

• 论 著 •

血清 ATX、TN-C 与老年扩张型心肌病合并心力衰竭患者心室重构指标的相关性及对预后的影响^{*}

高妍芬¹, 葛青^{1△}, 邹鹏², 陆晓丹¹, 刘敏¹

1. 联勤保障部队第九〇四医院干部病房, 江苏无锡 214044; 2. 永州市第四人民医院心内科, 湖南永州 425006

摘要:目的 探讨血清自分泌运动因子(ATX)、肌腱蛋白-C(TN-C)与老年扩张型心肌病(DCM)合并心力衰竭(HF)患者心室重构指标的相关性及对预后的影响。方法 选取2020年1月至2022年1月联勤保障部队第九〇四医院收治的153例老年DCM合并HF患者作为DCM合并HF组,另选取同期该院100例老年单纯DCM患者作为DCM组及100例体检的健康老年人作为对照组。采用酶联免疫吸附试验法检测血清ATX、TN-C水平,超声心动图检测心室重构指标[左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室收缩末期内径(LVESD)、左室射血分数(LVEF)]。通过Pearson相关性分析老年DCM合并HF患者血清ATX、TN-C水平与心室重构指标的相关性。对老年DCM合并HF患者随访1年,根据预后情况分为预后不良组和预后良好组。老年DCM合并HF患者预后不良的影响因素通过单因素及多因素Logistic回归分析,血清ATX、TN-C水平对老年DCM合并HF患者预后不良的预测价值通过受试者工作特征(ROC)曲线分析。结果 DCM合并HF组血清ATX、TN-C水平高于DCM组、对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);DCM组血清ATX、TN-C水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。DCM合并HF组LVEDD、LVESD高于DCM组、对照组,LVEF低于DCM组、对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。Pearson相关性分析显示,老年DCM合并HF患者血清ATX、TN-C水平与LVEDD、LVESD呈正相关,与LVEF呈负相关($P<0.05$)。单因素分析显示,HF病程、NYHA心功能分级、NT-proBNP、ATX、TN-C为老年DCM合并HF患者预后不良的影响因素($P<0.05$)。多因素Logistic回归分析结果显示,老年DCM合并HF患者预后不良的独立危险因素为NYHA心功能分级 $\geq$ Ⅲ级和NT-proBNP、ATX、TN-C升高($P<0.05$)。ROC曲线分析显示,血清ATX、TN-C水平单独和联合对老年DCM合并HF患者预后不良的曲线下面积及其95%CI分别为0.743(0.576~0.911)、0.721(0.551~0.911)、0.808(0.690~0.912)。结论 老年DCM合并HF患者的血清ATX、TN-C水平升高,可能与心室重构和预后不良的发生有关,且对老年DCM合并HF患者的预后具有一定的预测价值。

关键词:老年; 扩张型心肌病; 心力衰竭; 自分泌运动因子; 肌腱蛋白-C

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.15.005

中图法分类号:R542.2

文章编号:1673-4130(2024)15-1816-07

文献标志码:A

Correlation of serum ATX, TN-C and ventricular remodeling indexes in elderly patients with dilated cardiomyopathy with heart failure and their effects on prognosis^{*}

GAO Yanfen¹, GE Qing^{1△}, ZOU Peng², LU Xiaodan¹, LIU Min¹

1. Cadre Ward, 904th Hospital of the Joint Logistic Support Force, Wuxi, Jiangsu 214044, China;

2. Department of Cardiology, Yongzhou Fourth People's Hospital, Yongzhou, Hunan 425006, China

Abstract: **Objective** To investigate the correlation analysis of serum autotaxin (ATX), tenascin-C (TN-C) and ventricular remodeling indexes in elderly patients with dilated cardiomyopathy (DCM) with heart failure (HF) and their effects on prognosis. **Methods** 153 elderly patients with DCM with HF who were admitted to the 904th Hospital of the Joint Logistic Support Force from January 2020 to January 2022 were selected as DCM with HF group, and 100 elderly patients with simple DCM in the same hospital during the same period were selected as DCM group and 100 healthy elderly individuals who underwent physical examination were selected as control group. Serum ATX and TN-C levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay, and ventricular remodeling indexes [left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), left ventricular end-systolic diameter (LVESD), and left ventricular ejection fraction (LVEF)] were detected by echocardiography. The correlation between serum ATX, TN-C levels and ventricular remodeling indexes in elderly patients with

