

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2022. 11. 001

论著 · 临床

血清 Endostatin、CTRP3、FGF21 与射血分数保留心力衰竭患者临床疗效及预后的关系

李慧, 刘国兵, 刘佩, 段勇, 曾海涛

基金项目: 湖南省自然科学基金青年项目(2019JJ80111)

作者单位: 410015 长沙市第三医院/湖南中医药大学附属长沙医院心血管内科

通信作者: 曾海涛, E-mail: haitaotiger@163.com

【摘要】 目的 探讨血清内皮抑素(Endostatin)、补体 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 3(CTRP3)、成纤维细胞生长因子 21(FGF21)与射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)患者临床疗效的关系及预测预后不良的价值。方法 选择 2019 年 5 月—2022 年 2 月长沙市第三医院/湖南中医药大学附属长沙医院心血管内科收治的 HFpEF 患者 158 例(HFpEF 组)和体检心功能正常的志愿者 107 例(健康对照组)。HFpEF 患者接受常规抗心力衰竭治疗,根据疗效分为有效亚组 122 例和无效亚组 36 例。随访的 152 例患者根据预后情况分为预后良好亚组 122 例和预后不良亚组 30 例。比较各组血清 Endostatin、CTRP3、FGF21 水平,不同预后 HFpEF 患者超声心动图特点;多因素 Logistic 回归分析影响 HFpEF 患者预后不良的危险因素,受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 Endostatin、CTRP3、FGF21 预测 HFpEF 患者发生预后不良的价值。结果 HFpEF 组血清 Endostatin、FGF21 水平高于健康对照组,血清 CTRP3 水平低于健康对照组($t/P=9.585 / <0.001, 13.798 / <0.001, 42.478 / <0.001$)。无效亚组血清 Endostatin、FGF21 水平高于有效亚组,血清 CTRP3 水平低于有效亚组($t/P=32.125 / <0.001, 9.681 / <0.001, 21.620 / <0.001$)。预后不良亚组心房颤动、美国纽约心脏病协会(NYHA)IV 级比例,血清 Endostatin、FGF21、氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平,二尖瓣舒张早期血流峰值(E)/舒张晚期血流峰值(A)比值、E/二尖瓣舒张早期心肌速度(e)比值高于预后良好亚组 [$t(\chi^2) / P=23.149 / <0.001, 7.557 / 0.006, 22.081 / <0.001, 5.234 / <0.001, 9.840 / <0.001, 8.216 / <0.001, 5.087 / <0.001$], 血清 CTRP3、左心室射血分数(LVEF)、e' 低于预后良好亚组($t/P=12.597 / <0.001, 2.963 / 0.004, 5.978 / <0.001$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,心房颤动及血清 Endostatin、FGF21、NT-proBNP 升高是 HFpEF 患者预后不良的危险因素[OR(95% CI) = 2.241(1.445 ~ 3.475)、1.047(1.014 ~ 1.081)、1.034(1.005 ~ 1.063)、1.063(1.028 ~ 1.100)], CTRP3 升高是其保护因素[OR(95% CI) = 0.954(0.933 ~ 0.976)];血清 Endostatin、CTRP3、FGF21 及三者联合预测 HFpEF 患者预后的曲线下面积(AUC)分别为 0.741、0.703、0.654、0.837,三者联合应用诊断效能较单项指标高($Z/P=3.963 / <0.001, 4.617 / <0.001, 3.422 / <0.001$)。结论 HFpEF 患者血清 Endostatin、FGF21 水平增高,CTRP3 水平降低,与抗心力衰竭临床疗效及预后不良有关,且是 HFpEF 患者预后不良的危险因素。

【关键词】 射血分数保留心力衰竭;内皮抑素;补体 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 3;成纤维细胞生长因子 21;预后

【中图分类号】 R541.6

【文献标识码】 A

The relationship between serum Endostatin, CTRP3, FGF21 and clinical efficacy and prognosis of heart failure patients with preserved ejection fraction Li Hui, Liu Guobing, Liu Pei, Duan Yong, Zeng Haitao. Department of Internal Medicine-Cardiovascular, Changsha Third Hospital/Changsha Hospital Affiliated to Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Hunan Province, Changsha 410015, China

Corresponding author: Zeng Haitao, E-mail: haitaotiger@163.com

Funding program: Hunan Natural Science Foundation Youth Program (2019JJ80111)

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between serum endostatin, complement C1q/tumor necrosis factor related protein 3 (CTRP3), fibroblast growth factor 21 (FGF21) and the clinical efficacy of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) and the value of predicting poor prognosis. **Methods** From May 2019 to February 2022, 158 HFpEF patients (HFpEF group) and 107 volunteers (healthy control group) with normal cardiac function were selected from the Cardiovascular Department of Changsha Third Hospital/Changsha Hospital Affiliated to Hunan University of Traditional Chinese

