

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.06.005

心血管疾病专题

慢性肺源性心脏病患者血清 GSK-3 β 、 β -catenin mRNA 表达水平与病情严重程度及预后的关系

张鑫,程德均,王科程,杜怡颖,郝晋瑶



基金项目:陕西省社会发展科技攻关项目(2021SF047)

作者单位:723000 陕西汉中,三二〇一医院/西安交通大学医学院附属三二〇一医院心血管内科

通信作者:张鑫,E-mail:zhangxin593@163.com

【摘要】目的 分析慢性肺源性心脏病(CPHD)患者血清中糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)、 β -连环蛋白(β -catenin)信使RNA(mRNA)表达水平与病情严重程度及预后的关系。**方法** 选取2020年1月—2021年10月汉中市三二〇一医院收治的CPHD患者108例作为CPHD组,根据肺心功能分为失代偿亚组40例、代偿亚组68例,根据患者1年内生存情况分为存活亚组85例、死亡亚组23例。以同期健康体检者108例为健康对照组。收集CPHD患者的基本资料,荧光定量PCR法检测受试者血清GSK-3 β 、 β -catenin mRNA表达水平;比较各组血清GSK-3 β 、 β -catenin mRNA表达水平差异;Pearson法分析CPHD患者血清GSK-3 β 、 β -catenin mRNA表达水平的相关性,多因素Cox回归分析影响CPHD患者死亡的危险因素,受试者工作特征曲线(ROC)分析血清GSK-3 β 、 β -catenin mRNA表达水平对CPHD患者死亡的预测价值。**结果** 与健康对照组比较,CPHD组血清GSK-3 β mRNA表达水平显著降低, β -catenin mRNA表达水平显著升高($t/P=28.208/ < 0.001, 25.981/ < 0.001$);与代偿亚组比较,失代偿亚组血清GSK-3 β mRNA表达水平显著降低, β -catenin mRNA表达水平显著升高($t/P=12.572/ < 0.001, 12.156/ < 0.001$);与存活亚组比较,死亡亚组吸烟史比例、PaCO₂、 β -catenin mRNA表达水平显著升高,PaO₂、GSK-3 β mRNA表达水平显著降低 [$\chi^2(t)/P=5.941/0.015, 3.690/ < 0.001, 7.353/ < 0.001, 2.723/0.008, 5.730/ < 0.001$];CPHD患者血清GSK-3 β mRNA与 β -catenin mRNA表达水平呈负相关($r/P=-0.502/ < 0.001$);GSK-3 β mRNA高表达是CPHD患者死亡的保护因素[HR(95%CI)=0.843(0.728~0.976)], β -catenin mRNA高表达是其危险因素[HR(95%CI)=1.391(1.041~1.859)];血清GSK-3 β 、 β -catenin mRNA及二者联合预测CPHD患者死亡的曲线下面积分别为0.838、0.884、0.913,均有较好的预测价值。**结论** CPHD患者血清GSK-3 β mRNA呈低表达, β -catenin mRNA呈高表达,二者与病情严重程度及预后相关,且对患者预后较高预测效能。

【关键词】 慢性肺源性心脏病;糖原合成酶激酶-3 β ; β -连环蛋白;病情严重程度;预后;相关性**【中图分类号】** R541.5 **【文献标识码】** A

Relationship between serum GSK-3 β and β -catenin mRNA expression levels and disease severity and prognosis in patients with chronic pulmonary heart disease Zhang Xin, Cheng Dejun, Wang Kecheng, Du Yiyi, Hao Jinyao. Department of Cardiovascular Medicine, Hanzhong 3201 Hospital/3201 Hospital Affiliated to Xi'an Jiaotong University Medical College, Shaanxi Province, Hanzhong 723000, China

Corresponding author: Zhang Xin, E-mail: zhangxin593@163.com

Funding program: Shaanxi Province Social Development Science and Technology Project (2021SF047)

