·论著·

血管生成素样蛋白4与内脂素在急性心力衰竭患者血清中的水平及其与短期预后的关系

张娟[1],姜静[2],袁平年[1],王洋[1],陈康丽[1]
(西北大学附属医院西安市第三医院 1.心血管内科;2.重症医学科,西安 710021)

摘要 目的 探讨血管生成素样蛋白4(ANGPTL4)和内脂素在急性心力衰竭(AHF)患者血清中的水平及其与短期预后的关系。**方法** 选取2021年9月至2022年9月我院诊治的97例AHF患者为观察组,并纳入同期健康体检者60例为对照组。ELISA检测血清ANGPTL4和内脂素水平。于出院后对AHF患者进行3个月的随访,根据患者是否出现终点事件分为预后良好组(68例)和预后不良组(29例)。比较2组患者一般资料及血清ANGPTL4、内脂素水平;采用logistic回归分析AHF预后的影响因素;应用受试者操作特征(ROC)曲线分析血清ANGPTL4和内脂素水平对AHF患者预后的评估价值。**结果** 与对照组比较,AHF患者血清ANGPTL4水平显著降低,内脂素水平明显升高($P < 0.05$)。与预后良好组比较,预后不良组中肿瘤坏死因子α(TNF-α)、白细胞介素-6(IL-6)水平和纽约心脏协会(NYHA)分级存在统计学差异($P < 0.05$)。与预后良好组比较,预后不良组患者血清ANGPTL4水平显著降低,内脂素水平均明显升高($P < 0.05$)。TNF-α、IL-6、ANGPTL4、内脂素和NYHA分级是影响AHF预后的危险因素。ANGPTL4和内脂素联合预测AHF患者预后的曲线下面积(AUC)、灵敏度、特异度分别为0.932、93.10%、75.00%,高于上述指标的单独预测效能($P < 0.05$)。**结论** ANGPTL4、内脂素在AHF患者中表达异常,与患者预后关系密切;ANGPTL4、内脂素联合检测对AHF患者预后的预测价值更高。

关键词 血管生成素样蛋白4;内脂素;急性心力衰竭
中图分类号 R541.6 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646(2026)05-0411-05
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20260515.1537.010
DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2026.05.005

Levels of serum angiopoietin-like protein 4 and visfatin in patients with acute heart failure and their relationship with short-term prognosis

ZHANG Juan[1], JIANG Jing[2], YUAN Pingnian[1], WANG Yang[1], CHEN Kangli[1]
(1. Department of Cardiovascular Medicine, The Affiliated Hospital of Northwest University (Xi'an No. 3 Hospital), Xi'an 710021, China; 2. Department of Intensive Care Medicine, The Affiliated Hospital of Northwest University (Xi'an No. 3 Hospital), Xi'an 710021, China)

Abstract Objective To evaluate levels in serum angiopoietin-like protein 4 (ANGPTL4) and visfatin in patients with acute heart failure (AHF) and their relationship with short-term prognosis. **Methods** Ninety-seven patients with AHF treated at our hospital between September 2021 and September 2022 were selected as the observation group, and 60 patients who underwent health checkups during the same period were included as the control group. Serum ANGPTL4 and visfatin levels were detected using ELISA. Patients with AHF were followed up for 3 months after discharge and categorized into good (68 patients) and poor (29 patients) prognosis groups according to whether they had an endpoint event. We compared the data, including serum ANGPTL4 and visfatin levels, between the two groups and used logistic regression to analyze the factors influencing the prognosis of AHF, using receiver operating characteristic curves to determine the effects of serum ANGPTL4 and visfatin expression levels on patient prognosis. **Results** Serum ANGPTL4 and visfatin levels were significantly lower and higher, respectively, in patients with AHF compared with the control group ($P < 0.05$). Significant differences were observed in the tumor necrosis factor α (TNF-α) and interleukin-6 (IL-6) levels and New York heart association (NYHA) grade in the poor prognosis group compared with the good prognosis group ($P < 0.05$). Serum ANGPTL4 levels were significantly lower, while serum visfatin levels were significantly higher in patients in the poor prognosis group compared with those in the good prognosis group ($P < 0.05$). TNF-α, IL-6, ANGPTL4, visfatin, and NYHA classification were identified as risk factors affecting AHF prognosis. The area under the curve, sensitivity, and specificity of the combination of ANGPTL4 and visfatin in predicting the prognosis of patients with AHF were 0.932, 93.10%, and 75.00%, respectively, which were higher than the predictive efficacy of the above indexes individually ($P < 0.05$). **Conclu-**

