

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.01.015

❖ 临床研究 ❖

# 高原地区 COPD 合并肺心病的风险因素及其与血清 hs-CRP、NT-proBNP、TNF- $\alpha$ 的关系

鲜海英<sup>1</sup>, 何清华<sup>2</sup>

(1. 四川电力医院内科; 2. 四川电力医院内分泌科, 四川 成都 610000)

**【摘要】目的:** 分析高原地区慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者合并慢性肺源性心脏病(CPHD)的风险及其与血清高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、N 末端 B 型脑钠肽(NT-proBNP)、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 的关系。**方法:** 回顾性分析 127 例高原地区 COPD 患者的病历资料, 根据是否合并 CPHD 分为 CPHD 组 ( $n = 37$ ) 和非 CPHD 组 ( $n = 90$ )。比较两组患者一般资料及血清 hs-CRP、NT-proBNP、TNF- $\alpha$  水平, 使用多因素 Logistic 回归分析评价上述三项血清指标是否为影响高原地区 COPD 患者合并 CPHD 的独立危险因素, 绘制受试者工作特性曲线(ROC)评价上述三项血清指标单独及联合预测高原地区 COPD 患者合并 CPHD 的效能。**结果:** CPHD 组 MPV、hs-CRP、NT-proBNP、TNF- $\alpha$  均高于非 CPHD 组 ( $P < 0.05$ ), FEV1%、LVEF 均低于非 CPHD 组 ( $P < 0.05$ )。Logistic 回归分析结果显示, MPV  $\geq 11.40$  fL、FEV1%  $< 55.80\%$ 、hs-CRP  $\geq 21.02$  mg/L、NT-proBNP  $\geq 513.00$  ng/mL、TNF- $\alpha$   $\geq 173.17$  ng/mL 是高原地区 COPD 患者合并 CPHD 的独立危险因素 ( $P < 0.05$ )。ROC 曲线分析结果显示, hs-CRP、NT-proBNP、TNF- $\alpha$  对高原地区 COPD 患者合并 CPHD 均有一定预测效能, 曲线下面积(AUC)分别为 0.734、0.817、0.703; 三项血清指标联合预测高原地区 COPD 患者合并 CPHD 的 AUC 为 0.921。**结论:** 血清 hs-CRP、NT-proBNP、TNF- $\alpha$  的异常高表达是高原地区 COPD 患者合并 CPHD 的重要影响因素, 三者联合有望成为高原地区 COPD 患者合并 CPHD 的灵敏性预测指标。

**【关键词】** 慢性阻塞性肺疾病; 慢性肺源性心脏病; 高原地区; 高敏 C 反应蛋白; N 末端 B 型脑钠肽; 肿瘤坏死因子- $\alpha$

**【中图分类号】** R563.9; R541.5 **【文献标志码】** A

## The risk of pulmonary heart disease in COPD patients at high altitude and its relationship with serum hs-CRP, NT-proBNP and TNF- $\alpha$

XIAN Hai-ying<sup>1</sup>, HE Qing-hua<sup>2</sup>

(1. Department of Internal Medicine, Sichuan Electric Power Hospital; 2. Department of Endocrinology Sichuan Electric Power Hospital, Chengdu 610000, Sichuan, China)

