

• 论 著 •

血清 c-kit mRNA 水平与扩张型心肌病并发心力衰竭患者 心肌纤维化、心功能及预后的关系*

张展玮¹, 张 军¹, 邢雪梅¹, 吴 松¹, 田 焕^{2△}

1. 三二〇一医院医学检验科, 陕西汉中 723000; 2. 北京中医药大学孙思邈医院心内科, 陕西铜川 727100

摘 要:目的 探讨扩张型心肌病(DCM)并发心力衰竭(简称心衰)患者血清干细胞因子受体(c-kit) mRNA 水平与心肌纤维化、心功能及预后的关系。方法 将 2020 年 5 月至 2022 年 6 月于三二〇一医院接受治疗的 77 例 DCM 并发心衰的患者纳入研究作为研究组,另选取 70 例未发生过心衰的 DCM 患者作为对照组。检测两组血清 c-kit mRNA 及 3 种心肌纤维化指标[α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)、I 型胶原蛋白、III 型胶原蛋白]水平。采用超声心动图获取心功能参数。分析血清 c-kit mRNA 水平与心肌纤维化及心功能关系。根据是否发生主要不良心血管事件(MACE)将患者分为预后不良组和预后良好组。通过多因素 Logistic 回归分析影响 DCM 并发心衰患者预后的因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 c-kit mRNA 水平用于评估 DCM 患者预后的效能。结果 研究组血清 c-kit mRNA 水平低于对照组($P < 0.05$)。研究组 3 种心肌纤维化指标水平均高于对照组($P < 0.05$)。研究组左心室射血分数(LVEF)低于对照组($P < 0.05$),而且左心室舒张末期容积(LVEDV)、左心室收缩末期容积(LVESV)均高于对照组($P < 0.05$)。Pearson 相关分析显示,血清 c-kit mRNA 水平与 LVEF 呈正相关($r = 0.677, P < 0.05$),与 α -SMA、I 型胶原蛋白、III 型胶原蛋白、LVEDV 及 LVESV 呈负相关($r = -0.725, -0.748, -0.744, -0.745, -0.662, P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,血清 c-kit mRNA 水平为 DCM 并发心衰患者预后的独立影响因素。ROC 曲线分析显示,血清 c-kit mRNA 水平用于评估 DCM 并发心衰患者预后的灵敏度为 82.80%,特异度为 81.80%,曲线下面积为 0.829(95%CI: 0.745~0.912, $P < 0.001$)。结论 DCM 并发心衰患者血清 c-kit mRNA 水平明显下调,而且血清 c-kit mRNA 水平与心肌纤维化及心功能间具有相关性,血清 c-kit mRNA 水平检测用于 DCM 并发心衰患者的预后评估有较高的效能。

关键词:扩张型心肌病; 心力衰竭; 心肌纤维化; 心功能; 干细胞因子受体

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.06.001

中图法分类号:R446.11

文章编号:1673-4130(2024)06-0641-06

文献标志码:A

The relationship between serum c-kit mRNA level and myocardial fibrosis, cardiac function and prognosis in patients with dilated cardiomyopathy complicated with heart failure*

ZHANG Zhanwei¹, ZHANG Jun¹, XING Xuemei¹, WU Song¹, TIAN Huan^{2△}

1. Department of Medical Laboratory, 3201 Hospital, Hanzhong, Shaanxi 723000, China;

2. Department of Cardiology, Sun Simiao Hospital of Beijing University of
Chinese Medicine, Tongchuan, Shaanxi 727100, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum stem cell factor receptor (c-kit) and myocardial fibrosis, cardiac function and prognosis in patients with dilated cardiomyopathy (DCM) complicated with heart failure. **Methods** A total of 77 patients with DCM complicated with heart failure who were treated in 3201 Hospital from May 2020 to June 2022 were enrolled in the study as study group, and 70 DCM patients without heart failure were enrolled as the control group. The levels of serum c-kit mRNA and three myocardial fibrosis markers [α -smooth muscle actin(α -SMA), collagen type I and collagen type III] were detected in the two groups. Cardiac function parameters were obtained by echocardiography. The relationship between serum c-kit mRNA level and myocardial fibrosis and cardiac function was analyzed. According to the occurrence of major adverse cardiovascular events (MACE), the patients were divided into poor prognosis group

