

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.02.022

血清 Cys-C、TbIL、MR-proADM、AGEs 与老年慢性心力衰竭患者心功能和心脏再同步化治疗应答的关系研究 *

骆双燕¹ 陈汉裕² 赵新元² 李碧妍¹ 张 瑾¹ 吴 辉^{2Δ}

(1 广州中医药大学第一附属医院医技科 广东 广州 510405; 2 广州中医药大学第一附属医院心血管科 广东 广州 510405)

摘要 目的:探讨血清胱抑素 C(Cys-C)、总胆红素(TbIL)、肾上腺髓质中段肽(MR-proADM)、晚期糖基化终末产物(AGEs)与老年慢性心力衰竭(CHF)患者心功能和心脏再同步化治疗(CRT)应答的关系。**方法:**选择 2020 年 3 月至 2022 年 1 月我院收治的 151 例接受 CRT 治疗的老年 CHF 患者为研究对象,随访 6 个月,统计治疗应答情况。CRT 治疗前检测血清 Cys-C、TbIL、MR-proADM、AGEs 水平,超声心动图检测心功能,分析血清 Cys-C、TbIL、MR-proADM、AGEs 与心功能的相关性以及老年 CHF 患者 CRT 治疗应答的关系。**结果:**151 例患者随访 1 例,余 150 例患者中无应答 48 例(无应答组),应答 102 例(应答组)。无应答组血清 Cys-C、TbIL、MR-proADM、AGEs 水平均高于应答组($P<0.05$),且与左心室射血分数(LVEF)呈负相关($P<0.05$),与左室舒张末期内径(LVEDD)和左室收缩末期内径(LVESD)呈正相关($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示缺血性心脏病、血清 Cys-C、TbIL、MR-proADM、AGEs 是老年 CHF 患者 CRT 治疗无应答的危险因素($P<0.05$),LVEF 是保护因素($P<0.05$)。**结论:**CRT 治疗无应答老年 CHF 患者血清 Cys-C、TbIL、MR-proADM、AGEs 水平升高,且与心功能下降有关。血清 Cys-C、TbIL、MR-proADM、AGEs 是 CRT 治疗无应答的危险因素,可为 CRT 治疗效果评估提供一定的参考。

关键词:慢性心力衰竭;老年;Cys-C;TbIL;MR-proADM;AGEs;心功能;心脏再同步化治疗

中图分类号:R541.61 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2023)02-318-06

Relationship Study between Serum Cys-C, TbIL, MR-proADM, AGEs and Cardiac Function and Response of Cardiac Resynchronization Therapy in Elderly Patients with Chronic Heart Failure*

LUO Shuang-yan¹, CHEN Han-yu², ZHAO Xin-yuan², LI Bi-yan¹, ZHANG Jin¹, WU Hu^{2Δ}

(1 Department of Medical Technology, The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong, 510405, China; 2 Department of Cardiovascular, The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong, 510405, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between serum cystatin C (Cys-C), total bilirubin (TbIL), mid-regional pro-atrial natriuretic peptide (MR-proADM), advanced glycosylated end products (AGEs) and cardiac function and response to cardiac resynchronization therapy (CRT) in elderly patients with chronic heart failure (CHF). **Methods:** From March 2020 to January 2022, 151 elderly patients with CHF who received CRT treatment in our hospital were selected as the study subjects. They were followed up for 6 months and the treatment response was statistically analyzed. Before CRT treatment, the levels of serum Cys-C, TbIL, MR-proADM and AGEs were detected, and cardiac function was detected by echocardiography. The correlation between serum Cys-C, TbIL, MR-proADM and AGEs and cardiac function and the response to CRT treatment in elderly patients with CHF were analyzed. **Results:** 1 cases of 151 patients was lost to follow-up, 48 cases of the remaining 150 patients did not respond (non response group), and 102 patients responded (response group). The levels of serum Cys-C, TbIL, MR-proADM and AGEs in the non response group were higher than those in the response group ($P<0.05$), and they were negatively correlated with left ventricular ejection fraction (LVEF) ($P<0.05$), and positively correlated with left ventricular end diastolic diameter (LVEDD) and left ventricular end systolic diameter (LVESD) ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that ischemic cardiomyopathy, serum Cys-C, TbIL, MR-proADM and AGEs were the risk factors of non response to CRT treatment in elderly patients with CHF ($P<0.05$), and LVEF was the protective factor ($P<0.05$). **Conclusion:** The levels of serum Cys-C, TbIL, MR-proADM and AGEs in elderly patients with CHF who did not respond to CRT treatment increased, which is related to the decline of cardiac function. Serum Cys-C, TbIL, MR-proADM and AGEs are the risk factors of non response to CRT treatment, which can provide a certain reference for the evaluation of CRT treatment effect.

