· 临床研究 ·

血清胱抑素 C 与 N 端脑钠肽前体在老年心力衰竭患者中的表达及意义

王 萍, 苏增锋, 张 颖*
(合肥市第一人民集团医院滨湖医院干部病房, 合肥 230000)

【摘 要】 **目的** 探讨血清胱抑素 C(Cys C)与 N 端脑钠肽前体(NT-pro BNP)在射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)与射血分数下降的心力衰竭(HFrEF)中的表达及其之间的关系,并分析其临床意义。**方法** 收集 2015 年 1 月至 2016 年 6 月在合肥市第一人民集团医院滨湖医院干部病房及心血管内科住院的≥60 岁老年心力衰竭患者 75 例,其中 HFpEF 患者 55 例,HFrEF 患者 20 例。依据 NYHA 心功能分级标准评价其心功能,分为Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ级,另外选择年龄≥60 岁无心血管疾病史患者 50 例为对照组,对比分析各组患者的临床资料,并对血清 Cys C、NT-Pro BNP、左室射血分数(LVEF)等指标进行相关性分析。采用受试者工作特征(ROC)曲线评价 Cys C 和 NT-Pro BNP 在两种类型老年心力衰竭患者中的诊断价值。**结果** HFpEF 组年龄明显大于 HFrEF 组和对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),3 组间 NT-pro BNP 和 Cys C 浓度差异显著($P<0.05$)。HFpEF 组血清 Cys C 均与 NT-pro BNP、肌酐、尿素氮、尿酸水平呈正相关($P<0.05$),校正了干扰因素后,血清 Cys C 与 NT-pro BNP 依然相关($r=0.460$, $P=0.001$)。HFpEF 组和 HFrEF 组 NT-pro BNP 水平均与 LVEF 呈负相关,且具有统计学意义(r 值分别为 -0.277、-0.512, P 值分别为 0.041、0.021)。ROC 曲线分析结果表明,HFpEF 组和 HFrEF 组当 NT-pro BNP 的诊断界值分别为 355 和 1835 ng/L 时,Youden 指数最大,敏感度分别为 98.2% 和 95.0%,特异度分别为 60.0% 和 78.1%;HFrEF 组当血清 Cys C 的诊断界值为 1.765 mg/L 时,ROC 曲线下面积达到最大,敏感度和特异度分别为 85.0% 和 75.2%。**结论** 两种类型心力衰竭患者 Cys C 与 NT-pro BNP 表达水平不同,NT-pro BNP 是心力衰竭诊断的敏感指标,而 Cys C 对 HFrEF 患者诊断的参考意义比 HFpEF 患者大。

【关键词】 心力衰竭;射血分数;血清胱抑素 C;N 端脑钠肽前体
【中图分类号】 R592;R541.6 【文献标识码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.12.213

Levels of serum cystatin C and plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and their significance in elderly heart failure patients

WANG Ping, SU Zeng-Feng, ZHANG Ying*
(Cadre's Ward, Binhu Hospital of Hefei First People's Group Hospital, Hefei 230000, China)

【**Abstract**】 **Objective** To study the serum level of cystatin C (Cys C) and plasma level of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-pro BNP) in the heart failure patients with preserved ejection fraction (HFpEF) and those with reduced ejection fraction (HFrEF), and investigate their relationships and clinical significances. **Methods** Seventy-five patients (≥60 years old) with established diagnosis of heart failure (at class Ⅱ, Ⅲ and Ⅳ respectively according to NYHA classification) admitted to Cadre's Ward and Department of Cardiology in our hospital from January 2015 to June 2016 were recruited in this study. They were 55 cases of HFpEF and 20 cases of HFrEF. Another 50 patients (≥60 years old) without the history of cardiovascular disease served as controls. The clinical data were collected and compared in the 3 groups. Serum Cys C level, plasma NT-Pro BNP level and left ventricular ejection fraction (LVEF) were measured and their correlations were analyzed. The values of Cys C and NT-pro BNP in the diagnoses of 2 types of heart failure were investigated with receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The patients of the HFpEF group were older than those from HFrEF group and control group ($P<0.05$). There were significant differences in the levels of Cys C and NT-Pro BNP among the 3 groups ($P<0.05$). The Cys C level of the HFpEF group was positively correlated with the levels of NT-Pro BNP, creatinine, blood urea nitrogen and uric acid ($P<0.05$), and the level was still correlated with that of NT-pro BNP after adjustment for the interference factors ($r=0.460$, $P=0.001$). The level of NT-pro BNP was negatively correlated with LVEF in the HFpEF group and HFrEF group ($r=-0.277$, $P=0.041$; $r=-0.512$, $P=0.021$). The ROC curve analyses showed that the

