

人附睾蛋白 4 对扩张型心肌病患者短期预后评估的价值

唐毅¹ 唐艺金² 黄培² 杨小燕² 张翼¹ 彭建强¹ 郑昭芬¹ 王银珍²

(1. 湖南省人民医院(湖南师范大学附属第一医院)心血管内科 湖南省心力衰竭临床医学研究中心,湖南 长沙 410005; 2. 湖南师范大学附属第一医院(湖南省人民医院)心血管内科,湖南 长沙 410005)

【摘要】目的 探讨人附睾蛋白 4 (HE4) 对扩张型心肌病 (DCM) 患者短期预后评估的价值。**方法** 收集 2019 年 2 月—2020 年 12 月就诊于湖南省人民医院心血管内科的 DCM 患者的基线临床资料,并使用化学发光法检测其血清 HE4 水平。在患者出院后进行定期随访并记录其终点事件,终点事件包括因心力衰竭再住院和心血管死亡。采用 Kaplan-Meier 曲线、单因素和多因素 Cox 比例风险回归模型进行生存分析。**结果** 纳入研究的 100 例 DCM 患者的中位随访时间为 6.65 个月(2.28~12.88 个月),其中有 44 例发生终点事件。Cox 多因素回归分析结果表明 HE4 [$\chi^2 = 6.854$, $HR = 1.002$ (95% CI 1.001~1.004), $P = 0.009$] 和年龄 [$\chi^2 = 8.938$, $HR = 1.039$ (95% CI 1.013~1.066), $P = 0.003$] 是 DCM 患者发生终点事件的独立预测指标,且 HE4 水平 >66.8 pmol/L 的 DCM 患者发生终点事件的风险明显高于 HE4 水平 ≤ 66.8 pmol/L 的 DCM 患者 (Log-rank test; $\chi^2 = 6.560$, $P = 0.010$),校正了年龄、性别、估算的肾小球滤过率及心房颤动后的 HR 为 2.164 (95% CI 1.034~4.530),差异有统计学意义 ($P = 0.040$)。**结论** HE4 是预测 DCM 患者短期内发生心力衰竭再住院和心血管死亡事件的一个重要指标。

【关键词】 人附睾蛋白 4;扩张型心肌病;预后

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.11.022

The Value of Human Epididymal Protein 4 in Assessment of Short-Term Prognosis of Patients with Dilated Cardiomyopathy

TANG Yi¹, TANG Yijin², HUANG Pei², YANG Xiaoyan², ZHANG Yi¹, PENG Jianqiang¹, ZHENG Zhaofen¹, WANG Yinzen²
(1. Department of Cardiology, Hunan Provincial People's Hospital (The First Affiliated Hospital of Hunan Normal University), Changsha 410005, Hunan, China; 2. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Hunan Normal University (Hunan Provincial People's Hospital), Changsha 410005, Hunan, China)

【Abstract】Objective To investigate the value of human epididymal protein 4 (HE4) in assessment of short-term prognosis for patients with dilated cardiomyopathy (DCM). **Methods** Baseline clinical data of DCM patients admitted in the department of cardiology of Hunan Provincial People's Hospital from February 2019 to December 2020 were collected, and the serum HE4 level was detected by chemiluminescence method. The patients were followed up regularly after discharge to record the endpoint events, and the endpoint events were defined as readmission due to heart failure and cardiovascular death. Kaplan Meier curve, univariate and multivariate Cox proportional hazard regression models were used for analyzing survival. **Results** The 100 DCM patients included in the study had a median follow-up duration of 6.65 months (2.28~12.88 months), and among these patients, 44 (44%) had endpoint events. Cox multivariate regression analysis showed that HE4 [$\chi^2 = 6.854$, $HR = 1.002$ (95% CI 1.001~1.004), $P = 0.009$] and age [$\chi^2 = 8.938$, $HR = 1.039$ (95% CI 1.013~1.066), $P = 0.003$] were independent predictors of endpoint events in DCM patients. DCM patients with HE4 level >66.8 pmol/L had significantly higher risk of endpoint events than DCM patients with HE4 level ≤ 66.8 pmol/L (log rank test; $\chi^2 = 6.560$, $P = 0.010$). After adjusting for age, sex, estimated glomerular filtration rate and atrial fibrillation, the HR was 2.164 (95% CI 1.034~4.530), and the difference was statistically significant ($P = 0.040$). **Conclusion** HE4 is an important indicator for predicting heart failure rehospitalization and cardiovascular death in patients with DCM in the short term.