**【Abstract】Objective:** To analyze the risk of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in patients with chronic pulmonary heart disease (CPHD) in plateau area and its relationship with serum hypersensitive C reactive protein (hs-CRP), N-terminal B type brain natriuretic peptide (NT-proBNP), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). **Methods:** The medical records of 127 COPD patients in plateau areas were retrospectively analyzed and collected, the subjects were divided into CPHD group ( $n = 37$ ) and non-CPHD group ( $n = 90$ ) according to whether CPHD was combined or not. Baseline data and serum hs-CRP, NT-proBNP and TNF- $\alpha$  levels were collected and compared between the two groups. Multivariate Logistic regression analysis was used to evaluate whether the above three serum indicators were independent risk factors for COPD patients with CPHD in plateau areas. Receiver operating characteristic (ROC) was drawn to evaluate the efficacy of the above three serum indicators alone and in combination in predicting CPHD in COPD patients in plateau areas. **Results:** MPV, hs-CRP, NT-proBNP and TNF- $\alpha$  in CPHD group were higher than those in non-CPHD group ( $P < 0.05$ ), while FEV1% and LVEF were lower than those in non-CPHD group ( $P < 0.05$ ). Logistic regression analysis showed that, MPV  $\geq 11.40$  fL, FEV1%  $< 55.80\%$ , HS-CRP  $\geq 21.02$  mg/L, NT-proBNP  $\geq 513.00$  ng/mL, TNF- $\alpha$   $\geq 173.17$  ng/mL was an independent risk factor for COPD patients complicated with CPHD in plateau area ( $P < 0.05$ ). ROC curve analysis results showed that hs-CRP, NT-proBNP and TNF- $\alpha$  all had certain predictive efficacy for COPD patients with CPHD in plateau area, and the areas under the curve (AUC) were 0.734, 0.817 and 0.703, respectively, the AUC predicted by the above three serum indicators combined with CPHD in COPD patients in plateau area was 0.921. **Conclusion:** The abnormal high expression of serum hs-CRP, NT-proBNP and TNF- $\alpha$  is an important influencing factor in COPD patients with CPHD in plateau area, and the combination of the three is expected to become a sen-

基金项目: 四川省国康集团项目([2020]24号)

作者简介: 鲜海英(1988-), 女, 硕士, 主治医师。E-mail: 250636540@qq.com

通讯作者: 何清华。E-mail: 348846196@qq.com

sitivity predictor of CPHD in COPD patients with CPHD in plateau area.

**【Key words】** Chronic obstructive pulmonary disease; Chronic pulmonary heart disease; Plateau area; Hypersensitive C reactive protein; N-terminal B type brain natriuretic peptide; Tumor necrosis factor- $\alpha$

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 为一种常见慢性呼吸系统疾病, 我国年龄  $>20$  岁人群患病率为 8.6%,  $\geq 40$  岁人群患病率为 13.7%,  $\geq 70$  岁人群患病率高达 35.5%, 已成为了中国第四大致死性疾病, 死亡人数占全球 COPD 死亡总数的 1/3; 未来 40 年内其全球患病率将呈继续上升趋势, 至 2060 年每年将有超过 540 万例死于 COPD 及其相关疾病<sup>[1-2]</sup>。COPD 是引起慢性肺源性心脏病 (chronic pulmonary heart disease, CPHD) 最常见的原因, 通常其伴随的炎症反应所引起的多种继发性疾病可能引起肺血管重塑导致肺动脉高压进而合并 CPHD<sup>[3]</sup>, 而相较于平原地区, 高原地区由于具有高海拔、寒冷干燥、低氧、低气压等自然环境特征, COPD 合并 CPHD 患病率明显增高, 急性加重次数更为频发, 且急性加重期症状更为严重<sup>[4]</sup>。高敏 C 反应蛋白 (hypersensitive C reactive protein, hs-CRP)、N 末端 B 型脑钠尿肽 (N-terminal B type brain natriuretic peptide, NT-proBNP) 和肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 均参与 COPD 的发生及发展, 其血清水平改变与 COPD 患者心功能紧密相关, 但目前鲜有报道分析上述血清指标与高原地区 COPD 患者合并 CPHD 的关系, 尤其是关于上述血清指标联合预测高原地区 COPD 患者合并 CPHD 的效能尚不明确, 仍缺乏高质量的临床研究。本研究拟探讨高原地区 COPD 患者合并 CPHD 的风险及其与血清 hs-CRP、NT-proBNP、TNF- $\alpha$  的关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

回顾性分析 2020 年 1 月至 2022 年 4 月四川电力医院收治的 127 例高原地区<sup>[5]</sup> COPD 患者的病历资料, 根据是否合并 CPHD 将研究对象分为 CPHD 组 ( $n=37$ ) 和非 CPHD 组 ( $n=90$ )。纳入标准: (1) 符合 COPD 和 CPHD 诊断标准<sup>[6-7]</sup>; (2) 均为首次发病, 以往无相关病史; (3) 一般资料、实验室观察指标等信息均记录完整。排除标准: (1) 脑、肝、心、肾等其他脏器疾病; (2) 急性肺源性心脏病; (3) 其他原因所致 CPHD; (4) 其他呼吸系统疾病; (5) 自身免疫性疾病、血液系统疾病、精神系统疾病及恶性肿瘤。

