

MPVLR、胱抑素(Cysc)与心肌易损期的相关研究

周 成^{1*}, 唐安岑¹, 高 燕²

¹延安大学医学院, 陕西 延安

²延安大学附属医院高血压心衰科, 陕西 延安

收稿日期: 2024年3月27日; 录用日期: 2024年4月21日; 发布日期: 2024年4月30日

摘 要

心力衰竭是各种原因导致心脏结构和(或)功能改变, 使心脏收缩和(或)舒张功能障碍, 从而引起的一组复杂临床综合征。根据左心室射血分数(LVEF)将心力衰竭分为三类, 其中将LVEF $\geq 50\%$ 的心力衰竭定义为HFpEF; 此类患者通常合并症较多, 基础功能较差, 往往在住院治疗后的短期内容易再次入院或者发生卒中事件, 因此为了降低HFpEF患者在心肌易损期内不良事件的发生率, 根据心肌易损期的病理生理和临床特征, 本文旨在研究mpvlr、CysC和心肌易损期的关系。

关键词

心肌易损期, MPVLR, CysC

Correlation Studies between MPVLR, Cystatin (Cysc), and Myocardial Vulnerability Phase

Cheng Zhou^{1*}, Ancen Tang¹, Yan Gao²

¹School of Medicine, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Department of Hypertension and Heart Failure, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Mar. 27th, 2024; accepted: Apr. 21st, 2024; published: Apr. 30th, 2024

Abstract

Heart failure is a group of complex clinical syndromes caused by various causes of structural and

*通讯作者。

文章引用: 周成, 唐安岑, 高燕. MPVLR、胱抑素(Cysc)与心肌易损期的相关研究[J]. 临床医学进展, 2024, 14(4): 2950-2956. DOI: 10.12677/acm.2024.1441376

(or) functional changes, systolic and (or) diastolic dysfunction. According to the left ventricular ejection fraction (LVEF), heart failure is divided into three categories, in which 50% of LVEF is defined as HFpEF; such patients usually have more complications, poor basic function, and are often prone to re-admission or stroke events in the short term after hospitalization. Therefore, in order to reduce the incidence of adverse events in HFpEF patients during the myocardial vulnerability period, this paper aims to study the relationship between mpvIr, CysC and myocardial vulnerability period according to the pathophysiological and clinical characteristics of the myocardial vulnerability period.

Keywords

Myocardial Vulnerable Phase, MPVLR, CysC

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

心力衰竭是各种原因导致心脏结构和(或)功能改变,使得心室充盈和(或)射血功能受损,心排血量不能满足机体组织代谢需要,以肺循环和(或)体循环淤血,器官、组织血液灌注不足为临床表现的一组复杂综合征。近年来,全球各大指南根据患者初次评估时超声心动图检查的左心室射血分数(Left ventricular ejection fraction, LVEF)将心力衰竭分为三类:射血分数降低的心力衰竭(HF with reduced EF, HFrEF)、射血分数轻度降低的心力衰竭(HF mid-range ejection fraction, HFmrEF)和射血分数保留的心力衰竭(HF with preserved EF, HFpEF) [1] [2]。HFpEF 是一组高度异质性的以左心室舒张功能受损为主的疾病,有不同于 HFrEF 的发病机制和治疗方案。有研究发现,从 HFpEF 到 HFmrEF 再到 HFrEF 的转变中,随着 LVEF 的降低, LVEDV、LVEDD 呈逐渐增加,FS 逐渐降低,考虑随着心室重塑的进展,由舒张功能障碍逐渐转变为收缩功能障碍。在药物治疗上,地高辛在 HFmrEF 组中的应用比例均偏高(53.6%),同时利尿剂及醛固酮拮抗剂使用比例也较高,考虑与减少液体潴留,改善症状有关[3]。

2. HFpEF 的流行病学

基于 2017 年我国城镇职工医疗保险数据分析,我国的心衰标准化患病率为 1.1% (男性、女性均为 1.1%), 25 岁以上心衰患者达 1210 万, ≥35 岁人群心衰患病率为 1.38% [4], 表明我国心衰人群的患病率较高,同时患病人群趋于年轻化,严重危害我国国民健康。

