

· 临床研究 ·

先天性心脏病相关肺动脉高压血清IL-32的变化与肺动脉压相关性研究

花颖¹, 刘文世², 郑冬冬¹, 张伟¹, 黄荣¹, 李晓飞^{1*}¹南通大学附属医院心血管内科, 江苏 南通 226001; ²厦门市第五医院心血管内科, 福建 厦门 361101

[摘要] 目的:探讨血清白介素-32(interleukin-32, IL-32)水平与先天性心脏病相关肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)的存在和严重程度之间的关系。方法:试验组纳入85例CHD患者,根据右心导管术测得的平均肺动脉压(mean pulmonary artery pressure, PAPm)将其分为:无PAH组(PAPm≤20 mmHg)、灰色区间组(20 mmHg<PAPm<25 mmHg)、轻度组(25 mmHg≤PAPm<35 mmHg)、中重度组(PAPm≥35 mmHg),对照组为30例健康成人。采用酶联免疫吸附试验检测各组血清IL-32的水平,化学发光微粒子免疫分析法用于测定实验组血浆B型脑钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP)的水平。结果:中重度组、轻度组和灰色区间组的血清IL-32水平显著高于无PAH组及对照组,肺体循环血流量比(Qp/Qs)≥1.5的CHD患者血清IL-32水平显著高于Qp/Qs<1.5的CHD患者。血清IL-32水平与PAPm($r=0.377, P<0.05$)、肺动脉收缩压($r=0.286, P<0.05$)及Qp/Qs($r=0.266, P<0.05$)正相关。受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析IL-32诊断PAH(PAPm>20 mmHg)的效能不劣于BNP,两者联合诊断具有更高的灵敏度、阳性预测值和阴性预测值。结论:血清IL-32可能是先天性心脏病相关肺动脉高压的潜在生物标志物。

[关键词] 先天性心脏病;肺动脉高压;白介素-32;循环标志物**[中图分类号]** R541.1**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2023)01-040-06**doi:** 10.7655/NYDXBNS20230106

Correlation between serum IL-32 and pulmonary artery pressure in congenital heart disease

HUA Ying¹, LIU Wenshi², ZHENG Dongdong¹, ZHANG Wei¹, HUANG Rong¹, LI Xiaofei^{1*}¹Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001; ²Department of Cardiology, the Fifth Hospital of Xiamen, Xiamen 361101, China

[Abstract] **Objective:** To explore the correlation between serum interleukin-32 (IL-32) level and the presence and severity of pulmonary arterial hypertension (PAH) associated with congenital heart disease (CHD). **Methods:** Eighty-five CHD patients were enrolled in the experimental group, and these patients were divided into the non-PAH group (PAPm≤20 mmHg), grey area group (20 mmHg<PAPm<25 mmHg), mild group (25 mmHg≤PAPm<35 mmHg), and moderate-severe group (PAPm≥35 mmHg) by mean pulmonary artery pressure (PAPm) measured using right heart catheterization; the control group consisted of 30 healthy adults. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to measure serum IL-32 level in various groups, and chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA) was used to measure the plasma B-type natriuretic peptide (BNP) level in the experimental group. **Results:** Serum IL-32 levels in the moderate-severe, mild, and grey area groups were significantly higher than those in the non-PAH and control groups. The serum IL-32 level in CHD (Qp/Qs≥1.5) patients was significantly higher than that in CHD (Qp/Qs<1.5) patients. The serum IL-32 level was positively correlated with PAPm ($r=0.377, P<0.05$), pulmonary artery systolic pressure ($r=0.286, P<0.05$), and Qp/Qs ($r=0.266, P<0.05$). Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis found that the performance of IL-32 in the diagnosis of PAH (PAPm>20 mmHg) was non-inferior to BNP, and diagnosis using the combined IL-32 and BNP had higher sensitivity, positive predictive value, and negative predictive value. **Conclusion:** Serum IL-32 may be a biomarker for PAH associated with CHD.

