

左心疾病相关性肺高压患者血清 sCD137 水平及临床意义*

马金玉¹ 陈蕊¹ 王伦平¹ 刘培晶¹ 严金川¹ 梁仪¹

[摘要] 目的:检测左心疾病相关性肺高压(PH-LHD)患者血清可溶性 CD137(sCD137)的水平并探讨其临床意义。方法:收集 76 例左心疾病(LHD)患者的临床资料,以肺动脉收缩压(PASP)≥40 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)作为肺高压(PH)的诊断依据,其中单纯 LHD 患者 40 例(LHD 组),LHD 合并 PH 患者 36 例(PH-LHD 组),对照组为 30 例体检健康的成年人。血清 sCD137 水平采用 ELISA 法检测。结果:PH-LHD 组血清 sCD137 水平高于 LHD 组和对照组,3 组的血清 sCD137 水平分别为 9.27(7.01,13.71) pg/ml、6.68(4.26,8.26) pg/ml、2.52(1.22,3.22) pg/ml,组间比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。相关性分析显示 PH-LHD 组血清 sCD137 水平与血肌酐、血浆 B 型尿钠肽(BNP)、左房内径(LAD)、左室舒张末期内径(LVEDD)、左室收缩末期内径(LVESD)及 PASP 正相关,与左室射血分数(LVEF)呈负相关。Logistic 回归分析显示,sCD137 为 PH-LHD 的独立影响因素之一($P<0.05$)。sCD137 预测 PH-LHD 的受试者工作特征曲线下面积(AUC)为 0.722(95%CI:0.607~0.837, $P=0.001$),最佳阈值为>8.22 pg/ml,敏感性为 0.611,特异性为 0.750,当联合 BNP 及三酰甘油/高密度脂蛋白胆固醇(TG/HDL-C)后预测 PH-LHD 的 AUC 为 0.910(95%CI:0.841~0.980, $P<0.001$),最佳阈值为>0.53,敏感性为 0.778,特异性为 0.950。结论:PH-LHD 患者血清 sCD137 水平较 LHD 患者升高,提示 sCD137 可能参与 PH-LHD 的发生发展。血清 sCD137 对 LHD 患者发生 PH-LHD 有一定预测价值,联合 BNP 及 TG/HDL-C 对 PH-LHD 的预测效果更佳。

[关键词] 可溶性 CD137;左心疾病;肺高压

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2020.06.014

[中图分类号] R543.2 **[文献标志码]** A

Levels and clinical implication of serum soluble CD137 in patients with pulmonary hypertension due to left heart disease

MA Jinyu CHEN Rui WANG Lunping LIU Peijing YAN Jinchuan LIANG Yi

(Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang, Jiangsu, 212001, China)

Corresponding author: LIU Peijing, E-mail: jdfylpj@sina.com

Abstract Objective: The aim of the present study was to investigate the levels of serum soluble CD137 (sCD137) in patients with pulmonary hypertension due to left heart disease (PH-LHD) and explore its clinical significance. **Method:** The clinical data of 76 patients with LHD were collected, and PH was defined by pulmonary artery systolic pressure (PASP) ≥ 40 mmHg, including 40 patients with LHD (LHD group) and 36 patients with PH-LHD (PH-LHD group), 30 healthy adults served as control group. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to determine the levels of sCD137 in serum. **Result:** The levels of serum sCD137 in PH-LHD group was higher than that in LHD group and healthy control group. Serum sCD137 in three groups were 9.27 (7.01, 13.71) pg/ml, 6.68 (4.26, 8.26) pg/ml and 2.52 (1.22, 3.22) pg/ml, in respectively. The differences were statistically significant ($P<0.05$). Serum sCD137 levels were positively correlated with serum creatinine, brain natriuretic peptide, left atrial diameter, left ventricular end-diastolic diameter, left ventricular end-systolic diameter, and PASP, and negatively correlated with left ventricular ejection fraction. Logistic regression analysis showed that sCD137 was one of the independent influencing factors of PH-LHD ($P<0.05$). Receiver operating characteristic curves showed that the area under the curve (AUC) of sCD137 was 0.722 (95% CI: 0.607-0.837, $P=0.001$) in the prediction of PH-LHD, the cut-off value was >8.22 pg/ml, with the sensitivity at 0.611, specificity at 0.750. When combined with BNP and TG/HDL-C, the AUC of predicting PH-LHD was 0.910 (95% CI: 0.841-

