

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.04.007

论著·临床

血清 LncRNA FAF、ITIH4 在慢性心力衰竭患者中的表达意义及对预后的预测价值

江洋, 刘泽岩, 叶丽, 汪栋林, 程景林, 万俊



基金项目: 安徽省第六批卫生健康适宜技术推广项目(SYJS202115)

作者单位: 230000 合肥, 安徽医科大学第二附属医院急诊内科

通信作者: 万俊, E-mail: 410643872@qq.com

【摘要】目的 探讨血清长链非编码 RNA(LncRNA) FAF、间 α 胰蛋白酶抑制因子重链 4(ITIH4) 在慢性心力衰竭(CHF)患者中的表达意义及对预后的预测价值。方法 选择 2020 年 1 月—2022 年 1 月安徽医科大学第二附属医院急诊内科收治的 CHF 患者 187 例为 CHF 组,再根据 NYHA 心功能分级分为 II 级亚组 65 例, III 级亚组 77 例, IV 级亚组 45 例。于同期招募健康志愿者 103 例为健康对照组。2 组受试者均检测血清 LncRNA FAF 表达和 ITIH4 水平, CHF 患者出院后随访 12 个月,统计随访期间主要不良心血管事件(MACE)发生率;多因素 Logistic 回归分析影响 CHF 患者发生 MACE 的因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析 LncRNA FAF、ITIH4 预测 CHF 患者发生 MACE 的价值。结果 CHF 组血清 LncRNA FAF 表达、ITIH4 水平低于健康对照组($t/P=24.469/ <0.001$ 、 $35.196/ <0.001$)。血清 LncRNA FAF 表达、ITIH4 水平 IV 级亚组低于 III 级亚组低于 II 级亚组($F/P=91.653/ <0.001$ 、 $102.345/ <0.001$)。MACE 亚组血清 LncRNA FAF 表达、ITIH4 水平低于非 MACE 亚组($t/P=13.556/ <0.001$ 、 $6.293/ <0.001$)。NYHA IV 级、高水平 NT-proBNP 是 CHF 患者发生 MACE 的危险因素 [$OR(95\% CI)=4.627(2.245 \sim 9.538)$ 、 $2.284(1.505 \sim 3.468)$]。高表达 LncRNA FAF、高水平 ITIH4 是保护因素 [$OR(95\% CI)=0.599(0.425 \sim 0.844)$ 、 $0.666(0.478 \sim 0.928)$]。LncRNA FAF、ITIH4 及二者联合预测 CHF 患者发生 MACE 的曲线下面积为 0.796、0.801、0.896,二者联合预测曲线下面积高于单独预测($Z=2.453$ 、 2.404 ,均 $P < 0.001$)。结论 CHF 患者血清 LncRNA FAF 表达和 ITIH4 水平均降低,且与不良预后有关,联合 LncRNA FAF 和 ITIH4 可预测 CHF 患者预后不良风险。

【关键词】 慢性心力衰竭;成纤维细胞生长因子相关因子;间 α 胰蛋白酶抑制因子重链 4;预后**【中图分类号】** R541.6⁺1**【文献标识码】** A

Expression significance of serum LncRNA FAF and ITIH4 in patients with chronic heart failure and prognostic value

Jiang Yang, Liu Zeyan, Ye Li, Wang Donglin, Cheng Jinglin, Wan Jun. Department of Emergency Internal Medicine, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Anhui Province, Hefei 230000, China

Funding program: The 6th Batch of Anhui Province Health and Health Appropriate Technology Promotion Project (SYJS202115)

Corresponding author: Wan Jun, E-mail: 410643872@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the expression significance of serum long non-coding ribonucleic acid (LncRNA) FAF and inter alpha trypsin inhibitor heavy chain 4 (ITIH4) in patients with chronic heart failure (CHF) and their prognostic value. **Methods** A total of 187 patients with CHF admitted to the Department of Emergency, the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University from January 2020 to January 2022 were selected as CHF group, and then divided into Grade II subgroup (65 cases), grade III subgroup (77 cases), and grade IV subgroup (45 cases) according to NYHA cardiac function classification. In the same period, 103 healthy volunteers were recruited as control group. Serum LncRNA FAF expression and ITIH4 level were detected, and the incidence of major adverse cardiovascular events (MACE) during follow-up was analyzed for 12 months after discharge. Multivariate Logistic regression analysis was conducted to analyze the factors affecting the occurrence of MACE in CHF patients, and the value of LncRNA FAF and ITIH4 in predicting the occurrence of MACE in CHF patients was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** Serum LncRNA FAF expression and ITIH4 level in CHF group were lower than those in control group ($t/P=24.469/ <0.001$ 、 $35.196/ <0.001$). Serum LncRNA FAF expression and ITIH4 level in grade IV group were lower than those in grade III and grade II groups ($F/P=91.653/ <0.001$ 、 $102.$

