

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.01.005

心血管疾病专题

慢性心力衰竭患者血清 COL1A1、CCN1 水平及其与预后的相关性

张玥 李秀珍 杜新丽 朱嵘



基金项目: 江苏省卫生健康委科研项目(Z2024018)

作者单位: 210000 南京 南京医科大学第二附属医院急诊科(张玥、杜新丽、朱嵘) 心血管内科(李秀珍)

通信作者: 李秀珍 ,E-mail: lixiuzhen0806@ njmu.edu.cn

【摘要】 目的 探讨慢性心力衰竭(CHF) 患者血清 I 型胶原 $\alpha 1$ 链(COL1A1) 、蜂窝通信网络因子 1(CCN1) 水平及与预后的相关性。方法 按照 2:1 比例前瞻性选取 2022 年 1 月—2024 年 8 月因 CHF 加重在南京医科大学第二附属医院急诊科诊治的 CHF 患者 158 例(CHF 组) 和同期健康体检者 79 例(健康对照组) 根据危险分层将 CHF 患者分为低危 CHF 组(52 例) 、中危 CHF 组(60 例) 、高危 CHF 组(46 例) 根据 6 个月预后将 CHF 患者分为不良亚组(52 例) 和良好亚组(106 例) 。采用酶联免疫吸附法检测血清 COL1A1、CCN1 水平; Spearman 等级相关分析血清 COL1A1、CCN1 水平与 CHF 患者危险分层的相关性; 多因素 Logistic 回归分析 CHF 患者预后不良的影响因素; 受试者工作特征(ROC) 曲线分析血清 COL1A1、CCN1 水平对 CHF 患者预后不良的预测效能。结果 CHF 组血清 COL1A1、CCN1 水平高于健康对照组($t/P=24.185/<0.001$ 、 $18.129/<0.001$) ; 血清 COL1A1、CCN1 水平比较, 低危 CHF 组<中危 CHF 组<高危 CHF 组($F/P=64.321/<0.001$ 、 $63.243/<0.001$) 。与良好亚组比较, 不良亚组患者年龄大、NYHA 心功能 IV 级、危险分层高危比例高, 血清 NT-proBNP、COL1A1、CCN1 水平高($t/U/P=3.176/0.002$ 、 $1165.000/<0.001$ 、 $704.000/<0.001$ 、 $5.815/<0.001$ 、 $6.913/<0.001$ 、 $7.267/<0.001$) ; CHF 患者血清 COL1A1、CCN1 水平与危险分层呈正相关($r_s/P=0.653/<0.001$ 、 $0.649/<0.001$) 。多因素 Logistic 回归分析显示, 年龄大、NYHA 心功能分级 IV 级、危险分层高危、NT-proBNP 升高、COL1A1 升高、CCN1 升高为 CHF 患者预后不良的独立危险因素[$OR(95\% CI) = 1.102(1.026 \sim 1.184)$ 、 $9.301(2.221 \sim 38.943)$ 、 $7.074(1.352 \sim 36.995)$ 、 $1.001(1.001 \sim 1.002)$ 、 $1.027(1.010 \sim 1.045)$ 、 $1.051(1.023 \sim 1.079)$]; 血清 COL1A1、CCN1 水平及二者联合预测 CHF 患者预后不良的 AUC 分别为 0.790、0.806、0.880, 二者联合预测价值大于单独预测($Z/P=3.002/0.003$ 、 $2.757/0.006$) 。结论 CHF 患者血清 COL1A1、CCN1 水平升高, 与病情加重及预后不良密切相关, 二者联合对 CHF 患者预后不良的预测效能较高。

【关键词】 慢性心力衰竭; I 型胶原 $\alpha 1$ 链; 蜂窝通信网络因子 1; 危险分层; 预后**【中图分类号】** R541.6**【文献标识码】** A

Serum COL1A1 and CCN1 levels in patients with chronic heart failure and the association with prognosis Zhang Yue*, Li Xiuzhen, Du Xinli, Zhu Rong.* Emergency Department of the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu, Nanjing 210000, China

Funding program: Research Project of Jiangsu Provincial Health Commission (Z2024018)

