

- [17] ZHONG X, MA A, ZHANG Z, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive marker for severe pediatric sepsis[J]. Transl Pediatr, 2021, 10(3): 657-665.
- [18] 程玉才, 裴瑜馨, 黄慧敏, 等. 中性粒细胞淋巴细胞比率对脓毒症患者预后的评估价值[J]. 山东医药, 2016, 56(44): 48-50.
- [19] 翟娜娜, 肖曙芳, 李斌, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值及其变化率与血小板容积指数对脓毒症患者预后的预测价值[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(13): 1848-1852.
- [20] ZAHOREC R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives[J]. Bratisl Lek Listy, 2021, 122(7): 474-488.
- [21] AZAB B, CAMACHO-RIVERA M, TAIOLI E. Average values and racial differences of neutrophil lymphocyte ratio among a nationally representative sample of United States subjects[J]. PLoS One, 2014, 9(11): e112361.
- [22] ZAHOREC R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, Sixteen-year-long history since publication of our article in Bratislava Medical Journal[J]. Bratisl Lek Listy, 2017, 118(6): 321-323.
- [23] FARKAS J D. The complete blood count to diagnose septic shock[J]. J Thorac Dis, 2020, 12(Suppl 1): S16-S21.

(收稿日期: 2021-12-17 修回日期: 2022-07-02)

• 综 述 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.18.034

## MicroRNA 在心力衰竭诊断、治疗及预后中的研究进展

李 思 综述, 崔 颖<sup>△</sup> 审校

北京市丰台区丰台中医院(南苑医院)心内科, 北京 100076

**关键词:** 心力衰竭; microRNA; 诊断; 治疗; 预后

**中图法分类号:** R541.6

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1672-9455(2022)18-2575-04

心力衰竭是一种由于心脏器质性或功能性疾病导致心室充盈和射血能力降低, 不能满足机体器官和组织代谢需要而引起的复杂临床综合征<sup>[1]</sup>。它是最危及生命的心血管疾病, 在发达国家和发展中国家都造成巨大的社会和经济负担<sup>[2]</sup>。随着人口老龄化的加速和医疗水平的不断改善, 心力衰竭患者的数量将会进一步增长。目前心力衰竭已成为全球重要的公共卫生问题, 许多患者生活质量明显下降, 同时因心力衰竭失代偿状态反复入院治疗, 占用了大量的医疗资源, 严重增加了患者、家庭和社会的经济负担。因此, 亟需针对心力衰竭开发敏感、精确的诊断、治疗及预后评估技术。

目前, 脑利钠肽(BNP)和 N-末端脑钠肽前体(NT-proBNP)被推荐用于心力衰竭的诊断和预后评估。然而, 血清 BNP 和 NT-proBNP 水平易受肥胖、年龄、肾功能、心房颤动、血栓栓塞等影响。因此, 迫切需要准确性更高和临床更适用的生物标志物。有研究表明 microRNA(miRNA)可以在包括心力衰竭在内的多种疾病的诊断、治疗和预后评估中发挥生物标志物作用<sup>[3]</sup>。因此, 本文对近年来 miRNA 作为潜在生物标志物在心力衰竭的诊断、治疗及预后中的研究进展作一综述, 以期对心力衰竭患者的治疗和管理提供参考依据。

### 1 miRNA 的结构特征

miRNA 是一类长度为 21~25 个核苷酸的小型非编码 RNA, 具有负调节基因表达的作用, 可以有效地调控转录后翻译的效率以及靶 mRNA 的稳定性。

miRNA 在细胞核内进行编码并在 RNA 聚合酶的作用下形成初级 miRNA, 然后再经 Drosha 酶以及 DGCR8 结合蛋白加工, 形成含有 60~70 个核苷酸的茎-环状结构的前体 miRNA 复合物。随后, 鸟苷酶依赖性核浆转运因子 Exportin-5 通过识别前体 miRNA 3'末端的两个碱基而与之结合, 并且将前体 miRNA 输出到细胞质。Dicer 酶识别前体 miRNA 双链的 5'末端磷酸基和 3'末端二碱基突出, 生成一个结构类似于小干扰 RNA(siRNA)的二聚体, 随后在 RNA 解旋酶的作用下使双螺旋解旋, 互补链被降解; 而另一条则被结核菌素纯蛋白衍生物家族识别, 形成 RNA-蛋白质复合物, 进而形成成熟的 21~25 个核苷酸长度的双链 miRNA 分子, 最终进入 RNA 诱导沉默复合物中发挥其生物学作用。