345/ <0.001) . Serum LncRNA FAF expression and ITIH4 level in MACE group were lower than those in non-MACE group ($t/P=13.556/ <0.001 , 6.293/ <0.001) . NYHA grade IV and high level of NT-pro BNP were risk factors for MACE in CHF patients ,high expression of LncRNA FAF and high level of ITIH4 were protective factors [$OR(95\% CI) =4.627(2.245-9.538)$, $2.284(1.505-3.468)$, $0.599(0.425-0.844)$, $0.666(0.478-0.928)$] . The area under the curve of LncRNA FAF , ITIH4 and combined detection in predicting the occurrence of MACE in CHF patients was 0.796 , 0.801 and 0.896 , and the area under the curve of combined prediction was higher than that of single prediction ($Z=2.453$, 2.404 , all $P<0.001$) . **Conclusion** Serum LncRNA FAF expression and ITIH4 level are decreased in CHF patients , and are associated with poor prognosis. Combining LncRNA FAF and ITIH4 can predict the risk of poor prognosis in CHF patients.$

【Key words】 Chronic heart failure; Fibroblast growth factor-related factors; Inter alpha trypsin inhibitor heavy chain 4; Prognosis

慢性心力衰竭(chronic heart failure ,CHF) 是一种临床综合征 ,是多种心脏疾病的终末期表现 ,与急性心力衰竭相比 ,CHF 病情较长 ,对机体损害较大 ,更容易在某种诱因的作用下突然加重 ,危及生命^[1] . 遗传因素已被证明在心力衰竭的发病机制中起核心作用 ,长链非编码核糖核酸(LncRNA) 是一组转录本长度超过 200 个核苷酸的非编码 RNA ,以 RNA 的形式参与生物过程 ,已有研究表明 LncRNA 在 CHF 中发挥着关键作用^[2] . 成纤维细胞生长因子相关因子(fibroblast growth factor-related factors ,FAF) 是一种与心血管疾病相关的 LncRNA ,研究显示 LncRNA 可通过上调成纤维细胞生长因子(FGF9) 表达 ,激活磷酸化肌肽 3 激酶/蛋白激酶 B(PI3K/AKT) 信号通路 ,抑制缺血缺氧心肌细胞凋亡^[3] . 间 α 胰蛋白酶抑制因子重链 4(inter alpha trypsin inhibitor heavy chain 4 ,ITIH4) 是一个炎症反应生物标志物 ,可抑制炎症反应、脂质过氧化和动脉粥样硬化 ,血清 ITIH4 水平降低被证实与急性缺血性卒中患者炎症反应升高、复发风险增加及病死率升高相关^[4] . 冠心病患者血清 ITIH4 水平显著降低 ,低水平 ITIH4 与冠心病狭窄程度加重及主要不良心血管事件风险有关^[5] . 但 LncRNA FAF、ITIH4 与 CHF 的关系尚不清楚 ,目前缺乏相关报道 . 鉴于此本研究拟检测 CHF 患者血清 LncRNA FAF、ITIH4 表达 ,分析其与 CHF 预后的关系 ,报道如下 .

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2020 年 1 月—2022 年 1 月安徽医科大学第二附属医院急诊内科收治的 CHF 患者 187 例为 CHF 组 ,男 112 例 ,女 75 例 ,年龄 55~77(65.87±8.19) 岁 ,再根据 NYHA 心功能分级^[6] 分为 II 级亚组 65 例、III 级亚组 77 例、IV 级亚组 45 例 ;另选择同期于医院体检中心体检的健康志愿者 103 例为健康对照组 ,男 65 例 ,女 38 例 ,年龄 56~78(65.11±8.12) 岁 . 2 组受试者性别、年龄比较差异无统计学意义 ($P>0.05$) . 本研究获得医院伦理委员会批准 (YX2019-

003) ,受试者及其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《中国心力衰竭诊断和治疗指南(2018)》中 CHF 诊断标准^[7]; ②纽约心脏协会(NYHA) 心功能分级 II~IV 级; ③年龄 18 岁以上 . (2) 排除标准: ①急性心力衰竭、急性心肌梗死、不稳定型心绞痛等心脏疾病; ②恶性肿瘤 ,包括实体瘤和血液学恶性肿瘤; ③既往接受心脏手术患者; ④急慢性感染、自身免疫疾病、严重肝肾功能障碍 .

