

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2023.11.006

心血管疾病专题

血清 Metrnl 与 s-Kit 在慢性心力衰竭患者中的表达意义及对预后的预测价值

张薇薇, 王哲, 张宜华, 周大燕, 赵璐, 屈宗杰



基金项目: 重庆市自然科学基金面上项目(CSTB2022NSCQ-MSX1068)

作者单位: 400062 重庆市第五人民医院心内科

通信作者: 屈宗杰, E-mail: 16284002@qq.com

【摘要】 目的 探讨血清脂肪因子 Metrnl 及可溶性 c-kit 受体(s-kit)在慢性心力衰竭(CHF)患者中的表达及预后意义。方法 选择 2018 年 6 月—2022 年 2 月重庆市第五人民医院心内科诊治的 CHF 患者 120 例为研究对象(CHF 组),根据随访 1 年内是否发生主要心血管不良事件(MACE)分为 MACE 亚组($n=44$)和非 MACE 亚组($n=76$)。以同期于医院体检的健康者 60 例为健康对照组。酶联免疫吸附实验检测血清 Metrnl、s-kit 水平;多因素 Logistic 回归分析影响 CHF 患者 MACE 发生的因素;受试者工作特征曲线(ROC)分析血清 Metrnl 和 s-kit 预测 CHF 患者 MACE 发生的价值。结果 CHF 组血清 Metrnl、s-kit 均低于健康对照组($t=17.288, 21.212, P$ 均 <0.001)。血清 Metrnl、s-kit 表达水平比较, NYHA IV 级 $<$ III 级 $<$ II 级($F/P=36.811/<0.001, 77.101/<0.001$); MACE 亚组血清 Metrnl、s-kit 及 LVEF 低于非 MACE 亚组($t/P=15.708/<0.001, 8.782/<0.001, 2.933/0.004$); 血清 Metrnl、s-kit 及左心室射血分数(LVEF)降低是影响 CHF 患者 MACE 发生的独立危险因素[OR(95%CI)=1.772(1.398~2.246), 1.618(1.239~2.112), 1.511(1.140~2.004)]; 血清 Metrnl、s-kit、LVEF 及三项联合评估 CHF 患者 MACE 发生的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.804、0.720、0.758、0.871, 三项联合的 AUC 高于各单项指标($Z/P=3.127/0.005, 5.320/<0.001, 4.923/<0.001$)。结论 CHF 患者血清 Metrnl、s-kit 水平降低,与心功能 NYHA 分级有关,血清 Metrnl、s-kit 及 LVEF 联合对 CHF 患者 MACE 发生具有较高的预测价值。

【关键词】 慢性心力衰竭; Metrnl; 可溶性 c-kit 受体; 主要不良心血管事件**【中图分类号】** R541.6 **【文献标识码】** A

The expression significance of serum Metrnl and s-Kit in patients with chronic heart failure and their predictive value for prognosis Zhang Weiwei, Wang Zhe, Zhang Yihua, Zhou Dayan, Zhao Lu, Qu Zongjie. Department of Cardiology, Chongqing Fifth People's Hospital, Chongqing 400062, China

Corresponding author: Qu Zongjie, E-mail: 16284002@qq.com

Funding program: Chongqing Natural Science Foundation General Project (CSTB2022NSCQ-MSX1068)

【Abstract】 Objective To investigate the expression and prognostic significance of serum adipose factor Metrnl and soluble c-kit receptor (s-kit) in patients with chronic heart failure (CHF). **Methods** One hundred and twenty CHF patients diagnosed and treated in the Department of Cardiology at Chongqing Fifth People's Hospital from June 2018 to February 2022 were selected as the study subjects (CHF group). They were divided into MACE subgroup ($n=44$) and non-MACE subgroup ($n=76$) based on whether major cardiovascular adverse events (MACE) occurred within one year of follow-up. A healthy control group consisted of 60 healthy individuals who underwent physical examination at the same time in the hospital. Enzyme linked immunosorbent assay was used to detect serum Metrnl and s-kit levels. Multivariate logistic regression analysis was conducted to identify the factors that affect the occurrence of MACE in CHF patients. The value of subject job characteristic curve (ROC) analysis in predicting MACE occurrence in CHF patients using serum Metrnl and s-kit. **Results** The serum Metrnl and s-kit levels in the CHF group were lower than those in the healthy control group ($t=17.288, 21.212, P<0.001$). Comparison of serum Metrnl and s-kit expression levels in NYHA grade IV $<$ III $<$ II ($F/P=36.811/<0.001, 77.101/<0.001$); The serum Metrnl, s-kit, and LVEF in the MACE subgroup were lower than those in the non MACE subgroup ($t/P=15.708/<0.001, 8.782/<0.001, 2.933/0.004$). Reduced serum Metrnl, s-kit, and left ventricular ejection fraction (LVEF) are independent risk factors for MACE in CHF patients [OR(95%CI)=1.772(1.398~2.246), 1.618(1.239~2.112), 1.511(1.140~2.004)]; The area under the ROC curve (AUC) of MACE in CHF patients evaluated by serum Metrnl, s-kit, LVEF, and three combined in-

