

• 心血管疾病的实验室检测专题 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2025. 01. 022

老年慢性心力衰竭患者血清 Fibulin-3、TEM1、PACAP-38 水平与 心功能分级及预后不良的关系*

张霞,邢爱君[△],张晖,曲安然

开滦总医院心血管内科三病区,河北唐山 063000

摘要:目的 分析老年慢性心力衰竭(CHF)患者血清纤维蛋白-3(Fibulin-3)、抗人肿瘤内皮标志物 1 (TEM1)、垂体腺苷酸环化酶激活多肽-38(PACAP-38)水平与心功能分级及预后不良的关系。**方法** 选取 2020 年 7 月至 2023 年 7 月该院收治的 132 例老年 CHF 患者作为老年 CHF 组,另选取同期在该院进行体检的 132 例健康者作为对照组。按照美国纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级标准将老年 CHF 患者分为Ⅱ级组(42 例)、Ⅲ级组(51 例)、Ⅳ级组(39 例)。根据患者出院后是否发生 MACE 将老年 CHF 患者分为 MACE 组和未 MACE 组。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测所有受试者血清 Fibulin-3、TEM1、PACAP-38 水平。采用 Spearman 相关分析老年 CHF 患者血清 Fibulin-3、TEM1、PACAP-38 水平与心功能分级的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析老年 CHF 患者发生 MACE 的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 Fibulin-3、TEM1、PACAP-38 对老年 CHF 患者发生 MACE 的预测价值。**结果** 老年 CHF 组血清 TEM1 水平高于对照组,血清 Fibulin-3、PACAP-38 水平均低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。不同心功能分级老年 CHF 患者血清 TEM1 水平比较,Ⅱ级组<Ⅲ级组<Ⅳ级组,且任意两组间比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。不同心功能分级老年 CHF 患者血清 Fibulin-3、PACAP-38 水平比较,Ⅱ级组>Ⅲ级组>Ⅳ级组,且任意两组间比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。Spearman 相关分析结果显示,老年 CHF 患者心功能分级与血清 TEM1 水平呈正相关($r_s=0.488, P<0.05$),与 Fibulin-3、PACAP-38 水平呈负相关($r_s=-0.463, -0.432, P<0.05$)。MACE 组有 38 例患者,未 MACE 组有 94 例患者。MACE 组血清 Fibulin-3、PACAP-38 水平均低于未 MACE 组,血清 TEM1 水平及心功能分级为Ⅳ级患者比例高于未 MACE 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 Fibulin-3、PACAP-38 水平升高是老年 CHF 患者发生 MACE 的保护因素($P<0.05$),血清 TEM1 水平升高及心功能分级为Ⅳ级是老年 CHF 患者发生 MACE 的危险因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 Fibulin-3、TEM1、PACAP-38 单独和 3 项指标联合预测 CHF 患者发生 MACE 的曲线下面积(AUC)分别为 0.666、0.636、0.641、0.798,3 项指标联合预测的 AUC 高于血清 Fibulin-3、TEM1、PACAP-38 单独预测的 AUC($Z_{3项联合-Fibulin-3}=2.448, P=0.014, Z_{3项联合-TEM1}=2.033, P=0.042, Z_{3项联合-PACAP-38}=2.200, P=0.028$)。**结论** 老年 CHF 患者血清 Fibulin-3、PACAP-38 水平显著降低,TEM1 水平显著升高,其与心功能分级及预后不良有关,3 项指标联合对老年 CHF 患者发生 MACE 的预测价值较高。

关键词:慢性心力衰竭; 纤维蛋白-3; 抗人肿瘤内皮标志物 1; 垂体腺苷酸环化酶激活多肽-38; 心功能分级; 预后

中图法分类号:R541.6;R541.8 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2025)01-0112-07

Correlation between serum Fibulin-3, TEM1, PACAP-38 levels and cardiac function grading and poor prognosis in elderly patients with chronic heart failure*

ZHANG Xia, XING Aijun[△], ZHANG Hui, QU Anran

The Third Department of Cardiovascular Medicine, Kailuan General Hospital,
Tangshan, Hebei 063000, China

Abstract: Objective To analyze the correlation between serum Fibulin-3, anti-human tumor endothelial marker 1 (TEM1), pituitary adenylate cyclase activating polypeptide-38 (PACAP-38) levels and cardiac function grading and poor prognosis in elderly patients with chronic heart failure (CHF). **Methods** A total of 132 elderly CHF patients admitted to this hospital from July 2020 to July 2023 were selected as the elderly CHF

