

主动脉弹性参数联合血浆Apelin评估二叶式主动脉瓣畸形主动脉扩张的临床价值

王栋茗, 吴楠, 王莉莉, 纳丽莎*

宁夏医科大学总医院心脏中心功能部, 宁夏 银川

收稿日期: 2023年12月12日; 录用日期: 2024年1月7日; 发布日期: 2024年1月15日

摘要

目的: 探讨主动脉弹性参数联合血浆apelin在评估二叶式主动脉瓣畸形主动脉扩张的临床应用价值。方法: 此研究包括64例无明显瓣膜功能障碍的BAV患者, 并根据经体表面积校正的主动脉内径大小分为两个亚组: 主动脉直径 < 40 mm, 或者ASI < 22 mm/m² (BAV I组, 主动脉未扩张组, 33例)和主动脉直径 ≥ 40 mm, 或者ASI > 22 mm/m² (BAV II组, 主动脉扩张组, 31例), 同期纳入33例三叶式瓣主动脉瓣对照受试者。采用二维经胸心声学心动图测量和评估各研究对象升主动脉内径及弹性参数(主动脉应变、主动脉僵硬指数)。ELISA法检测血浆apelin水平。应用Pearson相关分析法分析主动脉弹性参数与血浆apelin的相关性; 绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析主动脉弹性参数联合、血浆apelin及三者总联合评估二叶式主动脉瓣畸形主动脉扩张的临床价值。结果: 在多组比较中, BAV I组、II组的升主动脉内径及主动脉僵硬指数均显著高于对照组, 而主动脉应变及血浆apelin水平均显著低于对照组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。BAV II组的升主动脉内径及主动脉僵硬指数显著高于BAV I组, 而升主动脉应变及血浆apelin水平显著低于BAV I组, 差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。Pearson相关性分析显示, BAV组血浆apelin水平与升主动脉应变率呈正相关($r = 0.197, P < 0.05$), 与升主动脉内径、升主动脉僵硬指数呈负相关($r = -0.284, -0.174$, 均 $P < 0.05$)。ROC曲线分析显示, 主动脉僵硬指数、主动脉应变率、血浆apelin及三者总联合评估二叶式主动脉瓣畸形主动脉扩张的曲线下面积分别为0.857、0.891、0.753、0.909, 敏感性分别为87%、74%、65%、84%, 特异性分别为76%、94%、82%、85%。结论: 主动脉弹性指标及血浆apelin的联合应用能较好地评估BAV患者主动脉扩张, 将对临床治疗具有重大意义。

关键词

Apelin, 二叶式主动脉瓣畸形, 主动脉扩张

*通讯作者。

Aortic Elasticity Parameters Combined with Plasma Apelin to Evaluate the Clinical Value of Aortic Dilatation in Bicuspid Aortic Valve

Liming Wang, Nan Wu, Lili Wang, Lisha Na*

Department of Cardiac Functions Examination, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan Ningxia

