

外周血线粒体 DNA、生长分化因子-15 联合脑钠肽检测 对心力衰竭的诊断价值

黎百志, 李晓慧, 张爱文

(承德医学院附属医院心脏内科, 河北 承德 067000)

摘要:目的 探讨外周血线粒体 DNA(mtDNA)、生长分化因子-15(GDF-15)联合脑钠肽(BNP)检测对心力衰竭(HF)患者的诊断价值。方法 连续纳入 2019 年 8 月-2020 年 1 月于承德医学院附属医院心脏内科住院的心力衰竭患者 74 例作为试验组。其中按照纽约心功能分级(NYHA), NYHA II 级患者 10 例, NYHA III 级患者 14 例, NYHA IV 级患者 50 例, 同期住院心功能正常患者 75 例作为对照组。收集入选对象外周血标本, 应用实时定量 RT-PCR 检测入选对象外周血 mtDNA 含量, 应用 ELISA 法测量入选对象外周血 GDF-15 的含量, 收集电化学发光法检测的 BNP 含量及一般临床资料, 建立基线数据库。结果 多因素回归分析显示, 外周血 GDF-15 升高、mtDNA 水平下降是心力衰竭的独立危险因素。与对照组比较, 心力衰竭组外周血 mtDNA 的含量较低, GDF-15、BNP 的水平较高, 差异有统计学意义($P<0.05$); ROC 曲线分析显示, mtDNA、GDF-15、BNP 的曲线下面积分别是 0.784、0.803、0.964, 联合三者的曲线下面积是 0.979($P<0.05$)。结论 心力衰竭患者外周血中 mtDNA 表达降低, GDF-15、BNP 水平升高, BNP 联合 mtDNA、GDF-15 可提高对心力衰竭的诊断能力。

关键词:线粒体 DNA; 生长分化因子-15; 脑钠肽; 心力衰竭

中图分类号: R9541.6

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2023.12.016

文章编号: 1006-1959(2023)12-0086-06

Diagnostic Value of Peripheral Blood Mitochondrial DNA, Growth Differentiation Factor-15 Combined with Brain Natriuretic Peptide in Patients with Heart Failure

LI Bai-zhi, LI Xiao-hui, ZHANG Ai-wen

(Department of Cardiology, the Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde 067000, Hebei, China)

Abstract: **Objective** To explore the diagnostic value of peripheral blood mitochondrial DNA (mtDNA), growth differentiation factor-15 (GDF-15) combined with brain natriuretic peptide (BNP) in patients with heart failure (HF). **Methods** A total of 74 patients with heart failure who were hospitalized in the Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Chengde Medical University from August 2019 to January 2020 were continuously included as the experimental group. According to the New York Heart Association (NYHA), there were 10 patients with NYHA II, 14 patients with NYHA III, 50 patients with NYHA IV, and 75 patients with normal heart function as control group. Peripheral blood samples were collected from the selected subjects. Real-time quantitative RT-PCR was used to detect the content of mtDNA in peripheral blood of the selected subjects. The content of GDF-15 in peripheral blood of the selected subjects was measured by ELISA. The content of BNP detected by electrochemiluminescence and general clinical data were collected to establish a baseline database. **Results** Multivariate regression analysis showed that elevated peripheral blood GDF-15 and decreased mtDNA levels were independent risk factors for heart failure. Compared with the control group, the content of mtDNA in peripheral blood of the heart failure group was lower, and the levels of GDF-15 and BNP were higher ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve of mtDNA, GDF-15, BNP was 0.784, 0.803, 0.964, respectively, and the area under the curve of the combination of the three was 0.979 ($P<0.05$). **Conclusion** The expression of mtDNA in peripheral blood of patients with heart failure is decreased, and the levels of GDF-15 and BNP are increased. BNP combined with mtDNA and GDF-15 can improve the diagnostic ability of heart failure.

