

急性脑梗死患者血清微小 RNA-124 和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-9 水平与预后相关

周林甫¹ 史婷¹ 贾秀丽¹ 田荣¹ 安一菲¹ 万群²

¹ 联勤保障部队第九八七医院神经内科, 陕西宝鸡 721004

² 空军军医大学西京医院空勤科, 陕西西安 710032

摘要 目的: 探讨急性脑梗死 (ACI) 患者血清微小 RNA-124 (miR-124) 与半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-9 (Caspase-9) 的关系, 及二者对患者预后的预测价值。方法: 收集 216 例 ACI 患者为研究对象, 选择同期健康体检者 86 例为对照组, 采用实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 法检测患者血清 miR-124 水平, 酶联免疫吸附 (ELISA) 法检测血清 Caspase-9 及炎症因子超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、肿瘤坏死因子 (TNF)- α 、白介素 (IL)-6、正五聚蛋白 (PTX)-3 水平。ACI 患者根据 6 个月随访结果分为预后良好组 152 例和预后不良组 64 例; 分析预后不良组患者血清 miR-124、Caspase-9 表达水平与炎症因子相关性; 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 miR-124、Caspase-9 表达水平对患者预后的预测价值; 采用 Logistic 回归方程分析影响预后的因素。结果: 预后不良组患者 miR-124、Caspase-9、hs-CRP、TNF- α 、IL-6、PTX-3 高于预后良好组 and 对照组, 低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平及冠心病、糖尿病、大血管闭塞患者比例高于预后良好组 (P 均 < 0.05)。预后不良组患者血清 miR-124 与 Caspase-9 水平呈正相关 ($r = 0.582, P < 0.05$), 且二者与 hs-CRP、TNF- α 、IL-6、PTX-3 水平呈正相关 (P 均 < 0.05)。血清 miR-124、Caspase-9 水平预测 ACI 患者预后的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.906、0.836, 特异性分别为 77.6%、88.8%, 灵敏度分别为 89.1%、71.9%; 二者联合预测的 AUC 为 0.920, 特异性为 90.8%, 灵敏度为 81.3%。miR-124、Caspase-9、LDL-C、冠心病、糖尿病、大血管闭塞是 ACI 患者发生不良预后的危险因素 (P 均 < 0.05)。结论: 联合检测血清 miR-124、Caspase-9 水平可能有助于早期预测 ACI 患者预后。

关键词 急性脑梗死; 微小 RNA-124; 半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-9; 预后

中图分类号 R743.33 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20240115

Correlation between serum microRNA-124 and Caspase-9 and prognosis in patients with acute cerebral infarction

ZHOU Lin-fu¹, SHI Ting¹, JIA Xiu-li¹, TIAN Rong¹, An Yi-fei¹, WAN Qun². ¹ Department of Neurology, the 987th Hospital of PLA Joint Logistic Support Force, Shaanxi Baoji 721004, China; ² Department of Aviation Medicine, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Shaanxi Xi'an 710032, China

Corresponding author: WAN Qun, Email: wq85309@163.com

Abstract Objective: To explore the relationship between serum microRNA-124 (miR-124) and cysteinyl aspartate specific protease-9 (caspase-9) in patients with acute cerebral infarction (ACI), and their predictive value for prognosis. Methods: A total of 216 patients with ACI were collected. Meanwhile, 86 healthy examinees were selected as the reference group. The level of serum miR-124 was detected by real-time fluorescence quantitative PCR (qRT-PCR), and the levels of Caspase-9, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin (IL)-6 and Pentraxin (PTX)-3 were detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). According to the 6-month follow-up results, ACI patients were divided into a good prognosis group of 152 cases and a poor prognosis group of 64 cases. The correlation between serum miR-124, Caspase-9 and inflammatory factors in poor prognosis group was analyzed. Receiver Operator characteristic (ROC) curve was applied to analyze the predictive value of serum miR-124 and Caspase-9 in the prognosis. Logistic regression was performed on prognostic factors. Results: The levels of miR-124, Caspase-9, hs-CRP, TNF- α , IL-6, PTX-3 in poor prognosis group were higher than those in good prognosis group and control group, the levels of low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and proportion of patients with coronary heart disease, diabetes, and large vessel occlusion in poor prognosis group were higher than those in good prognosis group ($P < 0.05$). The levels of serum miR-124 and Caspase-9 in patients with poor prognosis were positively correlated ($r = 0.582; P < 0.05$), and they were positively correlated with hs-CRP, TNF- α , IL-6 and PTX-3 ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of serum miR-124 and Caspase-9 in predicting the prognosis of patients with ACI was 0.906 and 0.836, the specificity was 77.6% and 88.8%, and the sensitivity was

