

本文引用:饶小娇,边洋,王彬宇,等.老年慢性心力衰竭患者血清中胰岛素样生长因子-1和肾损伤分子-1表达水平变化及对预后的影响[J].新乡医学院学报,2023,40(4):324-328. DOI:10.7683/xyxyxb.2023.04.005.

【临床研究】

老年慢性心力衰竭患者血清中胰岛素样生长因子-1和肾损伤分子-1表达水平变化及对预后的影响

饶小娇¹, 边洋², 王彬宇¹, 田卫¹

(1. 华中科技大学同济医学院附属梨园医院心血管临床医学中心,湖北 武汉 430077;2. 西安医学院附属宝鸡医院心血管内科,陕西 西安 721004)

摘要: **目的** 探讨血清胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、肾损伤分子-1(KIM-1)在老年慢性心力衰竭患者中的表达水平变化及对预后的影响。**方法** 选择2021年1月至2022年1月华中科技大学同济医学院附属梨园医院和西安医学院附属宝鸡医院收治的92例老年慢性心力衰竭患者为研究对象(病例组)。根据随访期间是否发生不良心血管事件(MACE)将患者分为MACE组($n=33$)和非MACE组($n=59$)。另选择50名健康体检者作为对照组。病例组患者于入院24h内、对照组受试者于体检当日采集空腹静脉血5mL,然后采用酶联免疫吸附法检测所有受试者血清中KIM-1、IGF-1水平,荧光免疫吸附法检测血清中N末端B型利钠肽前体(NT-proBNP)水平。病例组患者于入院后24h内、对照组受试者于体检当日使用彩色超声诊断系统测定安静状态下左心室射血分数(LVEF)。采用Pearson相关分析老年慢性心力衰竭患者血清KIM-1、IGF-1与NT-proBNP、LVEF的相关性,绘制受试者操作特征(ROC)曲线,根据曲线下面积(AUC)评估KIM-1、IGF-1对老年慢性心力衰竭患者发生MACE的预测价值。**结果** 病例组患者血清中KIM-1、NT-proBNP水平显著高于对照组,IGF-1水平及LVEF显著低于对照组($P<0.05$)。随着NYHA分级增加,老年慢性心力衰竭患者血清中KIM-1、NT-proBNP水平逐渐增加,血清IGF-1水平及LVEF逐渐降低,不同心功能分级患者血清中KIM-1、IGF-1、NT-proBNP水平及LVEF比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。Pearson相关性分析结果显示,老年慢性心力衰竭患者血清中KIM-1水平与NT-proBNP呈正相关($r=0.696, P<0.05$),与LVEF呈负相关($r=-0.643, P<0.05$);血清中IGF-1水平与NT-proBNP呈负相关($r=-0.755, P<0.05$),与LVEF呈正相关($r=0.698, P<0.05$)。MACE组患者血清中KIM-1、NT-proBNP水平显著高于非MACE组,血清IGF-1水平及LVEF显著低于非MACE组($P<0.05$)。ROC曲线分析结果显示,血清KIM-1、IGF-1预测老年慢性心力衰竭患者发生MACE的截断值分别为 $1327.42\text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$ 、 $125.31\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$,AUC分别为0.878、0.833,灵敏度分别为78.38%、81.08%,特异度分别为80.30%、84.85%。**结论** 老年慢性心力衰竭患者血清中KIM-1、IGF-1水平的变化与患者病情严重程度密切相关,且KIM-1、IGF-1水平对患者的预后具有较高的预测价值。

关键词: 慢性心力衰竭;胰岛素样生长因子-1;肾损伤分子-1;预后

中图分类号: R541.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2023)04-0324-05

Changes of serum insulin-like growth factor-1 and kidney injury molecule-1 levels in elderly patients with chronic heart failure and their influence on prognosis

RAO Xiaojiao¹, BIAN Yang², WANG Binyu¹, TIAN Wei¹

(1. Department of Cardiovascular Clinical Medicine Center, Liyuan Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430077, Hubei Province, China; 2. Department of Cardiovascular Medicine, Affiliated Baoji Hospital of Xi'an Medical College, Xi'an 721004, Shaanxi Province, China)

