

先天性心脏病相关肺动脉高压的生物标志物及其意义

陈文玉, 刘晓燕

重庆医科大学附属儿童医院心血管科, 重庆

收稿日期: 2024年1月27日; 录用日期: 2024年2月21日; 发布日期: 2024年2月27日

摘要

肺动脉高压(PH)是一种以肺血管阻力进行性升高为主要特征的疾病, 有极高的致残率和致死率。先天性心脏病相关肺动脉高压(CHD-PAH)是指由左向右分流型先天性心脏病(CHD)所引起的肺动脉压力升高。右心导管目前仍然是测量肺动脉压力的金标准, 然而, 由于其有创性特点, 其广泛实施仍具有一定的难度。近年来, 越来越多的研究显示, 生物标志物对CHD-PAH的早期诊断、疾病严重程度评估、治疗方案选择、治疗效果评价及预后判断有重要意义。本文就目前有关CHD-PAH的生物标志物研究作一综述。

关键词

先天性心脏病, 肺动脉高压, 生物标志物

Biomarkers of Pulmonary Hypertension Associated with Congenital Heart Disease and Their Significance

Wenyu Chen, Xiaoyan Liu

Department of Cardiology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Jan. 27th, 2024; accepted: Feb. 21st, 2024; published: Feb. 27th, 2024

Abstract

Pulmonary hypertension (PH) is a disease characterized by a progressive increase in pulmonary vascular resistance, with a very high disability and mortality rate. Congenital heart disease-associated with pulmonary arterial hypertension (PAH-CHD) is an increase in pulmonary artery pressure

caused by left-to-right shunt congenital heart disease (CHD). Right heart catheterization is still the gold standard for measuring pulmonary artery pressure, however, its widespread implementation is challenging due to its invasive nature. In recent years, more and more studies have shown that biomarkers are of great significance for the early diagnosis, disease severity assessment, treatment plan selection, treatment effect evaluation and prognosis judgment of CHD-PAH. This article reviews some of the current biomarker studies on CHD-PAH.

Keywords

Congenital Heart Disease, Pulmonary Hypertension, Biomarkers

Copyright © 2024 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

肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)是一种恶性肺血管疾病,其特征是肺血管阻力和肺动脉压力逐渐增加,最终导致右心衰竭和死亡。PH临床上分为5大类,包括动脉性PH(pulmonary arterial hypertension, PAH);左心疾病所致PH;肺部疾病和(或)低氧所致PH;慢性血栓栓塞性PH和(或)其他肺动脉阻塞性病变所致PH;未明和(或)多因素所致PH。PAH中以先天性心脏病(congenital heart disease, CHD)相关PAH、遗传性PAH、药物和毒物相关PAH常见。在西方国家,近50%的PAH患者为特发性、遗传性或药物性PAH,然而,CHD-PAH是我国PAH最常见的原因[1][2]。CHD-PAH是指由体-肺分流型CHD所引起的肺动脉压力升高,最常见于中型至大型未修复的体-肺分流病变,诸多CHD患者因合并PAH而失去手术机会。缺乏早期诊断和治疗,PAH患者的长期生存率较低。因此,早期诊断及干预对提高PAH患者长期生存率,改善预后尤为重要。

右心导管检查是目前诊断PAH的金标准,但其为侵入性检查,在CHD筛查及术后随访中不容易实施。经胸心脏彩超虽可无创地估测肺动脉压力,但其受设备及操作者的主观影响比较大,其结果可能欠准确[2],且单纯依据PAH水平评估对PAH严重程度及预后做出判断较困难。因此,需要寻找一些无创、客观的生物标志物来对CHD-PAH早期诊断、疾病严重程度评估、治疗方案选择、治疗效果评价及预后判断等进行指导。本文就CHD-PAH相关生物标志物总结如下。

2. CHD-PAH 评估相关生物标志物

2.1. 步行6分钟距离(6MWD)