据调查显示,我国住院心衰患者中射血分数减低的心衰(HFrEF)患者占 35.2%,射血分数中间值心衰(心力衰竭伴中程射血分数, HFmrEF)患者占 21.8%,射血分数保留的心衰(HFpEF)患者占 43.0% [5]。与 HFmrEF 组和 HFrEF 组比较, HFpEF 组患者人数较多、年龄较大、女性较多,合并高血压、房颤/房扑、贫血及慢性阻塞性肺疾病的比例较高。特别是在 HFpEF 患者中,心血管和非心血管共病在心衰患者中很常见,导致心衰患者反复住院,发生心衰住院与死亡风险增加,并且预后较差。

3. 心肌易损期

(1) 定义

调查显示心衰住院患者出院后 2~3 个月内死亡率和再住院率高达 15%和 30%,因此将出院后早期心

血管事件高发这一时期称为心衰的心肌易损期[6] [7] [8] [9] [10]。

(2) 病理生理

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是心血管疾病的终末期表现和主要死因, 而急性心力衰竭(acute heart failure, AHF)系因严重的心肌损害、心律失常或突然加重的心脏负荷, 使心功能正常或处于代偿期的心脏在短时间内发生衰竭或慢性心衰急剧恶化。临床上以急性左心衰常见, 常表现为急性肺水肿或心源性休克。

心衰住院患者出院后 2~3 个月内, 由于充血状态改善的不彻底、神经激素系统和炎症反应的过度激活、肝肾等外周器官损害以及不充分的心律控制, 可能是易损期内左心室充盈压增高和 HF 再发的关键病理生理机制。故心衰患者再住院和死亡的原因可能是由于血流动力学的不稳定和快速恶化[11]。正常情况下, 血细胞位于血管中心流动, 与血管内皮细胞基本不接触, 以保证血液的高速流动。炎症反应过度激活时, 可引起大量中性粒细胞聚集、黏附在血管内皮细胞上, 而且不易分离, 极易坎顿、堵塞循环血管; 再加上内皮细胞肿胀、血小板黏附、微血栓形成和组织水肿等, 更易形成无复流现象(no-reflow) [12], 加重组织缺血缺氧。同时, 激活的中性粒细胞与血管内皮细胞可释放大量的活性物质, 如自由基、蛋白酶、溶酶体酶等, 不但改变了自身的结构和功能, 而且造成周围组织细胞损伤[13]。如血管内皮细胞和中性粒细胞表面的黏附分子暴露, 两者的亲和力增强, 可促使中性粒细胞黏附于血管壁, 穿过血管壁趋化游走, 使白细胞浸润等炎症反应进一步过度激活。

上述各种机制引起心室重构、左心室舒张功能不全、左心室长轴收缩功能降低、心室运动不同步、心房功能不全、右心室功能不全、肺动脉高压、心包限制性改变、血管硬化与功能障碍、心脏变时功能不良、全身性改变(例如骨骼肌异常、贫血)等这些改变最终导致左心室舒张末期压力升高和 HFpEF 的临床表现。HF 易损期是衔接 HF 患者住院治疗和出院管理两个阶段的关键时期, 也是急性 HF 患者向慢性 HF 过度的重要阶段。大多数早期出院后不良心血管事件潜在的可能病理生理学与出院时持续的亚临床和临床充血以及出院后血流动力学短期恶化有关。因此, 出院前优化左心室充盈压和出院后维持稳定的血流动力学可能是可行的治疗目标, 加强对此类患者出院后的临床指标监测和病人管理, 可以有效的降低心衰患者的再入院率和死亡率。