Corresponding author: Li Xiuzhen, E-mail: lixiuzhen0806@ njmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate the expression of serum type I collagen $\alpha 1$ chain (COL1A1) and cellular communication network factor 1 (CCN1) in patients with chronic heart failure (CHF) and their correlation with prognosis. **Methods** 158 patients with CHF (CHF group) and 79 healthy subjects (control group) who were treated in the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University from January 2022 to August 2024 were prospectively selected according to the ratio of 2:1. The levels of serum COL1A1 and CCN1 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. According to the risk stratification, CHF patients were divided into low-risk CHF group (52 cases), medium-risk CHF group (60 cases) and high-risk CHF group (46 cases). The correlation between serum COL1A1, CCN1 levels and risk stratification in CHF patients was analyzed by Spearman rank correlation. CHF patients were divided into poor subgroup and good subgroup according to the 6-month prognosis. The prognostic factors of CHF patients and the predictive efficacy of serum COL1A1 and CCN1 levels were analyzed. **Results** Compared with the control group, the levels of serum COL1A1 and CCN1 in the CHF group were

increased ($P=24.185/<0.001,18.129/<0.001$); The levels of serum COL1A1 and CCN1 in patients with low-risk CHF, medium-risk CHF and high-risk CHF increased in turn ($F/P=64.321/<0.001,63.243/<0.001$); Compared with the good subgroup, the patients in the poor subgroup were older, the proportion of NYHA cardiac function grade IV was higher, the proportion of high-risk stratification was higher, the level of NT-proBNP was higher, the level of COL1A1 was higher, and the level of CCN1 was higher ($\chi^2/t/U/P=3.176/0.002,1165.000/<0.001,704.000/<0.001,5.815/<0.001,6.913/<0.001,7.267/<0.001$); the levels of serum COL1A1 and CCN1 in CHF patients were positively correlated with risk stratification ($r_s/P=0.653/<0.001,0.649/<0.001$); the 6-month poor prognosis rate of 158 CHF patients was 32.91% (52 / 158); Age increase, NYHA cardiac function grade IV, high risk stratification, elevated NT-proBNP, elevated COL1A1, and elevated CCN1 were independent risk factors for poor prognosis in CHF patients [$OR(95\%CI)=1.102(1.026-1.184),9.301(2.221-38.943),7.074(1.352-36.995),1.001(1.001-1.002),1.027(1.010-1.045),1.051(1.023-1.079)$];The AUC of serum COL1A1, CCN1 levels and the combination of the two in predicting the poor prognosis of CHF patients were 0.790, 0.806 and 0.880, respectively. The AUC of the combination of the two in predicting the poor prognosis of CHF patients was greater than that of the two alone ($Z/P=3.002/0.003,2.757/0.006$). **Conclusion** The levels of serum COL1A1 and CCN1 in patients with CHF are increased, which is related to the aggravation of risk stratification and poor prognosis. The combination of the two has a higher predictive efficiency for prognosis.

【Key words】 Chronic heart failure; Type I collagen alpha-1 chain; Cellular communication network factor 1; Risk stratification; Prognosis

心力衰竭是多种原因引起心脏结构和/或功能异常而导致的一组临床综合征,目前我国心力衰竭患者约 1 370 万例,30 d、1 年、3 年全因死亡率分别为 2.4%、13.7%、28.2%^[1-2]。慢性心力衰竭(chronic heart failure,CHF)患者通常在病情稳定一段时间后因再次心力衰竭加重需住院治疗,部分甚至表现为急性加重,是导致其死亡的重要原因^[3]。因此,准确评估 CHF 患者危险分层及预后非常重要。研究表明,炎性反应、氧化应激和心肌纤维化在心力衰竭过程中发挥重要作用^[4]。I 型胶原 $\alpha 1$ 链(type I collagen alpha 1 chain, COL1A1)是一种胶原蛋白,能通过细胞外基质沉积促进组织纤维化^[5]。蜂窝通信网络因子 1(cellular communication network factor 1,CCN1)是一种分泌性蛋白,具有抗纤维化、抗炎、抗氧化应激等保护作用^[6]。Hou 等^[7]通过 RNA 测序发现,COL1A1 是心力衰竭患者心肌纤维化的潜在生物标志物之一。谢子旗等^[8]报道,血清 CCN1 水平升高有助于 CHF 的诊断。但关于血清 COL1A1、CCN1 水平与 CHF 患者危险分层及预后的关系仍不清楚,鉴于此本研究报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 前瞻性选取 2022 年 1 月—2024 年 8 月因 CHF 加重在南京医科大学第二附属医院急诊科诊治的 CHF 患者 158 例为 CHF 组,其中男 92 例,女 66 例;年龄 32~80(60.57 $\pm$ 10.71)岁;病程 2~10(6.20 $\pm$ 2.01)年;吸烟史 55 例,饮酒史 30 例;糖尿病 46 例,高血压 119 例,冠心病 74 例,心房颤动 55 例,高脂血症 43 例;纽约心脏病协会(New York Heart Association,

