

慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压相关生物标志物研究进展

夏应婷¹, 柯云焯¹, 蔡晓玥¹, 冷 静^{2*}

¹大理大学临床医学院, 云南 大理

²云南省第三人民医院呼吸与危重症学科, 云南 昆明

收稿日期: 2025年11月12日; 录用日期: 2025年12月6日; 发布日期: 2025年12月16日

摘 要

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是以持续性呼吸道症状和不可逆性气流受限为主要特征的慢性肺部疾病; 肺动脉高压(PH)是其中一种常见并发症, 高达90%的慢性阻塞性肺疾病全球倡议(GOLD) 4期患者的平均肺动脉压(mPAP)大于20 mmHg, COPD中PH的存在与发病率、死亡率增加相关, 因此, 对于慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压的患者, 尽早发现、及时诊断、早干预, 是延长其生存时间、提升生活质量的关键。本文就慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压相关生物标志物的最新研究进展做一综述, 以期为临床实践提供参考。

关键词

慢性阻塞性肺疾病, 肺动脉高压, 生物标志物

Research Progress on Biomarkers of Chronic Obstructive Pulmonary Disease-Associated Pulmonary Hypertension

Yingting Xia¹, Yunzhuo Ke¹, Xiaoyue Cai¹, Jing Leng^{2*}

¹School of Clinical Medicine, Dali University, Dali Yunnan

²The Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The Third People's Hospital of Yunnan Province, Kunming Yunnan

Received: November 12, 2025; accepted: December 6, 2025; published: December 16, 2025

*通讯作者。

文章引用: 夏应婷, 柯云焯, 蔡晓玥, 冷静. 慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压相关生物标志物研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(12): 1988-1996. DOI: 10.12677/acm.2025.15123618

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a chronic lung disease characterized by persistent respiratory symptoms and irreversible airflow limitation; pulmonary hypertension (PH) is a common complication, with up to 90% of GOLD stage 4 patients having a mean pulmonary arterial pressure (mPAP) greater than 20 mmHg. The presence of PH in COPD is associated with increased morbidity and mortality. Therefore, for patients with chronic obstructive pulmonary disease complicated by pulmonary hypertension, early detection, timely diagnosis, and early intervention are crucial to extending their survival and improving their quality of life. This article reviews the latest research progress on biomarkers related to COPD-associated PH, aiming to provide references for clinical practice.

Keywords

Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Pulmonary Hypertension, Biomarkers

Copyright © 2025 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

慢性阻塞性肺疾病是一种常见的慢性呼吸道疾病，COPD 患者气道存在持续的慢性炎症反应，可导致气道重塑、肺泡破坏，最终导致呼吸功能的持续下降。慢性阻塞性肺疾病是全球发病与死亡的一个主要原因，它构成了日益严峻且影响深远的经济与社会负担；全球 40 岁及以上成年人口中慢性阻塞性肺病的患病率估计为 10.6%，相当于 4.8 亿病例，而我国 40 岁及以上人群中 COPD 患病率为 13.6%，124,125 人，相当于 7000 多万名 COPD 患者，该病已成为第三大死亡原因，年均致死人数超过一百万[1]。肺动脉高压(PH)是慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)的一种重要并发症，虽然 PH 影响约 1%的全球人群，但其在 COPD 患者中的患病率显著升高，反映了肺部疾病与肺血管功能障碍之间的密切关系[2]。慢性阻塞性肺疾病在低氧血症和高碳酸血症的影响下，刺激肺血管收缩乃至痉挛，成为肺血管阻力增加的核心环节。此过程不仅直接导致肺动脉压力升高，还会在病情进展中，因持续的气道炎症、气流受限及肺部组织结构改变，诱发肺血管重构与功能异常，从而进一步加剧肺动脉高压，右心室后负荷增加导致进展性右心衰竭，心室牵张和心肺血管负荷明显增加，导致 COPD 合并 PH 患者的临床结局更差[3]。右心导管插入术(RHC)是诊断和确认 PH 的金标准。然而，由于 RHC 的侵袭性损害，相对复杂、昂贵，难以常规应用。源于血液的生物学指标为临床研究提供了丰富数据。这些指标检测方便、数值可靠，能作为本病筛查、诊断和病情评估的有效工具。因此，寻找简单、高效的生物标志物尤为重要，以期为临床医师的诊疗和决策提供依据。

2. 血常规指标

2.1. 中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)

中性粒细胞/淋巴细胞比率作为一种全身炎症标志物，可通过常规血细胞分析进行快速评估，且应用广泛、成本较低。中性粒细胞与淋巴细胞比值及其变化，与人体免疫平衡及慢性炎症疾病紧密关联。正