(3) 临床特征

易损期内再入院和死亡风险高的 HF 患者具有其独特的临床特征, 出院时或易损期内的心率增快[9]。心力衰竭患者, 心肌收缩力减弱, 搏出量减少, 射血后心室内的剩余血量增多, 心室舒张末期容积增大, 收缩期储备和舒张期储备均下降。在这种情况下, 如果再出现心率增快的情况, 一方面, 心率增快是衰竭心脏满足机体供血需求的代偿性表现, 反映患者的交感神经过度激活和心脏储备能力较差; 另一方面, 心率加快可缩短舒张期心肌供血时间, 加重心肌耗氧和病理性重构, 直接参与 HF 恶化进程。另外, 易损期内高风险患者较低风险患者具有收缩压低、BNP 水平高、肌酐水平高、醛固酮水平高、低钠血症等临床特征[9]。这些指标表明易损期高风险的 HF 患者容易出现血流动力学不稳定、肾功能损害、神经内分泌系统过度激活以及电解质紊乱等问题。

(4) 预防

美国医疗保险和医疗补助服务中心对超过预期的 30 天再入院率的惩罚措施重新激发了美国对减少早期出院后事件的全国关注[9]。不幸的是, 对于射血分数降低的患者, 除了优化指南指导的慢性 HF 治疗外, 没有任何治疗可以明确减少早期死亡和住院[14]。同时, 对于射血分数保留的 HF 患者, 尚无循证治疗。因此, 早期识别和检测心肌易损期内高危人群显得尤为重要。住院后的脆弱期包括出院后的前 2~3 个月, 适用于一组具有特别高的早期死亡或再次入院风险的患者。住院期间和早期随访期间的实验室检查值和特征可能有助于确定哪些患者最适用脆弱期概念。帮助临床医生早期识别高危人群, 尽早对此类

人群进行干预,有助于降低 HFpEF 患者在心肌易损期内不良事件的发生率。

4. MPVLR (平均血小板体积 - 淋巴细胞比率)

在许多研究中,炎症相关标记物与心血管疾病的发展密切相关。血液学中的一些炎症生物标记物,如平均血小板体积与淋巴细胞比可从全血计数中获得,比较易于获得并能反映炎症水平,与各种心血管疾病的死亡率和不良后果相关[15]-[22]。平均血小板体积(MPV)是通过将血小板压积除以血小板总数来计算的,是血小板大小的量度和血小板反应性的潜在标志物。MPV 增加由血小板周转增加引起。外周血小板消耗有助于增加新产生的未成熟血小板的数量,未成熟血小板比成熟血小板更大且更具反应性。HFpEF 患者中反映血小板活化的平均血小板体积与合并症诱导的全身性促炎状态相关,对内皮生理学有影响,从而参与复杂的分子途径,最终导致心肌纤维化和 LV 功能障碍。

我们已知射血分数保留性心力衰竭(HFpEF)增加平均血小板体积(mean platelet volum, MPV)的合并症的高负担有关,该参数与 HF 的发病率和死亡率相关。血小板的主要生理功能是收缩血管和形成血栓。在特定密度介质中离心,将人血小板分为两个极端密度群体(重大和轻小)。大重血小板和轻小血小板的平均体积差为 2.3 倍。两者的糖酵解和葡萄糖摄取速率也不尽相同,在炎症反应时,大重血小板的糖酵解及葡萄糖摄取率明显高于轻小血小板[17][18][19]。平均血小板体积 - 淋巴细胞比率(MPVLR)是一种炎症性生物标志物,以及心力衰竭、心血管疾病和慢性炎症性疾病中的预后标志物。

