

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.07.010

论著 · 临床

基于炎症相关指标与凝血标志物的慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压患者预后列线图模型构建与验证

张晓宏 郭琴琴 苏林 成孟瑜



基金项目: 山西省基础研究计划项目(202403021211099); 山西省卫生健康委科研课题项目(2024010)

作者单位: 030032 太原 山西白求恩医院(山西医学科学院) /山西医科大学第三医院/同济山西医院呼吸与危重症医学科

通信作者: 成孟瑜 E-mail: chengmengyu@sxqkeh.com.cn

【摘要】目的 基于炎症相关指标与凝血标志物构建慢性阻塞性肺疾病(COPD) 合并肺动脉高压患者预后的列线图模型, 并验证其预测效能。方法 回顾性选取 2023 年 1 月—2025 年 5 月山西白求恩医院呼吸与危重症医学科收治的 COPD 合并肺动脉高压患者 296 例临床资料, 以 7:3 比例分为训练集($n=207$) 与验证集($n=89$)。根据治疗 1 周时预后情况将训练集患者分为预后良好亚组($n=156$) 与预后不良亚组($n=51$)。采用多因素 Logistic 回归分析 COPD 合并肺动脉高压患者预后的影响因素, 并构建列线图模型; 使用受试者工作特征(ROC) 曲线、校准曲线、决策曲线评估模型的预测效能与临床效用。结果 预后不良亚组肺动脉高压分级Ⅲ级、合并高血压占比及 NOD 样受体家族蛋白 3(NLRP3)、高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)、血管性血友病因子(vWF) 水平高于预后良好亚组, 治疗 1 周时格拉斯哥预后评分(GOS) 低于预后良好亚组($\chi^2/P=4.823/0.028$ 、 $4.356/0.037$, $t/P=5.760/<0.001$ 、 $2.975/0.003$ 、 $6.867/<0.001$ 、 $4.017/<0.001$)。预后不良亚组 C 反应蛋白(CRP)、NEU 与 LYM 比值(NLR)、PLT 与 LYM 比值(PLR)、D 二聚体(D-D)、纤维蛋白原(Fib) 高于预后良好亚组, 抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ) 水平低于预后良好亚组($t/P=3.431/0.001$ 、 $5.267/<0.001$ 、 $5.320/<0.001$ 、 $4.628/<0.001$ 、 $4.527/<0.001$ 、 $5.152/<0.001$)。合并高血压、PLR、NLRP3、HMGB1、D-D、vWF 水平升高均是 COPD 合并肺动脉高压患者预后不良的独立危险因素[$OR(95\%CI)=4.016(1.119\sim14.412)$ 、 $1.037(1.010\sim1.066)$ 、 $1.069(1.023\sim1.118)$ 、 $1.710(1.015\sim2.880)$ 、 $9.679(1.038\sim90.243)$ 、 $1.054(1.023\sim1.086)$]。AT-Ⅲ水平升高、治疗 1 周时 GOS 评分高是独立保护因素[$OR(95\%CI)=0.918(0.851\sim0.989)$ 、 $0.184(0.041\sim0.824)$]。ROC 曲线显示, 基于炎症相关指标与凝血标志物构建的列线图模型在训练集与验证集中的曲线下面积分别为 $0.937(95\%CI 0.903\sim0.970)$ 、 $0.938(95\%CI 0.883\sim0.993)$; 校准曲线显示, 模型在训练集与验证集中的预测风险与实际风险一致性良好; 决策曲线提示, 训练集与验证集中风险阈值概率范围分别在 $0.01\sim0.89$ 、 $0.01\sim1.00$ 时, 模型可产生较高的临床净受益率, 最大净受益率分别为 0.229 、 0.240 ; 训练集与验证集中列线图模型预测患者预后的曲线下面积均大于 GOS 评分预测($Z/P=3.573/<0.001$ 、 $4.108/<0.001$)。结论 基于炎症相关指标与凝血标志物构建的列线图模型对 COPD 合并肺动脉高压患者预后具有较好预测效能与实用性。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病; 肺动脉高压; 预后; 炎症相关指标; 凝血标志物; 列线图模型

【中图分类号】 R563; R543.2

【文献标识码】 A

Construction and validation of a prognostic nomogram model for patients with chronic obstructive pulmonary disease combined with pulmonary arterial hypertension based on inflammatory related indicators and coagulation markers

Zhang Xiaohong*, Guo Qinqin, Su Lin, Cheng Mengyu.* Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Shanxi Bethune Hospital/Shanxi Academy of Medical Sciences/Third Hospital of Shanxi Medical University/Tongji Shanxi Hospital, Shanxi, Taiyuan 030032, China

Funding program: Shanxi Provincial Basic Research Program (202403021211099); Shanxi Provincial Health Commission Research Project (2024010)

Corresponding author: Cheng Mengyu, E-mail: chengmengyu@sxqkeh.com.cn

【Abstract】Objective To construct a nomogram model for the prognosis of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) complicated with pulmonary arterial hypertension based on inflammatory related indicators and coagulation markers, and to verify its predictive efficacy. Methods Clinical data of 296 patients with COPD and pulmonary arterial hypertension admitted to the Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Shanxi Bethune Hospital from January

