原发性肺动脉高压；⑦肝肾功能不全；⑧近期行重大手术治疗；⑨免疫系统疾病和血液系统疾病；⑩临床资料不完整或失访。

1.2 方法

收集患者的基线中性粒细胞绝对值、淋巴细胞绝对值、尿酸（Uric acid, UA）、N末端脑钠肽前体（N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP）、C反应蛋白（C-reaction protein, CRP），右心导管右房压（Right atrial pressure, RAP）、mPAP、PVR、心指数（cardiac index, CI）及混合静脉血氧饱和度（Oxygen saturation in mixed venous blood, SvO2）。对患者进行电话随访，收集随访资料，记录终点事件，随访终点为心力衰竭加重再入院、心肺移植、全因死亡。截止2025年1月，中位随访时间10个月（1~22个月），16例患者到达随访终点，其中11例患者因心力衰竭加重再住院，4例死亡，1例行肺移植。

1.3 统计学方法

采用SPSS26.0统计软件进行数据处理分析。计量资料符合正态分布的以均数 \pm 标准差 $(\bar{x}\pm s)$ 表示，比较采用独立样本t检验，计数资料以例数（百分率） $[n(%)]$ 表示，比较采用 χ^2 检验。参数检验采用Pearson相关评估各指标相关性，非参数检验采用Spearman秩相关分析各指标相关性。绘制受试者操作特征曲线（ROC曲线）评价NLR预测患者预后不良的敏感度和特异性。用Kaplan-Meier法绘制观察指标不同水平下的生存曲线。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PAH患者的临床基线数据

肺动脉高压组患者的UA、NT-PROBNP、CYS-C、ET-1、NLR、PLR、SII均高于肺动脉压正常

常组的患者，两组比较结果显示，差异具有统计学意义（ $P<0.05$ ），见表1。

2.2 肺动脉收缩压（SPAP）与临床指标的相关性分析

结果显示，SPAP与WBC、RBC、Hb有显著的相关性（ $r=0.448$ 、 $r=0.628$ 、 $r=0.589$ ， $P<0.05$ ），见表2。

2.3 各指标对于以后肺动脉高压的预测价值

ROC曲线结果显示，白细胞（WBC）升高的ROC曲线下面积为0.532，预测价值一般，红细胞（RBC）升高的曲线下面积为0.593，预测价值尚可，血红蛋白（Hb）明显升高的曲线下面积为0.598，预测价值尚可，曲线下面积最大的为Hb，对于肺动脉高压的预测价值最好，见图1。

3 讨论

肺动脉高压是AECOPD患者常见的严重并发症，一旦发生肺动脉高压，说明AECOPD患者的肺

部疾病进行性加重，且肺动脉高压不可逆。肺动脉高压的形成机制复杂，有炎症导致机体的非特异性炎症反应机制，也有低氧导致的肺血管重塑，并发肺血管内皮损伤，肺毛细血管损坏等机制。肺动脉高压的严重并发症为右心衰竭，严重者威胁病人生命安全。血液指标监测具有可重复性强、操作便捷等优点，是临床诊断的重要参考，广泛应用于AECOPD合并PH的早期筛查[3, 4]。

在以往有研究认为通过对PH患者血液中UA表达情况进行分析，发现PH与UA之间存在一定的联系，UA表达水平在PH中升高，且高于正常人，且肺动脉分级越高者UA值也越高[5,6]。低氧血症可引起机体的肺血管异常收缩，导致PH从而引起了肺血管重构[7-9]。有研究认为，在机体血UA增加后，血管内皮功能异常，刺激血管收缩进而介导炎症反应，引发血管重构，因此，提出UA可能参与PH的发生与发展[10-13]。COPD并发PH的机制主要是由于缺氧，在本研究中发现与单纯COPD组相比，COPD并发PH者UA水平明显升高，且随着肺动脉压分级增加，UA水平也为逐渐上升趋势，

表1. 两组UA、NT-proBNP、CYS-C、ET-1、NLR、PLR、SII值比较

项目	NPH	PH	t 值	P 值
UA	280.55 ± 45.20	295.62 ± 50.96	1.621	0.108
NT-proBNP	51.59 ± 5.96	112.26 ± 6.18	51.10	<0.05
Cys-C	0.81 ± 0.25	1.24 ± 0.40	6.669	<0.05
ET-1	39.45 ± 8.84	71.66 ± 14.03	14.21	<0.05
NLR	1.19 ± 0.82	3.84 ± 0.88	15.92	<0.05
PLR	1.52 ± 0.34	3.65 ± 1.21	12.53	<0.05
SII	319.57 ± 24.61	1454.24 ± 41.84	167.2	<0.05