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集: 收集 CHF 患者性别、年龄、体质指数、吸烟史、饮酒史、基础疾病、NYHA 分级、血常规(白细胞计数、中性粒细胞计数)、血生化(三酰甘油、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、空腹血糖)、N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、超声心动图[左心室收缩末期内径(LVESD)、左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室射血分数(LVEF)] 等 .

1.3.2 血清 LncRNA FAF 及 ITIH4 检测: 患者于入院翌日晨/健康对照组体检当日采集空腹静脉血 5 ml 注入干燥试管 ,室温静置后取上层液离心留取上清液待测 . 以 GenElute™ 总 RNA 纯化试剂盒(美国 Sigma-Aldrich 公司) 从血浆中提取总 RNA ,紫外分光光度计和琼脂糖凝胶电泳检测总 RNA 的纯度、浓度和完整性 ,Revert Aid RT 逆转录试剂盒(美国赛默飞公司) 将总 RNA 逆转录为 cDNA . CFX96 Touch™ 实时 PCR 检测系统(美国 Bio-Rad 公司) 进行 qRT-PCR 反应 ,PCR 体系: cDNA 1 μl ,上下游引物各 0.4 μl ,2 × SYBR Green 混合液 10 μl ,ROX 参比染料(50 ×) 0.4 μl ,加 ddH₂O 至 20 μl . PCR 条件: 95 °C 预变性 30 s ,95 °C 变性 5 s ,60 °C 退火延伸 15 s ,共 40 个循环 . 引物序列: LncRNA FAF ,上游 ,5'-CGCTAAAGGCACAGGCT-CAG-3' ,下游 ,5'-CACCAACCTTCCCTTCCAGTC-3' ; GAPDH (内参) ,上游 ,5'-GGCACAGTCAAGGCT-

GAGAATG-3', 下游, 5'-ATGGTGGTGAAGACGCCAG-TA-3'。LncRNA FAF 引物和内源性对照 GAPDH 引物由上海 Gene Pharma 公司设计合成。使用 2^{-ΔΔCT} 法评估 LncRNA FAF 表达。

取血清样本, 采用酶联免疫吸附试验检测血清 ITIH4 水平, ITIH4 试剂盒购自上海欣维宇生物科技有限公司, 仪器为德国 BMG LABTECH 酶标仪。

1.3.3 随访: CHF 患者参考文献 [6] 进行规范化治疗, 出院后电话或门诊随访 12 个月, 记录随访期间主要不良心血管事件(MACE) 发生率。MACE 定义为心力衰竭再住院和全因死亡。根据 MACE 的发生情况将患者分为 MACE 亚组 41 例和非 MACE 亚组 146 例。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 *t* 检验; 计数资料以频数或率(%) 表示, 比较采用 χ^2 检验; 多因素 Logistic 回归分析影响 CHF 患者发生 MACE 的因素; 受试者工作特征(ROC) 曲线分析 LncRNA FAF、ITIH4 预测 CHF 患者发生 MACE 的价值。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 LncRNA FAF 及 ITIH4 表达比较 CHF 组血清 LncRNA FAF 表达、ITIH4 水平低于健康对照组, 差异均有统计学意义(*P* < 0.01), 见表 1。

表 1 健康对照组和 CHF 组血清 LncRNA FAF 及 ITIH4 表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of serum LncRNA FAF and ITIH4 expression between healthy control group and CHF group

组别	例数	LncRNA FAF	ITIH4(μg/L)
健康对照组	103	5.12 ± 1.49	312.35 ± 56.30
CHF 组	187	2.03 ± 0.65	149.21 ± 21.71
<i>t</i> 值		24.469	35.196
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 CHF 患者不同 NYHA 分级亚组血清 LncRNA FAF 及 ITIH4 表达比较 血清 LncRNA FAF 表达、ITIH4 水平 IV 级亚组低于 III 级亚组低于 II 级亚组, 差异均有统计学意义(*P* < 0.01), 见表 2。

