

·临床研究·

## YKL-40对特发性肺动脉高压患者预后的意义

易诗欣, 何洁欣, 陈果, 谭虹, 张莹  
(广东省人民医院心内科, 广东广州 510080)

**摘要:**【目的】探讨YKL-40对特发性肺动脉高压患者预后的预测作用。【方法】收集2016年1月至2018年3月在广东省人民医院住院的82例特发性肺动脉高压(IPAH)患者病历资料进行回顾性分析,根据临床结局分为死亡组和存活组。采用酶联免疫吸附测定法检测血清YKL-40,使用Vivid 7超声平台采集超声心动图相关数据。【结果】IPAH死亡组患者的血清YKL-40水平明显高于存活[95.3 (13.1~217.3) ng/mL vs. 11.0 (5.7~47.7) ng/mL,  $P=0.006$ ],三尖瓣环收缩期峰值速度(TAPSV)低于存活组[7(6.0~8.0) cm/s vs. 9(7.0~11.0) cm/s,  $P=0.001$ ]。IPAH患者血清YKL-40水平与N端脑钠肽前体、肺动脉平均压、肺血管阻力呈正相关。Logistic回归分析显示TAPSE/lgYKL-40、TAPSV/lgYKL-40与IPAH患者的死亡结局相关,OR值分别为0.722和0.519,OR值的95%置信区间分别为(0.368,0.987)和(0.283,0.951)( $P<0.05$ )。【结论】YKL-40联合超声心动图参数对特发性肺动脉高压患者的临床结局有预测意义。

**关键词:**特发性肺动脉高压;YKL-40;三尖瓣环收缩期位移;三尖瓣环收缩期位移;预后

**中图分类号:**R544.1 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-3554(2022)01-0117-07

**DOI:**10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2022.0114

## Value of YKL-40 in the Prognosis of Patients with Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension

YI Shi-xin, HE Jie-xin, CHEN Guo, TAN Hong, ZHANG Ying

(Department of Cardiology, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangzhou 510080, China)

Correspondence to: ZHANG Ying; E-mail: just4zhangying@hotmail.com

**Abstract:**【Objective】To explore the predictive value of YKL-40 in the prognosis of patients with idiopathic pulmonary hypertension.【Methods】The medical records of 82 patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension (IAPH) who were hospitalized in Guangdong Provincial People's Hospital from January 2016 to March 2018 were collected for retrospective analysis. According to the clinical outcome, they were divided into death group and survival group. The enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect serum YKL-40, and the Vivid 7 ultrasound platform was used to collect echocardiographic data.【Results】The level of serum YKL-40 in the IPAH death group was significantly higher than that of the survival group [95.25 (13.10~217.25) ng/mL vs. 10.96 (5.73~47.65) ng/mL,  $P=0.006$ ]; the tricuspid annulus systolic displacement (TAPSE) of the death group was smaller than that of the survival group (15.00 (13.50~16.25) mm vs. 14.35 (11.00~16.00) mm,  $P=0.398$ ); and the tricuspid annulus peak systolic velocity (TAPSV) of the death group was lower than that of the survival group [7.00 (6.00~8.00) cm/s vs. 9.00 (7.00~11.00) cm/s,  $P=0.001$ ]. Serum YKL-40 levels in patients with IPAH were positively correlated with N-terminal pro-brain natriuretic peptide, pulmonary arterial mean pressure and pulmonary vascular resistance. Logistic regression analysis showed that TAPSE/lgYKL-40 and TAPSV/lgYKL-40 had statistical significance in predicting the death outcome of IAPH patients ( $P<0.05$ ), odds ratio were 0.722

收稿日期:2021-08-15

基金项目:国家自然科学基金项目(82000057);广州市科技计划项目(202102080223)

作者简介:易诗欣,医学硕士,医师,研究方向:肺动脉高压,E-mail:easy\_yee@163.com;张莹,通信作者,E-mail:just4zhangying@hotmail.com

and 0.519, respectively; and their corresponding 95% CIs were (0.368, 0.987) and (0.283, 0.951), respectively.【Conclusion】YKL-40 combined with echocardiographic parameters has predictive significance for the clinical outcome of patients with IPAH.