常情况下,这两种细胞分别通过固有免疫和适应性免疫功能互补,共同维持免疫稳定。当机体受到病原体感染、组织受损或长期处于有害环境(如吸烟、空气污染)时,启动免疫防御机制,中性粒细胞会快速由骨髓储备池进入外周血,向炎症区域迁移,通过吞噬并释放抗菌成分以清除病原;淋巴细胞则在适应性免疫阶段激活,调节细胞与体液免疫功能促进炎症消退[4]。COPD 合并 PH 患者表现为更强烈的全身炎症反应,中性粒细胞水平升高,以及释放大促炎细胞因子,如肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-1 β 和白细胞介素-6,这些细胞因子不仅促进炎症进展,并使淋巴细胞免疫功能受到抑制。此外,肺血管结构重塑与内皮细胞功能障碍也是关键病理机制。在持续血管高压作用下,内皮细胞发生功能紊乱,并分泌血管紧张素II及内皮素-1进一步加重血管的炎症反应。同时,由中性粒细胞所释放的白细胞介素-6等细胞因子,能够下调骨形态发生蛋白II型受体与转化生长因子 β 受体2的表达,从而促进肺血管平滑肌的增殖,进一步加剧PH的进展[5]。Jiang等人研究表明[6]COPD合并PH患者的NLR显著高于COPD组,ROC曲线显示NLR对预测COPD合并PH有诊断价值,相关分析显示NLR与NLR呈正相关。相辉艳等人[7]研究同样表明,AECOPD合并PH的患者,其NLR水平显著高于单纯AECOPD患者,该值与肺动脉压呈正相关,且被证实为其独立危险因素;因此,我们认为NLR可作为诊断COPD合并PH的辅助指标。

2.2. 红细胞宽度(RDW)

红细胞宽度反映外周血红细胞体积大小的离散程度,进一步的研究表明,RDW与炎症、心血管疾病和感染等病理生理过程密切相关。当机体发生炎症时,肿瘤坏死因子- α 等多种炎症介质分泌显著增多,这些细胞因子会阻碍红细胞发育成熟,使得未成熟红细胞进入外周血液循环中,未成熟红细胞的大小不均引起RDW升高;此外,氧化应激会对红细胞造成损伤,加快其衰老进程,进而促使部分细胞提前释放进入外周循环,导致红细胞宽度值增高[8]。当COPD合并PH时,造成肺循环压力增加,造成机体的缺氧和二氧化碳潴留,在缺氧状态下,机体为提升携氧能力会代偿性促进红细胞生成。肾脏皮质通过调节缺氧诱导转录因子,驱动促红细胞生成素进入循环,致使氧分压升高,而血清促红细胞生成素水平的升高会刺激骨髓,在其内皮细胞未完成正常体积缩减与血红蛋白合成前,提前将未成熟红细胞释放入血,导致外周血出现低色素性大红细胞,使得RDW值升高[9]。Yang等人[10]研究为明确RDW对于慢阻肺合并肺动脉高压的预测价值,其研究发现COPD合并PH组RDW水平高于单纯组,多因素分析显示RDW是慢阻肺合并肺动脉高压的独立危险因素。因此,慢阻肺合并肺动脉高压患者可因炎症、氧化应激及缺氧等因素影响下,引起RDW值的升高,其可作为预测指标。

3. 凝血指标

3.1. D-二聚体

COPD患者存在持续的慢性缺氧及炎症,进而导致继发性红细胞增多与血液黏滞度增高。当患者出现通气功能障碍甚至呼吸衰竭时,显著增加血液高凝的风险[11]。肺部感染及炎症反应可诱导肺泡上皮与血管内皮损伤,释放的血小板活化因子激活血小板,致血小板功能异常,促进血小板的聚集及释放等反应的发生,并伴有组织纤溶酶原激活物分泌的增加,使得纤溶酶生成增加、纤维蛋白溶解,同时内源性凝血系统被激活,从而导致D-二聚体和血液粘稠度增加,故而AECOPD患者血液呈高凝状态;MiNai[12]等研究发现D-二聚体水平与原发性肺动脉压的PAP值呈正相关。徐明艳[13]等人通过回顾性分析发现D-二聚体是AECOPD并发PH的独立危险因素。AECOPD患者D-二聚体的升高促使PH的形成,可用于AECOPD合并PH的早期筛查,早期控制危险因素,减少并发症。

3.2. 纤维蛋白原(FIB)

纤维蛋白原常作为血液动力学指标在凝血和纤溶系统中发挥重要作用,也可以用于评估炎症,在炎

症状态下, 肝脏合成的纤维蛋白原增多。该物质是凝血过程中的关键底物, 在凝血酶激活下转变为纤维蛋白, 促进血栓形成, 进一步加剧肺部微循环障碍。同时, FIB 本身具有促进炎症的特性, 它能介导白细胞发生黏附与迁移, 从而放大机体的炎症反应[14]。研究显示, 缺氧、高碳酸血症及感染等因素会升高纤维蛋白原浓度, 高凝状态使慢性阻塞性肺疾病患者的肺循环动脉压进一步升高[15]。武红莉[16]等一项对 135 例 AECOPD 患者研究结果显示, AECOPD 合并 PH 组 FIB 水平显著高于单纯 AECOPD 组, FIB 与肺动脉收缩压呈正相关, 可知 FIB 可作为 COPD 合并肺动脉高压的独立预测因素。梁雅雪等人[17]研究也证实了这一观点, AECOPD 合并 PH 患者, 随着肺动脉压的升高, 活化部分凝血活酶时间、凝血酶原时间、国际标准化比值缩短, 而纤维蛋白原、D-二聚体、纤维蛋白(原)降解产物等水平逐渐升高, 提示 AECOPD 合并 PH 患者呈现高凝状态, 血栓形成风险显著增高, 进而促进了肺动脉高压的进展。因此, 对 AECOPD 患者进行止血与凝血功能指标的早期监测, 在患者尚未出现血液高凝状态前进行干预, 减少血栓的形成, 避免肺动脉高压的进一步恶化。