自 1993 年首次在秀丽隐杆线虫中发现 miRNA 以来, 它们在不同生理和病理条件下的作用已得到广泛研究<sup>[4-5]</sup>。miRNA 与许多人类疾病相关, 包括糖尿病、心血管疾病、肥胖和癌症等。成熟的 miRNA 作为循环 miRNA 进入血液后, 可以在各种体液中检测到。虽然 miRNA 分泌到细胞外空间和血流的机制尚不完全清楚, 但也有学者试图解释其分子机制过程, 例如通过膜囊泡或通过蛋白质-miRNA 复合物<sup>[6]</sup>。此外, 体液中 miRNA 水平的变化反映了 miRNA 在心肌细胞或其他类型的心脏相关细胞(如心脏成纤维细胞)中的调控机制。

### 2 miRNA 的生物学功能

在与心力衰竭相关的不同病理和生理过程的生

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: 307426796@qq.com。

生物学功能研究中发现,miRNA 可以有效调节基因表达、信号通路、细胞功能以及心肌功能。进一步研究发现心力衰竭患者心脏多种 miRNA 表达水平存在差异<sup>[7-9]</sup>,证实其在心力衰竭的发生、发展过程中发挥重要调节作用,主要涉及心肌肥大、心肌纤维化、心脏能量代谢异常等方面。

**2.1 miRNA 调控心肌肥大** miRNA-1 和 miRNA-133 已被证实是与心肌肥大、心脏纤维化和心律失常相关的信号通路中的关键分子<sup>[10]</sup>。这可能是由于 miRNA-1 和 miRNA-133 对细胞内钙水平平衡具有调节作用,从而改变了自律性和心电导。体外和体内研究表明,miRNA-1 过度表达会抑制心室肌细胞扩张,继而导致心律失常,而降低 miRNA-1 的表达水平是细胞量增加所必需的<sup>[11]</sup>。miRNA-133 可以通过调节细胞内钙浓度,或通过抑制 ANP 和  $\beta$ -肌球蛋白重链( $\beta$ -MHC)的 mRNA 翻译等对心肌肥大起到保护作用<sup>[12]</sup>。ZHAO 等<sup>[13]</sup>发现在新生心肌梗死细胞中沉默 miRNA-208 后可抑制心肌细胞凋亡、肥大和纤维化,并能显著改善心脏功能。WANG 等<sup>[14]</sup>发现 miRNA-223 可以通过降低细胞内钙浓度、抑制心肌细胞收缩力和磷酸化心肌肌钙蛋白 I(cTNI)来缓解心肌肥厚。miRNA-124 也可以通过抑制血管紧张素 II 诱导的心肌肥大和改变收缩蛋白的表达,对心肌肥大产生显著抑制作用<sup>[15]</sup>。

**2.2 miRNA 调控心肌纤维化** 据报道,有超过 20 种不同的 miRNA 与心肌纤维化有关<sup>[16-18]</sup>。如 miRNA-21 可以通过刺激心脏成纤维细胞中的丝裂原激活蛋白激酶(MAPK),实现在心脏成纤维细胞中的表达。因此,miRNA-21 可以成为心力衰竭心肌纤维化诊断和治疗的靶标<sup>[19]</sup>。此外,敲除 miRNA-22 的小鼠易发生心肌纤维化、心室扩张及心脏功能失调<sup>[20]</sup>。CHENG 等<sup>[21]</sup>发现 miRNA-98 能抑制转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )诱导的人心脏成纤维细胞纤维化。LAI 等<sup>[22]</sup>也发现在衰竭的心脏组织中,miRNA-29 在成纤维细胞中可以降低胶原蛋白表达并抑制纤维化过程。