NYHA)心功能分级:II 级 72 例,III 级 44 例,IV 级 42 例。另按照 2:1 比例选取同期医院健康体检者 79 例作为健康对照组,其中男 49 例,女 30 例;年龄 24~75(60.17 $\pm$ 8.93)岁。2 组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究已获得医院伦理委员会批准〔2022〕-KY-173-01,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年龄 ≥ 18 岁;②符合 CHF 诊断标准^[9];③有完整的临床资料和 6 个月随访资料。(2)排除标准:①心脏移植或心脏起搏器置入患者;②恶性肿瘤患者;③血液系统疾病患者;④近 2 周内感染者;⑤精神疾病或严重认知功能障碍患者;⑥住院期间死亡者;⑦妊娠或哺乳期患者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集:收集性别、年龄、CHF 病程、合并疾病、吸烟史、饮酒史、NYHA 心功能分级、血压、左心室射血分数(LVEF)、白蛋白(Alb)、血尿酸(UA)、血肌酐(SCr)、血尿素氮(BUN)、N 末端脑钠肽前体(N-terminal pro B type natriuretic peptide,NT-proBNP)、用药情况等。

1.3.2 血清 COL1A1、CCN1 水平检测:于患者入院当日和健康对照组体检时采集肘静脉血 4 ml,离心提取血清。采用酶联免疫吸附法检测血清 COL1A1(武汉菲恩生物科技有限公司试剂盒,货号:EH0958)、CCN1(上海百生跃生物科技有限公司试剂盒,货号:BR5583327)水平,具体操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

1.3.3 危险分层和预后分组:参考《慢性心力衰竭加

重患者的综合管理中国专家共识 2022》^[10] 将 CHF 患者分为低危 CHF 52 例、中危 CHF 60 例、高危 CHF 46 例。CHF 患者出院后通过门诊或电话随访 6 个月,根据是否发生心力衰竭入院或心源性死亡分为不良亚组 52 例和良好亚组 106 例^[11]。

1.4 统计学方法 选用 SPSS 28.0 软件统计分析数据。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,多组间比较采用 F 检验; Spearman 等级相关分析血清 COL1A1、CCN1 水平与 CHF 患者危险分层的相关性;多因素 Logistic 回归分析 CHF 患者预后不良的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 COL1A1、CCN1 水平对 CHF 患者预后不良的预测效能。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组血清 COL1A1、CCN1 水平比较 CHF 组血清 COL1A1、CCN1 水平高于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.01$),见表 1。

表 1 健康对照组与 CHF 组血清 COL1A1、CCN1 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.1 Comparison of serum COL1A1 and CCN1 levels between the control group and the CHF group

组 别	例数	COL1A1($\mu\text{g/L}$)	CCN1(ng/L)
健康对照组	79	145.71 $\pm$ 37.63	72.30 $\pm$ 19.13
CHF 组	158	282.54 $\pm$ 47.18	125.57 $\pm$ 25.13
t 值		24.185	18.129
P 值		<0.001	<0.001

2.2 不同危险分层 CHF 患者血清 COL1A1、CCN1 水平比较 血清 COL1A1、CCN1 水平比较,低危 CHF 组<中危 CHF 组<高危 CHF 组($P<0.01$),见表 2。

表 2 不同危险分层 CHF 患者血清 COL1A1、CCN1 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Comparison of serum COL1A1 and CCN1 levels in CHF patients with different risk stratifications

组 别	例数	COL1A1($\mu\text{g/L}$)	CCN1(ng/L)
低危 CHF 组	52	253.25 $\pm$ 35.33	109.62 $\pm$ 16.07
中危 CHF 组	60	280.73 $\pm$ 44.89	125.31 $\pm$ 23.48
高危 CHF 组	46	318.02 $\pm$ 37.78	143.93 $\pm$ 23.44
F 值		64.321	63.243
P 值		<0.001	<0.001

