

心血管疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.001625

左心室射血分数联合血管生成素 2 对慢性心力衰竭患者预后的评估价值

于 潇, 杨汇娟

(新乡医学院第三附属医院超声医学科, 新乡 453000)

【摘要】目的:探讨慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)患者左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)联合血管生成素 2(angiotensin-2, Ang2)在慢性心衰预后评估中的价值。**方法:**测定 143 例 2010 年 1 月至 2012 年 12 月慢性心衰住院病人的 LVEF 和血管生成素 2, 每 3 个月随访 1 次, 随访 3 年。以心血管疾病死亡为终点事件。用 logistic 回归对 3 年死亡危险因素分析, ROC 曲线分析 LVEF 联合 Ang2 对慢性心衰病人预后的判定。**结果:**患者平均年龄为 (69.56 ± 6.14) 岁, 男性病人占 66.43% ($n=95$), 22.38% 的患者 ($n=32$) 在随访期间因心血管事件死亡。多项 logistic 回归分析显示: 年龄 ($OR=0.92$, 95% $CI=1.03 \sim 1.18$, $P=0.002$), BMI ($OR=1.53$, 95% $CI=1.26 \sim 1.84$, $P=0.012$), SBP ($OR=1.06$, 95% $CI=1.01 \sim 1.10$, $P=0.012$), LVEF ($OR=0.89$, 95% $CI=0.81 \sim 0.94$, $P=0.001$), Lg(BN) ($OR=4.83$, 95% $CI=1.75 \sim 12.78$, $P=0.001$), Lg(Ang2) ($OR=2.29$, 95% $CI=1.03 \sim 5.53$, $P=0.008$), 肌酐 ($OR=2.93$, 95% $CI=1.44 \sim 6.12$, $P=0.012$), 是慢性心衰预后的独立危险因素。ROC 分析显示 LVEF & Ang2 (auROC=0.847, 95% $CI=0.770 \sim 0.902$) 具有比 LVEF (auROC=0.778, 95% $CI=0.701 \sim 0.843$) 和 Ang2 (auROC=0.716, 95% $CI=0.634 \sim 0.788$) 更好的预后评估价值 ($P<0.001$)。**结论:**LVEF 联合血管生成素 2 对慢性心衰患者预后具有较好的评估价值。

【关键词】左心室射血分数; 血管生成素 2; 慢性心力衰竭; 预后

【中图分类号】R445

【文献标志码】A

【收稿日期】2016-06-05

Prognostic value of left ventricular ejection fraction combined with angiotensin-2 in chronic heart failure

Yu Xiao, Yang Huijuan

(Department of Ultrasonography, the Third Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University)

【Abstract】Objective: To investigate the prognostic value of left ventricular ejection fraction (LVEF) combined with angiotensin-2 (Ang2) in chronic heart failure (CHF). **Methods:** LVEF and angiotensin-2 of 143 patients with chronic heart failure were measured from January 2010 to December 2012. The patients were followed up for one time every 3 months, and the follow-up period was 3 years. Cardiovascular death was considered as the end event. Logistic regression was used to analyze the risk factors for death in 3 years. ROC curve was used to analyze the effect of LVEF combined with Ang2 on the prognosis of patients with CHF. **Results:** The average of the patients was (69.56 ± 6.14) years old. The male patient accounted for 66.43% of all patients ($n=95$) and 22.38% ($n=32$) patients died of cardiovascular events during follow-up. Multinomial logistic regression analysis showed that age ($OR=0.92$, 95% $CI=1.03 \sim 1.18$, $P=0.002$), BMI ($OR=1.53$, 95% $CI=1.26 \sim 1.84$, $P=0.012$), SBP ($OR=1.06$, 95% $CI=1.01 \sim 1.10$, $P=0.012$), LVEF ($OR=0.89$, 95% $CI=0.81 \sim 0.94$, $P=0.001$), Lg(BN) ($OR=4.83$, 95% $CI=1.75 \sim 12.78$, $P=0.001$), Lg(Ang2) ($OR=2.29$, 95% $CI=1.03 \sim 5.53$, $P=0.008$), Creatinine ($OR=2.93$, 95% $CI=1.44 \sim 6.12$, $P=0.012$) are the independent risk factors for the prognosis of CHF. ROC analysis showed that LVEF combined with Ang2 (auROC=0.847, 95% $CI=0.770 \sim 0.902$) has better prognostic value than LVEF (auROC=0.778, 95% $CI=0.701 \sim 0.843$) and Ang2 (auROC=0.716, 95% $CI=0.634 \sim 0.788$), $P<0.001$. **Conclusion:** The combination of LVEF and Ang2 in the prognosis of patients with chronic heart failure seems to be a promising and useful clinical tool.

