

老年心脏衰竭合并症引起的全身炎症和超声心动图证实的射血分数保留的 心脏舒张功能障碍

Lidija Veterovska Miljkovic

老年科和姑息医学专科医院 北马其顿斯科普里

【摘要】目的 近几十年来，慢性心力衰竭的治疗取得了显著进展。然而，这些进展主要局限于射血分数降低的患者，以及近年来逐渐减少的射血分数降低的患者，而射血分数保留的心力衰竭（HFpEF）尽管具有较高的发病率和死亡率，但其病因仍不明。一种可能的解释是，合并症会导致全身炎症、冠状动脉微血管功能障碍和氧化应激，进而导致心肌纤维化、心肌细胞僵硬，最终导致舒张功能障碍（DD）和 HFpEF。**方法** 本研究为一项前瞻性临床研究，纳入 124 例年龄在 65 岁以上的患者，其中 85 例为研究组（符合 HFpEF 诊断标准且合并其他疾病），39 例为对照组。**结果** 与对照组相比，HFpEF 合并其他疾病的老年患者外周血中高敏 C 反应蛋白（hs-CRP）和白细胞介素-6（IL-6）等炎症介质的水平存在显著差异。然而，所采用的统计方法大多显示炎症介质与 HFpEF 的特征性病变——舒张功能障碍（DD）和心脏重塑——呈正相关。**结论** 我们的研究支持以下假设：老年人最常见的合并症中存在的慢性低度炎症会导致动脉粥样硬化、舒张功能障碍和心脏重塑的增加，而这些正是老年人 HFpEF 的特征。

【关键词】 射血分数保留型心力衰竭；舒张功能障碍；全身炎症；合并症

【收稿日期】 2026 年 4 月 23 日 **【出刊日期】** 2026 年 5 月 25 日 **【DOI】** 10.12208/j.gmcdm.20260002

Systemic inflammation caused by comorbidities and echocardiographically established diastolic dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction in the elderly

Lidija Veterovska Miljkovic

Specialized Hospital for Geriatric and Palliative Medicine, Skopje, North Macedonia

【Abstract】Objective The treatment of chronic heart failure reached significant progress within the last decades. However, the progress is mainly limited only to patients with reduced ejection fraction, and recently to those with medially reduced ejection fraction, while the heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) remains enigma even beside significant morbidity and mortality. One of suggested hypotheses is, that comorbidities cause systemic inflammation, coronary microvascular dysfunction and oxidative stress, which lead to myocardial fibrosis, stiffness of myocytes and, at the end to diastole dysfunction (DD) and HFpEF. **Methods** Clinically prospective average study, which included 124 patients, aged above 65 years, out of which 85 patients were in the investigated group, which completed the criteria for existence of HFpEF and present comorbidities, and 39 patients—control group. **Results** The values of the investigated inflammation mediators highly sensitive (hs - CRP) and interleukin - 6 (IL-6) from peripheral blood, significantly differed among the old individuals with HFpEF and comorbidities, compared to the control group. However, the applied statistical methods mostly showed a direct correlation of inflammation mediators with the parameters of DD and heart remodelling, which has been characteristic for HFpEF. **Conclusion** Our investigation went in favor to the hypothesis that the chronic, with low degree - inflammation, present in the most frequent comorbidities in the old age, brought to increased atheromatosis, DD and heart

*通讯作者：Lidija Veterovska Miljkovic

注：本文于 2022 年发表在 International Journal of Clinical and Experimental Medicine Research 期刊 6 卷 4 期，为其授权翻译版本。

remodelling, being characteristic for HFpEF in old people.

【**Keywords**】 Heart failure with preserved ejection fraction; Diastole dysfunction; Systemic inflammation; Comorbidities

1 引言

衰老是一个复杂的动态生物学过程，其特征在于机体的不断重塑^[1]。

最新的衰老理论之一侧重于免疫反应，并考虑了随着年龄增长而出现的低度亚临床慢性炎症的激活，即所谓的“慢性炎症”^[2,3]。正常的衰老过程与机体免疫系统的深刻变化密切相关。首先，T 细胞和 B 细胞发生显著变化，胸腺萎缩，巨噬细胞功能下降，脾脏和腹膜活化巨噬细胞受体表达减少，以及各种趋化因子和细胞因子的变化。衰老会导致体液免疫和细胞免疫功能衰竭^[3]。与年轻人相比，成年人外周血中分离出的活化单核细胞不仅在体外表现出促炎细胞因子（如 IL-1、IL-6 和 TNF- α ）生成增加，而且环氧酶-2（COX-2）的表达也增加。COX-2 受体与前列腺素被认为是衰老相关炎症变化的主要调节因子^[4,5]。此外，B 细胞的变化也得到了证实，这些变化也被认为是衰老引起的免疫系统变化，其数量随年龄增长而显著减少^[4]。由此，一种观点认为，终生慢性抗原刺激会导致慢性细胞瘢痕的积累，这些瘢痕可能是引发炎症反应的潜在触发因素，并与所有与衰老相关的疾病的发病机制有关^[3,4]。