基金项目: 陕西省重点研发计划(2025SF-YBXM-006)
作者简介: 张娟(1991-),女,主治医师,硕士.
通信作者: 陈康丽,E-mail:18682991895@163.com
收稿日期: 2025-01-24
网络出版时间: 2026-05-18 15:53:16

sion　ANGPTL4 is low level in the serum of patients with AHF, and is a protective factor for their prognosis, while visfatin is high level in the serum of patients with AHF and is a prognostic risk factor.

Keywords　angiopoietin-like protein 4; visfatin; acute heart failure

急性心力衰竭(acute heart failure, AHF)是65岁以上患者意外入院的最常见原因,临床主要以全身充血(即由双心室心脏充盈压升高引起的细胞外液积聚)相关的症状和体征为典型表现[1]。因AHF住院的患者是心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)死亡和再次入院的高危人群。因此,寻找关键指标预测评估AHF患者预后对临床治疗十分重要。血管生成素样蛋白4(angiopoietin-like protein 4, ANGPTL4)是脂质代谢的主要调节因子。研究[2]表明ANGPTL4是心血管疾病的潜在治疗靶点。内脂素是一种脂肪细胞因子,其主要作用是促进炎症反应,并在心血管系统的多个环节中发挥关键作用,包括诱发内皮功能障碍、促进动脉粥样硬化、导致斑块破裂与不稳定、引发心肌损伤、组织纤维化及病理性血管生成等。研究[3]发现,内脂素与急性心肌梗死中的心脏标志物相似,可能是心血管危险标志物。本研究对97例AHF患者进行3个月的随访,旨在探讨ANGPTL4、内脂素在AHF患者血清中的水平变化,并分析其与预后的相关性。

1　材料与方法

1.1　临床资料

选取2021年9月至2022年9月就诊于我院的AHF患者97例作为观察组,并收集同期健康体检者60例作为对照组。其中,观察组男54例,女43例;年龄52~79岁,平均(65.24 ± 9.61)岁。对照组男32例,女28例;年龄50~79岁,平均(64.46 ± 10.57)岁。

纳入标准:(1)患者临床症状符合《2021年ESC急性和慢性心力衰竭诊断和治疗指南》[4]有关AHF的诊断标准;(2)年龄≥18岁;(3)自愿参与本研究并签署知情同意书。排除标准:(1)合并其他严重心血管疾病;(2)合并自身免疫性疾病;(3)合并其他急性感染性疾病。本研究获得我院伦理委员会批准(SYLL-2024-129)。

1.2　方法

1.2.1　样本收集:收集观察组AHF患者入院后及对照组研究对象入组后次日清晨空腹静脉血5 mL,4 500 r/min离心10 min,吸取上层血清,–80 ℃保存。

1.2.2　资料收集:收集观察组和对照组患者的一般资料,包括年龄、性别、体重指数(body mass index, BMI)、饮酒史、吸烟史、既往史、血清肌酐(serum creatinine, Scr)、白蛋白(albumin, ALB)和美国纽约心脏协会(New York Heart Association Classification, NYHA)分级。