【Key words】left ventricular ejection fraction; angiotensin-2; chronic heart failure; prognosis

作者简介: 于 潇, Email: yxxmonly1@163.com,

研究方向: 超声诊断。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20180411.1503.010.html>

(2018-04-11)

过去 20 年,随着对慢性心力衰竭病理生理认识的加深和新治疗的出现,慢性心衰患者的预后得到较大改善。然而,目前尚无药物可以阻止慢性心衰进行性发展,即使是在最佳的治疗方案下,慢性心衰患者五年生存率也只有 50%左右^[1]。左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)作为心脏收缩功能的指标,反映心衰患者病情的严重程度,慢性收缩性心力衰竭患者通常有不同程度的降低。因而在临床上, LVEF 被广泛用于治疗监测和预后评估慢性心衰^[2]。血管生成素 2(angiotensin-2, Ang2)是一种新型的心衰标记物,在心衰患者的血清中含量升高^[3]。但是,目前 LVEF 和 Ang2 对心衰患者预后的评估价值尚未报道。本研究旨在探讨 LVEF 和 Ang2,及其联合检测对心衰患者预后评估中的价值,以更好地识别高危患者,为临床治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

入选从 2009 年 1 月至 2012 年 12 月新乡医学院第三附属医院 191 例住院符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014》^[4]诊断标准的慢性心力衰竭患者。入选标准即慢性心衰的诊断标准:①患者有冠心病、高血压等基础心血管病的病史;②有休息或运动时出现呼吸困难、乏力、下肢水肿的临床症状;③出现心动过速、呼吸急促、肺部湿啰音、颈静脉压力增高、肝脏肿大的体征;④有超声心动图异常、利钠肽(BNP)水平升高等心脏结构或功能异常的客观证据。排除标准:①急性冠脉综合征;②严重的心脏瓣膜疾病;③癌症;④手术;⑤病人失访。最终,有 143 例符合条件的病人入组(见图 1)。随访开始时间以确诊慢性心衰之日起,以心源性死亡(包括猝死、心衰加重死亡以及致死性心肌梗死)为终点事件结束。所有病人均获得知情同意,每 3 个月随访 1 次,并随访至少 3 年,实验方案由新乡医学院第三附属医院伦理委员会批准通过。

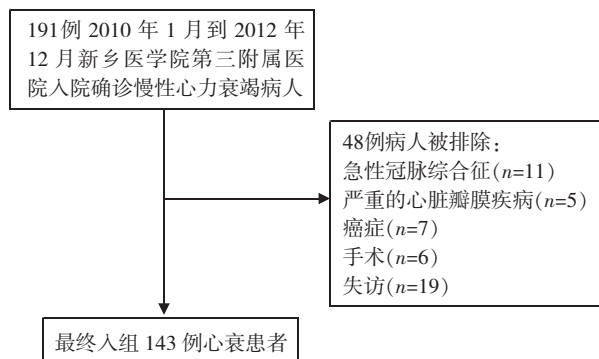


图 1 研究对象入组示意图

Fig.1 Schematic diagram of the study objects

1.2 数据采集

告知病人注意休息,禁食 12 h 后在早上进行临床检查和数据记录。既往史和健康的生活方式由专业医师记录存储。记录数据包括年龄、性别、体质量指数(body mass index, BMI)、吸烟、收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)、糖尿病、高血压、既往心肌梗死病史、脑血管疾病。身高、体质量测量时分别脱鞋和脱厚重衣服。血压在安静环境下坐位测量。空腹采集每个患者的血样本并进行生化分析。

