

# 急性心肌梗死患者 PBMC 中 CSF2RB mRNA 和 GZMA mRNA 表达水平与 PCI 术后心室重构的关系研究

郝翠君<sup>a</sup>, 王蕊<sup>a</sup>, 洪洋<sup>a</sup>, 李晓颖<sup>b</sup>, 韩少洁<sup>a</sup>, 李方江<sup>a</sup> (河北北方学院附属第一医院 a. 心血管内科; b. 检验科, 河北张家口 075000)

**摘要:** **目的** 探究急性心肌梗死 (AMI) 患者外周血单个核细胞 (PBMC) 中集落刺激因子 2 受体  $\beta$  亚单位 (CSF2RB) 和颗粒酶 A (GZMA) 的 mRNA 表达水平与经皮冠状动脉介入术 (PCI) 术后心室重构的关系。**方法** 选取 2022 年 2 月 ~ 2023 年 8 月河北北方学院附属第一医院收治的 161 例 AMI 患者作为研究对象, 根据是否心室重构进一步分为非重构组 ( $n=105$ ) 与重构组 ( $n=56$ ); 以同期该院收治的未发生心肌梗死的 85 例冠心病患者为对照组。收集患者临床资料, 实时荧光定量聚合酶链式反应 (RT-PCR) 法检测 PBMC 的 CSF2RB mRNA, GZMA mRNA 水平; 超声心动图检测心脏结构参数指标, 采用 Pearson 分析 CSF2RB mRNA, GZMA mRNA 水平与心脏结构参数的相关性; 经单因素、多因素 Logistic 回归分析 AMI 患者发生心室重构的影响因素。**结果** 两组 CSF2RB mRNA ( $1.15 \pm 0.28$  vs  $1.80 \pm 0.37$ ), GZMA mRNA ( $0.85 \pm 0.16$  vs  $1.15 \pm 0.26$ ) 表达及胱抑素 C (CysC), 同型半胱氨酸 (Hcy) 水平比较, 差异具有统计学意义 ( $t=-39.002 \sim -4.854$ , 均  $P < 0.05$ )。随访截止 2024 年 8 月, 161 例行 PCI 术 AMI 患者中 56 例发生心室重构; AMI 患者中重构组 CSF2RB mRNA ( $1.85 \pm 0.31$ ), GZMA mRNA ( $1.27 \pm 0.29$ ) 表达水平明显高于非重构组 ( $1.71 \pm 0.34$ ,  $1.12 \pm 0.30$ ), 差异具有统计学意义 ( $t=2.564$ ,  $3.057$ , 均  $P < 0.001$ )。术后 AMI 患者中重构组左房内径 (LAD)、左室舒张末内径 (LVEDD)、左室后壁舒张末期厚度 (LVPWTd)、室间隔厚度 (IVST) 均高于非重构组 ( $t=11.247 \sim 26.008$ ), 左室射血分数 (LVEF) 低于重构组 ( $t=-15.271$ ), 差异具有统计学意义 (均  $P < 0.001$ )。Pearson 相关性分析 AMI 患者 CSF2RB mRNA, GZMA mRNA 水平与 LAD, LVEDD, LVPWTd, IVST 呈正相关 ( $r_{\text{CSF2RB mRNA}}=0.657 \sim 0.754$ ,  $r_{\text{GZMA mRNA}}=0.512 \sim 0.745$ , 均  $P < 0.05$ ), 与 LVEF 呈负相关 ( $r=-0.684$ ,  $-0.754$ , 均  $P < 0.05$ )。重构组与非重构组在 Cys C 和 Hcy 在使用醛固酮受体拮抗剂水平差异具有统计学意义 ( $t=5.495$ ,  $20.710$ ,  $30.906$ , 均  $P < 0.05$ )。Logistic 回归分析显示, CSF2RB mRNA  $> 1.79$ , GZMA mRNA  $> 1.18$ , Hcy  $> 20.15 \mu\text{mol/L}$ , 未使用醛固酮受体拮抗剂是 AMI 患者发生心室重构的独立危险因素 (Wald  $\chi^2=1.137 \sim 3.206$ , 均  $P < 0.05$ ); LVEF  $> 58.11\%$  是 AMI 患者发生心室重构的独立保护因素 (Wald  $\chi^2=1.469$ ,  $P < 0.05$ )。**结论** AMI 患者 PBMC 中 CSF2RB mRNA 和 GZMA mRNA 表达水平明显升高, CSF2RB 和 GZMA 是 AMI 患者术后发生心室重构的独立危险因素, 可作为 AMI 后发生心室重构的潜在诊断标志。

