

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.17.011

血清 NT-proBNP、HE4、 β 2-MG、sST2 与扩张型心肌病患者心室重构的关系及对出院后短期预后的预测价值*

白 杨¹ 姜伟鹏² 夏成蕴¹ 刘玉建¹ 邓小艳¹

(1 华中科技大学同济医学院附属同济医院心血管内科 湖北 武汉 430030;

2 深圳大学附属华南医院心血管内科 广东 深圳 518111)

摘要 目的:探讨血清 N 端脑钠肽前体(NT-proBNP)、人附睾蛋白 4(HE4)、 β 2 微球蛋白(β 2-MG)、可溶性 ST2(sST2)与扩张型心肌病(DCM)患者心室重构的关系及对出院后短期预后的预测价值。**方法:**选取 2019 年 3 月~2020 年 12 月华中科技大学同济医学院附属同济医院收治的 DCM 患者 74 例,记作 DCM 组。另取同期健康体检者 80 例作为对照组。检测并比较两组血清 NT-proBNP、HE4、 β 2-MG、sST2 水平以及心室重构相关指标水平。以 Pearson 相关性分析血清 NT-proBNP、HE4、 β 2-MG、sST2 水平和各项心室重构参数的相关性。此外,将所有 DCM 组患者按照出院后是否发生因心力衰竭再住院和心血管死亡事件分作预后不良组 33 例以及预后良好组 41 例。比较两组各项基线资料以及血清 NT-proBNP、HE4、 β 2-MG、sST2 水平。多因素 Logistic 回归分析 DCM 患者出院后短期预后的危险因素。通过受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 NT-proBNP、HE4、 β 2-MG、sST2 预测 DCM 患者出院后短期预后的效能。**结果:**DCM 组血清 NT-proBNP、HE4、 β 2-MG、sST2 水平均高于对照组($P<0.05$)。DCM 组左心室质量指数(LVMI)、左心室舒张末期容积(LVEDV)、左心室收缩末期容积(LVESV)水平均高于对照组,而左心室射血分数(LVEF)水平低于对照组($P<0.05$)。经 Pearson 相关性分析可得:血清 NT-proBNP、HE4、 β 2-MG、sST2 水平与 LVMI、LVEDV、LVESV 均呈正相关关系,而和 LVEF 均呈负相关关系($P<0.05$)。预后不良组年龄以及血清 NT-proBNP、HE4、 β 2-MG、sST2 水平均高于预后良好组($P<0.05$)。经多因素 Logistic 回归分析发现,年龄以及血清 NT-proBNP、HE4、 β 2-MG、sST2 水平均是 DCM 患者出院后短期预后的危险因素($P<0.05$)。经 ROC 曲线分析可得:血清 NT-proBNP、HE4、 β 2-MG、sST2 联合检测预测 DCM 患者出院后短期预后的曲线下面积、灵敏度以及特异度均高于上述四项指标单独检测。**结论:**血清 NT-proBNP、HE4、 β 2-MG、sST2 与 DCM 患者心室重构密切相关,且在预测患者出院后短期预后方面价值较高。

关键词:扩张型心肌病;心室重构;NT-proBNP;HE4; β 2-MG;sST2;预后

中图分类号:R542.2 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2022)17-3259-05

Relationship between Serum NT-proBNP, HE4, β 2-MG, sST2 and Ventricular Remodeling in Patients with Dilated Cardiomyopathy and the Predictive Value of Short-Term Prognosis after Discharge*

BAI Yang¹, JIANG Wei-peng², XIA Cheng-yun¹, LIU Yu-jian¹, DENG Xiao-yan¹

(1 Department of Internal Medicine-Cardiovascular, Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College of HUST, Wuhan, Hubei, 430030, China; 2 Department of Internal Medicine-Cardiovascular, South China Hospital Affiliated to Shenzhen University, Shenzhen, Guangdong, 518111, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between serum N-terminal brain natriuretic peptide precursor (NT-proBNP), human epididymal protein 4 (HE4), β 2 microglobulin (β 2-MG), soluble ST2 (sST2) and ventricular remodeling in patients with dilated cardiomyopathy (DCM) and the predictive value of short-term prognosis after discharge. **Methods:** 74 patients with DCM who were admitted to Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College of HUST from March 2019 to December 2020 were selected, and were recorded as DCM group. Another 80 healthy subjects in the same period were taken as the control group. The levels of serum NT-proBNP, HE4, β 2-MG and sST2 and related indexes of ventricular remodeling were detected and compared between the two groups. Pearson correlation was used to analyze the correlation between serum NT-proBNP, HE4, β 2-MG, sST2 levels and various ventricular remodeling parameters. In addition, all patients with DCM were divided into the poor prognosis group with 33 cases and the good prognosis group with 41 cases according to whether rehospitalization for heart failure and cardiovascular death events had occurred after discharge. The baseline data and the levels of serum NT-proBNP, HE4, β 2-MG and sST2 were compared between the two groups. Multivariate Logistic regression was used to analyze the risk factors for short-term prognosis in patients with DCM after discharge. The efficacy of serum NT-proBNP, HE4, β 2-MG and sST2 in predicting short-term prognosis of patients with DCM after discharge was