* 基金项目:广东省自然科学基金项目(2017A030310128)

作者简介:骆双燕(1990-),女,本科,主治医师,从事心血管疾病诊治方向的研究,E-mail: luoshuangy1990@163.com

Δ 通讯作者:吴辉(1972-),男,博士,主任医师,从事心血管疾病诊治方向的研究,E-mail: ghx7617@163.com

(收稿日期:2022-05-23 接受日期:2022-06-18)

Key words: Chronic heart failure; Elderly; Cys-C; TBIl; MR-proADM; AGEs; Cardiac function; Cardiac resynchronization therapy

Chinese Library Classification(CLC): R541.61 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)02-318-06

前言

慢性心力衰竭(CHF)是老年人住院和死亡的主要原因^[1],尽管近年来随着血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂、选择性钠-葡萄糖协同转运蛋白抑制剂等新型抗心力衰竭药物出现,CHF患者的治疗取得了较大进展,但对于晚期CHF患者治疗效果仍十分有限^[2]。心脏再同步化治疗(CRT)是晚期CHF患者的常用治疗方案,通过重新同步心肌收缩来改善心肌功能,提高心脏排血效率,从而逆转左心室重构^[3],但是并非所有晚期CHF患者均可对CRT治疗产生应答,一定程度降低了治疗效果^[4,5]。因此,探讨影响CRT治疗应答的因素和寻找评估CRT治疗效果的血清标志物有助于预防CRT治疗无应答的发生,提高总体治疗效果。胱抑素C(Cys-C)是半胱氨酸蛋白酶抑制剂,可通过影响脂质过氧化、凝血功能、平滑肌细胞功能和内皮细胞功能损伤心血管系统,与CHF心功能下降有关^[6]。总胆红素(TBIl)是评估肝功能障碍的指标,现有研究显示CHF患者血清TBIl水平显著升高,且与心脏射血功能下降有关^[7]。肾上腺髓质中段肽(MR-proADM)是一种肽激素,具有扩血管和降压作用,心力衰竭患者血浆MR-proADM浓度明显增加,且与90d死亡率增加有关^[8]。晚期糖基化终末产物(AGEs)可损害肾脏,加重水钠潴留,导致心力衰竭,检测血清AGEs水平可预测糖尿病患者心力衰竭的发生^[9]。本研究拟检测老年CHF患者血清Cys-C、TBIl、MR-proADM、AGE水平,分析其与心功能以及CRT治疗应答的关系,以期临床CRT疗效评估提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择2020年3月至2022年1月我院收治的151例接受CRT治疗的老年CHF患者,男87例,女64例,年龄62~77岁,平均 (68.05 ± 7.39) 岁,CHF病程3.1~7.7年,平均 (5.23 ± 1.38) 年,美国纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级:III级99例,IV级52例;缺血性心肌病70例,非缺血性心肌病81例。纳入标准:①符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》诊断标准^[10];②缺血性或非缺血性心肌病;③充分抗心力衰竭药物治疗后,心力衰竭心功能分级仍在III级或不必卧床的IV级;④窦性心律;⑤QRS波群时限 ≥ 120 ms,左心室射血分数(LVEF) $\leq 35\%$;⑥签署同意书。排除标准:①心脏瓣膜病、机械性梗阻和未心律失常诱发的心肌病;②心室不同步患者;③自主心率 < 40 次/min、完全性房室传导阻滞;④精神疾病或过敏体质。本研究已经获得我院伦理会批准。