6MWD与成人PAH的死亡率相关,一直被用作成人疗效试验的终点[3]。在儿科,6MWD被认为反映了患儿的运动耐量,第六届世界肺动脉高压研讨会儿科工作组建议将改善6MWD作为治疗目标[4]。在7岁以上患儿中,6MWD被证明是PAH结局的强预测指标[5][6]。治疗开始或升级后6MWD的改善可能反映了运动能力和生活质量的改善,从而反映了治疗效果的改善。尚不清楚这种治疗引起的改善是否反映了PAH患儿死亡风险的降低[7][8]。但是,6MWD的应用在儿科受到限制,特别是7岁以下的儿童。

2.2. 利钠肽

利钠肽是PH中公认的右心室功能障碍标志物。它们主要由心肌分泌,通过其利尿、利钠、舒张血

管、抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统和交感神经系统活性,从而在血容量的稳态调节中发挥重要作用。心房利钠肽(ANP)和脑利钠肽(BNP)是利钠肽系统的主要成员。大多数关于利钠肽在 PAH 中的研究都集中在 BNP 及其末端片段 NT-proBNP 上。BNP 由心室肌分泌,并根据心肌拉伸、损伤和缺血的程度而升高,是评估 PAH 临床严重程度和预后的重要生物标志物。研究表明,血浆 BNP 与肺动脉平均压(mean pulmonary artery pressure, mPAP)呈正相关,可作为预测 CHD-PAH 进展和预后的潜在生物标志物[9]。NT-proBNP 的连续测量与 PAH-CHD 疾病严重程度和预后有关,其水平对患者死亡率具有高度预测性[10] [11]。一项系统评价和荟萃分析显示,NT-proBNP 和 BNP 水平升高与 PAH 患者死亡或肺移植风险增加相关,这两种生物标志物均可用于 PAH 患者的风险分层[12] [13]。与 BNP 相比,NT-proBNP 具有更长的半衰期,更加稳定且易于测量,可以同时从右心功能不全及组织缺氧和器官损伤两方面对 PAH 患者进行预后评估,并可用于评估治疗效果,对右心衰竭及死亡率的预测价值更强,在临床实践中优于 BNP。然而,需要注意的是,NT-proBNP 水平较 BNP 而言受年龄及肾功能影响更大[2] [14] [15]。

2.3. 尿酸

尿酸(UA)是嘌呤代谢的最终产物,是心排量降低和组织缺氧的标志物。一项研究表明,UA 可以预测 CHD-PAH 疾病严重程度,经过靶向药物治疗后,UA 水平下降,血清 UA 可作为 PAH-CHD 患者疾病严重程度和治疗反应的指标[1]。在成人和儿童中,尿酸水平升高已被证明与死亡率增加有关。UA 水平受性别、年龄、种族和饮食等多种因素影响。在成人 PAH 患者中,由于经常存在影响嘌呤代谢的合并症(如痛风,肾功能不全和胰岛素抵抗等),因此 UA 在成人 PAH 患者中的应用较为局限,然而,这些合并症在儿童中较为少见,因此血清 UA 可作为儿科人群中较特异性的预后生物标志物[15] [16]。

2.4. 心肌肌钙蛋白

心肌肌钙蛋白 I (cTnI)是心肌损伤的生物标志物,其升高提示疾病预后不良[17]。在 PAH 患者中,右心室后负荷急剧增加引起的心肌缺血和坏死,以及心室壁张力增加引起的心肌应激等均可导致肌钙蛋白升高。一项研究表明,cTnI 水平随着 mPAP 增高呈上升趋势,且与心功能指标呈负相关,其水平变化可评估 PAH-CHD 患者疾病进展情况,为临床治疗提供依据[18]。然而,心肌肌钙蛋白易受到急性冠脉综合征、肾功能不全等因素的影响,且在 PAH 晚期升高,故不能作为早期肺动脉压升高的敏感标志物。

