

炎性因子及超声应变技术对左心室重构预测研究

邵杨歌 尹德录 赵新华 刘 琨 陈心怡 李群星

摘要 目的 探讨非 ST 段抬高型急性冠脉综合征(NSTE-ACS)患者血清 NGAL、IL-37 及心肌分层整体纵向应变对左心室重构的预测价值。**方法** 入选 125 例成功行 PCI 治疗的 NSTE-ACS 患者,应用二维斑点追踪技术测定左心室分层整体纵向应变,通过 ELISA 法测定血清 NGAL、IL-37 浓度。所有对象随访半年,定义 PCI 术后 6 个月左心室舒张末期容积较入院时增加大于 15% 为左心室重构。比较左心室重构组与非左心室重构组患者入院时相关指标,应用 Logistic 回归分析探讨 NSTE-ACS 患者 PCI 术后发生左心室重构的危险因素,通过 ROC 分析 NGAL、IL-37、分层整体纵向应变对左心室重构的预测价值。**结果** 左心室重构组与非重构组血清 NGAL、IL-37、分层整体纵向应变及跨壁阶差比较,差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。Logistic 回归分析显示,NGAL、IL-37、心外膜整体纵向应变、跨壁阶差是左心室重构的独立危险因素,ROC 曲线分析显示,上述指标对左心室重构均有较好预测价值,其中心外膜整体纵向应变效果最好,敏感度和特异性分别为 75.0% 和 84.5%,并且联合检测效能更优。**结论** NGAL、IL-37、心肌分层整体纵向应变是预测左心室重构较为理想的指标。

关键词 非 ST 段抬高型急性冠脉综合征 NGAL IL-37 心肌分层纵向应变 左心室重构

中图分类号 R54

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.09.026

Prediction of Left Ventricular Remodeling by Inflammatory Factors and Ultrasonic Strain Technique. Shao Yangge, Yin Delu, Zhao Xinhua, et al. Lianyungang Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University, Jiangsu 222000, China

Abstract Objective To investigate the predictive value of serum NGAL, IL-37 and layer-specific myocardial global longitudinal strain in patients with NSTE-ACS on left ventricular remodeling. **Methods** A total of 125 patients with NSTE-ACS who successfully underwent PCI were enrolled. The layer-specific global longitudinal strain of left ventricular were measured by 2-D speckle-tracking technique. Serum NGAL and IL-37 concentrations were determined by ELISA. All subjects were followed up for half a year. Left ventricular remodeling was defined as an increase of more than 15% in left ventricular end-diastolic volume 6 months after PCI compared with admission. The indicators of left ventricular remodeling patients and non-left ventricular remodeling patients on admission were compared. Logistic regression analysis was used to investigate the risk factors of left ventricular remodeling in NSTE-ACS patients after PCI. The predictive value of NGAL, IL-37 and layer-specific myocardial global longitudinal strain for left ventricular remodeling was analyzed by ROC. **Results** The serum NGAL, IL-37, The layer-specific global longitudinal strain and cross-wall difference of left ventricular remodeling and non-left ventricular remodeling group were statistically significant ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that NGAL, IL-37, epicardial global longitudinal strain and cross-wall difference were independent risk factors for left ventricular remodeling. ROC curve showed that NGAL, IL-37, epicardial global longitudinal strain and cross-wall difference had good predictive value for LVR, and epicardial global longitudinal strain had the best effect, and the sensitivity and specificity were 75.0% and 84.5%, respectively. What is more, the combined detection efficiency is better. **Conclusion** NGAL, IL-37 and layer-specific global longitudinal strain are ideal indicators for predicting left ventricular remodeling.

