

# 血清脑多巴胺神经营养因子水平与急性心肌梗死严重程度相关性研究

盛勇皓<sup>1</sup>, 任蒙蒙<sup>2</sup>, 董海滨<sup>2</sup>, 王春筱<sup>2</sup>, 龚磊<sup>2</sup>, 仲琳<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>青岛大学医学院, 山东 青岛

<sup>2</sup>青岛大学附属烟台毓璜顶医院心血管内科, 山东 烟台

收稿日期: 2026年1月27日; 录用日期: 2026年2月22日; 发布日期: 2026年2月28日

## 摘要

检测急性心肌梗死患者血清中脑多巴胺神经营养因子(Cerebral Dopamine Neurotrophic Factor, CDNF)水平, 评估CDNF在急性心肌梗死(Acute myocardial infarction, AMI)严重程度中的价值。纳入2024年9月至2025年8月就诊于青岛大学附属烟台毓璜顶医院心血管内科的急性冠脉综合征(Acute Coronary Syndrome, ACS)患者141例。根据是否诊断为AMI分为AMI组(n = 72)和non-AMI组(n = 69), 收集所有患者入院时血清样本和AMI组患者入院后24 h和96 h血清, 通过ELISA法检测血清CDNF的水平, 对比AMI组患者与non-AMI组患者入院时CDNF水平。通过Logistic回归和LASSO回归构建诊断模型。分析AMI组患者冠脉病变评分与CDNF水平相关性。研究CDNF水平与AMI患者预后情况相关性。结果: 入院AMI组血清CDNF水平高于non-AMI组。多因素Logistic分析显示血清CDNF水平、总胆红素、低密度脂蛋白胆固醇、肌红蛋白是ACS患者发生AMI的独立影响因素。CDNF水平与狭窄冠脉数量、Gensini评分、TIMI血流分级有相关性。不同预后分组患者CDNF水平有差异性, Logistic回归提示CDNF水平与心脏超声结果是患者预后的独立影响因素。结论: CDNF水平对急性心肌梗死的诊断效能、严重程度评估、预后预测有一定意义。

## 关键词

人脑多巴胺神经营养因子, 急性心肌梗死, 心肌损伤标志物, 急性冠脉综合征, 内质网应激

## Correlation of Serum CDNF Levels with the Severity of Acute Myocardial Infarction

Yonghao Sheng<sup>1</sup>, Mengmeng Ren<sup>2</sup>, Haibin Dong<sup>2</sup>, Chunxiao Wang<sup>2</sup>, Lei Gong<sup>2</sup>, Lin Zhong<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Qingdao Medical College of Qingdao University, Qingdao Shandong

<sup>2</sup>Department of Cardiology, Yantai Yuhuangding Hospital Affiliated to Qingdao University, Yantai Shandong

Received: January 27, 2026; accepted: February 22, 2026; published: February 28, 2026

\*通讯作者。

文章引用: 盛勇皓, 任蒙蒙, 董海滨, 王春筱, 龚磊, 仲琳. 血清脑多巴胺神经营养因子水平与急性心肌梗死严重程度相关性研究[J]. 临床医学进展, 2026, 16(3): 128-143. DOI: 10.12677/acm.2026.163771

## Abstract

To detect serum cerebral dopamine neurotrophic factor (CDNF) levels in patients with acute myocardial infarction (AMI) and evaluate its value in assessing AMI severity. A total of 141 patients with acute coronary syndrome (ACS) admitted to the Department of Cardiology, Affiliated Yantai Yuhuangding Hospital of Qingdao University between September 2024 and August 2025 were enrolled. Patients were divided into an AMI group (n = 72) and a non-AMI group (n = 69). Serum samples were collected from all patients at admission and from AMI patients at 24h and 96h after admission. CDNF levels were measured by ELISA, and levels at admission were compared between the AMI and non-AMI groups. Diagnostic models were constructed using logistic and LASSO regression. The correlation between coronary lesion scores and CDNF levels in AMI patients was analyzed. The association between CDNF levels and prognosis in AMI patients was also investigated. Result: Serum CDNF levels were higher in the AMI group than in the non-AMI group at admission. Multivariate logistic analysis identified serum CDNF, total bilirubin, LDL-C, and myoglobin as independent factors for AMI in ACS patients. CDNF levels correlated with the number of stenosed coronary arteries, Gensini score, and TIMI flow grade. CDNF levels differed among prognostic subgroups, and logistic regression indicated that both CDNF levels and echocardiographic results were independent factors influencing patient prognosis. Conclusion: CDNF levels hold significance for the diagnostic efficacy, severity assessment, and prognosis prediction of acute myocardial infarction.

## Keywords

Cerebral Dopamine Neurotrophic Factor, Acute Myocardial Infarction, Myocardial Injury Marker, Acute Coronary Syndrome, Endoplasmic Reticulum Stress

Copyright © 2026 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

心血管疾病是严重威胁人类健康的全球性公共卫生问题。在中国，每年因心血管疾病住院的患者已超过 1200 万人次[1] [2]。冠状动脉粥样硬化性心脏病是导致死亡的主要病因之一，其中，急性心肌梗死 (Acute myocardial infarction, AMI) 是冠脉疾病的严重类型，其特征是冠状动脉血供急剧减少，引发心肌缺血缺氧，最终导致心肌细胞不可逆坏死。目前，AMI 的诊断主要依据临床症状、特征性心电图改变、冠状动脉造影 (Coronary angiography, CAG) 检查以及心脏特异性肌钙蛋白 (Troponin, Tn) 水平的动态变化[3]。以往研究中提示，心梗后 3 小时内治疗每延迟 10 分钟，死亡率会升高 3.3% [4]。因此，探索更多、更有效的生物标志物，对于改善 AMI 患者的治疗效果至关重要。

人脑多巴胺神经营养因子 (Cerebral Dopamine Neurotrophic Factor, CDNF) 是中脑星形胶质细胞神经营养因子 (Mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor, MNAF)/CDNF 蛋白家族成员之一，于 2007 年由 Päivi Lindholm 等人首次发现，是一种保守的神经营养因子，广泛表达于脑、心脏、胃肠道、肌肉及胰岛等多种组织[5]-[7]。CDNF 由 187 个氨基酸构成，包含两个关键结构域：N 末端的鞘脂激活蛋白样结构域和 C 末端的 SAP 样结构域[5] [8]-[12]。其 C 末端的 KTEL 序列与内质网滞留序列 KDRL 相似，正常状态下作为内质网 (Endoplasmic Reticulum, ER) 滞留信号肽存在于内质网中，在缺血等应激状态下其过量表

达并因滞留信号竞争结合被分泌到胞外, 有研究表明 CDNF 可减轻内质网应激(Endoplasmic Reticulum stress, ER stress) [5] [8] [13], 并通过抑制细胞凋亡发挥保护作用[13] [14]。

目前尚无关于 AMI 患者血清 CDNF 的相关研究。本研究通过检测 ACS 患者血清 CDNF 水平, 并结合传统血清学指标构建模型, 旨在深入探讨 CDNF 水平在急性心肌梗死的相关性, 以期为 AMI 的临床诊断与治疗提供新的思路和依据。

## 2. 研究对象及方法

### 2.1. 研究对象

本研究纳入 2024 年 9 月至 2025 年 8 月于烟台毓璜顶医院心血管内科收治急性冠脉综合征(Acute coronary syndrome, ACS)住院并完成冠状动脉造影(Coronary angiography, CAG)检查的患者 141 例。其中, 72 例确诊为 AMI 的患者纳入 AMI 组; 69 例经检查排除 AMI 的患者纳入非急性心肌梗死(non-AMI)组。本研究已获烟台毓璜顶医院伦理委员会批准(伦理批号: 2025-786), 研究过程遵循《赫尔辛基宣言》的伦理准则。

### 2.2. 纳入标准

(1) 年龄 >18 岁; (2) 住院资料完整; (3) AMI 组患者符合第四版心肌梗死全球统一定义: 存在心脏肌钙蛋白(cTn)的动态升降变化(至少 1 次超过正常值上限的第 99 百分位数), 并至少伴有下列一项临床证据: a. 急性心肌缺血症状; b. 新发缺血性心电图改变; c. 新出现的病理性 Q 波; d. 影像学证据显示新发存活心肌缺失或节段性室壁运动异常; e. CAG 或尸检证实冠状动脉血栓; (4) non-AMI 组患者符合以下定义: a. 肌钙蛋白(cTn)无明显异常。b. 符合以下至少一种情况: 静息痛: 发作持续时间通常 >20 分钟。新发心绞痛: 在首发症状 1~2 个月内、很轻的体力活动可诱发, CCS 分级 III 级或以上。恶化性心绞痛: 既往稳定的心绞痛, 近期发作更频繁、程度更重、持续时间更长或在更低活动阈值下诱发。c. 胸痛发作时可能出现一过性的 ST 段压低或 T 波倒置。