[Key words] congenital heart disease; pulmonary arterial hypertension; interleukin-32; circulating marker

[J Nanjing Med Univ, 2023, 43(01):040-045]

[基金项目] 南通市科技计划项目(JCZ19107)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: sofia_l@163.com

先天性心脏病(congenital heart disease, CHD)是最常见的先天性疾病,在世界范围内影响1%的新生婴儿^[1]。肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)是成人CHD的严重并发症,发生率为5%~10%^[2]。PAH的诊断常被延误,从CHD患者开始出现症状到确诊为PAH大约需要6年时间^[3]。尽管通过肺血管扩张剂治疗降低了死亡风险,但CHD-PAH的病死率仍然很高^[4]。目前,诊断及评估PAH严重程度的金标准是右心导管术,但基层医院难以开展,且为有创检查、费用较高,无法用于PAH患者的长期随访及反复评估。临床上常通过超声心动图测得的三尖瓣反流速度来估算肺动脉收缩压(pulmonary artery systolic pressure, PASP)。但是,三尖瓣反流速度峰值有时难以测量(无三尖瓣关闭不全),而且估算的PASP常不准确。由于CHD-PAH病因复杂,且疾病最终影响多个系统,目前尚未发现理想的生物学标志物。迄今为止,仅B型脑钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP)/N端脑钠肽前体(NT-proBNP)被广泛用于CHD-PAH患者的风险评估,但其受年龄、性别、心功能分级等因素影响,诊断特异度不高。因此急需一些微创、客观、高效的生物标志物用于CHD-PAH患者的早期诊断及严重程度的评估。

白介素-32(interleukin-32, IL-32)是一种新型促炎性细胞因子,其mRNA选择性剪接可产生9种不同亚型:IL-32 α 、IL-32 β 、IL-32 γ 、IL-32 δ 、IL-32 ϵ 、IL-32 ζ 、IL-32 η 、IL-32 θ 和IL-32sm。其中IL-32 α 含量最高,而IL-32 γ 的生物活性最强^[5]。既往研究表明,IL-32在宿主抵抗病原体、炎症性疾病及癌症的发病机制中起着至关重要的作用。IL-32参与多种疾病过程,包括慢性阻塞性肺病、克罗恩病、牛皮癣、类风湿关节炎和Wegener肉芽肿病等疾病。也有研究发现,IL-32与多种心血管疾病密切相关,如动脉粥样硬化、冠状动脉疾病和心力衰竭。令人感兴趣的是,IL-32被证实在特发性肺动脉高压(idiopathic PAH, IPAH)肺丛状病变的异常内皮细胞中表达增加^[6]。最近一项包含18例系统性硬化症相关肺动脉高压患者和15例IPAH患者的研究指出,血清IL-32可能是筛查WHO第I类PAH患者的有用生物标志物^[7]。尽管在肺组织学方面相似,但CHD相关PAH在心脏解剖、病理生理和临床结局等方面与其他病因引起的PAH明显不同,因此IL-32能否作为CHD-PAH患者的生物标志物还有待进一步研究。