**关键词:** 急性心肌梗死; 经皮冠状动脉介入; 集落刺激因子 2 受体  $\beta$  亚单位; 颗粒酶 A; 心室重构  
**中图分类号:** R542.22; R392.11 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2025) 02-077-06

**doi:** 10.3969/j.issn.1671-7414.2025.02.014

## Relationship between CSF2RB mRNA and GZMA mRNA Expression Levels in PBMC of Patients with Acute Myocardial Infarction and Ventricular Remodeling after PCI

HAO Cuijun<sup>a</sup>, WANG Rui<sup>a</sup>, HONG Yang<sup>a</sup>, LI Xiaoying<sup>b</sup>, HAN Shaojie<sup>a</sup>, LI Fangjiang<sup>a</sup> (a. Department of Cardiovascular Medicine; b. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Hebei Zhangjiakou 075000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the relationship between the mRNA expression levels of colony stimulating factor 2 receptor subunit beta CSF2RB and granase A (GZMA) in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) of patients with acute myocardial infarction (AMI) and ventricular remodeling after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** A total of 161 AMI patients admitted to the First Affiliated Hospital of Hebei North University from February 2022 to August 2023 were selected as the study objects, and were further divided into non-remodeling group ( $n=105$ ) and remodeling group ( $n=56$ ) according to whether ventricular remodeling was possible. A total of 85 patients with coronary heart disease who did not have myocardial infarction were taken as control group. The clinical data of patients were collected, and the expression levels

**基金项目:** 河北省 2020 年度医学科学研究课题计划 (20200509); 张家口市 2023 年市级科技计划自筹项目 (2322147D)。

**作者简介:** 郝翠君 (1988-), 女, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 心血管病学, E-mail: xinneikehcj@163.com。

**通讯作者:** 王蕊 (1984-), 女, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 心血管病学, E-mail: xinneikewr@163.com。

of CSF2RB and GZMA mRNA in peripheral blood mononuclear cells were detected by real-time fluorescence quantitative PCR. Cardiac structural parameters were detected by echocardiography, and the relationship between CSF2RB and GZMA mRNA levels and cardiac structural parameters was analyzed by Pearson correlation. The influencing factors of ventricular remodeling in AMI patients were analyzed by univariate and Logistic regression, and  $P < 0.05$  was considered statistically significant. **Results** The mRNA expression of CSF2RB ( $1.15 \pm 0.28$  vs  $1.80 \pm 0.37$ ), GZMA ( $0.85 \pm 0.16$  vs  $1.15 \pm 0.26$ ), Cys C and Hcy levels were compared between the two groups, and the differences were statistically significant ( $t = -39.002 \sim -4.854$ , all  $P < 0.05$ ). The follow-up was up to August 2024. Among 161 AMI patients who underwent PCI, 56 cases had ventricular remodeling. The expression level of CSF2RB mRNA ( $1.85 \pm 0.31$ ), GZMA mRNA ( $1.27 \pm 0.29$ ) in the reconstructed group were significantly higher than that in the non-reconstructed group ( $1.71 \pm 0.34$ ,  $1.12 \pm 0.30$ ), and the differences were statistically significant ( $t = 2.564, 3.057$ , all  $P < 0.001$ ). LAD, LVEDD, LVPWTd and IVST in the postoperative reconstruction group were higher than those in the non-reconstruction group ( $t = 11.247 \sim 26.008$ ), and LVEF was lower than that in the reconstruction group ( $t = -15.271$ ), with statistical significance (all  $P < 0.001$ ). The level of CSF2RB and GZMA in AMI patients was positively correlated with LAD, LVEDD, LVPWTd and IVST ( $r_{\text{CSF2RB mRNA}} = 0.657 \sim 0.754$ ,  $r_{\text{GZMA mRNA}} = 0.512 \sim 0.745$ ), and negatively correlated with LVEF ( $r = -0.684, -0.754$ ), with statistical significance (all  $P < 0.05$ ). There was a statistically significant differences in the levels of Cys C and Hcy between the reconstructed group and non-reconstructed group after the use of aldehyd steroid receptor antagonists ( $t = 5.495, 20.710, 30.906$ , all  $P < 0.05$ ). Logistic regression analysis showed that CSF2RB mRNA  $> 1.79$ , GZMA mRNA  $> 1.18$ , Hcy  $> 20.15 \mu\text{mol/L}$  and no use of aldosterol receptor antagonists were independent risk factors for ventricular remodeling in AMI patients. LVEF  $> 58.11\%$  was an independent protective factor for ventricular remodeling in AMI patients (Wald  $\chi^2 = 1.137 \sim 3.206$ ,  $P < 0.05$ ). **Conclusion** The expression levels of CSF2RB and GZMA in PBMC of AMI patients were significantly increased. CSF2RB and GZMA are independent risk factors for postoperative ventricular remodeling in patients with AMI, and can be used as potential diagnostic markers for ventricular remodeling after acute myocardial infarction.