* 基金项目:陕西省科学技术研究发展计划项目(2020JQ4157)。

作者简介:张展玮,男,技师,主要从事临床生物化学检验的相关研究。△ 通信作者, E-mail: 402208267@qq.com。

and good prognosis group. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the factors affecting the prognosis of DCM patients complicated with heart failure. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the efficacy of serum c-kit mRNA level in predicting the prognosis of DCM patients.

Results The serum c-kit mRNA level in the study group was lower than that in the control group ($P<0.05$). The levels of three myocardial fibrosis indicators in the study group were higher than those in the control group ($P<0.05$). The left ventricular ejection fraction (LVEF) in the study group was lower than that in the control group ($P<0.05$), and the left ventricular end-diastolic volume (LVEDV) and left ventricular end-systolic volume (LVESV) in the study group were higher than those in the control group ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum c-kit mRNA level was positively correlated with LVEF ($r=0.677$, $P<0.05$), while negatively correlated with α -SMA, collagen type I, collagen type III, LVEDV and LVESV ($r=-0.725$, -0.748 , -0.744 , -0.745 , -0.662 , $P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that serum c-kit mRNA level is an independent factor for the prognosis of DCM patients with heart failure. ROC curve analysis showed that serum c-kit mRNA level had a sensitivity of 82.80%, a specificity of 81.80%, and an area under the curve of 0.829 (95%CI: 0.745–0.912, $P<0.001$) for evaluating the prognosis of DCM patients complicated with heart failure.

Conclusion The serum c-kit mRNA level is significantly decreased in patients with DCM complicated with heart failure, and the serum c-kit mRNA level is correlated with myocardial fibrosis and cardiac function. The detection of serum c-kit mRNA level has a high efficacy in evaluating the prognosis of patients with DCM complicated with heart failure.

Key words: dilated cardiomyopathy; heart failure; myocardial fibrosis; cardiac function; stem cell factor receptor

扩张型心肌病(DCM)作为一种异质性心肌病,其临床特征以单侧或双侧心室扩大同时伴有收缩障碍为主,而且心律失常、心力衰竭(简称心衰)等并发症会进一步增加 DCM 病死率^[1-2]。虽然对于 DCM 的具体发病机制尚未完全阐明,但既往研究已经证实感染、中毒、内分泌失调、代谢紊乱等均是引发 DCM 的高危因素,而且越来越多的研究表明遗传因素也是 DCM 的病因^[3-4]。血清干细胞因子(SCF)是由骨髓基质细胞所产生的一类多功能细胞因子。血清干细胞因子受体(c-kit)作为原癌基因编码的 I 型跨膜糖蛋白受体,在促进人体组织发育、生长及凋亡中具有重要作用。c-kit 对心肌损伤具有逆转作用,而且在动物模型实验中证实心衰大鼠的 c-kit 表达明显降低,但其在 DCM 患者中的研究报道较少^[5-6]。DCM 病理过程核心是以心肌纤维化及心室重构为主,因此本研究通过探讨 c-kit 与 DCM 并发心衰患者心肌纤维化、心功能、预后的关系,以期为该病的发病机制研究及治疗方案的制订提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2020 年 5 月至 2022 年 6 月于三二〇一医院接受治疗的 77 例 DCM 并发心衰患者纳入研究作为研究组,另选取 70 例未发生过心衰的 DCM 患者作为对照组,两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1,具有可比性。纳入标准:(1)符合《扩张型心肌病诊断和评估指南》中的

DCM 的诊断标准^[7];(2)心衰的诊断符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》中的相关标准^[8]且心衰患者的心功能分级为 II~IV 级;(3)具有完整的临床资料。排除标准:(1)伴有先天性心脏疾病;(2)随访过程中失访;(3)合并其他恶性肿瘤;(4)合并免疫功能障碍。所有纳入研究者均对本研究知情同意,并签署知情同意书。本研究经三二〇一医院医学伦理委员会审核通过(伦理批号:20200119)。

