

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.04.019

扩张型心肌病血清 miR-210、 β 2-MG 及 TGF- β 1 水平的表达 及其临床意义*

冯莉莉 王朝华 李 贺 徐 勤 张 臣[△]

(湖南省脑科医院心血管内科 湖南 长沙 410007)

摘要 目的:探讨扩张型心肌病(DCM)血清微小核糖核酸(miR)-210、 β 2 微球蛋白(β 2-MG)及转化生长因子- β 1(TGF- β 1)水平特点,分析其诊断 DCM 以及预测 DCM 预后的价值。**方法:**选择 2016 年 8 月至 2018 年 8 月我院收治的 105 例 DCM 患者(DCM 组),同期 63 例健康体检者(对照组),根据随访期间是否发生心源性死亡将 DCM 患者分为生存组(76 例)与死亡组(29 例)。检测血清 miR-210、 β 2-MG、TGF- β 1 表达水平、超声心动图指标及其它实验室指标水平,Pearson 分析 DCM 患者血清 miR-210、 β 2-MG 及 TGF- β 1 与超声心动图和其它实验室指标之间相关性,受试者工作特征(ROC)曲线分析 miR-210、 β 2-MG 及 TGF- β 1 诊断 DCM 以及预测 DCM 预后的价值。**结果:**DCM 组血清 miR-210、 β 2-MG、TGF- β 1、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌钙蛋白 I(cTnI)、B 型脑钠肽(BNP)水平,左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室舒张末期容积(LVEDV)、E 峰至室间隔距离(EPSS)、收缩末期容积(LVESV)高于对照组($P<0.05$),左心室射血分数(LVEF)低于对照组($P<0.05$)。死亡组血清 miR-210、 β 2-MG 及 TGF- β 1 水平高于生存组($P<0.05$)。DCM 患者血清 miR-210、 β 2-MG 及 TGF- β 1 水平与 CK-MB、cTnI、BNP、LVEDD、LVEDV、EPSS、LVESV 呈正相关($P<0.05$),与 LVEF 呈负相关($P<0.05$),TGF- β 1 与 hs-CRP 呈正相关($P<0.05$)。miR-210、 β 2-MG 及 TGF- β 1 诊断 DCM、预测 DCM 预后的曲线下面积(AUC)分别为 0.600、0.639、0.615;0.628、0.632、0.634,联合三项指标诊断 DCM、预测 DCM 预后的 AUC 为 0.885、0.863。**结论:**DCM 患者血清 miR-210、 β 2-MG、TGF- β 1 水平均增高,且与左心重构、心肌损伤以及预后不良有关,可作为 DCM 诊断以及预后预测的辅助指标。

关键词:扩张型心肌病;微小核糖核酸-210; β 2 微球蛋白;转化生长因子- β 1

中图分类号:R542.2 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2022)04-688-05

Expression of miR-210, β 2-MG and TGF- β 1 in Dilated Cardiomyopathy and its Clinical Significance*

FENG Li-li, WANG Zhao-hua, LI He, XU Qin, ZHANG Chen[△]

(Department of Cardiology, Brains Hospital of Hunan Province, Changsha, Hunan, 410007, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the levels of serum microRNA (miR)-210, β 2 microglobulin (β 2-MG) and transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) in dilated cardiomyopathy (DCM), and to analyze its value in diagnosing DCM and predicting the prognosis of DCM. **Methods:** From August 2016 to August 2018, 105 cases of DCM patients (DCM group) who were treated in our hospital and 63 physical examination volunteers (control group) were selected. DCM patients were divided into survival group (76 cases) and death group (29 cases) according to whether cardiogenic death occurred during follow-up. Serum miR-210, β 2-MG and TGF- β 1 expression levels, echocardiographic indexes and other laboratory indexes were detected. Pearson analyzed the correlation between miR-210, β 2-MG and TGF- β 1 and echocardiography and other laboratory indexes. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis miR-210, β 2-MG and TGF- β 1 the value of diagnosing DCM and predicting the prognosis of DCM. **Results:** The miR-210, β 2-MG, TGF- β 1, high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), creatine kinase isoenzyme (CK-MB), troponin I (cTnI), B-type brain natriuretic peptide (BNP) levels, left ventricular end diastolic diameter (LVEDD), left ventricular end diastolic volume (LVEDV), E peak to ventricular septal distance (EPSS) and left ventricular end systolic volume (LVESV) in DCM group were higher than those in control group ($P<0.05$), and left ventricular ejection fraction (LVEF) was lower than that in control group ($P<0.05$). The serum miR-210 and β 2-MG and TGF- β 1 levels in the death group were higher than those in the survival group ($P<0.05$). The serum miR-210, β 2-MG and TGF- β 1 levels of DCM patients were positively correlated with CK-MB, cTnI, BNP, LVEDD, LVEDV, EPSS and LVESV ($P<0.05$), and negatively correlated with LVEF ($P<0.05$). TGF- β 1 was positively correlated with hs-CRP($P<0.05$). The areas under the curve (AUC) of miR-210, β 2-MG and TGF- β 1 for diagnosing DCM and predicting prognosis of DCM were 0.600, 0.639, 0.615 and 0.628, 0.632, 0.634, the AUC of DCM diagnosis and prognosis prediction combined with the three indexes were 0.885 and 0.863 ($P<0.05$). **Conclusion:** The

