

老年慢性心力衰竭患者血清 LL37 和 SSC5D 水平检测 对预后的评估价值

安国印, 陈润祥, 吴晶晶, 廖占玲 (上海交通大学医学院附属苏州九龙医院心内科, 江苏苏州 215000)

摘要: **目的** 探讨血清抗菌肽 LL37 (LL37) 和人可溶性富含半胱氨酸结构域的清道夫受体蛋白 (soluble scavenger receptor cysteine-rich domain-containing protein, SSC5D) 在老年慢性心力衰竭 (chronic heart failure, CHF) 中的表达及对预后的评估价值。**方法** 选取上海交通大学医学院附属苏州九龙医院 2017 年 1 月 ~ 2022 年 1 月收治的 100 例 CHF 患者为 CHF 组, 根据预后情况将患者分为预后良好组 ($n=60$) 和预后不良组 ($n=40$)。另选取 100 例健康体检者为对照组。酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测血清 LL37 和 SSC5D 水平。比较 CHF 组和对照组血清 LL37 和 SSC5D 水平差异; Spearman 分析血清 LL37 和 SSC5D 相关性; Kaplan-Meier 生存曲线分析血清 LL37 和 SSC5D 表达与 CHF 患者预后的关系; COX 分析影响 CHF 患者预后的因素。采用 ROC 曲线分析血清 LL37 和 SSC5D 对老年 CHF 患者预后不良的预测价值。**结果** CHF 组血清 LL37 (771.38 ± 158.25 ng/ml) 和 SSC5D ($15\ 789.35 \pm 1\ 306.25$ pg/ml) 水平高于对照组 (526.23 ± 115.58 ng/ml, $8\ 938.72 \pm 858.29$ pg/ml), 差异具有统计学意义 ($t=12.510, 43.830$, 均 $P < 0.001$)。Spearman 相关性分析结果显示, CHF 患者血清 LL37 与 SSC5D 水平呈显著正相关 ($r=0.629, P < 0.001$); CHF 患者血清 LL37, SSC5D 水平与 NYHA 心功能分级呈显著正相关 ($r=0.776, 0.751$, 均 $P < 0.001$)。高水平 LL37 组生存率显著低于低水平 LL37 组 ($38.18\% \text{ vs } 86.67\%$), 差异具有统计学意义 (Log rank $\chi^2=24.242, P < 0.001$); 高水平 SSC5D 组生存率显著低于低水平 SSC5D 组 ($37.74\% \text{ vs } 85.10\%$), 差异具有统计学意义 (Log rank $\chi^2=23.291, P < 0.001$)。预后不良组 > 70 岁占比、NYHA 心功能分级 III+IV 级占比、血清 LL37 和 SSC5D 水平高于预后良好组, 差异具有统计学意义 ($\chi^2=10.774, 4.118, t=4.723, 14.059$, 均 $P < 0.05$)。多因素 COX 分析结果表明, 年龄 > 70 岁 (OR=1.515, 95%CI: 1.224 ~ 1.858)、NYHA 心功能 III+IV 分级 (OR=1.236, 95%CI: 1.198 ~ 1.963)、高水平 LL37 (OR=1.705, 95%CI: 1.163 ~ 2.582) 和高水平 SSC5D (OR=1.591, 95%CI: 1.052 ~ 1.916) 是影响 CHF 患者预后的独立危险因素 (均 $P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示, 血清 LL37 和 SSC5D 联合预测老年 CHF 预后不良的曲线下面积大于血清 LL37 和 SSC5D 单独检测, 差异具有统计学意义 ($Z=2.834, 2.168, P=0.005, 0.030$)。**结论** CHF 患者血清 LL37 和 SSC5D 水平升高, 两者均是 CHF 患者预后不良危险因素, 可作为临床评估 CHF 预后指标。

关键词: 抗菌肽 LL37; 人可溶性富含半胱氨酸结构域的清道夫受体蛋白; 慢性心力衰竭

中图分类号: R541.6; R392.11 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2024) 05-080-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2024.05.015

Prognostic Value of Serum LL37 and SSC5D Levels in Elderly Patients with Chronic Heart Failure

AN Guoyin, CHEN Runxiang, WU Jingjing, LIAO Zhanling (Department of Cardiology, Suzhou Kowloon Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Jiangsu Suzhou 215000, China)