* 基金项目:湖北省自然科学基金项目(2017CFB464)

作者简介:白杨(1984-),男,硕士,主治医师,从事心血管疾病方向的研究,E-mail: baiyang2303@163.com

(收稿日期:2022-02-26 接受日期:2022-03-22)

analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** The levels of serum NT-proBNP, HE4, β 2-MG and sST2 in DCM group were higher than those in control group ($P<0.05$). The levels of left ventricular mass index (LVMI), left ventricular end-diastolic volume (LVEDV) and left ventricular end-systolic volume (LVESV) in DCM group were higher than those in control group, while the level of left ventricular ejection fraction (LVEF) was lower than that in control group ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that the levels of serum NT-proBNP, HE4, β 2-MG and sST2 were positively correlated with LVMI, LVEDV and LVESV, while negatively correlated with LVEF ($P<0.05$). The age and the levels of serum NT-proBNP, HE4, β 2-MG and sST2 in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that age and the levels of serum NT-proBNP, HE4, β 2-MG and sST2 were risk factors for short-term prognosis in patients with DCM after discharge ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the area under curve, sensitivity and specificity of combined detection of serum NT-proBNP, HE4, β 2-MG and sST2 in predicting short-term prognosis of patients with DCM after discharge were higher than those of the above four indicators alone. **Conclusions:** Serum NT-proBNP, HE4, β 2-MG and sST2 are closely related to ventricular remodeling in patients with DCM, and have high value in predicting short-term prognosis after discharge.

Key words: Dilated cardiomyopathy; Ventricular remodeling; NT-proBNP; HE4; β 2-MG; sST2; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R542.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)17-3259-05

前言

扩张型心肌病(DCM)主要是指一组以心室腔异常增大以及心室泵血功能降低为特征的原发性心肌组织病变,严重威胁患者身心健康安全^[1-3]。其中心室重构是 DCM 病程中引发心力衰竭的重要病理机制,心肌间质内胶原成分异常水平以及沉积会引起心肌的纤维化以及泵血功能渐进性衰竭^[4-6]。因此,对 DCM 患者进行早期有效的诊断显得尤为重要,可为临床治疗和预后评估提供参考。N 端脑钠肽前体(NT-proBNP)属于 BNP 前体裂解过程中所生成的片段,其有效反映 BNP 生成量,继而间接反映心室扩张以及心室肌细胞分泌情况,是临床上广泛用以评估心肌损伤的可靠生物学指标之一^[7,8]。人附睾蛋白 4 (HE4)是近年来所发现的一种新型心力衰竭生物标志物,可能介导了心肌纤维化过程^[9,10]。 β 2 微球蛋白(β 2-MG)属于肾功能内源性标志物之一,亦是心衰患者预后的危险因素,和患者左心室质量以及心室肥厚有关^[11,12]。已有研究报道证实^[13,14],可溶性 ST2(sST2)在房颤患者的左心房增大过程中发挥着关键性作用。然而,尚未见关于综合上述四项血清学指标的报道。鉴于此,本文通过研究上述四项血清学指标与 DCM 患者心室重构的关系及对出院后短期预后的预测价值,以期对 DCM 的诊断以及预后评估提供一定参考依据,现作报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 3 月~2020 年 12 月华中科技大学同济医学院附属同济医院收治的 DCM 患者 74 例,记作 DCM 组。男性 46 例,女性 28 例;年龄 34~79 岁,平均(55.42 ± 7.34)岁;合并基础疾病:高血压 32 例,冠心病 12 例,心房颤动 22 例,糖尿病 24 例;美国纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级:II 级 18 例,III 级 25 例,IV 级 31 例。纳入标准:(1)所有入组人员均和中华医学会心血管病学分会《心脏病诊断与治疗建议》^[15]中所制定的相关诊断标准相符;(2)年龄 >18 岁;(3)临床病历资料完整。华中科技大学同济医学院附属同济医院伦理委员会已批准本研究,所有患者均知情且签署同意书。排除标准:(1)肝、肾等