Key words NSTE-ACS; NGAL; IL-37; Layer-specific global longitudinal strain; Left ventricular remodeling

左心室重构(left ventricular remodeling, LVR)是非 ST 段抬高型急性冠脉综合征(non-ST-segment elevation acute coronary syndrome, NSTE-ACS)患者

的主要病理转归之一。LVR 被认为是心力衰竭发生的独立预测因素,同时是影响患者预后的主要因素之一^[1]。早期识别 LVR 对疾病的有效诊治具有重要意义。新型冠脉炎性标志物及超声应变技术的发展为预测 LVR 提供新的途径。中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophilic gelatase-associated lipid carrier proteins, NGAL)、白介素-37(interleukin-37, IL-37)是近年来新发现的冠脉炎性因子,其在预测

基金项目:江苏省连云港市卫生科技项目(202009);南京医科大学康达学院科研发展基金资助项目(KD2019KYJJZD007)

作者单位:222000 徐州医科大学附属连云港医院心内科

通讯作者:尹德录,主任医师,硕士生导师,电子信箱:druseyin@

163.com

心血管不良事件方面具有重要价值^[2,3]。二维斑点追踪超声技术(two-dimensional speckle tracking echocardiography, 2D-STe)测定的左心室分层整体纵向应变(global longitudinal strain, GLS)能够定量评估不同层面的心肌力学功能,对 NSTEMI-ACS 的病情评估及预后判断均有优异表现^[4]。既往对 LVR 的研究多局限于 ST 段抬高型急性冠脉综合征,对于 NSTEMI-ACS 的研究较少。本研究旨在探讨 NGAL、IL-37 及 2D-STe 测定的心肌分层整体纵向应变之间关系及其在预测 NSTEMI-ACS 患者发生 LVR 方面的价值,为临床对 NSTEMI-ACS 病情评估及预后判断提供合适参考指标。

对象与方法

1. 研究对象:选取 2019 年 4 月~2020 年 7 月入住笔者医院心内科因初发 NSTEMI-ACS 并行经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)的 135 例患者, NSTEMI-ACS 诊断标准依据中华医学会 2016 年发布的《非 ST 段抬高型急性冠脉综合征诊断与治疗指南》^[5]。排除患者:①左主干病变、既往陈旧性心肌梗死、冠心病介入治疗史、心律失常、心源性休克、合并先天性心脏病、严重心脏瓣膜病、心肌病等;②脑血管病、下肢动脉狭窄或闭塞症患者;③近 1 个月内服用过他汀类及阿司匹林、ADP 受体抑制剂等药物;④合并严重贫血、感染、肝、肾功能不全、恶性肿瘤、自身免疫性疾病等患者。所有患者行 PCI 治疗后均规范接受指南推荐的药物治疗,随访 6 个月,定义 PCI 术后 6 个月左心室舒张末期容积(left ventricular end-diastolic volume, LVEDV)较入院时增加大于 15% 为 LVR^[6]。随访的 135 例患者中有 8 例失访,2 例死亡,最终入选患者共 125 例,患者平均年龄 63.24 ± 10.99 岁,其中男性 99 例(79.4%)。本研究得到徐州医科大学附属连云港医院医学伦理学委员会的批准。

2. 一般资料及常规指标获取:患者入院当天收集病史资料,完善心电图、超声心动图、肾功能、心肌酶谱、肌钙蛋白、NT-proBNP 等检测。计算体重指数, GRACE 评分, GRACE 具体评分标准参照 Everett 等^[7]计算方案。入院第 2 天空腹抽血测定患者超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、糖化血红蛋白(HbA1c)、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇等。以上检测项目均由笔者医院检验科按照相关规范进行测定。

3. 炎症标志物检测:所有患者入院第 2 天采用含

有分离胶及促凝剂的黄色真空采血管采集空腹静脉血 4ml。以 3500r/min 离心 5min,收集上清液放入 -80℃ 冰箱保存。标本收集完成后统一测定 NGAL、IL-37。NGAL、IL-37 通过外购深圳欣博盛生物有限公司的 ELISA 试剂盒测定,所有炎症因子测定均严格按照说明书执行。