89.1% 和 71.9%, respectively. The AUC of the two factors combination was 0.920, the specificity and the sensitivity was 90.8%, 81.3%, respectively. MiR-124, Caspase-9, LDL-C, coronary heart disease, diabetes, and large vessel occlusion were the risk factors of poor prognosis in patients with ACI ($P < 0.05$). Conclusion: Serum miR-124 combined with Caspase-9 could contribute to early predicting the prognosis of patients with ACI.

Key words Acute cerebral infarction; MicroRNA-124; CysteinyI-asparate protease-9; Prognosis

急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)又称急性缺血性脑卒中,主要由局部脑组织区域血液供应突然中断引起的脑功能缺损,具有较高发病率和致残率^[1~3]。准确评估脑梗死患者预后具有重要意义。微小 RNA(microRNA, miR)-124 广泛参与脑部神经发育,是脑组织中一种特异性较高的微小 RNA^[4]。半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(CysteinyI-asparate protease, Caspase)广泛参与神经元凋亡过程,而 Caspase-9 作为凋亡启动因子可参与缺血性卒中过程中的神经元凋亡^[5]。Zhang 等^[6]发现,miR-124、Caspase-9 在乳腺癌细胞凋亡过程中共同发挥重要作用。本研究探讨 ACI 患者血清 miR-124、Caspase-9 表达水平对患者预后的影响。

资料与方法

1. 一般资料:收集 2017 年 9 月-2019 年 9 月在联勤保障部队第九八七医院神经内科住院治疗的 216 例 ACI 患者为研究对象,入院时美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分^[7]均为 1~15 分的轻、中度卒中患者,入院后检测血清 miR-124、Caspase-9 及相关炎症指标,随访 6 个月,将其分为预后良好组 152 例和预后不良组 64 例,其中预后良好组男 74 例,女 78 例,年龄 46~83 岁,平均(60.7±10.8)岁;预后不良组男 36 例,女 28 例,年龄 47~82 岁,平均(59.9±11.3)岁;选择同期健康体检者 86 例作为对照组,男 48 例,女 38 例,年龄 45~84 岁,平均(60.2±11.1)岁。3 组性别、年龄比较,差异无统计学意义(P 均>0.05)。

纳入标准:①ACI 患者诊断符合急性缺血性脑卒中的诊断标准^[8],并经 MRI 或 CT 证实;②发病时间<3 d。排除标准:①近 1 个月内发生过不稳定型心绞痛、脑出血、急性心肌梗死者及大面积脑梗死患者;②伴有精神障碍疾病者;③伴有严重脏器功能障碍者;④伴有全身感染性疾病及自身免疫疾病者等。本研究经医院伦理委员会审核批准,患者及家属均知情并签署同意书。

2. 主要试剂与仪器:RNA 提取试剂盒(货号 R1200-100)、白细胞介素(IL)-6 酶联免疫吸附

(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒(货号 SEKH-0013)购自北京索莱宝科技有限公司;反转录试剂盒(货号 RP1105)购自上海振誉生物科技有限公司;miScript SYBR® Green Mix(货号 218073)购自德国 QIAGEN 公司;超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)ELISA 试剂盒(货号 CD-104583-ELA)购自武汉纯度生物科技有限公司;肿瘤坏死因子(TNF)-α ELISA 试剂盒(货号 HH-12-1)购自上海传秋生物科技有限公司;正五聚蛋白(PTX)-3 ELISA 试剂盒(货号 SEK411Mu-1)、Caspase-9 ELISA 试剂盒(货号 JC-A5040)购自上海恒斐生物科技有限公司。实时荧光定量聚合酶链反应(real-time fluorescence quantitative PCR, qRT-PCR)仪器(CFX384)购自美国 Bio-Rad 公司;全自动生化分析仪(TMS-1024)购自北京迈润医疗器械有限公司。