表2. SPAP与临床指标的相关性

临床指标	r	P
CRP	0.490	0.048
UA	0.075	0.576
NT-proBNP	0.236	0.015
WBC	0.448	0.003
RBC	0.628	<0.001
Hb	0.589	<0.001
Cys-C	0.210	0.032
ET-1	0.245	0.012
PLR	0.310	0.001
SII	0.380	<0.001
NLR	0.410	<0.001

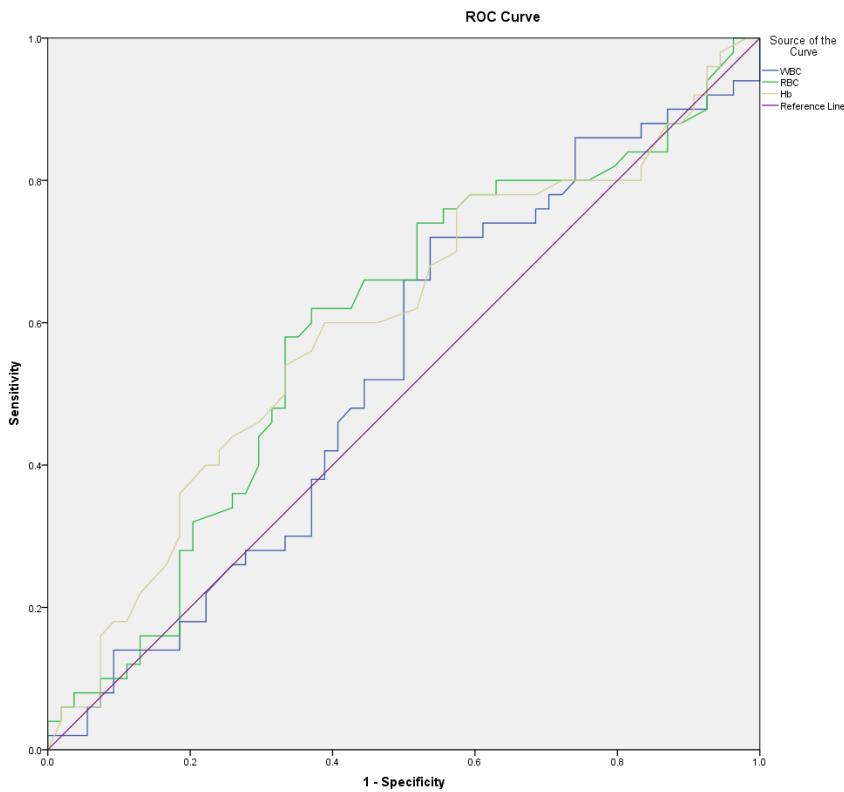


图1. WBC、RBC、Hb三者预测肺动脉高压的曲线下面积

经相关性分析可知，UA和肺动脉分压呈正相关，提示UA可能参与COPD并发PH的发生、发展过程中，UA表达上调可能促进肺动脉形成[14-16]。但本研究中没有发现UA和肺动脉压升高的直接相关证据。研究证实，NT-PROMBNP代谢主要在呼吸系统中，在PH患者中NT-PROMBNP表达明显上升，对患者病情有重要的参考作用，与PH之间为正相关关系。本研究中也发现，在COPD并发PH患者中NT-PROMBNP呈高水平表达，NT-PROMBNP水平与肺动脉压之间存在相关性，表明通过了解患者的NT-PROMBNP水平可反映出患者的PH程度，有助于临床评估患者是否合并PH，本研究可能是由于样本量较小，NT-PROMBNP的显著性不明显，所以出现NT-PROMBNP和肺动脉高压的相关性不强。Cys-C是碱性非糖化的低分子量蛋白质，具有抗蛋白酶作用，能够保护细胞在组织蛋白酶激活过程中被外源性及内源性蛋白酶水解。临床研究发现，Cys-C水平与COPD的发生相关。ET-1来自于血管内皮细胞，是内源性血管收缩调节因子，可以收缩血管，引发

缺氧缺血，还可以促进炎症介质释放[17-20]。本研究中的结果不支持上述报告，后续的大样本研究需要进一步证实上述证据是否足够明确。NLR含有淋巴细胞及中性粒细胞等两类白细胞亚型，可以较为准确地反映患者炎症反应，是临床判断炎症相关性呼吸系统疾病的常用指标。但是本研究的结果表明，NLR对于肺动脉高压的预测价值不显著。

本研究中肺动脉高压组Cys-C、ET-1、NLR水平均高于肺动脉正常组，提示Cys-C、ET-1、NLR均与COPD发生密切相关。可能由于COPD由肺部感染所致，病菌使较多炎症细胞聚集，并释放出较多Cys-C，导致血清Cys-C水平异常升高。此外，COPD患者一般伴随低氧血症，炎症细胞因缺氧常会释放出大量的Cys-C，这是血清Cys-C水平升高的另一个原因。肝脏是ET-1的合成及分泌场所，也是ET-1的靶器官，COPD患者在缺氧状态和持续性炎症反应等因素作用下，内皮下会沉积大量炎症介质，经过免疫调节和一系列信号转导后，使肺血管内皮细胞合成并分泌大量ET-1，最终导致ET-1

