

# 亚临床型糖尿病心肌病患者血清 GSN 水平 检测及临床诊断价值研究

谢 瑞<sup>a</sup>, 薛开成<sup>a</sup>, 赵志先<sup>b</sup>, 汤万春<sup>a</sup>

(内蒙古科技大学包头医学院第二附属医院 a. 心血管内科; b. 超声科, 内蒙古包头 014030)

**摘要:** **目的** 研究血清凝溶胶蛋白前体 (gelsolin, GSN) 对亚临床型糖尿病心肌病 (diabetic cardiomyopathy, DCM) 的诊断价值。**方法** 选取 2019 年 1 月 ~ 2021 年 1 月期间内蒙古科技大学包头医学院第二附属医院诊治的 102 例无心血管症状的 2 型糖尿病患者为研究对象, 根据是否存在 DCM 分为亚临床型 DCM 组 ( $n=48$ ) 和无心功能不全的对照组 ( $n=54$ ), 收集所有研究对象一般临床资料及超声心动检查结果。应用酶联免疫吸附实验检测所有研究对象血清 GSN 水平。多因素 Logistic 回归分析影响亚临床型 DCM 的因素。受试者工作特征曲线分析糖尿病病程、HbA1c, 血清 GSN 及联合检测对亚临床型 DCM 的诊断价值。**结果** 亚临床型 DCM 组血清 GSN 水平 ( $133.43 \pm 10.27\text{mg/L}$  vs  $63.43 \pm 5.25\text{mg/L}$ )、年龄、糖尿病病程、总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白-胆固醇、糖化血红蛋白、E 值、A 值和左心房容积指数高于对照组 ( $t/\chi^2=2.022 \sim 44.047$ , 均  $P<0.05$ ), 而二尖瓣环 e' 波速度、室间隔 e' 波速度和 E/A 比值低于对照组 ( $t=3.617 \sim 6.675$ , 均  $P<0.05$ ), 差异具有统计学意义。血清 GSN 水平与亚临床型 DCM 患者室间隔 e' 波速度、二尖瓣环 e' 波速度和 E/A 比值呈显著负相关 ( $r=-0.795 \sim -0.650$ , 均  $P<0.05$ ), 与 A 值、左心房容积指数呈显著正相关 ( $r=0.713, 0.740$ , 均  $P<0.05$ )。血清 GSN (OR=1.415, 95%CI: 1.116~1.793), 糖尿病病程 (OR=1.513, 95%CI: 1.25~2.034) 和 HbA1c (OR=1.294, 95%CI: 1.087~1.541) 是影响亚临床型 DCM 发生的独立因素 (均  $P<0.05$ )。糖尿病病程、HbA1c, 血清 GSN 三者联合检测对亚临床型 DCM 诊断的曲线下面积 (95%CI) 为 0.911 (0.869 ~ 0.941), 显著优于单一指标检测 0.872 (0.805 ~ 0.916), 0.793 (0.727 ~ 0.843) 和 0.847 (0.805 ~ 0.921) ( $Z=3.786, 4.769, 4.027, P=0.012, 0.000, 0.002$ )。**结论** 亚临床型 DCM 患者血清 GSN 水平升高, 是新的亚临床型 DCM 的生物标志物, 糖尿病病程、HbA1c 与血清 GSN 联合对亚临床型 DCM 具有较高的诊断价值。

**关键词:** 亚临床型; 糖尿病心肌病; 凝溶胶蛋白前体

**中图分类号:** R587.2; R446.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2023) 04-083-06

**doi:** 10.3969/j.issn.1671-7414.2023.04.015

## Study on the Detection of Serum GSN Level and Its Clinical Diagnostic Value in Subclinical Diabetes Cardiomyopathy

XIE Rui<sup>a</sup>, XUE Kaicheng<sup>a</sup>, ZHAO Zhixian<sup>b</sup>, TANG Wanchun<sup>a</sup>

(a. Department of Cardiovascular Medicine; b. Department of Ultrasound, the Second Affiliated Hospital of Baotou Medical College of Inner Mongolia University of Science and Technology, Inner Mongolia Baotou 014030, China)

