

# 血清趋化因子 C-C 配体 19 与 21 水平 在住院心力衰竭患者中的预后价值

曾文飞<sup>1,2,3</sup>, 李玲<sup>4</sup>, 林凯玲<sup>2</sup>, 黄道昕<sup>2</sup>, 李力<sup>5</sup>, 余惠珍<sup>1,2</sup>

1. 福州大学附属省立医院老年医学科, 老年医学中心, 福建 福州 350001; 2. 福建医科大学省立临床医学院老年医学科; 3. 福建医科大学附属南平第一医院老年医学科; 4. 福州大学附属省立医院康复科; 5. 福建医科大学省立临床医学院健康管理中心

**摘要:** **目的** 观察血清趋化因子 C-C 配体 19(CCL19)和 CCL21 水平在住院心力衰竭(心衰)患者中的预后价值。**方法** 入选 2018 年 12 月至 2021 年 10 月于福建省立医院南院心内科住院的心衰患者共 221 例(心衰组), 同期健康体检的 55 名体检者作为对照组, 出院后定期随访。采用酶联免疫吸附试验法检测血清 CCL19 和 CCL21 水平, 收集两组患者临床基线资料信息。采用时间依赖性受试者操作特征(ROC)曲线、Kaplan-Meier 生存曲线和 Cox 回归分析评估 CCL19 和 CCL21 对心衰的预后价值。**结果** 最终纳入心衰患者 170 例, 中位随访时间为 722.5(396.5, 898.0)d, 全因死亡 30 例, 78 例发生复合终点事件(包括全因死亡、急性心肌梗死、恶性心律失常、猝死和心衰再入院)。心衰患者血清 CCL19 和 CCL21 浓度较对照组高。多因素 Cox 回归分析显示, 校正心血管危险因素后, CCL19、CCL21 升高以及 CCL19 与 CCL21 均升高与心衰患者全因死亡风险相关[HR(95%CI)分别为 3.904(1.561~9.760)、3.946(1.561~9.978)、6.048(2.646~13.824)]; CCL21 以及 CCL19 与 CCL21 均升高与复合终点事件发生率升高相关[HR(95%CI)分别为 2.204(1.350~3.599)、1.883(1.157~3.066)]。时间依赖性 ROC 曲线分析提示, CCL19、CCL21 以及 CCL19 联合 CCL21 均升高可以预测各时间点心衰患者的全因死亡和远期复合终点事件的发生。Kaplan-Meier 曲线显示, 血清 CCL19、CCL21 以及 CCL19 联合 CCL21 均升高的心衰患者全因死亡率及复合终点事件发生率高( $P < 0.05$ )。**结论** 心衰患者血清 CCL19 和 CCL21 水平明显升高, 与心衰患者全因死亡相关, CCL21 升高与心衰患者复合终点事件发生相关。

**关键词:** 趋化因子 C-C 配体 19; 趋化因子 C-C 配体 21; 心力衰竭; 预后

## Prognostic value of serum chemokine C-C motif ligand 19 (CCL19) and CCL21 levels in hospitalized patients with heart failure

ZENG Wenfei<sup>1,2,3</sup>, LI ling<sup>4</sup>, LIN Kailing<sup>2</sup>, HUANG Daoxin<sup>2</sup>, LI Li<sup>5</sup>, YU Huizhen<sup>1,2</sup>

1. Department of Geriatric Medicine, Fuzhou University Affiliated Provincial Hospital, Fuzhou 350001, Fujian, China; 2. Department of Geriatric Medicine, Shengli Clinical Medical College of Fujian Medical University; 3. Department of Geriatric Medicine, The First Hospital of Nanping Affiliated to Fujian Medical University; 4. Department of Rehabilitation Medicine, Fuzhou University Affiliated Provincial Hospital; 5. Department of Health Management Center, Shengli Clinical Medical College of Fujian Medical University

**Abstract:** **Objective** To investigate the clinical value of serum chemokine C-C motif ligand 19(CCL19) and CCL21 levels in hospitalized patients with heart failure (HF). **Methods** A total of 221 hospitalized HF patients were enrolled in the Department of Cardiology, South Hospital of Fujian Provincial Hospital from December 2018 to October 2021 (heart failure group), and 55 healthy people in the same period served as the control group, and they were followed up regularly after discharge. Serum CCL19 and CCL21 levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay and baseline clinical data was collected. Time-dependent receiver operating characteristic curve (ROC), Kaplan-Meier survival curves and Cox regression analysis were used to assess the prognostic value of CCL19 and CCL21 on HF. **Results** Finally, 170 patients with HF were included. The median follow-up time was 722.5 (396.5, 898.0) d, 30 all-cause deaths and 78 composite endpoint events (including all-cause death, acute myocardial infarction, malignant arrhythmia, sudden death and heart failure readmission) occurred. Patients in HF group had higher concentrations of CCL19 and CCL21 than subjects in non-HF group.

In multivariate Cox regression models, CCL19, CCL21 and both CCL19 and CCL21 elevated were associated with higher risk of all-cause mortality [HR(95%CI): 3.904 (1.561–9.760); 3.946 (1.561–9.978); 6.048 (2.646–13.824)]. CCL21 and both CCL19 and CCL21 elevated were associated with higher risk of composite endpoint events [HR(95%CI): 2.204 (1.350–3.599); 1.883 (1.157–3.066)]. Time-dependent ROC indicated that the elevation of CCL19, CCL21 and CCL19 combined with CCL21 could better predict all-cause death at each time point and the occurrence of long-term composite endpoint events in patients with HF. Kaplan-Meier curve showed that patients with elevated serum CCL19, CCL21, and CCL19 combined with CCL21 had a higher incidence of all-cause mortality and composite endpoint events (all  $P < 0.05$ ).

**Conclusions** Serum CCL19 and CCL21 levels are significantly increased in patients with HF. Both serum CCL19 and CCL21 are associated with all-cause mortality in patients with HF. Elevated CCL21 is associated with composite endpoint events in patients with HF.

**Keywords:** chemokine C-C motif ligand 19; chemokine C-C motif ligand 21; heart failure; prognosis

迄今为止心血管疾病仍是我国城乡居民死亡的首位病因, 至今我国心血管疾病现患病人数约 3.3 亿, 其中心力衰竭(心衰)人数约为 890 万<sup>[1]</sup>。心衰患者的预后较差, 1 年死亡率为 20%, 5 年死亡率为 50%, 平均每年再入院 1.3 次<sup>[2-3]</sup>。为更好地治疗、管理心衰患者, 寻找早期诊断和尽早判断预后的敏感生物学标志物具有积极重要临床意义。近年来氨基末端脑利尿肽前体(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)已成为各国心衰指南的诊断、分层和预后评估的重要生物标志物之一。但 NT-proBNP 容易受液体潴留和容量负荷的影响, 同时与高龄、心房颤动、肾功能不全和急性冠脉综合征等因素明显相关<sup>[4-5]</sup>。

近年来免疫和低度炎症因子激活被认为是心衰的重要机制之一, 与心衰发展的严重程度密切相关<sup>[6]</sup>。有关心衰机制的研究认为, 中老年人共存促炎因素会导致全身微血管内皮炎症、心脏和骨骼肌肉组织的炎症、纤维化, 炎症标志物如 C 反应蛋白水平增加与心衰疾病的严重程度和预后有关<sup>[7]</sup>; 冠状动脉微血管内皮炎症导致血管平滑肌细胞一氧化氮利用度、环磷酸鸟苷酸水平和蛋白激酶 G 活性下降, 进而促进心肌细胞肥大、间质纤维化和心衰的发生<sup>[8]</sup>。血清生长分化因子 15(growth differentiation factor-15, GDF-15)、半乳糖凝集素-3(galectin-3, Gal-3)及肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )等水平升高与心衰危险分层和临床不良结局密切相关<sup>[9-13]</sup>。趋化因子 C-C 配体(chemokine C-C motif ligand, CCL)家族因子成为近年来心血管疾病研究的热点。CCL19 和 CCL21 是 CCL 家族成员, 由内皮细胞、成纤维细胞和血管平滑肌细胞等细胞分泌和表达, 共同作用于受体 CCR7, 参与血管炎症、细胞增殖、基质重构等病理生理过程<sup>[14-17]</sup>。有研究认为血清 CCL19 和 CCL21 水平在急性冠脉综合征患者明显升高, 为其独立危险因素<sup>[18]</sup>; 缺血性心脏病心衰患者的血清 CCL19 和 CCL21 水平显著升高<sup>[19]</sup>。但循环 CCL19 和 CCL21 水平对心衰患者预后的预测价值却鲜有报道。基于此, 本研究旨在观察分析住院