【Key words】 Human epididymal protein 4; Dilated cardiomyopathy; Prognosis

基金项目: 国家自然科学基金(81800056); 湖南省社会发展领域重点研发项目(2019SK2021); 湖南省科技创新重点工程(2020SK1013); 湖南省临床医疗技术创新引导项目(2020SK50922); 湖南省自然科学基金(2021JJ40294)

通信作者: 王银珍, E-mail: 1186212245@qq.com

扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)是具有结构性和功能性心肌异常的一种心肌疾病,其病理生理机制主要是心肌细胞的变性、坏死及纤维化^[1]。DCM 在一般人群中的患病率约为 1:2 500,出现心力衰竭(心衰)症状的 DCM 患者 5 年病死率接近 50%^[2-3]。因此,对 DCM 患者进行精确的预后风险分层从而早期制定强化治疗方案,对改善 DCM 患者的预后具有重要意义。

人附睾蛋白 4(human epididymal protein 4, HE4)也称为乳清酸性蛋白 4-二硫键核心结构域 2,是一种新发现的心衰生物标志物。研究发现 HE4 基因可编码丝氨酸蛋白酶抑制剂,进而抑制丝氨酸蛋白酶和基质金属蛋白酶对 I 型胶原蛋白的降解,从而促进肾脏纤维化^[4-6]。随后有研究进一步发现 HE4 与心衰患者的心衰严重程度和预后相关,提示 HE4 可能参与心肌纤维化^[7-8],然而其主要研究对象为缺血性心肌病患者。DCM 与缺血性心肌病在病理生理机制、代谢组学和预后等方面都存在差异^[9-13],HE4 能否预测 DCM 患者的预后目前未见报道。本研究的目的是探讨 HE4 对 DCM 患者短期预后的评估价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

前瞻性连续入组 2019 年 2 月—2020 年 12 月就诊于湖南省人民医院心血管内科并确诊为 DCM 的患者 101 例,同时选择该医院健康体检中心与 DCM 患者性别及年龄相匹配的 30 例健康人群作为对照。本研究通过湖南省人民医院伦理委员会审批(2020-74)。入选患者均签订了知情同意书。

纳入标准:DCM 的诊断标准参照 2018 年发布的《中国扩张型心肌病诊断和治疗指南》^[10],需符合:(1)有心衰的临床表现;(2)超声心动图具有心室扩大和心肌收缩功能降低的客观证据:①左心室舒张末期内径(left ventricular end diastolic diameter, LVEDd) > 5.0 cm(女性)或 5.5 cm(男性);②左室射血分数(left ventricular ejection fractions, LVEF) < 45%。

排除标准:(1)缺血性心肌病;(2)其他引起心衰的疾病,如高血压性心脏病、心脏瓣膜病和先天性心脏病等;(3)严重肾功能不全以及估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR) < 15 mL/(min·1.73 m²);(4)哺乳期、准备或已妊娠的女性;(5)恶性肿瘤;(6)年龄 < 18 岁或年龄 > 80 岁。

1.2 一般资料的收集

收集入选患者的性别、年龄、实验室检查结果、心电图和超声心动图检查结果等基线临床资料。

1.3 HE4 标本的收集和检测

所有入选患者在入院第 2 天清晨空腹时采集外周

静脉血约 3 mL,以 1 000 r/min 离心 15 min 后取上层血清放入 -80 ℃ 低温冰箱中保存,后统一使用化学发光微粒子免疫检测法检测血清 HE4 水平并记录(所使用的化学发光法分析仪为美国雅培 i2000SR,试剂盒为雅培德国有限合伙企业的 HE4 测定试剂盒)。以上操作由本院核医学科经验丰富的医师严格按照操作规范完成。