Received: Dec. 12th, 2023; accepted: Jan. 7th, 2024; published: Jan. 15th, 2024

Abstract

Objective: To explore the clinical application value of aortic elasticity parameters combined with plasma apelin in the evaluation of aortic dilatation in bicuspid aortic valve. **Methods:** This study included 64 patients with BAV without significant valvular dysfunction and divided them into two subgroups based on the size of the aortic diameter adjusted for body surface area: Aortic diameter < 40 mm, or ASI < 22 mm/m² (BAV group I, non-aortic dilatation group, 33 cases) and aortic diameter ≥ 40 mm, or ASI > 22 mm/m² (BAV group II, aortic dilatation group, 31 cases) were included in 33 control subjects with trilobated aortic valves. The inner diameter and elastic parameters (aortic strain and aortic stiffness index) of ascending aorta were measured and evaluated by two-dimensional transthoracic echocardiography. Plasma apelin level was detected by ELISA. The correlation between aortic elastic parameters and plasma apelin was analyzed by Pearson correlation analysis. The receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted to analyze the aortic elasticity parameter combination, plasma apelin and the total combination of the three to evaluate the clinical value of aortic dilatation in bicuspid aortic valve. **Results:** In the multi-group comparison, the ascending aorta inner diameter and aortic stiffness index of BAV group I and II were significantly higher than those of control group, while the aortic strain and plasma apelin level were significantly lower than those of control group, with statistical significance (all $P < 0.05$). The ascending aortic diameter and aortic stiffness index in BAV II group were significantly higher than those in BAV I group, while the ascending aortic strain and plasma apelin level were significantly lower than those in BAV I group, with statistical significance (all $P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that plasma apelin level in BAV group was positively correlated with ascending aorta strain ($r = 0.197$, $P < 0.05$), and negatively correlated with ascending aorta diameter and ascending aorta stiffness index ($r = -0.284$, -0.174 , both $P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve of aortic elasticity index, aortic strain rate, plasma apelin and their combined prediction of aortic dilatation were 0.857, 0.891, 0.753 and 0.909, and the sensitivity was 87%, 74%, 65% and 84%. The specificity was 76%, 94%, 82% and 85%. **Conclusion:** The combination of aortic elasticity index and plasma apelin can better evaluate aortic dilatation in BAV patients, which will be of great significance for clinical treatment.

Keywords

Apelin, Bicuspid Aortic Valve, Aortic Dilatation

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

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

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



Open Access

1. 引言

二叶式主动脉瓣畸形(BAV)是最常见的先天性心脏瓣膜病之一, 大约有四分之一的患者伴有升主动脉扩张[1], 研究表明 BAV 疾病患者发生急性主动脉急症(最常见的是主动脉夹层)的风险是普通人群的 8 倍[2]。大多数危及生命的主动脉并发症(特别是夹层)不能通过现行的外科治疗指南来预防, 因为最近的数据显示, 90%的主动脉夹层发生在主动脉直径小于 50~55 mm 的情况下[3]。因此, 单凭主动脉最大直径不能作为 BAV 主动脉病变危险分层及后续治疗的可靠参数。目前超声上主动脉弹性参数可以早期有效识别主动脉内径正常但弹性特性受损的患者[4]。此外, 循环生物标志物已被提出作为补充工具, 用于改善 BAV 主动脉病变的风险分层, 并指导其实践决策。研究显示 apelin 通过减少几种已知加速动脉瘤扩张的有害炎症介质的产生从而显著抑制动脉瘤的发展[5], 但在 BAV 疾病诊疗应用中较少。因此, 本研究的目的探讨主动脉弹性参数联合血浆 apelin 评估二叶式主动脉瓣畸形主动脉扩张的临床应用价值。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象

选取 2022 年 6 月至 2023 年 8 月我院收治的 64 例 BAV 患者, 男 50 例, 女 14 例, 年龄 32~54 岁, 平均(44.20 ± 12.20)岁。诊断标准(图 1)均符合《2020 年美国超声心动图学会指南》[6]关于二叶式主动脉瓣畸形的诊断。纳入标准: ① 年龄 > 18 岁, ② LVEF > 55%。排除标准: ① 超过轻度的主动脉瓣狭窄或返流; ② 既往心脏手术、高血压或其他心脑血管病史; ③ 既往有高血脂、糖尿病、肾功能不全等。另选 33 例年龄和性别匹配的正常人为对照组, 男 20 例, 女 13 例, 年龄 28~52 岁, 平均(40.32 ± 12.33)岁。研究方案由宁夏医科大学总医院研究伦理委员会批准。本研究纳入的所有研究对象均对本研究知情, 并签署知情同意书。