dicators were 0.804, 0.720, 0.758, and 0.871, respectively. The AUC of the three combined indicators was higher than their respective single indicators ($Z/P=3.127/0.005$, $5.320/<0.001$, $4.923/<0.001$). **Conclusion** The decrease in serum Metrn1 and s-kit levels in CHF patients is related to the NYHA grading of cardiac function. The combination of serum Metrn1, s-kit, and LVEF has high predictive value for the occurrence of MACE in CHF patients.

【Key words】 Chronic heart failure; Metrn1; Soluble c-kit receptor; Major adverse cardiovascular events

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是常见的心血管疾病,全球患病例数 3 800 万^[1]。研究表明,CHF 患者 30 d 再入院率约 25%,全因死亡率达 14.8%^[2]。主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)是 CHF 患者死亡的主要原因^[3]。Metrn1 是由心肌、脂肪组织分泌产生的脂肪因子^[4]。研究表明, Metrn1 能激活 AMP 蛋白激酶途径,减轻缺血再灌注损伤诱导的心肌细胞凋亡,延缓心力衰竭的发生^[5]。可溶性 c-kit 受体(soluble c-kit receptor s-kit)是一种 III 型酪氨酸激酶^[6]。研究发现,心脏干细胞能够分泌产生 s-Kit,促进心肌梗死后缺血心肌组织的存活,减少 CHF 的发生^[7]。但 Metrn1、s-kit 是否有助于评估 CHF 患者 MACE 预后的报道目前较少。现检测 CHF 患者血清 Metrn1、s-kit 水平及与 NYHA 心功能分级关系和对 MACE 预后的评估价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2018 年 6 月—2022 年 2 月重庆市第五人民医院心内科诊治的 CHF 患者 120 例为研究对象(CHF 组),男 75 例,女 45 例,年龄 38~86 (68.13±8.64)岁;体质指数(BMI)为(23.35±2.51) kg/m²;既往史:吸烟史 32 例,饮酒史 35 例,高血压史 27 例,糖尿病史 16 例。选取同时期医院健康体检者 60 例为健康对照组,男 37 例,女 23 例,年龄 37~87 (67.86±9.79)岁;BMI(23.46±2.46) kg/m²;既往史:吸烟史 17 例,饮酒史 15 例,高血压史 22 例,糖尿病史 7 例。2 组一般资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会审核通过(2018-11014),受试者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:①通过病史、体格检查、心电图、超声心动图等确诊为 CHF,符合《慢性心力衰竭诊断治疗指南》^[8];②心功能分级为纽约心脏协会(New York Heart Association, NYHA) II~IV 级^[9];③临床和随访资料齐全。(2) 排除标准:①近 3 个月内有急性心肌梗死、不稳定型心绞痛等心脏疾病;②合并恶性肿瘤性疾病、急性感染性疾病或自身免疫系统疾病;③合并严重肝肾功能障碍。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 Metrn1、s-kit 检测:取 CHF 组患者及健康对照组人员清晨空腹肘静脉血 5 ml,离心留取上层血清待测。采用酶联免疫吸附试验检测血清 Metrn1、s-kit 水平,按照试剂盒(人 Metrn1 ELISA 试剂盒购自杭州齐普生物科技有限公司,货号 QY-R6592-I;人 s-kit ELISA 试剂盒购自上海江莱生物科技有限公司,货号 JL-I0666)说明书进行。根据待测样本的 OD 值参照标准曲线计算得到样品的实际浓度。

1.3.2 心功能测定:以心脏彩色多普勒超声仪(日本东芝 型号 700A)检测 CHF 患者左心室舒张末期内径和左心室收缩末期内径,利用心尖双平面 Simpson 法计算左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)。