### 2.3. 排除标准

合并严重肝肾肾功能不全; 患有恶性肿瘤; 患有免疫系统疾病; 既往有严重心律失常、心力衰竭或重度心脏瓣膜病; 首次冠脉介入治疗在外院完成; 既往有冠状动脉旁路搭桥术史; CAG 或 PCI 手术失败; 临床资料不完整、住院期间意外死亡或失访。

### 2.4. 资料收集

收集患者的一般资料包括年龄、性别、血压、心率、吸烟史、饮酒史、高血压病史及糖尿病病史, 以及患者的临床实验室指标包括: 尿素(Ureophil, URE)、肌酐(creatinine, Cr)、丙氨酸氨基转移酶(Alanine Transferase, ALT)、总胆固醇(Total Cholesterol, TC)、白蛋白(Albumin, ALB)、甘油三酯(triglycerides, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、脂蛋白 a (lipoprotein (a), Lp (a))、同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)、高敏肌钙蛋白 I (high-sensitivity troponin I, hs-TnI)、肌酸激酶同工酶 MB (Creatine Kinase-MB, CK-MB)、肌红蛋白(Myoglobin, MYO)、B 型脑钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP)、D 二聚体(D-dimer, D-D)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)等指标。所有患者采用促凝管收集入院时静脉血样本。AMI 组患者继续采集入院 24 小时和 96 小时的静脉血, 通过酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)测量并计算血清 CDNF 水平。

## 2.5. 冠心病相关评分

Gensini 评分(Gensini Score, GS)通过分析冠脉病变的严重程度评分、区域乘数因子和侧支调整因子三个主要参数来表现 CAD 的复杂性[15]。心肌梗死溶栓(Thrombolysis in Myocardial Infarction, TIMI)冠状动脉血流分级用于评估冠状动脉造影中的心外膜灌注[16] [17]。采用优化的全球急性冠状动脉事件注册研究(Global Registry of Acute Coronary Events, GRACE)风险评分模型综合考虑患者的临床特征、生化标志物、ECG 表现和医疗历史等多个因素, 评估包括急性 AMI 在内的 ACS 患者的长期死亡率[18] [19]。

## 2.6. 随访

通过门诊及电子病历系统对患者进行随访, 主要终点事件为出院后 6 个月内发生的主要不良心脑血管事件(Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events, MACCE), 包括: 心源性死亡、再发心肌梗死、新发房颤、脑卒中、缺血驱动的再次血运重建、不稳定型心绞痛及心力衰竭。次要终点包括: a) 患者有明显症状不适如胸痛, 胸闷, 阵发性心悸。b) 心脏超声有结构异常改变或收缩、舒张功能下降。c) 复查心电图有 ST 段抬高或压低表现。d) 出现心梗后遗症, 如心功能下降 NYHA III 级以上或出现心电传导阻滞, 心律失常等。

## 2.7. 统计分析

采用 SPSS 26.0 和 R 4.5.1 软件进行统计分析。数据正态性采用 Kolmogorov-Smirnov 检验。两组之间差异性分析符合正态分布的计量资料以均数  $\pm$  标准差表示, 组间比较采用 t 检验; 非正态分布资料以中位数(四分位数间距)表示, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数(百分比)表示, 组间比较采用卡方检验。正态数据和计量资料采用 Pearson 相关性分析, 非正态数据采用 Spearman 相关性分析。采用 LASSO 回归筛选变量, 通过 logistic 回归以降低多重共线性。采用受试者工作特征曲线评估诊断效能, 并通过 DeLong 检验比较曲线下面积(AUC), 绘制校准曲线和临床决策曲线评估模型的校准度与临床适用性。检验水准设为  $\alpha = 0.05$ 。统计图表使用 GraphPad Prism 9.5 绘制。

## 3. 结果

### 3.1. 研究对象的基本特征

本研究共纳入 141 例患者, AMI 组 72 例, non-AMI 组 69 例。两组患者在年龄、性别、吸烟史、饮酒史、糖尿病及高血压病史方面均无统计学差异( $P > 0.05$ )。比较两组患者实验室检验指标, AMI 组患者的 TBil、ALB 水平较 non-AMI 组降低, 这可能与患者应激时发生的代谢紊乱有关, 如心梗是肝功能因血流动力学异常导致的轻度下降。TC、LDL、D-D、FIB、hs-TnI、CK-MB、MYO、BNP 水平较 non-AMI 升高( $P < 0.05$ ), 这些指标变化与传统的心梗诊断指标相同。两组在 URE、Cr、ALT、TG、HDL、Lpa、HCY 中无显著差异(表 1)。

**Table 1.** Characteristics of the study participants

**表 1.** 研究对象的基本特征

基本特征	AMI 组(n = 72)	non-AMI 组(n = 69)	$t/\chi^2/F$	P
age (year)	62.63 $\pm$ 11.64	63.41 $\pm$ 11.14	0.857	0.685
male (n%)	52 (72.2)	40 (58.0)	3.516	0.081
smoking (n%)	19 (26.4)	14 (20.3)	0.731	0.431
alcohol (n%)	13 (18.1)	15 (21.7)	0.300	0.674

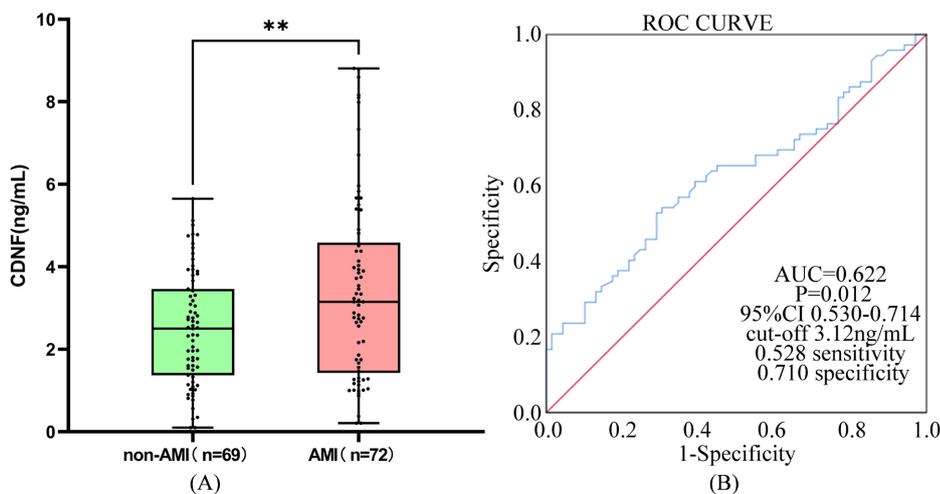
续表

diabetes (n%)	24 (33.3)	22 (31.9)	0.034	0.860
hypertension (n%)	42 (58.3)	43 (62.3)	0.234	0.731
URE (mmol/L)	5.68 (4.71, 7.05)	5.22 (4.48, 6.23)	1.786	0.074
Cr (μmol/L)	63.00 (54.25, 79.75)	65.00 (53.50, 74.00)	0.747	0.455
ALT (U/L)	20.50 (16.25, 30.0)	20.00 (16.00, 34.00)	0.047	0.962
TBil (μmol/L)	12.02 ± 5.68	16.51 ± 5.95	4.585	<0.001 <sup>1</sup>
ALB (g/L)	37.28 (35.46, 39.77)	41.35 (39.31, 42.96)	6.298	<0.001 <sup>1</sup>
TC (mmol/L)	4.83 (3.86, 5.49)	4.08 (3.52, 5.14)	2.827	0.005 <sup>1</sup>
TG (mmol/L)	1.37 (1.06, 1.83)	1.43 (0.91, 1.86)	0.142	0.887
HDL-C (mmol/L)	1.18 ± 0.23	1.22 ± 0.25	0.410	0.274
LDL-C (mmol/L)	3.15 (2.20, 3.65)	2.16 (1.73, 2.96)	4.382	<0.001 <sup>1</sup>
Lp (a) (mg/L)	198.50 (96.75, 385.25)	133.00 (62.00, 261.00)	1.712	0.087
HCY (μmol/L)	12.10 (9.93, 14.93)	11.10 (9.60, 13.75)	1.009	0.313
D-D (mg/L)	0.63 (0.50, 0.85)	0.52 (0.43, 0.62)	3.272	0.001 <sup>1</sup>
FIB (g/L)	3.30 (2.81, 3.71)	3.04 (2.63, 3.41)	2.394	0.017 <sup>1</sup>
hs-TnI (pg/mL)	137.05 (20.95, 1017.05)	1.40 (0.02, 3.65)	8.907	<0.001 <sup>1</sup>
CK-MB (ng/mL)	2.95 (1.40, 19.95)	0.80 (0.60, 1.30)	7.372	<0.001 <sup>1</sup>
MYO (ug/L)	118.20 (46.68, 366.58)	28.60 (22.30, 35.85)	7.770	<0.001 <sup>1</sup>
BNP (pg/mL)	31.33 (10.32, 135.95)	25.00 (10.00, 40.86)	2.107	0.035 <sup>1</sup>

