

# $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血患者血清 FABP4, FGF19 水平表达及与预后的关系

陈艺心<sup>a</sup>, 潘 锋<sup>b</sup>, 徐 娅<sup>b</sup>, 彭 鑫<sup>b</sup>, 梁 露<sup>b</sup>, 李茹靖<sup>b</sup>, 李 聪<sup>b</sup>, 曾红鑫<sup>b</sup>

(重庆大学附属黔江医院 a. 输血科; b. 检验科, 重庆 409000)

**摘要:** 目的 研究  $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血 ( $\beta$ -thalassaemia,  $\beta$ -TM) 患者血清脂肪酸结合蛋白 4 (fatty acid-binding protein 4, FABP4)、纤维细胞生长因子 19 (fibroblast growth factor 19, FGF19) 表达及其与预后的关系。方法 选取 2018 年 1 月 ~ 2020 年 8 月重庆大学附属黔江医院诊治的 112 例  $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血患者为病例组, 选取同期体检的 60 例健康人为对照组。采用酶联免疫吸附实验 (ELISA) 检测血清 FABP4 和 FGF19 水平。Logistic 回归模型分析  $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血患者预后影响因素。受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 FABP4 和 FGF19 对  $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血患者预后的预测价值。结果 病例组患者血清 FABP4 ( $67.13 \pm 11.35 \mu\text{g/L}$ ) 水平高于对照组 ( $22.01 \pm 4.16 \mu\text{g/L}$ ), 血清 FGF19 ( $104.24 \pm 21.46 \text{ ng/L}$ ) 水平低于对照组 ( $218.01 \pm 36.79 \text{ ng/L}$ ), 差异均具有统计学意义 ( $t=29.708, 25.620$ , 均  $P < 0.05$ )。轻型组、中间型组及重型组患者血清 FABP4 水平 ( $54.20 \pm 12.63 \mu\text{g/L}$ ,  $66.83 \pm 10.5 \mu\text{g/L}$ ,  $79.72 \pm 11.05 \mu\text{g/L}$ ) 依次升高, 而 FGF19 水平 ( $122.53 \pm 22.36 \text{ ng/L}$ ,  $103.16 \pm 20.37 \text{ ng/L}$ ,  $86.53 \pm 18.14 \text{ ng/L}$ ) 依次降低, 差异具有统计学意义 ( $F=39.701, 24.231$ , 均  $P < 0.05$ )。相比于生存组, 死亡组患者血清 FGF19 ( $62.80 \pm 22.09 \text{ ng/L}$  vs  $110.16 \pm 20.69 \text{ ng/L}$ ), 血红蛋白、杂合子基因型比例 ( $\beta \text{CD}17/\beta \text{N}$ ,  $\beta \text{CD}41\text{-}42/\beta \text{N}$ ) 较低, 而血清 FABP4 ( $116.69 \pm 12.30 \text{ ng/L}$  vs  $60.05 \pm 10.17 \text{ ng/L}$ ), 铁蛋白及心脏增大比例较高, 差异具有统计学意义 ( $t/\chi^2=4.436 \sim 18.981$ , 均  $P < 0.05$ )。FGF19 (OR=0.634, 95% CI: 0.451 ~ 0.891) 是  $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血患者预后的独立保护因素 ( $P < 0.001$ ), 血清 FABP4 (OR=1.840, 95% CI: 1.193 ~ 2.838) 为预后独立危险因素 ( $P < 0.001$ )。血清 FABP4, FGF19 联合对  $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血患者预后评估的曲线下面积 (95%CI) 为 0.897 (0.853 ~ 0.951), 大于单指标检测 0.842 (0.801 ~ 0.879) 和 0.814 (0.762 ~ 0.858), 差异具有统计学意义 ( $Z=4.864, 5.270, P=0.002, 0.001$ )。结论  $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血患者血清 FABP4 升高, FGF19 降低。血清 FABP4, FGF19 联合检测对  $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血患者预后具有较高的预测价值。

**关键词:**  $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血; 脂肪酸结合蛋白 4; 纤维细胞生长因子 19

中图分类号: R556.61; R392.11 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414 (2024) 05-096-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2024.05.018

## Expression of Serum FABP4 and FGF19 Levels in Patients with $\beta$ -Thalassemia and Their Relationship with Prognosis

CHEN Yixin<sup>a</sup>, PAN Feng<sup>b</sup>, XU Ya<sup>b</sup>, PENG Xin<sup>b</sup>, LIANG Lu<sup>b</sup>, LI Rujing<sup>b</sup>, LI Cong<sup>b</sup>, ZENG Hongxin<sup>b</sup>