**Key words:** idiopathic pulmonary hypertension; YKL-40; tricuspid annulus systolic displacement; tricuspid annulus systolic displacement; prognosis

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2022, 43(1): 117-123]

特发性肺动脉高压(idiopathic pulmonary arterial hypertension, IPAH)是肺动脉高压(pulmonary artery hypertension, PAH)的一个亚型,是一种恶性肺血管疾病,可引起肺动脉收缩和增生,从而导致肺血管阻力增加以及发生右心衰竭并最终导致死亡<sup>[1]</sup>。因此,指南推荐按照疾病的严重程度进行个体化治疗,可以改善IPAH患者的预后。IPAH患者的风险评估对其治疗和疾病管理具有重要意义。超声心动图是筛选肺动脉高压患者的首选检查,三尖瓣环收缩期位移(tricuspid annular plane systolic excursion, TAPSE)和三尖瓣环收缩期峰值速度(tricuspid annulus peak systolic velocity, TAPSV)是常用的评估右心功能的超声心动图指标<sup>[2]</sup>。YKL-40被公认为是近年来发现的一种新型疾病生物标记物,也称为人软骨糖蛋白39<sup>[3]</sup>。YKL-40基因广泛分布在人体的各个组织中,是组织重塑和炎症反应的标志。有研究发现,在许多心肺疾病,例如冠心病,心房颤动,慢性心力衰竭、慢性阻塞性肺病、肺动脉高压中,YKL-40的升高与疾病的严重程度和死亡率相关<sup>[3-7]</sup>。本研究通过回顾性分析,探讨YKL-40对特发性肺动脉高压患者预后的预测作用。

## 1 材料与方 法

### 1.1 研究人群

本研究对2016年1月至2018年3月在广东省人民医院住院的82例特发性肺动脉高压患者进行回顾性分析。该研究得到广东省人民医院伦理委员会的批准(GDREC2016305H)。

### 1.2 入选和排除标准

入选标准:①年龄 $\geq 18$ 周岁;②符合2015年ESC/ERS肺动脉高压诊断和治疗指南中特发性肺动脉高压诊断标准<sup>[8]</sup>;③签署知情同意书。

排除标准:①严重的肝肾功能不全,肺部疾病,感染性疾病,恶性肿瘤或严重创伤,急性脑梗死等

影响患者预后的急性或慢性疾病;②临床表现与诊断不一致;③合并其他疾病,例如精神疾病,可能导致患者无法签署知情同意书或无法与研究人员合作。根据患者的病情及治疗意愿,对所有入选患者均按指南推荐给予的最优治疗。

### 1.3 临床资料、实验室及超声心动图数据收集

1.3.1 临床资料 对入组患者进行相关数据收集:包括患者的年龄,性别,身高,体质量,体质量指数(body mass index, BMI), 6 min步行距离(6 minutes walking distance, 6MWD), 世界卫生组织功能分类(World Health Organization function classification, WHO FC), 肺动脉高压靶向药物治疗方案, IPAH相关的住院诊治情况。通过病案查阅、住院/门诊随访及电话随访记录患者的死亡终点事件情况。

1.3.2 实验室检验 对所有患者在开始用药前采集外周静脉血样本。血液样品在采样后30 min内于4℃下离心30 min(2 500 $\times$ g), 然后在-80℃下储存直至分析。采用酶联免疫吸附测定法(Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL)测量血清YKL-40及N端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)。

1.3.3 超声心动图检查 使用Vivid 7超声平台(GE HealthCare, 密尔沃基, 威斯康星州)采集患者的超声心动图相关数据, 包括:右房内径(right atrial dimension, RAD)、右室内径(right ventricle dimension, RVD)、肺动脉宽度(pulmonary artery width, PAW)、肺动脉血流速度(pulmonary artery velocity, PAV)、三尖瓣环收缩期位移、三尖瓣环收缩期峰值速度和肺动脉收缩压(pulmonary arterial systolic pressure, PASP)。根据美国超声心动图学会指南<sup>[9]</sup>进行二维和多普勒测量并进行评估。所有多普勒测量均进行三次, 并获得平均值。

