

• 论 著 •

血清 sST2 联合混合静脉血氧饱和度在肺动脉高压患者死亡风险评估中的价值^{*}

蒋 忠, 黄 叶[△], 陆建保, 赵新宇, 周玉涛

江苏省人民医院溧阳分院/溧阳市人民医院呼吸内科, 江苏溧阳 213300

摘要:目的 探讨血清可溶性致瘤因子-2(sST2)联合混合静脉血氧饱和度(SvO₂)在肺动脉高压(PH)患者死亡风险评估中的价值。方法 选取 2018 年 1 月至 2021 年 1 月于该院确诊为 PH 并进行治疗的患者共 106 例纳入研究, 出院后随访 12 个月, 期间 32 例死亡, 74 例存活。比较存活组与死亡组患者入院时的人口学资料、世界卫生组织功能分级(WHO-FC)、6 分钟步行距离(6MWD)、疾病分型、血流动力学指标、超声指标、实验室指标和临床治疗方案。采用多因素 Cox 回归分析筛选得到死亡预测因子。结果 单因素比较发现, 死亡组年龄、WHO-FC Ⅲ~Ⅳ级所占比例、平均右房压(mRAP)、平均肺动脉压(mPAP)、肺血管阻力(PVR)、血尿素氮(BUN)和 sST2 均高于存活组, 而 6MWD、心输出量(CO)、SvO₂、肺动脉氧饱和度(PaO₂)、经环平面收缩偏移均低于存活组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。Cox 回归分析显示, SvO₂ 降低、BUN 和 sST2 升高是 PH 患者死亡的独立预测因子($P<0.05$)。受试者工作特征(ROC)曲线显示, sST2 联合 SvO₂ 预测死亡的曲线下面积(AUC)明显大于 sST2、SvO₂、BUN 单独使用及 sST2、BUN 联合使用($P<0.05$)。根据 sST2 和 SvO₂ 临界值将 PH 患者分为低风险组、中风险组和高风险组, 生存曲线显示, 高风险组患者累积生存率较低风险组和中风险组患者明显降低($P<0.05$)。结论 PH 患者早期检测 sST2 和 SvO₂ 对死亡风险评估具有重要意义, sST2 升高和 SvO₂ 降低提示死亡风险增加, sST2 联合 SvO₂ 预测死亡的效能最佳。

关键词:肺动脉高压; 可溶性致瘤因子-2; 混合静脉血氧饱和度; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.13.008

中图法分类号:R446.11

文章编号:1673-4130(2022)13-1572-06

文献标志码:A

The value of serum sST2 combined with mixed venous oxygen saturation in the risk assessment of death in patients with pulmonary arterial hypertension^{*}

JIANG Zhong, HUANG Ye[△], LU Jianbao, ZHAO Xinyu, ZHOU Yutao

Department of Respiratory Medicine, Liyang Branch, Jiangsu Provincial People's Hospital/People's Hospital of Liyang City, Liyang, Jiangsu 213300, China

Abstract: **Objective** To investigate the value of serum soluble tumorigenicity-2 (sST2) combined with mixed venous oxygen saturation (SvO₂) for the risk assessment of death in patients with pulmonary hypertension (PH). **Methods** A total of 106 patients who were diagnosed with PH and treated in the hospital from January 2018 to January 2021 were enrolled in the study. They were followed up for 12 months after discharge. During this period, 32 died and 74 survived. The demographic data, World Health Organization functional class (WHO-FC), 6-minute walking distance (6MWD), disease type, hemodynamic indexes, ultrasound indexes, laboratory indexes and clinical treatment plan. Multivariate Cox regression analysis was used to screen for predictors of death. **Results** Univariate comparison showed that age, the proportion of WHO-FC Ⅲ-Ⅳ, mean right atrial pressure (mRAP), mean pulmonary arterial pressure (mPAP), pulmonary vascular resistance (PVR), blood urea nitrogen (BUN) and sST2 in the death group were higher than those in the survival group, while 6MWD, cardiac output (CO), SvO₂, pulmonary arterial oxygen saturation (PaO₂), and trans-anular plane systolic excursion were all lower than those in the survival group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Cox regression analysis showed that decreased SvO₂, increased BUN and sST2 were independent predictors of death in PH patients ($P<0.05$). The receiver operating characteristic (ROC) curve showed that the area under the curve (AUC) of sST2 combined with SvO₂ for predicting death was sig-

