

急性心肌梗死患者血清白细胞介素 16 及和肽素检测的临床意义

刘冰¹, 杨帅¹, 赵岩², 魏志斌¹

(1. 天津市宝坻区人民医院检验科, 天津市 301800; 2. 天津市中医药大学第一附属医院检验科, 天津市 301800)

[关键词] 急性心肌梗死; 白细胞介素 16; 和肽素; 炎症因子; 心肌标志物

[摘要] **目的** 探讨急性心肌梗死(AMI)患者血清白细胞介素 16(IL-16)及和肽素(Copeptin)的表达及其临床意义。**方法** 选取 AMI 患者 108 例,根据心电图检查结果是否出现 ST 段抬高将患者分为急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)组(55 例)和急性非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI)组(53 例)。另选取同期在行体检的健康志愿者 50 例作为对照组。检测三组研究对象血清 IL-16、Copeptin、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、IL-18、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、N 端脑钠肽前体(NT-proBNP)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、心肌肌钙蛋白 I(cTnI)的水平。**结果** STEMI 组患者的血清 IL-16、Copeptin、TNF- α 、IL-18、hs-CRP、NT-proBNP、CK-MB、cTnI 水平均高于 NSTEMI 组和对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),NSTEMI 组患者的血清 IL-16、Copeptin、TNF- α 、IL-18、hs-CRP、NT-proBNP、CK-MB、cTnI 水平均高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Logistic 回归分析显示,AMI 患者血清 IL-16 与 TNF- α 、hs-CRP、NT-proBNP、CK-MB、cTnI 有密切的影响关系($P < 0.05$);AMI 患者血清 Copeptin 与 hs-CRP、NT-proBNP、CK-MB、cTnI 有密切的影响关系($P < 0.05$)。**结论** AMI 患者血清 IL-16、Copeptin 水平明显升高,且与其他炎症因子及心肌标志物的表达密切相关,由于血清样本获取方便,且检测方法简单易行,临床可通过检测 AMI 患者血清 IL-16、Copeptin 水平来获取更多的诊疗信息。

[中图分类号] R542.22

[文献标识码] A

Clinical significance of serum IL-16 and copeptin in patients with acute myocardial infarction

LIU Bing¹, YANG Shuai¹, ZHAO Yan², WEI Zhibin¹

(1. Department of Laboratory Medicine, Tianjin Baodi District People's Hospital, Tianjin 301800; 2. Department of Laboratory Medicine, First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301800, China)

[KEY WORDS] acute myocardial infarction; interleukin-16; copeptin; inflammatory factors; myocardial markers

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the expression of serum interleukin-16 (IL-16) and copeptin in patients with acute myocardial infarction (AMI) and its clinical significance. **Methods** 108 patients with AMI were enrolled. The patients were divided into acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) group (55 cases) and acute non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) group (53 cases) according to the ECG results. Another 50 healthy volunteers who underwent physical examination were selected as the control group. Serum IL-16, copeptin, tumor necrosis factor alpha (TNF- α), IL-18, high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), creatine kinase isoenzyme (CK-MB) and cardiac troponin I (cTnI) were detected in three groups.

Results The levels of serum IL-16, copeptin, TNF- α , IL-18, hs-CRP, NT-proBNP, CK-MB and cTnI in the STEMI group were higher than those in the NSTEMI group and the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of serum IL-16, copeptin, TNF- α , IL-18, hs-CRP, NT-proBNP, CK-MB and cTnI in the NSTEMI group were higher than those in the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Logistic re-

[收稿日期] 2019-08-12

[修回日期] 2019-10-24

[基金项目] 天津市科技发展指导性计划(TJSW2016021)

[作者简介] 刘冰,检验技师,研究方向为临床生物检验,E-mail 为 liuliu16688@sina.com。通信作者杨帅,硕士,主管技师,研究方向为临床免疫学与生物化学,E-mail 为 748563001@qq.com。

gression analysis showed that serum IL-16 had a close relationship with TNF- α , hs-CRP, NT-proBNP, CK-MB and cTnI in AMI patients ($P < 0.05$). Serum copeptin had a close relationship with hs-CRP, NT-proBNP, CK-MB and cTnI in patients with AMI ($P < 0.05$). **Conclusions** The levels of serum IL-16 and copeptin in patients with AMI are significantly increased, and they are closely related to the expression of some inflammatory factors and myocardial markers. It is easy to obtain serum samples, and the detection method is simple. Clinical information can be obtained by detecting the levels of IL-16 and copeptin in serum of patients with AMI.

