

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.13.022

心力衰竭患者血清中内源性 Apela、NT-proBNP、IL-6 水平 与心室重塑、心脏储备功能的相关性*

谢学建¹ 谢晓莉¹ 殷忠^{2a} 侯云飞³ 张巧宁³ 张学军⁴

(1 空军第九八六医院心内科 陕西 西安 710054; 2 解放军总医院第六医学中心 北京 100037;

3 空军第九八六医院心血管内科 陕西 西安 710054; 4 陕西省人民医院心内科 陕西 西安 710068)

摘要 目的:考察心力衰竭患者血清中内源性 Apela、N 端脑钠肽前体(NT-proBNP)、白细胞介素-6(IL-6)水平与心室重塑、心脏储备功能的相关性。**方法:**选取 2018 年 5 月至 2021 年 5 月,120 例急性心肌梗死(AMI)后心力衰竭患者纳入研究。参与者被分为两组:心室重塑组(n=51)和非心室重塑组(n=69),另选取同期体检的 47 名健康受试者作为对照。除了左心室壁厚度(LVWT)和左心室质量指数(LVMI)外,还测量了血清内源性 Apela、NT-proBNP 和 IL-6 表达水平。分析血清内源性 Apela、NT-proBNP 和 IL-6 与 LVWT、LVMI 的相关性,评价其预测心室重塑的价值。采用 6MWT 值、D/S 值和 Δ WMSI 评估心脏储备功能。**结果:**三组左心室壁厚度(LVWT)和 LVMI 具有差异($P<0.05$);与对照组相比,心室重塑组和非心室重塑组血清内源性 Apela 水平较低,而 IL-6 和 NT-proBNP 水平较高。心室重塑组 Apela 水平低于非心室重塑组,而 IL-6 和 NT-proBNP 水平高于非心室重塑组。三组间血清内源性 Apela、IL-6、NT-proBNP 水平有差异($P<0.05$);在 AMI 后心力衰竭患者中,血清内源性 Apela 与 LVWT 和 LVMI 呈显著负相关($r=-0.485, -0.428; P=0.001, 0.007$)。此外,血清 IL-6、NT-proBNP 与 LVWT 和 LVMI 呈显著正相关($r=0.512, 0.426; P=0.000, 0.000$)($r=0.592, 0.530; P=0.000, 0.000$);在 AMI 后心力衰竭患者中,血清内源性 Apela 水平与 6MWT 和 D/S 呈显著负相关($r=-0.659, -0.561; P=0.001, 0.001$)。此外,血清 IL-6 水平、NT-proBNP 水平与 6MWT 和 D/S 呈显著正相关($r=0.203, 0.381; P=0.000, 0.000$)($r=0.521, 0.481; P=0.000, 0.000$);Logistic 回归分析显示,血清 Apela 水平越低,血清 IL-6 和 NT-proBNP 水平越高,心室重塑的可能性越大。因此,血清内源性 Apela、IL-6、NT-proBNP 和 Killip 分级是心室重塑的危险因素。**结论:**早期联合检测血清内源性 Apela、IL-6 和 NT-proBNP 水平可提高预测心室重塑的准确性,有助于 AMI 后心力衰竭的早期防治。

关键词:急性心肌梗死;心脏衰竭;内源性 Apela;白细胞介素-6;N 端脑钠肽前体

中图分类号:R542.22;R541.61 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2022)13-2514-05

Correlation of Endogenous Apela, NT-proBNP, IL-6 Levels in Serum with Ventricular Remodeling and Cardiac Reserve Function in Patients with Heart Failure*

XIE Xue-jian¹, XIE Xiao-li¹, YIN Zhong^{2a}, HOU Yun-fei³, ZHANG Qiao-ning³, ZHANG Xue-jun⁴

(1 Department of Cardiology, The 986th Hospital of PLA Air Force, Xi'an, Shaanxi, 710054, China;