^{*} 基金项目:江苏省卫生和计划生育委员会医学科研课题青年课题(Q201709)。

作者简介:蒋忠,男,主治医师,主要从事呼吸病学的相关研究。 [△] 通信作者, E-mail: huang1900jc@163.com。

nificantly greater than that of sST2, SvO₂, BUN alone and sST2 combined with BUN ($P < 0.05$). According to the sST2 and SvO₂ cut-off values, PH patients were divided into low-risk group, medium-risk group and high-risk group. The survival curve showed that the cumulative survival rate of patients in the high-risk group was significantly lower in the lower-risk group and the middle-risk group ($P < 0.05$). **Conclusion** Early detection of sST2 and SvO₂ in PH patients is of great significance for the assessment of death risk. Elevated sST2 and decreased SvO₂ indicate an increased risk of death, and sST2 combined with SvO₂ has the best performance in predicting death.

Key words: pulmonary hypertension; soluble tumorigenicity-2; mixed venous oxygen saturation; prognosis

肺动脉高压(PH)以肺血管阻力(PVR)进行性增加导致右心室功能不全为主要特征,与长期慢性肺部疾病、肺血管血栓形成以及基因改变等有关^[1]。PH患者临床预后往往较差,早期准确诊断PH并进行危险分层对指导临床治疗和评估生存预后具有重要意义^[2]。既往研究指出,临床特征(包括右心力衰竭、症状进展、晕厥)^[3]、世界卫生组织功能分级(WHO-FC)^[4]、6分钟步行距离(6MWD)^[5]、心肺运动试验(CPET)^[6]、生物标记物[如N末端-脑钠肽前体(NT-proBNP)]^[7]、超声心动图^[8]和右心导管^[9]等对评估PH严重程度具有重要价值。但是,上述指标不能准确反映PH的病理过程和临床预后,因此,还需要积极寻找新的敏感生物标志物。可溶性致瘤因子-2(sST2)是一种白细胞介素-1(IL-1)受体家族成员,通过与配体IL-33特异性结合发挥减少心肌纤维化、抑制心肌细胞肥大和凋亡以及改善心肌功能等作用^[10-11]。上调的sST2与IL-33紧密结合,能够发挥心肌抗重塑作用^[12]。因此,sST2被认为是心力衰竭的潜在生物标志物^[13]。sST2循环配体IL-33在特发性肺动脉高压(IPAH)患者的肺动脉血管内皮重塑过程中起关键作用^[14]。sST2与PH患者右心室功能障碍密切相关^[15]。因此,本课题组推测sST2有望成为PH诊断和预后评估的重要生物标志物。基于此,本研究主要探讨了血清sST2联合混合静脉血氧饱和度(SvO₂) in PH患者死亡风险评估中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年1月至2021年1月于本院确诊为PH并进行治疗的患者106例纳入研究,其中男58例,女48例,平均年龄(58.5 ± 6.6)岁,平均肺动脉压(mPAP)中位数为53.5 mm Hg。纳入标准:(1)年龄大于18岁;(2)符合PH诊断标准^[16];(3)接受PH指南推荐的治疗方案;(4)经过治疗病情好转后出院,临床和随访资料完整。排除标准:(1)心力衰竭继发的PH、肺癌、肺血管发育异常;(2)先天性心脏病、胸部手术史;(3)严重肝肾功能障碍、凝血功能异常、重症肺炎、自身免疫性疾病;(4)妊娠、哺乳期女性。