(a. Department of Blood Transfusion; b. Department of Laboratory, Qianjiang Hospital Affiliated to Chongqing University, Chongqing 409000, China)

**Abstract: Objective** To explore the expression of serum fatty acid-binding protein 4 (FABP4) and fibroblast growth factor 19 (FGF19) in patients with  $\beta$ -thalassemia and their relationship with clinical prognosis. **Methods** A total of 112 cases of  $\beta$ -thalassemia patients diagnosed and treated in Qianjiang Hospital Affiliated to Chongqing University from January 2018 to August 2020 were selected as the case group, and 60 healthy individuals who underwent physical examinations during the same period were taken as the control group. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect levels of serum FABP4 and FGF19 expression. Multivariate logistic regression analysis was used to analyze factors affecting the prognosis of patients with  $\beta$ -thalassemia. Receiver operating characteristic curve was used to analyze the prognostic value of FABP4 and FGF19 in patients with  $\beta$ -thalassemia. **Results** The serum FABP4 level ( $67.13 \pm 11.35 \mu\text{g/L}$ ) in the case group was higher than that

**基金课题:** 重庆市卫生健康委员会医学科研项目 (2022WSJK016); 吉首大学指导性项目 (Jdzd23026), 黔江区科技计划项目 (黔科技 2024009)。

**作者简介:** 陈艺心 (1988-), 女, 硕士研究生, 副主任技师, 研究方向: 分子诊断、输血治疗, E-mail: cheniyixin5346@126.com。

**通讯作者:** 潘锋 (1985-), 男, 硕士研究生, 副主任技师, 研究方向: 临床免疫。

in the control group ( $22.01 \pm 4.16 \mu\text{g/L}$ ), while the serum FGF19 level ( $104.24 \pm 21.46 \text{ ng/L}$ ) was lower than that in the control group ( $218.01 \pm 36.79 \text{ ng/L}$ ), with significant differences ( $t=29.708, 25.620$ , all  $P<0.05$ ). The serum FABP4 levels ( $54.20 \pm 12.63 \mu\text{g/L}$ ,  $66.83 \pm 10.5 \mu\text{g/L}$ ,  $79.72 \pm 11.05 \mu\text{g/L}$ ) in the mild group, intermediate group, and severe group were increased sequentially, while FGF19 levels ( $122.53 \pm 22.36 \text{ ng/L}$ ,  $103.16 \pm 20.37 \text{ ng/L}$ ,  $86.53 \pm 18.14 \text{ ng/L}$ ) were decreased sequentially, and the differences were significant ( $F=39.701, 24.231$ , all  $P<0.05$ ). Compared to the survival group, serum FGF19 level ( $62.80 \pm 22.09 \text{ ng/L}$  vs  $110.16 \pm 20.69 \text{ ng/L}$ ), Hb and the proportion of heterozygous genotypes in the death group patients ( $\beta\text{CD17}/\beta\text{N}$ ,  $\beta\text{CD41-42}/\beta\text{N}$ ) was lower, while serum FABP4 ( $116.69 \pm 12.30 \text{ ng/L}$  vs  $60.05 \pm 10.17 \text{ ng/L}$ ), ferritin and the proportion of cardiac enlargement were higher, with significant differences ( $t/\chi^2=4.436 \sim 18.981$ , all  $P<0.05$ ). FGF19 ( $\text{OR}=0.634$ , 95%CI:  $0.451 \sim 0.891$ ) was an independent protective factor for  $\beta$ -thalassemia patients ( $P<0.001$ ), and serum FABP4 ( $\text{OR}=1.840$ , 95%CI:  $1.193 \sim 2.838$ ) was an independent risk factor for prognosis ( $P<0.001$ ). The area under the curve (95%CI) of serum FABP4 and FGF19 combination in prognosis evaluation for  $\beta$ -thalassemia patients was  $0.897$  ( $0.853 \sim 0.951$ ), which was greater than the single serum indicator detection of  $0.842$  ( $0.801 \sim 0.879$ ) and  $0.814$  ( $0.762 \sim 0.858$ ), with significant differences ( $Z=4.864, 5.270$ ,  $P=0.002, 0.001$ ). **Conclusion** The serum FABP4 expression is increased, but serum FGF19 expression is decreased in patients with  $\beta$ -thalassemia. The combination of serum FABP4 and FGF19 may have a high predictive value for the prognosis of patients with  $\beta$ -thalassemia.

