

血清趋化素和半乳糖凝集素3水平对心房颤动并发左心房纤维化有预测价值

黄博雅 柏松 李津 曹玉萍 张国彦 张会芳

保定市第一中心医院急诊科,河北保定 071000

摘要 目的:探讨血清趋化素(chemerin)、半乳糖凝集素3(gal-3)水平对心房颤动并发左心房纤维化的预测价值。方法:收集138例首次进行导管射频消融手术治疗的心房颤动患者,根据低电压区(LVAS)占左心房总面积范围,将患者分为LVAS<10%组73例和LVAS≥10%组65例。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测并比较2组血清chemerin、gal-3水平,分析其水平变化与心房颤动并发左心房纤维化的关系,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析其对心房颤动并发左心房纤维化的预测价值。结果:持续性心房颤动、吸烟、饮酒、甘油三酯(TG)、左房内径(LAD)、左室射血分数(LVEF)、舒张早期峰值流速(E)/舒张晚期峰值流速(A)、E/二尖瓣环舒张早期运动速度峰值(e)、血清chemerin、Gal-3水平与心房颤动并发左心房纤维化有关(P 均<0.05)。Pearson相关性分析显示,血清chemerin、Gal-3水平与心房颤动患者左心房纤维化呈正相关(P <0.01)。多因素Lgistic回归分析结果显示,合并持续性心房颤动、LAD降低、血清chemerin水平升高、血清Gal-3水平升高是心房颤动患者左心房纤维化的独立危险因素(OR >1, P <0.05)。血清chemerin水平截断值为147.26 ng/mL时,预测心房颤动并发左心房纤维化的ROC曲线下面积(AUC)为0.73,此时灵敏度和特异性分别为76.25%、69.33%;血清Gal-3水平截断值为56.39 pg/mL时,AUC为0.71,此时灵敏度和特异性分别为74.46%、68.29%,二者联合检测的AUC为0.77,此时灵敏度和特异性分别为79.37%、69.28%。结论:心房颤动并发左心房纤维化患者血清chemerin、Gal-3水平与左心房纤维化呈正相关关系,其水平对预测心房颤动并发左心房纤维化具有较好预测价值。

关键词 血清趋化素;半乳糖凝集素-3;心房颤动;左心房纤维化;预测价值

中图分类号 R541.7⁺5 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20240111

Serum chemerin and Gal-3 expression levels are valuable for predicting patients with atrial fibrillation complicated with left atrial fibrosis HUANG Bo-ya, BAI Song, LI Jin, CAO Yu-ping, ZHANG Guo-yan, ZHANG Hui-fang. Department of Emergency, Baoding First Central Hospital, Hebei Baoding 071000, China

Corresponding author: ZHANG Hui-fang, E-mail: hhbbyy61102@126.com

Abstract Objective: To explore the predictive value of serum chemerin and Galectin-3 (Gal-3) expression levels in atrial fibrillation (AF) complicated with left atrial fibrosis. Methods: A total of 138 patients with AF who underwent radiofrequency catheter ablation for the first time in our hospital from February 2020 to June 2021 were enrolled. According to the total area of left atrium occupied by low-voltage areas (LVAS), patients were divided into LVAS < 10% group (73 cases) and LVAS ≥ 10% group (65 cases). Serum chemerin and Gal-3 levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and their relationship with AF complicated with left atrial fibrosis was analyzed. The ROC curve was drawn to analyze their predictive value for AF complicated with left atrial fibrosis. Results: Persistent AF, smoking, drinking, TG, LAD, LVEF, E/A, E/e', serum chemerin, serum Gal-3 were associated with AF complicated with left atrial fibrosis (P <0.05). Pearson correlation analysis showed that serum chemerin and Gal-3 levels were positively correlated with left atrial fibrosis in patients with AF (P <0.01). The results of multivariate Lgistic regression analysis showed that persistent AF, decreased LAD, increased serum chemerin level and serum Gal-3 level were independent risk factors for left atrial fibrosis in patients with AF (OR >1, P <0.05). When the cut-off value of serum chemerin level was 147.26 ng/mL, the area under the ROC curve of predicting AF complicated with left atrial fibrosis was 0.73, and the sensitivity and specificity were 76.25% and 69.33%, respectively. When the cut-off value of serum Gal-3 level was 56.39 pg/mL, the area under the ROC curve for predicting AF complicated with left atrial fibrosis was 0.71, and the sensitivity and specificity were 74.46% and 68.29%, respectively. The area under the ROC curve for predicting AF complicated with left atrial fibrosis was 0.77. The sensitivity and specificity were 79.37% and 69.28%, respectively. Conclusion: Serum chemerin and Gal-3 levels are positively correlated with left atrial fibrosis in patients with AF complicated with left atrial fibrosis, and their levels have a good predictive value for predicting left atrial fibrosis in patients with AF complicated with left atrial fibrosis.

