老年慢性心力衰竭患者血清 SCD-1 和 sVEGFR-2 表达水平及其与预后的评估价值研究

徐锦华[1a]，王慧娟[2]，励　国[1a]，王　斐[1b]（1. 北京市丰台中西医结合医院 a. 急诊科；b. 心内科，北京 100072；2. 首都医科大学附属宣武医院急诊科，北京 100053）

摘　要：目的　探讨血清多配体蛋白聚糖 -1（serum syndecan-1，SCD-1）和可溶性血管内皮生长因子受体 -2（soluble vascular endothelial growth factor receptor -2，sVEGFR-2）对老年慢性心力衰竭（chronic heart failure，CHF）患者预后的预测价值。**方法**　选择 2018 年 3 月～ 2021 年 10 月北京市丰台中西医结合医院心内科住院部收治的 175 例老年 CHF 患者，检测血清 SCD-1 和 sVEGFR-2 水平，出院后随访和统计因心力衰竭再次住院和心源性死亡发生情况。多因素 Logistic 回归分析老年 CHF 患者预后不良的危险因素。受试者工作特征曲线（ROC）分析 SDC-1 和 sVEGFR-2 预测老年 CHF 患者预后不良的价值。**结果**　177 例老年 CHF 患者随访期间失访 2 例，最终 175 例纳入结果分析。预后不良组血清 SCD-1（6.95±1.87 ng/ml）和 sVEGFR-2（2.75±0.46 μg/L）水平高于预后良好组（4.21±0.63 ng/ml，1.02±0.35 μg/L），差异均有统计学意义（t=14.454，24.465，均 $P<0.05$）。多因素 Logistic 回归分析结果显示 NYHA Ⅳ级、高水平 B 型脑钠肽、高水平 SCD-1，高水平 sVEGFR-2 是老年 CHF 患者预后不良的危险因素（Waldχ^2=8.827, 10.856, 7.594, 8.627，均 $P<0.01$）。SCD-1 和 sVEGFR-2 预测老年 CHF 患者预后的曲线下面积为 0.700（95%CI：0.626 ～ 0.766）和 0.761（95%CI：0.691 ～ 0.822），与 BNP［0.804（95%CI：0.737 ～ 0.860）］比较，差异均无统计学意义（z=1.769, 1.123，均 $P>0.05$）；联合 SCD-1，sVEGFR-2 和 BNP 预测老年 CHF 患者预后的曲线下面积为 0.943（95%CI：0.898 ～ 0.973），高于单独 SCD-1，sVEGFR-2 和 BNP（z=4.586，3.851，3.094，均 $P<0.05$）。**结论**　老年 CHF 预后不良患者血清 SCD-1 和 sVEGFR2 水平均显著增高，且与老年 CHF 患者预后不良有关，可作为老年 CHF 患者预后分析的潜在标志物。

关键词：多配体蛋白聚糖 -1；可溶性血管内皮生长因子受体 -2；慢性心力衰竭
中图分类号：R541.6；R392.11　**文献标识码：**A　**文章编号**:1671-7414（2023）04-191-06
doi:10.3969/**j.issn.**1671-7414.2023.04.035

Study on the Expression Level of Serum SCD-1 and sVEGFR-2 in Elderly Patients with Chronic Heart Failure and Its Prognostic Value

XU Jinhua[1a]，WANG Huijuan[2]，LI Guo[1a]，WANG Fei[1b]

（1a. *Department of Emergency*;1b. *Department of Cardiology, Beijing Fengtai Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Beijing* 100072, *China*; 2. *Department of Emergency, Xuanwu Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing* 100053, *China)*

Abstract: Objective　To investigate the prognostic value of serum syndecan-1 (SCD-1) and soluble vascular endothelial growth factor receptor -2 (sVEGFR-2) in elderly patients with chronic heart failure (CHF). **Methods**　175 elderly CHF patients admitted to Beijing Fengtai Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital from March 2018 to October 2021 were selected. Serum SCD-1 and sVEGFR-2 levels were detected and performed after discharge. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the risk factors of poor prognosis in elderly patients with CHF. Receiver operating characteristic curve (ROC) was used to analyze the value of SDC-1 and sVEGFR-2 in predicting poor prognosis in elderly patients with CHF. **Results**　Two of 177 elderly CHF patients were lost during the follow-up period, and 175 were included in the final analysis. The serum SCD-1 (6.95 ± 1.87 ng/ml) and sVEGFR-2 (2.75 ± 0.46 μg/L) levels were higher than those in the good prognosis group（4.21 ± 0.63 ng/ml，1.02 ± 0.35 μg/L）, and the differences were statistically significant(t=14.454, 24.465, all P< 0.05). The results of multivariate Logistic regression analysis showed that NYHA grade Ⅳ , high level of B-type brain natriuretic peptide, high level of SCD-1 and high level of sVEGFR-2 were risk factors for poor prognosis in elderly patients with CHF（Waldχ^2=8.827, 10.856, 7.594, 8.627，all $P<0.01$）. The area under the curve of SCD-1 and sVEGFR-2 in predicting the prognosis of elderly CHF patients was 0.700(95%CI：0.626 ～ 0.766) and 0.761(95%CI：0.691 ～ 0.822), which had no