* 基金项目:湖南省卫生计生委科研基金项目(C2016018)

作者简介:冯莉莉(1984-),女,硕士,主治医师,从事心血管病方向的研究,E-mail: Fenglili923@163.com

[△] 通讯作者:张臣(1975-),男,硕士,副主任医师,从事心血管病方向的研究,E-mail: 1148938624@qq.com

(收稿日期:2021-06-14 接受日期:2021-07-10)

serum miR-210, β 2-MG and TGF- β 1 levels of DCM patients are increased, which is associated with left heart remodeled, myocardial injury and poor prognosis, and can be used as auxiliary indexes of DCM diagnosis and prognosis prediction.

Key words: Dilated cardiomyopathy; MicroRNA-210; β 2 microglobulin; Transforming growth factor - β 1

Chinese Library Classification(CLC): R542.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)04-688-05

前言

扩张型心肌病(Dilated cardiomyopathy, DCM)是指左心室扩张、重构和收缩功能障碍,DCM可发生在任何年龄段,且男性发病率高于女性,随着病情的发展,最终DCM可引起心力衰竭、心律失常和猝死^[1,2]。DCM病因复杂,缺乏有效的治疗手段,不同个体间生存率差异较大,因此合理准确评估患者病情和预后,对指导临床治疗及改善患者预后有重要意义。微小核糖核酸(MicroRNA, miR)-210是一种缺氧诱导的miRNA,还可调控血管内皮生长因子信号转导促使血管生成,miR-210过表达可促使局灶性血管生成和缺血/再灌注损伤恢复,miR-210异常表达与大脑中动脉闭塞、心肌梗死等疾病发生有关^[3,4],目前miR-210在DCM的报道十分少见。 β 2微球蛋白(β 2 microglobulin, β 2-MG)是测定心力衰竭的生物学标志物^[5], β 2-MG除在骨关节组织中沉积外,还可在心脏中沉积, β 2-MG被证实与左心室肥厚有关^[6]。转化生长因子- β 1(Transforming growth factor - β 1, TGF- β 1)是促纤维化生长因子,通过诱导Smad3磷酸化促使胶原蛋白沉积、心肌纤维化和心力衰竭^[7,8]。鉴于此,本研究拟检测DCM患者血清miR-210、 β 2-MG及TGF- β 1水平,探讨其在DCM的临床意义,以期为临床诊断和预后预测提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2016年8月至2018年8月我院收治的105例DCM患者,男61例,女44例,年龄20~58岁,平均(40.35 $\pm$ 6.29)岁,吸烟史32例,饮酒史27例,基础疾病:糖尿病15例,高血压20例,高脂血症10例;病程6~25月,平均(15.38 $\pm$ 4.09)月。纳入标准:①符合《中国扩张型心肌病诊断和治疗指南》诊断标准^[9];②年龄18周岁以上患者;③知情同意签署同意书。排除标准:①肥厚型心肌病、限制型心肌病和致心律失常性右室心肌病;②先天性心脏病;③急性慢性感染,自身免疫疾病。另选择63例同期健康体检者为对照组,均排除DCM、心肌梗死、心力衰竭等心脏疾病。男39例,女24例,年龄23~59岁,平均(40.41 $\pm$ 6.72)岁,吸烟史18例,饮酒史14例,基础疾病:糖尿病6例,高血压12例,高脂血症5例。DCM组和对照组年龄、性别、吸烟史、饮酒史、基础疾病比较无统计学差异($P>0.05$),本研究已经获得我院伦理委员会批准。

1.2 实验室检测

所有DCM患者入组24h内(对照组体检当日)经外周静脉采集静脉血3mL,待血液凝固后取上层液离心(3000rpm,半径10cm,时间5min)取上清液-20℃冷冻保存备检。以Multiskan™FC酶标仪(美国赛默飞公司)运用酶联免疫吸附法检测血清TGF- β 1、高敏C反应蛋白(High sensitivity C-reactive

protein, hs-CRP)水平,试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司,采用免疫透射比浊法检测血清 β 2-MG浓度,试剂盒购自北京科美生物技术有限公司。采用美国贝克曼库尔特公司生产的AU5800型全自动生化分析仪及其相关配套试剂测定肌酸激酶同工酶(Creatine kinase-MB, CK-MB)、肌钙蛋白I(Cardiac troponin I, cTnI)、B型脑钠肽(B-type brain natriuretic peptide, BNP)水平。