Key words Chemerin; Galectin-3; Atrial fibrillation; Left atrial fibrosis; Predictive value

血清趋化素 (chemerin) 作为一种脂肪因子,具有促炎、促心肌细胞凋亡的作用,在心肌纤维化中起到重要作用,参与心房颤动的发生、发展^[1,2]。半乳糖凝集素 3 (Galectin-3, gal-3) 在细胞粘附、凋亡、炎症反应、肿瘤转移等许多生理、病理过程中发挥重要的作用,与心肌、肾等器官纤维化有关^[3,4]。本文分析心房颤动患者血清 chemerin、gal-3 水平与心房纤维化的关系,为心房纤维化程度评估提供指导依据。

资料与方法

1. 一般资料:选取保定市第一中心医院 2020 年 2 月-2021 年 6 月收治的 138 例首次进行导管射频消融手术治疗的心房颤动患者,其中男性 118 例,女性 20 例;年龄 45~80 岁,平均(61.7±6.2)岁,根据低电压区 (low voltage areas, LVAS) 占左心房总面积范围^[5],将患者分为 LVAS <10% 组 73 例和 LVAS ≥10% 组 65 例。

纳入标准:①心电图确诊为心房颤动,且为症状性房颤,心房颤动诊断标准^[6]:24 h 动态心电图符合心房颤动表现的阵发性(7 d 内自行或干预终止的房颤)和持续性(持续时间 >7 d)房颤,年龄 >18 岁;②首次进行房颤消融;③有效抗凝,经食管超声心动图除外左心房血栓;④近 3 个月内未使用抗心律失常药物。排除标准:①有先天性心脏疾病、心肌病;②合并严重肝肾功能不全、肺部疾病、甲状腺功能障碍、急性全身炎症性疾病或血液系统疾病;③合并不稳定型心绞痛或急性心肌梗死、瓣膜性房颤;④血压控制不佳,有抗凝禁忌证;⑤妊娠或哺乳期妇女。本研究获医院伦理委员会批准(伦理批号:2020-KY-LN-024),患者及家属均知情并签署同意书。

2. 术中左心房基质标测:双侧行肺静脉电隔离术至肺静脉电位消失并行左房顶部线消融,房颤停止后进行电复律测量左心房电压,获取准确电解剖图。局部心电图振幅 <0.5 mV 为低电压区,使用三维电解剖标测系统计算左心房在肺静脉口外的低电压区百分比。