4. 冠状动脉造影检查:患者入院第 2 天采集血液标本后,采用 Judkins 法穿刺右侧桡动脉,美国 GE 公司心血管造影机行选择性多体位左右冠脉造影检查。依据病变部位及狭窄程度计算 Gensini 评分,具体标准参照 Rampidis 等^[8]制定的 Gensini 积分指南。主支血管狭窄 $\geq 50\%$ 定义为病变血管,PCI 策略和支架选择由术者根据病情决定,当罪犯血管明确时仅对罪犯血管行 PCI 治疗,当无法判定罪犯血管时,选择对多支供血的重要血管进行 PCI 治疗。

5. 超声心动图检查:患者入院当天,采用彩色多普勒超声诊断仪(Philips, IE33, 荷兰), S5.1 探头,完善常规心脏超声检查,以双平面辛普森法测量左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)和 LVEDV,并额外收集受试者心尖四腔、三腔、二腔左心室长轴切面的 3 个心动周期图像用来分析左心室心肌纵向应变。图像分析:使用 QLAB 9.0 软件计算左心室纵向分层应变,选择分析心尖四腔、三腔、二腔左心室长轴切面的心肌范围,勾画出心肌内膜边界,对显影不佳的节段进行手动微调,然后通过软件自动测量出整个左心室心肌心内膜心肌整体纵向应变[GLS(内)],中层心肌整体纵向应变[GLS(中)],心外膜心肌整体纵向应变[GLS(外)]。计算跨壁阶差: $\Delta GLS = GLS(内) - GLS(外)$ 。6 个月后,对随访患者复查常规心脏彩超。冠脉造影及心脏超声测量结果均有两位年资相近的副高级职称以上医生进行计算,取其均值。

6. 统计学方法:应用 SPSS 26.0 统计学软件对数据进行统计分析。计量资料正态分布或近似正态分布采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较用独立样本 *t* 检验。非正态分布采用中位数和四分位数间距[M(Q1, Q3)]表示,两组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。定性资料以频数、百分比描述,组间比较用 χ^2 检验。相关性采用 Spearman 相关分析。危险因素通过二分类多因素 Logistic 回归分析,诊断效果采用 ROC 曲线分析(联合检测通过多因素 Logistic 回归分析求得联合预测因子),取约登指数(敏感度 + 特异性 - 1)最大值作为最佳截断值。通过 Delong 检验

比较 ROC 曲线下面积,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组病例临床资料比较:本研究最终纳入 125 例患者,LVR 组共 28 例,患者年龄 62.78 ± 10.87 岁,其中男性 20 例,女性 8 例,非 ST 段抬高型心肌梗死(non-ST-segment myocardial infarction,NSTEMI)18 例,不稳定型心绞痛(unstable angina,UA)10 例。Non-LVR 组患者 97 例,患者年龄 64.82 ± 11.42 岁,其中男性 68 例,女性 27 例,NSTEMI 41 例,UA 56

例。两组患者的冠心病危险因素除了高血压发生率有区别外,其余在年龄、性别、体重指数、心率、糖尿病及吸烟方面比较,差异均无统计学意义,并且两组在用药上也无显著差别。LVR 组 NSTEMI 罹患率、糖化血红蛋白、炎性因子 hs-CRP、NGAL、IL-37、心肌梗死标志物以及 NT-proBNP 均明显高于 Non-LVR 组(P 均 < 0.05);Non-LVR 组 LVEF、左心室各层 GLS 及 Δ GLS 绝对值与 LVR 组比较明显增加(P 均 < 0.01 ,表 1)。

表 1 Non-LVR 与 LVR 组患者的临床资料比较[$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$, $M(Q1,Q3)$]