1.2 CRT治疗

按照《心脏再同步治疗慢性心力衰竭的建议(2009年修订版)》^[11]治疗原则和流程,CRT起搏器植入,经静脉送入左室电极导线至冠状静脉左室分支,若放置困难可置入其它分支,右心耳植入右心房导线,右心室导线植入右心室心尖,给予10V和0.4ms持续电流,确保膈神经刺激不起作用,连接所有导线至CRT装置,缝合于皮下,关闭切口。

1.3 血清Cys-C、TBIl、MR-proADM、AGEs检测

术前采集静脉血3mL,离心(3000rpm,半径10cm,时间5min)分离血清后-80℃保存待检。采用免疫比浊法检测血清Cys-C水平,迈瑞BS800型全自动生化分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司)检测TBIl水平,Cys-C、TBIl试剂盒购自瑞士罗氏公司。酶联免疫吸附试验检测血清MR-proADM、AGEs水平,仪器为Varioskan LUX多功能酶标仪(美国赛默飞世尔科技公司),MR-proADM试剂盒购自上海瑞番生物科技有限公司,AGEs试剂盒购自上海科艾博生物科技有限公司。

1.4 超声心动图检测

术前进行超声心动图检查,仪器为VIVID I心脏超声诊断仪(美国GE公司),三维矩阵探头(频率1.5~3.5MHz),心尖四腔采集3个心动周期图像,双Simpson法测量左心室射血分数(LVEF)、胸骨长轴切面测定左室舒张末期内径(LVEDD)和左室收缩末期内径(LVESD)。

1.5 资料收集

收集患者年龄、性别、NYHA分级、CHF病程、病因(缺血性心脏病、非缺血性心脏病)、基础病(包括高血压、2型糖尿病、高脂血症)、吸烟史、饮酒史、心脏手术病史(包括冠脉搭桥手术、瓣膜置换手术、冠脉介入手术)、QRS波群时限、超声心动图指标(LVEF、LVEDD、LVESD)、实验室指标[尿素氮、血肌酐、N末端B型利钠肽原(NT-proBNP)]、用药情况(包括 β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂、利尿剂、醛固酮拮抗剂、抗血小板药物等)、CRT装置(包括CRT-D、CRT-P)等。

1.6 随访和CRT治疗应答评估

CRT治疗后随访6个月,定期电话随访和门诊复查。根据超声心动图调整A-V和V-V间期,确保心房和心室收缩同步化。统计随访期间CRT治疗应答情况。CRT应答定义为LVEF增加 $> 5\%$,排除心血管死亡或因心力衰竭恶化再次住院等不良心脏事件^[12]。

1.7 统计学分析

采用SPSS 25.00软件录入和分析数据,Kolmogorov-Smirnov法检验计量资料符合正态分布以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用独立样本t检验。计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验。Pearson分析Cys-C、TBIl、MR-proADM、AGEs与心脏超声指标之间相关性,多因素Logistic回归分析影响CHF患者CRT治疗应答的因素。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 不同CRT治疗应答患者血清Cys-C、TBIl、MR-proADM、AGEs水平比较

151例患者随访期间失访1例,余150例患者中无应答48例,无应答发生率32.00%,应答102例。根据CRT治疗应答情况将患者分为应答组(102例)和无应答组(48例),无应答组血清Cys-C、TBIl、MR-proADM、AGEs水平均高于应答组($P < 0.05$),见表1。