1.2 方法

1.2.1 治疗前临床资料的收集 记录所有患者的人口学资料、WHO-FC、6MWD、疾病分型、血流动力学指标、超声指标、实验室指标和临床治疗方案。疾病分型包括IPAH、慢性阻塞性肺疾病-肺动脉高压(COPD-PH)和慢性血栓栓塞性肺动脉高压(CTEPH);血流动力学指标包括平均右房压(mRAP)、mPAP、平均肺动脉楔压(mPAWP)、PVR、心输出量(CO)、SvO₂和肺动脉氧饱和度(PaO₂);超声指标包括左室舒张末期内径(LVEDD)、左室射血分数(LVEF)和经环平面收缩偏移(TAPSE);实验室指标包括血尿素氮(BUN)、NT-proBNP和sST2。临床治疗方案:患者入院完善相关检查后,评估疾病严重程度和患者身体状况,经患者同意后采取指南推荐的临床方案进行治疗,包括磷酸二酯酶5(PDE-5)抑制剂和非特异性治疗。

1.2.2 检测方法 在右颈内静脉成功置入一个8F导管鞘,导入Swan-Ganz热稀释导管(美国Edwards Lifesciences公司),采用热稀释法测量CO、mPAP、mRAP、PaO₂和mPAWP等血流动力学参数,使用标准方程计算PVR。使用血气分析仪(丹麦ABL 555型)采集混合静脉血样本检测SvO₂。采用化学发光分析法检测NT-proBNP,高灵敏度的双抗体夹心单克隆免疫分析法测量sST2,NT-proBNP和sST2试剂购自美国Sigma公司。所有检测均由接受过严格培训的人员完成。

1.2.3 随访 患者出院后定期电话和门诊随访,随访时间12个月。

1.3 统计学处理 采用SPSS20.0软件进行数据处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本t检验;呈偏态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney U检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素Cox回归分析(逐步后退法)单因素比较中筛选到的危险因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析各指标用于预测死亡风险的效能,计算曲线下面积(AUC),AUC的比较采用Z检验。绘

制不同分组患者的 Kaplan-Meier 生存曲线,组间比较采用 log-rank 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 存活组和死亡组患者临床资料的比较 随访期间 32 例患者死亡(死亡组),74 例患者存活(存活组),PH 患者随访 1 年的总生存率为 69.8%(74/106)。

单因素比较发现:死亡组年龄、WHO-FC Ⅲ~Ⅳ级所占比例、mRAP、mPAP、mPAWP、PVR、BUN 和 sST2 均高于存活组($P<0.05$),而 6MWD、CO、SvO₂、PaO₂、TAPSE 均显著低于存活组($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组患者临床资料比较

项目	存活组($n=74$)	死亡组($n=32$)	$t/\chi^2/Z$	P
人口学资料				
男/女(n/n)	40/34	18/14	0.043	0.835
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	56.5 $\pm$ 6.2	63.2 $\pm$ 6.7	5.326	0.006
WHO-FC[n (%)]			4.033	0.045
Ⅰ~Ⅱ级	50(67.6)	15(46.9)		
Ⅲ~Ⅳ级	24(32.4)	17(53.1)		
6MWD($\bar{x}\pm s$,m)	365.4 $\pm$ 42.3	302.5 $\pm$ 16.9	30.203	<0.001
疾病分型[n (%)]			0.413	0.814
IPAH	53(71.6)	21(65.6)		
COPD-PH	14(18.9)	7(21.9)		
CTEPH	7(9.5)	4(12.5)		
血流动力学指标[$M(P_{25},P_{75})$]				
mRAP(mm Hg)	5.0(3.0,6.8)	5.9(4.2,7.5)	4.659	0.012
mPAP(mm Hg)	46.5(40.0,57.0)	62.4(52.3,69.9)	10.203	<0.001
mPAWP(mm Hg)	8.2(6.5,10.2)	10.5(7.5,13.5)	7.659	<0.001
PVR(Wood 单位)	8.3(6.7,10.6)	11.5(7.8,15.0)	8.002	<0.001
CO(L/min)	4.8(3.5,5.2)	4.0(3.0,4.7)	5.232	0.006
SvO ₂ (%)	69.9(55.6,75.4)	55.6(50.2,62.3)	9.659	<0.001
PaO ₂ (%)	74.6(59.6,80.2)	58.9(53.2,66.8)	11.203	<0.001
超声($\bar{x}\pm s$)				
LVEDD(mm)	40.5 $\pm$ 2.3	41.3 $\pm$ 2.6	0.756	0.359
LVEF(%)	54.2 $\pm$ 4.6	52.3 $\pm$ 4.4	0.865	0.224
TAPSE(mm)	17.8 $\pm$ 2.4	16.6 $\pm$ 2.1	5.426	0.004
实验室指标				
BUN($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	6.9 $\pm$ 1.3	10.5 $\pm$ 2.4	5.856	0.001
NT-proBNP[$M(P_{25},P_{75})$,pg/mL]	634.2(565.9,745.2)	652.3(569.8,765.2)	1.020	0.139
sST2[$M(P_{25},P_{75})$,ng/mL]	30.2(25.6,39.8)	42.3(29.8,55.2)	13.206	<0.001
临床治疗方案[n (%)]			0.551	0.458
PDE-5 抑制剂	56(75.7)	22(68.8)		
非特异性治疗	18(24.3)	10(31.2)		

