

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.11.013

❖ 临床研究 ❖

血清 Adropin、PTX-3、hs-CRP、TGF-β1 水平在乳腺癌放化疗相关心脏毒性早期预测中的应用价值

郑国红, 杨海芳, 曹钢, 王晓红, 肖磊

(唐山市人民医院肿瘤内科, 河北 唐山 063000)

【摘要】目的: 探讨血清 Adropin、正五聚蛋白-3 (PTX-3)、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 和转化生长因子-β1 (TGF-β1) 水平在乳腺癌放化疗相关心脏毒性早期预测中的应用价值。**方法:** 选取 120 例左侧乳腺癌患者作为研究组, 同期 40 例良性乳腺疾病患者作为对照组。根据放化疗后是否发生心脏毒性事件分为心脏毒性事件组 ($n=24$) 和非心脏毒性事件组 ($n=96$)。检测各组血清 Adropin、PTX-3、hs-CRP、TGF-β1 表达水平, 采用单因素分析及多因素 Logistic 回归分析乳腺癌放化疗发生相关心脏毒性事件的危险因素, 绘制受试者工作特征曲线 (ROC) 分析上述指标对乳腺癌放化疗相关心脏毒性的早期预测价值。**结果:** 研究组血清 Adropin 水平低于对照组, PTX-3、hs-CRP、TGF-β1 水平均高于对照组 ($P < 0.05$); 心脏毒性事件组血清 Adropin 水平低于非心脏毒性事件组, PTX-3、hs-CRP、TGF-β1 水平均高于非心脏毒性事件组 ($P < 0.05$); 心脏毒性事件的发生与年龄、高血脂、高血压等因素有关 ($P < 0.05$); Logistic 回归分析显示, 年龄 ($OR = 1.919, P < 0.001$)、高血脂 ($OR = 1.706, P < 0.001$)、高血压 ($OR = 1.799, P = 0.002$)、糖尿病 ($OR = 1.752, P = 0.004$)、Adropin ($OR = 2.239, P < 0.001$)、PTX-3 ($OR = 2.085, P < 0.001$)、hs-CRP ($OR = 0.773, P = 0.003$)、TGF-β1 ($OR = 2.361, P = 0.007$)、CK ($OR = 2.527, P = 0.004$)、CK-MB ($OR = 2.438, P = 0.002$) 是影响乳腺癌放化疗患者发生相关心脏毒性事件的独立危险因素; ROC 曲线发现血清 Adropin、PTX-3、hs-CRP 及 TGF-β1 联合预测乳腺癌放化疗患者发生相关心脏毒性事件的曲线下面积 (AUC) 为 0.866, 高于四者单独检测的 0.724、0.691、0.712、0.733 ($P < 0.05$)。**结论:** 乳腺癌放化疗相关心脏毒性患者血清 Adropin 水平呈降低趋势, PTX-3、hs-CRP 和 TGF-β1 水平呈升高趋势, Adropin、PTX-3、hs-CRP 及 TGF-β1 联合检测对乳腺癌放化疗相关心脏毒性具有一定的早期预测价值。

【关键词】 乳腺癌; 放化疗; Adropin; 正五聚蛋白-3; 超敏 C 反应蛋白; 转化生长因子-β1; 心脏毒性

【中图分类号】 R737.9 **【文献标志码】** A

Application value of serum Adropin, PTX-3, hs-CRP and TGF-β1 in the early prediction of breast cancer chemoradiotherapy-related cardiotoxicity

ZHENG Guo-hong, YANG Hai-fang, CAO Gang, WANG Xiao-hong, XIAO Lei

(Department of Medical Oncology, Tangshan People's Hospital, Tangshan 063000, Hebei, China)

