

心肌病

西格列汀对糖尿病患者心脏舒张
功能和心肌纤维化的影响^{*}王小芳¹ 杨露露¹ 李文书¹ 赵晓燕¹ 张金盈¹

[摘要] 目的:探讨西格列汀对糖尿病患者左室舒张功能及心肌纤维化的影响。方法:纳入新诊断为2型糖尿病且心脏收缩功能正常的患者117例,随机分为西格列汀组(58例)和非西格列汀组(59例)。西格列汀组单独服用西格列汀或西格列汀联合其他口服降糖药,非西格列汀组单独或联合应用除DPP4抑制剂以外的其他口服降糖药。一级终点为:全因死亡,心源性死亡,心脏收缩功能不全,新发心肌梗死,心绞痛;二级终点为:治疗前及治疗后12个月超声心动图及心脏磁共振显示心脏舒张功能变化。比较治疗前及治疗后3、6、12个月时空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1C)、B型脑钠肽(BNP)、组织金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1)、半乳糖凝集素-3(Gal-3)等指标变化。结果:超声心动图显示西格列汀组E/A、DT、E/E和左心房容积指数显著改善(均 $P<0.05$)。心脏磁共振显示西格列汀组的高峰充盈率(PFR)、高峰充盈时间(TPFR)以及T1弛豫时间有明显改善(均 $P<0.05$)。和非西格列汀组相比,西格列汀组BNP与Gal-3水平较基线水平显著降低,TIMP-1水平显著升高(均 $P<0.05$)。结论:西格列汀可显著延缓糖尿病患者的左室舒张功能不全和心肌僵硬度的发生发展。

[关键词] 西格列汀;糖尿病;舒张功能;心肌纤维化

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2018.04.016

[中图分类号] R542.2 **[文献标志码]** A

Effects of Sitagliptin on cardiac diastolic function and myocardial
fibrosis in patients with diabetes mellitus

WANG Xiaofang YANG Lulu LI Wenshu ZHAO Xiaoyan ZHANG Jinying

(Department of Cardiology, First Affiliated Hospital, College of Medicine, Zhengzhou University, Zhengzhou, 450052, China)

Corresponding author: ZHANG Jinying, E-mail: jyzhang@zzu.edu.cn

Abstract Objective: To illustrate effects of Sitagliptin on left ventricular diastolic function and myocardial fibrosis in patients with diabetes mellitus. **Method:** A total of 117 patients who were newly diagnosed with 2 type diabetes mellitus and had a normal cardiac systolic function were included and randomly divided into Sitagliptin group ($n=58$) and non-Sitagliptin group ($n=59$). Patients in Sitagliptin group received Sitagliptin either alone or in combination with any other oral hypoglycemic medications, while patients in non-Sitagliptin group received other oral hypoglycemic medications excluding DPP4i. Primary endpoints included all cause of death, heart failure, new myocardial infarction and unstable angina pectoris. Secondary endpoints included changes of cardiac diastolic function measured by echocardiography and cardiac magnetic resonance before and after 12 months of treatment. Fast blood glucose (FBG), glycosylated hemoglobin A1C (HbA1C), B-type natriuretic peptides (BNP), tissue inhibitor metalloproteinase-1 (TIMP-1) and galectin-3 (Gal-3) were measured before and after 3, 6 and 12 months of treatment. **Result:** Echocardiography showed that E/A, DT, E/E and left atrial volume index in Sitagliptin group were significantly improved (all $P<0.05$). Cardiac magnetic resonance showed that peak filling rate (PFR), time of peak filling rate (TPFR) and T1 relaxation time in Sitagliptin group were significantly improved (all $P<0.05$). Compared with non-sitagliptin group, BNP and Gal-3 levels were significantly lower while TIMP-1 level was significantly higher than baseline levels (all $P<0.05$). **Conclusion:** Sitagliptin significantly postpone left ventricular diastolic dysfunction and myocardial stiffness in patients with diabetes mellitus.