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 是临床常见的心血管疾病, 患者病情进展快、预后差^[1]。AMI 的发病机制较为复杂, 涉及到炎症反应、斑块破裂、血栓形成等方面, 而在 AMI 发生后, 因心肌细胞受损、心脏血流动力学发生异常改变, 可导致心肌肌钙蛋白 I (cardiac troponin I, cTnI) 等多种心肌标志物、精氨酸加压素 (arginine vasopressin, AVP) 等多种调节血流指标分泌^[2]。白细胞介素 16 (interleukin-16, IL-16) 是一种具有多重生物学功能的细胞因子, 参与了机体的免疫调节, 并可促进多种炎症因子的分泌, 近年来有研究发现, IL-16 与妊娠期高血压、主动脉夹层等心血管疾病密切相关^[3-4], 而其作为促炎因子是否参与了 AMI 的发生、发展还有待进一步的研究。AVP 是一种调节血流动力学和血浆渗透压的激素, 可用于多种心血管疾病的早期诊断及病情评估, 但其半衰期较短, 导致临床应用受限^[5]。和肽素 (copeptin) 是 AVP 前体 C-末端的一部分, 可作为 AVP 分泌的替代标志物, 且具有稳定性好、便于检测等特点, 近年来 Copeptin 与心血管疾病的联系成为临床研究的热点^[6]。本研究旨在探讨 AMI 患者血清 IL-16、Copeptin 水平与炎症因子及心肌标志物的关系, 现将研究结果整理如下。

1 资料和方法

1.1 病例资料

选取我院 2017 年 11 月到 2018 年 12 月间接收的 108 例 AMI 患者, 根据心电图检查结果是否出现 ST 段抬高将患者分为急性 ST 段抬高型心肌梗死 (acute ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI) 组 (STEMI 组) 和急性非 ST 段抬高型心肌梗死 (acute non-ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI) 组 (NSTEMI 组), 其中 STEMI 组 55 例, NSTEMI 组 53 例。另选取同期在我院行体检的健康志愿者 50 例作为对照组。纳入标准: (1) 所有患者均被确诊为 AMI, 病理类型为 STEMI 和 NSTEMI^[7-8]; (2) 均为 1 型 AMI^[9]; (3) 临床资料完整; (4) 对本次研究知情同意。排除标准: (1) 合并有肺源性心脏病、先天性心脏病、心脏瓣膜病、风湿性心脏病、甲亢性心脏病等心源性者; (2) 合并其他重要脏器功能不全者; (3) 入院前 1 个月内有外伤史、急性脑梗死病史或行外科手术者; (4) 合并有自身免疫性疾病、恶性肿瘤、慢性或急性炎症性疾病、糖尿病者; (5) 孕产妇、哺乳期妇女。三组研究对象的基线资料比较差异无显著性 ($P > 0.05$), 具有可比性 (表 1)。

表 1. 三组研究对象的基线资料比较

Table 1. Comparison of baseline data of three groups of subjects

资料	对照组 ($n=50$)	NSTEMI 组 ($n=53$)	STEMI 组 ($n=55$)	χ^2/F 值	P 值
男/女 (例)	22/28	29/24	32/23	2.265	0.322
年龄 (岁)	55.31 \pm 9.15	57.98 \pm 8.64	56.84 \pm 6.87	1.356	0.261
体质指数 (kg/m^2)	22.80 \pm 3.35	21.51 \pm 2.87	22.30 \pm 3.18	2.220	0.112
吸烟史 [例 (%)]	21 (42.00)	28 (52.83)	34 (61.82)	4.128	0.127

1.2 方法

抽取研究对象 5 mL 空腹静脉血, 3 000 r/min 离心 15 min, 分离血清, 置于 $-20\text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱中保存待测。采用酶联免疫吸附法检测血清中 IL-16、Copeptin、白细胞介素 18 (interleukin-18, IL-18)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、N 端

脑钠肽前体 (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)、肌酸激酶同工酶 (creatinase isoenzyme, CK-MB) 的水平, 采用免疫比浊法检测血清中高敏 C 反应蛋白 (high sensitive C-reactive protein, hs-CRP) 的水平, 采用化学发光法检测血清中 cTnI 的水平。试剂盒来源于武汉博士德生物工程有