2 The Sixth Medical Centre, PLA General Hospital, Beijing, 100037, China;

3 Department of Cardiovascular Medicine, The 986th Hospital of PLA Air Force, Xi'an, Shaanxi, 710054, China;

4 Department of Cardiology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710068, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the correlation between the levels of endogenous Apela, NT-proBNP and IL-6 in the serum of patients with heart failure and ventricular remodeling and cardiac reserve function. **Methods:** From May 2018 to May 2021, 120 patients with heart failure after AMI were enrolled in the study. Participants were divided into two groups: ventricular remodeling group (n=51) and non-ventricular remodeling group (n=69). In addition, 47 healthy subjects who received physical examination during the same period were selected as controls. In addition to left ventricular wall thickness (LVWT) and left ventricular mass index (LVMI), serum endogenous Apela, NT-proBNP and IL-6 expression levels were also measured. Analyze the correlation between serum endogenous Apela, NT-proBNP and IL-6 with LVWT and LVMI, and evaluate their value in predicting ventricular remodeling. Use 6MWT value, D/S value and Δ WMSI to assess cardiac reserve function. **Results:** The left ventricular wall thickness (LVWT) and LVMI were different among the three groups ($P<0.05$); Compared with the control group, serum endogenous Apela levels were lower in the ventricular

* 基金项目:陕西省社会发展科技攻关项目(2015SF060)

作者简介:谢学建(1974-),男,硕士,副主任医师,研究方向:冠心病的诊断与治疗,心律失常的临床研究,

电话:13572274334, E-mail:xiexuejian1974@163.com

△ 通讯作者:殷忠(1977-),男,博士,副主任医师,研究方向:冠心病的诊断与治疗,终末期心衰的诊治,

电话:15910639650, E-mail:xiexuejian1974@163.com

(收稿日期:2021-11-07 接受日期:2021-11-30)

remodeling group and non-ventricular remodeling group, while IL-6 and NT-proBNP levels were higher. The levels of Apela in the ventricular remodeling group were lower than those in the non-ventricular remodeling group, while the levels of IL-6 and NT-proBNP were higher than those in the non-ventricular remodeling group. There were differences in serum endogenous Apela, IL-6 and NT-proBNP levels among the three groups ($P < 0.05$); In patients with heart failure after AMI, serum endogenous Apela was negatively correlated with LVWT and LVMI ($r = -0.485, -0.428; P = 0.001, 0.007$). In addition, serum IL-6 and NT-proBNP were significantly positively correlated with LVWT and LVMI ($r = 0.512, 0.426; P = 0.000, 0.000$) ($r = 0.592, 0.530; P = 0.000, 0.000$); Logistic regression analysis showed that the lower the serum Apela level, the higher the serum IL-6 and NT-proBNP levels, the greater the possibility of ventricular remodeling. Therefore, serum endogenous Apela, IL-6, NT-proBNP and Killip grading are risk factors for ventricular remodeling. **Conclusion:** Early combined detection of serum endogenous Apela, IL-6 and NT-proBNP levels can improve the accuracy of predicting ventricular remodeling and contribute to the early prevention and treatment of heart failure after AMI.

Key words: Acute myocardial infarction; Heart failure; Endogenous Apela; Interleukin-6; N-terminal pro-brain natriuretic peptide

Chinese Library Classification(CLC): R542.22; R541.61 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)13-2514-05

前言

急性心肌梗死(Acute myocardial infarction, AMI)由冠状动脉疾病继发血栓形成引起的急性心肌缺血性坏死,死亡率很高^[1]。近年来,随着医疗技术创新和发展,AMI患者早期在及时治疗的情况下存活率显著提高。但合并心力衰竭的发生率也在提高,其发展迅速,死亡率高,已成为威胁患者生命和健康的严重疾病^[2,3]。左心室重塑是AMI后心力衰竭的基本病理机制,显著增加了心源性死亡的发生率。确定早期预测心室重塑的敏感指标并抑制心室重塑是防治急性梗死后心力衰竭的关键基础^[4,5]。白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)是一种功能广泛的多效性细胞因子,调节多种细胞的生长与分化,具有调节免疫应答、急性期反应及造血功能,在血管重塑和心血管代谢疾病中发挥重要作用^[6]。作为心力衰竭的生物标志物,血清内源性Apela和N端脑钠肽前体(NT-proBNP)对急性心力衰竭的死亡风险具有预测价值^[7,8]。但是探索其在预测早期心室重塑中的价值的研究极少。本次研究测定AMI合并心力衰竭患者血清内源性Apela、IL-6、NT-proBNP水平,并探究其与心室重塑、心脏储备功能的相关性,以提供参考用于心力衰竭的早期预防和治疗。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2018年5月至2021年5月在我院接受治疗的AMI心力衰竭患者共120例。47名同期接受体检的健康受试者作为对照。本研究经本医院伦理委员会批准,所有患者均知情同意。