1.3.3 随访:所有 CHF 组患者出院后定期随访,每 2 个月进行一次电话或门诊随访,连续 1 年。记录 MACE 的发生情况,包括全因死亡、急性心力衰竭、急性心肌梗死、不稳定型心绞痛。根据 MACE 发生情况将患者分为 MACE 亚组($n=44$)和非 MACE 亚组($n=76$)。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 23.0 软件处理数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组比较进行独立样本 t 检验,3 组比较进行 F 检验,进一步两两比较进行 SNK- q 检验;计数资料以频数或率(%)表示,组间比较进行 χ^2 检验;采用多因素 Logistic 回归模型分析 CHF 患者 MACE 发生的影响因素;采用受试者工作特征曲线(receiver operating curve, ROC)分析血清 Metrn1 和 s-kit 预测 CHF 患者发生 MACE 的价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 健康对照组和 CHF 组血清 Metrn1、s-kit 比较 CHF 组血清 Metrn1、s-kit 分别为(154.51±21.67) ng/L、(13.21±3.41) μ g/L,均明显低于健康对照组的(217.81±25.90) ng/L、(25.69±4.28) μ g/L,差异有统计学意义($t=17.288$ 、 21.212 , P 均 <0.001)。

2.2 不同 NYHA 分级 CHF 患者血清 Metrn1、s-kit 水平比较 不同 NYHA 分级患者血清 Metrn1、s-kit 表达水平比较,IV 级 $<$ III 级 $<$ II 级,差异均有统计学意义($P<0.01$),见表 1。

表 1 不同 NYHA 分级 CHF 患者血清 Metrn1、s-kit 表达比较 (x̄±s)

Tab.1 Comparison of Serum Metrn1 and s-kit Expressions in CHF Patients with Different NYHA Grades

NYHA 分级	例数	Metrn1(ng/L)	s-kit(μg/L)
II 级	38	175.78±22.86	18.30±3.65
III 级	42	155.03±21.18	13.05±3.40
IV 级	40	133.76±20.87	8.54±3.37
F 值		36.811	77.101
P 值		<0.001	<0.001

2.3 MACE 亚组和非 MACE 亚组 CHF 患者临床资料及血清 Metrn1、s-kit 水平比较 对 CHF 患者 120 例进行 12 个月随访,发生 MACE 患者 44 例(36.67%),其中全因死亡 4 例,急性心肌梗死 7 例,不稳定型心绞痛 13 例,急性心力衰竭 20 例。MACE 亚组患者血清 Metrn1、s-kit 水平及 LVEF 低于非 MACE 亚组患者($P < 0.01$)。2 亚组患者的性别、年龄、BMI、吸烟史、饮酒史、高血压史、糖尿病史、血肌酐(SCr)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)及肌酸激酶同工酶(CK-MB)比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 2 MACE 亚组和非 MACE 亚组患者临床资料及血清 Metrn1、s-kit 水平比较

Tab.2 Comparison of clinical data and serum Metrn1 and s-kit levels between MACE subgroup and non MACE subgroup patients

因素	非 MACE 亚组 (n=76)	MACE 亚组 (n=44)	t/χ ² 值	P 值
性别(男/女)	51/25	24/20	1.876	0.171
年龄(x̄±s,岁)	67.65±8.14	68.96±9.35	0.805	0.423
BMI(x̄±s,kg/m ²)	23.18±2.47	23.65±2.60	0.985	0.327
吸烟史[例(%)]	17(22.37)	15(34.09)	1.958	0.162
饮酒史[例(%)]	21(27.63)	14(31.82)	0.236	0.627
高血压史[例(%)]	33(43.42)	27(61.36)	3.589	0.058
糖尿病史[例(%)]	19(25.00)	16(36.36)	1.742	0.187
Hb(x̄±s,g/L)	128.47±8.05	126.34±7.12	1.456	0.148
SCr(x̄±s,μmol/L)	119.94±27.13	129.55±25.36	1.914	0.058
CK-MB(x̄±s,ng/L)	1.33±0.26	1.37±0.23	0.846	0.399
TC(x̄±s,mmol/L)	4.54±1.02	4.85±1.03	1.599	0.113
TG(x̄±s,mmol/L)	1.61±0.41	1.64±0.43	0.379	0.705
HDL-C(x̄±s,mmol/L)	1.48±0.47	1.42±0.41	0.705	0.482
LDL-C(x̄±s,mmol/L)	3.14±0.53	3.18±0.63	0.371	0.711
hs-CRP(x̄±s,mg/L)	25.17±7.67	27.19±8.33	1.347	0.181
LVEF(x̄±s,%)	52.28±11.36	45.35±14.21	2.933	0.004
Metrn1(x̄±s,μg/L)	178.15±19.68	113.67±24.76	15.708	<0.001
s-kit(x̄±s,ng/L)	15.32±3.60	9.57±3.19	8.782	<0.001