心衰患者血清 CCL21 和 CCL19 水平, 并评估其对心衰的预后价值, 具有重要临床意义。

## 1 对象与方法

**1.1 对象** 纳入标准: ①年龄  $\geq 18$  周岁; ②根据《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》中的标准临床诊断为心衰。排除标准: ①1 个月内有急性心肌梗死; ②有严重感染; ③合并晚期恶性肿瘤、急性脑卒中; ④严重肝功能不全[血清总胆红素  $\geq 10$  倍正常上限或每日上升  $\geq 17.1 \mu\text{mol/L}$ ; 未服用抗凝药物下凝血酶原活动度(prothrombin time activity, PTA)  $\leq 40\%$  或国际标准化比值(international normalized ratio, INR)  $\geq 1.5$ ]; ⑤严重肾功能不全(需行腹膜透析或血液透析); ⑥临床资料不全者。本研究经福建省立医院伦理委员会批准(伦理号 K2019-05-032), 所有入选者均签署了知情同意书。

本研究前瞻性连续纳入 2018 年 12 月至 2021 年 10 月在福建省立医院金山院区心血管内科住院的 221 例急性心衰患者, 排除 1 个月内急性心肌梗死 30 例, 严重感染 6 例, 恶性肿瘤 2 例, 需透析的肾功能衰竭 2 例, 资料不完整 11 例, 最终纳入心衰患者 170 例。纳入同期在福建省立医院金山院区健康体检的 55 名体检者作为对照组。

**1.2 临床资料收集** 收集符合入选标准的患者的临床资料, 包括一般人口统计学、纽约心脏协会(New York Heart Association, NYHA)心功能分级、实验室检查结果、超声心动图指数、合并症、心衰病因和用药情况。

**1.3 血液标本采集、检测** 所有入选者均次日清晨空腹取肘静脉血 5 mL, 3 000 r/min, 有效离心半径为 10 cm, 离心 15 min, 分离血清后将其置于  $-80 \text{ }^\circ\text{C}$  保存。采用酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)法检测血清 CCL19 和 CCL21 水平(武汉博士德生物公司), 检测范围: CCL19 15.6~1 000 ng/L; CCL21 62.5~4 000 ng/L。采用 VITROS 250 干生化分

析仪及配套试剂检测血清总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、肌酐水平,采用迈瑞BC-7500全自动血细胞分析仪检测血红蛋白含量,电化学发光免疫分析法(electrochemiluminescence immunoassay, ECLIA)在全自动免疫分析仪上检测血浆NT-proBNP水平。使用Philips-ic33型彩色多普勒超声诊断仪,采用改良Simpson法测量左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF);应用二维超声记录心尖四腔和二腔图,人工描绘心内膜轮廓,测量左心室长径,计算机软件沿左心室长轴自动将左心室等分为数十个圆盘计算出左心室容量。通过计算机软件自动计算每个圆柱体的体积并求和,得到舒张末期容积(end-diastolic volume, EDV)和收缩末期容积(end-systolic volume, ESV)。公式为:  $LVEF = (EDV - ESV) / EDV \times 100\%$ 。

**1.4 随访** 心衰患者出院后每3个月进行门诊或电话随访,对所有患者随访至2022年10月,中位随访时间为722.5(396.5, 898.0)d,失访12人。对于失访对象按末次随访时间记录结局时间,采用Kaplan-Meier曲线进行生存分析。询问并记录目前状况、用药情况及是否发生终点事件。终点事件包括全因死亡和复合终点事件。全因死亡:各种原因引起的死亡,包括各种原因心血管事件引起的心源性死亡及其他各种原因的死亡。复合终点事件包括全因死亡、急性心肌梗死、恶性心律失常(含严重缓慢型心律失常:严重的病态窦房结综合征、高度或三度房室传导阻滞;快速型心律失常:持续性室性心动过速、心室扑动、心室颤动,快室率心房扑动、心房颤动、房室折返性心动过速、预激综合征伴心房颤动)、猝死和心衰再入院。

**1.5 统计学方法** 采用SPSS 25.0软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,符合正态分布且方差齐的资料两组间比较采用独立样本 $t$ 检验,方差不齐的资料两组间比较采用 $t'$ 检验;不符合正态分布的计量资料以中位数( $P_{25}, P_{75}$ )表示,两组间比较采用Man-Whitney  $U$ 检验。计数资料用率(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验、校正 $\chi^2$ 或Fisher确切概率法。应用R.4.1.2软件timeROC包绘制时间依赖性受试者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析CCL19和CCL21对心衰患者临床终点事件的预测价值,并计算曲线下面积(area under the curve, AUC)。采用ggpubr包绘制Pearson相关分析,探讨CCL19、CCL21与NT-proBNP的相关性。采用单因素及多因素Cox回归模型分析CCL19和CCL21与心衰患者终点事件的关系,对单因素Cox回归分析中对结局事件有统计学意义的指标纳入多因素Cox回归分析,结果以森林图形式展现,采用forestploter包绘制森林图。使用survminer包采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,用Log-rank方法比较不同组间生存曲线差异。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 心衰组与对照组临床资料及血清CCL19和CCL21浓度** 最终纳入心衰患者170例,非心衰对照组55例,对一般临床资料进行比较,见表1。结果显示,心衰患者的肌酐值、血清CCL19和CCL21水平高于对照组,而血红蛋白、总胆固醇水平较低( $P < 0.05$ ),其余基线资料差异无统计学意义(均 $P > 0.05$ ),见表1。

表1 心衰组患者与对照组的基线临床资料

组别	例数	年龄 (岁)	男性 [例(%)]	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
对照	55	74.98±5.41	28(50.91)	132.00(120.00, 147.00)	74.00(67.00, 86.00)	23.64(22.19, 24.91)
心衰	170	74.80±8.35	104(61.18)	130.00(117.00, 141.00)	77.00(71.00, 87.00)	23.21(20.81, 25.74)
$t/Z/\chi^2$ 值		0.187	1.807	-0.669	-1.138	-0.798
$P$ 值		0.852	0.179	0.504	0.255	0.425
组别	白细胞计数 ( $\times 10^9/L$ )	血红蛋白 (g/L)	总胆固醇 (mmol/L)	肌酐 ( $\mu\text{mol/L}$ )	lg[CCL19 (ng/L)]	lg[CCL21 (ng/L)]
对照	6.40(5.80, 7.50)	146.16±13.78	5.54(5.03, 6.27)	70(61, 80)	2.31±0.23	2.33±0.29
心衰	6.80(5.50, 8.53)	125.58±23.47	3.84(3.23, 4.80)	93(69, 122)	2.48±0.32	2.76±0.25
$t/Z/\chi^2$ 值	-1.684	7.957	-8.108	-5.491	-3.683	-10.751
$P$ 值	0.092	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:正态分布计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示;非正态分布计量资料以中位数( $P_{25}, P_{75}$ )表示。BMI为体重指数;lgCCL19为对数转换的趋化因子C-C基序配体19;lgCCL21为对数转换的趋化因子C-C基序配体21。

**2.2 CCL19、CCL21升高组与减低组心衰患者的基线资料** 对170例心衰患者出院后进行随访,中位随访时间为722.5(396.5, 898.0)d,共计30例发生全因死亡

(17.75%),78例发生复合终点事件(45.88%)。按CCL19中位数270 ng/L、CCL21中位数554 ng/L分组比较心衰患者的终点事件结局。相对于CCL19减低、

升高组血肌酐水平、NT-proBNP 和糖尿病、缺血性心脏病、全因死亡事件发生率更高(均  $P < 0.05$ )。相对于 CCL21 减低组, CCL21 升高组患者血肌酐水平、