脏器发生严重病变者;(2)合并恶性肿瘤者;(3)神志异常或伴有精神疾病者;(4)研究期间因故退出或失访者。另取同期健康体检者 80 例作为对照组。男性 50 例,女性 30 例;年龄 32~79 岁,平均(55.15 ± 7.32)岁。各组上述资料比较无统计学差异($P>0.05$),均衡可比。

1.2 研究方法

(1)基线资料:收集所有受试者的基线资料,包括性别、年龄、合并基础疾病以及 NYHA 心功能分级等。(2)血清 NT-proBNP、HE4、 β 2-MG、sST2 水平检测:分别采集所有入组人员入院时即刻静脉血 4 mL,以 10 cm 为离心半径,3000 r/min 为离心速率,开展 10 min 的离心处理,获取血清,保存于冰箱中冷藏待用。血清 NT-proBNP、HE4、 β 2-MG、sST2 水平采用酶联免疫吸附法检测,具体操作参照试剂盒(购自深圳晶美生物科技有限公司)说明书完成。(3)心室重构指标检测:采用 HY8000 型彩色多普勒超声仪(购自上海聚幕医疗器械有限公司)分别记录所有受试者的 3 个心动周期图谱,随后计算左心室质量指数(LVMI)、左心室舒张末期容积(LVEDV)、左心室收缩末期容积(LVESV)以及左心室射血分数(LVEF)。(4)分组方式:对所有患者均进行随访观察,随访时间为 6 个月,随访方式包括电话随访、门诊复查以及上门随访等。将所有 DCM 组患者按照出院后是否发生因心力衰竭再住院和心血管死亡事件分作预后不良组 33 例以及预后良好组 41 例。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 25.0 软件进行,经 D-W 检验符合正态分布的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,行 t 检验。计数资料以例数(%)表示,行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。采用 Pearson 相关性分析血清 NT-proBNP、HE4、 β 2-MG、sST2 水平和各项心室重构参数的相关性。采用单因素及多因素 Logistic 回归分析 DCM 患者出院后短期预后的影响因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 NT-proBNP、HE4、 β 2-MG、sST2 预测 DCM 患者出院后短期预后的效能。

2 结果

2.1 DCM 组及对照组血清 NT-proBNP、HE4、 β 2-MG、sST2 水

平对比

对照组($P<0.05$),见表1。DCM 组血清 NT-proBNP、HE4、 β 2-MG、sST2 水平均高于表1 DCM 组及对照组血清 NT-proBNP、HE4、 β 2-MG、sST2 水平对比($\bar{x}\pm s$)Table 1 Comparison of the levels of serum NT-proBNP, HE4, β 2-MG and sST2 between the DCM group and the control group($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	NT-proBNP(pmol/L)	HE4(pmol/L)	β 2-MG(mg/L)	sST2(μ g/L)
DCM group	74	53.89 $\pm$ 7.12	78.61 $\pm$ 10.50	3.47 $\pm$ 0.62	1.14 $\pm$ 0.13
Control group	80	8.29 $\pm$ 1.34	33.48 $\pm$ 3.16	2.09 $\pm$ 0.30	0.32 $\pm$ 0.04
t	-	55.689	36.819	17.014	53.747
P	-	0.000	0.000	0.000	0.000

2.2 DCM 组及对照组各项心室重构参数对比

LVEF 水平低于对照组($P<0.05$),见表2。

DCM 组 LVMI、LVEDV、LVESV 水平均高于对照组,而

表2 DCM 组及对照组各项心室重构参数对比($\bar{x}\pm s$)Table 2 Comparison of ventricular remodeling parameters between the DCM group and the control group($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	LVMI(g/m ³)	LVEDV(mL)	LVESV(mL)	LVEF(%)
DCM group	74	193.22 $\pm$ 14.10	204.17 $\pm$ 26.26	137.45 $\pm$ 15.28	35.82 $\pm$ 5.24
Control group	80	102.72 $\pm$ 8.14	105.28 $\pm$ 15.78	44.49 $\pm$ 4.12	55.27 $\pm$ 4.16
t	-	48.810	28.569	52.407	-21.022
P	-	0.000	0.000	0.000	0.000