1.3 血清miR-210检测

采用实时荧光定量聚合酶链反应(Real time fluorescence quantitative polymerase chain reaction, RT-qPCR)法检测血清miR-210表达,取血清样本,加入1mL TRIzol试剂(美国Invitrogen公司)提取总RNA, NanoDrop分光光度计(英国NanoDrop公司)定量RNA,取2 μ g总RNA,高容量cDNA逆转录试剂盒(美国Applied Biosystems公司)将其逆转录为cDNA。RT-qPCR引物设计由天根生化科技(北京)有限公司完成,miR-210引物序列:上游5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3',下游:5'-CTGTGCGTGTGACAGCGGCTGA-3';U6(内参)引物序列:上游5'-CTCGCTTCGGGAGCACA-3',下游,5'-AACGCTTTCACGAATTTGCGT-3',采用Applied Biosystems 7500实时PCR系统(美国Applied Biosystems公司),反应条件:90℃预变性3min,95℃变性10s,65℃退火20s,75℃延伸15s,共40个循环。通过 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 方法计算miR-210相对表达水平,共进行3次试验,取其平均值。

1.4 超声心动图检查

采用美国GE公司生产的Vivid E9彩色超声诊断系统(三维矩阵探头频率1.5~3.5MHz)测量受试者左心室舒张末期内径(Left ventricular end diastolic diameter, LVEDD)、左心室舒张末期容积(Left ventricular end diastolic volume, LVEDV)、E峰至室间隔距离(E-point to septal separation, EPSS)、收缩末期容积(Left ventricular end systolic volume, LVESV)、左心室射血分数(Left ventricular ejection fraction, LVEF),所有结果均取3个心动周期测量值的平均值。

1.5 随访

所有DCM患者出院后由心内科医师进行定期电话随访,随访截止时间2021年8月。统计随访期间心源性死亡发生情况,并根据是否发生心源性死亡将患者分为生存组(76例)与死亡组(29例)。

1.6 统计学分析

以SPSS 25.00进行数据分析。Shapiro-Wilk检验miR-210, β 2-MG及TGF- β 1等计量资料符合正态分布以($\bar{x}\pm s$)表示,采用独立样本t检验。性别、基础疾病等计数资料以例(%)表示采用 χ^2 检验。Pearson相关系数描述miR-210、 β 2-MG及TGF- β 1与超声心动图和其它实验室指标之间相关性。受试者工作特征(ROC)曲线分析miR-210、 β 2-MG及TGF- β 1诊断DCM以及

预测 DCM 预后的价值。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 DCM 组、对照组 miR-210、超声心动图和实验室指标比较

表 1 DCM 组、对照组 miR-210、超声心动图和实验室指标差异($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Differences of miR-210, echocardiography and laboratory indexes between DCM group and control group($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	miR-210 ($2^{-\Delta\Delta CT}$)	β 2-MG (mg/L)	TGF- β 1 (pg/mL)	CK-MB (ng/mL)	cTnI (ng/mL)	BNP (ng/L)	hs-CRP (mg/L)	LVEDD (mm)	LVEDV (mL)	EPSS (mm)	LVESV (mL)	LVEF (%)
DCM group	105	3.65 $\pm$ 0.71	3.71 $\pm$ 0.49	23.51 $\pm$ 6.78	32.15 $\pm$ 8.2	3.82 $\pm$ 1.05	69.35 $\pm$ 12.08	15.32 $\pm$ 4.13	68.15 $\pm$ 4.09	239.35 $\pm$ 39.35	26.42 $\pm$ 3.49	190.73 $\pm$ 53.16	47.15 $\pm$ 3.08
Control group	63	1.04 $\pm$ 0.28	2.05 $\pm$ 0.35	8.12 $\pm$ 2.64	2.12 $\pm$ 0.62	0.49 $\pm$ 0.17	13.19 $\pm$ 3.47	3.16 $\pm$ 0.47	45.03 $\pm$ 2.65	95.05 $\pm$ 13.07	7.19 $\pm$ 1.51	35.05 $\pm$ 9.07	68.16 $\pm$ 4.19
t		27.879	23.518	17.232	28.983	24.948	35.982	23.252	40.078	28.160	41.431	23.018	-37.288
P		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