1.3 检测方法

1.3.1 LVEF 检测方法 采用 GE Vivid-E9 及 ALOKA $\alpha 10$ 型彩色多普勒超声诊断仪,探头频率 2.25 MHz,按照美国超声心动图学会推荐的方法计算左室射血分数(Simpson 法):被检查者取左侧卧位,必要时取平卧位,半卧位补充扫查,常规同步连接心电图,嘱患者平静呼吸,于标准四腔心切面,把增益调节到最适大小,使心内膜最为清楚,应用单平面 Simpson 程序功能,自动存储 3 个以上稳定周期的动态图像,存储于仪器硬盘以供回放分析及后处理,测量时于 R 波顶点及 T 波终末处手动勾画左室心内膜,测量左室心功能指标:左室舒张末容积,左室收缩末容积,左室射血分数。由 2 位专业医生各自独立诊断,如果诊断不一致,由第 3 位副高以上超声医生参与诊断。

1.3.2 Ang2 检测方法 经肘静脉取血 4 mL,分别置于含 40 μ L 依地酸二钠(1.5 g/L)和 30 μ L 抑肽酶(apectoin, 500 kIU/mg)的 2 支聚乙烯管中,离心(4 $^{\circ}$ C, 2 500 r/min, 10 min),分离血浆,置-70 $^{\circ}$ C 的冰箱中保存。BNP、Ang2 测定采用酶联免疫法,试剂盒由美国 ADR 公司提供,严格按照说明书操作。

1.4 统计与分析

用 SPSS 19.0 和 MedCalc 软件进行统计分析,连续变量用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,分类变量用例数和构成比表示,两组均数间比较用 t 检验,分类变量间比较用卡方检验。用 logistic 回归分析单因素和多因素模型评价 LVEF 和其他已知心血管事件危险因子。用 MedCalc 软件绘制 ROC 曲线评估 LVEF、Ang2 和 LVEF 联合 Ang2 对慢性心力衰竭病人预后的价值,其中用 MedCalc 中的 logistics 回归分析得出 LVEF 偏回归系数为-0.34, Ang2 的偏回归系数为 4.08,据此计算出联合 LVEF 和 Ang2 的值=4.08Ang2-0.34LVEF。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 入组病人的基本统计分析

在 2010 年 1 月至 2012 年 12 月,总共有 143 例入院诊断为慢性心力衰竭的病人入选。其中,男性 95 例,女性 48 例,平均年龄为(69.56 $\pm$ 6.14)岁。22.38%的患者($n=32$)在随访期间死亡。如表 1 所示,死亡组病人的 BMI(25.75 $\pm$ 2.70)明

显高于生存组 (23.00 ± 2.68), $P=0.000$ 。死亡组病人的 SBP (145.03 ± 6.06) 明显高于生存组 (139.95 ± 6.28), $P=0.000$ 。死亡组病人血清 Lg(BNP)、Lg(Ang2)、血肌酐平均值分别是 2.91 ± 0.14 、 5.91 ± 0.16 、 103.7 ± 12.9 , 明显高于生存组, $P=0.000$ 。死亡组病人 LVEF 平均值(%) 为 43.32 ± 3.31 , 低于生存组 (47.48 ± 3.92), $P=0.000$ 。2 组病人的心超表现如图 2 所示, A 为心衰死亡组病人的心超, B 为心衰生存组病人的心超。