3. 心脏功能检查:使用飞利浦 EPIC 7C 彩色多普勒超声诊断仪,探头 X5-1,频率 1~5 MHz,进行超声心脏检查,获取左房内径(left atrial diameter, LAD)、舒张早期峰值流速(E),舒张晚期峰值流速(A)、二尖瓣舒张早期血流速度峰值(E),二尖瓣环舒张早期运动速度峰值(e)、室间隔厚度(interventricular septum, IVS),并计算左心室射血分数(left ventricular ejection

fraction, LVEF)、E/A 值、E/e 值。

4. 指标检测:采集患者外周血约 3 mL,3 000 转/min,离心 10 min 取上清液置于 -70℃ 冰箱保存待测。采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测血清 chemerin、gal-3 水平,试剂盒分别购自上海西唐生物科技有限公司和美国 Sigma 公司,相关操作严格按照试剂盒说明书进行。使用 Cobas800 全自动生化分析仪检测总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、白细胞计数 (WBC)、红细胞计数 (RBC)、血小板计数 (PLT)、肌酐 (Cr) 水平。

5. 观察指标:①收集并比较 <10% 组和 ≥10% 组患者性别、年龄、身高、体重并计算体质指数,合并高血压、糖尿病、脑血管病等病史情况;②比较 <10% 组和 ≥10% 组患者持续性心房颤动、吸烟、饮酒和血清 TC、TG、LDL-C、HbA1c、hs-CRP、白细胞计数、红细胞计数、血小板计数、肌酐、血清 chemerin、gal-3 水平等,找出心房颤动并发左心房纤维化相关因素;③采用 Pearson 相关性分析血清 chemerin、Gal-3 水平与心房颤动患者左心房纤维化的关系;④对相关单因素进行 Logistic 回归分析,筛选出独立危险因素,并绘制受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线,评估预测价值。

6. 统计学分析:采用 SPSS 19.0 统计学软件。计量资料用 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采取 *t* 检验;计数资料用 *n*(%) 表示,采取 χ^2 检验;相关性采用 Pearson 法分析;危险因素采用 Logistic 回归分析,绘制 ROC 曲线评估预测左心房纤维化的价值。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结果

1. 一般资料:2 组患者性别、年龄、体质指数,合并高血压、糖尿病、脑血管病等资料比较,差异无统计学意义 (*P* 均 > 0.05),见表 1。

2. 相关单因素分析:<10% 组和 ≥10% 组患者持续性心房颤动、吸烟、饮酒、TG、LAD、LVEF、E/A、E/e、血清 chemerin、血清 Gal-3 比较,差异有统计学意义 (*P* 均 < 0.05),见表 2。

3. 血清 chemerin、Gal-3 水平与左心房纤维化的关系:Pearson 相关性分析显示,血清 chemerin、Gal-3 水平均与心房颤动患者左心房纤维化呈正相关 ($r=0.523, 0.417, P$ 均 < 0.01)。

4. 多因素 Logistic 回归分析:多因素 Logistic 回归分析显示,持续性心房颤动、LAD、血清 chemerin、血

清 Gal-3 是心房颤动患者左心房纤维化的独立危险因素(P 均 <0.05),见表3。

表1 2组一般资料比较

项目	LVAS < 10% 组 ($n = 73$)	LVAS \geq 10% 组 ($n = 65$)	t/χ^2 值	P 值
男性[例(%)]	61(83.56)	57(90.48)	0.473	0.491
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	61.47 \pm 6.35	62.58 \pm 6.43	1.019	0.310
体重指数(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	25.78 \pm 2.34	26.24 \pm 2.37	1.146	0.254
合并高血压[例(%)]	36(49.32)	41(63.08)	2.640	0.104
合并糖尿病[例(%)]	13(17.81)	14(21.54)	0.304	0.581
合并脑血管病[例(%)]	12(16.44)	17(26.15)	1.955	0.162