纳入标准:患者符合指南急性ST段抬高型心肌梗死伴胸痛30分钟以上的诊治;存在异常升高的心肌损伤标志物,如肌酸激酶和肌钙蛋白;并且有两个或多个相邻导联的心电图(ECG)ST段抬高 >0.1 mV^[9];符合梗死后心力衰竭诊断标准。根据2017年ESC急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南,患者Killip分级为II、III和IV级^[10];受试者参与经我院伦理委员会批准,患者及其家属知情同意。

排除标准:既往有心肌梗塞、心功能不全及心脏相关疾病史的患者;严重糖尿病、恶性肿瘤、传染病患者;肝、肾、甲状腺等器官功能障碍患者;患有结缔组织和/或自身免疫性疾病的

患者。

1.2 方法

1.2.1 血清指标检测 入院24h后,于次日早晨空腹状态抽取所有研究对象5 mL静脉血。采血后两小时内分离血清,冷冻保存。酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清IL-6水平(生工生物科技(中国上海));通过电化学发光检测血清内源性Apela水平(北京索莱宝科技有限公司);免疫荧光检测血清NT-proBNP水平(北京索莱宝科技有限公司),全自动生化分析仪购自贝克曼库尔特(中国)有限公司。

1.2.2 超声检测和分组 计算左心室质量指数(Left ventricular mass index, LVMI)。与发病后第3天相比,发病后第6个月左心室舒张末期容积(Left ventricular end-diastolic volume, LVEDV)增加 $\geq 20\%$ 提示左心室重塑,而增加 $<20\%$ 提示非左心室重塑。

1.2.3 心脏储备功能检测 本研究采用6 MWT值、D/S值评估心脏储备功能。以患者和在无干扰环境中6 min往返40米长廊行走的距离定义为6 MWT。应用重庆大学生物工程学院研制的心脏储备无创监测系统检测舒张期时限与收缩期时限之(D/S)比值。所有患者和对照组均接受了低剂量多巴酚丁胺负荷超声心动图检查。多巴酚丁胺(山东方明药业集团股份有限公司,国药准字:H20053297)以 $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、 $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 和 $15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的三个5 min剂量增量静脉内给药。本研究选择使用低剂量多巴酚丁胺来评估心肌收缩力储备,为了评估解释的可变性,所有超声心动图均由两名研究人员独立分析。多巴酚丁胺前后超声心动图的观察者间和观察者内变异均小于5%。

1.3 统计学处理

本研究采用SPSS20.0统计软件进行分析;计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,采用单因素方差分析或者重复测量的方差分析,采用LSD-t检验;计数资料采用百分率(%)表示,采用 χ^2 分析; $P < 0.05$ 代表差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者临床特征分析

共有120名患有心力衰竭的AMI患者参加了这项研究。在Killip分级方面,II级34例,III级40例,IV级46例。47名

健康受试者被纳入作为对照。其中 51 名患者表现出左心室重塑(包括 Killip II 的 8 名患者、Killip III 的 17 名患者和 Killip IV 的 26 名患者),称为心室重塑组;而 69 名患者未表现出左心室重塑,称为非心室重塑组。对照组、非心室重塑组和心室重塑组等一般信息无差异 ($P>0.05$)。三组左心室壁厚度(Left ventricular wall thickness, LVWT)和 LVMI 具有差异($P<0.05$)。(表 1)。