Abstract: Objective To investigate the expression and prognostic value of serum antimicrobial peptide LL37 and human soluble scavenger receptor cysteine-rich domain-containing protein (SSC5D) in elderly patients with chronic heart failure (CHF). **Methods** A total of 100 CHF patients admitted to Suzhou Kowloon Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine from January 2017 to January 2022 were selected as the CHF group. According to the prognosis, these patients were divided into good group ($n=60$) and poor prognosis group ($n=40$). Another 100 healthy examinees were selected as the control group. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect serum levels of LL37 and SSC5D. The differences in serum LL37 and SSC5D levels between CHF group and control group were compared. Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation between serum LL37 and SSC5D. Kaplan-Meier survival curve was used to analyze the relationship between serum LL37 and SSC5D expression and the prognosis of CHF patients. COX regression analysis was used to analyze the factors affecting the prognosis of CHF patients. ROC curve was used to analyze the predictive value of serum LL37 and SSC5D for

基金项目: 江苏省卫生健康委医学科科研课题 (S2020029)。

作者简介: 安国印 (1987-), 男, 硕士, 主任医师, 研究方向: 心力衰竭、冠心病, E-mail: agy112233445566@163.com。

通讯作者: 陈润祥 (1972-), 男, 硕士研究生, 研究方向: 心律失常、心力衰竭。

poor prognosis in elderly CHF patients. **Result** The levels of serum LL37 (771.38 ± 158.25 ng/ml) and SSC5D ($15\ 789.35 \pm 1\ 306.25$ pg/ml) in CHF group were higher than those in control group (526.23 ± 115.58 ng/ml, $8\ 938.72 \pm 858.29$ pg/ml), and the differences were significant ($t=12.510, 43.830$, all $P < 0.001$). Spearman correlation analysis showed that there was a significant positive correlation between serum LL37 and SSC5D in CHF patients ($r=0.629, P < 0.001$). The serum LL37 and SSC5D levels in CHF patients were positively correlated with NYHA cardiac function classification ($r=0.776, 0.751$, all $P < 0.001$). The survival rate of the high-level LL37 group was lower than that of the low-level LL37 group (38.18% vs 86.67%), and the difference was significant (Log rank $\chi^2=24.242, P < 0.001$). The survival rate of the high level SSC5D group was lower than that of the low level SSC5D group (37.74% vs 85.10%), and the difference was significant (Log rank $\chi^2=23.291, P < 0.001$). Compared with the good prognosis group, the poor prognosis group had a higher proportion of patients over 70 years old, proportion of patients with NYHA cardiac function class III+IV, and serum LL37 and SSC5D levels, and the differences were significant ($\chi^2=10.774, 4.118, t=4.723, 14.059$, all $P < 0.05$). Multivariate COX analysis showed that age > 70 years (OR=1.515, 95%CI: 1.224 ~ 1.858), NYHA cardiac function class III+IV (OR=1.236, 95%CI: 1.198 ~ 1.963), high level of LL37 (OR=1.705, 95%CI: 1.163 ~ 2.582) and high level of SSC5D (OR=1.591, 95%CI: 1.052 ~ 1.916) were independent risk factors for the prognosis of CHF patients. ROC curve analysis showed that the area under the curve of serum LL37 combined with SSC5D for predicting poor prognosis of CHF in the elderly was larger than that of serum LL37 and SSC5D alone, and the differences were significant ($Z=2.834, 2.168, P=0.005, 0.030$). **Conclusion** The serum LL37 and SSC5D levels are increased in patients with CHF, and both are risk factors for poor prognosis in patients with CHF, which can be used as clinical indicators to evaluate the prognosis of CHF.

Keywords: antimicrobial peptide LL37; human soluble scavenger receptor cysteine-rich domain-containing protein; chronic heart failure