HFpEF 发病机制复杂,涉及多个方面,最主要的是系统性炎症:这是 HFpEF 发生的重要机制。超重/肥胖(特别是心外膜脂肪)、高血压、糖尿病和慢性阻塞性肺疾病等多种因素均可诱发系统性炎症反应,炎症通过信号级联作用引起患者的心室重构和舒张功能障碍,而 MPV 是血小板大小的量度和血小板反应性的潜在标志物,MPV 增加由血小板周转增加引起。NLR 参与心衰的机制还在不断地探索中,可能涉及以下几个方面:(1)中性粒细胞作为非特异性炎症的标记物,释放促炎细胞因子,可直接损害心脏功能;(2)炎症刺激淋巴细胞减少,使淋巴细胞增殖、分化、凋亡减少,抑制神经体液激活。严重充血或急性失代偿引起的细胞因子的全身释放可能导致淋巴细胞凋亡;(3)NLR 升高提示交感神经兴奋,增强心肌收缩力并提高心率,从而提高心排量;但同时周围血管收缩,心脏后负荷增加及心率加快,均使心肌耗氧量增加。NE 还对心肌细胞有直接毒性作用,促使心肌细胞凋亡,参与心室重塑的病理过程。此外,交感神经兴奋还可使心肌应激性增强而有促心律失常作用。进而导致心衰恶化[20]。在心衰病程的进展中,中性粒细胞 - 淋巴细胞比率可直接反映患者体内的炎症状态和免疫水平,随着淋巴细胞比例反应性的降低,提示患者预后可能不良。研究表明,MPVLR 与卒中的严重程度呈正相关。

入院时的 MPVLR 是 AIS 术后患者短期死亡率和不良临床结局的独立预测因子。MPVLR 作为一种新的血栓形成和炎症的复合指标,已经受到了人们的广泛关注[23]。将血小板体积和炎症指标淋巴细胞联合,可以反映心衰患者急性期病情变化。

5. 胱抑素 C (CysC)

在心室重塑过程中,I型和III型胶原比例失调,随之引起心肌胶原纤维降解增加,从而导致心肌弹性下降,心室腔扩大,心室壁变薄。而半胱氨酸蛋白酶表现出较强的胶原降解活性和纤维分解活性。血清 CysC 是一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂,能被肾小球自由滤过,在近曲小管重吸收并迅速代谢分解,不重返血液,不和其他蛋白形成复合物,且 CysC 不受炎症、感染、肿瘤和肝功能影响,与年龄、性别、饮食、体表面积和肌肉含量无关[24]。简而言之,Cys-C 是一种蛋白酶抑制剂,由大多数人类细胞以恒定的速率产生;与肌酐不同的是,虽然它被肾小球过滤,但是它由近端小管代谢。因此,它是一种敏感的肾功能测量方法,可能比肌酐受年龄、性别和瘦肌质量的影响更小,并且比肌酐和传统的基于肌酐的公式更能

更好地估计 GFR。

一些 Cys-C 与动脉粥样硬化进展直接相关的机制已经被提出, 胱抑素 C 的预后作用的贡献机制是胱抑素 C 和炎症之间的关联, 胱抑素 C 在动脉粥样硬化血管壁重塑中的直接作用, 以及胱抑素 C 在心脏细胞外基质重塑中的作用[25]。在一项心血管健康研究中, 将 Cys-C 作为风险标记, 该研究证实 Cys-C 与老年人全因死亡率、CVD、心肌梗死和中风风险增加相关, 研究表明, 在稳定型冠心病患者中, 这与死亡风险密切相关, 但与心肌梗死无关; 这些结果在 ACS 后的人群中得到了证实[26]。黄志平教授等对 21 项研究中的 2488 例慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)患者、256 例无 HF 患者和 1022 例健康对照者进行荟萃分析后发现, CHF 患者血清 CysC 水平显著升高, 且随着 NYHA 心功能分级的增加而升高[27]。王传合等人的回顾性研究中发现, CysC 是 HF 院内死亡的独立预测因子(HR = 1.75, 95% CI: 1.20~2.56), 并且 CysC 联合 N 末端 B 型利钠肽原(Nterminal pro brain natriuretic peptide, NT-proBNP)对 HF 院内死亡风险评估价值较单独 NT-proBNP 更大[28]。

在大量 ACS 术后患者中证明, Cys-C 与心血管预后风险相关, 独立于包括 eGFR 在内的传统预测因子。此外, Cys-C 为风险分层提供了增量信息[29], 该信息独立于其他传统和新的肾轴生物标志物, 包括 BNP、hsTnI 和 FGF-23。因此我们可以将胱抑素 C 作为 HFpEF 患者预后的监测指标之一。