基金项目：首都卫生发展科研专项项目（首发 2020-2-7014）：可溶性血管内皮生长因子及其受体在老年慢性心力衰竭患者血清中的价值研究。
作者简介：徐锦华（1977–），女，本科，副主任医师，研究方向：急诊学，E-mail:xjh123456202211@163.com。

significant difference compared with BNP [0.804(95%CI：0.737 ~ 0.860)], the difference was statistically significant（z=1.769,1.123，all $P > 0.05$）. The area under the curve of combined SCD-1, sVEGFR-2 and BNP in predicting the prognosis of elderly CHF patients was 0.943(95%CI：0.898 ~ 0.973). It was higher than SCD-1, sVEGFR-2 and BNP alone（z=4.586, 3.851, 3.094, all $P < 0.05$）.**Conclusion** Serum levels of SCD-1 and sVEGFR2 are significantly increased in elderly patients with poor prognosis of CHF, which were related to poor prognosis of elderly CHF patients, and can be used as potential markers for prognosis analysis of elderly CHF patients.

Keywords: multiligand proteoglycan-1；soluble vascular endothelial growth factor receptor-2； chronic heart failure

慢性心力衰竭（chronic heart failure，CHF）是全球范围内住院和死亡的主要原因，尽管目前抗心力衰竭药物治疗有所改善，但 CHF 患者的发病率和死亡率仍然很高 [1]。研究显示 CHF 与以内皮功能障碍为特征的微血管损伤、心肌重构和纤维化密切相关 [2]。多配体蛋白聚糖 -1（syndecan-1，SCD-1）是血管内皮损伤的标志物，与急性肾损伤、慢性肾脏疾病和心血管疾病等有关 [3]。血管生成功能障碍是 CHF 发病和进展的主要原因，心肌生长依赖于血管生成，血管生成障碍可导致心肌缺血以及代偿性心脏肥厚并向失代偿性心力衰竭过渡 [4]。可溶性血管内皮生长因子受体 -2（soluble vascular endothelial growth factor receptor -2，sVEGFR-2）是血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）受体，VEGF/ sVEGFR-2 通路在血管生成以及心肌细胞生理性生长中起主要作用 [5]。本研究拟检测老年 CHF 患者血清 SCD-1 和 sVEGFR-2 水平，分析其与预后的关系，以期为临床预后评估提供新的标志物。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选择 2018 年 4 月 ~ 2021 年 10 月北京市丰台中西医结合医院心内科住院部收治的 175 例老年 CHF 患者，纳入标准：①符合中华医学会心血管病学分会制定的《中国心力衰竭诊断和治疗指南（2018）》[6]；②年龄≥ 60 岁；③纽约心脏病协会（New York Heart Association，NYHA）分级为Ⅱ ~Ⅳ级；④知情同意并签署同意书。排除标准：①先天性心脏病、近期心脏手术史、急性心肌炎；②恶性肿瘤、自身免疫性疾病、感染性疾病；③严重神经系统疾病和精神疾病。男性 110 例，女性 65 例，年龄 60 ~ 75（65.91 ± 5.13）岁，体质量指数 22 ~ 27（24.05 ± 1.96）kg/m^2，NYHA 心功能分级：Ⅱ级 80 例，Ⅲ级 63 例，Ⅳ级 32 例。本研究已经获得我院伦理委员会批准。

1.2 仪器与试剂 FLUO star Omega 全自动多功能酶标仪（德国 BMG LABTECH 公司），AU5800 全自动生化分析仪（美国贝克曼库尔特公司），M240172-γ 放射免疫分析仪（北京海富达科技有限公司）。SDC-1，sVEGFR-2 试剂盒，B 型脑钠肽试剂盒（上海心语生物科技公司）。