【Abstract】 Objective To analyze the relationship between serum glycogen synthase kinase-3 β (GSK-3 β) and β -catenin messenger RNA (mRNA) expression levels and disease severity and prognosis in patients with chronic pulmonary heart disease (CPHD). **Methods** One hundred and eight patients with CPHD admitted to the 321 Hospital of Hanzhong City from January 2020 to October 2021 were selected as the CPHD group. They were divided into a decompensated subgroup of 40 cases and a compensated subgroup of 68 cases based on pulmonary and cardiac function. They were divided into a survival subgroup of 85 cases and a death subgroup of 23 cases based on their one-year survival. A healthy control group consisted of 108 healthy individuals who underwent physical examinations during the same period. Collect basic data of CPHD patients and detect serum GSK-3 β in subjects using fluorescence quantitative PCR method. Compare the expression level of β -catenin mRNA, serum GSK-3 β levels in each group. Differences in expression levels of β -catenin mRNA; Pearson method for

analyzing correlation of β -catenin mRNA expression levels and serum GSK-3 β in patients with CPHD, multivariate Cox regression analysis of risk factors for death in CPHD patients, and analysis of serum GSK-3 β using receiver operating characteristic curve (ROC), The predictive value of β -catenin mRNA expression levels for mortality in patients with CPHD. **Results** Compared with the healthy control group, the serum mRNA expression level of GSK-3 β in the CPHD group was significantly reduced, the expression level of β -catenin mRNA was significantly increased ($t/P=28.208/<0.001$, $25.981/<0.001$). Compared with the compensatory subgroup, the serum mRNA expression level of GSK-3 β in the decompensated subgroup was significantly reduced, The expression level of β -catenin mRNA was significantly increased ($t/P=12.572/<0.001$, $12.156/<0.001$). Compared with the survival subgroup, the proportion of smoking history, PaCO₂ and the expression level of β -catenin mRNA significantly increased, with PaO₂ and GSK-3 β Significantly reduced mRNA expression levels [$\chi^2(t)/P=5.941/0.015$, $3.690/<0.001$, $7.353/<0.001$, $2.723/0.008$, $5.730/<0.001$]. Serum GSK-3 β from patients with CPHD MRNA and the expression level of β -catenin mRNA was negatively correlated ($r/P=-0.502/<0.001$). GSK-3 β High mRNA expression is a protective factor for death in patients with CPHD [$HR(95\% CI)=0.843(0.728-0.976)$], High expression of β -catenin mRNA is a risk factor [$HR(95\% CI)=1.391(1.041-1.859)$]. Serum GSK-3 β , the area under the curve of β -catenin mRNA and their combination in predicting death in CPHD patients is 0.838, 0.884, and 0.913, respectively, both of which have good predictive value. **Conclusion** Serum GSK-3 β from patients with CPHD MRNA expression is low, β -catenin mRNA is highly expressed, which is related to the severity of the condition and prognosis, and has a high predictive power for patient prognosis.

【Key words】 Chronic pulmonary heart disease; Glycogen synthase kinase-3 β ; β -catenin; Disease severity; Prognosis; Correlation

慢性肺源性心脏病 (chronic pulmonary heart disease, CPHD) 是一种常见的慢性呼吸系统疾病, 由长期的慢性感染炎性渗出导致小气道血管重构, 进而引起肺动脉阻力增加, 形成肺心病, 在代偿能力丧失后缓慢诱导右心室肥厚, 最终导致心力衰竭^[1]。据统计, CPHD 与 10% ~ 30% 心力衰竭住院病例有关, 80% 的慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 会发展为 CPHD^[2-3]。CPHD 失代偿期会导致电解质紊乱、消化道出血等多种并发症, 增加死亡率。因此, 尽早诊断、及时干预, 有助于改善 CPHD 患者预后。糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β) 是一种组成型活性激酶, 参与胚胎发育、细胞分化、转录和翻译等各种生物学活动^[4-5]。GSK-3 β 异常表达与炎性疾病、糖尿病、帕金森综合征、心脏疾病等有关^[6]。 β -连环蛋白 (β -catenin) 属于连环蛋白家族, 参与多种细胞增殖和分化, 是经典 Wnt 信号转导的核心组成部分, 而 GSK-3 β 催化活性是该信号通路的关键^[7]。Wnt/ β -catenin 信号通路与 COPD、肺动脉高压、特发性肺纤维化等肺部及呼吸系统疾病相关^[8-9]。GSK-3 β 、 β -catenin 与 CPHD 预后的关系尚未明确。本研究旨在明确血清 GSK-3 β 、 β -catenin 信使 RNA (mRNA) 表达与 CPHD 预后的关系, 为改善预后提供参考, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2020 年 1 月—2021 年 10 月汉中市三二〇一医院收治的 CPHD 患者 108 例作为 CPHD 组, 原发病均为 COPD, 男 63 例, 女 45 例, 年龄