慢性心力衰竭 (chronic heart failure, CHF) 主要与心肌功能受损有关, 持续性的心肌损伤会减弱心脏收缩能力, 导致疾病发生发展^[1]。有数据显示我国 70 岁以上老年人 CHF 的发病率高达 10%, 而该病引发的病死率可达 50%^[2]。由于临床对 CHF 预后多采用心电图和临床表现进行评估, 其大多缺乏一定的特异性, 因此急需寻求相关特异性指标, 以提升临床对 CHF 患者预后的评估作用^[3]。抗菌肽 LL37 (LL37) 是目前为止在人体内发现的唯一组织蛋白酶抑制素类抗菌性多肽, 具有广谱的抗菌特性, 还具有调节免疫、炎症反应和细胞凋亡的作用, 已有研究发现其参与冠心病的发生发展^[4]。人可溶性富含半胱氨酸结构域的清道夫受体 (soluble scavenger receptor cysteine-rich domain-containing protein, SSC5D) 位点在 19 号染色体的端粒区域, 其与机体免疫和体内炎症因子存在密切联系^[5], 而心血管疾病的发生大多伴有体内炎症因子的异常, 因此笔者推测 SSC5D 可能会参与心血管疾病的发生发展。目前关于血清 LL37 和 SSC5D 对 CHF 预后评估价值的研究较少, 基于此, 本研究选取 CHF 患者为研究对象, 分析不同预后 CHF 患者血清 LL37 和 SSC5D 水平情况, 旨在为 CHF 患者的预后改善和治疗提供借鉴, 现报告如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2017 年 1 月 ~ 2022 年 1 月上海交通大学医学院附属苏州九龙医院收治的 100 例 CHF 患者为 CHF 组。另选取 100 例体检健康者

为对照组。纳入标准: ①符合《慢性心力衰竭诊断治疗指南》^[7] 中诊断标准; ②年龄 60 ~ 89 岁; ③可配合完成检查; ④均签署知情同意书。排除标准: ①急性 CHF; ②伴有急性心肌梗死、慢性阻塞性肺疾病、免疫疾病; ③处于妊娠期或哺乳期; ④并发恶性肿瘤; ⑤近一月内服用激素类相关药物。CHF 组中男性 60 例, 女性 40 例, 年龄 60 ~ 82 (69.69 ± 5.17) 岁; 饮酒史 47 例, 吸烟史 30 例; 纽约心脏协会 (New York Heart Association, NYHA) 心功能分级^[6]: II 级 37 例, III 级 33 例, IV 级 30 例。对照组中男性 62 例, 女性 38 例, 年龄 66~85 (68.94 ± 5.25) 岁; 饮酒史 49 例, 吸烟史 28 例。两组性别、年龄、饮酒史、吸烟史资料比较, 差异均无统计学意义 ($t/\chi^2=0.084, 1.018, 0.080, 0.097$, 均 $P > 0.05$)。本研究经上海交通大学医学院附属苏州九龙医院医学伦理委员会审核批准 (伦理批号: 2017 第 09 号)。

1.2 仪器与试剂 LL37, SSC5D 试剂盒 (上海齐一生物科技有限公司, 货号: HS5889, HS5126), 心功能分析仪 (济南汇医融工科技有限公司, CardioECR)。

1.3 方法

1.3.1 临床资料收集: 收集患者临床资料, 包括年龄、性别、饮酒史、吸烟史、NYHA 心功能分级等。

1.3.2 血清 LL37 和 SSC5D 检测: 对照组于体检当日, CHF 组于入院后次日凌晨, 抽取空腹状态下肘静脉血 5ml, 3 000 r/min 离心 20 min, 离心半径为

10cm, 取血清置于 -80°C 下待测。采用酶联免疫吸附试验检测 LL37 和 SSC5D 水平。

1.3.3 随访: CHF 患者均行利尿抗凝、抗感染、强心及扩张血管等常规治疗; 同时对患者相关并发症进行治疗, 如: 控制高血压、改善心肌缺血、心律失常、治疗甲亢等; 控制钠盐摄入。出院后均行 18 个月的随访, 每 3 个月通过微信、电话或门诊对患者预后情况进行记录, 以患者因疾病进展或因疾病导致的严重并发症而死亡为研究终点, 随访截止至 2023 年 6 月, 将再心衰入院、心肌梗死、脑卒中和全因死亡作为预后不良, 根据患者预后分为预后良好组 ($n=60$) 和预后不良组 ($n=40$)。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 26.0 统计软件分析数据。计量资料行正态和方差齐性检验, 均符合正态分布, 以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间数据比较采用独立样本 t 检验; 计数资料以率 (%) 表示, 组间数据比较采用 χ^2 检验。相关性采用 Spearman 相关分析。绘制生存曲线, 采用 Kaplan-Meier 法对 CHF 患者预后生存情况进行分析。多因素 COX 风险回归模型进行多因素预后分析, 采用 ROC 曲线分析血清 LL37 和 SSC5D 对老年 CHF 患者预后不良的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组和 CHF 组血清 LL37 和 SSC5D 水平比较 CHF 组血清 LL37 ($771.38 \pm 158.25\text{ng/ml}$) 和