表 1 两组一般资料比较[n(%)或 $\bar{x}\pm s$]					
组别	n	性别		年龄(岁)	DCM 病程(年)
		男	女		
研究组	77	41(53.25)	36(46.75)	54.43 $\pm$ 8.75	3.27 $\pm$ 1.93
对照组	70	39(55.71)	31(44.29)	55.41 $\pm$ 8.39	3.34 $\pm$ 1.85
t/ χ^2		0.090		0.692	0.224
P		0.764		0.490	0.823

1.2 方法

1.2.1 实时荧光定量 PCR(qPCR)检测血清 c-kit mRNA 水平 于清晨采集纳入研究者空腹外周血 5 mL,以 3 500r/min(离心半径 13.5 cm)离心 10 min,收集到上层血清标本。采用 Trizol 法提取血清总 RNA。PCR 反应条件:95℃ 预变性 5 min,95℃ 30 s,60℃ 30 s,72℃ 30 s,共 40 个循环。用 ABI 公司 StepOnePlus qPCR 系统进行检测,以 GAPDH 为内参。GAPDH 引物序列上游为 5'-GGGAGC-

CAAAAGGGTCAT-3', 下游为 5'-GAGTCCTTC-CACGATACCAA-3', 扩增产物长度为 720 bp; c-kit 引物序列上游为 5'-CTAGCCAGAGACATCAGGA-3', 下游为 5'-CCATAGGACCAGACATCAC-3'。采用 2^{-ΔΔCt} 法计算血清 c-kit mRNA 相对水平。

1.2.2 3 种心肌纤维化指标的检测 3 种心肌纤维化指标[α-平滑肌肌动蛋白(α-SMA)、I 型胶原蛋白、Ⅲ型胶原蛋白]的检测采用酶联免疫吸附法(ELISA)。收集纳入研究者静脉血标本, 抗凝处理后放入离心机中, 设置离心参数为 3 500 r/min(离心半径 15 cm), 离心 10 min, 离心完毕后分离上层血浆, 置于-20 ℃的环境下储存备用。采用双抗夹心法进行检测, TMB 显色后使用酶标仪(美国 Bio-Rad 公司)在 450 nm 波长处检测吸光度(A)值, 采用 Curve-Expert 软件进行分析, 根据直线回归方程计算各指标实际水平。

1.2.3 超声心动图分析获取心功能参数 采用彩色多普勒超声诊断仪(美国 GE 公司, Vivid 7 型)获取超声心动图, 探头为 S5-1, 设频率为 1.0~5.0 MHz, 要求所有受检者均采取左侧卧位, 依次检测患者左心室射血分数(LVEF)、左心室舒张末期容积(LVEDV)、左心室收缩末期容积(LVESV)。

1.2.4 随访、主要不良心血管事件(MACE)的评定及分组 研究组患者出院后, 由本科室 1 位工龄超过 5 年的护士通过电话、走访等方式进行随访, 随访时长为 6 个月, 随访截至 2022 年 12 月。随访期间发生心绞痛、急性心肌梗死、严重心律失常、急性心衰、冠心病死亡等视为发生 MACE^[9]。随访期间若发生 MACE 的患者纳入预后不良组, 未发生 MACE 的患者纳入预后良好组。

1.3 观察指标 (1)比较研究组与对照组的血清 c-kit mRNA 水平、心肌纤维化指标及心功能参数;(2)血清 c-kit mRNA 水平与心肌纤维化指标及各心功能参数之间的相关性;(3)比较预后良好组与预后不良组血清 c-kit mRNA 水平、心功能参数、心肌纤维化指标水平及临床资料;(4)分析影响 DCM 并发心衰患者预后的危险因素;(5)分析血清 c-kit mRNA 水平用于评估 DMC 并发心衰患者预后的效能。