6. 生物标志物及其组合在预测急性心力衰竭指数住院后的失代偿中的作用

为了研究脑钠肽(BNP)、高敏心肌肌钙蛋白(hscTnI)、胱抑素 C 和癌抗原 125 (CA 125)在预测指数住院后失代偿中的可能预后作用, 并研究其可能的附加预后价值。有学者对 222 例急性 HF 住院患者进行了 18 个月的监测和随访[30]。结果显示: 出院时 BNP 预测失代偿的敏感性和特异性最高。

4 种生物标志物升高的患者(7.5 个月, 95% CI = 5.5~9.5 个月)和 5 种生物标志物升高的患者(5.3 个月, 95% CI = 5.5~9.5 个月)到失代偿的时间 CI = 2.4~8.2 个月)与有三个升高的生物标志物(10.7, 95% CI = 8.3~13.0 个月)、两个升高的生物标志物(11.6, 95% CI = 9.6~13.0 个月)、一个升高的生物标志物(13.8, 95% CI = 11.6~16.1 个月)和没有升高的生物标志物(11.9, 95% CI = 8.8~15.0 个月)的患者相比, 显著缩短。4 种生物标志物升高的患者与 3 种生物标志物升高的患者相比($P = 0.047$), 5 种生物标志物升高的患者与 3 种生物标志物升高的患者相比($P = 0.026$), 4 种生物标志物升高的患者与 2 种生物标志物升高的患者相比($P = 0.001$), 到失代偿发生的时间显著缩短。与具有较少阳性生物标志物的患者相比, 具有 5 个阳性生物标志物的患者的失代偿的 HR 为 3.7 ($P = 0.001$), 具有 4 个阳性生物标志物的患者的失代偿的 HR 为 2.5 ($P = 0.014$)。

他们得出了这样的结论: BNP、Cystatin C 和 CA 125 是失代偿的预测因子, 联合使用可更好地预测新的失代偿。因此, 当危险因素联合使用时, 可以加强和改进风险预测。由于每个生物标志物反映了不同的活性病理生理过程, 因此可以通过多标志物方法提高生物标志物的预后价值。

7. 结论

我们可以知道, 当风险因素组合时, 可以加强和改善风险预测。生物标志物的预后价值可以通过多标志物方法增加, 因为每种生物标志物反映不同的主动病理生理过程。由于双重预后作用, 生物标志物的组合使用在预测未来失代偿中更有用。早期识别高危人群是降低再住院率的一种可能方法。因此我们可以联合 MPVLR、CysC 来反映 HFpEF 患者心肌易损期的预后。

参考文献

- [1] 周京敏, 王华, 黎励文. 射血分数保留的心力衰竭诊断与治疗中国专家共识 2023 [J]. 中国循环杂志, 2023, 38(4): 375-393.