表 1 不同 CRT 应答组血清 Cys-C、TbIL、MR-proADM、AGEs 水平差异($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Differences in the levels of serum Cys-C, TbIL, MR-proADM and AGEs in different CRT response groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Cys-C(mg/L)	TbIL(μ mol/L)	MR-proADM (pmol/L)	AGEs(μ g/mL)
Response group	102	1.15 $\pm$ 0.21	20.05 $\pm$ 3.49	152.03 $\pm$ 16.09	1.51 $\pm$ 0.49
Non response group	48	1.62 $\pm$ 0.52	26.35 $\pm$ 5.91	236.09 $\pm$ 31.74	2.56 $\pm$ 0.71
t		-7.885	-8.171	-21.551	-10.540
P		0.000	0.000	0.000	0.000

2.2 不同 CRT 治疗应答组心脏超声指标比较

高于应答组($P<0.05$),见表 2。

无应答组 LVEF 低于应答组 ($P<0.05$),LVEDD、LVESD

表 2 不同 CRT 治疗应答组心脏超声指标差异($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Differences of echocardiographic parameters in different CRT response groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	LVEF(%)	LVEDD(mm)	LVESD(mm)
Response group	102	31.41 $\pm$ 3.42	65.05 $\pm$ 6.49	48.65 $\pm$ 3.92
Non response group	48	26.25 $\pm$ 4.29	69.35 $\pm$ 8.09	52.65 $\pm$ 5.09
t		7.982	-3.491	-5.283
P		0.000	0.000	0.000

2.3 Cys-C、TbIL、MR-proADM、AGEs 与心脏超声指标的相关性分析

血清 Cys-C、TbIL、MR-proADM、AGEs 与 LVEF 呈负相关($P<0.05$),与 LVEDD、LVESD 呈正相关($P<0.05$),见表 3。

表 3 Cys-C、TbIL、MR-proADM、AGEs 与心脏超声指标的相关系数(r, P)

Table 3 Correlation coefficients between Cys-C, TbIL, MR-proADM, AGEs and cardiac ultrasound indexes(r, P)

Indexes	LVEF		LVEDD		LVESD	
	r	P	r	P	r	P
Cys-C	-0.532	0.000	0.463	0.000	0.487	0.000
TbIL	-0.602	0.000	0.503	0.000	0.493	0.000
MR-proADM	-0.498	0.000	0.491	0.000	0.538	0.000
Duration of synovitis	-0.571	0.000	0.517	0.000	0.465	0.000

2.4 影响老年 CHF 患者 CRT 治疗应答的单因素分析

史、饮酒史、基础病、心脏手术病史、CHF 病程、QRS 波群时限、

无应答组 NYHA 分级为 IV 级、缺血性心脏病比例、心肌酐、NT-proBNP 水平高于应答组($P<0.05$),年龄、性别、吸烟

CRT 装置、用药情况、尿素氮比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

表 4 影响老年 CHF 患者 CRT 治疗应答的单因素分析结果

Table 4 Univariate analysis results affecting the response to CRT in elderly patients with CHF

Factors	Non response group(n=48)	Response group(n=102)	t/ χ^2	P
Age(years)	68.46 $\pm$ 7.49	67.91 $\pm$ 7.52	0.418	0.676
Gender[n(%)]				
Male	28(58.33)	58(56.86)	0.029	0.865
Female	20(41.67)	44(43.14)		
Smoking history[n(%)]	27(56.25)	53(51.96)	0.241	0.623
Drinking history[n(%)]	23(47.92)	49(48.04)	0.000	0.989
Basic disease[n(%)]				
Hypertension	32(66.67)	65(63.73)	0.124	0.725