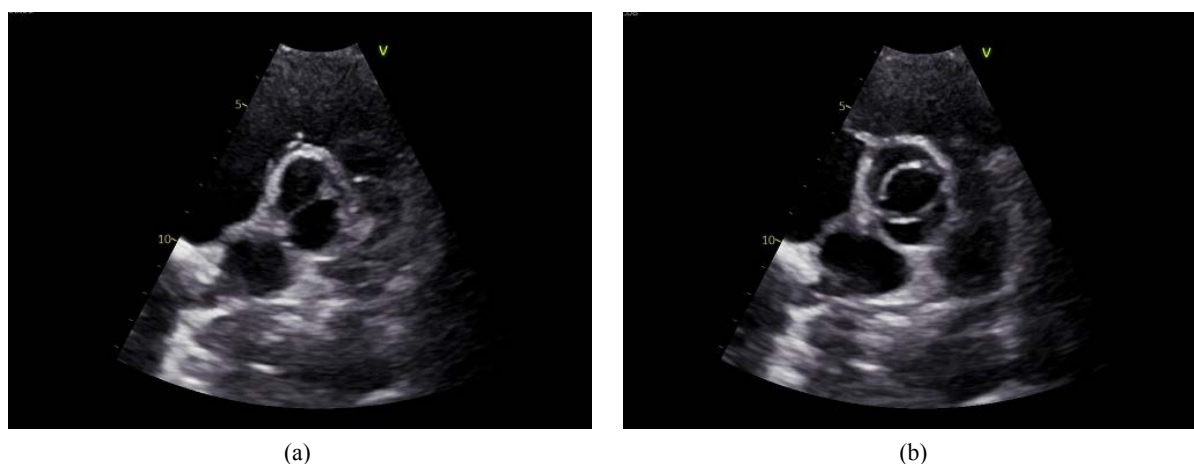


Figure 1. Transthoracic echocardiography of a patient with BAV on the short-axis section of the large arteries. Panel (a) shows diastolic aortic valve closure in a “one” shape, and panel (b) shows systolic aortic valve opening in a “fish’s mouth” pattern

图 1. 一例 BAV 患者经胸超声心动图大动脉短轴切面声像图。(a) 图显示舒张期主动脉瓣关闭呈“一”字型, (b) 图显示收缩期主动脉瓣开放呈“鱼嘴样”改变

2.2. 仪器与方法

2.2.1. 常规超声心动图检查

仪器使用 GE Vivid E 95 彩色多普勒超声诊断仪, M5S 心脏探头, 频率 1.0~5.0 MHz, 帧频 50~80 帧/s。

所有受检者左侧卧位，平静呼吸，所有测量均根据现行指南进行[6]。应用常规超声心动图测量左房内径(LAD)、左室舒张末内径(LVED)、收缩末内径(LVES)、LVEF 以及对主动脉瓣上方 3 cm 处的收缩期(AoS)和舒张期(AoD)主动脉直径进行 M 型评估(图 2)，同时用袖带血压计测量肱动脉收缩期血压(SBP)和舒张期血压(DBP)，测量 3 次取均值。计算升主动脉应变($\%$) = $100 (AoS - AoD)/AoD$ ；升主动脉僵硬指数 = $\ln(SBP/DBP)/(AoS - AoD)/AoD$ 。

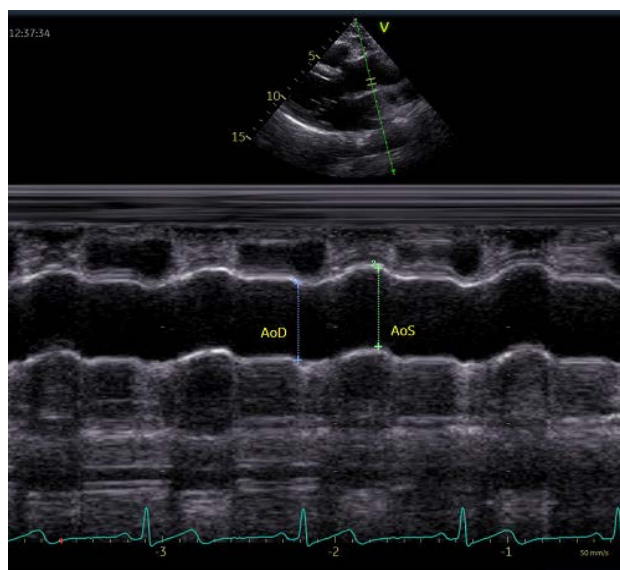


Figure 2. Schematic diagram of the method for measuring the proximal internal diameter of the ascending aorta by transthoracic echocardiography on M-mode in a patient with BAV