* 基金项目:河北省 2021 年度医学科学研究课题(20210929)。
作者简介:张霞,女,主治医师,主要从事心血管疾病方向的研究。 [△] 通信作者, E-mail: s771xg@163. com。

group, and 132 healthy subjects who underwent physical examination in this hospital during the same period were selected as the control group. According to the New York Heart Association (NYHA) cardiac function grading criteria, the elderly patients with CHF were divided into grade II group (42 cases), grade III group (51 cases) and grade IV group (39 cases). According to the occurrence of MACE after discharge, elderly CHF patients were divided into MACE group and non-MACE group. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the expression levels of serum Fibulin-3, TEM1 and PACAP-38. Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation between serum Fibulin-3, TEM1, PACAP-38 levels and cardiac function classification in elderly patients with CHF. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of MACE in elderly patients with CHF. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive value of serum Fibulin-3, TEM1 and PACAP-38 for MACE in elderly CHF patients. **Results** Serum TEM1 level of elderly CHF group was higher than that of control group, and serum Fibulin-3 and PACAP-38 levels of elderly CHF group were lower than those of control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The serum TEM1 level of elderly CHF patients with different cardiac function grades was compared in grade II group < grade III group < grade IV group, and the difference between any two groups was statistically significant ($P < 0.05$). Comparison of serum Fibulin-3 and PACAP-38 levels in elderly CHF patients with different cardiac function grades, grade II group > grade III group > grade IV group, and the difference between any two groups was statistically significant ($P < 0.05$). Spearman correlation analysis showed that the cardiac function grading of elderly CHF patients was positively correlated with serum TEM1 level ($r_s = 0.488, P < 0.05$), and negatively correlated with the expression levels of Fibulin-3 and PACAP-38 ($r_s = -0.463$ and $-0.432, P < 0.05$). There were 38 patients in the MACE group and 94 patients in the non-MACE group. The levels of serum Fibulin-3 and PACAP-38 in MACE group were lower than those in non-MACE group, and serum TEM1 level and the proportion of patients with heart function grade IV in MACE group were higher than those in non-MACE group, with statistical significance ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that increased serum Fibulin-3 and PACAP-38 levels were protective factors for MACE in elderly CHF patients ($P < 0.05$), and increased serum TEM1 level and heart function grade IV were risk factors for MACE in elderly CHF patients ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curves (AUCs) of serum Fibulin-3, TEM1 and PACAP-38 alone and combined with the 3 indexes to predict MACE in CHF patients were 0.666, 0.636, 0.641 and 0.798 respectively. The AUC predicted by combination of 3 indexes was higher than that predicted by serum Fibulin-3, TEM1 and PACAP-38 alone respectively ($Z_{3 \text{ combination-Fibulin-3}} = 2.448, P = 0.014; Z_{3 \text{ combination-TEM1}} = 2.033, P = 0.042; Z_{3 \text{ combination-PACAP-38}} = 2.200, P = 0.028$). **Conclusion** The levels of serum Fibulin-3 and PACAP-38 in elderly CHF patients are obviously reduced, while the expression level of TEM1 is obviously increased, which are closely related to cardiac function grading and prognosis. The combined value of the three indexes is higher in predicting the occurrence of MACE in elderly CHF patients.

Key words: chronic heart failure; Fibulin-3; anti-human tumor endothelial marker 1; pituitary adenylate cyclase activating polypeptide-38; cardiac function grading; prognosis

慢性心力衰竭(CHF)是一种心脏循环功能障碍症,患者心脏的泵血功能出现持久性损害,多发于老年人群,具有较高病死率^[1-2]。CHF患者整体预后不佳,易发生各种心脏不良事件,病死率较高^[3-4]。因此,寻找与老年CHF患者心功能分级及预后不良有关的生物标志物,对准确评估老年CHF患者心功能状态、及时治疗、降低主要心血管不良事件(MACE)发生率和提高生存率具有重要意义。目前,临床通常用美国纽约心脏病协会(NYHA)分级标准评估患者心功能状况,但其存在主观因素的影响^[5]。纤维蛋白-

3(Fibulin-3)是一种胞外基质糖蛋白,与血管内皮网络的形成有关^[6-7]。抗人肿瘤内皮标志物1(TEM1)是一种与细胞结合的跨膜糖蛋白,在肾纤维化、肝纤维化和伤口愈合中表达上调^[8-9]。垂体腺苷酸环化酶激活多肽-38(PACAP-38)是一种多功能神经肽,可在心脏保护中发挥作用,具有抑制心肌纤维化的能力^[10]。目前关于Fibulin-3、TEM1、PACAP-38在老年CHF患者中的相关研究较少。因此,本研究分析了血清Fibulin-3、TEM1、PACAP-38水平与心功能分级及预后不良的关系,以期今后为老年CHF的治

疗提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 7 月至 2023 年 7 月本院收治的 132 例老年 CHF 患者作为老年 CHF 组,另选取同期在本院进行体检的 132 例健康者作为对照组。老年 CHF 组男 68 例,女 64 例;平均(68.35±4.56)岁;体质量指数(BMI)为(21.75±2.26)kg/m²;收缩压为(122.59±9.71)mmHg;舒张压为(71.26±7.85)mmHg;饮酒 36 例;吸烟 49 例;合并高血压 54 例,合并糖尿病 25 例,合并高脂血症 41 例。对照组男 71 例,女 61 例;平均(68.78±4.61)岁;BMI 为(21.53±2.05)kg/m²;收缩压为(121.84±9.46)mmHg;舒张压为(71.52±7.47)mmHg;饮酒 38 例;吸烟 45 例;合并高血压 47 例,合并糖尿病 18 例,合并高脂血症 39 例。两组性别、年龄等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),有可比性。按照 NYHA 心功能分级标准^[11]将老年 CHF 患者分为Ⅱ级组(42 例)、Ⅲ级组(51 例)、Ⅳ级组(39 例)。纳入标准:(1)符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》^[12]中 CHF 的相关诊断标准;(2)临床资料完整;(3)年龄≥60 岁。排除标准:(1)合并血液系统疾病;(2)合并精神疾病;(3)合并肝肾功能严重障碍、恶性肿瘤。本研究经本院医学伦理委员会审核批准(2020-050192),且所有研究对象或其家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 血清 Fibulin-3、TEM1、PACAP-38 水平检测 收集所有患者入院后次日清晨及健康体检者体检当天空腹外周静脉血 3~5 mL,室温静置 30 min,以 5 000 r/min 离心 8 min,取上清液,置于-20℃环境中保存待检。血清 Fibulin-3、TEM1、PACAP-38 水平采用酶联免疫吸附试验(ELISA)进行检测。其中,Fibulin-3 试剂盒购自美国 Abnova 公司;TEM1 试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司;PACAP-38 试剂盒购自北京冬歌博业生物科技有限公司。试验严格按照试剂盒说明书进行操作,采用酶标仪(购自上海美谷分子仪器有限公司)检测吸光度并依据标准回归曲线计算血清 Fibulin-3、TEM1、PACAP-38 水平。

1.2.2 收集资料 收集所有老年 CHF 患者病程、心率、原发疾病(先天性心脏病、扩张性心脏病、冠心病、其他疾病)、治疗药物[利尿剂、β受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素Ⅱ受体阻断剂(ARB)类药物、洋地黄类药物]情况。

1.2.3 预后随访 通过电话或门诊随访,记录患者出院 3 个月后 MACE 发生的情况(包括因心力衰竭再住院、心肌梗死、死亡等)。根据患者出院后是否发

生 MACE 将患者分为 MACE 组和未 MACE 组。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件分析数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用 SNK- q 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 Spearman 相关分析老年 CHF 患者血清 Fibulin-3、TEM1、PACAP-38 水平与心功能分级的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析老年 CHF 患者发生 MACE 的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 Fibulin-3、TEM1、PACAP-38 对老年 CHF 患者发生 MACE 的预测价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 老年 CHF 组和对照组血清 Fibulin-3、TEM1、PACAP-38 水平比较 老年 CHF 组血清 TEM1 水平高于对照组,血清 Fibulin-3、PACAP-38 水平均低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 老年 CHF 组和对照组血清 Fibulin-3、TEM1、PACAP-38 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	Fibulin-3 (ng/mL)	TEM1 (ng/mL)	PACAP-38 (pg/mL)
对照组	132	65.38±16.64	1.27±0.23	112.35±20.12
老年 CHF 组	132	52.72±13.70	2.06±0.47	84.42±16.56
<i>t</i>		6.748	-17.346	12.314
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同心功能分级老年 CHF 患者血清 Fibulin-3、TEM1、PACAP-38 水平比较 不同心功能分级老年 CHF 患者血清 TEM1 水平比较,Ⅱ级组<Ⅲ级组<Ⅳ级组,且任意两组间比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。不同心功能分级老年 CHF 患者血清 Fibulin-3、PACAP-38 水平比较,Ⅱ级组>Ⅲ级组>Ⅳ级组,且任意两组间比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 不同心功能分级老年 CHF 患者血清 Fibulin-3、TEM1、PACAP-38 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	Fibulin-3 (ng/mL)	TEM1 (ng/mL)	PACAP-38 (pg/mL)
Ⅱ级组	42	58.38±14.64	1.82±0.42	91.63±17.26
Ⅲ级组	51	52.62±13.58 ^a	2.08±0.46 ^a	84.45±16.53 ^a
Ⅳ级组	39	46.77±12.83 ^{ab}	2.28±0.53 ^{ab}	76.63±15.86 ^{ab}
<i>F</i>		7.248	9.794	8.282
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与Ⅱ级组比较,^a $P<0.05$;与Ⅲ级组比较,^b $P<0.05$ 。

2.3 老年 CHF 患者心功能分级与血清 Fibulin-3、

TEM1、PACAP-38 水平的相关性分析 Spearman 相关分析结果显示,老年 CHF 患者心功能分级与血清 TEM1 水平呈正相关($r_s=0.488,P<0.05$),与 Fibulin-3、PACAP-38 水平呈负相关($r_s=-0.463,-0.432,P<0.05$)。

2.4 MACE 组和未 MACE 组临床资料比较 MACE 组有 38 例患者,未 MACE 组有 94 例患者。MACE 组和未 MACE 组男性比例、年龄、病程、心率、原发疾病、治疗药物情况比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),MACE 组血清 Fibulin-3、PACAP-38 水平低于未 MACE 组,血清 TEM1 水平及心功能分级为Ⅳ级患者比例均高于未 MACE 组,差异均有统计学意

义($P<0.05$)。见表 3。

2.5 老年 CHF 患者发生 MACE 的多因素 Logistic 回归分析 以老年 CHF 患者是否发生 MACE(发生=1,未发生=0)为因变量,以血清 Fibulin-3(原值输入)、TEM1(原值输入)、PACAP-38(原值输入)及心功能分级(Ⅳ级=1,Ⅱ~Ⅲ级=0)为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,血清 Fibulin-3、PACAP-38 水平升高是老年 CHF 患者发生 MACE 的保护因素($P<0.05$),血清 TEM1 水平升高及心功能分级为Ⅳ级是老年 CHF 患者发生 MACE 的危险因素($P<0.05$)。见表 4。

表 3 MACE 组和未 MACE 组临床资料[$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$]

组别	<i>n</i>	男	年龄(岁)	病程(年)	心率(次/min)
MACE 组	38	24(63.16)	66.41±3.56	6.37±2.61	74.43±4.65
未 MACE 组	94	58(61.70)	66.53±3.67	6.93±2.27	74.22±4.46
χ^2/t		0.024	0.172	1.228	-0.242
<i>P</i>		0.876	0.864	0.222	0.809

组别	<i>n</i>	原发疾病			
		先天性心脏病	扩张性心肌病	冠心病	其他疾病
MACE 组	38	3(7.89)	11(28.95)	23(60.53)	1(2.63)
未 MACE 组	94	2(2.13)	25(26.60)	67(71.28)	2(2.13)
χ^2/t		2.934			
<i>P</i>		0.402			

组别	<i>n</i>	治疗药物			
		利尿剂	β受体阻滞剂	ACEI/ARB 类药物	洋地黄类药物
MACE 组	38	33(86.84)	31(81.58)	29(76.32)	20(52.63)
未 MACE 组	94	78(82.98)	74(78.72)	67(71.28)	53(56.38)
χ^2/t		0.302	0.136	0.346	0.154
<i>P</i>		0.583	0.712	0.556	0.695

组别	<i>n</i>	NYHA 分级		Fibulin-3	TEM1	PACAP-38
		Ⅱ~Ⅲ级	Ⅳ级	(ng/mL)	(ng/mL)	(pg/mL)
MACE 组	38	8(21.05)	30(78.95)	44.28±12.94	2.37±0.49	75.62±17.05
未 MACE 组	94	85(90.43)	9(9.57)	56.13±14.01	1.94±0.46	87.54±16.36
χ^2/t		62.563		4.495	-4.772	3.745
<i>P</i>		<0.001		<0.001	<0.001	<0.001

表 4 老年 CHF 患者发生 MACE 的多因素 Logistic 回归分析

因素	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	<i>OR</i> 的 95% <i>CI</i>
NYHA 分级	1.046	0.389	7.224	0.007	2.846	1.327~6.098
Fibulin-3	-0.285	0.124	5.283	0.022	0.752	0.590~0.959
TEM1	0.681	0.274	6.179	0.013	1.976	1.155~3.381
PACAP-38	-0.149	0.063	5.556	0.018	0.862	0.762~0.975

2.6 血清 Fibulin-3、TEM1、PACAP-38 对老年 CHF 患者发生 MACE 的预测价值 以 MACE 组为阳性对照,未 MACE 组为阴性对照进行 ROC 曲线分析。结果显示,血清 Fibulin-3、TEM1、PACAP-38 单独和 3 项指标联合预测 CHF 患者发生 MACE 的曲线下面积

(AUC)分别为 0.666、0.636、0.641、0.798,3 项指标联合预测的 AUC 高于血清 Fibulin-3、TEM1、PACAP-38 单独预测的 AUC($Z_{3项联合-Fibulin-3}=2.448,P=0.014$, $Z_{3项联合-TEM1}=2.033,P=0.042$, $Z_{3项联合-PACAP-38}=2.200,P=0.028$)。见表 5、图 1。

表 5 血清 Fibulin-3、TEM1、PACAP-38 单独及联合检测对老年 CHF 患者发生 MACE 的预测价值

指标	AUC	最佳截断值	AUC 的 95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	P
Fibulin-3	0.666	52.71 ng/mL	0.579~0.746	71.79	68.82	0.406	<0.05
TEM1	0.636	2.01 ng/mL	0.548~0.718	79.49	52.69	0.322	<0.05
PACAP-38	0.641	86.11 pg/mL	0.553~0.722	76.92	51.61	0.285	<0.05
3 项联合	0.798	—	0.719~0.863	71.79	78.49	0.503	<0.05

注:—表示无数据。

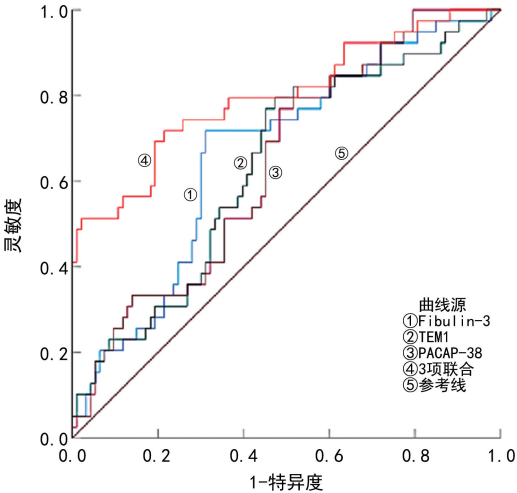


图 1 血清 Fibulin-3、TEM1、PACAP-38 单独及联合检测预测老年 CHF 患者发生 MACE 的 ROC 曲线

3 讨 论

老年人的心脏功能通常会随着年龄的增长而下降,衰老的心脏容易受到其他疾病的影响,进而导致 CHF 的发生^[13]。目前治疗老年 CHF 的方法包括限制钠摄入、增加体力活动等,但若病情严重则需要进行心脏手术来改善心脏功能,同时会增加患者预后不良发生率^[14]。因此,寻找评估老年 CHF 患者心功能分级及预后有关的生物标志物,对准确预测患者心功能状态,并采取相应有效治疗,提高老年 CHF 患者生存率具有重要意义。

Fibulin-3 存在于人体各器官中,主要由心脏中的内皮细胞和成纤维细胞产生^[15]。Fibulin-3 与舒张压和脉压有关,在心血管系统调节中发挥作用,可抑制炎症因子的表达^[16]。赵乾等^[17]研究表明,老年高血压组患者血清 Fibulin-3 水平低于对照组,Fibulin-3 水平变化可能会导致主动脉壁的血管结构改变^[18]。李磊磊^[19]研究表明,血清 Fibulin-3 水平与冠心病病情严重程度有关。本研究结果显示,老年 CHF 组血清 Fibulin-3 水平低于对照组($P<0.05$),提示 Fibu-

lin-3 与 CHF 的发生密切相关。推测其可能的原因为 Fibulin-3 水平降低促进炎症反应,加重心肌细胞的损伤。不同心功能分级老年 CHF 患者血清 Fibulin-3、水平比较,Ⅱ级组>Ⅲ级组>Ⅳ级组,任意两组间比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),提示 Fibulin-3 与老年 CHF 患者心功能分级有关,沉默 Fibulin-3 表达可促进 CHF 的发展进程。

TEM1 最早发现于癌症基质细胞的表面^[20]。CHEN 等^[21]研究表明,TEM1 可参与心脏重塑和心脏纤维化的进展,在心力衰竭和缺氧诱导培养的心肌细胞中 TEM1 表达增加。FENG 等^[22]研究表明,在左心室射血分数(LVEF)较差的患者中发现更高水平的 TEM1,TEM1 水平与心脏纤维化的心力衰竭生物标志物相关。本研究结果显示,老年 CHF 组血清 TEM1 水平高于对照组($P<0.05$),提示了 TEM1 参与 CHF 的发生过程。不同心功能分级老年 CHF 患者血清 TEM1 水平比较,Ⅱ级组<Ⅲ级组<Ⅳ级组,且任意两组间比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),提示 TEM1 水平与老年 CHF 患者心功能分级有关,上调 TEM1 表达可促进 CHF 的发展进程。推测其可能的原因为 TEM1 促进心肌纤维化过程,抑制心肌细胞的再生和修复,增加心肌损伤。

PACAP-38 是一种保护因子,在急性细胞损伤时引发抗氧化、抗凋亡和抗炎作用^[23]。SZABÓ 等^[24]研究表明,与健康对照组相比,CHF 患者血浆 PACAP-38 水平降低,心脏保护机制减弱。PACAP-38 治疗可显著减轻左心室收缩功能损伤,并有效促进心肌细胞对抗氧化应激诱导的细胞凋亡^[25]。秦艳波等^[26]研究表明,血清 PACAP-38 信使 RNA(mRNA)表达与患者冠心病严重程度相关,PACAP-38 低表达是冠心病患者经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后血运重建的危险因素。本研究结果显示,老年 CHF 组血清 PACAP-38 水平低于对照组($P<0.05$),提示 PAC-

AP-38 与 CHF 的发生密切相关。不同心功能分级老年 CHF 患者血清 PACAP-38 水平比较,Ⅱ级组>Ⅲ级组>Ⅳ级组,且任意两组间比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),提示 PACAP-38 与老年 CHF 患者心功能分级有关,PACAP-38 低表达促进 CHF 的发展进程。推测其可能的原因为 PACAP-38 可以抑制炎症和氧化应激反应,促进心肌细胞增殖和修复。

除此之外,本研究 Spearman 相关分析结果显示,老年 CHF 患者心功能分级与血清 TEM1 水平呈正相关($r_s=0.488, P<0.05$),与 Fibulin-3、PACAP-38 水平呈负相关($r_s=-0.463, -0.432, P<0.05$),进一步提示了血清 Fibulin-3、TEM1、PACAP-38 水平可一定程度上反映老年 CHF 患者心功能分级。另外,老年 CHF 患者出院后随访 3 个月,MACE 组血清 Fibulin-3、PACAP-38 水平均低于未 MACE 组,血清 TEM1 水平及心功能分级为Ⅳ级患者比例高于未 MACE 组,差异均有统计学意义($P<0.05$),提示血清 Fibulin-3、TEM1、PACAP-38 水平与老年 CHF 患者预后有关,低水平 Fibulin-3、PACAP-38 和高水平 TEM1 均可能促进 MACE 的发生。

多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 Fibulin-3、PACAP-38 水平升高是老年 CHF 患者发生 MACE 的保护因素($P<0.05$),血清 TEM1 水平升高及心功能分级为Ⅳ级是老年 CHF 患者发生 MACE 的危险因素($P<0.05$),提示 Fibulin-3、TEM1、PACAP-38 在老年 CHF 患者病情进展过程中发挥重要作用,临床中需要对 Fibulin-3、TEM1、PACAP-38 水平异常的老年 CHF 患者加大关注,可通过 Fibulin-3、TEM1、PACAP-38 靶向治疗提升治疗效果,改善老年 CHF 患者预后,为 CHF 的临床治疗提供了新思路。

ROC 曲线分析结果显示,血清 Fibulin-3、TEM1、PACAP-38 单独和 3 项指标联合预测 CHF 患者发生 MACE 的 AUC 分别为 0.666、0.636、0.641、0.798,3 项指标联合预测的 AUC 高于血清 Fibulin-3、TEM1、PACAP-38 单独预测的 AUC($Z_{3\text{项联合-Fibulin-3}}=2.448, P=0.014, Z_{3\text{项联合-TEM1}}=2.033, P=0.042, Z_{3\text{项联合-PACAP-38}}=2.200, P=0.028$),提示血清 Fibulin-3、TEM1、PACAP-38 联合预测效能最优,可为疾病的早期防治提供依据,防止 MACE 发生。相比于传统生物标志物的 B 型钠尿肽,血清 Fibulin-3、TEM1、PACAP-38 联合应用可以更全面、更准确地多维度评估老年 CHF 患者发生 MACE 风险,提高预测的准确率,且操作简便可重复性强^[27]。

综上所述,老年 CHF 患者血清 Fibulin-3、PACAP-38 水平显著降低,TEM1 水平显著升高,与心功能分级及预后密切相关,3 项指标联合可更好地预测老年 CHF 患者发生 MACE。然而,本研究仍存在一

些局限性,关于 Fibulin-3、TEM1、PACAP-38 对 CHF 的具体影响机制还尚未明确,且本研究暂未研究 Fibulin-3、TEM1、PACAP-38 与心脏彩超及 CHF 常用评估指标的关系,后期有待设计试验进行深入研究。

参考文献

- [1] KURLIANSKAYA E K, MROCHEK A G, DENISEV-ICH T L, et al. The prognostic role of biomarkers in patients with chronic heart failure[J]. Kardiologiya, 2020, 60(1): 16-22.
- [2] TERLIZZESE P, ALBANESE M, GRANDE D, et al. TSH variations in chronic heart failure outpatients; clinical correlates and outcomes[J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2021, 21(10): 1935-1942.
- [3] 倪凤扬, 项羽. 慢性心力衰竭患者血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 与血脂水平的相关性[J]. 中南大学学报(医学版), 2023, 48(1): 34-39.
- [4] 李慧, 赵伟. 老年慢性心力衰竭患者衰弱发生情况及影响因素[J]. 慢性病学杂志, 2023, 24(7): 1057-1060.
- [5] 任丹, 雷歌, 张伟强, 等. NT-proBNP、ET-1 及 CGRP 水平与老年 COPD 合并肺心病 NYHA 心功能分级的相关性[J]. 医学临床研究, 2023, 40(7): 1025-1028.
- [6] LUONG T T D, SCHELSKI N, BOEHME B, et al. Fibulin-3 attenuates phosphate-induced vascular smooth muscle cell calcification by inhibition of oxidative stress[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 46(4): 1305-1316.
- [7] SHARMA P, BECK D, MURTHA L A, et al. Fibulin-3 deficiency protects against myocardial injury following ischaemia/reperfusion in in vitro cardiac spheroids [J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9(1): 1-15.
- [8] HONG Y K, LEE Y C, CHENG T L, et al. Tumor endothelial marker 1 (TEM1/endothelial/CD248) enhances wound healing by interacting with platelet-derived growth factor receptors[J]. J Invest Dermatol, 2019, 139(10): 2204-2214.
- [9] KHAN K A, MCMURRAY J L, MOHAMMED F, et al. C-type lectin domain group 14 proteins in vascular biology, cancer and inflammation[J]. FEBS J, 2019, 286(1): 3299-3332.
- [10] SANO H, MIYATA A, HORIO T, et al. The effect of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide on cultured rat cardiocytes as a cardioprotective factor[J]. Regul Pept, 2002, 109(1/3): 107-113.
- [11] 万超. CHF 患者血清 UA、D-D、和肽素、HGF 与 NYHA 心功能分级和心血管事件的关系[J]. 中国卫生工程学, 2022, 21(5): 799-802.
- [12] 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.
- [13] 丘美玲. 血清 UA、RDW 和 MPV 水平与老年慢性心力衰竭患者心功能分级的相关性研究[D]. 太原: 山西医科大

学,2022.

[14] 姜桥,胡月,谢钊. 血清 Myo、CK、Lp(a)在慢性心力衰竭心功能分级评估及心脏不良事件预测中的价值[J]. 分子诊断与治疗杂志,2023,15(10):1711-1714.

[15] MURTHA L A, HARDY S A, MABOTUWANA N S, et al. Fibulin-3 is necessary to prevent cardiac rupture following myocardial infarction[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1):1-12.

[16] GIRI A, HELLWEGE J N, KEATON J M, et al. Trans-ethnic association study of blood pressure determinants in over 750 000 individuals[J]. *Nat Genet*, 2019, 51(1):51-62.

[17] 赵乾, 庾田, 李宇林, 等. 老年高血压患者血清 Fibulin-3 水平及其在血管重构中的作用[J]. 中国临床保健杂志, 2017, 20(1):64-67.

[18] 齐书涵, 张欣, 尹新华. 血管重构在高血压中的研究进展[J]. 心脏杂志, 2017, 29(4):474-477.

[19] 李稳磊. 细胞外基质蛋白 Fibulin-3、肱-踝脉搏波传导速度与冠心病相关性研究[D]. 广州:广东药科大学, 2020.

[20] RETTIG W J, GARIN-CHESA P, HEALEY J H, et al. Identification of endosialin, a cell surface glycoprotein of vascular endothelial cells in human cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1992, 89(22):10832-10836.

