



DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2021.200982

http://xbyxb.csu.edu.cn/xbwk/fileup/PDF/202107689.pdf

## 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

许丽君, 张银妆, 匡圆圆, 方晗, 马琦琳

(中南大学湘雅医院心内科, 长沙 410008)

**[摘要]** 目的: 肿瘤坏死因子 $\alpha$ 刺激基因-6(tumor necrosis factor  $\alpha$  stimulated gene 6, TSG-6)蛋白是一种炎症诱导蛋白质。近年来发现 TSG-6 蛋白在多种疾病模型中发挥了抗炎、抗纤维化作用。在循环血液中 TSG-6 蛋白水平目前被认为可作为评估急性冠脉综合征、重症感染等疾病的生物学指标, 并与预后密切相关。TSG-6 蛋白与扩张型心肌病(以下简称扩心病)心力衰竭(以下简称心衰)临床相关性研究鲜见报道。本研究旨在探讨扩心病心衰患者血浆 TSG-6 蛋白水平变化及其与心功能、心肌纤维化及预后的相关性。方法: 采用前瞻性研究方法, 连续选取 2019 年 12 月 1 日至 2020 年 9 月 1 日于中南大学湘雅医院心内科住院的扩心病心衰患者 90 例作为扩心病心衰组, 选择同期体检中心健康体检者 39 例作为对照组。采用 ELISA 法测定血浆 TSG-6 蛋白、I 型胶原蛋白(Collagen I)、III 型胶原蛋白(Collagen III)、 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)的水平。采用超声心动图评估心脏的结构和功能。对扩心病心衰组患者随访 3 个月, 根据是否发生主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE), 将患者分为发生 MACE 组及未发生 MACE 组。比较对照组与扩心病心衰组之间的一般临床资料, 血浆 TSG-6、Collagen I、Collagen III、 $\alpha$ -SMA 蛋白水平差异, 同时分析扩心病心衰组内血浆 TSG-6 蛋白水平与患者心功能分级、心肌纤维化及预后的相关性。结果: 与对照组相比, 扩心病心衰组患者心率、TSG-6、Collagen I、Collagen III、 $\alpha$ -SMA、血红蛋白、心房脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-pro-BNP)、超敏 C 反应蛋白、谷草转氨酶、血清肌酐、乳酸脱氢酶和左心室舒张末期内径(left ventricular end diastolic diameter, LVEDD)显著升高(均  $P < 0.001$ ), 高密度脂蛋白、左心室短轴缩短率(left ventricular fractional shortening, LVFS)、左心室射血分数(left ventricular ejection fractions, LVEF)显著下降(均  $P < 0.001$ )。随着 NYHA 心功能分级的增加, 血浆 TSG-6、Collagen I、Collagen III、 $\alpha$ -SMA 的水平显著升高(均  $P < 0.001$ )。扩心病心衰患者血浆 TSG-6 水平与 NT-proBNP、Collagen I、Collagen III、 $\alpha$ -SMA、LVEDD 呈正相关(均  $P < 0.001$ ), 与 LVFS 和 LVEF 呈负相关(均  $P < 0.001$ )。血浆 NT-pro-BNP 和 TSG-6 水平升高均与心衰患者预后不佳相关(均  $P < 0.05$ )。血浆 NT-proBNP 水平对心衰预后评估的灵敏度为 76.2%, 特异度为 68.1%; 血浆 TSG-6 对心衰预后评估的灵敏度为 95.2%, 特异度为 66.7%; 血浆 TSG-6 联合 NT-proBNP 对心衰预后评估的灵敏度为 85.7%, 特异度为 81.2%。血浆 TSG-6 联合 NT-proBNP 对心力衰竭预后的特异度优于单独应用 NT-proBNP 或 TSG-6 (均  $P < 0.001$ )。结论: 扩心病心衰患者血浆 TSG-6 水平显著升高; 血浆 TSG-6 水平可作为扩心病患者心功能分级严重程度、心肌纤维化以及预后新的预测因子。

**[关键词]** 肿瘤坏死因子 $\alpha$ 刺激基因-6; 扩张型心肌病; 心力衰竭; 心功能分级; 主要不良心血管事件

## Correlation of plasma TSG-6 with cardiac function, myocardial fibrosis, and prognosis in dilated cardiomyopathy patients with heart failure

收稿日期(Date of reception): 2020-12-17

第一作者(First author): 许丽君, Email: 2812779919@qq.com, ORCID: 0000-0001-6495-9657

通信作者(Corresponding author): 马琦琳, Email: mqilin2004@163.com, ORCID: 0000-0001-8608-2219

XU Lijun, ZHANG Yizhuang, KUANG Yuanyuan, FANG Han, MA Qilin

(Department of Cardiology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

## ABSTRACT

**Objective:** Tumor necrosis factor  $\alpha$  stimulated gene 6 (TSG-6) protein is an inflammation-inducing protein. In recent years, TSG-6 protein has been found to play an anti-inflammatory and anti-fibrosis role in a variety of disease models. The level of TSG-6 protein in circulating blood is considered to be a biological indicator for the evaluation of acute coronary syndrome, severe infection, and other diseases, and it is closely related to the prognosis. The clinical correlation between TSG-6 protein and dilated cardiomyopathy (DCM) patients with heart failure has not been reported. This study aims to investigate the changes of plasma TSG-6 protein levels in cardiomyopathy patients with heart failure and its correlation with cardiac function, myocardial fibrosis, and prognosis.