限公司,严格遵循对应的试剂盒操作指南进行检测。

1.3 统计学方法

数据的统计分析在 SPSS19.0 软件上进行。计量资料经检验均符合正态分布,以($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD-t 检验。计数资料以率的形式表示,进行 χ^2 检验。此外,采用多因素非条件 Logistic 回归法分析 AMI 患者血清 IL-16、Copeptin 水平与炎症因子及心肌标志物的关系。若 $P<0.05$,则认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清 IL-16 和 Copeptin 水平

三组血清 IL-16、Copeptin 水平比较差异有统计学意义($P<0.05$),STEMI 组患者血清 IL-16、Copeptin 水平均高于 NSTEMI 组和对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),NSTEMI 组患者血清 IL-16、Copeptin 水平均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$;表 2)。

表 2. 三组研究对象血清 IL-16、Copeptin 水平比较

Table 2. Comparison of serum levels of IL-16 and copeptin in three groups

分组	n	IL-16(ng/L)	Copeptin(μg/L)
对照组	50	467.61±43.65	1.98±0.37
NSTEMI 组	53	653.95±88.67 ^a	2.52±0.46 ^a
STEMI 组	55	745.78±123.33 ^{ab}	2.97±0.55 ^{ab}
F 值		122.327	54.497
P 值		0.000	0.000

a 为 $P<0.05$,与对照组比较;b 为 $P<0.05$,与 NSTEMI 组比较。

2.2 血清炎症因子 TNF-α、IL-18 和 hs-CRP 水平

三组血清 TNF-α、IL-18、hs-CRP 水平差异均有统计学意义($P<0.05$),STEMI 组患者血清 TNF-α、IL-18、hs-CRP 水平均高于 NSTEMI 组和对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),NSTEMI 组患者血清 TNF-α、IL-18、hs-CRP 水平均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$;表 3)。

2.3 血清心肌标志物 NT-proBNP、CK-MB 和 cTnI 水平

三组血清 NT-proBNP、CK-MB、cTnI 水平差异均有统计学意义($P<0.05$),STEMI 组患者血清 NT-proBNP、CK-MB、cTnI 水平均高于 NSTEMI 组和对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),NSTEMI 组患者血清 NT-proBNP、CK-MB、cTnI 水平均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$;表 4)。

表 3. 三组研究对象血清炎症因子水平比较

Table 3. Comparison of serum inflammatory factor levels in three groups

分组	n	TNF-α (ng/L)	IL-18 (ng/L)	hs-CRP (mg/L)
对照组	50	0.64±0.21	112.38±20.54	2.89±1.42
NSTEMI 组	53	1.67±0.38 ^a	315.64±50.33 ^a	12.64±3.14 ^a
STEMI 组	55	2.21±0.64 ^{ab}	382.26±78.49 ^{ab}	16.37±3.91 ^{ab}
F 值		161.09	331.115	270.971
P 值		0.000	0.000	0.000

a 为 $P<0.05$,与对照组比较;b 为 $P<0.05$,与 NSTEMI 组比较。

表 4. 三组研究对象血清心肌标志物水平比较

Table 4. Comparison of serum myocardial markers in three groups

分组	n	NT-proBNP (ng/L)	CK-MB (μg/L)	cTnI (μg/L)
对照组	50	56.76±11.18	3.68±1.60	0.69±0.24
NSTEMI 组	53	1140.55±214.95 ^a	50.85±6.27 ^a	5.74±1.13 ^a
STEMI 组	55	1497.17±364.28 ^{ab}	65.15±7.69 ^{ab}	8.22±1.45 ^{ab}
F 值		470.759	1544.449	650.314
P 值		0.000	0.000	0.000

a 为 $P<0.05$,与对照组比较;b 为 $P<0.05$,与 NSTEMI 组比较。

2.4 IL-16、Copeptin 水平与血清炎症因子和心肌标志物的关系分析

建立非条件 Logistic 回归模型,以本研究资料为样本,分别以 IL-16 和 Copeptin 水平为因变量,按三组总均值(627 ng/L、2.5 μg/L)转化成两分类变量(赋值见表 5 和表 6),以前述单因素分析(表 3 和表 4)中 $P<0.10$ 的指标/因素为自变量,初选了血清炎症因子和血清心肌标志物等 6 个指标作为自变量。