### 1.2 方法

一般资料: (1) 患者主要信息: 性别、年龄、体质指数 (BMI)、吸烟史、高血压、糖尿病、高脂血症、生物燃料接触情况; (2) 主要实验室观察指标: 于患

者入院时抽取晨起空腹外周静脉血 5 mL, 室温静置 30 min, 经博科 TGL-16M 离心机以 3 000 r/min 速率离心 (离心半径 10 cm) 10 min, 上清液于  $-20$  °C 低温环境下保存待测。使用日本 Sysmex XT-5000 型全自动血细胞分析仪及配套试剂检测血红蛋白、红细胞比容、平均血小板体积 (mean platelet volume, MPV); 使用芬兰 Medikro Pro 便携式肺功能仪检测第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比 (FEV1%)、第 1 秒用力呼气容积占用力肺活量百分比 (FEV1/FVC); 使用迈瑞 DC-N3S 彩色多普勒超声仪检测左室射血分数 (LVEF); 使用日本 Olympus AU2700 型全自动生化分析仪, 免疫透射比浊法 (四川省迈克生物科技股份有限公司) 检测 hs-CRP, 免疫荧光层析法 (深圳市亚辉龙生物科技股份有限公司) 检测 NT-proBNP, 酶联免疫吸附试验 (美国 R&D 公司) 检测 TNF- $\alpha$ , 葡萄糖氧化酶法 (山东高密彩虹分析仪器有限公司) 检测空腹血糖, 酶比色法 (中生北控生物科技股份有限公司) 检测尿酸。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS 24.0 软件进行统计分析。计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较采用独立样本  $t$  检验。计数资料以 [ $n(\%)$ ] 表示, 组间比较采用独立样本  $\chi^2$  检验。使用多因素 Logistic 回归分析评价 hs-CRP、NT-proBNP、TNF- $\alpha$  是否为影响高原地区 COPD 患者合并 CPHD 的独立危险因素。绘制受试者工作特性曲线 (ROC) 评价 hs-CRP、NT-proBNP、TNF- $\alpha$  单独及联合预测高原地区 COPD 患者合并 CPHD 的效能。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 CPHD 与非 CPHD 分组情况比较

127 例高原地区 COPD 患者中有 37 例合并 CPHD, 发生率为 29.13%, 纳为 CPHD 组; 90 例未合并 CPHD, 发生率为 70.87%, 纳为非 CPHD 组。

### 2.2 CPHD 组和非 CPHD 组一般资料比较

CPHD 组 MPV 高于非 CPHD 组 ( $P < 0.05$ ); FEV1%、LVEF 低于非 CPHD 组 ( $P < 0.05$ )。两组患者其他一般资料比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

### 2.3 CPHD 组和非 CPHD 组 hs-CRP、NT-proBNP、TNF- $\alpha$ 比较

CPHD 组 hs-CRP、NT-proBNP、TNF- $\alpha$  均高于非 CPHD 组 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 1 两组患者一般资料比较 [ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ]

资料	CPHD 组 (n=37)	非 CPHD 组 (n=90)	$t/\chi^2$ 值	P 值
年龄(岁)	65.42 $\pm$ 12.00	65.80 $\pm$ 12.20	0.160	0.873
性别			0.114	0.736
男	21 (56.77)	54 (60.00)		
女	16 (43.23)	36 (40.00)		
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	22.40 $\pm$ 2.48	22.55 $\pm$ 2.57	0.302	0.763
吸烟史	15(40.54)	31(34.44)	0.422	0.516
高血压	18(48.65)	43(47.78)	0.008	0.929
糖尿病	11(29.73)	38(42.22)	1.727	0.189
高脂血症	14(37.84)	24(26.67)	1.561	0.212
生物燃料接触史	31(83.78)	78(86.67)	0.179	0.672
空腹血糖(mmol/L)	9.37 $\pm$ 2.55	9.43 $\pm$ 2.61	0.118	0.906
尿酸( $\mu$ mol/L)	443.20 $\pm$ 104.10	434.78 $\pm$ 104.21	0.414	0.680
血红蛋白(g/L)	154.95 $\pm$ 22.50	153.70 $\pm$ 22.36	0.286	0.776
红细胞比容(%)	0.52 $\pm$ 0.12	0.51 $\pm$ 0.10	0.482	0.630
MPV(fL)	11.77 $\pm$ 2.00	10.94 $\pm$ 1.92	2.187	0.031
FEV1%(%)	56.70 $\pm$ 15.92	64.70 $\pm$ 8.12	3.741	<0.001
FEV1/FVC(%)	56.20 $\pm$ 8.22	57.50 $\pm$ 8.74	0.775	0.440
LVEF(%)	53.80 $\pm$ 4.25	56.82 $\pm$ 5.30	3.080	0.003

