

NLR、RDW、CRP、NT-proBNP的动态监测对于COPD-PH的应用价值研究

杨希先, 程兆忠*

青岛大学附属医院呼吸与危重症医学科, 山东 青岛

收稿日期: 2021年11月27日; 录用日期: 2021年12月17日; 发布日期: 2021年12月29日

摘要

目的: 通过动态监测慢性阻塞性肺疾病(慢阻肺, COPD)合并肺动脉高压(PH)患者的中性粒细胞/淋巴细胞的比值(NLR)、红细胞体积分布宽度(RDW)、C反应蛋白(CRP)及氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)的变化, 探讨其在慢阻肺合并肺动脉高压(COPD-PH)中的应用价值。方法: 回顾性分析自2018年1月1日至2020年6月30日在青岛大学附属医院住院的COPD患者的临床资料, 通过入院后24小时内行心脏超声检查估测肺动脉收缩压(PASP), 选取105例COPD-PH患者(心超检查结果示PASP \geq 35 mmHg), 根据PASP结果将患者分为轻度PH组(A组, 30例, 35 mmHg \leq PASP < 50 mmHg), 中度PH组(B组, 37例, 50 mmHg \leq PASP < 70 mmHg), 重度PH组(C组, 38例, PASP \geq 70 mmHg), 分别于入院第1 d、入院第3 d、入院第6 d、出院前1 d抽取清晨空腹静脉血, 检测NLR、RDW、CRP、NT-proBNP在治疗前后的差异, 观察其对COPD-PH的影响。结果: B、C两组NLR、RDW、CRP、NT-proBNP入院第1 d数值均高于A组, 各组入院第3 d、第6 d、出院前1 d数值与入院第1 d对比绝大部分各项指标明显降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 但C组NLR数值入院第3 d与入院第1 d对比差异无统计学意义, 而入院第6 d、出院前1 d数值与入院第1 d对比差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论: NLR、RDW、CRP、NT-proBNP具有检测快捷、简便的特点, 并随着COPD-PH患者的PASP升高呈上升趋势, 治疗过程中均显著下降, 可作为治疗效果及预后评价指标。

关键词

慢性阻塞性肺疾病, 肺动脉高压, 动态监测

Research on the Application Value of Dynamic Monitoring of NLR, RDW, CRP, NT-proBNP for COPD-PH

Xixian Yang, Zhaozhong Cheng*

*通讯作者 Email: 13791928866@163.com

文章引用: 杨希先, 程兆忠. NLR、RDW、CRP、NT-proBNP 的动态监测对于 COPD-PH 的应用价值研究[J]. 临床医学进展, 2021, 11(12): 6086-6092. DOI: 10.12677/acm.2021.1112902

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Nov. 27th, 2021; accepted: Dec. 17th, 2021; published: Dec. 29th, 2021

Abstract

Objective: To dynamically monitor the neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), red blood cell volume distribution width (RDW), and C-reactive protein (CRP), and N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients suffer from chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with pulmonary hypertension (PH), and to explore its application value in COPD with pulmonary hypertension (COPD-PH). **Methods:** A retrospective analysis of the clinical data of COPD patients hospitalized in Qingdao University Affiliated Hospital from January 1, 2018 to June 30, 2020, was performed to estimate the pulmonary artery systolic pressure (PASP) through cardiac ultrasound within 24 hours after admission. 105 COPD-PH patients were selected (PASP \geq 35 mmHg). According to PASP results, the patients were divided into mild PH group (group A, 30 cases, 35 mmHg \leq PASP < 50 mmHg), moderate PH group (group B, 37 cases, 50 mmHg \leq PASP < 70 mmHg), severe PH group (group C, 38 cases, PASP \geq 70 mmHg). Early morning fasting venous blood was drawn on the first day of admission, the third day of admission, the sixth day of admission, and the 1 day before discharge to detect the difference of NLR, RDW, CRP, and NT-proBNP before and after treatment, and observe its effect on COPD-PH. **Results:** The values of NLR, RDW, CRP, and NT-proBNP on the first day of admission in groups B and C were higher than those in group A. The values on the 3 day of admission, 6 day of admission, and 1 day before discharge of each group were significantly lower than those on the first day of admission, the difference was statistically significant ($P < 0.05$), but there was no significant difference between the NLR values of group C on the 3rd day of admission and the 1st day of admission, and the values on the 6th day of admission and 1d before discharge were compared to the first day of admission, the contrast difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** NLR, RDW, CRP, NT-proBNP have the characteristics of quick and easy detection, and with the increase of PASP in COPD-PH patients, they tend to rise, and they all decrease significantly during the treatment process. They can be used as evaluation indicators for treatment effects and prognosis.