1.4 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据分析。呈正态分布且方差齐的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用独立样本 *t* 检验; 计数资料以例数或百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关进行相关性分析。通过多因素 Logistic 回归分析影响 DCM 并发心衰患者预后的因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 c-kit mRNA 水平用于评估 DCM 并发心衰患者预后的效能。*P* < 0.05

为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 研究组与对照组血清 c-kit mRNA 水平比较 研究组血清 c-kit mRNA 水平低于对照组, 差异有统计学意义(0.68 ± 0.15 vs. 1.15 ± 0.18 , *t* = -17.253, *P* < 0.001), 见图 1。

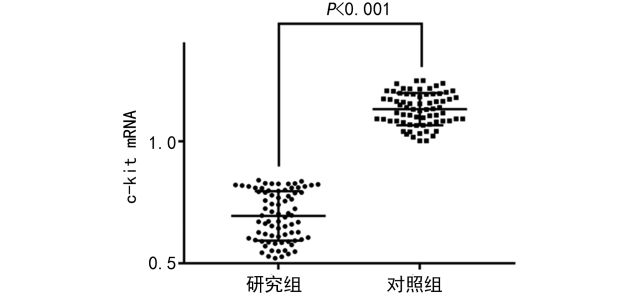


图 1 研究组与对照组血清 c-kit mRNA 水平比较

2.2 研究组和对照组心肌纤维化指标水平比较 研究组 α-SMA、I 型胶原蛋白、Ⅲ型胶原蛋白水平均高于对照组, 差异均有统计学意义(*P* < 0.05), 见表 2。

表 2 研究组与对照组心肌纤维化指标比较($\bar{x} \pm s$, ng/mL)				
组别	<i>n</i>	α-SMA	I 型胶原蛋白	Ⅲ型胶原蛋白
研究组	77	150.68±25.27	1 367.68±249.49	6.07±1.03
对照组	70	117.23±19.20	1 089.33±213.58	4.18±0.89
<i>t</i>		8.174	6.284	10.595
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 研究组与对照组心功能参数比较 超声心动图分析显示, 研究组 LVEF 低于对照组, 而 LVEDV、LVESV 高于对照组, 差异均有统计学意义(*P* < 0.05), 见表 3。

表 3 研究组与对照组心功能参数比较($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	LVEF(%)	LVEDV(mL)	LVESV(mL)
研究组	77	32.77±8.28	90.07±12.12	44.51±4.17
对照组	70	44.35±7.97	63.24±8.34	26.62±3.24
<i>t</i>		-8.911	16.153	30.000
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 血清 c-kit mRNA 水平与心肌纤维化指标、心功能参数的相关性分析 Pearson 相关分析显示, 研究组血清 c-kit mRNA 水平与 3 种心肌纤维化指标(α-SMA、I 型胶原蛋白、Ⅲ型胶原蛋白)、LVEDV 及 LVESV 均呈负相关(*r* = -0.725、-0.748、-0.744、-0.745、-0.662, *P* < 0.05), 与 LVEF 呈正相关(*r* = 0.677, *P* < 0.05)。见表 4 和图 2、3。

2.5 预后良好组与预后不良组血清 c-kit mRNA 水平、心功能参数、心肌纤维化指标水平及临床资料比较 随访期间研究组共有 21 例患者发生 MACE, 纳

入预后不良组;另外 56 例未发生 MACE,纳入预后良好组。两组间血清 c-kit mRNA 水平、LVEF、3 种心
肌纤维化指标水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 5。