3. 样品采集及保存:采集患者入院第二天晨起空腹肘静脉血,3 000 转/min 离心 15 min 后收集血清,置于-80℃保存待测。

4. 资料收集:收集整理患者一般资料,包括性别、年龄、体质指数(body mass index, BMI)、吸烟史、饮酒史、高血压、冠心病、糖尿病、梗死部位、大血管闭塞情况,采用全自动生化分析仪检测甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平。

5. 血清 miR-124 水平测定:采用 RNA 提取试剂盒提取血清总 RNA,反转录试剂盒将 RNA 反转录得 cDNA,具体操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。qRT-PCR 仪对 miR-124 及其内参 U6 进行扩增,引物序列见表 1,引物由上海生工生物工程股份有限公司设计并合成。反应体系共 20 μL:cDNA 模板(50 ng/μL)2 μL, miScript SYBR® Green Mix 10 μL,上下游引物(10 μmol/L)各 0.8 μL, ddH₂O 6.4 μL。反应条件:95℃预变性 5 min;95℃ 30 s, 58℃ 30 s, 72℃ 30 s, 40 个循环。每份样品均设 3 个重复孔,采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算血清 miR-124 相对表达量。

6. 炎症因子水平测定:采用 ELISA 法检测血清 Caspase-9、hs-CRP、TNF-α、IL-6、PTX-3 水平,操作步骤严格按照仪器及试剂盒说明书进行。

7. 预后评估:所有患者采用改良 Rankin 量表^[9](modified Rankin scale, mRS)评分。死亡:6分;生活完全依赖他人作为重度残疾:5分;生活需要他人帮助为中重度残疾:4分;能独立行走为中度残疾:3分;轻度残疾:2分;有症状,但无明显功能障碍:1分;完全无症状:0分。其中3~6分为预后不良,0~2分为预后良好。

8. 统计学分析:采用 SPSS 23.0 统计学软件。计量资料符合正态分布,以($\bar{x} \pm s$)表示,2 组间比较行 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较行 χ^2 检验;采用 Pearson 法分析脑梗死预后不良患者血清 miR-124、Caspase-9 水平与炎症因子相关性;采用受试者工作特征(receiver operator characteristic curve, ROC)曲线分析血清 miR-124、Caspase-9 水平对 ACI 患者预后的预测价值;多因素 Logistic 回归分析影响 ACI 患者预后的因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学

意义。

结 果

1. 一般资料:预后不良组与预后良好组性别、年龄、BMI 值、吸烟史、饮酒史、高血压、TC、HDL-C 及梗死部位比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。预后不良组 LDL-C 水平升高、冠心病、糖尿病、大血管闭塞患者比例高于预后良好组(P 均 < 0.05),见表 2。

2. 血清 miR-124、Caspase-9 及炎症因子水平:预后不良组 miR-124、Caspase-9、hs-CRP、TNF- α 、IL-6、PTX-3 水平高于预后良好组和对照组(P 均 < 0.05),见表 3。

3. 预后不良患者血清 miR-124、Caspase-9 水平与炎症因子相关性:Pearson 法分析显示,ACI 预后不良患者血清 miR-124 与 Caspase-9 水平呈正相关

表 1 qRT-PCR 引物序列

基因	正向引物 5'3'	反向引物 5'3'
miR-124	CTACAATGCAGCCCAGCGTCTT	TGCTGAATTCTTCGCCGCTCTT
U6	ATGTGATCATATGAAGGGCG	GAAGCATCCTCCACTACAGC

