

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.08.002

心血管疾病专题

老年急性心力衰竭患者血清 Clusterin、KLK1 水平及对病情和预后的评估价值

黄柳, 崔坤, 田小超, 邱翔, 郭炳彦, 李拥军



基金项目: 河北省自然科学基金面上项目(H2020206504); 河北省医学科学研究课题(20230057)

作者单位: 050004 石家庄, 河北医科大学第二医院心血管内四科(黄柳、崔坤、田小超、郭炳彦、李拥军), 全科医学科(邱翔)

通信作者: 李拥军, E-mail: lyjbs2018@126.com

【摘要】目的 探究血清簇集蛋白(Clusterin)、组织激肽释放酶 1(KLK1)与老年急性心力衰竭(AHF)病情关系及对患者预后的评估价值。**方法** 选取 2019 年 7 月—2021 年 10 月河北医科大学第二医院心血管内四科收治老年 AHF 患者 80 例为研究对象(AHF 组),另选取同期在医院行健康体检者 80 例为健康对照组。根据心功能将 AHF 患者分为轻度亚组($n=37$)和重度亚组($n=43$),依据患者是否发生终点事件分为终点事件亚组($n=36$)和非终点事件亚组($n=44$)。比较各组间的基本资料及血清 Clusterin、KLK1 水平;Spearman 相关性分析 AHF 患者血清 Clusterin、KLK1 水平与病情程度之间的关系;Logistic 回归分析 AHF 患者发生终点事件的影响因素;受试者工作特征曲线(ROC)分析血清 Clusterin、KLK1 对 AHF 患者预后的评估价值。**结果** AHF 组 SCr、TnI、CK-MB、NT-proBNP、LVEDD、BNP、Clusterin 水平显著高于健康对照组($t/P=8.439/<0.001$ 、 $31.607/<0.001$ 、 $5.212/<0.001$ 、 $15.676/<0.001$ 、 $11.106/<0.001$ 、 $17.847/<0.001$ 、 $12.792/<0.001$),LVEF、KLK1 水平显著低于健康对照组($t/P=3.900/<0.001$ 、 $8.963/<0.001$);终点事件亚组 TnI、CK-MB、NT-proBNP、BNP、Clusterin 水平均显著高于非终点事件亚组($t/P=8.389/<0.001$ 、 $3.517/0.001$ 、 $10.993/<0.001$ 、 $5.626/<0.001$ 、 $7.303/<0.001$),LVEF、KLK1 水平显著低于非终点事件亚组($t/P=2.749/0.007$ 、 $6.225/<0.001$);与轻度亚组患者比较,重度亚组患者血清 Clusterin 水平显著升高,KLK1 水平显著降低($t/P=8.236/<0.001$ 、 $12.703/<0.001$);Spearman 相关性分析结果显示,AHF 患者血清 Clusterin 水平与病情程度呈显著正相关($r=0.613$, $P<0.01$),而血清 KLK1 水平与病情程度呈显著负相关($r=-0.680$, $P<0.01$);Logistic 回归分析结果显示,BNP 高、Clusterin 高、KLK1 低是影响 AHF 患者发展为不良终点事件的危险因素[OR(95% CI)=1.401(1.132~1.735)、1.545(1.219~1.959)、1.624(1.246~2.116)];ROC 曲线结果显示,血清 Clusterin、KLK1 及二者联合评估 AHF 患者预后的曲线下面积(AUC)分别为 0.879、0.834、0.964,二者联合评估 AHF 患者预后的 AUC 大于单项预测($Z/P=2.001/0.045$ 、 $2.712/0.007$)。**结论** 血清 Clusterin、KLK1 对老年 AHF 病情及预后具有良好的评估价值。

【关键词】 急性心力衰竭;簇集蛋白;组织激肽释放酶 1;预后;老年人**【中图分类号】** R541.6 **【文献标识码】** A

Serum Clusterin and KLK1 levels in elderly patients with acute heart failure and their evaluation value for condition and prognosis Huang Liu, Cui Kun, Tian Xiaochao, Qiu Xiang, Guo Bingyan, Li Yongjun. Departments of Cardiovascular Medicine; The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050004

Corresponding author: Li Yongjun, email: lyjbs2018@126.com

Funding Project: Hebei Natural Science Foundation General Project (H2020206504); Hebei Medical Science Research Project (20230057)