Key words: Mitochondrial DNA; Growth differentiation factor-15; Brain natriuretic peptide; Heart failure

心力衰竭(heart failure, HF)是各种心血管病的严重表现或终末期,其特征是心脏无法泵出适量的

血液来满足身体的需求^[1], 全球约有 2300 万人受 HF 影响^[2]。在我国由于人口老龄化的加剧等因素, 导致我国 HF 患病率呈持续升高趋势^[3]。有数据显示^[4], HF 每年的总死亡率根据严重程度在 10%~50%。目前, 心衰指南推荐脑钠肽用于心衰筛查、诊断和鉴别诊断、病情严重程度和预后的评估, 但受到如年龄、感染等多种因素的影响, 使其敏感性和特异性下降^[5]。由于 HF 发生、发展机制十分复杂, 涉及到炎症反应、代谢偏移、心肌损伤、纤维化和线粒体功能障碍

基金项目: 河北省教育厅研究生创新资助项目(编号: CXZ-ZSS2020130)

作者简介: 黎百志(1993.12-), 男, 重庆人, 硕士研究生, 主要从事新型心力衰竭生物标志物方面的研究

通讯作者: 张爱文(1980.4-), 女, 河北承德人, 硕士, 副教授, 主要从事新型心力衰竭生物标志物方面的研究

等多个病理学基础^[4],因此已有针对其病理机制提出的多个新型的循环分子作为心力衰竭的生物标志物,包括生长分化因子-15(growth differentiation factor-15,GDF-15)、半乳糖凝集素-3(galectin-3,Gal-3)、线粒体DNA(mitochondrial DNA)等^[5]。由于HF发生、发展机制复杂,因此多种生物标志物联合使用比单一生物标志物更具参考价值^[6]。本研究通过检测血清中GDF-15水平及外周血mtDNA联合脑钠肽(brain natriuretic peptide,BNP),探讨联合检测在HF诊断中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究通过承德医学院附属医院伦理委员会审核并批准,选取2019年8月-2020年1月于承德医学院附属医院本部心脏内科住院的心力衰竭患者74例作为试验组,按照纽约心功能分级(New York Heart Association,NYHA):NYHA II级患者10例,NYHA III级患者14例,NYHA IV级患者50例。选取同期住院心功能正常患者75例作为对照组。入选标准:①症状和/或体征(如劳力性呼吸困难、外周水肿等);②射血分数降低(LVEF<40%);③脑钠肽升高(>35 ng/ml)合并左心室肥厚或左心房扩大;④脑钠肽升高(>35 ng/ml)合并心室舒张功能异常。其中满足第1条加上其他任意1条均可入选。具体参考2018年中国心力衰竭诊断和治疗指南^[7]。排除标准:心源性休克、严重感染、急性心肌梗死、肝衰竭、严重血液系统疾病、血液透析者、恶性肿瘤、线粒体相关疾病、代谢综合征、放化疗者、器官移植者、妊娠、哺乳以及近期重大手术史及外伤史等。

1.2 临床数据收集 收集入选对象的临床资料,包括性别、年龄、体重、身高、血压、既往病史、吸烟饮酒

史、心功能分级、血常规、肾功能、肝功能、脑钠肽、心脏彩超等临床数据,并建立基线数据库。

1.3 血样本收集与处理 采集入选对象外周静脉血3 ml(入院后第2天晨起),用离心机以3000 r/min离心15 min,收集上清液,用酶联免疫吸附(enzyme-linked immunosorbent assay,ELISA)法测定血清GDF-15因子水平。同时采集入选对象外周静脉血2 ml,应用实时RT-PCR技术检测入选对象外周血mtDNA。

1.4 统计学方法 采用SPSS 25.0统计软件。计量资料符合正态分布用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较用 t 检验;偏态分布用 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较选择秩和检验。计数资料用 $[n(\%)]$ 表示,组间比较用 χ^2 检验。多因素相关分析正态资料选用Pearson相关性分析,偏态资料用Spearman秩相关分析。应用受试者工作特征曲线(ROC曲线)评估外周血mtDNA、GDF-15、BNP及其联合检测评估其对HF的诊断效能,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般临床资料比较 HF组患糖尿病比例、现症吸烟比例及白细胞计数与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);HF组男性占比、年龄、患房颤患者占比均高于对照组,且HF组左房内径、左室舒张末期前后径大于对照组,肌酐、尿酸、尿素氮、BNP、GDF-15水平高于对照组,总蛋白、mtDNA低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 不同心功能分级患者BNP、GDF-15、mtDNA水平比较 随着心功能分级增加,血清BNP、GDF-15水平逐渐升高,外周血mtDNA含量逐渐下降,见表2。