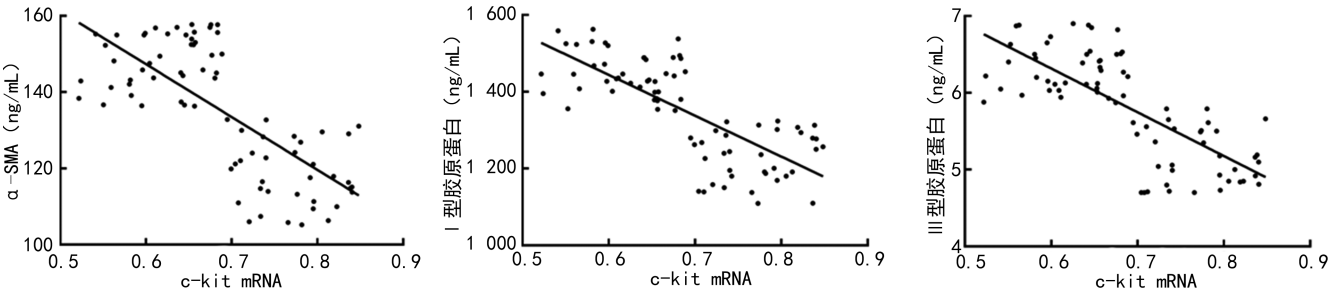


图 2 血清 c-kit mRNA 水平与心肌纤维化指标的相关性

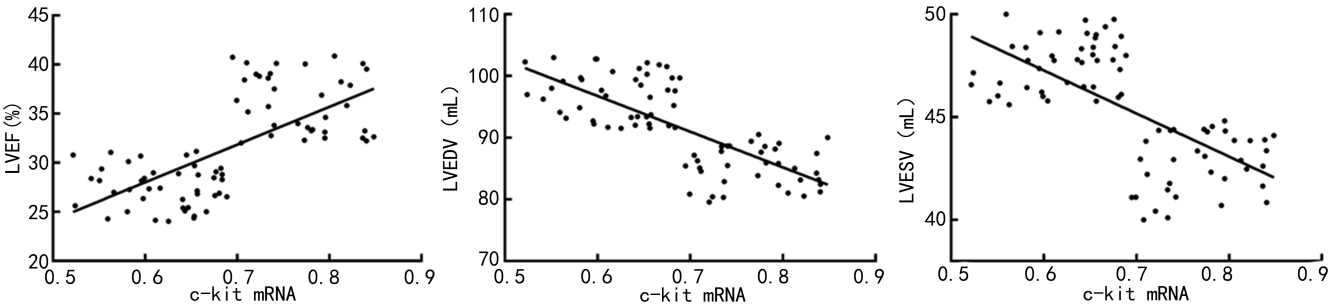


图 3 血清 c-kit mRNA 水平与心功能的相关性

表 4 血清 c-kit mRNA 水平与心肌纤维化指标及心功能参数的相关性分析		
指标	<i>r</i>	<i>P</i>
心肌纤维化指标		
α-SMA	−0.725	<0.001
I 型胶原蛋白	−0.748	<0.001
Ⅲ型胶原蛋白	−0.744	<0.001
心功能指标		
LVEDV	−0.745	<0.001
LVESV	−0.662	<0.001
LVEF	0.677	<0.001

表 5 预后良好组与预后不良组血清 c-kit mRNA 水平、心功能参数、心肌纤维化指标及临床资料比较($\bar{x} \pm s, n/n$)				
项目	预后良好组 (<i>n</i> =56)	预后不良组 (<i>n</i> =21)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)	54.29±8.38	54.49±8.42	−0.093	0.926
性别(男/女)	29/27	12/9	0.176	0.675
LVEF(%)	36.62±3.45	31.23±2.54	6.516	<0.001
LVEDV(mL)	89.52±10.24	90.29±11.02	−0.288	0.774
LVESV(mL)	43.45±4.32	44.93±4.25	−1.345	0.183
α-SMA(ng/mL)	138.45±21.35	155.57±23.95	3.031	0.003
I型胶原蛋白(ng/mL)	1 276.29±253.56	1 404.24±216.53	−2.047	0.044
Ⅲ型胶原蛋白(ng/mL)	5.29±1.03	6.38±0.91	−4.262	<0.001
血清 c-kit mRNA 水平	0.78±0.14	0.64±0.15	3.833	0.001
HR(次/分钟)	83.28±15.43	83.98±14.57	−0.180	0.858
Cr(μmol/L)	94.51±22.13	95.71±21.92	−0.212	0.832