51 ~ 72 (63.50 ± 7.50) 岁; 以患者肺心功能变化分为失代偿亚组 (肺心功能失代偿) 40 例、代偿亚组 (肺心功能代偿) 68 例。收集同期医院体检健康者 108 例作为健康对照组, 男 60 例, 女 48 例, 年龄 52 ~ 74 (64.92 ± 7.05) 岁。本研究经医院伦理委员会批准 (2019LHS-9-2), 受试者及家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①患者均符合 CPHD 诊断标准^[10]; ②临床资料完整; ③无家族性遗传病; ④既往无治疗史。(2) 排除标准: ①合并心肌梗死; ②肺间质疾病或急性肺栓塞者; ③支气管哮喘; ④肝肾功能不全; ⑤左心功能不全。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集: 收集 CPHD 患者体质量指数 (BMI)、病程、吸烟史、糖尿病史、饮酒史、高血压史、冠心病史、动脉血二氧化碳分压 (PaCO₂)、动脉血氧分压 (PaO₂)、第 1 秒用力呼气量占预计值百分比 (FEV₁%)。

1.3.2 荧光定量 PCR 法检测血清 GSK-3 β 、 β -catenin mRNA 表达水平: 采集 CPHD 患者入院后 24 h 内、健康者体检当日清晨空腹静脉血 8 ml, 离心留取血清, 储存于 -70℃ 环境中。取血清样本, RNA 提取试剂盒 (南京伟沃生物科技有限公司) 从血清中提取总 RNA, 取 RNA 2 μ g 按照逆转录试剂 (南京伟沃生物科技有限公司) 得到 cDNA。根据 PCR 试剂盒 (深圳盎然生物科技有限公司) 配制成 10 μ l 反应体系, 以 GAPDH 为内参, 在荧光定量 PCR 仪 (型号 QTOWER3G, 无锡

赛尔博生物科技有限公司)上进行 PCR 反应, $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法用于计算 GSK-3 β 、 β -catenin mRNA 水平。引物由广州源井生物科技有限公司设计合成,引物序列见表 1。

表 1 GSK-3 β 、 β -catenin mRNA 引物序列

Tab. 1 GSK-3 β , β -catenin mRNA primer sequence

基因名称	正向引物	反向引物
GSK-3 β	5'-ATGCGCCTGGCTAC-CGCAAG-3'	5'-TAATAGAGCAACGGAT-GTGT-3'
β -catenin	5'-GAGGCACTTGCAAAT-GAT-3'	5'-CTAAGGGCATTGC-CCAGC-3'
GAPDH	5'-GTCTGCCTGCTCG-GAATCAAC-3'	5'-CCAGCATGATAGTCCT-GTTG-3'

1.3.3 预后评估:CPHD 患者入院后均依据“慢性肺源性心脏病基层诊疗指南(2018 年)”^[10] 中方案接受相关治疗,统计 CPHD 患者 1 年内预后,随访起始日期为收治患者当日,随访截止日期为收治患者当日 1 年后,统计生存情况并分为存活亚组 85 例、死亡亚组 23 例。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 24.0 软件分析数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较行独立样本 t 检验;计数资料以频数或率(%)表示,比较行独立样本 χ^2 检验;Pearson 法分析 CPHD 患者血清 GSK-3 β 、 β -catenin mRNA 表达水平的相关性;多因素 Cox 回归分析影响 CPHD 患者死亡的危险因素;受试者工作特征曲线(ROC)分析血清 GSK-3 β 、 β -catenin mRNA 表达水平对 CPHD 患者死亡的预测价值, Z 检验用于曲线下面积(AUC)的比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 GSK-3 β 、 β -catenin mRNA 表达水平比较 与健康对照组比较,CPHD 组血清 GSK-3 β mRNA 表达水平显著降低, β -catenin mRNA 表达水平显著升高($P < 0.01$),见表 2。

表 2 健康对照组和 CPHD 组血清 GSK-3 β 、 β -catenin mRNA 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of serum GSK-3 β catenin mRNA expression levels in the healthy control group and CPHD group

组别	例数	GSK-3 β mRNA	β -catenin mRNA
健康对照组	108	1.00 \pm 0.00	1.00 \pm 0.00
CPHD 组	108	0.62 \pm 0.14	1.75 \pm 0.30
t 值		28.208	25.981
P 值		<0.001	<0.001