- [2] 张健, 张宇辉, 周蕾. 国家心力衰竭指南 2023[J]. 中国循环杂志, 2023, 38(12): 1207-1238.
- [3] 张志扬, 蔡蔚萍, 吴志辉, 等. 不同射血分数心力衰竭患者临床特征和预后分析[J]. 医学理论与实践, 2023, 36(18): 3065-3068. <https://doi.org/10.19381/j.issn.1001-7585.2023.18.002>
- [4] Metra, M. and Lucieli, P. (2020) Corrigendum to 'Prevalence of Heart Failure and Left Ventricular Dysfunction in China: The China Hypertension Survey, 2012-2015' [Eur J Heart Fail 2019;21:1329-1337]. *European Journal of Heart Failure*, 22, 759. <https://doi.org/10.1002/ehf.1808>
- [5] 王华, 李莹莹, 柴珂, 等. 中国住院心力衰竭患者流行病学及治疗现状[J]. 中华心血管病杂志, 2019, 47(11): 865-874. <https://rs.yiigle.com/CN2021/1169262.htm>
- [6] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10): 760-789. <https://rs.yiigle.com/cn112148201810/1071728.htm?from=groupmessage&isappinstalled=0>
- [7] 陈希瑶, 张富洋. 心力衰竭易损期的定义与药物治疗[J]. 心脏杂志, 2022, 34(3): 348-351. <http://www.heartj.cn/cn/article/doi/10.12125/j.chj.202103061>
- [8] Dharmarajan, K., Hsieh, A.F., Lin, Z., Bueno, H., Ross, J.S., Horwitz, L.I., Barreto-Filho, J.A., Kim, N., Bernheim, S.M., Suter, L.G., Drye, E.E. and Krumholz, H.M. (2013) Diagnoses and Timing of 30-day Readmissions after Hospitalization for Heart Failure, Acute Myocardial Infarction, or Pneumonia. *JAMA*, 309, 355-363. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.216476>
- [9] Greene, S.J., Fonarow, G.C., Vaduganathan, M., Khan, S.S., Butler, J. and Gheorghiade, M. (2015) The Vulnerable Phase after Hospitalization for Heart Failure. *Nature Reviews Cardiology*, 12, 220-229. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.14>
- [10] Zile, M.R., Bennett, T.D., St John Sutton, M., Cho, Y.K., Adamson, P.B., Aaron, M.F., Aranda Jr., J.M., Abraham, W.T., Smart, F.W., Stevenson, L.W., Kueffer, F.J. and Bourge, R.C. (2008) Transition from Chronic Compensated to Acute Decompensated Heart Failure: Pathophysiological Insights Obtained from Continuous Monitoring of Intracardiac Pressures. *Circulation*, 118, 1433-1441. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.783910>
- [11] Heymans, S., Hirsch, E., Anker, S.D., Aukrust, P., Balligand, J.L., Cohen-Tervaert, J.W., Drexler, H., Filippatos, G., Felix, S.B., Gullestad, L., Hilfiker-Kleiner, D., Janssens, S., Latini, R., Neubauer, G., Paulus, W.J., Pieske, B., Ponikowski, P., Schroen, B., Schultheiss, H.P., Tschöpe, C., Van Bilsen, M., Zannad, F., McMurray, J. and Shah, A.M. (2009) Inflammation as a Therapeutic Target in Heart Failure? A Scientific Statement from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*, 11, 119-129. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfn043>
- [12] Kaur, G., Baghdasaryan, P., Natarajan, B., Sethi, P., Mukherjee, A., Varadarajan, P. and Pai, R.G. (2021) Pathophysiology, Diagnosis, and Management of Coronary No-Reflow Phenomenon. *International Journal of Angiology*, 30, 15-21. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1725979>
- [13] 刘丹勇, 夏正远, 韩荣辉, 等. 心肌缺血再灌注损伤机制研究的回顾与展望[J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(12): 1013-1019.
- [14] Bueno, H., Ross, J.S., Wang, Y., Chen, J., Vidán, M.T., Normand, S.L., Curtis, J.P., Drye, E.E., Lichtman, J.H., Keenan, P.S., Kosiborod, M. and Krumholz, H.M. (2010) Trends in Length of Stay and Short-Term Outcomes among Medicare Patients Hospitalized for Heart Failure, 1993-2006. *JAMA*, 303, 2141-2147. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.748>
- [15] Wu, F., Wang, Q., Qiao, Y., Yu, Q. and Wang, F. (2022) A New Marker of Short-Term Mortality and Poor Outcome in Patients with Acute Ischemic Stroke: Mean Platelet Volume-to-Lymphocyte Ratio. *Medicine*, 101, e30911. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000030911>
- [16] Becatti, M., Fiorillo, C., Gori, A.M., Marcucci, R., Panicia, R., Giusti, B., Violi, F., Pignatelli, P., Gensini, G.F. and Abbate, R. (2013) Platelet and Leukocyte ROS Production and Lipoperoxidation Are Associated with High Platelet Reactivity in Non-ST Elevation Myocardial Infarction (NSTEMI) Patients on Dual Antiplatelet Treatment. *Atherosclerosis*, 231, 392-400. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.09.030>
- [17] Bath, P.M. and Butterworth, R.J. (1996) Platelet Size: Measurement, Physiology and Vascular Disease. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 7, 157-161. <https://doi.org/10.1097/00001721-199603000-00011>
- [18] Ot, S., Zafar, L., Beg, M. and Siddiqui, O.A. (2021) Association of Mean Platelet Volume with Risk Factors and Functional Outcome in Acute Ischemic Stroke. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*, 12, 764-769. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1735326>
- [19] Karpatkin, S. (1969) Heterogeneity of Human Platelets. I. Metabolic and Kinetic Evidence Suggestive of Young and Old Platelets. *Journal of Clinical Investigation*, 48, 1073-1082. <https://doi.org/10.1172/JCI106063>
- [20] Angkananard, T., Inthanoo, T., Sricholwattana, S., Rattanajaruskul, N., Wongsoasu, A. and Roongsangmanoon, W.