1.1 免疫系统与代谢综合征

代谢性脂肪组织通过产生脂肪细胞因子（包括瘦素、TNF- α 、血管紧张素原、IL-6 和非酯化脂肪酸）与胰岛素敏感性相关，这些细胞因子激活肾素-血管紧张素-醛固酮通路，从而导致胰岛素抵抗^[5]。

胰岛素抵抗通常被认为是一种“慢性疾病，伴有低程度的炎症反应”。近几十年来，胰岛素抵抗与另一种炎症性疾病——动脉粥样硬化——之间的相似性已被多次证实^[6,7]。动脉粥样硬化和胰岛素抵抗具有相似的病理生理机制，主要由两种主要的促炎细胞因子 TNF- α 和 IL-6 的分泌引起。机体在急性期通过分泌细胞因子做出的反应与 2 型糖尿病及其并发症（如血脂异常和动脉粥样硬化）的发病机制密切相关^[8-10]。

1.2 舒张功能障碍和 HFpEF

肥胖、糖尿病、慢性阻塞性肺疾病（COPD）和高血压等合并症的高发会诱发全身性促炎状态^[11,12]。

全身性促炎状态会导致冠状动脉微血管内皮炎症，从而降低 NO 生物利用度、环磷酸鸟苷（cGMP）含量以及邻近心肌细胞中蛋白激酶的活性^[13]。低蛋白激酶活性有利于肥大和肥大心肌细胞的形成，而间质纤维化则导致舒张期心室僵硬程度升高和射血分数保留型心力衰竭（HFpEF）的发生^[14,15]。Frank Edelman 等人在 2011 年发表于《临床心脏病学研究》的一项重要研究中发现，合并症对 HFpEF 预后的影响强于射血分数降低型心力衰竭（HFrEF），多因素分析显示，合并症对 HFpEF 预后的总体影响约为 HFrEF 的 1.5 倍，并且远强于 HFpEF 患者射血分数（EF）下降 10%或左心室舒张末期径减少 5 mm 的影响^[16]。其他研究也证实了合并症的数量，例如 2018 年发表在《心脏病学杂志》（In J.of Cardiology）上的一项研究（Streng KW、Nauta JF 等），该研究对 1780 名受访者进行了调查，确定了合并症的发生率（HFpEF、HFrEF 以及一种过渡型心力衰竭，中等程度（40-49%）），发现 HFpEF 患者的合并症最为常见^[17]。在 2014 年发表于《心血管超声》（Cardiovascular Ultrasound）的一项针对 111 例伴有明显呼吸困难的舒张功能障碍（DD）患者的研究中，Ratanasid 等人证实，左心房容积指数（LAVI）最大值是确定慢性舒张负荷的最重要参数。Zopinni 等人利用超声心动图证实，组织多普勒成像 E/e'比值是左心室充盈压的可靠预测指标。他们进行了一项系统评价和荟萃分析，以研究患者的平均 E/e'比值。与非糖尿病对照组相比，2 型糖尿病患者的炎症细胞因子水平更高^[18]。

1.3 心力衰竭中的炎症细胞因子：介质和标志物

过去十年，用于心力衰竭（HF）患者管理的生物标志物领域取得了令人瞩目的进展。确定能够反映复杂 HF 病理生理机制的特异性、敏感性生物标志物，并将其用于发现无症状心脏改变，有望成为筛查的关键工具，帮助识别需要进一步诊断检查的患者^[19]。

BNP 是 HF 的常用且普遍接受的标志物，尽管其具有较高的敏感性以排除 HF，但特异性并不完全，因为在其他情况下其值也会升高^[20]。多项研究表明，BNP 与炎症标志物联合检测可以提高对无症状

状左心室收缩功能障碍和早期 HF 阶段的检出率。无论病因如何,心力衰竭患者的体内炎症介质水平都会升高,包括 IL-1、IL-6、IL-18、hs-CRP 和 TNF- α ^[21,22]。CRP 与衰老:越来越多的证据表明,CRP 不仅是一种炎症生物标志物,也是一个重要的危险因素,与衰老相关的疾病密切相关,包括心血管疾病、高血压、糖尿病和肾脏疾病。众所周知,CRP 及其受体 CD32/CD64 能够诱导炎症过程^[23-26]。