2.2 代偿亚组和失代偿亚组血清 GSK-3 β 、 β -catenin

mRNA 表达水平比较 与代偿亚组比较,失代偿亚组血清 GSK-3 β mRNA 表达水平显著降低, β -catenin mRNA 表达水平显著升高($P < 0.01$),见表 3。

表 3 代偿亚组和失代偿亚组 CPHD 患者血清 GSK-3 β 、 β -catenin mRNA 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of serum GSK-3 β catenin mRNA expression levels in compensatory and decompensated subgroups

组别	例数	GSK-3 β mRNA	β -catenin mRNA
代偿亚组	68	0.75 \pm 0.15	1.48 \pm 0.29
失代偿亚组	40	0.40 \pm 0.12	2.21 \pm 0.32
t 值		12.572	12.156
P 值		<0.001	<0.001

2.3 存活亚组和死亡亚组临床资料比较 2 亚组性别、年龄、BMI、病程、糖尿病史、饮酒史、高血压史、冠心病史、FEV₁% 比较差异无统计学意义($P > 0.05$);与存活亚组比较,死亡亚组吸烟史比例、PaCO₂ 显著升高,PaO₂ 显著降低($P < 0.05$),见表 4。

表 4 存活亚组和死亡亚组 CPHD 患者临床资料比较

Tab. 4 Comparison of clinical data between survival subgroup and death subgroup

指标	存活亚组 ($n=85$)	死亡亚组 ($n=23$)	t/χ^2 值	P 值
男/女	50/35	13/10	0.039	0.843
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	62.80 \pm 7.41	66.09 \pm 7.83	1.867	0.065
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	22.91 \pm 2.05	23.84 \pm 2.36	1.868	0.065
病程($\bar{x} \pm s$, 年)	3.85 \pm 1.26	4.44 \pm 1.50	1.911	0.059
吸烟史[例(%)]	28(32.94)	14(60.87)	5.941	0.015
糖尿病史[例(%)]	14(16.47)	6(26.09)	1.109	0.292
饮酒史[例(%)]	31(36.47)	9(39.13)	0.055	0.815
高血压史[例(%)]	26(30.59)	8(34.78)	0.148	0.701
冠心病史[例(%)]	9(10.59)	5(21.74)	1.995	0.158
PaCO ₂ ($\bar{x} \pm s$, mmHg)	46.72 \pm 6.88	52.91 \pm 8.04	3.690	<0.001
PaO ₂ ($\bar{x} \pm s$, mmHg)	70.56 \pm 7.15	65.95 \pm 7.41	2.723	0.008
FEV ₁ %($\bar{x} \pm s$, %)	58.93 \pm 7.47	56.36 \pm 6.92	1.486	0.140

2.4 存活亚组与死亡亚组血清 GSK-3 β 、 β -catenin mRNA 表达水平比较 与存活亚组比较,死亡亚组血清 GSK-3 β mRNA 表达水平显著降低, β -catenin mRNA 表达水平显著升高($P < 0.01$),见表 5。

2.5 CPHD 患者血清 GSK-3 β 、 β -catenin mRNA 表达水平的相关性分析 经 Pearson 法分析,CPHD 患者血清 GSK-3 β mRNA 与 β -catenin mRNA 表达水平呈负相关($r = -0.502, P < 0.001$)。

2.6 影响 CPHD 患者死亡的多因素分析 以 CPHD 患者是否死亡为因变量(死亡 = 1,生存 = 0),将吸烟

史(是 = 1, 否 = 0)、PaCO₂ (连续变量)、PaO₂ (连续变量)、GSK-3β mRNA (连续变量)、β-catenin mRNA (连续变量)作为自变量纳入多因素 Cox 回归分析,结果显示,GSK-3β mRNA 高表达是 CPHD 患者死亡的保护因素,β-catenin mRNA 高表达是 CPHD 患者死亡的危险因素($P < 0.05$),见表 6。

表 5 存活亚组与死亡亚组 CPHD 患者血清 GSK-3β、β-catenin mRNA 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 5 Comparison of serum GSK-3β catenin mRNA expression levels in survival and death subgroups

组别	例数	GSK-3β mRNA	β-catenin mRNA
存活亚组	85	0.66 ± 0.15	1.64 ± 0.28
死亡亚组	23	0.47 ± 0.10	2.16 ± 0.37
t 值		5.730	7.353
P 值		<0.001	<0.001

表 6 Cox 回归分析 CPHD 患者死亡的影响因素

Tab. 6 Cox regression analysis of the influencing factors of death in CPHD patients