**Methods:** Based on the prospective studies, a number of 90 DCM patients with heart failure were selected as a DCM heart failure group from Dec. 1, 2019 to Sept. 1, 2020. Thirty-nine healthy people were served as a control group. Plasma TSG-6, Collagen I, Collagen III, and  $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ -SMA) were measured with ELISA test. Echocardiography was used to evaluate the structure and function of the heart. DCM patients with heart failure were followed up for 3 months. The patients were assigned into 2 groups according to whether they had major adverse cardiovascular events (MACE). The general clinical data, plasma TSG-6, Collagen I, Collagen III, and  $\alpha$ -SMA protein levels were compared between the control group and the DCM heart failure group. At the same time, the correlation between plasma TSG-6 protein level and cardiac function grade, myocardial fibrosis or prognosis of patients in the DCM heart failure group was analyzed.

**Results:** Compared with the control group, the heart rate, TSG-6, Collagen I, Collagen III,  $\alpha$ -SMA, hemoglobin, atrial natriuretic peptide (NT-proBNP), hypersensitive C-reactive protein, aspartate aminotransferase, serum creatinine, lactate dehydrogenase, and left ventricular end diastolic diameter (LVEDD) increased significantly (all  $P < 0.001$ ). High-density lipoprotein, left ventricular short axis shortening rate (LVFS), and left ventricular ejection fraction (LVEF) decreased significantly in the DCM heart failure group (all  $P < 0.001$ ). Plasma levels of TSG-6 were positively correlated with NT-proBNP, Collagen I, Collagen III,  $\alpha$ -SMA, and LVEDD (all  $P < 0.001$ ), while they were negatively correlated with LVFS and LVEF (all  $P < 0.001$ ). With the increase of NYHA heart function classification, plasma levels of TSG-6, Collagen I, Collagen III, and  $\alpha$ -SMA increased significantly (all  $P < 0.001$ ). The increases in plasma levels of NT-proBNP and TSG-6 was associated with poor prognosis in DCM patients with heart failure (all  $P < 0.05$ ). The sensitivity and specificity of plasma NT-proBNP for evaluating the prognosis of DCM heart failure were 76.2% and 68.1%, respectively. The sensitivity and specificity of plasma TSG-6 for evaluating the prognosis of DCM heart failure were 95.2% and 66.7%, respectively. The sensitivity and specificity of plasma TSG-6 combined with NT-proBNP for prognostic evaluation of DCM heart failure were 85.7% and 81.2%, respectively. The specificity of plasma TSG-6 combined with NT-proBNP for the prognosis of heart failure was better than that of NT-proBNP or TSG-6 alone ( $P < 0.001$ ).

**Conclusion:** The plasma levels TSG-6 in DCM patients with heart failure increase

significantly, and the plasma levels TSG-6 could be used as a new predictor for cardiac function, myocardial fibrosis, and prognosis.

**KEY WORDS** tumor necrosis factor  $\alpha$  stimulated gene 6; dilated cardiomyopathy; heart failure; cardiac functional classification; major adverse cardiovascular events

扩张型心肌病(以下简称扩心病)是一种以左或右心室或双侧心室进行性扩大, 心室收缩功能减退为主要特征的心肌疾病, 主要表现为心力衰竭(以下简称心衰)、心律失常、栓塞等, 患者病死率高, 预后差。该病发生和发展核心的病理过程是心室重塑, 心肌纤维化是心室重塑的主要病理变化之一<sup>[1]</sup>。心肌纤维化的发病机制尚未明确, 炎症在心肌纤维化过程中发挥了重要作用。肿瘤坏死因子 $\alpha$ 刺激因子-6 (tumor necrosis factor  $\alpha$  stimulated gene-6, TSG-6)是 Lee 等<sup>[2]</sup>在筛选肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )干预的人纤维细胞 cDNA 表达文库时发现的一个新基因, 其编码的蛋白质含 277 个氨基酸, 属透明质酸结合蛋白质家族。TSG-6 基因编码的是一种 35 kD(1 D=1 u)的蛋白质, 可与透明质酸、硫酸软骨素、蛋白多糖以及蛋白聚糖的 G1 链结合参与细胞外基质的重塑<sup>[3]</sup>。TSG-6 蛋白在免疫屏障、基础代谢水平高、拥有分化潜能的组织细胞如间充质干细胞中组成型表达, 在正常组织细胞中通常不表达, 但可由炎症介质诱导表达, 发挥内源性保护性抗炎作用。TSG-6 已在皮肤创面闭合、胰腺炎、结膜炎、神经炎、肠缺血再灌注损伤、肝纤维化、急性心肌梗死等疾病中被证实有抗炎作用<sup>[4-10]</sup>。在循环血液中 TSG-6 水平目前被认可作为一个评估急性冠脉综合征、重症感染等疾病的生物学指标<sup>[11-12]</sup>。TSG-6 与扩心病心衰的相关性研究国内外鲜见报道。本研究旨在探讨扩心病心衰患者血浆 TSG-6 水平与心功能、心肌纤维化及预后的相关性, 为扩心病的防治提供理论支持。

