

射血分数正常心力衰竭患者 Fibrosis-4 指数与右心室功能及预后的相关性研究

张丽伟^a, 李晓丹^b, 赵 赫^a, 曾辰华^a (辽阳市中心医院 a. 冠心病监护病房; B. 心血管内二科, 辽宁辽阳 111000)

摘要: **目的** 探讨射血分数正常心力衰竭 (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) 患者纤维化-4 指数 (Fibrosis-4 index, F4I) 与右心室功能及预后的相关性。**方法** 选取 2017 年 1 月~2018 年 12 月辽阳市中心医院收治的 116 例 HFpEF 患者为研究对象。采用全自动生化分析仪测定血清血肌酐 (Serum creatinine, SCr), 总胆红素 (total bilirubin, TBil), 血红蛋白 (hemoglobin, Hb), 天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST) 和丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT) 水平, 采用全自动血液分析仪测定血小板计数 (platelet count, PLT), 用酶联免疫吸附法测定血清 N 末端脑利钠肽前体 (N-terminal pro brain natriuretic peptide, NT-pro-BNP) 水平。根据患者年龄, AST, ALT 和 PLT 计算 F4I。行超声心动图检查, 测定三尖瓣环状平面收缩期偏移 (tricuspid annular plane systolic excursion, TAPSE) 及三尖瓣环收缩期峰值速度 (S')。比较患者入院时及出院前血生化指标与心脏超声指标。采用 Spearman 相关性分析出院前 F4I 与 TAPSE, S' 的相关性, 多元线性回归分析 TAPSE, S' 相关影响因素。对患者进行随访, 统计主要不良心血管事件 (major adverse cardiovascular events, MACE) 发生情况, 采用 Cox 回归分析出院前 F4I, NT-proBNP 与 MACE 发生的关系, 采用 ROC 曲线分析出院前 F4I 对 HFpEF 患者 MACE 发生的预测价值。**结果** 出院前 TBil[0.61 (0.40, 0.84) g/dl], AST[26.91 (21.54, 35.26) IU/L], ALT[18.74 (10.22, 28.54) IU/L], NT-proBNP[2 003.41 (1 037.42, 2 820.43) pg/ml], F4I[2.89 (2.07, 3.40)] 水平显著低于入院时 [0.78 (0.39, 1.15) g/dl, 47.47 (20.88, 67.83) IU/L, 36.98 (19.75, 61.78) IU/L, 4 905.03 (2 570.65, 7 644.43) pg/ml, 3.56 (2.60, 4.54)], TAPSE[18.05 (15.20, 21.88) mm], S' (14.50 ± 5.81 cm/s) 显著高于入院时 [17.02 (14.87, 18.52) mm, 11.78 ± 2.60 cm/s], 差异均有统计学意义 ($t/W = -2.238, -4.364, -4.735, -6.221, -4.178, -3.481, -4.694$, 均 $P < 0.05$)。相关性分析显示出院前 F4I 与 TAPSE, S' 呈负相关 ($r = -0.825, -0.837$, 均 $P < 0.05$)。多元线性回归分析显示, F4I 可负向影响 TAPSE, S' ($\beta = -0.244, -0.266$, 均 $P < 0.05$)。经 730 天随访, MACE 发生率为 31.90%。多因素 Cox 回归分析显示出院前 F4I 是 MACE 发生的独立风险因素 ($P = 0.013$), 随 F4I 增高 MACE 发生增高比为 1.270 (95%CI: 1.052~1.532)。ROC 曲线分析显示, 出院前 F4I 预测 HFpEF 患者发生 MACE 的曲线下面积为 0.740, 敏感度和特异度分别为 72.97%, 79.75%。**结论** F4I 水平与 HFpEF 患者的右心室功能障碍呈负相关, 高 F4I 的 HFpEF 患者 MACE 发生风险较高, F4I 可作为 HFpEF 患者右心室功能评估及预后评估的指标。

关键词: 射血分数正常心力衰竭; 肝纤维化; 纤维化-4 指数; 右心室功能; 主要不良心血管事件

中图分类号: R541.6; R446.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2022) 02-167-06

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2022.02.034

Correlation between Fibrosis-4 Index and Right Ventricular Function and Prognosis in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