2 材料与方法

研究设计:前瞻性横断面临床研究,共纳入 124 例患者。

研究组:85 例患者。对照组:39 例患者。纳入标准:年龄 65 岁以上,心电图窦性心律。符合心力衰竭(HF)的症状和体征(ESC/ASC, 2016),并合并其他疾病。合并症包括:高血压、糖尿病、肥胖和慢性肾脏疾病。仅对临床和超声心动图(M 型、二维)确诊为射血分数保留型心力衰竭(HFpEF)

(ASE/ESC 2016 标准)的患者进行检查,并测量容积、多普勒(脉搏、连续、组织多普勒、肺静脉多普勒)。根据功能分级,纳入 NYHA 分级为 2-4 级的患者。排除标准:年龄小于 65 岁,心电图显示绝对性心律失常,已植入永久性心脏起搏器,存在中度至重度瓣膜性心脏病,存在先天性心脏病。贫血和已确诊的冠状动脉疾病、哮喘、慢性阻塞性肺疾病、慢性炎症和免疫性疾病、恶性肿瘤也被排除在外。外周静脉血高敏 C 反应蛋白(hsCRP)>10mg/mL 和白蛋白(Le)>10 $\times$ 10⁹/L 的患者,疑似或急性感染的患者,以及长期接受糖皮质激素或其他免疫调节治疗的患者也被排除在外。认知功能严重受损的患者,由于难以配合检查,也被排除在外。

2.1 方法

(1)病史采集和体格检查;(2)心力衰竭问卷和合并症问卷;(3)心电图检查;(4)体重指数(BMI) (5)经胸超声心动图——所有测量均按照《成人超声心动图心腔定量建议:美国超声心动图学会和欧洲心血管影像协会 2015 年更新版》和《超声心动图评估左心室舒张功能建议:美国超声心动图学会和欧洲心血管影像协会 2016 年更新版》进行。舒张功能障碍的四项推荐诊断标准为:环状侧壁 $e'<10\text{cm/s}$, 即 $E/e'>14$, 左心房容积指数 $>34\text{mL/m}^2$, 以及最大三尖瓣反流速度 $>2.8\text{m/s}$ 。如果满足上述四项建议中的两项以上,则考虑舒张功能障碍。舒张功能障碍的分

级按照既定标准进行:1 级——舒张延迟。2 级——假性正常化,3 级——限制型。

颈动脉多普勒超声检查——颈动脉评分分级如下:-0 级:无斑块,IMT 增厚 $<1\text{mm}$;1 级:IMT 增厚($\geq 1\text{mm}$);-2 级:ACI 无狭窄斑块;3 级:ACI 狭窄($\geq 50\%$)。

实验室分析中,炎症介质 IL-6 和 hs-CRP 采用浊度法(罗氏 Integra400)检测,浓度为 mg/L,样本取自颈动脉外周静脉血;IL-6 采用电化学发光免疫分析法(ECLIA)检测,浓度为 pg/mL,样本取自外周静脉血。

2.2 统计分析

使用 SPSS 23 for Windows 统计软件对结果进行处理。数值结果以描述性统计量(算术平均值、标准差、中位数、四分位间距)呈现。为比较各分析组,采用独立的参数检验和非参数检验(卡方检验、Fisher 精确检验、Studentt 检验、Mann-WhitneyZ 检验、Tukey 事后检验的方差分析、Kruskal-Wallis 方差分析)。为分析两个变量之间的关系,采用 Pearson 线性相关系数和 Spearman 等级相关系数。

3 结果

3.1 HFpEF 合并其他疾病的患者年龄显著高于对照组患者,差异为 5.9 岁,具有统计学意义。65 岁以上的女性合并症多于男性(见图 1)。

3.2 免疫球蛋白(IG)患者的合并症数量分布显示,超过半数患者合并三种或三种以上合并症(55.3%)。所有患者均合并高血压,合并两种或三种及以上合并症的患者均合并糖尿病。肥胖作为一种合并症,在文献中被提及最为常见,但在我们的研究中,IG 患者中仅有 26%合并肥胖,即 65 至 75 岁年龄组(见图 2)。

3.3 随着合并症数量的增加,hs-CRP 值显著升高($p=0.00000$)(见图 3)。

3.4 合并一种疾病组的 IL-6 平均值显著低于合并三种或三种以上疾病组(8.46 ± 4.3 vs 15.2 ± 5.1 ; $p=0.00019$)(见图 4)。