表 1 慢性心力衰竭患者的基本统计分析

Tab.1 Basic statistical analysis of patients with chronic heart failure

变量	总计	生存 (n=111)	死亡 (n=32)	P 值
男性(n, %)	95 (66.43)	75 (67.57)	20 (62.50)	0.747
年龄(岁)	69.56 ± 6.14	68.92 ± 6.05	71.78 ± 5.99	0.021
BMI(kg/m ²)	23.62 ± 2.91	23.00 ± 2.68	25.75 ± 2.70	0.000
SBP(mmHg)	141.08 ± 6.57	139.95 ± 6.28	145.03 ± 6.06	0.000
DBP(mmHg)	79.43 ± 7.49	79.57 ± 7.41	78.97 ± 7.90	0.703
糖尿病(n, %)	20 (13.99)	15 (13.51)	5 (15.63)	0.989
高血压(n, %)	64 (44.75)	49 (44.14)	15 (46.88)	0.943
心肌梗死(n, %)	34 (23.78)	26 (23.42)	8 (25.00)	0.959
LVEF(%)	46.55 ± 4.16	47.48 ± 3.92	43.32 ± 3.31	0.000
Lg(BNP)	2.76 ± 0.25	2.72 ± 0.26	2.91 ± 0.14	0.000
Lg(Ang2)	5.76 ± 0.28	5.71 ± 0.29	5.91 ± 0.16	0.000
肌酐(μmol/L)	91.30 ± 13.70	87.80 ± 11.80	103.70 ± 12.90	0.000

2.2 用 logistic 回归对 3 年死亡危险因素分析

将 LVEF 和 Ang2 转变为分类变量。用单因素 logistic 回归显示年龄($OR=1.06$, $95\%CI=1.01 \sim 1.13$, $P=0.013$), BMI($OR=1.55$, $95\%CI=1.28 \sim 1.88$, $P=0.015$), SBP($OR=1.05$, $95\%CI=1.02 \sim 1.11$, $P=0.004$), LVEF($OR=0.83$, $95\%CI=0.79 \sim 0.90$, $P<0.001$), Lg(BNP) ($OR=5.44$, $95\%CI=2.46 \sim 12.01$, $P<0.001$), Lg(Ang2) ($OR=2.33$, $95\%CI=1.17 \sim 5.67$, $P=0.005$), 肌酐 ($OR=2.51$, 95%

$CI=1.26 \sim 5.98$, $P=0.009$)。接着, 用多因素 logistic 回归分析, 可以得到年龄($OR=0.92$, $95\%CI=1.03 \sim 1.18$, $P=0.002$), BMI($OR=1.53$, $95\%CI=1.26 \sim 1.84$, $P=0.012$), SBP ($OR=1.06$, $95\%CI=1.01 \sim 1.10$, $P=0.012$), LVEF ($OR=0.89$, $95\%CI=0.81 \sim 0.94$, $P=0.001$), Lg(BN) ($OR=4.83$, $95\%CI=1.75 \sim 12.78$, $P=0.001$), Lg(Ang2) ($OR=2.29$, $95\%CI=1.03 \sim 5.53$, $P=0.008$), 肌酐 ($OR=2.93$, $95\%CI=1.44 \sim 6.12$, $P=0.012$)。这表明年龄、BMI、收缩压、LVEF、BNP 和 Ang2 是慢性心力衰竭预后的独立预测因子, 而性别、舒张压、糖尿病、高血压、心肌梗死均非心衰患者预后的独立预测因子。数据见表 2。