SSC5D ($15\,789.35 \pm 1\,306.25\text{pg/ml}$) 水平高于对照组 ($526.23 \pm 115.58\text{ng/ml}$, $8\,938.72 \pm 858.29\text{pg/ml}$), 差异具有统计学意义 ($t=12.510$, 43.830 , 均 $P < 0.05$)。

2.2 血清 LL37 和 SSC5D 与心功能分级相关性 Spearman 相关性分析结果显示, CHF 患者血清 LL37 与 SSC5D 水平呈显著正相关 ($r=0.629$, $P < 0.001$); CHF 患者 LL37 和 SSC5D 水平与 NYHA 心功能分级呈显著正相关 ($r=0.776$, 0.751 , 均 $P < 0.001$)。

2.3 不同血清 LL37 和 SSC5D 水平的 CHF 患者预后情况 100 例 CHF 患者均完成 18 个月的随访, 无失访病例, 死亡 40 例, 总生存率为 60% ($60/100$)。根据 LL37 和 SSC5D 均值将 CHF 组患者分为高水平 LL37 组 ($n=55$) 和低水平 LL37 组 ($n=45$), 高水平 SSC5D 组 ($n=53$) 和低水平 SSC5D 组 ($n=47$)。高水平 LL37 组生存率显著低于低水平 LL37 组 ($38.18\% \text{ vs } 86.67\%$), 高水平 SSC5D 组生存率显著低于低水平 SSC5D 组 ($37.74\% \text{ vs } 85.10\%$), 差异具有统计学意义 (Log rank $\chi^2=24.242$, 23.291 , 均 $P < 0.001$)。

2.4 不同预后 CHF 患者临床特征比较 见表 1。预后不良组 > 70 岁占比、NYHA 心功能分级 III+IV 级占比、血清 LL37 和 SSC5D 水平均高于预后良好组, 差异具有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

表 1 不同预后 CHF 患者临床特征比较 [n (%), $\bar{x} \pm s$]

类别	预后良好组 ($n=60$)	预后不良组 ($n=40$)	χ^2/t	P
年龄 (岁)				
≤ 70	35 (58.33)	10 (25.00)	10.774	0.001
> 70	25 (41.67)	30 (75.00)		
性别				
男	37 (61.67)	23 (57.50)	0.174	0.677
女	23 (38.33)	17 (42.50)		
饮酒史				
是	25 (41.67)	22 (55.00)	1.713	0.191
否	35 (58.33)	18 (45.00)		
吸烟史				
是	14 (23.33)	16 (40.00)	3.175	0.075
否	46 (76.67)	24 (60.00)		
NYHA 心功能分级				
II 级	27 (45.00)	10 (25.00)	4.118	0.042
III+IV 级	33 (55.00)	30 (75.00)		
LL37 (ng/ml)	481.35 \pm 126.33	593.55 \pm 99.46	4.723	< 0.001
SSC5D (pg/ml)	15 789.35 \pm 1 306.35	19 183.22 \pm 965.71	14.059	< 0.001

2.5 影响 CHF 患者预后的因素分析 见表 2。以 CHF 患者预后为因变量 ($1=\text{死亡}$, $0=\text{存活}$), 将年龄、NYHA 心功能分级、血清 LL37 和 SSC5D 作为自变量, 进行多因素 COX 分析, 结果表明, 年龄 > 70 岁、NYHA 心功能 III+IV 级、高水平 LL37 和

高水平 SSC5D 是影响 CHF 患者预后的独立危险因素 (均 $P < 0.05$)。

2.6 血清 LL37 和 SSC5D 对老年 CHF 患者预后不良的预测价值 见表 3, 图 1。ROC 曲线分析显示, 血清 LL37 和 SSC5D 联合预测老年 CHF 预后不良