4. 炎症介质

4.1. 白介素-6 (IL-6)

白介素-6 属于趋化因子家族, 能够作用于多种靶细胞, 如巨噬细胞、浆细胞等。它可驱化这些免疫炎症细胞聚集于内皮损伤处并吞噬病原体。它还可通过趋化中性粒细胞, 参与炎症反应的调节[18]。在慢性阻塞性肺病中, 呼吸道暴露在有毒烟雾环境中, 从而触发炎症级联, 造成细胞内信号分子环境的广泛改变, 最终引发细胞损伤与凋亡。在受损气道组织内, 白介素-6 与白介素-8 等促炎因子水平升高, 热休克蛋白-70 能够上调其生成。其中, 白介素-8 介导 Th1 型炎症, IL-6 则参与 Th2 型炎症[19]。在慢阻肺合并肺动脉高压患者中, 炎症反应进一步加剧, IL-6 可刺激肺血管平滑肌增殖, 进而促使肺血管管壁增厚[20]。另外, IL-6 能抑制内皮细胞合成一氧化氮。此因子在血管舒张中起重要作用, 其水平的下降会引起血管收缩, 致使肺动脉压升高[21]。IL-6 可促使血小板聚集与血液粘稠度增加, 使得肺动脉压进一步升高[22]。陈新乐等[23]为探讨白介素-6 水平在慢阻肺合并肺动脉高压不同严重程度关系及意义, 根据肺动脉压值, 分为对照组以及轻度、中度、重度肺动脉高压组, 研究发现 COPD 合并肺动脉高压患者中白介素-6 水平异常升高, 与肺动脉高压呈正相关, 可用于 COPD 合并肺动脉高压患者的病情诊断和预后评估。

4.2. 促血管生成素-2 (Ang-2)

促血管生成素 2 是一种分泌型内皮细胞特异性生长因子, 在血管重塑部位高表达, 促进炎症和血管生成[24]。COPD 合并 PH 患者炎症水平较高, 而炎症与 PH 的进展具有较强的相关性, 炎症参与肺血管重塑, 在 COPD-PH 的发生和进展中发挥作用, 研究表明促血管生成素 2 是 COPD-PH 的独立危险因素, 提示其可作为 COPD 合并 PH 的潜在生物标志物[25]。

4.3. 白细胞介素-1 β (IL-1 β)

IL-1 β 是炎性小体激活时释放的一种关键细胞因子, 也是炎症反应发生的重要介质。从慢性缺氧诱导的肺动脉小鼠病变肺血管中的中性粒细胞和 T 细胞中释放 IL-1 β [26]。有研究表明, 抑制 IL-1 β 的产生, 能够减少肺动脉平滑肌细胞的增殖, 通过抑制 IL-1 β 和炎性体信号通路可能是治疗肺动脉高压的有效途径。通过敲除 IL-1 β R 可抑制小鼠缺氧诱导的肺动脉高压[27]。因此, 在肺动脉高压中, 通过抑制 IL-1 β 信号通路或抑制操纵 IL-1 β 释放的上游通路可有效减缓肺动脉高压的进展。IL-1 β 可直接参与调节肺动脉收缩和血管重构。在肺动脉平滑肌细胞(PASMC)中, 前列环素调节血管的舒张, 是由第二信使环磷酸腺苷(cAMP)介导的血管舒张。IL-1 β 通过下调腺苷酸环化酶, 从而抑制肺动脉平滑肌细胞(PASMC)内 ATP 向

cAMP 的转化反应[28]。这些研究表明 IL-1 β 水平与肺动脉高压具有相关性, 在 COPD 合并 PH 患者中, IL-1 β 作为生物标志物具有重要的临床应用价值。

4.4. 肿瘤坏死因子- α (TNF- α)

TNF 既通过促进炎症基因表达直接驱动炎症, 又可诱导细胞死亡、触发炎症免疫反应, 间接驱动炎症反应。其中, TNF- α 是由巨噬细胞、T 淋巴细胞、自然杀伤细胞释放的细胞因子, 具有杀伤和抑制肿瘤细胞、调节免疫、促进细胞分化的作用, TNF- α 通过调控 IL-6 等细胞因子的分泌并增强毛细血管通透性, 参与炎症调节过程。TNF- α 生成过多致使强烈的炎症反应和严重的血液动力学紊乱[29]。TNF- α 通过驱动炎症反应, 从而引发肉芽肿形成和组织纤维化, 并抑制肺动脉平滑肌细胞中前列腺素生成, TNF- α 可能是肺动脉高压治疗的靶点[28]。Sutendra 等人[30]研究发现, 肺动脉平滑肌细胞的增殖和细胞凋亡与 TNF- α 水平升高有关, TNF- α 可以抑制肺动脉平滑肌细胞中酮酸脱氢酶的活性, 进而增加肺血管的重塑, 导致肺动脉高压的发生。有研究发现, AECOPD 患者的 TNF- α 浓度数值高于稳定期 COPD 及健康对照者, 其也可作为判断 COPD 发展严重程度和预后的指标[31]。因此, TNF- α 是 COPD 合并 PH 的重要炎症标志物, 其水平可辅助评估病情及预后。