Type 2 diabetes	30(62.50)	65(63.73)	0.021	0.884
Hyperlipidemia	27(56.25)	57(55.88)	0.002	0.966
History of cardiac surgery[n (%)]				
Coronary artery bypass surgery	6(12.50)	17(16.67)	0.437	0.509
Valve replacement	9(18.75)	13(12.75)	0.940	0.332
Coronary intervention	12(25.00)	23(22.55)	0.110	0.741
NYHA grade[n(%)]				
Grade III	17(35.42)	81(79.41)	27.894	0.000
Grade IV	31(64.28)	21(20.59)		
Course of CHF(years)	5.26± 0.35	5.21± 0.27	0.959	0.339
Cause of disease [n(%)]				
Ischemic heart disease	32(66.67)	38(37.25)	11.345	0.000
Non ischemic heart disease	16(33.33)	64(62.75)		
QRS complex time limit (ms)	179.35± 23.65	178.09± 22.58	0.314	0.754
CRT device[n(%)]				
CRT-D	36(75.00)	73(71.57)	0.194	0.660
CRT-P	12(25.00)	29(28.43)		
Medication[n(%)]				
β receptor blocker	35(72.92)	79(77.45)	0.368	0.544
Angiotensin converting enzyme inhibitor	28(58.33)	61(59.80)	0.029	0.864
Diuretic	39(81.25)	83(81.37)	0.001	0.986
Aldosterone antagonist	21(43.75)	48(47.06)	0.144	0.704
Antiplatelet drugs	23(47.92)	51(50.00)	0.057	0.812
Urea nitrogen(mmol/L)	6.23± 2.01	5.97± 1.68	0.823	0.408
Serum creatinine(μmol/L)	152.35± 23.69	132.05± 20.07	5.448	0.000
NT-proBNP(ng/L)	205.23± 36.72	169.82± 25.27	6.883	0.000

2.5 影响老年 CHF 患者 CRT 治疗应答的 Logistic 回归分析

以 Cys-C、TbIL、MR-proADM、AGEs、LVEF、LVEDD、LVESD、NYHA 分级、NT-proBNP、缺血性心脏病、血肌酐为自变量，CRT 治疗是否应答为因变量(赋值:0= 是,1= 否),向后逐步法

排除无关变量,最终缺血性心脏病、Cys-C、TbIL、MR-proADM、AGEs 是老年 CHF 患者 CRT 治疗无应答的危险因素 ($P < 0.05$),LVEF 是其保护因素 ($P < 0.05$),见表 5。

表 5 影响老年 CHF 患者 CRT 治疗应答的 Logistic 回归方程

Table 5 Logistic regression equation affecting CRT treatment response in elderly patients with CHF

Variable	β	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	P
Constant term	6.032	2.169	7.734	-	0.004
Ischemic heart disease	0.952	0.231	16.984	2.591(1.647~4.075)	0.000
LVEF	-0.682	0.147	21.525	0.506(0.379~0.674)	0.000
Cys-C	0.568	0.159	12.762	1.765(1.292~2.410)	0.000
TbIL	0.602	0.163	13.640	1.826(1.326~2.513)	0.000
MR-proADM	0.709	0.185	14.688	2.032(1.414~2.920)	0.000
AGEs	0.432	0.149	8.406	1.540(1.150~2.063)	0.003

3 讨论

CHF 是各种心血管疾病的终末阶段, 常见于老年人, 患者远期预后差, 病死率高^[1]。CRT 是治疗伴 LVEF 降低、QRS 持续时间延长和 QRS 形态异常的老年症状性 CHF 的方法, 尽管在过去的二十年中 CRT 治疗技术取得一定的进步, 但是对 CRT 治疗的应答率依然不高, 因此有必要探讨 CRT 治疗应答的生物学标志物^[13,14]。Cys-C 是一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂, 主要通过调节细胞蛋白水解保护细胞不被蛋白酶水解, Cys-C 在体内有核细胞中以相对恒定的速率合成并分泌到血液中, 完全被肾小球过滤并被近端小管吸收, 因此外周血中 Cys C 浓度由肾小球滤过率决定, 不受年龄、炎症反应等生理病理因素的影响, 被认为是评估肾小球及肾小管病变的敏感指标^[15]。Cys C 与心血管疾病也有着密切的关系, 研究显示 Cys C 水平升高与 CHF 患者全因死亡和再住院的风险增加有关^[16], Cys C 预测急性心力衰竭患者不良预后的价值高于 NT-proBNP^[17]。本研究显示 Cys-C 升高是老年 CHF 患者 CRT 治疗无应答的危险因素之一, Cys-C 与 LVEF 呈负相关, 与 LVEDD 呈正相关, 说明 Cys-C 水平升高可能促使 CHF 患者心脏重构, 导致 CRT 治疗无应答。分析原因为肾功能受损与心血管疾病发病和死亡独立相关, Cys-C 水平升高不仅提示肾功能障碍, 还反映了心功能损害程度^[18], 因此 Cys-C 水平越高对 CRT 治疗反应性越差。