为提高统计效率并使回归结果清晰,将原为连续数值的自变量,按 3 组总均值进行分段(分层),转化成两分类变量。各变量赋值均尽可能咨询专业统计人员,参考应变量危险方向进行赋值(参见表 5 和表 6)。回归过程采用逐步后退法,以进行自变量的选择和剔除,设定 $\alpha_{剔除}=0.10$, $\alpha_{入选}=0.05$ 。

对因变量 IL-16 而言,有 5 个变量被保留入回归模型($P<0.05$),提示 TNF-α、hs-CRP、NT-proBNP、CK-MB、cTnI 均与 IL-6 的水平变化有密切影响关系(表 5)。对因变量 Copeptin 而言,有 4 个变量被保留入回归模型($P<0.05$),提示 hs-CRP、NT-proBNP、CK-MB、cTnI 均与 Copeptin 的水平变化有密切影响关系(表 6)。

表 5. IL-16 水平与血清炎症因子、心肌标志物的关联关系 Logistic 回归分析结果

Table 5. Logistic regression analysis of the relationship between the levels of IL-16 and serum inflammatory factors, myocardial markers

变 量	赋值说明	回归系数	标准误差	Wald 卡方	P	OR	95% CI	
因变量	IL-16	1 ≥ 627 ng/L, 0 = 否						
自变量	TNF-α	1 = 1.5 ng/L, 0 = 否	0.500	0.152	10.811	0.001	1.649	1.224 ~ 2.222
	hs-CRP	1 = 1000 mg/L, 0 = 否	0.374	0.127	8.590	0.003	1.453	1.132 ~ 1.865
	NT-proBNP	1 = 900 ng/L, 0 = 否	0.785	0.330	5.648	0.017	2.193	1.148 ~ 4.191
	CK-MB	1 = 40 μg/L, 0 = 否	0.933	0.376	6.150	0.013	2.543	1.216 ~ 5.318
	cTnI	1 = 5 μg/L, 0 = 否	0.534	0.161	11.000	0.001	1.706	1.244 ~ 2.339

注: 本表赋值中的界值均为对应指标的 3 组总均值(适当取整后)。

表 6. Copeptin 水平与血清炎症因子、心肌标志物的关联关系 Logistic 回归分析结果

Table 6. Logistic regression analysis of the relationship between the levels of copeptin and serum inflammatory factors, myocardial markers

变 量	赋值说明	回归系数	标准误差	Wald 卡方	P	OR	95% CI	
因变量	Copeptin	1 ≥ 2.5 μg/L, 0 = 否						
自变量	hs-CRP	1 = 1000 mg/L, 0 = 否	0.914	0.262	12.196	0.000	2.495	1.494 ~ 4.168
	NT-proBNP	1 = 900 ng/L, 0 = 否	0.972	0.467	4.337	0.037	2.642	1.059 ~ 6.592
	CK-MB	1 = 40 μg/L, 0 = 否	0.987	0.277	12.705	0.000	2.682	1.559 ~ 4.614
	cTnI	1 = 5 μg/L, 0 = 否	0.946	0.321	8.684	0.003	2.575	1.373 ~ 4.830

注: 本表赋值中的界值均为对应指标的 3 组总均值(适当取整后)。

3 讨 论

AMI 是较为严重的心血管疾病, 根据心电图 ST 段是否抬高可分为 STEMI 和 NSTEMI, 其主要由冠状动脉斑块破裂、裂隙或夹层引起冠状动脉血供急剧减少或完全中断, 导致心肌细胞急性缺血性坏死而发病。近年来美国的 AMI 发病率和死亡率得到了有效控制, 而我国的情况则不容乐观, 中国 PEAC 协作组在 2014 年的研究报告显示^[10], 从 2001 至 2011 年期间, 我国 AMI 患者的数量增加了 4 倍, 而据马尔科夫模型预测^[11], 从 2010 至 2030 年, 中国将出现 2 100 万例急性冠状动脉事件以及 700 万例心源性死亡事件。由此可见, AMI 依然是我国的一个重要公共卫生问题。AMI 与炎症反应密切相关, 炎症反应可促进冠状动脉斑块破裂, 增加血栓形成的风险, 促进 AMI 的发生, 并且在 AMI 发生后患者会出现急性炎症反应和中性粒细胞浸润, 分泌大量的炎症因子, 导致心肌细胞进一步受损, 加重心肌组织损伤, 促进心肌损伤标志物水平上升^[12]。TNF-α、IL-18、hs-CRP 均是常见的炎症因子, 其中 TNF-α 是一种促炎因子, 可促进多种炎症因子的分泌, 级联放大炎症反应, hs-CRP 是一种对炎症极其敏感的蛋白, 在机体发生炎症反应时其水平会明显升高,