1.2.3　ELISA:采用ELISA试剂盒检测患者血清ANGPTL4、内脂素和炎性细胞因子[肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor α, TNF-α)、白细胞介素–6(interleukin-6, IL-6)]水平。ANGPTL4 ELISA试剂盒购自杭州联科生物技术股份有限公司,内脂素、TNF-α、IL-6 ELISA试剂盒均购自上海碧云天生物技术股份有限公司。

1.2.4　随访及分组:通过门诊或电话的方式对患者出院后进行为期3个月的随访,根据是否出现终点事件(因心脏原因再次入院、心源性死亡)分为预后良好组(68例)和预后不良组(29例)。

1.3　统计学分析

采用SPSS 25.0进行统计分析,符合正态分布的计量资料以$\bar{x} \pm s$表示,组间比较采用t检验;不符合正态分布的计量资料采用Mann-Whitney U检验;计数资料以率(%)表示,采用χ^2检验进行单因素分析,采用logistic回归进行多因素分析,并绘制受试者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析各指标对预后的预测效能。$P < 0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　观察组和对照组血清ANGPTL4和内脂素水平比较

与对照组比较,AHF患者血清ANGPTL4水平显著降低[(31.42 ± 5.53) mg/L vs. (24.35 ± 5.61) mg/L],内脂素水平明显升高[(3.28 ± 1.36) pg/mL vs. (10.47 ± 1.73) pg/mL],差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2　预后良好组和预后不良组AHF患者资料比较

所有患者完成随访。其中，有29例患者出现预后不良，预后不良率为29.90%。与预后良好组比较，预后不良组中TNF-α、IL-6水平和NYHA分级存在统计学差异（$P<0.05$）。2组在年龄、性别、BMI、吸烟、酗酒、既往史、Scr、ALB水平方面无统计学差异（$P>0.05$）。见表1。

2.3　预后良好组和预后不良组血清ANGPTL4和内脂素水平比较

表1　预后良好组和预后不良组一般临床资料比较

Tab.1　Comparison of clinical data between the good and poor prognosis groups

Item	Good prognosis group ($n=68$)	Poor prognosis group ($n=29$)	t/χ^2	P
Age (year)	64.47 ± 8.59	65.86 ± 9.06	0.718	0.475
Male [n (%)]	40 (58.82)	18 (62.07)	0.089	0.765
BMI (kg/m^2)	24.26 ± 3.19	24.83 ± 3.24	0.802	0.425
Smoking history [n (%)]	27 (39.71)	13 (44.83)	0.220	0.639
Alcohol history [n (%)]	21 (30.88)	10 (34.48)	0.121	0.728
Hypertension [n (%)]	8 (11.76)	5 (17.24)	0.525	0.468
Diabetes [n (%)]	6 (8.82)	4 (13.79)	0.543	0.461
Hyperlipidemia [n (%)]	6 (8.82)	3 (10.34)	0.056	0.813
Coronary heart disease [n (%)]	9 (13.24)	8 (27.59)	2.897	0.088
Scr (μmol/L)	68.94 ± 11.69	69.27 ± 11.52	0.128	0.899
ALB (g/L)	38.05 ± 9.36	39.51 ± 9.42	0.698	0.487
TNF-α (ng/L)	27.35 ± 9.17	43.57 ± 11.24	7.443	<0.001
IL-6 (ng/L)	25.69 ± 8.72	41.65 ± 10.94	7.632	<0.001
NYHA grade [n (%)]			19.127	<0.001
Grade Ⅱ	19 (27.94)	5 (17.24)		
Grade Ⅲ	37 (54.41)	6 (20.69)		
Grade Ⅳ	12 (17.64)	18 (62.07)		

与预后良好组比较，预后不良组患者血清ANGPTL4水平显著降低［(27.58 ± 4.71) mg/L vs. (18.95 ± 4.29) mg/L］，内脂素水平均明显升高［(8.04 ± 1.38) pg/mL vs. (13.97 ± 1.49) pg/mL］，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。