2023 to May 2025 were retrospectively collected. Patients were divided into a training set ($n=207$) and a validation set ($n=89$) at a 7:3 ratio. Patients in the training set were divided into a good prognosis subgroup ($n=156$) and a poor prognosis subgroup ($n=51$) based on their prognosis at 1 week of treatment. General information, levels of inflammatory related indicators, and coagulation markers at admission were compared between the training set and the validation set, as well as between the poor prognosis subgroup and the good prognosis subgroup. Multivariate logistic regression was used to analyze the influencing factors of patient prognosis, and a nomogram model was constructed. The predictive efficacy and clinical utility of the model were evaluated using receiver operating characteristic (ROC) curves, calibration curves, and decision curves. **Results** The proportions of pulmonary arterial hypertension grade III, concomitant hypertension, and levels of NLRP3, HMGB1, and vWF in the poor prognosis subgroup were significantly higher than those in the good prognosis subgroup ($\chi^2/t=4.823, 4.356, 5.760, 2.975, 6.867; P=0.028, 0.037, <0.001, 0.003, <0.001$). Levels of C-reactive protein, NLR, PLR, D-dimer, and fibrinogen in the poor prognosis subgroup were significantly higher than those in the good prognosis subgroup, while antithrombin III levels were significantly lower ($t=3.431, 5.267, 5.320, 4.628, 4.527, 5.152; P=0.001, <0.001, <0.001, <0.001, <0.001, <0.001$). Elevated hypertension, PLR, NLRP3, HMGB1, D-dimer, and vWF were independent risk factors for poor prognosis in COPD patients with pulmonary arterial hypertension, while elevated antithrombin III was an independent protective factor [$OR(95\%CI)=4.739(1.35-16.635), 1.037(1.010-1.065), 1.074(1.029-1.121), 1.703(1.024-2.834), 9.869(1.085-89.772), 1.054(1.025-1.084), 0.914(0.848-0.984)$]. ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of the nomogram model based on inflammatory related indicators and coagulation markers was 0.937 (95%CI: 0.903-0.970) in the training set and 0.938 (95%CI: 0.883-0.993) in the validation set. The calibration curve showed that the predicted risk of the model was in good agreement with the actual risk in both the training and validation sets. The decision curve suggested that when the risk threshold probability ranged from 0.01 to 0.89 in the training set and 0.01 to 1.00 in the validation set, the model produced a high clinical net benefit rate, with maximum net benefit rates of 0.229 and 0.240, respectively. The AUC of the nomogram model for predicting patient prognosis was significantly greater than that of the Glasgow Prognostic Score in both the training and validation sets ($Z=3.573, 4.108$; both $P<0.001$). **Conclusion** The nomogram model based on inflammatory related indicators and coagulation markers has good predictive power and practicality for the prognosis of patients with COPD and pulmonary arterial hypertension.

【Key words】 Chronic obstructive pulmonary disease; Pulmonary arterial hypertension; Prognosis; Inflammatory related indicators; Coagulation markers; Nomogram model

肺动脉高压是慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)较为严重的并发症之一,其与更多的医疗需求及更差的临床结局直接相关,严重威胁患者生命安全^[1]。随着医疗水平提高及各种治疗手段的优化,COPD合并肺动脉高压患者的预后得到一定改善,但仍有部分患者经规范化诊疗后预后情况不理想,显著增加患者痛苦与病死风险^[2]。早期精准预测预后不良风险,并在患者病情恶化前及时调整干预措施,对于提高治疗效果、促进其预后改善具有重要意义。但当前针对COPD合并肺动脉高压的预后预测工具仍依赖于肺动脉压参数、格拉斯哥预后评分(Glasgow outcome scale, GOS)等传统指标,且多集中于单一维度参数,其预测效能有限^[3-4]。有研究指出,炎性反应与凝血功能紊乱在COPD合并肺动脉高压的病理生理机制中占据核心地位,可能成为预测患者预后的关键指标^[5-6]。但目前尚缺乏整合炎性反应与凝血多维度指标的COPD合并肺动脉高压预后个体化预测模型。对此,本研究基于炎性相关指标与凝血标志

物构建COPD合并肺动脉高压患者预后的列线图模型,并验证模型预测效能,旨在为临床决策提供更加直观、精准的预测工具,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 通过医院电子病历系统查阅患者相关资料,整理并记录研究所需资料,回顾性选取2023年1月—2025年5月山西白求恩医院呼吸与危重症医学科收治的COPD合并肺动脉高压患者296例临床资料,以7:3比例随机分配到训练集($n=207$)与验证集($n=89$)。2组患者临床资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。本研究经医院医学伦理委员会审核批准(LYLL-2023-002/PJ04),患者和/或家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①符合COPD及肺动脉高压相关诊断标准^[7-9];②接受规范化治疗,且住院时间 ≥ 7 d;③依从性好,可配合完成相关治疗;④入院时患者行炎性相关指标及凝血功能等实验室指标检测;⑤临床资料完整。(2)排除标准:①合并其他呼

表 1 训练集与验证集临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical data between training and validation sets of patients

项 目		训练集($n=207$)	验证集($n=89$)	t/χ^2 值	P 值
性别[例(%)]	男	132(63.77)	57(64.04)	0.002	0.964
	女	75(36.23)	32(35.96)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)		60.86 $\pm$ 5.69	60.30 $\pm$ 5.57	0.783	0.434
体质量指数($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)		24.05 $\pm$ 2.31	24.03 $\pm$ 2.39	0.060	0.952
吸烟史[例(%)]		126(60.87)	52(58.43)	0.155	0.694
饮酒史[例(%)]		86(41.55)	31(34.83)	1.174	0.279
COPD 家族史[例(%)]		13(6.28)	6(6.74)	0.022	0.882
肺动脉高压家族史[例(%)]		10(4.83)	3(3.37)	0.316	0.574
高血压[例(%)]		47(22.71)	19(21.35)	0.066	0.797
糖尿病[例(%)]		48(23.19)	18(20.22)	0.316	0.574
COPD 病程($\bar{x}\pm s$,年)		6.86 $\pm$ 2.01	6.74 $\pm$ 1.93	0.470	0.639
肺动脉高压分级[例(%)]	II 级	154(74.40)	65(73.03)	0.060	0.806
	III 级	53(25.60)	24(26.97)		
临床症状[例(%)]	呼吸困难	202(97.58)	87(97.75)	0.008	0.930
	胸痛	75(36.23)	36(40.45)	0.310	0.578
	心悸	81(39.13)	31(34.83)	0.489	0.484
	下肢水肿	66(31.88)	23(28.09)	1.080	0.299
入院时肺动脉收缩压($\bar{x}\pm s$,mmHg)		42.64 $\pm$ 4.33	42.62 $\pm$ 4.12	0.045	0.964
控制性氧疗方法[例(%)]	鼻导管吸氧	111(53.62)	51(57.30)	0.340	0.560
	无创呼吸机吸氧	96(46.38)	38(42.70)		
治疗 1 周时 GOS 评分($\bar{x}\pm s$,分)		4.15 $\pm$ 0.44	4.11 $\pm$ 0.44	0.669	0.504