**Keywords:**  $\beta$ -thalassemia; fatty acid-binding protein 4; fibroblast growth factor 19

$\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血( $\beta$ -thalassaemia,  $\beta$ -TM)是较为常见的遗传性溶血性疾病<sup>[1-2]</sup>,目前以输血治疗为主,但长期输血引起的继发性铁超载,导致器官损伤、血源性感染等并发症<sup>[3]</sup>。深入研究 $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血的疾病机制,寻找能够评估患者预后的血清标志物,意义重大。脂肪酸结合蛋白4(fatty acid binding protein 4, FABP4)基因位于8q21.13,能结合脂肪酸调节糖脂代谢,与肥胖、肿瘤、心血管等疾病关系密切<sup>[4]</sup>。研究表明,FABP4等脂肪因子参与 $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血的疾病发生过程,是潜在的预后相关标志物<sup>[5-6]</sup>。纤维细胞生长因子19(fibroblast growth factor 19, FGF19)是调节细胞生长、分化、发育和能量代谢等过程的多肽,与慢性肾脏病、非酒精性肝炎及肿瘤等疾病关系密切<sup>[7]</sup>。研究表明,FGF19的表达下调促进肝脏铁积聚,诱导肝脂肪变性,有助于评估 $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血患者的预后<sup>[8]</sup>。目前 $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血患者血清FABP4, FGF19表达的临床意义尚不清楚。本研究探究 $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血患者血清FABP4和FGF19水平,分析两者的预后意义。

## 1 材料与方法

**1.1 研究对象** 选取2018年1月~2020年8月重庆大学附属黔江医院确诊为 $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血的112例患者为病例组。纳入标准:① $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血的诊断符合《血液病诊断及疗效标准(第3版)》<sup>[9]</sup>;②首次诊治;③临床资料完整;④研究对象及家属对该研究知情并签字。排除标准:①并发 $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血、失血性贫血等;②并发白血病、重症感染等疾病导致的贫血;③并发心、肝、肾等脏器功能衰竭及甲状腺功能减退;

④并发恶性肿瘤。病例组中,男性66例,女性46例;年龄 $11 \sim 26$  ( $17.58 \pm 3.69$ )岁;疾病分型<sup>[9]</sup>:轻型30例、重型32例和中间型50例。以同期体检的60例健康人为对照组。其中,男性34例,女性26例;年龄 $12 \sim 27$  ( $18.01 \pm 3.75$ )岁。两组性别、年龄间差异无统计学意义( $t/\chi^2=0.082, 0.724$ , 均 $P<0.05$ )。本研究符合赫尔辛基宣言原则,经重庆市黔江中心医院伦理委员会批准(批准文号:L2022020)。

**1.2 仪器与试剂** Sysmex XN-1000Q全自动五分类血细胞分析仪(日本希森美康株式会社)。生化分析采用日立008全自动生化分析仪;全血DNA提取试剂盒(广东潮州凯普生物化学公司,粤潮械备:20140023); $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血基因检测试剂盒(广州凯普医药科技有限公司,国械注准20153401664);实时荧光定量PCR系统(美国赛默飞公司,型号Applied Biosystems 7500)。FABP4 ELISA试剂盒(上海联祖生物科技有限公司,货号LZ-E028610);FGF19 ELISA试剂盒(杭州臻优品生物科技有限公司,货号SYP-H0042)。雷杜RT-6000酶标仪(深圳雷杜生命科学有限公司,型号RT6100)。

## 1.3 方法

**1.3.1 临床资料:** 收集所有研究对象一般临床资料及实验室检查指标,包括性别、年龄、白细胞计数、血小板计数、血红蛋白、平均红细胞体积、平均红细胞血红蛋白量、平均红细胞血红蛋白浓度、铁蛋白、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶等。记录心脏超声检查和腹部B超检查结果,了解患者有无心脏扩大、脾脏扩大及肝脏增大。 $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血基因型检测:取2~3ml清晨空腹外

周静脉血,按全血DNA提取试剂盒说明书提取基因组DNA,根据 $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血基因检测试剂盒说明检测 $\beta$ -珠蛋白常见基因位点的突变情况。

1.3.2 检测方法:留取所有研究对象空腹8h晨起静脉血约3~5ml,3500r/min离心10min,留取血清,酶联免疫吸附法检测血清FABP4,FGF19水平。ELISA试剂盒稳定性和精密度好,批内精密度值小于15%。4℃冰箱取出的试剂放置室温30min后再启用,保持试剂中溶质分子的均匀分布。实验步骤均参考试剂盒说明书进行,终止液反应后5min内应用酶标仪检测各孔450nm处的吸光度值。

1.3.3 随访方法:所有病例组患者确诊后均进行定期电话或门诊随访,获取患者的生存情况、治疗情况及实验室检查结果等。随访间隔3~6个月1次,随访三年,随访截止日期至2023年9月1日。