项目	Non-LVR($n=97$)	LVR($n=28$)	$t/\chi^2/Z$	P
男性	68(70.10)	20(71.43)	0.018	0.892
吸烟	11(11.34)	5(17.86)	0.827	0.363
高血压	48(49.48)	20(71.43)	4.218	0.040
糖尿病	13(13.40)	5(17.86)	0.350	0.554
β 受体阻滞剂	15(9.37)	3(10.71)	0.123	0.725
ACEI/ARB	19(19.59)	5(17.86)	0.042	0.838
NSTEMI	41(42.27)	18(64.29)	4.227	0.040
BMI(kg/m^2)	23.55 ± 2.24	23.53 ± 2.92	0.031	0.980
心率(次/分)	70.43 ± 12.07	71.43 ± 8.06	-2.061	0.682
年龄(岁)	62.78 ± 10.87	64.82 ± 11.42	-0.864	0.389
CK-MB	18(9.35)	29.50(14.50,42.75)	-2.305	0.021
cTnI	0.01(0.0,0.20)	0.215(0.020,0.600)	-2.982	0.003
病变血管支数	1(1,2)	2.00(1.00,2.75)	-2.482	0.013
发病至 PCI 时间(天)	7.42 ± 2.78	7.25 ± 2.88	0.071	0.943
置入支架数量(枚)	1(1,2)	2(1,2)	-2.435	0.015
TC(mmol/L)	4.84 ± 1.44	4.58 ± 1.00	0.255	0.757
TG(mmol/L)	1.58 ± 0.57	1.88 ± 0.61	-1.740	0.120
LDL(mmol/L)	1.02 ± 0.21	1.04 ± 0.26	-0.217	0.829
HDL(mmol/L)	2.34 ± 0.62	2.53 ± 0.62	-1.567	0.157
HbA1c(%)	6.34 ± 1.31	7.26 ± 2.40	-2.612	<0.01
肌酐($\mu\text{mol}/\text{L}$)	72.15 ± 22.60	73.30 ± 22.97	-0.121	0.904
NT-proBNP(pg/ml)	197(81,732)	963.0(456.2,2188.7)	-4.024	<0.01
Hs-CRP(mg/L)	7.71 ± 8.45	12.57 ± 13.33	-3.059	<0.01
NGAL(ng/ml)	4.13 ± 1.51	5.73 ± 1.90	-3.722	<0.01
IL-37(pg/ml)	188.7(118.1,240.3)	256.4(235.6,347.1)	-4.743	<0.01
GRACE 评分	110.89 ± 32.42	133.61 ± 27.78	-3.301	<0.01
Genisi 评分	24(11,35)	34(12,60)	-2.050	0.040
LVEF(%)	57.99 ± 4.83	51.29 ± 7.30	5.462	<0.01
GLS(内)	-18.45 ± 2.16	-13.89 ± 2.64	-5.049	<0.01
GLS(中)	-17.19 ± 2.02	-13.18 ± 2.52	-9.374	<0.01
GLS(外)	-15.70 ± 1.81	-12.32 ± 2.37	-8.795	<0.01
Δ GLS	-2.75 ± 0.88	-1.56 ± 0.91	-8.005	<0.01

2. NGAL、IL-37 与分层 GLS 之间关系: Spearman 相关分析发现,NSTE-ACS 患者血清中 NGAL 和 IL-37 两者之间无相关性($r=0.072,P=0.286$)。NGAL 与 GLS(内)、GLS(中)、GLS(外)呈正相关(r 分别为 0.295、0.319、0.319, P 均 < 0.01),

与 Δ GLS 无相关性($r=0.111,P=0.023$);IL-37 与 GLS(内)、GLS(中)、GLS(外)、 Δ GLS 均呈正相关(r 分别为 0.512、0.469、0.454、0.234, P 均 < 0.01)。

3. 预测 LVR 的多因素 Logistic 回归分析:将表 1 中差异有统计学意义($P < 0.05$)的变量纳入二分类

多因素 *Logistic* 回归分析,采取“后退法”筛选变量。最终纳入指标有 NT - proBNP、Hs - CRP、NGAL、IL - 37、GLS (外)、 Δ GLS 以及病变血管支数。NGAL、