2.4 CHF 患者 MACE 发生的多因素 Logistic 回归分析

以 CHF 患者 MACE 的发生为因变量(发生=1,未发生=0),以血清 Metrn1、s-kit 和 LVEF 作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,血清 Metrn1、s-kit 及 LVEF 降低是影响 CHF 患者 MACE 发生的独立危险因素,见表 3。

表 3 多因素 Logistic 回归模型分析影响 CHF 患者 MACE 预后的因素

Tab.3 Multivariate logistic regression model analysis of factors affecting the prognosis of MACE in CHF patients

因素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
Metrn1	0.572	0.121	22.347	<0.001	1.772	1.398~2.246
s-kit	0.481	0.136	12.509	<0.001	1.618	1.239~2.112
LVEF	0.413	0.144	8.226	<0.001	1.511	1.140~2.004

2.5 血清 Metrn1、s-kit 及 LVEF 三项联合预测 CHF 患者 MACE 发生的价值 ROC 曲线分析

绘制血清 Metrn1、s-kit 及 LVEF 预测 CHF 患者 MACE 发生的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示,血清 Metrn1、s-kit、LVEF 及三项联合预测 CHF 患者 MACE 发生的 AUC 分别为 0.804、0.720、0.758、0.871,三项联合的 AUC 大于单项指标($Z/P = 3.127/0.005$ 、 $5.320/<0.001$ 、 $4.923/<0.001$),见表 4、图 1。

表 4 血清 Metrn1、s-kit 及 LVEF 预测 CHF 患者 MACE 发生的价值

Tab.4 Value of serum Metrn1, s-kit, and LVEF in predicting MACE occurrence in CHF patients

指标	最佳截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
Metrn1	112.52 μg/L	0.804	0.741~0.844	0.614	0.847	0.461
s-kit	9.34 ng/L	0.720	0.666~0.766	0.606	0.852	0.458
LVEF	42.14%	0.758	0.710~0.806	0.569	0.876	0.445
三项联合		0.871	0.830~0.928	0.937	0.803	0.740

3 讨论

CHF 是高血压、心肌病等疾病引起的心室充盈和/或射血功能受损,心脏排血量降低,组织器官灌注不足为临床表现的综合征。我国心力衰竭患病率较高,全国约有 450 万例心力衰竭患者,且年龄越大,心力衰竭发病率越高^[10]。研究表明,CHF 患者出院后 6 个月再入院率达 27%,出院后 1 年心血管死亡率达 10.4%^[11]。CHF 患者再入院或死亡的主要原因与 MACE 的发生有关,但临床中发现,不同 CHF 患者 MACE 发生风险及发生时间不同。因此,研究 CHF 患

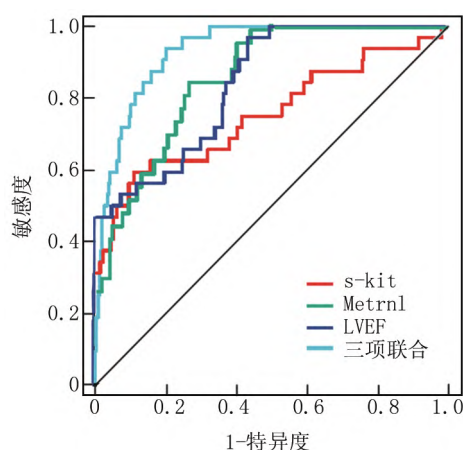


图 1 血清 Metrnl、s-kit 及 LVEF 预测 CHF 患者 MACE 发生的价值 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum Metrnl, s-kit, and LVEF in predicting MACE occurrence in CHF patients