2.3 血清 NT-proBNP、HE4、 β 2-MG、sST2 水平和各项心室重构参数的相关性分析 β 2-MG、sST2 水平与 LVMI、LVEDV、LVESV 均呈正相关关系,而与 LVEF 均呈负相关关系($P<0.05$),见表3。

经 Pearson 相关性分析可得:血清 NT-proBNP、HE4、

表3 血清 NT-proBNP、HE4、 β 2-MG、sST2 水平和各项心室重构参数的相关性分析Table 3 Correlation analysis of the levels of serum NT-proBNP, HE4, β 2-MG, sST2 and various ventricular remodeling parameters

Relevant indicators	LVMI		LVEDV		LVESV		LVEF	
	r	P	r	P	r	P	r	P
NT-proBNP	0.521	0.001	0.602	0.000	0.545	0.000	-0.475	0.010
HE4	0.567	0.000	0.544	0.000	0.556	0.000	-0.489	0.008
β 2-MG	0.592	0.000	0.532	0.000	0.508	0.004	-0.523	0.001
sST2	0.588	0.000	0.510	0.003	0.516	0.002	-0.571	0.000

2.4 DCM 患者出院后短期预后的单因素分析

预后不良组年龄以及血清 NT-proBNP、HE4、 β 2-MG、sST2 水平均高于预后良好组($P<0.05$),而两组性别、高血压、冠心病、心房颤动、糖尿病以及 NYHA 心功能分级差异无统计学意义($P>0.05$)。见表4。

2.5 DCM 患者出院后短期预后的多因素 Logistic 回归分析

以 DCM 患者出院后短期预后为因变量,预后不良=1,预后良好=0。以单因素分析差异有统计学意义指标为自变量,赋值均为原值输入。经多因素 Logistic 回归分析发现,年龄以及血清 NT-proBNP、HE4、 β 2-MG、sST2 水平均是 DCM 患者出院后短期预后的危险因素($P<0.05$),见表5。

2.6 血清 NT-proBNP、HE4、 β 2-MG、sST2 预测 DCM 患者出院后短期预后的效能分析经 ROC 曲线分析可得:血清 NT-proBNP、HE4、 β 2-MG、

sST2 联合检测预测 DCM 患者出院后短期预后的曲线下面积、灵敏度以及特异度均高于上述四项指标单独检测,见表6、图1。

3 讨论

DCM 是严重威胁人类生命健康安全的心肌疾病之一,具有起病缓慢的特点,绝大部分患者均是在临床症状明显时就诊,确诊之时已处于中、重度心力衰竭,预后普遍不良^[16-18]。随着近年来人们生活方式的日益转变以及人口老龄化问题的逐渐凸显,该病的发病率正呈逐年攀升趋势,迄今为止尚无特异性治疗手段^[19,20]。因此,针对 DCM 进行早期准确的诊断以及预后评估具有重要的意义。

本文结果发现,DCM 组血清 NT-proBNP、HE4、 β 2-MG、sST2 水平均高于对照组。这提示了 DCM 患者血清 NT-proBNP、HE4、 β 2-MG、sST2 存在异常高表达。分析其原因是 DCM

表 4 DCM 患者出院后短期预后的单因素分析

Table 4 Univariate analysis of short-term prognosis in patients with DCM after discharge

Indicators	Event group(n=33)	Non-event group(n=41)	χ^2/t	P
Gender(male/female)	21/12	25/16	0.055	0.815
Age(years)	61.07±10.24	50.88±5.37	7.816	0.000
Hypertension	15(45.45%)	17(41.46%)	0.119	0.730
Coronary heart disease	5(15.15%)	7(17.07%)	0.050	0.824
Atrial fibrillation	10(30.30%)	12(29.27%)	0.009	0.923
Diabetes	11(33.33%)	13(31.71%)	0.022	0.882
NYHA cardiac function classification	Grade II	10(24.39%)	0.284	0.567
	Grade III	11(33.33%)		
	Grade IV	14(42.42%)		
NT-proBNP(pmol/L)	60.38±8.45	48.67±6.29	9.803	0.000
HE4(pmol/L)	88.56±12.34	70.61±9.45	10.179	0.000
β 2-MG(mg/L)	4.02±0.72	3.02±0.57	9.592	0.000
sST2(μ g/L)	1.34±0.15	0.98±0.08	18.776	0.000