**Abstract: Objective** To study the diagnostic value of serum gelsolin (GSN) in subclinical diabetic cardiomyopathy (DCM). **Methods** 102 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) without cardiovascular symptoms diagnosed and treated in the Second Affiliated Hospital of Baotou Medical College of Inner Mongolia University of Science and Technology from January 2019 to January 2021 were selected as the study objects. They were divided into subclinical DCM group ( $n=48$ ) and control group ( $n=54$ ) without cardiac insufficiency according to whether there was DCM. The general clinical data and echocardiography results of all subjects were collected. The serum GSN levels of all subjects were detected by ELISA. Multivariate logistic regression analysis was used to analyze the factors influencing subclinical DCM. The diagnostic value of the course of diabetes, HbA1c, serum GSN and their combined detection in subclinical DCM was analyzed by ROC curve. **Results** The serum GSN level ( $133.43 \pm 10.27\text{mg/L}$  vs  $63.43 \pm 5.25\text{mg/L}$ ), age, duration of diabetes, total cholesterol, triglycerides, low-density lipoprotein cholesterol, glycosylated hemoglobin, E value, A value, and left atrial volume index in the subclinical DCM group were higher than those in the control group ( $t/\chi^2=2.022 \sim 44.047$ , all  $P<0.05$ ), while the mitral annulus e' wave velocity, interventricular septum e' wave velocity, and E/A ratio were lower than those in the control group ( $t=3.617 \sim 6.675$ , all  $P<0.05$ ).

**基金项目:** 内蒙古自治区自然科学基金项目 (2018MS08140); 细胞凋亡信号通路参与调控糖尿病心肌病的病理机制。

**作者简介:** 谢瑞 (1981-), 男, 硕士, 副主任医师, 主要从事心血管病治疗及研究, E-mail: xieruif030@163.com。

**通讯作者:** 汤万春 (1981-), 男, 硕士, 副主任医师, 主要从事心血管病治疗及研究, E-mail: 1057779631@qq.com。

with statistically significant differences. Serum GSN level was negatively correlated with ventricular septal e' wave velocity, mitral annular e' wave velocity and E/A ratio ( $r=-0.795 \sim -0.650$ , all  $P<0.05$ ), and positively correlated with A value and left atrial volume index ( $r=0.713, 0.740$ ,  $P<0.05$ ) in patients with subclinical DCM. Serum GSN (OR=1.415, 95%CI: 1.116~1.793), course of diabetes (OR=1.513, 95%CI: 1.125~2.034) and HbA1c (OR=1.294, 95%CI: 1.087~1.541) were independent factors influencing subclinical DCM(all  $P<0.05$ ). The area under the curve (95% CI) of the combined detection of diabetes duration, HbA1c, and serum GSN for the diagnosis of subclinical DCM was 0.911 (0.869 ~ 0.941), which was significantly higher than the single indicator detection of 0.872 (0.805 ~ 0.916), 0.793 (0.727 ~ 0.843) and 0.847 (0.805 ~ 0.921) ( $Z=3.786, 4.769, 4.027$ ,  $P=0.012, 0.000, 0.002$ ). **Conclusion** The level of serum GSN in patients with subclinical DCM was increased, which is a new biomarker of subclinical DCM. The combination of diabetes duration, HbA1c and serum GSN has high diagnostic value for subclinical DCM.

**Keywords:** subclinical type; diabetes cardiomyopathy; gelsolin

糖尿病心肌病 (diabetic cardiomyopathy, DCM) 是以代谢障碍和心功能障碍为特征的糖尿病心血管并发症<sup>[1]</sup>。DCM 早期无心血管症状, 表现为左心室顺应性降低, 舒张功能障碍, 可伴有心脏肥大, 纤维化及细胞凋亡等, 称为亚临床型 DCM<sup>[2]</sup>。目前亚临床型 DCM 的临床诊断主要依赖超声心动图, 缺乏有效的血清标志物。寻找早期诊断亚临床型 DCM 的血清标志物并予以积极干预治疗, 对改善患者临床预后具有重要意义<sup>[3]</sup>。凝溶胶蛋白前体 (gelsolin, GSN) 是参与肌动蛋白细胞骨架重塑、细胞运动和凋亡调控的蛋白分子<sup>[4-5]</sup>。近年来发现, 在急性心肌梗死、扩张型或缺血性心肌病以及终末期心力衰竭等疾病中均存在血清 GSN 水平升高的现象, 其作为一种新的心肌损伤标志物, 有助于心肌疾病的早期诊断及预后评估<sup>[6-7]</sup>。目前 GSN 在亚临床型 DCM 中的表达及作用机制尚不明确。本研究通过检测亚临床型 DCM 血清 GSN 水平, 探讨其对亚临床型 DCM 的诊断价值。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2019 年 1 月 ~ 2021 年 1 月期间内蒙古科技大学包头医学院第二附属医院诊治的 102 例无心血管症状的 2 型糖尿病患者为研究对象, 根据是否存在 DCM 分为亚临床型 DCM 组 ( $n=48$ ) 和无心功能不全的对照组 ( $n=54$ )。纳入标准: ① 2 型糖尿病诊断符合中华医学会 2017 年制定的《中国 2 型糖尿病防治指南》<sup>[8]</sup>; ② 亚临床型 DCM 诊断<sup>[9]</sup>: 临床无心脏病和高血压临床表现, 心电图检查正常, 超声心动图检查提示左心室舒张功能减退, 顺应性差等异常表现, 心肌灌注显像排除心肌缺血; ③ 患者及家属对本研究知情同意并签字。排除标准: ① 并发冠心病、高血压等心血管疾病; ② 并发其他器质性心肌病; ③ 近一月有心肌梗死、糖尿病急性并发症等疾病; ④ 妊娠哺乳期女性。本研究经本院伦理委员会批准通过。