1.3 方法

1.3.1 实验室检测：所有患者入院后次日清晨采集静脉血完善实验室检查，3ml 注入干燥试管，待血液自然凝固后取上层液离心（相对离心力 10 001 × g，时间 5min）分离血清，应用酶联免疫吸附试验检测血清 SDC-1，sVEGFR-2 水平。全自动生化分析仪检测血脂（三酰甘油、总胆固醇、高密度脂蛋白 - 胆固醇、低密度脂蛋白 - 胆固醇）和空腹血糖水平，糖化血红蛋白检测仪（德国 EKF 公司）检测糖化血红蛋白水平。应用放射免疫法检测血清 B 型脑钠肽水平。

1.3.2 随访：所有患者出院后均接受电话随访，每个月随访一次，随访时间截止 2022 年 10 月，统计患者因心力衰竭再次住院和心源性死亡发生情况，并据此将患者分为预后不良组和预后良好组。收集患者年龄、性别、体质量指数、吸烟史、饮酒史、基础疾病、收缩压、舒张压、NYHA 分级、心脏超声指标 [左室舒张末期内径、左房内径、左室射血分数、二尖瓣舒张早期血流峰值与舒张晚期血流峰值（E/A）比值] 以及实验室指标。

1.4 统计学分析 SPSS 25.00 录入和分析数据，计量资料符合正态分布以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，采用成组设计的 t 检验。计数资料以 n（%）表示，采用 χ^2 检验。多因素 Logistic 回归分析老年 CHF 患者预后不良的危险因素。受试者工作特征曲线（ROC）分析 SDC-1，sVEGFR-2 预测老年 CHF 患者预后不良的价值。双侧检验水准 α=0.05。

2 结果

2.1 预后不良组和预后良好组基线资料比较 见表 1。177 例老年 CHF 患者随访期间失访 2 例。随访期间因心力衰竭再次住院 21 例，心源性死亡 14 例。根据患者预后情况分预后不良组（n=35）和预后良好组（n=140），预后不良组年龄大于预后良好组，差异具有统计学意义（$P < 0.05$）。收缩压、左心室收缩末期内径、左房内径、NYHA Ⅳ级比例，E/A，血清 B 型脑钠肽水平高于预后良好组，差异具有统计学意义（均 $P < 0.05$）。左室射血分数低于预后良好组，差异具有统计学意义（$P < 0.05$）。两组其它基线资料比较差异无统计学意义（$P > 0.05$）。

表 1 预后不良组和预后良好组基线资料 [（$\bar{x} \pm s$），n（%）]

类 别		预后不良组（n=35）	预后良好组（n=140）	t/χ^2 值	P 值
年龄（岁）		69.45 ± 2.48	65.02 ± 3.11	7.822	＜0.01
性别 [n（%）]	男	21（60.00）	89（63.57）	0.153	0.696
	女	14（40.00）	51（36.43）		
体质量指数（kg/m^2）		24.95 ± 1.65	24.39 ± 1.73	1.728	0.086
基础疾病	高血压	23（65.71）	83（59.29）	0.485	0.486
	糖尿病	21（60.00）	79（56.43）	0.146	0.703
	高脂血症	20（57.14）	77（55.00）	0.021	0.886
吸烟史		17（48.57）	62（44.29）	0.208	0.649
饮酒史		15（42.86）	63（45.00）	0.052	0.820
收缩压（mmHg）		153.26 ± 14.09	148.12 ± 12.74	2.090	0.038
舒张压（mmHg）		83.26 ± 6.78	82.94 ± 6.52	0.258	0.797
NYHA 分级	Ⅱ级	5（14.29）	75（53.57）		
	Ⅲ级	12（34.29）	51（36.43）	35.770	＜0.01
	Ⅳ级	18（51.43）	14（10.00）		
左室舒张末期内径（mm）		50.79 ± 4.56	48.25 ± 3.12	3.895	＜0.01
左房内径（mm）		40.63 ± 4.23	37.83 ± 3.19	4.333	＜0.01
左室射血分数（%）		52.21 ± 2.07	55.95 ± 3.27	6.443	＜0.01
E/A 比值		2.51 ± 0.32	1.83 ± 0.41	9.134	＜0.01
三酰甘油（mmol/L）		1.82 ± 0.16	1.79 ± 0.15	1.044	0.298
总胆固醇（mmol/L）		5.95 ± 0.65	5.89 ± 0.59	0.527	0.599
高密度脂蛋白 - 胆固醇（mmol/L）		1.50 ± 0.24	1.59 ± 0.27	1.801	0.073
低密度脂蛋白 - 胆固醇（mmol/L）		3.56 ± 0.42	3.51 ± 0.39	0.668	0.505
空腹血糖（mmol/L）		8.95 ± 1.47	8.72 ± 1.39	0.866	0.388
糖化血红蛋白（%）		8.02 ± 1.65	7.89 ± 1.71	0.405	0.686
B 型脑钠肽（ng/L）		89.46 ± 10.57	57.12 ± 6.72	22.424	＜0.01