图 2. 一例 BAV 患者经胸超声心动图 M 型测量升主动脉近端内径的方法示意图

2.2.2. Apelin 水平的测定

从所有入组受试者中采集空腹状态的外周静脉血样。用酶联免疫吸附法检测血浆 apelin 水平，试剂盒购自银川市兴庆区科聚研实验耗材经销部，严格按照试剂盒说明书操作。所有测定均一式两份进行。

2.3. 统计学处理

计量资料首先采用 Shapiro-Wilk 对数据分布的正态性进行检验。根据正态性检验结果，符合正态性分布的采用独立样本 t 检验比较，以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，不符合的采用 Mann-Whitney U 检验比较以 M (Q1, Q3) 表示，相关性分析采用 Pearson 线性相关，绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析主动脉弹性参数联合、血浆 apelin 及两者总联合评估二叶式主动脉瓣畸形主动脉扩张的临床价值，计算曲线下面积(AUC)。所有统计分析均通过 SPSS 26.0 分析，认为 $P < 0.05$ 有统计学意义。

3. 结果

3.1. 三组一般临床资料比较

三组年龄、性别、年龄、身高、体重、BMI、BSA、收缩压比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)；BAV I 组、II 组血浆 apelin 水平均显著低于对照组，差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)，BAV II 组血浆 apelin 水平显著低于 BAV I 组，差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

Table 1. Comparison and analysis of the general clinical data of the BAV group and the control group
表 1. 比较分析 BAV 组和对照组的一般临床资料

	BAV I 组 (n = 33)	BAV II 组 (n = 31)	对照组 (n = 33)	F 值	P 值
男性(例, %)	19 (57.6)	22 (70.9)	21 (53.8)	3.059	0.052
年龄(岁)	41.94 ± 12.38	46.48 ± 12.65	40.32 ± 12.33	1.803	0.170
身高(m)	168.30 ± 8.42	171.19 ± 7.77	167.95 ± 7.84	1.315	0.273
体重(kg)	64.61 ± 10.16	69.06 ± 10.95	64.25 ± 12.11	1.410	0.249
BMI (m ²)	22.77 ± 2.81	23.83 ± 2.45	23.27 ± 2.89	0.802	0.451
BSA (kg/m ²)	1.69 ± 0.17	1.78 ± 0.16	1.73 ± 0.18	1.943	0.149
血浆 Apelin	1117.94 ± 353.21 ^{ab}	851.89 ± 260.42 ^a	1424.96 ± 442.29 ^b	173.63	0.000

注: BMI 为体重指数, BSA 为体表面积, SBP 收缩压; ^a与对照组比较, $P < 0.05$; ^b与 BAV II 组比较, $P < 0.05$ 。

3.2. 三组常规超声参数比较

三组 LAD、LVED、LVES、LMVI 比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。BAV I 组、II 组的 AoS、AoD 及升主动脉僵硬指数均显著高于对照组, 而升主动脉应变显著低于对照组, 差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。BAV II 组 AoS、AoD 及升主动脉僵硬指数均显著高于 BAV I 组, 差异有统计学意义, 升主动脉应变显著低于 BAV I 组, 差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 2。

Table 2. Comparison and analysis of conventional ultrasound parameters between BAV group and control group
表 2. 比较分析 BAV 组和对照组的常规超声参数

