

• 论 著 •

血清 ATX、Adropin 与扩张型心肌病患者炎症因子及预后不良的关系分析*

武美英, 孙世龙, 王立珍

青岛市黄岛区中医医院心血管科, 山东青岛 266500

摘要:目的 探讨血清自分泌运动因子(ATX)、能量平衡相关蛋白(Adropin)与扩张型心肌病(DCM)患者炎症因子及预后不良的关系。方法 选取 2017 年 6 月至 2020 年 2 月青岛市黄岛区中医医院收治的 DCM 患者 105 例作为 DCM 组,另选取同期来该院体检的健康志愿者 100 例作为对照组。检测两组血清 ATX、Adropin 及炎症因子[超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-6(IL-6)]水平,并采用 Pearson 相关性分析法分析血清 ATX、Adropin 与炎症因子的相关性。DCM 组患者根据随访期间有无发生终点事件分为预后良好组和预后不良组。Logistic 回归分析 DCM 患者预后不良的危险因素,受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 ATX、Adropin 对 DCM 患者预后不良的预测价值。结果 DCM 组血清 ATX、hs-CRP、IL-6 水平均高于对照组,Adropin 水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。Pearson 相关性分析显示,血清 ATX 水平与 hs-CRP 及 IL-6 呈正相关,血清 Adropin 水平与 hs-CRP 及 IL-6 呈负相关($P<0.05$)。预后不良组美国纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级Ⅲ~Ⅳ级占比、血清 ATX 水平高于预后良好组,心力衰竭病程及左心室舒张末内径均大于预后良好组,左心室射血分数(LVEF)及血清 Adropin 水平低于预后良好组,差异有统计学意义($P<0.05$)。Logistic 回归模型分析发现,NYHA 心功能分级Ⅲ~Ⅳ级、高 ATX 为导致 DCM 患者预后不良的危险因素,高 Adropin、高 LVEF 为 DCM 患者预后不良的保护因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析显示,血清 ATX、Adropin 预测 DCM 患者预后不良的曲线下面积(AUC)分别为 0.841、0.793,二者联合预测 DCM 患者预后不良的 AUC 大于单独预测。结论 DCM 患者血清 ATX 异常升高,血清 Adropin 异常降低,二者与炎症因子密切相关,检测血清 ATX、Adropin 水平可为 DCM 患者预后评估提供参考。

关键词:扩张型心肌病; 自分泌运动因子; 能量平衡相关蛋白; 炎症因子; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.15.001

中图法分类号:R542.2

文章编号:1673-4130(2024)15-1793-06

文献标志码:A

Analysis of the relationship between serum ATX, Adropin and inflammatory factors and poor prognosis in patients with dilated cardiomyopathy*

WU Meiyang, SUN Shilong, WANG Lizhen

Department of Cardiovascular, Qingdao Huangdao District Traditional Chinese Medicine Hospital, Qingdao, Shandong 266500, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between serum autotaxin (ATX), energy balance related protein (Adropin) and inflammatory factors and poor prognosis in patients with dilated cardiomyopathy (DCM). **Methods** A total of 105 DCM patients admitted to Qingdao Huangdao District Traditional Chinese Medicine Hospital from June 2017 to February 2020 were selected as the DCM group, and 100 healthy volunteers who came to the hospital for physical examination during the same period were selected as the control group. The levels of serum ATX, Adropin and inflammatory factors [hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP) and interleukin-6 (IL-6)] in the two groups were detected, and the correlation between serum ATX, Adropin and inflammatory factors was analyzed by Pearson correlation analysis. Patients in DCM group were divided into good prognosis group and poor prognosis group according to the occurrence of endpoint events during follow-up. Logistic regression was used to analyze the risk factors of poor prognosis in DCM patients, and receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of serum ATX and Adropin for poor prognosis in DCM patients. **Results** The serum levels of ATX, hs-CRP and IL-6 in DCM group were higher than those in control group, and the level of Adropin was lower than that in control group, with statistical significance ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum ATX level was posi-