Medicine. Patients with HFpEF were treated with conventional anti heart failure therapy. According to the efficacy, they were divided into 122 effective subgroups and 36 ineffective subgroups. 152 follow-up patients were divided into 122 good prognosis subgroups and 30 poor prognosis subgroups according to the prognosis. The levels of serum Endostatin, CTRP3 and FGF21 in each group were compared, and the echocardiographic characteristics of HFpEF patients with different prognosis were compared; Multivariate logistic regression analysis was used to analyze the risk factors affecting the poor prognosis of HFpEF patients. The subjects' work characteristic curve (ROC) was used to analyze the value of serum Endostatin, CTRP3, FGF21 in predicting the poor prognosis of HFpEF patients. **Results** The serum Endostatin and FGF21 levels in HFpEF group were higher than those in healthy control group, while the serum CTRP3 levels were lower than those in healthy control group ($t/P=9.585/<0.001, 13.798/<0.001, 42.478/<0.001$). The level of serum Endostatin and FGF21 in the ineffective subgroup was higher than that in the effective subgroup, and the level of serum CTRP3 was lower than that in the effective subgroup ($t/P=32.125/<0.001, 9.681/<0.001, 21.620/<0.001$). Atrial fibrillation, NYHA class IV ratio, serum Endostatin, FGF21, N-terminal pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP) levels, early diastolic peak flow (E)/late diastolic peak flow (A) ratio, and early diastolic myocardial velocity (e') ratio of E/mitral annulus in the subgroup with poor prognosis were higher than those in the subgroup with good prognosis [$t(\chi^2)/P=23.149/<0.001, 7.557/0.006, 22.081/<0.001, 5.234/<0.001, 9.840/<0.001, 8.216/<0.001, 5.087/<0.001$], serum CTRP3, left ventricular ejection fraction (LVEF), e' were lower than the subgroups with good prognosis ($t/P=12.597/<0.001, 2.963/0.004, 5.978/<0.001$). Multivariate logistic regression analysis showed that atrial fibrillation and elevated serum Endostatin, FGF21, NT-proBNP were risk factors for poor prognosis of HFpEF patients [OR(95% CI)=2.241(1.445-3.475), 1.047(1.014-1.081), 1.034(1.005-1.063), 1.063(1.028-1.100)], and elevated CTRP3 was a protective factor [OR(95% CI)=0.954(0.933-0.976)]; The AUC of serum Endostatin, CTRP3, FGF21 and their combination to predict the prognosis of HFpEF patients were 0.741, 0.703, 0.654 and 0.837, respectively. The diagnostic efficacy of their combination was higher than that of single index ($Z/P=3.963/<0.001, 4.617/<0.001, 3.422/<0.001$). **Conclusion** The increase of serum Endostatin and FGF21 levels and the decrease of serum CTRP3 levels in HFpEF patients are related to the clinical efficacy of anti-heart failure and poor prognosis, and are risk factors for poor prognosis in HFpEF patients.

【Key words】 Heart failure with preserved ejection fraction; Endostatin; Complement C1q/ tumor necrosis factor associated protein 3; Fibroblast growth factor 21; Efficacy; Prognosis

射血分数保留的心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)是指左心室射血分数(LVEF) $\geq 50\%$ 的心力衰竭类型,与射血分数降低的心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)比较, HFpEF 临床诊断率低,合并症多,预后与 HFrEF 类似甚至更差^[1-2]。

内皮抑素(Endostatin)主要通过抑制内皮细胞增殖迁移,诱导内皮细胞凋亡,发挥抗血管生成作用,现有研究发现,较高的血清 Endostatin 水平与左心室收缩舒张功能障碍有关^[3]。动物研究显示,补体 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 3 (complement C1q/ tumor necrosis factor associated protein 3, CTRP3) 在心肌梗死后表现下调,给予外源性 CTRP3 可减少心肌细胞凋亡,促使新生血管生成,改善心肌血流灌注^[4]。成纤维细胞生长因子 21 (fibroblast growth factor 21, FGF21) 是一种具有调节糖脂代谢功能的细胞因子,在心脏损伤反应中呈高表达,与心血管事件发病风险增高有关^[5]。本研究拟检测 HFpEF 患者血清 Endostatin、CTRP3、FGF21 水平,分析其与 HFpEF 临床疗效及预后的关系,以为临床 HFpEF 患者治疗及改善预后提供参

考,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2019 年 5 月—2022 年 2 月长沙市第三医院/湖南中医药大学附属长沙医院心血管内科收治 HFpEF 患者 158 例作为 HFpEF 组,男 56 例,女 102 例,年龄 58~77(67.24 \pm 5.06)岁; 体质量指数 19~28(22.89 \pm 1.72) kg/m²; 美国纽约心脏病协会(NYHA)分级: II 级 53 例, III 级 47 例, IV 级 58 例。另选择医院体检心功能正常的志愿者 107 例为健康对照组,男 41 例,女 66 例,年龄 55~76(66.98 \pm 5.11)岁; 体质量指数 20~28(22.98 \pm 1.65) kg/m²。2 组性别、年龄、体质量指数比较差异无统计意义($P>0.05$),具有可比性。本研究已经获得医院伦理委员会批准[2019 伦(审) ZX023],受试者及其家属均知情同意且签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①符合“中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018”中 HFpEF 诊断标准^[6]: 具有典型心力衰竭症状和体征(水肿、端坐呼吸、夜间阵发性呼吸困难等)、LVEF $\geq 50\%$ 、超声心动图提示左心室肥厚、左心房扩大和/或舒张功能不全,并排除心