2.4　AHF预后的影响因素

将AHF预后情况作为因变量，TNF-α、IL-6、ANGPTL4、内脂素和NYHA分级作为自变量进行logistic回归分析。结果显示，TNF-α、IL-6、ANGPTL4、内脂素和NYHA分级是影响AHF预后的危险因素。见表2。

表2　AHF预后的危险因素logistic回归分析

Tab.2　Logistic regression analysis of the prognostic risk factors for AHF

Variable	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
TNF-α	0.265	0.132	4.030	0.045	1.303	1.006–1.601
IL-6	0.597	0.214	7.783	0.009	1.817	1.239–2.394
ANGPTL4	–0.422	0.281	2.255	<0.001	0.656	1.280–2.517
Visfatin	0.392	0.127	9.527	<0.001	1.480	1.004–1.956
NYHA grade	0.817	0.395	4.278	<0.001	2.264	1.584–2.943

2.5　ANGPTL4和内脂素水平对AHF患者预后的评估价值

ANGPTL4和内脂素联合预测AHF患者预后的曲线下面积（area under the cure，AUC）为0.932，灵敏

度和特异度分别为93.10%和75.00%，AUC和灵敏度高于上述指标的单独预测效能（$P < 0.05$）。见图1、表3。

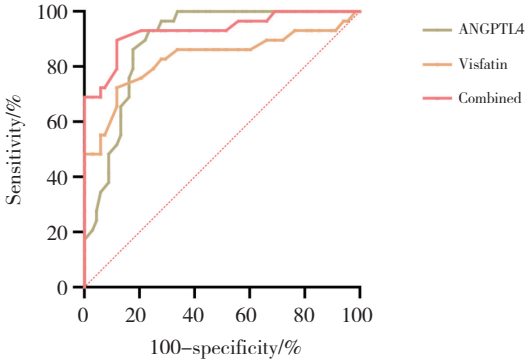


图1　ANGPTL4和内脂素水平对AHF患者预后的ROC曲线

Fig.1　ROC curve of ANGPTL4 and visfatin levels on the prognosis of patients with AHF

3　讨论

研究[5]表明，AHF患者出院后早期，尤其是最初3~6个月内，死亡和再住院风险最高，此阶段被称为“脆弱期”。尽管慢性心力衰竭治疗药物不断丰富，但AHF治疗效果仍不理想，其反复住院与多器官功能衰竭及不良预后密切相关[6]。在欧美地区，每年因心力衰竭住院者超过100万，30 d内再入院率达24%，6个月内高达50%，住院30 d内死亡率约为1/6[7]。因此，识别影响AHF预后的关键因素具有重要意义。

ANGPTL4是一种双功能蛋白，可调节血浆甘油三酯水平并参与血管生成。高水平的甘油三酯可促进动脉硬化与血管炎症，而ANGPTL4的水平与冠状动脉粥样硬化及甘油三酯水平相关，后者可作为粥样硬化的预测因子[8]。此外，ANGPTL4具有一定的抗动脉粥样硬化作用[9]。CHEN 等[10]报道冠状动脉粥样硬化性心脏病患者血清ANGPTL4水平降低，且在无斑块、稳定斑块与不稳定斑块患者中存在显著差异。本研究结果显示，AHF患者ANGPTL4水平低于健康受试者，预后良好组高于预后不良组，提示ANGPTL4是AHF预后的保护因素，其水平降低会增加不良预后风险。

表3　ANGPTL4和内脂素水平对AHF患者预后的评估价值

Tab.3　Effects of ANGPTL4 and visfatin levels on the prognosis of patients with AHF

Variable	Cut-off value	AUC	Sensitivity (%)	Specificity (%)	95%*CI* for AUC	*P*
ANGPTL4	24.23 mg/L	0.890	89.66	77.94	0.827–0.953	<0.001
Visfatin	10.36 pg/mL	0.832	82.76	70.59	0.736–0.938	<0.001
Combined	–	0.932	93.10	75.00	0.871–0.992	<0.001