生理范围内 TBiL 是一种强生理抗氧化剂和抗炎剂, 可通过重塑过氧化物酶体增殖物激活受体 α 辅助调节和重塑白色脂肪组织, 以改善代谢, 降低血浆胆固醇, 抑制脂肪堆积减轻体重, TBiL 还可通过抑制脂质过氧化延缓动脉粥样硬化进程, 但 TBiL 水平病理性升高则发挥细胞毒性作用, 影响线粒体膜的通透性, 破坏线粒体功能, 促使细胞凋亡^[19]。研究显示急性缺血性脑卒中患者血清 TBiL 水平显著升高, 高 TBiL 与急性缺血性脑卒中患者神经预后不良有关^[20], 血清 TBiL 水平增高是急性心力衰竭患者发病 180 d 心源性死亡的独立危险因素^[21]。本研究显示血清 TBiL 水平升高与老年 CHF 患者心功能降低以及 CRT 治疗无应答也存在密切关系, 分析原因为 CHF 患者由于心输出量减少, 导致低灌注和压力超负荷, 引起肝脏充血性损伤和肝功能障碍, 继而导致 TBiL 水平升高, TBiL 水平越高提示肝脏和心功能损伤越重^[22], 发生 CRT 无应答的风险越大。

MR-proADM 是 ADM 合成过程中释放到体循环中的非活性稳定蛋白片段, 检测血清 MR-proADM 水平可反映 ADM 状态^[23]。MR-proADM 已被证实心肌梗死患者预后中具有较大潜力, 入院血清 MR-proADM 水平升高与心肌梗死患者死亡和心力衰竭相关^[24], MR-proADM 在急性失代偿性心力衰竭诊断中准确率高于 NT-proBNP 和高敏心肌肌钙蛋白 T^[25]。本研究结果显示 MR-proADM 水平升高与老年 CHF 患者心功能低下以及 CRT 治疗无应答有关, 分析原因为血清 MR-proADM 水平在充盈压力升高所致液体超负荷患者中升高, 随着心房充盈压的增加而不断释放, 经 CRT 治疗后心房充盈压力和剪切应力降低, 液体负荷减少, MR-proANP 释放逐渐减少^[26], 因此 MR-proADM 可反映 CHF 患者对临床治疗的反应性, 可能对临床 CRT 疗效评估具有一定参考价值。

AGEs 是在蛋白质和糖残基之间非酶促反应过程中形成的

分子, 随着年龄的增长在人体内不断蓄积, 在合并糖尿病情况下蓄积加速, AGEs 积累不仅限于糖尿病, 还与肾功能衰竭、心功能不全有关^[27]。研究显示 AGEs 可引起年龄相关的心肌纤维化, 促使心脏重塑^[28], 而敲除 RAGE 后可降低自噬相关蛋白 (LC3BII/I 和 Beclin 1) 的表达, 抑制内皮-间质转化, 减轻心脏纤维化^[29]。本研究发现老年 CHF 经 CRT 治疗无应答患者血清 AGEs 水平显著升高, 且与心功能低下有关, 分析原因为 AGEs 积聚可能通过激活 Raf/MEK/ERK 自噬相关信号通路^[30], 促使内皮细胞间质转化, 引起心脏成纤维细胞分化为肌成纤维细胞, 加速心脏纤维化进程和心功能下降, 继而引起对 CRT 治疗无应答^[31,32]。本研究回归分析结果显示缺血性心肌病、LVEF 与老年 CHF 患者 CRT 治疗应答也存在一定关系, 说明心功能差、缺血性心肌病在一定程度上也影响 CRT 治疗疗效, 与高文霞等^[33]报道结果一致。