- (2021) The Predictive role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) and Mean Platelet Volume-to-Lymphocyte Ratio (MPVLR) for Cardiovascular Events in Adult Patients with Acute Heart Failure. *Mediators of Inflammation*, **2021**, Article ID: 6889733. <https://doi.org/10.1155/2021/6889733>
- [21] Hartmut, K., Gabriele, P. and Sentot, S. (2005) Functional Heterogeneity of Alloantibodies against the Human Platelet antigen (HPA)-1a. *Thrombosis and Haemostasis*, **94**, 1224-1229. <https://doi.org/10.1160/TH05-03-0159>
- [22] Yan, W., Li, R.J., Jia, Q., Mu, Y., Liu, C.L. and He, K.L. (2017) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Compared to N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide as a Prognostic Marker of Adverse Events in Elderly Patients with Chronic Heart Failure. *Journal of Geriatric Cardiology*, **14**, 127-134.
- [23] Wu, F., Wang, Q., Qiao, Y., Yu, Q. and Wang, F. (2022) A new Marker of Short-Term Mortality and Poor Outcome in Patients with Acute Ischemic Stroke: Mean Platelet Volume-to-Lymphocyte Ratio. *Medicine*, **101**, e30911. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000030911>
- [24] 黄剑桥, 谢兴宇. 胱抑素 C 与心力衰竭相关性的研究进展[J]. 临床内科杂志, 2022, 39(2): 142-144.
- [25] Correa, S., Morrow, D.A., Braunwald, E., Davies, R.Y., Goodrich, E.L., Murphy, S.A., Cannon, C.P. and O'Donoghue, M.L. (2018) Cystatin C for Risk Stratification in Patients after an Acute Coronary Syndrome. *Journal of the American Heart Association*, **7**, e009077. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009077>
- [26] Zheng, T., Tang, A.M., Huang, Y.L. and Chen, J. (2022) Non-Linear Association of Cystatin C and All-Cause Mortality of Heart Failure: A Secondary Analysis Based on a Published Database. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **9**, Article 930498. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.930498>
- [27] 黄志平, 崔巍, 乔雪峰, 等. 慢性心力衰竭患者血清胱抑素 C 水平变化的 meta 分析[J]. 临床心血管病杂志, 2018, 34(9): 909-913. <https://doi.org/10.13201/j.issn.1001-1439.2018.09.016>
- [28] 王传合, 李志超, 佟菲, 等. 血清胱抑素 C 联合 N 末端 B 型利钠肽原对心力衰竭患者院内死亡的评估价值[J]. 中国循环杂志, 2020, 35(10): 990-995.
- [29] 盛松, 马杭琨, 高洪阳, 等. 血清胱抑素 C 与心力衰竭患者死亡的关联关系: 一项 1967 例患者的回顾性队列研究[J]. 中国心血管杂志, 2022, 27(5): 445-449.
- [30] Durak-Nalbantic, A., Begic, E., Begic, A., Dzubur, A., Lepara, O., Baljic, R., Hamzic-Mehmedbasic, A., Rebic, D., Hodzic, E., Halimic, M. and Badnjevic, A. (2023) Biomarkers and Their Combination in a Prediction of Decompensation after an Index Hospitalization for Acute Heart Failure. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, **12**, 1158-1164. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_1456_22