2.5. 血小板活化相关标志物

血小板不仅通过血栓形成,释放血管收缩因子、生长因子、炎症因子等作用于肺血管细胞促进 PH 发生、发展,还可与内皮细胞上的 NEDD9 蛋白黏附、促使平滑肌细胞释放含生物活性物质以及分泌微囊泡等的途径在 PH 的病理生理中发挥作用[19]。多项研究表明,PH 患者体内血小板数量、形态有一定改变。平均血小板体积(MPV)、血小板分布宽度(PDW)和血小板压积(PCT)是评价血小板功能和活化的简单血液学指标。MPV 随着血小板的激活而增加,大的血小板比小的血小板粘附性更强,更容易聚集。MPV 的增加反映了大血小板占的较大比例,从而导致血栓形成的风险增加[20]。MPV、PDW 和血小板压积水平已被证明对多种心血管疾病的预后具有重要意义,其水平升高意味着疾病预后不良。有研究显示 MPV、PDW 和血小板压积水平与 PAH 的严重程度相关,其水平的升高是 PAH 患者不良预后和 12 个月生存率的独立预测因素[21] [22]。血小板的数量、形态及活性的变化与 PH 发生、发展密切相关,升高的 MPV、PDW 和血小板压积水平可以增加仅靠右心导管术无法了解的重要预后信息,可作为潜在的生物标志物用于评估 PAH 严重程度并判断预后。然而,也有研究显示左向右分流型先天性心脏病肺动脉高压患儿的 MPV 和 PDW 水平较对照组低[23],分析原因可能是因为其为单中心研究,样本量较小,且随访时

间短等; 血小板相关指标用于 PAH 评估尚需进行更多的研究。

2.6. 红细胞分布宽度

红细胞分布宽度(RDW)是全血细胞计数的参数之一, 反映体内红细胞体积的变化, RDW 升高表示红细胞大小不均, 最早应用于贫血类型的判断。近年多项研究表明, RDW 与心功能密切相关, 能够预测心肌梗死、心力衰竭患者的预后[24]。研究报道, 高水平的 RDW 是患者发生心血管不良事件的危险因素[25]。在心血管疾病及血栓疾病中, 慢性炎症反应、氧化应激和神经激素通路的激活被认为是 RDW 升高的主要机制。研究表明, RDW 是成人 PAH 患者的预后生物标志物, 与疾病的严重程度相关, 是患者死亡率的独立预测因子。国内一项有关儿童 CHD-PAH 相关研究结果显示 RDW 是准确判断 CHD-PAH 病情的指标之一, 与 PAH 患儿病情严重程度及预后密切相关, 是 CHD-PAH 患儿死亡的独立危险因素。然而, 一项关于 RDW 在儿童 PAH 中的研究表明, RDW 水平与 PAH 患儿的疾病状态(改善或恶化)并无明显相关性, 分析原因可能是 RDW 作为一种非特异性标志物, 容易受多种因素影响, 例如贫血和炎症等[26] [27]。RDW 作为一个新的评估 CHD-PAH 的标志物, 在预测 CHD-PAH 患者死亡率和临床事件方面有着重要价值, 尚需进行更多的研究来探讨其作为 PAH 生物标志物的价值。

2.7. 循环内皮细胞

循环内皮细胞(CEC)是内皮损伤的新标志物, 是在生理和病理条件下, 外周血中检测到的血管内皮细胞[28]。心血管疾病、内皮损伤以及暴露于压力和缺氧情况下, 可诱导血管内皮细胞凋亡显著加速。大量脱落的内皮细胞流入血液循环导致其水平显著增加。肺动脉压(PAP)升高可以增强肺动脉周围血管壁的压力, 从而导致内皮细胞从血管壁的剥落。在 PAH-CHD 患者中存在心脏缺损, 心脏缺损越大, 分流量越大, CECs 水平越高[13]。研究表明, 内皮细胞水平与肺动脉收缩压以及平均肺动脉压呈显著正相关关系[29]。内皮细胞水平的监测可反映内皮损伤的严重程度, 可作为 PAH 的无创、可靠的生物标志物, 为 CHD 伴 PAH 患者的临床诊断和治疗提供理论依据。

2.8. 内皮素-1

内皮素-1 (ET-1)是一种高效的内源性血管收缩剂, 有助于血管和组织重塑, 并反映血管内皮细胞的功能状态, 其通过影响细胞外基质生成、成纤维细胞增殖、血管生成和炎症等参与 PAH 的发病机制。由于内皮素-1 (ET-1)在血管重塑中的核心参与, 长期以来一直被认为是包括 PAH 在内的几种心血管疾病的潜在候选预后生物标志物[30]。一项 PAH-CHD 患者外周静脉血内皮素-1 水平的研究中显示, 肺动脉收缩压和平均肺动脉压均与 ET-1 水平呈正相关, 这可能与缺损导致的左向右的血液分流引起, 分流量越大, 导致肺动脉扩张越明显, 从而导致 ET-1 分泌增加。研究表明 ET-1 可作为 PAH-CHD 患者的生物标志物, 为 PAH-CHD 患者的诊断及治疗提供新的临床思路[13]。但也有研究表明 ET-1 与 PAH 疾病严重程度或死亡率无关联[31] [32]。ET-1 是否可以作为 PAH-CHD 患者 PAH 评估的标志物及其临床应用价值仍需要进一步研究。

