

• 论 著 •

射血分数保留的心力衰竭患者血清 Myostatin、DLL1 与
心室重构指标和预后的关系研究*苗艳丽, 李红净, 周海静[△], 吴海涛
邯郸市第一医院心内科, 河北邯郸 056002

摘要:目的 探讨射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)患者血清肌肉生长抑制素(Myostatin)、Delta 样缺口配体 1(DLL1)与心室重构指标和预后的关系。方法 选取 2021 年 1 月至 2022 年 1 月该院收治的 117 例 HFpEF 患者为 HFpEF 组,另选取同期 100 例体检健康者为对照组。比较 HFpEF 组与对照组血清 Myostatin、DLL1 水平和心室重构指标[左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室后壁厚度(LVPWT)、舒张末期室间隔厚度(IVST)、左心室心肌质量指数(LVMI)]。采用 Pearson 相关性分析 HFpEF 患者血清 Myostatin、DLL1 与心室重构指标的相关性。根据随访 1 年的预后状况,将 HFpEF 患者分为预后不良组和预后良好组。采用多因素 Logistic 回归分析 HFpEF 患者预后不良的影响因素,受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 Myostatin、DLL1 水平对 HFpEF 患者预后不良的评估价值。结果 HFpEF 组血清 Myostatin、DLL1 水平及 LVEDD、LVPWT、IVST、LVMI 均高于对照组($P < 0.05$)。HFpEF 患者血清 Myostatin、DLL1 与 LVEDD、LVPWT、IVST、LVMI 均呈正相关($P < 0.05$)。随访 1 年后,HFpEF 患者预后不良发生率为 33.33%(39/117)。多因素 Logistic 回归分析显示,纽约心脏协会(NYHA)心功能分级 $\geq$ Ⅲ级、有高血压和 LVEDD、N 末端 B 型利钠肽前体(NT-proBNP)、Myostatin、DLL1 升高为 HFpEF 患者预后不良的独立危险因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示,血清 Myostatin 联合 DLL1 预测 HFpEF 患者预后不良的曲线下面积高于各指标单独预测。结论 HFpEF 患者血清 Myostatin、DLL1 水平升高,且与心室重构加重和预后不良有关。血清 Myostatin、DLL1 联合检测对 HFpEF 患者预后不良具有较好的评估价值。

关键词:射血分数保留的心力衰竭; 肌肉生长抑制素; Delta 样缺口配体 1; 心室重构; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.07.016

中图法分类号:R541.6

文章编号:1673-4130(2024)07-0841-06

文献标志码:A

Relationship between serum Myostatin, DLL1 and ventricular remodeling index
and prognosis in patients with heart failure and preserved ejection fraction*MIAO Yanli, LI Hongjing, ZHOU Haijing[△], WU Haitao

Department of Cardiology, Handan First Hospital, Handan, Hebei 056002, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between serum Myostatin, delta like canonical Notch ligand 1 (DLL1) and ventricular remodeling indexes and prognosis in patients with heart failure and preserved ejection fraction (HFpEF). **Methods** A total of 117 HFpEF patients who were admitted to Handan First Hospital from January 2021 to January 2022 were selected as HFpEF group. Another 100 healthy individuals who underwent physical examination during the same period were selected as control group. Serum Myostatin, DLL1 levels and ventricular remodeling indexes [left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), left ventricular posterior wall thickness (LVPWT), end-diastolic interventricular septum thickness (IVST), left ventricular mass index (LVMI)] were compared between HFpEF group and control group. The correlation between serum Myostatin, DLL1 and ventricular remodeling indexes in HFpEF patients were analyzed by Pearson correlation analysis. According to the prognosis of 1-year follow-up, HFpEF patients were divided into poor prognosis group and good prognosis group. The influencing factors of poor prognosis in HFpEF patients were analyzed by multivariate Logistic regression. The evaluation value of serum Myostatin and DLL1 levels for poor prognosis in HFpEF patients was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The levels of serum Myostatin, DLL1, and LVEDD, LVPWT, IVST, LVMI in HFpEF group were higher than those in control group ($P < 0.05$). Serum Myostatin and DLL1 were positively correlated with