脏瓣膜病、心包疾病、肥厚型心肌病、浸润性心肌病等；
②NYHA 分级 II ~ IV 级；③年龄 ≥ 18 岁。(2) 排除标准：
①LVEF < 50% 或既往 LVEF 下降至 40% 以下；②心房颤动、严重心律失常、心肌梗死；③近 6 周内行冠状动脉介入手术；④先天性心脏病患者、风湿性心脏病、免疫系统疾病；⑤未控制的高血压和高血糖。

1.3 检测指标与方法

1.3.1 治疗方法: 根据患者具体情况采用对症处理, 适当选用抗心力衰竭药物, 以纠正诱因及缓解症状, 给予利尿剂、ACEI/ARB 类及 β 受体阻滞剂等药物, 根据患者具体病情调节药物搭配及用量加减。

1.3.2 血清 Endostatin、CTRP3、FGF21 和其他实验室指标检测: HFpEF 患者入组后(治疗前)及健康对照组体检当日采集空腹肘静脉血 3 ml, 注入不含任何抗凝剂的干燥试管, 室温下静置 30 min 离心留取血清并 -80℃ 储存备检。采用 Varioskan LUX 多功能酶标仪(美国赛默飞公司)以酶联免疫吸附试验检测血清 Endostatin、CTRP3、FGF21 水平, Endostatin 试剂盒购自卡迈舒(上海)生物科技有限公司, CTRP3 试剂盒购自上海齐态生物科技有限公司, FGF21 试剂盒购自武汉菲恩生物科技有限公司。酶联免疫吸附试验检测血清氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平(试剂盒购自上海康郎生物科技有限公司), AU680 全自动生化分析仪(美国贝克曼库尔特公司)检测血肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)水平, LH750 全自动血细胞分析仪(美国贝克曼库尔特公司)检测血红蛋白(Hb)水平。

1.3.3 超声心动图检测: 采用 Vivid E9 心脏超声诊断仪(美国 GE 公司), 三维矩阵探头(频率 1.5 ~ 3.5 MHz), 心尖四腔采集 3 个心动周期图像, 双 Simpson 法测量 LVEF、双脉冲多普勒超声心动图技术测量二尖瓣舒张早期血流峰值(E)、舒张晚期血流峰值(A), 二尖瓣环舒张早期心肌速度(e), 计算 E/A 比值、E/e 比值。

1.3.4 随访情况: HFpEF 患者出院后均进行电话随访, 每月 1 次, 随访截至 2022 年 6 月。统计随访期间 HFpEF 患者不良事件发生情况(心源性死亡和心力衰竭再入院), 并根据不良事件发生情况将 HFpEF 患者分为预后良好亚组和预后不良亚组。

1.4 临床疗效判定标准^[7] 显效, 心力衰竭基本控制或 NYHA 分级提高 ≥ 2 级; 有效, NYHA 分级提高 1 级; 无效, NYHA 分级提高 < 1 级; 恶化, 心功能恶化。以显效 + 有效为有效亚组, 无效 + 恶化为无效亚组。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 25.00 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较

采用独立样本 *t* 检验; 计数资料以频数或率(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 多因素 Logistic 回归分析 HFpEF 患者预后不良的危险因素; 受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 Endostatin、CTRP3、FGF21 预测 HFpEF 患者预后不良的价值。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 Endostatin、CTRP3、FGF21 水平比较 HFpEF 组血清 Endostatin、FGF21 水平高于健康对照组(P < 0.01), 血清 CTRP3 水平低于健康对照组(P < 0.05), 见表 1。

表 1 HFpEF 组和健康对照组血清 Endostatin、CTRP3、FGF21 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of serum Endostatin, CTRP3, FGF21 levels between HFpEF group and healthy control group

组别	例数	Endostatin (μg/L)	CTRP3 (μg/L)	FGF21 (ng/L)
健康对照组	107	126.35 ± 31.05	427.12 ± 49.41	182.05 ± 20.17
HFpEF 组	158	169.45 ± 42.08	206.05 ± 26.03	226.35 ± 32.06
<i>t</i> 值		9.585	42.478	13.798
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同疗效 HFpEF 患者血清 Endostatin、CTRP3、FGF21 水平比较 158 例 HFpEF 患者均完成治疗, 其中有效亚组 36 例, 无效亚组 122 例。无效亚组血清 Endostatin、FGF21 水平高于有效亚组(P < 0.01), 血清 CTRP3 水平低于有效亚组(P < 0.01), 见表 2。

表 2 无效亚组与有效亚组血清 Endostatin、CTRP3、FGF21 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of serum Endostatin, CTRP3, FGF21 levels between ineffective subgroups and effective subgroups

组别	例数	Endostatin (μg/L)	CTRP3 (μg/L)	FGF21 (ng/L)
有效亚组	36	133.16 ± 6.24	222.76 ± 3.09	211.41 ± 12.19
无效亚组	122	180.16 ± 8.09	201.12 ± 9.48	230.76 ± 10.01
<i>t</i> 值		32.125	21.620	9.681
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 不同预后 HFpEF 患者超声心动图特点比较 随访中 6 例患者失联, 余 152 例 HFpEF 患者中预后不良 30 例(预后不良亚组), 预后良好 122 例(预后良好亚组)。预后不良亚组 E/A 比值、E/e 比值高于预后良好亚组(P < 0.01), LVEF、e 低于预后良好亚组(P < 0.01), 见表 3。