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95% CI
吸烟史	0.079	0.168	0.220	0.639	1.082	0.778 ~ 1.504
PaCO ₂ 高	0.196	0.239	0.669	0.413	1.216	0.761 ~ 1.943
PaO ₂ 低	0.160	0.219	0.537	0.464	1.174	0.764 ~ 1.803
GSK-3β mRNA 高	-0.171	0.075	5.186	0.023	0.843	0.728 ~ 0.976
β-catenin mRNA 高	0.331	0.148	4.972	0.026	1.391	1.041 ~ 1.859

2.7 血清 GSK-3β、β-catenin mRNA 表达水平对 CPHD 患者死亡的预测价值 绘制血清 GSK-3β、β-catenin mRNA 表达水平对 CPHD 患者死亡预测价值的 ROC 曲线,并计算 AUC,结果显示,血清 GSK-3β、β-catenin mRNA 及二者联合预测 CPHD 患者死亡的 AUC 分别为 0.838、0.884、0.913,三者预测 CPHD 患者死亡的效能均较好 ($Z/P = 0.857/0.391、1.660/0.096$),见表 7、图 1。

表 7 血清 GSK-3β、β-catenin mRNA 表达水平对 CPHD 患者死亡的预测价值

Tab. 7 The predictive value of serum GSK-3 β, β-catenin mRNA expression levels for mortality in patients with CPHD

指标	截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	约登指数
GSK-3β mRNA	0.54	0.838	0.761 ~ 0.916	0.783	0.800	0.583
β-catenin mRNA	1.89	0.884	0.792 ~ 0.976	0.870	0.847	0.717
二者联合		0.913	0.833 ~ 0.992	0.868	0.918	0.786

3 讨论

CPHD 是一种由肺功能下降或肺衰竭引起的心脏

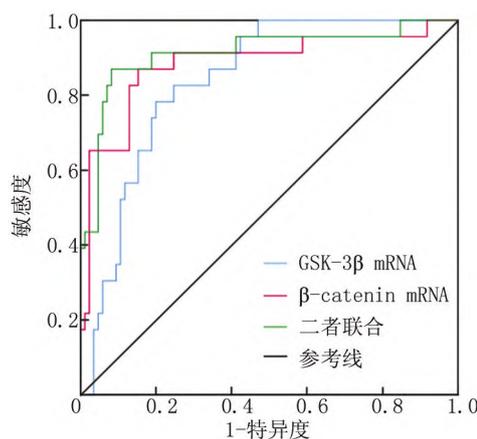


图 1 血清 GSK-3β、β-catenin mRNA 及二者联合预测 CPHD 患者死亡的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC Curve of serum GSK-3 β, β-catenin mRNA and Its Combination in Predicting Death in CPHD Patients

病,研究显示其病理机制主要涉及慢性缺氧状态、血管介质如一氧化氮和内皮抑素-1 的分泌以及血小板衍生生长因子 A 和 B 的减少,引起血管平滑肌细胞松弛和损伤,最终导致肺动脉压升高^[11]。常规治疗虽可有效改善临床症状,但病程没有明显缩短,复发率、病死率仍较高^[12]。因而探究影响 CPHD 预后的分子标志物,对于预后预测、临床治疗有重要意义。

Wnt/β-catenin 是一种涉及稳态自我更新、胚胎发育和多种疾病的细胞信号系统,GSK-3β 是负调控因子,β-catenin 是其正调控因子。当 Wnt/β-catenin 信号通路未被激活时,激活的 GSK-3β 能够磷酸化 β-catenin,导致 β-catenin 水平减少^[13-15]。相反,当 Wnt/β-catenin 途径被激活时,β-catenin 从复合物中释放,并在细胞质中积累,并最终转移至细胞核,促进下游靶基因表达^[16-17]。气道壁内的机械力(拉伸和压缩)可以激活细胞中的 β-catenin 信号,β-catenin 的激活在涉及气道平滑肌细胞增殖、上皮间质转化、肌成纤维细胞分化和细胞外基质产生的气道重构中发挥调节作用^[18]。然而,还未有关 GSK-3β、β-catenin 与 CPHD 的相关研究。本研究观察到 CPHD 患者血清 GSK-3β mRNA 表达水平较健康人降低,β-catenin mRNA 表达水平较健康人升高,提示 GSK-3β、β-catenin mRNA 可能参与 CPHD 发生。相关性分析发现,CPHD 患者血清 GSK-3β mRNA 与 β-catenin mRNA 呈负相关,提示 GSK-3β mRNA 和 β-catenin mRNA 可能存在相互作用,共同影响 CPHD 的发生。有研究表明,高氧诱导的新生儿肺损伤与 Wnt/β-catenin 信号转导的激活有关,Wnt/β-catenin 信号转导的抑制可以减轻高氧诱导的肺动脉