* 基金项目:河北省 2020 年度医学科学研究课题计划项目(20202435)。

作者简介:苗艳丽,女,主治医师,从事心血管疾病预防研究。 [△] 通信作者, E-mail: xnkwh@126.com。

LVEDD, LVPWT, IVST and LVMI in HFpEF patients ($P<0.05$). After 1 year of follow-up, the incidence of poor prognosis in 117 HFpEF patients was 33.33% (39/117). Multivariate Logistic regression analysis showed that NYHA cardiac function grade $\geq$ III, hypertension and elevated LVEDD, NT-proBNP, Myostatin and DLL1 were independent risk factors for poor prognosis in HFpEF patients ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve of serum Myostatin combined with DLL1 predicted poor prognosis in HFpEF patients was higher than that individual prediction of each indicator. **Conclusion** Elevated levels of serum Myostatin and DLL1 in HFpEF patients are associated with worsened ventricular remodeling and poor prognosis. The combined detection of serum Myostatin and DLL1 has a good value in evaluating the poor prognosis of HFpEF patients.

Key words: heart failure with preserved ejection fraction; Myostatin; delta like canonical Notch ligand 1; ventricular remodeling; prognosis

心力衰竭(简称心衰)是各种心血管疾病的终末阶段,近年来随着人口老龄化的持续发展和各种心血管疾病患者生存期的延长,我国心衰发病率持续增加^[1-2]。射血分数保留的心衰(HFpEF)是心衰常见类型,占所有心衰类型的 50%,其病死率与左室射血分数(LVEF)降低的心衰相当^[3],及时评估 HFpEF 患者预后对指导临床治疗和促进预后改善非常重要。心室重构是 HFpEF 发生发展的病理基础,骨骼肌代谢障碍、炎症反应和细胞外基质重塑在其中发挥重要作用^[4-5]。肌肉生长抑制素(Myostatin)是一种肌肉蛋白,能负向调控肌肉细胞,抑制肌肉生长,进而降低骨骼肌质量^[6]。有研究发现,Myostatin 水平与慢性心衰患者虚弱密切相关^[7]。Delta 样缺口配体 1(DLL1)是 Notch 信号通路的重要调节因子,能与 Notch 受体相互作用影响炎症和细胞外基质重塑过程^[8]。有研究指出,血清 DLL1 能与扩张型心肌病程度和心功能指数有关^[9]。本研究拟探讨 HFpEF 患者血清 Myostatin、DLL1 与心室重构指标和预后的关系,旨在为促进患者预后改善提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 1 月至 2022 年 1 月邯郸市第一医院收治的 117 例 HFpEF 患者为 HFpEF 组。其中,女 56 例、男 61 例;年龄 26~82 岁、平均(67.51±9.42)岁。纳入标准:HFpEF 符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》^[10] 诊断标准。(1)有心衰症状和(或)体征(活动受限、气促、疲乏或心悸);(2)LVEF $\geq$ 50%;(3)利钠肽升高,N 末端 B 型利钠肽前体(NT-proBNP) $>$ 125 ng/L 和(或)B 型利钠肽(BNP) $>$ 35 ng/L,并具备心脏舒张功能异常、左心室肥厚、左心房扩大中的任意一项。排除标准:(1)其他类型心衰;(2)合并其他心脏疾病;(3)妊娠及哺乳期女性;(4)合并恶性肿瘤;(5)合并自身免疫性疾病;(6)精神性疾病;(7)资料不完整。另选取同期 100 例体检健康者为对照组,女 48 例、男 52 例;年龄 24~76 岁、平均(67.69±8.42)岁。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经邯

郸市第一医院医学伦理委员会批准。所有受试者或家属签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 血清 Myostatin、DLL1 水平检测 采集 HFpEF 组入院次日和对照组体检时 3 mL 空腹静脉血,采用酶联免疫吸附试验法检测 Myostatin、DLL1 水平。Myostatin 试剂盒购自上海西唐生物科技有限公司。DLL1 试剂盒购自武汉华美生物工程有限公司。

1.2.2 超声心动图 HFpEF 组诊断时和对照组体检时行超声心动图检查,采用彩色多普勒超声诊断仪通过双平面法^[11]测量左室舒张末期内径(LVEDD)、左心室后壁厚度(LVPWT)、舒张末期室间隔厚度(IVST),并计算左心室心肌质量指数(LVMI)。彩色多普勒超声诊断仪购自美国 GE 公司(型号:VolusonS6)。

1.2.3 资料收集 收集 HFpEF 患者性别、年龄、病程、合并症、纽约心脏协会(NYHA)心功能分级^[10]、用药情况、LVEF 和 NT-proBNP 等资料。

1.3 预后分组 HFpEF 患者入院后根据《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》^[10] 接受相关治疗,通过电话或门诊对患者随访 1 年,根据预后分为预后不良组和预后良好组,预后不良定义为再次心衰住院、发生心血管事件和全因死亡。

1.4 统计学处理 采用 SPSS28.0 统计学软件进行数据处理。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用 t 或 U 检验;计数资料以例数或百分率表示,采用 χ^2 检验。HFpEF 患者血清 Myostatin、DLL1 与心室重构指标的相关性采用 Pearson 相关性分析,血清 Myostatin、DLL1 水平对 HFpEF 患者预后不良的评估价值采用受试者工作特征(ROC)曲线分析,HFpEF 患者预后不良的影响因素采用多因素 Logistic 回归分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HFpEF 组与对照组血清 Myostatin、DLL1 水平和心室重构指标比较 HFpEF 组血清 Myostatin、DLL1 水平和 LVEDD、LVPWT、IVST、LVMI 均高于对照组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 HFpEF 组与对照组血清 Myostatin、DLL1 水平和心室重构指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	Myostatin (ng/mL)	DLL1 (ng/mL)	LVEDD (mm)	LVPWT (mm)	IVST (mm)	LVMl (g/m ²)
HFpEF 组	117	16.27±2.35	9.53±2.76	50.12±4.27	13.29±1.35	13.25±1.62	108.68±13.76
对照组	100	11.45±2.31	5.38±2.23	41.53±5.54	9.05±1.01	9.13±1.16	79.53±7.65
<i>t</i>		15.179	12.246	12.628	26.408	21.749	19.637
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 HFpEF 患者血清 Myostatin、DLL1 与心室重构指标的相关性 Pearson 相关性分析结果显示, HFpEF 患者血清 Myostatin、DLL1 与 LVEDD、LVPWT、IVST、LVMl 均呈正相关($P<0.05$)。见表 2。

表 2 HFpEF 患者血清 Myostatin、DLL1 与心室重构指标的相关性

指标	Myostatin		DLL1	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
LVEDD	0.558	<0.001	0.537	<0.001
LVPWT	0.541	<0.001	0.534	<0.001
IVST	0.538	<0.001	0.499	<0.001
LVMl	0.584	<0.001	0.568	<0.001

2.3 HFpEF 患者预后不良的单因素分析 随访 1 年, 无失访病例, 117 例 HFpEF 患者预后不良 39 例 (33.33%), 其中再次心衰住院 12 例、发生心血管事件 19 例和全因死亡 8 例。单因素分析显示, 预后不良组 NYHA 心功能分级 $\geq$ III 级、高血压比例和 LVEDD、LVPWT、IVST、LVMl、NT-proBNP、Myostatin、DLL1 高于预后良好组 ($P<0.05$), LVEF 低于预后良好组 ($P<0.05$), 两组患者性别、年龄、病程、

糖尿病、高脂血症、用药情况比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 3。

2.4 HFpEF 患者预后不良的多因素 Logistic 回归分析 以表 3 中差异有统计学意义的因素 NYHA 心功能分级 ($\geq$ III 级/ $<$ III 级 = 1/0)、高血压 (有/无 = 1/0)、LVEF、LVEDD、LVPWT、IVST、LVMl、NT-proBNP、Myostatin、DLL1 (均为连续性变量, 原值输入) 为自变量, 预后 (不良/良好 = 1/0) 为因变量, 建立多因素 Logistic 回归模型。多因素 Logistic 回归分析结果显示, NYHA 心功能分级 $\geq$ III 级、合并有高血压和 LVEDD、NT-proBNP、Myostatin、DLL1 升高为 HFpEF 患者预后不良的独立危险因素 ($P<0.05$)。见表 4。

2.5 血清 Myostatin、DLL1 水平对 HFpEF 患者预后不良的评估价值 以预后不良组 ($n=39$) 为阳性样本, 预后良好组 ($n=78$) 为阴性样本, 行 ROC 曲线分析, 结果显示, 血清 Myostatin、DLL1 水平单独和联合评估 HFpEF 患者预后不良的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.782、0.724、0.808, 血清 Myostatin 联合 DLL1 水平对 HFpEF 患者预后不良的评估价值高于各指标单独评估。见表 5 和图 1。

表 3 HFpEF 患者预后不良的单因素分析 [n (%) 或 $\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

因素	预后不良组 ($n=39$)	预后良好组 ($n=78$)	$\chi^2/t/Z$	<i>P</i>
性别			0.069	0.794
男	21(53.85)	40(51.28)		
女	18(46.15)	38(48.72)		
年龄(岁)	69.13±9.19	65.87±10.47	1.652	0.101
病程(月)	26.00(23.00, 28.00)	24.00(17.75, 28.00)	1.594	0.111
合并症				
高血压	20(60.61)	24(30.77)	4.663	0.031
糖尿病	11(28.21)	17(21.79)	0.587	0.444
高脂血症	7(17.95)	9(11.54)	0.905	0.341
NYHA 心功能分级 $\geq$ III 级	27(69.23)	33(42.31)	7.543	0.006
用药情况				
β 受体阻滞剂	32(82.05)	51(65.38)	3.503	0.061
血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素 II 受体拮抗剂	22(56.41)	47(60.26)	0.159	0.690

续表 3 HFpEF 患者预后不良的单因素分析[$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]				
因素	预后不良组($n=39$)	预后良好组($n=78$)	$\chi^2/t/Z$	P
噻嗪类利尿剂	32(82.05)	52(66.67)	3.039	0.081
钙通道阻滞剂	4(10.26)	6(7.69)	0.014	0.907
洋地黄	17(43.59)	21(26.92)	3.293	0.070
螺内酯	23(58.97)	32(41.03)	3.362	0.067
他汀类药物	12(30.77)	26(33.33)	0.078	0.780
LVEF(%)	58.21(53.55,63.66)	61.58(58.54,68.33)	2.387	0.017
LVEDD(mm)	51.57 $\pm$ 3.98	48.67 $\pm$ 4.39	3.472	0.001
LVPWT(mm)	14.15 $\pm$ 1.20	12.43 $\pm$ 1.26	7.070	<0.001
IVST(mm)	14.09 $\pm$ 1.45	12.41 $\pm$ 1.51	5.748	<0.001
LVMl(mm)	115.35 $\pm$ 13.71	102.02 $\pm$ 14.16	4.851	<0.001
NT-proBNP(ng/L)	3 115.56(1 740.44,4 943.59)	1 287.32(1 031.95,2 031.74)	3.719	<0.001
Myostatin(ng/mL)	17.03 $\pm$ 2.53	15.50 $\pm$ 2.67	2.972	0.004
DLL1(ng/mL)	10.46 $\pm$ 2.67	8.60 $\pm$ 2.25	3.957	<0.001

表 4 HFpEF 患者预后不良的多因素 Logistic 回归分析						
项目	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
NYHA 心功能分级 $\geq$ Ⅲ级	0.273	0.105	6.764	0.009	1.314	1.070~1.614
LVEDD 升高	0.086	0.031	7.732	0.005	1.090	1.026~1.158
高血压	0.558	0.228	5.989	0.014	1.747	1.118~2.732
NT-proBNP 升高	0.002	0.001	14.714	<0.001	1.002	1.001~1.003
Myostatin 升高	0.082	0.029	8.140	0.004	1.085	1.026~1.148
DLL1 升高	0.104	0.037	7.798	0.005	1.110	1.031~1.194

表 5 血清 Myostatin、DLL1 水平对 HFpEF 患者预后不良的评估价值						
指标	AUC(95%CI)	cut-off 值	灵敏度	特异度	约登指数	准确度
Myostatin	0.782(0.587~0.964)	16 ng/mL	0.769	0.769	0.538	0.769
DLL1	0.724(0.493~0.946)	9.5 ng/mL	0.692	0.744	0.436	0.726
联合应用	0.808(0.628~0.989)	2.3	0.795	0.821	0.616	0.812

注:联合应用虚拟指标的 cut-off 值依据 $\ln(P/1-P)$ 模型(无常数项)计算得到。

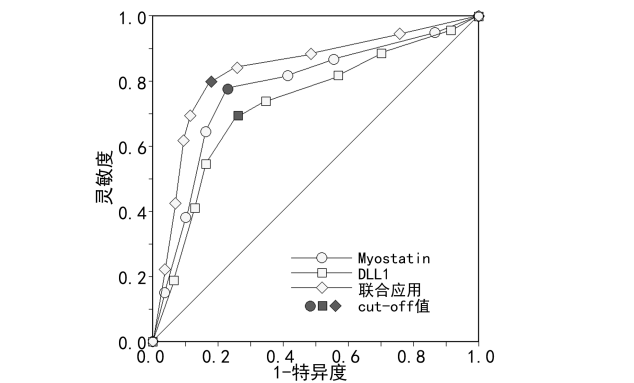


图 1 血清 Myostatin、DLL1 水平评估 HFpEF 患者预后不良的 ROC 曲线

3 讨 论

HFpEF 是一种以左心室舒张功能受损为主的高度异质性疾病,尽管近年来针对心衰的诊治和综合管

理取得良好进展,但由于 HFpEF 认识时间相对较短,而且具有临床表现缺乏特异性、病因复杂多样等特点,导致 HFpEF 再住院率和病死率仍然居高不下^[12-13]。目前临床主要使用 B 型利钠肽或 NT-proBNP 评估 HFpEF 患者预后,但受性别、年龄、肥胖、肾功能、药物、贫血等多种因素影响,其评估价值有限,还需寻找新的生物标志物^[14]。

心室重构是 HFpEF 疾病进展的重要机制,心室重构可通过引起左心室舒张功能不全促进 HFpEF 发生发展^[3]。研究 HFpEF 患者心室重构相关影响因素,有助于 HFpEF 患者预后评估。目前临床主要依靠超声心动图评估心衰患者心室重构^[11]。本研究结果显示, HFpEF 患者 LVEDD、LVPWT、IVST、LVMI 显著升高,说明 HFpEF 患者存在明显的心室重构,符合其病理变化。由于 HFpEF 患者心功能进行

性恶化和运动不耐受,使机体能量代谢受到影响,进而导致降低肌肉质量和肌肉功能丧失,肌肉质量和功能丧失会增强系统性炎症反应和引起神经内分泌系统激活,通过增强血管收缩和引起心肌细胞凋亡导致心室重构,而随着肌肉质量和功能进一步下降还能引起心脏恶病质,导致预后不良^[4]。Myostatin 是骨骼肌分泌的一种肌肉蛋白,在肌肉组织中广泛表达,其主要功能是负向调控肌肉的生长发育以抑制肌肉生长,若缺乏 Myostatin 基因则会使肌肉不受控制生长而导致异常肥大^[15]。心肌作为一种肌肉组织也广泛表达 Myostatin,生理状态下能调控心肌生长,当心肌受损时 Myostatin 大量分泌能加剧心肌损伤^[16]。LIM 等^[17]研究报道,敲除心肌梗死小鼠 Myostatin 基因,能抑制小鼠梗死后心肌胶原沉积和纤维化发展,进而改善心脏功能。有临床研究指出,血清 Myostatin 水平与心衰患者病情和心功能相关^[18]。CHEN 等^[19]研究显示,血清 Myostatin 水平与慢性心力衰竭患者预后密切相关。然而,关于血清 Myostatin 与 HFpEF 患者心室重构和预后的关系尚未可知。本研究结果显示,HFpEF 患者血清 Myostatin 水平升高,与 LVEDD、LVPWT、IVST、LVMI 呈正相关,是 HFpEF 患者预后不良的独立危险因素,说明血清 Myostatin 水平升高与 HFpEF 患者心室重构有关,并会增加患者预后不良风险。HFpEF 患者血清 Myostatin 水平升高可能与其心肌细胞受损后 Myostatin 大量分泌有关。而 Myostatin 水平升高能抑制患者心肌和骨骼肌生长,增强系统性炎症反应和神经内分泌系统激活,导致心室重构^[20]。同时,随着 Myostatin 水平升高,心肌质量和功能持续下降,引起心脏恶病质,使左心室舒张功能持续恶化,导致预后不良风险增加^[21]。

炎症反应和细胞外基质重塑是心室重构发生发展的重要机制,炎症反应诱导心肌纤维化和凋亡导致心室重构,同时心肌纤维化过程中分泌的大量胶原蛋白能引起细胞外基质重塑,通过破坏心脏结构导致心室重构^[3]。Notch 信号通路在进化过程中高度保守,Notch 受体(Notch1/2/3/4)通过结合其配体活化 Notch 信号通路,调节包括炎症反应、细胞外基质重塑在内的多种病理生理过程^[8]。DLL1 是一种 I 型跨膜糖蛋白,可以通过多种去整合素和基质金属蛋白酶的蛋白水解酶从细胞表面释放到细胞外,与 Notch 受体相互作用,影响 Notch 信号通路蛋白活性^[22]。既往研究表明,Notch 信号通路能增强促炎因子分泌和诱导细胞外基质重塑导致心室重构,敲低 Notch 信号通路分子能抑制心衰进程^[23-24]。NORUM 等^[25]研究发现,血清 DLL1 水平升高,与慢性心衰患者心脏舒张功能障碍、运动能力下降及预后不良相关。HFpEF 是一种以左心室舒张功能受损为主的心衰,故推测 DLL1 可能参与 HFpEF 进程。本研究结果显示,

HFpEF 患者血清 DLL1 水平升高,与 LVEDD、LVPWT、IVST、LVMI 呈正相关,是 HFpEF 患者预后不良的独立危险因素,说明血清 DLL1 水平升高与 HFpEF 患者心室重构有关,并会增加患者预后不良风险。其机制可能是 DLL1 水平升高能结合 Notch 受体激活 Notch 信号通路,增强炎症反应和细胞外基质重塑导致心脏重塑,进而导致预后不良。

此外,本研究结果还显示,NYHA 心功能分级 $\geq$ III 级、合并有高血压也会增加 HFpEF 患者预后不良的风险,考虑与其分级越高反映患者心功能越差,而高血压会导致心肌功能降低,因此预后更差有关。本研究通过 ROC 曲线分析发现,血清 Myostatin、DLL1 水平联合评估 HFpEF 患者预后不良的 AUC 为 0.808,灵敏度和特异度分别为 0.795、0.821,灵敏度和特异度分别较 Myostatin、DLL1 单独评估有所提升,说明联合检测血清 Myostatin、DLL1 水平能提升 HFpEF 患者预后不良的评估价值。

综上所述,HFpEF 患者血清 Myostatin、DLL1 水平升高,随着心室重构加重而升高,二者均是预后不良的独立危险因素,血清 Myostatin、DLL1 水平联合检测对 HFpEF 患者预后不良的评估价值较高。本研究不足在于样本量有限,需要多中心、大样本量研究进一步验证本研究结论,血清 Myostatin、DLL1 与心室重构间的具体作用机制还需进一步深入研究。

参考文献

- [1] 中国心血管健康与疾病报告 2020[J]. 心肺血管病杂志, 2021,40(10):1005-1009.
- [2] 中华医学会老年医学分会心血管疾病学组,《老年慢性心力衰竭诊治中国专家共识》编写组. 老年人慢性心力衰竭诊治中国专家共识(2021)[J]. 中华老年医学杂志, 2021, 40(5):550-561.
- [3] 王燕萍,郭美花,陈忠. 射血分数保留的心力衰竭治疗新进展[J]. 江苏医药, 2022,48(7):734-738.
- [4] 李倩,宫鹏飞,张明,等. 注射用地尔硫卓联合前列地尔注射液对射血分数保留型心衰患者心功能、血清炎症因子和氧化应激的影响[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(20):3997-4000.
- [5] GONZÁLEZ A, RICHARDS A M, DE BOER R A, et al. A review from the study group on biomarkers of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology[J]. Eur J Heart Fail, 2022, 24(6):927-943.
- [6] LEE S J. Targeting the myostatin signaling pathway to treat muscle loss and metabolic dysfunction[J]. J Clin Invest, 2021, 131(9):e148372.
- [7] WANG Q, WANG H, TIAN H, et al. A prospective case-control study examining the relationship between frailty and serum myostatin in older persons with chronic heart failure[J]. Risk Manag Healthc Policy, 2023, 16: 1343-1349.
- [8] 邵梦娇,田婷,罗俊一,等. NOTCH 信号通路在心血管疾

病中的作用[J]. 中华心力衰竭和心肌病杂志, 2021, 5(4): 275-281.

[9] NORUM H M, BROCH K, MICHELSEN A E, et al. The notch ligands DLL1 and periostin are associated with symptom severity and diastolic function in dilated cardiomyopathy[J]. J Cardiovasc Transl Res, 2017, 10(4): 401-410.

[10] 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.

[11] 中华医学会超声医学分会超声心动图学组, 中国医师协会心血管分会超声心动图专业委员会. 超声心动图评估心脏收缩和舒张功能临床应用指南[J]. 中华超声影像学杂志, 2020, 29(6): 461-477.

[12] 廖玉华, 杨杰孚, 张健, 等. 舒张性心力衰竭诊断和治疗专家共识[J]. 临床心血管病杂志, 2020, 36(1): 1-10.

[13] 张侃迪, 刘东升, 张俊峰. 射血分数保留型心力衰竭的药物治疗进展[J]. 国际心血管病杂志, 2021, 48(1): 5-8.

[14] 中国医师协会检验医师分会心血管专家委员会. B 型利钠肽及 N 末端 B 型利钠肽前体实验室检测与临床应用中国专家共识[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(35): 2738-2754.

[15] 周小佩, 肖红雯, 彭勇. 血清肌肉生长抑制素在老年严重失代偿期急性心力衰竭患者预后评估中的价值[J]. 临床急诊杂志, 2022, 23(5): 343-347.

[16] 赵春婷, 阳全, 王立冬. 慢性心力衰竭病人血清肌肉生长抑制素水平变化及其临床意义[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(18): 3038-3041.

[17] LIM S, MCMAHON C D, MATTHEWS K G, et al. Absence of myostatin improves cardiac function following myocardial infarction[J]. Heart Lung Circ, 2018, 27(6): 693-701.

[18] 蒋璐, 龚国彪, 康小兰. 老年慢性心力衰竭患者肌肉生长抑制素与合并肌少症、心功能和预后的关系研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29(8): 12-16.

[19] CHEN P, LIU Z, LUO Y, et al. Predictive value of serum myostatin for the severity and clinical outcome of heart failure[J]. Eur J Intern Med, 2019, 64: 33-40.

[20] CASTILLERO E, AKASHI H, NAJJAR M, et al. Activin type II receptor ligand signaling inhibition after experimental ischemic heart failure attenuates cardiac remodeling and prevents fibrosis[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2020, 318(2): H378-H390.

[21] 安素, 蒋芸璐, 王华英, 等. 老年慢性心力衰竭病人血清 suPAR、MSTN 水平与心功能和预后的关系[J]. 实用老年医学, 2022, 36(1): 65-68.

[22] 迪力努尔·艾尼, 阿依提拉·麦麦提, 康小龙. 刺山柑乙醇提取物乳膏对系统性硬皮病小鼠 Notch1、DLL1 和 ADAM17 表达的影响[J]. 中国药事, 2023, 37(4): 420-425.

[23] NEMIR M, KAY M, MAISON D, et al. Inhibition of the NOTCH1 pathway in the stressed heart limits fibrosis and promotes recruitment of non-myocyte cells into the cardiomyocyte fate[J]. J Cardiovasc Dev Dis, 2022, 9(4): 111.

[24] 张晶, 田雪朦, 杜兰平, 等. Notch 对心力衰竭小鼠心肌重构和心脏功能的调控作用[J]. 心肺血管病杂志, 2022, 41(8): 927-931.

[25] NORUM H M, GULLESTAD L, ABRAITYTE A, et al. Increased serum levels of the notch ligand DLL1 are associated with diastolic dysfunction, reduced exercise capacity, and adverse outcome in chronic heart failure[J]. J Card Fail, 2016, 22(3): 218-223.

(收稿日期: 2023-09-05 修回日期: 2024-02-01)

(上接第 840 页)

[11] LI Y, LI D, CHENG X. The association between expression of lncRNAs in patients with GDM[J]. Endocr Connect, 2021, 10(9): 1080-1090.

[12] SU R, WU X, KE F. Long non-coding RNA HOTAIR expression and clinical significance in patients with gestational diabetes[J]. Int J Gen Med, 2021, 14(12): 9945-9950.

[13] YU R, ZHANG Y, LU Z, et al. Long-chain non-coding RNA UCA1 inhibits renal tubular epithelial cell apoptosis by targeting microRNA-206 in diabetic nephropathy[J]. Arch Physiol Biochem, 2022, 128(1): 231-239.

[14] 郭碧莲, 刘妍, 何荣霞, 等. 妊娠期糖尿病中 miR-372-3p 参与调控胰岛素抵抗的关系研究[J]. 中国妇产科临床杂志, 2020, 21(5): 92-94.

[15] JUCHNICKA I, KUZMICKI M. Influence of miRNAs in gestational diabetes mellitus development[J]. Ginekol Pol, 2021, 92(8): 579-582.

[16] SHAH K B, FIELDS D A, PEZANT N P, et al. Gestational diabetes mellitus is associated with altered abundance of exosomal micrornas in human milk[J]. Clin Ther, 2022, 44(2): 172-185.

[17] ZHANG J, CUI C, XU H. Downregulation of miR-145-5p elevates retinal ganglion cell survival to delay diabetic retinopathy progress by targeting FGF5[J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2019, 83(9): 1655-1662.

[18] SHAHROKHI S Z, SAEIDI L, SADATAMINI M, et al. Can miR-145-5p be used as a marker in diabetic patients? [J]. Arch Physiol Biochem, 2020, 15(5): 1-6.

(收稿日期: 2023-08-29 修回日期: 2023-11-15)