NT-proBNP 和全因死亡率、复合终点事件发生率明显升高(均  $P < 0.05$ )。见表 2, 表 3。

表 2 CCL19 减低组与 CCL19 升高组心衰患者基线资料

组别	例数	年龄 (岁)	男性 [例(%)]	NYHA 心功能分级 [例(%)]			收缩压 (mmHg)
				II 级	III 级	IV 级	
CCL19 减低	85	75.01 ± 8.63	53(62.35)	10(52.6)	36(42.35)	39(45.88)	132.0(119.0, 146.0)
CCL19 升高	85	74.59 ± 8.10	51(60.00)	9(10.59)	39(45.88)	37(43.53)	128.5(115.8, 148.2)
$t/Z/\chi^2$ 值		0.330	0.099		0.255		-0.584
$P$ 值		0.742	0.753		0.893		0.559

组别	舒张压 (mmHg)	合并基础疾病 [例(%)]					
		高血压	糖尿病	缺血性心脏病	肥厚型心肌病	扩张型心肌病	瓣膜性心脏病
CCL19 减低	73.4 ± 10.7	56(65.89)	22(25.88)	29(34.12)	6(7.06)	10(11.76)	15(17.65)
CCL19 升高	75.9 ± 14.5	65(76.47)	35(41.18)	42(49.41)	3(3.53)	7(8.24)	16(18.82)
$t/Z/\chi^2$ 值	-0.479	2.322	4.460	4.087	0.469 <sup>#</sup>	0.588	0.039
$P$ 值	0.633	0.128	0.035	0.043	0.493 <sup>#</sup>	0.443	0.843

组别	LVEF (%)	吸烟 [例(%)]	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	总胆固醇 (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	肌酐 (μmol/L)	Lg [NT-proBNP (ng/L)]
CCL19 升高	55(45, 59)	35(41.18)	22.9(20.8, 25.6)	3.56(2.95, 4.42)	2.24(1.64, 2.91)	98(67, 157)	3.64 ± 0.45
$t/Z/\chi^2$ 值	-0.866	0.623	-0.885	-1.518	-1.635	-3.157	-2.943
$P$ 值	0.387	0.430	0.376	0.129	0.102	0.002	0.004

组别	用药史 [例(%)]					结局事件 [例(%)]	
	ACEI	ARB	β受体阻滞剂	钙通道阻滞药	利尿剂	全因死亡	复合终点事件
CCL19 减低	4(4.71)	26(30.59)	51(60.00)	18(21.18)	48(56.47)	7(8.24)	33(38.82)
CCL19 升高	1(1.18)	33(38.82)	47(55.29)	27(31.76)	44(51.76)	23(27.06)	45(59.94)
$t/Z/\chi^2$ 值	0.824 <sup>#</sup>	1.272	0.385	2.448	0.379	10.362	3.411
$P$ 值	0.364 <sup>#</sup>	0.259	0.535	0.118	0.538	<0.001	0.065

注: 正态分布计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示; 非正态分布计量资料以中位数 ( $P_{25}, P_{75}$ ) 表示。CCL19 为趋化因子 C-C 基序配体 19; LVEF 为左室射血分数; BMI 为体重指数; LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇; NT-proBNP 为氨基末端脑利钠肽前体; ACEI 为血管紧张素转换酶抑制剂; ARB 为血管紧张素受体阻滞药; <sup>#</sup> 表示两组间比较采用校正  $\chi^2$  计算。

2.3 血清 CCL19 和 CCL21 与心衰患者 NT-proBNP 的 Pearson 相关性分析 Pearson 相关性分析显示, lgCCL19、lgCCL21 水平与 lgNT-proBNP 水平呈正相关 ( $r=0.32, r=0.26$ , 均  $P < 0.05$ ), 见图 1。

2.4 单因素和多因素 Cox 回归分析影响心衰患者预后的因素 单因素 Cox 回归分析显示, CCL19、CCL21 水平升高以及 CCL19 与 CCL21 均升高的心衰患者发生全因死亡的风险增高(均  $P < 0.001$ ) (见网络版附表 S1)。对单因素 Cox 回归分析中对全因死亡有关联的指标(NT-proBNP、男性、吸烟、缺血性心脏病和肌酐)纳入模型 2 校正后提示, CCL19、CCL21 以及 CCL19 与 CCL21 均升高是心衰患者发生全因死亡的危险因素 ( $P < 0.05$ )。在模型 2 的基础上纳入传统心血管相关危险因素校正(年龄、高血压、糖尿病、LDL-C、LVEF、心功能), 提示 CCL19、CCL21 以及 CCL19 与 CCL21 均升高是心衰患者发生全因死亡的危险因

素(均  $P < 0.01$ ), 见图 2A。具体结果见网络版附表 S2~S7。

CCL19、CCL21 水平升高以及 CCL19 与 CCL21 均升高的心衰患者发生复合终点事件风险增加(均  $P < 0.05$ ) (图 2B)。对单因素 Cox 回归分析中对复合终点事件有关联的指标(糖尿病、高血压、NT-proBNP、肌酐、心功能、服用钙通道阻滞剂, 见网络版附表 S8)纳入模型 2 校正后提示, 仅 CCL21 升高以及 CCL19 与 CCL21 均升高是心衰患者发生复合终点事件的危险因素(均  $P < 0.05$ )。在模型 2 的基础上纳入传统心血管相关危险因素(年龄、吸烟、男性、缺血性心脏病、LDL-C、LVEF)校正, 提示 CCL21 以及 CCL19 与 CCL21 均升高是心衰患者发生复合终点事件的危险因素(均  $P < 0.05$ ), 而 CCL19 升高对复合终点事件发生无统计学意义 ( $P=0.191$ ), 见图 2B。具体结果见网络版附表 S9~S14。

表3 CCL21 减低组与 CCL21 升高组心衰患者的基线资料

组别	例数	年龄 (岁)	男性 [例(%)]	NYHA 心功能分级 [例(%)]			收缩压 (mmHg)
				II 级	III 级	IV 级	
CCL21 减低	85	74.85±9.07	38(44.71)	11(12.94)	39(45.88)	35(41.18)	133.0±23.3
CCL21 升高	85	74.75±7.61	28(32.94)	19(11.18)	75(44.12)	76(44.71)	131.0±26.8
<i>t/Z/χ<sup>2</sup></i> 值		0.073	2.477		1.067		-0.155
<i>P</i> 值		0.942	0.116		0.586		0.877

组别	舒张压 (mmHg)	合并基础疾病 [例(%)]					
		高血压	糖尿病	缺血性心脏病	肥厚型心肌病	扩张型心肌病	瓣膜性心脏病
CCL21 减低	75.5±13.9	59(69.41)	24(28.24)	34(40.00)	4(4.71)	10(11.76)	16(18.82)
CCL21 升高	73.3±10.9	62(72.94)	33(38.82)	37(43.53)	5(5.88)	7(8.24)	15(17.65)
<i>t/Z/χ<sup>2</sup></i> 值	0.131	0.258	2.138	0.218	0.001 <sup>#</sup>	0.588	0.039
<i>P</i> 值	0.896	0.611	0.144	0.641	0.999 <sup>#</sup>	0.443	0.843