3.5 心力衰竭程度与合并症数量呈正相关($R=0.0176$)。NYHA 分级随合并症数量的增加而升高(见图 5)。

3.6 颈动脉评分作为血管粥样硬化程度的指标,与合并症的数量和持续时间呈显著正相关。hs-CRP 和 IL-6 与颈动脉评分本身呈正相关(见表 1)。

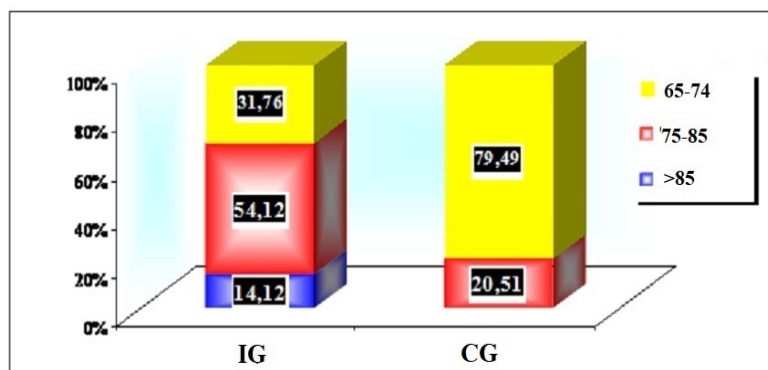


图1 研究组和对照组的年龄分布

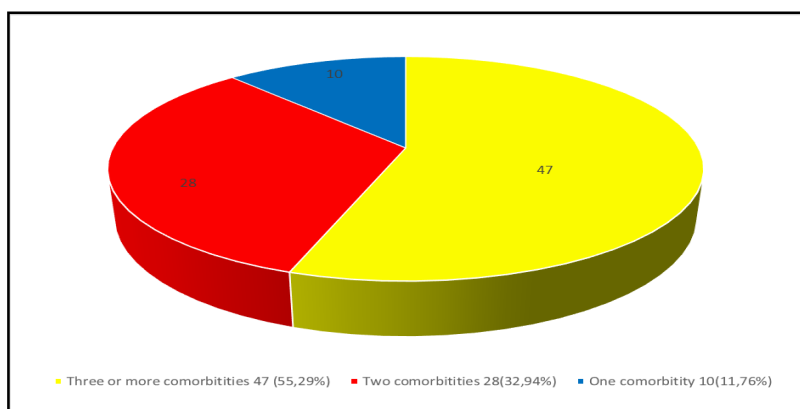


图2 IG 中的合并症数量

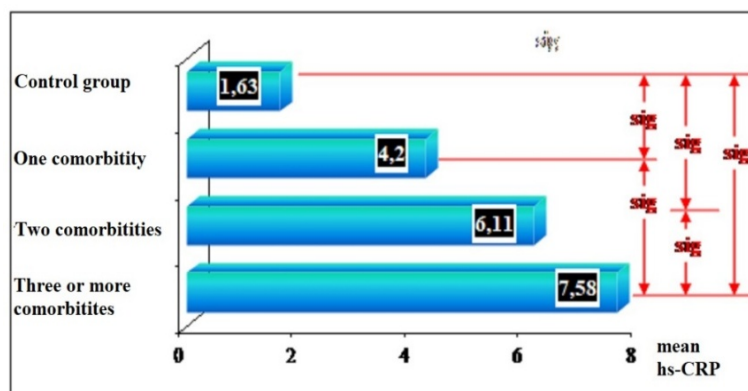


图3 hs-CRP 值取决于合并症的数量

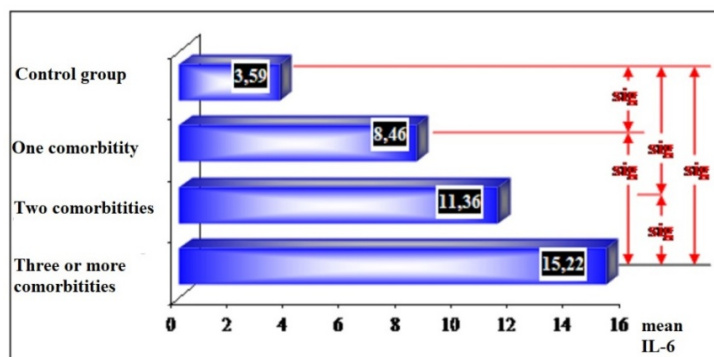


图4 IL-6 值取决于合并症的数量

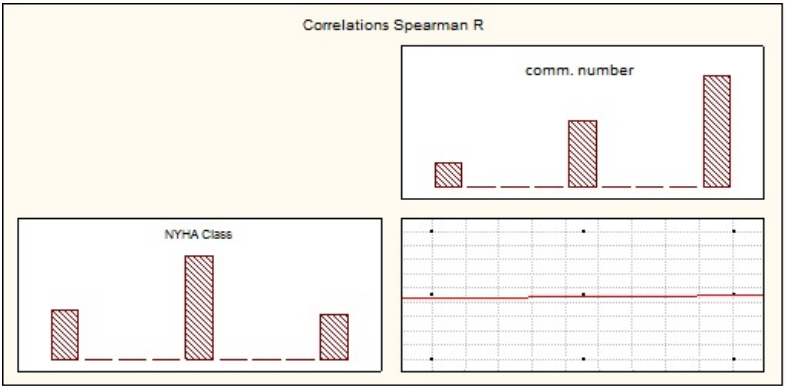


图 5 合并症数量与心力衰竭（NYHA）分级的相关性

表 1 IG 组中 IL-6 值与颈动脉评分的相关性

Correlation	Spearman R	p
IL-6 / carotid score (right)	0.093	p=0.4
IL-6 / carotid score (left)	0.072	p=0.51

3.7 在合并症患者组中，左心室质量参数与 IL-6 显著相关 ($p<0.001$)，与 hs-CRP 无显著相关性 ($p=0.098$)（见表 2）。

3.8 与分析的 LAVImax 与 hs-CRP ($r=0.085$, $p=0.49$) 以及 LAVImax 与 IL-6 ($r=-0.0009$, $p=0.99$) 之间的相关性的 Pearson 相关系数值一致，这些相关性在 IG 中具有显著性（见表 3）。

3.9 IG 中的 e'lat 参数为负值，即与 hs-CRP 呈间接相关 ($R=-0.196$)（见表 4）。