A. 死亡组



B. 生存组

图 2 2 组的心超表现

Fig.2 Cardiac ultrasound performance of the two groups

表 2 Logistic 回归分析慢性心衰患者

Tab.2 Logistic regression analysis of patients with chronic heart failure

变量	单因素			多因素		
	OR	95%CI	P 值	OR	95%CI	P 值
男性	0.97	0.48~1.93	0.945	0.92	0.39~2.28	0.913
年龄(岁)	1.06	1.01~1.13	0.013	1.10	1.03~1.18	0.002
BMI(kg/m ²)	1.55	1.28~1.88	0.015	1.53	1.26~1.84	0.012
SBP(mmHg)	1.05	1.02~1.11	0.004	1.06	1.01~1.10	0.012
DBP(mmHg)	1.02	1.01~1.09	0.503	1.00	0.94~1.06	0.906
糖尿病	1.67	0.56~4.88	0.361	1.34	0.33~5.23	0.674
高血压	1.46	0.72~2.83	0.305	1.29	0.52~3.15	0.635
心肌梗死	1.67	0.61~4.47	0.322	1.83	0.46~6.39	0.392
LVEF(%)	0.83	0.79~0.90	<0.001	0.89	0.81~0.94	0.001
Lg(BNP)	5.44	2.46~12.01	<0.001	4.83	1.75~12.78	0.001
Lg(Ang2)	2.33	1.17~5.67	0.005	2.29	1.03~5.53	0.008
肌酐(μmol/L)	2.51	1.26~5.98	0.009	2.93	1.44~6.12	0.012

2.3 OC 曲线分析 LVEF 联合 Ang2 对慢性心力衰竭病人 3 年预后评估

Ang2、LVEF 对慢性心力衰竭病人 3 年预后的评估能力。LVEF 比 Ang2 的预测性要高,ROC 面积为 0.778(95%CI=0.701~0.843),但是没有统计学差异($P=0.29$)。当 Ang2 的 Cut-off 值为 5.82 时,敏感性为 71.9%,特异性为 54.95%。当 LVEF 的 Cut-off 值为 45.7% 时,敏感性为 78.12%,特异性为 65.77%。为了进一步评估 LVEF 联合 Ang2 这一指标对心衰患者预后的评估价值,本研究组继续做 LVEF 联合 Ang2 的 ROC 曲线,用多项 logistic 回归得出 $LVEF \& Ang2 = 4.08Ang2 - 0.34LVEF$, ROC 面积为 0.847(95%CI=0.770~0.902),与 Ang2 相比具有更好的预测心衰患者预后的能力($P=0.001$)。当 LVEF & Ang2 的 Cut-off 值为 8.66 时,敏感性为 84.37%,特异性为 80.2%。如图 3、表 3 所示,LVEF & Ang2 比 LVEF、Ang2 具有更好的评估慢性心力衰竭 3 年预后能力。

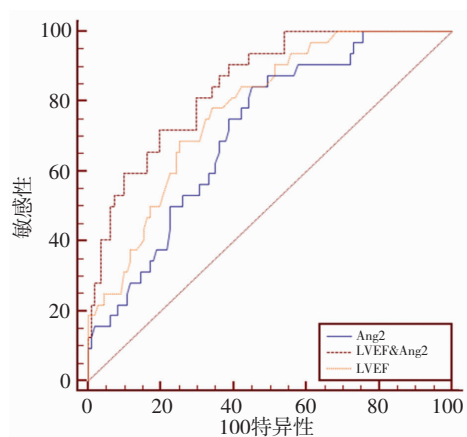


图3 ROC 曲线分析 Ang2、LVEF、LVEF&Ang2 对慢性心衰患者 3 年死亡率评估

Fig.3 3-year mortality assessment of Ang2,LVEF,LVEF & Ang2 in patients with chronic heart failure by ROC curve analysis

3 讨论

慢性心力衰竭是心脏结构或功能性疾病导致心室充盈和射血能力受损,心排血量不能满足机体组织代谢需要的疾病,是多种心血管疾病的终末事

件和主要死亡原因^[4]。终末期心衰即使经积极的药物治疗,预后仍然很差,虽然临床上新型的慢性心衰标记物出现得越来越多,但是对慢性心衰患者能够进行早期诊断、监测心衰进展、预后的生物标记物仍然很少^[5]。因此,在临床工作中,需要发现影响心衰患者预后的主要因素,识别高危患者并进行积极合理的治疗,才能有效降低死亡率,改善心衰患者的预后。