**Keywords:** acute myocardial infarction; percutaneous coronary intervention; colony stimulating factor 2 receptor subunit beta; granzyme A; ventricular remodeling

急性心肌梗死 (AMI) 是由于冠状动脉急性狭窄或闭塞, 供血持续减少乃至停止, 致使心肌细胞严重缺血和坏死, 主要表现为持续胸骨前后疼痛感、心速过快、低血压休克等<sup>[1]</sup>。目前临床治疗 AMI 以经皮冠状动脉介入术 (percutaneous coronary intervention, PCI) 为首选方案, 通过 PCI 恢复梗死部分动脉正常血流, 但仍存在部分患者心肌无法获得正常血流灌溉, 心室为应对压力负荷及容量负荷的状态, 通过改变其结构、功能竭力保证输出到全身的动脉血量达到正常, 由此引发心室重构<sup>[2]</sup>。AMI 患者早期心室重构, 常导致局部心肌变薄, 心室破裂与室壁瘤, 持续发展诱发心功能不全直至心衰, 造成患者死亡<sup>[3]</sup>。故准确预测 AMI 患者 PCI 术后心室重构情况, 早期采取干预措施, 对改善 AMI 患者预后具有重要意义。集落刺激因子 2 受体  $\beta$  亚单位 (colony stimulating factor 2 receptor subunit beta, CSF2RB) 是一种具有谱系特异性的细胞因子, 通过激活非受体酪氨酸蛋白激酶 2 触发细胞生存、增殖和功能的信号通路<sup>[4]</sup>; 颗粒酶 A (granzyme A, GZMA) 是由免疫细胞分泌的一种丝氨酸蛋白酶, 降解包含纤连蛋白、玻连蛋白在内的特异性细胞外基质, 从而起到心肌细胞外基质的重塑作用<sup>[5]</sup>。此外, 动物实验证实大鼠心脏组织中 CSF2RB mRNA, GZMA mRNA 水平变化与心肌纤维化及心室重构程度有关<sup>[6]</sup>。鉴于此, 本研究通过检测 AMI

患者外周血单个核细胞 (PBMC) 中 CSF2RB mRNA 和 GZMA mRNA 表达水平, 分析其与患者术后发生心室重构的关系, 以期为进一步揭示心室重构的发病机制提供新的理论依据, 并为临床高效治疗提供参考。现报告如下:

## 1 材料与方法

**1.1 研究对象** 选取 2022 年 2 月 ~ 2023 年 8 月河北北方学院附属第一医院收治的 161 例 AMI 患者作为研究对象, 男性 107 例, 女性 54 例, 平均年龄  $56.75 \pm 9.60$  岁, 体重指数  $22.61 \pm 2.18 \text{kg/m}^2$ 。采取门诊复诊方式进行为期 12 个月的随访。纳入标准: ①符合《急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》中 ST 段抬高型 AMI 的诊断标准<sup>[6]</sup>; ②首次发病且入院 48 h 内行心脏彩色超声检查, 符合 PCI 并进行治疗; ③临床资料完整。排除标准: ①冠状动脉旁路移植史; ②术前溶栓治疗史; ③并发肾衰竭、肺源性心脏病者; ④心脏瓣膜疾病史。以同期本院收治的 85 例稳定期未发生心肌梗死的冠心病病例为对照组, 男性 61 例, 女性 24 例, 平均年龄  $56.41 \pm 9.52$  岁, 体重指数  $22.56 \pm 2.21 \text{kg/m}^2$ 。观察组与对照组在性别、年龄、BMI 方面差异无统计学意义 ( $t/\chi^2 = 0.170, 0.265, 0.723$ , 均  $P > 0.05$ )。本研究经医院伦理委员会的批准 (审批文号 20220202), 取得所有患者及其家属的同意并签