【Abstract】Objective: To explore the application value of serum Adropin, pentraxin-3 (PTX-3), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and transforming growth factor-β1 (TGF-β1) in the early prediction of breast cancer chemoradiotherapy-related cardiotoxicity. **Methods:** A total of 120 patients with left breast cancer were enrolled as study group. According to presence or absence of cardiotoxicity after chemoradiotherapy, they were divided into cardiotoxicity group ($n=24$) and non-cardiotoxicity group ($n=96$). And other 40 patients with benign breast diseases during the same period were enrolled as control group. The levels of serum Adropin, PTX-3, hs-CRP and TGF-β1 in different groups were detected and compared. The risk factors of cardiotoxicity were analyzed by univariate and multivariate Logistic regression analysis. The value of serum Adropin, PTX-3, hs-CRP and TGF-β1 levels in the early prediction of breast cancer chemoradiotherapy-related cardiotoxicity was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results:** The level of serum Adropin in study group was lower than that in control group, while levels of PTX-3, hs-CRP and TGF-β1 were higher than those in control group ($P < 0.05$). The level of serum Adropin in cardiotoxicity group was lower than that in non-cardiotoxicity group, while levels of PTX-3, hs-CRP and TGF-β1 were higher than those in non-cardiotoxicity group ($P < 0.05$). The occurrence of cardiotoxicity was related to age, hyperlipidemia and hypertension ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that age ($OR = 1.919, P < 0.001$), hyperlipidemia ($OR = 1.706, P < 0.001$), hypertension ($OR = 1.799, P = 0.002$), diabetes mellitus ($OR = 1.752, P = 0.004$), Adropin ($OR = 2.239, P < 0.001$), PTX-3 ($OR = 2.085, P < 0.001$), hs-CRP ($OR = 0.773, P = 0.003$), TGF-β1 ($OR =$

基金项目: 河北省卫生和计划生育委员会科研基金项目 (20190169)

作者简介: 郑国红 (1981-), 女, 副主任医师。E-mail: zhengguohong133@163.com

2.361, $P=0.007$), CK ($OR=2.527, P=0.004$) and CK-MB ($OR=2.438, P=0.002$) were independent risk factors of breast cancer chemoradiotherapy-related cardiotoxicity. ROC curve analysis showed that AUC of serum Adropin combined with PTX-3, hs-CRP and TGF- β 1 for predicting cardiotoxicity was 0.866, greater than that of them alone (0.724, 0.691, 0.712, 0.733, $P<0.05$). **Conclusion:** The levels of serum Adropin decreases, while levels of PTX-3, hs-CRP and TGF- β 1 increase in patients with breast cancer chemoradiotherapy-related cardiotoxicity. The combination of the four methods are of certain early predictive value for breast cancer chemoradiotherapy-related cardiotoxicity.

【Key words】 Breast cancer; Chemoradiotherapy; Adropin; Pentraxin-3; High-sensitivity C-reactive protein; Transforming growth factor- β 1; Cardiotoxicity

乳腺癌是具有较高发病率和致死率的妇科恶性肿瘤,通常由乳腺上皮细胞癌变所致,对患者的生命安全造成了严重影响^[1]。放化疗是临床治疗乳腺癌的重要手段,能有效控制病情进展,改善预后。但患者接受放疗时,心脏进入放射野,产生大量的氧自由基易引起心肌细胞损伤^[2]。恶性肿瘤患者在化疗药物的作用下心脏脂肪酸分泌出现异常,大量化疗药物积累可能引起心脏毒性,严重者还可能出现心力衰竭^[3]。因此,早期及时诊断放化疗相关心脏毒性具有重要的临床价值。现阶段临床常通过心脏磁共振及超声心动图等方式诊断放化疗相关心脏毒性,但费用较昂贵,且需要较高的检测技术。因此,寻找早期诊断及评估乳腺癌放化疗相关心脏毒性的血清标志物对降低相关心脏毒性发生风险、改善预后具有特殊的意义。Adropin 是一种分泌性蛋白,与心脏疾病的发生密切相关,在冠心病等多种心脏疾病患者血清中异常表达^[4]。正五聚蛋白-3 (pentraxin-3, PTX-3) 与超敏 C 反应蛋白 (hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP) 均属于 C 反应蛋白家族,在心血管系统局部炎症反应有着重要作用,与心脏疾病的发生及发展相关^[5-6]。转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) 异常表达可能引起心力衰竭、房颤等心脏疾病^[7]。本研究拟探讨血清 Adropin、PTX-3、hs-CRP、TGF- β 1 水平在乳腺癌放化疗相关心脏毒性早期预测中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 5 月至 2020 年 4 月唐山市人民医院诊治的 120 例左侧乳腺癌患者作为研究组。纳入标准:(1)符合《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范》^[8]中相关标准,并经病理学检查确诊均为浸润性导管癌;(2)均为女性;(3)年龄不低于 18 岁;(4)首次发病,无放化疗史;(5)患者签署知情同意书;(6)放化疗前无心脏疾病。排除标准:(1)存在放化疗禁忌证者;(2)合并感染性疾病、自身免疫性疾病、其他类型恶性肿瘤者;(3)精神、认知功能严重损伤者;(4)先天性心脏病者;(5)预计生存期不足