2.6 多因素 Logistic 回归分析影响 DCM 并发心衰患者预后的因素 将 2.5 中差异有统计学意义的指标纳入分析作为自变量(以所有患者各指标水平的平均值作为分界点),是否发生 MACE 作为因变量,各变量赋值情况见表 6。Logistic 回归分析显示,血清 c-kit mRNA 水平为 DCM 并发心衰患者预后的独立影响因素($P < 0.05$),见表 7。

2.7 ROC 曲线分析血清 c-kit mRNA 水平用于评估 DCM 并发心衰患者预后的效能 ROC 曲线分析显示,血清 c-kit mRNA 水平用于评估 DCM 并发心衰患者预后的截断值为 0.660,灵敏度为 82.80%,特异度为 81.80%,曲线下面积为 0.829(95%CI:0.745~0.912, $P < 0.001$),具有较高的效能,见图 4。

表 6 多因素赋值表		
变量	变量类型	赋值情况
是否发生 MACE	因变量	是=1;否=0
血清 c-kit mRNA 水平	自变量	≤0.68=1;>0.68=0
LVEF(%)	自变量	≤32.77=1;>32.77=0
α-SMA(ng/mL)	自变量	≥150.68=1;<150.68=0
I 型胶原蛋白(ng/mL)	自变量	≥1 367.68=1;<1 367.68=0
Ⅲ型胶原蛋白(ng/mL)	自变量	≥6.07=1;<6.07=0

表 7 Logistic 回归分析 DCM 并发心衰患者发生 MACE 的影响因素

项目	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
血清 c-kit mRNA 水平	1.219	0.721	3.411	0.001	0.239	0.080~0.592
LVEF	0.028	0.036	0.467	0.428	1.002	0.918~1.129
α -SMA	0.057	0.031	3.516	0.072	1.027	0.852~1.107
I 型胶原蛋白	0.018	0.022	0.371	0.554	1.012	0.998~1.018
Ⅲ型胶原蛋白	1.319	0.829	2.976	0.097	1.827	0.917~5.629

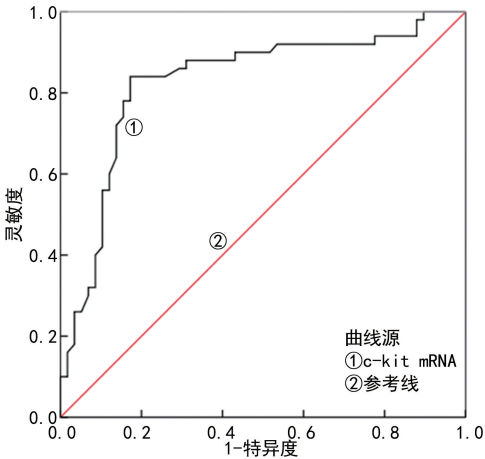


图 4 血清 c-kit mRNA 水平用于评估 DCM 并发心衰患者预后的 ROC 曲线分析

3 讨 论

DCM 主要特征为心功能下降、心肌受损和心室扩大,其病因尚未完全明确。随着医疗水平的不断进步,现阶段可以有效延长 DCM 患者的生存期,但其仍是心衰和心脏移植的重要原因之一,给患者及社会带来沉重负担^[10]。目前临床对于此类疾病,最常用的治疗手段为抗心衰、抗心律失常治疗,对于心衰症状较重的患者则考虑进行心脏移植或人工心脏辅助等治疗,但以上治疗方式均只能对临床症状起到缓解作用,并不能完全治愈^[11]。随着分子生物学研究的不断开展,关于干细胞在各种疾病中的作用成为研究热点。c-kit 作为心肌干细胞的生长因子受体,参与心肌细胞增殖过程调控^[12]。目前,c-kit 与 DCM 并发心衰关系的研究报道较少。