2.2 miR-210、 β 2-MG 及 TGF- β 1 与超声心动图、其它实验室指标的相关性

DCM 患者血清 miR-210、 β 2-MG 及 TGF- β 1 水平与 CK-MB、cTnI、BNP、LVEDD、LVEDV、EPSS、LVESV 呈正相关

DCM 组血清 miR-210、 β 2-MG、TGF- β 1、hs-CRP、CK-MB、cTnI、BNP 水平, LVEDD、LVEDV、EPSS、LVESV 高于对照组 ($P<0.05$), LVEF 低于对照组 ($P<0.05$), 见表 1。

($P<0.05$), 与 LVEF 呈负相关 ($P<0.05$), TGF- β 1 与 hs-CRP 呈正相关 ($P<0.05$), miR-210、 β 2-MG 与 hs-CRP 无关 ($P>0.05$), 见表 2。

表 2 miR-210、 β 2-MG 及 TGF- β 1 与超声心动图、其它实验室指标的相关性(r, P)

Table 2 Correlation of miR-210, β 2-MG and TGF- β 1 with echocardiography and other laboratory indexes(r, P)

Indexes	miR-210		β 2-MG		TGF- β 1	
	r	P	r	P	r	P
BNP	0.532	0.000	0.521	0.000	0.509	0.000
CK-MB	0.402	0.022	0.477	0.002	0.429	0.012
cTnI	0.391	0.029	0.372	0.035	0.383	0.030
hs-CRP	0.105	0.713	0.093	0.871	0.426	0.016
LVEDD	0.323	0.046	0.363	0.039	0.374	0.032
LVEDV	0.319	0.048	0.418	0.014	0.407	0.019
EPSS	0.405	0.020	0.397	0.026	0.346	0.043
LVESV	0.342	0.045	0.360	0.040	0.354	0.041
LVEF	-0.516	0.000	-0.498	0.000	-0.513	0.000

2.3 生存组、死亡组血清 miR-210 表达、 β 2-MG 及 TGF- β 1 水平比较

死亡组血清 miR-210、 β 2-MG 及 TGF- β 1 水平高于生存组 ($P<0.05$), 见表 3。

表 3 生存组、死亡组血清 miR-210、 β 2-MG 及 TGF- β 1 水平差异($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Differences of serum miR-210, β 2-MG and TGF- β 1 levels between survival group and death group($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	miR-210($2^{-\Delta\Delta CT}$)	β 2-MG(mg/L)	TGF- β 1(pg/mL)
Death group	29	3.89 $\pm$ 0.42	4.09 $\pm$ 0.10	28.11 $\pm$ 1.63
Survival group	76	3.56 $\pm$ 0.21	3.57 $\pm$ 0.20	21.75 $\pm$ 3.21
t		5.343	13.350	10.160
P		0.000	0.000	0.000

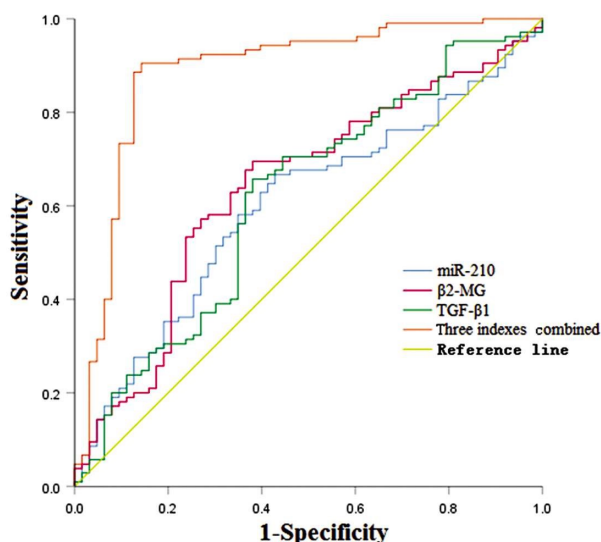
2.4 miR-210、 β 2-MG 及 TGF- β 1 诊断 DCM 的价值分析

miR-210、 β 2-MG 及 TGF- β 1 诊断 DCM 的截断值分别为 2.51、3.26 mg/L、19.34 pg/ml, 曲线下面积(AUC)分别为 0.600、

0.639、0.615, 联合 miR-210、 β 2-MG 及 TGF- β 1 (基于二元 Logistic 回归) 诊断 DCM 的 AUC 为 0.885, 高于单独应用 miR-210、 β 2-MG 及 TGF- β 1, 见表 4 和图 1。

表 4 miR-210、 β 2-MG 及 TGF- β 1 诊断 DCM 的效能Table 4 Effectiveness of miR-210, β 2-MG and TGF- β 1 in diagnosing DCM