3.10 hs-CRP 与 DD 程度 ($p=0.000025$) 和 HF 程度 ($p=0.0012$) 均显著相关。DD 程度对 IG 组患者的 IL-6 值有显著影响 ($p=0.0019$)。IL-6 与 HF 程度的 Spearman 相关系数为 $R=0.214$, $p=0.052$ ，表明二者呈显著性正相关（见表 5）。

表 2 IL-6 和 hs-CRP 与左心室质量的相关性

Correlation	Pearson r	p
hs-CRP & LAVI max	0.085	p=0.044
IL-6 & LAVI max	-0.0009	p=0.099

表 3 IL-6 与 hs-CRP 和 LAVI-max 的相关性

Correlation	Pearson r	p
hs-CRP & LAVI max	0.085	p=0.044
IL-6 & LAVI max	-0.0009	p=0.099

表 4 e'lat 与 hs-CRP 的相关性

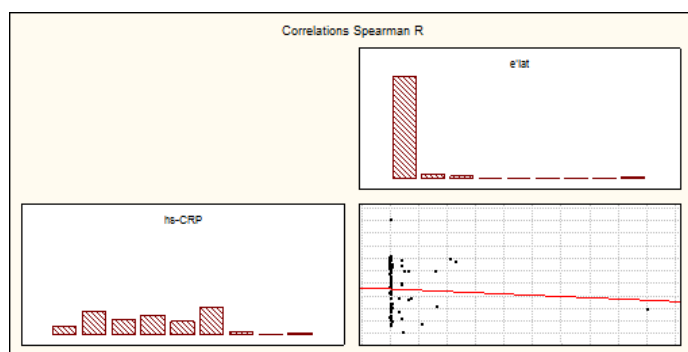


表 5 IL-6 与 DD 和 HF 程度的相关性

Correlation	Spearman	p
	R	
IL-6 / degree of DD	0.356	p=0.00089
IL-6 / degree of HF	0.214	p=0.052

4 讨论

过去十年,慢性心力衰竭的治疗取得了显著进展。然而,这些进展主要局限于射血分数保留型心力衰竭(HFpEF)患者,以及在新的分类之后射血分数中度降低型心力衰竭(HF-mr EF 40-49%)患者,而 HFpEF 的病因仍然是个谜,尽管其发病率和死亡率都很高^[27-29]。本研究提示左心室舒张功能障碍(DD)的发生可能与炎症机制有关^[30,31]。全身性炎症(伴有低度炎症)可能导致心脏重塑,引起左心房功能障碍和左心室肥厚,以及与年龄相关的舒张功能障碍,并伴有其他疾病,最终导致 HFpEF 的出现^[32-34]。需要开展更多此类广泛的研究,纳入更多炎症标志物,以证实这种关联^[34,35]。