本研究结果显示,与对照组比较,研究组血清 c-kit mRNA 水平明显降低。这与 GHANIMATI 等^[13] 在小鼠模型中的研究结论一致。该项研究的结果显示,增加细胞 c-kit 表达水平可以增强对心脏的保护,减少心脏损伤。c-kit 阳性的细胞在受到刺激时,不断分化成为内皮细胞、心肌细胞等修补受损的心脏,但随着疾病程度的不断加重,c-kit 在心肌梗死的刺激下分化成为心肌细胞的能力降低,无法有效分化为心肌细胞发挥修补心脏的作用^[14]。国内虽鲜见研究报道血清 c-kit mRNA 水平与 DCM 并发心衰患者预后不良的关系,但国外有研究显示,c-kit 水平降低与心脏

保护功能减少有关^[15]。本研究通过比较预后良好组与预后不良组患者的临床资料和各项指标并进行多因素 Logistic 回归分析,发现血清 c-kit mRNA 水平降低是影响 DCM 并发心衰患者预后的独立危险因素。c-kit 水平与心室重构具有一定相关性,心室重构会诱导产生炎症反应,大量炎症因子释放会抑制 c-kit 及 miR-21 mRNA 表达,而 c-kit 及 miR-21 作为与心室重构具有密切联系的基因,其表达被抑制后将无法进一步发挥促进心肌细胞增值、分裂的作用,进而导致患者预后不良^[16]。因此,检测血清 c-kit 水平有助于评估 DCM 并发心衰患者预后。

心肌纤维化作为心衰过程中发生的病理变化之一,主要由持续且反复加重的心肌缺血、缺氧所致。本研究显示,研究组 α -SMA、I 型胶原蛋白及Ⅲ型胶原蛋白水平均明显高于对照组。以上 3 个指标均为心肌纤维化的常见标志物,其在健康者的组织中表达水平均较低。当 DCM 患者并发心衰则表示其心室可能发生异常重构,心肌成纤维细胞随之大量释放入血, α -SMA、I 型胶原蛋白及Ⅲ型胶原蛋白水平则会明显上升^[17]。由于 α -SMA、I 型胶原蛋白及Ⅲ型胶原蛋白水平升高会加速心室重构,进一步促使炎症反应加重及炎症因子的释放,而 c-kit 的表达也会随着炎症因子表达的升高而降低,因此 c-kit 与 α -SMA、I 型胶原蛋白及Ⅲ型胶原蛋白表达呈负相关^[18]。另外,通过对两组患者的心功能参数进行检测和比较,发现 LVEDV、LVESV 与血清 c-kit mRNA 水平呈负相关。分析原因:LVEDV 及 LVESV 反映了左心室舒张与收缩末期的充盈量,DCM 并发心衰患者心肌细胞受损,心肌运动协调性失衡,收缩与舒张能力降低,造成留于心室内的血液容积增加,导致炎症因子水平上升,进而抑制 c-kit 的表达^[19]。LVEF 是临床中评价左心室收缩功能的主要指标之一。DCM 并发心衰患者心脏收缩、舒张功能减退,导致冠状动脉所支配的心肌区域血流量减少,引起冠状动脉微血管部分循环功能发生障碍,进一步加速心室重构。因此,本研究结果中 LVEF 与血清 c-kit mRNA 水平呈正相关。ROC 曲线分析显示,血清 c-kit mRNA 水平用于评估 DCM 并发心衰患者预后的灵敏度为 82.80%,特异度

为 81.80%，曲线下面积为 0.829，具有较高的效能，表明血清 c-kit mRNA 水平具有成为 DCM 并发心衰患者预后评估指标的潜在价值。

综上所述，DCM 并发心衰患者血清 c-kit mRNA 水平下调，并且与心肌纤维化及心功能有关，同时血清 c-kit mRNA 水平降低还预示着预后不良。临床医生可通过定时检测血清 c-kit mRNA 水平掌握患者病情发展及对预后进行评估。但本研究还存在一定局限性，例如样本量较少，有待进一步开展前瞻性多中心队列研究以验证结论的可靠性，而且本研究仅为临床研究，还需进一步开展基础研究从分子机制的角度对结论进行验证。

参考文献

[1] TANG Y, FENG M, SU Y, et al. JMJD4 facilitates PKM2 degradation in cardiomyocytes and is protective against dilated cardiomyopathy[J]. *Circulation*, 2023, 147(22): 1684-1704.