表 5 DCM 患者出院后短期预后的多因素表 4 DCM 患者出院后短期预后的单因素分析

Table 5 Univariate analysis of short-term prognosis in patients with DCM after dischargeLogistic 回归分析

Variables	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
Age	0.340	0.129	6.203	0.009	1.405	1.245~1.793
NT-proBNP	0.314	0.134	7.294	0.001	1.369	1.105~2.304
HE4	0.538	0.203	8.201	0.000	1.712	1.259~5.873
β 2-MG	0.266	0.085	10.305	0.000	1.305	1.054~1.847
sST2	0.601	0.146	8.498	0.000	1.824	1.450~3.105

表 6 血清 NT-proBNP、HE4、 β 2-MG、sST2 预测 DCM 患者出院后短期预后的效能分析

Table 6 Efficacy analysis of serum NT-proBNP, HE4, β 2-MG and sST2 in predicting short-term prognosis in patients with DCM after discharge

Indicators	Area under curve	Sensitivity(%)	Specificity(%)	Threshold	Jordan index	95%CI
NT-proBNP	0.726	75.23	69.74	55.40 pmol/L	0.450	0.650~0.798
HE4	0.759	76.74	74.12	85.36 pmol/L	0.509	0.712~0.797
β 2-MG	0.761	78.55	74.08	3.78 mg/L	0.526	0.724~0.809
sST2	0.744	76.28	72.85	1.02 μ g/L	0.491	0.661~0.802
4 items combined	0.912	93.43	88.52	-	0.818	0.754~0.864

患者体内的 BNP 分泌异常增多,而 NT-proBNP 是 BNP 分解过程中所产生的一种物质,导致其含量增加^[21,22]。HE4 可有效抑制丝氨酸蛋白酶及基质金属蛋白酶对 I 型胶原蛋白的降解,从而影响脏器纤维化^[23,24]。 β 2-MG 水平的升高,会促进人体内免疫系统的异常激活,从而诱发 RAS 系统的激活,进一步为心室重构提供重要基础^[25,26]。sST2 属于白细胞介素 -1(IL-1)受体家族成员之一,本质为一种炎症细胞因子,和心脏 L-33/ST2L 信号通路中的 ST2L 配体具有竞争性作用,从而会导致心脏纤维化损伤加剧^[27,28]。此外,DCM 组 LVMI、LVEDV、LVESV 水平均高于对照组,而 LVEF 水平低于对照组。这提示了 DCM 患者存在明显的心室重构现象,分析原因可能是 DCM 会引起心室

腔异常增大以及心室泵血功能降低,进一步促进心室重构。经 Pearson 相关性分析可得:血清 NT-proBNP、HE4、 β 2-MG、sST2 水平与 LVMI、LVEDV、LVESV 均呈正相关关系,而和 LVEF 均呈负相关关系。考虑原因,NT-proBNP 的升高会对患者心功能造成损害,从而增加了感染发生风险,而感染会在一定程度上加剧心肌细胞损伤,最终形成恶性循环,进而造成心室重构。HE4 则可通过影响 I 型胶原蛋白降解过程,从而促进心脏纤维化,最终引起心室重构。 β 2-MG 则可通过影响机体免疫反应,从而影响心室重构。sST2 是炎症因子之一,其表达的升高会促进机体基质金属蛋白酶表达的增加,继而间接参与心室重构以及心力衰竭过程^[29,30]。另外,预后不良组年龄以及血清

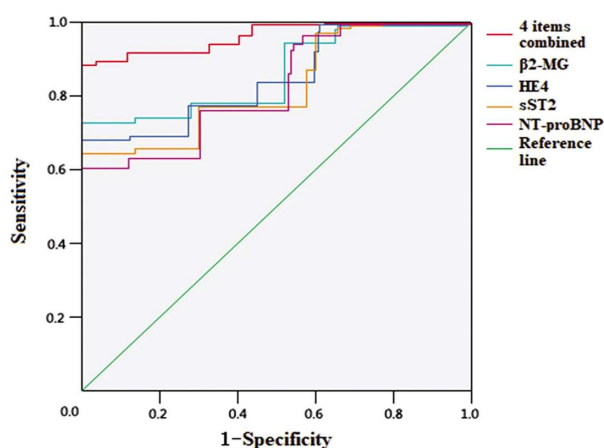


图1 血清 NT-proBNP、HE4、 β 2-MG、sST2 预测 DCM 患者出院后短期预后的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum NT-proBNP, HE4, β 2-MG and sST2 in predicting short-term prognosis of patients with DCM after discharge