医学的进步很可能会影响未来几年心力衰竭的治疗方式。正如西班牙巴达洛纳 Germans Trias and Pujol 大学医院的 Antoni Bayés-Genís 等人在题为“从常规护理过渡到基于生物标志物的个性化精准治疗:心力衰竭治疗的行动呼吁”的调查报告所述,作者认为,通过高灵敏度、高特异性和可重复性检测方法测量的循环生物标志物将在患者层面评估心力衰竭风险及其治疗靶向方面发挥重要作用^[36-38]。然而,从复杂的临床应用和参考平均值的适用性,到生物标志物产生的细胞和分子机制及其从心脏外器官的释放,再到至关重要的治疗意义,许多问题

仍未得到解答^[39,40]。尽管目前的数据主要集中于利用生物标志物识别心力衰竭(HF),但风险有限,而且很可能目前治疗 HF 的药物大多是抗炎药,用于治疗其他疾病。作者认为,未来必须采用更加个体化和精准的治疗策略,包括对表型/基因型进行复杂分析,以及针对 HF 相关介质及其通路进行精准治疗。一项广泛的研究计划必不可少,该计划将涵盖一系列研究,直至替代临床研究,以检验新疗法及其在不同人群中的疗效,这些人群将根据生物标志物值进行分组,从而获得用于 HF 精准诊断的有效生物标志物^[41]。由于大量研究表明血清中炎症介质水平升高与不良心血管事件风险增加相关,因此人们越来越关注将其应用于临床实践^[40]。

过去十年的多项研究表明,人类正常衰老伴随着多功能细胞因子 IL-6 生成调控的紊乱。研究证实,在“正常”老年人的血清样本中,IL-6 的含量显著升高。此外,发表于《老年学杂志 A 辑:生物学》(J Gerontology. A Biol, 2009)的论文“衰老和慢性疾病中的白细胞介素-6”也指出,IL-6 的血清浓度随年龄增长而升高。在本研究中,65-74 岁年龄组的 IL-6 值范围为 1.4pg/mL (男性)和 1.1pg/mL (女性),而 85 岁及以上人群的 IL-6 值范围为 3.5pg/mL (男性)和 2.1pg/mL (女性)。然而,IL-6 的升高并非由 IL-6 基因多态性的差异流行率所致,而是由于自由氧自

由基的过度产生或清除减少（这会刺激 IL-6 的产生），而这种现象在许多与动脉粥样硬化和衰老相关的疾病中都有所体现，这与老年人合并多种疾病时血液中 IL-6 浓度较高有关^[49,16]。威廉·埃什勒（William Ershler）（1993）在其论文《老年医学中的 IL-6 细胞因子》中指出，IL-6 是调节衰老与慢性疾病之间复杂关系的主要信号通路之一。过去 12 年来，人们对 IL-6 在人体生理和病理学中的作用有了显著的认识，尽管埃什勒最初提出的一些问题仍在争论中^[39,40]。虽然高敏 C 反应蛋白（hs-CRP）已被临床用作风险预测的生物标志物，但更多研究表明，CRP 本身可能并非干预的目标。炎症级联反应从 CRP 或白细胞介素 IL-6 向 IL-1 的转变，为动脉粥样硬化的预防提供了新的治疗可能性。阻断炎症通路的药物应用日益广泛，但老年人群应注意其感染或败血症等危及生命的疾病风险增加，这些疾病可能由这些药物引起。这些研究主要针对炎症级联反应的关键介质，例如 TNF- α 或 IL-6^[8,9]。需要开展新的研究，以期发现能够从根本上解决炎症问题的药物，这些药物比那些直接阻断炎症通路的药物更安全有效，从而更好地调节或释放炎症，而不是仅仅阻断炎症标志物^[40]。

5 结论

我们的研究结果支持以下假设：老年人最常见的合并症中存在的慢性低度炎症会导致动脉粥样硬化、舒张功能障碍和心脏重塑的增加，而这些正是老年人射血分数保留型心力衰竭（HFpEF）的特征。