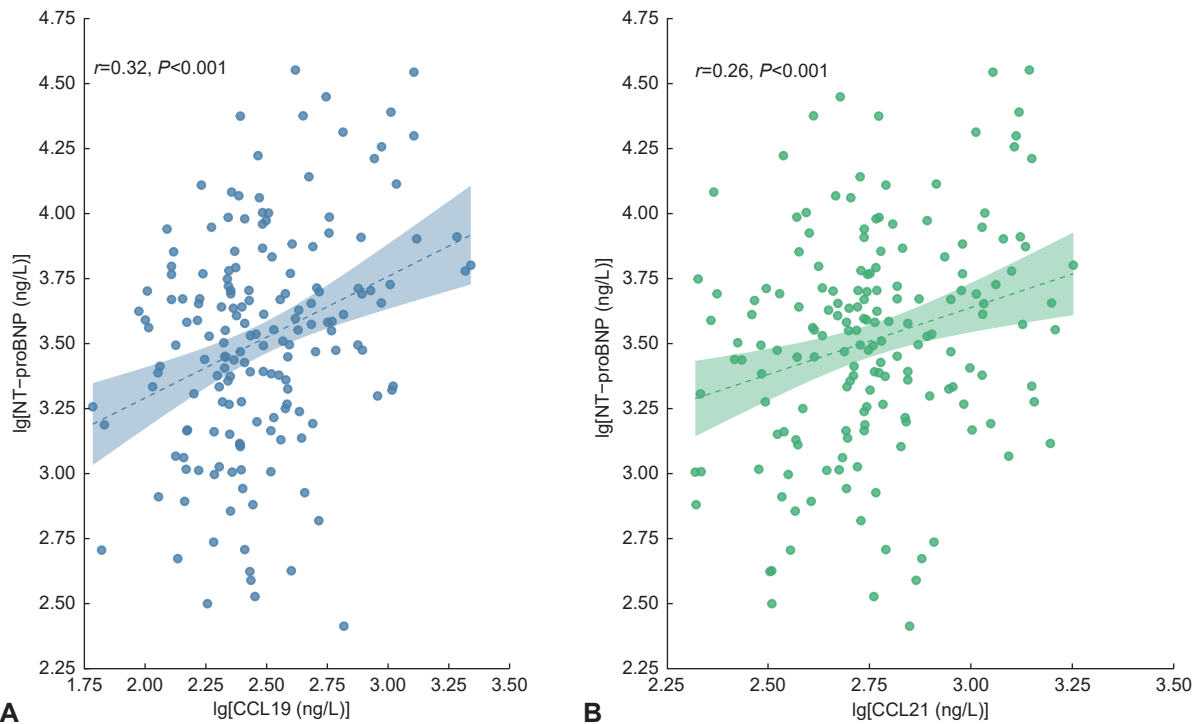
  

组别	LVEF (%)	吸烟 [例(%)]	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	总胆固醇 (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	肌酐 (μmol/L)	Lg[NT-proBNP (ng/L)]
CCL21 升高	57(45, 59)	36(42.35)	23.5(21.3, 25.5)	3.66(3.10, 4.78)	2.62±1.28	98(70, 132)	3.60±0.44
<i>t/Z/χ<sup>2</sup></i> 值	-0.041	1.221	-0.573	-0.209	-0.368	-2.213	-2.129
<i>P</i> 值	0.968	0.269	0.566	0.835	0.714	0.027	0.035

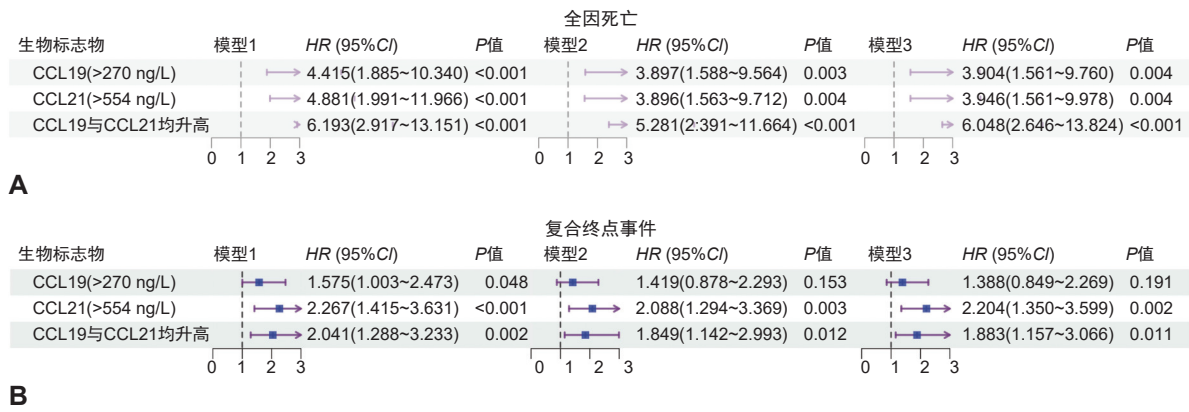
组别	用药史 [例(%)]					结局事件 [例(%)]	
	ACEI	ARB	β受体阻滞剂	钙通道阻滞药	利尿剂	全因死亡	复合终点事件
CCL21 减低	1(1.18)	35(41.18)	51(60.00)	20(23.53)	43(50.59)	6(7.06)	28(32.94)
CCL21 升高	4(4.71)	24(28.24)	47(55.29)	25(29.41)	49(57.65)	24(28.24)	50(58.83)
<i>t/Z/χ<sup>2</sup></i> 值	0.824 <sup>#</sup>	3.141	0.385	0.756	0.853	13.114	11.466
<i>P</i> 值	0.364 <sup>#</sup>	0.076	0.535	0.385	0.356	<0.001	<0.001

注: 正态分布计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示; 非正态分布计量资料以中位数( $P_{25}, P_{75}$ )表示。CCL21为趋化因子C-C基序配体21; LVEF为左室射血分数; BMI为体重指数; LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇; NT-proBNP为氨基末端脑利钠肽前体; ACEI为血管紧张素转换酶抑制剂; ARB为血管紧张素受体阻滞药; <sup>#</sup>表示两组间比较采用校正 $\chi^2$ 计算。



注: A 为 lgCCL19 与 lgNT-proBNP 的相关性分析; B 为 lgCCL21 与 lgNT-proBNP 的相关性分析。lgCCL19 为对数转换的趋化因子 C-C 基序配体 19; lgCCL21 为对数转换的趋化因子 C-C 基序配体 21; lgNT-proBNP 为对数转换的氨基末端脑利钠肽前体。

图1 CCL19 和 CCL21 与 NT-proBNP 的相关性( $n=170$ )



注: A 为 CCL19、CCL21 升高以及 CCL19 联合 CCL21 均升高对心衰患者全因死亡率的预测作用森林图; A 中模型 1 是单因素 Cox 回归分析, 模型 2 是对氨基末端脑利钠肽前体(NT-proBNP)、男性、吸烟、缺血性心脏病、肌酐校正的 Cox 回归分析结果, 模型 3 是在模型 2 的基础上对年龄、高血压、糖尿病、低密度脂蛋白胆固醇、左室射血分数、心功能校正的 Cox 回归分析结果。B 为 CCL19、CCL21 升高以及 CCL19 联合 CCL21 均升高对心衰患者复合终点事件的预测作用森林图; B 中模型 1 是单因素 Cox 回归分析, 模型 2 是对糖尿病、高血压、NT-proBNP、肌酐、心功能校正的 Cox 回归分析结果, 模型 3 是在模型 2 的基础上对年龄、吸烟、男性、缺血性心脏病、低密度脂蛋白胆固醇、左室射血分数校正的 Cox 回归分析结果。CCL19 为趋化因子 C-C 基序配体 19; CCL21 为趋化因子 C-C 基序配体 21。

图 2 单因素及多因素 Cox 回归分析 CCL19 与 CCL21 对心衰患者预后的预测作用(n=170)

## 2.5 血清 CCL19 和 CCL21 对心衰患者预后的预测价值

2.5.1 时间依赖性 ROC 曲线评估 CCL19 和 CCL21 对心衰患者全因死亡预测价值 图 3A~F 展示了基于 CCL19、CCL21 以及联合 CCL19 和 CCL21 所预测的心衰患者在 0.5、1、1.5、2 及 2.5 年时全因死亡 ROC 曲线和 AUC 值。图 3B、1D、1E 提示, CCL19、CCL21 以及 CCL19 联合 CCL21 对心衰患者全因死亡的区分能力下降至 2.5 年后趋于稳定, 各预测时间点 AUC 的点估计值均在 0.7 以上, 可以较好地预测患者在各时间点是否死亡。

2.5.2 时间依赖性 ROC 曲线评估 CCL19 和 CCL21 对心衰患者复合终点事件的预测价值 图 4A~F 展示了基于 CCL19、CCL21 以及联合 CCL19 和 CCL21 预测心衰患者在 0.5、1、1.5、2 及 2.5 年时复合终点事件的 ROC 曲线和 AUC 值。图 4B、1D、1E 提示, CCL19、CCL21 以及联合 CCL19 和 CCL21 对心衰患者复合终点事件的区分能力在最开始 1 年较差, 随着时间进展, AUC 逐渐升高至 2.5 年后趋于稳定, 提示 CCL19、CCL21 以及联合 CCL19 和 CCL21 可较好预测心衰患者远期复合终点事件的发生。