【Abstract】 Objective To explore the relationship between serum cluster protein (Clusterin), tissue kallikrein 1 (KLK1), and the condition of elderly acute heart failure (AHF), as well as the evaluation value of their prognosis. **Methods** From July 2019 to October 2021, 80 elderly patients with AHF who were admitted to the Fourth Department of Cardiovascular Internal Medicine of the Second Hospital of Hebei Medical University were selected as the study subjects (AHF group), and 80 patients who underwent physical examination in the hospital during the same period were selected as the healthy control group. AHF patients were divided into mild subgroups ($n=37$) and severe subgroups ($n=43$) based on cardiac function, and into endpoint subgroups ($n=36$) and non-endpoint subgroups ($n=44$) based on whether the patient experienced endpoint

events. Compare the basic information and serum Clusterin and KLK1 levels between each group; Spearman correlation analysis of the relationship between serum Clusterin, KLK1 levels and severity of AHF patients; Logistic regression analysis of the influencing factors of endpoint events in AHF patients; The evaluation value of serum Clusterin and KLK1 levels in predicting the prognosis of AHF patients using receiver operating characteristic curve (ROC) analysis. **Results** The levels of SCr, TnI, CK-MB, NT proBNP, LVEDD, BNP, and Clusterin in the AHF group were significantly higher than those in the healthy control group ($t/P=8.439/<0.001$, $31.607/<0.001$, $5.212/<0.001$, $15.676/<0.001$, $11.106/<0.001$, $17.847/<0.001$, $12.792/<0.001$), while the levels of LVEF and KLK1 were significantly lower than those in the healthy control group ($t/P=3.900/<0.001$, $8.963/<0.001$); The levels of TnI, CK-MB, NT proBNP, BNP, and Clusterin in the endpoint event subgroup were significantly higher than those in the non endpoint event subgroup ($t/P=8.389/<0.001$, $3.517/0.001$, $10.993/<0.001$, $5.626/<0.001$, $7.303/<0.001$), while the levels of LVEF and KLK1 were significantly lower than those in the non endpoint event subgroup ($t/P=2.749/0.007$, $6.225/<0.001$); Compared with the mild subgroup patients, the severe subgroup patients showed a significant increase in serum Clusterin levels and a significant decrease in KLK1 levels ($t/P=8.236/<0.001$, $12.703/<0.001$); The Spearman correlation analysis results showed that the serum Clusterin level of AHF patients was significantly positively correlated with the severity of the disease ($r=0.613$, $P<0.01$), while the serum KLK1 level was significantly negatively correlated with the severity of the disease ($r=-0.680$, $P<0.01$); The results of logistic regression analysis showed that high BNP, high Clusterin, and low KLK1 were risk factors affecting the progression of AHF patients to adverse end points [$OR(95\% CI)=1.401(1.132-1.735)$, $1.545(1.219-1.959)$, $1.624(1.246-2.116)$]; The results of Receiver operating characteristic showed that the area under the curve (AUC) of serum Clusterin, KLK1 and their combined assessment of AHF patients' prognosis were 0.879, 0.834 and 0.964, respectively. The AUC of their combined assessment of AHF patients' prognosis was greater than the single prediction ($Z/P=0.001/0.045$, $2.712/0.007$). **Conclusion** Serum Clusterin and KLK1 have good evaluation value for the condition and prognosis of elderly AHF.

[Key words] Acute heart failure; Serum clusterin; Kallikrein 1; Prognosis; Elderly

急性心力衰竭(acute heart failure, AHF)是由心脏泵血功能减弱,心肌收缩力降低而引起的临床症状和体征^[1-2]。AHF是心血管疾病的终末阶段,常发病于老年患者,再入院率高、致残率高、病死率高,对患者的生活质量产生严重影响^[3]。老年AHF早期及时诊断可以有效改善患者症状及预后,因此早期发现预后相关指标并进行相应治疗至关重要。簇集蛋白(Clusterin)作为一种急性期反应蛋白,具有保护细胞、调节补体系统和脂质转运、延缓细胞凋亡等多种生物学功能,在正常生理状态下 Clusterin 表达水平很低,但在应激病理状况下 Clusterin 表达水平显著升高^[4]。组织激肽释放酶 1(kallikrein 1, KLK1)作为激肽释放酶—激肽系统中的一种重要酶,可介导氧化应激和血管收缩,维持心血管内环境稳定^[5]。基于此,现分析血清 Clusterin、KLK1 评估老年 AHF 患者病情变化的关系及预后价值,旨在为 AHF 的临床诊治和病情评估提供参考,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2019 年 7 月—2021 年 10 月河北医科大学第二医院心血管内四科收治老年 AHF 患者 80 例(AHF 组)为研究对象,男 42 例,女 38 例,年龄 65~89(75.36 ± 9.13)岁。根据《急性心力衰竭诊断和治疗指南》^[6]对 AHF 患者进行分组,Ⅰ级和Ⅱ级