1.4 统计学分析 统计分析采用SPSS25.0版进行。

表1 不同分型 $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血患者血清FABP4,FGF19比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	轻型组( $n=30$ )	中间型组( $n=50$ )	重型组( $n=32$ )	$F$	$P$
FABP4( $\mu\text{g/L}$ )	54.20 $\pm$ 12.63	66.83 $\pm$ 10.54 <sup>*</sup>	79.72 $\pm$ 11.05 <sup>*#</sup>	39.701	0.001
FGF19( $\text{ng/L}$ )	122.53 $\pm$ 22.36	103.16 $\pm$ 20.37 <sup>*</sup>	86.53 $\pm$ 18.14 <sup>*#</sup>	24.231	0.001

注: \*与轻型组比较,  $t=6.860, 12.597; 5.836, 9.856$ , 均 $P < 0.05$ ; #与中间型组比较,  $t=7.142, 5.111$ , 均 $P < 0.05$ 。

2.3 不同预后 $\beta$ 珠蛋白生成障碍性贫血患者临床资料比较 见表2。相比于生存组,死亡组患者血清FGF19,血红蛋白及杂合子基因型比例( $\beta$ CD17/

分类变量表示为频率和百分比,连续变量表示为均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )。组间比较采用两独立样本 $t$ 检验,三组比较采用 $F$ 检验,两两比较采用LSD- $t$ 检验。Logistic回归模型分析 $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血预后影响因素。利用受试者工作特征曲线分析血清FABP4,FGF19对 $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血预后的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组血清FABP4,FGF19比较 相比于对照组,病例组血清FABP4( $67.13 \pm 11.35 \mu\text{g/L}$  vs  $22.01 \pm 4.16 \mu\text{g/L}$ )较高,血清FGF19( $104.24 \pm 21.46 \text{ng/L}$  vs  $218.01 \pm 36.79 \text{ng/L}$ )较低,差异具有统计学意义( $t=29.708, 24.231$ , 均 $P < 0.05$ )。

2.2 不同分型 $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血患者血清FABP4,FGF19比较 见表1。轻型组、中间型组及重型组患者血清FABP4水平依次升高,而FGF19水平依次降低,差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$ )。

$\beta$ N,  $\beta$ CD41-42/ $\beta$ N)较低,而血清FABP4,铁蛋白及心脏增大比例较高,差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$ )。

表2 不同预后 $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血患者临床资料比较 [ $n(\%)$ ,  $\bar{x} \pm s$ ]

类别	死亡组( $n=14$ )	生存组( $n=98$ )	$t/\chi^2$	$P$
性别(男/女)	8/6	58/40	0.021	0.885
年龄(岁)	16.69 $\pm$ 3.14	17.71 $\pm$ 4.03	0.907	0.366
血红蛋白( $\text{g/L}$ )	54.13 $\pm$ 8.65	75.62 $\pm$ 9.12	4.436	0.001
平均红细胞体积( $\text{fl}$ )	70.11 $\pm$ 8.56	67.21 $\pm$ 9.11	1.122	0.264
平均红细胞血红蛋白量( $\text{pg}$ )	22.81 $\pm$ 3.42	21.34 $\pm$ 3.51	1.470	0.144
平均红细胞血红蛋白浓度( $\text{g/L}$ )	320.86 $\pm$ 34.26	316.97 $\pm$ 30.86	0.435	0.664
铁蛋白( $\text{ng/ml}$ )	637.14 $\pm$ 110.78	426.58 $\pm$ 90.67	7.901	0.001
丙氨酸氨基转移酶( $\text{U/L}$ )	39.49 $\pm$ 5.89	37.62 $\pm$ 6.02	1.090	0.278
天冬氨酸氨基转移酶( $\text{U/L}$ )	41.28 $\pm$ 7.85	40.54 $\pm$ 8.13	0.320	0.750
白细胞计数( $\times 10^9/\text{L}$ )	8.58 $\pm$ 2.62	8.13 $\pm$ 2.58	0.609	0.544
血小板计数( $\times 10^9/\text{L}$ )	394.47 $\pm$ 70.57	390.52 $\pm$ 68.17	0.202	0.840
基因型				
$\beta$ CD17/ $\beta$ N	2(14.29)	34(34.69)		
$\beta$ CD41-42/ $\beta$ N	2(14.29)	35(35.71)		
$\beta$ CD17/ $\beta$ CD41-42	5(35.71)	14(14.29)	9.463	0.024
$\beta$ CD17/ $\beta$ E	5(35.71)	15(15.31)		
肝脏增大	7(50.00)	29(29.59)	2.339	0.126
脾脏增大	9(64.29)	38(38.78)	3.273	0.070
心脏扩大	7(50.00)	22(22.45)	4.846	0.028
FABP4( $\mu\text{g/L}$ )	116.69 $\pm$ 12.30	60.05 $\pm$ 10.17	18.981	0.001
FGF19( $\text{ng/L}$ )	62.80 $\pm$ 22.09	110.16 $\pm$ 20.69	7.946	0.001