LVEF 是临床心衰诊断、治疗及判断患者预后最常用的左心室收缩功能指标,在很多文献中报道左心射血分数越低,死亡率越高。McDonagh 等^[6]报道 LVEF<30% 的心衰患者,4 年死亡率为 21%,而 LVEF>30% 的心衰患者,4 年死亡率为 4%($P=0.000$)。Jeptha 等^[7]报道 LVEF<15%,3 年死亡率为 51.7%,而 LVEF 为 36%~45%,3 年死亡率为 25.6%($P=0.000$)。在本研究中同样发现,LVEF 是慢性心衰患者预后的独立预测因子($P=0.001$),与上述文献描述一致。另外,在 LVEF 评估慢性心衰病人 3 年预后评估的 ROC 曲线中,当 LVEF 的 Cut-off 值为 45.7% 时,敏感性为 78.12%,特异性为 65.77%。这可能是因为 LVEF 是反映心脏有功能的心肌细胞的数量和收缩能力有关,LVEF 越低则表明有收缩功能的心肌细胞越少,心脏收缩功能越差,患者预后越差。

血管生成素(angiotensin, Ang)是第一个被确定的来源于人肿瘤组织具有促血管生成作用的细胞因子。目前已知该家族包括 Ang1、2、3、4 四个成员,其中 Ang1、2 与内皮细胞相互影响,Ang1 和 Ang2 都能特异性结合 Tie-2 受体,Ang1 激活 Tie2 信号对血管成熟和血管稳定起重要作用,而 Ang2 拮抗这种效应。Ang2 与另一个重要血管生成因子 VEGF-A 以一种协调作用的方式调控血管生成^[8]。慢性心力衰竭在进展的同时,心脏也在发生重构,血管新生是心室重构的重要步骤。Ang2 在静止的血管内皮细胞弱表达,但当外源性刺激导致内皮细胞活化后,Ang2

表 3 ROC 曲线分析 LVEF 和 Ang2 对慢性心衰患者 3 年预后评估

Tab.3 Evaluation of LVEF and Ang2 on 3-year prognosis in patients with chronic heart failure by ROC curve

评价指标	ROC曲线下面积	95%可信区间	P 值	约登指数	界值	敏感性	特异性
Ang2	0.716	0.634~0.788	0.000	0.39	5.82	71.90%	54.95%
LVEF	0.778	0.701~0.843	0.000	0.44	45.7	78.12%	65.77%
LVEF & Ang2	0.847	0.770~0.920	0.000	0.52	8.66	84.37%	80.20%

注:LVEF & Ang2=4.08Ang2-0.34LVEF

表达上调,从而促进激活炎症因子和血管因子^[9]。Stuart 等^[10]报道心力衰竭患者的血管内皮功能有损伤,并且内皮损伤的程度加重,心衰患者死亡率呈上升趋势。Jiang 等^[11]报道在 Ang 作为血管新生蛋白在心衰患者血清中升高,并与 Lg(NT-proBNP)具有正相关($P<0.001$)。Eleuteri 等^[12]报道在慢性心衰患者血清 Ang2 水平升高,并随着慢性心力衰竭的严重程度增加而增加。Pöss 等^[13]报道 Ang2 可以作为一个独立的危险因素评估急性心力衰竭患者预后情况。本研究中同样发现 Ang2 在慢性心衰患者死亡组中表达增加,进一步通过 logistics 回归分析发现 Ang2 是慢性心衰患者预后的独立预测因子($OR=2.29$)。在 Ang2 评估慢性心力衰竭病人 3 年预后评估的 ROC 曲线中,当 Ang2 的 Cut-off 值为 5.82 时,敏感性为 71.90%,特异性为 54.95%,提示 Ang2 在慢性心衰预后的评估中具有良好的应用价值。另外,通过 Ang2 和 BNP 的相关性分析得出 Ang2 与 BNP 呈正相关, $P<0.001$,与上述文献报道相符。