高压^[19]。一项动物实验显示,与健康幼鼠比较,高氧致急性肺损伤幼鼠的肺组织 GSK-3 β 表达减少^[20]。结合文献及本研究结果推测 GSK-3 β 、 β -catenin mRNA 可能通过影响气道重构,进而影响肺动脉压,导致 CPHD 的发生。Carlier 等^[21]证明了 Wnt/ β -catenin 通路在 COPD 患者中被激活, β -catenin 蛋白水平上调,并且与 COPD 严重程度相关。本研究发现,CPHD 患者的失代偿亚组血清 GSK-3 β mRNA 表达水平显著低于代偿亚组, β -catenin mRNA 表达水平显著高于代偿亚组,提示血清 GSK-3 β 、 β -catenin mRNA 异常表达与 CPHD 的病情严重程度相关,猜测低水平 GSK-3 β mRNA、高水平 β -catenin mRNA 可能通过调控下游靶基因表达,导致血管平滑肌细胞松弛和损伤,引起气道重塑,肺动脉压升高,从而加重 CPHD 患者病情。

进一步分析发现,与存活亚组比较,死亡亚组血清 GSK-3 β mRNA 表达下调, β -catenin mRNA 表达上调,说明血清 GSK-3 β 、 β -catenin mRNA 表达异常可能参与了 CPHD 患者预后不良发生过程,二者可能通过增加肺动脉压,导致肺功能损害,从而加重病情,导致预后更差。Cox 回归分析显示,GSK-3 β mRNA 低表达、 β -catenin mRNA 高表达是 CPHD 患者死亡的危险因素,表明 GSK-3 β mRNA 水平越低、 β -catenin mRNA 水平越高,CPHD 患者预后死亡风险越高。ROC 曲线发现血清 GSK-3 β 、 β -catenin mRNA 各自单独及二者联合均对 CPHD 患者预后较好预测价值,提示检测血清 GSK-3 β 、 β -catenin mRNA 水平变化可作为 CPHD 患者预后死亡的预测指标,有助于指导临床制定个体化方案,改善 CPHD 患者预后。

综上所述,CPHD 患者血清 GSK-3 β mRNA 呈异常低表达, β -catenin mRNA 呈异常高表达,二者均与病情严重程度及预后相关,GSK-3 β mRNA 联合 β -catenin mRNA 预测 CPHD 患者预后的效能较佳,对患者预后的干预具有重要意义。然而,本研究中样本量有限,评估患者死亡的危险因素可能存在偏倚,GSK-3 β 、 β -catenin mRNA 调控 CPHD 的病理机制有待深入探究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

张鑫:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;程德均:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;王科程、杜怡颖:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;郝晋瑶:进行统计学分析

参考文献

[1] 余志艳,彭松,江涛,等.慢性肺源性心脏病患者血清白细胞介素-6、降钙素原、D-二聚体、N 端 B 型脑钠肽前体与心功能分级和预后的关系研究[J].现代生物医学进展,2022,22(24):4714-4719,4724. DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2022.24.022.

Yu ZY, Peng S, Jiang T, et al. Association study of serum interleukin-6, procalcitonin, D-Dimer and N-terminal pro-B-type brain natriuretic peptide and cardiac function classification and prognosis in patients with chronic cor pulmonale [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2022, 22 (24) : 4714-4719, 4724. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.24.022.

[2] Omote K, Sorimachi H, Obokata M, et al. Pulmonary vascular disease in pulmonary hypertension due to left heart disease: Pathophysiologic implications [J]. Eur Heart J, 2022, 43 (36) : 3417-3431. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac184.

[3] Huang H, Shan K, Cai M, et al. "Yiqi Huayu, Wenyang Lishui" Prescription (YHWLP) improves the symptoms of chronic obstructive pulmonary disease-induced chronic pulmonary heart disease by inhibiting the RhoA/ROCK signaling pathway [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021: 6636426. DOI: 10.1155/2021/6636426.