2.4 多因素Logistic回归分析 $\beta$ 珠蛋白生成障碍

性贫血患者预后因素 见表3。以 $\beta$ -珠蛋白生成



障碍性贫血患者预后为因变量(1=死亡,0=生存),取血清 FABP4, FGF19 为自变量,以血红蛋白、基因型比例、铁蛋白、心脏增大比例为协变量进行

表 3 影响  $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血患者预后的多因素 Logistic 回归分析

因素	赋值	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	OR	95%CI	P
FABP4	原值录入	0.610	0.221	7.619	1.840	1.193 ~ 2.838	0.001
FGF19	原值录入	-0.456	0.174	6.868	0.634	0.451 ~ 0.891	0.001

2.5 血清 FABP4, FGF19 及联合检测对  $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血患者预后预测价值 见表 4。血清 FABP4, FGF19 联合检测对  $\beta$ -珠蛋白生成障

表 4 血清 FABP4, FGF19 及联合检测对  $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血患者预后预测价值

项目	约登指数	最佳截断值	敏感度	特异度	曲线下面积	95%CI
FABP4	0.555	107.35 $\mu$ g/L	0.733	0.845	0.842	0.801 ~ 0.879
FGF19	0.524	108.31ng/L	0.708	0.816	0.814	0.762 ~ 0.858
两项联合	0.623	-	0.820	0.803	0.897	0.853 ~ 0.951

### 3 讨论

$\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血患者临床表现从贫血症状到极重度贫血,同时由于过度无效造血造成患者肝脾增大、发育迟缓,严重影响患者生命质量。 $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血的临床治疗包括规范输血、去铁治疗等,但长期输血可引起患者全身组织铁沉积。去铁治疗药物价格昂贵,长期应用具有粒细胞减少、皮肤感染和过敏及影响视力和听力等副作用<sup>[10]</sup>。血清铁蛋白是目前临床中检测铁过载的指标,但患者往往同时存在凝血、代谢及免疫等多个系统的异常,其在评估患者预后方面存在一定的局限。研究能够评估  $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血患者预后的血清标志物,对于疾病早期诊治,具有重要的临床意义。

FABP4 是一种脂肪因子,能结合饱和脂肪酸和不饱和脂肪酸,调节细胞内脂质转运,参与代谢综合征,2 型糖尿病、非酒精性脂肪性肝炎及心力衰竭等疾病的病理生理过程<sup>[4]</sup>。本研究中, $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血患者血清 FABP4 水平升高,这与既往研究结果一致<sup>[6]</sup>,但该研究仅对重型  $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血患者进行研究,研究人群代表性存在一定不足。本研究进一步证实血清 FABP4 与患者病情严重程度有关,提示血清 FABP4 参与  $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血疾病的发生发展过程。分析原因,一方面是  $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血患者的慢性贫血和无效红细胞生成会导致机体处于高代谢状态,机体处于慢性炎症状态,总脂肪量减少,脂溶性维生素缺乏,血浆必需氨基酸水平降低,导致 FABP4 水平升高<sup>[11]</sup>。另一方面, $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血患者长期输血可引起铁超载,过量的铁沉

多因素 Logistic 回归分析,结果 FGF19 是  $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血患者预后的独立保护因素,血清 FABP4 是危险因素(均  $P<0.05$ )。