2.2 预后不良组和预后良好组血清 SCD-1，sVEGFR-2 水平比较 预后不良组血清 SCD-1（6.95 ± 1.87 ng/ml）和 sVEGFR-2（2.75 ± 0.46 μg/L）水平高于预后良好组（4.21 ± 0.63 ng/ml，1.02 ± 0.35 μg/L），差异具有统计学意义（t=14.454，24.465，均 P ＜ 0.05）。

2.3 老年 CHF 患者预后不良的危险因素 见表 2。Logistic 回归分析结果显示 NYHA Ⅳ级、高水平 B 型脑钠肽、高水平 SCD-1，高水平 sVEGFR-2 是老年 CHF 患者预后不良的危险因素（均 P ＜ 0.05）。

表 2 老年 CHF 患者预后不良的 Logistic 回归方程

类 别	β	SE	Waldχ^2	OR(95%Cl)	P 值
常数项	4.265	1.063	16.098	–	＜0.01
NYHA 分级	1.025	0.345	8.827	2.787（1.417 ~ 5.481）	＜0.01
B 型脑钠肽	0.771	0.234	10.856	2.162（1.367 ~ 3.420）	＜0.01
SCD-1	0.609	0.221	7.594	1.839（1.192 ~ 2.835）	＜0.01
sVEGFR-2	0.702	0.239	8.627	2.018（1.263 ~ 3.223）	＜0.01

2.4 SCD-1，sVEGFR-2 预测老年 CHF 患者预后的价值 见表 3，图 1。SCD-1，sVEGFR-2 预测老年 CHF 患者预后的曲线下面积为 0.700，0.761，与 BNP 比较差异无统计学意义（z=1.769，1.123，P ＞ 0.05），联合 SCD-1，sVEGFR-2 和 BNP 预测老年 CHF 患者预后的曲线下面积为 0.943，高于单独检测 SCD-1，sVEGFR-2 和 BNP，差异具有统计学意义（z=4.586，3.851，3.094，P ＜ 0.05）。

表 3 SCD-1，sVEGFR-2 预测老年 CHF 患者预后的效能

类 别	曲线下面积 (95%CI)	临界值	灵敏度（%）	特异度（%）	约登指数
BNP	0.804（0.737 ~ 0.860）	72.09 ng/L	80.00	80.71	0.607 1
SCD-1	0.700（0.626 ~ 0.766）	5.41ng/ml	68.57	78.86	0.474 3
sVEGFR-2	0.761（0.691 ~ 0.822）	1.52μg/L	71.43	76.43	0.478 6
联合检测	0.943（0.898 ~ 0.973）	–	94.29	95.00	0.892 9

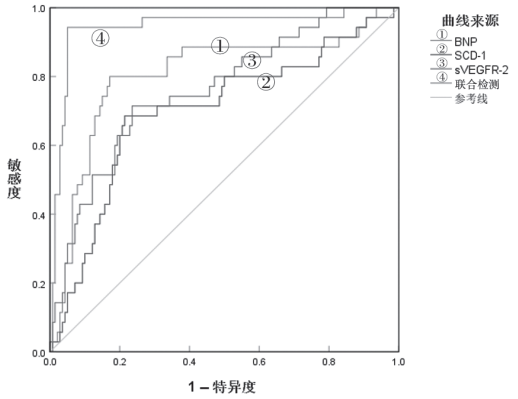

图 1 SCD-1，sVEGFR-2 预测老年 CHF 患者预后的 ROC 曲线

3 讨论

CHF 是一种复杂的综合征，呼吸道感染、过度劳累、情绪过度激动、心律失常（如快速性心律失常、房颤发作等）、补液或液体摄入过多过快等会导致心肌耗氧量增加，心脏射血效率下降，诱发心力衰竭发作。CHF 典型症状为呼吸困难、夜间阵发性呼吸困难、运动耐受性降低、疲劳、踝关节肿胀等，CHF 可导致心排血量降低和 / 或心内压升高，引起心脏重构和纤维化 [7-9]。全球范围内有超过 6 400 万人患有 CHF，其中发达国家成人患病率估计为 1% ~ 2%[10]，中国 2012 ~ 2015 年 35 岁以上成人患病率为 1.3%，与 2000 年相比增加了 44%，病死率为 4.1%[11]。CHF 临床治疗仍以肾素醛固酮抑制剂、β 受体抑制剂等利尿治疗为主，但不能阻止 CHF 病情进展，了解 CHF 预后相关因素和标志物对改善临床治疗策略和患者预后十分必要。