* 基金项目:国家自然科学基金(No:81970379);江苏省自然科学基金(No:BK20181227);镇江市社会发展项目(No:SH2018043)

¹ 江苏大学附属医院心血管内科(江苏镇江,212001)
通信作者:刘培晶, E-mail: jdfylpj@sina.com

0.980, $P < 0.001$), the cut-off value was > 0.53 , with the sensitivity at 0.778, specificity at 0.950. **Conclusion:** The serum sCD137 levels in patients with PH-LHD was higher than that in patients with LHD, suggesting that sCD137 may participate in the occurrence and development of PH-LHD. A certain value was showed in sCD137 of predicting the occurrence of PH-LHD in LHD patients which was better when combined with BNP and TG/HDL-C.

Key words soluble CD137; left heart disease; pulmonary hypertension

肺高压(pulmonary hypertension, PH)是指静息状态下经右心导管测得的平均肺动脉压(mean pulmonary arterial pressure, mPAP) ≥ 25 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)的一种病理生理状态,是一类由于肺血管阻力进行性增加导致肺动脉循环受限,最终发生右心衰竭的综合征。左心疾病相关性肺高压(pulmonary hypertension due to left heart disease, PH-LHD)是5大类PH中最常见的类型,病理生理机制是左室充盈压增高,将压力逆传至左房、肺静脉,导致肺动脉压力被动性升高。PH发病机制复杂,细胞因子及炎症反应在PH的发生发展中起重要作用。CD137分子作为肿瘤坏死因子(TNF)受体超家族成员,有膜结合型CD137和可溶性CD137(solubleCD137, sCD137)2种形式,在多种疾病如肿瘤、固有免疫、炎症过程中起着重要作用。有体外研究发现,低氧或炎症因子TNF- α 刺激能诱导肺血管内皮细胞(PAEC)CD137表达增多^[1-2]。我们前期研究发现激活的CD137信号能够促进PAEC的增殖^[2],而sCD137在PH患者中的表达情况却鲜有报道,本研究旨在探讨sCD137在PH-LHD患者中的表达情况及临床意义。

1 对象与方法

1.1 对象

选取2018年9月—2019年10月在我院心内科住院的左心疾病(left heart disease, LHD)患者共76例,所有患者入院1周内均行超声心动图检测肺动脉收缩压(pulmonary artery systolic pressure, PASP)。根据2009年美国心脏协会肺动脉高压专家共识,以PASP ≥ 40 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)作为诊断PH的依据^[3],其中单纯LHD患者40例(LHD组),LHD合并PH患者36例(PH-LHD组),另外选择体检健康的成年人30例作为对照组。所有纳入患者均排除慢性呼吸系统疾病、免疫结缔组织性疾病、脑卒中、急性或慢性炎症性疾病、肝脏或肾脏疾病、恶性肿瘤、重大手术史及排除LHD以外的其他PH病因疾病。本研究经江苏大学附属医院伦理委员会审查通过。

1.2 资料收集、生化指标及心脏超声参数测定

收集研究对象的一般资料,包括年龄、性别、BMI、心率、纽约心脏协会(NYHA)心功能分级、高血压、糖尿病、吸烟史等基本临床资料,并采用血液生化分析仪获取其空腹静脉血血清白蛋白(Alb)、

肌酐(Scr)、三酰甘油(TG)、胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)及血浆B型尿钠肽(BNP)水平。对2组患者进行超声心动图检查,检测左房内径(LAD)、左室舒张末期内径(LVEDD)、左室收缩末期内径(LVESD)、左室射血分数(LVEF)和PASP等。

1.3 血清sCD137浓度测定

所有研究对象入院后于肘静脉处抽取空腹静脉血5 ml,离心取适量血清,分装后于-80℃保存,采用杭州联科生物技术股份有限公司提供的试剂盒,严格按照其使用说明,采用酶联免疫吸附试验(ELISA法)测定血清标本中sCD137的水平。

1.4 统计学处理

使用SPSS 23.0统计软件,正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间均数比较采用ANOVA方差分析,进一步两两比较采用LSD-*t*检验;非正态分布计量资料以M(P25, P75)表示,多组间比较采用Kruskal-Wallis H检验,两组间比较采用非参数Mann-Whitney U检验;计数资料用例数和%表示,比较采用卡方检验或Fisher精确检验;相关性分析采用Spearman相关分析。PH-LHD独立影响因素的筛选采用二元Logistic回归分析,用受试者工作特征(ROC)曲线分析sCD137水平及其他相关因素对PH-LHD的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组研究对象一般临床资料比较