## 2.6 血清 CCL19 和 CCL21 预测心衰患者预后结局的生存曲线分析

2.6.1 血清 CCL19 和 CCL21 预测心衰患者全因死亡的生存曲线分析 根据 CCL19 中位数(270 ng/L)以及 CCL21 中位数(554 ng/L)分组, 将心衰患者分 CCL19 减低组(≤270 ng/L)和 CCL19 升高组(>270 ng/L), CCL21 减低组(≤554 ng/L)和 CCL21 升高组(>554 ng/L), 生

存曲线分析显示 CCL19 和 CCL21 升高的心衰患者全因死亡风险高, 见图 5。

2.6.2 血清 CCL19 和 CCL21 预测心衰患者复合终点事件的生存曲线分析 生存曲线分析显示 CCL19 和 CCL21 升高的心衰患者复合终点事件发生风险高, 见图 6。

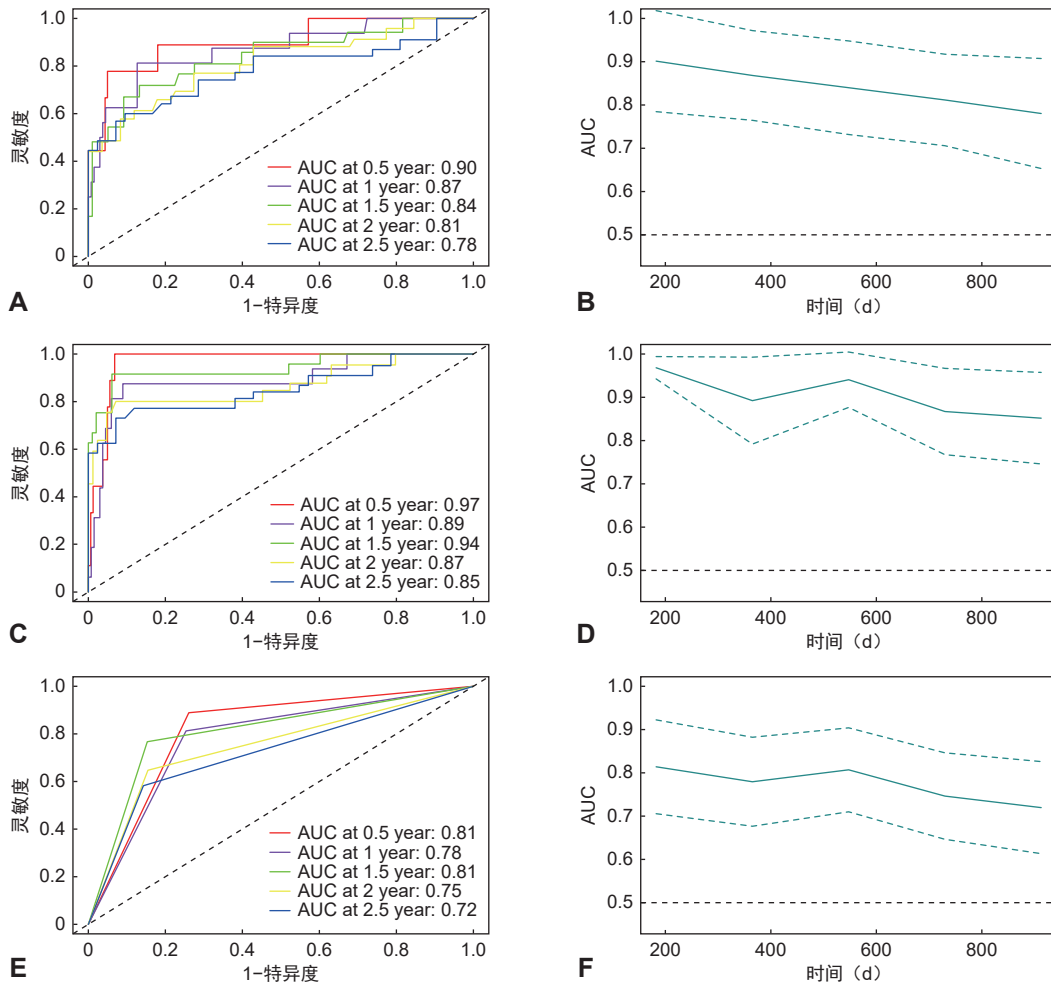
2.6.3 血清 CCL19 联合 CCL21 预测心衰患者预后结局的生存曲线分析 根据 CCL19 中位数(270 ng/L)以及 CCL21 中位数(554 ng/L)分组, 将心衰患者分 CCL19 与 CCL21 均升高组和非 CCL19 与 CCL21 均升高组。图 7A 示 CCL19 与 CCL21 均升高组心衰患者全因死亡率发生风险高; 图 7B 示 CCL19 与 CCL21 均升高组的心衰患者复合终点事件发生风险高。

## 3 讨论

本研究发现住院心衰患者外周血清 CCL19 和 CCL21 浓度明显高于非心衰人群, 这是首次报道中国心衰患者血清 CCL19 和 CCL21 水平升高, 与 Yndestad<sup>[15]</sup> 及 Ueland 等<sup>[19]</sup>、Lindner 等<sup>[20]</sup> 学者在心衰中的临床研究结果相一致。这可能是由于心衰患者容量及压力负荷可能诱导炎症细胞及炎症因子在心肌组织表达上调, 促进心肌成纤维细胞胶原生成, 进一步加重心肌纤维化结果<sup>[21-22]</sup>。Yndestad 等<sup>[15]</sup> 还获取终末期心衰患者的左心室组织, 通过逆转录聚合酶链式反应发现左心室 CCL21 的 mRNA 表达升高, 在安装左心室辅助装置后伴有心肌 CCL21 表达的明显下调, 该研究提示血清 CCL21 水平与心肌组织中 CCL21 表达相关, 在一定

程度上可反映心功能不全的心肌损害严重程度。但 Yndestad 等学者研究的心衰患者心衰病因较为单一,仅包含缺血性心脏病和扩张型心肌病患者,而 Ueland 等学者的研究对象病情相对较轻,绝大多数为心功能 II 级患者(占 51.3%)<sup>[20]</sup>。本研究纳入的心衰患者包含

高血压、冠心病、扩张性心肌病和肥厚性心肌病等大多数心衰常见病因,且高血压和冠心病作为主要的心衰病因构成(均占 41.76%),与总体人群的心衰病因构成较为相似<sup>[2]</sup>,较能反映出真实世界的心衰人群分布情况。