表2 心房颤动并发左心房纤维化的单因素分析

因素	LVAS < 10% 组 ($n = 73$)	LVAS \geq 10% 组 ($n = 65$)	t/χ^2 值	P 值
持续性心房颤动[例(%)]	5(6.85)	33(50.77)	33.240	0.000
吸烟[例(%)]	11(15.07)	27(41.54)	12.074	0.001
饮酒[例(%)]	10(13.70)	21(32.31)	6.836	0.009
TC(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.05 \pm 0.63	3.89 \pm 0.59	1.534	0.127
TG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.43 \pm 0.56	1.25 \pm 0.45	2.065	0.041
LDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.43 \pm 0.59	2.33 \pm 0.47	1.092	0.277
HbA1c(% , $\bar{x} \pm s$)	5.79 \pm 1.24	5.93 \pm 1.38	0.628	0.531
hs-CRP(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	1.25 \pm 0.36	1.15 \pm 0.31	1.738	0.085
WBC($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	5.78 \pm 1.23	5.83 \pm 1.34	0.229	0.820
RBC($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	4.42 \pm 0.53	4.51 \pm 0.62	0.919	0.360
PLT($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	196.15 \pm 46.38	189.43 \pm 42.56	0.883	0.379
Cr(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	72.47 \pm 15.32	73.45 \pm 15.28	0.376	0.708
LAD(mm, $\bar{x} \pm s$)	34.85 \pm 4.53	39.92 \pm 4.67	6.519	0.000
LVEF(% , $\bar{x} \pm s$)	65.32 \pm 6.47	60.58 \pm 7.34	4.032	0.000
E/A($\bar{x} \pm s$)	0.82 \pm 0.24	0.91 \pm 0.27	2.073	0.040
E/e'($\bar{x} \pm s$)	11.52 \pm 2.36	12.36 \pm 2.42	2.062	0.041
e'(cm/s, $\bar{x} \pm s$)	6.47 \pm 1.34	6.18 \pm 1.26	1.440	0.152
IVS(mm, $\bar{x} \pm s$)	10.41 \pm 2.23	10.36 \pm 2.14	0.134	0.894
chemerin(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)	134.72 \pm 15.38	156.49 \pm 17.32	7.843	0.000
Gal-3(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)	53.46 \pm 5.37	62.38 \pm 6.45	8.861	0.000

表3 影响心房颤动并发左心房纤维化的多因素 Logistic 回归分析

因素	赋值	β 值	SE 值	Wald ² 值	P 值	OR 值	95% CI
持续性心房颤动	1 = 是, 0 = 否	1.237	0.269	21.146	0.000	3.445	2.034 ~ 5.837
TG	1 = > 正常, 0 = 正常	0.724	0.438	2.732	0.098	2.063	0.874 ~ 4.867
LAD	1 = < 正常, 0 = 正常	0.549	0.216	6.460	0.011	1.732	1.134 ~ 2.644
LVEF	1 = > 正常, 0 = 正常	0.638	0.347	3.381	0.066	1.893	0.959 ~ 3.736
E/A	1 = > 正常, 0 = 正常	0.462	0.252	3.361	0.067	1.587	0.969 ~ 2.601
E/e'	1 = > 正常, 0 = 正常	0.537	0.325	2.730	0.098	1.711	0.905 ~ 3.235
血清 chemerin	1 = \geq 147.26 ng/mL, 0 = < 147.26 ng/mL	0.841	0.223	14.233	0.000	2.319	1.497 ~ 3.590
血清 Gal-3	1 = \geq 56.39 pg/mL, 0 = < 56.39 pg/mL	0.732	0.214	11.700	0.001	2.079	1.367 ~ 3.163

5. 评估预测价值:血清 chemerin 水平截断值为 147.26 ng/mL 时,预测心房颤动并发左心房纤维化的 ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.73 (95% CI: 1.146 ~ 2.358), 此时灵敏度和特异性分别为 76.25%、69.33%; 血清 Gal-3 水平截断值为 56.39 pg/mL 时,ROC 曲线的 AUC 为 0.71 (95% CI: 1.237 ~ 3.246), 此时灵敏度和特异性分别为 74.46%、68.29%, 二者联合检测 ROC 曲线 AUC 为 0.77 (95% CI: 1.326 ~ 3.427), 此时灵敏度和特异性分别为 79.37%、69.28%, 见图 1。