2.2 死亡预测因子的 Cox 回归分析 将 2.1 中差异有统计学意义的指标作为自变量,死亡结局作为因变量,进行多因素 Cox 回归分析。结果显示,SvO₂ 降低,BUN、sST2 升高是 PH 患者死亡的独立预测因子($P<0.05$),见表 2。

2.3 预测死亡的 ROC 曲线分析 sST2 联合 SvO₂

预测死亡的 AUC 明显高于 sST2、SvO₂、BUN 单独使用及 sST2、BUN 联合使用($Z=3.659,4.421,5.659,3.002,P<0.05$),见表 3、图 1。

2.4 不同死亡风险分层 PH 患者的生存曲线比较 根据 ROC 曲线分析得到的 sST2 和 SvO₂ 临界值将 PH 患者分为低风险组 58 例(sST2<35.6 ng/mL 且

SvO₂>62.4%)、中风险组 28 例(sST2<35.6 ng/mL 且 SvO₂≤62.4% 或 sST2≥35.6 ng/mL 且 SvO₂>62.4%)和高风险组 20 例(sST2≥35.6 ng/mL 且 SvO₂≤62.4%)。高风险组患者的累积生存率较低风险组和中风险组患者降低(log-rank $\chi^2=10.235$ 、5.968, $P<0.001$)。见图 2。

表 2 PH 患者死亡预测因子的 Cox 回归分析					
自变量	β	Wald χ^2	P	HR	95%CI
SvO ₂	0.456	6.659	0.001	0.659	0.323~0.856
BUN	0.659	8.524	<0.001	1.456	1.123~1.901
sST2	0.854	12.306	<0.001	2.001	1.659~2.423

注:HR 为风险比。

表 3 sST2、SvO₂、BUN 单独以及联合使用预测死亡的 ROC 曲线分析

指标	AUC	95%CI	P	灵敏度(%)	特异度(%)	临界值
sST2	0.833	0.758~0.875	<0.001	74.6	82.2	35.6 ng/mL
SvO ₂	0.801	0.723~0.853	0.001	69.8	75.4	62.4%
BUN	0.752	0.700~0.810	0.003	62.5	70.8	8.3 mmol/L
sST2 联合 BUN	0.842	0.799~0.886	<0.001	72.0	80.4	—
sST2 联合 SvO ₂	0.901	0.856~0.935	<0.001	80.5	86.7	—