CHF 发病机制复杂，目前研究认为炎症、内皮功能障碍、心脏代谢异常、心肌细胞肥大、心脏纤维化、心室 - 血管解耦、肺动脉高压等多种因素与 CHF 发病有关 [12]。研究认为氧化应激诱导的内皮功能障碍有助于 CHF 的发展，与 CHF 预后密切相关。氧化应激刺激下，一氧化氮 - 环鸟苷单磷酸信号通路激活，导致内皮功能障碍，内皮依赖性血管舒张，缺血 / 再灌注反复发作，诱发心肌收缩功能障碍和舒张功能障碍，影响心肌稳态，继而导致心脏射血功能下降和 CHF，内皮功能障碍与 CHF 患者较差的预后和较高的心血管事件发生率相关 [13]。因此探寻与 CHF 内皮功能障碍的生物学标志物对 CHF 患者预后分析将有着重要的意义。

本研究发现高水平 SCD-1 是老年 CHF 患者预后不良的危险因素，表明 SCD-1 可能作为老年 CHF 患者不良预后的标志物。SCD-1 属于跨膜蛋白多糖小家族成员，最早在 NMuMg 小鼠乳腺上皮细胞系中被发现，由生长因子结合糖胺聚糖侧链附着的核心蛋白组成，具有特定的上皮表达模式，是内皮糖萼的主要组成部分，与 VEGF 或成纤维细胞生长因子等原血管生成因子结合，促进内皮细胞迁移和血管生成，具有维持血管内稳态的作用，在败血症、大手术、创伤、缺血 / 再灌注和长期高血糖等影响下 SCD-1 自内皮糖萼降解，引起外周血 SCD-1 水平增高，SCD-1 水平增高往往提示内皮功能障碍和血管通透性增加，与心血管疾病有关 [14]。分析 SCD-1 参与 CHF 的机制为：首先，肾素 - 血管紧张素系统激活可触发纤维化途径，刺激心脏成纤维细胞增殖和心肌胶原沉积，血管紧张素 II 是肾素 - 血管紧张素系统的中心效应分子，通过转化生长因子 -β 信号通路激活，与 AT1 受体相互作用刺激成纤维细胞增殖，促进基质蛋白合成，导致心肌纤维化和 CHF[15]，其次，SCD-1 是血管紧张素Ⅱ诱导心脏纤维化的重要介质，SCD-1 通过激活转化生长因子 -β / Smad2 通路，上调结缔组织生长因子表达，促使血管紧张素 II 刺激的心脏成纤维细胞基质蛋白的合成，导致心肌纤维化、CHF 疾病进展和不良预后发生 [16]。

本研究发现 sVEGFR2 与 CHF 也有关，高水平 sVEGFR2 是老年 CHF 患者随访期间发生预后不良的危险因素，表明 sVEGFR2 可能与 CHF 发生和疾病进展有关。VEGF 是一种内皮细胞特异性生长因子，VEGF 家族具有强大的血管生成作用，促进内皮细胞增殖、迁移和防止内皮细胞凋亡，还可调节炎症、抵抗氧化应激、调节脂质代谢等功能，在心血管疾病诊治中具有较大的潜在价值。VEGFR-2 是 VEGF 有丝分裂、血管生成、通透性增强和内皮生存效应的主要中介，属于酪氨酸激酶受体，VEGFR-2 激活参与细胞增殖、迁移和细胞周期信号通路转导，发挥抗血管生成作用，sVEGFR - 2 由膜结合的 VEGFR - 2 蛋白水解或通过替代剪接产生的，并进入外周血循环，因此外周血 sVEGFR - 2 水平增高反映缺氧程度加重和代偿