Key words Sitagliptin; diabetes mellitus; diastolic function; myocardial fibrosis

^{*} 基金项目:国家自然科学基金(No:81400323);河南省医学科技攻关计划项目(No:201403064)

¹ 郑州大学第一附属医院内科(郑州, 450052)

通信作者:张金盈, E-mail: jyzhang@zzu.edu.cn

糖尿病患者易发生左室功能不全,导致心功能恶化的进展,其发病机制相当复杂,涉及细胞、分子和结构的异常^[1-6]。其中最重要的机制之一是糖尿病心肌病的发生和发展。糖尿病心肌病是一种不同于糖尿病微血管病的收缩和舒张功能不全。舒张功能受损可能是糖尿病早期心肌损害的主要形式,发生于收缩功能受损之前,主要表现为心肌松弛功能和顺应性降低。西格列汀是第1个被批准上市的DPP-4抑制剂,通过抑制葡萄糖肽1和葡萄糖肽依赖的胰岛素多肽的降解,延长内源激素的作用时间,可以抑制胰高血糖素水平和增加内源性胰岛素分泌,改善2型糖尿病的血糖控制水平。西格列汀对糖尿病患者的心血管作用仍不明确。一项研究表明,西格列汀可降低心血管不良事件的风险,但其他研究对此作用持中立态度^[7-9]。一项Meta分析表明,西格列汀可增加心力衰竭(心衰)患者的住院风险,但是不增加其死亡风险^[10]。近期Nazha and Gills研究^[11]发现,西格列汀可延缓糖尿病小鼠的左室舒张功能不全及心肌僵硬度的发生发展。本研究选取左室收缩功能正常的糖尿病患者,观察西格列汀对其左室舒张功能及心肌纤维化的影响。

1 对象与方法

1.1 对象

本研究对象为2013-01—2016-01在郑州大学第一附属医院内分泌科的住院患者。纳入标准:新诊断的心脏收缩功能正常的2型糖尿病患者。排除标准:①长期胰岛素治疗(单药或联合口服降糖药);②新诊断的糖尿病患者,但入院前有冠状动脉事件发生;③院外已经开始服用降糖药物;④心衰(NYHA分级Ⅱ~Ⅳ级);⑤房颤;⑥活动性肝病;⑦严重的肾功能不全;⑧恶性肿瘤;⑨过敏体质。将所纳入患者根据口服降糖药种类分为两组:西格列汀组(58例);单独服用西格列汀或西格列汀联合其他降糖药;非西格列汀组(59例);服用除DPP4抑制剂以外的降糖药,单药或联合治疗。主要终点:全因死亡,心源性死亡,收缩功能不全的心衰,新发心肌梗死和心绞痛。分别于治疗前及治疗后12个月行常规超声心动图、组织多普勒成像和磁共振检查。检测治疗前与治疗3、6、12个月空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1C)、B型脑钠肽(BNP)、组织金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1)、半乳糖凝集素-3(Gal-3)水平。本研究由郑州大学伦理委员会批准。所有患者均自愿参加本研究并签署知情同意书。

1.2 超声心动图检查

所有经胸超声心动图检查由配备2.5~4 MHz传感器的GE Vivid 7(美国医疗器械集团)完成。所有患者均采用左侧卧位及仰卧位,行二维M型脉冲及组织多普勒超声检查,并连续记录单导联心

电图。至少测量5个心动周期,取平均值。

M型超声的测量基于美国超声心动图和欧洲超声心动图指南进行^[12]。左心室收缩末期内径(LVESD)和舒张末期内径(LVEDD)于胸骨旁长轴切面中测量,左室射血分数(LVEF)根据辛普森法则估算。左房最大容积于收缩末期心尖部四腔心切面中测量。在与瓣环垂直的二尖瓣叶尖处进行多普勒取样测定二尖瓣前向速度。组织多普勒谱在四腔心切面上取样,从心尖到室间隔基底部,甚至到心室外侧壁。在心尖部四腔心切面上,脉冲多普勒容积取样在呼气末二尖瓣环根部水平进行心肌运动速度测量^[13]。超声结果由2名经验丰富的超声科医师进行分析,且其不知晓所有患者的临床资料和磁共振结果。