1.2 仪器与试剂 血清 GSN ELISA 试剂盒 (上海心语生物科技有限公司, 货号 XY4518), 全波长酶标

仪 ReadMax1200 (上海闪普生物科技公司), 临床生化指标检测统一采用 Roche HITACI cobas8000 全自动生化分析仪及配套试剂 (瑞士罗氏公司)。

## 1.3 方法

1.3.1 血清 GSN 水平检测: 留取所有研究对象入院后次日清晨, 采集空腹静脉血标本, 2 500r/min 离心 10 min, 收集上层血清。通过酶联免疫吸附实验检测血清 GSN 水平, 实验步骤按照试剂盒说明书进行, 应用酶标仪检测各孔 450nm 处吸光度值, 计算各样本的浓度值。

1.3.2 观察指标: 收集所有研究对象一般临床资料, 包括性别、年龄及糖尿病病程。收集入院后次日的常规实验室检查结果, 包括血清肌钙蛋白 I (cardiac troponin I, cTnI)、肌酸激酶 (creatinine kinase, CK)、肌酸激酶同工酶 (creatinine kinase isoenzyme, CK-MB)、肌红蛋白 (myoglobin, Mb)、空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG)、糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin, HbA1c)、丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)、血清尿素氮 (serum urea nitrogen, BUN)、血清肌酐 (serum creatinine, Cr)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、三酰甘油 (triglyceride, TG)、高密度脂蛋白-胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 和低密度脂蛋白-胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)。所有研究对象入院后第 2 天均行超声心动图检查, 记录指标包括主动脉根部内径 (aortic root dimension, ARD)、左心房内径 (left atrial diameter, LAD)、左心室舒张末期内径 (left ventricular end diastolic diameter, LVEDD)、左心室收缩末期内径 (left ventricular end systolic diameter, LVESD)、左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)、室间隔 e' 波速度、二尖瓣环 e' 波速度、左心室舒张早期二尖瓣血流速度峰值 (E)、二尖瓣心房收缩期血流速度峰值 (A)、左心房容积和三尖瓣峰值流速, 根据 E 值和 A 值计算 E/A 比值。

1.4 统计学分析 采用 SPSS22.0 统计软件进行分析。经 K-S 正态性检验符合正态分布的计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较采用两独立样本  $t$  检验, 非正态分布的计量资料以中位数 (四分位间距) [M (IQR)] 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验。计数资料以率表示, 组间比较采用卡方检验。相关性分析采用 Pearson 相关分析。多因素 Logistic 回归分析影响亚临床型 DCM 的因素。受试者工作特征 (receiver operating curve, ROC) 曲线分析各指标对亚临床型 DCM 的诊断价值。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 GSN, 实验室指标比较 见表 1。亚临床型 DCM 组年龄、糖尿病病程, HbA1c, TC, TG, LDL-C 及血清 GSN 水平高于对照组, 差异具有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。

表 1 两组血清 GSN, 实验室指标比较 [ $\bar{x} \pm s$ , M(IQR)]