2.3 MACE 亚组和非 MACE 亚组血清 LncRNA FAF 及 ITIH4 比较 MACE 亚组血清 LncRNA FAF 表达、ITIH4 水平低于非 MACE 亚组, 差异均有统计学意义(*P* < 0.01), 见表 3。

2.4 非 MACE 亚组和非 MACE 亚组临床资料比较 MACE 亚组患者年龄、NYHA 分级 IV 级比例、血清

表 2 不同 CHF 心功能分级患者血清 LncRNA FAF 及 ITIH4 表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of serum LncRNA FAF and ITIH4 expression in patients with different CHF cardiac function grades

组别	例数	LncRNA FAF	ITIH4(μg/L)
II 级亚组	65	2.31 ± 0.33	155.34 ± 9.02
III 级亚组	77	1.96 ± 0.59	149.65 ± 19.54
IV 级亚组	45	1.75 ± 0.21	139.60 ± 10.16
<i>F</i> 值		91.653	102.345
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

表 3 非 MACE 亚组和非 MACE 亚组血清 LncRNA FAF 及 ITIH4 表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of serum LncRNA FAF and ITIH4 expression in MACE subgroup and non-MACE subgroup

组别	例数	LncRNA FAF	ITIH4(μg/L)
非 MACE 亚组	146	2.12 ± 0.16	151.98 ± 11.69
MACE 亚组	41	1.72 ± 0.19	139.35 ± 10.05
<i>t</i> 值		13.556	6.293
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

NT-proBNP 水平大于/高于非 MACE 亚组(*P* < 0.05), LVEF 低于非 MACE 亚组, 差异均有统计学意义(*P* < 0.01), 见表 4。

2.5 影响 CHF 患者发生 MACE 的多因素 Logistic 回归方程分析 以 CHF 患者随访期间是否发生 MACE 为因变量(赋值: 0 = 否, 1 = 是), 以年龄、NYHA 分级(赋值: 0 = II 和 III 级, 1 = IV 级)、NT-proBNP、LVEF、LncRNA FAF 及 ITIH4 为自变量, 进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示: NYHA IV 级、高水平 NT-proBNP 是 CHF 患者发生 MACE 的危险因素(*P* < 0.01), 高表达 LncRNA FAF、高水平 ITIH4 是其保护因素(*P* < 0.01), 见表 5。

表 5 影响 CHF 患者发生 MACE 的多因素 Logistic 回归方程
Tab. 5 Multivariate Logistic regression equation affecting MACE in CHF patients

变量	β 值	SE 值	Wald 值	<i>P</i> 值	OR(95% CI)
常量	14.653	4.132	12.576	<0.001	-
年龄大	0.326	0.295	1.221	1.385	1.385(0.777 ~ 2.470)
LVEF 高	-0.211	0.193	1.195	0.809	0.810(0.555 ~ 1.182)
NYHA IV 级	1.532	0.369	17.237	<0.001	4.627(2.245 ~ 9.538)
NT-proBNP 高	0.826	0.213	15.038	<0.001	2.284(1.505 ~ 3.468)
LncRNA FAF 高	-0.513	0.175	8.593	0.016	0.599(0.425 ~ 0.844)
ITIH4 高	-0.406	0.169	5.771	0.023	0.666(0.478 ~ 0.928)