Keywords

Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Pulmonary Hypertension, Dynamic Monitoring

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

慢性阻塞性肺疾病(COPD, 慢阻肺)是一种严重危害人类健康的慢性气道疾病,其特征是持续存在的气流受限和相应的呼吸系统症状,其严重的合并症可影响疾病的表现,增加病死率[1]。中国成人肺部健康研究调查显示,20岁及以上成人COPD患病率为8.6%,40岁以上人群COPD患病率高达13.7% [2]。随着COPD病程的进展,患者可出现肺动脉压力的升高,最终可进展为肺心病。在此过程中,一些血液、体液的相关指标如中性粒细胞与淋巴细胞的比值(NLR)、红细胞体积分布宽度(RDW)、C反应蛋白(CRP)及氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)也会随之变化,为探讨这些因素的动态变化在慢阻肺合并肺动脉高压

(COPD-PH)中的临床应用价值, 特研究如下:

2. 资料与方法

2.1. 研究对象

选取自 2018 年 1 月 1 日至 2020 年 6 月 30 日在青岛大学附属医院住院的 COPD 患者的临床资料, 通过入院后 24 小时内心脏超声检查结果, 选取 105 例 COPD-PH 患者(心超检查结果示 $PASP \geq 35$ mmHg), 记录患者一般资料, 包括年龄、性别、身高、体重、有无吸烟史、既往史等, 并利用医院 his 系统回顾性收集相关临床资料。纳入标准为: ① 所选患者均符合中华医学会呼吸病学分会制定的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021 年修订版)》的诊断依据; ② 治疗原则均包括: 密切监护生命体征, 监测氧饱和度, 间歇检测动脉血气分析并根据指征进行机械通气呼吸支持治疗; 联合使用短效 β_2 受体激动剂(SABA)和短效抗胆碱能药物(SAMA); 雾化吸入或口服糖皮质激素, 针对性应用抗菌治疗, 动态监测液体、电解质和酸碱平衡, 评估和处理合并症, 优化治疗; ③ 出院标准均为: 病情明显改善, 评估临床表现和实验室指标稳定, 撤停抗菌药物、激素。排除标准为: ① 排除既往有特发性 PH、左心衰竭、肺纤维化、结缔组织疾病、肺栓塞、活动性肺结核等其他心脏及肺部疾病患者; 排除存在免疫抑制如: 合并恶性肿瘤、AIDS 及长期服用糖皮质激素患者; ② 排除临床所研究资料缺失患者。该试验获得医院伦理委员会批准。

2.2. 研究方法

2.2.1. PASP 测定方法

由高年资超声科医师通过同一型号彩色多普勒超声仪进行心脏超声检查, 根据 2015 年 ESC/ERS 肺动脉高压诊治指南, 利用超声心动图三尖瓣反流压差法计算 PASP, 肺动脉高压(PH)的诊断标准为 $PASP \geq 35$ mmHg, 根据 PASP 结果将患者分为轻度 PH 组(A 组, 30 例): $35 \text{ mmHg} \leq PASP < 50 \text{ mmHg}$, 中度 PH 组(B 组, 37 例): $50 \text{ mmHg} \leq PASP < 70 \text{ mmHg}$, 重度 PH 组(C 组, 38 例): $PASP \geq 70 \text{ mmHg}$ 。