项目	对照组 ( $n=54$ )	亚临床型 DCM 组 ( $n=48$ )	$\chi^2/t$	$P$
年龄 (岁)	54.43 $\pm$ 7.25	57.35 $\pm$ 7.31	2.022	0.046
性别 (男/女)	35/19	24/24	2.287	0.130
糖尿病病程 (年)	6.0 (1.0,8.0)	11 (3.0,13.0)	3.147	0.002
cTnI (ng/L)	1.82 $\pm$ 0.27	1.92 $\pm$ 0.28	1.835	0.070
肌酸激酶 (U/L)	55.65 $\pm$ 6.36	58.04 $\pm$ 7.43	1.750	0.083
肌酸激酶同工酶 (U/L)	1.16 $\pm$ 0.33	1.25 $\pm$ 0.43	1.193	0.236
肌红蛋白 ( $\mu$ g/L)	14.25 $\pm$ 2.36	13.64 $\pm$ 2.43	1.285	0.202
空腹血糖 (mmol/L)	9.62 $\pm$ 2.47	10.31 $\pm$ 2.62	1.369	0.174
HbA1c (%)	9.63 $\pm$ 2.60	11.38 $\pm$ 2.35	3.549	0.001
TC (mmol/L)	1.66 $\pm$ 0.27	2.37 $\pm$ 0.33	11.942	0.000
TG (mmol/L)	4.76 $\pm$ 0.58	5.18 $\pm$ 0.62	3.534	0.001
LDL-C (mmol/L)	2.55 $\pm$ 0.70	2.92 $\pm$ 0.76	2.559	0.012
HDL-C (mmol/L)	0.98 $\pm$ 0.22	0.97 $\pm$ 0.21	0.234	0.815
ALT (U/L)	21.14 $\pm$ 4.39	19.78 $\pm$ 3.80	1.663	0.100
AST (U/L)	20.25 $\pm$ 3.45	19.84 $\pm$ 4.16	0.544	0.588
BUN (mmol/L)	5.57 $\pm$ 1.61	6.16 $\pm$ 2.31	1.510	0.134
Cr (mmol/L)	65.84 $\pm$ 11.78	61.65 $\pm$ 13.84	1.651	0.102
GSN (mg/L)	63.43 $\pm$ 5.25	133.43 $\pm$ 10.27	44.047	0.000

2.2 两组超声心动参数比较 见表 2。亚临床型 DCM 组患者室间隔 e' 波速度、E 值、A 值及左心房容积指数高于对照组, 而二尖瓣环 e' 波速度和 E/A 比值低于对照组, 差异具有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。

2.3 亚临床型 DCM 患者血清 GSN 与超声心动

参数的相关性 见表 3。亚临床型 DCM 患者血清 GSN 水平与室间隔 e' 波速度、二尖瓣环 e' 波速度和 E/A 比值呈显著负相关, 与 A 值、左心房容积指数呈显著正相关 (均  $P < 0.05$ )。

表 2 两组超声心动参数比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	对照组 ( $n=54$ )	亚临床型 DCM 组 ( $n=48$ )	$\chi^2/t$	$P$
ARD (mm)	30.18 $\pm$ 3.68	30.37 $\pm$ 4.15	0.245	0.807
LAD (mm)	35.43 $\pm$ 4.19	34.46 $\pm$ 4.31	1.151	0.252
LVEDD (mm)	47.30 $\pm$ 3.56	46.63 $\pm$ 3.53	0.952	0.343
LVEDS (mm)	30.64 $\pm$ 4.65	30.90 $\pm$ 4.28	0.293	0.770
LVEF (%)	65.08 $\pm$ 2.54	64.11 $\pm$ 2.44	1.961	0.053
三尖瓣峰值流速 (cm/s)	217.26 $\pm$ 10.78	220.95 $\pm$ 20.40	1.160	0.249
室间隔 e' 波速度 (cm/s)	7.54 $\pm$ 1.62	6.34 $\pm$ 1.73	3.617	0.000
二尖瓣环 e' 波速度 (cm/s)	10.12 $\pm$ 1.80	7.81 $\pm$ 1.68	6.675	0.000
E 值 (cm/s)	71.23 $\pm$ 11.15	78.38 $\pm$ 12.35	3.073	0.000
A 值 (cm/s)	70.66 $\pm$ 13.27	92.37 $\pm$ 15.33	7.666	0.000
E/A 比值	0.96 $\pm$ 0.18	0.83 $\pm$ 0.17	3.737	0.000
左心房容积指数 (ml/m <sup>2</sup> )	22.73 $\pm$ 3.84	31.73 $\pm$ 5.65	9.498	0.000

表 3 亚临床型 DCM 患者血清 GSN 与超声心动参数的相关性

类别	GSN	
	$r$	$P$
ARD	0.166	0.451
LAD	0.258	0.276
LVEDD	0.203	0.314
LVEDS	0.278	0.250
LVEF	-0.354	0.140
三尖瓣峰值流速	0.301	0.097
室间隔 e' 波速度	-0.650	0.000
二尖瓣环 e' 波速度	-0.703	0.006
E 值	0.256	0.187
A 值	0.713	0.000
E/A 比值	-0.795	0.000
左心房容积指数	0.740	0.000