2.4 不同预后 HFpEF 患者的临床/病理特征比较

表 3 不同预后 HFpEF 患者超声心动图指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of echocardiographic indexes in HFpEF patients with different prognosis

组别	例数	LVEF(%)	E/A 比值	e'(cm/s)	E/e 比值
预后良好亚组	122	55.02 ± 3.18	1.85 ± 0.41	6.23 ± 1.03	17.52 ± 1.53
预后不良亚组	30	53.21 ± 2.07	2.51 ± 0.32	5.03 ± 0.77	19.52 ± 3.08
t 值		2.963	8.216	5.978	5.087
P 值		0.004	<0.001	<0.001	<0.001

预后不良亚组心房颤动、NYHA IV 级比例及血清 Endostatin、FGF21、NT-proBNP 水平高于预后良好亚组 ($P < 0.01$), CTRP3 低于预后良好亚组 ($P < 0.01$)。2 亚组性别、年龄、体质量指数、吸烟史、饮酒史、心血管疾病家族史、高血压、2 型糖尿病、高脂血症、冠心病、脑梗死、肺部感染、SCr、BUN、Hb 等比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$) ,见表 4。

2.5 HFpEF 患者预后不良的多因素 Logistic 回归分析 将上述结果中 $P < 0.05$ 项目为自变量 [心房颤动 (赋值: 0 = 否, 1 = 是), NYHA 分级 (赋值: 0 = II ~ III 级, 1 = IV 级), 血清 Endostatin、NT-proBNP、CTRP3、FGF21 (均原值输入)] ,此外, 超声心动图指标因相互间有强共线作用, 仅纳入 LVEF 和 E/e 比值 (亦均原值输入)。以 HFpEF 患者预后结局 (预后不良为“1”, 预

后良好为“0”) 为因变量, 代入 Logistic 回归方程, 结果显示, 心房颤动及血清 Endostatin、NT-proBNP、FGF21 升高是 HFpEF 患者预后不良的危险因素 ($P < 0.05$) , CTRP3 升高是保护因素 ($P < 0.01$) ,见表 5。

表 5 HFpEF 患者预后不良的多因素 Logistic 回归分析

Tab. 5 Multivariate logistic regression analysis of poor prognosis of HFpEF patients

因素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
常数	-0.087	0.038	5.214	0.022	-	-
心房颤动	0.807	0.224	13.002	<0.001	2.241	1.445 ~ 3.475
Endostatin 高	0.046	0.016	8.102	0.004	1.047	1.014 ~ 1.081
CTRP3 高	-0.047	0.012	16.367	<0.001	0.954	0.933 ~ 0.976
FGF21 高	0.033	0.014	5.310	0.021	1.034	1.005 ~ 1.063
NT-proBNP 高	0.061	0.017	12.468	<0.001	1.063	1.028 ~ 1.100

2.6 血清 Endostatin、CTRP3、FGF21 预测 HFpEF 患者预后不良的价值分析 ROC 曲线分析结果显示, 血清 Endostatin、CTRP3、FGF21 及三者联合预测 HFpEF 患者的 AUC 分别为 0.741、0.703、0.654、0.837, 其中三者联合应用诊断效能较单项指标高 ($Z/P = 3.963 / < 0.001$ 、4.617 / < 0.001、3.422 / < 0.001) ,见表 6、图 1。

3 讨论

HFpEF 作为心力衰竭的一个重要亚型, 具有不同

表 4 不同预后 HFpEF 患者的临床/病理特征比较

Tab. 4 Comparison of clinical/pathological characteristics of HFpEF patients with different prognosis

项目		预后良好亚组 (n = 122)	预后不良亚组 (n = 30)	t/χ^2 值	P 值
性别 [例 (%)]	男	41 (33.61)	12 (40.00)	0.433	0.510
	女	81 (66.39)	18 (60.00)		
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)		66.98 ± 5.11	67.62 ± 5.09	0.615	0.540
体质量指数 ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)		22.71 ± 3.21	23.41 ± 3.06	1.080	0.282
吸烟史 [例 (%)]		81 (66.39)	17 (56.67)	0.995	0.319
饮酒史 [例 (%)]		72 (59.02)	13 (43.33)	2.403	0.121
心血管疾病家族史 [例 (%)]		21 (17.21)	10 (33.33)	2.240	0.134
基础疾病 [例 (%)]	高血压	89 (72.95)	21 (70.00)	0.105	0.746
	2 型糖尿病	83 (68.03)	20 (66.67)	0.021	0.886
	高脂血症	79 (64.75)	19 (63.33)	0.022	0.884
	心房颤动	10 (8.20)	13 (43.33)	23.149	<0.001
	冠心病	68 (55.74)	15 (50.00)	0.320	0.572
	脑梗死	27 (22.13)	8 (26.67)	0.280	0.597
	肺部感染	15 (12.30)	5 (16.67)	0.403	0.526
	NYHA 分级 [例 (%)]	II ~ III 级	82 (67.21)	12 (40.00)	7.557
	IV 级	40 (32.79)	18 (60.00)		
Endostatin ($\bar{x} \pm s$, μ g/L)		164.62 ± 5.21	189.11 ± 6.32	22.081	<0.001
CTRP3 ($\bar{x} \pm s$, μ g/L)		208.71 ± 4.32	195.25 ± 8.02	12.597	<0.001
FGF21 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)		224.67 ± 5.37	234.32 ± 6.54	8.433	<0.001
SCr ($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)		74.12 ± 12.59	75.24 ± 13.60	0.430	0.668
BUN ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)		5.61 ± 1.03	5.75 ± 1.13	0.654	0.514
Hb ($\bar{x} \pm s$, g/L)		105.02 ± 9.07	102.26 ± 8.15	1.522	0.130
NT-proBNP ($\bar{x} \pm s$, ng/L)		151.02 ± 25.74	205.40 ± 32.24	9.840	<0.001