表 2 两组患者 hs-CRP、NT-proBNP、TNF- $\alpha$  比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	hs-CRP(mg/L)	NT-proBNP(ng/mL)	TNF- $\alpha$ (ng/mL)
CPHD 组 (n=37)	23.80 $\pm$ 3.48	866.50 $\pm$ 64.37	239.68 $\pm$ 13.93
非 CPHD 组 (n=90)	16.00 $\pm$ 1.25	113.97 $\pm$ 18.84	103.07 $\pm$ 10.35
t 值	18.622	101.333	60.850
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

### 2.4 影响高原地区 COPD 患者合并 CPHD 的多因素 Logistic 回归分析

将高原地区 COPD 患者合并 CPHD 情况作为因变量(1 = 合并, 0 = 未合并), 将单因素分析中差异有统计学意义的 MPV、FEV1%、LVEF、hs-CRP、NT-proBNP、TNF- $\alpha$  作为自变量, 建立多因素 Logistic 回归模型。MPV  $\geq$  11.40 fL、FEV1% < 55.80%、hs-CRP  $\geq$  21.02 mg/L、NT-proBNP  $\geq$  513.00 ng/mL、TNF- $\alpha$   $\geq$  173.17 ng/mL 是高原地区 COPD 患者合并 CPHD 的独立危险因素(P < 0.05)。见表 3 及表 4。

表 3 自变量赋值说明

自变量	自变量说明	赋值说明
MPV	连续变量	1 = $\geq$ 11.40 fL, 0 = <11.40 fL
FEV1%	连续变量	1 = <55.80%, 0 = $\geq$ 55.80%
LVEF	连续变量	1 = <54.83%, 0 = $\geq$ 54.83%
hs-CRP	连续变量	1 = $\geq$ 21.02 mg/L, 0 = <21.02 mg/L
NT-proBNP	连续变量	1 = $\geq$ 513.00 ng/mL, 0 = <513.00 ng/mL
TNF- $\alpha$	连续变量	1 = $\geq$ 173.17 ng/mL, 0 = <173.17 ng/mL

表 4 影响高原地区 COPD 患者合并 CPHD 的多因素 Logistic 回归分析

自变量	$\beta$ 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
MPV( $\geq$ 11.40 fL)	0.529	0.147	12.950	0.000	1.697	1.272 - 2.264
FEV1% (<55.80%)	0.077	0.021	13.444	0.000	1.080	1.037 - 1.125
LVEF (<54.83%)	0.025	0.144	0.030	0.864	1.025	0.773 - 1.359
hs-CRP( $\geq$ 21.02 mg/L)	0.117	0.047	6.197	0.013	1.124	1.025 - 1.233
NT-proBNP( $\geq$ 513.00 ng/mL)	0.677	0.190	12.696	0.000	1.967	1.356 - 2.853
TNF- $\alpha$ ( $\geq$ 173.17 ng/mL)	0.207	0.077	7.227	0.007	1.230	1.058 - 1.430

### 2.5 ROC 曲线分析 hs-CRP、NT-proBNP、TNF- $\alpha$ 单独及联合预测高原地区 COPD 患者合并 CPHD 的效能

ROC 曲线分析结果显示, hs-CRP、NT-proBNP、TNF- $\alpha$  对高原地区 COPD 患者合并 CPHD 均有一定预测效能, 曲线下面积(AUC)分别为 0.734、0.817、0.703; 三项血清指标联合预测高原地区 COPD 患者合并 CPHD 的 AUC 为 0.921。见表 5 及图 1。