表 2 预后不良组与预后良好组一般资料比较

项目	预后良好组($n=152$)	预后不良组($n=64$)	t/χ^2 值	P 值
BMI 值($\text{kg}/\text{m}^2, \bar{x} \pm s$)	22.36 $\pm$ 2.13	22.97 $\pm$ 2.23	1.895	0.059
有吸烟史[例(%)]	67(44.08)	30(46.88)	0.142	0.706
有饮酒史[例(%)]	54(35.53)	26(40.63)	0.502	0.479
高血压[例(%)]	68(44.74)	36(56.25)	2.391	0.122
大血管闭塞[例(%)]	26(17.11)	22(34.38)	7.771	0.005
冠心病[例(%)]	32(21.05)	23(35.94)	5.257	0.022
糖尿病[例(%)]	39(25.66)	28(43.75)	6.890	0.009
TC($\text{mmol}/\text{L}, \bar{x} \pm s$)	4.91 $\pm$ 1.31	5.02 $\pm$ 1.39	0.553	0.581
TG($\text{mmol}/\text{L}, \bar{x} \pm s$)	1.56 $\pm$ 0.99	1.62 $\pm$ 0.76	0.434	0.665
HDL-C($\text{mmol}/\text{L}, \bar{x} \pm s$)	1.52 $\pm$ 0.48	1.38 $\pm$ 0.54	1.885	0.061
LDL-C($\text{mmol}/\text{L}, \bar{x} \pm s$)	2.65 $\pm$ 0.72	2.91 $\pm$ 0.69	2.453	0.015
后循环梗死[例(%)]	58(36.16)	24(37.50)	0.008	0.928
前循环梗死[例(%)]	94(61.84)	40(62.50)	—	—

表 3 预后不良组与预后良好组血清 miR-124、Caspase-9 及炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例	miR-124	Caspase-9 (ng/mL)	hs-CRP (mg/L)	TNF- α (ng/L)	IL-6 (ng/L)	PTX-3 ($\mu\text{g}/\text{L}$)
对照组	86	1.02 $\pm$ 0.13	21.83 $\pm$ 8.16	4.53 $\pm$ 0.41	7.64 $\pm$ 2.35	97.64 $\pm$ 30.22	2.10 $\pm$ 0.92
预后良好组	152	1.16 $\pm$ 0.32 [#]	36.18 $\pm$ 9.44 [#]	7.86 $\pm$ 0.54 [#]	14.33 $\pm$ 4.12 [#]	120.37 $\pm$ 45.14 [#]	3.94 $\pm$ 1.03 [#]
预后不良组	64	1.52 $\pm$ 0.42 ^{##}	55.14 $\pm$ 16.21 ^{##}	14.92 $\pm$ 0.83 ^{##}	65.87 $\pm$ 7.94 ^{##}	358.74 $\pm$ 54.17 ^{##}	7.65 $\pm$ 2.31 ^{##}
F 值		51.125	170.643	5956.707	3186.683	811.544	302.858
P 值		0.001	0.001	0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

注:与对照组比较,[#] $P < 0.05$;与预后良好组比较,^{*} $P < 0.05$

($r=0.582;P<0.05$),且二者与 hs-CRP、TNF- α 、IL-6、PTX-3 水平呈正相关(P 均 <0.05),见图 1、表 4。

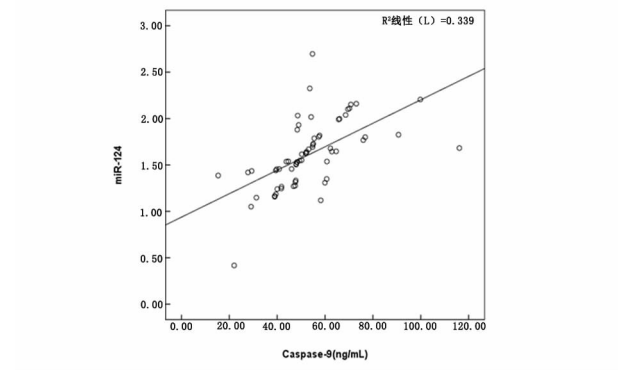


图 1 ACI 预后不良患者血清 miR-124 与 Caspase-9 水平相关性

表 4 预后不良患者血清 miR-124、Caspase-9 水平
与炎症因子相关性

指标	hs-CRP	TNF- α	IL-6	PTX-3
miR-124				
r 值	0.493	0.486	0.499	0.504
P 值	0.010	0.008	0.008	0.003
Caspase-9				
r 值	0.517	0.502	0.496	0.521
P 值	0.001	0.003	0.009	0.001

4. 血清 miR-124、Caspase-9 水平对 ACI 患者预后的预测价值:以血清 miR-124、Caspase-9 水平为检验变量绘制 ROC 曲线,结果显示,血清 miR-124、Caspase-9 水平预测 ACI 患者预后的曲线下面积 (area under curve, AUC) 分别为 0.906 (95% CI : 0.862~0.950)、0.836 (95% CI : 0.770~0.901),截断值分别为 1.239、46.774 ng/mL,特异性分别为 77.6%、88.8%,灵敏度分别为 89.1%、71.9%;二者联合预测的 AUC 为 0.920 (95% CI : 0.875~0.965),特异性为 90.8%,灵敏度为 81.3%,见图 2。