ZHANG Li-wei^a, LI Xiao-dan^b, ZHAO He^a, ZENG Chen-hua^a

(a. CCU Ward; b. the Second Department of Cardiovascular Medicine, the Central Hospital of Liaoyang City, Liaoning Liaoyang 111000, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation between fibrosis-4 index (F4I) and right ventricular function and prognosis in patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). **Methods** 116 HFpEF patients in Liaoyang Central Hospital from December 2017 to December 2018 were selected as the study subjects. The levels of serum creatinine (SCr), total bilirubin (TBil), hemoglobin (Hb), aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) were measured by automatic biochemical analyzer, platelet count (PLT) was measured by automatic blood analyzer, and the levels of N-terminal pro brain natriuretic peptide (NT-pro-BNP) were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. F4I was calculated according to the patient's age, AST, ALT and PLT. The tricuspid annular plane systolic deviation (TAPSE) and tricuspid annular systolic peak velocity (S') was measured by echocardiography. The blood biochemical indexes and cardiac ultrasound indexes were compared at admission and before discharge. Spearman correlation was used to analyze the correlation between F4I and TAPSE, S' before

基金项目: 辽宁省自然科学基金项目 (2019060355-037)。

作者简介: 张丽伟 (1980-), 女, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向为冠心病、心衰的诊治, E-mail: zhanglw1980@163.com。

discharge, and multiple linear regression was used to analyze the related influencing factors of TAPSE and S'. The patients were followed up and the incidence of major adverse cardiovascular events (MACE) was counted. Cox regression was used to analyze the relationship between F4I, NT-proBNP and MACE before discharge, and ROC curve was used to analyze the predictive value of F4I before discharge for MACE in HFpEF patients. **Results** Before discharge, the levels of TBil[0.61 (0.40, 0.84) g/dl], AST[26.91 (21.54, 35.26) IU/L], ALT[18.74 (10.22, 28.54) IU/L], NT-proBNP[2 003.41 (1 037.42, 2 820.43) pg/ml] and F4I[2.89 (2.07, 3.40)] were significantly lower than those at admission[0.78 (0.39, 1.15) g/dl, 47.47 (20.88, 67.83) IU/L, 36.98 (19.75, 61.78) IU/L, 4 905.03 (2 570.65, 7 644.43) pg/ml, 3.56 (2.60, 4.54)], and TAPSE[18.05 (15.20, 21.88) mm] and S'(14.50 ± 5.81 cm/s) were significantly higher than those at admission [17.02 (14.87, 18.52) mm, 11.78 ± 2.60 cm/s], the differences were statistically significant ($t/W = -2.238, -4.364, -4.735, -6.221, -4.178, -3.481, -4.694$, all $P < 0.05$). Correlation analysis showed that F4I before discharge was negatively correlated with TAPSE and S' ($r = -0.825, -0.837$, all $P < 0.05$). Multiple linear regression analysis showed that F4I could negatively affect TAPSE and S' ($\beta = -0.244, -0.266$, all $P < 0.05$). After 730 days follow-up, the incidence of MACE was 31.90%. Multivariate Cox regression analysis showed that F4I before discharge was an independent risk factor for mace ($P = 0.013$). With the increase of F4I, the increase ratio of MACE was 1.270 (95% CI: 1.052~1.532). ROC curve analysis showed that the area under the curve of F4I before discharge predicting MACE in HFpEF patients was 0.740, the sensitivity and the specificity were 72.97% and 79.75%, respectively. **Conclusion** F4I level was negatively correlated with right ventricular dysfunction in patients with HFpEF. Patients with HFpEF with high F4I level had a higher risk of MACE. F4I can be used as an index for the evaluation of right ventricular function and prognosis in patients with HFpEF.