表1 两组一般临床资料比较

指标	心衰组($n=74$)	对照组($n=75$)	统计值	P
性别 $[n(\%)]$	51(68.90)	36(48.00)	6.709 [#]	0.010
年龄 $[M(P_{25}, P_{75}), \text{岁}]$	67.0(59.0, 78.2)	56.0(45.0, 63.0)	-5.285 [*]	0.000
房颤 $[n(\%)]$	32(43.20)	10(13.30)	16.462 [#]	0.000
现症吸烟 $[n(\%)]$	24(32.40)	16(21.30)	2.337 [#]	0.126
饮酒 $[n(\%)]$	33(44.50)	28(37.30)	0.812 [#]	0.365
糖尿病 $[n(\%)]$	13(17.50)	11(14.60)	0.232 [#]	0.630
白细胞计数 $[M(P_{25}, P_{75}), \times 10^9/L]$	6.18(5.25, 7.53)	6.13(5.20, 7.00)	-0.799 [*]	0.424
血红蛋白 $[M(P_{25}, P_{75}), g/L]$	140.5(126.0, 155.0)	146.0(133.0, 158.0)	-1.557 [*]	0.119
红细胞分布宽度 $[M(P_{25}, P_{75}), \%]$	47.5(45.2, 50.2)	42.9(41.5, 45.5)	-6.787 [*]	0.000

注:^{*}代表 t 检验;[#]代表秩和检验;^{*}代表 χ^2 检验

表1(续)

指标	心衰组($n=74$)	对照组($n=75$)	统计值	P
血小板计数[$M(P_{25}, P_{75}), \times 10^9/L$]	188.5(157.7, 223.2)	225.0(193.0, 265.0)	-3.784*	0.001
中性粒细胞绝对值[$M(P_{25}, P_{75}), \%$]	7.25(6.07, 8.37)	6.60(5.40, 7.70)	-2.668*	0.008
总胆红素[$M(P_{25}, P_{75}), \mu\text{mol/L}$]	17.3(10.4, 26.8)	10.7(8.2, 14.4)	-4.594*	0.000
总胆固醇[$M(P_{25}, P_{75}), \text{mmol/L}$]	3.6(3.0, 4.4)	4.7(3.8, 5.3)	-4.917*	0.000
甘油三酯[$M(P_{25}, P_{75}), \text{mmol/L}$]	1.4(1.0, 1.9)	1.9(1.2, 3.2)	-3.214*	0.001
低密度脂蛋白[$M(P_{25}, P_{75}), \text{mmol/L}$]	2.0(1.5, 2.6)	2.5(1.8, 3.0)	-2.608*	0.009
肌酐[$M(P_{25}, P_{75}), \text{mmol/L}$]	80.4(65.6, 107.5)	60.7(50.7, 70.9)	-5.932*	0.000
尿酸[$M(P_{25}, P_{75}), \text{mmol/L}$]	405.3(314.6, 564.7)	322.7(258.2, 402.5)	-4.321*	0.000
尿素氮[$M(P_{25}, P_{75}), \text{mmol/L}$]	7.3(5.4, 9.4)	5.2(4.2, 5.8)	-5.606*	0.000
BNP[$M(P_{25}, P_{75}), \text{pg/ml}$]	605.0(169.5, 1142.5)	17.7(5.3, 39.0)	-9.781*	0.000
GDF-15[$M(P_{25}, P_{75}), \text{pg/ml}$]	1888.8(1678.8, 2100.5)	1488.0(1341.6, 1770.8)	-6.388*	0.000
mtDNA	0.61(0.40, 0.91)	1.33(0.62, 1.67)	-5.991*	0.000
左房内径[$M(P_{25}, P_{75}), \text{mm}$]	43.0(38.0, 48.2)	34.0(31.0, 37.0)	-7.610*	0.000
左室舒张末期前后径($\bar{x} \pm s, \text{mm}$)	61.39 \pm 11.59	50.28 \pm 4.48	-7.734 Δ	0.000
射血分数[$M(P_{25}, P_{75}), \%$]	39.5(28.0, 47.7)	64.0(59.0, 68.0)	-9.102*	0.000