的 AUC 大于血清 LL37 和 SSC5D 单独检测, 差异具有统计学意义 ($Z=2.834, 2.168, P=0.005, 0.030$)。

表 2 多因素 COX 回归分析影响 CHF 患者预后的因素

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
年龄	1.515	0.263	11.059	< 0.001	1.515	1.224 ~ 1.858
NYHA 心功能分级	1.377	0.275	7.858	< 0.001	1.236	1.198 ~ 1.963
LL37	1.229	0.331	9.924	< 0.001	1.705	1.163 ~ 2.582
SSC5D	1.481	0.258	6.515	< 0.001	1.591	1.052 ~ 1.916

表 3 血清 LL37 和 SSC5D 对老年 CHF 患者预后不良的预测价值

项目	Cut-off 值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	Youden 指数
LL37	501.57ng/ml	0.747	0.650 ~ 0.828	0.850	0.600	0.450
SSC5D	17 383.13pg/ml	0.788	0.695 ~ 0.863	0.750	0.783	0.533
二者联合	/	0.908	0.834 ~ 0.957	0.931	0.759	0.690

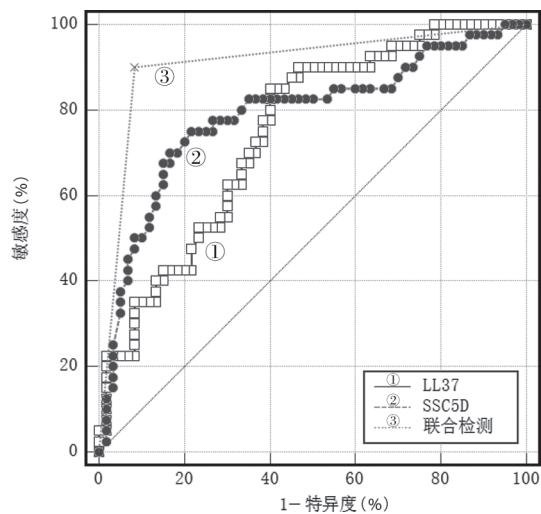


图 1 血清 LL37 和 SSC5D 对老年 CHF 患者预后不良的预测价值

3 讨论

CHF 是指因心室泵血或充盈功能低下, 造成心脏排血量不足, 从而发生心功能异常, 出现肺循环和 / 或体循环淤血, 是临床心内科的严重疾病, 对患者的身体健康影响极大^[8]。有临床研究发现^[9], CHF 病死率极高, 五年内病死率已与恶性肿瘤几乎一致, 病情严重者死亡率甚至高达 50% 以上。因此进行早期诊疗对 CHF 患者具有重大意义, 做到早发现早治疗, 可改善患者生活质量, 降低 CHF 患者病死率。

LL37 是中性粒细胞中的主要蛋白质, 具有抗菌、抗真菌和抗病毒功能, 同时可调节炎症反应、免疫以及参与组织修复中的信号通路等, 是天然免疫系统的重要组成部分, 所以也称其为免疫调节剂^[10]。近期临床研究发现, 在动脉粥样硬化斑块中 LL37 的表达水平对比正常动脉明显上升, 说明动脉粥样硬化斑块形成过程中, LL37 也参与其中, 该发现可作为研究冠心病的一个新靶点^[11]。另

外 ZHOU 等^[12] 研究指出, LL37 可通过诱导平滑肌细胞的凋亡或影响单核 - 巨噬细胞极化等多种途径影响动脉粥样硬化斑块的形成。本研究发现 CHF 患者血清 LL37 水平升高, 分析原因为正常体内环境中抗菌性多肽 LL37 的浓度极低, 当机体受到炎症因子和其他因素刺激会启动免疫活性, 促使表皮细胞、巨噬细胞、T 细胞等多种细胞和组织内环磷酸腺苷基因转录表达较高水平的 LL37。LL37 作为信号分子改善细胞功能且参与多种免疫反应^[13]。此外, 本研究还发现 LL37 高水平 CHF 患者生存率显著低于 LL37 低水平患者, 且 LL37 是 CHF 患者预后不良的独立危险因素之一。因 LL37 还是端粒缺陷诱发的衰老生物学标志物。端粒是真核细胞线性染色体末端高度保守的 DNA- 蛋白质结构, 具有保护染色体结构稳定的功能, 但由于线性染色体的“末端复制问题”, 端粒酶阴性和弱阳性的体细胞的端粒会随着每次细胞分裂缩短, 当端粒缩短到一定程度, 可以引发复制性衰老, 加重疾病的发展^[14-15]。人体抗菌肽主分为 Defensins 家族 (α -defensins 和 β -defensins), Cathelicidin 家族 (hCAP-18/LL37) 和组蛋白家族三大类, LL37 是 Cathelicidins 家族中唯一的人源抗菌肽, LL-37 可能通过刺激树突状细胞、单核细胞、B 细胞及 T 细胞等免疫相关细胞参与 CHF 过程。此外, CHF 在发展过程中伴有血管内皮细胞受损、脂质沉积, 而 LL37 能够激活多种炎症因子, 机体在强烈炎症因子的影响下, 会进一步激活免疫反应, 进而加重炎症与病情^[16-17]。许丽君等^[18] 也指出, 当 LL37 受到不同细胞类型和炎症刺激物诱发会产生促炎反应、诱导趋化因子等不同的生物学活性, 对患者的血管生成、创伤愈合以及预后均具有重要影响。