[2] COJAN-MINZAT B O, ZLIBUT A, AGOSTON-COLDEA L. Non-ischemic dilated cardiomyopathy and cardiac fibrosis[J]. *Heart Fail Rev*, 2021, 26(5): 1081-1101.

[3] TAYAL U, WARE J S, LAKDAWALA N K, et al. Understanding the genetics of adult-onset dilated cardiomyopathy: what a clinician needs to know[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(24): 2384-2396.

[4] HARDING D, CHONG M H A, LAHOTI N, et al. Dilated cardiomyopathy and chronic cardiac inflammation: pathogenesis, diagnosis and therapy[J]. *J Intern Med*, 2023, 293(1): 23-47.

[5] MA Y, ZENG S, METCALFE D D, et al. The c-KIT mutation causing human mastocytosis is resistant to STI571 and other KIT kinase inhibitors; kinases with enzymatic site mutations show different inhibitor sensitivity profiles than wild-type kinases and those with regulatory-type mutations[J]. *Blood*, 2019, 99(5): 1741-1744.

[6] 陈晖, 白璐. c-kit 抑制剂对过敏性哮喘气道炎症反应的作用及机制探讨[J]. *免疫学杂志*, 2021, 37(11): 921-929.

[7] 樊朝美, 安硕研. 2017 年英国超声心动图学会扩张型心脏病诊断和评估指南解读[J]. *中国循环杂志*, 2017, 32(2): 139-144.

[8] 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.

[9] MARSAL J R, URRETA-BARALLOBRE I, UBEDA-CARRILLO M, et al. Sample size requirement in trials that use the composite endpoint major adverse cardiovascular events (MACE): new insights[J]. *Trials*, 2022, 23(1): 1037-1042.

[10] ROSENBAUM A N, AGRE K E, PEREIRA N L. Genetics of dilated cardiomyopathy: practical implications for heart failure management[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(5): 286-297.

[11] SPOLADORE R, PINTO G, DAUS F, et al. Metabolic approaches for the treatment of dilated cardiomyopathy[J]. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2023, 10(7): 287.

[12] 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.

[13] GHANIMATI R, RAJABI H, RAMEZANI F, et al. The effect of preconditioning with high-intensity training on tissue levels of G-CSF, its receptor and c-kit after an acute myocardial infarction in male rats[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2020, 20(1): 75.

[14] LI J, SONG F, CHEN R, et al. Bradykinin-pretreated human cardiac-specific c-kit⁺ cells enhance exosomal miR-3059-5p and promote angiogenesis against hindlimb ischemia in mice[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2023, 3: 121-123.

[15] PESL M, JELINKOVA S, CALUORI G, et al. Cardiovascular progenitor cells and tissue plasticity are reduced in a myocardium affected by Becker muscular dystrophy[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2020, 15(1): 65.

[16] 刘振, 李硕, 刘玲玲, 等. c-kit 与 miR-21 在心衰大鼠心肌中表达下降[J]. *基础医学与临床*, 2017, 37(1): 76-79.

[17] NIKOLOV A, POPOVSKI N. Extracellular matrix in heart disease: focus on circulating collagen type I and III derived peptides as biomarkers of myocardial fibrosis and their potential in the prognosis of heart failure—a concise review[J]. *Metabolites*, 2022, 12(4): 297.

[18] OMAR M, JENSEN J, ALI M, et al. Associations of empagliflozin with left ventricular volumes, mass, and function in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a substudy of the EMPEROR-HF randomized clinical trial[J]. *JAMA Cardiol*, 2021, 6(7): 836-840.

[19] MURPHY S P, IBRAHIM N E, JANUZZI J L. Heart failure with reduced ejection fraction: a review[J]. *JAMA*, 2020, 324(5): 488-504.

(收稿日期: 2023-09-12 修回日期: 2023-12-30)