1 对象和方法

1.1 对象

研究组纳入2018年9月—2021年5月收住南通大学附属医院行右心导管术的CHD患者共85例,其中包括66例房间隔缺损(atrial septal defect, ASD),17例动脉导管未闭(patent ductus arteriosus, PDA)以及2例室间隔缺损(ventricular septal defect, VSD)。纳入标准:①年龄>18岁;②诊断为CHD。排除标准:①其他原因导致的肺高压(pulmonary hypertension, PH);②其他原因引起的PAH;③全麻手术;④严重的肝肾功能不全;⑤感染性疾病;⑥恶性肿瘤;⑦其他可能影响血清IL-32水平的疾病;⑧PAH靶向药物治疗。根据当前指南,PH定义为静息状态下,平均肺动脉压(PAPm) ≥ 25 mmHg^[8],最近第六届世界肺动脉高压专题讨论会提出了更低的阈值20 mmHg^[9],基于此,本研究根据右心导管术测得的PAPm将其分成4组:无PAH组(PAPm ≤ 20 mmHg)24例,灰色区间组(21 mmHg<PAPm<25 mmHg)28例,轻度组(25 mmHg \leq PAPm<35 mmHg)20例,中重度组(PAPm ≥ 35 mmHg)13例。对照组纳入于南通大学附属医院体检的健康成人共30例,纳入标准:①年龄>18岁;②超声心动图测得的PASP在正常范围之内。排除标准:①诊断为CHD;②严重肝肾功能不全;③感染性疾病;④恶性肿瘤;⑤其他可能影响血清IL-32水平的疾病;⑥合并其他可能引起PH或PAH的情况。本研究已获得南通大学附属医院伦理委员会的批准(编号:2016-52),受试者或其家属均已签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

收集研究组CHD患者的一般资料,主要包括:年龄、性别、身高、体重、现病史、既往史,入院后完善血常规、肝肾功能、血糖、血气分析、类风湿因子、血沉、心肌标志物、心电图、超声心动图、全胸片或胸部CT等辅助检查,记录导管术测得的血流动力学参数。对照组主要收集年龄、性别、身高、体重、血常规、血生化、超声心动图等信息。

1.2.2 标本测定

采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测各组血清IL-32的水平,化学发光微粒子免疫分析法(CMIA)测定试验组血浆BNP的水平。

1.3 统计学方法

使用SPSS 23.0统计软件进行数据的统计分析,

Graphpad Prism 5 软件绘图。检验数据的正态分布性,若近似或符合正态分布,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间数据的比较采用独立样本 *t* 检验,多组间数据的比较采用单因素方差分析(ANOVA)。非正态分布的连续变量用中位数(四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,两组间数据的比较采用 Mann-Whitney *U* 检验,多组间数据的比较采用 Kruskal-Wallis 检验。计数资料以相应例数或比例表示,采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法检验。Spearman 秩相关分析用于变量之间的相关性分析。MedCalc 统计软件 19.6.3 版用于绘制受试者工作

特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,使用 Hanley 和 McNeil 方法比较曲线下面积(area under curve, AUC)的差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料对比

各组红细胞分布宽度、氧分压、BNP、PAPm、PASP 以及肺血管阻力(pulmonary vascular resistance, PVR)的差异有统计学意义($P < 0.05$)。而各组在性别构成、年龄、BMI、缺损类型、肌酐等方面无显著差异($P > 0.05$, 表 1)。