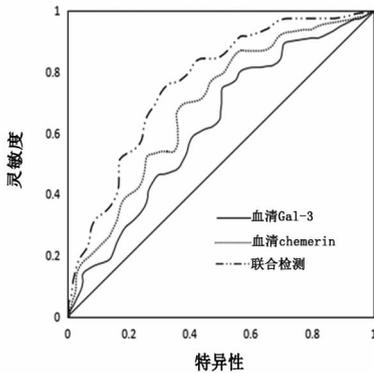


图1 血清 chemerin、Gal-3 水平预测心房颤动并发左心房纤维化的 ROC 曲线

讨论

心房纤维化可促进心房颤动的发生和维持,心肌纤维化程度与患者病情及预后密切相关。有研究指出,心房纤维化与房颤的发生及射频消融术后复发密切相关,术前准确评估心房纤维化程度,有助于了解患者病情严重程度,进而为预后评估提供指导^[7,8]。本研究发现,心房颤动合并左心房纤维化患者血清 chemerin、Gal-3 显著升高,其水平与心房纤维化程度密切相关,可作为心房纤维化程度评估的重要参考指标。本次研究显示,血清 chemerin、Gal-3 水平与左心房纤维化呈正相关,提示血清 chemerin、Gal-3 可能影响心房结构重构和纤维化,进而参与房颤的发生发展 ($P < 0.01$)。这主要是因为血清 chemerin 可通过诱导脂肪细胞向成肌纤维细胞转化,进而参与左心房纤维化及房颤的发生、发展。Gal-3 具有促进纤维细胞增生,诱导心肌纤维化的作用,其水平可反映心室纤维化程度,进而帮助病情评估^[9,10]。多因素分析显示,血清 chemerin、Gal-3 水平升高是心房颤动并发左心房纤维化的独立危险因素 ($P < 0.05$)。究其原因,炎症反应在心房纤维化病理过程中起到重要作用,炎症反应刺激下活化

的巨噬细胞可释放 Gal-3 等多种促炎细胞因子,并与分泌基质的肌成纤维细胞相互作用,导致组织结构破坏及纤维化形成^[11,12]。心肌损伤时, Gal-3 分泌到胞外,激活相关蛋白,引起细胞骨架蛋白和 I 型胶原沉积,导致心肌纤维化。Gal-3 可通过下调表达延缓心室重构,其水平可反映心室重构程度。Chemerin 可通过激活 PI3K/Akt 和 AMPK 相关信号通路,引起血管平滑肌细胞增殖,导致血管收缩,并诱导巨噬细胞和纤维蛋白粘附,进而诱导心肌纤维化^[13,14]。因此,血清 chemerin、Gal-3 可反映心房纤维化程度,进而为心房颤动患者左心房纤维化评估提供指导。本文中 ROC 曲线结果显示,血清 chemerin、Gal-3 对评估心房颤动并发左心房纤维化具有较好预测价值,二者联合检测预测价值更高。这可能是因为 Gal-3 可通过介导心肌细胞向肌成纤维细胞转化,导致心肌纤维化,影响心室重构,并可通过激发巨噬细胞等炎症增殖、活化,加剧心肌纤维化。Chemerin 可通过诱导脂肪细胞向成肌纤维细胞分化,进而诱导心肌纤维化,导致心房结构性重构,促进房颤的发生^[15]。二者在心肌细胞转化和炎症反应进行完善,更全面反应心房重构和心肌损伤情况,进而为左心房纤维化提供可靠指导。