注: Δ 代表 t 检验; *代表秩和检验; #代表 χ^2 检验表2 不同心功能分级患者血清 BNP、GDF-15 及外周血 mtDNA 水平比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	n	BNP(pg/ml)	GDF-15(pg/ml)	mtDNA
对照组	75	17.7(5.3, 39.0)	1488.0(1341.6, 1770.8)	1.33(0.62, 1.67)
NYHA II 级	10	129.0(89.8, 324.2)*	1695.6(1602.4, 1794.0)*	0.70(0.59, 1.21)
NYHA III 级	14	608.0(129.37, 91.3)* Δ	1863.8(1686.6, 2044.8)*	0.65(0.53, 0.85)*
NYHA IV 级	50	734.0(422.2, 1322.5)* Δ	2035.0(1707.5, 2107.0)* Δ	0.48(0.38, 0.88)* Δ

注: 与对照组比较, * $P<0.05$; 与心功能 II 级的比较, $\Delta P<0.05$

2.3 单因素 Logistic 回归分析结果 年龄、左心室收缩末期前后径增大, RDW、BUN、BNP 升高是心衰患者的独立预测因子, 见表 3。

表3 单因素回归分析心力衰竭患者的危险因素

变量	OR	95%置信区间	P
年龄(岁)	1.851	1.414~2.422	<0.001
房颤	4.952	2.205~11.123	<0.001
血小板计数($\times 10^9/L$)	0.991	0.985~0.997	0.002
总胆红素(mmol/L)	1.114	1.058~1.173	<0.001
肌酐(mmol/L)	1.053	1.030~1.076	<0.001
尿酸(mmol/L)	1.007	1.004~1.009	<0.001
尿素氮(mmol/L)	1.654	1.348~2.029	<0.001
左室舒张末期前后径(mm)	1.173	1.108~1.242	<0.001
左室舒张末期前后径(mm)	1.235	1.153~1.323	<0.001
射血分数(%)	0.796	0.737~0.861	<0.001
BNP(pg/ml)	1.014	1.008~1.020	<0.001
GDF-15(pg/ml)	1.004	1.003~1.006	<0.001
mtDNA	0.082	0.034~0.198	<0.001

2.4 多因素回归分析结果 多因素回归分析显示, BNP、GDF-15、mtDNA 仍是心衰的独立危险因素 ($P<0.05$), 见表 4。

表4 多因素回归分析结果

变量	OR	95%置信区间	P
性别	1.050	0.232~4.756	0.949
年龄(岁)	1.565	0.726~3.372	0.253
房颤	1.979	0.334~11.728	0.452
BNP(pg/ml)	1.013	1.006~1.021	0.000
GDF-15(pg/ml)	1.003	1.000~1.006	0.035
mtDNA	0.027	0.002~0.455	0.012

2.5 GDF-15 与临床指标的相关性分析 心衰患者血清 GDF-15 水平与年龄、BNP、左室舒张末期前后径呈正相关, 与射血分数、mtDNA 呈负相关, 见表 5。

2.6 mtDNA 与临床指标的相关性分析 心衰患者外周血 mtDNA 含量与射血分数呈正相关, 与年龄、左室舒张末期前后径、BNP、GDF-15 呈负相关, 见表 6。

表 5 GDF-15 与临床指标的相关性分析结果

指标	<i>r</i>	<i>P</i>
年龄	0.446	<0.001
左室舒张末期前后径	0.270	0.001
射血分数	-0.319	<0.001
BNP	0.392	<0.001
mtDNA	-0.459	<0.001