与LHD组比较,PH-LHD组NYHA心功能分级Ⅲ级、Ⅳ级所占比例增高($P < 0.05$),心率增快($P < 0.05$);3组年龄、性别、BMI、吸烟史、糖尿病、高血压病史等临床资料比较差异无统计学意义。见表1。

2.2 3组研究对象生化指标及心脏超声比较

与LHD组比较,PH-LHD组的Scr、BNP、LAD、LVEDD、LVESD增加,TG、TG/HDL及LVEF降低($P < 0.05$)。PH-LHD组的sCD137水平明显高于LHD组和对照组,且组间比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 血清sCD137浓度与各指标的相关性

相关分析显示,血清sCD137水平与年龄、Scr、BNP、LAD、LVEDD、LVESD、PASP呈正相关($P < 0.05$),其中与LVESD的相关性最高($r = 0.556$, $P < 0.001$),与LVEF呈负相关($r = -0.444$, $P <$

表 1 3 组研究对象一般临床资料比较
 Table 1 Comparison of clinical data among three groups

项目	对照组(30 例)	LHD 组(40 例)	PH-LHD 组(36 例)	检验值	P 值
左心疾病				—	—
冠心病	—	32(80.00)	21(58.33)		
高血压	—	5(12.50)	3(8.33)		
扩张型心肌病	—	2(5.00)	8(22.22)		
瓣膜性心脏病	—	1(2.50)	3(8.33)		
酒精性心肌病	—	—	1(2.78)		
年龄/岁	57.93±2.57	58.68±1.37	63.44±1.92	2.414	0.095
男/女/例	13/17	23/17	19/17	1.395	0.498
BMI/(kg·m ⁻²)	22.76±0.38	24.58±0.47 ¹⁾	24.22±0.74	2.712	0.071
心率/(次·min ⁻¹)	76.97±1.11	71.33±1.74	80.56±3.09 ²⁾	4.768	0.010
吸烟史	8(26.67)	10(25.00)	7(19.44)	0.545	0.761
糖尿病	—	11(27.50)	10(27.78)	0.001	0.978
高血压	—	—	—	3.581	0.310
1 级	—	1(2.50)	2(5.56)	—	—
2 级	—	11(27.50)	4(11.11)	—	—
3 级	—	18(45.00)	18(50.00)	—	—
NYHA 心功能分级		17.107	0.001		
I 级	—	17(47.22)	5(12.50)	—	—
II 级	—	18(50.00)	11(27.50)	—	—
III 级	—	4(11.11)	15(37.50)	—	—
IV 级	—	1(2.78)	5(12.50)	—	—

注:与对照组比较,¹⁾ P<0.05;与 LHD 组比较,²⁾ P<0.05。

表 2 3 组研究对象生化指标及心脏超声指标比较
 Table 2 Comparison of biochemical and echocardiography indexes

项目	对照组(30 例)	LHD 组(40 例)	PH-LHD 组(36 例)	检验值	P 值
生化指标					
Alb/(g·L ⁻¹)	47.52±0.71	38.50±0.42 ²⁾	36.90±0.73 ²⁾	77.922	<0.001
Scr/(μmol·L ⁻¹)	53.05(46.65,65.28)	68.75(60.70,77.80) ¹⁾	83.20(67.88,108.15) ²⁾³⁾	31.799	<0.001
TG/(mmol·L ⁻¹)	1.19(0.95,1.82)	1.40(1.07,1.83)	1.17(0.89,1.55) ³⁾	6.160	0.046
TC/(mmol·L ⁻¹)	4.61±0.25	4.25±0.19	4.13±0.26	1.053	0.353
HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	1.38±0.07	0.99±0.04 ²⁾	1.08±0.06 ¹⁾	12.100	<0.001
LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	2.86(2.40,3.56)	2.27(1.86,2.78) ¹⁾	2.18(1.88,2.66) ¹⁾	13.267	0.001
TG/HDL-C	0.96(0.57,1.25)	1.48(1.00,2.09) ¹⁾	1.14(0.75,1.61) ³⁾	10.507	0.005
sCD137/(pg·ml ⁻¹)	2.52(1.22,3.22)	6.68(4.26,8.26) ²⁾	9.27(7.01,13.71) ²⁾³⁾	49.646	<0.001
BNP/(pg·ml ⁻¹)	—	54.50(26.88,87.35)	547.00(138.50,1180.00) ⁴⁾	194.000	<0.001
心脏超声指标					
LAD/mm	—	37.00(34.75,40.25)	46.50(40.75,52.00) ⁴⁾	247.500	<0.001
LVEDD/mm	—	47.00(43.00,50.25)	52.50(45.75,61.50) ³⁾	430.000	0.003
LVESD/mm	—	28.50(26.75,31.00)	37.00(29.75,51.25) ⁴⁾	295.000	<0.001
LVEF/%	—	69.00(65.00,71.00)	52.00(36.75,63.25) ⁴⁾	260.500	<0.001
PASP/mmHg	—	27.00(24.75,31.00)	50.00(43.50,57.75) ⁴⁾	0.000	<0.001