Keywords: heart failure with preserved ejection fraction; liver fibrosis; fibrosis-4 index; right ventricular function; major adverse cardiovascular events

射血分数正常心力衰竭 (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) 是一类特殊类型的心力衰竭, 流行病学显示, 约 1/2 的心力衰竭患者为 HFpEF^[1]。近年来随着人口老龄化的加剧, 其患病率逐年上升^[2]。心力衰竭可导致肝充血和/或低灌注, 与肝纤维化密切相关^[3]。研究发现^[4], 随着中心静脉压升高和右心室功能恶化, 肝脏硬度增加。此外, 肝脏硬度增加与心力衰竭患者较差的预后相关。因此, 评估肝脏硬度是预测心力衰竭患者预后的一种方法。肝穿刺活检是诊断和评估肝纤维化严重程度的金标准, 但由于侵入性操作, 不能作为常规筛查方法。瞬时弹性成像测量的肝脏硬度是一种简便且无创的评估方法, 但该检查需要特殊设备, 费时且昂贵。因此亟需寻找一个简单的指标评估心力衰竭患者肝纤维化。纤维化-4 指数 (fibrosis-4 index, F4I) 是根据年龄、天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)、丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、血小板计数 (platelet count, PLT) 四个参数计算得出的一个评估肝纤维化的指标^[5-7]。在心力衰竭中, F4I 会随着 N 末端脑利钠肽前体 (N-terminal pro brain natriuretic peptide, NT-pro-BNP)、右心房压力的增加而升高^[8-9]。目前 F4I 已被认为是评估心力衰竭患者静脉充血严重程度和预后的替代指标^[10-11], 但关于 F4I 与 HFpEF 患者的右心室功能及预后的关系尚不明确。本研究就此进行分析, 报道如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取辽阳市中心医院 2017 年 1 月

~2018 年 12 月收治的 116 例 HFpEF 患者, 其中男性 50 例, 女性 66 例; 年龄 77.48 ± 9.23 岁; 身体质量指数 (body mass index, BMI) 22.18 ± 3.08 kg/m²; 病史: 69 例高血压, 32 例糖尿病, 31 例血脂异常, 60 例心房颤动, 15 例慢性阻塞性肺病。纳入标准: ① HFpEF 诊断符合《2016 年欧洲心脏病学会急性心力衰竭诊断和治疗指南》^[12] 相关标准, 左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) ≥ 50%; ② 年龄 ≥ 18 岁; ③ 临床资料完整者; ④ 可接受随访者; ⑤ 患者及家属对研究知情同意, 并签署知情同意书。排除标准: ① 慢性肝病史者; ② 并发急性冠状动脉综合征者; ③ 并发恶性肿瘤者; ④ 并发严重心脏瓣膜病者; ⑤ 并发血液疾病者; ⑥ 近 6 个月经皮冠状动脉介入治疗和/或胸外科手术史者; ⑦ 出院前死亡者。本研究经辽阳市中心医院伦理委员会批准。

1.2 仪器和试剂 AU5800 全自动生化分析仪及 LH7500 全自动血液分析仪购自贝克曼库尔特有限公司 (美国); NT-proBNP 酶联免疫试剂盒购自南京森贝伽生物科技有限公司; Epiq 7C 彩色超声诊断仪购自飞利浦公司 (荷兰)。

1.3 方法

1.3.1 实验室数据检测: 采集患者入院时和出院前静脉血 5ml, 以 3 000r/min 离心 10min (半径 8cm), 取上层血清, 采用全自动生化分析仪测定血肌酐 (Serum creatinine, SCr)、总胆红素 (total bilirubin, TBil)、血红蛋白 (hemoglobin, Hb), AST, ALT 水平, 采用全自动血液分析仪测定

PLT, 用酶联免疫吸附法测定血清 NT-proBNP 水平。 $F4I^{[5]} = \text{年龄 (岁)} \times \text{AST (U/L)} / [\text{PLT} (10^9/\text{L}) \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}}]$ 。

1.3.2 右心室功能指标: 患者入院时和出院前由经验丰富的技术人员采用彩色超声诊断仪 (X5-1 探头频率: 1~5MHz) 进行超声心动图检查, 患者取左侧卧位, 双平面 Simpson 法测量 LVEF。聚焦右心室心尖四腔心切面, M 模式下将光标定向到右心室侧壁和三尖瓣平面的连接处, 测量三尖瓣环状平面收缩期偏移 (tricuspid annular plane systolic excursion, TAPSE), TDI 模式下测量三尖瓣环收缩期峰值速度 (S'), 以评估右心室功能。