2.4 多因素 Logistic 回归分析影响亚临床型 DCM 发生的因素 见表 4。多因素 Logistic 回归分析结果, 糖尿病病程、血清 GSN 和 HbA1c 是影响亚临床型 DCM 发生的独立影响因素。

2.5 ROC 曲线分析 GSN 对亚临床型 DCM 的诊断价值 见表 5, 图 1。糖尿病病程、HbA1c, 血清 GSN 三者联合检测对亚临床型 DCM 的诊断效



能显著优于单一指标检测,差异具有统计学意义( $Z=3.786, 4.769, 4.027, P=0.012, 0.000, 0.002$ )。

### 3 讨论

亚临床型 DCM 患者无任何临床症状,仅表现为左心室顺应性降低,左心室舒张功能不全,损伤的心肌尚可部分或完全可逆。超声心动图是评估亚临床型 DCM 形态和功能学改变的重要手段,但诊断特异度不高,并且操作受到人为因素的影响<sup>[10]</sup>。

表 4 多因素 Logistic 回归分析影响亚临床型 DCM 发生的因素

类别	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	OR	95%CI
年龄	0.142	0.132	1.157	0.540	1.153	0.890 ~ 1.493
糖尿病病程	0.414	0.151	7.517	0.000	1.513	1.125 ~ 2.034
TC	0.158	0.103	2.353	0.327	1.171	0.957 ~ 1.433
TG	0.220	0.130	2.864	0.281	1.246	0.966 ~ 1.608
LDL-C	0.285	0.194	2.158	0.387	1.330	0.909 ~ 1.945
HbA1c	0.258	0.089	8.403	0.000	1.294	1.087 ~ 1.541
GSN	0.347	0.121	8.224	0.000	1.415	1.116 ~ 1.793

表 5 ROC 曲线分析 GSN 对亚临床型 DCM 的诊断价值

类别	AUC (95%CI)	约登指数	截断值	敏感度	特异度
糖尿病病程	0.872(0.805 ~ 0.916)	0.527	8.0 年	0.801	0.726
HbA1c	0.793(0.727 ~ 0.843)	0.501	10.74%	0.787	0.714
GSN	0.847(0.805 ~ 0.921)	0.537	129.67 mg/L	0.825	0.712
联合检测	0.911(0.869 ~ 0.941)	0.656	-	0.761	0.895

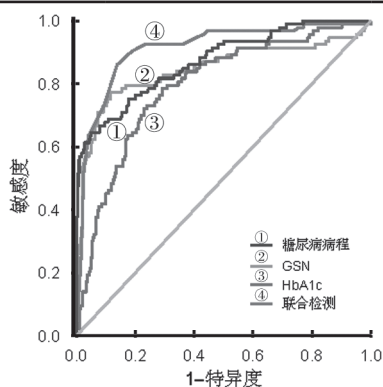


图 1 ROC 曲线分析各指标单独及联合检测对亚临床型 DCM 的诊断价值

GSN 属于凝溶胶蛋白超家族的核心成员,其类溶胶蛋白结构域能够与钙离子相互作用,使肌动蛋白微丝结构发生变化,在细胞质凝胶态和溶胶态的转换过程中发挥重要作用。心肌舒张功能障碍是亚临床型 DCM 的主要特征。DAI 等<sup>[14]</sup>利用凝集素敲除的小鼠构建糖尿病心肌舒张功能障碍模型,发现小鼠心肌细胞中 GSN 水平显著升高,并能促进心肌细胞肥大的发生。GSN 能够结合肌动蛋白并作为转录共激活因子,参与激活心肌细胞下游信号传导。因此,我们推测,GSN 可能是亚临床型 DCM 的潜

亚临床型 DCM 的发生发展涉及多种机制,包括心肌细胞氧化应激损伤、晚期糖基化终末产物的增加、线粒体功能障碍、线粒体钙离子转运受损等<sup>[11-12]</sup>。深入研究亚临床 DCM 的疾病机制,寻找敏感、特异的血清生物标志物<sup>[13]</sup>,有助于亚临床型 DCM 的早期诊断,及时开展针对性治疗,以逆转或减轻心肌损害,延缓疾病进展,降低糖尿病患者心力衰竭的发病率和病死率。