^{*} 基金项目:江苏省卫生健康委医学科科研项目(2020037)。

作者简介:高妍芬,女,副主任医师,主要从事老年医学心血管疾病研究。△ 通信作者,E-mail:fuguizhuzi@126.com。

DCM with HF were analyzed by Pearson correlation analysis. Elderly patients with DCM with HF were followed up for 1 year, patients were divided into poor prognosis group and good prognosis group according to the prognosis. The influencing factors of poor prognosis in elderly patients with DCM with HF were analyzed by univariate and multivariate logistic regression analysis, the predictive value of serum ATX and TN-C levels for poor prognosis in elderly patients with DCM with HF was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The serum levels of ATX and TN-C in DCM combined HF group were higher than those in DCM group and control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Serum ATX and TN-C levels in DCM group were higher than those in control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). LVEDD and LVESD in DCM with HF group were higher than those in DCM group and control group, and LVEF was lower than those in DCM group and control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum ATX and TNC levels in elderly patients with DCM with HF were positively correlated with LVEDD and LVESD, and negatively correlated with LVEF ($P < 0.05$). Univariate analysis showed that HF disease course, NYHA cardiac function grade, NT-proBNP, ATX and TN-C were the influential factors for poor prognosis in elderly patients with DCM with HF ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that the independent risk factors for poor prognosis in elderly patients with DCM with HF were NYHA cardiac function grade $\geq$ III and the increase of NT-proBNP, ATX and TN-C ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve and 95% CI of serum ATX and TNC alone and combined for poor prognosis in elderly patients with DCM with HF were 0.743 (0.576—0.911), 0.721 (0.551—0.911) and 0.808 (0.690—0.912), respectively. **Conclusion** The elevated levels of serum ATX and TN-C in elderly patients with DCM with HF may be related to ventricular remodeling and poor prognosis, and have certain predictive value for the prognosis of elderly patients with DCM with HF.

Key words: elderly; dilated cardiomyopathy; heart failure; autotaxin; tenascin-C

扩张型心肌病(DCM)是一种以心肌收缩功能下降和心室扩大为主要特征的异质性心肌病,是导致心力衰竭(HF)的常见病因之一,近年来随着人口老龄化和 DCM 患者数量逐渐增多,使得老年 DCM 合并 HF 发病率逐年升高,已成为我国居民残疾和死亡的重要原因^[1-2]。因此准确评估老年 DCM 合并 HF 患者预后对促进预后改善至关重要。心室重构是 DCM 合并 HF 的重要病理机制,心肌炎症反应和纤维化在其中发挥重要作用^[3]。血清标志物由于取材简便且重复性高,在临床疾病的诊断、预后评估中广泛应用^[4]。自分泌运动因子(ATX)是一种分泌型糖蛋白,能通过结合溶血磷脂酸(LPA)参与心肌炎症反应和纤维化过程^[5]。相关研究报道,血清 ATX 水平与非缺血性扩张型心肌病患者预后有关^[6]。肌腱蛋白-C(TN-C)是一种细胞外糖蛋白,能通过调节细胞外基质和信号通路参与心肌炎症反应和纤维化过程^[7]。相关研究报道,血清 TN-C 水平与心肌梗死患者预后有关^[8]。基于此笔者推测 ATX、TN-C 可能通过心室重构影响老年 DCM 合并 HF 患者预后。因此,本研究拟探讨血清 ATX、TN-C 与老年 DCM 合并 HF 患者心室重构指标的相关性及对预后的影响,以期改善老年 DCM 合并 HF 患者预后提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 1 月至 2022 年 1 月联勤保障部队第九〇四医院(简称本院)收治的 153 例

老年 DCM 合并 HF 患者为 DCM 合并 HF 组。纳入标准:(1)符合《中国扩张型心肌病诊断和治疗指南》^[1]中 DCM 的诊断标准,以及符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》^[9]中 HF 的诊断标准;(2)年龄 ≥ 60 岁;(3)凝血功能正常,且入院前 2 周内未服用抗凝药物;(4)纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级 II~IV 级^[9]。排除标准:(1)其他非 DCM 所致的 HF;(2)合并内分泌系统疾病;(3)严重肝肾功能不全;(4)近 3 个月内使用免疫抑制剂、类固醇药物、接受输血;(5)存在意识和沟通障碍;(6)心脏瓣膜病、先天性心脏病、缺血性心脏病、肥厚型心肌病、糖尿病性心肌病。DCM 合并 HF 组中女性 50 例、男性 103 例,年龄 60~88 岁,平均(69.01 $\pm$ 7.03)岁;体重指数为 19.59~27.42 kg/m²,平均(22.29 $\pm$ 2.21)kg/m²。另选取同期本院收治的老年单纯 DCM 患者 100 例为 DCM 组,女性 33 例、男性 67 例,年龄 60~82 岁,平均(68.44 $\pm$ 5.07)岁;体重指数为 18.34~27.15 kg/m²,平均(22.09 $\pm$ 1.98)kg/m²;选取同期在本院体检的健康老年人 100 例为对照组,女性 35 例、男性 65 例;年龄 61~78 岁,平均(68.47 $\pm$ 5.68)岁;体重指数为 18.34~27.65 kg/m²,平均(22.30 $\pm$ 1.77)kg/m²;3 组性别、年龄和体重指数比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经本院伦理委员会批准(201912213),患者或家属签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 血清 ATX、TN-C 水平检测 所有患者入院次日清晨和对照组体检时采集 5 mL 空腹肘静脉血，以半径 15 cm,3 000 r/min 离心 15 min 后留取上层血清。采用酶联免疫吸附试验法检测 ATX(武汉博士德生物工程有限公司,试剂盒编号:EK1655)、TN-C(江西江蓝纯生物试剂有限公司,试剂盒编号:JLC21127)水平。严格按照说明书操作进行。