2.7 血清 BNP、GDF-15、mtDNA 及其联合检测对心衰诊断能力的评估 血清 BNP、GDF-15、mtDNA 的

表 6 mtDNA 与临床指标的相关性分析结果

指标	<i>r</i>	<i>P</i>
年龄	-0.651	<0.001
左室舒张末期前后径	-0.257	0.002
射血分数	0.303	<0.001
BNP	-0.422	<0.001
GDF-15	-0.459	<0.001

联合检测较单一因子对心衰的诊断能力更高，见表 7、图 1。

表 7 血清 BNP、GDF-15、mtDNA 及其联合检测对心衰诊断能力的评估

因子	AUC	95%置信区间	敏感度(%)	特异度(%)	Cut-off	<i>P</i>
BNP	0.964	0.938~0.990	93.2	89.3	-	<0.001
GDF-15	0.803	0.734~0.872	85.1	66.7	1591.4	<0.001
mtDNA	0.784	0.712~0.857	57.3	94.6	1.228	<0.001
BNP+GDF-15	0.964	0.938~0.989	83.8	98.7	-	<0.001
BNP+mtDNA	0.974	0.954~0.995	93.2	99.2	-	<0.001
BNP+GDF-15+mtDNA	0.979	0.959~0.998	91.9	94.7	-	<0.001

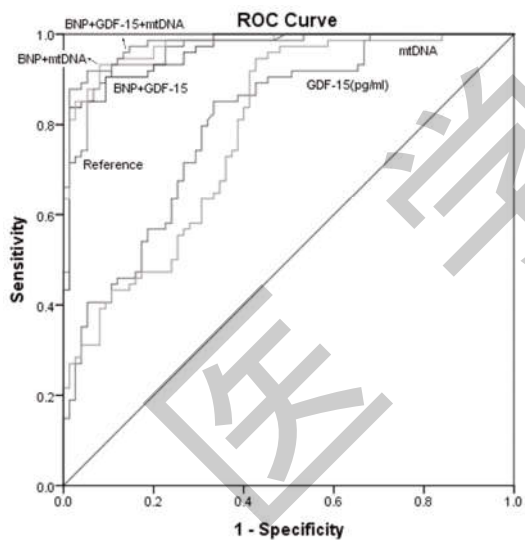


图 1 BNP、GDF-15、mtDNA 及其联合检测诊断心衰的 ROC 曲线

3 讨论

心力衰竭是以心室重构、神经内分泌系统紊乱和外周血分布异常为特征的各种心血管疾病的终末期^[2],是导致全球疾病发病率和死亡率增加的主要疾病之一。据估计诊断 HF 后,有一半的患者存活不足 5 年。在过去的几十年中,由于对各种心血管疾病的诊疗水平的提升,导致因 HF 住院的患者急剧

上升,HF 带来的社会负担逐渐增加,因此尽早识别及准确诊断 HF 是十分必要的。BNP 被视为 HF 诊断和预后的主要生物标志物,但其受年龄、肾功能、炎症等多种因素影响,使其诊断效能、敏感性、特异度下降^[3]。由于 HF 的发生发展涉及到炎症反应、纤维化、能量代谢等,因此从其机制出发,提出了许多循环分子作为 HF 的生物标志物,尽管存在一些争议,但一些循环分子已被越来越多地视为诊断及风险预测的工具。近年来,GDF-15 作为一种新的因子,在心力衰竭中的作用中被广泛讨论。GDF-15 是一种与重塑、氧化应激和炎症相关的生物标志物,已用于对 HF 患者进行分层^[7],但是目前对 HF 诊断价值方面的研究相对于其对预后方面的研究相对较少。心脏是一个高耗能的器官,其能量的 90%由心肌线粒体氧化供能,所以线粒体的损伤或者功能障碍将会导致 HF 的发生和发展。因此反映线粒体功能障碍的新标记物可能有助于心血管疾病患者的诊断并开发新的治疗策略^[8]。

本研究通过检测血清中 GDF-15 的含量及外周血 mtDNA 的表达,联合传统 HF 标志物 BNP,探讨其对 HF 的诊断效能。结果发现,HF 患者血清 GDF-15 水平较非 HF 患者升高,HF 患者外周血 mtDNA