近来研究表明越来越多的蛋白水平改变与心衰有关,但是临床上具有评估心衰预后价值作用的蛋白标记物很少。目前学界主流观点认为通过检测多个指标,在用统计学方法整合其评估价值,可以有效的提高心衰患者预后的敏感性和特异性^[5,14]。在本实验中用 logistic 回归得出 LVEF 联合 Ang2 对心衰患者预后的公式 $LVEF \& Ang2 = 4.08Ang2 - 0.34LVEF$,进一步用 ROC 曲线分析发现其 ROC 面积为 0.847(95%CI=0.77~0.902),优于单一的 LVEF、Ang2。

本实验通过随访 143 例慢性心衰患者,发现 LVEF、Ang2 均为慢性心衰的独立预测因子,LVEF、Ang2 在慢性心衰患者预后评估中均具有一定的临床应用价值。LVEF 联合 Ang2 可以进一步提高对慢性心衰 3 年预后的评估的敏感性和特异性,是一种良好的临床检测指标。但是,本研究存在不足之处,如纳入研究样本量较少,并且均来自同一个中心,无法进行多中心多因素分析年龄、性别及其他因素对慢性心力衰竭预后的影响,本研究组将在后续的研究中开展多中心的大规模样本,对 LVEF 联合 Ang2 对慢性心力衰竭预后评估进行进一步的深入探讨。

参 考 文 献

- [1] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure; a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(16): e147-239.
- [2] 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. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014 [J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(2): 98-122.
- [3] Chong AY, Caine GJ, Freestone B, et al. Plasma angiotensin-1, angiotensin-2, and angiotensin receptor tie-2 levels in congestive heart failure[J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 43(3): 423-428.
- [4] McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC[J]. Eur J Heart Fail, 2012, 14(8): 803-869.
- [5] Lainscak M, Anker MS, von Haehling S, et al. Biomarkers for chronic heart failure: diagnostic, prognostic, and therapeutic challenges [J]. Herz, 2009, 34(8): 589-593.
- [6] McDonagh TA, Cunningham AD, Morrison CE, et al. Left ventricular dysfunction, natriuretic peptides, and mortality in an urban population[J]. Heart, 2001, 86(1): 21-26.
- [7] Curtis JP, Sokol SI, Wang Y, et al. The association of left ventricular ejection fraction, mortality, and cause of death in stable outpatients with heart failure[J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 42(4): 736-742.
- [8] Scholz A, Plate KH, Reiss Y. Angiotensin-2: a multifaceted cytokine that functions in both angiogenesis and inflammation[J]. Ann NY Acad Sci, 2015, 1347: 45-51.
- [9] Rondaij MG, Bierings R, Kragt A, et al. Dynamics and plasticity of Weibel-Palade bodies in endothelial cells[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006, 26(5): 1002-1007.
- [10] Katz SD, Hryniewicz K, Hriljac I, et al. Vascular endothelial dysfunction and mortality risk in patients with chronic heart failure[J]. Circulation, 2005, 111(3): 310-314.
- [11] Jiang H, Zhang L, Yu Y, et al. A pilot study of angiotensin in heart failure with preserved ejection fraction: a novel potential biomarker for diagnosis and prognosis[J]. J Cell Mol Med, 2014, 18(11): 2189-2197.
- [12] Eleuteri E, Di SA, Tarro GF, et al. Stepwise increase of angiotensin-2 serum levels is related to haemodynamic and functional impairment in stable chronic heart failure[J]. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2011, 18(4): 607-614.
- [13] Pöss J, Ukena C, Kindermann I, et al. Angiotensin-2 and outcome in patients with acute decompensated heart failure[J]. Clin Res Cardiol, 2015, 104(5): 380-387.
- [14] Stone JR. Novel prognostic tissue markers in congestive heart failure[J]. Cardiovasc Pathol, 2015, 24(2): 65-70.

(责任编辑: 方 济)