参考文献

- [1] Jenny, N. S., French, B., Arnold, A. M., Strotmeyer, E. S., Cushman, M., Chaves, P. H. (2012). Long-term assessment of inflammation and healthaging in late life: the Cardiovascular Health Study All Stars. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2012 Sep, 67(9): 970-6.
- [2] Gomez, C. R., Boehmer, E. D., Kovacs, E. J. (2005). The aging innate immune system. *Curr Opin Immunol*, 2005, 17: 457.
- [3] Fernández-Ballesteros, R., Marie Robine, J., Walker, A., and Kalache, A. Active Aging: A Global goal. *Hindawi*.
- [4] Cevenini, E., Monti, D., Franceschi, C. (2013). Inflammageing. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2013, 16: 14-20.
- [5] Minciullo, P. L., Catalano, A., Mandraffino, G., Casciaro, M., Crucitti, A., Maltese, G., et al. (2016). Inflammaging and anti-inflammaging: the role of cytokines in extreme longevity. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2016, 64: 111-26.
- [6] Mohammed, S. F., Borlaug, B. A., Roger, V. L., Mirzoyev, S. A., Rodeheffer, R. J. (2012). Comorbidity and ventricular and vascular structure and function in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *Circ Heart Fail*, 2012 Nov, 5(6): 710-9.
- [7] Little, W. C., Zile, M. R. (2012). HFpEF: Cardiovascular abnormalities not just comorbidities. *Circ Heart Fail*, 2012, 5: 6696-6671.
- [8] Lopez-Candales, A., Hernández Burgos, P., Hernandez-Suarez, D. (2017). Linking Chronic Inflammation with Cardiovascular Disease: From Normal Aging to the Metabolic Syndrome. *J Nat Sci*, 2017 Apr, 3(4): e341.
- [9] Guarner, V., Esther Rubio-Ruiz, M. (2014). Low-Grade Systemic Inflammation Connects Aging, Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease. *Interdiscipl Top Gerontol*. Basel, Karger, 2014, vol. 40, pp. 99-106.
- [10] Fang, L., Ellims, A. H., Beale, A. L., Taylor, A. J., Murphy, A., Dart, A. M. (2017). Systemic inflammation is associated with myocardial fibrosis, diastolic dysfunction, and cardiac hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Transl Res*, 2017 Nov 15, 9(11): 5063-5073. Collection 2017.
- [11] Apovian, C. M., Gokce, N. (2012). Obesity and cardiovascular disease. *Circulation*, 2012, 125: 1178-82.
- [12] N. R. S. Pivetta, J. C. S. Marincolo, A. L. Neri, I. Aprahamian, M. S. Yassuda. (2019). Multimorbidity, frailty and functional disability in octogenarians: A structural equation analysis of relationship.
- [13] Phan, T. T. and Frenneaux, M. (2010). The pathophysiology of diastolic heart failure. *Biology reports*, 2010, 2; 16-20, Feb 24.
- [14] Paulus, J. W., Tschöpe, C. (2013). A Novel Paradigm for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Comorbidities Drive Myocardial Dysfunction and

- Remodeling Through Coronary Microvascular Endothelial Inflammation.
- [15] Lam, C. S., Roger, V. L., Roden Heffer, R. J., et al. (2007). Cardiac structure and ventricular-vascular function in persons with heart failure and preserved ejection fraction from Olmsted Country, Minnesota, *Circulation*, 2007, 115: 1982-990.
- [16] Edelmann, F., et al. (2011). Contribution of comorbidities to functional impairment is higher in heart failure with preserved than with reduced ejection fraction. *Clinical Research in cardiology*, 100, 755-764/2011.
- [17] Streng, K. W., Nauta, J., et al. (2016). Non- cardiac comorbidities in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction.
- [18] Zoppini, G., et al. (2018). The E/e' ratio difference between subjects with type 2 diabetes and controls. A meta-analysis of clinical studies. *PLoS One*, 2018.
- [19] Masiha, S., Sundström, J., Lind, L. (2013). Inflammatory markers are associated with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in a population-based sample of elderly men and women. *J Hum Hypertens*, 2013 Jan, 27(1): 13-7.
- [20] Ueland, L., Vinge, T., Elif, E., Finsen, A., Aukrust, P. (2012). Inflammatory Cytokines in Heart Failure: Mediators and Markers. *Cardiology*, 2012, 122: 23-35.
- [21] Giovannini, S., Onder, G., Liperoti, R., Russo, A., Carter, C., Capoluongo, E., et al. (2011). Interleukin-6, C-reactive protein, and tumor necrosis factor- α as predictors of mortality in frail, community-living elderly individuals. *J Am Geriatr Soc.*, 2011, 59: 1679-85.
- [22] Cesari, M., Onder, G., Zamboni, V., Capoluongo, E., Russo, A., Bernabei, R., et al. (2009). C-reactive protein and lipid parameters in older persons aged 80 years and older. *J Nutr Health Aging*, 2009, 13: 587-93.
- [23] Ozuğuz, U., Ergün, G., Işık, S., Gökay, F., Tütüncü, Y., Akbaba, G., Berker, D., Güler, S. Association between C-reactive protein, carotid intima-media thickness and P-wave dispersion in obese premenopausal women: an observational study. *Original Investigation Özgün Araştırma*.
- [24] Meléndez, G. C., McLarty, J. L., Levick, S. P., Du, Y., Janicki, J. S., Brower, G. L. (2010). Interleukin 6 mediates myocardial fibrosis, concentric hypertrophy, and diastolic dysfunction in rats. *Hypertension*, 2010 Aug, 56(2): 225-31.
- [25] Dinh, W., Füh, R., Nickl, W., Krahn, T., Ellinghaus, P., Scheffold, T., et al. (2009). Elevated plasma levels of TNF- α and interleukin-6 in patients with diastolic dysfunction and glucose metabolism disorders. *Cardiovasc Diabetol*, 2009 Nov 12, 8: 58.
- [26] Tang, Y., Fung, E., Xu, A., Lan, H. Y. (2017). C-reactive protein and ageing. *Clin Exp Pharmacol Physiol.*, 2017 Dec, 44 Suppl 1: 9-14.
- [27] Ahmadi-Abhari, S., Luben, R. N., Wareham, N. J., Khaw, K. T. (2013). Distribution and determinants of C-reactive protein in the older adult population: European Prospective Investigation into Cancer-Norfolk study. *Eur J Clin Invest.*, 2013, 43: 899-911.
- [28] Abhayaratna, W. P., Marwick, T. H., Smith, W. T., Becker, N. G. (2006). Characteristics of left ventricular diastolic dysfunction in the community: an echocardiographic survey. *Heart*, 2006, 92: 1259-64.
- [29] Gottdiener, J. S., Kitzman, D. W., Aurigemma, G. P., et al. (2006). Left atrial volume, geometry, and function in systolic and diastolic heart failure of persons > 65 years of age (the cardiovascular health study). *Am J Cardiol*, 2006, 97: 83-9.
- [30] Cioffi, G., Mureddu, G. F., Stefenelli, C. (2006). Influence of age on the relationship between left atrial performance and left ventricular systolic function in systemic arterial hypertension. *Exp Clin Cardiol.*, 2006, 11: 305-10.
- [31] Hristovski, Z., Zafirovska, P., Projevska-Donegati, D., Georgievska-Ismailj, L. J. (2013). Assessment of diastolic dysfunction in patients with diabetic cardiomyopathy and preserved systolic left ventricular function. *Physioacta*, 2013, 7: 9-22.
- [32] Veterovska Miljkovic, L., Spiroska, V. (2015). Heart Failure with Preserved Ejection Fraction- Concept,