6 个月者;(6)临床资料不完整者。另取同期 40 例乳腺良性疾病作为对照组。两组一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

指标	研究组 ($n=120$)	对照组 ($n=40$)	χ^2/t 值	P 值
年龄(岁)	50.68 \pm 7.24	48.46 \pm 7.83	1.645	0.102
BMI (kg/m ²)	23.18 \pm 1.24	22.89 \pm 1.31	1.263	0.209
吸烟史	11(9.17)	2(5.00)	0.698	0.404
饮酒史	19(15.83)	7(17.50)	0.061	0.805
合并症				
高血压	17(14.17)	7(17.50)	0.261	0.609
高血脂	43(35.83)	10(25.00)	1.589	0.207
糖尿病	8(6.67)	1(2.50)	0.981	0.322
肌酐(μ mol/L)	72.18 \pm 12.67	69.14 \pm 14.46	1.268	0.207
尿素氮 (mmol/L)	5.98 \pm 1.15	5.63 \pm 1.29	1.616	0.108
谷丙转氨酶(U/L)	45.63 \pm 4.03	44.74 \pm 3.84	1.224	0.223
谷草转氨酶(U/L)	40.14 \pm 3.52	39.26 \pm 3.01	1.417	0.158
CK(IU/L)	137.32 \pm 28.39	134.85 \pm 23.76	0.495	0.621
CK-MB(IU/L)	20.56 \pm 6.01	19.75 \pm 5.14	0.764	0.446

1.2 方法

1.2.1 临床资料 收集研究组患者的临床资料,包括年龄、卡氏评分、身体质量指数 (body mass index, BMI)、饮酒史、吸烟史、高血脂、高血压、糖尿病、肌酐、尿素氮、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、肌酸激酶 (creatinine kinase, CK)、肌酸激酶同工酶 (creatinine kinase isoenzymes, CK-MB) 及肿瘤分期等资料。

1.2.2 治疗方法 所有患者均接受环磷酰胺、表柔比星、氟尿嘧啶及多西他赛化疗。环磷酰胺 (江苏盛迪医药有限公司) 500 mg/m²、表柔比星 [辉瑞制药 (无锡) 有限公司] 100 mg/m²、氟尿嘧啶 (上海旭东海普药业有限公司) 500 mg/m² 均为第 1 天静脉滴注, 21 d 为 1 个周期, 连续化疗 3 个周期, 随后采用多西他赛 (上海中西三维药业有限公司) 100 mg/m², 第 1 天静脉滴注, 21 d 为 1 个周期, 连续化疗 3 个周期。在多西他赛化疗期间同步进行化疗, 胸壁野采用 6MVX 线照射, 调强放射治疗: 50 Gy/25 f, 5 周完成, 锁骨上下区采用 6 MVX 线照射, 50 Gy/25 f,