1.3.3 随访: 患者入院后根据《2016 年欧洲心脏病学会急性心力衰竭诊断和治疗指南》^[12] 接受治疗, 出院后根据病历进行随访, 随访截止 2020 年 8 月, 最长随访时间 730 天, 统计主要不良心血管事件 (major adverse cardiovascular events, MACE), 如卒中、心肌梗死、心力衰竭再入院、心血管原因死亡等情况。

1.4 统计学分析 运用 SPSS26.0 软件进行统计学

分析。计数资料以 (%) 表示, 两组间行 χ^2 检验。正态分布计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两两比较行独立样本 t 检验。偏态分布计量资料以中位数 (四分位间距) $M (P_{25}, P_{75})$ 表示, 两两比较行 Wilcoxon 符号秩检验。出院前 F4I 与 TAPSE, S' 的相关性分析采用 Spearman 相关性检验, 出院前 TAPSE, S' 的影响因素采用多元线性回归分析, 出院前 F4I, NT-proBNP 与 MACE 的关系采用 Cox 回归分析。出院前 F4I 对 HFpEF 患者 MACE 的预测价值采用受试者工作曲线 (receiver operator characteristic, ROC) 分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HFpEF 患者入院时和出院前血生化指标与心脏超声指标的比较 见表 1。HFpEF 患者入院时和出院前 SCr, Hb, PLT, LVEF 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。HFpEF 患者出院前 TBil, AST, ALT, NT-proBNP, F4I 水平显著低于入院时, TAPSE, S' 显著高于入院时, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

表 1 HFpEF 患者入院时和出院前血生化指标与心脏超声指标的比较 ($n=116$)

项 目	入院时	出院前	t/W 值	P 值
SCr (mg/dl)	1.01 ± 0.46	1.08 ± 0.44	-1.128	0.260
TBil (g/dl)	$0.78 (0.39, 1.15)$	$0.61 (0.40, 0.84)$	-2.238	0.025
Hb (g/dl)	$11.46 (10.13, 13.16)$	$11.17 (10.48, 12.43)$	-0.650	0.516
AST (U/L)	$47.47 (20.88, 67.83)$	$26.91 (21.54, 35.26)$	-4.364	< 0.001
ALT (U/L)	$36.98 (19.75, 61.78)$	$18.74 (10.22, 28.54)$	-4.735	< 0.001
PLT ($\times 10^9/\text{L}$)	177.82 ± 73.54	193.69 ± 68.91	-1.696	0.091
NT-proBNP (pg/ml)	$4\,905.03 (2\,570.65, 7\,644.43)$	$2\,003.41 (1\,037.42, 2\,820.43)$	-6.221	< 0.001
F4I	$3.56 (2.60, 4.54)$	$2.89 (2.07, 3.40)$	-4.178	< 0.001
LVEF (%)	61.47 ± 7.42	62.53 ± 8.04	1.044	0.298
TAPSE (mm)	$17.02 (14.87, 18.52)$	$18.05 (15.20, 21.88)$	-3.481	< 0.001
S' (cm/s)	11.78 ± 2.60	14.50 ± 5.81	-4.694	< 0.001

2.2 出院前 F4I 与 TAPSE, S' 的相关性 Spearman 相关性分析结果显示, 出院前 F4I 与 TAPSE, S' 呈负相关关系 ($r=-0.825, -0.837$, 均 $P < 0.05$)。

2.3 出院前 TAPSE, S' 相关影响因素的线性回归分析 见表 2。以性别 (男=1, 女=0)、年龄、BMI, SCr, Alb, TBil, Hb, AST, ALT, PLT, NT-proBNP, LVEF, F4I 为自变量, TAPSE 和 S' 为因变量, 多元线性回归分析结果显示, F4I 与 TAPSE, S' 呈负相关 ($P < 0.05$)。

2.4 出院前 F4I, NT-proBNP 与 MACE 发生的多因素回归分析 见表 3。随访 76 ~ 730 天, 中位 524 天, MACE 发生率为 31.90% (37/116), 其中卒中 5 例, 心力衰竭再入院 30 例, 心血管死亡 2 例。