表 1 三组患者临床特征分析

Table 1 Clinical characteristics of patients in the three groups

Groups	n	Gender (Male/female)	Age (years)	Hypertension (n,%)	Diabetes mellitus (n,%)	Smoking (n,%)	LVWT (mm)	LVMI (g/m2)
The control group	47	28/19	62.39± 14.07			17(36.17)	8.76± 1.87	114.32± 28.44
Non - ventricular remodeling group	69	35/34	60.99± 12.96	30(43.47)	16(23.19)	26(37.68)	10.41± 2.97*	127.73± 30.25*
Ventricular remodeling group	51	30/21	61.37± 13.28	25(49.02)	14(27.45)	29(56.86)	12.13± 3.86*#	152.21± 41.43*#
χ^2/F		0.358	0.102	0.352	0.149	4.308	14.509	15.472
P		0.822	0.847	0.556	0.687	0.123	<0.001	<0.001

Note: comparison with control group, * $P<0.05$; comparison with control group, # $P<0.05$.

2.2 血清指标比较

与对照组相比,心室重塑组和非心室重塑组血清内源性 Apela 水平较低,而 IL-6 和 NT-proBNP 水平较高。心室重塑组

Apela 水平低于非心室重塑组,而 IL-6 和 NT-proBNP 水平高于非心室重塑组。三组间血清内源性 Apela、IL-6、NT-proBNP 水平有差异($P<0.05$)。(表 2)。

表 2 三组血清指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum indexes among the three groups ($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Apela (ng/L)	IL-6 (ng/L)	NT-proBNP (ng/L)
The control group	47	22.86± 6.43	124.53± 36.61	174.53± 55.67
Non - ventricular remodeling group	69	72.44± 18.62*	75.62± 19.74*	814.37± 168.42*
Ventricular remodeling group	51	142.59± 41.27*#	51.26± 15.47*#	1146.32± 274.51*#
F		0.102	102.817	319.018
P		0.847	<0.001	<0.001

Note: comparison with control group, * $P<0.05$; comparison with control group, # $P<0.05$.

2.3 血清指标与心室重塑的相关性

在 AMI 后心力衰竭患者中,血清内源性 Apela 与 LVWT 和 LVMI 呈显著负相关 ($r=-0.485, -0.428; P=0.001, 0.007$)。此

外,血清 IL-6、NT-proBNP 与 LVWT 和 LVMI 呈显著正相关 ($r=0.512, 0.426; P=0.000, 0.000$) ($r=0.592, 0.530; P=0.000, 0.000$)。(表 3)。

表 3 AMI 后心力衰竭患者血清指标与心室重塑的相关性分析

Table 3 Correlation analysis of serum parameters and ventricular remodeling in patients with heart failure after AMI

Serum indexes	LVWT		LVMI	
	r	P	r	P
Apela	-0.485	0.001	-0.428	0.007
IL-6	0.512	0.000	0.426	0.000
NT-proBNP	0.592	0.000	0.530	0.000

2.4 血清指标与心脏储备功能的相关性

在 AMI 后心力衰竭患者中,血清内源性 Apela 水平与 6WMD 和 D/S 呈显著负相关 ($r=-0.659, -0.561; P=0.001, 0.001$)。此外,血清 IL-6 水平、NT-proBNP 水平与 6WMD 和 D/S 呈显著正相关 ($r=0.203, 0.381; P=0.000, 0.000$) ($r=0.$

521, 0.481; $P=0.000, 0.000$)。(表 4)。

2.5 心室重塑的 Logistic 回归分析

Logistic 回归分析显示,血清 Apela 水平越低,血清 IL-6 和 NT-proBNP 水平越高,心室重塑的可能性越大。因此,血清内源性 Apela、IL-6、NT-proBNP 和 Killip 分级是心室重塑的危险因

素。(表 5)。

表 4 急性心肌梗死后心力衰竭患者血清指标与心脏储备功能的相关性分析

Table 4 Correlation analysis of serum indexes and cardiac reserve function in patients with heart failure after acute myocardial infarction

Serum indexes	6WMD		D/S	
	r	P	r	P
Apela	-0.659	0.001	-0.561	0.001
IL-6	0.203	0.000	0.381	0.000
NT-proBNP	0.521	0.000	0.481	0.000