在生物标志物。本研究证实,亚临床型 DCM 患者血清 GSN 水平明显升高,这与既往学者在动物试验中观察到的结果一致<sup>[14]</sup>,提示 GSN 升高可能参与亚临床型 DCM 的疾病发生。分析其原因,可能是亚临床型 DCM 发生时心肌细胞中 miRNA 的表达异常导致 GSN 表达升高。研究表明,DCM 发生时心肌细胞中 miRNA-21 表达下调,其不能靶向结合 GSN mRNA 的 3' 非编码区,GSN mRNA 稳定性增加,引起 GSN 蛋白表达水平升高<sup>[14]</sup>。本研究中,血清 GSN 表达升高与亚临床型 DCM 患者左心室舒张功能受损相关。分析其机制,GSN 表达升高能够加重亚临床型 DCM 心肌细胞损伤,导致心肌细胞顺应性降低,心室舒张功能障碍。有学者报道,GSN 是肿瘤坏死因子  $\alpha$  诱导细胞凋亡信号通路中关键因子,GSN 过度表达会增加细胞内活性氧的水平,导致肿瘤坏死因子  $\alpha$  及白介素 6 等炎症因子的过度释放,促进心肌细胞局部氧化应激及炎症性损伤,导致心功能降低<sup>[15]</sup>。此外,在 GSN 基因敲除的糖尿病心肌功能障碍小鼠模型中,小鼠心肌细胞肥大和萎缩显著得到缓解,心室收缩和舒张功能得到显著改善<sup>[16]</sup>。DAI 等<sup>[14]</sup>报道,在心肌细胞中通过外源性过表达 miRNA-21,能够通过减少

GSN 的表达水平,抑制活性氧的产生,促进一氧化氮表达,进而抑制心肌细胞肥大,减轻心肌细胞损伤。本研究表明,血清 GSN 水平升高是影响亚临床 DCM 发生的独立危险因素,表明 GSN 是一种新的亚临床型 DCM 的血清标志物,检测血清 GSN 的表达有助于评估糖尿病患者亚临床型 DCM 的发生风险。分析其原因,GSN 能够通过增加心肌细胞活性氧产生,增加心肌细胞氧化应激损伤,还可通过抑制内皮型一氧化氮合酶信号通路的传导,抑制一氧化氮的合成,导致一氧化氮依赖的血管舒张功能障碍,促进亚临床型 DCM 疾病进展。STOLE 等<sup>[17]</sup>研究发现,糖尿病动物模型中,GSN 的表达升高能够抑制磷脂酰肌醇 3 激酶下游 Akt 丝氨酸 473 位点和内皮型一氧化氮合酶丝氨酸 1177 位点的磷酸化,抑制心肌细胞内一氧化氮水平,加重心肌细胞损伤和终末期心力衰竭的发生。因此,血清 GSN 可作为一种新的心肌损伤标志物,参与亚临床型 DCM 的发生发展,通过干预 GSN 可能有助于缓解亚临床型 DCM 诱导的心肌舒张功能障碍,值得深入探索。

本研究多因素 Logistic 回归分析发现,糖尿病病程和 HbA1c 也是影响亚临床型 DCM 发生的独立影响因素,与以往研究报道一致<sup>[17]</sup>。以往研究证实,糖尿病患者的血糖控制情况与 DCM 的发生发展密切相关,其中 HbA1c 是糖尿病患者发生心血管疾病的重要预测因素<sup>[18-19]</sup>。但本研究中 HbA1c 单一指标对亚临床 DCM 诊断效能不高,分析其原因可能是仅能够反映糖尿病患者近三个月来血糖平均水平,不能反映患者长期血糖控制水平。除 HbA1c 外,糖尿病病程也是影响亚临床型 DCM 患者心功能不全的重要危险因素。糖尿病病程越长,非酶糖化使心肌间质和微血管壁的胶原蛋白形成晚期糖基化产物,导致间质中胶原蛋白交联,胶原纤维弹性降低,心肌细胞的顺应性降低,导致亚临床型 DCM 的发生<sup>[20]</sup>。本研究利用 ROC 曲线分析发现,糖尿病病程、HbA1c 和 GSN 联合检测对亚临床型 DCM 的诊断效能明显高于单一指标检测,并且联合检测诊断敏感度和特异度分别为 0.761, 0.875, 提示三者联合对亚临床型 DCM 具有较高的诊断价值。临床医生可根据血清 GSN 水平对亚临床型 DCM 的发生风险进行早期评估,对于高危进展为亚临床 DCM 的糖尿病患者早期预防并诊治,以改善患者临床预后。

综上所述,亚临床型 DCM 患者血清 GSN 水平升高,并且血清 GSN 表达与亚临床型 DCM 患者左心室舒张功能有关,是新的亚临床型 DCM 的血清生物标志物。血清 GSN,糖尿病病程和 HbA1c 是影响亚临床型 DCM 发生的独立影响因素,三者联