参考文献

- 1 刘韦卓,吴帮卫,李剑. 半乳糖凝集素-3 在心房颤动中的致纤维化作用研究进展[J]. 中华心律失常学杂志,2019,23(2):175-178.
- 2 Boyle PM, DelAlamo JC, Akoum N. Fibrosis, atrial fibrillation and stroke: clinical updates and emerging mechanistic models[J]. Heart, 2021,107(2):99-105.
- 3 Harada M, Nattel S. Implications of inflammation and fibrosis in atrial fibrillation pathophysiology [J]. Card Electrophysiol Clin, 2021, 13(1):25-35.
- 4 徐品丽,李文宝,冯大勇,等. 不同梗死面积,神经功能缺损程度,预后的急性脑梗死患者血清 Chemerin 和 Omentin-1 水平对比观察[J]. 山东医药,2019,59(9):15-18.
- 5 门琳桐,林立,吕家高. 心脏电复律治疗心包钙化合并心房颤动 1 例[J]. 内科急危重症杂志,2022,28(1):82-85.
- 6 Dagher L, Shi H, Zhao Y, et al. Atrial fibrosis progression in patients with no history of atrial fibrillation [J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2021,32(8):2140-2147.
- 7 Ma J, Chen Q, Ma S. Left atrial fibrosis in atrial fibrillation: Mechanisms, clinical evaluation and management [J]. J Cell Mol Med, 2021,25(6):2764-2775.
- 8 Krishnan A, Chilton E, Raman J, et al. Are interactions between epicardial adipose tissue cardiac fibroblasts and cardiac myocytes instrumental in atrial fibrosis and atrial fibrillation? [J]. Cells, 2021, 10(9):2501.

道了血栓形成^[8,9]。Saleh等^[10]对299名接受艾曲泊帕治疗的患者进行了安全性和有效性评估,在研究期间5%的患者(299例患者中的16名)出现了血栓事件,包括20种确诊的血栓事件和1种疑似的血栓栓塞事件(其中4名患者各发生了2种血栓事件),分别包括深静脉血栓(9例)、中枢神经系统缺血性事件(5例)、心肌梗死(4例)和肺栓塞(3例)。大多数血栓事件发生在艾曲泊帕治疗第1年,第4年后未有发生。Olney等^[11]荟萃了5个关于艾曲波帕的临床试验数据,共入组446例老年ITP患者,发现血栓栓塞事件较非老年ITP发生率明显增多。本例患者在未使用艾曲波帕治疗前PLT波动于 $18 \sim 112 \times 10^9/L$,行艾曲泊帕治疗后PLT迅速提升至高水平,故考虑形成血栓原因可能与使用艾曲波帕后PLT上升过快相关。

本例ITP患者血栓风险的增加可能是多因素的,如年龄 >60 岁、2个以上的血栓形成危险因素(糖尿病、高脂血症、高血压、吸烟、房颤、冠心病)、使用类固醇治疗是血栓形成事件的独立预测因素^[7]。目前认为新生血小板大量释放血小板微粒等因素是发生机制之一,同时合并心血管危险因素的患者多同时伴有血管内皮的损伤,其可成为激发血栓形成的诱因。本例患者同时患前列腺癌,行药物去势治疗,徐坤等^[12]报道前列腺癌患者去势后血小板聚集率显著升高,且阿司匹林抵抗和氯吡格雷抵抗的发生率显著升高,提示血小板被激活。而血小板激活在血栓形成过程中起着至关重要的作用,合适的雄激素水平对血小板有抑制作用,当雄激素降低时,对血小板的抑制作用减弱,导致血小板聚集活性增强,易于形成血栓^[13]。

ITP既是出血性疾病又是血栓性疾病,临床医生面对ITP患者时应评估患者的出血与血栓风险。PLT达到安全水平,并在平稳状态下详细评估出血风险后可适当予改善微循环,预防血栓形成治疗^[14]。服用艾曲泊帕治疗具有多种血栓形成危险因素的患者中,应密切监测PLT,酌情调整药物剂量,避免血小板提升过高,防治血栓事件的发生。

参考文献

1 Cheng G, Saleh MN, Marcher C, et al. Eltrombopag for management of

chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month randomised phase 3 study[J]. *Lancet*, 2011, 377(9763):393-402.