2.6 LncRNA FAF 及 ITIH4 预测 CHF 患者发生 MACE 的价值 绘制 LncRNA FAF 及 ITIH4 预测 CHF

表 4 非 MACE 亚组与 MACE 亚组临床资料比较

Tab. 4 Comparison of clinical data in non-MACE subgroup and MACE subgroup

项 目		非 MACE 亚组 (n = 146)	MACE 亚组 (n = 41)	t/ χ^2 值	P 值
性别 [例(%)]	男	89 (60.96)	23 (56.10)	0.315	0.575
	女	57 (39.04)	18 (43.90)		
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)		65.23 \pm 3.26	68.16 \pm 6.09	4.100	<0.001
体质指数 ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)		23.65 \pm 1.52	24.06 \pm 1.26	1.581	0.116
基础疾病 [例(%)]	高血压	87 (59.59)	25 (60.98)	0.026	0.873
	糖尿病	93 (63.70)	27 (65.85)	0.065	0.799
	高脂血症	80 (54.79)	23 (56.10)	0.022	0.882
吸烟史 [例(%)]		62 (42.47)	19 (46.34)	0.196	0.658
饮酒史 [例(%)]		50 (34.25)	16 (39.02)	0.320	0.572
NYHA 分级 [例(%)]	II 级	65 (44.52)	8 (19.51)	8.424	0.015
	III 级	45 (30.82)	18 (43.90)		
	IV 级	36 (24.66)	15 (36.59)		
LVEDD ($\bar{x} \pm s$, mm)		43.79 \pm 3.02	44.62 \pm 3.41	1.511	0.133
LVEDD ($\bar{x} \pm s$, mm)		60.42 \pm 6.11	61.24 \pm 5.24	0.782	0.435
LVEF ($\bar{x} \pm s$, %)		58.95 \pm 2.19	54.12 \pm 3.75	10.480	<0.001
TG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)		1.90 \pm 0.19	1.95 \pm 0.21	1.454	0.148
TC ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)		5.49 \pm 0.59	5.51 \pm 0.62	0.190	0.850
HDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)		1.46 \pm 0.27	1.42 \pm 0.23	0.864	0.389
LDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)		3.36 \pm 0.32	3.43 \pm 0.36	1.204	0.230
FPG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)		8.75 \pm 1.33	8.92 \pm 1.56	0.695	0.488
WBC ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9$ /L)		9.96 \pm 2.41	10.35 \pm 2.65	0.896	0.372
ANC ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9$ /L)		5.16 \pm 1.32	5.32 \pm 1.65	0.648	0.518
NT-proBNP ($\bar{x} \pm s$, ng/L)		657.54 \pm 203.72	1 029.46 \pm 316.49	9.040	<0.001

患者发生 MACE 价值的预测效能 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:LncRNA FAF、ITIH4 及二者联合预测 CHF 患者发生 MACE 的曲线下面积为 0.796、0.801、0.896,二者联合预测曲线下面积高于单独预测($Z = 2.453、2.404$,均 $P < 0.001$),见表 6 和图 1。

表 6 LncRNA FAF 及 ITIH4 预测 CHF 患者发生 MACE 的 ROC 曲线参数

Tab. 6 ROC curve parameters of LncRNA FAF and ITIH4 in predicting MACE in CHF patients

指 标	临界值	AUC(95% CI)	敏感 度	特异 度	约登 指数
LncRNA FAF	<1.93	0.796(0.731~0.851)	0.780	0.794	0.575
ITIH4	<142.65 μ g/L	0.801(0.737~0.856)	0.829	0.836	0.665
二者联合		0.896(0.843~0.936)	0.951	0.856	0.807

3 讨 论

心脏的主要功能是维持正常的心输出量,心内充盈压力不足引起心力衰竭会导致周围水肿、肺水肿和疲劳、呼吸困难等症状,不少 CHF 患者可在确诊后 5 年内死亡^[8]。LncRNA 通过调节相关基因的表达在心力衰竭中发挥关键作用,目前已有研究证实部分 LncRNA 参与 CHF 的发病机制,如 LncRNA GASL1 靶向负性调控 TGF- β_1 抑制心肌纤维化和心肌细胞凋亡,在 CHF 中发挥保护作用^[9]。LncRNA HOTAIR 靶向抑制 miR-30a-5p 上调 KDM3A 表达减轻氧化应激和

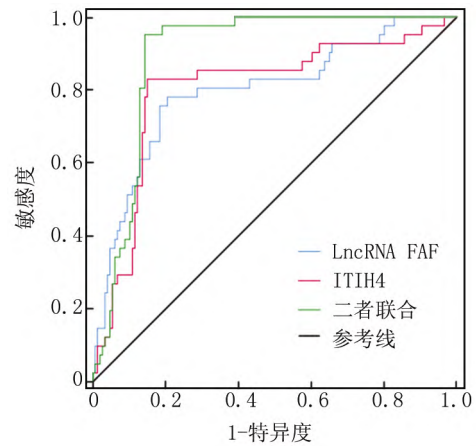


图 1 LncRNA FAF 及 ITIH4 预测 CHF 患者发生 MACE 的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of LncRNA FAF and ITIH4 for predicting MACE in CHF patients

CHF 心脏损伤^[10]。

LncRNA FAF 是在心血管疾病中发现异常表达的 LncRNA,和 FGF9 位于同一染色体上,可通过反向互补组合。FGF9 属于成纤维细胞生长因子(FGF)超级家族,与 FGF 受体结合触发其磷酸化,随后激活 PI3K/AKT 和丝裂原细胞外信号调节激酶/细胞外信号调节激酶(MEK/ERK)信号通路,诱导心肌细胞增殖^[11],心肌梗死大鼠心肌组织中 FGF9 表达下调,上调 FGF9 表