吸系统疾病,如肺结核、支气管哮喘等;②伴有肺部感染以外的其他急慢性感染性疾病或凝血功能障碍;③合并恶性肿瘤或其他严重疾病;④入院前 4 周内接受过抗凝或抗感染治疗。

1.3 观测指标与方法 于患者入院 24 h 内采集肘静脉血 9 ml 分装 3 管备测。

1.3.1 炎症相关指标检测:第 1 管血液采用上海光电医用电子仪器有限公司生产的 MEK-9100 型血细胞分析仪检测白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(NEU)、淋巴细胞计数(LYM)、血小板计数(PLT)、红细胞沉降率(ESR),并计算 NEU 与 LYM 比值(NLR)、PLT 与 LYM 比值(PLR);第 2 管血液于室温下离心(离心速率 3 500 r/min,离心时间 5 min,离心半径 8 cm)留取血清,采用山东科立森生物股份有限公司生产的 KS-480 型全自动生化分析仪检测 C 反应蛋白(CRP)。

1.3.2 凝血标志物检测:第 3 管血液充分抗凝后离心(离心速率 3 000 r/min,离心时间 10 min,离心半径 5 cm)留取血浆,采用江苏英诺华医疗技术有限公司生产的 CL-2000B 型血凝分析仪检测 D 二聚体(D-D)、纤维蛋白原(Fib)、凝血酶时间(TT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、抗凝血酶 III(AT-III)等。

1.3.3 其他实验室指标检测:取第 2 管离心后的血液样本,利用全自动生化分析仪测定 NOD 样受体家族蛋

白 3(NLRP3)、高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)、血管性血友病因子(vWF)、血红蛋白(Hb)、白蛋白(Alb)等指标。

1.4 治疗与预后评估 所有患者入院后均予以控制性氧疗,并进行抗感染、祛痰平喘、纠正酸碱失衡、肺血管扩张等对症治疗,同时配合肺康复训练。根据患者治疗 1 周时病情变化情况评估预后^[10-11],病情无改善或进展(临床症状无改善,X 线检查显示肺部病变未吸收甚至扩大,呼吸等级无变化或升高,GOS 评分降低)的训练集患者纳入预后不良亚组($n=51$),反之则纳入预后良好亚组($n=156$)。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 23.0 软件处理数据。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验;采用多因素 Logistic 回归分析 COPD 合并肺动脉高压患者预后的影响因素,并构建列线图模型;使用受试者工作特征(ROC)曲线、校准曲线、决策曲线评估模型的预测效能与临床效用。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 亚组临床资料比较 与预后良好亚组比较,预后不良亚组肺动脉高压分级 III 级、合并高血压占比及 NLRP3、HMGB1、vWF 水平升高,治疗 1 周时 GOS 评分降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$),见表 2。

表 2 预后良好亚组与预后不良亚组临床资料比较

Tab.2 Comparison of clinical data between the poor prognosis subgroup and the good prognosis subgroup of patients in the training set					
项 目		预后良好亚组(n=156)	预后不良亚组(n=51)	t/χ ² 值	P 值
性别[例(%)]	男	103(66.03)	29(56.86)	1.397	0.237
	女	53(33.97)	22(43.14)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)		60.48±5.42	62.04±6.36	1.706	0.090
体质量指数($\bar{x}\pm s$ kg/m ²)		23.89±2.12	24.51±2.78	1.452	0.151
吸烟史[例(%)]		98(62.82)	28(54.90)	1.012	0.314
高血压[例(%)]		30(19.23)	17(33.33)	4.356	0.037
糖尿病[例(%)]		37(23.72)	11(21.57)	0.100	0.752
COPD 病程($\bar{x}\pm s$,年)		6.75±1.99	7.20±2.05	1.378	0.170
肺动脉高压分级[例(%)]	Ⅱ 级	122(78.21)	32(62.75)	4.823	0.028
	Ⅲ 级	34(21.79)	19(37.25)		
入院时肺动脉收缩压($\bar{x}\pm s$,mmHg)		42.48±4.21	43.14±4.67	0.941	0.348
控制性氧疗方法[例(%)]	鼻导管吸氧	85(54.49)	26(50.98)	0.190	0.663
	无创呼吸机吸氧	71(45.51)	25(49.02)		
治疗 1 周时 GOS 评分($\bar{x}\pm s$,分)		4.22±0.41	3.94±0.47	4.017	<0.001
NLRP3($\bar{x}\pm s$ μg/L)		102.25±11.66	114.48±13.62	5.760	<0.001
HMGB1($\bar{x}\pm s$ μg/L)		6.84±1.10	7.36±1.05	2.975	0.003
vWF($\bar{x}\pm s$ %)		231.66±20.71	255.28±23.14	6.867	<0.001
Hb($\bar{x}\pm s$ g/L)		139.41±17.05	142.27±15.33	1.064	0.289
Alb($\bar{x}\pm s$ g/L)		34.18±3.31	33.30±3.47	1.630	0.105