4.5. 血清内皮细胞特异性分子-1 (ESM-1)

ESM-1 作为一种可溶性的硫酸软骨素蛋白聚糖, 能够趋化多种免疫细胞, 使其参与机体的炎症反应, 它主要由肺及肾脏的血管内皮细胞分泌[32]。ESM-1 作为一种潜在的炎症指标, 其血液浓度的上升可能使得内皮功能异常。循环内的 ESM-1 可能是一种替代的内皮功能障碍标志物, 并在依赖内皮功能的病理过程中产生作用。炎症因子与促血管生成因子能够调节 ESM-1 的表达; 当内皮细胞受到特定刺激时, 会被活化, 增强黏附分子表达, 生成炎症介质, 从而引发内皮细胞中 ESM-1 释放进入血液[33]。戴国明等人[34]研究表明, 急性 ST 段抬高型心肌梗死患者血清内的 ESM-1 浓度显著上升, 并与炎症因子水平密切相关。栗慧等人[35]研究发现, AECOPD 引发的肺动脉高压与肺动脉内皮的高炎症状态有关。此种状态下, 内皮细胞被激活, 导致血液中 ESM-1 浓度异常上升, ROC 曲线分析结果表明, 血清 ESM-1 用于预测 AECOPD 患者并发肺动脉高压的 AUC 值为 0.751, 表明其具备良好的预测能力。当该指标浓度超过 3.44 ng/mL 时, 提示并发肺动脉高压的风险较高。这表明血清 ESM-1 可能推动了 AECOPD 继发肺动脉高压的进展, 其变化与疾病发生高度相关。

4.6. 单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)

MCP-1 是一种分布于人体多种器官与组织内的炎性趋化因子。当它与对应受体结合后, 能够趋化并激活免疫细胞, 使其迅速向炎症部位聚集, 从而启动或加剧炎症过程, 并可刺激血管生成以及发挥纤维化作用[36]。由于 MCP-1 引发的免疫细胞聚集效应, 患者局部炎症反应加剧, 这不仅导致肺组织损伤与气道结构重塑, 最终对患者的长期预后造成影响[37]。MCP-1 能够趋化巨噬细胞浸润至肺泡及小气道。巨噬细胞随后释放大量炎性因子, 形成正反馈循环, 加剧肺部炎症。此过程会导致气道组织增生、管壁增厚及气流阻塞, 从而加重肺损伤; 另一方面, MCP-1 还能诱导机体释放超氧阴离子, 后者通过脂质过氧化反应损伤血管内皮, 以致流入肺部的血液流量减少[38]。陈怿等[39]研究发现, 若能有效减轻肺组织损伤, 则组织中 MCP-1 蛋白的表达水平将随之降低。栗慧等人[35]研究发现 AECOPD 合并肺动脉高压组 MCP-1 水平高于未合并组, 血清 MCP-1 是 AECOPD 并发肺动脉高压的独立危险因素, 临床上可用于有效预测肺动脉高压的发生。因此, AECOPD 患者血清 MCP-1 的异常上升会加剧炎症反应, 这一过程不仅会恶化肺部损伤, 还会影响肺血管的结构与功能, 最终可能引发肺动脉高压。

5. 其他

5.1. B 型利钠肽

血浆 BNP 是心功能不全的常见生物学标志物, 该指标受多种因素影响, 如右房压、肺血管阻力和右室肥厚等。但慢性阻塞性肺疾病、肺动脉栓塞、感染、肾功能不全等均可引起利钠肽升高, 其特异性不高; BNP 通过多种机制发挥生理作用: 在肾脏, 它能选择性扩张肾动脉、提升肾小球滤过率, 并抑制肾小管对钠的重吸收, 以促进排钠利尿; 在心血管系统, 它通过松弛血管平滑肌、抑制其增生来扩张外周动脉, 从而降低心脏后负荷、逆转心肌重构, 最终改善心功能; 此外, BNP 还能直接抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统, 进一步促进水钠排泄, 减轻心脏负荷[40]。COPD 患者在缺氧和高碳酸血症影响下, 导致肺动脉压的升高。肺动脉高压加重了心室负荷与室壁压力, 造成右室肥大及内径增宽, 促使 BNP 释放[41]。Han 等[42]研究表明可通过检测 BNP 水平判断肺心病的严重程度。SanjanaRao 等人[43]研究显示 BNP 与平均肺动脉压、右房压、肺毛细血管楔压和肺血管阻力显著相关, BNP 可作为评估 PH 严重程度的临床标志物; 一项对慢性阻塞性肺病患者并发肺动脉高压的危险因素 meta 分析, 对于 BNP 共纳入 6 篇文章, 结果显示 BNP 是 COPD 患者并发 PH 的危险因素[44]。邓晔等人研究证实[45] COPD 合并 PH 组患者 BNP 水平显著高于 COPD 组, BNP 水平与肺动脉压值呈正相关, 与氧分压呈负相关, 该指标能够反映疾病的严重程度, 是 AECOPD 患者发生 PH 的独立危险因素。