1.2.2 超声心动图检查 指标包括左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室收缩末期内径(LVESD)、左室射血分数(LVEF)。所有患者入院后和对照组体检时均采用彩色多普勒超声诊断仪(荷兰皇家飞利浦公司,型号:EPIQ7)行超声心动图检查。通过双平面法检测 LVEDD、LVESD、LVEF,连续测量 3 次,取平均值^[10]。由两名超声科具有多年资临床经验的医师进行阅片,意见不一致时协商得出最终结果。

1.2.3 临床资料收集 收集老年 DCM 合并 HF 患者的性别、年龄、基础疾病、体重指数、HF 病程和入院时收缩压、舒张压、心率、NYHA 心功能分级、N 末端前体 B 型钠尿肽(NT-proBNP)及院内用药情况等临床资料。

1.3 随访 老年 DCM 合并 HF 患者出院后通过门诊复查或电话的方式随访 1 年。根据老年 DCM 合并 HF 患者预后情况分为预后不良组和预后良好组,预后不良定义为心脑血管事件或意外,心脑血管事件包括再发 HF 入院、恶性心律失常、心源性或全因死亡、脑卒中等^[11]。

1.4 统计学处理 采用统计软件 SPSS28.0 进行数据分析。计数资料以例数或百分率表示,比较采用 χ^2 检验;计量资料两组间比较采用 t 、 F 或 U 检验,组间两两比较 LSD 检验,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,非正态分布的计量资料以 $M(P_{25},P_{75})$ 表示。采用 Pearson 相关性分析老年 DCM 合并 HF 患者的血清 ATX、TN-C 水平与心室重构指标的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析老年 DCM 合并 HF 患者预后不良的影响因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 ATX、TN-C 水平对老年 DCM 合并 HF 患者预后不良的预测价值。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组血清 ATX、TN-C 水平比较 DCM 合并 HF 组血清 ATX、TN-C 水平高于 DCM 组、对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);DCM 组血清 ATX、TN-C 水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 3 组心室重构指标比较 DCM 合并 HF 组 LVEDD、LVESD 高于 DCM 组、对照组,LVEF 低于 DCM 组、对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);DCM 组 LVEDD、LVESD 高于对照组,LVEF 低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 1 3 组血清 ATX、TN-C 水平比较($\bar{x}\pm s$,ng/mL)			
组别	<i>n</i>	ATX	TN-C
对照组	100	83.52±20.71	9.48±2.64
DCM 组	100	149.43±35.00*	11.26±2.21*
DCM 合并 HF 组	153	225.91±72.51	14.53±4.76
<i>F</i>		228.175	62.733
<i>P</i>		<0.05	<0.05

注:与对照组比较,* $P<0.05$ 。

表 2 3 组心室重构指标比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	LVEDD (mm)	LVESD (mm)	LVEF (%)
对照组	100	46.88±3.33	29.20±4.27	65.49±4.33
DCM 组	100	51.39±6.83*	34.78±7.97*	60.45±9.88*
DCM 合并 HF 组	153	63.51±9.15	51.86±11.76	35.16±13.94
<i>F</i>		179.730	214.807	291.120
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05

注:与对照组比较,* $P<0.05$ 。

2.3 老年 DCM 合并 HF 患者血清 ATX、TN-C 水平与心室重构指标的相关性 Pearson 相关性分析显示,老年 DCM 合并 HF 患者血清 ATX、TN-C 水平与 LVEDD、LVESD 呈正相关,与 LVEF 呈负相关($P<0.05$)。见表 3。

表 3 老年 DCM 合并 HF 患者血清 ATX、TN-C 水平与心室重构指标的相关性				
指标	ATX		TN-C	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
LVEDD	0.627	<0.001	0.641	<0.001
LVESD	0.692	<0.001	0.594	<0.001
LVEF	-0.608	<0.001	-0.615	<0.001