- 中华医学会血液分会血栓与止血学组. 成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国指南(2020年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41(8):617-623.
- Bennett D, Forssen U, Enger C, et al. Risk of thromboembolic events among patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. *Haematologica*, 2008, 93:125.
- Norgaard M, Severinsen MT, Lund Maegbaek M, et al. Risk of arterial thrombosis in patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a danish population-based cohort study[J]. *Br J Haematol*, 2012, 159:109-111.
- 张琳, 王琳, 石艳, 等. 原发免疫性血小板减少症合并血栓形成的危险因素分析[J]. *临床血液学杂志*, 2017, 30(9):693-700.
- 李瑞花, 段永涛, 马超, 等. 原发免疫性血小板减少症合并血栓形成的危险因素研究[J]. *血栓与止血学*, 2019, 25(2):229-233.
- Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, et al. Incidence and mortality of venous thrombosis: A population-based study[J]. *J Thromb Haemost*, 2007, 5:692-699.
- Psaila B, Bussel JB, Linden MD, et al. In vivo effects of eltrombopag on platelet function in immune thrombocytopenia: No evidence of platelet activation[J]. *Blood*, 2012, 119:4066-4072.
- Haselboeck J, Kaider A, Pabinger I, et al. Function of eltrombopag-induced platelets compared to platelets from control patients with immune thrombocytopenia[J]. *Thromb Haemost*, 2013, 109:676-683.
- Saleh MN, Bussel JB, Cheng G, et al. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term open-label EXTEND study[J]. *Blood*, 2013, 121:537-545.
- Olney HJ, Pabinger I, Mayer B, et al. Efficacy and safety of eltrombopag in elderly patients with chronic immune thrombocytopenia: analysis of five clinical trials[J]. *Blood*, 2011, 118(21):3294.
- 徐坤, 司全全. 老年前列腺癌去势患者性激素水平变化及血栓危险因素分析[J]. *中华保健医学杂志*, 2013, 15(4):323-325.
- 郑大璞, 雷立权. 脱氢表雄酮抗动脉粥样硬化研究进展[J]. *国外医学:生理病理科学与临床分册*, 2001, 21(4):302-304.
- 李卫敏, 李丽, 杨俊超, 等. 以血栓形成为主要表现的免疫性血小板减少症2例报道及文献复习[J]. *内科急危重症杂志*, 2021, 27(2):161-163.

(2021-05-26 收稿 2023-12-18 修回)

(上接第46页)

- Kheirkhahan M, Baher A, Goldooz M, et al. Left atrial fibrosis progression detected by LGE-MRI after ablation of atrial fibrillation[J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2020, 43(4):402-411.
- 杨华, 孟利民, 信松力, 等. 心房颤动患者血清趋化素水平与心房纤维化程度的相关性[J]. *临床荟萃*, 2020, 35(3):206-210.
- Hu J, Zhang JJ, Li L, et al. PL 1 inhibition attenuates atrial fibrosis and atrial fibrillation vulnerability induced by angiotensin-II by reducing TGF- β 1/Smads pathway activation[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(14):6746-6759.
- Gizatulina TP, Martyanova LU, Pavlov AV, et al. Predictors of left atrial severe fibrosis in patients with nonvalvular atrial fibrillation[J].

Kardiologia, 2020, 60(2):47-53.

- 王冰, 黄陵生, 李良海, 等. 心房颤动患者血清网膜素-1与心房纤维化血清生化标记物的相关性研究[J]. *内科急危重症杂志*, 2017, 23(3):224-225, 246.
- Hopman LHGA, Mulder MJ, et al. Impaired left atrial reservoir and conduit strain in patients with atrial fibrillation and extensive left atrial fibrosis[J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2021, 23(1):131.
- Mocker A, Hilgers KF, Cordasic N, et al. Renal chemerin expression is induced in models of hypertensive nephropathy and glomerulonephritis and correlates with markers of inflammation and fibrosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(24):6240.

(2022-03-21 收稿 2023-11-29 修回)