2.3 2 亚组 CHF 患者临床资料及血清 COL1A1、CCN1 水平比较 CHF 患者 158 例 6 个月预后不良率为 32.91%(52/158)。与良好亚组比较,不良亚组患者年

龄大,NYHA 心功能 IV 级、危险分层高危比例高,血清 NT-proBNP、COL1A1、CCN1 水平高($P<0.01$),见表 3。

2.4 血清 COL1A1、CCN1 水平与危险分层的相关性

Spearman 等级相关分析显示,CHF 患者血清 COL1A1、CCN1 水平与危险分层呈正相关($r_s/P=0.653/<0.001,0.649/<0.001$)。

2.5 多因素 Logistic 回归分析 CHF 患者预后不良的影响因素 以 CHF 患者预后不良为因变量(赋值:是“1”;否“0”),以上述结果中 $P<0.05$ 项目:年龄、NYHA 心功能分级(II 级/III 级/IV 级=1/2/3)、危险分层(低危/中危/高危=1/2/3)、NT-proBNP、COL1A1、CCN1 为自变量(连续变量,原值代入),进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:年龄大、NYHA 心功能 IV 级、危险分层高危、NT-proBNP 升高、COL1A1 升高、CCN1 升高为 CHF 患者预后不良的独立危险因素($P<0.05$ 或 $P<0.01$),见表 4。

表 4 多因素 Logistic 回归分析 CHF 患者预后不良的影响因素
Tab.4 Multivariate Logistic regression analysis of risk factors for poor prognosis in patients with CHF

变 量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
常量	-25.358	4.700	29.105	<0.001	<0.001	-
年龄大	0.097	0.037	7.023	0.008	1.102	1.026~1.184
NYHA IV 级	2.230	0.731	9.316	0.002	9.301	2.221~38.943
危险分层高危	1.956	0.844	5.372	0.020	7.074	1.352~36.995
NT-proBNP 升高	0.001	0.000	16.731	<0.001	1.001	1.001~1.002
COL1A1 升高	0.027	0.009	9.906	0.002	1.027	1.010~1.045
CCN1 升高	0.050	0.013	13.615	<0.001	1.051	1.023~1.079

2.6 血清 COL1A1、CCN1 水平对 CHF 患者预后不良的预测效能 绘制血清 COL1A1、CCN1 水平预测 CHF 患者预后不良的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC) 结果显示:血清 COL1A1、CCN1 水平单独及二者联合预测 CHF 患者预后不良的 AUC 分别为 0.790、0.806、0.880,二者联合预测 CHF 患者预后不良的 AUC 大于二者单独预测($Z/P=3.002/0.003,2.757/0.006$),见表 5、图 1。

表 5 血清 COL1A1、CCN1 水平对 CHF 患者预后不良的预测效能

Tab.5 Predictive efficacy of serum COL1A1 and CCN1 levels for prognosis in patients with CHF

指 标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
COL1A1	301.52 $\mu\text{g/L}$	0.790	0.718~0.851	0.942	0.491	0.433
CCN1	134.53 ng/L	0.806	0.736~0.865	0.789	0.679	0.468
二者联合		0.880	0.819~0.926	0.827	0.830	0.657

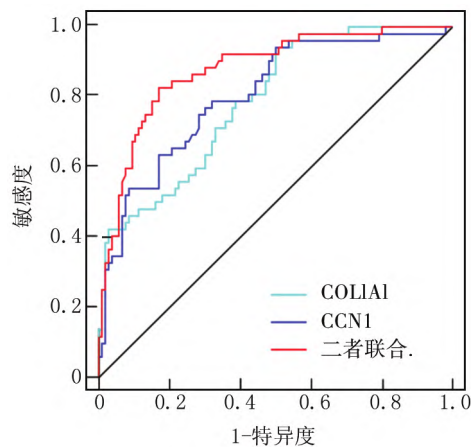


图 1 血清 COL1A1、CCN1 水平预测 CHF 患者预后不良的 ROC 曲线
Fig.1 ROC curve of serum COL1A1 and CCN1 levels for predicting poor prognosis in patients with CHF