收稿日期: 2016-08-19; **修回日期**: 2016-09-23
基金项目: 安徽医科大学校基金(2015xkj055)
通信作者: 张 颖, E-mail: zy650108@sina.com

cut-off level of NT-pro BNP was 355 ng/L for HFpEF diagnosis and 1835 ng/L for HFrEF diagnosis with the highest Youden's indices and the sensitivity of 98.2% and 95.0% respectively, while the specificity of 60.0% and 78.1% separately. The cut-off level of Cys C was 1.765 mg/L for HFrEF, with the largest area under ROC curve and the sensitivity of 85.0% while the specificity of 75.2%. **Conclusion** The serum level of Cys C and plasma level of NT-pro BNP are different between the elderly heart failure patients with HFpEF and those with HFrEF. NT-pro BNP is a sensitive biomarker in the diagnosis of heart failure, and Cys C is more significant in the diagnosis of HFrEF than that of HFpEF.

【Key words】 heart failure; ejection fraction; cystatin C; plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide

This work was supported by the Foundation of Anhui Medical University (2015xkj055).

Corresponding author: *ZHANG Ying*, *E-mail*: *zy650108@sina.com*

随着人口老龄化,心力衰竭成为全球主要的医疗负担之一。最新的大型流行病学研究显示,射血分数保留的心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction,HFpEF)患者可达到心力衰竭人群的50%[1],其总体死亡率可能高达射血分数降低的心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction,HFrEF)患者的死亡率[2]。N 端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide,NT-Pro BNP)是用于定量诊断心力衰竭的生物学标志物,能高度准确识别心力衰竭患者;而胱抑素 C(cystatin C, Cys C)是反映肾小球滤过率(glomerular filtration rate,GFR)的敏感指标,近年来研究显示其对心力衰竭患者不良心血管事件具有更好的预测价值[3]。本研究旨在对比分析老年 HFpEF、HFrEF 患者的临床特点、相关生物学标志物的表达及临床意义。

1 对象与方法

1.1 研究对象

收集 2015 年 1 月至 2016 年 6 月在合肥市第一人民集团医院滨湖医院干部病房及心血管内科住院≥60 岁老年心力衰竭患者 75 例,其中男 39 例,女 36 例,年龄 61 ~ 96(79.31 ± 7.93)岁。病例均符合 2016 年欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)心力衰竭的诊治标准[4]。排除 3 个月内有急性心肌梗死、先天性心脏病、肥厚性心肌病、限制性心肌病、严重瓣膜性心脏病、心肌炎、心肌淀粉样变、缩窄性心包炎、严重心律失常、慢性阻塞性肺病、排除存在明显的肝肾原发性疾病、严重贫血或恶性肿瘤等患者。根据 2016 年 ESC 心力衰竭诊治指南明确的 HFpEF 和 HFrEF 诊断标准[4],75 例心力衰竭患者中 HFpEF 组 55 例,HFrEF 组 20 例;按照纽约心脏联合会(New York Heart Association,NYHA)心功能分级评价心功能水平,Ⅱ级 23 例,Ⅲ级 28 例,Ⅳ级 24 例。同时选择年龄≥60 岁、既往无心血管疾病史的老年患者 50 例作为对照组。研究经医院伦理委员会批准。

1.2 方法

研究对象入院后在空腹静息状态下采血,离心分离血浆和血清,血浆 NT-Pro BNP 采用酶联免疫吸附法测定,药盒为罗氏 NT-Pro BNP 免疫测定试剂盒;用颗粒增强透射免疫比浊法测定血清 Cys C 浓度。其他生化指标由我院生化室化验。研究对象由专业超声科医师在 HP Sonos5500 型超声多普勒诊断仪上进行检查,探头频率为3.5 ~ 5 MHz。