[4] Wang Y, Cai M, Lou Y, et al. ZBTB20-AS1 promoted Alzheimer's disease progression through ZBTB20/GSK-3 β /Tau pathway [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2023, 640(1): 88-96. DOI: 10.1016/j.bbrc.2022.11.107.

[5] Lin KL, Zhang J, Chung HL, et al. Total ginsenoside extract from panax ginseng enhances neural stem cell proliferation and neuronal differentiation by inactivating GSK-3 β [J]. Chin J Integr Med, 2022, 28 (3) : 229-235. DOI: 10.1007/s11655-021-3508-1.

[6] Zheng H, Yang Z, Xin Z, et al. Glycogen synthase kinase-3 β : A promising candidate in the fight against fibrosis [J]. Theranostics, 2020, 10(25): 11737-11753. DOI: 10.7150/thno.47717.

[7] Mao D, Zhang X, Wang Z, et al. TMEM97 is transcriptionally activated by YY1 and promotes colorectal cancer progression via the GSK-3 β / β -catenin signaling pathway [J]. Hum Cell, 2022, 35(5): 1535-1546. DOI: 10.1007/s13577-022-00759-5.

[8] Lei Y, Yang Q, Nie Y, et al. Small-molecule inhibitor LF3 restrains the development of pulmonary hypertension through the Wnt/ β -catenin pathway [J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2021, 53 (10) : 1277-1289. DOI: 10.1093/abbs/gmab103.

[9] Guan S, Chen X, Chen Y, et al. FOXM1 variant contributes to gefitinib resistance via activating wnt/ β -catenin signal pathway in patients with non-small cell lung cancer [J]. Clin Cancer Res, 2022, 28 (17) : 3770-3784. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-0791.

[10] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 慢性肺源性心脏病基层诊疗指南(2018年) [J]. 中华全科医师杂志, 2018, 17 (12) : 959-965. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2018.12.002. Chinese Medical Association, Chinese Medical Journals Publishing House, Chinese Society of General Practice, et al. Guideline for primary care of chronic cor pulmonale (2018) [J]. Chinese Journal of General Practitioners, 2018, 17 (12) : 959-965. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2018.12.002.

[11] 赵梦娇, 任卫东. 二维斑点追踪成像技术评价慢性肺源性心脏病并发肺动脉高压患者右心室收缩功能 [J]. 中国医科大学学报, 2022, 51 (2) : 174-178. DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2022.02.017.

- Zhao MQ, Ren WD. Evaluation of right ventricular systolic function in patients with chronic pulmonary heart disease complicated with pulmonary hypertension by 2D-STI [J]. *Journal of China Medical University*, 2022, 51 (2): 174-178. DOI: 10. 12007/j. issn. 0258-4646. 2022. 02. 017.
- [12] Lei Y, Wang M, Sun G, et al. Chinese herbal medicine injections (CHMIs) for chronic pulmonary heart disease: A protocol for a Bayesian network meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(3): e24128. DOI: 10. 1097/MD. 00000000000024128.
- [13] Gao J, Liao Y, Qiu M, et al. Wnt/ β -catenin signaling in neural stem cell homeostasis and neurological diseases [J]. *Neuroscientist*, 2021, 27(1): 58-72. DOI: 10. 1177/1073858420914509.
- [14] Dong Y, Fan H, Zhang Z, et al. Berberine ameliorates DSS-induced intestinal mucosal barrier dysfunction through microbiota-dependence and Wnt/ β -catenin pathway [J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(4): 1381-1397. DOI: 10. 7150/ijbs. 65476.
- [15] Hiremath IS, Goel A, Warriar S, et al. The multidimensional role of the Wnt/ β -catenin signaling pathway in human malignancies [J]. *J Cell Physiol*, 2022, 237(1): 199-238. DOI: 10. 1002/jcp. 30561.
- [16] Liu J, Xiao Q, Xiao J, et al. Wnt/ β -catenin signalling: function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 3-25. DOI: 10. 1038/s41392-021-00762-6.
- [17] Xia C, Xu X, Ding Y, et al. Abnormal spindle-like microcephaly-associated protein enhances cell invasion through Wnt/ β -catenin-dependent regulation of epithelial-mesenchymal transition in non-small cell lung cancer cells [J]. *J Thorac Dis*, 2021, 13(4): 2460-2474. DOI: 10. 21037/jtd-21-566.
- [18] Li J, Wang X, Su Y, et al. TRIM33 modulates inflammation and airway remodeling of PDGF-BB-induced airway smooth-muscle cells by the Wnt/ β -catenin pathway [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2022, 183(10): 1127-1136. DOI: 10. 1159/000524574.
- [19] Lecarpentier Y, Gourrier E, Gobert V, et al. Bronchopulmonary dysplasia: crosstalk between PPAR γ , WNT/ β -Catenin and TGF- β pathways; the potential therapeutic role of PPAR γ agonists [J]. *Front Pediatr*, 2019, 7(1): 176-190. DOI: 10. 3389/fped. 2019. 00176.
- [20] 吴秀霞, 李喜龙, 幸芳. 乌司他丁对幼鼠高氧急性肺损伤的影响: 与 Wnt/ β -catenin 信号通路的关系 [J]. *中华麻醉学杂志*, 2021, 41(6): 746-749. DOI: 10. 3760/cma. j. cn131073. 20210301. 00626. Wu XX, Li XL, Xing F. Effect of ulinastatin on hyperoxia-induced acute lung injury in infantile rats: relationship with Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Chinese Journal of Anesthesiology*, 2021, 41(6): 746-749. DOI: 10. 3760/cma. j. cn131073. 20210301. 00626.
- [21] Carlier FM, Dupasquier S, Ambrose J, et al. Canonical WNT pathway is activated in the airway epithelium in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *EBioMedicine*, 2020, 61(1): 1-17. DOI: 10. 1016/j. ebiom. 2020. 103034.