碍性贫血患者预后评估的曲线下面积大于单一指标检测,差异均具有统计学意义( $Z=4.864, 5.270, P=0.002, 0.001$ )。

积于脂肪组织,造成脂肪组织脂质过氧化及脂肪组织的氧化应激损伤,促炎细胞因子如白介素 6 表达升高,诱导脂肪细胞和巨噬细胞中 FABP4 的过度表达,导致血清 FABP4 水平升高<sup>[6]</sup>。本研究中,死亡组患者血清 FABP4 水平较高,提示检测血清 FABP4 水平有助于评估  $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血患者预后。分析其原因,FABP4 的水平升高能够引起  $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血患者心血管功能障碍,导致患者不良生存预后。研究表明, $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血患者血清 FABP4 升高能够结合血管内皮细胞、巨噬细胞及平滑肌细胞等表面受体,促进趋化因子信号通路和肿瘤坏死因子  $\alpha$ /核因子  $\kappa$ B 信号通路的信号传导,增强机体炎症反应,加重患者的贫血状态及心血管并发症的发生<sup>[6]</sup>。另有研究表明, $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血患者铁超载引起的脂质代谢变化会导致 FABP4 水平的增加,FABP4 能够促进机体慢性炎症状态、动脉粥样硬化和胰岛素抵抗形成,增加左心房最大容积指数和左心室 E/E' 比率,引起左心室舒张功能障碍和心力衰竭的发生<sup>[13]</sup>。本研究中,血清 FABP4 是影响  $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血患者死亡预后独立危险因素,提示检测血清 FABP4 水平有助于评估患者的死亡风险。研究表明,重型珠蛋白生成障碍性贫血患者 FABP4 参与调节心脏去极化过程,其能通过增加交感神经活动、诱导离子通道衰竭等机制增加患者心律失常的发生风险,导致患者不良生存预后<sup>[14]</sup>。因此, $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血患者血清 FABP4 水平与患者病情程度有关,是新的评估患者生存预后的血清指标。

FGF19 属于成纤维细胞生长因子家族,以旁

分泌或内分泌的方式维持细胞生长和分化、促进血管形成和创伤愈合等过程,参与机体糖脂代谢的调节<sup>[15]</sup>。研究发现,高铁蛋白血症患者血清 FGF19 降低,增加铁的肝毒性,是潜在的  $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血的血清标志物<sup>[8]</sup>。本研究中, $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血患者血清 FGF19 水平降低,提示血清 FGF19 的降低参与  $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血疾病的发生。分析其原因,FGF19 的表达受法尼酯 X 受体的调节。研究发现, $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血患者铁负荷的增加能够通过促进法尼酯 X 受体基因的甲基化,抑制人类和小鼠肝细胞及肠道中法尼酯 X 受体的蛋白表达和信号传导,抑制下游 FGF19 的表达<sup>[16]</sup>。机体铁超载状态也可在转录后水平促进法尼酯 X 受体的类泛素化修饰,导致法尼酯 X 受体泛素化蛋白酶体途径降解,降低肝细胞中 FGF19 的表达水平<sup>[17]</sup>。此外,FGF19 的表达降低与患者病程程度有关,其原因可能是 FGF19 的降低引起  $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血患者铁稳态的失衡,导致患者病情程度加重。研究表明,FGF19 的表达降低能下调肝细胞中铁调节蛋白 1/2 的表达,抑制转铁蛋白受体基因和二价金属转运体 1 的表达和铁转运功能,导致肝脏铁过载<sup>[8]</sup>。本研究中,血清 FGF19 是  $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血患者预后的保护因素,表明血清 FGF19 是新的评估  $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血患者预后的血清标志物。分析其原因,一方面是 FGF19 的表达降低导致肝脏游离铁的积累,过量的游离铁沉积促进活性氧的形成,导致肝脏脂质过氧化、蛋白质和 DNA 损伤,加重患者肝功能损害<sup>[8]</sup>。另一方面,肝脏中过量积累的铁和活性氧会导致线粒体肿胀、线粒体膜去极化和氧化磷酸化,导致能量和脂质稳态失调,导致  $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血患者脂质代谢和能量代谢紊乱,增加心血管疾病的发生风险,导致患者不良预后<sup>[18]</sup>。有学者应用合成的法尼酯 X 受体激动剂 GW4064,磷酸化激活肝细胞中 SRC 激酶,上调 FGF19 的表达,结果铁超载诱导的肝毒性和肝脂肪变性明显减轻<sup>[19]</sup>。本研究中,血清 FABP4,FGF19 联合检测对  $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血患者预后具有较高的预测价值,敏感度和特异度分别为 0.820, 0.803。因此,临床医生可参考血清 FABP4,FGF19 水平,对  $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血患者预后进行有效评估,指导临床诊治及随访。

综上所述, $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血患者血清 FABP4 水平升高,FGF19 水平降低,与患者病情程度有关,是影响患者预后的独立因素。血清 FABP4,FGF19 联合检测对  $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血患者的预后具有较高的预测价值,有利于疾病

的早期防治,改善患者生活质量及预后。本研究尚存在一定的局限。由于未收集到  $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血患者的输血、去铁整个治疗过程的临床资料,未能检测分析血清 FABP4,FGF19 在治疗过程中的动态变化,有待后续设计前瞻性多中心临床实验进一步研究。