表1 各组临床资料比较

Table 1 Comparison of clinical data among various groups

临床资料	对照组 (n=30)	无PAH组 (n=24)	灰色区间组 (n=28)	轻度PAH组 (n=20)	中重度PAH组 (n=13)	P值
女性[n(%)]	25(83.3)	18(75.0)	16(57.1)	16(80.0)	10(76.9)	0.224
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	46.9 ± 14.2	43.2 ± 15.6	46.4 ± 15.3	52.0 ± 13.0	50.3 ± 18.4	0.364
体重指数(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	23.3 ± 2.5	22.2 ± 3.5	23.1 ± 3.7	24.3 ± 3.9	22.9 ± 3.3	0.380
ASD/PDA/VSD(n)	—	20/4/0	23/3/2	14/6/0	9/4/0	0.318
白细胞计数($\times 10^9$ 个/L, $\bar{x} \pm s$)	6.4 ± 2.0	5.3 ± 0.9	5.9 ± 1.5	5.7 ± 1.5	5.9 ± 1.1	0.143
中性粒细胞计数($\times 10^9$ 个/L, $\bar{x} \pm s$)	3.6 ± 1.4	3.0 ± 0.9	3.5 ± 1.0	3.5 ± 1.3	3.6 ± 0.8	0.415
淋巴细胞计数($\times 10^9$ 个/L, $\bar{x} \pm s$)	2.1 ± 0.7	1.7 ± 0.6	1.9 ± 0.6	1.7 ± 0.6	1.8 ± 0.6	0.140
中性粒细胞/淋巴细胞[M(P_{25}, P_{75})]	1.7(1.3, 2.2)	1.7(1.4, 2.2)	1.8(1.5, 2.4)	2.0(1.4, 3.0)	2.1(1.4, 2.6)	0.647
血红蛋白(g/L, $\bar{x} \pm s$)	133.2 ± 12.7	127.8 ± 15.7	138.4 ± 14.1	130.6 ± 9.6	128.5 ± 22.8	0.085
红细胞分布宽度[% , M(P_{25}, P_{75})]	12.1(11.7, 12.8)	12.6(12.0, 13.4)	12.9(12.1, 13.9)	13.2(12.9, 13.5)	13.6(12.5, 16.7)	< 0.001
肌酐[$\mu\text{mol/L}$, M(P_{25}, P_{75})]	54.5(50.8, 63.3)	58.0(50.0, 67.0)	61.0(47.5, 67.0)	55.0(46.5, 61.8)	55.0(46.5, 63.5)	0.762
空腹血糖[mmol/L, M(P_{25}, P_{75})]	5.3(4.9, 5.9)	4.8(4.3, 5.5)	4.8(4.4, 5.4)	5.1(4.7, 5.5)	4.9(4.6, 5.7)	0.118
氧分压(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	—	93.8 ± 10.8	83.9 ± 10.3	86.6 ± 8.9	82.9 ± 11.3	0.003
BNP[pg/mL, M(P_{25}, P_{75})]	—	13.6(10.0, 47.2)	36.1(17.0, 79.1)	61.0(26.9, 162.9)	156.0(84.2, 256.2)	< 0.001
平均肺动脉压[mmHg, M(P_{25}, P_{75})]	—	17.5(16.0, 19.8)	22.0(22.0, 23.0)	29.0(26.5, 31.8)	43.0(37.0, 45.0)	< 0.001
肺动脉收缩压[mmHg, M(P_{25}, P_{75})]	—	28.5(25.3, 34.0)	33.0(31.0, 36.8)	41.0(39.0, 46.8)	66.0(58.0, 70.5)	< 0.001
肺血管阻力[Wood, M(P_{25}, P_{75})]	—	2.3(1.5, 3.2)	2.4(2.1, 3.4)	3.6(2.8, 6.1)	6.9(4.4, 10.8)	< 0.001
混合血氧饱和度[% , M(P_{25}, P_{75})]	—	83.1(77.9, 87.9)	83.5(80.9, 87.7)	85.1(78.1, 88.6)	82.1(70.7, 85.1)	0.346
肺体循环血流量比[M(P_{25}, P_{75})]	—	1.3(1.1, 2.7)	2.5(1.4, 3.1)	1.7(1.3, 3.0)	1.7(1.1, 2.5)	0.089