* 基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(2017DX0182)。

作者简介:武美英,女,副主任医师,主要从事心血管疾病预防研究。

tively correlated with hs-CRP and IL-6, and serum Adropin level was negatively correlated with hs-CRP and IL-6 ($P<0.05$). New York Heart Association (NYHA) functional classification Ⅲ to Ⅳ and serum ATX level in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group, the heart failure duration and left ventricular end-diastolic diameter were higher than those in the good prognosis group, the left ventricular ejection fraction (LVEF) and serum Adropin levels were lower than those in the good prognosis group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Logistic regression model analysis showed that NYHA functional classification Ⅲ to Ⅳ and high ATX were risk factors for poor prognosis in DCM patients, and high Adropin and high LVEF were protective factors for poor prognosis in DCM patients ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of serum ATX and Adropin in predicting poor prognosis of DCM patients was 0.841 and 0.793, respectively, and the AUC of combined prediction of poor prognosis of DCM patients was greater than that of single prediction. **Conclusion** Serum ATX is abnormally elevated and serum Adropin is abnormally decreased in DCM patients, both of which are closely related to inflammatory factors. Detection of serum ATX and Adropin levels can provide reference for prognosis assessment of DCM patients.

Key words: dilated cardiomyopathy; autotaxin; energy balance related protein; inflammatory factors; prognosis

扩张型心肌病(DCM)是一种异质性的心肌病变,占原发性心肌病的 70%~80%,有研究表明,免疫系统介导的炎症反应在 DCM 的发生发展过程中发挥了重要作用,在疾病发生早期,各种病变引起心肌细胞损伤、细胞溶解坏死及原发性的局部炎症反应,诱导心肌细胞自身抗原的暴露及释放,机体免疫系统效应被激活,与继发性炎症介导了组织损伤与修复,最终导致纤维化和心室重构,引起 DCM^[1-2]。临床对于 DCM 药物治疗,以改善心力衰竭及相关并发症为主,但常规治疗无法逆转心功能的下降状态,多数患者因病情进展性加重或心律失常而猝死,预后较差^[3]。目前 DCM 患者的预后评估主要通过临床症状表现、影像学等综合评估,较为复杂且具有一定的滞后性。血清生物标志物在疾病诊疗及预后研究中发挥重要作用,具有标本获取方便、可重复性强及灵敏度佳的优势。因此,寻找检测方便、易于普及的生物学标志物对 DCM 患者的病情及预后做出评价,并及时采取针对性的干预手段是改善预后的首选。自分泌运动因子(ATX)是具有溶血磷脂酶 D 活性的肽酶,参与调节血管生成、神经元发育、免疫炎症等多种人体的病理生理活动,肥胖相关心肌病患者的循环 ATX 水平与心功能障碍和心肌肥厚程度呈正相关^[4]。能量平衡相关蛋白(Adropin)是参与能量平衡调节的多肽,在维持能量平衡、促进糖脂的代谢、胰岛素抵抗及调节血管内皮功能方面有重要作用^[5]。有研究发现,Adropin 通过调节血管内皮细胞功能、抑制炎症反应、减轻氧化应激等途径保护心血管系统^[6-7]。另外,炎症因子如超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)与白细胞介素-6(IL-6)是临床常用的灵敏而非特异性的炎症标记物,与多种心血管疾病关系密切,且被证实参与 DCM 的发生^[8-9]。基于上述研究,本文探讨血清 ATX、Adropin 与 DCM 患者炎症因子及预后不良的关系,旨在为 DCM 防治及预后评估提供参考。现报道