注:与对照组比较,¹⁾ P<0.05,²⁾ P<0.01;与 LHD 组比较,³⁾ P<0.05,⁴⁾ P<0.01。

0.001)。见表 3。

2.4 二分类 Logistic 回归分析 PH-LHD 的独立影响因素

以各指标为自变量,以 PASP 是否≥40 mmHg 为因变量,进行二分类单因素 Logistic 回归分析,发现年龄、心率、Scr、TG/HDL-C、BNP、sCD137、LAD、LVEDD、LVESD、LVEF 可作为 PH-LHD

发生的影响因子(P<0.05)。经共线性诊断发现 LVEDD、LVESD、LVEF 存在严重的多重共线性,删去上述 3 个指标,将其余单因素 Logistic 回归分析筛选出有统计学意义的指标作为自变量,以 PASP 是否≥40 mmHg 为因变量进行多因素 Logistic 回归分析,发现 TG/HDL-C 降低、sCD137 升高、BNP 升高可作为 PH-LHD 发生的独立影响因

子($P < 0.05$),见表 4;并计算上述 3 指标联合的预测概率,见表 5。

表 3 血清 sCD137 水平与临床资料相关性
Table 3 Correlation analysis of serum sCD137 levels with clinical data

项目	r 值	P 值
年龄	0.321	0.005
BMI	-0.012	0.918
心率	0.176	0.129
生化指标		
Alb	0.022	0.853
Scr	0.299	0.009
TG	-0.187	0.105
TC	0.023	0.846
HDL-C	0.049	0.677
LDL-C	0.095	0.417
TG/HDL-C	-0.182	0.115
BNP	0.318	0.005
心脏超声指标		
LAD	0.347	0.002
LVEDD	0.511	<0.001
LVESD	0.556	<0.001
LVEF	-0.444	<0.001
PASP	0.549	<0.001

2.5 ROC 曲线分析

对 TG/HDL-C、BNP、sCD137 水平以及三者联合预测概率进行 ROC 曲线分析,其中 sCD137 对 PH-LHD 的预测价值:曲线下面积(AUC) = 0.722,95%CI:0.607~0.837($P = 0.001$),最佳阈值为 > 8.22 pg/ml,敏感性为 0.611,特异性为 0.750。三者联合对 PH-LHD 的预测价值:AUC = 0.910,95%CI:0.841~0.980($P < 0.001$),最佳阈值为 > 0.53 ,敏感性为 0.778,特异性为 0.950。经 Z 检验验证,三者联合与 sCD137 单独预测 PH-LHD 的 AUC 比较差异有统计学意义($Z = 11.60$, $P < 0.001$)。见表 6、图 1。

3 讨论

PH 发病机制复杂,包含了血管收缩、血管重塑、血栓形成等多个病理过程,最终导致肺血管阻力升高。PH-LHD 是 PH 中最常见的一类,其定义是一种毛细血管后性的 PH,右心导管检测 mPAP ≥ 25 mmHg 且肺动脉楔压(PAWP) < 15 mmHg。我国 LHD 患者中高血压及冠心病占有较大比例,65%~80%的慢性心力衰竭患者并发 PH^[4],而 PH 的发生是导致临床上 LHD 治疗困难的重要原因。因此,寻找 LHD-PH 治疗的新靶标是临床亟待解决的问题。