## 1 资料与方法

### 1.1 主要试剂与仪器

TSG-6 (Bioswamp HM11387)、人 III 型胶原 (Bioswamp HM10113)、人 I 型胶原 (Bioswamp HM10125) 及人  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)(Bioswamp HM10517)ELISA 检测试剂盒为武汉贝茵莱生物科技有限公司产品; 全自动酶标读数仪为瑞士 Tecan 公司产品。

### 1.2 对象

选取 2019 年 12 月 1 日至 2020 年 9 月 1 日在中南大学湘雅医院心内科住院、诊断为扩心病心衰的住院患者 90 例, 美国心脏病协会(New York Heart Association, NYHA)心功能分级在 II~IV 级之间。患者均符合 2018 中国扩心病诊断和治疗指南标准。

1) 扩心病心衰组: ①患者入院时有心衰的临床症状、体征及相关实验室检查阳性指标, 如呼吸困难、食欲不振、颈静脉怒张、肺部啰音、下肢水肿等症状, 结合脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)、胸部 X 线、腹部彩色超声波检查、超声心动图检查等结果。②知情同意者。排除原发及继发性高血压、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、严重免疫疾病及肝肾功能不全、严重感染、恶性肿瘤等疾病患者。2) 健康对照组: 39 例为 2019 年 12 月 1 日至 2020 年 9 月 1 日在湘雅医院健康体检中心体检的人员, 对照组成员无心血管疾病史。

本研究经湘雅医院医学伦理委员会批准(批准号: 201303016)。

### 1.3 方法

扩心病心衰组所有入选患者于入院后记录其年龄、性别、有无吸烟史、心率、收缩压、舒张压、NYHA 心功能分级, 住院后 24 h 内采集空腹外周静脉血送湘雅医院检验科检测白细胞(white blood cell, WBC)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、血糖(blood sugar, BG)、超敏 C 反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、三酰甘油(triglycerides, TG)、胆固醇(cholesterol, TC)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)、血清肌酐(serum creatinine, Cr)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、磷酸肌酸激酶(phosphocreatine kinase, CK)、磷酸肌酸激酶同工酶(phosphocreatine kinase isoenzyme, CK-MB)。患者住院期间心脏的结构和功能指标包括心脏左心室舒张末期内径(left ventricular end diastolic diameter, LVEDD)、左心室短轴缩短(left ventricular

fractional shortening, LVFS)率、左心室射血分数值(left ventricular ejection fractions, LVEF)由心内科同一检查人员重复测量3次获得(使用飞利浦IE33心脏彩色超声波仪), NT-Pro- BNP值由心内科实验室检验获得。在患者入院后24 h内采集其空腹外周静脉血5 mL, 于1 h内以4 ℃ 3 000 r/min离心10 min, 提取上清液。将所得标本移入EP管中保存于-80 ℃冰箱中冷冻, 采用ELISA方法检测外周静脉血浆TSG-6、Collagen I、Collagen III、 $\alpha$ -SMA水平。对出院患者进行回访, 观察其3个月内是否发生主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)(急性心衰、恶性心律失常、心血管原因死亡、心脏移植)。

健康对照组相同检测指标在湘雅医院检验科、心内科心脏彩超室测得。于体检当天清晨单独采集其空腹外周静脉血5 mL, 于1 h内以同样的条件离心并保存标本。应用ELISA方法测外周静脉血浆TSG-6、Collagen I、Collagen III、 $\alpha$ -SMA水平。

#### 1.4 统计学处理

所有数据采用SPSS 25.0统计学软件进行统计分析。定性资料采用频数(率)进行描述, 并采用 $\chi^2$ 检验

进行比较; 正态分布的定量资料采用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )进行描述, 并采用两独立样本 $t$ 检验进行比较, 组间比较使用ANOVA分析, 两连续变量间相关性分析采用Pearson线性相关性分析。非正态分布的定量资料采用中位数(第1四分位数, 第3四分位数)[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]进行描述, 并采用两独立样本的秩和检验进行比较, 两连续变量间相关性分析采用秩相关分析。采用二分类logistic回归分析发生心衰的影响因素, 并采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析有意义的影响因素, 预测MACE发生的准确度, 采用曲线下面积(area under curve, AUC)、灵敏度、特异度和正确指数来评价预测指标的准确度。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 扩心病心衰组与健康对照组基线资料比较