2.2 2 亚组炎性相关指标及凝血标志物比较 与预后良好亚组比较,预后不良亚组 CRP、NLR、PLR、D-D、Fib 水平升高,AT-Ⅲ水平降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$),见表 3。

表 3 预后良好亚组与预后不良亚组炎性相关指标及凝血标志物比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.3 Comparison of inflammatory related indicators and coagulation markers between the poor prognosis subgroup and the good prognosis subgroup in the training set

指 标	预后良好亚组 (n=156)	预后不良亚组 (n=51)	t 值	P 值
WBC($\times 10^9$ /L)	8.12±1.69	8.58±1.86	1.642	0.102
CRP(mg/L)	11.67±2.33	13.01±2.67	3.431	0.001
ESR(mm/h)	32.95±4.76	34.48±5.51	1.906	0.058
NLR	3.48±1.17	4.45±1.05	5.267	<0.001
PLR	162.88±20.41	179.61±16.34	5.320	<0.001
D-D(μg/L)	0.77±0.23	0.95±0.26	4.628	<0.001
Fib(g/L)	4.81±1.16	5.63±1.02	4.527	<0.001
TT(s)	18.28±1.85	17.76±1.73	1.761	0.080
APTT(s)	30.63±3.21	31.15±3.56	0.968	0.334
PT(s)	12.39±0.89	12.51±1.02	0.758	0.433
AT-Ⅲ(%)	72.34±8.63	65.51±6.79	5.152	<0.001

2.3 多因素 Logistic 回归分析 COPD 合并肺动脉高压患者预后的影响因素 以 COPD 合并肺动脉高压患者预后不良为因变量(赋值: 是为“1”; 否为“0”) ,以上述 $P<0.05$ 项目(连续变量,原值代入) 为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示: 合并高血压、

PLR、NLRP3、HMGB1、D-D、vWF 水平升高是 COPD 合并肺动脉高压患者预后不良的独立危险因素,AT-Ⅲ水平、治疗 1 周时 GOS 评分高是独立保护因素($P<0.05$) ,见表 4。

表 4 多因素 Logistic 回归分析 COPD 合并肺动脉高压患者预后的影响因素

Tab.4 Multivariate Logistic regression analysis of risk factors for poor prognosis in COPD patients with pulmonary arterial hypertension

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
肺动脉高压Ⅲ级	0.509	0.636	0.641	0.423	1.664	0.478~5.790
合并高血压	1.390	0.652	4.547	0.033	4.016	1.119~14.412
CRP 高	0.064	0.134	0.229	0.632	1.066	0.819~1.388
NLR 高	0.455	0.290	2.450	0.118	1.576	0.892~2.784
PLR 高	0.037	0.014	7.100	0.008	1.037	1.010~1.066
NLRP3 高	0.067	0.023	8.875	0.003	1.069	1.023~1.118
HMGB1 高	0.536	0.266	4.065	0.044	1.710	1.015~2.880
D-D 高	2.270	1.139	3.971	0.046	9.679	1.038~90.243
Fib 高	0.187	0.309	0.364	0.547	1.205	0.657~2.210
AT-Ⅲ高	-0.086	0.038	5.054	0.025	0.918	0.851~0.989
vWF 高	0.052	0.015	11.675	0.001	1.054	1.023~1.086
治疗 1 周 GOS 评分高	-1.694	0.766	4.898	0.027	0.184	0.041~0.824

2.4 构建预测 COPD 合并肺动脉高压患者预后的列线图模型 将多因素 Logistic 回归分析筛选出的炎性因子(PLR、NLRP3、HMGB1)、凝血标志物(D-D、vWF、AT-Ⅲ) 及其他主要变量(合并高血压) ,用 R 软件构建 COPD 合并肺动脉高压患者预后的列线图模型,见图 1。

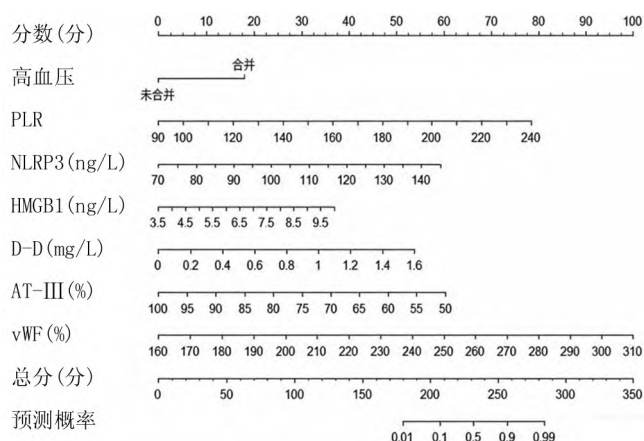


图 1 COPD 合并肺动脉高压患者预后的列线图模型

Fig.1 Nomogram model of prognosis for patients with COPD complicated with pulmonary arterial hypertension

2.5 列线图模型预测效能的验证 ROC 曲线分析显示,训练集与验证集曲线下面积分别为 0.937(95%CI 0.903~0.970)、0.938(95%CI 0.883~0.993),模型区分度良好,见图 2。校准曲线显示,训练集与验证集中的预测风险与实际风险一致性良好,模型校准度较好,见图 3。决策曲线显示,训练集与验证集中风险阈值概率范围分别在 0.01~0.89、0.01~1.00 时,模型可产生较高的临床净受益率,最大净受益率分别为 0.229、0.240,见图 4。进一步绘制训练集与验证集 GOS 评分的 ROC 曲线,结果显示,训练集的曲线下面积为 0.785(95%CI 0.709~0.861),验证集的曲线下面积为 0.651(95%CI 0.525~0.776),见图 5。预测效能均低于训练集与验证集列线图模型的预测效能,差异有统计学意义($Z/P=3.573/<0.001$ 、 $4.108/<0.001$)。