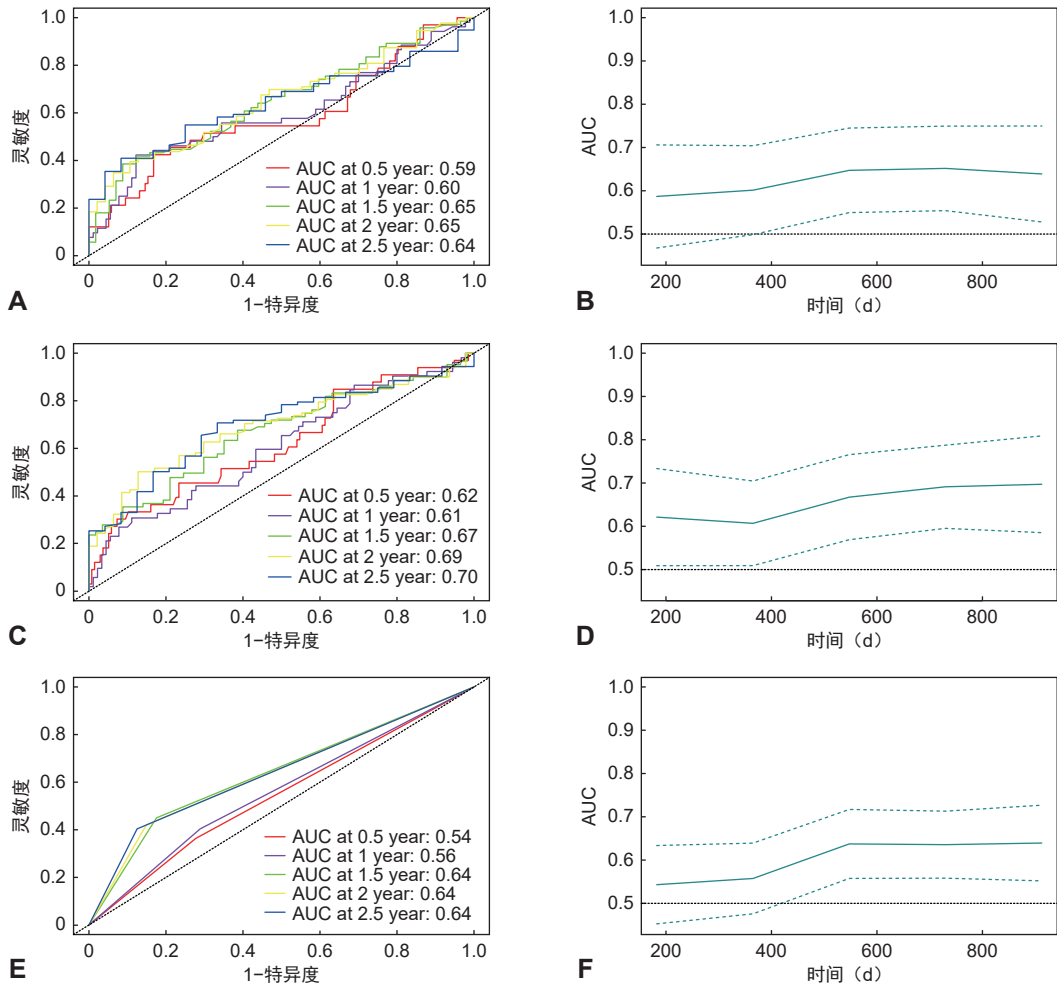
注: A、B 为基于 CCL19 预测心衰患者 0.5、1、1.5、2 及 2.5 年时全因死亡的 ROC 曲线和 AUC 值; C、D 为基于 CCL21 预测心衰患者 0.5、1、1.5、2 及 2.5 年时全因死亡的 ROC 曲线和 AUC 值; E、F 为基于 CCL19 联合 CCL21 预测心衰患者 0.5、1、1.5、2 及 2.5 年时全因死亡的 ROC 曲线和 AUC 值。CCL19 为趋化因子 C-C 基序配体 19; CCL21 为趋化因子 C-C 基序配体 21; ROC 曲线为受试者操作特征曲线; AUC 为曲线下面积。

图 3 基于 CCL19 与 CCL21 预测不同时间点心衰患者全因死亡的时间依赖性 ROC 曲线 (n=170)

O'BrienM 等<sup>[22]</sup>在主动脉缩窄致左心室压力负荷诱导的左心室肥厚小鼠外周血中发现 CCL19 和 CCL21 的表达。Yu 等<sup>[23]</sup>研究发现,血液流体剪切力可以抑制人主动脉内皮细胞 CCL19 的表达。以上研究表明, CCL19 及 CCL21 与血液容量负荷、血流动力学改变相关,提示 CCL19 和 CCL21 可以通过诱导炎症细胞心肌浸润、加重氧化应激以及促进细胞外基质重塑等机制参与多种心血管疾病的发生发展,最终导致心衰发生,可能作为一种多方面反应心衰疾病情况和预测预后的生物学标志物。

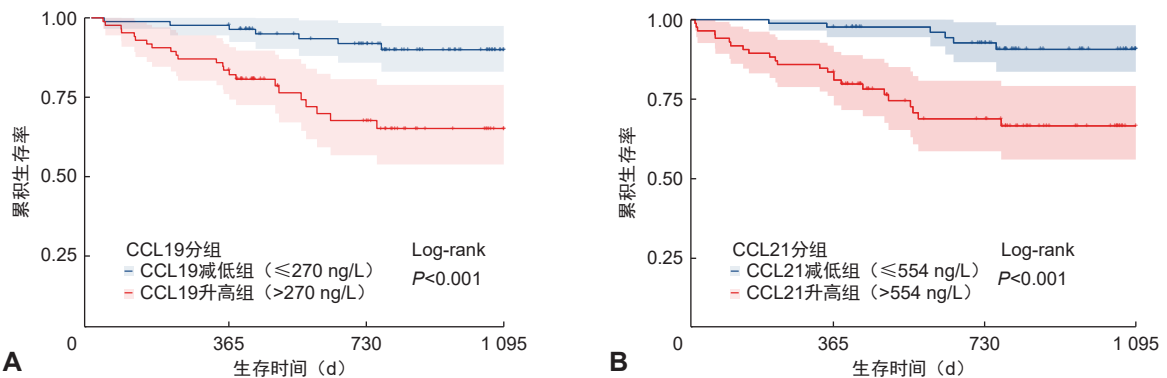
本研究发现,血清 CCL21 升高的心衰患者全因死

亡率高,而且还与心衰再入院、急性心肌梗死和猝死等复合终点相关。在调整多种心血管混杂因素后,血清 CCL21 水平升高仍与心衰患者不良预后相关,这一发现为将 CCL21 作为与心衰相关死亡率和不良事件的预测指标提供了依据。CCL19 与心衰患者全因死亡相关,但在调整混杂因素后与心衰患者复合终点事件无关。虽然 NT-proBNP 在心衰中是一个强大的生物标志物,但它并不能涵盖这种复杂疾病的所有致病过程。因此,单纯依靠单一指标不能有效反映心衰患者的风险分层,结合多种标志物的循环水平可能可以提高疾病预测的准确性,对高危患者具有更大的临床意义<sup>[24]</sup>。



注: A、B为基于CCL19预测心衰患者0.5、1、1.5、2及2.5年时复合终点事件的ROC曲线和AUC值; C、D为基于CCL21预测心衰患者0.5、1、1.5、2及2.5年时复合终点事件的ROC曲线和AUC值; E、F为基于CCL19联合CCL21预测心衰患者0.5、1、1.5、2及2.5年时复合终点事件的ROC曲线和AUC值。CCL19为趋化因子C-C基序配体19; CCL21为趋化因子C-C基序配体21; ROC曲线为受试者操作特征曲线; AUC为曲线下面积。

图4 基于CCL19与CCL21预测不同时间点心衰患者复合终点事件的时间依赖性ROC曲线(n=170)



注: CCL19为趋化因子C-C基序配体19; CCL21为趋化因子C-C基序配体21; CCL19减低组n=85, CCL19升高组n=85; CCL21减低组n=85, CCL21升高组n=85。

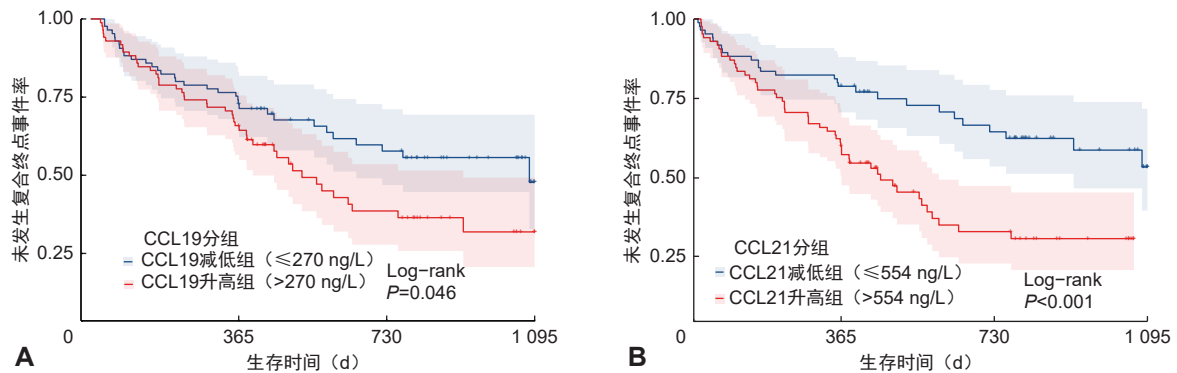
图5 CCL19(A)和CCL21(B)分组的心衰患者全因死亡的Kaplan-Meier生存曲线