2.2.2. 相关临床指标测定方法

所有患者入院前均签署检查知情同意书, 并分别于入院第 1 d、入院第 3 d、入院第 6 d、出院前 1 d 抽取清晨空腹静脉血, 2 h 内送检, 记录中性粒细胞/淋巴细胞的比值(NLR)、红细胞体积分布宽度(RDW)数值及百分比、C 反应蛋白(CRP)数值、氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)数值。其中中性粒细胞绝对值(NEUT)、淋巴细胞绝对值(LY)、RDW 基于流式细胞学法测试; CRP 基于散射比浊法使用希森美康流水线、超敏 C 反应蛋白检测仪测试; NT-proBNP 基于免疫比浊法采用德国 Koche Diagnostics GmH 生产的氨基脑钠肽前体检测试剂盒, 罗氏全自动电化学发光免疫分析仪检测。

2.3. 统计学处理

应用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析。定量资料正态分布的用 $\bar{X} \pm S$ 表示, 组间比较采用 t 检验; 非正态分布的则以 $M(QR)$ 表示, 组间比较采用秩和检验; 定性资料组间比较采用 χ^2 检验; 三组或以上组间比较采用单因素方差分析, 若总体比较有差异, 方差齐时采用 LSD 进一步两两比较, 方差不齐进行 Welch 校正后采用 Dunnett T3 进行两两比较。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

1) A、B、C 三组患者一般资料对比

三组患者在性别、年龄、BMI、既往史(是否曾患高血压、冠心病、糖尿病)、吸烟史、饮酒史方面差异无统计学意义($P > 0.05$), 如表 1 所示。

Table 1. Comparison of general data between groups A, B and C**表 1.** A、B、C 三组组间一般资料对比

组别	性别 例数(男/女)	年龄(岁)	BMI	高血压 例数(有/无)	冠心病 例数(有/无)	糖尿病 例数(有/无)	吸烟史 例数(有/无)	饮酒史 例数(有/无)
A 轻度	30 (19/11)	65.5 ± 8.2	23.9 (7.1)	30 (18/12)	30 (9/21)	30 (7/23)	30 (18/12)	30 (11/19)
B 中度	37 (23/14)	64.7 ± 7.1	24.7 (5.9)	37 (15/22)	37 (10/27)	37 (9/28)	37 (19/18)	37 (15/22)
C 重度	38 (20/18)	63.9 ± 6.3	24.6 (6.7)	38 (20/18)	38 (11/27)	38 (10/28)	38 (21/17)	38 (16/22)
P 值	0.51	0.16	0.22	0.93	0.61	0.55	0.23	0.33

2) 不同时间点三组 NLR 比值对比

A 组、B 组 NLR 数值入院第 3 d、入院第 6 d 与入院第 1 d 对比差异均有统计学意义($P < 0.05$), 出院前 1 d 与入院第 1 d 对比差异有显著统计学意义($P < 0.01$), 而 C 组 NLR 数值入院第 3 d 与入院第 1 d 对比差异无统计学意义($P > 0.05$), 入院第 6 d、出院前 1 d 数值与入院第 1 d 对比差异有统计学意义(P 值分别为 0.03、0.01), 如表 2 所示。

Table 2. Comparison of NLR ratios between groups A, B and C at different time points**表 2.** A、B、C 组间不同时间点 NLR 比值对比

组别	1 d	3 d	6 d	出院前	P 值 1	P 值 2	P 值 3
A 轻度	8.03 ± 2.2	6.12 ± 2.3	5.12 ± 2.1	3.16 ± 1.9	0.04	0.03	0.00
B 中度	8.64 ± 1.8	7.89 ± 2.1	5.89 ± 2.4	4.07 ± 3.6	0.04	0.02	0.00
C 重度	9.27 ± 2.1	8.76 ± 3.4	6.78 ± 3.5	4.29 ± 3.3	0.06	0.03	0.01

注: P 值 1 为入院第 3 d 对比入院第 1 d, P 值 2 为入院第 6 d 对比入院第 1 d, P 值 3 为出院前 1 d 对比入院第 1 d。

3) 不同时间点三组 RDW 数值及百分比对比

B、C 组 RDW 数值及百分比均高于 A 组, A、B、C 三组入院第 3d RDW 数值及百分比与入院第 1 d 对比差异无统计学意义($P > 0.05$), 而入院第 6 d、出院前 1 d 分别与入院第 1 d 对比差异均具有统计学意义($P < 0.05$), 如表 3 所示。

Table 3. Comparison of RDW values and percentages between groups A, B and C at different time points**表 3.** A、B、C 组间不同时间点 RDW 数值及百分比对比

组别	1 d	3 d	6 d	出院前	P 值 1	P 值 2	P 值 3
A: (fl)	44.6 ± 2.7	43.5 ± 2.6	42.1 ± 2.0	41.3 ± 1.6	0.07	0.04	0.02
(%)	14.1 ± 2.8	13.9 ± 1.7	13.6 ± 2.4	12.4 ± 1.7	0.09	0.04	0.01
B: (fl)	46.1 ± 2.9	45.3 ± 2.2	42.6 ± 1.9	41.7 ± 2.2	0.08	0.02	0.02
(%)	15.2 ± 3.2	14.2 ± 2.7	13.7 ± 2.1	12.6 ± 2.2	0.06	0.04	0.01
C: (fl)	48.6 ± 3.1	46.1 ± 3.7	44.2 ± 2.4	42.2 ± 2.7	0.07	0.03	0.03
(%)	15.1 ± 2.6	14.7 ± 1.9	13.9 ± 2.6	13.1 ± 2.4	0.08	0.03	0.01

注: (fl) 为 RDW 数值, (%) 为 RDW 百分比, P 值 1 为入院第 3 d 对比入院第 1 d, P 值 2 为入院第 6 d 对比入院第 1 d, P 值 3 为出院前 1 d 对比入院第 1 d。

4) 不同时间点三组 CRP 数值、NT-proBNP 数值对比

B、C 组 CRP、NT-proBNP 平均值均高于 A 组, A、B、C 三组入院第 3 d、入院第 6 d、出院前 1 d 分别与入院第 1 d 对比差异均具有统计学意义($P < 0.05$), 如表 4 所示。

Table 4. Comparison of CRP values and NT-proBNP values at different time points between A, B, and C groups

表 4. A、B、C 组间不同时间点 CRP 数值、NT-proBNP 数值对比

组别	1 d	3 d	6 d	出院前	P 值 1	P 值 2	P 值 3
A: CRP	13.8 ± 10.1	10.5 ± 8.6	8.2 ± 7.5	6.4 ± 6.3	0.04	0.01	0.00
Nt-p	884 ± 456	698 ± 461	487 ± 319	356 ± 413	0.02	0.01	0.00
B: CRP	15.4 ± 9.8	12.7 ± 8.7	10.5 ± 9.4	7.6 ± 7.9	0.04	0.02	0.00
Nt-p	987 ± 345	856 ± 378	656 ± 302	401 ± 298	0.03	0.01	0.00
C: CRP	17.9 ± 11.2	14.3 ± 9.9	10.8 ± 9.8	8.7 ± 10.1	0.04	0.01	0.00
Nt-p	1047 ± 226	892 ± 335	711 ± 452	507 ± 306	0.03	0.02	0.00

注: P 值 1 为入院第 3 d 对比入院第 1 d, P 值 2 为入院第 6 d 对比入院第 1 d, P 值 3 为出院前 1 d 对比入院第 1 d。

4. 讨论

COPD 是威胁人类健康的常见疾病, 预计至 2030 年其将成为第四位致死率高的疾病[3], 由于烟草损伤、室内外空气污染、病原体变化、人口老龄化等问题, COPD 的防控工作形势严峻。COPD 患者因持续气流受限、反复感染、创伤及坏死长期刺激机体引起非特异性炎症反应, 导致气道壁结构重塑、血管内皮细胞破坏、凝血功能亢进、肺循环阻力增加, 并最终导致肺动脉高压(PH) [4], 进而出现慢性肺源性心脏病和右心衰竭, 临床在治疗过程中愈发需要更敏感、方便快捷的指标检测 COPD-PH 患者病情进展及变化。

目前针对 COPD-PH 发病机制的研究显示缺氧和慢性炎症是导致血管收缩、血管重塑和 PH 的主要因素[5] [6]。缺氧会导致内皮细胞损伤, 内皮素释放增加, 降解减少, 导致肺血管收缩, 且低氧状况下还可产生大量的 5-羟色胺及多种炎性介质导致血管通透性增高、粘液分泌增多等一系列病理生理过程。而炎症在 PH 的进展中起着极其决定性的作用[7], 肺动脉高压肺血管重塑的病理生理机制不仅是内皮细胞的病理损害, 而且是血管周围炎性细胞的过度浸润[8]。NLR 作为临床极易获取的指标, 涉及中性粒细胞和淋巴细胞这两类白细胞亚型, 反映了机体中性粒细胞和淋巴细胞之间的平衡状态, 当机体出现感染或组织损伤时, 中性粒细胞升高, 同时免疫功能受到抑制导致淋巴细胞降低, 从而使 NLR 的升高更为明显。近年来研究证实 NLR 在评估恶性肿瘤、心肌梗死、感染性疾病和急性肺栓塞病情及预后方面具有一定优势, 被认为是一种能够有效反映炎症反应的指标, 已有研究证明, NLR 可作为预测 PH 的实用手段, 特别是在医疗基础设施较差的社区医院[9]。CRP 为机体炎症敏感状态的指标, 目前已被认为是系统炎症的标志物之一[10], 有研究表明, 炎症细胞因子如 C 反应蛋白、TNF- α 、PDGF 等可直接影响肺动脉平滑肌细胞和肺动脉内皮细胞, 从而导致肺血管疾病[11]。RDW 是反映红细胞体积大小的变异系数的参数, COPD 患者由于呼吸系统的反复感染使得炎性因子升高, 肾素、血管紧张素分泌量明显增加, 降低了肾脏的血流量影响到促红细胞生成素的分泌, 可导致 RDW 值升高[12] [13]。近年一些研究发现, 肺动脉高压发生时, 肺血管阻力的增加引起肺动脉压力的升高, 继而加重了右心负荷, 当右心容量或压力或右室壁张力超负荷时, 可以激发心室肌细胞大量分泌 NT-proBNP, 血清 NT-proBNP 水平与 PH 程度及预后密切相关[14] [15]。

本研究发现, COPD-PH 患者肺动脉高压程度与患者性别、年龄、BMI、既往史(是否曾患高血压、冠心病、糖尿病)、吸烟史、饮酒史无明显相关性。但 B、C 两组 NLR、RDW、CRP、NT-proBNP 入院第 1 d 数值均高于 A 组, 表明 COPD-PH 患者在治疗前肺动脉高压程度越重, 相应数值越高。各组入院第 3 d、6 d、出院前 1 d 数值与入院第 1 d 对比绝大部分各项指标明显降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 但 C 组 NLR 比值入院第 3 d 与入院第 1 d 对比无统计学意义($P = 0.06$), 而入院第 6 d、出院前 1 d 数值与入院第 1 d 对比差异有统计学意义(P 值分别为 0.03、0.01, 均 < 0.05)。故此推断, NLR、RDW、CRP 此三项炎症相关指标在 COPD-PH 患者肺动脉高压形成中起到重要作用, 而病情严重程度即 PASP 数值与全身炎症状态呈正相关。NT-proBNP 为细胞损伤和心室功能障碍的生物标志物, 临床上最常用于心衰的诊断、风险分层和管理, NT-proBNP 水平随着 PASP 升高而升高, 而随着治疗显著下降, 说明 NT-proBNP 水平监测在 COPD-PAH 患者病情评估及治疗中有重要的临床意义。