为轻度亚组($n=37$),Ⅲ级和Ⅳ级为重度亚组($n=43$);以 AHF 患者在 1 年内因心力衰竭再次住院或死亡为终点事件,并将 AHF 患者分为终点事件亚组 36 例和非终点事件亚组 44 例。另选取同期在医院行健康体检者 80 例为健康对照组,男 41 例,女 39 例,年龄 61~83(73.74 ± 9.68)岁。本研究通过医院伦理委员会批准(2019-000517),受试者或家属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《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014》^[7]的相关诊断标准;②年龄 ≥ 65 岁;③临床资料完整。(2)排除标准:①肝功能不全者;②合并自身免疫疾病;③合并恶性肿瘤者;④肺源性心脏病和肺动脉高压;⑤合并严重精神疾病者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集:性别、年龄、体质量指数(BMI)、血肌酐(SCr)、肌钙蛋白 I(TnI)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、左心室射血分数(LVEF)、N 末端钠尿肽前体(NT-proBNP)、心室舒张末期内径(LVEDD)及脑钠肽(BNP)。使用全自动荧光免疫定量分析仪(Getein 1600,基蛋白生物科技有限公司)测定 SCr、TnI、CK-MB、NT-proBNP、BNP 水平;使用超声心动图(西门子 ACUSON 700)测定 LVEF、LVEDD。

1.3.2 血清 Clusterin、KLK1 水平检测:抽取所有研究对象清晨空腹肘静脉血 5 ml,血液凝固后 4℃ 离心留取上清,并于 -70℃ 冷冻保存待检测。使用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清 Clusterin、KLK1 水平,试剂盒购于北京百奥莱博科技有限公司。

1.3.3 随访:主要通过电话或门诊复查的方式对所有 AHF 患者进行为期 1 年的随访,患者出现复发或死亡时则随访结束,随访截止时间 2022 年 10 月。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件分析处理数据。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间差异比较使用成组 t 检验;计数资料以频数或率(%)表示,组间比较行 χ^2 检验;Spearman 相关性分析法分析 AHF 患者血清 Clusterin、KLK1 水平与病情程度之间的相关性;采用多元 Logistic 回归分析影响 AHF 患者发展为终点事件的因素;受试者工作特征曲线(ROC)分析血清 Clusterin、KLK1 水平对 AHF 患者预后的评估价值,血清 Clusterin、KLK1 及二者联合评估 AHF 患者预后的曲线下面积(AUC)比较采用 Z 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组临床资料比较 2 组性别、年龄、BMI 比较差异无统计学意义($P > 0.05$);AHF 组 SCr、TnI、CK-MB、NT-proBNP、LVEDD、BNP 水平显著高于健康对照组($P < 0.01$),LVEF 水平显著低于健康对照组($P < 0.01$),见表 1。

表 1 健康对照组与 AHF 组临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical data between the healthy control group and the AHF group

项 目	健康对照组 (n=80)	AHF 组 (n=80)	χ^2/t 值	P 值
性别(男/女)	41/39	42/38	0.025	0.874
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	73.74 ± 9.68	75.36 ± 9.13	1.089	0.278
BMI($\bar{x} \pm s$,kg/m ²)	21.27 ± 4.67	20.86 ± 4.35	0.575	0.566
SCr($\bar{x} \pm s$,μmol/L)	86.49 ± 21.64	121.75 ± 30.47	8.439	<0.001
TnI($\bar{x} \pm s$,μg/L)	0.05 ± 0.01	0.37 ± 0.09	31.607	<0.001
CK-MB($\bar{x} \pm s$,U/L)	40.27 ± 12.64	51.83 ± 15.29	5.212	<0.001
LVEF($\bar{x} \pm s$,%)	46.87 ± 13.21	38.96 ± 12.43	3.900	<0.001
NT-proBNP($\bar{x} \pm s$,ng/L)	800.79 ± 100.79	1 106.94 ± 142.67	15.676	<0.001
LVEDD($\bar{x} \pm s$,mm)	43.84 ± 6.37	59.43 ± 10.82	11.106	<0.001
BNP($\bar{x} \pm s$,ng/L)	729.01 ± 208.91	1 244.49 ± 151.97	17.847	<0.001

2.2 各组血清 Clusterin、KLK1 水平比较 与健康对照组/轻度亚组比较,AHF 组/重度亚组血清 Clusterin 水平显著升高,血清 KLK1 水平显著降低($P < 0.01$),见表 2。