Abstract: **Objective** To investigate the changes of serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and kidney injury molecule-1 (KIM-1) levels in elderly patients with chronic heart failure and their influence on prognosis. **Methods** Ninety-two elderly patients with chronic heart failure admitted to Liyuan Hospital Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology and Affiliated Baoji Hospital of Xi'an Medical College from January 2021 to January 2022 were

DOI:10.7683/xyxyxb.2023.04.005

收稿日期:2022-10-11

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:30600234)。

作者简介:饶小娇(1984-),女,湖北云梦人,硕士,住院医师,研究方向:心力衰竭及心律失常的临床治疗。

通信作者:田卫(1982-),女,湖北潜江人,硕士,主治医师,研究方向:心力衰竭的诊断和治疗;E-mail:weiweitian518@163.com。

selected as the research objects (case group). The patients were divided into major adverse cardiovascular events (MACE) group ($n=33$) and non-MACE group ($n=59$) according to whether MACE occurred during the follow-up period. Another 50 healthy examinees were selected as the control group. The 5 mL fasting venous blood was collected from patients within 24 hours after admission in the case group and from subjects in the control group on the day of physical examination. Then the serum levels of KIM-1 and IGF-1 of all subjects were detected by enzyme-linked immunosorbent assay, and the serum level of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide precursor (NT-proBNP) was detected by fluorescence immunosorbent assay. The left ventricular ejection fraction (LVEF) was measured by color ultrasound diagnostic system. The correlation between serum KIM-1, IGF-1 levels and NT-proBNP, LVEF in elderly patients with chronic heart failure was analyzed by Pearson correlation. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn and the value of KIM-1 and IGF-1 in predicting the occurrence of MACE in elderly patients with chronic heart failure was evaluated according to the area under curve (AUC). **Results** The levels of serum KIM-1 and NT-proBNP of patients in the case group were significantly higher than those in the control group, and the levels of serum IGF-1 and LVEF of patients in the case group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). With the increase of New York Heart Disease Association (NYHA) grade, the serum KIM-1, NT-proBNP levels increased, the serum IGF-1 level and LVEF decreased; the serum KIM-1, IGF-1, NT-proBNP levels and LVEF in patients with different NYHA grade were significantly different ($P<0.05$). Pearson correlation analysis result showed that the serum KIM-1 level was positively correlated with NT-proBNP ($r=0.696, P<0.05$), and was negatively correlated with LVEF ($r=-0.643, P<0.05$) in elderly patients with chronic heart failure; the serum IGF-1 level was negatively correlated with NT-proBNP ($r=-0.755, P<0.05$), and was positively correlated with LVEF ($r=0.698, P<0.05$). The serum KIM-1, NT-proBNP levels of patients in the MACE group were significantly higher than those in the non-MACE group, the serum IGF-1 level and LVEF were significantly lower than those in the non-MACE group ($P<0.05$). ROC curve analysis results showed that the cut-off values of serum KIM-1 and IGF-1 levels in predicting MACE in elderly patients with chronic heart failure were $1\ 327.42\ \text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$, $125.31\ \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; the AUC were 0.878 and 0.833, the sensitivity were 78.38% and 81.08%, the specificity were 80.30% and 84.85%, respectively. **Conclusion** The changes of serum KIM-1 and IGF-1 levels are closely related to the severity of elderly patients with chronic heart failure, and the levels of KIM-1 and IGF-1 have high predictive value for the prognosis of patients.

Key words: chronic heart failure; insulin like growth factor-1; kidney injury molecule-1; prognosis

慢性心力衰竭是常见的心脏类疾病的终末期阶段,好发于老年人,全球约有2 600万患者,其中近80%的患者需入院接受治疗,超过1/3患者需再次入院治疗^[1-2]。对慢性心力衰竭及早发现并进行治疗可减少心肌梗死等的发生风险,多种生物标志物可作为慢性心力衰竭的诊断指标,并可评估疾病病理进程。N末端B型利钠肽前体(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)是目前临床上使用最多的诊断慢性心力衰竭的标志物^[3],但影响其变化的因素较多,常需要与其他指标联合检测,以提高诊断和预测的精准度。近年来,对慢性心力衰竭发病机制的研究已从心脏周围循环发展到体液细胞因子,且较多学者发现,细胞因子与心肌收缩功能密切相关^[4]。胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)是一种由多个氨基酸组成的多肽,主要由内皮细胞、平滑肌细胞等分泌,在体内可通过内分泌及旁分泌的方式参与多种生命活动;肾损伤分子-1(kidney injury molecule-1, KIM-1)是肾脏近曲小管上皮细胞的一种跨膜糖蛋白,属于免疫球蛋白基因超家族,可反映肾脏损伤程度^[5]。既往有研究指出,心脏病患者往往存在不同程度的肾脏损伤^[6],