达可增加微血管密度,抑制间质纤维化,增强收缩功能,降低心肌梗死后心力衰竭病死率^[12]。本研究发现 CHF 患者的 LncRNA FAF 表达下调,既往研究认为 LncRNA FAF 过表达可上调 FGF9 表达,抑制转化生长因子 β_1 /Smad2/3 信号通路,显著减轻血管紧张素 II 诱导的心肌细胞增殖、分化和胶原积累的增加,抵抗心肌纤维化^[13]。进一步分析发现 LncRNA FAF 低表达与 CHF 患者 NYHA 分级增加有关,提示 LncRNA FAF 表达下调可能加速心力衰竭进程。分析其原因为 LncRNA FAF 过表达通过海绵 miR-485-5p 促进 P21 活化激酶 2 在心肌细胞中表达,减轻心肌细胞焦亡,提高细胞存活^[14],继而发挥心肌细胞保护作用,改善心功能,而 LncRNA FAF 水平降低则可促进缺血缺氧心肌细胞的凋亡^[3]。另外,高表达 LncRNA FAF 是 CHF 患者发生主要不良心血管事件的保护因素,LncRNA FAF 过表达可能通过抑制心肌细胞纤维化和凋亡在 CHF 中发挥保护作用,上调 LncRNA FAF 表达可能有助于改善 CHF 患者预后。

炎症反应是 CHF 发病和进展的关键,心脏损伤后巨噬细胞活化,募集单核和中性粒细胞从脾脏大量浸润到心肌组织中,促进炎症反应,成纤维细胞向肌成纤维细胞转化,促使心肌细胞凋亡和心肌纤维化,诱导心力衰竭^[15]。ITIH4 属于 α -胰蛋白酶抑制剂家族,主要由肝脏分泌,在感染诱导的炎症反应和器官损伤中起着重要作用。研究显示 ITIH4 可灭活脓毒症小鼠核因子 κ B (NF- κ B) 和细胞外信号调节激酶 (ERK) 途径,抑制炎症反应细胞因子的分泌,血清 ITIH4 水平降低与疾病严重程度和 28 d 病死率增加有关^[16]。炎症肠病患者血清 ITIH4 水平降低,与疾病活动性增加以及临床治疗反应低下有关^[17]。本研究发现 CHF 组患者血清 ITIH4 水平降低。分析原因为 ITIH4 缺失可能加剧心肌纤维化和心肌细胞凋亡,导致 CHF 的发生。此外,CHF 患者血清 ITIH4 水平随着 NYHA 分级的增加而降低,推测 ITIH4 缺失可能促进炎症反应,引起大量炎症反应介质释放和心肌组织单核细胞及中性粒细胞浸润,成纤维细胞增殖,发生肌成纤维细胞转化,大量细胞外基质蛋白沉积,促使心肌纤维化和异常重塑,加剧心功能减退。Logistic 回归分析显示高 ITIH4 水平是 CHF 预后不良的保护因素,提示增高 ITIH4 水平可降低 CHF 预后不良的风险,ITIH4 可能作为 CHF 潜在治疗靶点。

ROC 曲线分析 LncRNA FAF、ITIH4 在 CHF 预后预测中具有较高价值,联合预测效能更高,LncRNA FAF、ITIH4 可能作为 CHF 预后的新标志物。另外,

Logistic 回归分析结果显示 NYHA 分级 IV 级、高水平 NT-proBNP 是 CHF 患者发生 MACE 的危险因素,这是因为 NYHA 分级越高心功能越差,发生不良预后风险越大^[18]。高水平 NT-proBNP 被认为是 CHF 的生物学标志物^[19]。

综上,CHF 患者血清 LncRNA FAF 表达和 ITIH4 水平均降低,低表达 LncRNA FAF 和低水平 ITIH4 与 CHF 患者心功能降低以及不良预后有关。联合检测 LncRNA FAF、ITIH4 可预测 CHF 患者预后不良风险。本研究首次证实 LncRNA FAF 和 ITIH4 与 CHF 的关系,为临床预后分析和治疗提供了新的标志物和靶点,但也存在一定局限性,本研究为单中心研究,可能导致选择性偏倚,样本缺乏代表性,另外 LncRNA FAF 和 ITIH4 参与 CHF 的具体机制尚不清楚,尚待进一步开展基础研究证实。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