1.4 随访

所有入选患者出院后的 1、3、6、12、18 个月均接受定期电话随访,记录患者在随访期间发生终点事件的情况,终点事件定义为因心衰再住院和心血管死亡,随访截止时间为 2021 年 2 月 20 日。

1.5 统计学分析

正态分布的连续变量采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布的连续变量采用中位数和四分位数表示。两组间比较采用独立样本 *t* 检验或 Mann-Whitney *U* 检验,三组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验。分类变量以 *n*(%) 表示,两组间比较使用卡方(χ^2)检验或 Fisher 精确概率法。使用 Pearson 或 Spearman 相关系数进行双变量的相关性分析。利用受试者操作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC 曲线)用于判断变量预测预后的性能及确定最佳截值点。使用单因素和多因素 Cox 比例风险模型,以及 Kaplan-Meier 曲线进行生存分析。ROC 分析方法采用 MedCalc v19.3.0 统计软件分析,其余分析方法采用 SPSS 23.0 统计软件进行分析,双侧 *P* 值 < 0.05 定义为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DCM 患者与健康人群

DCM 患者的血清 HE4 水平明显高于与其年龄及性别相匹配的健康人群,差异具有统计学意义(*P* < 0.001),见表 1。

表 1 DCM 患者与健康人群的基线特征

变量	DCM 患者(<i>n</i> = 100)	健康人群(<i>n</i> = 30)	<i>P</i> 值
男性/ <i>n</i> (%)	82(82)	24(80)	0.804
年龄/岁	54.91 ± 14.19	54.17 ± 9.12	0.586
HE4/(pmol·L ⁻¹)	77.95 (58.90 ~ 123.33)	32.90 (25.25 ~ 38.00)	<0.001

2.2 血清 HE4 水平在 DCM 患者 NYHA 心功能分级间的比较

NYHA 心功能分级越高,HE4 水平越高[61.40 pmol/L(46.95 ~ 73.07 pmol/L)(NYHA II 级) vs 83.40 pmol/L(59.70 ~ 122.60 pmol/L)(NYHA III 级) vs 126.00 pmol/L(89.30 ~ 188.70 pmol/L)(NYHA IV 级)],三组之间比较差异有统计学意义(*P* < 0.001),

见图 1。

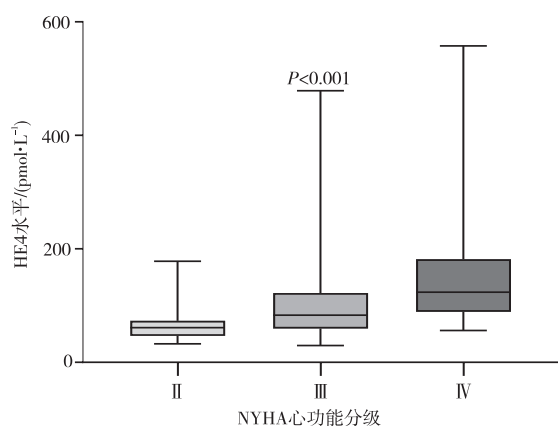


图 1 血清 HE4 水平在不同 NYHA 心功能分级 (II 级 ~ IV 级) 的 DCM 患者中的比较

2.3 研究人口和基线特征

2019 年 2 月—2020 年 12 月共收集湖南省人民医院心内科住院的 101 例 DCM 患者的资料,其中 1 例 (0.9%) 患者失访未纳入研究。纳入研究的 100 例 DCM 患者年龄为 (54.91 ± 14.19) 岁,中位随访时间为 6.65 个月 (2.28 ~ 12.88 个月),男性 82 例 (占 82%)。其中有 44 例发生终点事件,包括 7 例发生心血管死亡和 37 例因心衰再住院,56 例未发生终点事件。