但IGF-1与KIM-1在心脏疾病中的作用相关研究较少。基于此,本研究检测老年慢性心力衰竭患者血清中KIM-1、IGF-1水平,探讨其在老年慢性心力衰竭患者中的作用及其对患者预后的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2021年1月至2022年1月华中科技大学同济医学院附属梨园医院和西安医学院附属宝鸡医院收治的92例老年慢性心力衰竭患者为研究对象(病例组),其中美国纽约心脏病学会(New York Heart Disease Association, NYHA)心功能分级^[7]Ⅱ级44例,Ⅲ级28例,Ⅳ级20例。病例纳入标准:(1)符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》^[8]中慢性心力衰竭的诊断标准,有典型临床症状如乏力、呼吸困难、体液潴留等,结合心电图、超声影像及实验室检查等综合检查确诊;(2)患者年龄 ≥ 60 岁;(3)发病至入院时间 < 48 h;(4)纳入研究前1个月内未接受任何相关治疗。排除标准:(1)肝、肾功能损害严重者;(2)患有先天性心脏病、急性心肌炎、急性心肌梗死等可能影响本研究结果的疾病者;(3)恶性肿瘤患者;(4)精神疾病患者;(5)患有

其他可能影响本研究结果的疾病者。同时选择 50 例健康体检者为对照组。对照组受试者无基础疾病,研究期间未接受任何药物治疗。对照组:男 23 例,女 27 例;年龄 49 ~ 87 (70.82 ± 10.05) 岁,体质指数 (body mass index, BMI) 17.34 ~ 27.90 (22.57 ± 2.83) kg · m⁻²,有吸烟史 11 例,饮酒史 17 例。病例组:男 52 例,女 40 例;年龄 51 ~ 88 (67.83 ± 10.61) 岁, BMI 17.61 ~ 28.51 (22.82 ± 3.49) kg · m⁻²,有吸烟史 30 例,饮酒史 24 例。2 组受试者一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。病例组患者出院后通过门诊或者电话进行定期随访,持续 6 个月以上,随访终点为发生不良心血管事件 (major adverse cardiovascular events, MACE),并根据期间是否发生 MACE 将患者分为 MACE 组 ($n = 33$) 和非 MACE 组 ($n = 59$)。

1.2 血清 KIM-1、IGF-1、NT-proBNP 水平检测

病例组患者于入院 24 h 内,对照组受试者于体检当日采集空腹静脉血 5 mL,静置后 3 000 r · min⁻¹ 离心 10 min,取上层血清,采用酶联免疫吸附法检测血清中 KIM-1、IGF-1 水平,荧光免疫吸附法检测血清中 NT-proBNP 水平,试剂盒购自美国 Market Inc 公司,严格按照试剂盒说明书进行检测。

1.3 彩色超声测定左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)

病例组患者于入院后 24 h 内,对照组受试者于体检当日使用 EPIQ7 型彩色超声诊断系统 (购自荷兰 Philips 公司) 测定安静状态下的 LVEF。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,2 组间比较采用 t 检验,多组间的比较采用方差分析;计数资料以例数和百分率表示,2 组间比较采用 χ^2 检验;采用 Pearson 相关分析老年慢性心力衰竭患者血清 KIM-1、IGF-1 与 NT-proBNP、LVEF 的相关性;绘制受试者操作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线,根据曲线下面积 (area under curve, AUC) 评估 KIM-1、IGF-1 对老年慢性心力衰竭患者 MACE 的预测价值; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组受试者血清 KIM-1、IGF-1、NT-proBNP 水平及 LVEF 比较 结果见表 1。病例组患者血清中 KIM-1 和 NT-proBNP 水平显著高于对照组,IGF-1 水平和 LVEF 显著低于对照组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 1 2 组受试者血清 KIM-1、IGF-1、NT-proBNP 水平及 LVEF 比较