2.9. 内皮抑素

内皮抑素是一种主要由肺动脉内皮细胞分泌的血管生成抑制剂, 主要分布于脉管系统, 包括冠状动脉和肺脉管系统。近年来研究发现内皮抑素在心力衰竭病情严重程度和预后判断中具有重要的临床价值[33]。一项临床研究表明, 内皮抑素与 CHD-PAH 的疾病严重程度、疾病改善和生存率有关[34]。内皮抑素是 PAH 死亡率的可靠、独立预测因子, 将其加入当前 PAH 风险预测策略可改善 PAH

风险评估[35]。

2.10. MicroRNA

miRNA 是一类不具有蛋白编码功能的小片段 RNA, 可调控基因表达, 在细胞凋亡、增殖或信号转导过程中发挥重要作用。通过调控血管内皮细胞及平滑肌细胞的增殖、迁移及凋亡, 调控内皮细胞功能障碍及平滑肌细胞表型转换等方式, 在 PAH 复杂的病理机制中有着重要的调控作用[36]。一项调查 CHD-PAH 的研究显示: 血清 miR-27b 与平均肺动脉压(mPAP)呈正相关, 而血清 miR-451 与其呈负相关, miR-27b、miR-451 是 CHD-PAH 的独立危险因素, 与 PAH 的严重程度显著相关, 两者联合对疾病具有较高的诊断价值, 可作为 CHD-PAH 诊断和评估的生物标志物[37]。由于 miRNA 及其亚型数量众多, 仍然存在着很多未知的调控通路和相关因子, 随着研究不断深入, miRNA 有望成为指导临床 PAH 患者筛查、诊断、治疗和预后的生物学标志物。

2.11. 血清高迁移率组 Box-1

高迁移率族蛋白 B1 (high-mobility group box 1, HMGB1)可以通过各种各样的机制促进炎症反应。动物实验显示, 慢性缺氧所致肺动脉高压小鼠及野百合碱所致肺动脉高压大鼠, 其血清、肺泡灌洗液及肺组织匀浆液中 HMGB1 升高; 慢性缺氧所致 PH 小鼠经过抗 HMGB1 抗体治疗, 其右心室收缩压及右心室肥厚得到改善, 同时能够抑制炎症因子、肿瘤坏死因子(TNF)、白介素-1 β (IL-1 β)和细胞内粘附分子-1 (ICAM-1)升高, 这表明 HMGB1 与炎症及内皮功能紊乱相关[38]。一项关于 CHD-PAH 的研究表明, 血清 HMGB1 浓度与肺动脉压和肺血管阻力显著相关, HMGB1 水平可能与 CHD-PAH 的严重程度呈正相关, 且 HMGB1 可能有助于艾森曼格综合征的识别。缺氧刺激内皮细胞产生 HMGB1, 在森曼格综合征患者中, 血氧饱和度低导致 HMGB1 水平升高。同时, HMGB1 水平被发现是西地那非治疗反应的标志物, 监测血清 HMGB1 水平有助于 CHD-PAH 患者的随访评估[39]。罗俊等人的研究表明在 CHD-PAH 中, 血清 HMGB1 与右心导管检查指标 mPAP、RVP 呈正相关, 血清 HMGB1 可作为 CHD-PAH 患者病情严重程度的评估指标, 在一定程度上反映肺动脉压力的降低及靶向药物治疗效果, 是一个潜在的治疗终点指标[38]。近年来, 有很多的研究表明 HMGB1 在 PH 的发生发展中扮演着一定作用, 在实验性 PH 的治疗中, 靶向 HMGB1 展示了一定的潜能。目前其具体机制尚不明确, 需要进一步的研究与探索, 从而更好、更安全地运用于临床。