性血管生成，被认为是缺血和内皮功能障碍的标记物[17]。WIECZÓR 等[18]人研究显示症状性外周动脉疾病患者血清 sVEGFR - 2 水平显著增高，且与间歇性跛行或严重肢体缺血有关。动物研究也显示心肌梗死大鼠模型心肌细胞中 sVEGFR2 表达显著上调，VEGF 表达下调，并伴纤维化瘢痕形成和微血管密度降低，通过下调 sVEGFR2 和上调 VEGF 表达可促进心脏血管生成，抑制纤维化瘢痕形成，改善心功能[19]。推测 sVEGFR2 参与 CHD 的原因为 sVEGFR2 过度合成可能抑制 VEGF 表达以及促血管生成作用，导致血管生成障碍，引起心肌缺血、代偿性心肌增厚和纤维化，CHF 发生以及向失代偿性心力衰竭发展，导致不良预后发生。

本研究回归分析结果显示 NYHA Ⅳ级、高水平 B 型脑钠肽与老年 CHF 患者预后不良有关，NYHA Ⅳ级患者心功能较差，发生不良预后风险较大，B 型脑钠肽是 CHF 的标志物，高水平 B 型脑钠肽也被研究证实是心力衰竭患者预后不良的标志物[20]。ROC 分析显示 SCD-1，sVEGFR2 预测老年 CHF 患者预后不良具有较高的价值，当联合两项指标后预测效能显著提高，表明联合检测血清 SCD-1，sVEGFR2 可为临床老年 CHF 预后分析提供更可靠的参考，并为临床治疗提供新的治疗靶点和方向。

综上，老年 CHF 预后不良患者血清 SCD-1，sVEGFR2 水平均显著增高，高水平 SCD-1，sVEGFR2 是老年 CHF 预后不良的危险因素，SCD-1 和 sVEGFR2 可作为老年 CHF 患者预后分析的潜在标志物，可在老年 CHF 患者预后分析中应用推广。本研究局限性在于随访期间未观察 SCD-1，sVEGFR2 水平变化，随访期间 SCD-1，sVEGFR2 变化可能更有助于判断预后不良风险，但仍需进一步增加随访期间实验室检测加以证实。

参考文献：

[1] ZHANG Haohua, ZHANG Nianli, JIANG Wenbin, et al. Clinical significance of the long non-coding RNA NEAT1/miR-129-5p axis in the diagnosis and prognosis for patients with chronic heart failure[J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2021, 21(5): 512.

[2] LING Shuang, XU Jinwen. NETosis as a pathogenic factor for heart failure[J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2021, 2021: 6687096.

[3] YANG Zecheng, CHEN Shuaitong, YING Haoqiang, et al. Targeting syndecan-1: new opportunities in cancer therapy[J]. American Journal of Physiology·Cell Physiology, 2022, 323(1): C29-C45.

[4] MALLICK R, YLÄ-HERTTUALA S. Therapeutic potential of VEGF-B in coronary heart disease and heart failure: dream or vision[J]. Cells, 2022, 11(24): 4134.

[5] KIVELÄ R, HEMANTHAKUMAR K A, VAPARANTA K, et al. Endothelial cells regulate physiological cardiomyocyte growth via VEGFR2-mediated paracrine signaling[J]. Circulation, 2019, 139(22): 2570-2584.

[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]. 中华心力衰竭和心肌病杂志，2018, 2(4):196-225.
Heart Failure Group of Chinses Society of Cardiology of Chinses Medical Association, Chinses Heart Failure Association of Chinses Medical Doctor Association, Editorial Board of Chinses Journar of Cardioloy. Chinese guidelines for the diagnosis and trentment of heart failure 2018 [J]. Chinese Journal of Heart Failure and Cardiomyopathy, 2018, 2(4): 196-225.

[7] 胡小燕，郑晓，嵇华夏，等．血清 PCT 与 BNP 水平联合检测对慢性阻塞性肺疾病急性加重期并发心力衰竭的临床诊断价值 [J]. 现代检验医学杂志，2021, 36(3):128-131, 136.
HU Xiaoyan, ZHENG Xiao, JI Huaxia, et al. Clinical diagnostic value of combined detection of serum PCT and BNP levels in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease complicated with heart failure[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(3): 128-131, 136.

[8] ALBAENI A, CHATILA K F, THAKKER R A, et al. In-Hospital outcomes of chronic total occlusion percutaneous coronary interventions in heart failure patients[J]. Current Problems in Cardiology, 2023, 48(2): 101458.

[9] OSUNDOLIRE S, GOLDBERG R J, LAPANE K L. Descriptive epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease in US nursing home residents with heart failure[J]. Current Problems in Cardiology, 2023, 48(2): 101484.