署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 超微量分光光度计 (Thermo 公司, NanoDrop2000); ABI 7500 实时荧光聚合酶链反应仪 (美国 ABI 公司); PBS 缓冲液, 人淋巴细胞分离液 (Cytiva, 美国); Trizol(上海齐源生物科技有限公司); 逆转录试剂盒 (Thermo 公司); 全自动生化分析仪 (Beckman Coulter, 美国)。

1.3 方法

1.3.1 样本采集与处理: 采集对照组、观察组治疗前空腹静脉血 4 ml 于乙二胺四乙酸抗凝管中与等体积无菌 PBS 混匀后, 加入人淋巴细胞分离液, 使抗凝外周血, PBS, 淋巴细胞分离液体积比为 1 : 1 : 1, 2 200 r/min 离心 30 min, 离心后血浆层和淋巴细胞分离液层之间的白色絮状层即为外周血单个核细胞 (PBMC), 分离出 PBMC 置于含 5ml 0.01 mol/L PBS 的离心管中, 1 600 r/min 离心 8 min, 弃上清, PBS 洗涤后收集 PBMC 用于后续实验。

表 1

基因	上游引物	下游引物
CSF2RB	5'-GGAGGGCAGAGAAACACATAA-3'	5'-CTGTAGCTGTCTCCATCCTTG-3'
GZMA	5'-AAAGGTCCCAGGTCATTCTTG-3'	5'-GCTGGGTCATAGCATGGATAG-3'
GAPDH	5'-ACAGCAACAGGGTGGTGGAC-3'	5'-TTTGAGGGTGCAGCGAACTT-3'

1.3.4 随访和超声心脏指标观察: 患者于术后采血后采用多普勒超声诊断仪进行心脏结构检查, 频率设为 (2 ~ 5) Hz, 患者仰卧位, 分别检测 AMI 患者左心房内径 (left atrial diameter, LAD)、左心室舒张末内径 (left ventricular end-diastolic inner diameter, LVEDD)、左心室后壁舒张末期厚度 (left ventricular posterior wall thickness at end diastole thiokness, LVPWT)、室间隔厚度 (interventricular septal thickness, IVST) 和左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)。参考《急性心肌梗死后心室重构防治专家共识》<sup>[7]</sup>, 以术后 3 天进行心脏超声检测数据为基线, 术后 12 个月左心室收缩末期容积增加 20% 及以上, 定义为心室重构。

1.4 统计学分析 采用 SPSS23.0 软件对数据进行统计学分析。计数资料用  $n(\%)$  表示, 组间比较采用  $\chi^2$  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  $t$  检验; Pearson 分析术后 CSF2RBmRNA, GZMA mRNA 水平与心脏结构参数相关性; 经单因素、多因素 Logistic

1.3.2 资料收集: 收集所有 AMI 患者基础资料, 包括年龄、性别、体重指数、吸烟史、饮酒史、收缩压、舒张压、血脂情况 [总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、高密度脂蛋白 - 胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)]、血肌酐 (SCr)、胱抑素 C(Cys C)、同型半胱氨酸 (Hcy) 水平、空腹血糖 (FBG)、脑钠肽 (BNP)、清蛋白 (ALB)。

1.3.3 荧光定量聚合酶链式反应 (RT-PCR) 法检测 CSF2RBmRNA, GZMA mRNA 表达水平: Trizol 试剂提取 PBMC 细胞的总 RNA, 检查 RNA 的完整性, 测定 RNA 浓度和纯度。利用逆转录试剂盒将 RNA 反转录为 cDNA, 以 cDNA 为模板进行 RT-PCR 反应, 反应条件为: 95℃ 33 s, 95℃ 7 s, 66℃ 30 s, 40 个循环。采用  $2^{-\Delta\Delta C_t}$  法计算 CSF2RBmRNA, GZMA mRNA 相对表达量, 以甘油醛 -3- 磷酸脱氢酶 (GAPDH) 为内参。引物由生工生物工程 (上海) 有限公司合成, 引物序列见表 1。