IL-18 主要由活化的单核巨噬细胞合成, 可促进动脉粥样硬化的形成, 增加斑块的不稳定性。NT-proBNP、CK-MB、cTnI 均是临床常用的心肌损伤标志物, 在心肌细胞受损时其水平均会明显上升。本研究结果显示, AMI 患者血清中 TNF-α、IL-18、hs-CRP、NT-proBNP、CK-MB、cTnI 水平均明显升高, 提示 AMI 患者体内存在明显的炎症反应, 且心肌细胞受损严重。

IL-16 是一种新的炎症标志物, 是 CD4 的可溶性配体, 是 CD4⁺ 细胞的趋化因子, 其可促进单核细胞和成熟的巨噬细胞分泌 TNF-α 等炎症因子, 促进机体的炎症反应^[13]。本研究中 STEMI 组患者血清 IL-16 水平高于 NSTEMI 组和对照组, NSTEMI 组患者血清 IL-16 水平高于对照组, 由此可知 IL-16 在 AMI 患者血清中呈异常高表达。Hai-Feng、Tong 等^[14-15] 研究结果显示, IL-16 的基因多态性与中国人群冠心病的发病风险显著相关。Tamaki 等^[16] 研究证实, IL-16 与慢性心力衰竭患者左心室舒张功能障碍有关, 且通过动物实验证实, 在左心室射血分数下降的心衰大鼠模型中 IL-16 表达升高, 且其可促进心肌纤维化、巨噬细胞浸润, 而抗 IL-16 表达后则可有效阻断这一现象。以上研究均证实, IL-16 在心血管疾病的发生、发展中起重要作用。本研究结

果还显示,AMI 患者血清 IL-16 与 TNF- α 、hs-CRP、NT-proBNP、CK-MB、cTnI 有密切的影响关系,这可能是由于 IL-16 可促进 TNF- α 等炎症因子的分泌,加重机体的炎症反应,进而刺激 hs-CRP 水平升高,同时可增加心肌细胞的炎症性损伤,进而导致 NT-proBNP、CK-MB、cTnI 等心肌损伤标志物水平明显上升。

AVP 会在心肌发生缺血、缺氧后分泌增加,Copeptin 是 AVP 前体 C-末端的一部分,在体内与 AVP 同源且呈等量生产,能直接反映血液中 AVP 的浓度,且其稳定性显著高于 AVP,可作为 AVP 的替代标志物^[17]。本研究结果显示,STEMI 组患者血清 Copeptin 水平高于 NSTEMI 组和对照组,NSTEMI 组患者血清 Copeptin 水平高于对照组,提示 Copeptin 在 AMI 患者血清中呈异常高表达。通常情况下,血清中 Copeptin 的表达较低,而在发生 AMI 后,由于血流受阻、心肌缺氧等原因,导致下丘脑-垂体-肾上腺轴系统被激活,进而促进 Copeptin 大量分泌,使得体循环中 Copeptin 水平明显上升^[18]。本研究结果还显示,AMI 患者血清 Copeptin 与 hs-CRP、NT-proBNP、CK-MB、cTnI 密切相关。夏静雯^[19] 研究显示,Copeptin 与急性冠状动脉综合征患者的心肌损伤程度呈正相关,与本研究结果近似。戎成振等人^[20] 研究显示,Copeptin 在慢性心力衰竭患者血浆中表达升高,且与患者的心功能密切相关。此外,还有研究显示 Copeptin 水平升高是 AMI 患者近期主要不良心血管事件发生的独立危险因素^[21]。

综上所述,AMI 患者血清 IL-16、Copeptin 水平明显升高,且与部分炎症因子及心肌损伤标志物的表达密切相关,由于血清样本获取方便,且检测方法简单易行,临床在诊治 AMI 时可通过检测患者血清 IL-16、Copeptin 水平来获取更多的诊疗信息。

[参考文献]