2.3 AHF 患者血清 Clusterin、KLK1 水平与病情程度

的关系 AHF 患者中,重度患者 43 例,轻度患者 37 例,进行 Spearman 相关性分析时,将重度病情赋值为 2,轻度病情赋值为 1。结果显示,AHF 患者血清 Clusterin 水平与病情程度呈显著正相关($r = 0.613, P < 0.01$),血清 KLK1 水平与病情程度呈显著负相关($r = -0.680, P < 0.01$)。

表 2 2 组/2 亚组血清 Clusterin、KLK1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison of serum Clusterin and KLK1 levels between 2 groups/2 subgroups

组 别	例数	Clusterin (mg/L)	KLK1 (μg/L)
健康对照组	80	28.02 ± 7.84	30.77 ± 8.29
AHF 组	80	43.39 ± 7.35	21.64 ± 3.78
轻度亚组	37	36.07 ± 6.71	27.53 ± 4.56
重度亚组	43	49.69 ± 7.90	16.57 ± 3.11
t/P 组间值		12.792/ <0.001	8.963/ <0.001
t/P 亚组间值		8.236/ <0.001	12.703/ <0.001

2.4 不同终点事件亚组患者临床资料比较 终点事件亚组和非终点事件亚组患者性别、年龄、BMI、SCr 及 LVEDD 比较差异无统计学意义($P > 0.05$);且终点事件亚组 TnI、CK-MB、NT-proBNP、BNP、Clusterin 水平显著高于非终点事件亚组($P < 0.01$),LVEF、KLK1 水平显著低于非终点事件亚组($P < 0.01$),见表 3。

表 3 不同终点事件亚组患者临床资料比较

Tab.3 Comparison of clinical data of subgroups of patients with different endpoint events

项 目	非终点事件亚组 (n=44)	终点事件亚组 (n=36)	χ^2/t 值	P 值
性别(男/女,例)	24/20	18/18	0.164	0.685
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	74.61 ± 9.14	76.27 ± 9.11	0.809	0.421
BMI($\bar{x} \pm s$,kg/m ²)	21.33 ± 4.41	20.28 ± 4.34	1.067	0.289
SCr($\bar{x} \pm s$,μmol/L)	119.61 ± 26.89	124.37 ± 34.85	0.690	0.493
TnI($\bar{x} \pm s$,μg/L)	0.29 ± 0.07	0.46 ± 0.11	8.389	<0.001
CK-MB($\bar{x} \pm s$,U/L)	46.38 ± 14.22	58.50 ± 16.60	3.517	0.001
LVEF($\bar{x} \pm s$,%)	42.42 ± 12.69	34.74 ± 12.11	2.749	0.007
NT-proBNP($\bar{x} \pm s$,ng/L)	947.37 ± 127.84	1 301.96 ± 160.73	10.993	<0.001
LVEDD($\bar{x} \pm s$,mm)	58.51 ± 10.75	60.55 ± 10.91	0.839	0.404
BNP($\bar{x} \pm s$,ng/L)	1 156.76 ± 175.32	1 351.72 ± 123.43	5.626	<0.001
Clusterin($\bar{x} \pm s$,mg/L)	37.96 ± 7.24	50.02 ± 7.48	7.303	<0.001
KLK1($\bar{x} \pm s$,μg/L)	24.05 ± 4.41	18.68 ± 2.99	6.225	<0.001

2.5 影响 AHF 患者不良终点事件发生的危险因素分析 以 AHF 患者是否发展为终点事件为因变量(发生 = 1,未发生 = 0),以 TnI、CK-MB、LVEF、NT-proBNP、BNP、Clusterin、KLK1 为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,BNP 高、Clusterin 高、KLK1 低是影响 AHF 患者发展为不良终点事件的危险

因素($P < 0.01$), 见表 4。

表 4 影响 AHF 发展为不良终点事件的 Logistic 多因素分析

Tab. 4 Logistic multiple factor analysis of adverse endpoint events affecting the development of AHF

变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
TnI 高	0.114	0.122	0.877	0.349	1.121	0.883 ~ 1.424
LVEF 低	0.208	0.112	3.443	0.064	1.231	0.988 ~ 1.533
CK-MB 高	0.109	0.101	1.162	1.115	1.115	0.915 ~ 1.359
NT-proBNP 高	0.070	0.071	0.959	0.327	1.072	0.933 ~ 1.232
BNP 高	0.337	0.109	9.569	0.002	1.401	1.132 ~ 1.735
Clusterin 高	0.435	0.121	12.926	<0.001	1.545	1.219 ~ 1.959
KLK1 低	0.485	0.135	12.901	<0.001	1.624	1.246 ~ 2.116