1.3.4 右心导管检查 入院后进行右心导管检查以获取血液动力学参数, 包括:肺动脉平均压(mean pulmonary arterial pressure, mPAP), 肺毛细

血管楔压(pulmonary capillary wedge pressure, PC-WP),肺血管阻力(pulmonary vascular resistance, PVR),肺血管阻力指数(pulmonary vascular resistance index, PVRI),右房平均压(mean right atrial pressure, mRAP)。

#### 1.4 统计学分析

连续变量以平均值±标准差表示,分类变量以频率和比例表示。对于符合正态分布且方差齐的计量资料,采用两独立样本的 $t$ 检验,对于偏态分布的计量资料则采用Mann-Whitney  $U$ 检验比较存活组与死亡组之间的临床资料、超声心动图及右心导管等参数的差异,采用卡方检验比较两组患者的治疗药物使用率。血清YKL-40与其他参数之间的相关性使用Spearman法进行分析。使用Logistic多因素回归分析方法检验预测特发性肺高压患者死亡的危险因素。检验水准 $\alpha=0.05$ (双侧),即 $P<0.05$ 为有统计学意义。使用SPSS 22.0软件(IBM, Armonk, NY,美国)进行数据分析。

## 2 结果

### 2.1 病例基线资料比较

本研究入组特发性肺动脉高压患者共82例,其中死亡组16例,存活组66例,随访时间为6-30个月(中位数为14个月),死亡组存活时间为1-21个月(中位数为8个月)。死亡组基线资料见表1-3。

死亡组平均年龄较高,为45(S=9)岁,存活组平均年龄39(S=11)岁,与存活组相比,死亡组WHO FC分级较高(均为3-4级),血清YKL-40水平较高[95.3(13.1~217.3) ng/mL vs. 11(5.7~47.7) ng/mL],血清NT-proBNP水平较高,[6 709.4(5 681.8~7 329.4) pg/mL vs. 1 405.0(674.1~3 959.5) pg/mL]。超声心动图数据显示,死亡组的右房内径较大[64.5(60.8~68.0) mm vs. 58.0(53.3~62.8) mm]、三尖瓣环收缩期峰值速度较低(7.0(6.0~8.0) cm/s vs. 9.0(7.0~11.0) cm/s)( $P<0.05$ )。通过右心导管检查测得的血流动力学数据显示,死亡组的肺动脉平均压、肺毛细血管楔压、肺血管阻力及右房平均压均高于存活组( $P<0.05$ )。死亡组使用地高辛和利尿剂比例明显高于存活组( $P<0.05$ ),两组的华法林及靶向药物使用率无明显差异(表4)。

表1 死亡组临床资料  
Table 1 Clinical Data of Death Group

Death Case	YKL-40 ( $\times 10^{-6}$ g/L)	NT-ProBNP ( $\times 10^{-9}$ g/L)	6MWD/m	WHO FC
1	114	4 147	421	4
2	76	6 187	435	3
3	67	4 690	452	4
4	5	2 298	437	4
5	4	7 102	395	4
6	10	690	376	3
7	353	7013	397	3
8	18	6 898	401	4
9	6	6 213	458	4
10	14	7 354	378	4
11	190	7 564	341	4
12	300	6 012	465	4
13	198	6 521	421	3
14	275	8 655	326	3
15	345	7 321	365	3
16	123	9 654	301	3

NT-ProBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide;  
6MWD: 6 minutes walking distance; WHO FC: World Health Organization function classification

### 2.2 相关性分析

IPAH患者血清YKL-40水平与血清NT-proBNP水平( $r=0.27, P=0.014$ )、肺动脉平均压( $r=0.223, P=0.044$ )、肺血管阻力( $r=0.24, P=0.03$ )呈正相关。