Indexes	AUC(95%CI)	Sensitivity(%)	Specificity(%)	Youden index
miR-210	0.600(0.522~0.675)	62.86	60.32	0.2318
β 2-MG	0.639(0.562~0.712)	66.67	63.49	0.3016
TGF- β 1	0.615(0.537~0.689)	65.71	61.90	0.2761
Three indexes combined	0.885(0.827~0.929)	87.62	87.30	0.7492

图 1 miR-210、 β 2-MG 及 TGF- β 1 单独及联合诊断 DCM 的 ROC 曲线Fig1 ROC curve of miR-210, β 2-MG and TGF- β 1 in diagnosis of DCM alone and jointly

2.5 miR-210、 β 2-MG 及 TGF- β 1 预测 DCM 预后的价值分析

miR-210、 β 2-MG 及 TGF- β 1 预测 DCM 预后的截断值分别为 3.70、3.77 mg/L、25.06 pg/mL, AUC 分别为 0.628、0.632、0.634, 联合 miR-210、 β 2-MG 及 TGF- β 1 (基于二元 Logistic 回归) 预测 DCM 预后的 AUC 为 0.863, 高于单独应用 miR-210、 β 2-MG 及 TGF- β 1, 见表 5 和图 2。

3 讨论

DCM 是全世界范围内导致心力衰竭的常见原因之一, DCM 心室腔扩大, 心肌细胞死亡, 可导致心室壁变薄, 纤维化, 引起心肌功能障碍, 收缩泵功能下降和心律失常, 最终引起充血性心力衰竭, 心源性猝死。医学界曾致力于研究各种逆转心脏重塑, 恢复正常心脏功能的治疗方法, 但未获得成功, 心脏移植手术是唯一可行的选择, 但手术费用昂贵, 捐赠者数量有限, 其临床应用大大受限^[10,11]。DCM 病因复杂且具有异质性, 现有研

究认为遗传和非遗传因素共同作用下促使 DCM 发生发展^[12]。

miR-210 是健康和疾病状态下的缺氧反应因子, 缺氧状态下, 缺氧诱导因子 -1 α 直接影响 miR-210 启动子区域, 上调 miR-210 表达^[13], miR-210 过表达通过靶向 caspase-8 相关蛋白 2 增加骨髓间充质干细胞的存活率^[14]。miR-210 在成年大鼠缺血脑皮层中表达显著上调, miR-210 过表达可激活 Notch1 信号通路, 诱导血管内皮细胞迁移、增殖, 形成毛细血管样结构, 表明 miR-210 通过参与调节血管生成以响应脑缺血性损伤^[15,16], miR-210 过表达还可抗氧化应激和细胞凋亡, 在脑缺血/再灌注损伤中发挥神经保护作用^[17]。miR-210 与心血管疾病也存在密切关系, 现有研究显示 miR-210 可靶向下游靶标 AIFM3 调节磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 和 p53 信号通路, 增加心肌细胞活力, 对抗缺氧诱导的心肌损伤, 减少梗死后心脏细胞凋亡^[18]。本研究发现 DCM 组血清 miR-210 表达明显增高, 且与 CK-MB、cTnI、BNP、LVEDD、LVEDV、EPSS、LVESV 呈正相关, 与 LVEF 呈负相关, 说明 miR-210 可能参与 DCM 发病和左室重构过程。Calderon-Dominguez 等人^[19]报道 DCM 患者外周血 miR-210-3p 表达明显上调, 且与左心室收缩末内径和左心房内径呈正相关, 并可有效鉴别 DCM 中度和重度心脏射血功能损伤。推测 miR-210 参与 DCM 的机制为: miR-210 过表达可促进血管内皮生长因子表达, 诱导新生血管生成, 抑制心肌细胞凋亡^[20], 而新生血管生成有助于抗纤维化, 保护心肌细胞^[21], 在 DCM 进展中发挥有利作用^[10], 因此 DCM 期间 miR-210 表达上调可能发挥保护作用机制, DCM 心肌损伤, 心室重塑和心功能障碍程度越重, miR-210 表达越高。但是 miR-210 过表达不足以逆转 DCM 病理性心室重塑和心功能下降^[10], 本研究死亡组血清 miR-210 表达高于存活组, 也验证了这一观点。

β 2-MG 是由人白细胞抗原 11 分子组成的多肽, 反映肾近端小管功能的敏感性指标, 当肾小球滤过功能受损时, 血液中 β 2-MG 含量会显著增加。 β 2-MG 与心血管功能变化也存在密切关系, 血清 β 2-MG 水平升高增加心血管疾病的发病风险^[22], β 2-MG 是心力衰竭患者预后不良的危险因素^[23]。现有研究显示