根据是否发生终点事件将 100 例 DCM 患者分为两组,有事件组的 DCM 患者比无事件组的 DCM 患者年龄更高,血红蛋白 (Hb) 浓度更低,HE4 水平更高,N 末端脑钠肽前体 (NT-proBNP) 水平更高,左心房内径更大,差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。

表 2 DCM 患者有事件组和无事件组的基线资料比较

变量	有事件组 ($n = 44$)	无事件组 ($n = 56$)	整体 ($n = 100$)	P 值
男性/[$n(\%)$]	34(77.3)	48(85.7)	82(82.0)	0.275
年龄/岁	61.00 ± 11.61	50.13 ± 14.28	54.91 ± 14.19	<0.001
体质指数/($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)	23.99 ± 3.77	24.74 ± 4.84	24.41 ± 4.39	0.404
心率/($\text{次} \cdot \text{min}^{-1}$)	88.93 ± 21.92	89.13 ± 16.16	89.04 ± 18.81	0.096
NYHA 心功能分级/[$n(\%)$]				
II 级	12(27.3)	22(39.3)	34(34.0)	0.280
III 级	15(34.1)	20(35.7)	35(35.0)	—
IV 级	17(38.6)	14(25.0)	31(31.0)	—
合并基础疾病/[$n(\%)$]				
高血压	19(43.2)	17(30.4)	36(36.0)	0.185
冠心病*	8(18.2)	13(23.2)	21(21.0)	0.540
心房颤动	12(27.3)	12(21.4)	24(24.0)	0.497
糖尿病	12(27.3)	16(28.6)	28(28.0)	0.886
检查				
白细胞 ($\times 10^9$)	7.03 ± 2.47	7.45 ± 2.72	7.26 ± 2.61	0.424
Hb/($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	131.34 ± 19.51	139.95 ± 19.19	136.16 ± 19.71	0.029
血清白蛋白/($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	37.60 ± 4.10	37.97 ± 4.28	37.81 ± 4.19	0.667
血清总胆红素/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	20.05 (12.83 ~ 30.35)	17.95 (12.30 ~ 25.80)	18.24 (12.46 ~ 28.11)	0.621
eGFR/($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)	73.93 ± 24.93	83.18 ± 24.99	79.11 ± 25.26	0.069
糖化血红蛋白/%	6.15 (5.90 ~ 6.90)	5.95 (5.63 ~ 6.30)	6.00 (5.70 ~ 6.80)	0.059
C 反应蛋白/($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	8.36 (3.14 ~ 17.90)	5.19 (3.14 ~ 15.73)	5.30 (3.14 ~ 17.05)	0.571
心肌肌钙蛋白 I/($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	0.020 (0.012 ~ 0.044)	0.015 (0.010 ~ 0.036)	0.017 (0.010 ~ 0.039)	0.140
HE4/($\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	89.85 (69.18 ~ 172.15)	68.30 (56.13 ~ 111.83)	77.95 (58.90 ~ 123.33)	0.008
NT-proBNP/($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	5 500.00 (1 932.75 ~ 9 919.00)	3 145.00 (1 146.75 ~ 6 341.25)	3 885.00 (1 390.25 ~ 8 698.00)	0.030
左心房内径/mm	48.93 ± 6.74	44.91 ± 8.49	46.68 ± 7.99	0.012
LVEDd/mm	68.93 ± 9.89	67.64 ± 9.18	68.21 ± 9.47	0.502
LVEF/%	25.00 ± 7.35	26.41 ± 7.25	25.79 ± 7.29	0.339
治疗/[$n(\%)$]				
呋塞米/托伐普坦	35(79.5)	43(76.8)	78(78.0)	0.741
螺内酯	39(88.6)	48(85.7)	87(87.0)	0.666
ACEI/ARB/ARNI	40(90.9)	54(96.4)	94(94.0)	0.415
β 受体阻滞剂	40(90.9)	52(92.9)	92(92.0)	0.728
CRT/ICD	4(9.1)	4(7.1)	8(8.0)	0.728