1.3 统计学处理

所有统计分析均由 SPSS22.0 软件完成。正态分布的计量资料数据采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验对两独立样本均数进行比较,多组两两多重比较采用 LSD 法;非正态分布计量资料数据采用中位数及四分位数间距[M(Q_1, Q_3)]表示,组间比较用 Kruskal-Wallis 秩和检验。计数资料用百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验或连续性校正检验。偏相关分析校正影响因素,对符合双变量正态分布的用 Pearson 相关分析,非正态分布的数据采用 Spearman 等级相关分析。采用 ROC 曲线评价 Cys C、NT-pro BNP 的诊断价值,并通过 Youden 指数确定最佳分界点。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 组间基线资料及生物学标志物的比较

HFpEF 组与 HFrEF 组、对照组在性别、高血压发生率、糖尿病发生率、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、甘油三酯(triglycerides, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)的比较中,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。HFpEF 组年龄明显大于 HFrEF 组和对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。而两组心力衰竭患者的肌酐、尿素氮、尿酸水平均高于对照组,且差异均有统计学意义($P < 0.05$),其中 HFpEF 组尿酸水平低于 HFrEF 组患者,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。HFpEF 组 NYHA 分级Ⅱ级患者多于 HFrEF 组,Ⅳ级患者少于 HFrEF 组,差异

具有统计学意义($P<0.05$),而两组心力衰竭患者在 NYHA 分级Ⅲ级中差异无统计学意义($P>0.05$;表 1)。HFpEF 与 HFrEF 组、对照组间 NT-pro BNP、Cys C 浓度差异均有统计学意义($P<0.05$;表 2)。

2.2 HFpEF 与 HFrEF 组 Cys C、NT-pro BNP 与相关指标的相关性分析

HFpEF 组血清 Cys C 与 NT-pro BNP、肌酐、尿素氮、尿酸水平呈正相关($P<0.01$);而与 LVEF 不具有相关性($P>0.05$)。进一步采用偏相关分析,校正年龄、肌酐、尿素氮、尿酸对血清 Cys C 水平的影响,HFpEF 组血清 Cys C 与 NT-pro BNP 依然相关($r=0.460$, $P=0.001$)。HFrEF 组血清 Cys C 与 NT-pro BNP、肌酐水平呈正相关($P<0.05$);与 LVEF 不具有相关性($P>0.05$;表 3)。HFpEF 和 HFrEF 组 NT-pro BNP 水平均与 LVEF 呈负相关(r 值分别为 -0.277、-0.512, P 值分别为 0.041、0.021)。

2.3 ROC 曲线分析 Cys C 与 NT-pro BNP 的诊断价值

对 HFpEF 和 HFrEF 两组患者 Cys C 与 NT-pro BNP水平通过 ROC 曲线分析,计算 Youden 指数,判断两者在老年心力衰竭患者中的诊断价值。HFpEF 组 Cys C 与 NT-pro BNP 诊断心力衰竭的 ROC 曲线下面积分别为 0.598(95% CI 0.503 ~ 0.693, $P=0.050$)、0.688(95% CI 0.598 ~ 0.778,