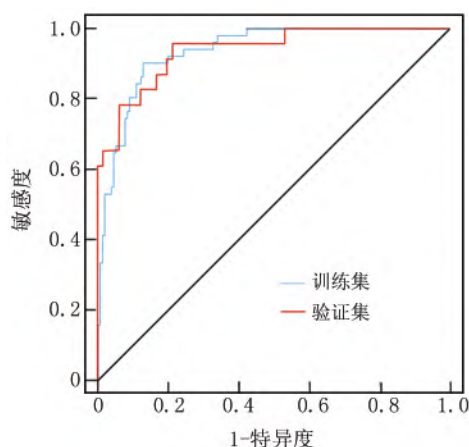
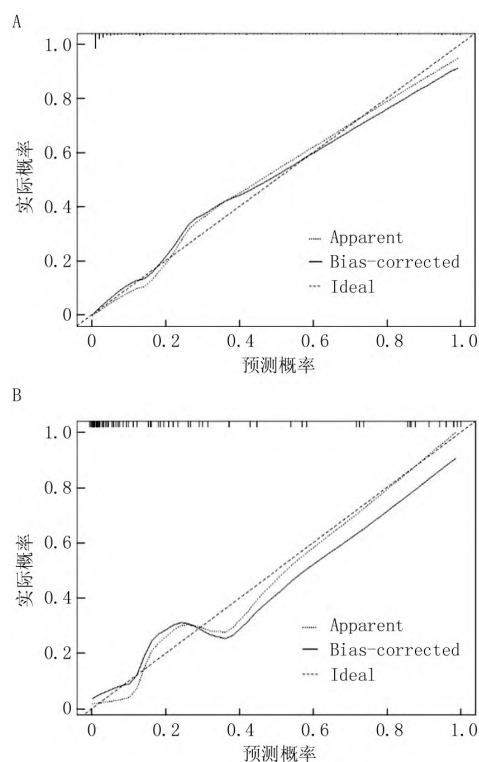


图 2 列线图模型的 ROC 曲线

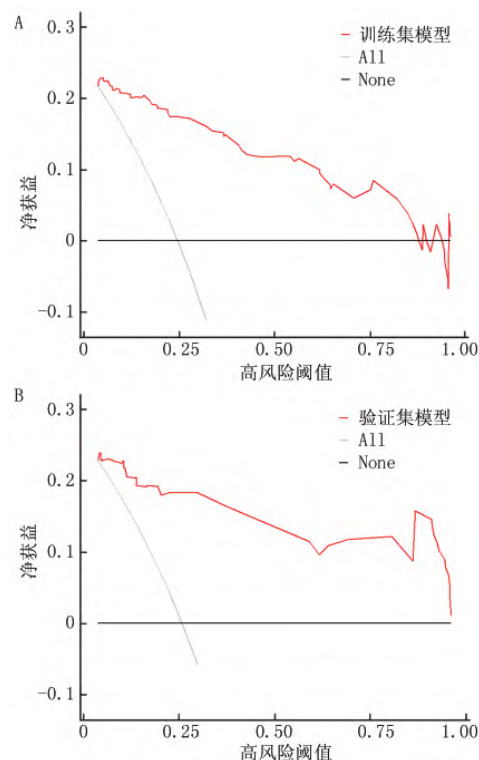
Fig.2 ROC curve of the nomogram model



注: A.训练集校准曲线; B.验证集校准曲线。

图 3 列线图模型的校准曲线

Fig.3 Calibration curve of the nomogram model



注: A.训练集决策曲线; B.验证集决策曲线。

图 4 列线图模型的决策曲线

Fig.4 Decision curve of the nomogram model

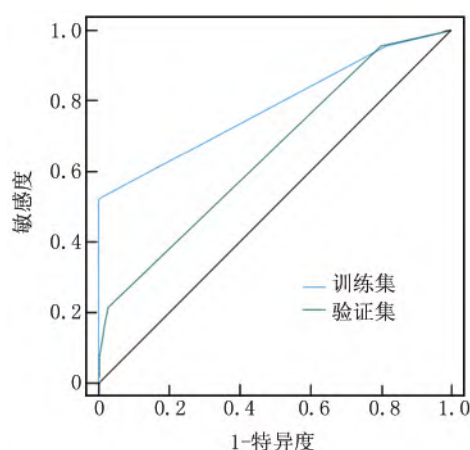


图 5 GOS 评分的 ROC 曲线

Fig.5 ROC curve of the GOS score

3 讨论

研究显示,COPD 患者肺动脉高压的患病率高达 50% 以上,不仅会导致 COPD 病情急性加重,还会损伤心、肺等多脏器功能,引发全身多器官功能衰竭甚至病死等不良结局^[12]。当前,对于 COPD 合并肺动脉高压患者,临床普遍进行控制性氧疗、抗感染、祛痰平喘、扩张肺血管等对症治疗,有助于减轻局部炎症反应,扩张气道通畅度,改善患者心肺功能。但黄爱霞等^[13]研究结果显示,经对症支持治疗后,COPD 合并肺动脉高压患者的治疗总有效率(预后良好)仅为 79.33%,部分患者治疗后病情非但无改善甚至加重,短期预后不良风险极高。本研究结果显示,训练集 207 例患者治疗 1 周时的预后良好率为 75.36%,略低于上述既往研究结果,考虑原因可能与本研究中患者疗效评估时间(治疗 1 周)较短有关。但总体而言,COPD 合并肺动脉高压患者短期预后不良风险较高,明确影响患者预后的相关因素,构建预测预后不良结局的列线图模型,不仅有助于提升患者及医疗工作者对疾病的认知,还有利于指导临床治疗方案的调整,从而确保治疗效果,促进疾病转归。

