

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.06.006

心血管疾病专题

心力衰竭患者血清 TAX1BP1、ETS2 水平与心室重构的关系及对不良预后的预测效能研究

李耀, 韩素霞, 吴晶晶, 张康建, 高苏莉

基金项目: 上海市浦江人才计划资助项目(2021PJD037)

作者单位: 201299 上海市浦东新区人民医院心血管内科

通信作者: 高苏莉, E-mail: gaosuli@shpdph.com



【摘要】目的 探讨心力衰竭(HF)患者血清 TAX1 结合蛋白 1(TAX1BP1)、E26 转化特异性因子 2(ETS2)水平与心室重构(VR)的关系及对不良预后的预测效能。**方法** 选取 2021 年 1 月—2023 年 7 月上海市浦东新区人民医院心血管内科收治的 HF 患者 165 例为 HF 组,另选取同期医院体检健康者 85 例为健康对照组。根据 1 年预后将 HF 患者分为不良预后亚组(53 例)和良好预后亚组(112 例)。超声心动图测量 VR 指标[左心室后壁厚度(LVPWT)、左心室舒张末期内径(LVEDD)、舒张末期室间隔厚度(IVST)、左心室心肌质量指数(LVMI)],酶联免疫吸附法检测血清 TAX1BP1、ETS2 水平;通过 Pearson 相关分析 HF 患者血清 TAX1BP1、ETS2 水平与 VR 指标的相关性;多因素非条件 Logistic 回归分析和 ROC 曲线分析血清 TAX1BP1、ETS2 水平与 HF 患者预后的关系及预测效能。**结果** 与健康对照组比较,HF 组 LVPWT、LVEDD、IVST、LVMI 和血清 TAX1BP1、ETS2 水平升高($t/P=24.786/<0.001$ 、 $15.123/<0.001$ 、 $24.411/<0.001$ 、 $19.466/<0.001$ 、 $15.581/<0.001$ 、 $17.897/<0.001$);HF 患者血清 TAX1BP1、ETS2 水平与 LVPWT、LVEDD、IVST、LVMI 均呈正相关(TAX1BP1: $r/P=0.646/<0.001$ 、 $0.658/<0.001$ 、 $0.649/<0.001$ 、 $0.679/<0.001$;ETS2: $r/P=0.676/<0.001$ 、 $0.634/<0.001$ 、 $0.642/<0.001$ 、 $0.681/<0.001$)。165 例 HF 患者 1 年不良预后率为 32.12%(53/165)。与良好预后亚组比较,不良预后亚组血清 TAX1BP1、ETS2 水平升高($t/P=6.805/<0.001$ 、 $6.721/<0.001$);NYHA 心功能 $\geq$ Ⅲ级、NT-proBNP 高、LVPWT 高、LVEDD 高、IVST 高、LVMI 高、TAX1BP1 高、ETS2 高是 HF 患者不良预后的独立危险因素[OR(95%CI)=6.832(1.623~28.762)、1.001(1.000~1.001)、2.362(1.205~4.629)、1.340(1.109~1.618)、2.343(1.262~4.349)、1.073(1.007~1.142)、1.117(1.014~1.231)、1.774(1.296~2.428)],LVEF 高为 HF 患者不良预后的保护因素[OR(95%CI)=0.812(0.712~0.927)];血清 TAX1BP1、ETS2 水平及二者联合预测 HF 患者不良预后的曲线下面积分别为 0.790、0.783、0.865,二者联合的 AUC 大于二者单独预测($Z/P=2.000/0.046$ 、 $2.412/0.016$)。**结论** HF 患者血清 TAX1BP1、ETS2 水平升高,与 VR 加重和不良预后密切相关,且血清 TAX1BP1、ETS2 水平联合对 HF 患者不良预后的预测效能较高。

【关键词】 心力衰竭;TAX1 结合蛋白 1;E26 转化特异性因子 2;心室重构;不良预后

【中图分类号】 R541.6

【文献标识码】 A

The predictive efficacy of serum TAX1BP1 and ETS2 levels on ventricular remodeling and poor prognosis in patients with heart failure Li Yao, Han Suxia, Wu Jingjing, Zhang Kangjian, Gao Suli. Department of Cardiovascular of Medicine, Shanghai Pudong New Area People's Hospital, Shanghai 201299, China

Funding program: Shanghai Pujiang Talent Program Funded Project (2021PJD037)

Corresponding author: Gao Suli, E-mail: gaosuli@shpdph.com

【Abstract】 Objective To investigate the levels of serum tax1 binding protein 1 (TAX1BP1) and E26 transformation specific 2 (ETS2) in patients with heart failure (HF) and their predictive efficacy for ventricular remodeling (VR) and poor prognosis. **Methods** From January 2021 to July 2023, 165 patients with HF admitted to the Department of Cardiology, Shanghai Pudong New Area People's Hospital were selected as the HF group, and 85 healthy people who underwent physical examination in the hospital during the same period were selected as the control group. HF patients were divided into poor prognosis subgroup (53 cases) and good prognosis subgroup (112 cases) according to the 1-year prognosis. VR indexes[left ventricular posterior wall thickness (LVPWT), left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), end-diastolic interventricular septum thickness (IVST), left ventricular mass index (LVMI)] were measured by echocardiography, and serum TAX1BP1 and ETS2

levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between serum TAX1BP1, ETS2 levels and VR indexes in HF patients. Multivariate unconditional Logistic regression analysis and ROC curve were used to analyze the relationship between serum TAX1BP1 and ETS2 levels and the prognosis of HF patients and their predictive efficacy. **Results** Compared with the control group, LVPWT, LVEDD, IVST, LVMI and serum TAX1BP1, ETS2 levels were increased in the HF group ($t/P=24.786/<0.001, 15.123/<0.001, 24.411/<0.001, 19.466/<0.001, 15.581/<0.001, 17.897/<0.001$); Serum TAX1BP1 and ETS2 levels were positively correlated with LVPWT, LVEDD, IVST and LVMI in HF patients ($r/P=0.646/<0.001, 0.658/<0.001, 0.649/<0.001, 0.679/<0.001, 0.676/<0.001, 0.634/<0.001, 0.642/<0.001, 0.681/<0.001$). The 1-year poor prognosis rate of 165 HF patients was 32.12% (53/165). Compared with the good prognosis subgroup, the serum levels of TAX1BP1 and ETS2 in the poor prognosis subgroup were increased ($t/P=6.805/<0.001, 6.721/<0.001$). NYHA cardiac function $\geq$ grade III, high NT-proBNP, high LVPWT, high LVEDD, high IVST, high LVMI, high TAX1BP1 and high ETS2 were independent risk factors for poor prognosis in HF patients, high LVEF was a protective factor for poor prognosis in HF patients [OR(95%CI)=6.832(1.623–28.762), 1.001(1.000–1.001), 2.362(1.205–4.629), 1.340(1.109–1.618), 2.343(1.262–4.349), 1.073(1.007–1.142), 1.117(1.014–1.231), 1.774(1.296–2.428), 0.812(0.712–0.927)]; the area under the curve of serum TAX1BP1, ETS2 levels and the combination of the two in predicting the poor prognosis of HF patients were 0.790, 0.783, and 0.865, respectively. The combination of the two was greater than the AUC predicted by serum TAX1BP1 and ETS2 levels alone ($Z/P=2.000/0.046, 2.412/0.016$). **Conclusion** The levels of serum TAX1BP1 and ETS2 in HF patients are increased, which are closely related to the aggravation of VR and poor prognosis, and the combination of serum TAX1BP1 and ETS2 levels has a high predictive efficiency for the poor prognosis of HF patients.

【Key words】 Heart failure; TAX1 binding protein 1; E26 transformation-specific 2; Ventricular remodeling; Poor prognosis

心力衰竭(heart failure, HF)是各种心血管疾病的晚期阶段或严重表现,目前我国每年新发 HF 约 300 万例^[1-2]。HF 患者出院后 30 d 全因死亡率为 2.4%, 1 年、3 年全因死亡率为 13.7%和 28.2%^[3]。故及时预测 HF 患者不良预后尤为重要。HF 过程中心室重构(ventricular remodeling, VR)发挥重要作用,与细胞自噬和凋亡等密切相关^[4]。TAX1 结合蛋白 1(TAX1 binding protein 1, TAX1BP1)是一种衔接蛋白,能通过促进自噬小体形成而促进自噬,并与细胞凋亡密切相关^[5]。Wu 等^[6]实验报道, TAX1BP1 在 HF 小鼠中高表达,并与心肌细胞自噬和凋亡有关。E26 转化特异性因子 2(E26 transformation-specific 2, ETS2)是一种转录因子,能通过调控多种基因来参与细胞自噬和凋亡等过程^[7]。Li 等^[8]研究报道, ETS2 为 HF 患者的差异表达基因之一。但关于 HF 患者血清 TAX1BP1、ETS2 水平与 VR 的关系及对不良预后的预测效能尚无报道,本研究就此进行分析,以期改善 HF 患者预后提供更多依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2021 年 1 月—2023 年 7 月上海市浦东新区人民医院心血管内科收治的 HF 患者 165 例为 HF 组,男 86 例,女 79 例;年龄 32~85 (60.96 $\pm$ 8.61)岁;病程 1~11 (5.92 $\pm$ 2.04)年;合并疾病:糖尿病 20 例,高血压 38 例,冠心病 78 例,心房颤动 34 例,高脂血症 29 例;有吸烟史 61 例,饮酒史 26 例。另选取

同期医院体检健康者 85 例为健康对照组,男 47 例,女 38 例;年龄 22~75 (59.22 $\pm$ 7.02)岁。2 组性别和年龄差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准[2021 年(科)伦审第 22 号],受试者或家属知情同意并签署同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①符合慢性 HF 相关诊断标准^[9];②年龄 18 岁以上,且临床资料完整。(2)排除标准:①不能随访者;②精神疾病患者;③急性或慢性失代偿 HF;④哺乳期、妊娠期妇女;⑤近 3 个月内服用免疫抑制剂;⑥先天性心脏病;⑦心脏瓣膜病;⑧恶性肿瘤;⑨合并肝、肾、肺等其他器官严重功能损害;⑩血液系统疾病。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 VR 指标测量:HF 患者于入院次日和健康志愿者体检时以飞利浦 EPIQ7 超声诊断系统行经胸超声心动图检查,按照《中国成人心力衰竭超声心动图规范化检查专家共识》^[10]方法测量左心室后壁厚度(left ventricular posterior wall thickness, LVPWT)、左心室舒张末期内径(left ventricular end diastolic diameter, LVEDD)、舒张末期室间隔厚度(interventricular septal thickness, IVST)、左心室心肌质量指数(left ventricular myocardial mass index, LVMI)等,连续测量 3 个心动周期,取平均值。

1.3.2 血清 TAX1BP1、ETS2 水平检测:采集 HF 患者入院次日和健康志愿者体检时肘静脉血 3 ml,离心留

取血清,通过酶联免疫吸附法检测 TAX1BP1(科鹿生物科技有限责任公司试剂盒,货号 ELK0522)、ETS2(上海康朗生物科技有限公司试剂盒,货号 KL-8321H)水平。

1.3.3 预后分组:HF 患者按照文献[9]进行相关治疗,出院后通过门诊或电话行为期 1 年的随访,每 3 个月 1 次,随访截至 2024 年 7 月,根据是否出现心血管事件、再次 HF 加重住院、心源性死亡分为不良预后亚组(53 例)和良好预后亚组(112 例)^[11]。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 28.0 软件统计分析数据。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用 Student's *t* 检验;计数资料以频数/构成比(%)表示,比较采用 χ^2 检验;相关性采用 Pearson 相关性分析;血清 TAX1BP1、ETS2 水平与 HF 患者预后的关系及预测效能分别采用多因素非条件 Logistic 回归分析和受试者工作特征(ROC)曲线分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清 TAX1BP1、ETS2 水平比较 与健康对照组比较,HF 组患者血清 TAX1BP1、ETS2 水平升高,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 1。

表 1 健康对照组与 HF 组血清 TAX1BP1、ETS2 水平比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

Tab.1 Comparison of serum levels of TAX1BP1 and ETS2 between control group and HF group

组 别	例数	TAX1BP1	ETS2
健康对照组	85	30.68±5.19	4.44±1.50
HF 组	165	42.91±7.03	9.55±3.02
<i>t</i> 值		15.581	17.897
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 2 组 VR 指标比较 与健康对照组比较,HF 组患者 LVPWT、LVEDD、IVST、LVMI 均增厚/升高,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 2。

2.3 HF 患者血清 TAX1BP1、ETS2 与 VR 指标的相关性分析 Pearson 相关性显示,血清 TAX1BP1、ETS2

水平均与 HF 患者 LVPWT、LVEDD、IVST、LVMI 呈正相关($r = 0.646、0.658、0.649、0.679、0.676、0.634、0.642、0.681, P$ 均<0.001)。

2.4 不同预后 HF 患者临床资料和血清 TAX1BP1、ETS2 水平及 VR 指标比较 165 例 HF 患者 1 年不良预后率为 32.12%(53/165)。与良好预后亚组比较,不良预后亚组 NYHA 心功能分级 $\geq$ Ⅲ级比例和 N 末端脑钠肽前体(N-terminal pro brain natriuretic peptide, NT-proBNP)、TAX1BP1、ETS2 水平及 LVPWT、LVEDD、IVST、LVMI 升高,左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)降低($P < 0.05$),见表 3。

2.5 多因素非条件 Logistic 回归分析 HF 患者不良预后的独立危险因素 以 HF 患者不良预后为因变量(赋值:是为“1”;否为“0”),以上述结果中 $P < 0.05$ 项目为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:NYHA 心功能 $\geq$ Ⅲ级、NT-proBNP 高、LVPWT 高、LVEDD 高、IVST 高、LVMI 高、TAX1BP1 高、ETS2 高是 HF 患者不良预后的独立危险因素,LVEF 高为 HF 患者不良预后的保护因素($P < 0.05$),见表 4。

表 4 多因素非条件 Logistic 回归分析 HF 患者不良预后的独立危险因素

Tab.4 Multivariate unconditional Logistic regression analysis of independent risk factors for poor prognosis in HF patients

变 量	β 值	SE 值	Wald 值	<i>P</i> 值	OR 值	95%CI
常量	-56.730	14.098	16.192	<0.001	<0.001	-
NYHA $\geq$ Ⅲ级	1.922	0.733	6.865	0.009	6.832	1.623~28.762
LVEF 高	-0.208	0.067	9.563	0.002	0.812	0.712~0.927
NT-proBNP 高	0.001	0.000	6.553	0.010	1.001	1.000~1.001
LVPWT 高	0.859	0.343	6.267	0.012	2.362	1.205~4.629
LVEDD 高	0.292	0.096	9.222	0.002	1.340	1.109~1.618
IVST 高	0.851	0.316	7.283	0.007	2.343	1.262~4.349
LVMI 高	0.070	0.032	4.732	0.030	1.073	1.007~1.142
TAX1BP1 高	0.111	0.049	5.020	0.025	1.117	1.014~1.231
ETS2 高	0.573	0.160	12.790	<0.001	1.774	1.296~2.428

2.6 血清 TAX1BP1、ETS2 水平对 HF 患者不良预后的预测效能 绘制 HF 患者不良预后的预测效能 ROC

表 2 健康对照组与 HF 组 VR 指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison of VR indicators between control group and HF group

组 别	例数	LVPWT(mm)	LVEDD(mm)	IVST(mm)	LVMI(g/m^2)
健康对照组	85	9.04±1.15	40.84±4.91	9.14±1.08	80.19±7.76
HF 组	165	13.19±1.31	50.20±4.49	13.24±1.55	106.70±13.75
<i>t</i> 值		24.786	15.123	24.411	19.466
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 不同预后 HF 患者临床资料和血清 TAX1BP1、ETS2 水平及 VR 指标比较

Tab.3 Comparison of clinical data and serum levels of TAX1BP1, ETS2, and VR indicators in HF patients with different prognoses

项 目		良好预后亚组 (n=112)	不良预后亚组 (n=53)	χ^2/t 值	P 值
性别[例(%)]	男	57(50.89)	29(54.72)	0.211	0.646
	女	55(49.11)	24(45.28)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)		60.19 $\pm$ 9.16	62.58 $\pm$ 7.14	1.679	0.095
病程($\bar{x}\pm s$,年)		5.71 $\pm$ 2.06	6.36 $\pm$ 1.92	1.913	0.058
NYHA 心功能分级[例(%)]	$\geq$ Ⅲ级	34(30.36)	35(66.04)	18.824	<0.001
	<Ⅲ级	78(69.64)	18(33.96)		
合并疾病[例(%)]	糖尿病	12(10.71)	8(15.09)	0.648	0.421
	高血压	25(22.32)	13(24.53)	0.099	0.753
	冠心病	52(46.43)	26(49.06)	0.100	0.752
	心房颤动	17(15.18)	17(32.08)	3.604	0.058
	高脂血症	21(18.75)	8(15.09)	0.332	0.565
吸烟史[例(%)]		42(37.50)	19(35.85)	0.042	0.837
饮酒史[例(%)]		15(13.39)	11(20.75)	1.469	0.226
收缩压($\bar{x}\pm s$,mmHg)		138.13 $\pm$ 16.05	142.70 $\pm$ 18.19	1.636	0.104
舒张压($\bar{x}\pm s$,mmHg)		82.17 $\pm$ 14.03	86.36 $\pm$ 16.41	1.695	0.092
LVEF($\bar{x}\pm s$,%)		50.82 $\pm$ 4.93	46.83 $\pm$ 4.48	4.989	<0.001
NT-proBNP($\bar{x}\pm s$,ng/L)		2 466.43 $\pm$ 1 000.57	3 299.84 $\pm$ 1 149.59	4.759	<0.001
LVPWT($\bar{x}\pm s$,mm)		12.90 $\pm$ 1.28	13.79 $\pm$ 1.17	4.304	<0.001
LVEDD($\bar{x}\pm s$,mm)		49.17 $\pm$ 4.38	52.38 $\pm$ 3.94	4.539	<0.001
IVST($\bar{x}\pm s$,mm)		12.86 $\pm$ 1.54	14.06 $\pm$ 1.25	4.984	<0.001
LVMI($\bar{x}\pm s$,g/m ²)		102.90 $\pm$ 12.32	114.73 $\pm$ 13.25	5.623	<0.001
TAX1BP1($\bar{x}\pm s$, μ g/L)		40.64 $\pm$ 6.24	47.70 $\pm$ 6.17	6.805	<0.001
ETS2($\bar{x}\pm s$, μ g/L)		8.59 $\pm$ 2.73	11.59 $\pm$ 2.58	6.721	<0.001

曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 TAX1BP1、ETS2 水平及二者联合预测 HF 患者不良预后的 AUC 分别为 0.790、0.783、0.865,二者联合大于血清 TAX1BP1、ETS2 水平单独预测的 AUC($Z=2.000$ 、 2.412 , $P=0.046$ 、 0.016),见表 5 和图 1。

表 5 血清 TAX1BP1、ETS2 水平对 HF 患者不良预后的预测效能

Tab.5 Predictive efficacy of serum TAX1BP1 and ETS2 levels for adverse prognosis in HF patients

指 标	Cut-off	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
TAX1BP1	43.68 μ g/L	0.790	0.720~0.850	0.943	0.563	0.506
ETS2	9.76 μ g/L	0.783	0.712~0.843	0.868	0.571	0.439
二者联合		0.865	0.803~0.913	0.814	0.759	0.573

3 讨 论

慢性 HF 常因各种诱因引起急性加重而住院治疗,虽然近年来药物或非药物的治疗进展极大改善了 HF 患者预后,但受复杂病因、高异质性、个体因素等影响,部分患者预后较差^[12-13]。本研究中,32.12%的 HF 患者在出院 1 年后出现不良预后,与章则陈等^[14]报道的 32.41%接近,说明 HF 患者预后较差。LVEF 和 NT-proBNP 是常用的 HF 患者预后预测指标,但

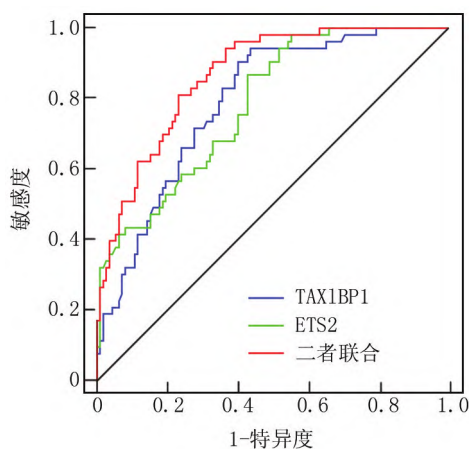


图 1 血清 TAX1BP1、ETS2 水平预测 HF 患者不良预后的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of predicting poor prognosis in HF patients based on serum levels of TAX1BP1 and ETS2

LVEF 受不同 HF 分类的影响,NT-proBNP 也受到年龄、用药、肾功能等因素影响^[15]。有必要寻找新型血清标志物,帮助临床医师更有效地预测 HF 患者预后。

VR 是 HF 的基本病理改变,压力或容量负荷增加引发心肌细胞损伤,导致心肌组织重建和形态改变,特征为心肌肥大、心肌纤维化和心肌细胞凋亡,最终改变

心脏结构和功能,促进 HF 发生发展^[16]。LVPWT、LVEDD、IVST、LVMI 是常用的 VR 指标^[10]。本研究中, HF 患者 LVPWT、LVEDD、IVST、LVMI 显著升高,提示 HF 患者存在明显的 VR,寻找影响 HF 患者 VR 的因素,可能有助于新型血清标志物的发现。越来越多的研究证实^[17],细胞自噬和凋亡在 VR 过程中起重要作用,自噬通过降解损伤细胞器和蛋白质维持内环境稳态,但在 HF 中,由于炎症反应、氧化应激等因素的影响,过度自噬通过激活线粒体凋亡机制诱导心肌细胞凋亡,从而促进 VR 的发生和发展。TAX1BP1 最初因与人类 T 细胞白血病病毒 1 型 TAX 蛋白相互作用而命名,并发现其具有抑制炎症反应的作用。近年来的研究发现, TAX1BP1 是一种关键的自噬受体蛋白,能通过识别并与自噬相关蛋白相互作用,将损伤成分招募到自噬体中,促进自噬^[5]。如 TAX1BP1 在急性心肌梗死小鼠中低表达,能以无名指蛋白 34/线粒体抗病毒信号蛋白/NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 依赖性方式抑制炎症反应小体激活,从而抑制心肌炎性反应和改善心脏功能^[18]。然而,在苯肾上腺素诱导的大鼠心肌细胞凋亡中, TAX1BP1 高表达促进心肌细胞凋亡^[19]。在压力超负荷诱导的 HF 小鼠中, TAX1BP1 高表达激活泛素蛋白连接酶/p73/BCL2 相互作用蛋白 3,促进心肌细胞过度自噬和凋亡^[6]。但关于血清 TAX1BP1 水平对 HF 患者的临床意义尚未可知。本研究发现 HF 患者血清 TAX1BP1 水平升高,与实验报道中的 HF 模型高表达一致。进一步分析显示, TAX1BP1 水平升高与 HF 患者 VR 加重和不良预后风险增加相关。分析原因与 TAX1BP1 能促进自噬有关, TAX1BP1 作为自噬关键调节因子,能通过自噬增强细胞器和受损蛋白的清除,但 TAX1BP1 水平升高会导致过度自噬,启动线粒体凋亡途径诱导心肌细胞凋亡,从而促进 VR 和降低 HF 患者预后^[20]。对于 TAX1BP1 能通过抗炎作用改善心肌损伤和心脏功能的作用^[17],推测与 TAX1BP1 可能在不同疾病中发挥不同作用有关。既往研究也指出, TAX1BP1 介导的自噬在糖尿病心肌病中能抑制心肌细胞炎症反应、凋亡和纤维化,但 HF 患者由于心肌损伤严重, TAX1BP1 介导的自噬会导致过度自噬,从而促进心肌细胞凋亡^[6,21]。

ETS2 是心肌细胞、免疫细胞、上皮细胞等表达的转录因子,参与细胞增殖、分化、炎症反应、自噬、凋亡等多种病理生理过程^[7]。Zheng 等^[22]实验报道, ETS2 是心脏发育的关键基因,通过抑制磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 信号通路,减弱心肌细胞的增殖和分化能

力。Li 等^[8]研究报道, ETS2 在 HF 患者左心室组织中高表达,且与细胞活力降低和凋亡增加有关。过氧化氢建立的 HF 细胞模型中,敲除 ETS2 基因能减少心肌细胞自噬和凋亡,从而缓解 HF 的进展^[23]。然而,血清 ETS2 水平对 HF 患者的临床意义尚不明确。本研究中, HF 患者血清 ETS2 水平显著升高,且与上述实验结果一致。进一步分析表明, HF 患者血清 ETS2 水平升高与 VR 加重和不良预后风险增加相关。ETS2 通过与长链非编码 RNA 牛磺酸上调基因 1 启动子结合,增强其表达,并靶向下调微小 RNA-129-5p,进而上调自噬相关基因 7。通过促进自噬, ETS2 导致心肌细胞凋亡,从而加重 VR 并降低 HF 患者的预后^[23-25]。此外, ETS2 作为转录因子,能够激活细胞外信号调节激酶 1/2 信号通路,刺激心脏肥大基因的表达,加重心脏的压力负荷和功能障碍,进一步促进 VR 并增加 HF 患者不良预后的风险^[26-27]。本研究通过 ROC 曲线评价指标预测 HF 患者不良预后发现,血清 TAX1BP1、ETS2 水平联合预测的 AUC 大于两者单独预测。说明血清 TAX1BP1、ETS2 水平联合对 HF 患者预后具有较高的预测效能。

综上所述,血清 TAX1BP1、ETS2 水平升高与 HF 患者 VR 加重和不良预后有关,且二者联合预测 HF 患者不良预后的效能较高。但本研究样本量相对较小,且未对不同类型 HF 患者的血清 TAX1BP1、ETS2 水平进行分析,未来研究应扩大样本量,涵盖不同 HF 亚型,并深入探讨 TAX1BP1、ETS2 在 HF 进展中的具体机制,以了解血清 TAX1BP1、ETS2 水平对 HF 患者的临床意义。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

李耀:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;韩素霞:实施研究过程,分析试验数据;吴晶晶:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;张康建:资料搜集整理,进行统计学分析;高苏莉:论文审核

参考文献

- [1] 国家心血管病中心,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 2023 概要[J].中国循环杂志,2024,39(7):625-660. DOI:10.3969/j.issn.1000-3614.2024.07.001.
- [2] 中华医学会心血管病学分会,中国医师协会心血管内科医师分会,中国医师协会心力衰竭专业委员会,等.中国心力衰竭诊断和治疗指南 2024[J].中华心血管病杂志,2024,52(3):235-275. DOI:10.3760/cma.j.cn112148-20231101-00405.
- [3] Wang H, Li Y, Chai K, et al. Mortality in patients admitted to hospital with heart failure in China: A nationwide cardiovascular association database-heart failure centre registry cohort study[J]. Lancet Glob Health, 2024, 12(4):e611-e622. DOI: 10.1016/S2214-109X

- (23)00605-8.
- [4] 李文静,王庆海.自噬在心血管疾病及其危险因素中作用机制的研究进展[J].中国医药导报,2023,20(29):34-38. DOI:10.20047/j.issn1673-7210.2023.29.07.
 - [5] White J, Suklabaidya S, Vo MT, et al. Multifaceted roles of TAX1BP1 in autophagy[J]. Autophagy,2023,19(1):44-53. DOI:10.1080/15548627.2022.2070331.
 - [6] Wu QQ, Yao Q, Hu TT, et al. Tax1 banding protein 1 exacerbates heart failure in mice by activating ITCH-P73-BNIP3-mediated cardiomyocyte apoptosis[J]. Acta Pharmacol Sin,2022,43(10):2562-2572. DOI:10.1038/s41401-022-00950-2.
 - [7] Choi Y, Lee Y, Kim JS, et al. USP39-mediated non-proteolytic control of ETS2 suppresses nuclear localization and activity[J]. Biomolecules,2023,13(10):1475. DOI:10.3390/biom13101475.
 - [8] Li J, Su H, Zhu Y, et al. ETS2 and microRNA-155 regulate the pathogenesis of heart failure through targeting and regulating GPR18 expression[J]. Exp Ther Med,2020,19(6):3469-3478. DOI:10.3892/etm.2020.8642.
 - [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. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.10.004.
 - [10] 国家老年医学中心国家老年疾病临床医学研究中心,中国老年医学学会心血管病分会,北京医学会心血管病学影像学组.中国成人心力衰竭超声心动图规范化检查专家共识[J].中国循环杂志,2019,34(5):422-436. DOI:10.3969/j.issn1000-3614.2019.05.002.
 - [11] 潘虹,戴敏,陶涛,等.不同 NYHA 分级慢性心力衰竭患者血清 cTn I、NT-proBNP、UA 水平变化及其与预后转归的关系[J].西部医学,2024,36(7):1062-1067. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2024.07.024.
 - [12] 中国医师协会心血管内科医师分会,中国心衰中心联盟,《慢性心力衰竭“新四联”药物治疗临床决策路径专家共识》工作组.慢性心力衰竭“新四联”药物治疗临床决策路径专家共识[J].中国循环杂志,2022,37(8):769-781. DOI:10.3969/j.issn.1000-3614.2022.08.003.
 - [13] 中华医学会心电生理和起搏分会,中国医师协会心律学专业委员会.心脏再同步治疗慢性心力衰竭的中国专家共识(2021 年修订版)[J].中华心律失常学杂志,2021,25(6):465-478. DOI:10.3760/cma.j.cn113859-20210901-00177.
 - [14] 章则陈,刘艳群,雷育军.血清 APPL1 和 HDAC3 水平对慢性心力衰竭病人心功能和预后的预测价值[J].中西医结合心脑血管病杂志,2024,22(17):3176-3180. DOI:10.12102/j.issn.1672-1349.2024.17.018.
 - [15] 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. DOI:10.3760/cma.j.cn101460-20220810-00071.
 - [16] 卢子望,李飞,陈万林,等.血清 HDAC2、SFRP2 水平与老年慢性心力衰竭患者心室重构的关系[J].疑难病杂志,2023,22(3):231-235,240. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2023.03.002.
 - [17] 李伟,赵卓,赵添,等.细胞自噬与心室重构的相关研究进展[J].心肺血管病杂志,2022,41(4):436-439. DOI:10.3969/j.issn.1007-5062.2022.04.021.
 - [18] Xu H, Yu W, Sun S, et al. TAX1BP1 protects against myocardial infarction-associated cardiac anomalies through inhibition of inflammasomes in a RNF34/MAVS/NLRP3-dependent manner[J]. Sci Bull (Beijing),2021,66(16):1669-1683. DOI:10.1016/j.scib.2021.01.030.
 - [19] 谢青文,吴青青,唐其柱.TAX1 结合蛋白 1 加重苯肾上腺素诱导的心肌细胞凋亡[J].中华老年心脑血管病杂志,2022,24(1):74-77. DOI:10.3969/j.issn.1009-0126.2022.01.020.
 - [20] Zhang M, Wang Y, Gong X, et al. Mechanistic insights into the interactions of TAX1BP1 with RB1CC1 and mammalian ATG8 family proteins[J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2024,121(11):e2315550121. DOI:10.1073/pnas.2315550121.
 - [21] Xiao Y, Wu QQ, Duan MX, et al. TAX1BP1 overexpression attenuates cardiac dysfunction and remodeling in STZ-induced diabetic cardiomyopathy in mice by regulating autophagy[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis,2018,1864(5 Pt A):1728-1743. DOI:10.1016/j.bbdis.2018.02.012.
 - [22] Zheng G, He Z, Lu Y, et al. SRF-derived miR210 and miR30c both repress beating cardiomyocyte formation in the differentiation system of embryoid body[J]. Biochem Biophys Res Commun,2022,626:58-65. DOI:10.1016/j.bbrc.2022.08.016.
 - [23] Tan L, Xiong D, Zhang H, et al. ETS2 promotes cardiomyocyte apoptosis and autophagy in heart failure by regulating lncRNA TUG1/miR-129-5p/ATG7 axis[J]. FASEB J,2023,37(6):e22937. DOI:10.1096/fj.202202148RR.
 - [24] 张博成,章小稳,龚艳青,等.老年慢性充血性心力衰竭患者血 NT-proBNP 水平与心功能、心室重构相关性研究[J].中国当代医药,2021,28(12):8-11. DOI:10.3969/j.issn.1674-4721.2021.12.004.
 - [25] 田朝晖,路康,马红彦.心宝丸对慢性心力衰竭患者心室重构及血管内皮功能和氧化应激的影响[J].河北医药,2024,46(15):2291-2294,2299. DOI:10.3969/j.issn.1002-7386.2024.15.010.
 - [26] Luo Y, Jiang N, May HI, et al. Cooperative binding of ETS2 and NFAT links Erk1/2 and calcineurin signaling in the pathogenesis of cardiac hypertrophy[J]. Circulation,2021,144(1):34-51. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052384.
 - [27] 杨国珍,吕媛媛,秦梦云,等.心力衰竭生物标志物的研究进展[J].心脑血管病防治,2023,23(9):39-42. DOI:10.3969/j.issn.1009-816x.2023.09.010.

(收稿日期:2025-01-09)