注:ACEI:血管紧张素转化酶抑制剂;ARB:血管紧张素 II 受体阻滞剂;ARNI:血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂;CRT:心脏再同步化治疗;ICD:植入型心律转复除颤器。*表示排除缺血性心脏病。

2.4 血清 HE4 水平与变量的相关性分析

血清 HE4 水平与年龄和 NT-proBNP 水平呈正相关 ($r=0.276$, $P=0.005$; $r=0.434$, $P<0.001$), 与 eGFR 呈明显的负相关 ($r=-0.554$, $P<0.001$), 见表 3。

表 3 血清 HE4 水平与变量的相关性分析

变量	r	P 值
年龄	0.276	0.005
eGFR	-0.554	<0.001
NT-proBNP	0.434	<0.001

2.5 单因素和多因素 Cox 回归分析

单因素 Cox 回归分析结果表明, 年龄、HE4、NT-proBNP 值换算的对数 [$\ln(\text{NT-proBNP})$] 和 Hb 是 DCM 患者短期内发生终点事件的预测因子, 见表 4。

表 4 单因素 Cox 回归分析结果

变量	b 值	χ^2	HR (95% CI)	P 值
年龄	0.046	13.153	1.047 (1.021 ~ 1.073)	<0.001
HE4	0.003	15.221	1.003 (1.002 ~ 1.005)	<0.001
$\ln(\text{NT-proBNP})$	0.307	5.701	1.360 (1.057 ~ 1.750)	0.017
Hb	-0.018	4.877	0.982 (0.967 ~ 0.998)	0.027
eGFR	-0.012	3.561	0.988 (0.975 ~ 1.000)	0.059
左心房内径	0.034	3.724	1.035 (0.999 ~ 1.071)	0.054
LVEF	-0.014	0.498	0.986 (0.947 ~ 1.026)	0.480

表 5 发生终点事件的 ROC 曲线分析

变量	AUC (95% CI)	敏感性/%	特异性/%	最佳截值点	P 值
年龄	0.709 (0.610 ~ 0.796)	84.09	50.00	51.0	<0.001
HE4	0.654 (0.553 ~ 0.747)	79.55	50.00	66.8	0.005
NT-proBNP	0.627 (0.524 ~ 0.721)	56.82	69.64	4 920.0	0.024
Hb	0.622 (0.519 ~ 0.717)	38.64	85.71	124.0	0.032
临床模型	0.795 (0.702 ~ 0.869)	79.55	71.43	—	<0.001
临床模型 + NT-proBNP	0.803 (0.712 ~ 0.876)	84.09	64.64	—	<0.001
临床模型 + HE4	0.815 (0.725 ~ 0.886)	79.55	76.79	—	<0.001

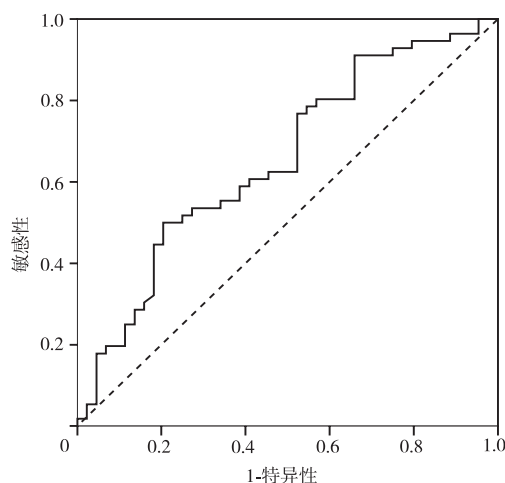


图 2 HE4 的 ROC 曲线

2.7 HE4 和年龄的 Kaplan-Meier 曲线分析

血清 HE4 水平 >66.8 pmol/L 的 DCM 患者发生终

笔者选取了单因素 Cox 分析中 $P<0.1$ 的变量和临床上与 DCM 患者预后相关的变量, 包括年龄、性别、HE4、NT-proBNP、Hb、eGFR、左心房内径和 LVEF 进入多因素 Cox 分析中。使用向前逐步回归法分析, 结果表明血清 HE4 水平 [$\chi^2=6.854$, $HR=1.002$ (95% CI 1.001 ~ 1.004), $P=0.009$] 和年龄 [$\chi^2=8.938$, $HR=1.039$ (95% CI 1.013 ~ 1.066), $P=0.003$] 是预测 DCM 患者短期内发生终点事件的独立预测因子, 且使用向后逐步回归法分析的结果同向前逐步回归法分析的结果一致。