### 2.3 多因素回归分析

对年龄、性别、血清NT-proBNP水平、血清YKL-40水平、6 min步行距离、右房内径、三尖瓣环收缩期位移(TAPSE)、TAPSE/IgYKL-40、三尖瓣环收缩期峰值速度(TAPSV)、TAPSV/IgYKL-40、肺毛细血管楔压及肺血管阻力等因素进行Logistic回归分析,结果显示,年龄、肺毛细血管楔压、肺血管阻力、TAPSE/IgYKL-40及TAPSV/IgYKL-40对IPAH患者的死亡结局的预测有统计学意义( $P<0.05$ ),OR的评估值分别为1.130、2.221、1.645、0.722、0.519,OR的95%置信区间分别为(1.002, 1.277), (1.114, 4.430), (1.020, 2.652), (0.368, 0.987), (0.283, 0.951)(表5)。

表2 死亡组超声心动图资料

Table 2 Echocardiography Data of Death Group

Death Case	RAD/mm	TAPSE /mm	TAPSV /(cm/s)	PASP /mmHg
1	65	10	7	88
2	60	15	8	86
3	82	16	8	88
4	69	15	10	96
5	75	10	6	87
6	37	21	9	82
7	60	14	6	86
8	61	16	5	89
9	67	12	9	83
10	62	15	4	73
11	62	17	6	75
12	60	10	8	81
13	68	15	7	85
14	64	18	5	80
15	67	16	7	76
16	68	19	6	82

RAD: right atrial dimension; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion; TAPSV: tricuspid annulus peak systolic velocity; PASP: pulmonary arterial systolic pressure.

表3 死亡组血流动力学参数

Table 3 Hemodynamics Data of Death Group

Death Case	mPAP /mmHg	PCWP /mmHg	PVR /Wood	mRAP /mmHg
1	57	11	18	9
2	84	11	19	2
3	42	8	23	13
4	55	8	26	20
5	62	12	23	20
6	70	13	24	7
7	69	17	19	9
8	72	14	18	6
9	71	13	22	5
10	77	16	27	9
11	71	15	25	5
12	73	12	20	8
13	75	13	18	8
14	79	18	24	13
15	79	18	23	12
16	80	19	26	15

mPAP: mean pulmonary arterial pressure; PCWP: pulmonary capillary wedge pressure; PVR: pulmonary vascular resistance; mRAP: mean right atrial pressure.

### 3 讨论

本研究发现, IPAH死亡组与存活组相比, 其血清YKL-40、NT-proBNP水平明显升高。血清NT-proBNP是目前临床上用于评估IPAH患者病情最常用的生物标志物, 但会受到肾功能的影响, 有肾功能不全的患者NT-proBNP水平也会升高<sup>[10]</sup>。本研究结果显示, IPAH死亡组的另外一个生物标志物——血清YKL-40水平也明显高于存活组, 相关性分析结果显示, 血清YKL-40水平与PCWP、PVR等右心导管参数呈正相关。右心导管检查是测量肺动脉压力的金标准, 但该检查为有创检查, 且患者需住院且有一定手术风险, 因而本研究结果为探索IPAH预后预测因子提供了新的线索。

YKL-40是一个新兴的炎症因子, 既往研究认为其可作为炎症标志物参与体内的各种炎症反应, 而近年来也有越来越多的研究证实, 其与心血管疾病的发展存在一定关系。冠状动脉粥样硬化的斑

块形成与不稳定破裂均与炎症反应相关, YKL-40可能作为其中一种炎症反应物参与了冠状动脉粥样硬化的发展过程。也有学者研究发现, 慢性心衰患者YKL-40水平较正常人升高, 从而认为慢性心衰可能与炎症反应相关<sup>[11-12]</sup>。也有研究结果显示YKL-40可诱发心肌炎症从而增加房颤风险, 因为可作为孤立性房颤患者左房纤维化程度的标志物<sup>[13]</sup>。上述研究均表明, YKL-40可能与心血管疾病的炎症反应密切相关。在PAH的发病机制中, 炎症反应起着重要作用, 炎症刺激可引起肺血管的持续收缩, 从而导致肺血管重构进而发展至肺动脉高压。此前已有研究发现, YKL-40与PAH患者肺动脉内皮细胞的增殖和凋亡有关<sup>[14]</sup>。另一项研究显示, 与非PAH患者相比, PAH患者的YKL-40水平明显升高, 而且活检提示PAH患者的血管壁中有YKL-40沉积<sup>[15]</sup>, 这提示YKL-40与肺血管的炎症、血管内皮功能障碍及血管重塑有关<sup>[16]</sup>, 并通过相关的机制参与PAH的发生和发展。另一项前瞻