注:—表示该项无数据。

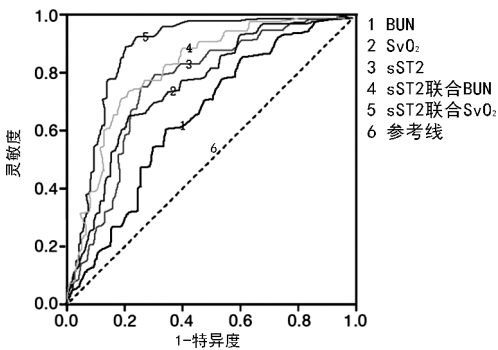


图 1 sST2、SvO₂、BUN 单独及联合使用预测死亡的 ROC 曲线

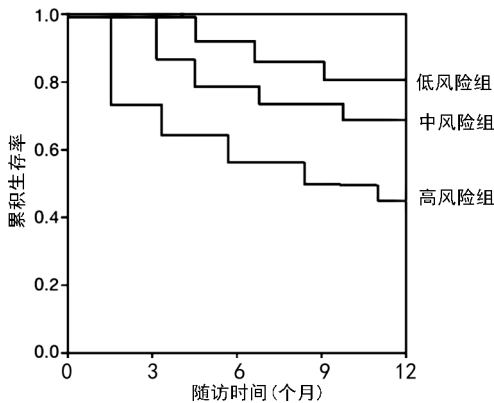


图 2 不同死亡风险分层 PH 患者的生存曲线

3 讨 论

本研究探讨了 sST2 与 PH 患者预后的关系, 结果发现 PH 患者随访 1 年的总生存率为 69.8%(74/106), 与既往报道基本一致^[17]。进一步研究发现, 死亡组患者年龄、WHO-FC Ⅲ~Ⅳ级所占比例、mRAP、mPAWP、mPAP、PVR、BUN 和 sST2 水平均明显高于存活组, 而 6MWD、CO、SvO₂、PaO₂、TAPSE 均低于存活组($P<0.05$)。年龄、WHO-FC 和 6MWD 已被证实与 PH 预后相关, WHO-FC 和

6MWD 是评估患者总体活动能力的量化指标, mRAP、mPAP 和 PVR 是右心导管技术准确测量肺动脉压力的量化指标, 也是诊断 PH 的金标准^[18], 但属于有创检查, 不适合用于早期临床筛查和基层医院推广。CO、SvO₂ 和 PaO₂ 是评估心脏泵血功能和血氧含量的量化指标。PH 的主要病理改变包括肺血管重塑、氧合能力下降和右心功能障碍^[19]。TAPSE 是超声测量右心室和肺动脉舒缩能力的量化指标^[20]。BUN 和 sST2 是反映 PH 患者物质代谢和炎症反应的量化指标。

GEENEN 等^[21]检测了 104 例不同病因的 PH 患者血清 sST2 水平, 发现 sST2 水平越高, PH 病情越严重, sST2 水平对预测成人 PH 患者预后具有重要意义。本研究中, 死亡患者 sST2 水平显著高于存活患者($P<0.05$)。sST2 是反映机体炎症反应的重要生化指标, PRATAMA 等^[22]指出, sST2 是左室心肌应变的重要生物标记物, 对于未经矫正的成人继发孔型房间隔缺损患者, 血清 sST2 水平与 mPAP 和右心室舒张末期直径呈正相关, 较高 sST2 水平与 PH 和艾森曼格综合征的发生密切相关。LUK 等^[23]纳入了 3 个临床研究共 166 例 PH 患者进行 meta 分析, 发现 sST2 与 PH 的病死率($HR=7.18$, 95%CI: 2.64~19.54, $P<0.0001$)和不良临床结局($HR=7.17$, 95%CI: 3.46~14.83, $P<0.0001$)显著相关。心肌和内皮细胞持续损伤释放大量 sST2 入血, 引起更严重的 PH 和更差的临床预后^[24]。SvO₂ 是一个与氧输送和氧消耗相关的参数, 也被认为是反映右心室功能的可靠指标^[25]。世界肺动脉高压研讨会更新了 PH 严重程度的风险分层, 强调 WHO-FC、6MWD、NT-proBNP、mRAP 和 SvO₂ 作为 PH 危险因素的重要性^[26]。本研究采用多因素 Cox 回归分析显示, SvO₂