本研究通过Kaplan-Meier曲线分析发现血清CCL19和CCL21升高的心衰患者全因死亡率高,多因素Cox回归分析进一步对混杂因素进行校正后仍显示血清CCL21升高是心衰患者全因死亡和复合终

点事件的独立危险因素,也可作为国人住院心衰患者不良事件的预后生物标志物,与国外研究结果相类似<sup>[15,19]</sup>。虽然CCL19与CCL21同为CCL家族成员,共同作用于CCR7,但不同于CCL21,本研究在校正心

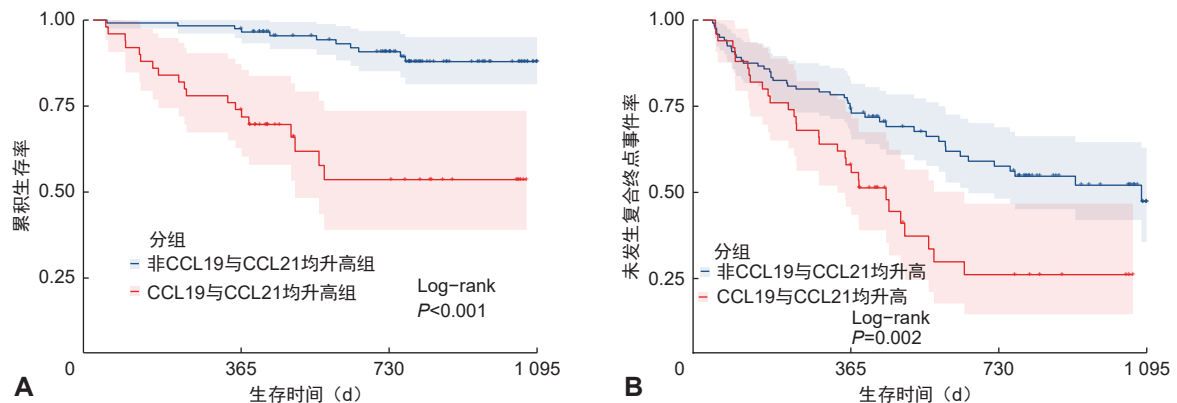
血管危险因素后发现, CCL19 升高与心衰患者的复合终点事件没有明显相关性。这可能是因为 CCL19 由 T 细胞、单核细胞和巨噬细胞等多种细胞产生, 而 CCL21 主要由基质细胞产生, CCL21 在巨噬细胞中诱导更强的炎症作用, 并且比 CCL19 具有更强的趋化性有关。不同于 CCL19, CCL21 的 C-末端尾肽可以与细胞上以及细胞外基质的黏多糖结合<sup>[25]</sup>, 增强对 CCR7 的激活和免疫细胞的募集<sup>[26-27]</sup>。此外, 与 CCL19 相比, CCL21 对人树突状细胞上的细胞外调节蛋白激酶 1/2(extracellular regulated protein kinases 1/2, ERK1/2) 有更强的趋化作用<sup>[28]</sup>, 可通过乙酰化低密度脂蛋白增强人单核细胞系-1(the human monocytic cellline-1, THP-1) 巨噬细胞内的脂质聚集促进动脉粥样硬化进展<sup>[29]</sup>, 进而促进心血管不良事件发生。此外, CCL19 还可结合非典型受体趋化因子受体(chemocentryx chemokine receptor, CCX-CKR) 和人类趋化因子受体(the human

chemokine receptor, CRAM) 完成自身清除, 影响患者循环 CCL19 水平<sup>[30-31]</sup>。有研究发现, 当 T 淋巴细胞同时暴露于 CCL19 和 CCL21 的生理浓度梯度时, 会优先向 CCL21 方向迁移, 这可能与 CCL21 的 C 端本身含有 12 个碱性氨基酸残基有关, 这些氨基酸残基可以与基质蛋白聚糖和信号紧密结合<sup>[32-33]</sup>, 也可能是因 CCL19 还可与非典型趋化因子受体 CCX-CKR(CCRL1) 和 CRAM(CCRL2) 结合, 迅速内化 CCL19, 高效清除体内 CCL19 水平<sup>[34]</sup>。另有研究发现, 免疫系统在心室重塑中起着至关重要作用, 心肌损伤后 GPR174/CCR7(CCL21 受体) 表达升高, 有助于炎症和修复阶段, 激活的 CCL21-GPR174/CCR7 信号位于损伤心肌的心肌成纤维细胞上<sup>[35]</sup>, 这可能在一定程度上限制血清 CCL19 水平的持续升高, 影响重症患者 CCL19 的表达。两者不同的表达、清除和作用机制可能导致其在心衰进展中的不同作用机制。



注: CCL19 为趋化因子 C-C 基序配体 19; CCL21 为趋化因子 C-C 基序配体 21; CCL19 减低组  $n=85$ , CCL19 升高组  $n=85$ ; CCL21 减低组  $n=85$ , CCL21 升高组  $n=85$ 。

图 6 CCL19(A)和 CCL21(B)分组的心衰患者复合终点事件的 Kaplan-Meier 生存曲线



注: A 为全因死亡曲线; B 为复合终点事件曲线。CCL19 为趋化因子 C-C 基序配体 19; CCL21 为趋化因子 C-C 基序配体 21。非 CCL19 与 CCL21 均升高组  $n=120$ ; CCL19 与 CCL21 均升高组  $n=50$ 。

图 7 CCL19 联合 CCL21 对心衰患者预后结局的 K-M 生存曲线

Cox 回归分析发现发生不良预后的心衰患者 NT-proBNP 水平更高, 与 CCL19 和 CCL21 弱相关。CCL21 反映心衰患者存在免疫激活和慢性炎症状态。

心衰患者外周血 CCL21 及肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6) 等炎症因子均有不同程度升高<sup>[24]</sup>。有研究发现,

NT-proBNP 不仅受机械压力影响,同样受炎症调控。血浆 NT-proBNP 水平在脓毒症、肺炎、心肌炎、动脉炎等多种感染及非感染炎症性疾病中显著升高,与相关疾病的不良预后密切相关<sup>[36-38]</sup>。这可能与 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 等细胞因子表达升高以及内毒素介导的脑利钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP)基因的快速表达相关<sup>[39-40]</sup>。内毒素可通过刺激 CD14 的表达上调 Rac1-p38-丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路,促进 BNP 的表达<sup>[40]</sup>。然而,在校正包含 NT-proBNP 在内的多种心血管因素后,血清 CCL21 水平仍是心衰患者的死亡和复合终点事件发生的危险因素,提示循环 CCL21 水平可反映心衰患者的不良结局,可作为 NT-proBNP 这一心衰传统指标的重要补充。

本研究尚存在一定局限性:本研究虽为一项前瞻性的研究,仅为单中心研究,纳入的研究对象为住院心衰患者。其次,本研究纳入的心衰患者倾向于病情严重患者,难以将预测价值扩大到慢性且稳定的心衰患者。最后,本研究入院时检测心衰患者血清 CCL19 和 CCL21 水平,随访时未能连续检测血清 CCL19 和 CCL21 的变化,CCL19 和 CCL21 的变化与心衰患者预后的关系还有待进一步探究。在以后的临床研究中,将进一步进行多中心研究并扩大样本量,动态监测血清 CCL19 和 CCL21 水平,完善长期预后随访,为进一步证实这些生物标志物的预后价值提供重要补充。

综上,本研究表明,住院心衰患者血清 CCL19 和 CCL21 水平明显升高。高水平血清 CCL19 和 CCL21 的心衰患者发生不良终点事件的风险增加,血清 CCL19 和 CCL21 有望成为心衰预后标志物的重要补充。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突。