表 5 心室重塑影响因素的 Logistic 回归分析

Table 5 Logistic regression analysis of influencing factors of ventricular remodeling

Indexs	OR	95%CI	P
Apela	1.452	1.123-1.875	0.010
IL-6	1.263	1.098-1.462	0.018
NT-proBNP	1.182	1.032-1.358	0.031
Killip classification	2.003	1.732-2.342	0.000

3 讨论

心力衰竭代表 AMI 的终末期,使心室泵血或充盈能力在各种心脏结构或者功能性疾病的作用下受到损害^[1]。临床主要表现为呼吸困难,进而在一定程度上限制患者的体力活动并引发水肿^[2]。心室重塑是 AMI 后心力衰竭的主要病理基础。心室重塑包括心肌细胞外胶原沉积、细胞凋亡、容量超负荷和心肌细胞肥大,贯穿于心力衰竭发生发展的全过程。心力衰竭的产生将使患者的健康状况逐渐恶化,生活质量水平也进一步降低,使得患者逐渐丧失劳动力,给家庭带来极大的负担,因此,及时预测和中断心室重塑对于预防和治疗心力衰竭具有重要意义^[3-5]。本研究显示:对照组、非心室重塑组和心室重塑组 LVWT 和 LVMI 具有差异;与对照组相比,心室重塑组和非心室重塑组血清内源性 Apela 水平较低,而 IL-6 和 NT-proBNP 水平较高。心室重塑组 Apela 水平低于非心室重塑组,而 IL-6 和 NT-proBNP 水平高于非心室重塑组。三组间血清内源性 Apela、IL-6、NT-proBNP 水平有差异。这一结果与 Xie YT 等人^[6]的结果具有一致性。进一步分析可知:患有心力衰竭患者心室壁厚度较健康人群产生变化,因此 LVWT 和 LVMI 具有差异性^[7]。血清内源性 Apela 是一种非编码 RNA 转录基因,可参与体液调节、血压调控,并且可增强心肌收缩力,改善心脏功能;IL-6 由活化的 T 细胞以及成纤维细胞所产生,可促进分泌抗体的 B 细胞的形成;NT-proBNP 是 BNP 的前体,是心肌细胞受刺激后所合成并释放的,其半衰期与稳定性较好,在心力衰竭患者机体中大量产生^[18-20]。因此,三组以上指标均有差异。

本研究进一步分析了血清内源性 Apela、NT-proBNP 和 IL-6 与 LVWT、LVMI 的相关性,评价其预测心室重构的价值。采用 6MWT 值和 D/S 值评估心脏储备功能。结果表明:在 AMI 后心力衰竭患者中,血清内源性 Apela 与 LVWT 和 LVMI 呈显著负相关。此外,血清 IL-6、NT-proBNP 与 LVWT 和 LVMI