	BAV I 组 (n = 33)	BAV II 组 (n = 31)	对照组 (n = 33)	F 值	P 值
LAD (mm)	28.58 ± 3.54	28.26 ± 3.47	27.58 ± 2.83	1.050	0.354
LVED (mm)	44.46 ± 4.06	45.45 ± 3.30	44.79 ± 4.18	0.351	0.705
LVES (mm)	26.45 ± 3.59	26.65 ± 2.69	25.58 ± 3.06	1.988	0.143
LVMI	68.19 ± 12.35	71.30 ± 17.64	64.45 ± 12.28	1.236	0.295
EF (%)	64.88 ± 2.30	63.31 ± 2.71	64.89 ± 2.43	0.277	0.759
AoS (mm)	31.45 ± 4.05 ^{ab}	39.25 ± 5.10 ^a	28.80 ± 4.03 ^b	54.118	0.000
AoD (mm)	29.10 ± 4.20 ^{ab}	37.67 ± 5.39 ^a	26.28 ± 3.96 ^b	48.075	0.000
主动脉应变率(%)	8.49 ± 2.73 ^{ab}	4.12 ± 2.48 ^a	10.04 ± 2.37 ^b	46.478	0.000
主动脉僵硬指数	2.99 ± 0.36 ^{ab}	3.71 ± 0.64 ^a	2.73 ± 0.24 ^b	684.220	0.000

注: BAV 主动脉瓣二叶畸形 LADd 舒张期左房前后径 LVED 左心室舒张末期内径 LVES 左心室收缩末期内径 EF 左室射血分数 LWMI 左室质量指数 AoS 收缩期升主动脉内径 AoD 舒张期升主动脉内径; ^a与对照组比较, $P < 0.05$; ^b与 BAV II 组比较, $P < 0.05$ 。

3.3. BAV 组血浆 Apelin 水平与升主动脉弹性参数相关性分析

Pearson 相关性分析显示, BAV 组血浆 apelin 水平与升主动脉应变呈正相关($r = 0.197, P < 0.05$), 与升主动脉内径、升主动脉僵硬指数呈负相关($r = -0.284, -0.174$, 均 $P < 0.05$)。见表 3。

Table 3. Correlation analysis between plasma apelin level and aortic elastic parameters in BAV group

表 3. BAV 组血浆 apelin 水平与主动脉弹性参数相关性分析

	血浆 apelin	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
AoD	-0.284	0.000
主动脉应变率	0.197	0.017
主动脉僵硬指数	-0.174	0.036

注: AoD 舒张期升主动脉内径。

3.4. ROC 曲线分析

联合评估采用基于 Logistic 回归模型, 联合评估 = $0.318 + 0.757 \times$ 主动脉应变率 + $0.512 \times$ 主动脉僵硬指数 + $0.998 \times$ 血浆 apelin 水平, 主动脉僵硬指数及应变率预测升主动脉扩张的敏感性分别为 74%、87%, 特异性分别为 94%、76%, AUC 分别为 0.891、0.857; 血浆 apelin 水平为 854.98 pg/ml 时, 预测升主动脉扩张的敏感性为 65%, 特异性为 82%, AUC 为 0.753; 联合预测的 AUC 为 0.909, 敏感性、特异性分别为 84%、85%, 总体效果优于各指标单独应用, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 4, 图 3。