注：<sup>1</sup>表示有统计学意义；正态数据用均数 ± 标准差，非正态分布资料中位数(四分位数间距)表示。分类资料用 n(%) 表示。

### 3.2. CDNF 水平对比分析

#### 3.2.1. Non-AMI 组与 AMI 组 CDNF 水平比较



**Figure 1.** Analysis of CDNF level differences between AMI and non-AMI groups detected and ROC analysis (A) CDNF levels in AMI group versus non-AMI group; (B) ROC analysis of CDNF level for diagnosing AMI

**图 1.** AMI 组与 non-AMI 组的 CDNF 水平差异分析及 ROC 分析(A) AMI 组和 non-AMI 组 CDNF 水平；(B) CDNF 水平对 AMI 的 ROC 分析

AMI 组比 non-AMI 组相比, 患者入院血清 CDNF 水平升高, 差异有统计学意义 $[(3.43 \pm 2.23) \text{ ng/mL}$  vs.  $(2.45 \pm 1.37) \text{ ng/mL}$ ,  $(P=0.012)]$ (图 1(A))。ROC 的结果表明, CDNF 的曲线下面积为 0.622, 最佳诊断截值为 3.12 ng/mL, 灵敏度为 53%, 特异度为 71% (图 1(B))。

### 3.2.2. AMI 组血清 CDNF 水平的动态变化

AMI 组患者入院前胸痛发作时间平均为 4.3 小时, 患者入院后平均接受 PC 手术时间为 4.2 小时, 术后医师给予患者两种抗血小板凝集药物, 并根据患者血脂情况给予一种或两种控制胆固醇药物。其他药物根据患者病情调整。入院后持续观察 AMI 组每一位患者在入院时( $T=0$ ), 入院 24 小时( $T=24 \text{ h}$ )和入院 96 小时( $T=96 \text{ h}$ )三个时间点的血清 CDNF 水平进行分析, 观察其变化情况。AMI 组患者继续采集入院 24 小时和 96 小时的静脉血测量 CDNF 水平, 对 AMI 组同一患者进行三时间点分组, AMI 组患者 CDNF 水平入院 24 时( $T=24 \text{ h}$ )对比入院时( $T=0$ )差异无统计学意义。血清 CDNF 水平入院 96 时( $T=96 \text{ h}$ )较 0 和 24 h 显著升高( $P < 0.001$ ) (图 2)。

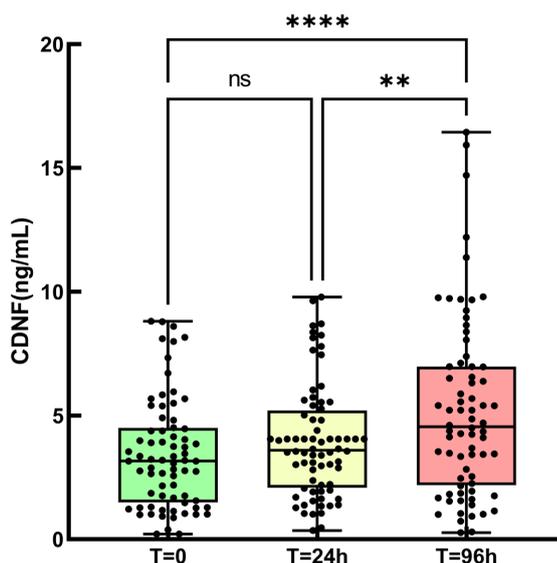


Figure 2. Changes in serum CDNF levels measured in AMI group  
图 2. AMI 组血清 CDNF 水平变化

### 3.3. 多因素 Logistic 回归分析与模型构建

Table 2. Analysis of the correlation between characteristics and CDNF levels  
表 2. 临床特征与 CDNF 水平相关性分析

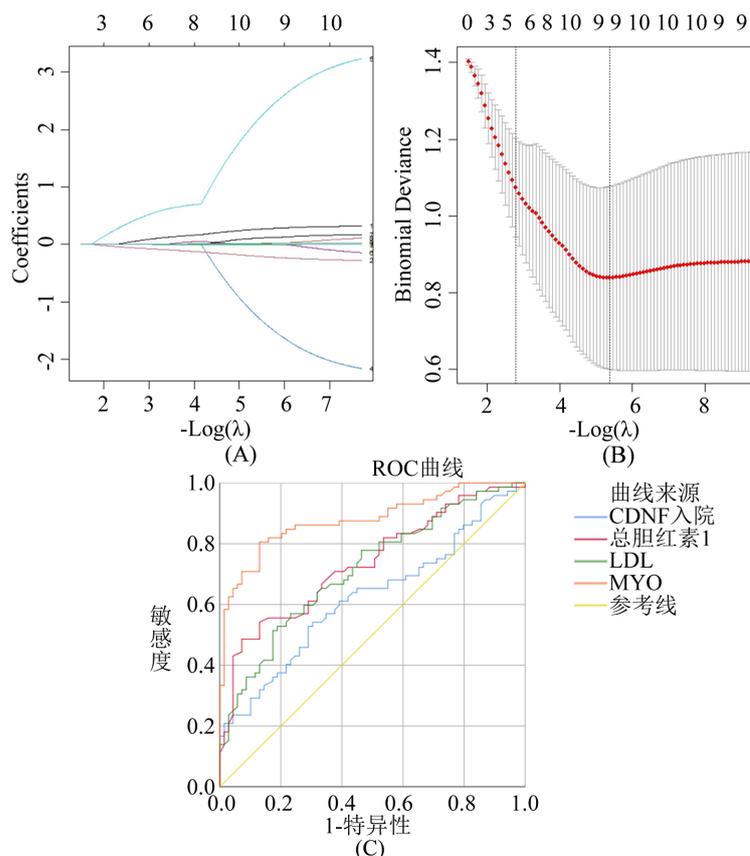
相关性因素	r	P	相关性因素	r	P
CDNF	1	-	TC	0.023	0.789
年龄	0.73	0.387	TG	0.127	0.132
男性	-0.05	0.953	HDL-C	0.077	0.367
吸烟	-0.65	0.444	LDL-C	-0.001	0.988
饮酒	-0.136	0.109	Lpa	-0.005	0.954
糖尿病	0.75	0.379	HCY	-0.057	0.502
高血压	0.03	0.975	D-D	0.213	0.011*

续表

URE	-0.02	0.980	FIB	0.051	0.552
Cr	-0.11	0.895	hs-TnI	0.228	0.007**
ALT	0.112	0.186	CK-MB	0.117	0.168
TBil	-0.152	0.072	MYO	0.138	0.103
ALB	-0.233	0.005**	BNP	0.160	0.058

注：\*在 0.05 级别(双尾)，相关性显著；\*\*在 0.01 级别(双尾)，相关性显著。

为进一步建立更好的模型，分析检验结果与 CDNF 水平的相关性(表 2)，与 CDNF 有相关性的结果包括 hs-TnI、D-D 和 ALB。将差异分析中有意义的变量纳入 LASSO 回归进行变量筛选，最终保留 CDNF、TBil、ALB、LDL-C、D-D、MYO 共 6 个结果。将 6 个因素进行 Logistic 回归构建模型，最终保留 4 个变量，分别为 CDNF 水平、TBil、LDL-C、MYO。其中 CDNF、TBil、LDL-C 及 MYO 是 AMI 的影响因素(表 3，图 3)。将上述指标进行 ROC 曲线分析(表 4)，其中模型的 AUC 为 0.938。预测效能优于其他指标(P < 0.05)。使用模型绘制校准曲线与临床决策曲线表明：校准曲线 Brier 分数：0.0903，Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验 P = 0.5899。临床决策曲线获益阈值区间：0.15~0.99 (图 4)。