现有研究已经证实,COPD 合并肺动脉高压患者体内存在显著的炎症反应与凝血功能紊乱,且与之相关的炎症相关指标及凝血标志物容易获取,成本相对较低,在患者病情与预后评估方面展现出较大优势^[14-15]。本研究基于炎症相关指标与凝血标志物,通过多因素 Logistic 回归分析 COPD 合并肺动脉高压患者预后不良的影响因素,结果显示,PLR、NLRP3、HMGB1、D-D、AT-III、vWF 水平均为 COPD 合并肺动脉高压患者预后不良的影响因素。

研究指出,气道、肺血管与肺实质的持续性慢性炎

性反应是 COPD 合并肺动脉高压患者发病机制中最关键的一环,而炎症反应主要分为固有免疫与特异性免疫,其中介导特异性免疫作用最强的是 LYM^[16]。患者体内 PLR 异常升高时,提示 LYM 数量相对减少,可能会使其抗炎与免疫调节能力受到一定抑制,无法有效清除患者体内炎症介质及异常细胞,导致全身慢性炎症反应持续激活,加剧肺血管平滑肌细胞与内皮细胞损伤,驱动肺血管重塑,促进疾病恶化^[17]。且 PLR 异常升高还提示 PLT 数量相对增加,会释放大量的血栓素 A2、PLT 衍生生长因子等物质,诱导肺血管平滑肌细胞增殖与血管内皮损伤,加重肺动脉高压程度,同时促进局部微血栓形成,阻塞肺循环,进一步加重患者病情^[18]。另外,Mandel 等^[19]还发现,PLT 作为免疫细胞,可招募调节性 T 细胞至肺部,抑制机体免疫功能,降低免疫系统对病菌及炎症介质的清除能力,最终导致患者肺部炎症反应无法得到有效缓解,肺损伤持续加重。因此,PLR 异常升高会激活机体炎症反应与凝血交叉通路,促进炎症反应加重与血栓形成,从而加重肺部病变程度,并可能会引发多器官功能损伤,最终促进患者病情恶化,影响常规治疗效果,增加患者预后不良风险。

研究指出,COPD 合并肺动脉高压患者因气道阻塞与肺泡通气不足,机体会形成慢性缺氧状态^[20]。当 NLRP3 水平较高时,低氧环境会诱导大量 NLRP3 活化,活化后的 NLRP3 可通过自身催化裂解使 pro-caspase-1 加工成有活性的 caspase-1,最终催化 pro-白介素-1 β 、pro-白介素-18 形成有促炎活性的白介素-1 β 、白介素-18 等细胞因子,形成炎症风暴,持续损伤气道与肺实质结构,且可加重肺血管炎症浸润,促进肺血管收缩与重塑,导致患者病情恶化,最终增加治疗难度及预后不良风险^[21]。另外,NLRP3 水平异常升高还会通过氧化应激反应诱导肺血管平滑肌细胞增殖与迁移,同时促进成纤维细胞活化,导致肺血管壁增厚与管腔狭窄,显著增加肺循环阻力,加重肺动脉高压程度,最终引发心力衰竭及其他脏器功能损伤,显著降低治疗效果,增加预后不良风险^[22]。且黄爱霞等^[13]研究也指出,治疗无效的 COPD 合并肺动脉高压患者外周血 NLRP3 水平显著高于治疗有效者,且 Logistic 回归分析显示,NLRP3 水平升高是造成患者治疗效果较差的独立危险因素。本研究结果也与之相似,提示 NLRP3 是影响 COPD 合并肺动脉高压患者预后的重要因素。

HMGB1 是一种高度保守的损伤相关分子模式蛋白,在细胞损伤时会释放到细胞外,导致血液循环中 HMGB1 水平异常升高。而异常升高的 HMGB1 可与 Toll 样受体与晚期糖基化终产物受体相结合,触发核因子- κ B 信号通路,促进促炎细胞因子释放,加重

COPD 合并肺动脉高压患者肺部慢性炎性反应性损伤,促进血管重塑,进而促进病情恶化,增加治疗难度与患者预后不良风险^[23]。刘鹏军等^[24]研究也指出,伴肺动脉高压的 COPD 患者血清 HMGB1 水平显著高于健康体检者与单纯 COPD 患者,且随着肺动脉高压的持续加重,患者血清 HMGB1 水平也随之升高,分析原因,血清 HMGB1 水平升高可通过旁分泌与自分泌方式刺激肺血管平滑肌细胞增殖,导致血管中膜增厚,并能通过诱导成纤维细胞活化、分泌大量细胞外基质促进肺血管壁纤维化,进而加重患者病情。

D-D 是纤维蛋白降解产物,其水平升高提示机体内凝血与纤溶系统激活,可能会导致局部微血栓形成,直接阻塞肺小动脉,增加肺循环阻力,加速肺动脉高压病情进展及患者肺功能下降,进而增加治疗难度,导致患者预后不良^[25]。国外的一项队列研究还发现,D-D 水平升高促进血栓形成的过程中,还会释放凝血酶、PLT 活化因子等物质,激活炎性信号通路,诱导促炎细胞因子形成,进一步损伤肺血管内皮,破坏血管屏障完整性,增加血管通透性,促进炎性浸润与肺血管结构损伤,持续降低肺血管顺应性,加重右心室后负荷,最终引发心力衰竭及其他严重并发症,导致患者预后不良^[26]。