表4 基线资料比较  
Table 4 Comparison of Baseline Data

$[(\bar{x}\pm s) \text{ or } M(P_{25}\sim P_{45})]$

Items	Survival Group	Death Group	$t/z/\chi^2$	$P$
<b>Clinical Data</b>				
Age/years	39.0±11.0	45.0±9.0	-2.2838	0.025
Gender/%			2.3814	0.210
Male	31.8	12.5		
Female	68.2	87.5		
BMI/(kg/m <sup>2</sup> )	20.9±2.9	21.6±2.4	-0.925	0.357
WHO FC			7.7494	0.004
(1-2)/%	34.8	0		
(3-4)/%	65.2	100.0		
NT-proBNP/(×10 <sup>-9</sup> g/L)	1405.0 (674.1~3959.5)	6709.4 (5681.8~7329.4)	-4.505	<0.001
YKL-40/(×10 <sup>-6</sup> g/L)	11.0 (5.7~47.7)	95.3 (13.10~217.3)	-2.750	0.006
6MWD/m	425.0 (397.3~477.3)	399.0 (373.3~435.5)	1.884	0.060
<b>Echocardiography</b>				
RAD/mm	58.0 (53.3~62.8)	64.5 (60.8~68.0)	-2.795	0.005
RVD/mm	62.0 (56.3~66.8)	67.5 (63.5~69.0)	-1.893	0.058
PAW/mm	34.0 (30.0~37.0)	35.0 (33.8~37.3)	-0.745	0.456
PAV/(m/s)	0.68 (0.57~0.86)	0.60 (0.54~0.71)	1.405	0.160
TAPSE/mm	14.4 (11.0~16.0)	15.0 (13.5~16.3)	-0.845	0.398
TAPSV/(cm/s)	9.0 (7.0~11.0)	7.0 (6.0~8.0)	3.231	0.001
PASP/mmHg	91.0 (79.3~99.0)	84.0 (80.8~87.3)	1.956	0.051
<b>Hemodynamics</b>				
mPAP/mmHg	60.0 (50.3~67.0)	71.5 (67.3~77.5)	-3.348	<0.001
PCWP/mmHg	10.0 (8.0~11.0)	13.0 (11.8~16.3)	-4.292	<0.001
PVR/wood	16.0 (11.6~20.5)	22.7 (18.6~24.2)	-3.920	<0.001
PVRI/(wood/m <sup>2</sup> )	2.6 (2.0~3.1)	2.9 (2.3~3.4)	-1.509	0.131
mRAP/(mmHg)	6.0 (4.0~9.0)	9.0 (6.8~13.0)	-2.479	0.013
<b>Medication</b>				
Digoxin/%	60.6	93.8	6.406	0.008
Warfarin/%	63.6	50.0	1.006	0.395
Diuretics/%	63.1	93.8	5.661	0.017
Phosphodiesterase inhibitor/%	93.9	100.0	1.019	0.581
Endothelin receptor antagonist/%	31.8	6.3	4.288	0.057
Prostacyclin analogues/%	19.7	6.3	1.645	0.283

BMI: body mass index; WHO FC: World Health Organization function classification; NT-ProBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide; 6MWD: 6 minutes walking distance; RAD: right atrial dimension; RVD: right atrial dimension; PAW: pulmonary artery width; PAV: pulmonary artery velocity; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion; TAPSV: tricuspid annulus peak systolic velocity; PASP: pulmonary arterial systolic pressure; mPAP: mean pulmonary arterial pressure; PCWP: pulmonary capillary wedge pressure; PVR: pulmonary vascular resistance; PVRI: pulmonary vascular resistance index; mRAP: mean right atrial pressure.

