

文章编号 1006-8147(2021)01-0032-04

论 著

## 高原地区肺动脉高压的相关危险因素分析

刘丽美<sup>1</sup>, 李宝娟<sup>2</sup>, 魏丽萍<sup>3</sup>

(1.天津医科大学研究生院, 天津 300070; 2.甘肃省甘南藏族自治州人民医院内科, 甘南藏族自治州 747000; 3.天津市人民医院心脏内科, 天津 300121)

**摘要** 目的:探讨高原地区肺动脉高压(PAH)的相关危险因素。方法:选取符合纳入标准的359例患者作为研究对象,收集患者的一般临床资料及相关实验室检查,进行彩色多普勒超声检查,以肺动脉收缩压(PASP)≥36 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)为界值,分为肺动脉高压组(PAH组,286例)和无肺动脉高压组(对照组,73例)。分析和肺动脉高压有关的指标,以PASP作为因变量,以低密度脂蛋白、血尿酸、血肌酐、血小板、主肺动脉内径作为协变量,进行多因素Logistic回归分析。结果:两组血尿酸、血肌酐、尿素氮、右室舒张末前后径、主肺动脉内径、血小板、血小板压积、低密度脂蛋白比较,差异具有统计学意义( $t=-0.63$ 、 $-8.98$ 、 $-6.65$ 、 $-6.56$ 、 $-2.25$ 、 $3.18$ 、 $2.06$ 、 $2.34$ ,均 $P<0.05$ )。PASP与血尿酸、血肌酐、右室前后径、主肺动脉内径均呈正相关( $r=0.29$ 、 $0.20$ 、 $0.31$ 、 $0.42$ ,均 $P<0.05$ ),与低密度脂蛋白、血小板均呈负相关( $r=-0.22$ 、 $-0.13$ ,均 $P<0.05$ )。多因素Logistic回归分析显示,血肌酐为肺动脉高压的危险因素( $OR=1.044$ ,  $95\%CI: 1.019\sim 1.069$ ,  $P<0.05$ )。结论:低密度脂蛋白、血小板、血尿酸、血肌酐、右室前后径、主肺动脉内径与高原地区肺动脉高压具有相关性,血肌酐升高为高原地区肺动脉高压的危险因素。

**关键词** 高原;肺动脉高压;血肌酐

中图分类号 R544.1

文献标志码 A

## Analysis of risk factors for pulmonary arterial hypertension in high-altitude areas

LIU Li-mei<sup>1</sup>, LI Bao-juan<sup>2</sup>, WEI Li-ping<sup>3</sup>

(1. Graduate School, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. Department of Internal Medicine, Gannan Tibetan Autonomous Prefecture People's Hospital, Gannan Tibetan Autonomous Prefecture 747000, China; 3. Department of Cardiology, Tianjin Union Medical Center, Tianjin 300121, China)

**Abstract Objective:** To explore the possible risk factors associated with pulmonary arterial hypertension (PAH) in high altitude areas.

**Methods:** 359 cases of patients who met the inclusion criteria were selected as the research object. The patients' general clinical data and related laboratory tests were collected, and color doppler ultrasound was examined. According to the pulmonary artery systolic pressure  $PASP \geq 36$  mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), the patients were divided into PAH group (286 cases) and non-pulmonary arterial hypertension group (control group, 73 cases). Indexes related to PAH were analyzed. Pulmonary systolic blood pressure (PASP) was taken as the dependent variable, and LDL, uric acid, creatinine, platelet, and inner diameter of the main pulmonary artery were taken as the covariates for multivariate Logistic regression analysis. **Results:** The differences in uric acid, creatinine, urea nitrogen, right ventricular end-diastolic anteroposterior diameter, main pulmonary artery diameter, platelet, platelet deposition, LDL centralized tendency were statistically significant between the two groups ( $t=-0.63$ ,  $-8.98$ ,  $-6.65$ ,  $-6.56$ ,  $-2.25$ ,  $3.18$ ,  $2.06$ ,  $2.34$ , all  $P<0.05$ ). The PASP was positively correlated with serum uric acid, serum creatinine, anterior and posterior diameter of right ventricle ( $r=0.29$ ,  $0.20$ ,  $0.31$ ,  $0.42$ , all  $P<0.05$ ) and PASP was both negatively with low density lipoprotein, platelet ( $r=-0.22$ ,  $-0.13$ , all  $P<0.05$ ) in patients. Multivariate Logistic regression analysis showed that serum creatinine were independent risk factors for PAH ( $OR=1.044$ ,  $95\%CI: 1.019\sim 1.069$ ,  $P<0.05$ ). **Conclusion:** The LDL, platelet, uric acid, serum creatinine, anterior and posterior diameter of right ventricle are associated with PAH in high altitude areas. Increased serum creatinine is a predictor of PAH in high altitude areas.