表 4 血清 sCD137 水平与临床数据的 Logistic 回归分析

Table 4 Logistic regression analysis of serum sCD137 levels and clinical data

变量	单因素分析		多因素分析	
	OR(95%CI)	P 值	OR(95%CI)	P 值
年龄	1.050(1.000~1.102)	0.049	0.993(0.902~1.092)	0.880
BMI	1.045(1.008~1.082)	0.016	0.974(0.911~1.041)	0.431
心率	1.046(1.017~1.076)	0.002	1.009(0.968~1.052)	0.667
TG/HDL-C	0.562(0.323~0.979)	0.042	0.136(0.025~0.739)	0.021
BNP	1.006(1.002~1.009)	0.002	1.006(1.000~1.012)	0.036
sCD137	1.166(1.046~1.300)	0.005	1.142(1.005~1.298)	0.042
LAD	1.221(1.108~1.345)	<0.001	1.173(0.983~1.399)	0.077
LVEDD	1.119(1.042~1.202)	0.002	—	—
LVESD	1.155(1.061~1.258)	0.001	—	—
LVEF	0.896(0.848~0.948)	<0.001	—	—

表 5 Logistic 回归模型

Table 5 Logistic regression model

变量	B 值	S. E.	Wald 值	OR(95%CI)	P 值
TG/HDL-C	-1.266	0.602	4.428	0.282(0.087~0.917)	0.035
BNP	0.007	0.002	11.703	1.007(1.003~1.011)	0.001
sCD137	0.109	0.062	3.135	1.115(0.988~1.258)	0.077
常量	-0.879	0.927	0.899	—	0.343

$$\text{预测概率} = \frac{1}{1 + e^{-(-0.879 - 1.266 * [\text{TG}/(\text{HDL-C})] + 0.007 * [\text{BNP}] + 0.109 * [\text{sCD137}])}}$$

表 6 受试者工作特征曲线分析
 Table 6 Analysis of receiver operating characteristic curve

指标	AUC(95% CI)	P 值	阈值	敏感性(95% CI)	特异性(95% CI)	Youden 指数
TG/HDL-C	0.644(0.519~0.769)	0.031	<1.20	0.583(0.408~0.745)	0.700(0.535~0.834)	0.283
BNP/(pg·ml ⁻¹)	0.865(0.782~0.948)	<0.001	>116.50	0.778(0.609~0.899)	0.850(0.702~0.943)	0.628
sCD137/(pg·ml ⁻¹)	0.722(0.607~0.837)	0.001	>8.22	0.611(0.435~0.769)	0.750(0.589~0.873)	0.361
TG/HDL-C、BNP 和 sCD137	0.910(0.841~0.980)	<0.001	>0.53	0.778(0.609~0.899)	0.950(0.831~0.993)	0.728

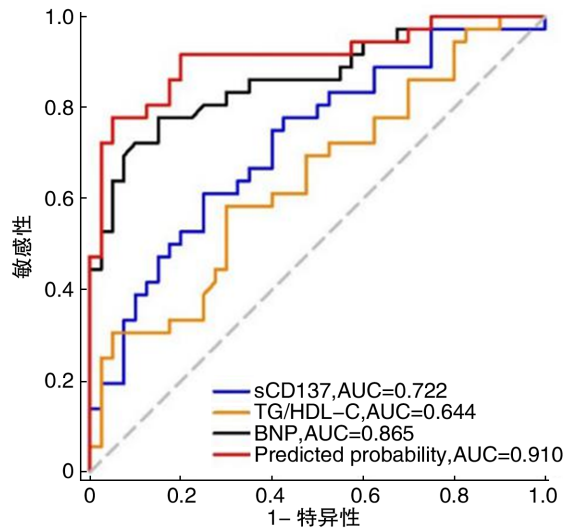


图 1 sCD137、TG/HDL-C、BNP 水平及三者联合对 PH-LHD 预测价值的 ROC 曲线分析图

Figure 1 ROC curve analysis of sCD137, TG/HDL-C, BNP and combination of the three factors to predict PH-LHD