内皮功能障碍以炎症增强和血管通透性增加为特征，是动脉粥样硬化发生的重要机制。内脂素在动脉粥样硬化斑块相关的平滑肌细胞及不稳定斑块泡沫细胞中过度表达，提示其参与斑块失稳过程[11]。既往研究[3]表明，内脂素水平与高敏C反应蛋白及动脉闭塞程度呈正相关，后者是心肌梗死的重要诱因。ZHENG等[12]研究发现AMI患者内脂素水平升高，且高表达内脂素的主要不良心血管事件发生率升高。本研究发现AHF患者血清内脂素水平高于健康人群，预后良好组低于预后不良组，表明其为AHF预后的危险因素，水平升高将增加不良结局风险。

TNF-α、IL-6等促炎性细胞因子增加内皮细胞通透性，促进脂质与炎性巨噬细胞积聚，加剧内皮功能障碍与氧化应激[13]。研究[14-15]发现，TNF-α水平与心力衰竭患者内皮功能受损相关，IL-6与心肌梗死有关。ANGPTL4具有抗炎作用，可在IL-1β、TNF-α等刺激下释放；而内脂素在包括急性冠脉综合征在内的多种炎症疾病中高表达，且与IL-6水平和斑块不稳定正相关[16]。本研究也提示TNF-α与IL-6为AHF预后的危险因素，全身炎症反应会加重不良结局。此外，NYHA分级作为心力衰竭严重程度指标，也被证实为AHF预后的危险因素，提示应早期进行评估。

ROC曲线分析结果显示，血清ANGPTL4与内脂素对AHF预后均具预测价值，联合检测效能优于单项指标，可能因为两者在反映病情进展中具有协同作用。

综上所述，ANGPTL4、内脂素在AHF患者中表达异常，与患者预后关系密切；两者联合检测对AHF患者预后的预测价值更高。

参考文献：

[1] GUPTA AK，TOMASONI D，SIDHU K，et al. Evidence-based management of acute heart failure [J]. Can J Cardiol，2021，37 (4)：621-631. DOI：10.1016/j.cjca.2021.01.002.

[2] CHO DI，AHN MJ，CHO HH，et al. ANGPTL4 stabilizes atherosclerotic plaques and modulates the phenotypic transition of vascular smooth muscle cells through KLF4 downregulation [J]. Exp Mol Med，2023，55 (2)：426-442. DOI：10.1038/s12276-023-00937-x.

[3] ERTEN M. Visfatin as a promising marker of cardiometabolic risk [J]. Acta Cardiol Sin，2021，37 (5)：464-472. DOI：10.6515/ACS.202109_37 (5).20210323B.

[4] MCDONAGH TA，METRA M，ADAMO M，et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [J]. Eur Heart J，2021，42 (36)：3599-3726. DOI：10.1093/eurheartj/ehab368.

[5] ÇAVUŞOĞLU Y，ALTAY H，NALBANTGIL S，et al. Pre-discharge and post-discharge management and treatment optimization in acute heart failure [J]. Turk Kardiyol Dern Ars，2022，50 (5)：378-394. DOI：10.5543/tkda.2022.22329.

[6] 者春阳，李阳杰，何明. 急性心肌梗死后心力衰竭相关生物标志物研究进展 [J]. 心肺血管病杂志，2023，42 (6)：623-627. DOI：10.3969/j.issn.1007-5062.2023.06.020.

[7] GREENE SJ，BAUERSACHS J，BRUGTS JJ，et al. Worsening heart failure：nomenclature，epidemiology，and future directions：jacc review topic of the week [J]. J Am Coll Cardiol，2023，81 (4)：413-424. DOI：10.1016/j.jacc.2022.11.023.

[8] SUN T，ZHAN WL，WEI LJ，et al. Circulating ANGPTL3 and ANGPTL4 levels predict coronary artery atherosclerosis severity [J]. Lipids Health Dis，2021，20 (1)：154. DOI：10.1186/s12944-021-01580-z.