表 6 血清 Endostatin、CTRP3、FGF21 预测 HFpEF 患者预后不良的价值分析

Tab. 6 Analysis of the value of serum Endostatin ,CTRP3 and FGF21 in predicting poor prognosis of HFpEF patients

指标	cut-off 值*	AUC(95% CI)	敏感度	特异度	约登指数	单独检验 Z/P
Endostatin	175 μg/L	0.741(0.543 ~ 0.936)	0.733	0.738	0.471	3.963/ <0.001
CTRP3	200 μg/L	0.703(0.456 ~ 0.942)	0.700	0.697	0.397	4.617/ <0.001
FGF21	180 ng/L	0.654(0.360 ~ 0.939)	0.633	0.672	0.305	3.422/ 0.001
三者联合	—	0.837(0.691 ~ 0.981)	0.833	0.844	0.677	5.828/ <0.001

注: * 为适当取整后数值

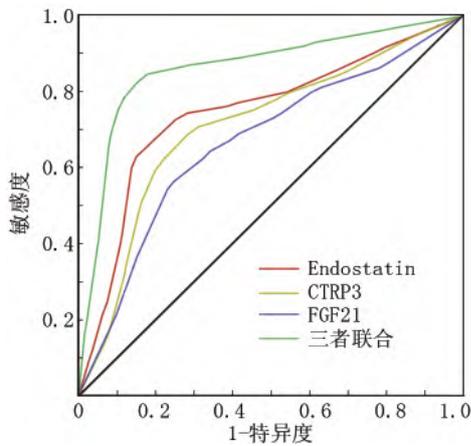


图 1 血清 Endostatin、CTRP3、FGF21 及联合预测 HFpEF 患者预后的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of serum Endostatin ,CTRP3 ,FGF21 and joint prediction of prognosis of HFpEF patients

于 HFpEF 的临床特点和预后 ,表现为 HFpEF 女性患者占比更高 ,年龄更大 ,合并症多 ,住院率高^[8]。与 HFpEF 比较 ,HFpEF 患者虽然 LVEF 偏高 ,但左心室收缩功能储备与 HFpEF 类似^[9] ,即便接受与 HFpEF 同样的治疗 ,HFpEF 患者总住院率和心血管相关病死率并未降低^[10-12]。HFpEF 临床治疗面临着巨大的挑战 ,早期评估 HFpEF 治疗疗效有助于优化临床治疗方案 ,改善患者预后。

研究表明 ,冠状动脉微血管损伤和功能障碍与 HFpEF 发生和进展有关^[13-15] ,Endostatin 是一种具有抗血管生成作用的内源性糖蛋白 ,为胶原 18 分子 C 末端部分 ,由胶原 18 降解产生 ,其氨基末端部分具有抗血管生成活性 ,羧基末端部分则发挥抗纤维化作用^[16]。Endostatin 主要通过抑制内皮细胞迁移、阻止内皮细胞与细胞外基质中纤连蛋白和 I 型胶原蛋白黏附发挥抗血管生成作用 ,同时 Endostatin 还可调节促血管生成因子表达 ,在维持脉管系统稳态中发挥重要作用 ,Endostatin 功能失调将导致脉管系统损伤^[17]。本研究发现 ,Endostatin 在 HFpEF 患者中升高 ,可能为 HFpEF 心肌细胞缺氧会引发促血管生成反应 ,导致

Endostatin 水平增高。进一步分析发现 ,Endostatin 与抗心力衰竭及预后有关 ,推测原因为: Endostatin 增高导致血管生成和抗血管生成间失衡 ,抗血管生成因子表达增加 ,引起微血管生成减少和功能障碍 ,最终导致心肌血流灌注降低 ,进而加剧心肌细胞缺血缺氧 ,促使 HFpEF 患者对抗心力衰竭治疗反应性低和预后不良。Gouya 等^[18]报道也指出血清 Endostatin 水平增高与心力衰竭患者全因死亡率独立相关。

CTRP3 属于脂肪因子家族成员 ,可提高胰岛素敏感性 ,增强胰岛素介导的葡萄糖摄取 ,减少肝细胞糖异生 ,维持葡萄糖稳态 ,抑制高糖诱导的氧化应激 ,CTRP3 还具有抗炎作用 ,抑制单核细胞和脂肪细胞中脂肪酸、脂多糖和 Toll 样受体介导的炎症反应 ,此外 CTRP3 在血管损伤后可促进血管壁血管平滑肌细胞增殖 ,促进新生血管生成^[19]。CTRP3 主要由心外膜脂肪组织分泌 ,可通过抑制性 Toll 样受体和核因子 κB 信号通路 ,减少炎症脂肪细胞因子分泌 ,减弱胰岛素抵抗和肥胖 ,减轻全身慢性炎症反应 ,并通过促进磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/内皮型一氧化氮通路激活 ,下调肿瘤坏死因子-α 和白介素-6 表达 ,抑制氧化低密度脂蛋白诱导的内皮炎性反应 ,延缓动脉粥样硬化进展 ,减缓冠状动脉疾病的发生和进展^[20-21]。本研究发现 ,CTRP3 与 HFpEF 也存在密切关系 ,HFpEF 组血清 CTRP3 水平降低 ,且对临床治疗反应低下 ,与预后不良有关。体外研究显示 ,高糖诱导的糖尿病性心肌病心肌细胞中 CTRP3 表达水平降低 ,上调 CTRP3 表达可抑制心肌细胞凋亡 ,促使心肌细胞增殖^[22] ,抑制心力衰竭进展 ,表明 CTRP3 在心力衰竭发病过程中发挥保护作用机制。分析心血管梗塞、心肌缺血引起的心肌收缩障碍是 HFpEF 发病的主要原因^[23-24]。CTRP3 可能通过改善心肌收缩功能 ,抗心肌细胞凋亡、促新生血管生成、改善心肌血流灌注 ,抗炎和抗动脉粥样硬化等途径抑制 HFpEF 进程 ,CTRP3 缺乏将加重 HFpEF 心功能损伤和病情进展 ,导致临床治疗反应低下和预后不良。

FGF21 是成纤维细胞生长因子家族的成员 ,为一

种有效的葡萄糖和脂质代谢调节剂,主要由肝脏、脂肪组织、骨骼肌和心脏分泌,具有调节糖脂代谢、增强胰岛素敏感性的作用^[25]。FGF21 与心血管疾病也存在着直接或间接的联系,现有研究显示,FGF21 可激活棕色脂肪组织活化,加速富含胆固醇的脂蛋白周转,降低胆固醇水平,抑制动脉粥样硬化病变进程,与冠状动脉粥样硬化性疾病密切相关^[26]。本研究结果表明,血清 FGF21 水平增高与 HFpEF 患者抗心力衰竭治疗后疗效差及预后不良有关,说明 FGF21 增加可能导致 HFpEF 发生并对临床治疗反应低下,是 HFpEF 患者预后不良的主要危险因素。分析机制为: FGF21 升高可减少沉默信息调节因子 1 的去乙酰化酶活性,削弱沉默信息调节因子 1 与肝激酶 B1 和叉头盒蛋白 O1 相互作用,增加沉默信息调节因子 1 靶蛋白的乙酰化水平,加重血管紧张素 II 诱导的心肌肥大^[27], FGF21 水平升高还可促进心脏细胞中活性氧的产生,促进氧化应激反应、炎症反应和心肌细胞肥大^[28]。FGF21 在心力衰竭发生时可能出现应激性合成增加以延缓心力衰竭进程, HFpEF 心功能越差,临床治疗反应越低下, FGF21 合成越多,因此 FGF21 可作为临床治疗反应及预后的生物学指标。

本研究 Logistic 回归分析结果提示,心房颤动、NT-proBNP 与 HFpEF 患者预后不良也存在密切关系, NT-proBNP 是公认的心力衰竭的生物学标志物,是心力衰竭患者预后不良的标志物^[23]。心房颤动是 HFpEF 患者最常合并的心律失常,如不加以治疗、控制病情,可能导致心率、节律紊乱,甚至引发血栓,进而导致不良预后。ROC 曲线分析结果显示,血清 Endostatin、CTRP3、FGF21 单独及联合预测 HFpEF 患者预后均具有一定价值,且联合检测预测效能更高,表明血清 Endostatin、CTRP3、FGF21 与 NT-proBNP 均可作为 HFpEF 患者预后预测的生物学标志物。

综上, HFpEF 患者血清 Endostatin、FGF21 水平增高, CTRP3 水平降低,高 Endostatin 和 FGF21 水平、低 CTRP3 水平与 HFpEF 患者临床抗心力衰竭治疗效果差及预后不良发生有关,血清 Endostatin、CTRP3、FGF21 在预测 HFpEF 患者预后不良方面具有较高价值,可作为预测 HFpEF 患者预后的标志物。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突
作者贡献声明

李慧: 设计研究方案, 实施研究过程, 论文撰写与修改; 刘国兵、刘佩: 实施研究过程, 资料搜集整理; 段勇: 数据处理, 进行统计学分析; 曾海涛: 提出研究思路, 分析试验数据, 论文审核