表 1 基线资料比较

Table 1 Baseline characteristics of all subjects

Item	Control group($n=50$)	HFpEF group($n=55$)	HFrEF group($n=20$)
Male[n(%)]	28(56.0)	28(51.4)	11(55.0)
Age(years, $\bar{x}\pm s$)	73.94 ± 7.96	80.82 ± 7.27 *#	76.03 ± 7.96
Hypertension[n(%)]	42(84.0)	45(81.8)	15(75.0)
Diabetes[n(%)]	13(26.0)	15(27.3)	5(25.0)
FPG[mmol/L, M(Q_1, Q_3)]	5.46(5.03, 6.67)	5.67(5.13, 7.14)	5.60(5.16, 6.75)
TG[mmol/L, M(Q_1, Q_3)]	0.99(0.70, 1.55)	1.08(0.69, 1.85)	1.22(1.02, 1.85)
TC (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	4.14 ± 1.10	4.12 ± 1.13	4.40 ± 1.28
LDL-C(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	2.45 ± 0.72	2.36 ± 0.87#	2.83 ± 0.87
HDL-C[mmol/L, M(Q_1, Q_3)]	1.11(0.96, 1.34)	1.04(0.89, 1.37)#	0.93(0.78, 1.03) *
Creatinine(μmol/L, $\bar{x}\pm s$)	73.30 ± 25.08	104.09 ± 58.39 *	124.06 ± 58.32 *
Blood urea nitrogen(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	5.49 ± 1.89	7.73 ± 3.64 *	9.16 ± 4.64 *
Uric acid(μmol/L, $\bar{x}\pm s$)	343.57 ± 107.51	403.27 ± 123.67 *#	503.73 ± 146.96 *
LVEF(%, $\bar{x}\pm s$)	66.28 ± 4.15	60.71 ± 5.38 *#	32.83 ± 5.22 *
NYHA functional class[n(%)]			
Ⅱ		21(38.2)#	2(10.0)
Ⅲ		22(40.0)	6(30.0)
Ⅳ		12(21.8)#	12(60.0)

HFpEF: heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF: heart failure with reduced ejection fraction; FPG: fasting plasma glucose; TG: triglycerides; TC: total cholesterol; LDL-C: low density lipoprotein cholesterol; HDL-C: high density lipoprotein cholesterol; LVEF: left ventricular ejection fraction; NYHA: New York Heart Association. Compared with control group, * $P<0.05$; compared with HFrEF group, # $P<0.05$

表 2 两种类型心力衰竭患者生物标志物的表达

Table 2 Concentrations of bio-markers in two types of heart failure patients

Biomarker	Control group($n=50$)	HFpEF group($n=55$)	HFrEF group($n=20$)
Cys C (mg/L, $\bar{x}\pm s$)	1.10 ± 0.45	1.71 ± 0.80 *	2.25 ± 0.87 *#
NT-pro BNP[ng/L, M(Q_1, Q_3)]	89.50(54.75, 125.25)	1383.0(631.0, 2866.0) *	5432.0(3456.0, 13044.0) *#

HFpEF: heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF: heart failure with reduced ejection fraction; Cys C: cystatin C; NT-Pro BNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide. Compared with control group, * $P<0.05$; compared with HFpEF group, # $P<0.05$

表 3 两种类型心力衰竭组 Cys C 与各指标的相关性分析

Table 3 The correlation of Cys C and indices in two types of heart failure patients [Coefficient (P value)]

Group	Age	Creatinine	Blood urea nitrogen	Uric acid	NT-pro BNP	LVEF
HFpEF	0.206(0.131)	0.710(0.000)	0.648(0.000)	0.378(0.004)	0.449(0.001)	0.059(0.667)
HFrEF	0.042(0.859)	0.681(0.001)	0.423(0.063)	0.167(0.480)	0.457(0.043)	0.176(0.459)

HFpEF: heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF: heart failure with reduced ejection fraction. NT-pro BNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide; LVEF: left ventricular ejection fraction

$P<0.001$；图1A）。当NT-pro BNP的诊断界值为355 ng/L时，Youden指数最大，敏感度和特异度分别为98.2%和60.0%。而HFrEF组患者Cys C与NT-pro BNP的ROC曲线下面积分别为0.811（95% CI 0.728～0.895，$P<0.001$）和0.932（95% CI 0.885～0.978，$P<0.001$；图1B）。当血清Cys C的诊断界值为1.765 mg/L时，ROC曲线下面积达到最大，敏感度和特异度分别为85.0%和75.2%；NT-pro BNP的诊断界值为1835 ng/L时，Youden指数最大，敏感度和特异度分别为95.0%和78.1%。

3 讨 论

心力衰竭是心脏疾病的严重或终末阶段，发病率高，是老年人住院及死亡的重要原因之一。近年来流行病学研究发现，HFpEF发病率日益上升（>50%），在急性左心衰和肺水肿患者中有25%的患者LVEF正常[5,6]。有文献报道高龄、高Cys C及心房纤颤史等是HFpEF危险因素[7]。本研究也发现，HFpEF组年龄明显大于HFrEF和对照组，且HFpEF组血清Cys C浓度明显高于对照组。