1.3 钆增强磁共振检查

采用Siemens Skyra 3.0T MR成像仪,18通道表面相控阵线圈;MR兼容PEU心电图控板。扫描方案:①采用TrueFisp电影序列对左心室长轴(二、三、四腔心)及短轴逐层扫描,TR 45.64 ms,TE 1.43 ms,翻转角80°,层厚8 mm;②T1 mapping扫描,采用改良的Look-Locker反转恢复序列(modified look-locker inversion recovery sequence)屏气时由左心室基地部沿心脏短轴连续扫描获得(心电图触发,TR 325 ms,TE 1.12 ms,层厚8 mm);③延迟增强扫描,对比剂为Gd-DTPA,采用高压注射器经肘静脉推注,流率3 ml/s,剂量为0.2 mmol/kg,后跟注20 ml的0.9%氯化钠溶液。采用相位敏感反转恢复(phase-sensitive inversion recovery,PSIR)序列,于对比剂注射后逐层采集短轴层面,层厚8 mm,TE 2.0 ms,TR 643 ms,TI 300 ms。所有MRI图像传输到MMWP VD11工作站,由Simense Argus辅助软件进行分析。感兴趣的区域被手动分割。延迟强化的程度在短轴对比度图像上,在远端心肌均值的基础上,采用图像强度水平 $\pm 2SD$ 进行评估。考虑到不同图像之间不同部位的T1不同,分别分割每1幅图像并采用每1幅图像的平均强度计算ROI-wise T1,得到左室短轴上的T1平均值。由2名经验丰富的医师采用独立双盲法分析图像,意见不同时经讨论达成一致。

1.4 血样分析

所有血样于清晨空腹采集,FBG与BNP采用本院实验室标准酶联免疫法测定,TIMP-1和Gal-3水平采用ELISA法测定。

1.5 统计学处理

采用SPSS13.0软件包进行统计分析。计数资料用率表示,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用两独立样本 t 检验进行组间均数比较,采用配对 t 检验进行同组治疗前后均数的比较。以 $P < 0.05$ 为差异有

统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料比较

西格列汀组和非西格列汀组基线资料匹配良好,各指标差异无统计学意义。见表1。随访1年,无患者失访。

表1 两组患者的基线资料

项目	Table 1 Baseline data		$\bar{x} \pm s$ P 值
	非西格列汀组 (59 例)	西格列汀组 (58 例)	
年龄/岁	55±19	54±18	0.385
男:女/例	34:25	35:23	0.765
高血压/例	25	23	0.765
吸烟/例	29	30	0.710
药物			
受体阻滞剂/例	37	36	0.943
ACEI或ARB/例	17	16	0.883
钙通道阻滞剂/例	11	11	0.212
利尿剂/例	7	8	0.477
二甲双胍/例	38	28	0.079
磺脲类/例	20	18	0.741
α-葡萄糖苷酶抑制剂/例	21	20	0.900
噻唑烷二酮类/例	9	8	0.823
格列奈类/例	9	10	0.771

ACEI:血管紧张素转化酶抑制剂;ARB:血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂。

2.2 主要终点和主要不良事件

与非西格列汀组相比,西格列汀组主要终点事件的发生率明显减少。两组均无全因死亡及心源性死亡事件发生。见表2。

2.3 血液检测指标

经过3个月治疗,西格列汀组患者FBG和

HbA1C水平达到目标值(均 $P<0.05$)。与非西格列汀组比较,西格列汀组BNP与Gal-3水平显著下降,TIMP-1水平显著上升(均 $P<0.05$)。见表3。

表2 两组主要终点事件和主要不良事件

Table 2 Primary endpoints and primary adverse events

项目	例		P 值
	非西格列汀组 (59 例)	西格列汀组 (58 例)	
新发心肌梗死	4	0	0.042
心绞痛	7	1	0.028
全因死亡	0	0	—
心源性死亡	0	0	—
收缩性心衰	4	1	0.176
急性胰腺炎	1	2	0.549
低血糖	5	3	0.479
糖尿病酮症酸中毒	2	2	0.986

2.4 左室功能改善情况

超声心动图显示,两组患者治疗前的收缩功能均正常,而舒张功能有受损的表现。治疗后,西格列汀组E/A、DT、E/E'明显改善,左心房容积指数(LAVI)显著减小(均 $P<0.05$);非西格列汀组无相似结果,且心室舒张功能进一步恶化。见表4。