表 5 hs-CRP、NT-proBNP、TNF- $\alpha$  单独及联合预测高原地区 COPD 患者合并 CPHD 的效能分析

指标	AUC 值	SE 值	P 值	95% CI	截断值	敏感度	特异度
hs-CRP	0.734	0.050	<0.05	0.637 - 0.832	21.02 mg/L	0.730	0.711
NT-proBNP	0.817	0.039	<0.05	0.742 - 0.893	513.00 ng/mL	0.838	0.722
TNF- $\alpha$	0.703	0.051	<0.05	0.604 - 0.803	173.17 ng/mL	0.703	0.656
联合预测	0.921	0.034	<0.05	0.854 - 0.989	-	0.865	0.978

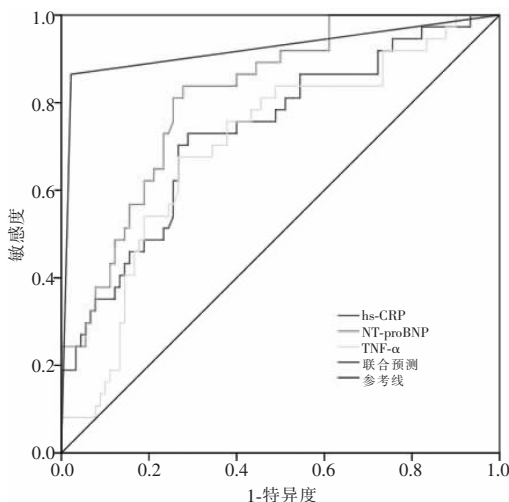


图 1 hs-CRP、NT-proBNP、TNF- $\alpha$  单独及联合预测 COPD 合并 CPHD 的 ROC 曲线图

### 3 讨论

目前 COPD 已成为了全球重要的慢性非传染性疾病, 具有较高的发病率和病死率, 是诱发 CPHD 最常见的原因<sup>[8-9]</sup>。究其致 CPHD 的病理生理学机制, 通常 COPD 所致人体缺氧并继发肺小血管收缩、痉挛, 致使肺小动脉阻力相应增加, 促使右心后负荷显著增大、右心室肌异常肥大, 最终引发右心力衰

竭,诱发 CPHD。本研究中,127 例高原地区 COPD 患者 CPHD 发生率为 29.13%,推测可能是因为高原地区存在低氧、低压、干燥、寒冷等气候特征,极易引起肺血管收缩,增大肺血管阻力,诱发低氧性肺动脉高压,致使心脏功能受损,最终进展为 CPHD。考虑 CPHD 可引起肺血管阻力增加,促使肺动脉压力增高,加重右心功能负荷,诱发心力衰竭,影响患者预后,故分析 COPD 合并 CPHD 的危险因素,进行早期个体化干预对改善预后、降低死亡率有重要意义。

hs-CRP 是机体受组织损伤或微生物入侵等炎症性刺激时肝细胞合成的一种非特异性急性时相蛋白,参与非自我识别和破坏,可结合吞噬细胞受体影响细胞凋亡及坏死,亦可结合染色质诱导机体补体系统激活,促使白细胞吞噬功能增强,刺激细胞活化,参与 COPD 的发生及发展<sup>[10]</sup>。孙立燕等<sup>[4]</sup>报道 COPD 合并 CPHD 患者血清 hs-CRP 水平高于单纯 COPD 患者,进一步多因素 Logistic 回归分析结果显示 hs-CRP 是 COPD 合并 CPHD 的独立危险因素,提示 hs-CRP 可作为预测 COPD 合并 CPHD 的血清标志物。刘燕等<sup>[11]</sup>报道血清 hs-CRP 升高与 CPHD 病情严重程度相关,且在 CPHD 患者治疗疗效监测和短期预后评估中意义重大。本研究中,CPHD 组 hs-CRP 高于非 CPHD 组,与上述报道<sup>[4,11]</sup>相符,提示 hs-CRP 异常可能影响 CPHD 的发生;而 Logistic 回归分析结果显示 hs-CRP  $\geq 21.02$  mg/L 是高原地区 COPD 患者合并 CPHD 的独立危险因素,进一步 ROC 曲线分析显示 hs-CRP 对高原地区 COPD 患者合并 CPHD 有一定预测效能,提示 hs-CRP 可作为预测高原地区 COPD 患者合并 CPHD 的炎症标记物。原因可能为:hs-CRP 升高意味着气道炎症越严重、气道阻塞现象越明显,可能会损伤 COPD 患者内皮细胞功能,导致肺功能降低、呼吸功能受损,甚至诱发低氧血症,致使心室功能障碍,最终引起 CPHD。