**Figure 3.** Feature selection using the LASSO model based on univariately variables and predictive performance of the multi-factorial combined model(A) LASSO coefficient profiles; (B) Cross-validation curve of the LASSO model; (C) Receiver operating characteristic curve of the combined predictive model

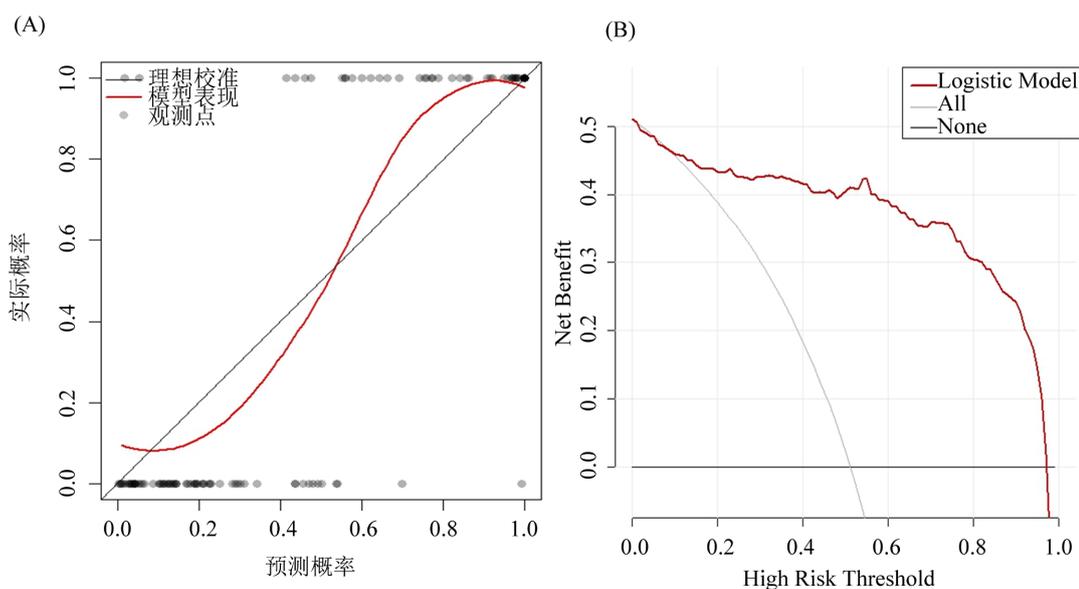
**图 3.** 基于单因素变量的 LASSO 模型特征筛选及多因素联合模型的预测效能(A) LASSO 回归系数路径图; (B) LASSO 模型交叉验证曲线; (C) 多因素联合预测模型 ROC 曲线

**Table 3.** Multivariate Logistic regression analysis  
**表 3.** 多因素 Logistic 回归分析

临床特征	$\beta$	标准误差	Wald $\chi^2$	P	OR (95%CI)
CDNF	0.314	0.157	4.720	0.030	1.37 (1.01~1.86)
TBil	0.221	0.059	14.287	0.001	1.25 (1.11~1.40)
LDL-C	0.753	0.334	5.075	0.024	2.12 (1.01~4.09)
MYO	0.039	0.010	15.069	0.001	1.04 (1.02~1.06)

**Table 4.** ROC analysis of diagnostic value of multivariate model for AMI group  
**表 4.** AMI 分组多因素模型的 ROC 分析

临床指标	AUC	95%CI	敏感度	特异度	Cut-off	P
CDNF	0.622	0.530~0.714	0.53	0.71	3.12 ng/mL	0.002*
TBil	0.736	0.654~0.817	0.49	0.93	9.15 $\mu\text{mol/L}$	<0.001*
LDL-C	0.714	0.630~0.798	0.51	0.83	3.14 mmol/L	<0.001*
MYO	0.879	0.822~0.937	0.81	0.87	43.9 ug/L	<0.001*
Model	0.938	0.895~0.981	0.86	0.97	—	<0.001*



**Figure 4.** Calibration and clinical decision curves of the LASSO-logistic model (A) Calibration curve; (B) Clinical decision curve

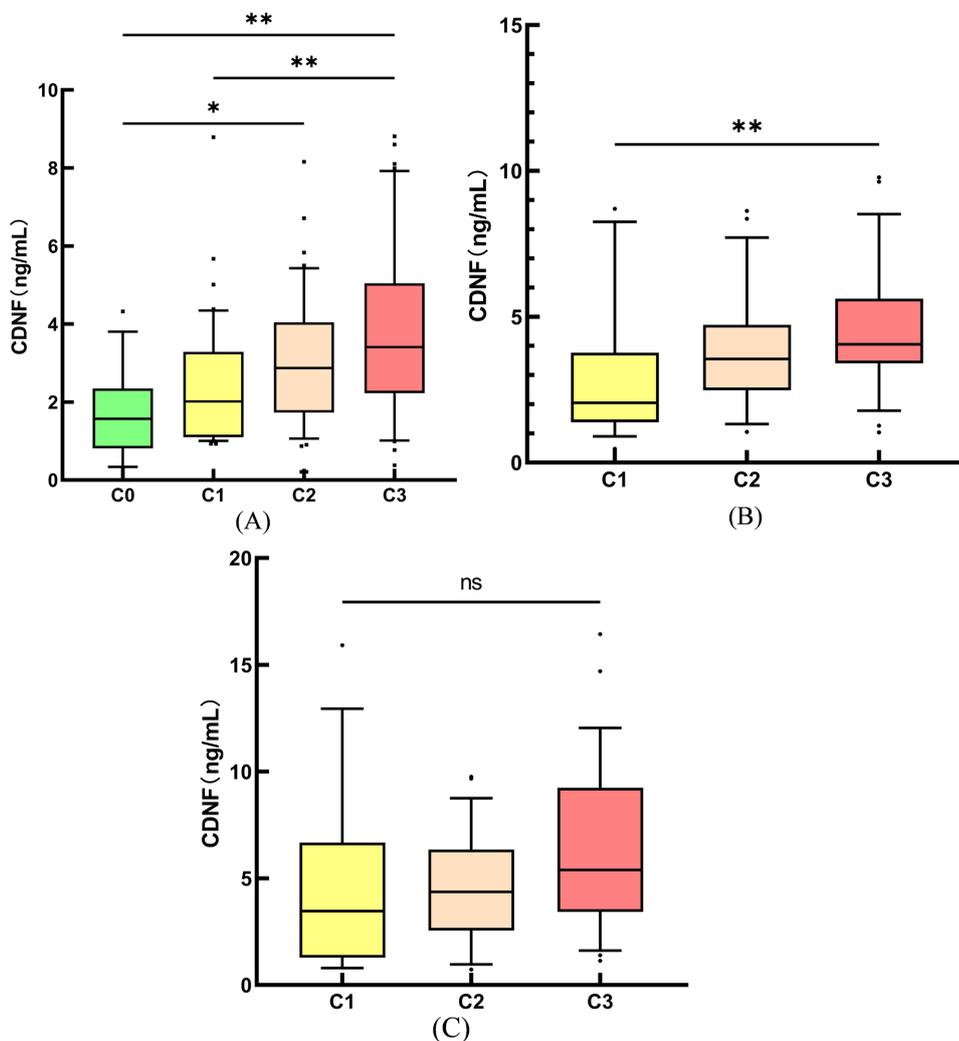
**图 4.** LASSO-logistic 模型的校准曲线与临床决策曲线(A) 校准曲线; (B) 临床决策曲线

### 3.4. CDFN 水平与冠脉病变严重程度相关性分析

#### 3.4.1. CDFN 与冠脉狭窄程度相关性分析

为了研究 PCI 术中观察到的冠脉狭窄情况与 CDFN 之间的相关关系, 将患者按照 PCI 术中冠脉三支病变(左前降支、左回旋支、右冠状动脉)的数量分组, 其中狭窄程度大于中度狭窄( $\geq 40\% \sim 50\%$ )认为是该冠脉狭窄, 左主动脉狭窄的患者认为有两支冠脉受到影响, 将入院时患者分为 0 支组(C0, n = 15), 1 支组(C1, n = 40), 2 支组(C2, n = 46)和 3 支组(C3, n = 40)。根据单因素方差分析结果, C2 较 C0 浓度升高, 差