呈显著正相关;在 AMI 后心力衰竭患者中,血清内源性 Apela 水平与 6WMD 和 D/S 呈显著负相关。此外,血清 IL-6 水平、NT-proBNP 水平与 6WMD 和 D/S 呈显著正相关。Logistic 回归分析显示:血清 Apela 水平越低,血清 IL-6 和 NT-proBNP 水平越高,心室重塑的可能性越大。因此,血清内源性 Apela、IL-6、NT-proBNP 和 Killip 分级是心室重塑的危险因素。这一结果与 Eckhouse SR^[21]、Hamzic-Mehmedbasic A^[22]和 Garbers C^[23]等人的报道具有一致性。分析其原因可知:Apela 是一种非编码 RNA 的转录基因,该基因可被转录和翻译,产生一种含有 55 个氨基酸的分泌激素,经酶切后成为 32 个氨基酸的成熟短肽 Apela^[24,25]。Apela 在心血管系统中,具有拮抗心肌肥厚、抑制心肌细胞凋亡、促进血管生成和抑制心肌纤维化来改善心功能。Apela 水平也与左心室射血分数(LVEF)呈负相关。Apela 在心血管疾病的诊断和治疗中具有重要价值^[26,27]。炎症是心力衰竭病理生理学中的一个关键过程。促炎细胞因子水平升高与心力衰竭患者的不良预后和不良心脏重塑相关。IL-6 是一种具有促炎和抗炎特性的细胞因子,可通过多种机制对心血管功能进行调节,如促进心室重塑、诱导心脏收缩功能收缩等。该因子还可与共同的糖蛋白 130 受体在心肌上得到表达,从而引起心室的肥厚,最终对心脏功能造成不良影响^[28]。当心脏容量负荷增加致心室壁张力及心室压力增加时,心肌细胞将大量合成 NT-proBNP, NT-proBNP 表达升高可作为心功能不全及预后的监测指标^[29]。Yang K 等人^[30]揭示了患有心室重塑的 AMI 患者血清 NT-proBNP 水平显著高于无心室重塑的 AMI 患者。这表明血清 NT-proBNP 水平是预测 AMI 患者心室重塑的敏感指标。但本文存在一定不足,首先,该研究为单中心临床研究,样本量较小,因此需增加样本量并进行额外的多中心临床研究;其次,本研究未确定血清内源性 Apela、IL-6 和 NT-proBNP 对 AMI 后心力衰竭患者的预后作用,需要进一步的研究并调查这些指标的预后作用。

综上所述, 早期联合检测血清内源性 Apela、IL-6 和 NT-proBNP 水平可提高预测心室重塑的准确性, 有助于 AMI 后心力衰竭的早期防治。

参考文献(References)