的表达下降,GDF-15、mtDNA 联合 BNP 较单一因子可提高 HF 的诊断效能以及特异度。

心血管疾病是 GDF-15 产生的主要来源,其血浆浓度与心血管疾病密切相关。GDF-15 是一种抑制心肌肥大、细胞凋亡和心肌重塑的心脏保护性细胞因子,其血浆水平可间接反映心脏重构和纤维化程度^[9]。有研究发现^[10],将 GDF-15 添加到多生物标志物之中,可提高对 HF 患者预后的预测,并且优于常规风险评分。另有研究表明,血清 GDF-15 浓度与心血管死亡和心力衰竭患者死亡风险有关^[11],是心力衰竭患者全因死亡率的独立预测因子^[12],可用于心力衰竭患者的风险分层及预后评估及 HF 的早期诊断^[13]。同时 Li J 等^[14]的研究表明,GDF-15 联合 NT-proBNP 可显著提高 HF 诊断的准确性,并且可早期识别高危患者,提高急性心力衰竭远期预后的预测价值^[15]。本研究结果显示,GDF-15 水平与 LVEF 呈负相关,与 LVEDD 呈正相关,这与 Li J 等^[14]的研究结果一致。此外,研究结果显示随着心功能的恶化和分期的进展,HF 患者的 GDF-15 水平高于对照组,并且与对照组之间的差异逐渐增大,这间接地证明 GDF-15 在 HF 中的价值。本研究还显示在二元 Logistic 回归分析中,在调整了性别、年龄、是否合并房颤等混杂因素后,GDF-15 仍是 HF 的独立危险因素。在 ROC 曲线分析中显示与单独的 BNP 比较,将 GDF-15 与 BNP 联合使用在诊断效能不变的情况下,可显著提高 HF 诊断的特异度。

心脏是一个高耗能的器官,心脏功能障碍的发生与进展与心脏能量代谢的变化有关,线粒体几乎承担了心肌细胞的所有能量供应。线粒体在多种细胞功能中起着核心作用,包括氧化能的产生、钙离子的储存和程序性细胞死亡。与核 DNA 比较,由于 mtDNA 的染色质结构、缺乏组蛋白的保护及修复机制的效率较低等原因,使得 mtDNA 更容易受到损伤。在所有的细胞类型中,心肌细胞内的线粒体含量为最高,如果线粒体功能出现失调,则会导致心肌的收缩和舒张功能下降,促进 HF 的发生及发展。有研究表明^[9],HF 患者外周血中的 mtDNA 含量与心肌组织之间呈正相关。另有研究证实^[16],在有症状的 HF 患者中,与健康对照组比较,在心肌组织以及外周血细胞中发现 mtDNA 含量降低,尤其是晚期心衰。本研究通过检测外周血 mtDNA 含量,结果显示 HF 患者外周血 mtDNA 含量显著下降,mtDNA 拷贝

数耗尽是 HF 的独立危险因素,这与 Huang J 等^[17]的研究结果一致,并且随着心功能的下降,HF 患者外周血 mtDNA 含量与对照组之间的差距逐渐增大,间接证明其在 HF 中的价值。在相关性分析中,mtDNA 含量与 LVEDD 等呈负相关,与 LVEF 呈正相关。二元 Logistic 回归分析中,在调整了性别、年龄、是否合并房颤等混杂因素后,外周血 mtDNA 下降仍显示是 HF 的独立危险因素。通过 ROC 曲线分析显示,mtDNA 的特异度在 3 个因子中最高,但是其敏感性欠佳。与单独的 BNP 比较,将 mtDNA 与 BNP 联合使用可提高 HF 的诊断效能,并且在敏感性不变的情况下,其对 HF 诊断的特异度显著提高。

本研究的局限性:本研究是单中心研究,研究样本量较少,导致发生偏倚的可能性增大。患者在入院后第 2 天抽血,在经过入院治疗后(如利尿剂等)可能会导致血中的 mtDNA、GDF-15 水平较刚入院时发生变化,导致结果出现偏倚。本实验亦未证明 HF 患者的 mtDNA 下降是导致 HF 的原因,还是 HF 导致了 mtDNA 的下降,目前亦无明确的研究加以揭示其中的机制。