异有统计学意义，C3 较 C0 和 C1 浓度升高，差异有统计学意义，代表冠脉狭窄数量影响到 CDNF 的表达浓度，随着狭窄冠脉的数量增多，CDNF 浓度有升高趋势。接着对 AMI 组患者 24 h 和 96 h CDNF 浓度同样方式分析，发现在 24 h 时 C3 组(n = 27)较 C1 组(n = 17)高，差异有统计学意义，C2 组(n = 28)与其他两组无统计学意义。在 96h 时未能发现明显差异。这可能与统计数量较少有关(图 5)。



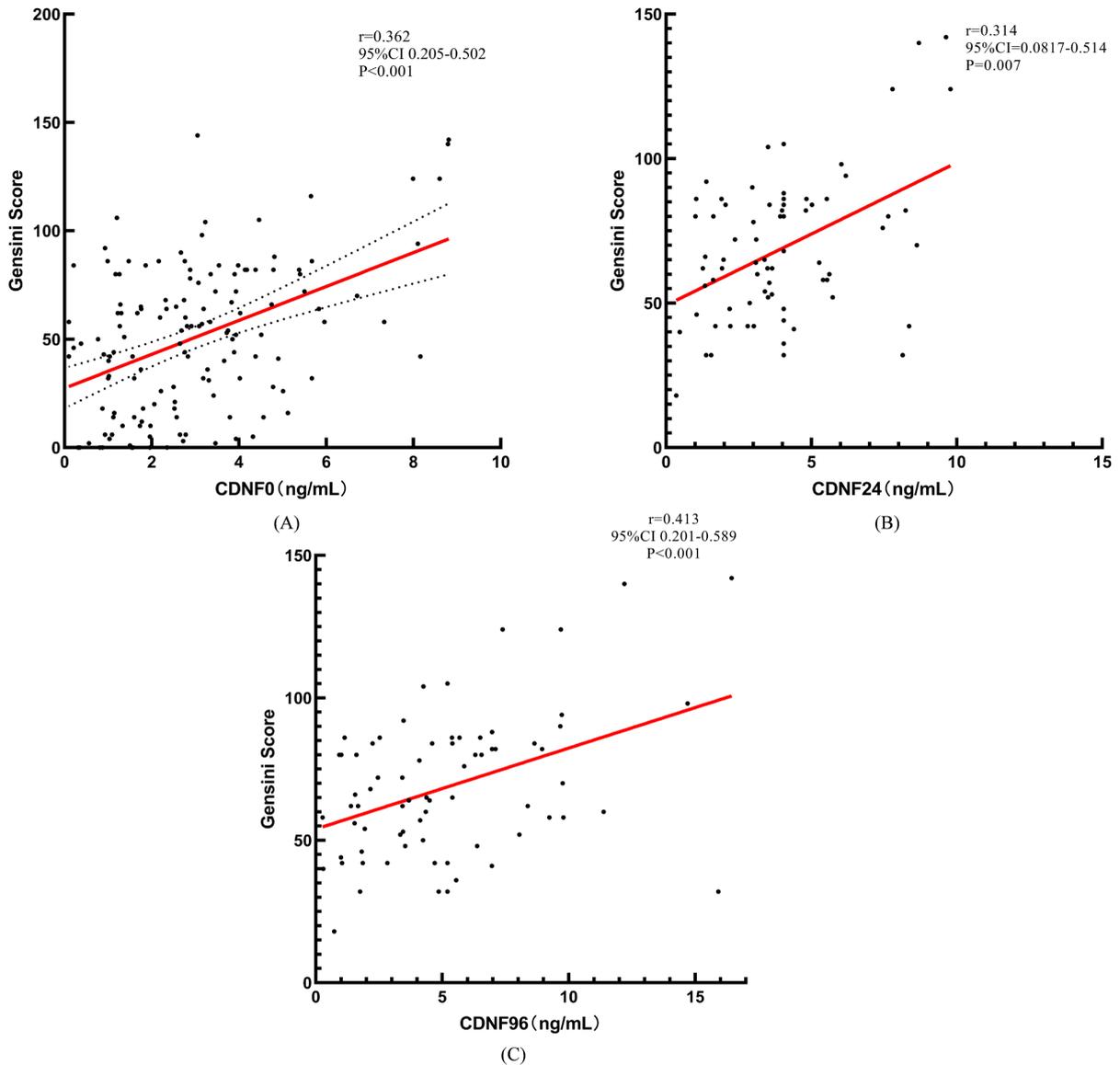
**Figure 5.** CDNF levels stratified by coronary artery stenosis at different time points (A) At admission (0 h); (B) At 24 hours post-admission; (C) At 96 hours post-admission

**图 5.** 狭窄冠脉分组在三时间点的 CDNF 水平差异对比(A) 在 0 h CDNF 水平差异; (B) 在 24 h CDNF 水平差异; (C) 在 96 h CDNF 水平差异

### 3.4.2. CDNF 与 Gensini 评分的相关性

Gensini 评分综合计算冠脉病变的严重程度评分、区域乘数因子和侧支调整因子三个主要参数来表现 CAD 的复杂性，该评分较直接观察冠脉狭窄数量更综合冠状动脉狭窄程度和侧支代偿情况，可以更为准确地反映患者冠脉病变严重程度。为了综合的分析冠脉造影中观察到的患者冠脉血管的严重程度，用 Gensini 评分代表患者冠脉受损严重程度。对三个时间点的 CDNF (CDNF0, CDNF24, CDNF96)和 Gensini 评分进行 Pearson、Spearman 相关性分析发现，Gensini 评分与 CDNF 水平均有良好相关性( $P < 0.05$ )，这表示在 CDNF 与 Gensini 评分有良好的相关性。表示 CDNF 水平升高与冠脉患者的冠脉狭窄程度有一定

相关性(图 6)。

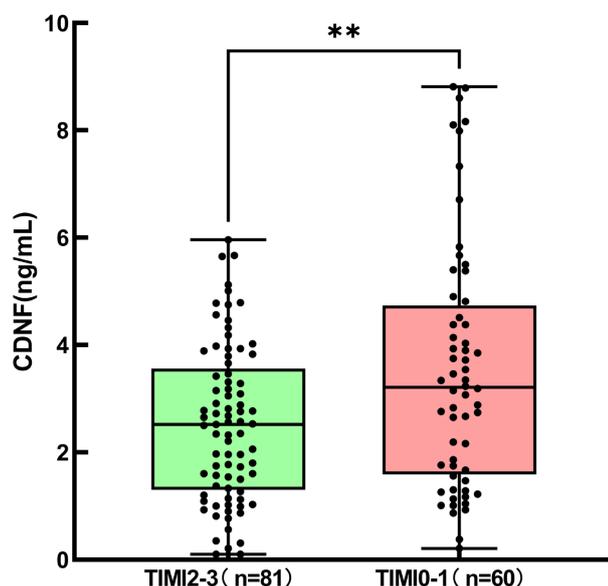


**Figure 6.** Correlation analysis between CDNF levels measured and Gensini score (A) Correlation at admission; (B) Correlation at 24 hours post-admission; (C) Correlation at 96 hours post-admission

**图 6.** CDNF 水平与 Gensini 评分相关性分析(A) 入院时相关性分析; (B) 入院 24 小时相关性分析; (C) 入院 96 小时相关性分析

### 3.4.3. CDNF 与 TIMI 血流分级的关系

TIMI 血流分级较为根据冠脉造影中冠脉血液流速情况反映心肌供血血管的灌注情况，可以反映心肌缺血的程度。TIMI 0~1 级表示罪犯血管范围的心肌存在明显的缺血和坏死情况，TIMI 2~3 级表示罪犯血管供应范围的心肌供血可以保证心肌的氧气需要。根据 TIMI 血流分级标准，将两组患者分为 PCI 术中观察罪犯血管的 TIMI 血流 2~3 级组(n = 81)和 TIMI 血流 0~1 级组(n = 60)，进行两组间 CDNF 水平的比较，结果显示与 TIMI 血流 2~3 级组(均值: 2.52 ng/mL)相比，TIMI 血流 0~1 级组(均值: 3.54 ng/mL)患者血清 CDNF 水平升高，差异有统计学意义。CDNF 对于急性心肌梗死有较为有效的预示价值(图 7)。