### 3 miRNA 作为心力衰竭潜在的诊断、治疗和预后靶标

**3.1 miRNA 作为心力衰竭的潜在诊断靶标** miRNA 水平与某些与心力衰竭严重程度相关的特征(包括射血分数或实验室预后)之间存在利弊关系。有研究对心力衰竭患者中的 miRNA 表达水平做了 Meta 分析,结果发现与健康人群相比,有 16 个 miRNA 在心力衰竭患者中表达水平具有差异性,包括 3 个 miRNA 表达水平上调,13 个 miRNA 表达水平下调<sup>[23]</sup>。LI 等<sup>[24]</sup>研究了急性心力衰竭患者 miRNA-302 家族成员的血浆水平,并与无急性心力衰竭的患者和健康对照人群的水平进行比较。结果表明,急性心力衰竭患者的血浆 miRNA-302s 水平显著升高,

miRNA-302b-3p 的曲线下面积(AUC)最高,为 0.87。此外,他们还发现 miRNA-302s 和 NT-proBNP 水平之间呈正相关。OVCHINNIKOVA 等<sup>[25]</sup>发现了 12 种 miRNA 对急性心力衰竭的诊断潜力,其中有 7 种(miRNA-18a-5p、miRNA-26b-5p、miRNA-27a-3p、miRNA-30e-5p、miRNA-106a-5p、miRNA-199a-3p 和 miRNA-652-3p)通过了 Bonferroni 校正阈值。目前有研究建议将 miRNA 与 BNP 或 NT-proBNP 的组合作为当前心力衰竭等心血管疾病诊断的最佳策略<sup>[26]</sup>。

**3.2 miRNA 作为心力衰竭的潜在治疗靶标** 由于 miRNA 在心力衰竭的病理生理学中发挥着重要作用,因此,miRNA 在包括心力衰竭在内的多种疾病中的靶向治疗已成为最近研究的一个兴趣点。有研究发现,miRNA-132 的抑制剂 CDR132L 可以导致血浆中 miRNA-132 表达量降低,使得心力衰竭患者心脏功能得到改善<sup>[27]</sup>。但目前鲜见临床试验研究 miRNA 是否对急性心力衰竭患者具有治疗作用。有部分研究已经发现,通过抑制 miRNA-24 的表达,急性心力衰竭患者的临床体征得到明显改善<sup>[28]</sup>。考虑到 miRNA 在多个器官中都具有不同的生物学功能,在心力衰竭患者中使用拮抗剂和 miRNA 模拟物进行全身治疗也可能影响其他器官。因此,靶向 miRNA 治疗心力衰竭需要对其他细胞和组织中的生理反应和表达水平进行全面评估,防止出现不良反应。

**3.3 miRNA 作为心力衰竭的潜在预后靶标** 预后对于心力衰竭患者的管理和后续干预决策至关重要。尽管发现多种 miRNA 在心力衰竭中具有诊断作用,但很少有研究报告 miRNA 在临床上对心力衰竭预后的评估作用。目前仅发现了部分 miRNA 具有潜在的预后判断的价值,如 SERONDE 等<sup>[29]</sup>观察到 miRNA-423-5p 可以预测急性心力衰竭患者同年再次入院和年死亡率,血清 miRNA-423-5p 表达水平较低的患者死亡风险较高。该研究还发现 miRNA-182 的预后价值甚至高于 NT-proBNP 和高敏 C 反应蛋白(AUC 分别为 0.695、0.350 和 0.475)。OVCHINNIKOVA 等<sup>[25]</sup>也发现在急性心力衰竭患者入院后 48 h 内,let-7i、miRNA-18a、miRNA-18b、miRNA-223、miRNA-301a、miRNA-423 和 miRNA-652 表达水平降低,且与 180 d 内死亡率的上升明显相关。XIAO 等<sup>[30]</sup>报道 miRNA-30d 可以预测急性心力衰竭患者 1 年内的死亡率,这也反映了其作为急性心力衰竭的预后生物标志物的潜在价值。BAYES-GENIS 等<sup>[31]</sup>在一项 2 203 例受试者中开展的两个独立队列研究中发现,miRNA-1254 和 miRNA-1306 与慢性心力衰竭患者的死亡和住院风险增加相关。以上这些研究结果证实了 miRNA 可以作为潜在候选物用于心力衰竭预后判断,以提供有价值的临床信息。