降低、BUN 和 sST2 升高是 PH 患者死亡的独立预测因子($P < 0.05$)。提示高水平 sST2 和低水平 SvO₂ 是预测 PH 患者不良临床结局的重要指标。与 NT-proBNP 相比, sST2 的生物学变异范围更小, 有利于 PH 患者重复测量^[27]。

本研究中, ROC 曲线分析显示: sST2 联合 SvO₂ 预测死亡的 AUC 明显大于 sST2、SvO₂、BUN 单独使用及 sST2、BUN 联合使用($P < 0.05$), 这提示 sST2 联合 SvO₂ 对临床早期评估 PH 患者预后具有重要应用价值^[28]。最后, 根据 sST2 和 SvO₂ 临界值将 PH 患者分为低风险组、中风险组和高风险组, 生存曲线显示, 高风险组患者累积生存率较低风险组和中风险组患者显著降低($P < 0.05$), 提示 sST2 和 SvO₂ 能够指导临床早期对 PH 患者进行预后风险分层, 并指导临床进行合理干预, 以改善生存预后^[29-30]。

综上所述, PH 患者早期检测 sST2 和 SvO₂ 对评估其生存预后具有重要意义, sST2 升高和 SvO₂ 降低提示死亡风险增加, sST2 联合 SvO₂ 预测死亡风险的效能最佳。本研究也有一定局限性: 样本量有限, 为单中心回顾性研究, 可能影响结论的准确性, 应通过更大样本量、多中心、前瞻性的病例对照研究对结果进行验证。此外, 本研究未能深入探讨 sST2 在 PH 病理过程中的分子机制, sST2 能否作为早期临床诊断 PH 的生化指标还有待进一步分析。

参考文献

- [1] 江慧慧, 周思静, 王苒. 左心疾病相关性肺动脉高压发病机制研究进展[J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(8): 1518-1520.
- [2] 刘蕾, 马壮. 肺动脉高压诊治指南解读[J]. 中国实用内科杂志, 2020, 40(5): 377-381.
- [3] HOEPER M M, KRAMER T, PAN Z, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model[J]. Eur Respir J, 2017, 50(2): 1700740.
- [4] WANG S, YU M, ZHENG X, et al. A bayesian network meta-analysis on the efficacy and safety of eighteen targeted drugs or drug combinations for pulmonary arterial hypertension[J]. Drug Deliv, 2018, 25(1): 1898-1909.
- [5] COGHLAN J G, CHANNICK R, CHIN K, et al. Targeting the prostacyclin pathway with selexipag in patients with pulmonary arterial hypertension receiving double combination therapy: insights from the randomized controlled GRIPHON study[J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2018, 18(1): 37-47.
- [6] XANTHOULI P, KOEGLER M, MARRA A M, et al. Risk stratification and prognostic factors in patients with pulmonary arterial hypertension and comorbidities a cross-sectional cohort study with survival follow-up[J]. Respir Res, 2020, 21(1): 127.
- [7] 聂宜婷, 霍建民, 魏婷婷. 慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压血清学标志物研究进展[J]. 临床肺科杂志, 2021, 26(5): 784-787.
- [8] 孟祥丽, 李一丹, 李虹, 等. 二维斑点追踪技术评价肺动脉高压患者右心房功能变化的研究[J]. 中华超声影像学杂志, 2017, 26(6): 472-477.
- [9] SIMONNEAU G, MONTANI D, CELERMAJER D S, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension[J]. Eur Respir J, 2019, 53(7): 1801913.
- [10] AIMO A, VERGARO G, RIPOLI A, et al. Meta-analysis of soluble suppression of tumorigenicity-2 and prognosis in acute heart failure[J]. JACC Heart Fail, 2017, 5(3): 287-296.
- [11] VILLACORTA H, MAISEL A S. Soluble ST2 testing: a promising biomarker in the management of heart failure[J]. Arq Bras Cardiol, 2016, 106(9): 145-152.
- [12] MIRNA M, ROHM I, JIRAK P, et al. Analysis of novel cardiovascular biomarkers in patients with pulmonary hypertension(PH)[J]. Heart Lung Circ, 2020, 29(3): 337-344.
- [13] AIMO A, VERGARO G, PASSINO C, et al. Prognostic value of soluble suppression of tumorigenicity-2 in chronic heart failure: a meta-analysis[J]. JACC Heart Fail, 2017, 5(1): 280-286.
- [14] VU L D, SARAVIA J, JALIGAMA S, et al. Deficiency in ST2 signaling ameliorates RSV-associated pulmonary hypertension[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2021, 321(2): 309-317.
- [15] 王媛媛, 孙晓萱, 黄颖恒, 等. 血清可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白在结缔组织病相关肺动脉高压中的应用价值[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(5): 365-367.
- [16] GALIE N, HUMBERT M, VACHIER Y J L, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension[J]. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2016, 69(123): 177.
- [17] KWIATKOWSKA J, ZUK M, MIGDAL A, et al. Children and adolescents with pulmonary arterial hypertension: baseline and follow-up data from the Polish Registry of Pulmonary Hypertension (BNP-PL)[J]. J Clin Med, 2020, 9(6): 1717.
- [18] D'ALTO M, BADAGLIACCA R, LO GIUDICE F, et al. Hemodynamics and risk assessment 2 years after the initiation of upfront ambrisentan; tadalafil in pulmonary arterial hypertension[J]. J Heart Lung Transplant, 2020, 39(12): 1389-1397.
- [19] KRIKEERATI T, PUSSADHAMMA B, MAHAKANUKRAUH A, et al. Associated factors of early-onset pulmonary hypertension and clinical difference between early- and late-onset pulmonary hypertension in Thai systemic sclerosis[J]. Mod Rheumatol, 2021, 31(3): 649-656.