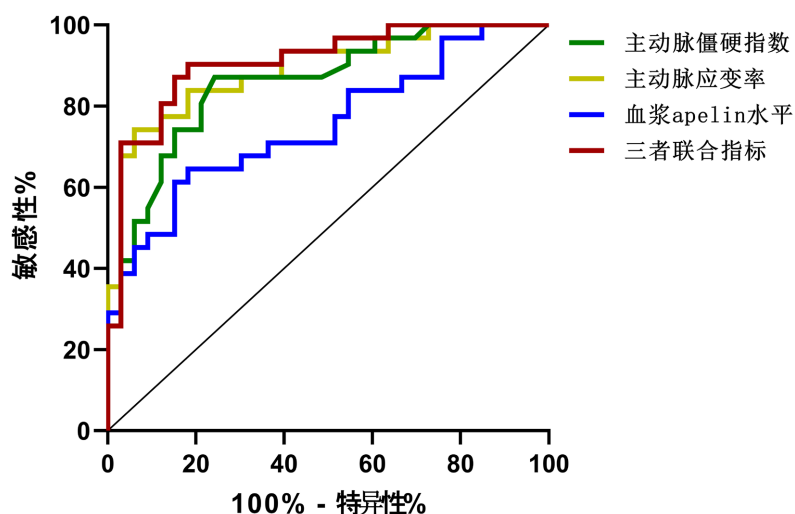


Figure 3. Analysis of ROC curves of aortic stiffness index, aortic strain rate, plasma apelin level and the total combination of the three to evaluate ascending aortic dilation in BAV patients

图 3. 主动脉僵硬指数、主动脉应变率、血浆 apelin 水平及三者总联合评估 BAV 患者升主动脉扩张的 ROC 曲线分析

Table 4. The predictive value of aortic elasticity parameters, plasma apelin level and the total combination of the three in the ascending aortic dilation of BAV**表 4.** 主动脉弹性参数、血浆 apelin 水平及三者总联合对 BAV 升主动脉扩张的预测价值

变量	AUC (95%可信区间)	截断值	约登指数	敏感性(%)	特异性(%)
主动脉僵硬指数	0.857 (0.765~0.948)	3.16	1.63	87	76
主动脉应变率	0.891 (0.811~0.971)	5.46	1.68	74	94
血浆 apelin 水平	0.753 (0.633~0.873)	854.98	1.46	65	82
三者总联合	0.909 (0.836~0.982)	-0.52	1.69	84	85

4. 讨论

二叶式主动脉瓣畸形是一种常见的先天性瓣膜畸形，与正常的三叶式主动脉瓣患者相比，BAV 患者血流剪切力更大，主动脉扩张率增加，发生主动脉瘤、主动脉夹层和破裂的风险更高[7]，因此早期识别 BAV 患者亚临床主动脉扩张对预防不良心血管事件至关重要。目前二维介导的 M 型超声心动图对于主动脉僵硬评估参数的方法不仅简便、可行，其准确性与有创的血管造影主动脉僵硬测量技术有良好相关性[8]。Apelin 是 APJ 受体的内源性配体之一，广泛表达于血管内皮，在维持血管壁内皮结构完整性方面起重要作用[9]，研究表明 apelin 是诱发代谢和心血管疾病的炎症因子的主要调节因子，对血管有一定保护作用[10]，Beatrice 等人的研究发现缺乏 apelin 的小鼠模型的细胞外基质显著重塑，弹性蛋白酶活性高，弹力纤维碎裂增加，主动脉血管僵硬随之增加[11]。但目前在 BAV 疾病上的研究较少。因此，本研究将主动脉弹性参数与血浆 apelin 联合评估其在二叶式主动脉瓣畸形主动脉扩张的临床应用价值。

本研究结果显示，BAV 患者升主动脉僵硬指数均显著高于对照组，而升主动脉应变均显著低于对照组，差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)，这表明 BAV 患者的升主动脉弹性受损，即使在没有瓣膜功能障碍或主动脉扩张的情况下，近端主动脉的弹性异常也非常普遍，提示主动脉壁内在异常的存在，这与以往的研究一致[12][13]。本研究结果还显示 BAV II 组主动脉应变显著低于 BAV I 组，主动脉僵硬指数显著高于 BAV I 组，差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)，表明随着主动脉扩张加重，主动脉僵硬程度增加。分析原因可能是主动脉壁的功能主要依赖于胶原纤维和弹性纤维的结构和功能，BAV 患者主动脉病变进展中会发生纤维重构，导致血管壁强度增加[14]，虽然最初是一种损伤反应，但过度纤维化是有害的，可能会使病理状态恶化[15]，主动脉僵硬程度加重。