AT-III 是机体重要的抗凝物质,当 AT-III 水平异常降低时,可导致其活性下降,破坏机体凝血-抗凝血动态平衡,促进微血栓形成,堵塞局部血管,降低 COPD 合并肺动脉高压患者氧合能力,加重右心负荷,并导致常规抗凝、对症支持治疗无效,增加预后不良风险^[27]。李聪等^[28]也指出,AT-III 水平降低会激活内、外源性凝血途径,促使凝血酶、Xa 等关键凝血因子大量生成,降低 COPD 患者血管内皮细胞的抗血栓能力,加速肺部微小血栓形成,损伤患者呼吸功能,最终加重病情及预后不良风险。

vWF 是 PLT 黏附于内皮下的桥梁及 V III 因子的载体,正常情况下可保护凝血因子不受蛋白水解,并促使其有效定位于损伤部位,发挥止血作用。但 vWF 水平过高会介导大量 PLT 与内皮细胞、胶原纤维结合,并促进 PLT 之间相互聚集,形成微血栓堵塞肺血管,减少肺血管床面积,促进通气/血流比例失调,最终导致患者病情恶化与预后不良^[29]。且 vWF 还能通过调控血管平滑肌细胞增殖的方式促进肺动脉壁增厚与狭窄,降低肺血管顺应性,加重右心负荷,促进心功能恶化,最终导致多器官功能障碍,增加预后不良风险。

本研究中 Logistic 回归分析结果还显示,合并高血压、治疗 1 周时 GOS 评分也是影响 COPD 合并肺动脉高压患者预后的相关因素,这可能是因为,COPD 合并肺动脉高压患者本就存在肺血管阻力升高,而合并高血

压的患者较高的血压水平又会进一步增加体循环血管阻力,间接加重肺血管压力与右心室负荷,使心脏代偿能力快速下降,最终使患者病情在短时间内持续加重,导致常规治疗无效,增加预后不良风险;GOS 评分则是评估预后的关键指标,其值越低则表示患者预后越差。

目前,临床针对 COPD 合并肺动脉高压患者的预后预测仍以单一维度的基础指标为主导,且相关指标多重临床表象,轻病理本质,虽具备基础预测效能,但无法全面反映患者病理生理状态,导致预测效能有限。而炎性反应与凝血功能紊乱作为 COPD 合并肺动脉高压发生发展的核心病理机制,贯穿疾病全程,相关指标不仅能精准反映疾病早期进展信号,更能全面体现患者病理生理状态,基于上述两个维度构建患者预后的预测模型,可从根本上弥补现有单一维度预测指标的缺陷。对此,本研究基于炎性相关指标与凝血标志物构建 COPD 合并肺动脉高压患者预后的列线图模型,具有良好的区分度、校准度与临床应用价值。为进一步凸显模型优势,本研究绘制传统预后评估指标 GOS 评分的 ROC 曲线,并与模型的 ROC 曲线进行比较,结果发现,列线图模型曲线下面积显著高于 GOS 评分,这一关键结果不仅证实了模型在预测 COPD 合并肺动脉高压患者预后不良方面的优越性,更打破了传统单一评分系统的预测局限,有助于指导临床决策,促进患者预后改善。

4 结 论

基于炎性相关指标与凝血标志物构建的列线图模型对 COPD 合并肺动脉高压患者预后具有较好预测效能与实用性。但本研究仍存在一定局限性,如本研究为回顾性设计,可能存在病例的选择偏倚;另外,本研究随访时间仅为 1 周,尚未覆盖患者长期预后情况(如 1 年内再入院、病死等),无法验证模型在患者长期预后预测中的有效性,未来还需通过多中心样本、前瞻性研究方法,延长随访时间,进一步验证模型的预测效能。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

张晓宏:研究设计、数据收集、论文撰写;郭琴琴:数据整理、统计学分析;苏林:论文修订、文献检索;成孟瑜:研究指导、终稿审定

参考文献

- [1] Nathan SD, Argula R, Trivieri MG, et al. Inhaled treprostinil in pulmonary hypertension associated with COPD: PERFECT study results [J]. Eur Respir J, 2024, 63(6): 2400172. DOI: 10.1183/13993003.00172-2024.
- [2] 郭婉婷,李颖,刘海玲,等.右心房功能参数与慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压患者预后的相关性[J].中国医师进修杂志, 2024, 47(2): 185-188. DOI: 10.3760/cma.j.cn115455-20230410-00353.
- [3] 李佳霖,刘雅琼,冀鹏磊,等.实验室衰弱指数及格拉斯哥预后评