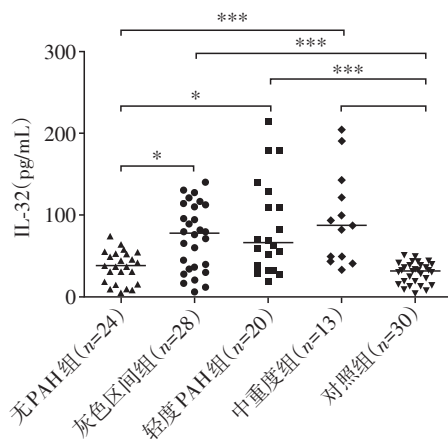
2.2 各组间血清 IL-32 的比较

中重度组 [87.3 (46.5, 132.4) pg/mL]、轻度组 [66.1 (34.2, 124.5) pg/mL] 和灰色区间组 [77.9 (34.7, 112.3) pg/mL] 的血清 IL-32 水平较无 PAH 组 [37.9 (16.5, 52.9) pg/mL] 及对照组 [31.5 (17.7, 38.7) pg/mL] 显著升高,中重度组、轻度组与灰色区间组以及无 PAH 组与对照组之间的血清 IL-32 水平无显著差异(图 1)。根据肺体循环血流量比(Qp/Qs)大小,将实验组重新分组为分流量大的 CHD 组(Qp/Qs ≥ 1.5) 及分流量小的 CHD 组(Qp/Qs < 1.5),发现分流量大

的 CHD 组血清 IL-32 水平 [75.5 (37.4, 114.0) pg/mL] 显著高于分流量小的 CHD 组 [43.6 (31.0, 59.6) pg/mL] (图 2)。

2.3 相关性分析

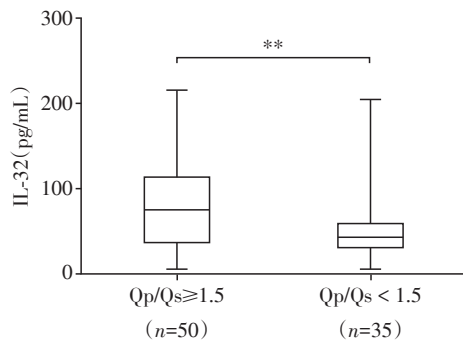
CHD 患者血清 IL-32 水平与 PAPm、PASP、Qp/Qs 显著正相关(相关系数依次分别为 0.377、0.286、0.266, $P < 0.05$, 图 3~5),而与 BNP、PVR、混合血氧饱和度(SvO₂)无显著相关性。Qp/Qs 和 PVR 显著负相关(相关系数 -0.489, $P < 0.001$, 图 6);而与 PAPm、PASP 无显著相关性。



两组比较,* $P < 0.05$,*** $P < 0.001$ 。

图1 5组间IL-32水平分析

Figure 1 Analysis of IL-32 levels in the five groups



两组比较,** $P < 0.01$ 。

图2 CHD(Qp/Qs ≥ 1.5)血清IL-32水平高于CHD(Qp/Qs < 1.5)

Figure 2 CHD (Qp/Qs ≥ 1.5) serum IL-32 level is higher than CHD (Qp/Qs < 1.5)