表 5 miR-210、 β 2-MG 及 TGF- β 1 预测 DCM 预后的效能Table 5 Efficacy of miR-210, β 2-MG and TGF- β 1 in predicting prognosis of DCM

Indexes	AUC(95%CI)	Sensitivity(%)	Specificity(%)	Youden index
miR-210	0.628(0.528~0.720)	58.62	63.16	0.2178
β 2-MG	0.632(0.532~0.724)	62.07	65.79	0.2786
TGF- β 1	0.634(0.521~0.748)	58.62	64.47	0.2309
Three indexes combined	0.863(0.782~0.922)	86.21	86.84	0.7305

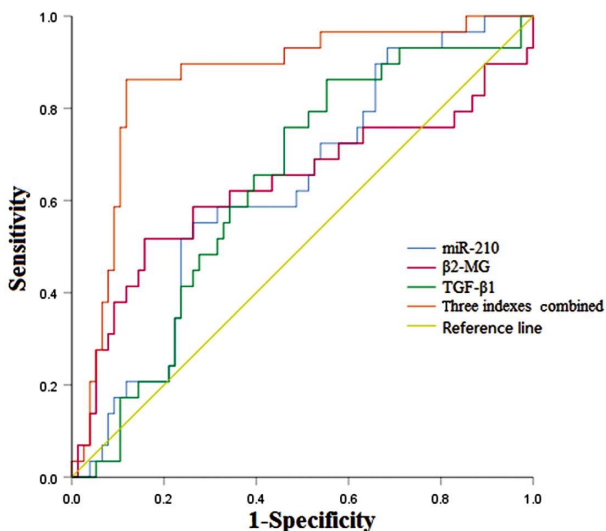


图2 miR-210、 β 2-MG 及 TGF- β 1 单独及联合预测 DCM 预后的 ROC 曲线

Fig. 2 ROC curves of miR-210, β 2-MG and TGF- β 1 alone and in combination to predict the prognosis of DCM

β 2-MG 在早期心室重构时即开始升高,血清 β 2-MG 水平与冠心病患者左心房扩大独立相关^[24]。TGF- β 1 是纤维化的潜在关键驱动因子,可促使上皮细胞和间充质细胞产生纤连蛋白和胶原蛋白,诱导胶原蛋白沉积和细胞外基质降解,发生纤维化^[25]。TGF- β 1 在心肌成纤维细胞增殖和胶原合成中起重要作用,可通过上调 Smad2 和 Smad3 表达导致心肌纤维化和心肌损伤^[26]。本研究发现 DCM 患者血清 β 2-MG、TGF- β 1 水平明显升高,且与 CK-MB、cTnI、BNP、LVEDD、LVEDV、EPSS、LVESV 呈正相关,与 LVEF 呈负相关,提示 β 2-MG、TGF- β 1 与 DCM 发生以及心室重塑、心肌损伤有关。进一步分析发现死亡组血清 β 2-MG、TGF- β 1 水平高于生存组,说明 β 2-MG、TGF- β 1 与 DCM 患者预后有关,可作为预后预测的潜在指标。 β 2-MG 参与 DCM 的机制可能为:心脏淀粉样蛋白浸润、沉积可导致心肌水肿肥厚^[27],心脏重构,影响心脏收缩和舒张功能^[28]。 β 2-MG 水平升高可促进 β 2-MG 沉积到全身各组织,包括心脏,引起心肌淀粉样变性导致心室重塑^[9]以及不良预后的发生。TGF- β 1 则通过 Smad2/3 信号通路促使心肌成纤维细胞增殖和胶原合成,诱导心肌纤维化,心室重塑^[26],导致心力衰竭以及心源性死亡。本研究 TGF- β 1 与 hs-CRP 呈正相关,提示 TGF- β 1 也可能通过炎症反应参与 DCM 发生和进展。

ROC 曲线分析结果显示 miR-210、 β 2-MG、TGF- β 1 诊断 DCM,预测 DCM 预后均具有一定价值,联合三项指标后诊断和预测效能均得到提高,说明联合检测血清 miR-210、 β 2-MG、TGF- β 1 可为 DCM 诊断和预后分析提供更准确的信息和参考,具有更高的临床应用价值。

综上,DCM 患者血清 miR-210 表达、 β 2-MG、TGF- β 1 水平均增高,高表达 miR-210,高水平 β 2-MG、TGF- β 1 与 DCM 左心重构,心肌损伤以及预后不良均有关,可作为 DCM 诊断和预后预测的辅助指标。

参考文献(References)