2.4 老年 DCM 合并 HF 患者预后不良的单因素分析 随访 1 年,无失访病例,153 例老年 DCM 合并 HF 患者有 25 例再发 HF 入院、14 例恶性心律失常、18 例心源性死亡,预后不良发生率为 37.25%(57/153)。单因素分析显示,HF 病程、NYHA 心功能分级、NT-proBNP、ATX、TN-C 为老年 DCM 合并 HF 患者预后不良的影响因素($P<0.05$)。两组性别、年龄、体重指数、基础疾病、舒张压、收缩压、心率、院内用药情况比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

2.5 老年 DCM 合并 HF 患者预后不良的多因素 Logistic 回归分析 以老年 DCM 合并 HF 患者预后的预后情况作为因变量(预后良好=0,预后不良=1),以表 4 单因素分析差异有统计学意义($P<0.05$)的指标作为自变量:NYHA 心功能分级($\geq$ Ⅲ级=1,<Ⅲ级=0)、HF 病程、NT-proBNP、ATX、TN-C(连

续性变量均原值录入),纳入多因素 Logistic 回归分析。结果显示,老年 DCM 合并 HF 患者预后不良的

独立危险因素为 NYHA 心功能分级 $\geq$ Ⅲ级和 NT-proBNP、ATX、TN-C 升高($P<0.05$)。见表 5。

表 4 老年 DCM 合并 HF 患者预后不良的单因素分析[$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25},P_{75})$]

项目	预后不良组($n=57$)	预后良好组($n=96$)	$\chi^2/t/U$	P
性别			0.018	0.894
男	38(66.67)	65(67.71)		
女	19(33.33)	31(32.29)		
年龄(岁)	70.32 $\pm$ 6.61	68.24 $\pm$ 7.19	1.778	0.077
体重指数(kg/m ²)	21.93 $\pm$ 2.27	22.51 $\pm$ 2.15	1.580	0.116
HF 病程(年)	4.00(2.00,5.00)	3.00(1.25,4.00)	2.661	0.008
基础疾病				
高血压	14(24.56)	22(22.92)	0.054	0.817
糖尿病	9(15.79)	11(11.46)	0.594	0.442
高脂血症	9(15.79)	13(13.54)	0.147	0.702
收缩压(mmHg)	106.30 $\pm$ 30.94	98.47 $\pm$ 32.84	1.456	0.147
舒张压(mmHg)	75.40 $\pm$ 7.17	77.66 $\pm$ 7.66	1.801	0.074
心率(次/分)	73.00 $\pm$ 16.89	72.67 $\pm$ 14.79	0.619	0.537
NYHA 心功能分级			11.881	0.001
$\geq$ Ⅲ级	49(85.96)	57(59.38)		
$<$ Ⅲ级	8(14.04)	39(40.62)		
院内用药情况				
硝酸酯	57(100.00)	93(96.88)	0.555	0.456
米力农	26(45.61)	42(43.75)	0.050	0.822
β 受体阻滞剂	32(56.14)	47(48.96)	0.739	0.390
洋地黄	57(100.00)	93(96.88)	0.555	0.456
血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂	33(57.89)	59(61.46)	0.189	0.663
沙库巴曲缬沙坦	38(66.67)	61(63.54)	0.153	0.696
醛固酮受体拮抗剂	41(71.93)	64(66.67)	0.460	0.498
钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂	18(31.58)	33(34.38)	0.126	0.723
NT-proBNP(pg/mL)	2 190.87(1 386.88,2 981.56)	1 548.41(1 001.22,2 178.16)	3.740	<0.001
ATX(ng/mL)	271.18 $\pm$ 65.71	198.77 $\pm$ 61.34	6.874	<0.001
TN-C(ng/mL)	17.50 $\pm$ 4.11	12.73 $\pm$ 4.29	6.745	<0.001

2.6 血清 ATX、TN-C 水平对老年 DCM 合并 HF 患者预后不良的预测价值 进一步探讨血清 ATX、TN-C 水平对老年 DCM 合并 HF 患者预后不良的预测价值,二项联合基于上述 Logistic 回归结果,构建血清 ATX、TN-C 水平对老年 DCM 合并 HF 患者预后不良的预测评估模型,以其 $\text{Ln}(P/1-P)=0.026$

3ATX+0.1031 $\times$ TN-C 为联合应用的虚拟概率量指标。ROC 曲线分析显示,血清 ATX、TN-C 水平单独和联合对老年 DCM 合并 HF 患者预后不良的曲线下面积(AUC)及其 95%CI 分别为 0.743(0.576 $\sim$ 0.911)、0.721(0.551 $\sim$ 0.911)、0.808(0.690 $\sim$ 0.912)。见表 6、图 1。

表 5 老年 DCM 合并 HF 患者预后不良的多因素 Logistic 回归分析

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
常数	-0.136 7	0.067	4.160	0.041	—	—
HF 病程延长	0.054 0	0.031	3.080	0.079	1.055	0.994 $\sim$ 1.121
NYHA 心功能分级 $\geq$ Ⅲ级	1.685 2	0.637	6.997	0.008	5.394	1.547 $\sim$ 18.795

续表 5 老年 DCM 合并 HF 患者预后不良的多因素 Logistic 回归分析

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
NT-proBNP 升高	0.011 3	0.004	6.410	0.011	1.011	1.002~1.020
ATX 升高	0.026 3	0.007	14.174	<0.001	1.026	1.013~1.040
TN-C 升高	0.103 1	0.028	13.715	<0.001	1.109	1.050~1.171

注：—表示无数据。

表 6 血清 ATX、TN-C 水平对老年 DCM 合并 HF 患者预后不良的预测价值

指标	AUC(95%CI)	截断值	灵敏度	特异度	约登指数	准确度
ATX	0.743(0.576~0.911)	230 ng/mL	0.754	0.740	0.494	0.745
TN-C	0.721(0.537~0.901)	15 ng/mL	0.737	0.708	0.445	0.719
二项联合	0.808(0.690~0.912)	7.5	0.807	0.771	0.578	0.784

注：截断值均按临床习惯适当取整；二者联合应用虚拟指标的截断值系依据 $\ln(P/1-P)$ 模型(无常数项)计算所得。

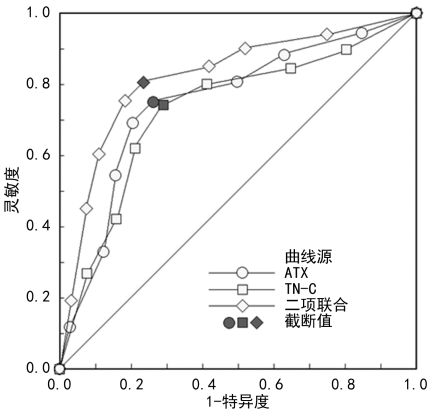


图 1 血清 ATX、TN-C 水平预测老年 DCM 合并 HF 患者预后不良的 ROC 曲线

3 讨论

HF 是所有心血管疾病的必然终点,DCM 患者因心室逐渐扩大和心肌收缩功能进行性减退,可引起心室重构导致 HF 发生,以体循环淤血和/或肺淤血、伴或不伴组织器官低灌注为主要病理特征,以呼吸困难、活动耐量受限和外周水肿为主要临床表现^[12]。由于老年 HF 患者具有机体机能自然减退、多病共存、多重用药、多种心血管疾病危险因素等特点,导致老年 DCM 合并 HF 患者再住院率、病死率等仍然居高不下^[13-14]。本研究中,153 例老年 DCM 合并 HF 患者预后不良发生率为 37.25%,高于许丽君等^[15]报道的结果(23.33%),考虑可能与本研究随访时间更长,以及选取的是老年 DCM 合并 HF 患者有关,同时也说明老年 DCM 合并 HF 患者预后较差。

心室重构引起的心脏结构和/功能异常改变是 DCM 合并 HF 的病理基础,其过程涉及心肌炎症反应、心肌纤维化、心肌细胞凋亡等多重机制^[16]。目前临床主要依靠超声心动图评估心室重构,老年 DCM 合并 HF 患者心室重构表现为 LVEDD、LVESD 升高和 LVEF 降低^[17]。本研究中,DCM 合并 HF 组 LVEDD、LVESD 高于 DCM 组和对照组,LVEF 低于 DCM 组和对照组,说明老年 DCM 合并 HF 患者存在

明显的心室重构。ATX 是由脂肪、胎盘、大脑、脊髓、肠等组织分泌的一种具有溶血磷脂酶 D 活性的糖蛋白,又称外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶 2,能将溶血磷脂胆碱水解为 LPA 的成员,LPA 再通过 G 蛋白偶联受体参与细胞增殖、存活、转移、炎症、纤维化等多种病理生理过程,ATX 作为 LPA 生成的关键酶,在上述病理生理过程中也发挥重要作用^[18]。CHAT-TOPADHYAY 等^[19] 研究报道,上调 ATX 能促进 LPA 生成,并通过增加活性氧水平导致全身炎症反应激活。NIKITOPOULOU 等^[20] 研究报道,ATX/LPA 轴在脂多糖诱导的内毒素血症中被激活,下调 ATX/LPA 轴能抑制脂多糖诱导的全身炎症反应。QIU 等^[21] 研究报道,ATX/LPA 轴能激活细胞外信号调节激酶,抑制氧化物酶体增殖物激活受体 α 的转录活性,从而导致肝脏纤维化。TRIPATHI 等^[5] 研究报道,下调急性心肌梗死小鼠 ATX/LPA 活性,能显著减少小鼠急性心肌梗死后心肌炎症反应和纤维化。以上研究表明,ATX 在心肌等组织炎症反应和纤维化中发挥重要作用。同时有学者指出,ATX 生成的 LPA 能促进全身炎症和细胞功能障碍,导致心血管疾病风险增加^[22]。本研究结果显示,老年 DCM 合并 HF 患者血清 ATX 水平升高,与 LVEDD、LVESD 呈正相关,与 LVEF 呈负相关,说明血清 ATX 水平升高可能通过心室重构参与老年 DCM 合并 HF 发生。分析原因可能是 ATX 能促进 LPA 生成,通过促进心肌炎症反应和纤维化导致心室重构^[23]。

TN-C 是 TN 家族中发现最早的成员,在早期人类心脏发育阶段大量表达,健康成年后基本不表达,但当心脏出现损伤时,炎症因子、趋化因子、生长因子、血管紧张素 II 等能通过转化生长因子- β (TGF- β)/Smad3 或 TGF- β /Smad4、toll 样受体 4 (TRL4)/核因子- κ B(NF- κ B)、血小板源性生长因子/磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B、血小板源性生长因子/丝裂原活化蛋白激酶等信号通路上调心脏成纤维细胞中 TN-C 表达,导致循环中 TN-C 水平升高,因此 TN-C 被认

为是反映心脏炎症、纤维化的关键因子^[24]。近年研究还发现, TN-C 不仅能从水平上反映心脏损伤, 其自身也能激活 TRL4/NF- κ B 信号通路放大心肌炎症反应^[25]。同时, TN-C 还能通过 TGF- β /Smad 途径促进成纤维细胞募集和上调基质蛋白金属酶表达, 加速心肌纤维化^[26]。有实验报道, 敲除心肌梗死小鼠 TN-C, 能改善小鼠梗死后左心室压力增加和胶原沉积, 降低 HF 风险^[27]。本研究结果显示, 老年 DCM 合并 HF 患者血清 TN-C 水平升高, 与 LVEDD、LVESD 呈正相关, 与 LVEF 呈负相关, 说明血清 TN-C 水平升高可能通过心室重构参与老年 DCM 合并 HF 发生。分析原因可能是 TN-C 能激活 TRL4/NF- κ B、TGF- β /Smad 等信号通路促进心肌炎症反应和纤维化导致心室重构^[28]。

本研究通过分析老年 DCM 合并 HF 患者预后不良影响因素发现, ATX、TN-C 升高均会增加老年 DCM 合并 HF 患者预后不良风险, 分析原因可能是 ATX、TN-C 升高能加剧心室重构, 引起心脏结构和/功能进一步破坏, 进而增加预后不良风险^[28]。本研究结果还显示, NYHA 心功能分级 $\geq$ III 级、NT-proBNP 升高也能独立影响老年 DCM 合并 HF 患者预后, 分析原因可能是 NYHA 心功能分级 $\geq$ III 级、NT-proBNP 升高直接反映患者心功能更差和心肌受损更严重, 因此预后更差^[29]。目前临床主要通过 NT-proBNP 预测 HF 患者预后, 但其受到诸多因素影响导致预测价值降低^[30]。因此有必要探索新的预测标志物。本研究 ROC 曲线分析显示, 血清 ATX、TN-C 水平为 230 ng/mL、15 ng/mL 时, 预测老年 DCM 合并 HF 患者预后不良的 AUC 为 0.743、0.721; 血清 ATX 联合 TN-C 预测老年 DCM 合并 HF 患者预后不良的 AUC 为 0.808。这说明血清 ATX、TN-C 有助于预测老年 DCM 合并 HF 患者预后, 联合检测血清 ATX、TN-C 水平能提升预测价值。

综上所述, 老年 DCM 合并 HF 患者血清 ATX、TN-C 水平升高与心室重构指标密切相关, 是患者预后不良的独立危险因素, 血清 ATX 联合 TN-C 对老年 DCM 合并 HF 患者预后不良的预测价值较高。但本研究结果还有待多中心研究验证。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 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 2021 概要[J]. 心脑血管病防治, 2022, 22(4): 20-36, 40.
- [3] 王小芳, 林琳, 王蓉, 等. 血清 IL-17A、CTRP3、TGF- β 1 与扩张型心肌病心力衰竭患者心肌纤维化、心室重构的关系分析[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2023, 23(1): 5177-5182.
- [4] 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 国家心血管病专家委

- 员会心力衰竭专业委员会, 中华心力衰竭和心肌病杂志编辑委员会. 心力衰竭生物标志物临床应用中国专家共识[J]. 中华心力衰竭和心肌病杂志, 2022, 6(3): 175-192.
- [5] TRIPATHI H, AL-DARRAJI A, ABO-ALY M, et al. Autotaxin inhibition reduces cardiac inflammation and mitigates adverse cardiac remodeling after myocardial infarction[J]. J Mol Cell Cardiol, 2020, 51(149): 95-114.
- [6] ARAKI T, OKUMURA T, HIRAIWA H, et al. Serum autotaxin as a novel prognostic marker in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy [J]. ESC Heart Fail, 2022, 9(2): 1304-1313.
- [7] IMANAKA-YOSHIDA K. Tenascin-C in heart diseases- the role of inflammation[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(11): 5828.
- [8] 丁怀玉, 徐鸣悦, 陈乐, 等. 血清腱糖蛋白-C 水平对急性 ST 段抬高性心肌梗死患者远期预后的影响[J]. 中华检验医学杂志, 2022, 45(8): 859-864.
- [9] 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.
- [10] 崔艳华, 张全斌, 高瑞锋, 等. 实时三平面超声心动图与双平面 Simpson's 法评价心肌梗死患者左心室收缩功能的相关性分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(2): 152-153.
- [11] 鲁广见, 王传合, 孙志军. 血清 β 2 微球蛋白水平对扩张型心肌病患者预后影响的临床研究[J]. 中国循环杂志, 2018, 33(8): 787-791.
- [12] ROSENBAUM A N, AGRE K E, PEREIRA N L. Genetics of dilated cardiomyopathy: practical implications for heart failure management[J]. Nat Rev Cardiol, 2020, 17(5): 286-297.
- [13] 王曙霞, 国希云. 老年人心肌病与慢性心力衰竭[J]. 中国临床保健杂志, 2018, 21(5): 586-588.
- [14] 中华医学会老年医学分会心血管病学组, 《老年慢性心力衰竭诊治中国专家共识》编写组. 老年人慢性心力衰竭诊治中国专家共识(2021)[J]. 中华老年医学杂志, 2021, 40(5): 550-561.
- [15] 许丽君, 张银妆, 匡圆圆, 等. 血浆 TSG-6 水平与扩张型心肌病心力衰竭患者心功能、心肌纤维化及预后的相关性[J]. 中南大学学报(医学版), 2021, 46(7): 689-696.
- [16] GONZÁLEZ A, RICHARDS A M, DE BOER R A, et al. Cardiac remodelling-part 1: from cells and tissues to circulating biomarkers a review from the study group on biomarkers of the heart failure association of the European society of cardiology[J]. Eur J Heart Fail, 2022, 24(6): 927-943.
- [17] 齐明, 李燕. 超声心动图对老年缺血性心力衰竭患者心室重构功能的评价分析[J]. 贵州医药, 2023, 47(3): 448-449.
- [18] ZHAO Y, HASSE S, ZHAO C, et al. Targeting the autotaxin - lysophosphatidic acid receptor axis in cardiovascular diseases[J]. Biochem Pharmacol, 2019, 62(164): 74-81.

[8] 王麒钧,朱海琴,潘萌. 天疱疮主要自身抗体及其检测临床意义研究进展[J]. 诊断学理论与实践, 2022, 21(5): 638-643.

[9] 凯迪丽亚·艾米拉江,帕丽达·阿布利孜. 天疱疮发病机制研究进展[J]. 临床皮肤科杂志, 2021, 50(4): 244-247.

[10] HÉBERT V, PETIT M, MAHO-VAILLANT M, et al. Modifications of the transcriptomic profile of autoreactive cells from pemphigus patients after treatment with rituximab or a standard corticosteroid regimen[J]. Front Immunol, 2019, 10(1): 1794.

[11] CIRILLO N, PRIME S S. A scoping review of the role of metalloproteinases in the pathogenesis of autoimmune pemphigus and pemphigoid [J]. Biomolecules, 2021, 11(10): 1506.

[12] 赵辨. 临床皮肤病学[M]. 3 版. 南京: 江苏科学技术出版社, 2001.

[13] IKEDA S, IMAMURA S, HASHIMOTO I, et al. History of the establishment and revision of diagnostic criteria, severity index and therapeutic guidelines for pemphigus in Japan[J]. Arch Dermatol Res, 2003, 295(1): 12-16.

[14] VELDMAN C, STAUBER A, WASSMUTH R, et al. Dichotomy of autoreactive Th1 and Th2 cell responses to desmoglein 3 in patients with pemphigus vulgaris (PV) and healthy carriers of PV-associated HLA class II alleles[J]. J Immunol, 2003, 170(1): 635-642.

[15] 许人超,潘萌. 调节性 B 细胞在天疱疮患者外周血中的水平及临床意义[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2016, 36(8): 1154-1158.

[16] BRESCACIN A, BAIG Z, BHINDER J, et al. What protein kinases are crucial for acantholysis and blister formation in pemphigus vulgaris: a systematic review[J]. J Cell Physiol, 2022, 237(7): 2825-2837.

[17] 李洁思,潘健楷,郭义龙,等. 基质金属蛋白酶-2 和基质金属蛋白酶-9 在大疱性类天疱疮患者皮损中的表达及意义[J]. 实用医学杂志, 2014, 30(11): 1781-1783.

[18] CHO Y T, FU K T, CHEN K L, et al. Clinical, histopathologic, and immunohistochemical features of patients with IgG/IgA pemphigus[J]. Biomedicines, 2022, 10(5): 1197.

[19] 张璐,林新瑜. 基质金属蛋白酶-2 与皮肤病的研究进展[J]. 中国美容医学, 2014, 23(3): 1127-1131.

[20] 刘文琪,陈佳龙,韩阳,等. MMP-13 在皮肤相关疾病中的研究进展[J]. 中国细胞生物学学报, 2022, 44(2): 318-325.

[21] 杨颖江,夏登梅,詹同英,等. Dsg1、Dsg3 及抗 BP-180 抗体水平与天疱疮及大疱性类天疱疮患者病情活动度的相关性研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2021, 28(8): 1397-1402.

[22] 周小芳,宋志强,邓向芬,等. 血清抗桥粒芯蛋白 1 和 3 抗体在天疱疮临床诊断中的意义[J]. 实用皮肤病学杂志, 2019, 12(2): 82-83.

(收稿日期: 2023-11-12 修回日期: 2024-05-02)

(上接第 1821 页)

[19] CHATTOPADHYAY A, MUKHERJEE P, SULAIMAN D, et al. Role of enterocyte Enpp2 and autotaxin in regulating lipopolysaccharide levels, systemic inflammation, and atherosclerosis[J]. J Lipid Res, 2023, 64(5): 100370.

[20] NIKITOPOULOU I, KATSIFA A, KANELLOPOULOU P, et al. Autotaxin has a negative role in systemic inflammation[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(14): 7920.

[21] QIU H, SONG E, HU Y, et al. Hepatocyte-secreted autotaxin exacerbates nonalcoholic fatty liver disease through autocrine inhibition of the PPAR α /FGF21 Axis[J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2022, 14(5): 1003-1023.

[22] HUI D Y. Intestinal phospholipid and lysophospholipid metabolism in cardiometabolic disease [J]. Curr Opin Lipidol, 2016, 27(5): 507-512.

[23] MAGKRIOTI C, GALARIS A, KANELLOPOULOU P, et al. Autotaxin and chronic inflammatory diseases[J]. J Autoimmun, 2019, 32(104): 102327.

[24] IMANAKA-YOSHIDA K, TAWARA I, YOSHIDA T. Tenascin-C in cardiac disease: a sophisticated controller of inflammation, repair, and fibrosis [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2020, 319(5): 781-796.

[25] KIMURA T, TAJIRI K, SATO A, et al. Tenascin-C accelerates adverse ventricular remodelling after myocardial infarction by modulating macrophage polarization [J]. Cardiovasc Res, 2019, 115(3): 614-624.

[26] BHATTACHARYYA S, MIDWOOD K S, VARGA J. Tenascin-C in fibrosis in multiple organs: translational implications[J]. Semin Cell Dev Biol, 2022, 27(128): 130-136.

[27] SANTER D, NAGEL F, GONÇALVES I F, et al. Tenascin-C aggravates ventricular dilatation and angiotensin-converting enzyme activity after myocardial infarction in mice[J]. ESC Heart Fail, 2020, 7(5): 2113-2122.

[28] YOKOKAWA T, SUGANO Y, NAKAYAMA T, et al. Significance of myocardial tenascin-C expression in left ventricular remodelling and long-term outcome in patients with dilated cardiomyopathy[J]. Eur J Heart Fail, 2016, 18(4): 375-385.

[29] 王玲,孙晶. NT-proBNP 在不同 NYHA 分级中的意义[J]. 医学综述, 2012, 18(14): 2274-2276.

[30] 李影,王传合,韩苏,等. FT3/FT4 比值及联合氨基末端脑钠肽前体对心力衰竭患者预后的评估价值[J]. 中国医科大学学报, 2022, 51(4): 313-318.

(收稿日期: 2023-12-25 修回日期: 2024-05-16)