Cys C由有核细胞以恒定速率产生，不受肾内、肾外因素影响，并由肾小球自由滤过，在近曲小管重吸收并降解，肾脏是清除循环中Cys C的唯一器官，所以Cys C是评价GFR的理想指标[8]。心力衰竭患者由于血流动力学紊乱和神经内分泌系统的过度激活，其中肾素－血管紧张素－醛固酮系统和交感神经系统过度兴奋起着主要作用，引起肾脏血管收缩、肾脏血流低灌注，GFR下降，导致肾脏的继发性损伤[9]。早期或轻度心力衰竭时，GFR下降不明显，肾小管分泌肌酐的量会因个体差异和药物治疗的影响过高地评估肾功能；严重的心力衰竭患者，GFR急剧变化，此时血清肌酐不能精确地反映肾功能的变化[10]。Horio等[11]的研究证实了Cys C对GFR早期轻微改变更加准确和敏感。本研究发现无论HFpEF还是HFrEF组，Cys C浓度都明显高于对照组，且与NT-Pro BNP浓度呈正相关；HFpEF与HFrEF组患者Cys C诊断心力衰竭的ROC曲线下面积分别为0.598和0.811，HFrEF组当血清Cys C的诊断界值为1.765 mg/L，敏感度和特异度分别为85.0%和75.2%。Moran等[12]在研究中指出，Cys C的水平与HFpEF的发生率基本呈线性关系，只有高浓度的Cys C水平才可以预测HFpEF的发生，但在四分位区间中的前3个区间内，即Cys C≤12.2 mg/L时发生HFpEF和HFrEF的危险性类似。因此，通过检测Cys C可以发现患者早期肾功能的变化，有利于协助预测心力衰竭的发生。

NT-pro BNP是BNP激素原分裂后无活性的N－末端片段，比BNP半衰期更长、更稳定，更能反映心功能受损情况，在心力衰竭的诊断中具有临床意义[13]。Palazzuoli等[14]研究发现心力衰竭患者血浆NT-pro BNP浓度明显升高，且与心功能分级和疾病的严重程度呈正相关。本研究发现，HFrEF组与HFpEF组患者NT-Pro BNP浓度均与LVEF呈负相关；HFrEF组NT-Pro BNP浓度明显高于HFpEF组患者，这与国内外的多项研究结果一致[15,16]。ROC曲线分析发现HFpEF组与HFrEF组曲线下面积分

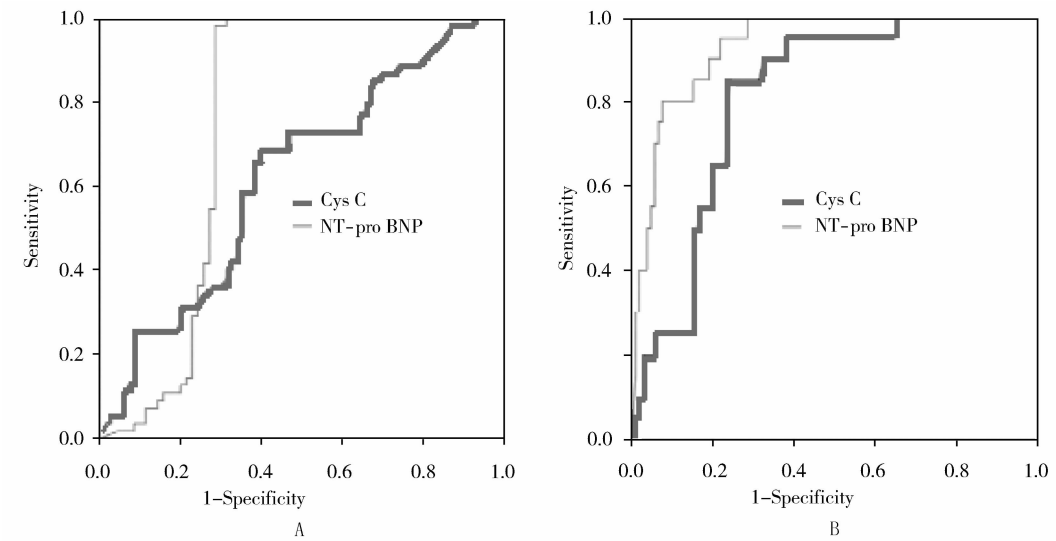


图1 Cys C和NT-Pro BNP诊断HFpEF和HFrEF患者的ROC曲线

Figure 1 ROC curve of Cys C and NT-pro BNP in diagnosis of HFpEF(A) and HFrEF(B)