3 讨论

CHF 是一组自发进展性临床综合征,心力衰竭症状和/或体征加重可引起持续心功能恶化,进而导致肝功能障碍、肾功能恶化、意识模糊、呼吸困难、呼吸窘迫甚至心源性休克等严重并发症,严重威胁患者生命安全,并造成沉重的社会和经济负担^[12]。本研究中 CHF 患者 6 个月预后不良率为 32.91%,这与董玉婷等^[11]报道的 35.00% 相近,也提示该类患者预后不理想。当前临床主要通过 NYHA 心功能分级和 NT-proBNP/BNP 评估 CHF 患者预后,但前者容易受到患者自我报告的影响,后者则受到性别、年龄、肾功能、肥胖等因素影响^[13]。因此,寻找新的与 CHF 患者病理变化密切相关的生物标志物,对指导临床个体化精准治疗和改善预后的意义重大。

表 3 良好亚组与不良亚组 CHF 患者临床资料及血清 COL1A1、CCN1 水平比较

Tab.3 Comparison of clinical characteristics and serum COL1A1 and CCN1 levels between patients in the unfavorable subgroup and the favorable subgroup

项 目	良好亚组(n = 106)	不良亚组(n = 52)	$\chi^2/t/U$ 值	P 值
女[例(%)]	47(44.34)	19(36.54)	0.873	0.350
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	58.73 $\pm$ 11.38	64.33 $\pm$ 8.09	3.176	0.002
NYHA 心功能分级[例(%)]			46.036	<0.001
II 级	63(59.43)	9(17.31)		
III 级	32(30.19)	12(23.08)		
IV 级	11(10.38)	31(59.62)		
CHF 病程($\bar{x} \pm s$, 年)	5.98 $\pm$ 2.11	6.63 $\pm$ 1.72	1.939	0.054
危险分层[例(%)]			86.246	<0.001
低危	48(45.28)	4(7.69)		
中危	52(49.06)	8(15.38)		
高危	6(5.66)	40(76.92)		
合并疾病[例(%)]				
糖尿病	27(25.47)	19(36.54)	2.070	0.150
高血压	79(74.53)	40(76.92)	0.108	0.743
冠心病	49(46.23)	25(48.08)	0.048	0.827
心房颤动	32(30.19)	23(44.23)	3.031	0.082
高脂血症	26(24.53)	17(32.69)	1.174	0.279
吸烟史[例(%)]	33(31.13)	22(42.31)	1.920	0.166
饮酒史[例(%)]	17(16.04)	13(25.00)	1.822	0.177
收缩压($\bar{x} \pm s$, mmHg)	139.86 $\pm$ 16.07	143.90 $\pm$ 17.05	1.457	0.147
舒张压($\bar{x} \pm s$, mmHg)	81.75 $\pm$ 12.61	86.00 $\pm$ 17.46	1.564	0.122
LVEF($\bar{x} \pm s$, %)	49.56 $\pm$ 6.14	47.87 $\pm$ 4.52	1.951	0.053
Alb($\bar{x} \pm s$, g/L)	36.30 $\pm$ 5.89	35.41 $\pm$ 5.47	0.914	0.362
UA($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)	493.44 $\pm$ 154.02	495.54 $\pm$ 172.73	0.077	0.938
SCr($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)	82.07 $\pm$ 32.33	92.36 $\pm$ 28.26	1.959	0.052
BUN($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)	11.03 $\pm$ 3.77	11.71 $\pm$ 3.95	1.036	0.302
NT-proBNP($\bar{x} \pm s$, μ g/L)	2 427.26 $\pm$ 891.82	3 504.85 $\pm$ 1181.45	5.815	<0.001
用药情况[例(%)]				
他汀类药物	26(24.53)	17(32.69)	1.174	0.279
袪利尿剂	65(61.32)	30(57.69)	0.192	0.662
醛固酮受体拮抗剂	17(16.04)	5(9.62)	1.201	0.273
β 受体阻滞剂	54(50.94)	29(55.77)	0.326	0.568
肾素-血管紧张素系统抑制剂	37(34.91)	25(48.08)	2.538	0.111
二甲双胍	4(3.77)	3(5.77)	0.026	0.872
钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂	9(8.49)	8(15.38)	1.727	0.189
COL1A1($\bar{x} \pm s$, μ g/L)	266.59 $\pm$ 42.47	315.06 $\pm$ 39.14	6.913	<0.001
CCN1($\bar{x} \pm s$, μ g/L)	116.74 $\pm$ 20.52	143.55 $\pm$ 24.20	7.267	<0.001