2.6 血清 Clusterin、KLK1 预测 AHF 患者预后价值分析 绘制血清 Clusterin、KLK1 预测 AHF 患者预后价值的 ROC 曲线并计算 AUC, 结果显示, 血清 Clusterin、KLK1 及二者联合预测 AHF 患者预后的 AUC 分别为 0.879、0.834、0.964, 二者联合优于各自单独预测效能 ($Z/P = 2.001/0.045, 2.712/0.007$), 见表 5、图 1。

表 5 血清 Clusterin、KLK1 预测 AHF 患者预后价值比较

Tab. 5 Comparison of the prognostic value of serum Clusterin and KLK1 in predicting AHF patients

变量	Cut-off 值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	Youden 指数
Clusterin	≥ 42.38 mg/L	0.879	0.806 ~ 0.953	0.889	0.639	0.528
KLK1	≤ 21.71 μ g/L	0.834	0.747 ~ 0.921	0.917	0.599	0.516
二者联合		0.964	0.927 ~ 1.000	0.917	0.849	0.766

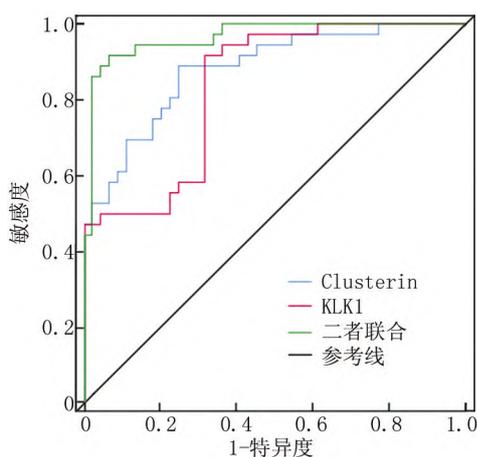


图 1 血清 Clusterin、KLK1 预测老年 AHF 患者预后的 ROC 曲线

Fig. 1 Receiver operating characteristic of serum Clusterin and KLK1 in predicting the prognosis of elderly AHF patients

3 讨论

AHF 是大多数心血管疾病的严重或终末期, 是老

年患者多见的心血管急症^[8]。AHF 是由于急性发作或左心功能障碍导致心肌收缩力削弱, 心脏负荷增加, 进而引起急性心排量减少, 肺循环压力增加, 血液循环阻力增大, 引起肺循环出血进而出现急性肺淤血、休克等症状, 使患者的并发症、发生率和病死率增加^[9-10]。因此, 寻找能够准确评估 AHF 患者预后的生物学标志物对于提高 AHF 患者生活质量和生存率具有重要意义。

Clusterin 作为一种高度保守的跨物种蛋白在多种哺乳动物组织中组成性表达^[11]。在某些条件下 Clusterin 被检测到, 并在不同的细胞区中被发现, 如线粒体、细胞质、细胞核^[12]。有研究发现, 当患者发生心肌梗死后, 患者心脏和血清中 Clusterin 水平显著升高, 且 Clusterin 与左心室重构有关^[13]。Clusterin 是高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)的组成部分, 而 HDL-C 是冠心病的保护因素, 故 Clusterin 可能对心血管疾病有保护功能^[14]。本研究结果显示, AHF 组患者血清 Clusterin 水平异常升高, 也与上述研究结果一致。此外 AHF 发病会伴随着心脏泵血功能减弱, 心肌收缩力降低, 在此过程中会引发一系列心肌损伤相关指标的改变, 本研究中 AHF 组患者 SCr、TnI、CK-MB、NT-proBNP、LVEDD、BNP 水平异常升高也证实了这一说法^[15-16]。进一步相关分析结果显示, Clusterin 水平与 AHF 患者病情程度呈显著正相关, Clusterin 高表达为 AHF 患者发展为终点事件的独立危险因素, 提示 Clusterin 可能参与了 AHF 进展, 与心功能密切相关, AHF 患者心功能下降, 刺激心肌组织释放大量 Clusterin, 从而使 Clusterin 水平升高, Clusterin 水平越高, 心功能越差, 因此发展为终点事件的风险就越高。