ROC: receiver operating characteristic; Cys C: cystatin C; NT-Pro BNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide

别为 0.688 和 0.932，通过计算 Youden 指数发现，两组患者 NT-pro BNP 水平对于心力衰竭的诊断都具有高敏感度和较好的特异度。因此，NT-pro BNP 可被认为是心力衰竭检测的一项敏感指标。

综上所述，两种类型心力衰竭患者 Cys C 与 NT-pro BNP 表达水平不同，NT-pro BNP 是心力衰竭诊断的敏感指标，而 Cys C 对 HFrEF 患者诊断的参考意义比 HFpEF 患者大。本研究为短期的单中心研究，样本量小，更多的基础和临床研究有待进一步开展。

【参考文献】

[1] McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, *et al*. ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC[J]. Eur Heart J, 2012, 33(14): 1787 - 1847.

[2] Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta analysis[J]. Eur Heart J, 2012, 33(14): 1750 - 1757.

[3] Ferraro S, Marano G, Biganzoli EM, *et al*. Prognostic value of cystatin C in acute coronary syndromes: enhancer of atherosclerosis and promising therapeutic target[J]. Clin Chem Lab Med, 2011, 49(9): 1397 - 1404.

[4] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, *et al*. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC[J]. Eur J Heart Fail, 2016, 18(8): 891 - 975.

[5] van Veldhuisen DJ, Linssen GC, Jaarsma T, *et al*. B-type natriuretic peptide and prognosis in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61(14): 1498 - 1506.

[6] Gurwitz JH, Magid DJ, Smith DH, *et al*. Contemporary prevalence and correlates of incident heart failure with preserved ejection fraction[J]. Am J Med, 2013, 126(5): 393 - 400.

[7] Brouwers FP, de Boer RA, van der Harst P, *et al*. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved *vs* reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND[J]. Eur Heart J, 2013, 34(19): 1424 - 1431.

[8] Royakkers AA, Korevaar JC, Van Suijlen JD, *et al*. Serum and urine cystatin C and renal replacement therapy[J]. Intensive Care Med, 2011, 37(3): 493 - 501.

[9] McMurray JJ. Systolic heart failure[J]. N Engl J Med, 2010, 362(3): 228 - 238.

[10] Nguyen MT, Devarajan P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury[J]. Pediatr Nephrol, 2008, 23(12): 2151 - 2157.

[11] Horio M, Imai E, Yasuda Y, *et al*. GFR estimation using standardized serum cystatin C in Japan[J]. Am J Kidney Dis, 2013, 61(2): 197 - 203.

[12] Moran A, Katz R, Smith NL, *et al*. Cystatin C concentration as a predictor of systolic and diastolic heart failure[J]. J Card Fail, 2008, 14(1): 19 - 26.

[13] Fabbian F, De Giorgi A, Portaluppi F, *et al*. Relationship between N-terminal pro-B-type natriureic peptide plasma levels and renal function evaluated with different formulate in older adult subjects admitted because of dyspnea[J]. Gerontology, 2012, 58(1): 50 - 55.

[14] Palazzuoli A, Gallotta M, Quatrini I, *et al*. Natriuretic peptides (BNP and NT-pro BNP) measurement and relevance in heart failure[J]. Vasc Health Risk Manag, 2010, 6(3): 411 - 418.

[15] Zhang YM, Yang HQ, Yao YL. Comparison of different biomarkers in heart failure with reduced and preserved ejection fraction[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2014, 13(7): 540 - 545. [张益铭, 杨宏强, 姚亚丽. 不同生物标志物在射血分数降低与射血分数保留的心力衰竭患者中的对比研究[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2014, 13(7): 540 - 545.]

[16] Barasch E, Gottdiener JS, Aurigemma G, *et al*. Association between elevated fibrosis markers and heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study[J]. Circ Heart Fail, 2009, 2(4): 303 - 310.

（编辑：周宇红）