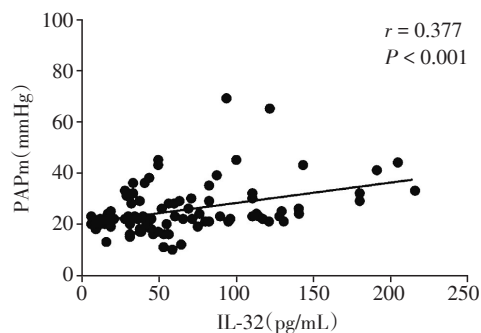


图3 血清IL-32水平与PAPm正相关

Figure 3 Serum IL-32 level is positively correlated with PAPm

2.4 ROC曲线

为了研究IL-32早期诊断CHD-PAH的价值,我们将灰色区间组并入PAH组,即PAH阈值定义为PAPm > 20 mmHg,ROC曲线分析发现当BNP截断值

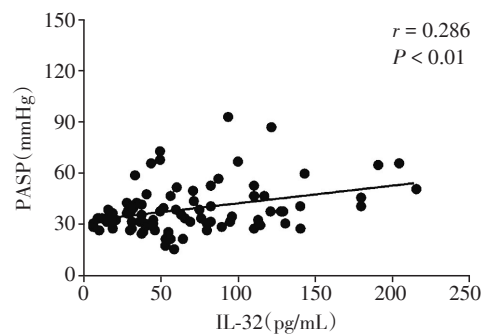


图4 血清IL-32水平与PASP正相关

Figure 4 Serum IL-32 level is positively correlated with PASP

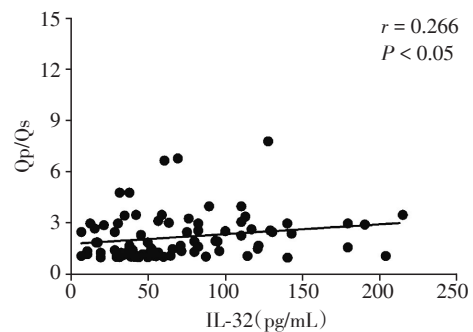


图5 血清IL-32水平与Qp/Qs正相关

Figure 5 Serum IL-32 level is positively correlated with Qp/Qs

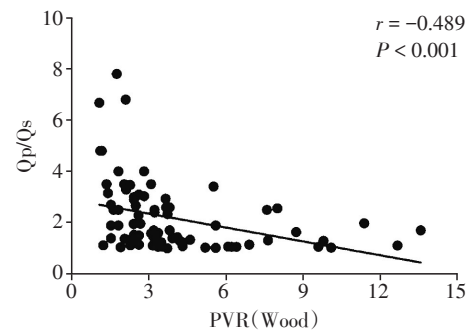


图6 Qp/Qs和PVR负相关

Figure 6 PVR is negatively correlated with Qp/Qs

取11.3 pg/mL时,诊断PAH的灵敏度为93%,特异度为50%,阳性预测值(PPV)为83%,阴性预测值(NPV)为75%;当IL-32截断值取58.49 pg/mL时,诊断PAH的灵敏度为62%,特异度为92%,PPV为95%,NPV为49%。IL-32诊断PAH的效能不劣于BNP(IL-32, AUC=0.778;BNP, AUC=0.765; $P=0.86$)。尽管BNP联合IL-32的AUC与单独使用BNP的AUC无统计学差异($P=0.09$),但其具有更高的灵敏度、阳性预测值和阴性预测值(表2、图7)。

表2 血清IL-32、血浆BNP及联合诊断PAH的ROC曲线分析

Table 2 ROC curve analysis of serum IL-32, plasma BNP, and combined PAH diagnosis

指标	AUC(95%CI)	SE	灵敏度(%)	特异度(%)	PPV(%)	NPV(%)	P值
BNP	0.765(0.661~0.850)	0.059	93	50	83	75	<0.001
IL-32	0.778(0.675~0.861)	0.049	62	92	95	49	<0.001
BNP+IL-32	0.855(0.762~0.922)	0.042	77	92	96	61	<0.001

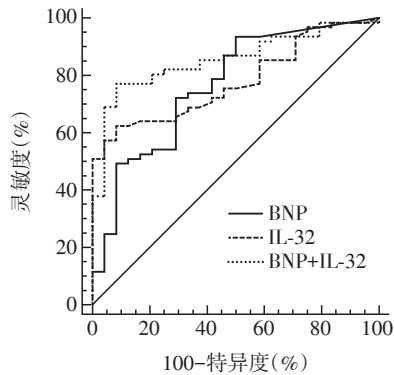


图7 血清IL-32、血浆BNP及联合诊断PAH的ROC曲线分析

Figure 7 ROC curve analysis of serum IL-32, plasma BNP, and combined PAH diagnosis