5 周完成。

1.2.3 血清 Adropin、PTX-3、hs-CRP、TGF-β1 检测

在首次化疗当日清晨采集研究组患者空腹静脉血约 3 mL,经离心后取上清液,贮存于不含抗凝剂的试管,于 -80 °C 冰箱保存,并于当天完成检验。采用酶联免疫吸附法,检测两组血清 Adropin、PTX-3、hs-CRP、TGF-β1 水平,Adropin 及 PTX-3 试剂盒均购自上海西唐生物科技有限公司,hs-CRP 及 TGF-β1 试剂盒均购自上海邦景实业有限公司。酶联免疫吸附法:取出酶标板,在空白微孔中依次加入 100 μL 标准品,分别标记样品编号,加入 100 μL 样品于空白微孔中,在样品孔及标准品中加入酶标记溶液 50 μL,孵育 1 h,洗板机清洗 5 次,每次静置 20 s,每孔加入底物各 90 μL,避光孵育反应 15 min,每孔加入终止液 50 μL,终止反应,3 min 内测量 450 nm 波长下各孔内吸光度,并计算出实际浓度。

1.3 试验分组

根据是否发生心血管事件将研究组患者分为心脏毒性事件组 ($n = 24$) 和非心脏毒性事件组 ($n = 96$)。分别于化疗前、每次化疗周期结束后第 2 周使用飞利浦公司生产的 IU Elite 型超声仪对患者进行检查,观察患者心脏有无异常变化,并记录左室射血分数(left ventricular ejection fractions, LVEF)。心脏毒性判定参考中国临床肿瘤学会制定的标准^[9]: (1) 相比于化疗前, LVEF 降低超过 10% 且存在充血性心衰症状或无症状的 LVEF 降低超过 15%; (2) 心肌酶 CK、CK-MB 异常升高; (3) 心电图异常指标: 窦性心动过缓或过速、T 波低平、R 波低电压、ST 段抬高或下降。

1.4 统计学分析

采用 SPSS19.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料采用 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较行 t 检验;计数资料采用 [$n(\%)$] 表示,组间比较行 χ^2 检验;采用 Logistic 回归对乳腺癌放化疗患者发生相关心脏毒性事件的影响因素进行分析;采用受试者工作特征曲线 (ROC) 分析血清 Adropin、PTX-3、hs-CRP、TGF-β1 水平对乳腺癌放化疗患者发生相关心脏毒性事件的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 研究组和对照组血清 Adropin、PTX-3、hs-CRP、TGF-β1 水平比较

研究组血清 Adropin 水平低于对照组,而 PTX-3、hs-CRP、TGF-β1 水平均高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 研究组和对照组血清 Adropin、PTX-3、hs-CRP、TGF-β1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	Adropin (ng/mL)	PTX-3 (ng/mL)	hs-CRP (mg/L)	TGF-β1 (μg/L)
研究组 ($n = 120$)	4.29 ± 1.04	4.35 ± 0.92	10.86 ± 2.14	42.17 ± 6.08
对照组 ($n = 40$)	6.37 ± 1.65	1.81 ± 0.53	5.48 ± 1.17	28.95 ± 4.12
t 值	9.344	16.545	15.142	12.794
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 心脏毒性事件组和非心脏毒性事件组血清 Adropin、PTX-3、hs-CRP、TGF-β1 水平比较

心脏毒性事件组血清 Adropin 水平低于非心脏毒性事件组,而 PTX-3、hs-CRP、TGF-β1 水平均高于非心脏毒性事件组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 心脏毒性事件组和非心脏毒性事件组血清 Adropin、PTX-3、hs-CRP、TGF-β1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	Adropin (ng/mL)	PTX-3 (ng/mL)	hs-CRP (mg/L)	TGF-β1 (μg/L)
心脏毒性事件组 ($n = 24$)	2.56 ± 0.28	5.38 ± 0.85	13.75 ± 1.92	49.82 ± 3.17
非心脏毒性事件组 ($n = 96$)	4.72 ± 0.81	4.09 ± 0.73	10.14 ± 1.64	40.26 ± 2.52
t 值	12.838	7.488	9.315	15.753
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 影响乳腺癌放化疗患者发生相关心脏毒性事件的单因素分析

心脏毒性事件的发生与年龄、高血脂、高血压、糖尿病、CK 及 CK-MB 等因素有关 ($P < 0.05$),与卡氏评分、BMI、饮酒、吸烟、肿瘤分期等因素无关 ($P > 0.05$)。见表 4。

2.4 影响乳腺癌放化疗患者发生相关心脏毒性事件的多因素分析

建立 Logistic 回归模型,以是否发生相关心脏毒性事件为因变量,发生相关心脏毒性事件赋值为 1,未发生相关心脏毒性事件赋值为 0。以年龄、高血脂、高血压、血清 Adropin、PTX-3、hs-CRP 及 TGF-β1 水平作为自变量,连续变量按照两组均值分段,转化为两分类变量,回归过程使用“进入法”选择和剔除自变量,设定入选 $\alpha = 0.05$,剔除 $\alpha = 0.10$ 。Logistic 回归分析显示,年龄 ($OR = 1.919, P < 0.001$)、高血脂 ($OR = 1.706, P < 0.001$)、高血压 ($OR = 1.799, P = 0.002$)、糖尿病 ($OR = 1.752, P = 0.004$)、Adropin ($OR = 2.239, P < 0.001$)、PTX-3 ($OR = 2.085, P < 0.001$)、hs-CRP ($OR = 0.773, P = 0.003$)、TGF-β1 ($OR = 2.361, P = 0.007$)、CK ($OR = 2.527, P = 0.004$)、CK-MB ($OR = 2.438, P = 0.002$) 是影响乳腺癌放化疗患者发生相关心脏毒性事件的独立危险因素。见表 5。

表4 影响乳腺癌放疗患者发生相关心脏毒性事件的单因素分析[$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

因素	心脏毒性事件组 (n=24)	非心脏毒性事件组 (n=96)	χ^2/t 值	P值
年龄(岁)			5.357	0.021
≥60	15 (62.50)	35 (36.46)		
<60	9 (37.50)	61 (63.54)		
卡氏评分(分)	83.69 ± 5.12	85.74 ± 5.65	1.618	0.108
BMI (kg/m ²)			0.164	0.685
≥24	6 (25.00)	28 (29.17)		
<24	18 (75.00)	68 (70.83)		
饮酒史			0.563	0.453
有	5 (20.83)	14 (14.58)		
无	19 (79.17)	82 (85.42)		
吸烟史			0.025	0.874
有	2 (8.32)	9 (9.38)		
无	22 (20.18)	87 (90.62)		
高血脂			4.385	0.036
有	13 (54.17)	30 (31.25)		
无	11 (45.83)	66 (68.75)		
高血压			5.551	0.018
有	7 (29.17)	10 (10.42)		
无	17 (70.83)	86 (89.58)		
糖尿病			4.821	0.028
有	4 (16.67)	4 (4.17)		
无	20 (83.33)	92 (95.83)		
肿瘤分期			0.450	0.798
II	7 (29.17)	35 (36.46)		
III	14 (58.33)	50 (52.08)		
IV	3 (12.50)	11 (11.46)		
肌酐(μmol/L)	69.04 ± 8.27	72.96 ± 10.48	1.586	0.116
尿氮素(mmol/L)	5.78 ± 0.91	6.03 ± 1.03	1.087	0.279
谷丙转氨酶(U/L)	44.68 ± 2.82	45.86 ± 3.16	1.670	0.098
谷草转氨酶(U/L)	39.15 ± 3.25	40.38 ± 2.09	1.726	0.086
CK(IU/L)	188.69 ± 13.41	124.47 ± 16.35	17.788	<0.001
CK-MB(IU/L)	30.25 ± 3.32	18.13 ± 4.03	13.611	<0.001

表5 影响乳腺癌放疗患者发生相关心脏毒性事件的多因素分析

自变量	β值	SE值	Wald χ^2 值	P值	OR值	95% CI
年龄	0.652	0.167	15.243	<0.001	1.919	1.384~2.663
高血脂	0.534	0.153	12.181	<0.001	1.706	1.264~2.302
高血压	0.587	0.185	10.068	0.002	1.799	1.252~2.585
糖尿病	0.561	0.196	8.192	0.004	1.752	1.193~2.573
Adropin	-0.806	0.229	12.388	<0.001	2.239	1.429~3.507
PTX-3	0.735	0.203	13.109	<0.001	2.085	1.401~3.105
hs-CRP	0.773	0.258	8.977	0.003	2.166	1.306~3.592
TGF-β1	0.859	0.317	7.343	0.007	2.361	1.268~4.394
CK	0.927	0.324	8.186	0.004	2.527	1.339~4.769
CK-MB	0.891	0.282	9.983	0.002	2.438	1.403~4.236

2.5 血清 Adropin、PTX-3、hs-CRP、TGF-β1 对乳腺癌放疗相关心脏毒性的早期预测价值

由 ROC 曲线可知,血清 Adropin、PTX-3、hs-CRP 及 TGF-β1 联合预测乳腺癌放疗患者发生相关心脏毒性事件的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.866 高于四者单独检测的 0.724、0.691、0.712、0.733 ($P < 0.05$)。见图 1 及表 6。

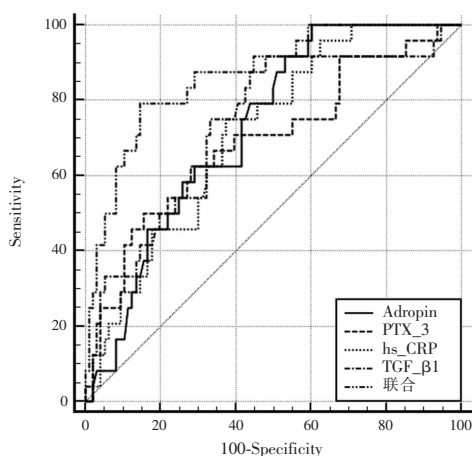


图1 血清 Adropin、PTX-3、hs-CRP、TGF-β1 预测乳腺癌放疗患者发生相关心脏毒性事件的 ROC 曲线

表6 血清 Adropin、PTX-3、hs-CRP、TGF-β1 对乳腺癌放疗相关心脏毒性的早期预测价值

项目	截断值	约登指数	AUC 值	特异度	敏感度	95% CI	P 值
Adropin	3.63 ng/mL	0.60	0.724	85.36	74.29	0.635~0.802	0.004
PTX-3	4.87 ng/mL	0.52	0.691	83.87	69.50	0.601~0.773	0.014
hs-CRP	12.29 mg/L	0.55	0.712	79.69	75.34	0.622~0.791	0.007
TGF-β1	45.65 μg/L	0.61	0.733	91.67	68.85	0.645~0.810	0.009
四者联合	-	0.75	0.866	89.51	85.42	0.792~0.922	0.002

3 讨论

现阶段对于乳腺癌的治疗多采用放疗,可降低肿瘤转移的发生风险、控制病情进展,是提高患者生存率的重要手段^[10]。但放疗均会对患者心脏造成损伤,且损伤具有不可逆性及进展性,故早期及时诊断放疗相关心脏毒性对指导后续治疗、改善预后具有重要价值^[11]。现阶段临床常采用心脏超声诊断放疗相关心脏毒性事件,但不同操作者超声检查结果存在差异。因此,寻找可以预测乳腺癌放疗患者发生相关心脏毒性事件的血清学指标是临床研究的热点。Adropin 是与机体能量代谢相关的分泌蛋白,能促进血管内皮细胞生长修复。PTX-3 由平滑肌细胞、血管内皮细胞等释放,能影响心血管系统局部炎症反应。hs-CRP 是急性期反应蛋白,是临床评估机体炎症反应的常用指标,在乳腺癌患者血清中呈高表达。TGF-β1 与乳腺癌的发生相关,在乳腺癌组织中呈高表达^[12]。