与健康对照组相比, 扩心病心衰组心率、TSG-6、Collagen I、Collagen III、 $\alpha$ -SMA、HB、NT-pro-BNP、hs-CRP、AST、Cr、LDH和LVEDD明显上升, HDL、LVEF和LVFS明显下降(均 $P<0.001$ ), 其他指标差异无统计学意义(均 $P>0.05$ , 表1)。

表1 扩张型心肌病心力衰竭组与健康对照组的一般临床资料

Table 1 Comparison of general clinical data between cardiomyopathy patients with heart failure and the healthy control

| 组别     | <i>n</i>                      | 年龄/岁                               | 男/[例(%)]                           | 吸烟/[例(%)]                           | HR/min <sup>-1</sup>            | 收缩压/mmHg                |
|--------|-------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|-------------------------|
| 健康对照组  | 39                            | 52.3 $\pm$ 15.2                    | 18(46.2)                           | 28(71.8)                            | 76.8 $\pm$ 9.9                  | 115.7 $\pm$ 12.8        |
| 扩心病心衰组 | 90                            | 54.5 $\pm$ 14.1                    | 48(53.3)                           | 62(68.9)                            | 84.8 $\pm$ 16.9*                | 119.2 $\pm$ 15.8        |
| 组别     | 舒张压/mmHg                      | WBC/( $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ ) | HB/(g $\cdot L^{-1}$ )             | BG/(mmol $\cdot L^{-1}$ )           | NT-proBNP/(pg $\cdot mL^{-1}$ ) |                         |
| 健康对照组  | 73.4 $\pm$ 8.8                | 6.29 $\pm$ 1.66                    | 131.4 $\pm$ 13.3                   | 4.92 $\pm$ 0.44                     | 23(15, 32)                      |                         |
| 扩心病心衰组 | 75.0 $\pm$ 11.9               | 6.87 $\pm$ 2.06                    | 141.3 $\pm$ 17.2*                  | 4.93 $\pm$ 0.74                     | 4 117(1 700, 7 989)*            |                         |
| 组别     | hs-CRP/(mg $\cdot L^{-1}$ )   | TG/(mmol $\cdot L^{-1}$ )          | TC/(mmol $\cdot L^{-1}$ )          | HDL/(mmol $\cdot L^{-1}$ )          | LDL/(mmol $\cdot L^{-1}$ )      | AST/(U $\cdot L^{-1}$ ) |
| 健康对照组  | 0.78(0.50, 1.20)              | 1.38 $\pm$ 0.72                    | 4.33 $\pm$ 0.94                    | 1.22 $\pm$ 0.26                     | 2.59 $\pm$ 0.72                 | 18.8(15.9, 22.8)        |
| 扩心病心衰组 | 2.67(1.04, 5.97)              | 1.67 $\pm$ 1.14                    | 4.27 $\pm$ 1.09                    | 0.96 $\pm$ 0.27*                    | 2.71 $\pm$ 0.73                 | 24.3(19.6, 41.7)*       |
| 组别     | Cr/( $\mu mol \cdot L^{-1}$ ) | LDH/(U $\cdot L^{-1}$ )            | CK/(U $\cdot L^{-1}$ )             | CK-MB/(U $\cdot L^{-1}$ )           | LVEDD/mm                        | LVFS/%                  |
| 健康对照组  | 66.0(59.1, 74.7)              | 173.0(157.0, 188.3)                | 80.4(64.3, 103.4)                  | 13.6(10.1, 18.2)                    | 43(41, 46)                      | 35(34, 37)              |
| 扩心病心衰组 | 94.4(81.0, 121.4)*            | 235.5(192.8, 276.8)*               | 78.1(61.3, 130.0)                  | 15.1(11.5, 20.5)                    | 67(61, 75)                      | 14(12, 17)*             |
| 组别     | LVEF/%                        | Collagen I/(ng $\cdot mL^{-1}$ )   | Collagen III/(ng $\cdot mL^{-1}$ ) | $\alpha$ -SMA/(ng $\cdot mL^{-1}$ ) | TSG-6/(ng $\cdot mL^{-1}$ )     |                         |
| 健康对照组  | 66(63, 68)                    | 839.9 $\pm$ 193.2                  | 3.32 $\pm$ 0.90                    | 84.9 $\pm$ 16.8                     | 164.3 $\pm$ 45.1                |                         |
| 扩心病心衰组 | 29(24, 34)*                   | 1 340.5 $\pm$ 252.0*               | 5.79 $\pm$ 1.07*                   | 144.3 $\pm$ 24.6*                   | 265.1 $\pm$ 55.3*               |                         |

与健康对照组相比, \* $P<0.05$ 。



**2.2 不同 NYHA 心功能分级扩心病心衰患者血浆 TSG-6、Collagen I、Collagen III、 $\alpha$ -SMA 水平比较**

NYHA IV 级患者血浆 TSG-6、Collagen I、Collagen III、 $\alpha$ -SMA 的水平显著高于 NYHA III 级患者(均  $P < 0.001$ ), NYHA III 级患者 TSG-6、Collagen

I、Collagen III、 $\alpha$ -SMA 的水平显著高于 NYHA II 级患者(均  $P < 0.001$ ), 即血浆 TSG-6、Collagen I、Collagen III、 $\alpha$ -SMA 的水平随着 NYHA 心功能分级的增加而显著升高(均  $P < 0.001$ , 表 2)。

**表 2 不同心功能分级患者血浆 TSG-6、Collagen I、Collagen III、 $\alpha$ -SMA 水平比较**

**Table 2 Comparison of plasma TSG-6, Collagen I, Collagen III,  $\alpha$ -SMA level and NYHA cardiac function classification**

| NYHA  | <i>n</i> | Collagen I/(pg·mL <sup>-1</sup> ) | Collagen III/(ng·mL <sup>-1</sup> ) | $\alpha$ -SMA/(ng·mL <sup>-1</sup> ) | TSG-6/(pg·mL <sup>-1</sup> ) |
|-------|----------|-----------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------|
| II 级  | 28       | 1 178.7±168.6                     | 5.14±0.77                           | 129.8±16.8                           | 219.7±34.8                   |
| III 级 | 29       | 1 345.5±257.1***                  | 5.82±0.93***                        | 144.9±22.8***                        | 265.9±42.3***                |
| IV 级  | 33       | 1 473.3±231.6***†††               | 6.31±1.13***†††                     | 156.1±25.7***†††                     | 302.9±51.3***†††             |

与 II 级比较, \*\*\* $P < 0.001$ ; 与 III 级比较, ††† $P < 0.001$ 。

**2.3 影响扩心病心衰预后的指标与血浆 TSG-6 水平的相关性分析**

扩心病心衰组中 TSG-6 与 NT-proBNP、Collagen I、Collagen III、 $\alpha$ -SMA、Cr、LVEDD 呈正相关, 与 LVFS 和 LVEF 呈负相关(均  $P < 0.001$ , 表 3)。

**表 3 扩心病心衰预后指标与血浆 TSG-6 水平的相关性分析**

**Table 3 Correlation analysis of plasma TSG-6 and prognosis of cardiomyopathy patients with heart failure**

| 指标            | <i>r</i> | <i>P</i> |
|---------------|----------|----------|
| NT-proBNP     | 0.473*   | <0.001   |
| hs-CRP        | <0.001*  | 0.997    |
| Collagen I    | 0.779    | <0.001   |
| Collagen III  | 0.756    | <0.001   |
| $\alpha$ -SMA | 0.771    | <0.001   |
| LVEDD         | 0.789*   | <0.001   |
| LVFS          | -0.416*  | <0.001   |
| LVEF          | -0.428*  | <0.001   |
| 年龄            | 0.007    | 0.947    |
| 心率            | 0.120    | 0.258    |
| HB            | 0.130    | 0.220    |
| HDL           | -0.121   | 0.255    |
| AST           | -0.016*  | 0.879    |
| Cr            | 0.226*   | 0.032    |
| LDH           | 0.060*   | 0.576    |

NT-proBNP: 脑钠肽前体; hs-CBP: 超敏 C 反应蛋白;  $\alpha$ -SMA:  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白; LVEDD: 左心室舒张末期内径; LVFS: 左心室短轴缩短率; LVEF: 左心室射血分数; HB: 血红蛋白; HDL: 高密度脂蛋白; AST: 谷草转氨酶; Cr: 血清肌酐; LDH: 乳酸脱氢酶。\*表示秩相关分析得到的秩相关系数。

**2.4 发生 MACE 及未发生 MACE 组血浆 TSG-6、Collagen I、Collagen III 及  $\alpha$ -SMA 水平的比较**

患者出院后 3 个月内 21 人(23.3%)出现 MACE, 发生 MACE 组患者血浆 TSG-6、Collagen I、Collagen III、 $\alpha$ -SMA 水平显著高于未发生 MACE 组患者(均  $P < 0.001$ , 表 4)。

**2.5 多因素 logistic 回归分析扩心病心衰预后的影响因素**

将上述分析中影响扩心病心衰预后的因素纳入多因素 logistic 回归分析, 结果显示: TSG-6(OR=1.040, 95% CI: 1.016~1.064,  $P < 0.05$ )与 NT-proBNP(OR=1.044, 95% CI: 1.011~1.079;  $P < 0.05$ )均为预测心衰预后的独立因子(表 5)。

**表 4 MACE 及未发生 MACE 组血浆 TSG-6、Collagen I、Collagen III 及  $\alpha$ -SMA 水平比较**

**Table 4 Comparison of plasma TSG-6, Collagen I, Collagen III, and  $\alpha$ -SMA levels between the MACE and non-MACE groups**

| 组别         | <i>n</i> | TSG-6/(ng·mL <sup>-1</sup> ) | Collagen I/(ng·mL <sup>-1</sup> ) | Collagen III/(ng·mL <sup>-1</sup> ) | $\alpha$ -SMA/(ng·mL <sup>-1</sup> ) |
|------------|----------|------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| 未发生 MACE 组 | 69       | 250.1±50.9                   | 1293.2±247.7                      | 5.60±1.07                           | 140.4±23.8                           |
| 发生 MACE 组  | 21       | 314.6±37.9                   | 1495.8±202.1                      | 6.40±0.82                           | 157.1±23.2                           |
| <i>P</i>   |          | <0.001                       | <0.001                            | 0.002                               | 0.006                                |

## 2.6 血浆NT-proBNP和血浆TSG-6预测心衰患者预后灵敏度和特异度的比较

采用ROC曲线分析NT-proBNP水平对MACE发生的预测作用, AUC为0.781( $SE=0.058$ ,  $P<0.001$ , 95%置信区间为0.668~0.895;图1)。血浆TSG-6水平对MACE发生的AUC为0.846( $SE=0.044$ ,  $P<0.001$ , 95%置信区间0.759~0.933;图1)。NT-proBNP对心衰预后评估的灵敏度为76.2%, 特异度

为68.1%, 正确指数为0.443; 血浆TSG-6对心衰预后评估的灵敏度为95.2%, 特异度为66.7%。经ROC曲线分析血浆TSG-6联合NT-proBNP值对MACE发生的预测作用, AUC为0.877( $SE=0.044$ ,  $P<0.001$ , 95%置信区间0.790~0.964;图1), 灵敏度为5.7%, 特异度为81.2%, 正确指数为0.669。血浆TSG-6结合NT-pro-BNP判断心衰患者预后情况较单独使用NT-proBNP或TSG-6的特异度更高(图1)。

表5 扩张型心肌病心力衰竭预后影响因素logistic回归分析

Table 5 Logistic regression analysis for prognostic factors in dilated cardiomyopathy patients with heart failure

| 变量            | <i>b</i> | <i>SE</i> | Wald $\chi^2$ | <i>P</i> | OR(95% CI)          |
|---------------|----------|-----------|---------------|----------|---------------------|
| NT-proBNP     | 0.043    | 0.017     | 6.864         | 0.009    | 1.044(1.011~1.079)  |
| 心率            | 0.024    | 0.034     | 0.486         | 0.486    | 1.024(0.958~1.096)  |
| HB            | 0.008    | 0.029     | 0.076         | 0.782    | 1.008(0.952~1.067)  |
| hs-CRP        | 0.809    | 0.457     | 3.135         | 0.077    | 2.247(0.917~5.504)  |
| HDL           | -3.025   | 1.910     | 2.507         | 0.113    | 0.049(0.001~2.052)  |
| AST           | 0.059    | 0.055     | 1.147         | 0.284    | 1.061(0.952~1.181)  |
| Cr            | 0.012    | 0.007     | 2.810         | 0.094    | 1.012(0.998~1.026)  |
| LDH           | 0.003    | 0.008     | 0.183         | 0.669    | 1.003(0.989~1.018)  |
| Collagen I    | 0.002    | 0.003     | 0.353         | 0.552    | 1.002(0.995~1.009)  |
| Collagen III  | 1.339    | 0.794     | 2.844         | 0.092    | 3.815(0.805~18.080) |
| $\alpha$ -SMA | 0.050    | 0.027     | 3.493         | 0.062    | 1.052(0.998~1.109)  |
| LVEDD         | 0.855    | 0.524     | 2.660         | 0.103    | 2.350(0.842~6.564)  |
| TSG-6         | 0.039    | 0.012     | 10.890        | 0.001    | 1.040(1.016~1.064)  |

NT-proBNP: 脑钠肽前体; HB: 血红蛋白; hs-CBP: 超敏C反应蛋白; HDL: 高密度脂蛋白; AST: 谷草转氨酶; Cr: 血清肌酐; LDH: 乳酸脱氢酶;  $\alpha$ -SMA:  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白; LVEDD: 左心室舒张末期径; TSG-6: 肿瘤坏死因子 $\alpha$ 刺激基因-6。