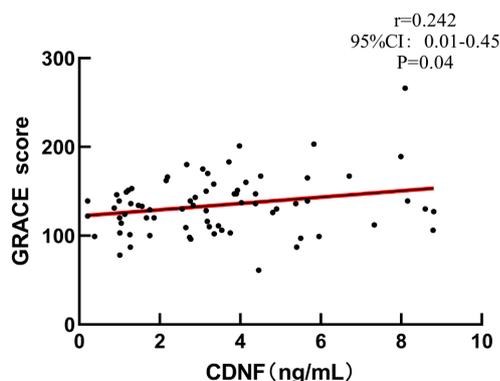


**Figure 7.** Comparison of CDNF levels with intraoperative TIMI flow grade  
**图 7.** CDNF 水平与术中 TIMI 血流分级对比

### 3.5. CDNF 水平变化与 AMI 预后相关性分析

#### 3.5.1. CDNF 水平与 GRACE 评分相关性分析

GRACE 评分综合考虑患者的临床特征、生化标志物、ECG 表现和医疗历史等多个因素，评估包括急性 AMI 在内的 ACS 患者的长期死亡率，通过计算患者的 GRACE 可以预估患者的预后情况。采取患者入院时的结果计算患者的 GRACE 评分，并与同一时间段 CDNF 水平进行相关性分析，相关性分析结果提示患者入院时 GRACE 评分与 CDNF 水平的相关性有统计学意义( $r = 0.242, P = 0.04$ )，这表示在入院时 CDNF 可以评估患者预后情况，作为患者预后的参考指标之一(图 8)。

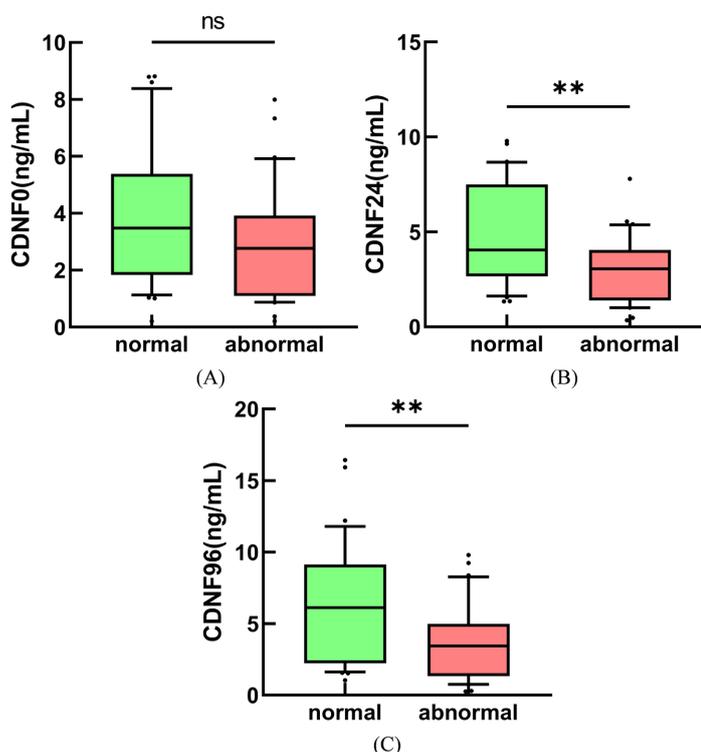


**Figure 8.** Correlation between ELISA-measured CDNF levels and GRACE score  
**图 8.** CDNF 水平与 GRACE 评分相关性分析

#### 3.5.2. CDNF 水平变化与患者预后的差异性分析

有研究证明 CDNF 可以通过抑制细胞凋亡发挥保护作用。对 AMI 组患者进行 6 个月的随访，去除失访的 8 名患者，其余 64 位患者在随访过程中出现主要终点事件和出现次要终点事件 2 种及以上的患者纳入不良组( $n = 30$ )，没有发生以上情况的纳入正常组( $n = 34$ )。对比两组患者 0 h、24 h、96 h 三个时间点的

CDNF 水平差异, 根据对比结果可知, 在 24 h 和 96 h 两个时间点上, 正常组患者的 CDFN 水平较不良组的更高[24 h (4.77 ng/mL vs. 2.94 ng/mL), 96 h (6.33 ng/mL vs. 3.71 ng/mL),  $P < 0.001$ ]. 在入院时 CDFN 水平无明显差异(3.92 ng/mL vs. 2.82 ng/mL,  $P = 0.058$ ). 根据随着时间变化, 两组患者的 CDFN 水平均有所升高, 而预后不良组患者的 CDFN 浓度升高较正常组患者不充分, 这表示 CDFN 水平的升高对于患者心肌预后的保护有一定的意义, 证实了基础实验中得到的 CDFN 对心肌细胞有保护作用的结论(图 9)。



**Figure 9.** Comparison of CDFN level differences among prognostic groups at three time points (A) Comparative analysis of CDFN levels at admission among patients with different prognoses; (B) Comparative analysis of CDFN levels at 24 hours post-admission among patients with different prognoses; (C) Comparative analysis of CDFN levels at 96 hours post-admission among patients with different prognoses

**图 9.** 患者预后分组在三时间点 CDFN 水平差异对比(A) 不同预后患者在入院时 CDFN 水平差异性分析; (B) 不同预后患者在入院 24 小时 CDFN 水平差异性分析; (C) 不同预后患者在入院 96 小时 CDFN 水平差异性分析

### 3.5.3. Logistic 回归分析患者预后相关因素

**Table 5.** Comparison of follow-up echocardiographic and laboratory test data between poor prognosis group and normal group  
**表 5.** 预后不良组和正常组随访心脏超声和实验室检验资料比较

患者信息	不良组(n = 30)	正常组(n = 34)	F	P
LVEF (%)	58.00 (49.75, 61.25)	57.65 (57.49, 62.25)	-1.149	0.251
E/e'	10.26 (6.75, 14.00)	10.52 (7.00, 11.25)	0.135	0.892
LAd (mm)	37.85 (34.98, 42.10)	37.10 (33.73, 37.27)	2.369	0.008*
LVd (mm)	48.85 (44.78, 51.48)	47.96 (44.83, 48.21)	1.775	0.076
RVd (mm)	23.70 (22.58, 26.50)	23.47 (20.85, 23.50)	2.099	0.036*
URE (mmol/L)	5.47 (4.68, 6.04)	5.90 (4.59, 6.38)	-0.236	0.814

续表

Cr (μmol/L)	70.5 (58.0, 81.8)	72.5 (66.0, 77.5)	-0.579	0.562
ALT (U/L)	27.5 (16.8, 32.9)	30.5 (21.0, 41.8)	-1.286	0.198
TBil (μmol/L)	18.3 (12.7, 21.0)	14.6 (11.8, 18.5)	1.642	0.101
ALB (g/L)	43.40 (40.00, 46.22)	42.95 (41.10, 45.46)	0.721	0.471
TC (mmol/L)	3.69 (3.00, 4.30)	3.68 (3.11, 4.03)	0.256	0.798
TG (mmol/L)	1.03 (0.83, 1.31)	1.16 (0.87, 1.30)	-0.552	0.581
HDL-C (mmol/L)	1.24 (1.06, 1.35)	1.28 (1.18, 1.47)	0.770	0.384
LDL-C (mmol/L)	2.08 (1.49, 2.34)	1.86 (1.41, 2.26)	-1.711	0.087
Lp (a) (mg/L)	212.5 (85.0, 415.5)	268.1 (97.5, 315.0)	0.532	0.595
HCY (μmol/L)	13.86 (12.23, 15.90)	13.81 (12.13, 14.05)	-0.229	0.819