- 分对老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者预后的预测价值[J].中国医药导报,2025,22(2):30-34,44. DOI: 10.20047/j.issn1673-7210.2025.02.06.
- [4] Zhou D ,Liu C ,Wang L ,et al.Prediction of clinical risk assessment and survival in chronic obstructive pulmonary disease with pulmonary hypertension[J]. Clin Transl Med ,2024 ,14(6) : 1702. DOI: 10.1002/ctm2.1702.
- [5] Huang H ,Yang L. Research progress of inflammatory factors in chronic obstructive pulmonary disease with pulmonary hypertension at high altitude[J].Altern Ther Health Med ,2023 ,29(8) : 689-693.
- [6] Rastoder E ,Kamstrup P ,Hedsund C ,et al.Thrombelastography and conventional coagulation markers in chronic obstructive pulmonary disease: A prospective paired-measurements study comparing exacerbation and stable phases[J].Int J Mol Sci ,2024 ,25(4) : 2051. DOI: 10.3390/ijms25042051.
- [7] Barst RJ ,Chung L ,Zamanian RT ,et al.Functional class improvement and 3-year survival outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension in the REVEAL Registry[J].Chest ,2013 ,144(1) : 160-168. DOI: 10.1378/chest.12-2417.
- [8] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组,中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会.慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021年修订版)[J].中华结核和呼吸杂志,2021,44(3):170-205. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20210109-00031.
- [9] 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. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20201008-02778.
- [10] 王蔚文.临床疾病诊断与疗效判定标准[M].北京:科学技术文献出版社,2010:129-130.
- [11] Hsu KY ,Lin JR ,Lin MS ,et al.The modified Medical Research Council dyspnoea scale is a good indicator of health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J].Singapore Med J ,2013 ,54(6) : 321-327. DOI: 10.11622/smedj.2013125.
- [12] Heresi GA ,Dean BB ,Castillo H ,et al.Identifying patients with group 3 pulmonary hypertension associated with COPD or ILD using an administrative claims database[J].Lung ,2022 ,200(2) : 187-203. DOI: 10.1007/s00408-022-00521-6.
- [13] 黄爱霞,潘天宇,高扬,等.老年慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压患者外周血 NLRP3 炎症小体水平变化及意义[J].老年医学与保健,2025,31(3):725-730. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8296.2025.03.021.
- [14] Ye C ,Yuan L ,Wu K ,et al.Association between systemic immune-inflammation index and chronic obstructive pulmonary disease: A population-based study[J].BMC Pulm Med ,2023 ,23(1) : 295. DOI: 10.1186/s12890-023-02583-5.
- [15] Reid BE ,DiGiuseppe S ,Akbarian-Tefaghi H.Elevated D-dimer levels in the exacerbation of end-stage chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with hypercapnia[J].Cureus ,2025 ,17(2) : 113-116. DOI: 10.7759/cureus.79574.
- [16] Lan CC ,Su WL ,Yang MC ,et al.Predictive role of neutrophil-percentage-to-albumin , neutrophil-to-lymphocyte and eosinophil-to-lymphocyte ratios for mortality in patients with COPD: Evidence from NHANES 2011-2018 [J].Respirology ,2023 ,28(12) : 1136-1146. DOI: 10.1111/resp.14589.
- [17] Zhang S ,Sun P. Correlations of platelet-to-lymphocyte ratio , neutrophil-to-lymphocyte ratio and acute physiology , and chronic health evaluation II score with prognosis of elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease and respiratory failure [J]. Am J Transl Res ,2024 ,16(8) : 3751-3758. DOI: 10.62347/ENAP1762.
- [18] Chen L ,Bai Q ,Tang R ,et al.GP II b/ III a-ICAM-1-mediated platelet-endothelial adhesion exacerbates pulmonary hypertension [J]. Am J Respir Cell Mol Biol ,2025 ,73(3) : 383-395. DOI: 10.1165/rcmb.2024-04380C.
- [19] Mandel J ,Casari M ,Stepanyan M ,et al.Beyond hemostasis: Platelet innate immune interactions and thromboinflammation [J].Int J Mol Sci ,2022 ,23(7) : 3868. DOI: 10.3390/ijms23073868.
- [20] Tian Z ,Cen L. Interaction of biochemical processes between chronic obstructive pulmonary disease (COPD) , pulmonary arterial hypertension (PAH) , and coronavirus disease 2019 (COVID-19) [J]. Pol J Microbiol ,2023 ,72(2) : 143-154. DOI: 10.33073/pjm-2023-015.
- [21] Al-Qazazi R ,Lima PDA ,Prisco SZ ,et al.Macrophage-NLRP3 activation promotes right ventricle failure in pulmonary arterial hypertension [J].Am J Respir Crit Care Med ,2022 ,206(5) : 608-624. DOI: 10.1164/rccm.202110-22740C.
- [22] Ma C ,Liao K ,Wang J ,et al.L-Arginine as an essential amino acid , is a potential substitute for treating COPD via regulation of ROS/ NLRP3/ NF- κ B signaling pathway [J]. Cell Biosci ,2023 ,13(1) : 152. DOI: 10.1186/s13578-023-00994-9.
- [23] Lawal OS ,Niihori M ,James J , et al. The critical role of HMGB1Cys106 in regulating sex-specific p53 signaling in pulmonary arterial hypertension [J].Am J Respir Cell Mol Biol ,2025 ,73(3) : 396-414. DOI: 10.1165/rcmb.2024-02960C.
- [24] 刘鹏军,雷荣,刘宏伟.伴肺动脉高压的慢性阻塞性肺疾病患者的血清炎症因子水平变化及意义[J].中国急救复苏与灾害医学杂志,2020,15(3):315-318. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6966.2020.03.018.
- [25] Husebo GR ,Gabazza EC ,D'Alessandro Gabazza C ,et al.Coagulation markers as predictors for clinical events in COPD [J].Respirology ,2021 ,26(4) : 342-351. DOI: 10.1111/resp.13971.
- [26] Kim JS ,Anderson MR ,Bernstein EJ ,et al.Associations of D-dimer with computed tomographic lung abnormalities ,serum biomarkers of lung injury , and forced vital capacity: MESA lung study [J].Ann Am Thorac Soc ,2021 ,18(11) : 1839-1848. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202012-15570C.
- [27] Bergantini L ,d'Alessandro M ,Cameli P ,et al.Antithrombin III as predictive indicator of survival in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) patients treated with nintedanib: A preliminary study [J].Intern Med J ,2021 ,51(5) : 705-711. DOI: 10.1111/imj.14768.
- [28] 李聪,彭艳艳.老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期并发呼吸衰竭患者血浆抗凝血酶Ⅲ、组织型纤溶酶原激活物和纤溶酶原激活物抑制物-I 水平变化及临床意义[J].新乡医学院学报,2021,38(6):540-545. DOI: 10.7683/xyxyxb.2021.06.009.
- [29] Manz XD ,Szulcek R ,Pan X ,et al.Epigenetic modification of the von Willebrand factor promoter drives platelet aggregation on the pulmonary endothelium in chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J].Am J Respir Crit Care Med ,2022 ,205(7) : 806-818. DOI: 10.1164/rccm.202109-20750C.

(收稿日期: 2025-12-03)