引物序列

回归分析 AMI 患者发生心室重构的影响因素。 $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料、实验室指标及 CSF2RBmRNA 和 GZMA mRNA 水平比较 见表 2。两组 CSF2RB mRNA, GZMA mRNA 表达及 CysC, Hcy 水平比较, 差异具有统计学意义 (均  $P < 0.05$ ); 其余指标差异无统计学意义 (均  $P > 0.05$ )。

2.2 重构组和非重构组 CSF2RB mRNA 和 GZMA mRNA 水平比较 随访截止 2024 年 8 月, 本院收治的 161 例行 PCI 术 AMI 患者中 56 例发生心室重构。重构组 CSF2RB mRNA ( $1.85 \pm 0.31$ ), GZMA mRNA ( $1.27 \pm 0.29$ ) 水平显著高于非重构组 ( $1.71 \pm 0.34$ ,  $1.12 \pm 0.30$ ), 差异具有统计学意义 ( $t = 2.564, 3.057$ , 均  $P < 0.001$ )。

2.3 重构组和非重构组超声心脏结构参数比较 见表 3。术后重构组 LAD, LVEDD, LVPWTd, IVST 水平高于非重构组, LVEF 水平低于非重构组, 差异具有统计学意义 (均  $P < 0.001$ )。

表 2 对照组、观察组临床资料、实验室指标及 CSF2RB mRNA 和 GZMA mRNA 水平比较 [ $\bar{x}\pm s$ ,  $n(\%)$ ]

类 别	对照组 ( $n=85$ )	观察组 ( $n=161$ )	$t/\chi^2$	$P$
吸烟史	53(62.35)	112(69.57)	1.310	0.252
饮酒史	48(56.47)	77(47.83)	3.617	0.057
使用醛固醇受体拮抗剂 (是 / 否)	51(60.00)	84(52.17)	0.752	0.386
使用 ACEI 受体阻滞剂 (是 / 否)	46(54.12)	68(42.24)	3.158	0.076
收缩压 (mmHg)	128.05 $\pm$ 11.25	127.88 $\pm$ 11.21	0.113	0.910
舒张压 (mmHg)	71.15 $\pm$ 7.91	70.89 $\pm$ 7.86	0.246	0.806
CSF2RB mRNA	1.15 $\pm$ 0.28	1.80 $\pm$ 0.37	-14.188	<0.001
GZMA mRNA	0.85 $\pm$ 0.16	1.15 $\pm$ 0.26	-9.706	<0.001
SCr ( $\mu$ mol/L )	62.57 $\pm$ 4.87	62.45 $\pm$ 4.75	0.187	0.851
CysC ( mg/L )	1.23 $\pm$ 0.33	1.48 $\pm$ 0.41	-4.854	<0.001
FBG ( mmol )	5.82 $\pm$ 0.61	5.88 $\pm$ 0.57	-0.766	0.444
BNP(pg/ml)	117.15 $\pm$ 9.15	118.57 $\pm$ 9.67	-1.116	0.266
ALB ( g/L )	37.18 $\pm$ 3.31	37.58 $\pm$ 3.22	-0.918	0.360
TC ( mmol/L )	4.35 $\pm$ 0.85	4.52 $\pm$ 0.78	-1.576	0.116
TG ( mmol/L )	1.42 $\pm$ 0.48	1.50 $\pm$ 0.46	-1.278	0.203
HDL-C ( mmol/L )	1.15 $\pm$ 0.38	1.20 $\pm$ 0.31	-1.111	0.268
LDL-C ( mmol/L )	2.74 $\pm$ 0.65	2.73 $\pm$ 0.68	0.111	0.911
Hcy ( $\mu$ mol/L )	10.52 $\pm$ 1.67	20.60 $\pm$ 2.05	-39.002	<0.001

表 3 重构组和非重构组超声心脏结构参数比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

项目	重构组 ( $n=56$ )	非重构组 ( $n=105$ )	$t$	$P$
LAD ( mm )	45.32 $\pm$ 3.84	31.67 $\pm$ 3.04	24.709	<0.001
LVEDD ( mm )	58.54 $\pm$ 3.15	45.18 $\pm$ 3.08	26.008	<0.001
LVPWT ( mm )	17.57 $\pm$ 2.89	9.94 $\pm$ 2.04	19.466	<0.001
IVST ( mm )	13.05 $\pm$ 2.48	8.78 $\pm$ 2.19	11.247	<0.001
LVEF ( % )	46.57 $\pm$ 7.16	67.59 $\pm$ 8.87	-15.271	<0.001