<p><b>本主题国内外已有的结论</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 心衰患者外周血 CCL19 与 CCL21 水平升高, CCL21 是心衰患者全因死亡和心血管死亡的独立危险因素。</li> </ul>
<p><b>本文特色与见解</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 心衰患者外周血 CCL19 和 CCL21 水平明显升高, CCL21 升高与心衰患者全因死亡和复合终点事件(全因死亡、急性心肌梗死、恶性心律失常、猝死和心衰再入院)密切相关,可以反映心衰患者不良预后结局。</li> </ul>

**参考文献**

- [1] 国家心血管病中心,中国心血管健康与疾病报告编写组.中国心血管健康与疾病报告 2023 概要[J].中国循环杂志,2024,39(7):625-660.
- [2] 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.
- [3] Barasa A, Schaufelberger M, Lappas G, et al. Heart failure in young adults: 20-year trends in hospitalization, aetiology, and case fatality in Sweden[J]. Eur Heart J, 2014, 35: 25-32.
- [4] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC[J]. Eur J Heart Fail, 2016, 18(8): 891-975.
- [5] Nishikimi T, Nakagawa Y. Potential pitfalls when interpreting plasma BNP levels in heart failure practice[J]. J Cardiol, 2021, 78(4): 269-274.
- [6] Murphy SP, Kakkar R, McCarthy CP, et al. Inflammation in heart failure: JACC state-of-the-art review[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75(11): 1324-1340.
- [7] 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.
- [8] 黄钰婷,张恺,苏菁,等.射血分数保留型心力衰竭与微血管内皮炎症[J].临床心血管病杂志,2021,37(6):512-515.
- [9] Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, et al. Tumor necrosis factor-alpha and tumor necrosis factor receptors in the failing human heart[J]. Circulation, 1996, 93(4): 704-711.
- [10] Vasan RS, Sullivan LM, Roubenoff R, et al. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham Heart Study[J]. Circulation, 2003, 107(11): 1486-1491.
- [11] Edelmann F, Holzendorf V, Wachter R, et al. Galectin-3 in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results from the Aldo-DHF trial[J]. Eur J Heart Fail, 2015, 17(2): 214-223.
- [12] Mann DL. Innate immunity and the failing heart: the cytokine hypothesis revisited[J]. Circ Res, 2015, 116(7): 1254-1268.
- [13] Liu JX, Li YP, Liu BH, et al. Repeated measurement of growth-differentiation factor-15 in Chinese Han patients with post-myocardial infarction chronic heart failure[J]. J Geriatr Cardiol, 2018, 15(10): 618-627.
- [14] Finsen AV, Ueland T, Sjaastad I, et al. The homeostatic chemokine CCL21 predicts mortality in aortic stenosis patients and modulates left ventricular remodeling[J]. PLoS One, 2014, 9(11): e112172.
- [15] Yndestad A, Finsen AV, Ueland T, et al. The homeostatic chemokine CCL21 predicts mortality and may play a pathogenic role in heart failure[J]. PLoS One, 2012, 7(3): e33038.
- [16] Hoffmann-Vold AM, Hesselstrand R, Fretheim H, et al. CCL21 as a potential serum biomarker for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis[J]. Arthritis Rheumatol, 2018, 70(10): 1644-1653.
- [17] Nossent AY, Bastiaansen AJ, Peters EA, et al. CCR7-CCL19/CCL21 axis is essential for effective arteriogenesis in a murine model of

- hindlimb ischemia[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(3): e005281.
- [18] Caidahl K, Hartford M, Ravn-Fischer A, et al. Homeostatic chemokines and prognosis in patients with acute coronary syndromes[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(6): 774-782.
- [19] Ueland T, Nymo SH, Latini R, et al. CCL21 is associated with fatal outcomes in chronic heart failure: data from CORONA and GISSI-HF trials[J]. *Eur J Heart Fail*, 2013, 15(7): 747-755.
- [20] Lindner D, Zietsch C, Tank J, et al. Cardiac fibroblasts support cardiac inflammation in heart failure[J]. *Basic Res Cardiol*, 2014, 109(5): 428.
- [21] Duerrschmid C, Crawford JR, Reineke E, et al. TNF receptor 1 signaling is critically involved in mediating angiotensin-II-induced cardiac fibrosis[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2013, 57: 59-67.
- [22] O'Brien M, Baicu CF, Van Laer AO, et al. Pressure overload generates a cardiac-specific profile of inflammatory mediators[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2020, 319(2): H331-H340.
- [23] Yu HR, Sung ML, Kuo HC, et al. Shear stress modulates resistin-induced CC chemokine ligand 19 expression in human aortic endothelial cells[J]. *J Cell Physiol*, 2015, 230(9): 2120-2127.
- [24] Ueland T, Gullestad L, Nymo SH, et al. Inflammatory cytokines as biomarkers in heart failure[J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 443: 71-77.
- [25] de Paz JL, Moseman EA, Noti C, et al. Profiling heparin-chemokine interactions using synthetic tools[J]. *ACS Chem Biol*, 2007, 2(11): 735-744.
- [26] Jørgensen AS, Brandum EP, Mikkelsen JM, et al. The C-terminal peptide of CCL21 drastically augments CCL21 activity through the dendritic cell lymph node homing receptor CCR7 by interaction with the receptor N-terminus[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(21/22): 6963-6978.
- [27] Katra P, Hennings V, Nilsson J, et al. Plasma levels of CCL21, but not CCL19, independently predict future coronary events in a prospective population-based cohort[J]. *Atherosclerosis*, 2023, 366: 1-7.
- [28] Hjortø GM, Larsen O, Steen A, et al. Differential CCR7 targeting in dendritic cells by three naturally occurring CC-chemokines[J]. *Front Immunol*, 2016, 7: 568.
- [29] Halvorsen B, Dahl TB, Smedbakken LM, et al. Increased levels of CCR7 ligands in carotid atherosclerosis: different effects in macrophages and smooth muscle cells[J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 102(1): 148-156.
- [30] Leick M, Catusse J, Follo M, et al. CCL19 is a specific ligand of the constitutively recycling atypical human chemokine receptor CCR4-2[J]. *Immunology*, 2010, 129(4): 536-546.
- [31] Comerford I, Milasta S, Morrow V, et al. The chemokine receptor CXCR4 mediates effective scavenging of CCL19 in vitro[J]. *Eur J Immunol*, 2006, 36(7): 1904-1916.
- [32] Nandagopal S, Wu D, Lin F. Combinatorial guidance by CCR7 ligands for T lymphocytes migration in co-existing chemokine fields[J]. *PLoS One*, 2011, 6(3): e18183.
- [33] Haessler U, Pisano M, Wu M, et al. Dendritic cell chemotaxis in 3D under defined chemokine gradients reveals differential response to ligands CCL21 and CCL19[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(14): 5614-5619.
- [34] Robbiani DF, Finch RA, Jäger D, et al. The leukotriene C (4) transporter MRP1 regulates CCL19 (MIP-3beta, ELC)-dependent mobilization of dendritic cells to lymph nodes[J]. *Cell*, 2000, 103(5): 757-768.
- [35] Meng XW, Zhang M, Hu JK, et al. Activation of CCL21-GPR174/CCR7 on cardiac fibroblasts underlies myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *Front Genet*, 2022, 13: 946524.
- [36] Peng X, Ye F, Wang J, et al. Prognostic value of vasoactive drug score, NT-proBNP, and blood lactate level at 6 h post-admission in adult sepsis patients: a single-center, retrospective study[J]. *Cytokine*, 2025, 188: 156891.
- [37] Vasbinder A, Ismail A, Salem JE, et al. Role of biomarkers in the management of immune-checkpoint inhibitor-related myocarditis[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2023, 25(9): 959-967.
- [38] Wen D, Feng L, Du X, et al. Biomarkers in Takayasu arteritis[J]. *Int J Cardiol*, 2023, 371: 413-417.
- [39] Li Y, Ge S, Peng Y, et al. Inflammation and cardiac dysfunction during sepsis, muscular dystrophy, and myocarditis[J]. *Burns Trauma*, 2013, 1(3): 109-121.
- [40] Tomaru Ki K, Arai M, Yokoyama T, et al. Transcriptional activation of the BNP gene by lipopolysaccharide is mediated through GATA elements in neonatal rat cardiac myocytes[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2002, 34(6): 649-659.