表5 Logistic 回归分析  
Table 5 Logistic Regression

Variables	<i>b</i>	<i>S<sub>b</sub></i>	Wald $\chi^2$	<i>P</i>	$\widehat{OR}$	OR 95%CI
Constant	-0.063	0.037	0.637	0.045	-	-
Age	0.122	0.065	3.523	0.049	1.130	(1.002, 1.277)
Gender(Male)	-2.956	0.026	12925.941	0.180	0.052	(0.001, 3.914)
NT-proBNP	0.338	0.204	2.745	0.061	1.402	(1.002, 2.017)
YKL-40	0.951	1.072	0.787	0.066	2.589	(0.488, 13.743)
6MWD	-0.008	0.003	7.111	0.305	0.992	(0.986, 0.999)
RAD	0.121	0.088	1.891	0.155	1.129	(0.955, 1.334)
PASP	0.025	0.038	0.433	0.524	1.025	(0.951, 1.104)
TAPSE	0.037	0.160	0.053	0.840	1.038	(0.725, 1.485)
TAPSV	-0.449	0.273	2.705	0.093	0.638	(0.103, 1.451)
TAPSE/lgYKL-40	-0.326	0.181	3.244	0.042	0.722	(0.368, 0.987)
TAPSV/lgYKL-40	-0.656	0.120	29.884	0.034	0.519	(0.283, 0.951)
PCWP	0.798	0.565	1.995	0.023	2.221	(1.114, 4.430)
PVR	0.498	0.319	2.437	0.041	1.645	(1.020, 2.652)

NT-ProBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide; 6MWD: 6 minutes walking distance; RAD: right atrial dimension; PASP: pulmonary arterial systolic pressure; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion; TAPSV: tricuspid annulus peak systolic velocity; PCWP: pulmonary capillary wedge pressure; PVR: pulmonary vascular resistance.

性研究结果表明,在PAH患者中,高YKL-40水平是临床恶化事件和死亡事件的独立预测因子<sup>[4]</sup>。在本研究中,死亡组患者的WHO FC分级、血清YKL-40水平及NT-proBNP水平较高,而右心导管测得的肺动脉平均压、肺血管阻力及右房平均压均高于存活组( $p < 0.05$ ),从一定程度上表明,血清YKL-40水平较高的IPAH患者,其肺动脉压力越高,临床表现越严重,死亡风险也越大。因此,既往研究及本研究均认为,YKL-40可能参与IPAH恶化的炎症过程,有望作为一种新的血清学标志物预测IPAH的发展及预后。

超声心动图是指南推荐作为PAH患者的筛选和随访评估的首选检查,其中三尖瓣环收缩期位移(TAPSE),右房面积,左室离心率指数对PAH预后较好的预测价值<sup>[17]</sup>。在本研究中,IPAH死亡组患者的超声心动图结果显示,其三尖瓣环收缩期峰值速度较存活组降低,右房内径较存活病例增大。肺动脉高压患者出现临床恶化事件与右心功能下降有关。有研究表明,与非PAH患者相比,PAH患者的TAPSE、TAPSV及FAC明显降低,ROC曲线下面积显示TAPSE对PAH患者右心功能减低具有中

等预测价值<sup>[18]</sup>。另外有研究表明,TAPSE降低与PAH患者靶向药物治疗后右心功能恶化独立相关<sup>[19]</sup>。

本研究的多因素分析显示,年龄、肺毛细血管楔压及肺血管阻力是IPAH死亡独立预测因子,而生物标志物及超声心动图的多个参数均未达到统计学意义,但如果结合YKL-40和超声心动图参数进行回归分析,提示TAPSE/lgYKL-40及TAPSV/lgYKL-40对IPAH患者的死亡结局有预测作用。因此,在未来的研究中,如果结合YKL-40和超声心动图检查对IPAH患者进行评估,可能优于单独使用其中一个方法。

综上所述,生物标志物YKL-40联合超声心动图检查可以作为特发性肺动脉高压患者病情的监测手段,并为进一步探讨特发性肺动脉高压的无创监测提供研究方向。

我们的研究存在一定的局限性,这是一个单中心回顾性病例对照研究,由于IPAH的发病率极少,因此本研究的样本量相对较小。此外,超声心动图仅限于测量常用的参数,未收集更多的心功能参数,如FAC、CO等等。