Tab. 1 Comparison of serum KIM-1, IGF-1, NT-proBNP levels and LVEF of subjects between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	KIM-1/ (ng · L ⁻¹)	IGF-1/ (μg · L ⁻¹)	NT-proBNP/ (ng · L ⁻¹)	LVEF/%
对照组	50	1 072.83 ± 204.19	137.20 ± 22.77	356.4 ± 126.6	67.98 ± 15.65
病例组	92	1 498.73 ± 225.33	90.93 ± 25.53	1 692.5 ± 307.0	51.10 ± 16.48
<i>t</i>		11.110	10.700	29.400	5.932
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.000

2.2 不同心功能分级患者血清 KIM-1、IGF-1、NT-proBNP 水平及 LVEF 比较

结果见表 2。随着 NYHA 分级增加,老年慢性心力衰竭患者血清中 KIM-1、NT-proBNP 水平逐渐增加,血清 IGF-1 水平及 LVEF 逐渐降低 ($P < 0.05$);且不同心功能分级患者血清中 KIM-1、IGF-1、NT-proBNP 水平及 LVEF 比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 2 不同心功能分级患者血清 KIM-1、IGF-1、NT-proBNP 水平及 LVEF 比较

Tab. 2 Comparison of serum KIM-1, IGF-1, NT-proBNP levels and LVEF among patients with different grading of cardiac function ($\bar{x} \pm s$)

心功能分级	<i>n</i>	KIM-1/ (ng · L ⁻¹)	IGF-1/ (μg · L ⁻¹)	NT-proBNP/ (ng · L ⁻¹)	LVEF/%
NYHA Ⅱ级	44	1 367.52 ± 191.62	106.05 ± 19.17	903.56 ± 267.40	61.43 ± 15.50
NYHA Ⅲ级	28	1 443.20 ± 179.14 ^a	90.93 ± 20.32 ^a	1 798.21 ± 285.49 ^a	52.98 ± 13.49 ^a
NYHA Ⅳ级	20	1 674.48 ± 210.98 ^{ab}	78.54 ± 15.30 ^{ab}	2 764.58 ± 316.97 ^{ab}	45.32 ± 15.17 ^{ab}
<i>F</i>		17.630	15.920	306.800	8.611
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.000

注:与 NYHA Ⅱ级比较^a $P < 0.05$;与 NYHA Ⅲ级比较^b $P < 0.05$ 。

2.3 老年慢性心力衰竭患者血清中 KIM-1、IGF-1 水平与 NT-proBNP、LVEF 的相关性 Pearson 相关性分析结果显示,老年慢性心力衰竭患者血清中 KIM-1 水平与 NT-proBNP 呈正相关 ($r = 0.696, P < 0.05$),与 LVEF 呈负相关 ($r = -0.643, P < 0.05$);血清中 IGF-1 水平与 NT-proBNP 呈负相关 ($r = -0.755, P < 0.05$),与 LVEF 呈正相关 ($r = 0.698, P < 0.05$)。

2.4 MACE 组与非 MACE 组患者血清 KIM-1、IGF-1、NT-proBNP 水平及 LVEF 比较 结果见表 3。MACE 组患者血清中 KIM-1、NT-proBNP 水平显著高于非 MACE 组,血清 IGF-1 水平及 LVEF 显著低于非 MACE 组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 3 MACE 组与非 MACE 组血清 KIM-1、IGF-1、NT-proBNP 水平及 LVEF 比较

Tab. 3 Comparison of serum KIM-1, IGF-1, NT-proBNP levels and LVEF of patients between the MACE group and non-MACE group ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	KIM-1/ (ng · L ⁻¹)	IGF-1/ (μg · L ⁻¹)	NT-proBNP/ (ng · L ⁻¹)	LVEF/%
MACE 组	33	1 633.08 ± 186.56	82.62 ± 17.34	2 064.92 ± 295.68	46.60 ± 12.87
非 MACE 组	59	1 296.24 ± 161.52	104.06 ± 13.26	1 173.86 ± 329.14	55.76 ± 13.50
<i>t</i>		5.145	6.646	12.905	3.173
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.002