2.12. 存活素

存活素(Survivin)是凋亡抑制蛋白(IAP)家族的一员, 参与细胞增殖和细胞凋亡。细胞增殖和细胞凋亡之间的不平衡是肺动脉高压(PAH)发展的基础。有研究通过观察 CHD 患者介入封堵术前后血清 Survivin 水平的变化, 探讨 Survivin 与 PAH-CHD 的关系, 结论表明血清 Survivin 水平在手术后下降, 其变化趋势与肺动脉收缩压(PASP)一致, 提示 Survivin 可能参与 CHD 中 PAH 的发生发展。通过早期检测 CHD 患者外周血 Survivin 水平变化, 并予以干预, 从而预防 PAH 的形成, 可能将是 CHD 治疗的一个新的研究热点[40]。有研究利用 Survivin 抑制剂 YM155 治疗 PAH 大鼠, 通过恢复细胞凋亡和细胞增殖相关的基因之间的平衡, 阻止了肺血管重塑的发展, 从而阻止了 PAH 的进展及其对右心室的影响。这表明抑制 Survivin 可能成为一种新的潜在的 PAH 治疗方法[41]。PAH-CHD 患者外周静脉血 Survivin 水平与术后 PAP 呈正相关, 检测血清 Survivin 水平有助于评估 CHD 合并重度 PAH 患者的手术疗效。目前有部分生物标志物被证明与 PAH-CHD 的可逆性相关, 但仍没有被广泛接受的可预测 PAH 可逆性的特定标志物, 作为参与细胞凋亡调控的重要因素, Survivin 在预测 CHD-PAH 可逆性方面具有很大的潜在价值[42]。

3. 总结

本文综述了 CHD-PAH 的生物标志物在疾病早期诊断、疾病严重程度及预后判断方面的研究, 作为 CHD-PAH 常规实验室检查的一部分, 这些生物标志物具有客观、经济、方便、低侵袭性的优点, 对于提高 CHD-PAH 患者生存率及生存质量具有较大意义。然而, 这些生物标志物只是参与了 PAH 发病的某些病理生理过程, 单一的生物标志物评估疾病存在一定局限性。目前关于 PAH 生物标志物的研究部分结论尚不统一, 需要更多研究来确定上述所有生物标志物作为日常临床实践中潜在筛查工具的价值。

参考文献

- [1] Luo, J., Li, Y., Chen, J., Qiu, H., Chen, W., Luo, X., Chen, Y., Tan, Y. and Li, J. (2023) Evaluating the Role of Serum Uric Acid in the Risk Stratification and Therapeutic Response of Patients with Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Congenital Heart Disease (PAH-CHD). *Frontiers in Pharmacology*, **14**, Article 1238581. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1238581>
- [2] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组, 中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会, 全国肺栓塞与肺血管病防治协作组, 等. 中国肺动脉高压诊断与治疗指南(2021 版) [J]. 中华医学杂志, 2021, 101(1): 11-51. <https://doi.org/10.3760/Cma.J.Cn112137-20201008-02778>
- [3] Parikh, K.S., Rajagopal, S., Arges, K., Ahmad, T., Sivak, J., Kaul, P., Shah, S.H., Tapson, V., Velazquez, E.J., Douglas, P.S. and Samad, Z. (2015) Use of Outcome Measures in Pulmonary Hypertension Clinical Trials. *American Heart Journal*, **170**, 419-429.e3. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2015.06.010>
- [4] Rosenzweig, E.B., Abman, S.H., Adatia, I., Beghetti, M., Bonnet, D., Haworth, S., Ivy, D.D. and Berger, R.M.F. (2019) Paediatric Pulmonary Arterial Hypertension: Updates on Definition, Classification, Diagnostics and Management. *European Respiratory Journal*, **53**, Article ID: 1801916. <https://doi.org/10.1183/13993003.01916-2018>
- [5] Lammers, A.E., Munnery, E., Hislop, A.A. and Haworth, S.G. (2010) Heart Rate Variability Predicts Outcome in Children with Pulmonary Arterial Hypertension. *International Journal of Cardiology*, **142**, 159-165. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.12.087>
- [6] Douwes, J.M., Hegeman, A.K., Van Der Horst, M., et al. (2014) Six-Minute Walk-Test in Childhood Pulmonary Arterial Hypertension: Walking Distance and Decrease in Oxygen Saturation Provide Additional Prognostic Information. *European Heart Journal*, **35**, 174-175.
- [7] Lammers, A.E., Diller, G.P., Odendaal, D., Taylor, S., Derrick, G. and Haworth, S.G. (2011) Comparison of 6-Min Walk Test Distance and Cardiopulmonary Exercise Test Performance in Children with Pulmonary Hypertension. *Archives of Disease in Childhood*, **96**, 141-147. <https://doi.org/10.1136/adc.2009.169904>
- [8] Ploegstra, M.J., Douwes, J.M., Roofthoof, M.T., Zijlstra, W.M., Hillege, H.L. and Berger, R.M. (2014) Identification of Treatment Goals in Paediatric Pulmonary Arterial Hypertension. *European Respiratory Journal*, **44**, 1616-1626. <https://doi.org/10.1183/09031936.00030414>
- [9] Li, X.Y., Zheng, Y., Long, Y., Zhang, X., Zhang, L., Tian, D., Zhou, D. and Lv, Q.Z. (2017) Effect of Iloprost on Biomarkers in Patients with Congenital Heart Disease-Pulmonary Arterial Hypertension. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, **44**, 914-923. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12796>
- [10] Said, F., Haarman, M.G., Roofthoof, M.T.R., Hillege, H.L., Ploegstra, M.J. and Berger, R.M.F. (2020) Serial Measurements of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Serum Level for Monitoring Pulmonary Arterial Hypertension in Children. *The Journal of Pediatrics*, **220**, 139-145. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.01.001>
- [11] Jin, N., Yu, M., Du, X., Wu, Z., Zhai, C., Pan, H., Gu, J. and Xie, B. (2023) Identification of Potential Serum Biomarkers for Congenital Heart Disease Children with Pulmonary Arterial Hypertension by Metabonomics. *BMC Cardiovascular Disorders*, **23**, Article No. 167. <https://doi.org/10.1186/s12872-023-03171-5>
- [12] Hendriks, P.M., Van De Groep, L.D., Veen, K.M., Van Thor, M.C.J., Meertens, S., Boersma, E., Boomars, K.A., Post, M.C. and Van Den Bosch, A.E. (2022) Prognostic Value of Brain Natriuretic Peptides in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Heart Journal*, **250**, 34-44. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2022.05.006>
- [13] Li, X., Qiu, J., Pan, M., Zheng, D., Su, Y., Wei, M., Kong, X., Sun, W. and Zhu, J. (2015) Correlation between Congenital Heart Disease Complicated with Pulmonary Artery Hypertension and Circulating Endothelial Cells as Well as Endothelin-1. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **8**, 10743-10751.
- [14] 王雪芳, 余洁, 谢萍. 肺动脉高压的生物标志物[J]. 国际心血管病杂志, 2020, 47(1): 9-13.
- [15] Ploegstra, M.J. and Berger, R.M.F. (2021) Prognostic Biomarkers in Pediatric Pulmonary Arterial Hypertension. *Car-*

- diovascular Diagnosis and Therapy*, **11**, 1089-1101. <https://doi.org/10.21037/cdt-20-374>
- [16] Cerik, I.B., Dindas, F., Koyun, E., Dereli, S., Sahin, A., Turgut, O.O. and Gul, I. (2022) New Prognostic Markers in Pulmonary Arterial Hypertension: CRP to Albumin Ratio and Uric Acid. *Clinical Biochemistry*, **100**, 22-28. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2021.11.004>
- [17] Moccaldi, B., De Michieli, L., Binda, M., Famoso, G., Depascale, R., Perazzolo, Marra, M., Doria, A. and Zanatta, E. (2023) Serum Biomarkers in Connective Tissue Disease-Associated Pulmonary Arterial Hypertension. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 4178. <https://doi.org/10.3390/ijms24044178>
- [18] 汪志新, 刘涛, 陈彩艳. 先天性心脏病合并肺动脉高压患儿血清 H-FABP、NT-ProBNP、CTnI 变化及临床意义[J]. 临床误诊误治, 2022, 35(9): 90-96.
- [19] 韦依宁, 陈慧婉, 刘淑婷, 等. 血小板在肺动脉高压发生、发展中的作用及其机制[J]. 国际呼吸杂志, 2022, 42(19): 1491-1497. <https://doi.org/10.3760/Cma.J.Cn131368-20220320-00211>
- [20] Park, Y., Schoene, N. and Harris, W. (2002) Mean Platelet Volume as an Indicator of Platelet Activation: Methodological Issues. *Platelets*, **13**, 301-306. <https://doi.org/10.1080/095371002220148332>
- [21] Mese, T., Guven, B., Yilmazer, M.M., Karadeniz, C., Ozdemir, R. and Doksoz, O. (2018) Platelet Activation Markers in Children with Congenital Heart Disease Associated with Pulmonary Arterial Hypertension. *Congenital Heart Disease*, **13**, 506-511. <https://doi.org/10.1111/chd.12616>
- [22] Awad, A., Elnemr, S., Hodeib, H. and El Amrousy, D. (2022) Platelet Activation Markers in Children with Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Congenital Heart Disease. *Pediatric Cardiology*, **43**, 1264-1270. <https://doi.org/10.1007/s00246-022-02847-7>
- [23] Arslan, D., Cimen, D., Guvenc, O., Kaya, F., Sert, A. and Oran, B. (2013) Platelet Distribution Width and Mean Platelet Volume in Children with Pulmonary Arterial Hypertension Secondary to Congenital Heart Disease with Left-to-Right Shunt: New Indices of Severity? *Pediatric Cardiology*, **34**, 1013-1016. <https://doi.org/10.1007/s00246-012-0600-5>
- [24] Trygve, S., Ellingsen, T.S., et al. (2017) Red Cell Distribution Width Is Associated with Future Risk of Incident Stroke. *Thrombosis and Haemostasis*, **115**, 126-134.
- [25] 余洪, 汪云鑫, 李品慧, 等. 急性 ST 段抬高性心肌梗死红细胞分布宽度血小板比率的变化及其与远期心血管事件的关系[J]. 中华保健医学杂志, 2020, 22(3): 150-153.
- [26] 朱志勇. 红细胞分布宽度在先天性心脏病相关肺动脉高压患儿病情评估中的临床应用价值[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(1): 131-133.
- [27] Zuk, M., Migdal, A., Dominczak, J. and Brzezinska-Rajszyz, G. (2019) Usefulness of Red Cell Width Distribution (RDW) in the Assessment of Children with Pulmonary Arterial Hypertension (PAH). *Pediatric Cardiology*, **40**, 820-826. <https://doi.org/10.1007/s00246-019-02077-4>
- [28] Smadja, D.M., Gaussem, P., Mauge, L., Israël-Biet, D., Dignat-George, F., Peyrard, S., Agnoletti, G., Vouhé, P.R., Bonnet, D. and Lévy, M. (2009) Circulating Endothelial Cells: A New Candidate Biomarker of Irreversible Pulmonary Hypertension Secondary to Congenital Heart Disease. *Circulation*, **119**, 374-381. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.808246>
- [29] Budhiraja, R., Tuder, R.M. and Hassoun, P.M. (2004) Endothelial Dysfunction in Pulmonary Hypertension. *Circulation*, **109**, 159-165. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000102381.57477.50>
- [30] Giaid, A., Yanagisawa, M., Langleben, D., Michel, R.P., Levy, R., Shennib, H., Kimura, S., Masaki, T., Duguid, W.P. and Stewart, D.J. (1993) Expression of Endothelin-1 in the Lungs of Patients with Pulmonary Hypertension. *The New England Journal of Medicine*, **328**, 1732-1739. <https://doi.org/10.1056/NEJM199306173282402>
- [31] Rubens, C., Ewert, R., Halank, M., Wensel, R., Orzechowski, H.D., Schultheiss, H.P. and Hoeffken, G. (2001) Big Endothelin-1 and Endothelin-1 Plasma Levels Are Correlated with the Severity of Primary Pulmonary Hypertension. *Chest*, **120**, 1562-1569. <https://doi.org/10.1378/chest.120.5.1562>
- [32] Latus, H., Karanatsios, G., Basan, U., Salser, K., Müller, S., Khalil, M., Kreuder, J., Schranz, D. and Apitz, C. (2016) Clinical and Prognostic Value of Endothelin-1 and Big Endothelin-1 Expression in Children with Pulmonary Hypertension. *Heart*, **102**, 1052-1058. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-308743>
- [33] 张志芳, 屈小会. 内皮抑素、血小板反应蛋白-1 水平与慢性心力衰竭的关系研究[J]. 临床医学研究与实践, 2022, 7(27): 15-18. <https://doi.org/10.19347/J.Cnki.2096-1413.202227004>
- [34] Daly, C.M., Griffiths, M., Simpson, C.E., Yang, J., Damico, R.L., Vaidya, R.D., Williams, M., Brandal, S., Jone, P.N., Polsen, C., Ivy, D.D., Austin, E.D., Nichols, W.C., Pauciulo, M.W., Lutz, K., Nies, M.K., Rosenzweig, E.B., Hirsch, R., Yung, D. and Everett, A.D. (2021) Angiostatic Peptide, Endostatin, Predicts Severity in Pediatric Congenital Heart Disease-Associated Pulmonary Hypertension. *Journal of the American Heart Association*, **10**, e021409. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.021409>