[10] GROENEWEGEN A, RUTTEN F H, MOSTERD A, et al. Epidemiology of heart failure[J]. European Journal of Heart Failure, 2020, 22(8): 1342-1356.

[11] HAO Guang, WANG Xin, CHEN Zuo, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in China: the China Hypertension Survey, 2012–2015[J]. European Journal of Heart Failure, 2019, 21(11): 1329-1337.

[12] SARMA S, STOLLER D, HENDRIX J, et al. Mechanisms of chronotropic incompetence in heart failure with preserved ejection fraction[J]. Circulation-Heart Failure, 2020, 13(3): e006331.

[13] ZUCHI C, TRITTO I, CARLUCCIO E, et al. Role of endothelial dysfunction in heart failure[J]. Heart Failure Reviews, 2020, 25(1): 21-30.

[14] WERNLY B, FUERNAU G, MASYUK M, et al. Syndecan-1 predicts outcome in patients with ST-segment elevation infarction independent from infarct-related myocardial injury[J]. Scientific Reports, 2019, 9(1): 18367.

[15] CHEN Youquan, HUANG Ming, YAN Yi, et al. Tranilast inhibits angiotensin II-induced myocardial fibrosis through S100A11/ transforming growth factor-β (TGF-β 1)/Smad axis[J]. Bioengineered, 2021, 12(1): 8447-8456.

[16] SHARMA P, KAPOOR D, SHUKLA D. Role of heparanase and syndecan-1 in HSV-1 release from infected cells[J]. Viruses, 2022, 14(10): 2156.

[17] RANJBARAN A, NEJABATI H R, GHASEMNEJAD T, et al. Follicular fluid levels of adrenomedullin 2, vascular endothelial growth factor and its soluble receptors are associated with ovarian response during ART cycles[J]. Geburtshilfe Frauenheilkd, 2019, 79(1): 86-93.

[18] WIECZÓR R, ROŚĆ D, WIECZÓR A M, et al. VASCULAR-1 and VASCULAR-2 as a new potential angiogenesis and endothelial dysfunction markers in peripheral arterial disease [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2019, 25:1076029619877440.