- 要点解读[J]. 结核病与肺部健康杂志, 2016, 5(4): 340-343.
- [8] 肖和平. 耐药结核病化学治疗指南(2009)[J]. 中国防痨杂志, 2010, 4(4): 181.
- [9] KHOSA C, PATEL K, ABDIYEVA K, et al. Proceedings from the CIHLMU 5th Infectious Diseases Symposium 2016: drug resistant tuberculosis old disease-new challenge[J]. BMC Proc, 2017, 11(10): 213-216.
- [10] JANMEJA A K, AGGARWAL D, DHILLON R, et al. Factors predicting treatment success in multi-drug resistant tuberculosis patients treated under programmatic conditions[J]. Indian J Tuberc, 2018, 65(2): 135-139.
- [11] 刘凡平, 张晨钰, 王云, 等. 全球基金标准化疗方案治疗耐药药肺结核临床疗效评价[J]. 河北医药, 2016, 38(7): 1060-1062.
- [12] 张晓东, 郑步平. 谷丙转氨酶、谷草转氨酶和超敏 C 反应蛋白在急性阑尾炎患者中的检测意义[J]. 广西医科大学学报, 2017, 34(8): 1192-1194.
- [13] ALMANI S A, SHAIKH T Z, KHOHARO H K, et al. Serum enolase-2, high-sensitivity C-reactive protein, and serum cholesterol in smear-positive drug-naïve pulmonary tuberculosis[J]. J Res Med Sci, 2017, 22(49): 52-59.
- [14] 范倪, 陆玉秀, 唐艳萍, 等. 新生树鼯乙型肝炎病毒感染模型体内 IL-10 及 IL-18 的表达[J]. 广西医科大学学报, 2018, 35(5): 623-627.
- [15] HE S, YANG S, ZHAO Q, et al. Association of IL4, IL6, and IL10 polymorphisms with pulmonary tuberculosis in a Tibetan Chinese population[J]. Oncotarget, 2018, 9(23): 16418-16426.
- [16] WEI Z, WENHAO S, YUANYUAN M, et al. A single nucleotide polymorphism in the interferon- γ gene (IFNG+874 T/A) is associated with susceptibility to tuberculosis[J]. Oncotarget, 2017, 8(31): 16-19.
- [17] FENG J Y, PAN S W. Depressed interferon- γ responses and treatment outcomes in tuberculosis patients: a prospective cohort study[J]. J Clin microbiol, 2018, 56(10): 664-678.
- [18] 鄢仁晴, 方宁, 赵建军, 等. 肺结核患者外周血 CD4⁺ 和 CD8⁺ 记忆性 T 细胞亚群、IL-17、IL-27 表达的初步探讨[J]. 中国免疫学杂志, 2012, 28(10): 930-930.
- [19] 叶静, 吴琦, 杜钟珍, 等. 耐多药结核患者外周血 Th1、Th2、Th17 细胞及其细胞因子水平变化[J]. 山东医药, 2019, 59(26): 76-78.
- [20] ABEBE F, BELAY M, LEGESSE M, et al. Association of ESAT-6/CFP-10-induced IFN- γ , TNF- α and IL-10 with clinical tuberculosis: evidence from cohorts of pulmonary tuberculosis patients, household contacts and community controls in an endemic setting[J]. Clin Exp Immunol, 2017, 189(2): 241-249.