5. 结论

综合上述, 本研究认为 NLR、RDW、CRP、NT-proBNP 此四项指标具有检测快捷、简便的特点, 并随着 COPD-PH 患者 PASP 升高呈上升趋势, 可作为治疗及预后评价指标。本研究 PASP 测量未采用右心漂浮导管法检测, 存在一定误差, 切需要更科学、深入的研究来评估相关各项指标与 COPD-PH 的关系。

参考文献

- [1] Singh, D., Agusti, A., Anzueto, A., *et al.* (2019) Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: The GOLD Science Committee Report 2019. *European Respiratory Journal*, **53**, Article ID: 1900164. <https://doi.org/10.1183/13993003.00164-2019>
- [2] Wang, C., Xu, J., Yang, L., *et al.* (2018) Prevalence and Risk Factors Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] Study): A National Cross-Sectional Study. *The Lancet*, **391**, 1706-1717. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30841-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30841-9)
- [3] Mathers, C.D. and Loncar, D. (2006) Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. *PLOS Medicine*, **3**, e442. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030442>
- [4] Hayes, D., Daniels, C.J., Mansour, H.M., *et al.* (2013) Right Heart Catheterization Measuring Central Hemodynamics in Cystic Fibrosis during Exercise. *Respiratory Medicine*, **107**, 1365-1369. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.02.020>
- [5] Poor, H.D., Girgis, R. and Studer, S.M. (2012) World Health Organization Group III Pulmonary Hypertension. *Progress in Cardiovascular Diseases*, **55**, 119-127. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2012.08.003>
- [6] Sommer, N., Dietrich, A., Schermuly, R.T., *et al.* (2008) Regulation of Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction: Basic Mechanisms. *European Respiratory Journal*, **32**, 1639-1651. <https://doi.org/10.1183/09031936.00013908>
- [7] Blanco, I., Tura-Ceide, O., Peinado, V.I., *et al.* (2020) Updated Perspectives on Pulmonary Hypertension in COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **15**, 1315-1324. <https://doi.org/10.2147/COPD.S211841>
- [8] Humbert, M., Guignabert, C., Bonnet, S., *et al.* (2019) Pathology and Pathobiology of Pulmonary Hypertension: State of the Art and Research Perspectives. *European Respiratory Journal*, **53**, Article ID: 1801887. <https://doi.org/10.1183/13993003.01887-2018>
- [9] Zuo, H., Xie, X., Peng, J., *et al.* (2019) Predictive Value of Novel Inflammation-Based Biomarkers for Pulmonary Hypertension in the Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Analytical Cellular Pathology (Amsterdam)*, **2019**, Article ID: 5189165. <https://doi.org/10.1155/2019/5189165>
- [10] Nakayama, S., Chubachi, S., Sakurai, K., *et al.* (2020) Characteristics of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients with Pulmonary Hypertension Assessed by Echocardiography in a Three-Year Observational Cohort Study. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **15**, 487-499. <https://doi.org/10.2147/COPD.S230952>
- [11] Gredic, M., Blanco, I., Kovacs, G., *et al.* (2021) Pulmonary Hypertension in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *British Journal of Pharmacology*, **178**, 132-151. <https://doi.org/10.1111/bph.14979>
- [12] Sincer, I., Zorlu, A., Yilmaz, M.B., *et al.* (2012) Relationship between Red Cell Distribution Width and Right Ventricular Dysfunction in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Heart Lung*, **41**, 238-243. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2011.07.011>

- [13] 隋晓伟, 孙丽蓉. 红细胞分布宽度与慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压的相关性[J]. 包头医学院学报, 2017, 33(12): 22-23. <https://doi.org/10.16833/j.cnki.jbmc.2017.12.009>
- [14] Casserly, B. and Klinger, J.R. (2009) Brain Natriuretic Peptide in Pulmonary Arterial Hypertension: Biomarker and Potential Therapeutic Agent. *Drug Design, Development and Therapy*, **3**, 269-287. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S4805>
- [15] Chang, W.T., Shih, J.Y., Hong, C.S., *et al.* (2021) Right Ventricular Expression of NT-proBNP Adds Predictive Value to REVEAL Score in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *ESC Heart Failure*, **8**, 3082-3092. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13410>