综上所述, 老年 CHF 患者血清 Cys-C、TBiL、MR-proADM、AGE 水平升高与心功能降低有关, 是 CRT 治疗无应答的危险因素, 在老年 CRT 治疗疗效评估中可能具有一定的参考价值。

参考文献(References)

- [1] Edelmann F, Knosalla C, Mörike K, et al. Chronic Heart Failure[J]. Dtsch Arztebl Int, 2018, 115(8): 124-130
- [2] Banerjee D, Rosano G, Herzog CA. Management of Heart Failure Patient with CKD[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2021, 16(7): 1131-1139
- [3] Katbeh A, Van Camp G, Barbato E, et al. Cardiac Resynchronization Therapy Optimization: A Comprehensive Approach [J]. Cardiology, 2019, 142(2): 116-128
- [4] 沈下贤, 郭俊, 沈健, 等. 慢性心力衰竭患者心脏再同步化治疗的疗效及其影响因素分析 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(18): 3460-3463
- [5] Zhu H, Zou T, Zhong Y, et al. Prevention of non-response to cardiac resynchronization therapy: points to remember [J]. Heart Fail Rev, 2020, 25(2): 269-275
- [6] Yao Z, Li G, Li G. Correlation between serum urea nitrogen, cystatin C, homocysteine, and chronic heart failure[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(4): 3254-3261
- [7] 杨伟, 陈章荣, 吴新华, 等. 西南地区慢性心力衰竭患者血清总胆红素的变化[J]. 临床心血管病杂志, 2019, 35(4): 374-377
- [8] Peacock WF. Novel biomarkers in acute heart failure: MR-pro-adrenomedullin [J]. Clin Chem Lab Med, 2014, 52(10): 1433-1435
- [9] Sun X, Gan H, Xia Y. Changes of serum advanced glycation end products (AGEs), matrix metalloprotein-2 (MMP-2), and urinary microalbuminuria (mALB) in diabetic nephropathy and their predictive value for heart failure [J]. Transl Androl Urol, 2021, 10(3): 1279-1285
- [10] 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 (中英文), 2018, 2(4): 196-225
- [11] 张澍, 黄德嘉, 王伟, 等. 心脏再同步治疗慢性心力衰竭的建议 (2009 年修订版)[J]. 中华心律失常学杂志, 2010, 14(1): 46-58
- [12] Kim M, Kim TH. Finding cardiac resynchronization therapy