合检测对亚临床型 DCM 具有较高的诊断效能。但本研究也存在一定不足,一方面是本研究样本量有限,未纳入正常人群作为对照,有待今后设计大规模、多中心的随机对照试验进行深入研究。另一方面是 GSN 是否能够成为新的亚临床型 DCM 的治疗靶点,有待今后进行深入的实验研究进一步探索。

#### 参考文献:

- [1] TAN Yi, ZHANG Zhiguo, ZHENG Chao, et al. Mechanisms of diabetic cardiomyopathy and potential therapeutic strategies: preclinical and clinical evidence[J]. *Nature Reviews Cardiology*, 2020, 17(9): 585-607.
- [2] MINCIUNĂ I A, HILDA ORĂȘAN O, MINCIUNĂ I, et al. Assessment of subclinical diabetic cardiomyopathy by speckle-tracking imaging[J]. *European Journal of Clinical Investigation*, 2021, 51(4): e13475.
- [3] HUANG Xiaoli, QIN Zihan, XU Min, et al. Neutrophil: lymphocyte ratio is positively associated with subclinical diabetic cardiomyopathy[J]. *BMC Endocrine Disorders*, 2020, 20(1): 99.
- [4] HEIDINGS J B, DEMOSTHENE B, MERLINO T R, et al. Gelsolin-mediated actin filament severing in crowded environments[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2020, 532(4): 548-554.
- [5] TAKEDA Shuichi, FUJIWARA I, SUGIMOTO Y, et al. Novel inter-domain  $\text{Ca}^{2+}$ -binding site in the gelsolin superfamily protein fragmin[J]. *Journal of Muscle Research and Cell Motility*, 2020, 41(1): 153-162.
- [6] 郑雨桐, 闫美田, 王兰, 等. 新型冠状病毒肺炎患者并发心肌损伤的实验室及临床相关研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2021, 36(1): 85-91.
- [7] ZHENG Yutong, YAN Meitian, WANG Lan, et al. Laboratory and clinical study on COVID-19 patients with myocardial injury[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2021, 36(1): 85-91.
- [8] JANA S, AUJLA P, HU Mei, et al. Gelsolin is an important mediator of Angiotensin II-induced activation of cardiac fibroblasts and fibrosis[J]. *FASEB Journal*, 2021, 35(10): e21932.
- [9] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(4): 292-344.
- [10] GHOREYSHI-HEFZABAD S M, JEYAPRAKASH P, GUPTA A, et al. Three-dimensional global left ventricular myocardial strain reduced in all directions in subclinical diabetic cardiomyopathy: a systematic review and Meta-Analysis[J]. *Journal of the American Heart Association*, 2021, 10(19): e020811.
- [11] MURTAZA G, VIRK H U H, KHALID M, et al. Diabetic cardiomyopathy - A comprehensive updated review[J]. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 2019, 62(4): 315-326.

- [11] KHAN S, AHMAD S S, KAMAL M A. Diabetic cardiomyopathy: from mechanism to management in a nutshell[J]. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders Drug Targets*, 2021, 21(2): 268-281.
- [12] BAI Jing, LIU Chuanbin, ZHU Pingjun, et al. Novel insights into molecular mechanism of mitochondria in diabetic cardiomyopathy[J]. *Frontiers in Physiology*, 2020, 11: 609157.
- [13] 秦子涵, 黄小丽, 陶丽婵, 等. FNDC5 对亚临床型糖尿病心肌病的诊断价值[J]. *中华心血管病杂志*, 2021, 49(7): 687-693.
- QIN Zihan, HUANG Xiaoli, TAO Lichan, et al. Diagnostic value of FNDC5 in patients with subclinical diabetic cardiomyopathy[J]. *Chinese Journal of Cardiology*, 2021, 49(7): 687-693.
- [14] DAI Beibei, LI Huaping, FAN Jiahui, et al. MiR-21 protected against diabetic cardiomyopathy induced diastolic dysfunction by targeting gelsolin[J]. *Cardiovascular Diabetology*, 2018, 17(1): 123.
- [15] GARCÍA-BARTOLOMÉ A, PEÑAS A, ILLESCAS M, et al. Altered expression ratio of actin-binding gelsolin isoforms is a novel hallmark of mitochondrial OXPHOS dysfunction[J]. *Cells*, 2020, 9(9): 1922.
- [16] CLIMENT M, VIGGIANI G, CHEN Yawen, et al. MicroRNA and ROS crosstalk in cardiac and pulmonary diseases[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(12): 4370.
- [17] STØLE T P, LUNDE M, SHEN Xin, et al. The female syndecan-4<sup>-/-</sup> heart has smaller cardiomyocytes, augmented insulin/pSer473-Akt/pSer9-GSK-3 $\beta$  signaling, and lowered SCOP, pThr308-Akt/Akt and GLUT4 levels [J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2022, 10: 908126.
- [18] PASTORE I, BOLLA A M, MONTEFUSCO L, et al. The impact of diabetes mellitus on cardiovascular risk onset in children and adolescents[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(14): 4928.
- [19] NG A C T, DELGADO V, BORLAUG B A, et al. Diabetes: the combined burden of obesity and diabetes on heart disease and the role of imaging[J]. *Nature Reviews Cardiology*, 2021, 18(4): 291-304.
- [20] WANG Yi, LUO Wu, HAN Jibo, et al. MD2 activation by direct AGE interaction drives inflammatory diabetic cardiomyopathy[J]. *Nature Communications*, 2020, 11(1): 2148.