江洋:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;刘泽岩:实施研究过程,分析试验数据;叶丽:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;汪栋林:进行统计学分析;程景林:数据收集、分析整理,论文撰写;万俊:提出研究思路,论文审核

参考文献

- [1] Lin Z, Zhao Y, Xiao L, et al. Blood urea nitrogen to serum albumin ratio as a new prognostic indicator in critical patients with chronic heart failure [J]. ESC Heart Fail, 2022, 9(2): 1360-1369. DOI: 10.1002/ehf2.13825.
- [2] 苏布道,梁戎,灵小,等.慢性心力衰竭患者血浆外泌体 LncRNA H19、miR-214 表达与炎症因子和左心室重构的关系 [J]. 疑难病杂志, 2023, 22(8): 796-803. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.08.003.
- [3] Shi HJ, Wang MW, Sun JT, et al. A novel long noncoding RNA FAF inhibits apoptosis via upregulating FGF9 through PI3K/AKT signaling pathway in ischemia-hypoxia cardiomyocytes [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(12): 21973-21987. DOI: 10.1002/jcp.28760.
- [4] Zhang J, Hu J, Zhao W. Longitudinal change of serum Inter- α -Trypsin inhibitor heavy chain H4 and its relation with inflammation, disease recurrence and mortality in acute ischemic stroke patients [J]. Tohoku J Exp Med, 2023, 259(3): 221-227. DOI: 10.1620/tjem.2022.1116.
- [5] Huo Y, Lai Y, Feng Q, et al. Serum ITIH4 in coronary heart disease: A potential anti-inflammatory biomarker related to stenosis degree and risk of major adverse cardiovascular events [J]. Biomark Med, 2022, 16(18): 1279-1288. DOI: 10.2217/bmm-2022-0673.
- [6] Al-Mashat M, Borgquist R, Carlsson M, et al. Pulmonary perfusion and NYHA classification improve after cardiac resynchronization therapy [J]. J Nucl Cardiol, 2022, 29(6): 2974-2983. DOI: 10.1007/s12350-021-02848-8.

(下转 428 页)

- DOI: 10.1007/s00059-018-4742-y.
- [10] Nowaczyk J, Blicharz L, Zawistowski M, et al. The clinical significance of salusins in systemic sclerosis-across-sectional study [J]. *Diagnosics (Basel)*, 2023, 13(5): 848-861. DOI: 10.3390/diagnostics13050848.
- [11] Qian K, Feng L, Sun Y, et al. Overexpression of Salusin- α inhibits vascular intimal hyperplasia in an atherosclerotic rabbit model [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 12(20): 8973-8986. DOI: 10.1155/2018/8973986.
- [12] Argun D, Argun F, Borku Uysal B. Evaluation of salusin- α and salusin- β levels in patients with type 2 diabetes mellitus and determination of the impact of severity of hyperglycemia on salusin levels [J]. *Ir J Med Sci*, 2021, 190(4): 1403-1411. DOI: 10.1007/s11845-021-02674-4.
- [13] Gao S, Xu L, Zhang Y, et al. Salusin- α inhibits proliferation and migration of vascular smooth muscle cell via akt/mTOR signaling [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 50(5): 1740-1753. DOI: 10.1159/000494792.
- [14] Esfahani M, Saidijam M, Goodarzi MT, et al. Salusin- α attenuates inflammatory responses in vascular endothelial cells [J]. *Biochemistry (Moscow)*, 2017, 82(11): 1314-1323. DOI: 10.1134/S0006297917110098.
- [15] Alpsyoy S, Dogan B, Ozkaramanli Gur D, et al. Assessment of salusin alpha and salusin beta levels in patients with newly diagnosed dipper and non-dipper hypertension [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2021, 43(1): 42-48. DOI: 10.1080/10641963.2020.1797086.
- [16] Akyüz A, Aydın F, Alpsyoy S, et al. Relationship of serum salusin beta levels with coronary slow flow [J]. *Anatol J Cardiol*, 2019, 22(4): 177-184. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2019.43247.
- [17] Wang X, Chen A, Hu R, et al. Salusin- β , a TOR2A gene product, promotes proliferation, migration, fibrosis, and calcification of smooth muscle cells and accelerates the imbalance of vasomotor function and vascular remodeling in monocrotaline-induced pulmonary hypertensive rats [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 30(13): 9288-9297. DOI: 10.3389/fphar.2022.928834.
- [18] Wang Y, Wang S, Zhang J, et al. Salusin- β is superior to salusin- α as a marker for evaluating coronary atherosclerosis [J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(2): 3000-3015. DOI: 10.1177/0300060520903868.
- [19] Janecka A, Stefanowicz J. Use of salusin β for predicting atherosclerosis and components of the metabolic syndrome [J]. *Adv Clin Exp Med*, 2023, 30(8): 1147-1156. DOI: 10.17219/acem/166535.
- [20] Zhou CH, Liu LL, Wu YQ, et al. Enhanced expression of salusin- β contributes to progression of atherosclerosis in LDL receptor deficient mice [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2012, 90(4): 463-471. DOI: 10.1139/y2012-022.
- [21] Dikalov S, Itani H, Richmond B, et al. Tobacco smoking induces cardiovascular mitochondrial oxidative stress, promotes endothelial dysfunction and enhances hypertension [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2019, 316(3): 639-646. DOI: 10.1152/ajpheart.00595.2018.