另外本研究结果显示 BAV 患者血浆 apelin 水平较对照组明显减低，且 BAV II 组血浆 apelin 水平显著低于 BAV I 组，差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)，BAV 患者主动脉扩张后血浆 apelin 水平进一步下降，表明低 apelin 水平是 BAV 患者主动脉扩张的独立危险因素，在主动脉扩张的治疗和预后上的可能存在重大意义，这与 Ersin 等人的研究结果类似[16]。本研究相关性分析显示，BAV 组血浆 apelin 水平与升主动脉应变率呈正相关($r = 0.197, P < 0.05$)，与升主动脉内径、升主动脉僵硬指数呈负相关($r = -0.284, -0.174, 均 P < 0.05$)，提示 apelin 水平能反应 BAV 患者主动脉扩张病变的严重程度，apelin 水平越低，主动脉扩张改变越明显，主动脉僵硬指数越高、应变率越低。分析原因可能是正常血管的发育和成熟依赖于 apelin 的作用[17]，而且 apelin 对血管壁炎症和氧化应激反应具有剂量依赖性的保护作用[18]。随着主动脉扩张的进展，apelin 的丢失加剧了炎症反应等损伤进程，这与血管平滑肌细胞凋亡丢失在主动脉瘤(AAA)进展中的主导作用类似[19]。

本研究 ROC 曲线分析发现主动脉弹性指标及血浆 apelin 水平对 BAV 患者主动脉扩张均有一定预测

价值, 主动脉应变率及血浆 apelin 水平的诊断特异性虽较高, 但敏感性均较低, 主动脉僵硬指数敏感性高, 但特异性低, 研究结果显示超声心动图指标或生物标志物指标单独应用对扩张的评估价值有限, 故本研究将上述指标进行联合应用, 结果显示 AUC 为 0.905, 敏感性、特异性分别为 84%、85%, 优于各指标单独应用, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。提示三者总联合能更准确地评估主动脉扩张的发生, 有助于及时干预治疗, 改善患者预后。

综上所述, 主动脉弹性指标及血浆 apelin 对 BAV 患者主动脉病变的诊断具有较好价值, 且其联合应用的价值更高。但因本研究为横断面研究, 无法直接给出因果关系, 另外样本量较小且未进行随访性研究无法进行更精确的预测。需要进一步大规模临床及基础研究作为支持 BAV 主动脉病变基于血浆 apelin 水平的证据, 并对主动脉未扩张的 BAV 患者进行长期随访, 从而比较各指标在后续研究中的差异, 评估 BAV 患者主动脉病变的发展趋势, 以降低不良事件发生的风险。