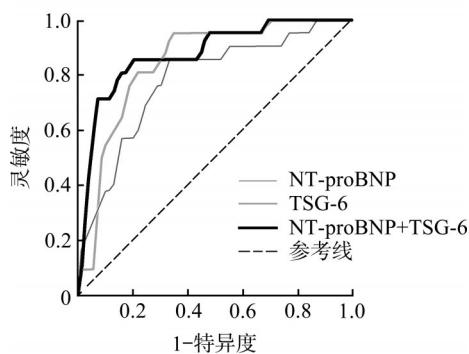


图1 NT-proBNP与血浆TSG-6对心衰预后的预测作用

Figure 1 Predictive effect of NT-proBNP and plasma TSG-6 on the prognosis of heart failure

## 3 讨论

TSG-6蛋白是一种新型抗炎蛋白质, 其表达由TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 等炎性细胞因子诱导。TSG-6蛋白可调节基质分子与细胞表面受体和细胞外信号分子结合, 其与透明质酸结合可引起其构象改变, 增强与细胞CD44结合的能力, 促进中性粒细胞与内皮细胞的黏附, 抑制炎症细胞向炎症部位迁移, 并能抑制TLR2/NF- $\kappa$ B信号通路, 减少TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 等促炎因子的分泌, 进一步抑制炎症反应<sup>[13]</sup>。目前扩心病患者心室异常重构的发病机制尚未阐明, 可能是感染、家族遗传、自身免疫等多种因素影响所致。将分离扩心病患者外周血淋巴细胞回输至重度联合免疫缺陷(severe combined immunodeficiency, SCID)小鼠可诱导与扩心病类似的严重心脏病理改变, 说明免疫系统介导的炎症反应是扩心病发生的

重要机制<sup>[2]</sup>。炎症反应在心衰发展过程中发挥重要作用。在慢性心衰进展过程中 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  等炎症细胞因子被激活<sup>[14]</sup>，这些炎症因子介导的炎症反应可导致组织纤维化和重构<sup>[15]</sup>。心肌纤维化的过程就是心肌成纤维细胞增殖并且向肌成纤维细胞表型转化的过程，其中包含胶原合成及降解失调， $\alpha$ -SMA、Collagen I、Collagen III 表达增加。

本研究结果显示：与健康对照组相比，扩心病心衰组患者心率、HB、NT-proBNP、hs-CRP、AST、Cr、LDH 和 LVEDD 显著升高，HDL、LVFS、LVEF 显著下降。扩心病心衰组 TSG-6、Collagen I、Collagen III、 $\alpha$ -SMA 水平与健康对照组相比显著升高。通过比较不同心功能分级患者中血浆 TSG-6、Collagen I、Collagen III、 $\alpha$ -SMA 的浓度，发现 NYHA IV 级的心衰患者血浆 TSG-6、Collagen I、Collagen III、 $\alpha$ -SMA 的水平显著高于 NYHA III 级，NYHA III 级的心衰患者 TSG-6、Collagen I、Collagen III、 $\alpha$ -SMA 的水平显著高于 NYHA II 级，即血浆 TSG-6、Collagen I、Collagen III、 $\alpha$ -SMA 的水平随着 NYHA 心功能分级的增加而显著升高，提示 TSG-6、Collagen I、Collagen III、 $\alpha$ -SMA 可作为评价扩心病心衰严重程度的指标。将影响心衰预后的因素及 Collagen I、Collagen III、 $\alpha$ -SMA 与 TSG-6 水平进行相关性分析，结果显示血浆 TSG-6 水平与 NT-proBNP、Collagen I、Collagen III、 $\alpha$ -SMA、LVEDD 呈正相关，与 LVFS 和 LVEF 呈负相关。Collagen I、Collagen III、 $\alpha$ -SMA 是组织纤维化指标，与纤维组织形成关系密切。当扩心病患者心室异常重构，心肌组织发生纤维化时，血浆纤维化指标浓度会显著增高，能反映纤维化程度。TSG-6 与 Collagen I、Collagen III、 $\alpha$ -SMA、LVEDD 等纤维化指标呈显著正相关，与 LVEF、LVFS 呈显著负相关，推测扩心病心衰患者随着炎症反应的加重，心肌纤维化程度加重，加速心室重构，促进抗炎因子 TSG-6 蛋白的表达，从而发挥内源性抗炎抗纤维化作用。本研究对出院患者随访 3 个月，扩心病心衰患者 MACE 发生人数为 21 人 (23.3%)。MACE 发生组血浆 TSG-6、Collagen I、Collagen III、 $\alpha$ -SMA 蛋白水平较未发生 MACE 组显著升高。同时，我们将基线资料中扩心病心衰组和健康对照组与 TSG-6 相关且对心力衰竭预后有影响的因素进行二元 logistic 回归分析，结果显示 NT-proBNP、TSG-6 水平与心衰预后具有统计学意义，提示 TSG-6 可与 NT-proBNP 一样，作为预测心衰预后的独立影响因子。进一步进行 ROC 曲线分析，AUC 显示 NT-proBNP、TSG-6 单独及联合检测都可以预测 MACE 的发生，TSG-6、NT-proBNP 二者联合