KLK1 作为一种典型组织激肽释放酶, 广泛表达于肾脏和心血管组织中, 有研究显示, KLK1 高表达可显著减轻因高血压导致的心肌肥厚和心肌纤维化^[17]。KLK1 可调控血压、平衡电解质及血管微循环改变, 在加重炎症反应、破坏基底膜反应、增强血管通透性等方面发挥重要作用^[18-19]。殷雪娇等^[18]研究发现, KLK1 在老年急性非 ST 段抬高型心肌梗死患者中呈低表达, 预后不良组患者血清 KLK1 水平显著低于预后良好组。上述研究表明, KLK1 在心血管疾病中起着重要作用。本研究结果显示, KLK1 可能参与了 AHF 的发生发展, 推测可能是由于 KLK1 可抑制细胞凋亡和纤维化、促进血管生成等功能, 因此在心血管疾病中表达水平较低^[20]。进一步分析显示, KLK1 水平越低, AHF 患者病情越严重, 且 KLK1 低水平是 AHF 患者进展为不良终点事件的独立危险因素, 表明 KLK1 水平与

AHF 患者病情严重程度及预后密切相关。ROC 曲线结果提示,血清 Clusterin、KLK1 在评估 AHF 患者预后中存在一定价值,血清 Clusterin 联合 KLK1 评估 AHF 患者预后可提高预测效能,且联合评估效能优于单一指标,表明血清 Clusterin、KLK1 两者联合评估具有较高价值,可用于辅助临床预测。

综上所述,AHF 患者血清 Clusterin 水平显著升高,KLK1 水平显著降低,两者的异常表达与病情程度密切相关,且两者是影响患者不良结局事件发生的独立危险因素。血清 Clusterin、KLK1 联合检测对 AHF 患者预后具有较高的诊断价值,两者有望成为预测 AHF 患者预后的可靠生物标志物。然而,本研究的样本数量较少,后续可扩大样本量,深层次地探究血清 Clusterin、KLK1 对 AHF 的具体作用机制。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

黄柳、崔坤:提出研究思路,设计研究方案,论文撰写;田小超、邱翔:资料搜集整理及随访;郭炳彦、李拥军:进行统计学分析,论文审核修改

参考文献

[1] Tomasoni D, Lombardi CM, Sbolli M, et al. Acute heart failure: More questions than answers[J]. Prog Cardiovasc Dis, 2020, 63(5): 599-606. DOI: 10. 1016/j. pcard. 2020. 04. 007.

[2] Arrigo M, Jessup M, Mullens W, et al. Acute heart failure[J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6(1): 16. DOI: 10. 1038/s41572-020-0151-7.

[3] Nodera M, Suzuki H, Matsumoto Y, et al. Association between serum uric acid level and ventricular tachyarrhythmia in heart failure patients with implantable cardioverter-defibrillator [J]. Cardiology, 2018, 140(1): 47-51. DOI: 10. 1159/000488851.

[4] Wilson MR, Zoubeidi A. Clusterin as a therapeutic target[J]. Expert Opin Ther Targets, 2017, 21(2): 201-213. DOI: 10. 1080/14728222. 2017. 1267142.

[5] 向恢利, 张琼. 急性非 ST 段抬高型心肌梗死病人急诊 PCI 术后院内死亡危险因素分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(19): 2437-2439. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-1349. 2017. 19. 022.

Xiang HL, Zhang Q. Analysis of risk factors of hospital death in patients with acute non-ST segment elevation myocardial infarction after emergency PCI[J]. Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio/Cerebrovascular Disease, 2017, 15(19): 2437-2439. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-1349. 2017. 19. 022.

[6] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性心力衰竭诊断和治疗指南(二)[J]. 全科医学临床与教育, 2010, 8(6): 605-615. DOI: 10. 3969/j. issn. 1008-1070. 2010. 09. 028.

Chinese Society of Cardiovascular Diseases, Editorial Board of the Chinese Journal of Cardiovascular Disease. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Acute Heart Failure (Part 2)[J]. Clinical Educa-

tion of General Practice, 2010, 8(6): 605-615. DOI: 10. 3969/j. issn. 1008-1070. 2010. 09. 028.

[7] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2015, 42(2): 98-122. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-3758. 2014. 02. 004.

Chinese Society of Cardiovascular Diseases, Editorial Board of the Chinese Journal of Cardiovascular Disease. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of heart failure 2014[J]. Chinese Practical Journal of Rural Doctor, 2015, 42(2): 98-122. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-3758. 2014. 02. 004.

[8] Pang PS, Collins SP, Gheorghide M, et al. Acute dyspnea and decompensated heart failure [J]. Cardiology Clin, 2018, 36(1): 63-72. DOI: 10. 1016/j. ccl. 2017. 09. 003.