IL - 37、GLS (外)、 Δ GLS 是预测 NSTE - ACS 患者 PCI 术后发生 LVR 的独立危险因子 (OR 值分别为 1.477、1.004、2.145、4.255, P 均 <0.05 ,表 2)。

表 2 预测 LVR 多因素 Logistic 回归分析

相关因素	β	SE	wald χ^2	P	OR	95% CI
NT - proBNP	0.000	0.000	2.105	0.147	1.000	0.999 ~ 1.000
hs - CRP	0.053	0.029	3.374	0.066	1.055	0.996 ~ 1.116
NGAL	0.390	0.182	4.586	0.032	1.477	1.034 ~ 2.111
IL - 37	0.004	0.002	4.034	0.045	1.004	1.000 ~ 1.007
GLS (外)	0.763	0.240	10.151	0.001	2.145	1.341 ~ 3.430
Δ GLS	1.448	0.447	10.505	0.001	4.255	1.773 ~ 10.216
病变血管支数	0.788	0.483	2.663	0.103	2.199	0.853 ~ 5.669

4. NGAL、IL - 37、GLS (外)、 Δ GLS 对 LVR 的预测价值:ROC 曲线分析结果显示,NGAL、IL - 37、GLS (外)、 Δ GLS 对 LVR 均有较好的预测价值 (AUC 值分别为 0.828、0.795、0.869、0.800, P 均 <0.01 ,表 3)。其中 GLS (外) 预测 LVR 的效果最佳,当 GLS (外) $\geq -13.95\%$ 预测 LVR 的敏感度和特异性分别为 75.0% 和 84.5% (AUC = 0.869, $P = 0.000$)。

NGAL、IL - 37、GLS (外)、 Δ GLS 四者联合检测通过多因素 *Logistic* 回归分析求得联合预测因子,ROC 曲线分析结果显示,联合检测的 AUC 为 0.943,与单一检测的 AUC 比较 (0.828、0.795、0.869、0.800),差异有统计学意义 (P 均 <0.05),即联合检测效能优于单一检测。

表 3 NGAL、IL - 37、分层 GLS 对 LVR 预测价值

指标	AUC	界值	敏感度 (%)	特异性 (%)	约登指数	P
NGAL (ng/ml)	0.828	≥ 4.615	71.4	84.5	0.559	0.000
IL - 37 (pg/ml)	0.795	≥ 212.36	89.3	63.9	0.532	0.000
GLS (外)	0.869	≥ -13.95	75.0	84.5	0.595	0.000
Δ GLS	0.800	≥ -1.85	60.7	85.6	0.463	0.000
四者联合检测	0.934	-	100.0	74.2	0.742	0.000

讨 论

左心室重构是 NSTE - ACS 患者的主要转归之一,心室重构越严重,患者死亡或心力衰竭住院风险越高。故早期预测和识别左心室重构对疾病的诊治具有重要意义。本研究发现,NGAL、IL - 37 等新型冠脉炎性标志物及 2D - STE 测定的分层整体纵向应变是预测 LVR 的良好指标,并且两者之间有相关性,表明在 NSTE - ACS 的急性发病期,炎性反应的增强可影响其心肌的收缩功能。

NGAL 是一种由中性粒细胞分泌的小糖蛋白,能够早期识别急性肾损伤和预测慢性肾脏病,其在心血管疾病中也具有重要应用价值^[9]。在预测 LVR 方面,谷阳等^[10]研究认为 NGAL 是 ST 段抬高型心肌梗死发生心室重构的影响因素。ROC 曲线提示 NGAL 预测 STEMI 患者发生梗死后 LVR 的 AUC 值为 0.855