者 MACE 发生的危险因素,寻找新的能够评估 MACE 发生风险的血清生物标志物,对 CHF 诊治具有重要临床价值。

Metrnl 也称为白介素-41,是近年来发现的脂肪源性分泌蛋白,主要表达于心脏、脂肪及肌肉等组织中,具有减轻胰岛素抵抗、调节炎症免疫及血脂代谢等生物学功能^[12]。近年来发现,Metrnl 在冠状动脉粥样硬化等心血管疾病中表达下调,有助于评估冠状动脉狭窄程度,是新的心血管疾病的血清标志物^[13]。本研究中,CHF 患者血清 Metrnl 水平降低。目前 CHF 患者血清 Metrnl 水平降低的机制尚不清楚。有学者报道 Metrnl 水平降低与患者体质质量降低有关^[14],但本研究未发现 CHD 组和健康对照组之间 BMI 之间的差异,笔者分析,影响 CHD 患者血清 Metrnl 水平的因素除体质质量外,高龄、糖尿病等因素亦可导致血清 Metrnl 水平降低。Rupérez 等^[15]报道,Metrnl 在心脏中的表达受到过氧化体增殖物激活型受体 α 的调节,CHF 发生后过氧化体增殖物激活型受体 α 的表达下调抑制 Metrnl 的表达,进而抑制 Metrnl 的心脏保护作用。本研究中,血清 Metrnl 水平与心功能 NYHA 分级有关,提示 Metrnl 降低加重 CHF 患者疾病严重程度。其原因与 Metrnl 对心血管系统的保护作用有关。研究表明,Metrnl 能够通过促进 M2 型巨噬细胞的活化,促进白介素 4、白介素 10 等抗炎性细胞因子的分泌,抑制白介素 1 β 、肿瘤坏死因子 α 等促炎细胞因子的产生,而 Metrnl 水平降低导致血管内皮细胞的炎症反应加重,促进动脉粥样硬化的进展及斑块的不稳定性^[16-17]。动物实验发现,心脏特异性过表达 Metrnl 通

过促进心肌细胞脂肪酸氧化,激活心脏组织中 M2 型巨噬细胞,抑制心脏肥大和心肌纤维化,延缓心力衰竭的发生发展^[15]。本研究中,血清 Metrnl 是 CHF 患者 MACE 发生的独立危险因素,提示检测血清 Metrnl 水平有助于评估 CHF 患者预后。有学者发现,扩张型心肌病中 Metrnl 能够促进心肌细胞 STING 的去磷酸化和线粒体易位,STING 与肿瘤坏死因子受体相关因子 2 相互作用,激活心肌细胞自噬途径,改善 CHF 心功能状态^[18]。此外,敲除 Metrnl 的小鼠容易发生心肌肥厚,促进 CHF 的疾病进展。因此,Metrnl 可能是一种新的评估 CHF 患者 MACE 预后的血清标志物,值得临床关注。

c-Kit 是干细胞生长因子受体和心肌干细胞标志物,能与其配体干细胞因子结合并磷酸化激活多种细胞内蛋白,促进细胞增殖、分化、迁移,在造血干细胞维持、精子生成及肥大细胞发育、迁移中发挥作用^[19-21]。s-kit 是 c-Kit 的分泌形式,能够反映 c-kit 表达情况,在人类心脏再生、修复中发挥重要的生物学作用。本研究中,CHF 患者的血清 s-kit 水平降低,与心功能 NYHA 分级有关,提示血清 s-kit 降低促进 CHF 患者疾病发生发展。分析其原因,可能是 s-kit 水平降低导致其对心肌组织修复能力降低。研究表明,心肌梗死后,心肌组织中 kit 表达阳性的心肌干细胞显著增多,能够增殖分化为心肌细胞、内皮细胞及平滑肌细胞,促进心肌梗死后心脏修复^[22-24],而血清 s-kit 水平降低能够促进肿瘤坏死因子- α 转化酶和基质金属蛋白酶的释放,促进心肌细胞基质降解和重塑,加重 CHF 疾病进展。此外,心脏组织中除心肌干细胞外,心脏内皮细胞也会表达 s-kit,在心脏缺血缺氧损伤后增殖分化,促进心肌细胞损伤修复^[25]。本研究中,血清 s-kit 是影响 CHF 患者 MACE 发生的独立危险因素,表明血清 s-kit 检测能够帮助评估 CHF 患者 MACE 预后。Reboll 等^[26]发现,s-Metrnl 能够结合表达 s-kit 的血管内皮细胞,促进心肌梗死后梗死边缘区血管生成,促进心肌细胞有效修复,减轻疤痕修复,维持正常心脏泵血功能,而在敲除 s-kit 小鼠中,心肌梗死后血管生成反应显著受到抑制,进而引发严重的梗死后心力衰竭。有学者在一项多中心 II 期临床实验中,对 126 例缺血性心力衰竭患者经心内膜注射 c-Kit 阳性心肌细胞治疗,随访 12 个月,虽然未发现治疗组与对照组间 LVEF、6 min 步行距离的差异,但治疗组患者相比于对照组,MACE 的发生率显著降低了 22%^[27]。因此,血清 s-kit 可能是新的评估 CHF 患者 MACE 预后的血清标志物,指导临床诊治。