**Key words** high-altitude; pulmonary arterial hypertension; serum creatinine

肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension, PAH) 是一种由各种原因导致的肺动脉血管结构及

功能改变而引起的恶性疾病。患者通常表现出肺动脉阻力进行性增加等相关症状,最终导致右心衰竭和严重的运动耐量下降。其症状包括气喘、乏力等,严重限制患者的日常活动和工作,最终可能导致死亡<sup>[1]</sup>。长期接触高原相关的缺氧会导致高原相关的PAH,随着海拔升高,红细胞比容逐渐增高,而高原地区由于低压低氧也更容易形成PAH,所以高原区

基金项目 天津市科委慢病重大专项(16ZXMSY00060);天津市人民医院院级课题(2019YJZD001);京津冀基础研究合作专项(19JCZDJC63900)

作者简介 刘丽美(1990-),女,硕士在读,研究方向:冠心病的临床与基础;通信作者:魏丽萍, E-mail: weilipingme@163.com。

PAH 发生率高于平原地区<sup>[2]</sup>。全球 1.4 亿以上人群中,高达 10%患有慢性高原性疾病,多表现为肺动脉压升高和右心衰竭<sup>[3]</sup>。但我国有关高原地区 PAH 的相关报道较少。PAH 与患者的血清学及彩色超声等相关指标仍值得进一步探讨,本研究收集了 359 例高原地区 PAH 患者的有关临床资料,以探究高原地区 PAH 发生的相关因素。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 选择 2016 年 1 月 1 日—2017 年 12 月 31 日在甘南藏族自治州人民医院内科住院的符合纳入标准的 359 例住院患者(居住海拔 2 600~3 500 m)作为研究对象,其中男性 172 例,女性 187 例,年龄 40~96 岁,平均年龄(73.12±8.59)岁,长期居住在海拔 2 500 m 以上,收集患者的一般临床资料及相关实验室检查,患者常规进行彩色多普勒超声检查,肺动脉收缩压(PASP)≥36 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)拟诊为 PAH,其中 PAH 组患者 286 例,对照组 73 例。PAH 组患者符合 2008 年 WHO 第四届 PAH 会议重新修订的 PAH 的分类中第 3 类,肺部疾病所致 PAH,其中包括慢性阻塞性肺疾病、间质性肺疾病、支气管扩张。对照组包括有呼吸系统疾病(慢性阻塞性肺疾病、间质性肺疾病、支气管扩张)而无 PAH 的患者。排除特发性 PAH、左心疾病、以及先天性心脏病等其他原因所致 PAH。

## 1.2 方法

**1.2.1 彩色多普勒超声心动图检查** 所有患者均于入院 48 h 内采用美国 GEVivid7 彩色多普勒超声心动图仪体外测定 PASP。所有患者要求平卧,在静息状态下测量,纳入患者均无右室流出道梗阻情况,用三尖瓣反流法估测肺动脉收缩压力,PASP=三尖瓣反流压差+右心房压力。所有超声检查均有经验丰富的超声科医生完成。

**1.2.2 血液检测指标** 于清晨采集患者空腹的外周静脉血,于本院检验科检测患者的血常规、肝肾功能等指标。所有检测指标均在采集血液标本后 2 h 内完成。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS25.0 软件进行统计学分析,临床数据分布均以  $\bar{x} \pm s$  或相应例数表示,用独立样本 *t* 检验比较组间各指标的平均水平,分类资料和计数资料以百分率表示,采用  $\chi^2$  检验;连续数值型变量的相关性采用 Pearson 相关分析,多因素分析采用 Logistic 回归方程进行危险因素分析。 $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组临床及实验室指标比较** 两组性别、年龄

分布等一般资料比较,差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ),具有可比性。PAH 组血尿酸、血肌酐、尿素氮、右室舒张末前后径、主肺动脉内径均值均高于无 PAH 组,PAH 组血小板、血小板压积、低密度脂蛋白均低于无 PAH 组(均  $P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 两组患者临床及实验室指标比较[n(%),  $\bar{x} \pm s$ ]

Tab 1 Comparison of clinical and laboratorial data between the two groups [n(%),  $\bar{x} \pm s$ ]

指标	PAH 组	对照组	$t/\chi^2$	<i>P</i>
例数	286	73	—	—
男	143(50)	29(39.73)	2.06	0.15
女	143(50)	44(60.27)	2.06	0.15
年龄(岁)	72.98±8.90	73.66±7.25	0.68	0.50
RBC( $\times 10^{12}/L$ )	5.23±1.15	5.12±0.96	-0.78	0.43
HGB(g/L)	155.63±36.00	152.21±28.94	-0.75	0.45
PLT( $\times 10^9/L$ )	163.93±54.18	195.41±79.98	3.18	0.00
HCT(%)	48.05±11.47	46.44±10.56	-1.08	0.27
PCT(%)	0.16±0.11	0.19±0.08	2.06	0.04
TC(mmol/L)	3.71±1.53	3.92±1.09	1.06	0.29
TG(mmol/L)	1.07±0.53	1.13±0.65	-0.44	0.65
HDL(mmol/L)	1.10±0.51	1.15±0.49	1.04	0.30
LDL(mmol/L)	2.01±0.81	2.27±0.76	2.34	0.02
ALT(U/L)	27.96±35.93	26.52±17.23	-0.33	0.73
AST(U/L)	35.60±50.84	34.91±29.90	-0.11	0.91
UA( $\mu\text{mol/L}$ )	344.77±144.74	280.20±112.35	-0.63	0.00
CREA( $\mu\text{mol/L}$ )	78.70±25.95	60.41±11.42	-8.98	0.00
BUN(mmol/L)	6.76±2.78	5.19±1.44	-6.65	0.00
右室舒张末前后径(mm)	22.97±5.95	19.54±3.31	-6.56	0.00
dPA(mm)	30.68±4.47	28.79±8.85	-2.25	0.01

注:RBC:红细胞;HGB:血红蛋白;PLT:血小板;HCT:红细胞压积;PCT:血小板压积;TC:胆固醇;TG:甘油三酯;HDL:高密度脂蛋白;LDL:低密度脂蛋白;ALT:谷丙转氨酶;AST:谷草转氨酶;UA:血尿酸;CREA:血肌酐;BUN:血尿素氮;dPA:主肺动脉内径;PAH:肺动脉高压

**2.2 PAH 与变量之间的相关性分析** PAH 与低密度脂蛋白和血小板之间存在负相关关系(均  $P < 0.05$ )。PAH 与尿酸、血肌酐、右室前后径、主肺动脉内径呈正相关(均  $P < 0.05$ ),见表 2。

表 2 PAH 与相关变量的相关性分析

Tab 2 Correlation analysis of PAH and related variables

变量	<i>P</i>	<i>r</i>
LDL	0.00	-0.22
UA	0.00	0.29
CREA	0.00	0.20
BUN	0.00	0.30
PLT	0.00	-0.13
右室前后径	0.00	0.31
dPA	0.00	0.42

注:LDL:低密度脂蛋白;UA:尿酸;CREA:肌酐;BUN:血尿素氮;PLT:血小板;dPA:主肺动脉内径

2.3 Logistic 回归分析 以是否发生 PAH 为因变量,以血小板、低密度脂蛋白、血尿酸、血肌酐、血尿素氮、主肺动脉内径为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,血肌酐水平升高为 PAH 的危险因素,见表 3。

表 3 PAH 危险因素的 Logistic 回归分析

Tab 3 Logistic regression analysis of risk factors of PAH

变量	B	P	OR	95%CI
UA	0.000	0.785	1.000	0.997~1.003
CREA	0.043	0.001	1.044	1.019~1.069
dPA	-0.010	0.705	0.990	0.939~1.044
PLT	-0.005	0.052	0.995	0.989~1.000
LDL	-0.055	0.787	0.947	0.636~1.409

注:UA:血尿酸;CREA:血肌酐;dPA:主肺动脉内径;PLT:血小板;LDL:低密度脂蛋白

### 3 讨论

PAH 为常见的肺血管疾病,指各种原因导致的肺动脉压力增高,同时合并不同程度的右心功能衰竭<sup>[1]</sup>。PAH 的早期症状及体征不易察觉,目前 PAH 的确诊依赖于右心导管检查,但其有创且价格昂贵,未能在临床中广泛应用,临床中常采用超声心动图检查评估 PAH。国外大样本调查显示,在 PASP>36 mmHg 时超声诊断 PAH 和右心导管检查具有较好的拟合性<sup>[4]</sup>。根据 2013 年法国尼斯第五届 PAH 国际会议最新修订内容,共分为 5 大类,其中第 3 类为肺部疾病和(或)低氧所致 PAH,其中包括慢性阻塞性肺疾病、间质性肺疾病,长期居住高原环境<sup>[5]</sup>。第 3 类 PAH 患者为最普遍和常见的原因,与相关报道一致<sup>[6]</sup>。本研究收集高原地区的 PAH 患者,所涉及的病例均符合国际分类中第 3 类呼吸系统疾病所致 PAH 的患者,并对 PAH 的有关因素进行分析,以提高对高原地区 PAH 危险因素的认识。在高海拔地区,由于低氧导致红细胞增多,红细胞增多和低血红蛋白血症都会导致 PAH 的发生<sup>[7]</sup>。长期处于高海拔地区,肺泡易发生缺氧,从而引起肺组织氧化-抗氧化失衡,肺组织产生大量自由基,直接损害内皮细胞,引起血管内皮细胞功能障碍,导致肺血管重塑,从而引起持续性 PAH,同时夜间反复低氧,使红细胞比容增加,血流速度增快,这或许也参加了 PAH 的形成<sup>[8]</sup>。而合并呼吸系统疾病加重了患者的缺氧,故导致高原地区呼吸系统疾病患者更易形成 PAH。

既往研究表明,PAH 患者中血浆低密度脂蛋白水平较低,且和死亡风险增加相关<sup>[9]</sup>。但有关研究表明,在 PAH 中低密度脂蛋白可能通过如下机制加速疾病的进展,包括炎症的加剧和对血管壁的直接

影响<sup>[10]</sup>。低密度脂蛋白能增加肺动脉的硬化,从而加剧 PAH 的发生。本研究发现,低密度脂蛋白和 PAH 的发生呈负相关( $r=-0.22$ ),可能与本研究中样本量较低有关。低密度脂蛋白和 PAH 的内在联系及机制还需要继续探索。血小板活化和炎症机制是 PAH 发生、发展的重要原因<sup>[11]</sup>。血管收缩、血管壁的重构、血栓形成被认为是 PAH 的基础病因,PAH 患者肺血管内原位血栓形成也是一重大发现<sup>[12]</sup>。原位血栓形成是由于血管内皮损伤、纤溶系统异常、增强的促凝血功能和血小板的异常造成的<sup>[13]</sup>。本研究显示,血小板与 PAH 的发生呈负相关( $r=-0.13$ ),提示在临床中对于易发生 PAH 的患者应密切关注血小板的情况及警惕原位血栓的发生。