以 F4I, NT-proBNP 为自变量, 随访时间为时间变量, 发生 MACE 为因变量 (是=1, 否=0), 调整性别、年龄、BMI, SCr, Alb, TBil, Hb, AST, ALT, PLT 后, 多因素 Cox 回归分析结果显示, 出院前 F4I 为 MACE 发生的独立风险因素 ($P < 0.05$), 出院前 NT-proBNP 不是 MACE 发生的独立风险因素 ($P > 0.05$)。

2.5 出院前 F4I 对 HFpEF 患者 MACE 发生的预测价值 见图 1。绘制 ROC 曲线对出院前 F4I 对 MACE 发生的预测价值进行分析, 结果显示, 曲线下面积 (AUC) 为 0.740 (95%CI: 0.650~0.817), Youden 指数为 0.527, Cut-off 值为 3.11, 敏感度和特异度分别为 72.97%, 79.75%。

表2 出院前 TAPSE, S' 相关影响因素的线性回归分析

类别	TAPSE				S'			
	一元		多元		一元		多元	
	β	P	β	P	β	P	β	P
男性	0.119	0.206			0.025	0.796		
年龄	-0.277	0.003	0.174	0.076	-0.058	0.522		
BMI	0.158	0.096			0.007	0.944		
SCr	0.095	0.320			< 0.001	0.996		
Alb	-0.166	0.138			-0.161	0.161		
TBil	-0.019	0.857			-0.141	0.190		
Hb	0.004	0.969			-0.173	0.075		
AST	-0.067	0.477			0.013	0.894		
ALT	-0.040	0.668			0.078	0.452		
PLT	0.237	0.011	0.171	0.077	0.415	< 0.001	0.193	0.024
NT-proBNP	-0.087	0.490			-0.035	0.784		
LVEF	-0.016	0.867			0.114	0.238		
F4I	-0.300	0.001	-0.244	0.014	-0.333	< 0.001	-0.266	0.009

表3 出院前 F4I, NT-proBNP 与 MACE 发生的多因素 Cox 回归分析

变量	调整前			调整后		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
F4I	1.266	1.047~1.524	0.009	1.270	1.052~1.532	0.013
NT-proBNP	1.118	1.005~1.241	0.045	1.124	1.008~1.253	0.095

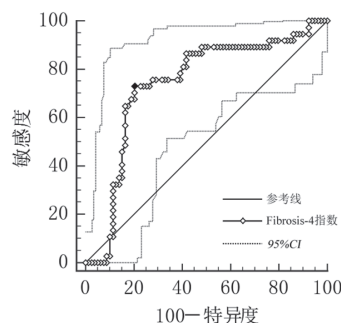


图1 出院前 F4I 预测 HFpEF 患者 MACE 发生的 ROC 曲线

3 讨论

HFpEF 是指具备心力衰竭症状和 / 或体征, 但 LVEF 处于正常水平 ($\geq 50\%$) 的一种心力衰竭, 其临床表型与 LVEF 降低和射血分数中间值心力衰竭不尽相同, 预后优于 LVEF 降低和射血分数中间值心力衰竭^[12]。心力衰竭患者由于心输出量降低和循环淤血, 可引起不同程度的肝功能损害, 导致肝脏缺血缺氧, 引起淤血性肝病或缺血性肝炎, 病理表现为肝纤维化, 随着肝脏纤维化程度加重, 肝硬度越高, 患者临床结局越差^[13]。目前肝活检仍然是评估肝纤维化严重程度的金标准, 但对心力衰竭患者行肝活检可能会升高活检并发症风险。

F4I 是 2006 年由 Sterling 首先提出的一种无创性评估慢性肝病患者肝纤维化的另一种方法^[14]。此外, 研究表明 F4I 与超声心动图中反映容量负荷的参数具有良好的相关性, 可作为心力衰竭患者预后评估指标^[10-11]。右心室功能障碍会导致右侧心力衰竭, TAPSE 和 S' 是反映右心室纵向收缩的指标, 美国超声心动图学会推荐用于评估右心室功能^[15]。近年超声瞬时弹性成像研究表明肝硬化随着 TAPSE 的降低和中心静脉血压的升高而增加^[7]。本研究结果显示, 出院前 F4I 明显低于入院时, 说明治疗后患者 F4I 明显降低。进一步分析显示, 出院前 F4I 与 TAPSE, S' 呈负相关, 多元线性回归分析也显示, F4I 能负向影响 TAPSE 和 S', TAPSE, S' 随着 F4I 提升而降低, 说明 F4I 可以作为评估 HFpEF 患者右心室功能障碍的指标。