[9] Kurmani S, Squire I. Acute heart failure: Definition, classification and epidemiology[J]. Curr Heart Failure Rep, 2017, 14(5): 385-392. DOI: 10. 1007/s11897-017-0351-y.

[10] 杨德胜, 崔国方. GDF-15 和 NT-proBNP 联合检测对老年急性心力衰竭患者预后预测价值的研究[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(15): 1861-1864. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2019. 15. 017.

Yang DS, Cui GF. Prognostic value of combined detection of GDF-15 and NT-proBNP in patients with acute heart failure[J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2019, 40(15): 1861-1864. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2019. 15. 017.

[11] Hu Q, Zhang Q, Si XS, et al. Intelligent fault diagnosis approach based on composite multi-scale dimensionless indicators and affinity propagation clustering [J]. IEEE Sens J, 2020, 20(19): 11439-11453. DOI: 10. 1109/JSEN. 2020. 2995817.

[12] Shepherd CE, Affleck AJ, Bahar AY, et al. Intracellular and secreted forms of clusterin are elevated early in Alzheimer's disease and associate with both A β and tau pathology [J]. Neurobiol Aging, 2020, 89: 129-131. DOI: 10. 1016/j. neurobiolaging. 2019. 10. 025.

[13] Kang MJ, Seong Y, Mahmud J, et al. Obscurin and clusterin elevation in serum of acute myocardial infarction patients [J]. Bull Korean Chem Soc, 2020, 41(3): 266-273. DOI: 10. 1002/bkcs. 11955.

[14] Iizecka J, Iizecki M, Grabarska A, et al. Clusterin as a potential marker of brain ischemia-reperfusion injury in patients undergoing carotid endarterectomy[J]. Ups J Med Sci, 2019, 124(3): 193-198. DOI: 10. 1080/03009734. 2019. 1646359.

[15] 韩蕊, 左霞, 许丽明. 血清可溶性 ST2 对老年急性心力衰竭患者病情程度及预后的评估价值[J]. 中华保健医学杂志, 2019, 21(5): 470-472. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-3245. 2019. 05. 026.

Han R, Zuo X, Xu LM. Value of serum soluble ST2 in evaluating the severity and prognosis of acute heart failure in elderly patients[J]. Chinese Journal of Health Care and Medicine, 2019, 21(5): 470-472. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-3245. 2019. 05. 026.

[16] 龚心文, 蔡海军, 李伟, 等. 血清 CLU、MGP 水平与急性冠状动脉综合征患者炎症反应、糖脂代谢及心功能指标的相关性[J]. 疑难病杂志, 2020, 19(12): 1200-1204. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2020. 12. 004.

(下转 803 页)