- pathophysiology, Diagnosis and Challenges for Treatment. Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences, 2015; 3(3): 521-527.
- [33] Deepak Y. Kamath, Denis Xavier, Alben Sigamani. (2015). High sensitivity C-reactive protein (hsCRP) & cardiovascular disease: An Indian perspective. Indian J Med Res., 2015 Sep, 142(3): 261-268.
- [34] Windgassen, E. B., Funtowicz, L., Lunsford, T. N., Harris, L. A., Mulvagh, S. L. (2011). C-Reactive Protein and High-Sensitivity C-Reactive protein: an Update for Clinicians. Postgrad Med., 2011 Jan, 123(1): 114-9.
- [35] Vaucher, J., Marques-Vidal, P., Waeber, G., Vollenweider, P. (2014). Cytokines and hs-CRP levels in individuals treated with low-dose aspirin for cardiovascular prevention: a population-based study (CoLaus Study). Cytokine, 2014, 66: 95-100.
- [36] Franceschi, C., Capri, M., Monti, D., et al. (2007). Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. Mech Ageing Dev., 2007, 128(1): 92-105.
- [37] Nadrowski, P., Chudek, J., Skrzypek, M., Puzianowska-Kuźnicka, M., Mossakowska, M., Więcek, A., et al. (2016). Associations between cardiovascular disease risk factors and IL-6 and hsCRP levels in the elderly. Exp Gerontol, 2016 Dec 1, 85: 112-117.
- [38] Lang, R. M., Badano, L. P., Mor-Avi, V., Afilalo, J., Armstrong, A., Ernande, L., et al. (2015). Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr, 2015 Jan, 28(1): 1-39.e14.
- [39] Nagueh, S. F., Smiseth, O. A., Appleton, C. P., Byrd, B. F. 3rd, Dokainish, H., Edvardsen, T., et al.; Houston, Texas; Oslo, Norway; Phoenix, Arizona; Nashville, Tennessee; Hamilton, Ontario, Canada; Uppsala, Sweden, et al. (2016). Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur HeartJCardiovascImaging, 2016 Dec, 17(12): 1321-1360.
- [40] Ridker, P. From CRP to IL-6 to IL-1: Moving Upstream To Identify Novel Targets for Atheroprotection.
- 版权声明:** ©2026 作者与开放获取期刊研究中心(OAJRC)所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS