

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.02.029

血清 SIRT1 水平与射血分数保留的心力衰竭患者炎症因子、氧化应激的相关性分析及对预后的影响研究 *

夏海亭¹ 路长鸿^{2Δ} 杨侃¹ 孙庆楠³ 王恺⁴

(1 青岛大学医学部 山东 青岛 266071; 2 青岛阜外心血管病医院心内科 山东 青岛 266034;

3 淄博市淄川区医院心内科 山东 淄博 255199; 4 淄博市中心医院重症医学科 山东 淄博 255020)

摘要 目的:探讨血清去乙酰化酶 1(SIRT1) 水平与射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)患者炎症因子、氧化应激的相关性,分析 SIRT1 预测 HFpEF 患者预后的价值。**方法:**选择 2019 年 10 月至 2021 年 6 月青岛阜外心血管病医院收治的 190 例 HFpEF 患者为 HFpEF 组,92 例心功能正常的健康体检志愿者为对照组。HFpEF 患者出院后随访 12 个月,统计随访期间不良心血管事件发生情况,多因素 Logistic 回归分析 HFpEF 患者预后不良的影响因素。**结果:**HFpEF 组血清 SIRT1 水平低于对照组($P<0.05$),白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C 反应蛋白(CRP)、丙二醛(MDA)、晚期氧化蛋白产物(AOPP)水平高于对照组($P<0.05$)。HFpEF 患者血清 SIRT1 水平与 IL-6、TNF- α 、CRP、MDA、AOPP 呈负相关($r=-0.496$ 、 -0.502 、 -0.419 、 -0.533 、 -0.542 , $P<0.05$)。190 例患者 2 例失访,余 188 例 HFpEF 患者中 41 例预后不良,147 例预后良好。预后不良组美国纽约心脏病协会(NYHA)IV 级比例、IL-6、TNF- α 、CRP、MDA、AOPP、N 末端 B 型利钠肽前体(NT-proBNP)水平、左室收缩末期内径(LVEDS)、左室舒张末期内径(LVEDD)、二尖瓣舒张早期血流峰值(E)与舒张晚期血流峰值(A)(E/A)高于预后良好组($P<0.05$),血清 SIRT1 水平、左心室射血分数(LVEF)低于预后良好组($P<0.05$)。高 IL-6、高 MDA、高 NT-proBNP 是 HFpEF 患者预后不良的危险因素($P<0.05$),SIRT1 是 HFpEF 患者预后不良的保护因素($P<0.05$)。**结论:**HFpEF 患者血清 SIRT1 水平降低,与 HFpEF 患者炎症反应、氧化应激以及预后不良的发生有关,可作为 HFpEF 患者预后评估的辅助指标。

关键词:去乙酰化酶 1;射血分数保留的心力衰竭;炎症因子;氧化应激;预后

中图分类号:R541.61 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2023)02-356-05

Correlation Analysis of Serum SIRT1 Level with Inflammatory Factors and Oxidative Stress in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and its Influence Study on Prognosis*

XIA Hai-ting¹, LU Chang-hong^{2Δ}, YANG Kan¹, SUN Qing-nan³, WANG Kai⁴

(1 Medical Department of Qingdao University, Qingdao, Shandong, 266071, China;

2 Department of Internal Medicine-Cardiovascular, Qingdao Fuwai Cardiovascular Hospital, Qingdao, Shandong, 266034, China;

3 Department of Internal Medicine-Cardiovascular, Zibo Zichuan District Hospital, Zibo, Shandong, 255199, China;

4 Department of Critical Care, Zibo Central Hospital, Zibo, Shandong, 255020, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the correlation between serum Sirtuin 1 (SIRT1) level and inflammatory factors and oxidative stress in patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), and to analyze the prognostic value of SIRT1 in patients with HFpEF. **Methods:** 190 patients with HFpEF who were admitted to Qingdao Fuwai Cardiovascular Hospital from October 2019 to June 2021 were selected as HFpEF group, and 92 healthy examination volunteers with normal cardiac function were selected as control group. The patients with HFpEF were followed up for 12 months after discharge. The incidence of adverse cardiovascular events during the follow-up period was statistically analyzed. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of poor prognosis in patients with HFpEF. **Results:** The serum SIRT1 level in the HFpEF group was lower than that in the control group ($P<0.05$), and the interleukin (IL) -6, tumor necrosis factor- α (TNF- α), C-reactive protein (CRP), malondialdehyde (MDA) and advanced oxidation protein product (AOPP) levels were higher than those in control group ($P<0.05$). Serum SIRT1 level in patients with HFpEF were negatively correlated with IL-6, TNF- α , CRP, MDA and AOPP($r=-0.496$, -0.502 , -0.419 , -0.533 , -0.542 , $P<0.05$). 2 cases of the 190 patients were lost to follow-up. Among the remaining 188 patients with HFpEF, 41 had poor prognosis, and 147 had good prognosis. New York Heart Association (NYHA) grade IV ratio, IL-6, TNF- α , CRP, MDA, AOPP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide

* 基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(202010000131)

作者简介:夏海亭(1983-),男,硕士研究生,主要从事心力衰竭方向的研究,E-mail: xia5181998@163.com

Δ 通讯作者:路长鸿(1979-),男,硕士,主任医师,主要从事心脏病的介入治疗和心脏康复方向的研究,E-mail: luch7879@126.com

(收稿日期:2022-05-26 接受日期:2022-06-22)

(NT-proBNP) levels, left ventricular end-systolic diameter (LVESD), left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), mitral valve early diastolic Peak Flow (E) and Late diastolic Peak Flow (A) (E/A) in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group ($P<0.05$), and the serum SIRT1 level and left ventricular ejection fraction (LVEF) were lower than those in the good prognosis group ($P<0.05$). High IL-6, high MDA and high NT-proBNP were risk factors for poor prognosis in patients with HFpEF ($P<0.05$), and SIRT1 was a protective factor for poor prognosis in patients with HFpEF ($P<0.05$). **Conclusion:** The decrease serum SIRT1 level in patients with HFpEF is related to the occurrence of inflammatory reaction, oxidative stress and poor prognosis in patients with HFpEF, which can be used as an auxiliary indicator for the prognosis evaluation of patients with HFpEF.

Key words: SIRT1; Heart failure with preserved ejection fraction; Inflammatory factors; Oxidative stress; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R541.61 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)02-356-05

前言

射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)是心力衰竭的主要类型,约占所有心力衰竭类型的一半,尽管 HFpEF 患者左心室射血分数(LVEF)可保留正常,但是其左心室结构、舒张功能已出现明显异常,是导致患者死亡的主要原因^[1,2]。炎症反应和氧化应激在 HFpEF 发病机制中发挥关键作用, HFpEF 多伴肥胖、糖尿病、高血压等基础疾病,代谢负荷增加、血流动力学异常可激活促炎信号通路,并引起氧化应激反应,最终促使心肌纤维化、心脏结构和功能异常^[3,4]。去乙酰化酶 1(SIRT1)是一种组蛋白去乙酰化酶,又叫沉默信息调节因子 1,属于组蛋白去乙酰化酶 III 家族成员,具有调节细胞代谢、基因转录、能量平衡作用^[5], SIRT1 可抑制丝裂原活化蛋白激酶和信号转导及转录激活因子 3 氧化应激相关信号通路,减轻氧化应激^[6],还可通过抑制炎症反应的主要调节因子 - 转录因子 - κ B(NF- κ B)控制炎症反应^[7]。本研究拟检测 HFpEF 患者血清 SIRT1 水平,分析其与 HFpEF 患者氧化应激、炎症反应以及预后的关系,以期对 HFpEF 患者的临床诊治、预后评估提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2019 年 10 月至 2021 年 6 月青岛阜外心血管病医院收治的 190 例 HFpEF 患者(HFpEF 组)作为研究对象,男 86 例,女 104 例,年龄 50~77 岁,平均(62.02 $\pm$ 5.06)岁,体质指数 19~27 kg/m²,平均(23.09 $\pm$ 1.72)kg/m²。纳入标准:①符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》中 HFpEF 诊断标准^[8];②超声心动图检测 LVEF $\geq$ 50%,美国纽约心脏病协会(NYHA)分级 II~IV 级;③N 末端 B 型利钠肽前体(NT-proBNP) $\geq$ 400 pg/mL;④年龄 18 周岁以上。排除标准:①射血分数降低的心力衰竭(HFrEF)、射血分数中间值的心力衰竭;②房颤、室性心动过速、心房扑动、室颤;③近 6 周内行冠状动脉介入或搭桥手术;④院内死亡患者;⑤合并炎症性疾病。另选择 92 例于门诊体检的心功能正常的志愿者为对照组,男 41 例,女 51 例,年龄 52~73 岁,平均(65.15 $\pm$ 5.32)岁,体质指数 20~25 kg/m²,平均(22.24 $\pm$ 1.52)kg/m²,两组受试者性别、年龄、体质指数比较差异无统计学意义($P>0.05$),所有受试者均知情同意签署同意书。本研究符合赫尔辛基宣言中伦理准则。

1.2 HFpEF 诊断标准

典型心衰症状和(或)体征, LVEF $\geq$ 50%;利钠肽水平升

高,并符合以下至少一条:①左心室肥厚和(或)左心房扩大;②心脏舒张功能异常^[8]。

1.3 方法

1.3.1 血清 SIRT1 水平检测 HFpEF 患者入院次日(对照组体检当日)采集空腹外周静脉血 3 mL 注入干燥试管,室温下静置 30 min 左右取上层液离心分离血清 -80℃ 储存备检。Varioskan LUX 多功能酶标仪(美国赛默飞公司)应用酶联免疫吸附试验检测血清 SIRT1 水平,试剂盒购自美国 R & D 公司。

1.3.2 血清炎症因子和氧化应激指标检测 取血清样本,采用酶联免疫吸附试验检测血清白介素(IL)-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α 水平,试剂盒均购于武汉优尔生商贸有限公司。DxC 800 全自动生化仪系统(美国贝克曼库尔特公司)采用速率散射免疫比浊法检测血清 C 反应蛋白(CRP)水平,试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司。放射免疫法测定血清氧化指标 - 丙二醛(MDA)、晚期氧化蛋白产物(AOPP)水平,试剂盒购自苏州科铭生物技术有限公司。

1.3.3 临床资料收集 收集患者年龄、性别、体质指数、吸烟史、饮酒史、基础疾病(2 型糖尿病、高血压、高脂血症、慢性阻塞性肺疾病、冠心病)、NYHA 分级、HFpEF 病程、心率、血压、实验室指标、超声心动图指标、用药情况。实验室指标包括 NT-pro-BNP、血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、空腹血糖(FPG)、血红蛋白(HGB)、高胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、白细胞计数、中性粒细胞计数、血钾、血钠、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)。超声心动图指标包括 LVEF、二尖瓣舒张早期血流峰值(E)与舒张晚期血流峰值(A)(E/A)比值、左室收缩末期内径(LVEDS)、左室舒张末期内径(LVEDD)。用药情况包括血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素转换酶受体抑制剂(ARB)、 β 受体阻滞剂、袢利尿剂、醛固酮阻滞剂及他汀类药物。

1.4 预后评估

HFpEF 患者出院后随访 12 个月,随访截止到 2022 年 6 月,根据不良心血管事件发生情况将 HFpEF 患者分为预后不良组和预后良好组,不良心血管事件包括心源性死亡和心力衰竭再住院。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 25.00 录入和分析数据, Kolmogorov-Smirnov 法检验计量资料符合正态分布以($\bar{x} \pm s$)表示并采用独立样本 t 检验。以例(%)表示计数资料并采用 χ^2 检验。Pearson 相关分析 SIRT1 与炎症因子、氧化应激指标之间的相关性。多因素 Logistic

回归分析 HFpEF 患者预后不良的因素。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组血清 SIRT1 水平、炎症因子和氧化应激指标比较

HFpEF 组血清 SIRT1 水平低于对照组 ($P<0.05$), IL-6、TNF- α 、CRP、MDA、AOPP 水平高于对照组 ($P<0.05$), 见表 1。

表 1 HFpEF 组、对照组血清 SIRT1 水平、炎症因子、氧化应激指标差异($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Differences in serum SIRT1 level, inflammatory factors and oxidative stress indexes between HFpEF group and control group($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	SIRT1 (ng/mL)	IL-6 (pg/mL)	TNF- α (μ g/L)	CRP (mg/L)	MDA (μ mol/L)	AOPP (μ mol/L)
HFpEF group	190	5.12 $\pm$ 1.41	95.52 $\pm$ 29.73	9.17 $\pm$ 2.65	21.35 $\pm$ 6.13	9.68 $\pm$ 3.02	33.15 $\pm$ 6.07
Control group	92	10.02 $\pm$ 2.57	42.25 $\pm$ 12.25	2.25 $\pm$ 0.72	6.23 $\pm$ 1.57	4.53 $\pm$ 1.38	11.03 $\pm$ 3.12
t		-20.655	16.509	24.590	23.272	15.577	32.892
P		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

2.2 SIRT1 与炎症因子、氧化应激指标的相关性

HFpEF 患者血清 SIRT1 水平与 IL-6、TNF- α 、CRP、MDA、AOPP 呈负相关 ($r=-0.486$ 、 -0.501 、 -0.412 、 -0.513 、 -0.512 , $P<0.05$)。

2.3 影响 HFpEF 患者预后的单因素分析

190 例患者 2 例失访, 余 188 例 HFpEF 患者中 41 例预后

不良, 147 例预后良好。预后不良组 NYHA IV 级比例、IL-6、TNF- α 、CRP、MDA、AOPP、NT-proBNP 水平、LVEDS、LVEDD、E/A 高于预后良好组 ($P<0.05$), 血清 SIRT1 水平、LVEF 低于预后良好组 ($P<0.05$), 其它指标比较无统计学差异 ($P>0.05$), 见表 2。

表 2 影响 HFpEF 患者预后的单因素分析

Table 2 Univariate analysis of influencing the prognosis of patients with HFpEF

Factors	Poor prognosis group (n=41)	Good prognosis group (n=147)	t/χ^2	P
Age (years)	62.35 $\pm$ 10.43	62.01 $\pm$ 10.27	0.187	0.852
Gender[n(%)]				
Male	17(41.46)	68(46.26)	0.298	0.585
Female	24(58.54)	79(53.74)		
Body mass index (kg/m ²)	23.41 $\pm$ 3.06	22.71 $\pm$ 3.21	1.247	0.214
Smoking history[n(%)]	21(51.22)	72(48.98)	0.064	0.800
Drinking history[n(%)]	18(43.90)	61(41.50)	0.076	0.783
Basic diseases[n(%)]				
Hypertension	28(68.29)	96(65.31)	0.127	0.721
Type 2 diabetes	25(60.98)	88(59.86)	0.017	0.898
Hyperlipidemia	21(51.22)	82(55.78)	0.269	0.604
Chronic obstructive pulmonary disease	13(31.71)	43(29.25)	0.092	0.761
Coronary heart disease	20(48.78)	51(34.69)	2.707	0.100
HFpEF course (years)	3.26 $\pm$ 1.02	3.15 $\pm$ 1.03	0.606	0.545
Heart rate (beats/min)	72.64 $\pm$ 6.08	72.23 $\pm$ 5.96	0.388	0.699
Systolic blood pressure (mmHg)	143.05 $\pm$ 5.42	142.04 $\pm$ 6.01	0.971	0.333
Diastolic blood pressure (mmHg)	83.42 $\pm$ 4.25	82.08 $\pm$ 5.01	1.562	0.120
NYHA grade[n(%)]				
Grade II ~ III	15(36.59)	98(66.67)	12.098	0.001
Grade IV	26(63.41)	49(33.33)		
FPG (mmol/L)	7.92 $\pm$ 1.79	7.89 $\pm$ 1.68	0.100	0.921
TC (mmol/L)	5.51 $\pm$ 0.67	5.47 $\pm$ 0.62	0.359	0.720
TG (mmol/L)	2.01 $\pm$ 0.39	1.98 $\pm$ 0.33	0.494	0.622
White blood cell count ($\times 10^9/L$)	8.15 $\pm$ 2.06	8.01 $\pm$ 2.01	0.392	0.695
Neutrophil count ($\times 10^9/L$)	5.49 $\pm$ 1.45	5.33 $\pm$ 1.41	0.639	0.524

HGB(g/L)	102.26± 8.15	105.02± 9.07	1.760	0.080
Serum potassium(mmol/L)	3.56± 0.34	3.52± 0.31	0.715	0.475
Serum sodium(mmol/L)	142.02± 6.59	141.78± 6.03	0.221	0.826
ALT(U/L)	30.15± 6.09	29.88± 5.74	0.263	0.793
AST(U/L)	29.57± 5.43	29.03± 5.12	0.589	0.556
Scr(μmol/L)	75.24± 13.60	74.12± 12.59	0.495	0.621
BUN(mmol/L)	5.75± 1.13	5.61± 1.03	0.753	0.452
IL-6(pg/mL)	115.23± 9.23	90.02± 7.43	18.179	0.000
TNF-α(μg/L)	10.05± 1.43	8.92± 1.05	5.600	0.000
CRP(mg/L)	25.13± 2.03	20.30± 1.42	17.404	0.000
MDA(μmol/L)	11.20± 1.14	9.26± 1.09	9.977	0.000
AOPP(μmol/L)	36.51± 2.09	32.21± 2.13	11.476	0.000
SIRT1(ng/mL)	4.02± 0.65	5.43± 0.71	11.445	0.000
NT-proBNP(ng/L)	210.85± 32.24	157.71± 25.76	11.028	0.000
LVEF(%)	53.01± 2.17	55.42± 3.23	4.498	0.000
E/A	2.51± 0.30	1.85± 0.39	10.032	0.000
LVEDS(mm)	39.23± 3.09	37.77± 3.15	2.635	0.009
LVEDD(mm)	42.65± 5.49	39.98± 4.89	3.008	0.003
Medication situation[n(%)]				
ACEI or ARB	21(51.22)	77(52.38)	0.017	0.895
β receptor blocker	18(43.90)	65(44.22)	0.001	0.971
Loop diuretics	13(31.71)	39(26.53)	0.429	0.512
Aldosterone blocker	10(24.39)	30(20.41)	0.304	0.582
Statin drugs	21(51.22)	82(55.78)	0.269	0.604

2.4 影响 HFpEF 患者预后影响因素的 Logistic 回归分析

以 NYHA 分级(赋值:0=Ⅱ~Ⅲ级,1=Ⅳ级)、IL-6、TNF-α、CRP、MDA、AOPP、NT-proBNP、LVEDS、LVEDD、E/A、SIRT1、LVEF 为自变量(连续性变量均原值输入),以 HFpEF 患者预后

不良为因变量(赋值:0=否,1=是),建立 Logistic 回归方程,向后逐步法排除无关变量($P>0.05$),最终高 IL-6、高 MDA、高 NT-proBNP 是 HFpEF 患者预后不良的危险因素($P<0.05$),SIRT1 是 HFpEF 患者预后不良的保护因素($P<0.05$),见表 3。

表 3 影响 HFpEF 患者预后影响因素的 Logistic 回归方程

Table 3 Logistic regression equation of prognostic factors in patients with HFpEF

Variable	β	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	P
IL-6	0.323	0.103	9.834	1.381(1.129~1.690)	0.002
MDA	0.429	0.135	10.098	1.535(1.179~2.001)	0.000
NT-proBNP	0.832	0.217	14.700	2.298(1.502~3.516)	0.000
SIRT1	-0.695	0.206	11.382	0.499(0.333~0.747)	0.000

3 讨论

HFpEF 是一种复杂的慢性心血管疾病,在过去的二十年中,心力衰竭总体发病率稳定,但是 HFpEF 发病率增加,HFrEF 发病率降低^[9,10]。与 HFrEF 比较,HFpEF 具有相似的临床症状,但多伴肥胖、高血压、糖尿病等基础疾病,缺乏有效的治疗方法,死亡率与 HFrEF 接近^[11]。HFpEF 发病机制复杂,涉及代谢紊乱、炎症、氧化应激和内皮功能障碍,其中炎症是 HFpEF 病理生理学的核心,并可能影响 HFpEF 的预防治疗以及预后^[11,12]。由于合并肥胖、糖尿病、高脂血症引起代谢负荷增加诱导全身

慢性炎症反应,全身性炎症触发内皮细胞中粘附分子表达,驱使单核细胞迁移浸润,抑制一氧化氮产生并促使活性氧的产生,诱发氧化应激反应,当活性氧产生超过抗氧化防御系统清除能力时,大量活性氧将直接与内皮脂质、蛋白等结合,损伤心肌细胞,引起心肌细胞凋亡、坏死,并激活促纤维化信号通路,刺激成纤维细胞生成胶原蛋白并在心肌细胞中沉积,导致心肌细胞肥厚以及功能障碍^[13,14]。

SIRT1 是一种烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)依赖性组蛋白脱乙酰酶,属于 sirtuin 家族中表达和研究最广泛的成员,主要以单体形式存在于细胞核和细胞质中,作为细胞内转录活性

的调节剂,SIRT1 主要通过组蛋白去乙酰化调节基因表达,控制大量转录因子和辅助因子的活性,影响下游基因的表达^[15]。SIRT1 在调节细胞增殖、凋亡、自噬、脱氧核糖核酸(DNA)修复、脂肪分化、胰岛素敏感性、神经发生、衰老等多种生理病理过程中发挥着重要作用^[16]。SIRT1 还参与先天和后天免疫细胞增殖和分化过程,研究显示 SIRT1 激活通过增加 ROR γ t 稳定性诱导 IL-17 产生,维持辅助性 T 细胞(Th)17 和调节性 T 细胞(Tregs)间平衡^[17]。SIRT1 在 CD4⁺T 细胞分化和炎症细胞因子分泌中具有调节作用,SIRT1 表达上调抑制 CD4⁺T 细胞向 Th1 分化,并抑制干扰素- γ 分泌^[18]。现有研究显示 SIRT1 与心血管疾病存在密切关系,ST 段抬高型心肌梗死患者梗死病灶内皮细胞中 SIRT1 表达降低,SIRT1 低表达可促使血管炎症发生,血液高凝状态和冠状动脉血栓形成^[19],激活 SIRT1/p53 信号通路可抑制心肌梗死大鼠心肌细胞凋亡^[20]。本研究显示 HFpEF 组患者血清 SIRT1 水平降低,SIRT1 是 HFpEF 患者预后不良的保护因素,表明 SIRT1 在 HFpEF 发病机制中可能发挥保护作用。分析原因:首先,肌浆网钙 ATP 酶 2a(SERCA2a)可维持细胞内 Ca²⁺ 正常化,改善心脏收缩和舒张功能,SERCA2a 水平和活性降低是心力衰竭的主要原因,SIRT1 可通过促使赖氨酸 492 去乙酰化恢复 SERCA2a 的活性,进而改善心力衰竭状态^[21]。其次,SIRT1 通过真核起始因子 2 α 去乙酰化,可保护心脏免受内质网应激诱导的细胞死亡^[22],最后,SIRT1 通过抑制 NF- κ B p65/miR-155 表达,上调脑源性神经营养因子表达,减少心肌细胞凋亡,改善心功能,缓解心衰进程^[23]。因此 SIRT1 抑制或缺乏可能会降低 SERCA2a 活性或增加内质网应激,激活 NF- κ B 信号通路,进而诱导心脏损伤和心力衰竭。

进一步分析 SIRT1 与 IL-6、TNF- α 、CRP、MDA、AOPP 呈负相关,提示 SIRT1 缺乏可能通过诱导氧化应激、炎症反应导致 HFpEF 发生和进展。SIRT1 在氧化应激以及炎症反应调节中发挥重要作用,研究表明 SIRT1 在 lysin-310 位点通过促使 RelA/p65 去乙酰化抑制 NF- κ B 的转录活性^[24],SIRT1 缺失可诱导 NF- κ B 信号通路激活,从而上调 IL-6 和 TNF- α 等促炎细胞因子表达,诱导炎症反应^[25]。SIRT1 还可抑制 c-Jun N 末端激酶信号传导抑制氧化应激反应^[26],动物实验研究表明通过降低 NF- κ B 和信号转导及转录激活因子 3 磷酸化和乙酰化水平可激活 SIRT1 信号传导,减弱氧化应激和炎症反应^[27]。SIRT1 参与 HFpEF 氧化应激的机制可能为 SIRT1 可通过激活 AMP 活化蛋白激酶抑制激酶 1 α ,进而增加自噬水平,保护心肌细胞免受氧化应激的影响,减少心肌细胞凋亡^[28]。SIRT1 调节 HFpEF 炎症反应的可能机制为:SIRT1 激活可抑制心肌组织中 IL-1 β 、IL-6、IL-8 和 TNF- α 水平,下调 caspase3/9、Bax 等促凋亡分子表达,减轻心力衰竭和心肌损伤^[29]。SIRT1 表达缺失可能促使炎症反应和氧化应激,促使 HFpEF 发生进展,导致预后不良的发生。本研究回归分析结果显示 NT-proBNP、高 IL-6、高 MDA 与 HFpEF 患者预后不良也存在密切关系,NT-proBNP 是公认的心力衰竭的生物学标志物,是心力衰竭患者预后不良的标志物^[30]。高 IL-6、高 MDA 提示炎症和氧化应激也可能促使 HFpEF 进展和预后不良的发生。

综上所述,HFpEF 患者血清 SIRT1 水平降低,低水平 SIRT1 与 HFpEF 患者炎症反应、氧化应激以及预后不良的发

生有关。SIRT1 可能通过调节炎症反应和氧化应激参与 HFpEF 发病过程,或许是 HFpEF 预后的潜在指标。

参考文献(References)

- [1] Shah AM, Cikes M, Prasad N, et al. Echocardiographic Features of Patients With Heart Failure and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 74(23): 2858-2873
- [2] Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction [J]. Nat Rev Cardiol, 2017, 14(10): 591-602
- [3] Paulus WJ, Zile MR. From Systemic Inflammation to Myocardial Fibrosis: The Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Paradigm Revisited[J]. Circ Res, 2021, 128(10): 1451-1467
- [4] 李倩, 宫鹏飞, 张明, 等. 注射用地尔硫卓联合前列地尔注射液对射血分数保留型心衰患者心功能、血清炎症因子和氧化应激的影响[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(20): 3997-4000, 3946
- [5] Wang W, Sun W, Cheng Y, et al. Role of sirtuin-1 in diabetic nephropathy[J]. J Mol Med (Berl), 2019, 97(3): 291-309
- [6] Xu F, Xu J, Xiong X, et al. Salidroside inhibits MAPK, NF- κ B, and STAT3 pathways in psoriasis-associated oxidative stress via SIRT1 activation[J]. Redox Rep, 2019, 24(1): 70-74
- [7] de Gregorio E, Colell A, Morales A, et al. Relevance of SIRT1-NF- κ B Axis as Therapeutic Target to Ameliorate Inflammation in Liver Disease[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(11): 3858
- [8] 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
- [9] 王鹏飞, 刘卫生. 射血分数保留心力衰竭的研究进展 [J]. 临床误诊误治, 2019, 32(9): 104-109
- [10] Nair N. Epidemiology and pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction [J]. Rev Cardiovasc Med, 2020, 21 (4): 531-540
- [11] 刘蔚, 蔚然. 射血分数保留的心力衰竭的诊断和治疗策略[J]. 中国全科医学, 2021, 24(3): 253-258
- [12] Schiattarella GG, Rodolico D, Hill JA. Metabolic inflammation in heart failure with preserved ejection fraction [J]. Cardiovasc Res, 2021, 117(2): 423-434
- [13] Hanna A, Frangogiannis NG. Inflammatory Cytokines and Chemokines as Therapeutic Targets in Heart Failure [J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2020, 34(6): 849-863
- [14] 齐苗苗, 王琼英, 孙润民, 等. 氧化应激在射血分数保留的心力衰竭发病机制与治疗的研究进展 [J]. 中华心力衰竭和心肌病杂志, 2020, 4(4): 300-304
- [15] Devi K, Singh N, Jaggi AS. Dual role of sirtuin 1 in inflammatory bowel disease [J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2020, 42 (5): 385-391
- [16] Lee SH, Lee JH, Lee HY, et al. Sirtuin signaling in cellular senescence and aging[J]. BMB Rep, 2019, 52(1): 24-34
- [17] Lim HW, Kang SG, Ryu JK, et al. SIRT1 deacetylates ROR γ t and enhances Th17 cell generation[J]. J Exp Med, 2015, 212(5): 607-617
- [18] Chen X, Zhang XL, Zhang GH, et al. Artesunate promotes Th1 differentiation from CD4⁺T cells to enhance cell apoptosis in ovarian cancer via miR-142[J]. Braz J Med Biol Res, 2019, 52(5): e7992

(下转第 383 页)

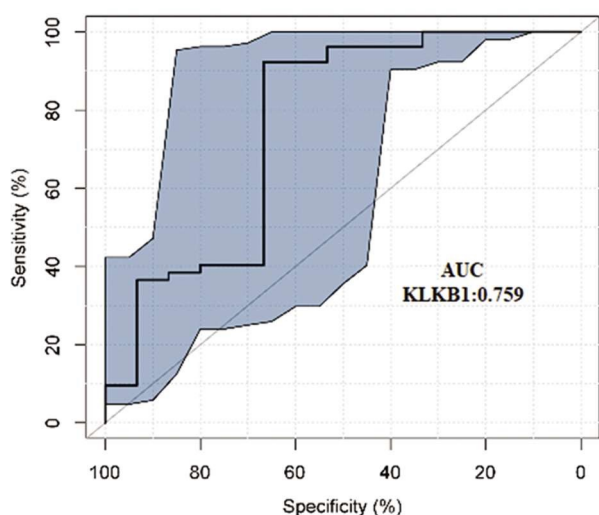


图 5 KLKB1 蛋白对脓毒症诊断价值的 ROC 曲线

Fig. 5 ROC curve of KLKB1 protein in the diagnosis of sepsis

(1): 89-95

- [21] Iba T, Levy JH, Warkentin TE, et al. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation[J]. *J Thromb Haemost*, 2019, 17(11): 1989-1994
- [22] 魏捷, 张东梅, 吕菁君, 等. 119 例脓毒症凝血、抗凝和纤溶功能的临床研究[J]. *中华急诊医学杂志*, 2018, 27(8): 905-911
- [23] Shariat-Madar Z, Schmaier AH. The plasma kallikrein/kinin and renin angiotensin systems in blood pressure regulation in sepsis [J]. *J*

Endotoxin Res, 2004, 10(1): 3-13

- [24] Björkqvist J, Jämsä A, Renné T. Plasma kallikrein: the bradykinin-producing enzyme [J]. *Thromb Haemost*, 2013, 110(3): 399-407
- [25] Bryant JW, Shariat-Madar Z. Human plasma kallikrein-kinin system: physiological and biochemical parameters [J]. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*, 2009, 7(3): 234-250
- [26] Visser M, Heitmeier S, Ten Cate H, et al. Role of Factor XIa and Plasma Kallikrein in Arterial and Venous Thrombosis [J]. *Thromb Haemost*, 2020, 120(6): 883-993
- [27] Ran X, Zhang Q, Li S, et al. Tissue Kallikrein Exacerbating Sepsis-Induced Endothelial Hyperpermeability is Highly Predictive of Severity and Mortality in Sepsis [J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14(15): 3321-3333
- [28] Schmaier AH, McCrae KR. The plasma kallikrein-kinin system: its evolution from contact activation[J]. *J Thromb Haemost*, 2007, 5(12): 2323-2329
- [29] Lin WC, Chen CW, Chao L, et al. Plasma kallistatin in critically ill patients with severe sepsis and septic shock[J]. *PLoS one*, 2017, 12(5): e0178387
- [30] Kolte D, Bryant JW, Gibson GW, et al. PF-04886847 (an inhibitor of plasma kallikrein) attenuates inflammatory mediators and activation of blood coagulation in rat model of lipopolysaccharide (LPS)-induced sepsis[J]. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*, 2012, 10(2): 154-166

(上接第 360 页)

- [19] D'Onofrio N, Sardù C, Paolisso P, et al. MicroRNA-33 and SIRT1 influence the coronary thrombus burden in hyperglycemic STEMI patients[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(2): 1438-1452
- [20] Wang LZ, Xi JN, Liu TJ, et al. MiR-204 reduces apoptosis in rats with myocardial infarction by targeting SIRT1/p53 signaling pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(23): 12306-12314
- [21] Gorski PA, Jang SP, Jeong D, et al. Role of SIRT1 in Modulating Acetylation of the Sarco-Endoplasmic Reticulum Ca^{2+} -ATPase in Heart Failure[J]. *Circ Res*, 2019, 124(9): e63-e80
- [22] Prola A, Pires Da Silva J, Guilbert A, et al. SIRT1 protects the heart from ER stress-induced cell death through eIF2 α deacetylation [J]. *Cell Death Differ*, 2017, 24(2): 343-356
- [23] Lin B, Zhao H, Li L, et al. Sirt1 improves heart failure through modulating the NF- κ B p65/microRNA-155/BDNF signaling cascade [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 13(10): 14482-14498
- [24] Singh V, Ubaid S. Role of Silent Information Regulator 1 (SIRT1) in Regulating Oxidative Stress and Inflammation [J]. *Inflammation*, 2020, 43(5): 1589-1598
- [25] Pfluger PT, Herranz D, Velasco-Miguel S, et al. Sirt1 protects against high-fat diet-induced metabolic damage[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(28): 9793-9798
- [26] 李俊, 许桂清, 刘一平. 基于 SIRT1 信号轴探讨有氧运动与白藜芦醇对糖尿病大鼠血管氧化应激和炎症的影响[J]. *天津体育学院学报*, 2018, 33(4): 355-361
- [27] Cong L, Lei MY, Liu ZQ, et al. Resveratrol attenuates manganese-induced oxidative stress and neuroinflammation through SIRT1 signaling in mice [J]. *Food Chem Toxicol*, 2021, 110(153): 112283
- [28] Luo G, Jian Z, Zhu Y, et al. Sirt1 promotes autophagy and inhibits apoptosis to protect cardiomyocytes from hypoxic stress[J]. *Int J Mol Med*, 2019, 43(5): 2033-2043
- [29] Xie J, Yu QG, Yang LL, et al. Kallistatin alleviates heart failure in rats by inhibiting myocardial inflammation and apoptosis via regulating sirt1 [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(11): 6390-6399
- [30] 余长升, 马艳红, 辛晓婷. 射血分数保留的心力衰竭患者维生素 D 与 N 末端脑钠肽前体、同型半胱氨酸关系及三者与预后的关系研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2020, 28(8): 30-37