#### 4 miRNA 作为心力衰竭生物标志物的局限性

虽然目前针对 miRNA 的研究使得其可以成为包括心力衰竭在内的心血管疾病无创诊断的生物标志物,但其在临床应用方面具有一定的局限性,特别是在心力衰竭标本的收集、处理再到数据分析过程中,建立准确、可靠的 miRNA 体系用于诊断、治疗和预后依然具有挑战性。首先,目前血清或血浆仍是标本选择和处理的的首选,但此类标本中 miRNA 的表达水平较低,这在一定程度上阻碍了 miRNA 的检测。此外,miRNA 的血清水平高于血浆,表明血清样品可以防止在样品制备过程中血小板和白细胞引起的潜在干扰。因此,使用相同类型的耗材和同步采样对于患者、对照组以及避免样品溶血很重要,这可以最大限度地减少患者选择和分组之间的差异。其次是 miRNA 测量方法的选择。目前最常用的方法是 RT-qPCR,与其他方法相比,该方法更灵敏且更具成本效益,但其主要限制是无法检测新发现的 miRNA。再次,在 miRNA 的治疗方面仍面临许多局限,如靶向性不强、miRNA 调控药物的转运等。一个 miRNA 能够调控众多基因的表达,一个 miRNA 的调节也可以引起其他未知的 miRNA 的变化,从而导致诸多不良反应。最后,miRNA 表达水平的标准化可能很难,因为 miRNA 的表达水平随着生理和病理条件的变化而会产生波动。不同 miRNA 表达变化引起的心力衰竭临床表现较为相似,而不同类型心力衰竭引起的 miRNA 表达变化也可能相似,这也在一定程度上反映了 miRNA 生物学的复杂性。

#### 5 展 望

目前已有众多研究表明了 miRNA 作为心力衰竭诊断、治疗和预后评估的生物标志物的巨大潜力。尽管对于哪种 miRNA 最适合还没有完全共识,但许多研究已经验证了一些 miRNA 的适用性,只是仍需要进行广泛的研究以将它们推向临床应用。随着 miRNA 在转录组学、宏基因组学、生物信息学等的快速发展,深入研究 miRNA 对寻找和识别新的特异靶基因,了解并阐述 miRNA 与心力衰竭等心血管疾病的关系具有重大意义。

#### 参考文献

[1] MCDONAGH T A, METRA M, ADAMO M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. Eur Heart J, 2021, 42(36): 3599-3726.

[2] KABBANI S, AL HABEED W, LIEW H B, et al. Supporting the management of patients with heart failure within Asia-Pacific, Middle East, and African Countries: a toolbox for healthcare providers[J]. Cardiology, 2019, 142(Suppl 1): 1-10.

[3] 邹华,何泉. MicroRNAs 与心力衰竭的诊断和治疗[J]. 检

验医学与临床, 2014, 11(10): 1422-1425.

[4] WU F, WU B, ZHANG X, et al. Screening of MicroRNA related to irradiation response and the regulation mechanism of miRNA-96-5p in rectal cancer cells[J]. Front Oncol, 2021, 11: 699475.

[5] WANG J, ZHANG C. Identification and validation of potential mRNA-microRNA-long-noncoding RNA (mRNA-miRNA-lncRNA) prognostic signature for cervical cancer[J]. Bioengineered, 2021, 12(1): 898-913.

[6] GARCIA-MARTIN R, WANG G, BRANDAO B B, et al. MicroRNA sequence codes for small extracellular vesicle release and cellular retention[J]. Nature, 2022, 601: 446-451.

[7] FOINQUINOS A, BATKAI S, GENSCHEL C, et al. Pre-clinical development of a miR-132 inhibitor for heart failure treatment[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 633.