免疫炎症反应在肺血管重构中起着重要作用,研究表明 PH 患者循环中的细胞因子明显高于正常人,IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等炎性因子可能是 PH 肺血管重塑初始过程中的重要组成部分^[5]。共刺激分子 CD137(4-1BB, TNFRSF9)是一种 28 kDa 的跨膜蛋白,是激活 T 细胞的关键第 2 信号,sCD137 是 CD137 的可溶性形式,一般认为是膜结合型(mCD137)的脱落产物。我们的前期研究表明 CD137-CD137L 通路在 PH 及动脉粥样硬化中起着重要作用,CD137-CD137L 信号通路通过活化 T 细胞核因子 c1 调节血管平滑肌细胞(VSMC)表型转化及新生内膜形成^[6],并通过氧糖酵解途径促进小鼠肺动脉内皮细胞增殖^[2],有氧糖酵解亦影响肺动脉平滑肌细胞(PASMC)表型转化^[7],上述过程均参与 PH 的形成。本研究发现,对照组、LHD 组、PH-LHD 组的 sCD137 水平依次升高(P<0.05),提示 CD137 信号通路可能参与 PH-LHD 的发生发展,可能是治疗 PH-LHD 的新靶标。

右心导管检查是诊断 PH 的金标准,因其为创伤性检查,故临床工作中并未广泛使用。目前推荐超声心动图作为 PH 的常规无创筛查技术,主要是

根据三尖瓣反流峰值速率估测 PASP 来判定是否存在 PH。PH-LHD 分为 2 类,孤立的毛细血管后性 PH(isolated post-capillary PH, Ipc-PH)和毛细血管前后混合性 PH(combined pre- and post-capillary PH, Cpc-PH)^[8]。前者占主要部分,单纯地由于 LHD,例如高血压、缺血性心肌病、扩张型心肌病等逐渐进展至终末期心力衰竭的过程中,左室及左房压力被动逆向传递引起肺循环压力增高导致,这一类 PH 的心脏结构功能改变可由超声心动图检查发现。本研究结果显示,PH-LHD 组 LAD、LVEDD、LVESD 明显高于 LHD 组,LVEF 较 LHD 组显著降低,表明 PH-LHD 中心室重构和左心功能受损广泛存在。sCD137 的水平与 LAD、LVEDD、LVESD、PASP 呈正相关,与 LVEF 呈负相关,提示其水平或许能反映 PH-LHD 心室重构和左心功能情况。同时 sCD137 水平升高是 PH-LHD 的独立危险因素之一,对 PH-LHD 有一定预测价值(AUC=0.722,95% CI:0.607~0.837),最佳阈值为 sCD137>8.22 pg/ml,预测 PH-LHD 的敏感性为 0.611,特异性为 0.750,联合 BNP 及 TG/HDL-C 后对 PH-LHD 的预测价值更显著(AUC=0.910,95% CI:0.841~0.980),最佳阈值为>0.53,敏感性为 0.778,特异性为 0.950,表明三者联合较 sCD137 单独预测 PH-LHD 的准确性较高,有助于 PH 的早期发现和治疗。

Amdani 等^[9]研究发现,PH 患者中高水平的 BNP 与右室压力负荷过重相关,提示 PH 持续恶化。2015 年欧洲肺动脉高压指南推荐把 BNP>300 ng/L 作为评估 PH 预后的高危因子^[10]。BNP 作为预测 PH 的发病率和病死率的重要指标,在 PH-LHD 患者合并有心力衰竭时持续升高则提示长期预后不良。本研究发现 PH-LHD 组患者血浆 BNP 水平显著高于单纯 LHD 组患者,是 PH-LHD 发生的独立危险因素之一,其水平与 NYHA 心功能分级、PASP、sCD137 存在正相关关系,单独预测 PH-LHD 时的 AUC 为 0.865,对判断 PH-LHD 的发生、维持及预后有重要意义。

有研究表明氧化脂质广泛参与 PH 的炎症反应及血管重塑^[11],动物实验显示 HDL 拟肽 4F 可以降低氧化脂质水平及改善 PH^[12],一项针对原发性高血压患者的研究发现 HDL-C 水平越低则无症

状心肌缺血发生率越高^[13]。Jonas 等^[14]研究表明特发性肺动脉高压 (idiopathic pulmonary arterial hypertension, IPAH) 患者血清 HDL-C 水平较健康对照组显著降低且与疾病的严重程度呈负相关,与高 HDL-C 组相比,低 HDL-C 组 IPAH 患者全因死亡率明显更高。研究发现 HDL-C 可通过抑制胞内 Ca^{2+} 功能异常诱导的微血管内皮凋亡,活化内皮一氧化氮合酶 (eNOS),防止内皮祖细胞衰老等机制保护血管内皮^[15]。本研究发现,与对照组相比,PH-LHD 组患者 HDL-C 水平亦明显降低,这可能会导致 PH 患者血管内皮功能障碍,进而加重肺血管重构。此外本研究显示 PH-LHD 组 TG 水平明显低于 LHD 组,这可能与前组病例中心力衰竭患者居多,机体消化、吸收功能下降,表现为 TG 水平降低,类似于心血管疾病发展至终末期的“恶液质”状态,后组多为冠心病患者,存在明显的脂质代谢紊乱有关。结合 Logistic 分析显示 TG/HDL-C 降低是 LHD 发生 PH-LHD 的独立危险因素,我们推测维持正常的脂质代谢可能对血管内皮有一定保护作用,能够延缓 PH-LHD 进展,改善临床预后。