(收稿日期: 2023 - 11 - 07)

(上接 422 页)

- [7] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 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 2018 [J]. *中华心力衰竭和心肌病杂志*, 2018, 2(4): 196-225. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-3076.2018.12.002.
- [8] 张玮畅, 田晶, 杨弘, 等. 冠心病合并慢性心力衰竭患者 5 年全因死亡生存分析与可解释性研究 [J]. *中华疾病控制杂志*, 2023, 27(4): 373-378, 391. DOI: 10.16462/j.cnki.zhjbkz.2023.04.001.
- [9] Deng H, Ouyang W, Zhang L, et al. LncRNA GASL1 is downregulated in chronic heart failure and regulates cardiomyocyte apoptosis [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2019, 24: 41. DOI: 10.1186/s11658-019-0165-x.
- [10] Zhang X, Gao Y, Wu H, et al. LncRNA HOX transcript antisense RNA mitigates cardiac function injury in chronic heart failure via regulating microRNA-30a-5p to target KDM3A [J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(5): 1473-1485. DOI: 10.1111/jcmm.17160.
- [11] Jang J, Song G, Pettit SM, et al. Epicardial HDAC3 promotes myocardial growth through a novel microrna pathway [J]. *Circ Res*, 2022, 131(2): 151-164. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.122.320785.
- [12] Yin H, Staples SCR, Pickering JG. The fundamentals of fibroblast growth factor 9 [J]. *Differentiation*, 2023. DOI: 10.1016/j.diff.2023.09.004.
- [13] Sun J, Wang Z, Shi H, et al. LncRNA FAF inhibits fibrosis induced by angiotensinogen II via the TGF β ₁-P-Smad2/3 signalling by targeting FGF9 in cardiac fibroblasts [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 521(3): 814-820. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.10.175.
- [14] Gu J, Shi JZ, Wang YX, et al. LncRNA FAF attenuates hypoxia/ischaemia-induced pyroptosis via the miR-185-5p/PAK2 axis in cardiomyocytes [J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(10): 2895-2907. DOI: 10.1111/jcmm.17304.
- [15] Halade GV, Lee DH. Inflammation and resolution signaling in cardiac repair and heart failure [J]. *EBioMedicine*, 2022, 79: 103992. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.103992.
- [16] Zhao X, Guo Y, Li L, et al. Longitudinal change of serum inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain H4, and its correlation with inflammation, multiorgan injury, and death risk in sepsis [J]. *J Clin Lab Anal*, 2023, 37(3): e24834. DOI: 10.1002/jcla.24834.
- [17] Wen N, Zhao N, Xu H, et al. Serum inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain 4 in patients with inflammatory bowel disease: Correlation with disease risk, inflammation, activity, and its variation after treatment [J]. *Ir J Med Sci*, 2022, 191(5): 2105-2111. DOI: 10.1007/s11845-021-02837-3.
- [18] Caraballo C, Desai NR, Mulder H, et al. Clinical implications of the new york heart association classification [J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(23): e014240. DOI: 10.1161/JAHA.119.014240.
- [19] 卢晓操, 王晓琳. 慢性心力衰竭患者微型营养评估与血红蛋白、NT-proBNP 关系及其预后评估价值分析 [J]. *宁夏医科大学学报*, 2021, 43(2): 124-128. DOI: 10.16050/j.cnki.issn1674-6309.2021.02.004.

(收稿日期: 2023 - 11 - 21)