综上所述,CHF 患者血清 Metrnl、s-kit 水平降低,两者表达与 NYHA 心功能分级有关。血清 Metrnl、

s-kit 及 LVEF 降低是影响 CHF 患者 MACE 发生的独立危险因素。血清 Metrnl、s-kit 及 LVEF 三项联合对 CHF 患者 MACE 发生具有较高的预测价值,可能有助于临床医生对 CHF 患者的临床预后进行评估及危险分层,并采取针对性的干预治疗,减少 MACE 的发生。本研究也存在不足,包括样本量有限,随访时间较短,今后有必要设计多中心、大样本的临床试验,并延长随访时间,进一步分析血清 Metrnl、s-kit 的临床价值。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

张薇薇: 设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;王哲: 提出研究思路,论文审核;张宜华: 实施研究过程,分析试验数据;周大燕: 资料搜集整理,论文修改;赵璐: 进行统计学分析;屈宗杰: 实施研究过程,论文修改

参考文献

- [1] Murphy SP, Ibrahim NE, Januzzi JL Jr. Heart failure with reduced ejection fraction: A review [J]. *JAMA*, 2020, 324(5): 488-504. DOI: 10.1001/jama.2020.10262.
- [2] Hersberger L, Dietz A, Bürgler H, et al. Individualized nutritional support for hospitalized patients with chronic heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(18): 2307-2319. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.03.232.
- [3] 奚春艳, 杜佩珊, 王琪, 等. 血清 Sulfatide、DcR3 与急性 ST 段抬高型心肌梗死患者心肌损伤和出院后短期主要不良心血管事件的关系 [J]. *疑难病杂志*, 2023, 22(1): 1-7. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.01.001.
- Xi CY, Du PS, Wang Q, et al. The relationship between serum Sulfatide, DcR3 and myocardial injury in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction and short-term major adverse cardiovascular events after discharge [J]. *Chinese Journal of Difficult and Complicated Cases*, 2023, 22(1): 1-7. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.01.001.
- [4] Miao ZW, Hu WJ, Li ZY, et al. Involvement of the secreted protein Metrnl in human diseases [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41(12): 1525-1530. DOI: 10.1038/s41401-020-00529-9.
- [5] Xu L, Cai Y, Wang Y, et al. Meteorin-like (metrnl) attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury-induced cardiomyocytes apoptosis by alleviating endoplasmic reticulum stress via activation of AMPK-PAK2 signaling in H9C2 cells [J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26(6): 9245-9254. DOI: 10.12659/MSM.924564.
- [6] Pathania S, Pentikainen OT, Singh PK. A holistic view on c-Kit in cancer: Structure, signaling, pathophysiology and its inhibitors [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2021, 1876(2): 1886-1891. DOI: 10.1016/j.bbcan.2021.188631.
- [7] Renko O, Tolonen AM, Rysa J, et al. SDF1 gradient associates with the distribution of c-Kit+ cardiac cells in the heart [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 1160-1168. DOI: 10.1038/s41598-018-19417-8.
- [8] 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. 慢性心力衰竭诊断治疗指南 [J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(12): 1076-1095. DOI: 10.3760/j.issn: 0253-3758.2007.12.002.
- Cardiovascular Branch of the Chinese Medical Association, Editorial Committee of the Chinese Journal of Cardiovascular Disease Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure [J]. *Chinese Journal of Cardiovascular Disease*, 2007, 35(12): 1076-1095. DOI: 10.3760/j.issn: 0253-3758.2007.12.002.
- [9] 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. DOI: 10.1093/ehjqcco/qcx031.
- [10] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2021 概要 [J]. *中国循环杂志*, 2022, 37(6): 553-578. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2022.06.001.
- China Cardiovascular Health and Disease Report Writing Group. Report on Cardiovascular Health and Diseases in China 2021: an Updated Summary [J]. *Chinese Circulation Journal*, 2022, 37(6): 553-578. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2022.06.001.
- [11] Bamforth RJ, Chhibba R, Ferguson TW, et al. Strategies to prevent hospital readmission and death in patients with chronic heart failure, chronic obstructive pulmonary disease and chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2021, 16(4): 2495-2502. DOI: 10.1371/journal.pone.0249542.
- [12] Alizadeh H. Meteorin-like protein (Metrnl): A metabolic syndrome biomarker and an exercise mediator [J]. *Cytokine*, 2022, 157(4): 1559-1566. DOI: 10.1016/j.cyto.2022.155952.
- [13] 汪琳, 刘书芳, 王明磊, 等. 老年冠心病患者血清 Metrnl、Perilipin5 联合检测的临床意义 [J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(13): 2693-2697. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2020.13.002.
- Wang L, Liu SF, Wang ML, et al. The clinical significance of combined detection of serum Metrnl and Perilipin5 in elderly patients with coronary heart disease [J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2020, 40(13): 2693-2697. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2020.13.002.
- [14] Cai J, Wang QM, Li JW, et al. Serum Meteorin-like is associated with weight loss in the elderly patients with chronic heart failure [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2022, 13(1): 409-417. DOI: 10.1002/jcsm.12865.
- [15] Rupérez C, Ferrer-Curriu G, Cervera-Barea A, et al. Meteorin-like/Meteorin-β protects heart against cardiac dysfunction [J]. *J Exp Med*, 2021, 218(5): 235-244. DOI: 10.1084/jem.20201206.
- [16] Liu ZX, Ji HH, Yao MP, et al. Serum Metrnl is associated with the presence and severity of coronary artery disease [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(1): 271-280. DOI: 10.1111/jcmm.13915.
- [17] 阚春婷, 曹长春. 糖尿病、冠心病患者 Metrnl 水平与糖脂代谢指标和部分炎症标志物水平的关系 [J]. *国际检验医学杂志*, 2021, 42(17): 2113-2117. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.17.015.
- Kan CT, Cao CC. Relationship between Metrnl and glucose/lipid metabolism indicators and inflammatory markers in patients with diabetes mellitus or coronary heart disease [J]. *International Journal of Laboratory Medicine*, 2021, 42(17): 2113-2117. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.17.015.

(下转 1159 页)

- Fu GQ ,Zhang W ,Huang T ,et al.Effects of levosimendan on levels of serum soluble growth stimulation expressed gene 2 protein ,myeloperoxidase and matrix metalloproteinase-9 in elderly patients with acute myocardial infarction complicated with heart failure [J].China Medicine ,2022 ,17(4) : 496-500. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2022.04.005.
- [25] 金自慧 杨大英.血清可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白和高迁移率蛋白 B1 对老年急性心力衰竭患者预后的评估价值 [J].中国医药 ,2021 ,16(3) : 326-330. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2021.03.002.
- Jin ZH ,Yang DY. Evaluation value of serum soluble growth stimulation expressed gene 2 protein and high mobility group protein B1 on prognosis of elderly patients with acute heart failure [J].China Medicine ,2021 ,16(3) : 326-330. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2021.03.002.
- [26] Peleg A ,Ghanim D ,Vered S ,et al.Serum corin is reduced and predicts adverse outcome in non-ST-elevation acute coronary syndrome [J].Eur Heart J Acute Cardiovasc Care ,2013 ,2(2) : 159-165. DOI: 10.1177/2048872613483588.
- [27] Yang SF ,Chou RH ,Lin SJ ,et al.Serum PCSK6 and corin levels are not associated with cardiovascular outcomes in patients undergoing coronary angiography [J].PLoS One ,2019 ,14(12) : e0226129. DOI: 10.1371/journal.pone.0226129.
- [28] 冯斯婷 范婧尧 王溪 等.射血分数降低型急性心力衰竭患者院内肾功能恶化与容量状态的关系及其对预后的影响 [J].中国医药 ,2022 ,17(5) : 641-645. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2022.05.001.
- Feng ST ,Fang JY ,Wang X ,et al. Relationship between worsening renal function and volume status in inpatients with acute heart failure with reduced ejection fraction and its impact on prognosis [J].China Medicine ,2022 ,17(5) : 641-645. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2022.05.001.
- [29] 陈晓敏 葛广豪 马江伟 等.冠状动脉内逆向溶栓联合 PCI 对老年急性 ST 段抬高型心肌梗死预后的影响 [J].疑难病杂志 ,2022 ,21(7) : 689-693. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.07.004.
- Chen XM ,Ge GH ,Ma JW ,et al. Influence of intracoronary reverse thrombolysis combined with PCI on prognosis of elderly patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction [J].Chin J Diffic and Compl Cas ,2022 ,21(7) : 689-693. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.07.004.
- [30] 李岩松 姜衡 费民忠 等. Corin 基因通过 NF-κB 信号通路对心肌细胞增殖凋亡的机制研究 [J].中国循证心血管医学杂志 ,2018 ,10(10) : 1228-1231 ,1235. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2018.10.20.
- [31] Sullivan RD ,Houng AK ,Gladysheva IP ,et al. Corin overexpression reduces myocardial infarct size and modulates cardiomyocyte apoptotic cell death [J].Int J Mol Sci ,2020 ,21(10) : 3456. DOI: 10.3390/ijms21103456.
- [32] 赵亚会 翟丽萍 高乃坤 等.托伐普坦联合沙库巴曲缬沙坦钠治疗急性心力衰竭伴慢性肾功能不全疗效 [J].疑难病杂志 ,2022 ,21(2) : 130-133 ,138. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.02.005.
- Zhao YH ,Zhai LP ,Gao NK ,et al. Tolvaptan combined with sacubitril and valsartan sodium in the treatment of acute heart failure with chronic renal insufficiency [J].Chin J Diffic and Compl Cas ,2022 ,21(2) : 130-133 ,138. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.02.005.
- [33] 王九龙 卢青 丁世芳.急性冠脉综合征患者 PCSK6、Corin、NT-proBNP 表达水平与冠状动脉病变程度及短期预后的相关性研究 [J].华南国防医学杂志 ,2022 ,36(5) : 335-342 ,350. DOI: 10.13730/j.issn.1009-2595.2022.05.004.

(收稿日期: 2023-06-29)

(上接 1152 页)

- [18] Lu QB ,Ding Y ,Liu Y ,et al. Metrn1 ameliorates diabetic cardiomyopathy via inactivation of cGAS/STING signaling dependent on LKB1/AMPK/ULK1-mediated autophagy [J].J Adv Res ,2022 ,45(9) : 1238-1244. DOI: 10.1016/j.jare.2022.10.014.
- [19] Sheikh E ,Tran T ,Vranic S ,et al. Role and significance of c-KIT receptor tyrosine kinase in cancer: A review [J].Bosn J Basic Med Sci ,2022 ,22(5) : 683-698. DOI: 10.17305/bjbm.2021.7399.
- [20] 祖雪芹 丁书梅 李卉卉 等.沙库巴曲缬沙坦联合卡维地洛治疗慢性心力衰竭合并肾功能不全疗效及安全性 [J].疑难病杂志 ,2022 ,21(4) : 366-370. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.04.007.
- [21] 许抗抗 杨国爱 申巧丽 等.血清 syndecan-1、Ficolin-3 水平与心力衰竭患者心功能及预后的关系 [J].疑难病杂志 ,2022 ,21(9) : 901-906. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.09.003.
- [22] Bolli R ,Tang XL ,Guo Y ,et al. After the storm: an objective appraisal of the efficacy of c-kit+ cardiac progenitor cells in preclinical models of heart disease [J].Can J Physiol Pharmacol ,2021 ,99(2) : 129-139. DOI: 10.1139/cjpp-2020-0406.
- [23] 张海平 赵静敏 屠艳辉 等.慢性心力衰竭患者血清 SDC4、CatS 水平与心室重构及预后的关系 [J].疑难病杂志 ,2022 ,21(7) : 700-705 ,710. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.07.006.
- [24] 毛建斌 刘政 姜玲 等.沙库巴曲缬沙坦在改善慢性心力衰竭合并心房颤动患者心脏重构中的作用 [J].中国医药 ,2022 ,17(3) : 381-384. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2022.03.014.
- [25] Sultana N ,Zhang L ,Yan J ,et al. Resident c-kit(+) cells in the heart are not cardiac stem cells [J].Nat Commun ,2015 ,6(9) : 8701-8709. DOI: 10.1038/ncomms9701.
- [26] Rebolli MR ,Klede S ,Taft MH ,et al. Meteorin-like promotes heart repair through endothelial KIT receptor tyrosine kinase [J].Science ,2022 ,376(6599) : 1343-1347. DOI: 10.1126/science.abn3027.
- [27] Bolli R ,Mitrani RD ,Hare JM ,et al. A Phase II study of autologous mesenchymal stromal cells and c-kit positive cardiac cells alone or in combination ,in patients with ischaemic heart failure: the CCTRN CONCERT-HF trial [J].Eur J Heart Fail ,2021 ,23(4) : 661-674. DOI: 10.1002/ejhf.2178.

(收稿日期: 2023-07-09)