炎症反应、氧化应激和心肌纤维化是心力衰竭发生发展的重要机制,炎症反应、氧化应激不仅能直接损伤心肌细胞,还能诱导成纤维细胞活化并释放大量的胶原蛋白,诱导心肌细胞纤维化,驱动心室重塑而促进心力衰竭的发生发展^[14-16]。COL1A1 是广泛分布于结缔组织中的一种胶原蛋白,其表达受多种内外源性刺激调控,COL1A1 编码的 $\alpha 1$ 链可结合 COL1A2 形成 I 型胶原三聚体,促进细胞外基质沉积而导致组织纤维化^[17]。近年来已有大量实验证实 COL1A1 为心肌纤维化的重要分子。例如,COL1A1 在抵抗素或转化生长因子- β_1 (TGF- β_1) 诱导的小鼠心肌纤维化模型中高表达,能诱导心脏成纤维细胞向肌成纤维细胞分化,促进心肌纤维化^[18]。反之,敲除 COL1A1 可改善异丙肾上腺素诱导的小鼠心肌纤维化^[19]。同时,Zhang 等^[20] 研究报道,COL1A1 是心力衰竭发生的差异表达基因之一,并与组织细胞外基质重塑有关。刘东华等^[21] 报道,心阳片改善心力衰竭小鼠心室重构的部分作用机制与心肌 COL1A1 表达下调及纤维沉积相关。但血清 COL1A1 水平对 CHF 患者的临床价值尚未可知。本研究发现,CHF 患者血清 COL1A1 水平升高,并随着危险分层加重而升高,且每升高 1 $\mu\text{g/L}$ 6 个月不良预后风险升高 1.027 倍。其原因可能与血清 COL1A1 水平升高反映了机体内 I 型胶原合成和心肌纤维化程度的增强有关。CHF 发生进展过程中,持续的机械牵拉、缺血缺氧及炎症反应等因素可刺激心脏成纤维细胞激活,诱导其大量合成并释放 COL1A1。COL1A1 与 COL1A2 结合形成 I 型胶原三聚体,促进胶原沉积,导致心肌纤维化和心室重构,进一步降低心脏顺应性和舒张功能,推动危险分层加重与预后恶化^[22]。此外,COL1A1 介导的过度心肌纤维化还能加重心功能不全导致肝、肾等器官功能损害,进一步增加预后不良风险^[23-24]。

CCN1 是由多种细胞等在机械作用、缺血缺氧、氧化应激、炎症反应等应激状态被诱导表达的一种基质细胞因子,又称富含半胱氨酸 61(CYR61),能与整合素相互作用调控多条信号通路激活,从而抑制纤维化和炎症反应^[6]。实验显示,CCN1 在血管紧张素 II 诱导的心肌纤维化模型中表达上调,能通过干扰 TGF- β_1 /Smad 信号通路抑制成纤维细胞增殖、迁移和纤维化进程,反之下调 CCN1 可导致心肌纤维化加剧^[25]。心肌缺血再灌注模型中,CCN1 能结合整合素 $\beta 1$ 激活蛋白激酶 B 信号通路,减轻氧化应激诱导的心肌细胞凋亡^[26]。上述实验表明 CCN1 具有心肌保护作用。谢子旗等^[8] 报道,血清 CCN1 水平升高为 CHF

的独立预测因子,故推测 CCN1 水平可能影响 CHF 患者病情及预后。本研究结果显示,CHF 患者血清 CCN1 水平升高,随着危险分层加重而升高,且每升高 1 ng/L 6 个月不良预后风险升高 1.051 倍。该结果与谢子旗等^[8] 报道相似,但与 CCN1 的心肌保护作用相悖,考虑与 CCN1 水平升高是一种代偿性机制有关。CHF 发生发展过程中,心肌机械牵拉、缺血缺氧、氧化应激、炎症反应刺激 CCN1 大量表达,CCN1 上调可能通过激活 TGF- β_1 /Smad、整合素 $\beta 1$ /蛋白激酶 B 信号通路,抑制心肌氧化应激、纤维化和细胞凋亡^[25-26]。因此,血清 CCN1 水平升高间接反映机体正处于高度应激和代偿失调状态,与 CHF 患者危险分层加重及预后不良相关。Liu 等^[27] 也报道,CCN1 水平升高与急性心力衰竭患者短期死亡风险增加有关。