2.4 AMI 患者 CSF2RB mRNA, GZMA mRNA 水平与超声心脏结构参数的相关性 见表 4。AMI 患者 CSF2RB, GZMA 水平与 LAD, LVEDD, LVPWT, IVST 呈正相关性, 与 LVEF 呈负相关, 差异具有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。

2.5 重构组与非重构组临床特征分析 见表 5。重构组与非重构组在 CysC, Hcy, 使用醛固醇受体拮抗剂水平比较, 差异具有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。

表 4 AMI 患者 CSF2RB mRNA, GZMA mRNA 水平与超声心脏结构参数的相关性

项目	CSF2RB		GZMA	
	$r$	$P$	$r$	$P$
LAD ( mm )	0.754	0.045	0.653	0.005
LVEDD ( mm )	0.715	0.021	0.745	0.023
LVPWT ( mm )	0.657	0.045	0.527	0.043
IVST ( mm )	0.671	0.012	0.512	0.042
LVEF ( % )	-0.684	0.011	-0.781	0.009

2.6 Logistic 回归分析 AMI 患者发生心室重构的影响因素 见表 6。以 AMI 患者是否发生心室重构为因变量 (1= 是, 0= 否), 将表 5 中具有统计学意义的因素为自变量进行 Logistic 回归分析, 结果显示, CSF2RB mRNA  $> 1.79$ , GZMA mRNA  $> 1.18$ , Hcy  $> 20.15\mu\text{mol/L}$ , 未使用醛固醇受体拮抗剂是 AMI 患者发生心室重构的独立危险因素, LVEF  $> 58.11\%$  是 AMI 患者发生心室重构的独立保护因素 (均  $P<0.05$ )。

表 5 重构组与非重构组临床特征分析				
类 别	重构组 (n=56)	非重构组 (n=105)	$\chi^2/t$	P
吸烟史	39(69.64)	68(64.76)	0.390	0.532
饮酒史	43(76.79)	69(65.71)	2.114	0.146
糖尿病	29(51.79)	48(45.71)	0.540	0.462
TC ( mmol/L )	4.51 ± 0.79	4.56 ± 0.81	-0.376	0.707
TG ( mmol/L )	1.48 ± 0.46	1.52 ± 0.45	-0.533	0.595
HDL-C ( mmol/L )	1.19 ± 0.41	1.22 ± 0.35	-0.488	0.627
LDL-C ( mmol/L )	2.73 ± 0.67	2.71 ± 0.64	0.186	0.853
收缩压 ( mmHg )	127.85 ± 11.29	127.65 ± 11.31	0.107	0.915
舒张压 ( mmHg )	71.27 ± 7.90	71.20 ± 7.88	0.054	0.957
SCr ( $\mu$ mol/L )	62.88 ± 4.55	61.87 ± 4.68	1.317	0.190
CysC ( mg/L )	1.67 ± 0.39	1.35 ± 0.33	5.495	<0.001
FBG ( mmol )	5.89 ± 0.51	5.87 ± 0.48	0.246	0.806
BNP(pg/ml)	118.57 ± 9.67	117.98 ± 9.43	0.375	0.708
ALB ( g/L )	37.58 ± 3.22	37.69 ± 3.28	-0.204	0.839
Hcy ( $\mu$ mol/L )	23.67 ± 2.17	17.52 ± 1.56	20.710	<0.001
他汀类药物史	41(73.21)	67(63.81)	1.463	0.226
用醛固醇受体拮抗剂 ( 是 / 否 )	46(82.14)	38(36.19)	30.906	<0.001
用 ACEI 受体阻滞剂 ( 是 / 否 )	18(32.14)	50(47.62)	3.585	0.058

表 6 Logistic 回归分析影响 AMI 患者发生心室重构的因素						
因素	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	OR	95%CI
CSF2RB mRNA	1.015	0.734	2.266	0.018	2.759	1.668 ~ 3.885
GZMA mRNA	1.334	0.745	3.206	<0.001	3.796	1.417 ~ 3.972
LVEDD ( mm )	0.795	0.546	2.120	0.057	2.214	0.110 ~ 2.347
LVPWT ( mm )	0.687	0.463	2.201	0.069	1.988	0.845 ~ 2.587
LVEF ( % )	-1.121	0.925	1.469	0.019	0.326	0.118 ~ 0.942
Hcy ( $\mu$ mol/L )	0.657	0.436	2.271	0.015	1.929	1.110 ~ 2.347
未使用醛固醇受体拮抗剂	1.010	0.947	1.137	0.005	2.746	1.157 ~ 2.875