NT-proBNP、HE4、 β 2-MG、sST2 水平均高于预后良好组。且经多因素 Logistic 回归分析发现，年龄以及血清 NT-proBNP、HE4、 β 2-MG、sST2 水平均是 DCM 患者出院后短期预后的危险因素。分析其原因为患者年龄越大，机体的免疫力更低，各器官功能逐渐衰退，患者预后往往不佳。而随着血清 NT-proBNP、HE4、 β 2-MG、sST2 水平的升高，往往反映了患者病情加剧以及心室重构明显，发生因心力衰竭再住院和心血管死亡事件的风险较高。经 ROC 曲线分析可得：血清 NT-proBNP、HE4、 β 2-MG、sST2 联合检测预测 DCM 患者出院后短期预后的曲线下面积、灵敏度以及特异度均高于上述四项指标单独检测，表明联合检测上述指标可为医生预测患者预后提供一定辅助。

综上所述，血清 NT-proBNP、HE4、 β 2-MG、sST2 可能参与了 DCM 发生、发展过程，且在心室重构过程中扮演着至关重要的角色，有助于辅助预测患者出院后短期预后。

参考文献(References)

- [1] Dukes-McEwan J, Garven KE, Lopez Alvarez J, et al. Usefulness of cardiac biomarker screening to detect dilated cardiomyopathy in Dobermanns[J]. J Small Anim Pract, 2022, 63(4): 275-285
- [2] Rakusiewicz K, Kanigowska K, Hautz W, et al. Investigating Ganglion Cell Complex Thickness in Children with Chronic Heart Failure due to Dilated Cardiomyopathy[J]. J Clin Med, 2020, 9(9): 2882-2883
- [3] Verdonschot JAJ, Wang P, Van Bilsen M, et al. Metabolic Profiling Associates with Disease Severity in Nonischemic Dilated Cardiomyopathy[J]. J Card Fail, 2020, 26(3): 212-222
- [4] Martinsson A, Oest P, Wiborg MB, et al. Longitudinal evaluation of ventricular ejection fraction and NT-proBNP across heart failure subgroups[J]. Scand Cardiovasc J, 2018, 52(4): 205-210
- [5] Gu L, Jiang W, Zheng R, et al. Fibroblast Growth Factor 21 Correlates with the Prognosis of Dilated Cardiomyopathy [J]. Cardiology, 2021, 146(1): 27-33
- [6] van der Meulen M, den Boer S, du Marchie Sarvaas GJ, et al. Predicting outcome in children with dilated cardiomyopathy: the use of repeated measurements of risk factors for outcome [J]. ESC Heart Fail, 2021, 8(2): 1472-1481