($P < 0.05$)。本研究发现,NGAL 也是预测 NSTE - ACS 患者发生 LVR 危险因子,ROC 曲线显示 NGAL 预测 LVR 的 AUC 为 0.828 ($P = 0.000$)。NGAL 与心室重构发生的相关机制可能与金属基质蛋白酶活性有关,NGAL 能够激活金属基质蛋白酶,导致心肌基质重构,参与心力衰竭的发生^[3, 11]。IL - 37 是白介素 - 1 家族中的一种抗炎细胞因子,能够抑制促动脉粥样硬化的炎症因子的分泌,抑制树突状细胞和巨噬细胞的活化,具有抗动脉粥样硬化作用^[12]。既往研究显示,IL - 37 与 NSTE - ACS 的疾病活动性有关,是预测其不良预后的优异指标^[13, 14]。本研究发现,IL - 37 是 NSTE - ACS 患者行 PCI 治疗后发生 LVR 的独立危险因素,ROC 曲线分析显示,IL - 37 预测 LVR 的 AUC 为 0.795 ($P = 0.000$)。IL - 37 参与 LVR 发生机制可能与 IL - 37 的抗炎作用有关,IL -

37 可抑制过度炎症反应,降低促炎细胞因子、趋化因子和中性粒细胞浸润,有助于减少心肌细胞凋亡和活性氧的产生,从而抑制左心室重构和心力衰竭的发生^[13, 14]。

2D-STE 测得的心肌应变能定量反应心肌形变程度,与心肌核素显像、磁共振成像测量结果相仿,是评估心肌力学功能的理想指标^[15]。纵向心肌纤维对心脏收缩起主要作用,分层 GLS 能够获取心室壁内、中、外 3 层心肌的纵向应变值,较全层 GLS 对心肌功能的评估更为精确^[16]。Zhang 等^[17]研究发现,分层 GLS 能识别 NSTEMI-ACS 患者冠脉复杂病变以及预测心血管不良事件,其中 GLS(内)表现效果最好。这是因为心内膜心肌数量最多,对心室收缩起主要作用,并且心内膜心肌距离心外膜冠脉供血最远,更容易受到缺血、缺氧的影响,故对心肌缺血病理改变更加敏感。本研究发现在预测 NSTEMI-ACS 患者 PCI 术后 LVR 方面,GLS(外)、 Δ GLS 要优于 GLS(内),Logistic 回归分析显示 GLS(外)、 Δ GLS 是 LVR 独立危险因素,ROC 曲线显示,GLS(外)、 Δ GLS 对 LVR 均有较好预测价值,当 GLS(外) $\geq -13.95\%$ 预测 LVR 的敏感度为 75.0%,特异性为 84.5%, Δ GLS $\geq -1.85\%$ 预测 LVR 的敏感度和特异性分别为 60.7% 和 85.6%。GLS(外)预测 LVR 效果更好,这是因为 GLS(外)受心肌缺血损伤的影响较小,并且心肌外膜的二维斑点追踪比心肌内膜的可追溯性、可重现性更好^[18]。而 Δ GLS 是预测 LVR 的独立危险因素,是因为心肌缺血和坏死对功能影响是由心内膜向心外膜扩散,且心内膜层损伤大于心外膜层, Δ GLS 可以反映心肌损伤、坏死及纤维化的严重程度^[19]。 Δ GLS 越小,心肌缺血、坏死及纤维化程度越重,故发生 LVR 可能性更大。

炎症标志物容易受到感染、药物等影响,超声心动图对获取图像质量要求较高,将生物学标志物及影像学检查联合检测,可以弥补各自不足,获得更满意效果。本研究将 NGAL、IL-37、GLS(外)、 Δ GLS 四者联合检测,发现联合检测效能更优,AUC 为 0.934,与单一检测 AUC 比较(0.828、0.795、0.869、0.800),差异有统计学意义(P 均 < 0.05),即联合检测效果更优。

综上所述,NGAL、IL-37 与心肌分层 GLS 均是预测 LVR 较为理想指标,临床上可合理选择应用。当然,本研究也存在一些不足。首先各层心肌之间存在相互关联,彼此相互影响,每层心肌不是完全孤立