血尿酸是体内嘌呤代谢的产物,国内外的多项研究均报道,血尿酸水平和 PAH 的严重程度呈正相关<sup>[14-17]</sup>。国内的一项横断面研究也显示,血尿酸水平与 PAH 呈正相关,尤其是在结缔组织疾病相关的 PAH 中,与国外报道相一致<sup>[18]</sup>。Njman 等<sup>[19]</sup>进行了一项前瞻性队列随访研究,共纳入 90 例结缔组织疾病相关 PAH 患者,生存分析显示,较高中位数的血尿酸水平不仅与全因死亡相关,而且与 PAH 死亡密切相关,进一步的多因素分析也提示高尿酸血症是结缔组织相关 PAH 患者生存的独立危险因素。既往研究表明,血尿酸水平可能与组织缺氧及肺血管重构有关,在特发性 PAH、系统性红斑狼疮和系统性硬化症相关的患者中血尿酸水平升高。本研究显示,血尿酸和 PAH 呈正相关( $r=0.29$ ),提示血尿酸水平对于高海拔地区 PAH 的监测及病情评估具有一定的指导意义。本研究表明,综合反映肾功能的血肌酐水平与 PAH 具有相关性,且为 PAH 发生的独立危险因素,对高原地区 PAH 的发生具有一定的指导意义,提示对于高海拔地区易发生 PAH 的呼吸系统疾病患者,应密切关注肾功能的变化。

既往研究报道提示,PAH 患者存在主肺动脉扩张,且主肺动脉直径数值越高 PAH 患者的猝死率越高<sup>[20]</sup>。有研究表明,右心室室壁应力和 PAH 具较好的相关性,可作为评估肺动脉压力的有效参数<sup>[21]</sup>。Caro-Dominguez 等<sup>[22]</sup>报道在儿童 PAH 中,主肺动脉内径与 PAH 具有相关性,且主肺动脉内径和升主动脉比值>1 时,诊断 PAH 的敏感性为 96%,特异性为 92%。研究报道,主肺动脉直径(dPA)>30 mm 可以诊断 PAH,其敏感性、特异性分别为 89.8%、100%<sup>[23]</sup>。马宣等<sup>[24]</sup>将 dPA=30 mm 作为界值,其诊断 PAH 的敏感性、特异性分别为 90.7%、66.8%;将主肺动脉与升主动脉直径比值(rPA)=1.0 作为界值,其诊断



PAH 敏感性、特异性分别为 94.4%、55.7%。dPA 与 PAH 呈正相关,随着肺动脉压的升高,dPA 能较好地反映 PAH 的进展情况,且和肺动脉压同时对右心功能的评估具有协同作用。心室重塑是 PAH 患者心功能减退的慢性、进行性过程,而右心室前后径则为右心室重塑的指标之一。研究表明,右室前后径与 PAH 发生呈正相关,提示在临床工作中,密切关注患者超声心动图中右心室前后径的大小,有助于 PAH 心功能改变的早期发现,且能为早期治疗提供帮助。

综上所述,低密度脂蛋白、尿酸、血小板、右室前后径、主肺动脉内径和高海拔地区 PAH 有关,对 PAH 诊断具有一定的提示作用,但不是 PAH 的独立危险因素,在临床上应密切关注上述指标的变化。血肌酐与 PAH 有关,且为 PAH 发生的危险因素,但本研究样本量较少,且局限在海拔 2 600~3 500 m,对于高原地区 PAH 的危险因素形成尚需要大样本、多中心的研究,以期为临床工作提供更多的指导。