(收稿日期: 2023-02-23)

(上接 582 页)

- Liu WT, Chen YX, Zhang LC, et al. Relationship between serum levels of polyligand proteoglycan 1, annexin A1 and inflammatory response, coagulation function and endothelial function in children with Kawasaki disease complicated by coronary artery disease [J]. *Chin J Diffic and Compl Cas*, 2021, 20(6): 545-549. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2021. 06. 002.
- [16] 袁时健, 孔玉洁, 董湘玉. 川崎病及所致冠状动脉病变病因与发病机制研究进展 [J]. *中国医药*, 2022, 17(9): 1431-1434. DOI: 10. 3760/j. issn. 1673-4777. 2022. 09. 035. Yuan SJ, Kong YJ, Dong XY. Research progress of etiology and etio-pathogenesis in Kawasaki disease and coronary artery lesions [J]. *China Medicine*, 2022, 17(9): 1431-1434. DOI: 10. 3760/j. issn. 1673-4777. 2022. 09. 035.
- [17] 马依晨, 吕菊红, 周宁娟. NT-proBNP 在小儿川崎病中的变化及临床价值 [J]. *临床医学研究与实践*, 2021, 6(30): 13-15. DOI: 10. 19347/j. cnki. 2096-1413. 202130005. Ma YC, Lyu JH, Zhou NJ. Changes and clinical value of NT-proBNP in children with Kawasaki disease [J]. *Clinical Research and Practice*, 2021, 6(30): 13-15. DOI: 10. 19347/j. cnki. 2096-1413. 202130005.
- [18] Ghosh P, Katkar GD, Shimizu C, et al. An artificial intelligence-guided signature reveals the shared host immune response in MIS-C and Kawasaki disease [J]. *Nature Communications*, 2022, 13(1): 2687. DOI: 10. 1038/s41467-022-30357-w.
- [19] 刘云, 耿笑端, 吴娟, 等. 斑点追踪技术测量二尖瓣环位移评价川崎病患儿左心室收缩功能 [J]. *中华超声影像学杂志*, 2021, 30(10): 848-853. DOI: 10. 3760/cma. j. cn131148-20210410-00255. Liu Y, Geng XD, Wu J, et al. Clinical study of mitral annulus displacement measured by two-dimensional speckle tracking imaging to assess the left ventricular systolic function in Kawasaki disease [J]. *Chinese Journal of Ultrasonography*, 2021, 30(10): 848-853. DOI: 10. 3760/cma. j. cn131148-20210410-00255.
- [20] 陈婷婷, 卢亚亨, 石坤, 等. 心率变异性、心率减速力与静脉注射免疫球蛋白无反应川崎病的相关性 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2021, 36(1): 23-27. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101070-20191021-01024. Chen TT, Lu YH, Shi K, et al. Correlation of heart rate variability and heart rate deceleration capacity with intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease [J]. *Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics*, 2021, 36(1): 23-27. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101070-20191021-01024.

(收稿日期: 2023-02-27)