2.6 ROC 曲线分析

单独血清 HE4 水平的 ROC 曲线下面积 (the area under the ROC curve, AUC) 为 0.654, 95% CI 为 0.553 ~ 0.747, 敏感性和特异性分别为 79.55% 和 50.00%, 最佳截值点为 66.8 pmol/L。笔者构建了包括年龄、性别、高血压、冠心病 (排除缺血性心肌病)、心房颤动、糖尿病、NYHA 心功能分级、LVEF 以及 eGFR 这 9 个变量的临床模型, 其 AUC 为 0.795 (95% CI 0.702 ~ 0.869)。当临床模型联合 HE4 时 AUC 为 0.815 (95% CI 0.725 ~ 0.886), 敏感性和特异性分别为 79.55% 和 76.79%, 见表 5 和图 2。

点事件的风险明显高于血清 HE4 水平 ≤ 66.8 pmol/L 的 DCM 患者, 两组间比较 Log Rank: $\chi^2=6.560$, 差异具有统计学意义 ($P=0.010$); $HR=2.521$ (95% CI 1.211 ~ 5.254), 差异具有统计学意义 ($P=0.013$); 在校正了年龄、性别、eGFR 及心房颤动后的 HR 为 2.164 (95% CI 1.034 ~ 4.530), 差异具有统计学意义 ($P=0.040$), 见图 3。

3 讨论

本研究在国内首次探讨了 HE4 对 DCM 患者短期预后的评估价值。研究发现, DCM 患者的 HE4 水平明显高于健康人群, 且随着 DCM 患者 NYHA 心功能的恶化, HE4 水平明显升高。研究进一步发现 HE4 是 DCM 患者短期预后的独立预测因子, HE4 水平 >66.8 pmol/L 的 DCM 患者发生心衰再住院和心血管死亡事件的风险是血清 HE4 水平 ≤ 66.8 pmol/mL 患者

的 2.164 倍。

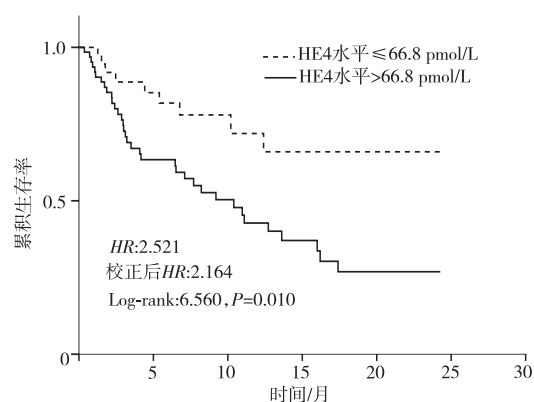


图3 Kaplan-Meier 生存曲线

HE4 是一种 N-糖基化蛋白,在全身多个组织中都有表达,包括肾、呼吸道和卵巢等组织。目前在临床中 HE4 主要作为卵巢癌和子宫内膜癌诊断和预后的生物标志物^[14-15]。LeBleu 等^[5]研究发现 HE4 可通过抑制丝氨酸蛋白酶和基质金属蛋白酶的活性参与肾脏纤维化。de Boer 等^[7]和 Piek 等^[8]进一步研究发现 HE4 与急性和慢性心衰患者的心衰严重程度和预后相关,提示 HE4 可能参与心肌纤维化。DCM 患者的主要特征为左心室或双心室扩大,伴有 LVEF 下降,其主要病理改变为弥漫性心肌纤维化^[10,16]。本研究发现 HE4 是 DCM 患者预后的独立预测因子,提示 HE4 可能同样参与了 DCM 患者的心肌纤维化,与 de Boer 等^[7]的研究结果一致。Wan 等^[17]以慢性肾脏病患者为对象的研究表明,随着肾功能的恶化,HE4 水平也逐渐升高,而且肾活检结果提示肾脏纤维化的程度越重,HE4 的表达水平越高。同样,本研究发现 HE4 水平与肾小球滤过率呈负相关,与上述研究一致,提示 HE4 可能参与了肾脏纤维化。