5.2. 可溶性转铁蛋白受体-1 (sTfR-1)

肺血管疾病表型组学(PVDOMICS)研究表明, 缺铁与运动能力降低、右心室重塑和生存率低下相关[46]。COPD 患者肺铁过载可能会使得缺氧性肺血管收缩, 导致严重低氧血症和肺动脉压升高[47]。一项动物模型研究中, 其中暴露于缺氧的可溶性转铁蛋白受体-1 小鼠表现为肺血管重塑和右心室收缩压下降[48]。研究发现细胞 sTfR-1 和三价铁主要与肺泡巨噬细胞结合, 而且在 COPD-PH 患者中铁沉积与 mPAP 呈负相关。这表明局部缺铁与肺血管重塑之间存在潜在联系。sTfR-1 升高预示 COPD 患者预后不良, 可作为 COPD 重度 PH 的生物标志物, 具有识别全身性炎症、贫血和缺铁的独特表型[49]。

5.3. 内皮素-1 (ET-1)

内皮素是一种已被证实肺血管阻力增加和肺血管重构中发挥重要作用的因子[50]。PH 是一种主要表现为肺血管阻力进行性增加的疾病。当 COPD 引发气道阻塞、损伤肺实质与肺血管时, 会引发肺动脉内皮细胞的增生与纤维化, 这一过程最终导致肺血管结构重塑, 进而致使肺动脉高压(PH), 有研究指出 ET-1 的表达与远端肺血管损伤的程度具有相关性[51]。有研究表明, ET-1 是迄今已知强效血管收缩剂, 其可促进肺血管内皮的增生和纤维化, 并加重肺动脉的重塑[52]。研究指出 ET-1 与 COPD-PH 的发生、发展密切相关, 为探讨 ET-1 与慢阻肺合并肺动脉高压的相关性, 分为非肺动脉压组及轻度、中度、重度肺动脉压组, ET-1 与肺动脉压呈正相关, 研究发现 ET-1 水平的升高是 COPD-PH 发生的独立危险因素, ET-1 对 COPD-PH 具有较高的预测价值[53]。

5.4. 缺氧诱导因子-1 (HIF-1)

研究发现, 低氧情况下可以诱导一种称为缺氧诱导因子-1 的核蛋白的产生, 该核蛋白与靶基因位点结合, 促进转录并激发细胞对缺氧的反应。HIF-1 α 是机体缺氧反应的关键转录因子, 并且也是缺氧性肺动脉高压和肺血管重构发生的关键调节因子[54]。近年来, Zhang 等人研究发现 HIF-1 α 与肺动脉压呈正相关, HIF-1 α 是 AECOPD 合并 PH 的独立危险因素[55]。基于这些发现, HIF-1 α 可作为 AECOPD 合并 PH 患者的潜在生物学标志物, 提高诊断水平, 并能及时的干预。

6. 总结

肺动脉高压是慢阻肺的重要并发症, 显著升高患者死亡率。慢性阻塞性肺疾病在长期低氧、内皮细胞功能受损、全身炎症应答以及凝血功能异常等多因素影响下, 导致肺动脉压的升高, 肺动脉高压使得右心室后负荷增加, 最终引起右心衰竭甚至死亡。血液学生物标志物在 COPD 合并 PH 中在早期识别、早期干预、预后评估有一定的价值, 但目前尚无单一的血清学标志物可作为诊断与预后判断的“金标准”, 这些生物标志物仅涉及慢阻肺合并肺动脉高压发病病理机制中的某一环节, 鉴于此, 联合多种标志物构建综合评估指标至关重要。未来需要建立多指标联合模型, 进行大规模、多中心、前瞻性的队列研究进一步验证, 评估疾病严重程度、疗效及预后, 指导靶向治疗, 提高患者生存质量。