- [1] 于海荣, 王国宏, 董丹丹, 等. 替格瑞洛与氯吡格雷对急性心肌梗死患者介入治疗后的心功能和炎症反应的影响[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(2): 266-269
- [2] 弥娜, 王玉静, 叶丽辉, 等. 超声心动图与血浆 BNP, 和肽素, hs-CRP 对慢性心力衰竭患者心功能的评估价值分析[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(9): 113-116
- [3] Orrem HL, Nilsson PH, Pischke SE, et al. Acute heart failure following myocardial infarction: complement activation correlates with the severity of heart failure in patients developing cardiogenic shock[J]. ESC Heart Fail, 2018, 5(3): 292-301
- [4] Singh JSS, Mordi IR, Vickneson K, et al. Dapagliflozin Versus Placebo on Left Ventricular Remodeling in Patients With Diabetes and Heart Failure: The REFORM Trial[J]. Diabetes Care, 2020, 43(6): 1356-1359
- [5] Santos-Gallego CG, Requena-Ibanez JA, San Antonio R, et al. Empagliflozin Ameliorates Adverse Left Ventricular Remodeling in Nondiabetic Heart Failure by Enhancing Myocardial Energetics [J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 73(15): 1931-1944
- [6] Markousis-Mavrogenis G, Tromp J, Ouwerkerk W, et al. The clinical significance of interleukin-6 in heart failure: results from the BIOSAT-CHF study[J]. Eur J Heart Fail, 2019, 21(8): 965-973
- [7] Ma Z, Song JJ, Martin S, Yang XC, et al. The Elabela-APJ axis: a promising therapeutic target for heart failure[J]. Heart Fail Rev, 2021, 26(5): 1249-1258
- [8] Farnsworth CW, Bailey AL, Jaffe AS, et al. Diagnostic concordance between NT-proBNP and BNP for suspected heart failure [J]. Clin Biochem, 2018, 59(1): 50-55
- [9] Thiele H, Desch S, de Waha S. Akuter Myokardinfarkt bei Patienten mit ST-Strecken-Hebungs-Infarkt : ESC-Leitlinien 2017 [Acute myocardial infarction in patients with ST-segment elevation myocardial infarction : ESC guidelines 2017][J]. Herz, 2018, 42(8): 728-738
- [10] Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation[J]. Eur Heart J, 2018, 39(1): 119-177
- [11] Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology[J]. Eur J Heart Fail, 2018, 20(11): 1505-1535
- [12] Di Palo KE, Barone NJ. Hypertension and Heart Failure: Prevention, Targets, and Treatment[J]. Heart Fail Clin, 2020, 16(1): 99-106
- [13] Santos-Gallego CG, Requena-Ibanez JA, San Antonio R, et al. Empagliflozin Ameliorates Adverse Left Ventricular Remodeling in Nondiabetic Heart Failure by Enhancing Myocardial Energetics [J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 73(15): 1931-1944
- [14] Martens P, Nuyens D, Rivero-Ayerza M, et al. Sacubitril/valsartan reduces ventricular arrhythmias in parallel with left ventricular reverse remodeling in heart failure with reduced ejection fraction[J]. Clin Res Cardiol, 2019, 108(10): 1074-1082
- [15] Pfeffer MA, Shah AM, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction In Perspective [J]. Circ Res, 2019, 124(11): 1598-1617
- [16] Xie YT, Dang Y, Zhang FF, et al. Combination of serum TIMP-3, CA125, and NT-proBNP in predicting ventricular remodeling in patients with heart failure following acute myocardial infarction [J]. Cardiovasc Diagn Ther, 2020, 10(5): 1184-1191
- [17] Novo Matos J, Pereira N, Glaus T, et al. Transient Myocardial Thickening in Cats Associated with Heart Failure [J]. J Vet Intern Med, 2018, 32(1): 48-56
- [18] Kumar S, Wang G, Zheng N, et al. H1MF (Hypoxia-Induced Mitogenic Factor)-IL (Interleukin)-6 Signaling Mediates Cardiomyocyte-Fibroblast Crosstalk to Promote Cardiac Hypertrophy and Fibrosis[J]. Hypertension, 2019, 73(5): 1058-1070
- [19] Li Y, Huang J, He S, et al. APELA/ELA32 Reduces Iodixanol-induced Apoptosis, Inflammatory Response and Mitochondrial and DNA Damage in Renal Tubular Epithelial Cells [J]. Anticancer Res, 2020, 40(2): 635-643
- [20] Pan Y, Li Q, Yan H, et al. Apela improves cardiac and renal function in mice with acute myocardial infarction[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(18): 10382-10390
- [21] Eckhouse SR, Purcell BP, McGarvey JR, et al. Local hydrogel release of recombinant TIMP-3 attenuates adverse left ventricular remodeling after experimental myocardial infarction [J]. Sci Transl Med, 2018, 6(1): 223
- [22] Hamzic-Mehmedbasic A. Inflammatory Cytokines as Risk Factors for Mortality After Acute Cardiac Events [J]. Med Arch, 2016, 70(4): 252-255
- [23] Garbers C, Heink S, Korn T, Rose-John S. Interleukin-6: designing specific therapeutics for a complex cytokine[J]. Nat Rev Drug Discov, 2018, 17(6): 395-412
- [24] Liu L, Yi X, Lu C, et al. Study Progression of Apelin/APJ Signaling and Apela in Different Types of Cancer [J]. Front Oncol, 2021, 11(1): 658253
- [25] Jin L, Li Q, Li J, et al. Apela inhibits systemic and renal inflammatory reactions in mice with type I cardiorenal syndrome [J]. FASEB J, 2021, 35(10): e21907
- [26] Zhang J, Wan Y, Fang C, et al. The orphan G protein-coupled receptor 25 (GPR25) is activated by Apelin and Apela in non-mammalian vertebrates [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 501(2): 408-414
- [27] Hamzic-Mehmedbasic A. Inflammatory Cytokines as Risk Factors for Mortality After Acute Cardiac Events [J]. Med Arch, 2018, 70(4): 252-255
- [28] Piek A, Du W, de Boer RA, et al. Novel heart failure biomarkers: why do we fail to exploit their potential? [J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2018, 55(4): 246-263
- [29] Rørth R, Jhund PS, Yilmaz MB, et al. Comparison of BNP and NT-proBNP in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction[J]. Circ Heart Fail, 2020, 13(2): e006541
- [30] Yang K, Chen G, Yang FY, et al. The predictive value of serum nt-probnp test for ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction[J]. Chin J Mod Med, 2018, 24(1): 54-57