综上所述,HF 患者的血清 GDF-15 含量升高,外周血 mtDNA 的含量下降,随着心功能的下降,其含量与对照组之间的差距逐渐增大。在 BNP、GDF-15、mtDNA 因子中,BNP 对 HF 的诊断效能最高,mtDNA 对 HF 的诊断特异度最高。与单一因子比较,BNP、GDF-15、mtDNA 联合检测可以提高对 HF 的诊断效能及特异度。

参考文献:

- [1]Callan PD,Clark AL.Heart failure -what's new and what's changed?[]].Clin Med (Lond),2017,17(4):341-346.
- [2]Benjamin EJ,Blaha MJ,Chiuve SE,et al.American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics -2017 Update: A Report From the American Heart Association []].Circulation,2017,135(10):e146-e603.
- [3]王华,梁延春.中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[]].中华心血管病杂志,2018,46(10):760-789.
- [4]Huang CK,Kafert-Kasting S,Thum T.Preclinical and Clinical Development of Noncoding RNA Therapeutics for Cardiovascular Disease[]].Circ Res,2020,126(5):663-678.
- [5]Kuznetsova T,Knez J.Peripheral Blood Mitochondrial DNA and Myocardial Function[]].Adv Exp Med Biol,2017,982:347-358.

(下转第 124 页)

(上接第90页)

- [6] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure[J]. Kardiol Pol, 2016, 74(10): 1037-1147.
- [7] Wang H, Chen Q, Li Y, et al. Prognostic value of growth differentiation factor-15 in Chinese patients with heart failure: A prospective observational study[J]. Cardiol J, 2018, 25(2): 245-253.
- [8] Knez J, Lakota K, Božić N, et al. Correlation Between Mitochondrial DNA Content Measured in Myocardium and Peripheral Blood of Patients with Non-Ischemic Heart Failure [J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2017, 21(12): 736-741.
- [9] Wollert KC, Kempf T, Wallentin L. Growth Differentiation Factor 15 as a Biomarker in Cardiovascular Disease [J]. Clin Chem, 2017, 63(1): 140-151.
- [10] George M, Jena A, Srivatsan V, et al. GDF 15 -- A Novel Biomarker in the Offing for Heart Failure [J]. Curr Cardiol Rev, 2016, 12(1): 37-46.
- [11] Zelniker TA, Jarolim P, Silverman MG, et al. Prognostic role of GDF-15 across the spectrum of clinical risk in patients with NSTEMI-ACS[J]. Clin Chem Lab Med, 2019, 57(7): 1084-1092.
- [12] Zeng X, Li L, Wen H, et al. Growth-differentiation factor 15 as a predictor of mortality in patients with heart failure: a meta-analysis[J]. Cardiovasc Med (Hagerstown), 2017, 18(2): 53-59.
- [13] Wang H, Chen Q, Li Y, et al. Prognostic value of growth differentiation factor-15 in Chinese patients with heart failure: A prospective observational study[J]. Cardiol, 2018, 25(2): 245-253.
- [14] Li J, Cui Y, Huang A, et al. Additional Diagnostic Value of Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15) to N-Terminal B-Type Natriuretic Peptide (NT-proBNP) in Patients with Different Stages of Heart Failure [J]. Med Sci Monit, 2018, 24: 4992-4999.
- [15] Hao J, Cheang I, Zhang L, et al. Growth differentiation factor-15 combined with N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide increase 1-year prognosis prediction value for patients with acute heart failure: a prospective cohort study[J]. Chin Med J (Engl), 2019, 132(19): 2278-2285.
- [16] Hong YS, Longchamps RJ, Zhao D, et al. Mitochondrial DNA Copy Number and Incident Heart Failure: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study [J]. Circulation, 2020, 141(22): 1823-1825.
- [17] Huang J, Tan L, Shen R, et al. Decreased Peripheral Mitochondrial DNA Copy Number is Associated with the Risk of Heart Failure and Long-term Outcomes [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(15): e3323.

收稿日期: 2022-06-28; 修回日期: 2022-09-08

编辑/肖婷婷