收稿日期: 2022-11-16

修回日期: 2023-01-13

## (上接第45页)

- YANG Lan, ZHANG Jiaming, FANG Meifei, et al. Flora structure and function of subgingival plaque in patients with type 2 diabetes mellitus complicated with periodontitis[J]. *Shandong Medical Journal*, 2022, 62(6): 35-38.
- [18] LU Xianjun, LIU Tingjun, ZHOU Jiani, et al. Subgingival microbiome in periodontitis and type 2 diabetes mellitus: an exploratory study using metagenomic sequencing[J]. *Journal of Periodontal & Implant Science*, 2022, 52(4): 282-297.
- [19] 祁海龙, 王斯璐. 慢性牙周炎伴咬合创伤患者龈沟液炎症因子表达及与骨代谢指标的相关性研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2021, 36(5): 164-168.
- QI Hailong, WANG Silu. Expression of inflammatory factors in gingival crevicular fluid and its correlation with bone metabolism in patients with chronic periodontitis and occlusal trauma[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2021, 36(5): 164-168.
- [20] WANG Miaomiao, ZHAO Yong, WANG Chong, et al. Effects of periodontal intervention on levels of serum high-sensitivity C-reactive protein and interleukin 6, and on carotid artery in rats with chronic periodontitis and hyperlipidemia[J]. *The Chinese Journal of Dental Research*, 2019, 22(3): 203-209.
- [21] MIRANDA T S, HELUY S L, CRUZ D F, et al. The ratios of pro-inflammatory to anti-inflammatory cytokines in the serum of chronic periodontitis patients with and without type 2 diabetes and/or smoking habit[J]. *Clinical Oral Investigations*, 2019, 23(2): 641-650.
- [22] 武玮, 郝树立, 周玉森, 等. 牙周基础治疗对2型糖尿病伴慢性牙周炎患者血清生化指标及炎症细胞因子的影响[J]. *中华全科医学*, 2020, 18(2): 249-251, 281.
- WU Wei, HAO Shuli, ZHOU Yusen, et al. Effect of non-surgical periodontal treatment on serum biochemical indexes and inflammatory cytokines in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic periodontitis[J]. *Chinese Journal of General Practice*, 2020, 18(2): 249-251, 281.
- [23] PELEKOS G, HO S N, ACHARYA A, et al. A double-blind, paralleled-arm, placebo-controlled and randomized clinical trial of the effectiveness of probiotics as an adjunct in periodontal care[J]. *Journal of Clinical Periodontology*, 2019, 46(12): 1217-1227.
- [24] 卜令同, 李忆凡, 郭晓奎, 等. 口腔微生物群与牙周病[J]. *中国微生态学杂志*, 2019, 31(7): 844-849.
- BU Lingtong, LI Yifan, GUO Xiaokui, et al. Oral microbiota and periodontal disease[J]. *Chinese Journal of Microecology*, 2019, 31(7): 844-849.
- [25] 张莉, 李卫民. 不同龈下菌斑清除方式对龈沟液中细胞凋亡因子、炎症因子及 MMPs/TIMPs 平衡的影响[J]. *实用口腔医学杂志*, 2019, 35(2): 289-292.
- ZHANG Li, LI Weimin. The effects of different subgingival plaque removal methods on cell apoptosis factors, inflammatory response factors and MMPs/TIMPs balance in gingival crevicular fluid[J]. *Journal of Practical Stomatology*, 2019, 35(2): 289-292.

收稿日期: 2023-03-21

修回日期: 2023-04-25