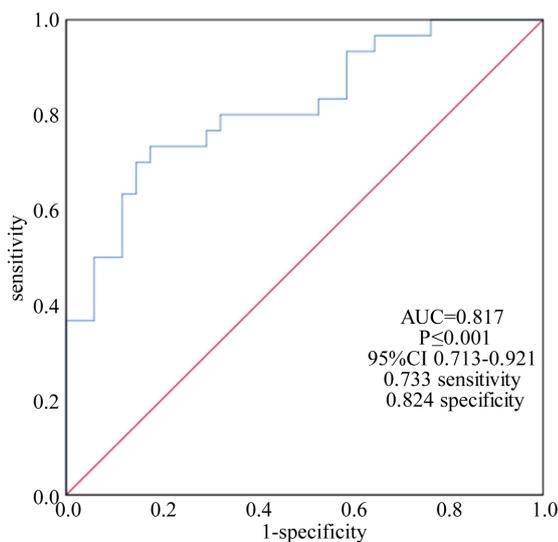
注：\*表示有统计学意义；非正态分布资料中位数(四分位数间距)表示。

统计患者 6 月内发生重点事件或随访结束时复查的心脏超声和实验室检验指标，包括左心室射血分数(Left Ventricular ejection fraction, LVEF), E/e', 左心房直径(Left Atrium diameter, LAd), 左心室直径(Left Ventricular diameter, LVd), 右心室直径(Right Ventricular diameter, RVd), 以及实验室检测指标 URE、Cr、ALT、TC、ALB、TG、LDL-C、HDL-C、Lp (a)、HCY。按预后不良组和正常组进行对比分析，存在差异的因素包括 LAd、RVd(表 5)。将 CDNF24 h 和 CDNF96 h 与这些因素进行二元 Logistic 回归分析(采用向前逐步法)，最终保留 2 个独立影响的变量分别是 LAd 和 CDNF24 h(表 6)，以该回归模型进行 ROC 曲线分析，模型的 AUC 为 0.817 (P < 0.01)，代表该模型有良好的预后评价效能(图 10)。

**Table 6.** Binary logistic regression analysis

**表 6.** 二元 Logistic 回归分析

患者资料	$\beta$	标准误差	Wald $\chi^2$	P	OR (95%CI)
CDNF24 h	-0.536	0.176	9.231	0.002	0.585 (0.424~0.827)
LA	0.222	0.075	8.715	0.003	1.248 (1.077~1.446)



**Figure 10.** ROC curve analysis of the prognostic model

**图 10.** 预后模型 ROC 曲线分析

## 4. 讨论

CDNF 是细胞内质网应激时分泌的一种保护性蛋白质, 正常条件下, 内质网的蛋白折叠功能正常运作, 细胞 CDFN 分泌极少[20] [21]。在缺血情况下, 细胞中发生内质网应激并诱导 CDFN mRNA 和蛋白质水平升高。因此, CDFN 是参与 ER 应激的重要细胞因子, 尤其是在有高分泌功能的组织中[22]-[24]。有研究指出心肌细胞在应激状态下, 细胞会分泌 CDFN 通过自分泌/旁分泌/内分泌的方式发挥保护作用, 此外, 外源性 CDFN 增加对减少心梗面积有积极作用[13] [25]-[27]。因此在本研究中, 分别从应激发生时的诊断作用和预后评价中对细胞的保护作用两个方向进行, 首先在诊断方面, AMI 患者尤其是 STEMI 患者, 其入院时血清 CDFN 水平显著高于 non-AMI 患者, 这符合在发生应激时的表达升高, 这之前研究中 CDFN 参与心肌细胞的应激相一致[28]。而在病情严重评估和预后评估情况中, 预后良好患者的 CDFN 较预后不良患者有更充分的升高, 可以表示在 CDFN 的保护下心梗预后更好。从两个方面印证了 CDFN 的“预警”和“保护”双重身份。

本研究从三个部分研究了 CDFN 与 AMI 患者严重程度的相关性。首先, AMI 组患者较 non-AMI 组患者入院时血清 CDFN 水平更高, 通过 ROC 曲线表示了 CDFN 有一定对 AMI 的鉴别作用。其次, 因为观察到 CDFN 与心梗严重程度有相关性, 之后通过对 AMI 组患者三个时间点 CDFN 水平的观察, 发现 AMI 患者在住院期间的 CDFN 水平有升高趋势, 因为 CDFN 在其他相关研究中发现对细胞有保护作用, 包括分泌在细胞外 CDFN 可以对细胞产生保护作用。于是分析患者 PCI 术中冠脉狭窄的数量和程度, 发现患者的冠脉狭窄数量与 CDFN 水平有相关性, 于是利用 Gensini 评分详细评价患者冠脉造影结果, 分析 Gensini 评分与 CDFN 之间相关性, 结果提示三个时间点的 CDFN 水平均与 Gensini 评分有较明确相关性。TIMI 水平可以直接反映罪犯血管心肌缺血程度, 通过 TIMI 血流分级对患者分组, 不同 TIMI 分级组患者 CDFN 也有明显差异。以上综合了冠脉狭窄数量、冠脉整体狭窄程度、罪犯血管灌注情况三个方面全面地表示患者 CDFN 与冠脉病变时 PCI 信息的相关性。最后, 因为心梗严重程度与患者预后呈正相关, 于是讨论 CDFN 与患者预后结果是否有相关性。通过计算患者入院时 GRACE 评分与入院时 CDFN 水平相关性分析发现二者有相关性, 于是进一步收集患者的随访信息, 对患者随访结果进行分类, 以主要终点和次要终点将患者分为预后正常组和预后不良组, 对比两组三时间点的 CDFN 水平, 发现预后正常组患者的 CDFN 在观察时间内有更好的升高, 这之前实验中证实的外源性 CDFN 对受损心肌有保护作用。通过收集患者的预后观察期间的实验室结果和超声结果, 分析发现 CDFN 水平和超声结果可以作为独立的预后影响因素, 心脏超声差异表示当患者有较为大面积的心梗发生导致心室和心房结构发生异常或心功能衰竭导致的心脏扩大, 预示患者预后较差。CDFN 水平的差异表示患者有较早的 CDFN 升高, 这对于对保护心肌和改善患者预后有良好的作用。这两个因素分别表示了患者的严重程度和患者的保护因素对患者预后的影响。

目前心血管临床统计血清 CDFN 的研究记录较少, 本研究首次将 CDFN 用于急性心肌梗死患者的诊断中, 并通过进一步的数据解读, 分析 CDFN 生物标志物在急性心梗的临床诊断、病变程度和患者预后评估中的价值, 为 CDFN 的临床应用提供参考, 为 CDFN 的基础研究理论提供验证。本研究存在一定局限性, 首先, 此为单中心观察性研究, 样本量有限, 患者预后信息数量较少, 许多远期结局和相关分析无法得到有差异的统计学结果, 未来可以收集更多患者预后信息来完善例如 COX 回归分析等多因素预后模型分析。其次, 由于伦理和患者配合度考虑, 血液样本采集时间点相对较少, 未能完整描绘 CDFN 在 AMI 后的全程变化轨迹, 这对于 CDFN 在时间上变化趋势的解释力度较低, 而且目前患者住院时间未能观察到峰值及回落时间。在今后的研究需要扩大样本量并进行多中心、更多观察节点、更长时间随访的前瞻性研究, 深入研究 CDFN 在不同心肌梗死类型中的价值。同时, 进一步的基础研究对于阐明 CDFN

在心肌缺血损伤中的具体分子机制至关重要。目前还需要更多的科学研究来验证其具体作用和在不同人群中的适用性，需要更长的观察研究时间，以推动 CDNF 在临床实践中的应用。