参考文献

- [1] Upadhyaya B, Kitzman DW. Heart failure with preserved ejection fraction: New approaches to diagnosis and management [J]. Clin Cardiol 2020, 43(2): 145-155. DOI: 10.1002/clc.23321.
- [2] 高曼, 白文楼, 成思瑶, 等. 血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂治疗射血分数保留的心力衰竭的最新证据 [J]. 中国全科医学, 2021, 24(23): 2967-2971. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.587.
Gao M, Bai WL, Cheng SY, et al. Recent evidence of angiotensin receptor enkephalin inhibitors in heart failure with preserved ejection fraction [J]. Chinese General Practice 2021, 24(23): 2967-2971. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.587.
- [3] Ruge T, Carlsson AC, Ingelsson E, et al. Circulating endostatin and the incidence of heart failure [J]. Scand Cardiovasc J 2018, 52(5): 244-249. DOI: 10.1080/14017431.2018.1483080.
- [4] 丁爱梅, 曹祯, 王向明, 等. 血浆 CTRP3、angptl2 水平与老年慢性心力衰竭患者左室重构的相关性 [J]. 疑难病杂志, 2021, 20(9): 894-898. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.09.007.
Ding AM, Cao Z, Wang XM, et al. Correlation between plasma CTRP3, angptl2 levels and left ventricular remodeling in elderly patients with chronic heart failure [J]. Chinese Journal of Difficult and Complicated Cases, 2021, 20(9): 894-898. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.09.007.
- [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. DOI: 10.1159/000509239.
- [6] 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]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10): 760-789. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.10.004.
Heart Failure Group, Chinese Society of Cardiology, Chinese Medical Association, Heart Failure Committee, Chinese Journal of Cardiology Editorial Board. Chinese Guidelines for the diagnosis and treatment of heart failure 2018 [J]. Chinese Journal of Cardiology 2018, 46(10): 760-789. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.10.004.
- [7] 李莉. NT-proBNP 联合血清 HCY 检测在心力衰竭患者治疗及预后评估中的应用 [J]. 临床心血管病杂志 2018, 34(4): 334-337. DOI: 10.13201/j.issn.1001-4439.2018.04.006.
Li L. Serum NT-proBNP and homocysteine levels in prognosis assessment of patients with heart failure [J]. Journal of Clinical Cardiology, 2018, 34(4): 334-337. DOI: 10.13201/j.issn.1001-4439.2018.04.006.
- [8] Nair N. Epidemiology and pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction [J]. Rev Cardiovasc Med 2020, 21(4): 531-540. DOI: 10.31083/j.rcm.2020.04.154.
- [9] 边长勇, 尹宗宪, 李涛, 等. 射血分数保留与射血分数降低的充血性心力衰竭患者左室结构和功能比较 [J]. 心脏杂志, 2015, 27(5): 588-591. DOI: 10.13191/j.chj.2015.0162.
Bian CY, Yin ZX, Li T, et al. Differences and similarities in left ventricular structures and left ventricular systolic functions between heart failure patients with preserved or reduced ejection fraction [J]. Chinese Heart Journal 2015, 27(5): 588-591. DOI: 10.13191/j.chj.