如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 6 月至 2020 年 2 月青岛市黄岛区中医医院收治的 DCM 患者 105 例作为 DCM 组。纳入标准:(1)符合《心肌病诊断与治疗建议》^[8]中对扩张型心肌病的诊断标准;(2)美国纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级为Ⅱ~Ⅳ级;(3)年龄≥18 岁。排除标准:(1)缺血性心肌病、高血压性心脏病、心脏瓣膜病或先天性心脏病等其他原因引起的心力衰竭疾病;(2)自身免疫性心肌病;(3)伴有严重的肾功能不全;(4)妊娠期、哺乳期女性。DCM 组中男 58 例、女 47 例,年龄 42~76 岁,平均(59.33±12.30)岁,NYHA 心功能分级:Ⅱ级、Ⅲ级、Ⅳ级分别为 37 例、46 例、22 例。左心室射血分数(LVEF)为(28.09±6.50)%,左心室舒张末内径(LVEDD)为(68.35±6.50)mm。另选取同期来本院体检的健康志愿者 100 例作为对照组,对照组中男 52 例、女 48 例,年龄 40~70 岁,平均(52.52±8.50)岁。两组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究在实施前经本院伦理委员会批准,研究对象及家属均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 收集 DCM 患者的临床资料,包括性别、年龄、体重指数(BMI)、收缩压、舒张压、NYHA 心功能分级、LVEF、LVEDD、药物治疗史、非药物治疗情况、心力衰竭病程。

1.2.2 血清 ATX、Adropin 与炎症因子指标检测 于 DCM 患者入院次日及对照组体检当日抽取外周空腹静脉血 5 mL,3 500 r/min 离心 10 min,离心半径 12 cm,采集上层血清,保存于-20℃待检。使用 Adropin 试剂盒(武汉天正源生物科技有限公司)、ATX 试剂盒(武汉菲恩生物科技有限公司)、IL-6 试剂盒(上海抚生实业有限公司)以酶联免疫吸附试验

法检测 Adropin、ATX、IL-6 水平,使用 hs-CRP 检测试剂盒(上海酶联生物科技有限公司)以免疫比浊法检测 hs-CRP 水平。

1.2.3 DCM 的治疗及预后分组 患者均予以保持正常休息、心力衰竭时低盐饮食、防治心律失常及心功能不全,对出现心力衰竭患者进行强心、利尿、扩张血管等抗心力衰竭治疗;必要时予以人工心脏辅助装置、心脏移植或心脏再同步治疗。患者出院后随访,每 2~3 个月电话随访 1 次,每 6 个月心内科门诊随访 1 次,随访至 2023 年 2 月,记录患者终点事件发生情况,包括因心力衰竭再住院,室性心动过速/心房颤动等心血管疾病死亡^{〔9〕}。将发生终点事件患者纳入预后不良组,未发生终点事件患者纳入预后良好组。

1.3 统计学处理 采用统计软件 SPSS26.0 进行数据分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行独立样本 t 检验;不符合正态分布资料以 $M(P_{25}, P_{75})$

表示,行 U 检验;计数资料以率表示,行 χ^2 检验;采用 Pearson 相关性分析法分析血清 ATX、Adropin 与炎症因子的相关性;采用多因素 Logistic 分析血清 ATX、Adropin 与预后不良的关系;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 ATX、Adropin 对 DCM 患者预后不良的预测价值,计算曲线下面积(AUC)。检验水准 $\alpha=0.05$ 。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组血清 ATX、Adropin 与炎症因子水平比较 DCM 组血清 ATX、hs-CRP、IL-6 水平均高于对照组,Adropin 水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 DCM 患者血清 ATX、Adropin 与炎症因子水平的相关性分析 Pearson 相关性分析显示,血清 ATX 水平与 hs-CRP 及 IL-6 呈正相关,血清 Adropin 水平与 hs-CRP 及 IL-6 呈负相关($P<0.05$)。见表 2、图 1。

表 1 DCM 组与对照组血清 ATX、Adropin 与炎症因子水平比较[$M(P_{25}, P_{75})$ 或 $\bar{x} \pm s$]