- [21] 罗佳, 李青峰. 汉族人群 IL-17 基因多态性与肺结核多耐药的相关性[J]. 中国国境卫生检疫杂志, 2019, 42(4): 242-245.
- (收稿日期: 2021-12-02 修回日期: 2022-04-20)
- (上接第 1576 页)
- [20] 孙行行, 吴文汇, 袁平, 等. 三尖瓣环收缩期位移评价先天性心脏病相关肺动脉高压疾病严重程度的价值[J]. 同济大学学报(医学版), 2018, 39(4): 56-60.
- [21] GEENEN L W, BAGGEN V J M, KAULING R M, et al. The prognostic value of soluble ST2 in adults with pulmonary hypertension[J]. J Clin Med, 2019, 8(2): 1517.
- [22] PRATAMA R S, HARTOPO A B, ANGGRAHINI D W, et al. Serum soluble suppression of tumorigenicity-2 level associates with severity of pulmonary hypertension associated with uncorrected atrial septal defect[J]. Pulm Circ, 2020, 10(2): 23-25.
- [23] LUK K S, IP C, GONG M Q, et al. A meta-analysis of soluble suppression of tumorigenicity 2 (sST2) and clinical outcomes in pulmonary hypertension[J]. J Geriatr Cardiol, 2017, 14(12): 766-771.
- [24] 黄颖恒, 张缪佳. 可溶性 ST2 在肺动脉高压中的研究及应用进展[J]. 心血管病学进展, 2019, 40(3): 460-462.
- [25] 洪城, 李杰英, 陈日昱, 等. 肺动脉高压患者外周静脉血氧饱和度与血流动力学参数的相关性[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(1): 37-40.
- [26] GALIE N, CHANNICK R N, FRANTZ R P, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension[J]. Eur Respir J, 2019, 53(8): 180-183.
- [27] 李生浩, 徐肇元, 周宇航, 等. 肺源性心脏病患者血清 sST2、NT-proBNP、超声心动图参数的变化特征及相互关系[J]. 临床肺科杂志, 2017, 22(1): 77-81.
- [28] GRIFFITHS M, YANG J, EVERETT A D, et al. Endostatin and ST2 are predictors of pulmonary hypertension disease course in infants[J]. J Perinatol, 2020, 40(11): 1625-1633.
- [29] GRIFFITHS M, YANG J, SIMPSON C E, et al. ST2 is a biomarker of pediatric pulmonary arterial hypertension severity and clinical worsening[J]. Chest, 2021, 160(1): 297-306.
- [30] PLACIDO R, CORTEZ-DIAS N, ROBALO M S, et al. Prognostic stratification in pulmonary hypertension: a multi-biomarker approach[J]. Rev Port Cardiol, 2017, 36(7): 111-125.
- (收稿日期: 2021-10-12 修回日期: 2022-02-28)