2.5 血清 KIM-1、IGF-1 对老年慢性心力衰竭患者 MACE 的预测价值 结果见表 4 和图 1。ROC 曲线结果显示,血清 KIM-1、IGF-1 预测老年慢性心力衰竭患者发生 MACE 的截断值分别为 $1\ 327.42\ \text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $125.31\ \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, AUC 分别为 0.878 (95% 置信区间: 0.790 ~ 0.965)、0.833 (95% 置信区间: 0.744 ~ 0.923), 灵敏度分别为 78.38%、81.08%, 特异度分别为 80.30%、84.85%。

表 4 血清 KIM-1、IGF-1 对老年慢性心力衰竭患者 MACE 的预测价值

Tab. 4 Predictive value of serum KIM-1 and IGF-1 for MACE elderly patients with chronic heart failure

指标	AUC(95% 置信区间)	标准误	P	截断值	灵敏度/%	特异度/%
KIM-1	0.878 (0.790 ~ 0.965)	0.045	0.000	$1\ 327.42\ \text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$	78.38	80.30
IGF-1	0.833 (0.744 ~ 0.923)	0.046	0.000	$125.31\ \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	81.08	84.85

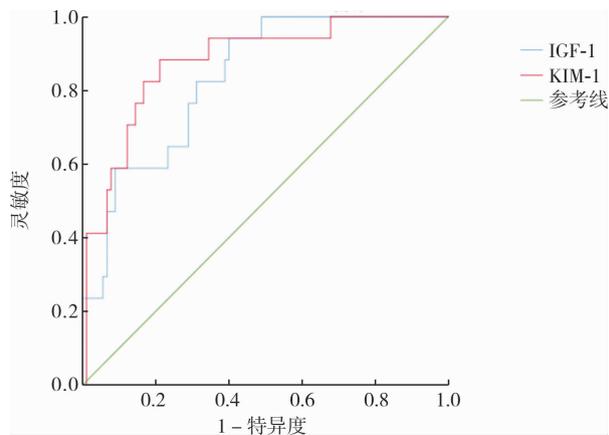


图 1 血清 KIM-1、IGF-1 水平预测老年慢性心力衰竭患者发生 MACE 的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of serum KIM-1 and IGF-1 levels in predicting MACE in elderly patients with chronic heart failure

3 讨论

慢性心力衰竭可造成心肌细胞不可逆性损伤,患者预后差,病死率高,有研究报道,其 4 a 病死率高达 40%,严重者可 1 a 病死率超过 50%^[9]。早期诊断慢性心力衰竭并评估疾病的严重性,对临床医师制定针对性的治疗方案以减少心室重构、延缓病情进展具有重要价值^[10]。随着现代分子生物学技术的快速发展,寻找血液标志物辅助临床诊断疾病、评估病情严重程度及预测患者预后成为临床研究热点。有研究报道,血液中同型半胱氨酸、胱抑素、炎症细胞因子水平等可作为临床辅助诊断慢性心力衰竭及预测近、远期 MACE 的重要标志物^[11-12]。

有学者指出,IGF-1 可促进血管平滑肌细胞增殖,抑制心肌细胞凋亡^[13]。IGF-1 能促进心肌收缩蛋白合成,改善收缩蛋白表型,诱导肌凝蛋白同工酶表达,并能介导心肌细胞的兴奋收缩耦联过程,发挥

正性肌力作用^[14-15]。KIM-1 是肾脏损伤标志分子,在正常肾脏组织中几乎无表达,但肾脏发生缺血损伤后,其血清水平会显著升高。有报道指出,持续的心力衰竭状态可导致肾脏灌注降低,引起肾脏缺血损伤^[16-17],故 KIM-1 的异常表达可能与心力衰竭的发生相关,或可通过检测患者 KIM-1 水平来评估心功能损伤程度,但关于其在老年慢性心力衰竭患者中的作用相关研究报道较少。