- responders: postprocedural QRS-T morphologies matter [J]. Korean Circ J, 2020, 50(12): 1074-1076
- [13] Strik M, Ploux S, Jankelson L, et al. Non-invasive cardiac mapping for non-response in cardiac resynchronization therapy [J]. Ann Med, 2019, 51(2): 109-117
- [14] Heggermont W, Auricchio A, Vanderheyden M. Biomarkers to predict the response to cardiac resynchronization therapy [J]. Europace, 2019, 21(11): 1609-1620
- [15] Lei L, Li LP, Zeng Z, et al. Value of urinary KIM-1 and NGAL combined with serum Cys C for predicting acute kidney injury secondary to decompensated cirrhosis[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 7962
- [16] Chen S, Tang Y, Zhou X. Cystatin C for predicting all-cause mortality and rehospitalization in patients with heart failure: a meta-analysis[J]. Biosci Rep, 2019, 39(2): BSR20181761
- [17] Kim TH, Kim H, Kim IC. The potential of cystatin-C to evaluate the prognosis of acute heart failure: A comparative study [J]. Acute Card Care, 2015, 17(4): 72-76
- [18] Ruan ZB, Zhu L, Yin YG, et al. Cystatin C, N-terminal probrain natriuretic peptides and outcomes in acute heart failure with acute kidney injury in a 12-month follow-up: Insights into the cardiorenal syndrome[J]. J Res Med Sci, 2014, 19(5): 404-409
- [19] 蒋薇, 闵祖良, 刘杰杰, 等. 老年冠状动脉粥样硬化性心脏病患者 TBIL、HCY、Hs-CRP、UA 水平与冠状动脉不稳定性斑块形成风险的关系[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2022, 17(3): 304-308
- [20] Ouyang Q, Wang A, Tian X, et al. Serum bilirubin levels are associated with poor functional outcomes in patients with acute ischemic stroke or transient ischemic attack[J]. BMC Neurol, 2021, 21(1): 373
- [21] Shiomura R, Kobayashi N, Shirakabe A, et al. Systolic blood pressure and cardiac mortality related to serum total bilirubin levels at admission in patients with acute heart failure[J]. Heart Vessels, 2021, 36(1): 69-75
- [22] 赵一帆. CHF 患者肝功能损害水平与 CHF 严重程度的相关性[J]. 现代医用影像学, 2020, 29(8): 1566-1568
- [23] Fraty M, Velho G, Gand E, et al. Prognostic value of plasma MR-proADM vs NT-proBNP for heart failure in people with type 2 diabetes: the SURDIAGENE prospective study [J]. Diabetologia, 2018, 61(12): 2643-2653
- [24] Falkentoft AC, Rørth R, Iversen K, et al. MR-proADM as a Prognostic Marker in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction-DANAMI-3 (a Danish Study of Optimal Acute Treatment of Patients With STEMI) Substudy [J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7(11): e008123
- [25] Kuan WS, Ibrahim I, Chan SP, et al. Mid-regional pro-adrenomedullin outperforms N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for the diagnosis of acute heart failure in the presence of atrial fibrillation[J]. Eur J Heart Fail, 2020, 22(4): 692-700
- [26] Boyer B, Hart KW, Sperling MI, et al. Biomarker changes during acute heart failure treatment[J]. Congest Heart Fail, 2012, 18(2): 91-97
- [27] Ramasamy R, Schmidt AM. Receptor for advanced glycation end products (RAGE) and implications for the pathophysiology of heart failure[J]. Curr Heart Fail Rep, 2012, 9(2): 107-116
- [28] Scavell F, Zeni F, Milano G, et al. Soluble Receptor for Advanced Glycation End-products regulates age-associated Cardiac Fibrosis[J]. Int J Biol Sci, 2021, 17(10): 2399-2416
- [29] Zhang L, He J, Wang J, et al. Knockout RAGE alleviates cardiac fibrosis through repressing endothelial-to-mesenchymal transition (EndMT) mediated by autophagy[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(5): 470
- [30] Meng HZ, Zhang WL, Liu F, et al. Advanced Glycation End Products Affect Osteoblast Proliferation and Function by Modulating Autophagy Via the Receptor of Advanced Glycation End Products/Raf Protein/Mitogen-activated Protein Kinase/Extracellular Signal-regulated Kinase Kinase/Extracellular Signal-regulated Kinase (RAGE/ Raf/MEK/ERK) Pathway [J]. J Biol Chem, 2015, 290(47): 28189-28199
- [31] 王丽娟, 汤益民, 王亚利, 等. 血清晚期糖基化终末产物与心脏再同步治疗患者的预后相关性研究[J]. 心脑血管病防治, 2020, 20(4): 425-428
- [32] 陈其谋. 晚期糖基化终末产物与心血管疾病关系的研究进展[J]. 山东医药, 2018, 58(33): 94-96
- [33] 高文霞, 纳丽莎, 叶晶晶, 等. 慢性心力衰竭患者心脏再同步化治疗无应答危险因素分析[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2013, 27(2): 115-117