基金项目

宁夏自然科学基金(2023AAC03635)。

参考文献

- [1] Wang, J., Deng, W., Lv, Q., et al. (2021) Aortic Dilatation in Patients with Bicuspid Aortic Valve. *Frontiers in Physiology*, **12**, Article 615175. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.615175>
- [2] Hector, I., Alessandro, D., Joseph, J., et al. (2021) International Consensus Statement on Nomenclature and Classification of the Congenital Bicuspid Aortic Valve and Its Aortopathy, for Clinical, Surgical, Interventional and Research Purposes. *Cardiothoracic Imaging*, **3**, e200496.
- [3] Fatehi Hassanabad, A., King, M.A., DiMartino, E., et al. (2022) Clinical Implications of the Biomechanics of Bicuspid Aortic Valve and Bicuspid Aortopathy. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **9**, Article 922353. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.922353>
- [4] 周丽, 黄璇, 曹伟, 等. 应用多模态超声心动图技术分析瓣膜功能正常的二叶式主动脉瓣畸形患者的主动脉结构和功能变化[J]. 中国循环杂志, 2023, 38(6): 642-648.
- [5] de Oliveira, A.A., Vergara, A., Wang, X.P., et al. (2022) Apelin Pathway in Cardiovascular, Kidney, and Metabolic Diseases: Therapeutic Role of Apelin Analogs and Apelin Receptor Agonists. *Peptides*, **147**, Article 170697. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2021.170697>
- [6] Johri, A.M., Nambi, V., Naqvi, T.Z., et al. (2020) Recommendations for the Assessment of Carotid Arterial Plaque by Ultrasound for the Characterization of Atherosclerosis and Evaluation of Cardiovascular Risk: From the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*, **33**, 917-933. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2020.04.021>
- [7] Rashed, E.R., Dembar, A., Riasat, M., et al. (2022) Bicuspid Aortic Valves: An Up-to-Date Review on Genetics, Natural History, and Management. *Current Cardiology Reports*, **24**, 1021-1030. <https://doi.org/10.1007/s11886-022-01716-2>
- [8] Michelena, H.I., Vallabhajosyula, S. and Prakash, S.K. (2020) Nosology Spectrum of the Bicuspid Aortic Valve Condition: Complex-Presentation Valvulo-Aortopathy. *Circulation*, **142**, 294-299. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046892>
- [9] Chatterjee, P., Gheblawi, M., et al. (2020) Interaction between the Apelinergic System and ACE2 in the Cardiovascular System: Therapeutic Implications. *Clinical Science*, **134**, 2319-2336. <https://doi.org/10.1042/CS20200479>
- [10] Liu, W., Yan, J.L., Pan, W.N., et al. (2020) Apelin/Elabela-APJ: A Novel Therapeutic Target in the Cardiovascular System. *Annals of Translational Medicine*, **8**, Article 243 <https://doi.org/10.21037/atm.2020.02.07>
- [11] Romier, B., Dray, C., et al. (2021) Apelin Expression Deficiency in Mice Contributes to Vascular Stiffening by Extracellular Matrix Remodeling of the Aortic Wall. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 22278. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-01735-z>
- [12] 白莹, 靳巧锋, 何书坤, 等. 二叶式主动脉瓣主动脉扩张机制的研究进展[J]. 临床心血管病杂志, 2023, 39(2): 93-98. <https://doi.org/10.13201/j.issn.1001-1439.2023.02.004>
- [13] Toprak, C., Çakır, H., et al. (2023) Impact of Arterial Stiffness on Echocardiographic Myocardial Work Indices in Patients with Isolated Bicuspid Aortic Valve. *Journal of Clinical Ultrasound*, **51**, 592-600.

<https://doi.org/10.1002/jcu.23394>

- [14] 孙境, 郑哲. 主动脉瓣二瓣化畸形合并主动脉病变的研究进展[J]. 中国循环杂志, 2020, 35(6): 615-618.
- [15] Neus, M., Carme, L., Borja, A., *et al.* (2020) Plasma Metabolomic Profiling Associates Bicuspid Aortic Valve Disease and Ascending Aortic Dilation with a Decrease in Antioxidant Capacity. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, 2215. <https://doi.org/10.3390/jcm9072215>
- [16] Ersin, Ç.Ş., Selcen, Y.T., *et al.* (2018) The Relationship between Serum Apelin Levels and Aortic Dilatation in Bicuspid Aortic Valve Patients. *Congenital Heart Disease*, **2018**, 1-8.
- [17] Helker, C.S.M., *et al.* (2020) Apelin Signaling Drives Vascular Endothelial Cells toward a Pro-Angiogenic State. *eLife*, **9**, e55589. <https://doi.org/10.7554/eLife.55589>
- [18] Wang, X., Zhang, L., *et al.* (2022) Apelin/APJ System in Inflammation. *International Immunopharmacology*, **109**, Article 108822. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108822>
- [19] Antequera-González, B., Martínez-Micaelo, N. and Alegret, J.M. (2020) Bicuspid Aortic Valve and Endothelial Dysfunction: Current Evidence and Potential Therapeutic Targets. *Frontiers in Physiology*, **11**, Article 1015. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.01015>