组别	<i>n</i>	ATX(pg/mL)	Adropin(pg/mL)	hs-CRP(mg/L)	IL-6(pg/mL)
DCM 组	105	249.96(80.10,317.01)	142.33±29.21	33.42±9.34	20.32±8.39
对照组	100	40.20(12.33,69.32)	289.36±35.33	5.33±1.82	10.33±3.20
<i>U/t</i>		72.455	−33.099	29.542	11.158
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 预后不良组与预后良好组临床资料比较 随访期间,DCM 患者失访 7 例,随访成功的 98 例患者中有 42 例发生终点事件,预后不良发生率为 42.86%(42/98)。预后不良组 NYHA 心功能分级Ⅲ~Ⅳ级占比、血清 ATX 水平高于预后良好组,心力衰竭病程及 LVEDD 均大于预后良好组,LVEF 及血清 Adropin 水平低于预后良好组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组患者年龄、性别、BMI、收缩压、舒张

压、药物治疗史及非药物治疗资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 2 血清 ATX、Adropin 与炎症因子水平的相关性分析

指标	hs-CRP		IL-6	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
ATX	0.436	<0.001	0.627	0.025
Adropin	−0.229	0.016	−0.585	<0.001

表 3 预后不良组与预后良好组临床资料比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

项目	预后良好组(=56)	预后不良组(<i>n</i> =42)	<i>U/χ²/t</i>	<i>P</i>
年龄(岁)	57.89±12.10	61.25±11.02	−1.413	0.161
性别			0.124	0.725
男	30(53.57)	24(57.14)		
女	26(46.43)	18(42.86)		
BMI			0.130	0.718
≥24 kg/m ²	22(39.29)	15(35.71)		
<24 kg/m ²	34(60.71)	27(64.29)		
收缩压(mmHg)	110.32±8.52	108.32±9.50	1.095	0.276
舒张压(mmHg)	80.52±8.01	82.30±8.50	−1.078	0.284
NYHA 心功能分级			4.537	0.033
Ⅱ级	25(44.64)	10(23.81)		
Ⅲ~Ⅳ级	31(55.36)	32(76.19)		
LVEDD(mm)	62.33±5.25	69.38±7.01	−5.695	<0.001
LVEF(%)	30.32±6.40	25.12±5.33	4.270	<0.001

续表 3 预后不良组与预后良好组临床资料比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

项目	预后良好组(=56)	预后不良组($n=42$)	$U/\chi^2/t$	P
药物治疗史				
β 受体阻滞剂	42(75.00)	30(71.43)	0.157	0.692
ACEI/ARB	40(71.43)	32(76.19)	0.279	0.597
醛固酮受体拮抗剂	47(83.93)	35(83.33)	0.006	0.937
洋地黄类	30(53.57)	26(61.90)	0.681	0.409
非药物治疗	3(5.36)	2(4.76)	0.018	0.895
心力衰竭病程(个月)	36.33 $\pm$ 6.42	45.31 $\pm$ 8.10	-6.122	<0.001
血清 ATX(pg/mL)	300.01(40.10,750.44)	440.55(35.12,881.02)	-9.306	<0.001
血清 Adropin(pg/mL)	159.00 $\pm$ 25.33	120.10 $\pm$ 20.12	8.197	<0.001