本研究结果显示,与对照组相比,病例组患者血清中 KIM-1 水平升高,IGF-1 水平下降,提示 KIM-1、IGF-1 可能与慢性心力衰竭的发病有关,原因可能为 IGF-1 可促进心肌细胞生长、发育,进而可增加心肌细胞数量,提高心肌收缩能力,其异常表达会促进心肌细胞凋亡,进而影响患者左心室重构过程^[18-19],但上述机制有待进一步证实。NT-proBNP 是评估慢性心力衰竭的重要标志物,其水平越高提示慢性心力衰竭病情越严重。LVEF 是心脏收缩期与舒张期的射血量比值,反映了心室收缩功能,LVEF 降低则说明存在心功能障碍,其水平越低心脏收缩功能越差。本研究结果显示,病例组患者血清中 NT-proBNP 水平显著高于对照组,LVEF 显著低于对照组,与张志敏等^[20]研究结果一致。NYHA 分级是评估心力衰竭患者心功能损伤的指标,诱发心力衰竭的症状活动程度越强,则 NYHA 分级越高,提示心功能越差。本研究结果显示,随着 NYHA 分级的增加,病例组患者血清中 KIM-1 水平逐渐升高,IGF-1 水平逐渐降低,该结果提示,KIM-1、IGF-1 可反映老年慢性心力衰竭患者心功能严重程度。进一步行 Pearson 相关性分析发现,老年慢性心力衰竭患者血清中 KIM-1 水平与 NT-proBNP 呈正相关,与 LVEF 呈负相关;血清中 IGF-1 水平与 NT-proBNP 呈负相关,与 LVEF 呈正相关;提示 KIM-1、IGF-1 可作为评估慢性心力衰竭患者心功能障碍的指标。慢性心力衰竭患者易发生不同程度 MACE,严重威胁患者预后。本研究对出院后的患者进行为期 6 个月的随访,其中有 33 例患者发生 MACE,发生率为 35.87%;与非 MACE 组比较,MACE 组患者血清中 KIM-1 水平显著升高,IGF-1 水平显著降低,说明血清 KIM-1、IGF-1 可能与患者短期内 MACE 的发生密切相关。ROC 曲线分析结果显示,KIM-1、IGF-1 对老年慢性心力衰竭患者发生 MACE 均具有较好的预测价值,能够帮助临床医师评估老年慢性心力衰竭患者发生 MACE 的风险。但本研究纳入的患者年龄偏大,而年龄越大发生 MACE 的风险可能越高,因此,建议扩大年龄范围进一步研究 KIM-1、IGF-1 对老年慢性心力衰竭患者发生 MACE 的预测

价值。

综上所述,血清中 KIM-1、IGF-1 的异常改变可能参与了老年慢性心力衰竭的发病过程, KIM-1、IGF-1 可用于该病的早期诊断及评估患者发生 MACE 的风险。

参考文献:

- [1] RIEGEL B, DICKSON V V, LEE C S, *et al.* A mixed methods study of symptom perception in patients with chronic heart failure [J]. *Heart Lung*, 2018, 47(2):107-114.
- [2] CROSS S H, KAMAL A H, TAYLOR D H, *et al.* Hospice use among patients with heart failure [J]. *Card Fail Rev*, 2019, 5(2):93-98.
- [3] 李祥东, 袁婷, 王俊, 等. 联合检测血清半乳糖凝集素-3、可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白在慢性心力衰竭患者中的应用价值 [J]. 临床心血管病杂志, 2018, 34(9):914-917.
LI X D, YUAN T, WANG J, *et al.* Value of combination of Galectin-3 and sST2 in patients with chronic heart failure [J]. *J Clin Cardiol*, 2018, 34(9):914-917.
- [4] VM M, AI S, AA A, *et al.* Circulating interleukin-18; association with IL-8, IL-10 and VEGF serum levels in patients with and without heart rhythm disorders [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 215:105-109.
- [5] TANG T T, WANG B, LI Z L, *et al.* Kim-1 targeted extracellular vesicles; a new therapeutic platform for RNAi to treat AKI [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2021, 32(10):2467-2483.
- [6] LIU J, LUO Z. Correlations of cardiac function with vascular endothelial function, renal function and KIM-1 in patients with dilated cardiomyopathy-induced heart failure [J]. *Minerva Med*, 2020, 113(6):1041-1043.
- [7] BREDY C, MINISTERI M, KEMPNY A, *et al.* New York Heart Association (NYHA) classification in adults with congenital heart disease: relation to objective measures of exercise and outcome [J]. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*, 2018, 4(1):51-58.
- [8] 王华, 梁延春. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018 [J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10):760-789.
WANG H, LIANG Y C. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of heart failure 2018 [J]. *Chin J Cardiol*, 2018, 46(10):760-789.
- [9] ARRIGO M, JESSUP M, MULLENS W, *et al.* Acute heart failure [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1):16.
- [10] SECORA A M, SHIN J I, QIAO Y, *et al.* Hyperkalemia and acute kidney injury with spironolactone use among patients with heart failure [J]. *Mayo Clin Proc*, 2020, 95(11):2408-2419.
- [11] 张桂芹. NT-proBNP 联合 Hcy 对老年慢性心力衰竭患者主要不良心脏事件的预测价值 [J]. 医学理论与实践, 2020, 33(5):805-806.
ZHANG G Q. Predictive value of NT-proBNP combined with Hcy for major adverse cardiac events in elderly patients with chronic heart failure [J]. *J Med Theory Pract*, 2020, 33(5):805-806.
- [12] 刘倩, 唐惠星, 崔雅璇, 等. Cys-c、SAA 及 CRP 水平与慢性心力衰竭并发肺部感染的关系 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(9):1507-1510.
LIU Q, TANG H X, CUI Y X, *et al.* The relationship between Cys-c, SAA and CRP levels and chronic heart failure complicated with pulmonary infection [J]. *J Mol Diagn Ther*, 2022, 14(9):1507-1510.
- [13] CHIRINOS J A, COHEN J B, ZHAO L, *et al.* Clinical and proteomic correlates of plasma ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2) in human heart failure [J]. *Hypertension*, 2020, 76(5):1526-1536.
- [14] 文芳梅, 单梓梅, 高爽. 老年慢性心力衰竭患者 NT-proBNP、hs-CRP、IL-10 水平与心功能相关性研究 [J]. 武警医学, 2016, 27(8):796-799.
WEN F M, SHAN Z M, GAO S. Correlations between plasma NT-proBNP, hs-CRP and serum IL-10 levels and heart function in elderly patients with chronic heart failure [J]. *Med J Chin PAP*, 2016, 27(8):796-799.
- [15] ZHAO X, LUO J, LI B, *et al.* The association between preoperative serum C-reactive protein and hepatocellular carcinoma recurrence in patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection: a retrospective study [J]. *PLoS One*, 2015, 10(1):e0116909.
- [16] TANASE D M, GOSAV E M, RADU S, *et al.* The predictive role of the biomarker kidney molecule-1 (KIM-1) in acute kidney injury (AKI) cisplatin-induced nephrotoxicity [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(20):5238.
- [17] 张秀敬, 杨欢欢, 谭化, 等. 老年慢性心力衰竭患者血清 GDF11 水平与心功能的相关性分析 [J]. 河北医药, 2020, 42(2):272-274, 278.
ZHANG X J, YANG H H, TAN H, *et al.* Correlation between serum GDF11 levels and cardiac function in elderly patients with chronic heart failure [J]. *Hebei Med J*, 2020, 42(2):272-274, 278.
- [18] 郭丽芬, 胡晓军, 晏凯利. 血清 GDF-15 水平与充血性心力衰竭患者心功能及左心室重构的关系研究 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2019, 11(9):1069-1072.
GUO L F, HU X J, YAN K L. Relationship between serum GDF-15 level and cardiac function and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure [J]. *Chin J Evid Based Cardiovasc Med*, 2019, 11(9):1069-1072.
- [19] MOLINER P, ENJUANES C, TAJES M, *et al.* Association between norepinephrine levels and abnormal iron status in patients with chronic heart failure: is iron deficiency more than a comorbidity [J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(4):e010887.
- [20] 张志敏, 王新广, 杜国峰. MR-proADM 对慢性心力衰竭的诊断及预后评估价值 [J]. 临床心血管病杂志, 2017, 33(5):435-438.
ZHANG Z M, WANG X G, DU G F. The value of MR-proADM in diagnosis and prognosis evaluation of chronic heart failure [J]. *J Clin Cardiol*, 2017, 33(5):435-438.

(本文编辑:孟月)