3 讨论

AMI 局部缺血缺氧导致大量心肌细胞死亡后，心脏为适应新的病理生理状态，在神经 - 体液因素等多种机制调节下，从细胞、分子到心脏整体结构与功能发生心肌细胞肥大、凋亡，细胞外基质沉积与降解失衡等一系列复杂变化<sup>[8]</sup>。成年哺乳动物心脏损伤后再生能力有限，丢失的细胞被纤维瘢痕所取代，导致心室重构，其与不良心血管事件及心力衰竭的发生密切相关<sup>[9]</sup>。故寻求关于预测 AMI 术后心室重构的生物标志物，准确预测心室重构的发生和早期干预是预防心力衰竭的有效措施。

心肌细胞外基质变化是心室重构的重要原因，主要为心脏基质成分合成与降解代谢失衡导致<sup>[10]</sup>。已有数据表明，在 AMI 启动的血管紧张素转化酶抑制剂等治疗与患者死亡率降低相关，且在发生 AMI 后 12 个月持续有效，故进行为期 12 个月随访，本研究中 AMI 患者 PCI 术后 12 个月心室重构发生率为 34.78%。术后重构组 CSF2RB mRNA，

GZMA mRNA 表达水平较非重构组显著升高，提示 CSF2RB，GZMA 可能参与心室重构的过程。据研究发现<sup>[11]</sup>，GZMA mRNA 表达于冠状动脉斑块的单核细胞中，并可切割心肌细胞的纤连蛋白、玻连蛋白，削弱动脉粥样硬化斑块的纤维帽。免疫细胞可通过肿瘤坏死因子、GZMA 及穿孔素介导的通路启动心肌细胞的凋亡<sup>[12]</sup>。而在 AMI 后大量坏死细胞及有毒物质的累积触发了炎症细胞浸润和趋化因子的释放，进一步作用干细胞从血液跨毛细血管壁向受损心肌定向迁移，完成心肌靶向归巢<sup>[13]</sup>。CSF2RB 是 IL-3，IL-5，粒 - 单核细胞集落刺激因子（GM-CSF）三种细胞因子共有的  $\beta$  亚基，主要负责传导细胞信号、激活通路；当其表达异常时，刺激树突细胞、成纤维样滑膜细胞分泌更多的 CSF2 因子和其他促炎因子，导致炎症反应产生，造成组织损伤<sup>[14]</sup>。

进一步对比重构组与非重构组的心脏结构参数发现，发生心室重构的患者心脏参数升高，射血分

数下降,可能使梗死区域细胞坏死,收缩力下降,室壁张力增加,导致心肌细胞肥大、纤维化,进而引发心室重构。AMI患者术后早期心脏处于代偿期,同时也是术后早期心功能发生改变较为隐匿的原因之一,虽有LAD等心脏结构的变化,但无明显收缩功能的变化,仅表现为舒张功能的变化<sup>[15]</sup>。Pearson相关性分析中CSF2RB mRNA, GZMA mRNA水平与心脏超声指标存在线性相关,提示CSF2RB, GZMA参与心室重构的进程;患者术后LVEDD直接影响左心室肌肉质量值的高低,LVEF反映左心室收缩功能,重构组患者心肌收缩力越弱,而疾病风险程度高、心室质量差则进一步导致机体炎症反应愈加强烈。通过Logistic多因素分析结果显示,CSF2RB mRNA, GZMA mRNA是AMI患者术后发生心室重构的独立危险因素,验证了上述结论,可见二者能够作为预测AMI后心室重构发生的有效指标,证实CSF2RB, GZMA与AMI后心室重构密切相关。深入探究二者在AMI后心室重构中的具体分子作用机制,有望为开发针对性的新型治疗策略和精准的诊断标志物提供坚实的理论依据,从而在改善AMI患者预后、降低心血管不良事件发生率等方面发挥重要的推动作用。

综上所述,AMI患者外周血中CSF2RB mRNA和GZMA mRNA的表达水平升高与心肌梗死后心室重构密切相关,可作为评估心室重构和预测预后的潜在生物标志物。本研究样本量偏少,观察时间较短,结果存在一定偏倚。需要进一步开展大样本、多中心的研究,进一步探索心室重构的发病机制,早期识别和预防,改善患者预后。