3 讨论

越来越多的证据表明炎症在PAH中起着重要作用。某些细胞因子和趋化因子的循环水平升高,如IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12、IL-18、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、 γ -干扰素(Interferon- γ , IFN- γ)、CXC趋化因子配体10(CXC chemokine ligand-10, CXCL10),部分与疾病的严重程度或患者生存率相关^[10-13]。在血管和PAH丛状病变附近存在炎症细胞浸润,包括T和B淋巴细胞、细胞毒性T细胞、辅助性T细胞、自然杀伤细胞、单核细胞、巨噬细胞、肥大细胞和树突细胞^[14]。尽管人们一致认为炎症和免疫机制在PAH的病理生理学中发挥作用,但对炎症是否导致血管病变或炎症细胞和免疫细胞如何导致重塑肺血管的闭塞或生成知之甚少。既往研究表明,IL-32是内皮细胞功能的关键调节剂^[15],而内皮细胞功能障碍在PAH疾病进展中起着至关重要的作用。最近研究也发现,IL-32具有血管生成特性,已在IPAH肺丛状病变的异常内皮细胞中鉴定出IL-32,并且它可能参与了这些异常内皮细胞的激活与增殖,过度增生的内皮细胞可能有助于肺动脉重塑,导致血管腔闭塞,IL-32被认为是联系内皮细胞生物学中炎症和血管生成的纽带^[6]。

本研究发现,中重度及轻度PAH患者的血清IL-32水平高于无PAH的CHD患者。IL-32在多种免疫细胞(如自然杀伤细胞、T细胞、单核细胞、巨噬细胞)和非免疫细胞(如内皮细胞、平滑肌细胞、成纤维细胞)中表达,其产生受不同的细胞因子(如IL-1 β 、IL-2、IL-18、TNF- α 、INF- γ)诱导^[16]。它也可以刺激多种促炎性细胞因子的生成,包括TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8,部分是通过NF- κ B或p38 MAPK途径实现的^[17]。而这些细胞、细胞因子以及信号通路^[18]均与PAH密切相关。

自第一届世界肺动脉高压专题讨论会(WSPH)以来,PAH被定义为静息状态下PAPm \geq 25 mmHg,其在某种程度上是根据经验所得。来自正常受试者的最新数据显示,正常PAPm为(14.0 \pm 3.3)mmHg, PAPm>20 mmHg高于平均值2个标准差,其高于正常上限(高于第97.5百分位),该定义是基于科学的方法。许多肺血管疾病与PAPm升高相关,PAPm在21~24 mmHg,则处于疾病进展的风险之中,最近已有多个报道提出将20 mmHg作为PAPm正常值的上限^[9,19]。本研究发现灰色区间组的CHD患者血清IL-32水平高于无PAH组的CHD患者,表明IL-32在疾病早期就出现变化,血清IL-32可能有利于CHD-PAH的早期诊断及干预治疗。

血流动力学参数是诊断及评估PAH的关键指标。本研究发现,血清IL-32水平与PAPm、PASP呈正相关,这与Di Benedetto等^[7]的研究结论相似,提示IL-32可能参与了疾病进程,血清IL-32具有评估CHD-PAH患者严重程度的潜力。CHD-PAH通常继发于左向右分流型缺损,常见缺损主要包括VSD、ASD和PDA,肺血流量的增多被认为是CHD肺血管重塑的重要触发因素^[20]。本研究发现,分流量大的CHD患者(Qp/Qs \geq 1.5)血清IL-32水平高于分流量小的CHD患者(Qp/Qs < 1.5),且其与Qp/Qs呈正相关,表明血清IL-32可能具有评估CHD患者血流动力学负荷的潜力。

将灰色区间组并入PAH组,即PAH阈值定义为PAPm>20 mmHg,以探讨IL-32用于CHD-PAH早期

诊断的价值。ROC曲线分析发现,当IL-32截断值取58.49 pg/mL时,诊断PAH的灵敏度为62%,特异度高达92%。越来越多的证据表明,多种生物标志物联合有利于获取疾病更准确的信息,因此我们进一步研究了IL-32联合BNP诊断PAH的价值,发现IL-32诊断PAH的效能不劣于BNP,尽管BNP联合IL-32的AUC与单独使用BNP的AUC无统计学差异($P > 0.05$),但其具有更高的灵敏度、阳性预测值和阴性预测值。

本研究还存在一些局限性。首先,这是一项单中心研究,需要扩大样本量。其次,本研究所用试剂盒能够识别IL-32的3种主要亚型(α 、 β 和 γ),但不能细分,后续的研究需探讨不同亚型在CHD-PAH中的含量及作用。