[8] ZHANG B, MAO S, LIU X, et al. MiR-125b inhibits cardiomyocyte apoptosis by targeting BAK1 in heart failure[J]. Mol Med, 2021, 27(1): 72.

[9] WU H B, WANG Y C, YAO W J, et al. MicroRNA-365 expression in the serum of patients with heart failure with reduced ejection fraction after myocardial infarction[J]. Am J Emerg Med, 2021, 45: 645-646.

[10] MOHAMMADI A, BALIZADEH KARAMI A R, DEHGHAN MASHTANI V, et al. Evaluation of oxidative stress, apoptosis, and expression of microRNA-208a and microRNA-1 in cardiovascular patients[J]. Rep Biochem Mol Biol, 2021, 10(2): 183-196.

[11] 罗水莲,陈宇航,石毓君,等. microRNA-1 抑制心肌特异性 Dicer 基因缺失小鼠心脏病理性重构[J]. 第三军医大学学报, 2017, 39(14): 1469-1475.

[12] 吴扬,王玉琴,王宝霞. 微小 RNA-133a 可通过调控 L-型钙通道  $\alpha 1C$  亚基的表达抑制乳鼠心肌细胞肥大[J]. 中华心血管病杂志, 2013, 41(6): 507-513.

[13] ZHAO X, WANG Y, SUN X. The functions of microRNA-208 in the heart[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2020, 160: 108004.

[14] WANG Y S, ZHOU J, HONG K, et al. MicroRNA-223 displays a protective role against cardiomyocyte hypertrophy by targeting cardiac troponin I-interacting kinase[J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 35(4): 1546-1556.

[15] BAO Q, CHEN L, LI J, et al. Role of microRNA-124 in cardiomyocyte hypertrophy induced by angiotensin II[J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2017, 63(4): 23-27.

[16] 李云云,周学亮. 基于 Notch 信号筛选调控心肌纤维化的 miRNA[J]. 南昌大学学报(医学版), 2020, 60(3): 26-30.

[17] LI M L, LI R N, MA Y M, et al. MiRNA-1297 inhibits myocardial fibrosis by targeting ULK1[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(4): 2070-2076.

[18] ZHANG X L, ZHANG G, BAI Z H. miR-34a attenuates myocardial fibrosis in diabetic cardiomyopathy mice via targeting Pin-1[J]. Cell Biol Int, 2021, 45(3): 642-653.

[19] KUMAR D, NARANG R, SREENIVAS V, et al. Circula-



tory miR-133b and miR-21 as novel biomarkers in early prediction and diagnosis of coronary artery disease[J]. *Genes (Basel)*, 2020, 11(2):164.

[20] CHEN B, LUO L, ZHU W, et al. miR-22 contributes to the pathogenesis of patients with coronary artery disease by targeting MCP-1: an observational study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(33):e4418.

[21] CHENG R, DANG R, ZHOU Y, et al. MicroRNA-98 inhibits TGF-beta1-induced differentiation and collagen production of cardiac fibroblasts by targeting TGFBR1[J]. *Hum Cell*, 2017, 30(3):192-200.

[22] LAI K B, SANDERSON J E, IZZAT M B, et al. MicroRNA and mRNA myocardial tissue expression in biopsy specimen from patients with heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 199:79-83.

[23] GHOLAMINEJAD A, ZARE N, DANA N, et al. A meta-analysis of microRNA expression profiling studies in heart failure[J]. *Heart Fail Rev*, 2021, 26(4):997-1021.

[24] LI G, SONG Y, LI Y D, et al. Circulating miRNA-302 family members as potential biomarkers for the diagnosis of acute heart failure[J]. *Biomark Med*, 2018, 12(8):871-880.

[25] OVCHINNIKOVA E S, SCHMITTER D, VEGTER E L, et al. Signature of circulating microRNAs in patients with acute heart failure[J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(4):414-423.

[26] CASTIGLIONE V, AIMO A, VERGARO G, et al. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure[J]. *Heart Fail Rev*, 2022, 27(2):625-643.

[27] TÄUBEL J, HAUKE W, RUMP S, et al. Novel antisense therapy targeting microRNA-132 in patients with heart failure: results of a first-in-human Phase 1b randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(2):178-188.