随着右心室功能的恶化, 心力衰竭患者预后也随之恶化, 大量研究报道, 右心室功能障碍是影响 HFpEF 患者预后的独立危险因素^[16]。虽然尚无 F4I 与 HFpEF 患者预后关系的研究报道, 但本研究发现 F4I 是 HFpEF 患者右心室功能障碍独立影响因素。本研究结果显示, 调整性别、年龄、BMI, SCr, Alb, TBil, Hb, AST, ALT, PLT 后, 出院前 F4I 仍然为 MACE 发生的独立风险因素, ROC 曲线显示, 出院前 F4I 预测 MACE 发生的 AUC 为 0.740, 说明 F4I 不仅能反映 HFpEF 患者右心室功能障碍, 还能反映肝脏病理变化, 考虑与心脏和肝脏存在病理性联系有关。心力衰竭可导致肝充血和 / 或低灌注, 随着持续时间延长, 会引起肝纤维化, 肝功能障碍可导致动脉粥样硬化, 损害心脏功能^[17]。近年研究也报道, 肝脏病变程度与左心室舒张功能

障碍、心肌重构等心脏结构、功能改变有关^[18]。目前F4I预测心力衰竭患者预后的临界值尚不明确, MAEDA等^[8]研究报道, F4I为2.15时是预测心力衰竭患者心力衰竭再入院、全因死亡的临界值。张琦等^[10]研究报道, $F4I \geq 2.0$ 时的住院心力衰竭患者全因死亡风险为 $F4I < 1.27$ 患者的1.958倍(95%CI: 1.338 ~ 2.866)。王茜等^[11]研究报道, $F4I > 1.75$ 是住院心力衰竭患者1年内死亡或再入院的独立预测因素(HR=2.626)。本研究中最佳截断值为3.11, 较既往研究报道更高, 考虑与HFpEF患者预后较LVEF降低和中间值的心力衰竭更好有关, 也可能与病例选择有关, 还需进一步研究。同时, 该结果提示在对HFpEF患者的管理中, 应注意监测氨基转移酶、胆红素、血小板变化, 特别是在应用华法林、胺碘酮、他汀等对肝功能具有一定影响的药物。

NT-proBNP是目前最重要的心脏功能生物标志物。NT-proBNP高表达与HFpEF患者临床结局较差有关, 但HFpEF患者血清NT-proBNP水平较LVEF降低的心力衰竭患者更低^[19]。欧洲心脏病学会心力衰竭协会也指出, NT-proBNP升高不仅与右侧心力衰竭有关^[20]。本研究结果显示, 出院前NT-proBNP水平明显低于入院时, 符合患者病情变化, 但多因素Cox回归分析显示, 出院前NT-proBNP并不是MACE发生的独立风险因素, 综合上述研究报道, NT-proBNP可能不足以预测HFpEF患者预后, 而在NT-proBNP基础上计算F4I可以为HFpEF患者未来预后提供更有价值的信息, 考虑与NT-proBNP水平升高受多种因素影响有关, 如高龄、肺高压、急性肺栓塞等^[2]。本研究患者大多年龄超过60岁, 也未排除并发肺高压、急性肺栓塞患者, 同时本研究患者为HFpEF, 其NT-proBNP水平较LVEF降低的心力衰竭患者更低, 可能影响其对HFpEF患者未来预后的诊断。

综上所述, F4I与HFpEF患者右心室功能障碍相关, 高F4I患者未来MACE风险较高, 可作为HFpEF患者右心室功能及预后评估指标。但本研究为单中心小样本研究, 可能存在选择偏倚, 同时排除了近6个月经皮冠状动脉介入治疗和/或胸外科手术史者, 可能影响患者未来MACE发生, 进而影响本研究结果, 因此有待进一步研究证实。

参考文献:

- [1] 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.
LIAO Yuhua, YANG Jiefu, ZHANG Jian, et al. An expert consensus for diagnosis and treatment of diastolic heart failure [J]. Journal of Clinical Cardiology, 2020,

- 36(1): 1-10.
[2] 中国医疗保健国际交流促进会循证医学分会, 海峡两岸医药卫生交流协会老年医学专业委员会. 心力衰竭生物标志物中国专家共识[J]. 中华检验医学杂志, 2020, 43(2):130-141.
Evidence Based Medicine Committee Affiliated to China International Exchange and Promotion Association for Medical and Healthcare, Committee Geriatric Medicine Affiliated to Cross-straits Medicine Exchange Association. Guideline and consensus Chinese expert consensus on biomarkers for heart failure[J]. Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2020, 43(2): 130-141.
[3] EL HADI H, DI VINCENZO A, VETTOR R, et al. Relationship between heart disease and liver disease: a two-way street[J]. Cells (Basel, Switzerland), 2020, 9(3): 567.
[4] KASHIYAMA N, TODA K, NAKAMURA T, et al. Evaluation of right ventricular function using liver stiffness in patients with left ventricular assist device[J]. European Journal of Cardio-thoracic Surgery, 2017, 51(4): 715-721.
[5] 郭春梅, 吴静, 尹金淑, 等. FIB-4指数与肝脏硬度值对非酒精性脂肪性肝病合并2型糖尿病患者出现显著肝纤维化的评估作用研究[J]. 中国全科医学, 2019, 22(9):1009-1013.
GUO Chunmei, WU Jing, YIN Jinshu, et al. Value of FIB-4 index and liver stiffness measurement in the assessment of significant hepatic fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease with type 2 diabetes mellitus [J]. Chinese General Practice, 2019, 22(9):1009-1013.
[6] UDOMPAP P, SUKONRUT K, SUVANNARERNG V, et al. Prospective comparison of transient elastography, point shear wave elastography, APRI and FIB-4 for staging liver fibrosis in chronic viral hepatitis[J]. Journal of Viral Hepatitis, 2020, 27(4): 437-448.
[7] PATEL P J, CHENG J C, BANH X, et al. Clinically significant fibrosis is associated with longitudinal increases in fibrosis-4 and nonalcoholic fatty liver disease fibrosis scores[J]. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2020, 18(3): 710-718, e4.
[8] MAEDA D, SAKANE K, ITO T, et al. Fibrosis-4 index reflects right-sided filling pressure in patients with heart failure[J]. Heart and Vessels, 2020, 35(3): 376-383.
[9] SATO Y, YOSHIHISA A, KANNO Y, et al. Liver stiffness assessed by Fibrosis-4 index predicts mortality in patients with heart failure[J]. Open heart, 2017, 4(1): e000598.
[10] 张琦, 张荣成, 姚佑楠, 等. 肝脏纤维化程度评分在住院心力衰竭患者风险评估中的应用[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(8): 796-802.
ZHANG Qi, ZHANG Rongcheng, YAO Younan, et al. Value of liver fibrosis score on the risk assessment in hospitalized heart failure patients [J]. Chinese Circulation Journal, 2019, 34(8): 796-802.
[11] 王茜, 吴其明, 宋毓青, 等. 基于4因子的纤维化指数对住院心力衰竭患者预后评价的研究[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2020, 12(9): 42-46.
WANG Qian, WU Qiming, SONG Yuqing, et al. Study of fibrosis index based on the four factors in prognostic evaluation of inpatients with heart failure [J]. Chinese Journal of the Frontiers of Medical Science(Electronic

- Version), 2020, 12(9): 42-46.
- [12] PONIKOWSKI P, VOORS A A, ANKER S D, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. *European Journal of Heart Failure*, 2016, 18(8): 891-975.
- [13] 陈凤梅, 鲁星琴, 莫乔莹, 等. 心力衰竭合并肝肾功能损害的研究进展 [J]. *心血管病学进展*, 2020, 41(4): 377-380.
- CHEN Fengmei, LU Xingqin, MO Qiaoying, et al. Heart failure complicated with liver function damage [J]. *Advances in Cardiovascular Diseases*, 2020, 41(4): 377-380.
- [14] FORSGREN M F, NASR P, KARLSSON M, et al. Biomarkers of liver fibrosis: prospective comparison of multimodal magnetic resonance, serum algorithms and transient elastography[J]. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2020, 55(7): 848-859.
- [15] RUDSKI L G, LAI W W, AFILALO J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography[J]. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 2010, 23(7): 685-713.
- [16] GORTER T M, VAN VELDHUISEN D J, BAUER-SACHS J, et al. Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology[J]. *European Journal of Heart Failure*, 2018, 20(1): 16-37.
- [17] 郭晓钟, 赵剑成, 祁兴顺. “肝心”对话: 肝病与心脏病之间的相互影响 [J]. *中华消化杂志*, 2018, 38(2): 73-75.
- GUO Xiaozhong, ZHAO Jiancheng, QI Xingshun. Liver heart crosstalk: interaction between hepatic and cardiac diseases [J]. *Chinese Journal of Digestion*, 2018, 38(2): 73-75.
- [18] 李彦彦, 赵丽, 邓霞, 等. 2型糖尿病患者心脏代谢指数与非酒精性脂肪性肝病的关系研究 [J]. *中国全科医学*, 2021, 24(15): 1883-1888.
- LI Yanyan, ZHAO Li, DENG Xia, et al. Relationship between cardiometabolic index and risk of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Chinese General Practice*, 2021, 24(15): 1883-1888.
- [19] SALAH K, STIENEN S, PINTO Y M, et al. Prognosis and NT-proBNP in heart failure patients with preserved versus reduced ejection fraction[J]. *Heart (British Cardiac Society)*, 2019, 105(15): 1182-1189.
- [20] MUELLER C, MCDONALD K, DE BOER R A, et al. Heart failure association of the European society of cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations[J]. *European Journal of Heart Failure*, 2019, 21(6): 715-731.

收稿日期: 2021-05-30

修回日期: 2021-08-08

(上接第109页)

- JU Tao, SONG Bo, LIU Wengang, et al. Clinical value of expression of miRNA-210 and miRNA-126 in serum in intracranial artery stenosis after stent angioplasty [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2018, 33(3): 70-73, 78.
- [15] WANG Xin, ZHOU Yuxi, TANG Dan, et al. ACC1 (acetyl coenzyme a carboxylase 1) is a potential immune modulatory target of cerebral ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2019, 50(7): 1869-1878.
- [16] RUAN Zhimin, CHU Tianshu, WU Liyong, et al. MiR-155 inhibits oxidized low-density lipoprotein-induced apoptosis in different cell models by targeting the p85 α /AKT pathway[J]. *Journal of Physiology and Biochemistry*, 2020, 76(2): 329-343.
- [17] SUN Rongguo, ZHANG Liang. Long non-coding RNA MALAT1 regulates cardiomyocytes apoptosis after hypoxia/reperfusion injury via modulating miR-200a-3p/PDCD4 axis[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2019, 111(2): 1036-1045.
- [18] DENG Ting, ZHANG Haiyang, YANG Haiou, et al. Exosome miR-155 derived from gastric carcinoma promotes angiogenesis by targeting the c-MYB/VEGF axis of endothelial cells[J]. *Mol Ther-Nucl Acids*, 2020, 19(1): 1449-1459.
- [19] 陆振涛, 崔四龙, 董艳彩. 循环 miR-155/PDCD4 水平与冠状动脉病变严重程度关联研究 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2019, 11(5): 618-622.
- LU Zhen tao, CUI Silong, DONG Yancai. Association between circulating miR-155/PDCD4 levels and severity of coronary artery disease [J]. *Chinese Journal of Evidence-Based Cardiovascular Medicine*, 2019, 11(5): 618-622.
- [20] 李作鹏, 王天栋, 李振宇, 等. 颅外颈动脉支架成形术后颈动脉狭窄的危险因素分析 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 17(15): 2381-2384.
- LI Zuopeng, WANG Tiandong, LI Zhenyu, et al. Risk factors of carotid artery stenosis after extracranial carotid artery stenting[J]. *Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio/Cerebrovascular Disease*, 2019, 17(15): 2381-2384.
- [21] CHEN Huanhuan, ZHU Haofeng, YANG Jin, et al. Role of programmed cell death 4 (PDCD4)-Mediated Akt signaling pathway in vascular endothelial cell injury caused by lower-extremity ischemia-reperfusion in rats[J]. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 2019, 25(4): 4811-4818.

收稿日期: 2021-05-14

修回日期: 2021-07-12