存在的。其次这是一项单中心研究,样本量有限,随访时间相对较短,需要开展更大规模的研究和长期的随访予以证实。

参考文献

- Sutton MG, Sharpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy[J]. *Circulation*, 2000, 101(25): 2981-2988
- Liu K, Tang Q, Zhu X, et al. IL-37 increased in patients with acute coronary syndrome and associated with a worse clinical outcome after ST-segment elevation acute myocardial infarction[J]. *Clin Chim Acta*, 2017, 468: 140-144
- Nymo SH, Hartford M, Ueland T, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) concentration is independently associated with mortality in patients with acute coronary syndrome[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 262: 79-84
- Liou K, Negishi K, Ho S, et al. Detection of obstructive coronary artery disease using peak systolic global longitudinal strain derived by two-dimensional speckle-tracking: a systematic review and Meta-analysis[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2016, 29(8): 724-735
- 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. 非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南(2016)[J]. *中华心血管病杂志*, 2017, 45(5): 359-376
- Hsiao JF, Chung CM, Chu CM, et al. Two-dimensional speckle tracking echocardiography predict left ventricular remodeling after acute myocardial infarction in patients with preserved ejection fraction[J]. *PLoS One*, 2016, 11(12): e168109
- Everett CC, Fox KA, Reynolds C, et al. Evaluation of the impact of the GRACE risk score on the management and outcome of patients hospitalised with non-ST elevation acute coronary syndrome in the UK: protocol of the UKGRIS cluster-randomised registry-based trial[J]. *BMJ Open*, 2019, 9(9): e32165
- Rampidis GP, Benetos G, Benz DC, et al. A guide for gensini score calculation[J]. *Atherosclerosis*, 2019, 287: 181-183
- 张英, 刘晓腾, 金凤表, 等. 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白与心血管疾病的关系[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27(10): 915-920
- 谷阳, 史亚非, 张刚, 等. 急性 ST 段抬高型心肌梗死患者血浆中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白水平与梗死后心室重构的相关性研究[J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(5): 836-840
- Marques FZ, Prestes PR, Byars SG, et al. Experimental and human evidence for lipocalin-2 (neutrophil gelatinase-associated lipocalin [NGAL]) in the development of cardiac hypertrophy and heart failure[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(6): 339-343
- Mccurdy S, Baumer Y, Toulmin E, et al. Macrophage-specific expression of IL-37 in hyperlipidemic mice attenuates atherosclerosis[J]. *J Immunol*, 2017, 199(10): 3604-3613
- Li H, Shen C, Chen B, et al. Interleukin-37 is increased in peripheral blood mononuclear cells of coronary heart disease patients and inhibits the inflammatory reaction[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 21(1): 151-160

(转第 102 页)