[9] YANG JM，LI X，XU DY. Research progress on the involvement of ANGPTL4 and loss-of-function variants in lipid metabolism and coronary heart disease：is the "prime time" of ANGPTL4-targeted therapy for coronary heart disease approaching? [J]. Cardiovasc Drugs Ther，2021，35 (3)：467-477. DOI：10.1007/s10557-020-07001-0.

[10] CHEN JH，LI JJ，WANG YY，et al. Serum ANGPTL4 and SIRT1 factor levels and the Carotid Atherosclerotic plaque stability relationship analysis [J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)，2023，69 (9)：62-66. DOI：10.14715/cmb/2023.69.9.9.

[11] KÄRBERG K，FORBES A，LEMBER M. Visfatin and subclinical atherosclerosis in type 2 diabetes：impact of cardiovascular drugs [J]. Medicina (Kaunas)，2023，59 (7)：1324. DOI：10.3390/medicina59071324.

[12] ZHENG MF，LU N，REN MX，et al. Visfatin associated with major adverse cardiovascular events in patients with acute myocardial infarction [J]. BMC Cardiovasc Disord，2020，20 (1)：271. DOI：10.1186/s12872-020-01549-3.

[13] 谷君，任卫东，李会贤，等. circHIPK2调节miR-7-5p/TCF4轴对血管紧张素Ⅱ诱导的血管内皮细胞凋亡的影响 [J]. 中国医科大学学报，2025，54 (3)：257-261，267. DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2025.03.013.

[14] 杨启岭，段卡丹，邱梅红，等. 血清微小RNA-1297在急性心力衰竭患者中的表达及其与预后的关系 [J]. 河南医学研究，2023，32 (10)：1796-1800. DOI：10.3969/j.issn.1004-437X.2023.10.018.

[15] ABBATE A，TOLDO S，MARCHETTI C，et al. Interleukin-1 and the inflammasome as therapeutic targets in cardiovascular disease [J]. Circ Res，2020，126 (9)：1260-1280. DOI：10.1161/CIRCRESAHA.120.315937.

[16] MA WS，LIU WZ，MU JY. Influencing mechanism of large-dose of atorvastatin in serum visfatin，MMP-9，and blood fat levels of patients with acute coronary syndromes [J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)，2023，69 (3)：118-123. DOI：10.14715/cmb/2023.69.3.16.

（编辑　于　溪）

（上接第410页）

and OCT4 in a mouse model of lipopolysaccharide-induced acute uterine injury and intrauterine adhesions [J]. Reprod Biol Endocrinol，2017，15：14. DOI：10.1186/s12958-017-0234-9.

[19] XU F，XIONG N，YUAN YH，et al. Prognostic value of UBE2T and its correlation with immune infiltrates in lung adenocarcinoma [J]. J Oncol，2022，2022：5244820. DOI：10.1155/2022/5244820.

[20] 陆思楚，周新，闫洪超. SIX4在子宫内膜癌中的表达与临床意义及其对Ishikawa细胞侵袭和迁移的影响 [J]. 医学研究杂志，2023，52 (11)：159-163，153. DOI：10.11969/j.issn.1673-548X.2023.11.031.

[21] TANG J，LI Y，ZHANG L，et al. SIX4 acts as an oncogenic driver in non-small cell lung cancer by regulating epithelial-mesenchymal transition [J]. J Cell Physiol，2023，238 (8)：1652-1664. DOI：10.1002/jcp.31456.

[22] 周艳彩，周兵，魏晓霞. Six同源盒蛋白4蛋白在肝癌组织的表达及其对肝癌细胞恶性细胞生物学行为的影响 [J]. 中华实验外科杂志，2021，38 (2)：234-237. DOI：10.3760/cma.j.cn421213-20200518-00405.

（编辑　武玉欣）