检测预测 MACE 的特异度要高于 NT-proBNP、TSG-6 单独预测。

本研究属于单中心研究，样本量偏少，结论须在后续研究中扩大样本量并进行基础研究加以证实。

**利益冲突声明：**作者声称无任何利益冲突。

## 参考文献

- [1] Rubiś P, Totoń - Żurańska J, Wiśniowska-Śmiałek S, et al. Relations between circulating microRNAs (miR-21, miR-26, miR-29, miR-30 and miR-133a), extracellular matrix fibrosis and serum markers of fibrosis in dilated cardiomyopathy[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 231: 201-206.
- [2] Lee TH, Lee GW, Ziff EB, et al. Isolation and characterization of eight tumor necrosis factor-induced gene sequences from human fibroblasts[J]. *Mol Cell Biol*, 1990, 10(5): 1982-1988.
- [3] Day AJ, Milner CM. TSG-6: a multifunctional protein with anti-inflammatory and tissue-protective properties[J]. *Matrix Biol*, 2019, 78/79: 60-83.
- [4] Shakya S, Mack Judith A, Minou A, et al. Cutaneous wounds in mice lacking TSG-6 exhibit delayed closure and an abnormal inflammatory response[J]. *J Invest Dermatol*, 2020, 140: 2505-2514.
- [5] Li Q, Song WJ, Ryu MO, et al. TSG-6 secreted by human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells ameliorates severe acute pancreatitis via ER stress downregulation in mice [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9: 255.
- [6] Zhang N, Luo XH, Zhang SY, et al. Subconjunctival injection of tumor necrosis factor- $\alpha$  pre-stimulated bone marrow-derived mesenchymal stem cells enhances anti-inflammation and anti-fibrosis in ocular alkali burns[J]. *Albrecht Von Graefes Arch Fur Klinische Und Exp Ophthalmol*, 2021, 259(4): 929-940.
- [7] Yang H, Wu LM, Deng HM, et al. Anti-inflammatory protein TSG-6 secreted by bone marrow mesenchymal stem cells attenuates neuropathic pain by inhibiting the TLR2/MyD88/NF- $\kappa$ B signaling pathway in spinal microglia[J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 154.
- [8] Koike Y, Li B, Lee C, et al. The intestinal injury caused by ischemia-reperfusion is attenuated by amniotic fluid stem cells via the release of tumor necrosis factor-stimulated gene 6 protein[J]. *FASEB J*, 2020, 34(5): 6824-6836.
- [9] Wang M, Zhang M, Fu LH, et al. Liver-targeted delivery of TSG-6 by calcium phosphate nanoparticles for the management of liver fibrosis[J]. *Theranostics*, 2020, 10(1): 36-49.
- [10] Lee RH, Pulin AA, Seo MJ, et al. Intravenous hMSCs improve myocardial infarction in mice because cells embolized in lung are activated to secrete the anti-inflammatory protein TSG-6[J]. *Cell Stem Cell*, 2009, 5(1): 54-63.
- [11] Watanabe R, Sato Y, Ozawa N, et al. Emerging roles of tumor necrosis factor-stimulated gene-6 in the pathophysiology and

- treatment of atherosclerosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(2): 465.
- [12] Ni K, Gill A, Cao DT, et al. Intravascular heavy chain-modification of hyaluronan during endotoxic shock[J]. *Biochem Biophys Rep*, 2019, 17: 114-121.
- [13] Coulson-Thomas VJ, Lauer ME, Soleman S, et al. Tumor necrosis factor-stimulated gene-6 (TSG-6) is constitutively expressed in adult central nervous system (CNS) and associated with astrocyte-mediated glial scar formation following spinal cord injury[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(38): 19939-19952.
- [14] Peri G, Inrona M, Corradi D, et al. PTX3, A prototypic long pentraxin, is an early indicator of acute myocardial in humans [J]. *Circulation*, 2000, 102(6): 636-641.
- [15] Bassi N, Zampieri S, Ghirardello A, et al. Pentraxins, anti-pentraxin antibodies, and atherosclerosis[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2009, 37(1): 36-43.

(本文编辑 陈丽文)

本文引用: 许丽君, 张银妆, 匡圆圆, 方晗, 马琦琳. 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. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2021.200982

*Cite this article as:* XU Lijun, ZHANG Yizhuang, KUANG Yuanyuan, FANG Han, MA Qilin. Correlation of plasma TSG-6 with cardiac function, myocardial fibrosis, and prognosis in dilated cardiomyopathy patients with heart failure[J]. *Journal of Central South University. Medical Science*, 2021, 46(7): 689-696. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2021.200982