- [7] Lin J, Zhong B, Yan J, et al. Effect of trimetazidine combined with perindopril on NT-proBNP level in rats with dilated cardiomyopathy [J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2020, 66(2): 198-203
- [8] Ro WB, Kang MH, Park HM. Serial evaluation of cardiac biomarker NT-proBNP with speckle tracking echocardiography in a 6-year-old Golden Retriever dog with subaortic stenosis and dilated cardiomyopathy[J]. Vet Q, 2020, 40(1):77-82
- [9] 唐毅, 唐艺金. 人附睾蛋白 4 对扩张型心肌病患者短期预后评估的价值[J]. 心血管病学进展, 2021, 42(11): 1052-1056
- [10] 王秀, 刘真. 人附睾蛋白 4、CA199、LPA 在卵巢癌中的表达及与临床病理特征的相关性[J]. 蚌埠医学院学报, 2021, 46(2): 183-186
- [11] 陆爱民, 赵艳. 血清 β 2-MG、miR-133a 联合检测对扩张型心肌病患者预后的评估价值[J]. 岭南心血管病杂志, 2020, 26(6): 685-688
- [12] 马振国, 廖海含. 扩张型心肌病患者胱抑素 C 与 β 2- 微球蛋白水平与心功能的关系[J]. 武汉大学学报(医学版), 2014, 35(2): 286-288
- [13] Binas D, Daniel H, Richter A, et al. The prognostic value of sST2 and galectin-3 considering different aetiologies in non-ischaemic heart failure[J]. Open Heart, 2018, 5(1): 750-751
- [14] Obradovic DM, Büttner P, Rommel KP, et al. Soluble ST2 Receptor: Biomarker of Left Ventricular Impairment and Functional Status in Patients with Inflammatory Cardiomyopathy [J]. Cells, 2022, 11(3): 414-415
- [15] 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. 心肌病诊断与治疗建议[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(1): 5-16
- [16] 冯莉莉, 王朝华, 李贺, 等. 扩张型心肌病血清 miR-210、 β 2-MG 及 TGF- β 1 水平的表达及其临床意义 [J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(4): 688-692, 717
- [17] Rieth AJ, Jung C, Gall H, et al. Association of galectin-3 with changes in left ventricular function in recent-onset dilated cardiomyopathy[J]. Biomarkers, 2019, 24(7): 652-658
- [18] Rakusiewicz K, Kanigowska K, Hautz W, et al. The Impact of Chronic Heart Failure on Retinal Vessel Density Assessed by Optical Coherence Tomography Angiography in Children with Dilated Cardiomyopathy[J]. J Clin Med, 2021, 10(12): 2659-2660
- [19] Jiao J, Lu YZ, Xia N, et al. Defective Circulating Regulatory B Cells in Patients with Dilated Cardiomyopathy [J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 46(1): 23-25
- [20] Rubiś P, Dziwięcka E, Szymańska M, et al. Lack of Relationship between Fibrosis-Related Biomarkers and Cardiac Magnetic Resonance-Assessed Replacement and Interstitial Fibrosis in Dilated Cardiomyopathy[J]. Cells, 2021, 10(6): 1295-1296
- [21] Streb W, Nowak J, Sliwińska A, et al. Assessment of right ventricular function by tissue Doppler in relation to plasma NT-proBNP concentration in patients with dilated cardiomyopathy [J]. Cardiol J, 2007, 14(2): 167-173
- [22] Liu X, Zhang W, Han Z. Decreased circulating follicular regulatory T cells in patients with dilated cardiomyopathy[J]. Braz J Med Biol Res, 2021, 54(12): e11232-11233
- [23] 杨勇, 王冰. 人绒毛膜促性腺激素、人附睾蛋白 4、糖类抗原 199 联合检测对卵巢肿瘤的诊断价值 [J]. 陕西医学杂志, 2019, 48(8): 1091-1093