NT-proBNP 是由心肌细胞分泌的一种神经激素,当心肌负荷和室壁张力增加时,其合成及分泌也随之增加,虽不具有生物活性,但半衰期较长,血浆浓度较 BNP 更高且稳定性更好,基本不受药物、日常活动和体位等因素影响<sup>[12-13]</sup>。吴海荣等<sup>[14]</sup>报道血清 NT-proBNP 水平与高海拔地区 CPHD 患者平均肺动脉压、肺动脉内径、右心室内径、右心室流出道宽度均呈正相关,对诊断高海拔地区 CPHD 具有重要意义,能反映高海拔地区严重程度和预后。还有研究<sup>[15]</sup>指出,NT-proBNP 对预测 COPD 患者肺动脉高压的发生及严重程度具有重要意义,其血清水

平升高是 COPD 患者医院死亡率的独立预测因子,且与住院和心电监护时间紧密相关。本研究中,CPHD 组 NT-proBNP 高于非 CPHD 组,提示 NT-proBNP 升高可能影响 CPHD 的发生;而 Logistic 回归分析结果显示 NT-proBNP  $\geq 513.00$  ng/mL 是高原地区 COPD 患者合并 CPHD 的独立危险因素,进一步 ROC 曲线分析结果显示 NT-proBNP 对高原地区 COPD 合并 CPHD 有一定预测效能,提示 NT-proBNP 可作为预测高原地区 COPD 合并 CPHD 的生物标记物。这可能是由于血清 NT-proBNP 升高,意味着心肌负荷和室壁张力增加,右心室和肺动脉结构发生改变,主要表现为肺动脉内径增大、肺血管阻力增加,最终引发肺动脉高压及右心功能衰竭,从而诱发 CPHD。

TNF- $\alpha$  是由活化巨噬细胞合成并分泌的促炎因子,参与 COPD 慢性炎症进程,可通过诱导炎症细胞黏附及浸润,引起肺组织基本结构破坏,导致中性粒细胞对细胞外蛋白的破坏能力增强,最终引发炎症反应<sup>[16]</sup>。有研究<sup>[17]</sup>表明,TNF- $\alpha$  可能参与了 CPHD 的发病过程,且与 CPHD 患者心肺功能均呈负相关,提示其血清水平变化可反映 CPHD 病情严重程度;COPD 合并 CPHD 患者 TNF- $\alpha$  明显高于单纯 COPD 患者,且 TNF- $\alpha$  是 COPD 合并肺心病的独立危险因素<sup>[18]</sup>。本研究中,CPHD 组 TNF- $\alpha$  高于非 CPHD 组,这与上述报道相符,提示 TNF- $\alpha$  水平可能影响 CPHD 的发生;而 Logistic 回归分析结果显示 TNF- $\alpha$   $\geq 173.17$  ng/mL 是高原地区 COPD 合并 CPHD 的独立危险因素,进一步 ROC 曲线分析结果显示其对高原地区 COPD 合并 CPHD 有一定预测效能,提示 TNF- $\alpha$  可作为预测高原地区 COPD 合并 CPHD 的生物标记物。TNF- $\alpha$  升高可能通过放大心脏和外周组织中所涉免疫应答,引起间质组织与心肌细胞纤维化、重构、凋亡、坏死,促使心功能进一步降低,最终诱发 CPHD。

综上,高原地区 COPD 患者存在 CPHD 发生风险,其中血清 hs-CRP、NT-proBNP、TNF- $\alpha$  异常高表达是 CPHD 发生的独立影响因素,三者联合预测 CPHD 发生的效能较高,有一定的临床推广价值。

#### 参考文献

- [1] 刘聪,彭雅婷,李静,等.慢性阻塞性肺疾病初诊患者流感和肺炎疫苗接种状况及影响因素:真实世界横断面研究[J].中华结核和呼吸杂志,2022,45(4):355-361.

(下转第 83 页)