- 2015.0162.
- [10] 李畅. 2 型糖尿病相关射血分数保留性心力衰竭的研究进展[J]. 疑难病杂志 2021 ,20(6) : 631-635. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2021. 06. 022.
- Li C. Research progress of type 2 diabetes-related heart failure with preserved ejection fraction[J]. Chin J Diffic and Compl Cas , 2021 , 20(6) : 631-635. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2021. 06. 022.
- [11] Solomon SD ,McMurray JJV ,Anand IS ,et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction[J]. N Engl J Med , 2019 , 381 (17) : 1609-1620. DOI: 10. 1056/NEJMoa1908655.
- [12] 王峥 韩淑芳 姚天明. 沙库巴曲缬沙坦治疗高龄慢性心力衰竭合并糖尿病患者临床疗效及安全性分析[J]. 临床军医杂志 , 2021 ,49(5) : 539-542. DOI: 10. 16680/j. 1671-3826. 2021. 05. 17.
- Wang Z ,Han SF ,Yao TM. Efficacy and safety of sacubitril-valsartan in the treatment of elderly patients with chronic heart failure and diabetes[J]. Clinical Journal of Medical Officers , 2021 ,49(5) : 539-542. DOI: 10. 16680/j. 1671-3826. 2021. 05. 17.
- [13] Paulus WJ ,Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation[J]. J Am Coll Cardiol 2013 ,62(4) : 263-271. DOI: 10. 1016/j. jacc. 2013. 02. 092.
- [14] 余鹏 曾文飞 林凯玲 等. 血清 sST2、apelin 和 CPP 水平与心力衰竭患者预后的相关性分析[J]. 中国临床医学 2021 ,28(4) : 581-587. DOI: 10. 12025/j. issn. 1008-6358. 2021. 20210078.
- Yu P ,Zeng WF ,Lin KL ,et al. Correlation analysis between serum levels of sST2 ,apelin ,and CPP and the prognosis of heart failure [J]. Chinese Journal of Clinical Medicine 2021 ,28(4) : 581-587. DOI: 10. 12025/j. issn. 1008-6358. 2021. 20210078.
- [15] 刘倩 翟玉婷 刘洁银 等. 重组人脑利钠肽治疗保留射血分数心力衰竭患者临床效果观察[J]. 临床军医杂志 ,2021 ,49(12) : 1295-1297 ,1301. DOI: 10. 16680/j. 1671-3826. 2021. 12. 02.
- Liu Q ,Zhai YT ,Liu JY ,et al. Clinical effect of recombinant human brain natriuretic peptide on patients with heart failure with preserved ejection fraction [J]. Clinical Journal of Medical Officers , 2021 ,49(12) : 1295-1297 ,1301. DOI: 10. 16680/j. 1671-3826. 2021. 12. 02.
- [16] Zhang Z ,Liu X ,Shen Z ,et al. Endostatin in fibrosis and as a potential candidate of anti-fibrotic therapy [J]. Drug Deliv 2021 ,28(1) : 2051-2061. DOI: 10. 1080/10717544. 2021. 1983071.
- [17] Walia A ,Yang JF ,Huang YH ,et al. Endostatin's emerging roles in angiogenesis ,lymphangiogenesis ,disease ,and clinical applications [J]. Biochim Biophys Acta 2015 ,1850(12) : 2422-2438. DOI: 10. 1016/j. bbagen. 2015. 09. 007.
- [18] Gouya G ,Siller-Matula JM ,Fritzer-Szekeres M ,et al. Association of endostatin with mortality in patients with chronic heart failure [J]. Eur J Clin Invest 2014 ,44(2) : 125-135. DOI: 10. 1111/eci. 12197.
- [19] Li Y ,Wright GL ,Peterson JM. C1q/TNF-related protein 3 (CTRP3) function and regulation [J]. Compr Physiol 2017 ,7(3) : 863-878. DOI: 10. 1002/ephy. c160044.
- [20] Si Y ,Fan W ,Sun L. A review of the relationship between CTRP family and coronary artery disease [J]. Curr Atheroscler Rep 2020 ,22(6) : 22. DOI: 10. 1007/s11883-020-00840-0.
- [21] 李文邦 刘希金 刘佳月 等. 沙库巴曲缬沙坦对慢性心力衰竭患者运动耐量的影响[J]. 临床内科杂志 ,2022 ,39(6) : 392-395. DOI: 10. 3969/j. issn. 1001-9057. 2022. 06. 010.
- Li WB ,Liu XJ ,Liu JY ,et al. Effect of sacubitril valsartan on exercise tolerance in patients with chronic heart failure [J]. Journal of Clinical Internal Medicine , 2022 ,39(6) : 392-395. DOI: 10. 3969/j. issn. 1001-9057. 2022. 06. 010.
- [22] Song Y ,Mai H ,Lin Y ,et al. MiR-144 affects proliferation and apoptosis of high glucose-induced AC16 cardiomyocytes by regulating CTRP3/JNK signaling [J]. Int J Clin Exp Pathol 2020 ,13(2) : 142-152.
- [23] Mishra S ,Kass DA. Cellular and molecular pathobiology of heart failure with preserved ejection fraction [J]. Nat Rev Cardiol 2021 ,18(6) : 400-423. DOI: 10. 1038/s41569-020-00480-6.
- [24] 崔泽岩 臧艳静 高淑娜. 血清糖类抗原 125、氨基末端脑钠肽前体和尿酸联合检测对慢性心力衰竭合并心房颤动患者预后的评估价值[J]. 临床内科杂志 ,2021 ,38(2) : 97-100. DOI: 10. 3969/j. issn. 1001-9057. 2021. 02. 008.
- Cui YZ ,Zang YJ ,Gao SN. Value of combined detection of serum carbohydrate antigen 125 ,N-terminal pro-brain natriuretic peptide and uric acid in prognosis evaluation of patients with chronic heart failure and atrial fibrillation [J]. Journal of Clinical Internal Medicine , 2021 ,38(2) : 97-100. DOI: 10. 3969/j. issn. 1001-9057. 2021. 02. 008.
- [25] 李健 余兰 周宇 等. 超重或肥胖 2 型糖尿病患者成纤维细胞生长因子 21 水平与微血管并发症的相关性研究[J]. 重庆医学 , 2022 ,51(13) : 2216-2221 ,2226. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2022. 13. 012.
- Li J ,Yu L ,Zhou Y ,et al. Correlation between fibroblast growth factor 21 level and microvascular complications in overweight or obese patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Chongqing Medicine 2022 , 51(13) : 2216-2221 ,2226. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2022. 13. 012.
- [26] 高宏伟 王远 冯高洁 等. FGF-21 与心血管疾病发生发展的关系[J]. 中国动脉硬化杂志 ,2020 ,28(3) : 262-267. DOI: 10. 3969/j. issn. 1007-3949. 2020. 03. 016.
- Gao HW ,Wang Y ,Feng GJ ,et al. Relationship between FGF-21 and the development of cardiovascular disease [J]. Chinese Journal of Arteriosclerosis 2020 ,28(3) : 262-267. DOI: 10. 3969/j. issn. 1007-3949. 2020. 03. 016.
- [27] Li S ,Zhu Z ,Xue M ,et al. Fibroblast growth factor 21 protects the heart from angiotensin II-induced cardiac hypertrophy and dysfunction via SIRT1 [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis 2019 ,1865(6) : 1241-1252. DOI: 10. 1016/j. bbadis. 2019. 01. 019.
- [28] Planavila A ,Redondo-Angulo I ,Ribas F ,et al. Fibroblast growth factor 21 protects the heart from oxidative stress [J]. Cardiovasc Res , 2015 ,106(1) : 19-31. DOI: 10. 1093/cvr/cvu263.

(收稿日期: 2022 - 08 - 05)