本研究还发现,年龄增加、危险分层高危与 CHF 患者预后不良有关。考虑是,高龄患者心功能储备下降且合并多种慢性基础疾病,心肌修复和代偿能力减弱,病情更易向高危发展;危险分层高危则反映 CHF 患者病情更严重,因此死亡风险更高^[28]。ROC 曲线显示,血清 COL1A1、CCN1 水平及二者联合预测 CHF 患者预后不良的 AUC 分别为 0.790、0.806、0.880,提示同时检测血清 COL1A1、CCN1 水平对于 CHF 患者预后不良的预测效能更佳。

4 结 论

综上所述,血清 COL1A1、CCN1 水平升高与 CHF 患者危险分层加重及预后不良有关,二者联合对预后的预测效能较高。但本研究样本量较小,可能影响结果的普适性。同时本研究仅分析了血清 COL1A1、CCN1 水平与 CHF 患者危险分层加重及预后的相关性,未探索具体机制。未来需进行多中心大样本研究,并结合基础实验进一步验证 COL1A1、CCN1 在 CHF 中的临床价值及潜在机制。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

张玥:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;李秀珍:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;杜新丽:实施研究过程,资料搜集整理;朱嵘:进行统计学分析,论文修改

参考文献

- [1] Liu Z, Li Z, Li X, et al. Global trends in heart failure from 1990 to 2019: An age-period-cohort analysis from the global burden of disease study[J]. ESC Heart Fail, 2024, 11(5): 3264-3278. DOI: 10.1002/ehf2.14915.
- [2] Wang H, Li Y, Chai K, et al. Mortality in patients admitted to hospital with heart failure in China: A nationwide cardiovascular association database-heart failure centre registry cohort study[J]. Lancet Glob Health, 2024, 12(4): e611-e622. DOI: 10.1016/S2214-109X