本研究结果显示,研究组血清 Adropin 水平低于对照组,PTX-3、hs-CRP、TGF-β1 水平均高于对照组,提示乳腺癌放疗相关心脏毒性患者血清 Adropin 水平呈降低趋势,PTX-3、hs-CRP、TGF-β1 水平呈升高趋势。这可能是因为:机体脂类代谢紊乱及高胰岛素血症是引起恶性肿瘤的重要因素,Adropin 是具有血管保护作用及改善胰岛素抵抗的

蛋白,其可通过改善脂类代谢及胰岛素抵抗降低恶性肿瘤发生风险^[13]。放化疗会影响乳腺癌患者的免疫功能,导致巨噬细胞分泌白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF- α)等促炎因子,加重机体炎症反应,使急性期反应蛋白分泌量增加,导致血清PTX-3、hs-CRP水平升高。在恶性肿瘤的发生及发展中,TGF- β 1能促进上皮间质形成及血管再生,进而影响机体免疫功能和肿瘤微环境,导致肿瘤侵袭性升高。

本研究发现,心脏毒性事件组血清Adropin水平低于非心脏毒性事件组,PTX-3、hs-CRP、TGF- β 1水平均高于非心脏毒性事件组,表明Adropin、PTX-3、hs-CRP、TGF- β 1与乳腺癌放化疗患者相关心脏毒性事件的发生有关。分析其原因可能为:Adropin激活PI3K-Akt通路,加快Akt磷酸化进程,提高NO合酶含量,促进NO合成,进而保护心血管。此外,Adropin减少肿瘤坏死因子诱导的内皮细胞坏死,有利于心血管内皮细胞的增殖及迁移,从而发挥血管保护作用^[14]。PTX-3能抑制成纤维细胞生长因子分泌,阻止修复进程,使心肌组织发生不可逆重塑,加快粥样斑块的形成,从而影响心肌功能,加重心脏功能损伤^[15]。PTX-3还可以通过LPs诱导内皮细胞表达组织因子,增加动脉粥样硬化斑块凝血活性,促进动脉粥样硬化,进而损伤心肌功能。hs-CRP能与脂蛋白结合激活补体系统,使机体产生大量炎症介质,并释放氧自由基,加重心血管痉挛及内膜损伤,最终加重心脏损伤程度。TGF- β 1与心肌纤维化存在密切联系,TGF- β 1水平升高会促进炎症因子聚集及中性粒细胞浸润,导致单核细胞损伤心肌细胞,加速心脏功能损伤^[16]。本研究对分析影响乳腺癌放化疗患者发生相关心脏毒性事件的因素发现,Adropin、PTX-3、hs-CRP及TGF- β 1是放化疗患者发生相关心脏毒性事件的独立危险因素,进一步证明了Adropin、PTX-3、hs-CRP及TGF- β 1与放化疗患者发生相关心脏毒性事件存在紧密联系。本研究还发现,血清Adropin、PTX-3、hs-CRP及TGF- β 1联合预测乳腺癌放化疗患者发生相关心脏毒性事件的AUC高于四者单独检测,提示血清Adropin、PTX-3、hs-CRP及TGF- β 1水平对乳腺癌放化疗相关心脏毒性具有一定的早期预测价值,四者联合预测的价值更高。

综上所述,乳腺癌放化疗相关心脏毒性患者血清Adropin水平呈降低趋势,PTX-3、hs-CRP、TGF- β 1水平呈升高趋势,四者对乳腺癌放化疗相关心脏毒性具有一定的早期预测价值。但本研究仍存在一定不足,样本量较小且均来自同一中心,仍需进行多中