## 5. 结论

在急性冠脉综合征患者中，CDNF 水平可能是急性心肌梗死的标志物。

CDNF 水平可能是评价急性冠脉综合征冠脉受损严重程度的相关因素。

CDNF 可能有保护受损心肌的功能，可能作为预测 AMI 患者预后的评价因素。

## 基金项目

本研究得到了山东省自然科学基金的资助(项目编号: ZR2022QH103)。

## 致谢

感谢所有作者对本研究做出的贡献，感谢通讯作者对本研究的支持。

## 声明

作者声明不存在任何利益冲突。

本研究已获烟台毓璜顶医院伦理委员会批准(伦理批号: 2025-786)，患者均签署知情同意书。

## 参考文献

- [1] 2023 年中国心血管病医疗质量概述[J]. 中国循环杂志, 2024, 39(9): 833-852.
- [2] Arnett, D.K., Goodman, R.A., Halperin, J.L., Anderson, J.L., Parekh, A.K. and Zoghbi, W.A. (2014) AHA/ACC/HHS Strategies to Enhance Application of Clinical Practice Guidelines in Patients with Cardiovascular Disease and Comorbid Conditions. *Circulation*, **130**, 1662-1667. <https://doi.org/10.1161/cir.000000000000128>
- [3] Babuin, L. and Jaffe Allan, S. (2005) Troponin: The Biomarker of Choice for the Detection of Cardiac Injury. *Canadian Medical Association Journal*, **173**, 1191-1202. <https://doi.org/10.1503/cmaj/051291>
- [4] Neumann, F., Sousa-Uva, M., Ahlsson, A., Alfonso, F., Banning, A.P., Benedetto, U., et al. (2018) 2018 ESC/EACTS Guidelines on Myocardial Revascularization. *European Heart Journal*, **40**, 87-165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>
- [5] Voutilainen, M.H., Arumäe, U., Airavaara, M. and Saarma, M. (2015) Therapeutic Potential of the Endoplasmic Reticulum Located and Secreted CDNF/MANF Family of Neurotrophic Factors in Parkinson's Disease. *FEBS Letters*, **589**, 3739-3748. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2015.09.031>
- [6] Petrova, P.S., Raibekas, A., Pevsner, J., Vigo, N., Anafi, M., Moore, M.K., et al. (2003) MANF: A New Mesencephalic, Astrocyte-Derived Neurotrophic Factor with Selectivity for Dopaminergic Neurons. *Journal of Molecular Neuroscience*, **20**, 173-188. <https://doi.org/10.1385/jmn:20:2:173>
- [7] Lindholm, P., Voutilainen, M.H., Laurén, J., Peränen, J., Leppänen, V., Andressoo, J., et al. (2007) Novel Neurotrophic Factor CDNF Protects and Rescues Midbrain Dopamine Neurons *in Vivo*. *Nature*, **448**, 73-77. <https://doi.org/10.1038/nature05957>
- [8] Yu, Y., Liu, D., Chen, X., Zhu, L. and Wan, L. (2021) MANF: A Novel Endoplasmic Reticulum Stress Response Protein—The Role in Neurological and Metabolic Disorders. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2021**, Article 6464679. <https://doi.org/10.1155/2021/6467679>
- [9] Lindahl, M., Saarma, M. and Lindholm, P. (2017) Unconventional Neurotrophic Factors CDNF and MANF: Structure, Physiological Functions and Therapeutic Potential. *Neurobiology of Disease*, **97**, 90-102. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2016.07.009>
- [10] Lindholm, P. and Saarma, M. (2010) Novel CDNF/MANF Family of Neurotrophic Factors. *Developmental Neurobiology*, **70**, 360-371. <https://doi.org/10.1002/dneu.20760>
- [11] Parkash, V., Lindholm, P., Peränen, J., Kalkkinen, N., Oksanen, E., Saarma, M., et al. (2009) The Structure of the Conserved Neurotrophic Factors MANF and CDNF Explains Why They Are Bifunctional. *Protein Engineering, Design and Selection*, **22**, 233-241. <https://doi.org/10.1093/protein/gzn080>

- [12] Liu, Y.Y., Huo, D., Zeng, L., Fan, G., Shen, T., Zhang, T., *et al.* (2022) Mesencephalic Astrocyte-Derived Neurotrophic Factor (MANF): Structure, Functions and Therapeutic Potential. *Ageing Research Reviews*, **82**, Article 101763. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101763>
- [13] Jääntti, M. and Harvey, B.K. (2020) Trophic Activities of Endoplasmic Reticulum Proteins CDNF and Manf. *Cell and Tissue Research*, **382**, 83-100. <https://doi.org/10.1007/s00441-020-03263-0>
- [14] Dong, H., Jia, W., Wang, C., Teng, D., Xu, B., Ding, X., *et al.* (2024) Key Subdomains of Mesencephalic Astrocyte-Derived Neurotrophic Factor Attenuate Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury by JAK1/STAT1/NF- $\kappa$ B Signaling Pathway. *Molecular Medicine*, **30**, Article No. 139. <https://doi.org/10.1186/s10020-024-00916-6>
- [15] Rampidis, G.P., Benetos, G., Benz, D.C., Giannopoulos, A.A. and Buechel, R.R. (2019) A Guide for Gensini Score Calculation. *Atherosclerosis*, **287**, 181-183. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.05.012>
- [16] Schamroth Pravda, N., Cohen, T., Klempfner, R., Kornowski, R., Beigel, R., Orvin, K., *et al.* (2021) Temporal Trends in the Pre-Procedural TIMI Flow Grade among Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction—From the ACSIS Registry. *IJC Heart & Vasculature*, **36**, Article 100868. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2021.100868>
- [17] Dalen, J.E., Gore, J.M., Braunwald, E., Borer, J., Goldberg, R.J., Passamani, E.R., *et al.* (1988) Six- and Twelve-Month Follow-Up of the Phase I Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial. *The American Journal of Cardiology*, **62**, 179-185. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(88\)90208-1](https://doi.org/10.1016/0002-9149(88)90208-1)
- [18] Granger, C.B., Goldberg, R.J., Dabbous, O., *et al.* (2003) Predictors of Hospital Mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Archives of Internal Medicine*, **163**, 2345-2353. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.19.2345>
- [19] Meune, C., Drexler, B., Haaf, P., Reichlin, T., Reiter, M., Meissner, J., *et al.* (2011) The GRACE Score's Performance in Predicting In-Hospital and 1-Year Outcome in the Era of High-Sensitivity Cardiac Troponin Assays and B-Type Natriuretic Peptide. *Heart*, **97**, 1479-1483. <https://doi.org/10.1136/hrt.2010.220988>
- [20] Glembotski, C.C. (2011) Functions for the Cardiomyokine, MANF, in Cardioprotection, Hypertrophy and Heart Failure. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, **51**, 512-517. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2010.10.008>
- [21] Meyer, B.A. and Doroudgar, S. (2020) ER Stress-Induced Secretion of Proteins and Their Extracellular Functions in the Heart. *Cells*, **9**, Article 2066. <https://doi.org/10.3390/cells9092066>
- [22] Maciel, L., de Oliveira, D.F., Mesquita, F., Souza, H.A.D.S., Oliveira, L., Christie, M.L.A., *et al.* (2021) New Cardiomyokine Reduces Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury by PI3K-AKT Pathway via a Putative KDEL-Receptor Binding. *Journal of the American Heart Association*, **10**, e019685. <https://doi.org/10.1161/jaha.120.019685>
- [23] Hausenloy, D. (2004) New Directions for Protecting the Heart against Ischaemia-Reperfusion Injury: Targeting the Reperfusion Injury Salvage Kinase (Risk)-Pathway. *Cardiovascular Research*, **61**, 448-460. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2003.09.024>
- [24] Blackwood, E.A., Thuerlauf, D.J., Stastna, M., Stephens, H., Sand, Z., Pentoney, A., *et al.* (2020) Proteomic Analysis of the Cardiac Myocyte Secretome Reveals Extracellular Protective Functions for the ER Stress Response. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, **143**, 132-144. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2020.04.012>
- [25] Zhao, X., Wang, Z., Wang, J., Xu, F., Zhang, Y., Han, D., *et al.* (2024) Mesencephalic Astrocyte-Derived Neurotrophic Factor (MANF) Alleviates Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury in Mice by Regulating Microglia Polarization via A20/NF- $\kappa$ B Pathway. *International Immunopharmacology*, **127**, Article 111396. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.111396>
- [26] Glembotski, C.C., Thuerlauf, D.J., Huang, C., Vekich, J.A., Gottlieb, R.A. and Doroudgar, S. (2012) Mesencephalic Astrocyte-Derived Neurotrophic Factor Protects the Heart from Ischemic Damage and Is Selectively Secreted Upon Sarco/endoplasmic Reticulum Calcium Depletion. *Journal of Biological Chemistry*, **287**, 25893-25904. <https://doi.org/10.1074/jbc.m112.356345>
- [27] Wang, M.L., Pan, W., Xu, Y., Zhang, J., Wan, J. and Jiang, H. (2022) Microglia-Mediated Neuroinflammation: A Potential Target for the Treatment of Cardiovascular Diseases. *Journal of Inflammation Research*, **15**, 3083-3094. <https://doi.org/10.2147/jir.s350109>
- [28] Liu, H., Yu, C., Yu, H., Zhong, L., Wang, Y., Liu, J., *et al.* (2018) Cerebral Dopamine Neurotrophic Factor Protects H9c2 Cardiomyocytes from Apoptosis. *Herz*, **43**, 346-351. <https://doi.org/10.1007/s00059-017-4564-3>