[28] XIAO X, LU Z, LIN V, et al. MicroRNA miR-24-3p Reduces apoptosis and regulates keap1-Nrf2 pathway in mouse cardiomyocytes responding to ischemia/reperfusion injury [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018:7042105.

[29] SERONDE M F, VAUSORT M, GAYAT E, et al. Circulating microRNAs and outcome in patients with acute heart failure[J]. *PLoS One*, 2015, 10(11):e0142237.

[30] XIAO J, GAO R, BEI Y, et al. Circulating miR-30d predicts survival in patients with acute heart failure[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 41(3):865-874.

[31] BAYES-GENIS A, LANFEAR D E, DE RONDE M W, et al. Prognostic value of circulating microRNAs on heart failure-related morbidity and mortality in two large diverse cohorts of general heart failure patients[J]. *Eur J Heart Fail*, 2018, 20(1):67-75.

(收稿日期:2022-01-04 修回日期:2022-06-29)

(上接第 2569 页)

[2] 叶岗, 罗文利, 柳达, 等. 老年退行性瓣膜病并发心房纤颤患者心房结构特点分析[J]. *陕西医学杂志*, 2018, 47(1):47-49.

[3] 安县朝, 田龙, 高宗岭, 等. 超声对评估老年颈动脉粥样硬化与退行性心脏瓣膜病的价值[J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(36):7121-7123.

[4] 周华兰, 林森, 胡有东, 等. 退行性心脏瓣膜病患者血清微小 RNA-222 和白细胞介素 6 水平变化及其临床意义[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2017, 19(9):938-940.

[5] 贺海东, 王琳. 老年退行性心脏瓣膜病的超声心动图分析[J]. *中国医疗设备*, 2017, 32(3):80-82.

[6] 于晋, 蒋洪宇, 黄保堂, 等. 老年退行性心脏瓣膜病患者手术危险因素及治疗分析[J]. *广西医科大学学报*, 2016, 33(4):720-722.

[7] 梁锡权, 廖伟光, 丁毅, 等. 芪苈强心胶囊治疗老年退行性心脏瓣膜病合并心力衰竭的临床研究[J]. *中国临床医生杂志*, 2017, 45(5):2247-2249.

[8] 韩丽丽, 张永祥, 赵莹, 等. 血清 BNP、TnI 及 D-二聚体水平对急性肺栓塞患者病情及预后评估的价值[J]. *山东医药*, 2016, 56(44):92-94.

[9] 江昆. 托拉塞米联合美托洛尔治疗老年退行性心脏瓣膜病心力衰竭的临床研究[J]. *现代药物与临床*, 2017, 32(7):1234-1237.

[10] 罗承志, 陈剑泉. 维持性血液透析患者血清肌钙蛋白 T 和 B 型钠尿肽水平的变化及意义[J]. *山西医药杂志*, 2017, 46(5):587-590.

[11] 谭焱, 邱健, 易仁亮. 老年男性退行性心脏瓣膜病心房颤动患者的临床特点分析[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2016, 18(5):485-487.

[12] 张炜, 孟航, 张小兰, 等. 瑞舒伐他汀联合丹参酮对老年心力衰竭患者血清 NF-κB 和 IL-1β 水平的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(34):6710-6713.

[13] 马建林, 王晓红, 李春梅, 等. 依普利酮与伊伐布雷定治疗慢性心力衰竭疗效及其对血 TNF-α、IL-6、BNP 水平的影响[J]. *疑难病杂志*, 2017, 16(10):985-988.

[14] 曾兴宏, 陈艳霞, 陈明, 等. 急性肺栓塞患者血浆 B 型利钠肽、D-二聚体水平与病情的相关性分析[J]. *心血管康复医学杂志*, 2017, 26(4):384-388.

[15] 李春芝, 李素彦, 刘琼, 等. 退行性心脏瓣膜病患者血清骨桥蛋白水平、血浆 B 型利钠肽水平与心功能的关系[J]. *中国循环杂志*, 2016, 31(5):459-462.

(收稿日期:2021-11-10 修回日期:2022-06-26)