心脏磁共振显示,西格列汀组治疗后12个月高峰充盈率(PFR)、高峰充盈时间(TPFR)、T1弛豫时间和钆对比剂延迟强化(LGE)比率较治疗前显著改善(均 $P<0.05$)。非西格列汀组治疗后12个月PFR、TPFR、T1弛豫时间和LGE比率较治疗前明显恶化(均 $P<0.05$)。见表5。

3 讨论

到2011年为止,全球有3.6亿人患糖尿病,预计2030年这一数值将达到5.52亿^[14]。在美国,糖

表3 治疗前后两组患者血液检测指标

Table 3 Biochemical parameters before and after treatment

项目	$\bar{x} \pm s$				
	FBG /(mmol·L ⁻¹)	HbA1C /(mmol·L ⁻¹)	BNP /(pg·ml ⁻¹)	TIMP-1 /(ng·ml ⁻¹)	Gal-3 /(ng·ml ⁻¹)
非西格列汀组(59 例)					
治疗前	10.9±2.8	8.7±2.4	2110±118	219.6±52.2	18.9±1.6
治疗3个月	6.3±1.2 ¹⁾	7.6±1.6 ¹⁾	2008±103	232.7±40.8	21.8±1.5
治疗6个月	5.2±1.7 ¹⁾	7.1±1.4 ¹⁾	2312±124	165.3±42.0 ¹⁾	29.2±2.4 ¹⁾
治疗12个月	5.2±1.1 ¹⁾	6.8±1.6 ¹⁾	2946±189 ¹⁾	131.6±45.6 ¹⁾	36.9±3.1 ¹⁾
西格列汀组(58 例)					
治疗前	10.6±2.5	8.8±2.3	2089±103	227.6±54.6	18.7±1.5
治疗3个月	6.5±1.4 ¹⁾	7.5±1.7 ¹⁾	1568±136 ¹⁾²⁾	343.9±72.7 ¹⁾²⁾	14.6±1.4 ¹⁾²⁾
治疗6个月	5.3±1.5 ¹⁾	7.0±1.5 ¹⁾	1012±105 ¹⁾²⁾	410.8±81.9 ¹⁾²⁾	13.9±1.3 ¹⁾²⁾
治疗12个月	5.2±0.9 ¹⁾	6.9±1.8 ¹⁾	754±95 ¹⁾²⁾	676.5±85.7 ¹⁾²⁾	11.5±1.2 ¹⁾²⁾

与同组治疗前比较,¹⁾ $P<0.05$;与非西格列汀组比较,²⁾ $P<0.05$ 。

表 4 两组超声心动图指标
Table 4 Echocardiography indexes

项目	非西格列汀组(59 例)		西格列汀组(58 例)	
	治疗前	治疗 12 个月	治疗前	治疗 12 个月
LVEDD/mm	50.1±6.4	52.5±5.4	50.5±6.1	49.3±5.2
LVESD/mm	31.8±8.0	33.6±7.2	30.6±7.8	30.1±6.7
LVEF/%	60.1±4.8	58.6±6.1	60.8±5.2	61.4±5.7
E/(m·s ⁻¹)	0.85±0.23	0.89±0.21	0.84±0.26	1.28±0.22 ^{1) 2)}
A/(m·s ⁻¹)	1.15±0.22	1.16±0.25	1.22±0.21	0.89±0.18 ^{1) 2)}
DT/ms	228±31	233±32	231±32	201±20 ^{1) 2)}
E/A	0.79±0.13	0.76±0.21	0.75±0.14	1.12±0.13 ^{1) 2)}
E/(cm·s ⁻¹)	5.13±1.22	5.34±1.46	5.02±1.13	9.34±1.86 ^{1) 2)}
E/E'	17±5	16±3	18±6	12±2 ^{1) 2)}
LAVI	48.13±10.42	47.92±9.89	48.86±11.54	36.58±9.76 ^{1) 2)}