SSC5D 是一种可溶性蛋白, 已被鉴定为清道夫受体富含半胱氨酸超家族糖蛋白的新家族成员,

主要在单核细胞/巨噬细胞和T淋巴细胞中表达。目前已有研究表明SSC5D的异常表达与多种疾病有关,例如多发性骨髓瘤、原发性巨核细胞白血病和急性髓细胞白血病等^[19];此外,胥伯勇等^[20]研究指出SSC5D与炎症有关,而CHF发生发展过程与机体炎症存在密切联系。但目前临床还没有关于血清SSC5D水平和CHF发病率之间相关性的报道,而本研究首先分析了CHF患者和健康对照组SSC5D水平,发现相较于对照组,CHF组患者SSC5D水平显著升高,推测其原因可能是由于在CHF患者疾病发生过程中多伴有炎症反应以及细胞自噬过程受损,而SSC5D是一种参与细胞自噬过程的蛋白质,可帮助清除受损细胞或过期蛋白质,另外SSC5D还参与CHF患者的炎症反应和氧化应激等过程^[21]。本研究还发现高水平SSC5D组CHF患者生存率显著低于低水平SSC5D组,证实血清SSC5D水平在心脏衰竭条件下显著上调,并且是影响CHF患者预后的危险因素,分析原因可能是由于SSC5D蛋白参与细胞信号转导过程,与细胞表面受体和细胞内信号分子相互作用,调节细胞的生长、分化和凋亡等过程,参与机体发生炎症反应的过程;此外,SSC5D有助于增加心脏免疫反应和细胞外基质沉积,从而通过核因子- κ B或其他通路加重心功能不全,导致患者预后不良。GE等^[22]研究也指出SSC5D可参与细胞代谢,包括脂肪酸合成、糖异生和三羧酸循环等,通过与其他酶和蛋白质相互作用,以发挥调节代谢途径活性作用。但目前关于SSC5D与CHF之间的具体机制还需要更多的研究来证实。

此外,本研究还发现CHF患者LL37和SSC5D变化趋势呈现一致性,虽然二者从本质来说无相关联系,但SSC5D和LL37均与免疫系统有关,其中SSC5D参与细胞自噬过程,对于维持细胞的健康和免疫功能具有重要影响;而LL37作为一种抗菌肽可帮助免疫系统抵御病原体的入侵。对于CHF患者而言,其发病后机体会出现严重的炎症反应,此时二者均会呈现高表达并参与机体免疫过程,但其二者关系还需进一步验证。ROC曲线分析显示,相较于血清LL37和SSC5D单独检测,二者联合诊断价值更高,提示血清LL37和SSC5D联合检测可作为临床评估CHF的预后指标。

综上所述,CHF患者血清LL37和SSC5D水平均有异常升高,二者与CHF患者发生发展存在密切联系;临床上可根据CHF患者血清LL37和SSC5D水平对患者预后进行评估,对于高危患者予以积极诊治,以改善CHF患者生存预后。但本研究由于存在样本量有限且随访时间较短的不足,且未对血清

LL37和SSC5D机制深入分析,因此在今后研究中应扩大样本量和随访时间,进一步分析血清LL37和SSC5D在CHF中的作用机制及临床应用价值。

参考文献:

- [1] ALVAREZ P, SIANIS A, BROWN J, et al. Chronic disease management in heart failure: focus on telemedicine and remote monitoring[J]. *Reviews in Cardiovascular Medicine*, 2021, 22(2): 403-413.
- [2] PONTREMOLI R, BORGHI C, PERRONE FILARDI P. Renal protection in chronic heart failure: focus on sacubitril/valsartan[J]. *European Heart Journal Cardiovascular Pharmacotherapy*, 2021, 7(5): 445-452.
- [3] 郭成晓, 金世云, 胡旭东, 等. Cav-3/ERK 信号通路在吗啡预处理减轻慢性心力衰竭大鼠心肌缺血再灌注损伤中的作用: 离体实验 [J]. *中华麻醉学杂志*, 2022, 42(2): 161-165.
GUO Chengxiao, JIN Shiyun, HU Xudong, et al. Role of caveolin-3/ERK signaling pathway in reduction of myocardial ischemia-reperfusion injury by morphine preconditioning in rats with chronic heart failure: an in vitro experiment[J]. *Chinese Journal of Anesthesiology*, 2022, 42(2): 161-165.
- [4] 黄佳妮, 梅彩英, 张建伟. 口腔黏膜癌前病变合并白假丝酵母感染患者 HBD-2 及 LL37 水平及基因表达 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2023, 33(1): 95-99.
HUANG Jiani, MEI Caiying, ZHANG Jianwei. Expressions of HBD-2 and LL-37 in oral mucosal precancerous lesion patients complicated with *Candida albicans* infection[J]. *Chinese Journal of Nosocomiology*, 2023, 33(1): 95-99.
- [5] LIU Han, XU Jingyue, LAN Yu, et al. The scleraxis transcription factor directly regulates multiple distinct molecular and cellular processes during early tendon cell differentiation[J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2021, 9: 654397.
- [6] CARABALLO C, DESAI N R, MULDER H, et al. Clinical implications of the New York Heart Association classification[J]. *Journal of the American Heart Association*, 2019, 8(23): e014240.
- [7] 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.
Chinese Society of Cardiology, Chinese Medical Association, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and management of chronic heart failure[J]. *Chinese Journal of Cardiology*, 2007, 35(12): 1076-1095.
- [8] 徐锦华, 王慧娟, 励国, 等. 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 [J]. *现代检验医学杂志*, 2023, 38(4): 191-195, 204.
XU Jinhua, WANG Huijuan, LI Guo, et al. Study on the expression level of serum SCD-1 and sVEGFR-2 in elderly patients with chronic heart failure and its prognostic value[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2023, 38(4): 191-195, 204.

- Association of kidney function and brain health: a systematic review and meta-analysis of cohort studies [J]. *Ageing Research Reviews*, 2022, 82: 101762.
- [30] CLOUSTON S A P, SMITH D M, MUKHERJEE S, et al. Education and cognitive decline: an integrative analysis of global longitudinal studies of cognitive aging[J]. *The Journals of Gerontology®. Series B*, 2020, 75(7): e151-e160.
- [31] YAHIRUN J J, VASIREDDY S, HAYWARD M D. The education of multiple family members and the life-Course pathways to cognitive impairment[J]. *The Journals of Gerontology®. Series B*, 2020, 75(7): e113-e128.
- [32] LANGA K M. Is the risk of Alzheimer's disease and dementia declining? [J]. *Alzheimer's Research & Therapy*, 2015, 7(1): 34.
- [33] AU B, DALE-MCGRATH S, TIERNEY M C. Sex differences in the prevalence and incidence of mild cognitive impairment: a meta-analysis [J]. *Ageing Research Reviews*, 2017, 35: 176-199.
- [34] GAN Jinghuan, CHEN Zhichao, SHI Zhihong, et al. Sex differences in clinical cognitive impairment with Lewy bodies: a Chinese multicenter study[J]. *Biology of Sex Differences*, 2022, 13(1): 55.
- [35] BARUS R, BERGERON S, AUGER F, et al. Sex differences in cognitive impairment induced by cerebral microhemorrhage[J]. *Translational Stroke Research*, 2021, 12(2): 316-330.