[1] Weintraub RG, Semsarian C, Macdonald P. Dilated cardiomyopathy

[J]. Lancet, 2017, 390(10092): 400-414

- [2] 吴琼, 杨爱玲, 周端, 等. 扩张型心肌病左室逆重构的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2019, 40(6): 885-889
- [3] Zhang H, Wu J, Wu J, et al. Exosome-mediated targeted delivery of miR-210 for angiogenic therapy after cerebral ischemia in mice [J]. J Nanobiotechnology, 2019, 17(1): 29
- [4] 李力军, 叶家欣, 唐忠志, 等. miR-210 对急性心肌梗死早期的诊断价值[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(18): 2819-2822
- [5] Zhou XJ, Zhang X, Zhang J, et al. Diagnostic value of growth differentiation factor-15 and β 2-microglobulin in children with congenital heart disease combined with chronic heart failure and its relationship with cardiac function [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(15): 8096-8103
- [6] Masuda M, Ishimura E, Ochi A, et al. Serum β 2-microglobulin correlates positively with left ventricular hypertrophy in long-term hemodialysis patients[J]. Nephron Clin Pract, 2014, 128(1-2): 101-106
- [7] Lu M, Qin Q, Yao J, et al. Induction of LOX by TGF- β 1/Smad/AP-1 signaling aggravates rat myocardial fibrosis and heart failure [J]. IUBMB Life, 2019, 71(11): 1729-1739
- [8] 康伊, 张艳. TGF- β 信号通路在心力衰竭中的作用 [J]. 医学综述, 2019, 25(8): 1495-1500
- [9] 中华医学会心血管病学分会, 中国心肌炎心肌病协作组. 中国扩张型心肌病诊断和治疗指南[J]. 临床心血管病杂志, 2018, 34(5): 421-434
- [10] Arif M, Alam P, Ahmed RP, et al. Upregulated Angiogenesis Is Incompetent to Rescue Dilated Cardiomyopathy Phenotype in Mice [J]. Cells, 2021, 10(4): 771
- [11] 韩蒙蒙, 王欣, 徐琳, 等. 扩张型心肌病 161 例患者 15 年预后及影响因素分析[J]. 中国实用内科杂志, 2019(4): 375-377
- [12] 孟思好, 于亚楠, 常莉, 等. 扩张型心肌病治疗研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(3): 573-576
- [13] Liu ZH, Yang G, Zhao T, et al. Small ncRNA expression and regulation under hypoxia in neural progenitor cells [J]. Cell Mol Neurobiol, 2011, 31(1): 1-5
- [14] Wang F, Zhu J, Zheng J, et al. miR 210 enhances mesenchymal stem cell modulated neural precursor cell migration [J]. Mol Med Rep, 2020, 21(6): 2405-2414
- [15] Lou YL, Guo F, Liu F, et al. miR-210 activates notch signaling pathway in angiogenesis induced by cerebral ischemia [J]. Mol Cell Biochem, 2012, 370(1-2): 45-51
- [16] 刘芬, 姜远蕾, 阮琼芳, 等. 内皮细胞缺氧后 miR-210、miR-92a、miR-126 表达及意义[J]. 山东医药, 2011, 51(39): 4-5
- [17] Jiang Y, Li L, Tan X, et al. miR-210 mediates vagus nerve stimulation-induced antioxidant stress and anti-apoptosis reactions following cerebral ischemia/reperfusion injury in rats [J]. J Neurochem, 2015, 134(1): 173-181
- [18] Cheng H, Chang S, Xu R, et al. Hypoxia-challenged MSC-derived exosomes deliver miR-210 to attenuate post-infarction cardiac apoptosis[J]. Stem Cell Res Ther, 2020, 11(1): 224
- [19] Calderon-Dominguez M, Belmonte T, Quezada-Feijoo M, et al. Plasma microrna expression profile for reduced ejection fraction in dilated cardiomyopathy[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 7517

(下转第 717 页)