参考文献

- [1] de Oca, M.M., Perez-Padilla, R., Celli, B., Aaron, S.D., Wehrmeister, F.C., Amaral, A.F.S., *et al.* (2025) The Global Burden of COPD: Epidemiology and Effect of Prevention Strategies. *The Lancet Respiratory Medicine*, **13**, 709-724. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(24\)00339-4](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(24)00339-4)
- [2] Mekov, E.V., Yanev, N.A., Kurtelova, N., Mihalova, T., Tsakova, A., Yamakova, Y., *et al.* (2025) Phenotyping Chronic Obstructive Pulmonary Disease through Principal Component Analysis: Identification of Clinical Clusters. *Cureus*, **17**, e82811. <https://doi.org/10.7759/cureus.82811>
- [3] Wells, J.M., Morrison, J.B., Bhatt, S.P., Nath, H. and Dransfield, M.T. (2016) Pulmonary Artery Enlargement Is Associated with Cardiac Injury during Severe Exacerbations of COPD. *Chest*, **149**, 1197-1204. <https://doi.org/10.1378/chest.15-1504>
- [4] 韦兰雅, 梁毅, 孙雪皎, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值在慢性阻塞性肺疾病合并肺癌中的相关研究进展[J/OL]. 细胞与分子免疫学杂志, 1-13. https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=RPbSoBw3VsEVo08vniej7r3FcRL1EzK0ZJP5kF4CZUqSO_jqm-ChFdJ4hcD5YpH8izV1BP0oQV14FLYVBZyA117t9YHRQ0AAvmYZAILd-VsCw2TNXVU6HDIYKgI6HIF-pLzcNwyl2CTdoe_elm6DxI_RzprZEgenacOhSLyPkEawAGY9ro2jzwzWD9MX5Fk7iXQVDFNZAoz10=&uniplat-form=NZKPT&language=CHS, 2025-11-13.
- [5] 张芝瑞, 张艳, 李俊杰, 等. 慢性阻塞性肺疾病并发肺动脉高压患者血清微小 RNA-130a、中性粒细胞与淋巴细胞比值、胸部血管 CT 参数变化及其与病情程度关系研究[J]. 陕西医学杂志, 2024, 53(12): 1640-1644.
- [6] Jiang, T., Wang, Q., Zhang, Z., Qi, J., Yang, Z., Jiang, Q., *et al.* (2023) Value of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Complicated with Pulmonary Hypertension. *Journal of International Medical Research*, **51**, 1-10.
- [7] 相辉艳, 庞敏. 慢性阻塞性肺疾病患者炎症指标变化与肺动脉高压的关系[J]. 实用医院临床杂志, 2025, 22(2): 159-162.
- [8] 宋玉良, 王永. 慢性阻塞性肺疾病急性加重患者外周血红细胞分布宽度、嗜酸性粒细胞、B 型钠尿肽的诊断价值及相关性分析[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2024, 16(5): 890-893+903.
- [9] 陈明明, 昌淑婷, 朱磊, 等. 红细胞分布宽度与白蛋白比值对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者出院后 1 年内再入院的预测价值[J]. 临床肺科杂志, 2025, 30(5): 732-738.
- [10] Yang, J., Liu, C., Li, L., Tu, X. and Lu, Z. (2019) Red Blood Cell Distribution Width Predicts Pulmonary Hypertension Secondary to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Canadian Respiratory Journal*, **2019**, Article ID: 3853454. <https://doi.org/10.1155/2019/3853454>
- [11] 高笑宇, 刘柯含, 云春梅. 血小板活化因子在慢阻肺合并肺动脉高压中的诊断价值[J]. 内蒙古医科大学学报, 2022, 44(1): 15-19.
- [12] Minai, O.A., Chaouat, A. and Adnot, S. (2010) Pulmonary Hypertension in COPD: Epidemiology, Significance, and Management: Pulmonary Vascular Disease; The Global Perspective. *Chest*, **137**, 39S-51S. <https://doi.org/10.1378/chest.10-0087>
- [13] 徐明艳, 韩校鹏, 刘英丽, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期并发肺动脉高压的危险因素[J]. 实用医学杂志, 2022, 38(19): 2467-2471.
- [14] 刘超龙. 纤维蛋白原、D-二聚体水平联合检测在慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者细菌感染诊断中的效能[J/OL]. 中国典型病例大全, 1-7.

https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=X84Xx1LLoK6k-mgiTX8L4v3mPHbmNVLKO4NMBA2UmCJ-rnSXWDI7gMRltvMKYH_pxyEfauUws8JGpuCSgywpyaDk8xhn--JnApKilszuC_jHK7s1XnN89mlfxi-afQTaQd-MaiOEV3ddcVsYcyFi69uxtdXQtVAkp_S5l2VwlWKtvyYkYAdbP6O81l-zWclcjDWCmMkdil=&uniplat-form=NZKPT, 2025-10-31.

- [15] 李冬云. 慢性阻塞性肺疾病凝血功能和血气分析相关性的研究[J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(11): 2023-2025.
- [16] 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+37.
- [17] 梁雅雪, 范晓云, 江子丰, 等. 止凝血功能对于慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并肺动脉高压患者的临床意义[J]. 中国临床保健杂志, 2019, 22(2): 200-204.
- [18] 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.
- [19] Phillips, K.M., Lavere, P.F., Hanania, N.A. and Adrish, M. (2025) The Emerging Biomarkers in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Narrative Review. *Diagnostics*, **15**, Article No. 1245. <https://doi.org/10.3390/diagnostics15101245>
- [20] Ma, Q., *et al.* (2023) Purine Synthesis Suppression Reduces the Development and Progression of Pulmonary Hypertension in Rodent Models. *European Heart Journal*, **44**, 1265-1279.
- [21] Enrico, G., Francesco, M., Roberta, F., *et al.* (2023) Inhibiting IL-6 in Medicine; a New Twist to Sustain Inhibition of His Cytokine Tin the Therapy of Pulmonary Arterial Hypertension. *Pharmacological Research*, **192**, Article ID: 106750.
- [22] Swaroop, A.K., Negi, P., Kar, A., Mariappan, E., Natarajan, J., Namboori P.K., K., *et al.* (2024) Navigating IL-6: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Breakthroughs. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, **76**, 48-76. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2023.12.007>
- [23] 陈新乐, 张涛, 黄淑君. COPD 合并肺动脉高压患者血清 IL-6、B 型利钠肽水平变化及意义[J]. 中国卫生工程学, 2024, 23(5): 712-713+716.
- [24] Ulrike, F., Yvonne, R., Marion, S., *et al.* (2006) Angiopoietin-2 Sensitizes Endothelial Cells to TNF-Alpha and Has a Crucial Role in the Induction of Inflammation. *Nature Medicine*, **12**, 235-239.
- [25] Ni, R., Xie, M., Zhang, J. and Zhong, M. (2025) Expression and Predictive Value of Angiopoietin-2 in Pulmonary Hypertension Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **22**, 2512749. <https://doi.org/10.1080/15412555.2025.2512749>
- [26] Cero, F.T., Hillestad, V., Sjaastad, I., Yndestad, A., Aukrust, P., Ranheim, T., *et al.* (2015) Absence of the Inflammasome Adaptor ASC Reduces Hypoxia-Induced Pulmonary Hypertension in Mice. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, **309**, L378-L387. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00342.2014>
- [27] Parpaleix, A., Amsellem, V., Houssaini, A., Abid, S., Breau, M., Marcos, E., *et al.* (2016) Role of Interleukin-1 Receptor 1/MyD88 Signalling in the Development and Progression of Pulmonary Hypertension. *European Respiratory Journal*, **48**, 470-483. <https://doi.org/10.1183/13993003.01448-2015>
- [28] Itoh, A., Nishihira, J., Makita, H., Miyamoto, K., Yamaguchi, E. and Nishimura, M. (2003) Effects of IL-1beta, TNF-alpha, and Macrophage Migration Inhibitory Factor on Prostacyclin Synthesis in Rat Pulmonary Artery Smooth Muscle Cells. *Respirology*, **8**, 467-472. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1843.2003.00491.x>
- [29] Gredic, M., Blanco, I., Kovacs, G., Helyes, Z., Ferdinandy, P., Olschewski, H., *et al.* (2020) Pulmonary Hypertension in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *British Journal of Pharmacology*, **178**, 132-151. <https://doi.org/10.1111/bph.14979>
- [30] Sutendra, G., Dromparis, P., Bonnet, S., Haromy, A., McMurtry, M.S., Bleackley, R.C., *et al.* (2011) Pyruvate Dehydrogenase Inhibition by the Inflammatory Cytokine TNF α Contributes to the Pathogenesis of Pulmonary Arterial Hypertension. *Journal of Molecular Medicine*, **89**, 771-783. <https://doi.org/10.1007/s00109-011-0762-2>
- [31] Chen, Y.R., Leung, J.M. and Sin, D.D. (2016) A Systematic Review of Diagnostic Biomarkers of COPD Exacerbation. *PLOS ONE*, **11**, e0158843. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158843>
- [32] Kano, K., Sakamaki, K., Oue, N., Kimura, Y., Hashimoto, I., Hara, K., *et al.* (2019) Impact of the *esm-1* Gene Expression on Outcomes in Stage II/III Gastric Cancer Patients Who Received Adjuvant S-1 Chemotherapy. *In Vivo*, **34**, 461-467. <https://doi.org/10.21873/invivo.11796>
- [33] Sun, H.L., *et al.* (2022) Increasing Circulating ESM-1 and Adhesion Molecules Are Associated with Early-Stage Atherosclerosis in OSA Patients; A Cross-Sectional Study. *Sleep Medicine*, **98**, 114-120.
- [34] 戴国明, 朱宗成, 严力远, 等. 内皮细胞特异性分子-1 对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者的临床意义[J]. 当代医学, 2023, 29(27): 100-103.
- [35] 栗慧, 谢梅, 闫金芳. 血清 ESM-1 和 MCP-1 预测慢性阻塞性肺疾病急性加重期并发肺动脉高压的临床效能[J].