注:ACEI/ARB 表示血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素 II 受体拮抗剂。

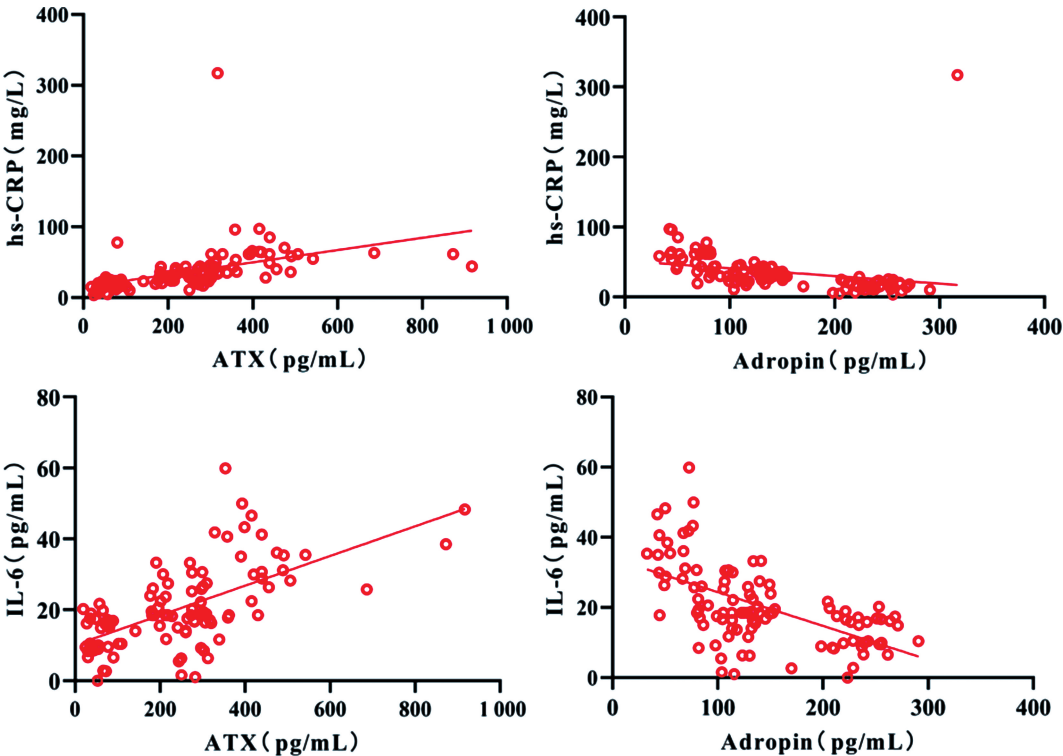


图 1 血清 ATX、Adropin 与炎症因子水平的相关性散点图

2.4 影响 DCM 患者预后不良的危险因素分析 将 DCM 患者预后结果作为因变量(赋值:预后不良=1, 预后良好=0),将 NYHA 心功能分级(分类变量,赋值:Ⅲ~Ⅳ级=1,Ⅱ级=0),心力衰竭病程、LVEF、LVEDD 及血清 ATX、Adropin 作为自变量(均为连续变量,原值输入),纳入 Logistic 回归模型(逐步筛选法, $\alpha_{\text{引入}}=0.05$, $\alpha_{\text{剔除}}=0.10$),结果显示 NYHA 心功能分级Ⅲ~Ⅳ级、高 ATX 为导致 DCM 患者预后不良的危险因素,高 Adropin、高 LVEF 为 DCM 患者预后的保护因素($P<0.05$)。见表 4。以预后不良组

ATX、Adropin、LVEF 均值作为判断高低的标准,大于其均值为高,小于或等于均值为低。

2.5 血清 ATX、Adropin 对 DCM 患者预后不良的预测价值 ROC 曲线分析显示,ATX、Adropin 分别以 373.29 pg/mL 及 129.99 pg/mL 为截断值时预测 DCM 患者预后不良的 AUC 分别为 0.841、0.793,二者联合预测 DCM 患者预后不良的 AUC 为 0.903,二者联合预测 DCM 患者预后不良的 AUC 大于单独预测。见表 5、图 2。

表 4 影响 DCM 患者预后不良的危险因素分析

项目	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
心力衰竭病程	0.010	0.085	1.384	0.356	1.292	1.105~1.033
NYHA 心功能分级Ⅲ~Ⅳ级	0.102	0.057	3.202	0.040	1.107	1.025~1.233
高 LVEF	-0.102	0.030	11.560	<0.001	0.603	0.561~0.968

续表 4 影响 DCM 患者预后不良的危险因素分析

项目	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
高 ATX	0.145	0.060	5.840	<0.001	1.156	1.045~1.325
高 Adropin	-1.250	0.564	4.912	0.001	0.754	0.580~0.981
常量	-7.157	2.230	10.300	—	—	—

注：—表示无数据。

表 5 血清 ATX、Adropin 对 DCM 患者预后不良的预测效能

指标	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	AUC	95%CI
ATX	373.29 pg/mL	78.57	82.14	0.607	0.841	0.753~0.907
Adropin	129.99 pg/mL	69.05	82.14	0.520	0.793	0.700~0.869
联合	—	78.57	91.07	0.696	0.903	0.827~0.954

注：—表示无数据。

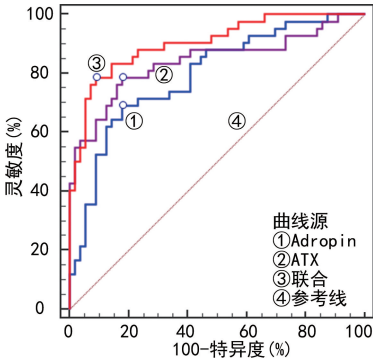


图 2 血清 ATX、Adropin 预测 DCM 预后不良的 ROC 曲线

3 讨 论

DCM 的病因包括遗传性和非遗传性两种类型，二者可叠加，20%~50% DCM 患者有基因突变或家族遗传背景，其中由编码细胞骨架蛋白、肌节蛋白或核膜蛋白的基因突变引起的遗传驱动型 DCM 约占所有 DCM 病例的 35%^[10]。此外，感染、自身免疫性疾病、毒素暴露、代谢或内分泌功能障碍、神经肌肉疾病或妊娠和围生期心肌病均可导致 DCM。随着近年来人们生活方式的改变，DCM 发病率逐渐升高。全球疾病负担统计，2015 年全球心肌病的患病率为 250 万例，在 5 年内增加了 27%^[11]。既往研究表明，DCM 预后较差，5 年病死率达到 55.9%^[12]。因此，针对 DCM 患者病情及预后进行精准评估，对于制订早期强化治疗方案具有重要意义。

ATX 为泛素蛋白酶体系统蛋白的配体，参与溶血磷脂酶(LPA)的胞外合成，LPA 通过 G 蛋白偶联的细胞表面受体参与机体生理、病理过程，而 ATX 通过 LPA 促进细胞因子和其他物质的释放，参与炎症及纤维化^[13]。动物实验发现，抑制 ATX 可改善高脂饮食诱导的心脏纤维化和线粒体功能障碍，并认为 ATX 可作为肥胖相关心肌病的潜在诊断标志物与治疗靶点^[14]；SUBEDI 等^[15]研究发现，血管损伤后 ATX 升高可导致血管平滑肌细胞中的 LPA 增加，抑制 ATX/LPA 轴可降低血管损伤后的血管平滑肌细

胞表型调节及炎症。Adropin 是新型的 76 氨基酸肽，在葡萄糖、脂质代谢及能量稳态中具有重要作用。动物实验发现 Adropin 能调节肥胖及 2 型糖尿病小鼠的内皮细胞与肠系膜动脉一氧化碳合成酶的水平，从而抑制动脉硬化^[16]。ALTAMIMI 等^[17]证实，Adropin 能够改善心脏手术小鼠心功能、冠状动脉血流和心脏效率。此外，Adropin 在心肌细胞中能通过 G 蛋白偶联受体 44 激活调节细胞生物能量，抑制心脏脂肪酸氧化^[18]。本研究中 DCM 患者血清 ATX 水平高于对照组，Adropin 水平低于对照组，说明 ATX 可能通过 ATX/LPA 通路，导致心脏肥大及心肌收缩障碍，而 Adropin 水平的降低对心肌细胞稳态调节的作用减弱，导致 DCM 发生。DCM 的主要组织病理学改变为心肌细胞凋亡和心肌细胞外的间质纤维化病变，这一过程与心肌及间质的急慢性炎症、免疫细胞及调控过程(白细胞的迁移、黏附、活化及分泌等)、细胞外基质的重塑等有关^[2]。hs-CRP 是血清 β 球蛋白以 5 个相同的亚单位以非共价键结合形成的球状五球体，参与调解巨噬细胞吞噬、刺激单核细胞表面的组织因子表达等，被用于心血管疾病及新生儿细菌性感染的辅助性诊断^[19]。IL-6 是由涉及自身免疫的多种活化细胞类型产生的单核细胞因子，作用于巨噬细胞、肝细胞、浆细胞等^[20]。有研究发现，IL-6 与心力衰竭的发病机制相关，并认为是心力衰竭的治疗研究靶点^[21]。本研究结果显示，DCM 组 hs-CRP、IL-6 水平均高于对照组，Pearson 相关性分析发现血清 ATX 水平与 hs-CRP 及 IL-6 呈正相关，血清 Adropin 水平与 hs-CRP 及 IL-6 呈负相关，说明血清 ATX、Adropin 参与 DCM 的炎症病理变化。

Logistic 回归模型分析发现，高 ATX 为影响患者预后不良的危险因素，高 Adropin 为影响患者预后的保护因素。由于 ATX 可通过胞外产生 LPA 参与血管内环境稳定等发病机制过程，其水平升高程度与炎症程度呈正相关，可加重病情，增加不良预后风险^[22]。相关研究证实，ATX 水平的增加会加重循环炎症和心肌损伤，促进心肌纤维化及重塑，增加不良心脏事

件发生风险^[23]。Adropin 是一种治疗性肽,具有心血管保护作用。有研究发现,Adropin 能通过再灌注损伤补救激酶通路途径保护血管内皮功能,抑制细胞的凋亡、炎症和氧化应激,防止心肌细胞损伤,因此其水平的升高能够促进心肌的修复,是 DCM 患者预后的保护因素^[24]。ROC 曲线分析发现,二者联合预测 DCM 患者预后不良的 AUC 为 0.903,二者联合预测 DCM 患者预后不良的 AUC 大于单独预测,说明血清 ATX、Adropin 对 DCM 预后均有预测价值,而联合使用时的效能更好。

综上所述,DCM 患者血清 ATX 异常升高,血清 Adropin 异常降低,二者与炎症因子密切相关,可通过检测血清 ATX、Adropin 水平为 DCM 患者预后评估提供参考。

参考文献

[1] 张清泉,吴春宇,范勐慷,等.扩张型心脏病核心基因及其免疫浸润生物信息学分析[J].中南医学科学杂志,2022,50(2):202-205.

[2] 尤红俊,赵倩倩,任淑婷,等.基于 GEO 数据挖掘探讨扩张型心脏病发病机制[J].山西医科大学学报,2022,53(5):556-565.

[3] 张健,邹长虹,黄燕,等.新发扩张型心脏病患者药物治疗后左心室逆重构的发生率及预测因素[J].中华心血管病杂志,2016,44(4):315-320.

[4] WENG J,JIANG S,DING L,et al. Autotaxin/lysophosphatidic acid signaling mediates obesity-related cardiomyopathy in mice and human subjects[J]. J Cell Mol Med, 2019,23(2):1050-1058.

[5] BOZIC J,KUMRIC M,TICINOVIC K T,et al. Role of adropin in cardiometabolic disorders: from pathophysiological mechanisms to therapeutic target [J]. Biomedicines,2021,9(10):1407.

[6] 宋福林,胡欢,李萍. Adropin 蛋白在心脑血管疾病中的作用[J].生命的化学,2021,41(3):501-505.

[7] LIU M,AI J,SHUAI Z,et al. Adropin alleviates myocardial fibrosis in diabetic cardiomyopathy rats;a preliminary study[J]. Front Cardiovasc Med,2021,8(7):688586.

[8] 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,中国心脏病诊断与治疗建议工作组. 心脏病诊断与治疗建议[J]. 中华心血管病杂志,2007,35(1):5-16.

[9] 韩蒙蒙,王欣,徐琳,等. 扩张型心肌病 161 例患者 15 年预后及影响因素分析[J]. 中国实用内科杂志,2019,39(4):375-377.

[10] WEINTRAUB R G,SEMSARIAN C,MACDONALD P. Dilated cardiomyopathy [J]. Lancet, 2017, 390 (10092): 400-414.

[11] GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 [J]. Lancet, 2016, 388

(10053):1545-1602.

[12] XU X R,HAN M M,YANG Y Z,et al. Fifteen-year mortality and prognostic factors in patients with dilated cardiomyopathy: persistent standardized application of drug therapy and strengthened management may bring about encouraging change in an aging society[J]. J Geriatr Cardiol,2022,19(5):335-342.

[13] ZHAO Y,HASSE S,ZHAO C,et al. Targeting the autotaxin-lysophosphatidic acid receptor axis in cardiovascular diseases[J]. Biochem Pharmacol,2019,62(164):74-81.

[14] XU Y,WANG Y,LIU J,et al. Adipose tissue-derived autotaxin causes cardiomyopathy in obese mice[J]. J Mol Endocrinol,2019,63(2):113-121.

[15] SUBEDI U,MANIKANDAN S,BHATTARAI S,et al. The autotaxin-LPA axis emerges as a novel regulator of smooth muscle cell phenotypic modulation during intimal hyperplasia[J]. Int J Mol Sci,2023,24(3):2913.

[16] JURRISEN T J, RAMIREZ-PEREZ F I, CABRALA-MADOR F J, et al. Role of adropin in arterial stiffening associated with obesity and type 2 diabetes [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol,2022,323(5):H879-H891.

[17] ALTAMIMI T R,GAO S,KARWI Q G, et al. Adropin regulates cardiac energy metabolism and improves cardiac function and efficiency [J]. Metabolism, 2019, 98 (9): 37-48.

[18] THAPA D,XIE B,MUSHALA B A S,et al. Diet-induced obese mice are resistant to improvements in cardiac function resulting from short-term adropin treatment [J]. Curr Res Physiol,2022,4(5):55-62.

[19] 贾晓东,孙飞一,徐嵩,等. 急性脑梗死患者颈动脉斑块内新生血管超声造影评价及其与血脂指标和超敏 C 反应蛋白水平的关系研究[J]. 现代生物医学进展,2021,21(1):129-132.

[20] TANAKA T,NARAZAKI M,KISHIMOTO T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease [J]. Cold Spring Harb Perspect Biol,2014,6(10):a016295.

[21] ALTAMURA M,D' ANDREA G, ANGELINI E, et al. Psychosomatic syndromes are associated with IL-6 proinflammatory cytokine in heart failure patients[J]. PLoS One,2022,17(3):e0265282.

[22] 尹楠,张俊杰. Autotaxin-LPA 轴在肥胖及其相关疾病中的作用[J]. 生物化学与生物物理进展,2021,48(7):768-778.

[23] TRIPATHI H, AL-DARRAJI A, ABO-ALY M, et al. Autotaxin inhibition reduces cardiac inflammation and mitigates adverse cardiac remodeling after myocardial infarction[J]. J Mol Cell Cardiol,2020,51(149):95-114.

[24] LI H,HU D,CHEN G,et al. Adropin-based dual treatment enhances the therapeutic potential of mesenchymal stem cells in rat myocardial infarction[J]. Cell Death Dis, 2021,12(6):505.