#### 参考文献:

- [1] KATTAMIS A, KWIATKOWSKI J L, AYDINOK Y. Thalassaemia[J]. Lancet, 2022, 399(10343): 2310-2324.
- [2] ZHEN Xuemei, MING Jing, ZHANG Runqi, et al. Economic burden of adult patients with  $\beta$ -thalassaemia major in mainland China[J]. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2023, 18(1): 252.
- [3] MOTTA I, BOU-FAKHREDIN R, TAHER A T, et al. Beta thalassemia: new therapeutic options beyond transfusion and iron chelation[J]. Drugs, 2020, 80(11): 1053-1063.
- [4] 张璇,赵爱琴,邹丹,等. 子宫内异位症患者血清 miR-455 和 FABP4 表达水平及临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(4): 49-52, 158.
- [5] ZHANG Xuan, ZHAO Aiqin, ZOU Dan, et al. Expression level and clinical significance of serum miR-455 and FABP4 in patients with endometriosis[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(4): 49-52, 158.
- [6] CRIPPA S, ROSSELLA V, APRILE A, et al. Bone marrow stromal cells from beta-thalassemia patients have impaired hematopoietic supportive capacity[J]. Journal of Clinical Investigation, 2019, 129(4): 1566-1580.
- [7] FIANZA P I, RAHMAWATI A, AFIFAH S, et al. Correlation between serum fatty acid binding protein 4 (FABP4) levels and cardiac function in patients with thalassemia major[J]. Disease Markers, 2021, 2021: 5130628.
- [8] XIE Meng, LIN Zhuoying, JI Xiaoyu, et al. FGF19/FGFR4-mediated elevation of ETV4 facilitates hepatocellular carcinoma metastasis by upregulating PD-L1 and CCL2[J]. Journal of Hepatology, 2023, 79(1): 109-125.
- [9] XIONG Hui, ZHANG Chunze, HAN Lifeng, et al. Suppressed farnesoid X receptor by iron overload in mice and humans potentiates iron-induced hepatotoxicity[J]. Hepatology, 2022, 76(2): 387-403.
- [10] 张之南,沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2007.
- [11] ZHANG Zhinan, SHEN Ti. Diagnostic and therapeutic criteria for hematological diseases[M]. 3rd Ed. Beijing: Science Press, 2007.
- [12] 洪伟聪,方建培,许吕宏.  $\beta$ -地中海贫血基因治疗研究进展[J]. 中国实验血液学杂志, 2021, 29(5): 1676-1679.
- [13] HONG Weicong, FANG Jianpei, XU Lühong. Research progress on gene therapy for  $\beta$ -thalassemia-review[J]. Journal of Experimental Hematology, 2021, 29(5): 1676-1679.
- [14] HARBI N S, JAWAD A H, ALSALMAN F K. Evaluation of adipokines concentration in iraqi patients with major and minor beta thalassemia[J]. Reports of Biochemistry & Molecular Biology, 2020, 9(2): 209-215.
- [15] FURUHASHI M. Fatty acid-binding protein 4 in

- cardiovascular and metabolic diseases[J]. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 2019, 26(3): 216-232.
- [13] GONZALEZ F-FERRERO T, BERGONTI M, LÓPEZ-CANO A J N, et al. Atrial fibrillation ablation in patients with arrhythmia-induced cardiomyopathy: a prospective multicentre study[J]. *ESC Heart Failure*, 2023, 10(5): 3055-3066.
- [14] WANG Chaoping, HSU C C, HUNG W C, et al. Plasma fatty acid-binding protein 4 (FABP4) level is associated with abnormal QTc interval in patients with stable angina and chronic kidney disease[J]. *BMC Cardiovascular Disorders*, 2019, 19(1): 153.
- [15] 胡雯勤, 潘琼妮, 李雪萍, 等. FGF19 亚家族在糖尿病及其微血管并发症发生发展中作用的研究进展[J]. *山东医药*, 2021, 61(34): 91-94.
- HU Wenqin, PAN Qiongni, LI Xueping, et al. Research progress on the role of FGF19 subfamily in the occurrence and development of diabetes and its microvascular complications[J]. *Shandong Medical Journal*, 2021, 61(34): 91-94.
- [16] WANG Longjiao, ZHAO Guoping, WANG Xifan, et al. Glycochenodeoxycholate affects iron homeostasis via Up-regulating hepcidin expression[J]. *Nutrients*, 2022, 14(15): 3176.
- [17] ZHOU Jiyu, CUI Shuang, HE Qingxian, et al. SUMOylation inhibitors synergize with FXR agonists in combating liver fibrosis[J]. *Nature Communications*, 2020, 11(1): 240.
- [18] WU Qing, SUN Lulu, HU Xiaomin, et al. Suppressing the intestinal farnesoid X receptor/sphingomyelin phosphodiesterase 3 axis decreases atherosclerosis[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2021, 131(9): 142865.
- [19] BYUN S, KIM D H, RYERSON D, et al. Postprandial FGF19-induced phosphorylation by Src is critical for FXR function in bile acid homeostasis[J]. *Nature Communications*, 2018, 9(1): 2590.
- 收稿日期: 2023-11-11  
修回日期: 2024-03-26