- 临床误诊误治, 2024, 37(19): 38-42.
- [36] Liu, Y., Xu, K., Xiang, Y., Ma, B., Li, H., Li, Y., *et al.* (2024) Role of MCP-1 as an Inflammatory Biomarker in Nephropathy. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article ID: 1303076. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1303076>
- [37] Huang, S.J., Ding, Z.N., Xiang, H.X., Fu, L. and Fei, J. (2020) Association between Serum S100A8/S100A9 Heterodimer and Pulmonary Function in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Lung*, **198**, 645-652. <https://doi.org/10.1007/s00408-020-00376-9>
- [38] 柴景伟, 薛洪刚, 李丹. 慢性阻塞性肺疾病患者血清 Clara 细胞蛋白-16 和单核细胞趋化蛋白-1 的表达与病情严重程度的相关性分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2023, 22(18): 1946-1950.
- [39] 陈怿, 邱嘉玲, 丁程佳, 等. 单核-巨噬细胞 TREM-1 对重症中暑大鼠急性肺损伤的作用及机制[J]. 解放军医学杂志, 2020, 45(1): 62-67.
- [40] Guo, H., Jiang, F., Chen, C., Shi, J. and Zhao, Y. (2021) Plasma Brain Natriuretic Peptide, Platelet Parameters, and Cardiopulmonary Function in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *World Journal of Clinical Cases*, **9**, 11165-11172. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i36.11165>
- [41] Kovacs, G., Avian, A., Bachmaier, G., Troester, N., Torniyos, A., Douschan, P., *et al.* (2022) Severe Pulmonary Hypertension in COPD: Impact on Survival and Diagnostic Approach. *Chest*, **162**, 202-212. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.01.031>
- [42] Han, K., Shi, D., Yang, L., Xie, M., Wang, Z., Gao, F., *et al.* (2022) Association of B-Type Natriuretic Peptide with Rapid Progression in Patients with Aortic Stenosis. *Reviews in Cardiovascular Medicine*, **23**, Article No. 75. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2302075>
- [43] Rao, S., Daines, B., Hosseini, O., Test, V. and Nugent, K. (2022) The Utility of Brain Natriuretic Peptide in Patients Undergoing an Initial Evaluation for Pulmonary Hypertension. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*, **12**, 48-52. <https://doi.org/10.55729/2000-9666.1048>
- [44] 邹勋, 唐晓红, 景达, 等. 慢性阻塞性肺病患者并发肺动脉高压的危险因素 Meta 分析[J]. 重庆医学, 2024, 53(11): 1711-1716.
- [45] 邓晔, 李艳, 王荣, 等. 硒蛋白 P 在慢性阻塞性肺疾病急性加重合并肺动脉高压患者血清中的表达和意义[J]. 临床内科杂志, 2025, 42(8): 673-675.
- [46] Martens, P., Yu, S., Larive, B., Borlaug, B.A., Erzurum, S.C., Farha, S., *et al.* (2023) Iron Deficiency in Pulmonary Vascular Disease: Pathophysiological and Clinical Implications. *European Heart Journal*, **44**, 1979-1991. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad149>
- [47] Hartmann, J.P., Bailey, D.M. and Berg, R.M.G. (2023) A Song of Iron and Oxygen: Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction and Gas Exchange in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Experimental Physiology*, **108**, 535-538. <https://doi.org/10.1113/ep091078>
- [48] Naito, Y., Hosokawa, M., Sawada, H., Oboshi, M., Hirotani, S., Iwasaku, T., *et al.* (2015) Transferrin Receptor 1 in Chronic Hypoxia-Induced Pulmonary Vascular Remodeling. *American Journal of Hypertension*, **29**, 713-718. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpv163>
- [49] Myronenko, O., Curcic, P., Douschan, P., Zeder, K., John, T., Suessner, S., *et al.* (2025) Soluble Transferrin Receptor-1 in Pulmonary Hypertension Associated with COPD. *Lung*, **203**, Article No. 79. <https://doi.org/10.1007/s00408-025-00833-3>
- [50] Hsu, W., Lin, Y., Jeng, J., Chang, H. and Chou, T. (2018) Baicalein Ameliorates Pulmonary Arterial Hypertension Caused by Monocrotaline through Downregulation of ET-1 and ETAR in Pneumonecrotomized Rats. *The American Journal of Chinese Medicine*, **46**, 769-783. <https://doi.org/10.1142/s0192415x18500404>
- [51] Chester, A.H. and Yacoub, M.H. (2014) The Role of Endothelin-1 in Pulmonary Arterial Hypertension. *Global Cardiology Science and Practice*, **2014**, Article No. 29. <https://doi.org/10.5339/gcsp.2014.29>
- [52] Mazurek, J.A., Jabuonski, T. and Zolty, R. (2012) Endothelin-1 Levels in COPD-Induced Pulmonary Hypertension. *Journal of Cardiac Failure*, **18**, S29. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2012.06.099>
- [53] Yang, D., Wang, L., Jiang, P., Kang, R. and Xie, Y. (2022) Correlation between hs-CRP, IL-6, IL-10, ET-1, and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Combined with Pulmonary Hypertension. *Journal of Healthcare Engineering*, **2022**, Article ID: 3247807. <https://doi.org/10.1155/2022/3247807>
- [54] Chen, Y.-R., Dai, A.-G., Hu, R.-C., *et al.* (2012) The Expression of Hypoxia-Inducible Factor-1 α and Its Hydroxylases in Pulmonary Arteries of Patient with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chinese Journal of Applied Physiology*, **28**, 234-238.
- [55] Zhang, X., Zhou, Y. and Zhang, H. (2024) Clinical Significance of HIF-1 α , ET-1, and NO as Biomarkers in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients with Pulmonary Hypertension. *Biomolecules and Biomedicine*, **25**, 1389-1395. <https://doi.org/10.17305/bb.2024.11078>