#### 参考文献:

- [1] 柴亮听,张卉,冯艳,等.急性心肌梗死患者血清miR-423-5P, Bcl-2和LC3-II水平表达与预后相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2023,38(1):117-120,134. CHAI Liangting, ZHANG Hui, FENG Yan, et al. Correlation between serum miR-423-5P, Bcl-2 and LC3-II and prognosis in patients with acute myocardial infarction[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2023,38(1):117-120,134.
- [2] AKBARI T, AL-LAMEE R. Percutaneous coronary intervention in multi-vessel disease[J]. Cardiovascular Revascularization Medicine: Including Molecular Interventions, 2022, 44:80-91.
- [3] FRANTZ S, HUNDERTMARK M J, SCHULZ-MENGER J, et al. Left ventricular remodelling post-myocardial infarction: pathophysiology, imaging, and novel therapies[J]. European Heart Journal, 2022,43(27):2549-2561.
- [4] SOSA F, HANSEN P J. Colony stimulating factor 2 protects the preimplantation bovine embryo from heat shock[J]. Zygote (Cambridge, England), 2023, 31(1):51-54.
- [5] PARK S, ANDERSON N L, CANARIA D A, et al. Granzyme-producing CD4 T cells in cancer and autoimmune disease[J]. ImmunoHorizons, 2021, 5(12):909-917.
- [6] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2010,38(8):675-690. Chinese Society of Cardiology of Chinese Medical Association, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology. Guideline for diagnosis and treatment of patients with ST-elevation myocardial infarction [J]. Chinese Journal of Cardiovascular Research, 2010,38(8):675-690.
- [7] 中国医师协会胸痛专业委员会, 中华心血管病杂志(网络版)编辑委员会, 急性心肌梗死后心室重构防治专家共识起草组. 急性心肌梗死后心室重构防治专家共识[J]. 中华心血管病杂志(网络版), 2020,3(1):1-7. Chest Pain Professional Committee of the Chinese Medical Association, Editorial Committee of Chinese Journal of Cardiovascular Disease (online Edition), Expert Consensus Drafting Group for Prevention and Treatment of Ventricular Remodeling after Acute Myocardial Infarction. Expert consensus on prevention and treatment of ventricular remodeling after acute myocardial infarction [J]. Chinese Video Journal of Cardiology (online Edition), 2020,3(1):1-7.
- [8] FRAMPTON J, ORTENGREN A R, ZEITLER E P. Arrhythmias after acute myocardial infarction[J]. the Yale Journal of Biology and Medicine, 2023, 96(1):83-94.
- [9] KRITTANAWONG C, KHAWAJA M, TAMIS-HOLLAND J E, et al. Acute myocardial infarction: etiologies and mimickers in young patients[J]. Journal of the American Heart Association, 2023, 12(18):e029971.
- [10] SUN Meiyang, MAO Sui, WU Chao, et al. Piezo1-mediated neurogenic inflammatory cascade exacerbates ventricular remodeling after myocardial infarction[J]. Circulation, 2024, 149(19):1516-1533.
- [11] SANTOS-ZAS I, LEMARIE J, ZLATANOVA I, et al. Cytotoxic CD8<sup>+</sup> T cells promote granzyme B-dependent adverse post-ischemic cardiac remodeling[J]. Nature Communication, 2021, 12(1):1483.
- [12] SAITO Y, OYAMA K, TSUJITA K, et al. Treatment strategies of acute myocardial infarction: updates on revascularization, pharmacological therapy, and beyond[J]. Journal of Cardiology, 2023, 81(2):168-178.
- [13] MAO Liang, LI Yunda, CHEN Ruolan, et al. Heart-targeting exosomes from human cardiosphere-derived cells improve the therapeutic effect on cardiac hypertrophy[J]. Journal of Nanobiotechnology, 2022, 20(1):435.
- [14] TAKAHASHI T, YAMAMOTO K, YAMAGUCHI T, et al. Granulocyte colony-stimulating factor-associated aortitis[J]. the Lancet. Oncology, 2022, 23(3):e155.
- [15] XU Wei, YANG Yanmin, ZHU Jun, et al. Left atrial diameter and the risk of thromboembolism in patients with left ventricular noncompaction[J]. Journal of Cardiovascular Development and Disease, 2022, 9(12):426.

收稿日期: 2024-09-29

修回日期: 2024-12-05