- 7 Carballo GB, Honorato JR, de Lopes GPF, *et al.* A highlight on Sonic hedgehog pathway[J]. *Cell Commun Signal*, 2018, 16(1): 11 – 20
 - 8 Peng W, Wu J, Fan H, *et al.* LncRNA EGOT promotes tumorigenesis via hedgehog pathway in gastric cancer[J]. *Pathol Oncol Res*, 2019, 25(3): 883 – 887
 - 9 Coughlin SS. Epidemiology of breast cancer in women[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1152(3): 9 – 29
 - 10 Wörmann B. Breast cancer: basics, screening, diagnostics and treatment[J]. *Med Monatsschr Pharm*, 2017, 40(2): 55 – 64
 - 11 Ransohoff JD, Wei Y, Khavari PA. The functions and unique features of long intergenic non – coding RNA [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(3): 143 – 157
 - 12 Poller W, Dimmeler S, Heymans S, *et al.* Non – coding RNAs in cardiovascular diseases: diagnostic and therapeutic perspectives[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(29): 2704 – 2716
 - 13 Esteller M, Pandolfi PP. The epitranscriptome of noncoding RNAs in cancer[J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(4): 359 – 368
 - 14 Anastasiadou E, Jacob LS, Slack FJ. Non – coding RNA networks in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(1): 5 – 18
 - 15 Tian D, Wei X, Zhu H, *et al.* LncRNA – SNHG3 is an independent prognostic biomarker of intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2019, 12(7): 2706 – 2712
 - 16 Xu B, Mei J, Ji W, *et al.* LncRNA SNHG3, a potential oncogene in human cancers[J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20(1): 536 – 545
 - 17 Jiang H, Li X, Wang W, *et al.* Long non – coding RNA SNHG3 promotes breast cancer cell proliferation and metastasis by binding to microRNA – 154 – 3p and activating the notch signaling pathway [J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 838 – 850
 - 18 Wang P, Liu GZ, Wang JF, *et al.* SNHG3 silencing suppresses the malignant development of triple – negative breast cancer cells by regulating miRNA – 326/integrin $\alpha 5$ axis and inactivating Vav2/Rac1 signaling pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(10): 5481 – 5492
 - 19 Liu A. Proteostasis in the Hedgehog signaling pathway [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2019, 93(5): 153 – 163
 - 20 Niewiadomski P, Niedziółka SM, Markiewicz Ł, *et al.* Gli proteins: regulation in development and cancer [J]. *Cells*, 2019, 8(2): 147 – 156
 - 21 Garcia N, Ulin M, Al – Hendy A, *et al.* The role of Hedgehog pathway in female cancers [J]. *J Cancer Sci Clin Ther*, 2020, 4(4): 487 – 498
 - 22 Liu XF, Wang K, Du HC. LncRNA SNHG6 regulating Hedgehog signaling pathway and affecting the biological function of gallbladder carcinoma cells through targeting miR – 26b – 5p [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(14): 7598 – 7611
 - 23 Pandolfi S, Montagnani V, Lapucci A, *et al.* HEDGEHOG/GLI – E2F1 axis modulates iASPP expression and function and regulates melanoma cell growth [J]. *Cell Death Differ*, 2015, 22(12): 2006 – 2019
 - 24 Shi J, Li J, Yang S, *et al.* LncRNA SNHG3 is activated by E2F1 and promotes proliferation and migration of non – small – cell lung cancer cells through activating TGF – β pathway and IL – 6/JAK2/STAT3 pathway[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(3): 2891 – 2900
- (收稿日期: 2021 – 03 – 16)
(修回日期: 2021 – 03 – 20)
-
- (接第 119 页)
- 14 Mao X, Zhu R, Zhang F, *et al.* IL – 37 plays a beneficial role in patients with acute coronary syndrome [J]. *Mediat Inflamm*, 2019, 2019:9515346
 - 15 Onishi T, Saha SK, Delgado – Montero A, *et al.* Global longitudinal strain and global circumferential strain by speckle – tracking echocardiography and feature – tracking cardiac magnetic resonance imaging: comparison with left ventricular ejection fraction[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2015, 28(5): 587 – 596
 - 16 Tawfik W, El – Sherif A, Bendary A, *et al.* Impact of global longitudinal strain on left ventricular remodeling and clinical outcome in patients with ST – segment elevation myocardial infarction (STEMI) [J]. *Echocardiography*, 2020, 37(4): 570 – 577
 - 17 Zhang L, Wu W, Ma H, *et al.* Usefulness of layer – specific strain for identifying complex CAD and predicting the severity of coronary lesions in patients with non – ST – segment elevation acute coronary syndrome; compared with Syntax score [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 223: 1045 – 1052
 - 18 Skaarup KG, Iversen A, Jorgensen PG, *et al.* Association between layer – specific global longitudinal strain and adverse outcomes following acute coronary syndrome [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2018, 19(12): 1334 – 1342
 - 19 陈筱雪, 马江伟, 贺倩倩, 等. 分层应变评估急性冠状动脉综合征患者经皮冠状动脉介入术后心肌功能 [J]. *中国医学影像技术*, 2020, 36(1): 21 – 26
- (收稿日期: 2021 – 03 – 30)
(修回日期: 2021 – 04 – 12)