[参考文献]

- [1] STOUT K K, DANIELS C J, ABOULHOSN J A, et al. 2018 AHA/ACC guideline for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(12): e81-e192
- [2] BAUMGARTNER H, DE BACKER J. The ESC clinical practice guidelines for the management of adult congenital heart disease 2020[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(43): 4153-4154
- [3] PAPAMICHALIS M, XANTHOPOULOS A, PAPAMICHALIS P, et al. Adult congenital heart disease with pulmonary arterial hypertension: mechanisms and management[J]. *Heart Fail Rev*, 2020, 25(5): 773-794
- [4] HOU Y, WEN L, SHU T, et al. Efficacy and safety of pulmonary vasodilators in the patients with Eisenmenger syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Pulm Circ*, 2021, 11(2): 20458940211015823
- [5] 周婷婷,乔凤杰,潘宇,等. IL-32在恶性肿瘤中的研究进展[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2020, 40(2): 298-302
- [6] NOLD-PETRY C A, RUDLOFF I, BAUMER Y, et al. IL-32 promotes angiogenesis[J]. *J Immunol*, 2014, 192(2): 589-602
- [7] DI BENEDETTO P, GUGGINO G, MANZI G, et al. Interleukin-32 in systemic sclerosis, a potential new biomarker for pulmonary arterial hypertension[J]. *Arthritis Res Ther*, 2020, 22(1): 127-136
- [8] 中华医学会呼吸病学会肺栓塞与肺血管病学组. 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

- [9] 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): 1801913-1801926
- [10] SANTOS-GOMES J, GANDRA I, ADÃO R. An overview of circulating pulmonary arterial hypertension biomarkers[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 924873
- [11] WANG R R, YUAN T Y, WANG J M, et al. Immunity and inflammation in pulmonary arterial hypertension: from pathophysiology mechanisms to treatment perspective[J]. *Pharmacol Res*, 2022, 180: 106238
- [12] ROSS D, STRIETER R, FISHBEIN M, et al. Type I immune response cytokine-chemokine cascade is associated with pulmonary arterial hypertension[J]. *J Heart*, 2012, 31(8): 865-873
- [13] GEORGE P M, OLIVER E, DORFMULLER P, et al. Evidence for the involvement of type I interferon in pulmonary arterial hypertension[J]. *Circ Res*, 2014, 114(4): 677-688
- [14] RAJKUMAR S, PULLAMSETTI S S, JULIA K, et al. Immune and inflammatory cell involvement in the pathology of idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186(9): 897-908
- [15] NOLD-PETRY C A, NOLD M F, NOLD M F, et al. IL-32-dependent effects of IL-1beta on endothelial cell functions[J]. *PNAS*, 2009, 106(10): 3883-3888
- [16] AASS K, KASTNES M, STANDAL T. Molecular interactions and functions of IL-32[J]. *J Leukoc Biol*, 2021, 109: 143-159
- [17] XIN T, CHEN M, DUAN L, et al. Interleukin-32: its role in asthma and potential as a therapeutic agent[J]. *Respir Res*, 2018, 19(1): 124
- [18] AWAD K S, WEST J D, DE JESUS PEREZ V, et al. Novel signaling pathways in pulmonary arterial hypertension (2015 Grover Conference Series)[J]. *Pulm Circ*, 2016, 6(3): 285-294
- [19] MARON B A, WERTHEIM B M, GLADWIN M T. Under pressure to clarify pulmonary hypertension clinical risk[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 197(4): 423-426
- [20] DICKINSON M G, BARTELDIS B, BORGDORFF M A, et al. The role of disturbed blood flow in the development of pulmonary arterial hypertension: lessons from preclinical animal models[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2013, 305(1): L1-L14

[收稿日期] 2022-04-13

(责任编辑:蒋莉)