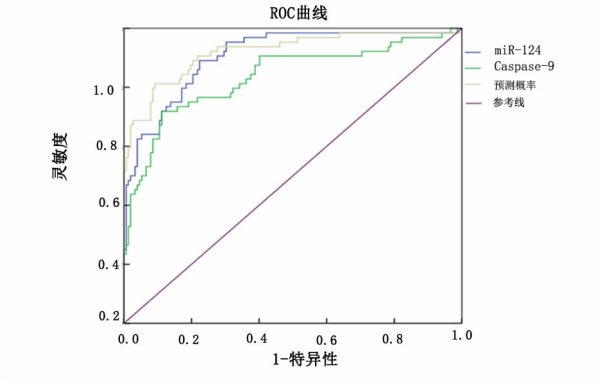


图 2 血清 miR-124、Caspase-9 水平预测 ACI 患者预后的 ROC 曲线

5. 影响预后的多因素 Logistic 回归分析:将 ACI 患者是否预后不良作为因变量,以 miR-124、Caspase-9、hs-CRP、TNF- α 、IL-6、PTX-3、LDL-C、冠心病、糖尿病、大血管闭塞为自变量进行 Logistic 回归分析,结果显示 miR-124、Caspase-9、LDL-C、糖尿病、冠心病、大血管闭塞是影响 ACI 患者发生不良预后的危险因素(P 均 <0.05),见表 5。

讨 论

miRNA 是一类高度保守的内源性、单链非编码 RNA,其通过与靶基因进行互补配对,从而调控基因的表达,进而参与细胞增殖、凋亡、发育及代谢等生理过程^[10]。miR-124 在中枢神经系统中的表达远高于其他器官,其在脑损伤过程中可通过调控靶基因表达影响细胞增殖、凋亡,进而调节神经细胞损伤^[11,12]。本研究中预后不良患者血清 miR-124 水平高于预后良好患者,且 miR-124 是影响 ACI 患者发生不良预后的独立危险因素。推测 miR-124 可能参与了 ACI 神经细胞凋亡的整个病理生理过程,进而影响患者预后。

表 5 影响 ACI 患者预后的多因素 Logistic 回归分析

影响因素	β 值	SE 值	Wald ² 值	OR 值	95% CI	P 值
miR-124	0.722	0.471	2.350	2.059	1.549~2.738	0.002
Caspase-9	0.694	0.469	2.190	2.001	1.329~3.014	0.006
hs-CRP	0.484	0.527	0.843	1.623	0.842~3.127	0.083
TNF- α	0.325	0.294	1.222	1.384	0.673~2.845	0.142
IL-6	0.323	0.462	0.489	1.381	0.729~2.616	0.246
PTX-3	0.088	0.127	0.480	1.092	0.389~3.068	0.069
LDL-C	0.750	0.510	2.163	2.118	1.642~2.731	0.012
冠心病	0.690	0.472	2.137	1.994	1.453~2.736	0.016
糖尿病	0.556	0.372	2.234	1.744	1.296~2.348	0.009
大血管闭塞	0.699	0.472	2.193	2.011	1.342~3.013	0.012

Caspase 家族是细胞凋亡过程中重要的蛋白酶,其激活后才能实现细胞凋亡,Caspase-9 是细胞凋亡线粒体通路中发挥重要启动作用的酶^[13,14]。Caspase-9 在脑缺血再灌注损伤和细胞凋亡过程中发挥重要作用^[15]。本研究显示,预后不良患者 Caspase-9 水平高于预后良好患者,且血清 miR-124 与 Caspase-9 水平呈正相关。提示 ACI 发生后,其体内 Caspase-9 表达与 miR-124 均呈升高趋势,进而造成神经细胞凋亡。血清 miR-124、Caspase-9 水平对 ACI 患者预后均有一定的预测价值,miR-124 诊断灵敏度更高,Caspase-9 诊断特异性更高,当二者水平高于其截断值 1.239、46.774 ng/mL 时,患者发生不良预后的概率更大。

参 考 文 献

1 Liu Q,Wang B,Liu Y,et al. Frequency-specific effective connectivity in subjects with cerebral infarction as revealed by NIRS method[J]. Neuroscience,2018,373(2):169-181.