收稿日期: 2023-12-05

修回日期: 2024-04-26

(上接第84页)

- [9] MASCOLO A, DI MAURO G, CAPPETTA D, et al. Current and future therapeutic perspective in chronic heart failure[J]. *Pharmacological Research*, 2022, 175: 106035.
- [10] NAGAOKA I, TAMURA H, REICH J. Therapeutic potential of cathelicidin peptide LL-37, an antimicrobial agent, in a murine sepsis model[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(17): 5973.
- [11] WANG Guangshun, NARAYANA J L, MISHRA B, et al. Design of antimicrobial peptides: progress made with human cathelicidin LL-37[J]. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2019, 1117: 215-240.
- [12] ZHOU Qiulian, PAN Lilong, XUE Ruicong, et al. The anti-microbial peptide LL-37/CRAMP levels are associated with acute heart failure and can attenuate cardiac dysfunction in multiple preclinical models of heart failure[J]. *Theranostics*, 2020, 10(14): 6167-6181.
- [13] 张晗, 孟宪勇, 武海霞, 等. Pgp3 对抗 LL37 杀灭沙眼衣原体的作用及机制研究 [J]. *中国免疫学杂志*, 2021, 37(8): 917-921.
- ZHANG Han, MENG Xianyong, WU Haixia, et al. Research on effect and mechanism of Pgp3 against LL37 killing chlamydia trachomatis[J]. *Chinese Journal of Immunology*, 2021, 37(8): 917-921.
- [14] RIDYARD K E, OVERHAGE J. The potential of human peptide LL-37 as an antimicrobial and anti-biofilm agent[J]. *Antibiotics (Basel)*, 2021, 10(6): 650.
- [15] 陈明, 季红莉, 付万发. 血清人抗菌肽 LL37 与急性胰腺炎患者严重程度及预后的关系 [J]. *现代消化及介入诊疗*, 2021, 26(6): 760-764.
- CHEN Ming, JI Hongli, FU Wanfa. Relationship of serum human antibacterial peptide LL37 with severity and prognosis of patients with acute pancreatitis[J]. *Modern Interventional Diagnosis and Treatment in Gastroenterology*, 2021, 26(6): 760-764.
- [16] WEI Xubiao, ZHANG Lulu, YANG Yinlong, et al. LL37 transports immunoreactive cGAMP to activate STING signaling and enhance interferon-mediated host antiviral immunity[J]. *Cell Reports*, 2022, 39(9): 110880.
- [17] 李琳, 刘菊, 王爱利, 等. LL37 对 COPD 模型大鼠 Th17/Treg 平衡及炎症反应的调节作用 [J]. *中国抗生素杂志*, 2022, 47(10): 1100-1104, I0001.
- LI Lin, LIU Ju, WANG Aili, et al. Effect of human antimicrobial peptide LL-37 on Th17/Treg balance and inflammatory reaction in COPD rats[J]. *Chinese Journal of Antibiotics*, 2022, 47(10): 1100-1104, I0001.
- [18] 许丽君, 张瑞, 董春明. 抗菌肽 LL-37 研究进展 [J]. *军事医学*, 2022, 46(7): 551-557.
- XU Lijun, ZHANG Rui, DONG Chunming. Research progress in antibacterial peptide LL-37[J]. *Military Medical Sciences*, 2022, 46(7): 551-557.
- [19] PŁAWIŃSKA-CZARNAK J, MAJEWSKA A, ZARZYŃSKA J, et al. Gene expression profile in peripheral blood nuclear cells of small ruminant Lentivirus-Seropositive and seronegative dairy goats in their first lactation[J]. *Animals(Basel)*, 2021, 11(4): 940.
- [20] 胥伯勇, 阿不都赛米·艾买提, 汪斐, 等. 全基因组 DNA 甲基化分析骨关节炎中特征性基因和功能信号通路 [J]. *新疆医科大学学报*, 2022, 45(9): 947-952.
- XU Baiyong, ABUDOUSAIMI Aimaity, WANG Fei, et al. Genome-wide DNA methylation analysis characteristic genes and functional signaling pathways in osteoarthritis[J]. *Journal of Xinjiang Medical University*, 2022, 45(9): 947-952.
- [21] LOZANO F, MARTÍNEZ-FLORENSA M. Commentary: the scavenger receptor SSc5D physically interacts with bacteria through the SRCR-containing N-terminal domain[J]. *Frontiers in Immunology*, 2017, 8: 366.
- [22] GE Yulong, LIU Xiaoqiang, CHEN Hangwei, et al. The serum soluble scavenger with 5 domains levels: a novel biomarker for individuals with heart failure[J]. *Frontiers in Physiology*, 2023, 14: 1140856.

收稿日期: 2023-11-10

修回日期: 2024-03-07