[21] CHEN P S, FENG W H, TSAI T H, et al. Tumor endothelial marker 1 is upregulated in heart after cardiac injury and participates in cardiac remodeling [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):10532.

[22] FENG W H, CHEN P S, CHUNG H C, et al. Soluble tumor endothelial marker 1 in heart failure with reduced ejection fraction:a pilot study[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9(1):1-10.

[23] TAMÁS A, TÓTH D, PHAM D, et al. Changes of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) level in polytrauma patients in the early post-traumatic period[J]. *Peptides*, 2021, 146:170645.

[24] SZABÓ D, SÁRSZEGI Z, POLGÁR B, et al. PACAP-38 and PAC1 receptor alterations in plasma and cardiac tissue samples of heart failure patients[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(7):3715-3733.

[25] SUBRAMANIAM V, CHUANG G, XIA H J, et al. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) protects against mitoxantrone-induced cardiac injury in mice[J]. *Peptides*, 2017, 95:25-32.

[26] 秦艳波, 王慧. 血垂体腺苷酸环化酶激活肽 38 表达与冠心病患者经皮冠状动脉介入术后需再次血运重建的相关性研究[J]. 中国心血管杂志, 2019, 24(2):133-138.

[27] 桑甜甜, 程楠, 吕纳强, 等. N 末端 B 型钠尿肽前体对高龄急性冠状动脉综合征患者预后评估的价值[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2021, 23(10):1034-1038.

(收稿日期:2024-05-16 修回日期:2024-09-24)

(上接第 111 页)

[14] SHI L, ZHANG Y, ZHANG J, et al. Application of blood pre-albumin and NT-pro BNP levels in evaluating prognosis of elderly chronic heart failure patients[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(2):1337-1342.

[15] 顾驾云, 夏海莲, 王芳芳, 等. 外周血半乳糖凝集素-3、N 末端 B 型利钠肽原在慢性心力衰竭患者中的表达及意义[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(5):26-28.

[16] 王晓璐. 慢性心力衰竭患者血清 NT-pro-BNP、MIP-1α、Hcy 水平变化及其与临床预后的相关性分析[J]. 新疆医学, 2022, 52(2):201-203.

[17] BRANKOVIC M, AKKERHUIS K M, MOUTHAAAN H, et al. Cardiometabolic biomarkers and their temporal patterns predict poor outcome in chronic heart failure (Bio-SHiFT study)[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(11):3954-3964.

[18] 王燕, 朱立人, 赵松柏, 等. 胰岛素样生长因子结合蛋白-7 在射血分数保留心衰病人中的表达及临床意义[J]. 实用老年医学, 2018, 32(12):1129-1133.

[19] GANDHI P U, GAGGIN H K, REDFIELD M M, et al. Insulin-like growth factor-binding protein-7 as a biomarker of diastolic dysfunction and functional capacity in heart failure with preserved ejection fraction: results from the RELAX trial[J]. *JACC Heart Fail*, 2016, 4(11):860-869.

[20] 李高楼, 朱光霞. 血清 IGFBP-7、IGF-1 和 sST-2 水平预测射血分数保留心力衰竭预后的临床意义[J]. 中国医药导刊, 2021, 23(6):401-406.

[21] 刘清林, 杨琦. 2 型糖尿病并发冠心病患者血清 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 12 浓度的临床意义[J]. 岭南心血管病杂志, 2020, 26(4):408-411.

[22] WANG X, HUANG T, XIE H. CTRP12 Alleviates Isoproterenol induced cardiac fibrosis via inhibiting the activation of P38 pathway[J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 2021, 69(2):178-184.

[23] WANG G, CHEN J J, DENG W Y, et al. CTRP12 ameliorates atherosclerosis by promoting cholesterol efflux and inhibiting inflammatory response via the miR-155-5p/LXRα pathway[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(3):25-34.

[24] 吴霞, 王倩, 刘萍, 等. 慢性心力衰竭病人血清 TBA、MMP-13、Hcy 水平与心室重构的关系[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(14):2601-2603.

[25] 任芳, 王一丹, 甘丰. 血清 hs-CRP、sICAM-1 在慢性心力衰竭患者中的变化及与近期预后的相关性[J]. 中国实验诊断学, 2021, 25(8):1107-1111.

[26] 拓步雄, 徐杰, 邹倩, 等. 慢性心力衰竭血清 Hcy、MIP-1α、SIRT1 水平检测的价值研究[J]. 解放军医药杂志, 2020, 32(10):36-39.

(收稿日期:2023-11-29 修回日期:2024-11-04)