2 蒋陈晓,杨婷,郝有丽,等. D-二聚体水平对急性脑梗死患者溶栓疗效的预测意义[J]. 内科急危重症杂志,2020,26(1):38-40,65.

3 Lv G,Wang GQ,Xia ZX,et al. Influences of blood lipids on the occurrence and prognosis of hemorrhagic transformation after acute cerebral infarction: a case-control study of 732 patients [J]. Mil Med Res,2019,6(1):2.

4 Wang SW,Deng LX,Chen HY,et al. MiR-124 affects the apoptosis of brain vascular endothelial cells and ROS production through regulating PI3K/AKT signaling pathway [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2018,22(2):498-505.

5 Peng J,Yu ZT,Xiao RJ,et al. LncRNA CEBPA-AS1 knockdown prevents neuronal apoptosis against oxygen glucose deprivation/reoxygenation by

regulating the miR-455/GPER1 axis[J]. Metab Brain Dis,2022,37(3):677-688.

6 Zhang N,Huang Y,Wu FB,et al. Codelivery of a mir-124 mimic and obatoclox by cholesterol-penetratin micelles simultaneously induces apoptosis and inhibits autophagic flux in breast cancer in vitro and in vivo[J]. Mol Pharm,2016,13(7):2466-2483.

7 Kwah LK,Diong J. National institutes of health stroke scale (NIHSS) [J]. J Physiother,2014,60(1):61.

8 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. 中华神经科杂志,2018,51(9):666-682.

9 Broderick JP,Adeoye O,Elm J. Evolution of the modified rankin scale and its use in future stroke trials[J]. Stroke,2017,48(7):2007-2012.

10 Wu Y,Yao J,Feng K. miR-124-5p/NOX2 Axis Modulates the ROS Production and the Inflammatory Microenvironment to Protect Against the Cerebral I/R Injury[J]. Neurochem Res,2020,45(2):404-417.

11 Xu SY,Jiang XL,Liu Q,et al. Role of rno-miR-124-3p in regulating MCT1 expression in rat brain after permanent focal cerebral ischemia [J]. Genes Dis,2019,6(4):398-406.

12 Gu X,Fu CC,Lin LF,et al. miR-124 and miR-9 mediated downregulation of HDAC5 promotes neurite development through activating MEF2C-GPM6A pathway[J]. J Cell Physiol,2018,233(1):673-687.

13 Feng YB,Lin YT,Han YX,et al. 2R,4R-APDC,a metabotropic glutamate receptor agonist,reduced neuronal apoptosis by upregulating microrna-128 in a rat model after seizures [J]. Neurochem Res,2018,43(3):591-599.

14 Huang X,Ding J,Li YF,et al. Exosomes derived from PEDF modified adipose-derived mesenchymal stem cells ameliorate cerebral ischemia-reperfusion injury by regulation of autophagy and apoptosis[J]. Exp Cell Res,2018,371(1):269-277.

15 李丽茹,黄杰. 亚低温对脑缺血大鼠半暗带区 rAKT、Caspase-9 及自噬蛋白表达的影响[J]. 中国保健营养,2018,28(26):15-16.

(2021-05-06 收稿 2023-08-10 修回)

(上接第 34 页)

7 张庆成,张向峰,毕春辉,等. HMGB1 和 pro-BNP 在心力衰竭进展期中的动态变化[J]. 中国医药科学,2017,7(1):188-190.

8 张慧,郝爱旗. 慢性心力衰竭患者体内 HMGB1 与 s RAGE 水平变化[J]. 世界最新医学信息文摘,2018,18(88):68-69.

9 Franziska D,Philippe C,Hannes S,et al. Soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) is a sensitive biomarker in

human pulmonary arterial hypertension[J]. Int J Molec Sci,2021,22(16):8591-8610.

10 Ahmed A,Ahmed S,Arvidsson M,et al. Elevated plasma sRAGE and IGFBP7 in heart failure decrease after heart transplantation in association with haemodynamics[J]. ESC Heart Fail,2020,7(5):2340-2353.

(2022-04-08 收稿 2024-01-26 修回)