- 肠病专业委员会, 中国中西医结合学会结直肠肛门病专业委员会. 痔临床诊治指南 (2006 版)[J]. 中华胃肠外科杂志, 2006, 9(5): 461-463
- [7] 国家中医药管理局. 中医内科病证诊断疗效标准[J]. 湖北中医杂志, 2002, 12(4): 132
- [8] Faiz KW. VAS--visual analog scale[J]. Tidsskr Nor Laegeforen, 2014, 134(3): 323
- [9] Mirbehresi P, Nikjooy A, Sarrafzadeh J, et al. Cultural Adaptation, Validity, and Reliability of the Persian Version of Wexner Constipation Scoring System [J]. Function and Disability Journal, 2020, 3(1): 17-26
- [10] He YH, Tang ZJ, Xu XT, et al. A Randomized Multicenter Clinical Trial of RPH With the Simplified Milligan-Morgan Hemorrhoidectomy in the Treatment of Mixed Hemorrhoids [J]. Surg Innov, 2017, 24(6): 574-581
- [11] Feng J, Cheng J, Xiang F. Management of intractable pain in patients treated with hemorrhoidectomy for mixed hemorrhoids [J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(1): 479-483
- [12] Xu S, Qiu J, Zhang H, et al. Influences of Hiao's double-C nursing model combined with pain care on postoperative satisfaction with pain control and complications in patients with mixed hemorrhoids [J]. Am J Transl Res, 2021, 13(9): 10676-10684
- [13] Gaspar R, Santos-Antunes J, Marques M, et al. Mixed Adenoneuroendocrine Tumor of the Rectum in an Ulcerative Colitis Patient[J]. GE Port J Gastroenterol, 2019, 26(2): 125-127
- [14] 钱南海, 李金蓉, 焦连清. 参照《抗菌药物临床应用指导原则》浅析我院临床应用现状[J]. 四川医学, 2005, 26(9): 1013-1014
- [15] 吴洪, 弋坤, 赵红波. 围手术期中医综合治疗混合痔对患者生存质量、疼痛程度和并发症等影响[J]. 临床误诊误治, 2021, 34(3): 74-79
- [16] 张文星, 王荣. 中医保守疗法治疗混合痔的现状[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(13): 1475-1478
- [17] 吴妍静. 凉血地黄汤加减治疗风热血热型激素依赖性皮炎 40 例临床观察[J]. 浙江中医药大学学报, 2012, 36(5): 513-515
- [18] 马玉梅. 凉血地黄汤在混合痔术后的应用效果观察 [J]. 中国肛肠病杂志, 2019, 39(4): 18-19
- [19] 沈华乔. 凉血地黄汤加减口服联合坐浴用于痔术后水肿及促创口愈合的效果观察[J]. 中国肛肠病杂志, 2021, 41(3): 39-40
- [20] 王倩, 李柳潼, 马永霖, 等. 白芍与赤芍化学成分和药理作用比较研究及质量标志物的预测分析 [J]. 中国新药杂志, 2021, 30(12): 1093-1098
- [21] 张涓, 张晶晶, 程江雪, 等. 清热药体外抗菌作用的文献再评价[J]. 川北医学院学报, 2013, 28(1): 23-26
- [22] 李红, 吴文博. 炭药在血证治疗中的应用 [J]. 河北中医, 2001, 23(3): 204
- [23] Han G, Ceilleuy R. Chronic Wound Healing: A Review of Current Management and Treatments[J]. Adv Ther, 2017, 34(3): 599-610
- [24] Monavarian M, Kader S, Moeinzadeh S, et al. Regenerative Scar-Free Skin Wound Healing[J]. Tissue Eng Part B Rev, 2019, 25(4): 294-311
- [25] 孙嘉伟, 刘欣, 马媛媛, 等. 龙血竭胶囊合九华膏对环状混合痔术后患者创面愈合、血清炎性因子和免疫功能的影响[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(19): 3695-3698, 3677
- [26] 许婷, 李茜, 尚琳, 等. 促愈熏洗方对混合痔术后创口愈合的影响及作用机制研究[J]. 四川中医, 2021, 39(2): 88-91
- [27] 姜雄, 李木清, 毛滔, 等. 象皮生肌膏对慢性创面愈合及 PTEN、p-AKT、VEGF 蛋白表达的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2021, 41(1): 67-71
- [28] Simons M, Gordon E, Claesson-Welsh L. Mechanisms and regulation of endothelial VEGF receptor signalling [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2016, 17(10): 611-625
- [29] 张永丽, 孙林梅, 张翻翻. 解毒生肌汤雾化熏洗联合常规疗法治疗混合痔术后疼痛水肿患者疗效及对凝血指标的影响[J]. 血栓与止血学, 2021, 27(5): 744-746
- [30] 李树松, 马滢, 吴晓明, 等. 胸腺素 $\beta 4$ 联合外源性 bFGF 对深 II 度烫伤大鼠创面愈合的影响及机制研究 [J]. 西部医学, 2020, 32(2): 203-209

(上接第 3263 页)

- [24] 刘兆宇, 李岩. 人附睾蛋白 4 在肺癌患者血清中的表达及应用价值[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(12): 2071-2075
- [25] 鲁广见, 王传合. 血清 $\beta 2$ 微球蛋白水平对扩张型心肌病患者预后影响的临床研究[J]. 中国循环杂志, 2018, 33(8): 787-791
- [26] 郑义雄, 梁培琴. 血清 Hcy、 $\beta 2$ -MG 水平与扩张型心肌病患者心力衰竭风险的相关性[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(6): 695-699
- [27] 尹杰, 李文成, 卮雷, 等. 扩张型心肌病患者血清半乳糖凝集素 -3、分形趋化因子及可溶性 sST2 的变化及临床意义 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2021, 13(3): 318-321
- [28] Stojkovic S, Kaider A, Koller L, et al. GDF-15 is a better complimentary marker for risk stratification of arrhythmic death in non-ischaemic, dilated cardiomyopathy than soluble ST2 [J]. J Cell Mol Med, 2018, 22(4): 2422-2429
- [29] You H, Jiang W, Jiao M, et al. Association of Soluble ST2 Serum Levels With Outcomes in Pediatric Dilated Cardiomyopathy[J]. Can J Cardiol, 2019, 35(6): 727-735
- [30] Nair N, Gongora E. Correlations of GDF-15 with sST2, MMPs, and worsening functional capacity in idiopathic dilated cardiomyopathy: Can we gain new insights into the pathophysiology [J]. J Circ Biomark, 2018, 19(7): 735-736