与同组治疗前比较,¹⁾ P<0.05;与非西格列汀组比较,²⁾ P<0.05。

表 5 两组心脏磁共振指标
Table 5 CMR indexes

项目	非西格列汀组(59 例)		西格列汀组(58 例)	
	治疗前	治疗 12 个月	治疗前	治疗 12 个月
LVEDV/ml	128.20±25.80	133.10±25.60	125.30±24.50	130.60±28.20
LVESV/ml	42.40±15.60	41.90±16.70	40.10±14.50	39.80±12.60
LVEF/%	60.90±6.70	55.70±6.40	60.10±5.40	62.80±5.20
E(m·s ⁻¹)	0.83±0.21	0.90±0.20	0.80±0.18	1.24±0.19 ^{1) 2)}
A(m·s ⁻¹)	1.18±0.17	1.21±0.22	1.23±0.20	0.91±0.18 ^{1) 2)}
E/A	0.82±0.16	0.75±0.14	0.79±0.11	1.07±0.14 ^{1) 2)}
PFR/(ml·s ⁻¹)	300.57±55.58	281.36±49.86	298.46±50.98	332.11±52.36 ^{1) 2)}
TPFR/ms	201.76±60.47	248.62±98.75 ¹⁾	198.23±43.14	160.76±53.48 ^{1) 2)}
T1 弛豫时间/ms	1 248.86±61.42	1 321.59±58.92 ¹⁾	1 274.16±68.36	1 097.72±48.93 ^{1) 2)}
LGE 比率/%	28.74±8.38	36.49±9.63 ¹⁾	29.26±8.42	17.94±7.28 ^{1) 2)}

与同组治疗前比较,¹⁾ P<0.05;与非西格列汀组比较,²⁾ P<0.05。

尿病为女性第 5 大致死原因,为男性第 4 大致死原因^[14]。糖尿病心肌病为糖尿病患者主要的并发症,其发生机制包括心肌细胞的代谢紊乱、心肌纤维化和钙转运缺陷。心脏舒张功能不全和糖尿病心肌病密切相关。本研究采用心脏磁共振和超声心动图评估心脏的舒张功能。舒张功能不全时,PFR、DT、E/A 和 E/E'均降低。E/E'是反映心脏舒张功能的可靠指标,和心室充盈压密切相关。心脏磁共振作为一种非侵入性影像检查方法对于舒张功能的评估显示出巨大优势,同样适用于舒张功能正常者。在心衰的小型实验中,T1 弛豫时间在组织结构方面已经被证明和心肌纤维化密切相关^[15]。对没有潜在冠心病的糖尿病患者,T1 弛豫时间可作为糖尿病心肌病的标志物,和超声心动图评估舒张功能受损的相关指标如 E 和 E/E'亦有一定的相关性^[16]。研究表明,糖尿病患者的 PFR 下降,TPFR 和 T1 弛豫时间升高。西格列汀治疗后,PFR 升高,TPFR 和 T1 弛豫时间降低。

Gal-3 是一种与 β-半乳糖苷结合的动物凝集

素,在正常机体的大多数组织中表达,心衰早期在心肌细胞开始过表达。Gal-3 和细胞外基质代谢相关,因此很可能参与了心室重构^[17-18]。有研究表明,在射血分数保留或降低的心衰患者中,Gal-3 为心室重构及死亡的预后因素^[19-20]。因此,Gal-3 被认为是心衰的一项风险指标。已有研究表明基质金属蛋白酶(MMPs)在细胞外基质的形成中起到重要的调节作用^[21]。MMPs 的异常表达以及酶活性导致细胞外基质沉积,TIMP-1 可抑制 MMPs 的活性。有研究显示 TIMP-1 通过调节 MMPs 的活性从而调节血脂代谢^[22-23]。本研究观察了西格列汀对 TIMP-1 和 Gal-3 表达的作用和其心肌保护作用,结果显示,西格列汀组 TIMP-1 水平显著增加,Gal-3 降低了近 40%,提示西格列汀可改善心肌纤维化进展。