- [18] Wang SH, Zhu XL, Wang F, et al. LncRNA H19 governs mitophagy and restores mitochondrial respiration in the heart through pink1/parkin signaling during obesity[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(6):557. DOI:10.1038/s41419-021-03821-6.
- [19] Luo H, Wang J, Liu D, et al. The lncRNA H19/miR-675 axis regulates myocardial ischemic and reperfusion injury by targeting PPAR α [J]. *Mol Immunol*, 2019, 105:46-54. DOI: 10.1016/j.molimm.2018.11.011.
- [20] Tang H, Zhong H, Liu W, et al. Melatonin alleviates hyperglycemia-induced cardiomyocyte apoptosis via regulation of long non-coding RNA H19/miR-29c/MAPK axis in diabetic cardiomyopathy [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, 15(7):821. DOI: 10.3390/ph15070821.
- [21] Choong OK, Chen CY, Zhang J, et al. Hypoxia-induced H19/YB-1 cascade modulates cardiac remodeling after infarction[J]. *Theranostics*, 2019, 9(22):6550-6567. DOI:10.7150/thno.35218.
- [22] 李冬冬, 廖红兵. miR-214 参与骨组织代谢的调控[J]. *中国组织工程研究*, 2021, 25(11):1779-1784. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.3080.
Li DD, Liao HB. miR-214 participates in the regulation of bone tissue metabolism [J]. *CJTER*, 2021, 25(11):1779-1784. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.3080.
- [23] 陈贻人, 罗长阳, 吴多志. 依托咪酯通过调控 miR-214-3p/TBL1XR1 分子轴抑制脂多糖诱导心肌细胞炎症及凋亡[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2021, 42(11):1155-1160. DOI: 10.3760/cma.j.cn321761-20210601-00408.
Chen YR, Luo CY, Wu DZ. Etomidate inhibits lipopolysaccharide induced myocardial inflammation and apoptosis by regulating the miR-214-3p/TBL1XR1 molecular axis[J]. *International Journal of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, 42(11):1155-1160. DOI: 10.3760/cma.j.cn321761-20210601-00408.
- [24] Lan Z, Wang T, Zhang L, et al. CircSLC8A1 exacerbates hypoxia-induced myocardial injury via interacting with miR-214-5p to upregulate TEAD1 expression [J]. *Int Heart J*, 2022, 63(3):591-601. DOI:10.1536/ihj.21-547.
- [25] Gholaminejad A, Zare N, Dana N, et al. A meta-analysis of microRNA expression profiling studies in heart failure[J]. *Heart Fail Rev*, 2021, 26(4):997-1021. DOI:10.1007/s10741-020-10071-9.
- [26] Du Y, Wang X, Li L, et al. miRNA-mediated suppression of a cardio-protective cardiokine as a novel mechanism exacerbating post-MI remodeling by sleep breathing disorders[J]. *Circ Res*, 2020, 126(2):212-228. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.119.315067.
- [27] 苏忆玲, 陆齐. lncRNA-miRNA-mRNA 轴与心血管疾病发病相关性的研究进展[J]. *南京医科大学学报:自然科学版*, 2021, 41(10):1552-1557, 1564. DOI:10.7655/NYDXBNS20211025.
Su YL, Lu Q. Research progress on the correlation between ncRNA miRNA mRNA axis and cardiovascular disease incidence[J]. *Journal of Nanjing Medical University: Natural Science Edition*, 2021, 41(10):1552-1557, 1564. DOI:10.7655/NYDXBNS20211025.
- [28] 张苡榕, 邓永兰, 唐一锋, 等. LncRNA H19 调控 miR-214/Caspase-1 轴参与大鼠慢性心力衰竭的机制研究[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*:1-10[2023-04-13]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/51.1492.R.20221008.1520.002.html>.
Zhang YR, Deng YL, Tang YF, et al. The mechanism of LncRNA H19 regulating miR-214/Caspase-1 axis in chronic heart failure in rats[J]. *Chinese Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*:1-10[2023-04-13]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/51.1492.R.20221008.1520.002.html>.

(收稿日期:2023-04-13)

(上接 795 页)

- Gong XW, Cai HJ, Li W, et al. Correlation of serum CLU and MGP levels with inflammatory response, glucose and lipid metabolism and cardiac function indicators in patients with acute coronary syndrome [J]. *Chin J Diffic and Compl Cas*, 2020, 19(12):1200-1204. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.12.004.
- [17] 吴永茂, 李泽荣, 朱深政. 血清 KLK1, RBP4 及 SYNTAX-11 评分预测血运重建后 STEMI 患者预后的临床价值[J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2022, 17(2):217-220. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6966.2022.02.022.
Wu YM, Li ZR, Zhu SS. Clinical value of serum KLK1 and RBP4 and SYNTAX-11 score in predicting the prognosis of STEMI after revascularization[J]. *China Journal of Emergency Resuscitation and Disaster Medicine*, 2022, 17(2):217-220. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6966.2022.02.022.
- [18] 殷雪娇, 李慧, 梁荣珍, 等. 血清 sTWEAK, KLK1 水平预测老年急性非 ST 段抬高型心肌梗死病人急诊 PCI 预后的研究[J]. *实用老年医学*, 2022, 36(4):364-368. DOI: 10.3969/j.issn.1003-9198.2022.04.010.
Yin XJ, Li H, Liang RZ, et al. Prediction value of sTWEAK and KLK1 for the prognosis of elderly patients with acute non-ST segment elevation myocardial infarction receiving emergency percutaneous coronary intervention[J]. *Practical Geriatrics*, 2022, 36(4):364-368. DOI:10.3969/j.issn.1003-9198.2022.04.010.
- [19] Luan Y, Cui K, Tang Z, et al. Human tissue kallikrein 1 improves erectile dysfunction of streptozotocin-induced diabetic rats by inhibition of excessive oxidative stress and activation of the PI3K/AKT/eNOS pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020:68342326. DOI:10.1155/2020/6834236.
- [20] 李锦宏, 张登峰, 刘志昂, 等. 组织激肽释放酶 8 与原发高血压严重程度的相关性[J]. *检验医学*, 2019, 34(12):1077-1081. DOI:10.3969/j.issn.1673-8640.2019.12.004.
Li JH, Zhang DF, Liu ZA, et al. Relationship between kallikrein-related peptidase 8 and the severity of primary hypertension[J]. *Laboratory, Medicine*, 2019, 34(12):1077-1081. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8640.2019.12.004.

(收稿日期:2023-03-27)