心、大样本量的科学研究以证实血清Adropin、PTX-3、hs-CRP、TGF- β 1对乳腺癌放化疗相关心脏毒性的预测价值。

参考文献

- [1] 赵云飞,何姣,杨玲,等.乳腺癌组织中miR-502和HDAC3表达的相关性及其临床意义[J].中医学科学杂志,2021,49(4):447-451.
- [2] 董新江,尚茹茹,刘晓红.乳腺癌放化疗引起心脏毒性的一级预防进展[J].心血管病学进展,2020,41(1):78-81.
- [3] Reichardt P,Tabone MD,Mora J,et al. Risk-benefit of dexrazoxane for preventing anthracycline-related cardiotoxicity:re-evaluating the European labeling[J]. Future Oncology,2018,14(25):2663-2676.
- [4] Han W,Zhang C,Wang H,et al. Alterations of irisin, adropin, preptin and BDNF concentrations in coronary heart disease patients comorbid with depression[J]. Annals of Translational Medicine, 2019,7(14):298.
- [5] Kontny F,Andersen T,Ueland T,et al. Pentraxin-3 vs C-reactive protein and other prognostic biomarkers in acute coronary syndrome:A substudy of the platelet inhibition and patients outcomes (PLATO) trial[J]. European Heart Journal-Acute Cardiovascular Care,2020,9(4):313-322.
- [6] Pellicori P,Zhang J,Cuthbert J,et al. High-sensitivity C-reactive protein in chronic heart failure:patient characteristics,phenotypes, and mode of death[J]. Cardiovascular Research,2020,116(1):91-100.
- [7] Umbarkar P,Singh AP,Gupte M,et al. Cardiomyocyte SMAD4-dependent TGF- β signaling is essential to maintain adult heart homeostasis[J]. JACC Basic to Translational Science,2019,4(1):41-53.
- [8] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会.中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2017年版)[J].中国癌症杂志,2017,27(9):695-759.
- [9] 中国临床肿瘤学会,中华医学会血液学分会.蕙环类药物心脏毒性防治指南(2013年版)[J].临床肿瘤学杂志,2013,18(10):925-934.
- [10] álvaro DMP,Gardner A,Hiebler S,et al. TIM-3 regulates CD103 + dendritic cell function and response to chemotherapy in breast cancer[J]. Cancer Cell,2018,33(1):60-74.
- [11] 米蕊,郑国红,刘洋.2D-STI和TDI对左侧乳腺癌患者放化疗相关心脏毒性事件的诊断价值[J].临床和实验医学杂志,2020,19(7):768-771.
- [12] Liao SJ,Luo J,Li D,et al. TGF- β 1 and TNF- α synergistically induce epithelial to mesenchymal transition of breast cancer cells by enhancing TAK1 activation[J]. Journal of Cell Communication and Signaling,2019,13(3):369-380.
- [13] 张亚南,何晖,李安荣,等.子宫内腺癌患者血清adropin的表达及意义[J].现代肿瘤医学,2016,24(11):1790-1792.
- [14] 杨静,张红.FRA、Adropin和HE4联合检测在子宫内腺癌疾病诊断中的意义研究[J].标记免疫分析与临床,2018,25(11):1639-1643.
- [15] 何杰,戴亨华,杜令,等.血清PTX3和Gal-3在高血压合并冠状动脉粥样硬化性心脏病患者中的水平变化及其临床意义[J].国际检验医学杂志,2020,41(5):536-539.
- [16] Liu J,Zhuang T,Pi J,et al. Endothelial forkhead box transcription factor P1 regulates pathological cardiac remodeling through transforming growth factor- β 1-endothelin-1 signal pathway[J]. Circulation,2019,140(8):665-680.

(收稿日期:2021-05-28

修回日期:2021-08-02)