## 参考文献

- [1] Kovacs G, Dumitrescu D, Barner A, et al. Definition, clinical classification and initial diagnosis of pulmonary hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018 [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 1;272S:11-19.
- [2] 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;65. Sun X, Wu W, Yuan P. The value of tricuspid annulus systolic displacement in evaluating the severity of congenital heart disease-related pulmonary hypertension [J]. *J Tongji Univ (Med Sci)*, 2018, 39 (4) : 56-60;65.
- [3] Rathcke CN, Vestergaard H. YKL-40--an emerging biomarker in cardiovascular disease and diabetes [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2009, 23(8):61.
- [4] Chen G, Yang T, Gu Q, et al. Elevated plasma YKL-40 as a prognostic indicator in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension [J]. *Cardiology*, 2014, 19(4):608-615.
- [5] Lai T, Wu D, Chen M, et al. YKL-40 expression in chronic obstructive pulmonary disease: relation to acute exacerbations and airway remodeling [J]. *Respir Res*, 2016, 24;17:31.
- [6] Wang Y, Li B, Jiang Y, et al. YKL-40 Is Associated with Ultrasound-Determined Carotid Atherosclerotic Plaque Instability [J]. *Front Neurol*, 2021, 17; 12: 622869.
- [7] Schroder J, Jakobsen JC, Winkel P, et al. Prognosis and Reclassification by YKL-40 in Stable Coronary Artery Disease [J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 3; 9(5) : e014634.
- [8] Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension [J]. *Rev Esp Cardiol*, 2016, 1; 37(1):67-119.
- [9] Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2015, 28(1):1-39.e14.
- [10] Charmetant X, Pecquet M, Poirié P, et al. Impact of age and renal function on usefulness of NT-proBNP to diagnose heart failure [J]. *Clin Nephrol*, 2019, 92 (2):65-72.
- [11] Ściborski K, Gierlotka M, Protasiewicz M, et al. Low YKL-40 in chronic heart failure may predict beneficial effects of statins: analysis from the controlled rosuvastatin multinational trial in heart failure (CORONA) [J]. *Biomarkers*, 2017, 22(3-4):261-267.
- [12] Arain F, Gullestad L, Nymo S, et al. YKL-40 as a predictor of mortality after acute coronary syndrome [J]. *Pol Arch Intern Med*, 2020, 30; 130 (4) : 343-345.
- [13] Canpolat U, Aytemir K, Hazirolan T, et al. Serum YKL-40 as a marker of left atrial fibrosis assessed by delayed enhancement MRI in lone atrial fibrillation [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2015, 38 (12) : 1386-1395.
- [14] Tan H, Yao H, Lie Z, et al. MicroRNA-30a-5p promotes proliferation and inhibits apoptosis of human pulmonary artery endothelial cells under hypoxia by targeting YKL-40 [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(1) : 236-244.
- [15] Furukawa T, Matsui K, Kitano M, et al. Relationship between YKL-40 and pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis [J]. *Mod Rheumatol*, 2019, 29 (3):476-483.
- [16] Deng Y, Li G, Chang D, et al. YKL-40 as a novel biomarker in cardio-metabolic disorders and inflammatory diseases [J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 511:40-46.
- [17] Hsu CH, Ho WJ, Huang WC, et al. 2014 Guidelines of Taiwan Society of Cardiology (TSOC) for the management of pulmonary arterial hypertension [J]. *Acta Cardiol Sin*, 2014, 30(5):401-444.
- [18] 李一丹,吕秀章,孟祥丽等,超声二维斑点追踪技术测量三尖瓣环位移预测肺动脉高压右心室功能的临床研究[J].*中华超声影像学杂志*,2016,25(5):369-373. Li YD, Lv XZ, Meng XL, et al. A clinical study on the measurement of tricuspid annulus displacement with ultrasonic two-dimensional speckle tracking technology to predict the right ventricular function of pulmonary hypertension [J]. *Chin J Ultrasonogr*, 2016, 25 (5) :369-373.
- [19] Ghio S, Pica S, Klersy C, et al. Prognostic value of TAPSE after therapy optimisation in patients with pulmonary arterial hypertension is independent of the haemodynamic effects of therapy [J]. *Open Heart*, 2016, 9,3(1):e000408.

(编辑 孙慧兰)