- [35] Simpson, C.E., Griffiths, M., Yang, J., Nies, M.K., Vaidya, R.D., Brandal, S., Martin, L.J., Pauciulo, M.W., Lutz, K.A., Coleman, A.W., Austin, E.D., Ivy, D.D., Nichols, W.C., Everett, A.D., Hassoun, P.M. and Damico, R.L. (2021) The Angiostatic Peptide Endostatin Enhances Mortality Risk Prediction in Pulmonary Arterial Hypertension. *ERJ Open Research*, **7**, 00378-2021. <https://doi.org/10.1183/23120541.00378-2021>
- [36] 孙玉双, 李姗姗. MicroRNA 在肺动脉高压病理机制中的研究进展[J]. 国际遗传学杂志, 2021, 44(2): 117-123. <https://doi.org/10.3760/Cma.J.Cn231536-20201026-00107>
- [37] Long, L., Xiao, Y., Yin, X., Gao, S., Zhou, L. and Liu, H. (2020) Expression of Serum MiR-27b and MiR-451 in Patients with Congenital Heart Disease Associated Pulmonary Artery Hypertension and Risk Factor Analysis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **20**, 3196-3202. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.9042>
- [38] 罗俊, 苏威, 朱腾腾, 等. 先天性心脏病相关性肺动脉高压患者血清高迁移率组蛋白 B1 变化及其临床意义[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4): 364-369. <https://doi.org/10.19538/J.Nk2018040114>
- [39] Huang, Y.Y., Su, W., Zhu, Z.W., Tang, L., Hu, X.Q., Zhou, S.H., Fang, Z.F. and Li, J. (2016) Elevated Serum HMGB1 in Pulmonary Arterial Hypertension Secondary to Congenital Heart Disease. *Vascular Pharmacology*, **85**, 66-72. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2016.08.009>
- [40] 曾晓春, 伍伟锋, 黄凯. 先天性心脏病肺动脉高压与外周血存活素的关系[J]. 实用医学杂志, 2010, 26(17): 3140-3141.
- [41] Blanco, I., Marquina, M., Tura-Ceide, O., Ferrer, E., Ramírez, A.M., Lopez-Meseguer, M., Callejo, M., Perez-Vizcaino, F., Peinado, V.I. and Barberà, J.A. (2023) Survivin Inhibition with YM155 Ameliorates Experimental Pulmonary Arterial Hypertension. *Frontiers in Pharmacology*, **14**, Article ID: 1145994. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1145994>
- [42] Li, G., Zhang, H., Zhao, L., Zhang, Y., Yan, D., Liu, Y., Su, J. and Fan, X. (2019) The Expression of Survivin in Irreversible Pulmonary Arterial Hypertension Rats and Its Value in Evaluating the Reversibility of Pulmonary Arterial Hypertension Secondary to Congenital Heart Disease. *Pulmonary Circulation*, **9**, 1-11. <https://doi.org/10.1177/2045894019859480>