本研究仍存在一些局限性。首先,入选患者病例数相对较少,不能代表所有 PH-LHD 患者,存在抽样误差;其次,患者 LHD 的不同类型以及 LHD 和 PH 发展的不同阶段对 sCD137 表达水平可能会产生影响;另外,由于本研究采用超声心动图结果作为 PH 的诊断标准,未采用右心导管进行确诊,因此上述指标对 PH-LHD 的诊断效力是相对超声心动图的诊断效力而言,与临床实际结果仍有一定出入。

综上所述,本研究表明,PH-LHD 患者外周血中 sCD137 水平升高,并且与 PASP 等超声心动图参数密切相关,血清 sCD137 水平可能是评估 PH-LHD 发生风险的一个预测指标,其在 PH-LHD 中的作用机制有待进一步深入研究。

参考文献

- [1] Labiano S, Palazón A, Bolaños E, et al. Hypoxia-induced soluble CD137 in malignant cells blocks CD137L-costimulation as an immune escape mechanism[J]. *Oncoimmunology*, 2016, 5(1): e1062967.
- [2] 蒋美萍,陈蕊,刘培晶,等. CD137 信号通过有氧糖酵解途径促进小鼠肺动脉内皮细胞增殖[J]. *中国病理生理杂志*, 2019, 35(6): 968-974.
- [3] McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(17): 1573-1619.
- [4] Rosenkranz S, Gibbs JS, Wachter R, et al. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(12): 942-954.
- [5] 王雪芳,谢萍. 肺动脉高压与免疫炎症[J]. *临床心血管病杂志*, 2019, 35(5): 12-16.
- [6] Zhong W, Li B, Yang P, et al. CD137-CD137L interaction modulates neointima formation and the phenotype transformation of vascular smooth muscle cells via NFATc1 signaling[J]. *Mol Cell Biochem*, 2018, 439(1-2): 65-74.
- [7] 卢毅,陈蕊,马金玉,等. PDGF-BB 通过 SIRT3 影响糖酵解途径调控肺动脉平滑肌细胞的表型转化[J]. *中华心血管病杂志*, 2019, 47(12): 993-999.
- [8] Vachiéry JL, Adir Y, Barberà JA, et al. Pulmonary hypertension due to left heart diseases[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(25 Suppl): D100-108.
- [9] Amdani SM, Mian MUM, Thomas RL, et al. NT-pro BNP-A marker for worsening respiratory status and mortality in infants and young children with pulmonary hypertension[J]. *Congenit Heart Dis*, 2018, 13(4): 499-505.
- [10] Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) [J]. *Eur Respir J*, 2015, 46(4): 903-975.
- [11] Sharma S, Ruffenach G, Umar S, et al. Role of oxidized lipids in pulmonary arterial hypertension [J]. *Pulm Circ*, 2016, 6(3): 261-273.
- [12] Sharma S, Umar S, Potus F, et al. Apolipoprotein A-I mimetic peptide 4F rescues pulmonary hypertension by inducing microRNA-193-3p [J]. *Circulation*, 2014, 130(9): 776-785.
- [13] 钟节雄,樊红,杨宏华. 原发性高血压患者 HDL-C 与靶器官损害的相关性分析[J]. *临床心血管病杂志*, 2016, 32(9): 890-893.
- [14] Jonas K, Waligóra M, Magoń W, et al. Prognostic role of traditional cardiovascular risk factors in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension [J]. *Arch Med Sci*, 2019, 15(6): 1397-1406.
- [15] Jackson AO, Meng J, Tang H, et al. High-density lipoprotein-mediated cardioprotection in heart failure [J]. *Heart Fail Rev*, 2020. [Epub ahead of print].

(收稿日期:2020-01-18; 修回日期:2020-04-02)