- [1] Kim DW, Her SH, Park HW, et al. Association between body mass index and 1-year outcome after acute myocardial infarction [J]. *PLoS One*, 2019, 14(6): e0217525.
- [2] 高晓津,杨进刚,杨跃进,等. 中国急性心肌梗死患者心血管危险因素分析[J]. *中国循环杂志*, 2015, 30(3): 206-210.
- [3] 温丽,郭珍,胡际东,等. 血清 SOCS-3、TNF- α 、IL-16 水平及 Th1/Th2 与妊娠期高血压疾病的关系[J]. *解放军医学院学报*, 2017, 38(5): 426-429, 432.
- [4] 范阜东,徐贞俊,周庆,等. Stanford A 型主动脉夹层患者血浆趋化因子的表达水平及其临床意义[J]. *中华心血管病杂志*, 2017, 45(4): 318-322.
- [5] Rotondo F, Butz H, Syro LV, et al. Arginine vasopressin (AVP): a review of its historical perspectives, current research and multifunc-

tional role in the hypothalamo-hypophysial system [J]. *Pituitary*, 2016, 19(4): 345-355.

- [6] 李文佳,杞敏,吕梁. 和肽素与影像相关性分析在急性心肌梗死评估中应用前景的展望[J]. *放射学实践*, 2018, 33(12): 113-116.
- [7] 沈卫峰,张奇,张瑞岩. 2015 年急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南解析[J]. *国际心血管病杂志*, 2015, 42(4): 217-219.
- [8] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南(2016) [J]. *中华心血管病杂志*, 2017, 45(5): 359-376.
- [9] Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2012, 126(16): 2020-2035.
- [10] Li J, Li X, Wang Q, et al. ST-segment elevation myocardial infarction in China from 2001 to 2011 (the China PEACE-Retrospective Acute Myocardial Infarction Study): a retrospective analysis of hospital data [J]. *Lancet*, 2015, 385(9966): 441-451.
- [11] Moran A, Gu D, Zhao D, et al. Future cardiovascular disease in China: markov model and risk factor scenario projections from the coronary heart disease policy model-China [J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2010, 3(3): 243-252.
- [12] 王夏云,陈民,全守霞,等. 稳心颗粒对急性心肌梗死患者心率变异性及血清炎症因子水平的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(12): 2282-2285, 2289.
- [13] Chen MF, Chang CH, Yang LY, et al. Synovial fluid interleukin-16, interleukin-18, and CRELD2 as novel biomarkers of prosthetic joint infections [J]. *Bone Joint Res*, 2019, 8(4): 179-188.
- [14] Hai-Feng T, Wei W, Yuan-Yuan Y, et al. Association between polymorphisms in IL-16 genes and coronary heart disease risk [J]. *Pak J Med Sci*, 2013, 29(4): 1033-1037.
- [15] Tong Z, Li Q, Zhang J, et al. Association between interleukin 6 and interleukin 16 gene polymorphisms and coronary heart disease risk in a Chinese population [J]. *J Int Med Res*, 2013, 41(4): 1049-1056.
- [16] Tamaki S, Mano T, Sakata Y, et al. Interleukin-16 promotes cardiac fibrosis and myocardial stiffening in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *PLoS one*, 2013, 8(7): e68893.
- [17] 庞春玉,吴学礼,任莉英,等. 血清和肽素及基质金属蛋白酶 9 在儿童慢性心力衰竭中的变化及意义 [J]. *临床儿科杂志*, 2018, 36(6): 40-45.
- [18] 闫小菊,李勇,马芳芳,等. 和肽素与急性心肌梗死后新发心房颤动相关性的研究 [J]. *中国心血管病研究*, 2017, 15(3): 249-252.
- [19] 夏静雯. 急性冠脉综合征患者血清 Copeptin 与心肌损伤程度、RAAS 系统活化的相关性 [J]. *海南医学院学报*, 2017, 23(7): 890-893.
- [20] 戎成振,卢家忠,王洪巨,等. 慢性心力衰竭患者血浆 copeptin、NT-proBNP 表达变化的意义 [J]. *山东医药*, 2018, 58(1): 49-51.
- [21] 李正. 血清 CysC、RLX、Periostin、Copeptin 水平对 AMI 患者 PCI 术后预后的预测价值 [J]. *心血管康复医学杂志*, 2018, 27(4): 406-410.

(此文编辑 许雪梅)