本研究不足之处:本研究样本量相对较少,随访时间较短,因此未来需更大规模的临床试验来验证 HE4 对 DCM 患者预后的价值。

综上所述,HE4 是预测 DCM 患者短期内发生心衰再住院和心血管死亡事件的一个重要指标,可为 DCM 患者的预后风险分层提供有意义的参考价值,从而指导治疗,改善预后。

参考文献

- [1] Schultheiss HP, Fairweather D, Caforio ALP, et al. Dilated cardiomyopathy [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5(1): 32-51.
- [2] Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice; a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(23): 1850-1858.
- [3] Hänselmann A, Veltmann C, Bauersachs J, et al. Dilated cardiomyopathies and non-compaction cardiomyopathy [J]. *Herz*, 2020, 45(3): 212-220.
- [4] Bingle CD, Vyakarnam A. Novel innate immune functions of the whey acidic protein family [J]. *Trends Immunol*, 2008, 29(9): 444-453.
- [5] LeBleu VS, Teng Y, O'Connell JT, et al. Identification of human epididymis protein-4 as a fibroblast-derived mediator of fibrosis [J]. *Nat Med*, 2013, 19(2): 227-231.
- [6] Piek A, Du W, Boer R, et al. Novel heart failure biomarkers: why do we fail to exploit their potential? [J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2018, 55(4): 246-263.
- [7] de Boer RA, Cao Q, Postmus D, et al. The WAP four-disulfide core domain protein HE4: a novel biomarker for heart failure [J]. *JACC Heart Fail*, 2013, 1(2): 164-169.
- [8] Piek A, Meijers WC, Schrotten NF, et al. HE4 serum levels are associated with heart failure severity in patients with chronic heart failure [J]. *J Card Fail*, 2017, 23(1): 12-19.
- [9] Späning S, Kellermann K, Dieterlen MT, et al. The ubiquitin proteasome system in ischemic and dilated cardiomyopathy [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(24): 6354.
- [10] 杨杰孚, 廖玉华, 袁璟, 等. 中国扩张型心肌病诊断和治疗指南 [J]. *临床心血管病杂志*, 2018, 34(5): 421-434.
- [11] Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2018, 137(12): e67-e492.
- [12] Cabac-Pogorevici I, Muk B, Rustamova Y, et al. Pathophysiological insights, diagnostic management and the roles of revascularisation and device treatment. Gaps and dilemmas in the era of advanced technology [J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(5): 789-799.
- [13] Briceno N, Schuster A, Lumley M, et al. Ischaemic cardiomyopathy: pathophysiology, assessment and the role of revascularisation [J]. *Heart*, 2016, 102(5): 397-406.
- [14] Espiau Romera A, Cuesta Guardiola T, Benito Vielba M, et al. HE4 tumor marker as a predictive factor for lymphatic metastasis in endometrial cancer [J]. *Int J Gynecol Obstetr*, 2020, 149(3): 265-268.
- [15] Hertlein L, Stieber P, Kirschenhofer A, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) in benign and malignant diseases [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2012, 50(12): 2181-2188.
- [16] Sinagra G, Merlo M, Pinamonti B. Dilated cardiomyopathy: from genetics to clinical management [OL]. *Cham (CH): Springer*, 2019. PMID: 32091676.
- [17] Wan J, Wang Y, Cai G, et al. Elevated serum concentrations of HE4 as a novel biomarker of disease severity and renal fibrosis in kidney disease [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(42): 67748-67759.

收稿日期: 2021-06-25