- (23) 00605-8.
- [3] 中华医学会心血管病学分会,中国医师协会心血管内科医师分会,中国医师协会心力衰竭专业委员会,等.中国心力衰竭诊断和治疗指南 2024[J].中华心血管病杂志,2024,52(3):235-275. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20231101-00405.
 - [4] Fonseka O, Gare SR, Chen X, et al. Molecular mechanisms underlying heart failure and their therapeutic potential[J]. Cells, 2025, 14(5): 324. DOI: 10.3390/cells14050324.
 - [5] Devos H, Zoidakis J, Roubelakis MG, et al. Reviewing the regulators of COL1A1 [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(12): 10004. DOI: 10.3390/ijms241210004.
 - [6] Kerek R, Sawma Awad J, Bassam M, et al. The multifunctional protein CCN1/CYR61: Bridging physiology and disease [J]. Exp Mol Pathol, 2025, 142: 104969. DOI: 10.1016/j.yexmp.2025.104969.
 - [7] Hou C, Huo J, Yan S, et al. Identification of fibrosis-associated biomarkers in heart failure and human cancers [J]. J Transl Med, 2024, 22(1): 1042. DOI: 10.1186/s12967-024-05759-7.
 - [8] 谢子旗, 吴小娟, 谢晴, 等. 彩色多普勒超声联合血清 Cyr61、AN-GPTL3 对慢性心力衰竭患者的诊断价值 [J]. 疑难病杂志, 2024, 23(11): 1331-1335. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.11.010.
 - [9] Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: A report of the American college of cardiology/American heart association joint committee on clinical practice guidelines [J]. Circulation, 2022, 145(18): e895-e1032. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001063.
 - [10] 中国老年医学学会心电及心功能分会,中国医师协会心血管内科分会,中国心衰中心联盟专家委员会.慢性心力衰竭加重患者的综合管理中国专家共识 2022 [J]. 中国循环杂志, 2022, 37(3): 215-225. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2022.03.003.
 - [11] 董玉婷, 龚雪莲, 屈超. 慢性心力衰竭患者血浆 IGFBP2、SMOC2 水平与心功能及预后的关系 [J]. 天津医药, 2025, 53(6): 593-598. DOI: 10.11958/20250289.
 - [12] Metra M, Tomasoni D, Adamo M, et al. Worsening of chronic heart failure: Definition, epidemiology, management and prevention. A clinical consensus statement by the heart failure association of the European society of cardiology [J]. Eur J Heart Fail, 2023, 25(6): 776-791. DOI: 10.1002/ehf.2874.
 - [13] 中国医师协会检验医师分会心血管专家委员会. B 型利钠肽及 N 末端 B 型利钠肽前体实验室检测与临床应用中国专家共识 [J]. 中华医学杂志, 2022, 102(35): 2738-2754. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20220714-01553.
 - [14] 孙晶, 刘鹏, 孟昌, 等. 射血分数保留的心力衰竭患者预后评估指标及预测价值分析 [J]. 疑难病杂志, 2025, 24(6): 673-677. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.06.007.
 - [15] 李耀, 韩素霞, 吴晶晶, 等. 心力衰竭患者血清 TAX1BP1、ETS2 水平与心室重构的关系及对不良预后的预测效能研究 [J]. 疑难病杂志, 2025, 24(6): 667-672. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.06.006.
 - [16] Luo Q, Zhang Q, Kong Y, et al. Heart failure, inflammation and exercise [J]. Int J Biol Sci, 2025, 21(8): 3324-3350. DOI: 10.7150/ijbs.109917.
 - [17] Selvaraj V, Sekaran S, Dhanasekaran A, et al. Type 1 collagen: Synthesis, structure and key functions in bone mineralization [J]. Differentiation, 2024, 136: 100757. DOI: 10.1016/j.diff.2024.100757.
 - [18] Singh R, Kaundal RK, Zhao B, et al. Resistin induces cardiac fibroblast-myofibroblast differentiation through JAK/STAT3 and JNK/c-Jun signaling [J]. Pharmacol Res, 2021, 167: 105414. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.105414.
 - [19] Qian L, Xu H, Yuan R, et al. Formononetin ameliorates isoproterenol induced cardiac fibrosis through improving mitochondrial dysfunction [J]. Biomed Pharmacother, 2024, 170: 116000. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.116000.
 - [20] Zhang P, Geng L, Zhang K, et al. Identification of shared molecular mechanisms and diagnostic biomarkers between heart failure and idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Heliyon, 2024, 10(8): e30086. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e30086.
 - [21] 刘东华, 李姿儒, 李思静, 等. 基于 FTO/m6A 信号通路探讨心阳片改善心力衰竭心室重构的作用机制 [J]. 中国中药杂志, 2025, 50(4): 1075-1086. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20241107.702.
 - [22] Luo C, Tan B, Chu L, et al. Enhanced fibrotic potential of COL1A1hiNR4A1low fibroblasts in ischemic heart revealed by transcriptional dynamics heterogeneity analysis at both bulk and single-cell levels [J]. Front Cardiovasc Med, 2025, 11: 1460813. DOI: 10.3389/fcvm.2024.1460813.
 - [23] Hung CT, Su TH, Chen YT, et al. Targeting ER protein TXNDC5 in hepatic stellate cell mitigates liver fibrosis by repressing non-canonical TGFβ signalling [J]. Gut, 2022, 71(9): 1876-1891. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-325065.
 - [24] Kuno Y, Ishikawa H, Nagashima R, et al. NKT cell deficiency exacerbates adenine-induced renal fibrosis through enhanced Treg infiltration and TGF-β expression [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2025, 329(2): 471-479. DOI: 10.1152/ajpcell.00373.2025.
 - [25] Zhang Y, Wu H, Luo H, et al. Activating transcription factor 3 inhibits angiotensin II-induced cardiomyocyte viability and fibrosis by activating the transcription of cysteine-rich angiogenic protein 61 [J]. Mol Med Rep, 2022, 26(5): 336. DOI: 10.3892/mmr.2022.12852.
 - [26] Yoshida Y, Togi K, Matsumae H, et al. CCN1 protects cardiac myocytes from oxidative stress via beta1 integrin-Akt pathway [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2007, 355(3): 611-618. DOI: 10.1016/j.bbrc.2007.01.195.
 - [27] Liu C, Cao Y, He X, et al. Association of Cyr61-cysteine-rich protein 61 and short-term mortality in patients with acute heart failure and coronary heart disease [J]. Biomark Med, 2019, 13(18): 1589-1597. DOI: 10.2217/bmm-2019-0111.
 - [28] 中华医学会老年医学分会心血管疾病学组,《老年慢性心力衰竭诊治中国专家共识》编写组.老年人慢性心力衰竭诊治中国专家共识(2021) [J]. 中华老年医学杂志, 2021, 40(5): 550-561. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2021.05.002.

(收稿日期: 2025-07-18)