#### 参考文献:

- [1] Hoepfer M M, Ghofrani H A, Grünig E, et al. Pulmonary hypertension[J]. *Deutsch Arztebl Int*, 2017, 114(5): 73
- [2] Maggiorini M, Léon-Velarde F. High-altitude pulmonary hypertension: a pathophysiological entity to different diseases[J]. *Eur Respir J*, 2003, 22(6): 1019
- [3] Soria R, Egger M, Scherrer U, et al. Pulmonary arterial pressure at rest and during exercise in chronic mountain sickness: a meta-analysis[J]. *Eur Respir J*, 2019, 53(6): 1802040
- [4] Matsuda M, Sekiguchi T, Sugishita Y, et al. Reliability of non-invasive estimates of pulmonary hypertension by pulsed doppler echocardiography[J]. *Br Heart J*, 1986, 56(2): 158
- [5] Simonneau G, Montani D, Celermajer D S, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2019, 53(1): 1801913
- [6] 白媛, 李爱民, 胡子耕, 等. 肺动脉高压的人口学特征及病因构成分析[J]. *中华临床医学杂志(电子版)*, 2016, 10: 1208
- [7] Bussotti M, Marchese G. High altitude pulmonary hypertension[J]. 2018, 18(3): 187
- [8] 王勇, 马晓蓉. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与肺动脉高压[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2010, 9: 206
- [9] Kope G, Waligóra M, Tyrka A, et al. Low-density lipoprotein cholesterol and survival in pulmonary arterial hypertension [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 41650
- [10] Kope G, Moertl D, Jankowski P, et al. Pulmonary artery pulse wave velocity in idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. *Can J Cardio*, 2013, 29(6): 683
- [11] 孙兰华, 冯喜英. 血小板活化与老年人缺氧性肺动脉高压的关系[J]. *中华肺部疾病杂志(电子版)*, 2000, 12: 107
- [12] Welsh C H, Hassell K L, Badesch D B, et al. Coagulation and fibrinolytic profiles in patients with severe pulmonary hypertension[J]. *Chest*, 1996, 110(3): 710
- [13] Lewis J, Rubin M. Primary pulmonary hypertension [J]. *Chest*, 1993, 43: 236
- [14] Dimitroulas T, Giannakoulas G, Dimitroula H, et al. Significance of serum uric acid in pulmonary hypertension due to systemic sclerosis: a pilot study[J]. *Rheumatol Int*, 2011, 31(1): 263
- [15] 岳露瑶, 徐源, 于菁菁, 等. 系统性硬化症并发肺动脉高压与尿酸水平的相关性[J]. *实用医学杂志*, 2016, 32: 2867
- [16] Mortada I. Hyperuricemia, type 2 diabetes mellitus, and hypertension: an emerging association[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2017, 19(9): 69
- [17] 李震南, 何建国, 柳志红, 等. 尿酸水平与特发性肺动脉高压病情和预后的关系[J]. *中华医学杂志*, 2012, 92: 3261
- [18] Jiang X, Han Z Y, Wang, Y, et al. Hemodynamic variables and clinical features correlated with serum uric acid in patients with pulmonary arterial hypertension [J]. *Chin Med J*, 2008, 121(24): 2497
- [19] Njama W, Iesaki T, Iwama Y, et al. Serum uric acid as a prognostic predictor in pulmonary arterial hypertension with connective tissue disease[J]. *Int Heart J*, 2007, 48(4): 523
- [20] Zylkowska Z, Kurzyńska M, Florczyk M, et al. Pulmonary artery dilatation correlates with the risk of unexpected death in chronic arterial or thromboembolic pulmonary hypertension[J]. *Chest*, 2012, 142(6): 1406
- [21] Sayar N, Orhan A L, Çakmak N, et al. Correlation of the myocardial performance index with plasma B-type natriuretic peptide levels in patients with mitral regurgitation[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2008, 24(2): 151
- [22] Caro-Dominguez P, Compton G, Humpl T, et al. Pulmonary arterial hypertension in children: diagnosis using ratio of main pulmonary artery to ascending aorta diameter as determined by multi-detector computed tomography[J]. *Pediatr Radiol*, 2016, 46(10): 1378
- [23] 陈晓飞, 俞万钧. CT 在肺动脉高压诊断及右心功能评价中的研究进展[J]. *中国医学影像学杂志*, 2015, 31: 142
- [20] 马宣, 洪慧, 虎迎春, 等. 主肺动脉直径、主肺动脉与升主动脉直径比值、肺动脉高压的关系研究[J]. *宁夏医学杂志*, 2019, 41: 481

(2020-06-03 收稿)