(上接第79页)

- [5] BAI Mixue, CHE Yingying, LU Kun, et al. Analysis of deubiquitinase OTUD5 as a biomarker and therapeutic target for cervical cancer by bioinformatic analysis[J]. *PeerJ*, 2020, 8: e9146.
- [6] ZHANG Huazhi, CUI Zhihui, CHENG Du, et al. RNF186 regulates EFNBI(efrin B1)-EPHB2-induced autophagy in the colonic epithelial cells for the maintenance of intestinal homeostasis[J]. *Autophagy*, 2021, 17(10): 3030-3047.
- [7] OKAMOTO T, IMAIZUMI K, KANEKO M. The role of Tissue-Specific ubiquitin ligases, RNF183, RNF186, RNF182 and RNF152, in disease and biological function[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(11): 3921.
- [8] ÁLVAREZ-MAESTRO M, GUERRERO-RAMOS F, RODRÍGUEZ-FABA O, et al. Current treatments for BCG failure in non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC)[J]. *Actas Urologicas Espanolas*, 2021, 45(2): 93-102.
- [9] SOUKUP V, ČAPOUN O, COHEN D, et al. Risk stratification tools and prognostic models in non-muscle-invasive bladder cancer: a critical assessment from the European association of urology non-muscle-invasive bladder cancer guidelines panel[J]. *European Urology Focus*, 2020, 6(3): 479-489.
- [10] CRUZ WALMA D A, CHEN Zhuoyao, BULLOCK A N, et al. Ubiquitin ligases: guardians of mammalian development[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2022, 23(5): 350-367.
- [11] KANG Xiaoyun, ZHANG Jing, TANG Ling, et al. OTU deubiquitinase 5 inhibits the progression of non-small cell lung cancer via regulating p53 and PDCD5[J]. *Chemical Biology & Drug Design*, 2020, 96(2): 790-800.
- [12] GUO Xirui, HUANG Haishan, JIN Honglei, et al. ISO, via upregulating miR-137 transcription, inhibits GSK3 $\beta$ -HSP70-MMP-2 axis, resulting in attenuating urothelial cancer invasion[J]. *Molecular Therapy. Nucleic Acids*, 2018, 12: 337-349.
- [13] HOU Tao, DAN Weichao, LIU Tianjie, et al. Deubiquitinase OTUD5 modulates mTORC1 signaling to promote bladder cancer progression[J]. *Cell Death & Disease*, 2022, 13(9): 778.
- [14] ZHANG Yujiao, FAN Yizeng, JING Xin, et al. OTUD5-mediated deubiquitination of YAP in macrophage promotes M2 phenotype polarization and favors triple-negative breast cancer progression[J]. *Cancer Letters*, 2021, 504: 104-115.
- [15] RANJAN K, HEDL M, SINHA S, et al. Ubiquitination of ATF6 by disease-associated RNF186 promotes the innate receptor-induced unfolded protein response[J]. *Journal of Clinical investigation*, 2021, 131(17): e145472.
- [16] HU Xiuqi, ZHANG Qifan, GUO Manyu, et al. Deletion of RNF186 expression suppresses diet-induced hepatic steatosis by regulating insulin activity[J]. *iScience*, 2022, 25(2): 103859.
- [17] JI Yizhong, TU Xucan, HU Xiuqi, et al. The role and mechanism of action of RNF186 in colorectal cancer through negative regulation of NF- $\kappa$ B[J]. *Cellular Signalling*, 2020, 75: 109764.
- [18] ZHANG Huazhi, CUI Zhihui, PAN Ting, et al. RNF186/EPHB2 axis is essential in regulating TNF signaling for colorectal tumorigenesis in colorectal epithelial cells[J]. *Journal of Immunology*, 2022, 209(9): 1796-1805.
- [19] CHAN Junwei, NEO C W Y, GHOSH S, et al. HNF1A binds and regulates the expression of SLC51B to facilitate the uptake of estrone sulfate in human renal proximal tubule epithelial cells[J]. *Cell Death & Disease*, 2023, 14(5): 302.
- [20] WANG Xueyao, HU Rui, SONG Zhenwei, et al. Sorafenib combined with STAT3 knockdown triggers ER stress-induced HCC apoptosis and cGAS-STING-mediated anti-tumor immunity[J]. *Cancer Letters*, 2022, 547: 215880.
- 收稿日期: 2023-11-05  
修回日期: 2024-03-05