总之,本研究表明西格列汀可延缓舒张功能不全心衰的进展。但本研究为小样本研究,仍需大样本量的临床试验来验证西格列汀在糖尿病心肌病中的安全性与有效性。

参考文献

- [1] Barouch LA, Gao D, Chen L, et al. Cardiac myocyte apoptosis is associated with increased DNA damage and decreased survival in murine models of obesity[J]. *Circ Res*, 2006, 98(1): 119—124.
- [2] Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications a unifying mechanism[J]. *Diabetes*, 2005, 54(6): 1615—1625.
- [3] Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications[J]. *Cir Res*, 2010, 107(9): 1058—1070.
- [4] Lacombe VA, Viatchenko-Karpinski S, Terentyev D, et al. Mechanisms of impaired calcium handling underlying subclinical diastolic dysfunction in diabetes[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2007, 293(5): R1787—R1797.
- [5] Taegtmeyer H, McNulty P, Young ME. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes: Part I general concepts[J]. *Circulation*, 2002, 105(14): 1727—1733.
- [6] Young ME, McNulty P, Taegtmeyer H. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes: Part II potential mechanisms[J]. *Circulation*, 2002, 105(15): 1861—1870.
- [7] Patil HR, Al Badarin FJ, Al Shami HA, et al. Meta-analysis of effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus[J]. *Am J Cardiol*, 2012, 110(6): 826—833.
- [8] Scheller NM, Mogensen UM, Andersson C, et al. All-cause mortality and cardiovascular effects associated with the DPP-IV inhibitor sitagliptin compared with metformin, a retrospective cohort study on the Danish population[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16(3): 231—236.
- [9] Eurich DT, Simpson S, Senthilselvan A, et al. Comparative safety and effectiveness of sitagliptin in patients with type 2 diabetes: retrospective population based cohort study[J]. *BMJ*, 2013, 346: f2267.
- [10] Weir DL, McAlister FA, Senthilselvan A, et al. Sitagliptin use in patients with diabetes and heart failure: a population-based retrospective cohort study[J]. *JACC Heart Fail*, 2014, 2(6): 573—582.
- [11] Hamdani N, Hervent AS, Vandekerckhove L, et al. Left ventricular diastolic dysfunction and myocardial stiffness in diabetic mice is attenuated by inhibition of dipeptidyl peptidase 4[J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 104(3): 423—431.
- [12] Lang RM, Biering M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: A report from the American society of echocardiography's guidelines and standards committee and the chamber quantification writing group, developed in conjunction with the European association of echocardiography, a branch of the European society of cardiology[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2005, 18(12): 1440—1463.
- [13] Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, et al. Recommendations for quantification of Doppler Echocardiography: A report from the Doppler Quantification task force of the nomenclature and standards committee of the American Society of Echocardiography[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2002, 15(2): 167—184.
- [14] Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics—2013 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2013, 127(1): e6—e245.
- [15] Ellims AH, Shaw JA, Stub D, et al. Diffuse myocardial fibrosis evaluated by post-contrast T1 mapping correlates with left ventricular stiffness[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(11): 1112—1118.
- [16] Ng AC, Auger D, Delgado V, et al. Association between diffuse myocardial fibrosis by cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T1 mapping and subclinical myocardial dysfunction in diabetic patients a pilot study[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2012, 5(1): 51—59.
- [17] Weir RA, Petrie CJ, Murphy CA, et al. Galectin-3 and cardiac function in survivors of acute myocardial infarction[J]. *Circ Heart Fail*, 2013, 6(3): 492—498.
- [18] 邓文浩, 李树仁, 张跃华, 等. Galectin-3 拮抗剂-MCP对缺血性心功能不全的作用[J]. *临床心血管病杂志*, 2017, 33(6): 554—559.
- [19] de Boer RA, Lok DJ, Jaarsma T, et al. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction[J]. *Ann Med*, 2011, 43(1): 60—68.
- [20] Lok DJ, Lok SI, Bruggink-André de la Porte PW, et al. Galectin-3 is an independent marker for ventricular remodeling and mortality in patients with chronic heart failure[J]. *Clin Res Cardiol*, 2013, 102(2): 103—110.
- [21] Liu H, Pan H, Yang H, et al. LIM mineralization protein-1 suppresses TNF- α induced intervertebral disc degeneration by maintaining nucleus pulposus extracellular matrix production and inhibiting matrix metalloproteinases expression[J]. *J Orthop Res*, 2015, 33(3): 294—303.
- [22] Graham CA, Chan RW, Chan DY, et al. Matrix metalloproteinase 9 mRNA: an early prognostic marker for patients with acute stroke[J]. *Clin Biochem*, 2012, 45(4—5): 352—355.
- [23] 蔡海荣, 黄玉萍, 袁康. 灯盏细辛注射液对动脉硬化家兔脂代谢、内皮功能及 MMP-9/TIMP-1 表达的影响[J]. *临床心血管病杂志*, 2017, 33(10): 1000—1003.

(收稿日期: 2017-11-03)