水平升高。单核巨噬细胞系统在炎症及感染等因素作用下会产生转化生长因子、粒细胞集落刺激因子、IL-6等因子，刺激干细胞，导致血液中的中性粒细胞水平显著升高，最终提高NLR水平。

综上所述，AECOPD合并PH患者血清UA、NT-PROMP、CYS-C、ET-1、NLR、PLR、SII水平有升高趋势，肺动脉高压患者较肺动脉正常患者有明显的升高，但在AECOPD患者中，通过ROC曲线分析结果显示，白细胞、红细胞和血红蛋白的水平有较明显的预测价值，其中以血红蛋白升高预测价值明显，临幊上，可以在AECOPD患者中，如有明显血红蛋白升高，血液学指标可以预测肺动脉压会明显升高，在治疗上优先考虑采取干预肺动脉压升高相关治疗。

参考文献

- [1] 王翠莲,周丽萍.NLR、PLR和SII对AECOPD并发肺动脉高压的预测价值[J].中外医学研究,2020,18(35):63-5.
- [2] 阚小堤.血清Cys-C、ET-1及NLR与COPD合并肺动脉高压的相关性研究[J].实验与检验医学,2021,39(03):544-6+72.
- [3] 温林芳,刘双.中性粒细胞/淋巴细胞比值对肺动脉高压病情和预后的影响[J].心肺血管病杂志,2016,35(3):180-4.
- [4] 唐文娟,李建强.中性粒细胞/淋巴细胞比值在慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压患者中的临床意义[J].山西医科大学学报,2018,49(11):1329-33.
- [5] 路浩然.合并/不合并肺动脉高压的CPFE临床特点分析[D], 2022.
- [6] 李啟俊.中性粒细胞与淋巴细胞比值（NLR）与慢性肾脏病合并肺动脉高压患者的临床研究[D], 2022.
- [7] 王瑞华.过表达SDF-1 α 的骨髓间充质干细胞减轻心肌缺血再灌注损伤[D], 2022.
- [8] 王远锋.抗中性粒细胞胞浆抗体在系统性红斑狼疮中的临床价值探索[D], 2023.
- [9] 杨瑞琦.BNP、CysC、NLR与AECOPD并肺动脉高压的相关性研究[D], 2023.
- [10] 詹雅萍.抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎心血管损害的临床表现和相关危险因素分析[D].南方医科大学,2018.
- [11] 李铁威.中性粒细胞在识别冠状动脉斑块性质和在血栓形成中的作用研究[D].中国医学科学院北京协和医学院,2019.
- [12] 刘滔,汪汉,邱明仙,等.中性粒细胞/淋巴细胞比值与干燥综合征患者肺动脉压力的相关性研究[J].心血管病学进展,2020,41(3):328-32.
- [13] 韩李周,郑红,薛东鹰,等.以肺部受累为主要表现的抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎患者的临床特征分析[J].河南医学研究,2021,30(2):220-4.
- [14] 治怡,格日力,乌仁塔娜.血小板与中性粒细胞相互作用在血管病变中的研究进展[J].中国病理生理杂志,2022,38(8):1526-32.
- [15] 马腾,严激.扩张型心肌病合并肺动脉高压患者血清N末端B型利钠肽原水平、红细胞分布宽度及中性粒细胞/淋巴细胞比值的特征[Z].第一届“儒道心学”国际心血管病学会议论文集.合肥.2019:21-2.
- [16] 杨莹莹.中性粒细胞/淋巴细胞比值、尿酸与动脉型肺动脉高压的病情和预后研究[D].郑州大学,2023.
- [17] 张鹏,齐保龙,孙耕耘.中性粒细胞/淋巴细胞比值、红细胞分布宽度与慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压相关性分析[J].临床肺科杂志,2019,24(4):650-4.
- [18] 治怡,乌仁塔娜,吴金春,等.中性粒细胞在肺动脉高压发病中作用的研究进展[J].中国病理生理杂志,2022,38(10):1907-12.
- [19] 乐君,郭乃亮,张晟.中性粒细胞与淋巴细胞比值与原发性干燥综合征合并肺动脉高压的相关性分析[J].河南医学研究,2023,32(5):847-51.
- [20] 杨莹莹,郑璐,杨海波,等.中性粒细胞与淋巴细胞比值对动脉性肺动脉高压的预后价值[J].中国现代医生,2023,61(22):68-72.