- pRevention Trial (CoMFORT): a primary care embedded randomised controlled trial protocol to determine the effect of cow's milk fat on child adiposity[J]. *BMJ Open*, 2020, 10(5): 35241-35242
- [18] 徐玉娟, 李芬, 李胜涛, 等. 维生素 D 制剂干预对单纯性肥胖学龄前儿童免疫功能及血清脂肪因子水平的影响 [J]. *中国临床研究*, 2021, 34(1): 61-64
- [19] 王慧, 郭丽丽, 梁虹, 等. 血清生长激素水平与儿童单纯性肥胖伴身高略矮的关系 [J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15 (7): 1304-1306, 1361
- [20] 吴莹, 孙金海, 岳庆芳, 等. 个体化健康管理对单纯性肥胖儿童身体形态、糖脂代谢及 C-反应蛋白的影响 [J]. *中国儿童保健杂志*, 2018, 26(1): 27-31
- [21] 刘建平, 黄路圣, 叶林华. 肥胖干预联合维生素 D 制剂对单纯性肥胖儿童糖脂代谢和免疫功能的影响 [J]. *实用临床医药杂志*, 2017, 21(24): 112-114
- [22] 李瑞珍, 卢慧玲, 马新瑜, 等. 单纯性肥胖儿童血清内脂素与促炎因子的相关性[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2020, 35(24): 1886-189
- [23] 陈蔚, 贺涛. 单纯性肥胖症儿童血清同型半胱氨酸水平与糖尿病、心血管疾病发生的相关性 [J]. *中国儿童保健杂志*, 2019, 27(11): 1175-1178
- [24] Wright N, Wales J. Assessment and management of severely obese children and adolescents[J]. *Arch Dis Child*, 2016, 101(12): 1161-1167
- [25] 陈建, 应汝炯, 盛昭园. 从炎症角度研究单纯性肥胖述评 [J]. *河南中医*, 2018, 38(11): 1773-1778
- [26] Garanty-Bogacka B, Syrenicz M, Szolomicka-Kurzawa P, et al. Correlation between serum homocysteine levels and selected atherosclerosis risk factors in children and adolescents with simple obesity[J]. *Przegl Lek*, 2006, 63(8): 645-649
- [27] Cawley S, O'Malley EG, Kennedy RAK, et al. The relationship between maternal plasma, homocysteine, in early pregnancy and birth weight[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2020, 33(18): 3045-3049
- [28] Majewska K, Kregielska-Narozna M, Jakubowski H, et al. The Multispecies Probiotic Effectively Reduces Homocysteine Concentration in Obese Women: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(4): 998-999
- [29] Elkabany ZA, Hamza RT, Ismail EAR, et al. Serum visfatin level as a noninvasive marker for nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents with obesity: relation to transient elastography with controlled attenuation parameter [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2020, 32(8): 1008-1016
- [30] 王婧, 秦钰, 秦敬敏, 等. 血清上皮型脂肪酸结合蛋白与代谢综合征患儿心血管危险因素的相关性[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(8): 1669-1674
- [31] 蒋秀琳. 肥胖儿童血清上皮型脂肪酸结合蛋白与体内糖脂代谢、微炎症反应的相关性研究 [J]. *海南医学院学报*, 2019, 25(3): 233-236
- [32] 张丽娟, 马路一, 孙国华, 等. 单纯性肥胖血浆同型半胱氨酸与血脂变化及其与心脑血管疾病相关性研究 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2011, 26(3): 218-220
- [33] 周雪莲, 张天勇, 杨小凤, 等. 肥胖儿童血清脂肪因子水平检测及其与血管内皮损伤的相关性研究[J]. *检验医学与临床*, 2017, 14(8): 1184-1186

(上接第 692 页)

- [20] Arif M, Pandey R, Alam P, et al. MicroRNA-210-mediated proliferation, survival, and angiogenesis promote cardiac repair post myocardial infarction in rodents[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2017, 95(12): 1369-1385
- [21] Arom KV, Ruengsakulrach P, Belkin M, et al. Intramyocardial angiogenic cell precursors in nonischemic dilated cardiomyopathy[J]. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2009, 17(4): 382-388
- [22] 郑义雄, 梁培琴, 李珉珉. 血清 Hcy、 β_2 -MG 水平与扩张型心肌病患者心力衰竭风险的相关性 [J]. *国际检验医学杂志*, 2021, 42(6): 695-699, 703
- [23] Kawai K, Kawashima S, Miyazaki T, et al. Serum beta 2-microglobulin concentration as a novel marker to distinguish levels of risk in acute heart failure patients[J]. *J Cardiol*, 2010, 55(1): 99-107
- [24] Liu YS, Wang X, Jiang WD, et al. Circulating levels of β_2 -microglobulin and cystatin C are associated with left atrial size: additional link between the kidney and the heart [J]. *Clin Nephrol*, 2013, 80(3): 168-176
- [25] Kim KK, Sheppard D, Chapman HA. TGF- β 1 Signaling and Tissue Fibrosis[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2018, 10(4): a022293
- [26] Gao H, Bo Z, Wang Q, et al. Salvianic acid B inhibits myocardial fibrosis through regulating TGF- β 1/Smad signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 110(2): 685-691
- [27] Fontana M, Ćorović A, Scully P, et al. Myocardial Amyloidosis: The Exemplar Interstitial Disease[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2019, 12 (11 Pt 2): 2345-2356
- [28] Di Bella G, Minutoli F, Madaffari A, et al. Left atrial function in cardiac amyloidosis[J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2016, 17(2): 113-121