（下转第 204 页）

Release, 2020, 323: 253-268.
[7] GIORDANO N P, CIAN M B, DALEBROUX Z D. Outer membrane lipid secretion and the innate immune response to gram-negative bacteria[J]. Infection and Immunity, 2020, 88(7): e00920-19.
[8] THOMAS S C, MADAAN T, KAMBLE N S, et al. Engineered bacteria enhance immunotherapy and targeted therapy through stromal remodeling of tumors[J]. Advanced Healthcare Materials, 2022, 11(2): e2101487.
[9] TOYOFUKU M, NOMURA N, EBERL L. Types and origins of bacterial membrane vesicles[J]. Nature Reviews Microbiology, 2019, 17(1): 13-24.
[10] LI Ao, SCHERTZER J W, YONG Xin. Molecular conformation affects the interaction of the *Pseudomonas quinolone* signal with the bacterial outer membrane[J]. Journal of Biological Chemistry, 2019, 294(4): 1089-1094.
[11] JUODEIKIS R, CARDING S R. Outer membrane vesicles: biogenesis, functions, and issues[J]. Microbiology and Molecular Biology Reviews : MMBR, 2022, 86(4): e0003222.
[12] MARCHANT P, CARREÑO A, VIVANCO E, et al. “One for all”: Functional transfer of OMV-mediated polymyxin B resistance from salmonella enterica sv. typhi Δtolr and Δdegs to susceptible bacteria [J]. Front Microbiol,2021,12:672467.
[13] QING Guangchao, GONG Ningqiang, CHEN Xiaohui, et al. Natural and engineered bacterial outer membrane vesicles[J]. Biophysics Reports, 2019, 5(4): 184-198.
[14] MANDAL P K, BALLERIN G, NOLAN L M, et al. Bacteriophage infection of *Escherichia coli* leads to the formation of membrane vesicles via both explosive cell lysis and membrane blebbing[J]. Microbiology(Reading), 2021, 167(4): 001021.
[15] KIM S Y, KIM M H, SON J H, et al. Outer membrane vesicles produced by *Burkholderia cepacia* cultured with subinhibitory concentrations of ceftazidime enhance pro-inflammatory responses[J]. Virulence, 2020, 11(1): 995-1005.
[16] LI Pin, KASLAN M, LEE S H, et al. Progress in exosome isolation techniques[J]. Theranostics, 2017, 7(3): 789-804.
[17] 翁震 , 何杨 . 外泌体蛋白质组学分析在心血管疾病中应用的研究进展 [J]. 现代检验医学杂志 , 2018, 33(4): 157-159.
WENG Zhen, HE Yang. Research progress of proteomic analysis of exosomes and its application in cardiovascular disease[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(4): 157-159.
[18] GERRITZEN M J H, MARTENS D E, WIJFFELS R H, et al. Bioengineering bacterial outer membrane vesicles as vaccine platform[J]. Biotechnology Advances, 2017, 35(5): 565-574.
[19] GU Tingwei, WANG Maoze, NIU Jie, et al. Outer membrane vesicles derived from *E. coli* as novel vehicles for transdermal and tumor targeting delivery[J]. Nanoscale, 2020, 12(36): 18965-18977.
[20] KUERBAN K, GAO Xiwen, ZHANG Hui, et al. Doxorubicin-loaded bacterial outer-membrane vesicles exert enhanced anti-tumor efficacy in non-small-cell lung cancer[J]. Acta Pharmaceutica Sinica B, 2020, 10(8): 1534-1548.
[21] GUO Qin, LI Xuwen, ZHOU Wenxi, et al. Sequentially triggered bacterial outer membrane vesicles for macrophage metabolism modulation and tumor metastasis suppression[J]. ACS Nano, 2021, 15(8): 13826-13838.
[22] LI Yongjiang, WU Junyong, QIU Xiaohan, et al. Bacterial outer membrane vesicles-based therapeutic platform eradicates triple-negative breast tumor by combinational photodynamic/chemo-/immunotherapy [J]. Bioact Mater, 2023, 20: 548-560.
[23] SURI K, D’SOUZA A, HUANG Di, et al. Bacterial extracellular vesicle applications in cancer immunotherapy [J]. Bioact Mater, 2023, 22: 551-566.
[24] LEE H M, LEE H J, CHANG J E. Inflammatory cytokine: an attractive target for cancer treatment[J]. Biomedicines, 2022, 10(9): 2116.
[25] KIM O Y, PARK H T, DINH N T H, et al. Bacterial outer membrane vesicles suppress tumor by interferon- γ -mediated antitumor response[J]. Nature Communications, 2017, 8(1): 626.
[26] ALY R G, EL-ENBAAWY M I, ABD EL-RAHMAN S S, et al. Antineoplastic activity of *Salmonella typhimurium* outer membrane nanovesicles[J]. Experimental Cell Research, 2021, 399(1): 112423.
[27] MANCINI F, MICOLI F, NECCHI F, et al. GMMA-based vaccines: the known and the unknown [J]. Front Immunol, 2021, 12: 715393.
[28] ROSSI O, PESCE I, GIANNELLI C, et al. Modulation of endotoxicity of *Shigella* generalized modules for membrane antigens (GMMA) by genetic lipid A modifications: relative activation of TLR4 and TLR2 pathways in different mutants[J]. Journal of Biological Chemistry, 2014, 289(36): 24922-24935.
[29] WANG Shijie, HUANG Weiwei, LI Kui, et al. Engineered outer membrane vesicle is potent to elicit HPV16E7-specific cellular immunity in a mouse model of TC-1 graft tumor [J]. Int J Nanomedicine,2017,12:6813-6825.
[30] KIM O Y, DINH N T, PARK H T, et al. Bacterial protoplast-derived nanovesicles for tumor targeted delivery of chemotherapeutics [J]. Biomaterials, 2017, 113: 68-79.

收稿日期 :2022-12-08
修回日期 :2023-03-21

（上接第 195 页）

[19] HU Guanying, YANG Peng, ZENG Yu, et al. Danggui buxue decoction promotes angiogenesis by up-regulation of VEGFR1/2 expressions and down-regulation of sVEGFR1/2 expression in myocardial infarction rat[J]. Journal of the Chinese Medical Association , 2018, 81(1): 37-46.
[20] 崔泽岩 , 孙倩 , 周红霞 . 血清糖类抗原 125 和 N 末端 B 型脑钠肽前体对射血分数保留的心力衰竭的诊断与疗效判定及预后的评估价值 [J]. 中国医药 , 2021, 16(4): 503-507.
CUI Zeyan, SUN Qian, ZHOU Hongxia. Evaluation of serum carbohydrate antigen 125 and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in diagnosis, efficacy judgment and prognosis of heart failure with preserved ejection fraction [J]. China Medicine, 2021, 16(4): 503-507.

收稿日期：2023-01-02
修回日期：2023-02-21