

转化生长因子 $\beta 1$ 基因多态性与左乳腺癌术后放疗发生心脏毒性有关*

郑国红 曹钢 米蕊 王晓红*

河北省唐山市人民医院放化科,河北唐山 063000

摘要 目的:探讨转化生长因子(TGF)- $\beta 1$ 基因的2个位点 rs12985162(G>A)和 rs10417924(T>C)多态性及表达水平与左乳腺癌术后放疗发生心脏毒性的相关性。方法:纳入接受保乳术或改良根治术后放疗的104例女性左乳腺癌患者和100例右乳腺癌患者为研究对象,应用全自动化学发光免疫分析仪检测患者血清心肌肌钙蛋白I(cTnI)和N末端B型利钠肽前体(NT-proBNP)水平,采用毛细管电泳和片段分析技术对TGF- β 基因的2个单核苷酸多态性位点 rs12985162、rs10417924进行基因分型。采用实时荧光定量聚合酶链式反应(RT-PCR)测定TGF- β 基因mRNA相对表达量。对所有患者定期随访,记录心脏毒性事件发生情况,截止至放疗结束后6个月。结果:左乳腺癌患者的心脏毒性发生比例显著高于右乳腺癌患者(36.5% vs 9.0%, $\chi^2 = 21.804, P < 0.001$)。发生心脏毒性的左乳腺癌患者在临床分期和术后行放疗构成比方面与心脏无毒性患者比较,差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。左乳腺癌患者心脏毒性组和无毒性组的TGF- β 的rs12985162位点GG、GA、AA基因型分布有显著差异($\chi^2 = 7.527, P = 0.023$)。采用Logistic回归校正临床分期和术后是否行化疗后发现,AA或GA基因型左乳腺癌患者发生心脏毒性的风险显著高于GG基因型($P < 0.05$)。对于rs10417924位点,左乳腺癌患者心脏毒性组和无毒性组的TT、TC、CC基因型分布有显著差异($\chi^2 = 6.324, P = 0.042$)。Logistic回归结果显示,CC或TC基因型左乳腺癌患者发生心脏毒性的风险显著高于TT基因型($P < 0.05$)。rs12985162和rs10417924位点的等位基因在左乳腺癌患者心脏毒性组和无毒性组中的分布有显著性差异(P 均 < 0.05)。左乳腺癌患者心脏毒性组的TGF- $\beta 1$ 基因mRNA相对表达量显著高于无毒性组[(3.44 \pm 0.38) vs (1.83 \pm 0.15), $t = 8.643, P < 0.001$]。左乳腺癌患者心脏毒性患者中rs12985162位点AA+GA基因型患者的TGF- $\beta 1$ mRNA相对表达量显著高于GG基因型($t = 4.124, P < 0.001$)。rs10417924位点CC+TC基因型与TT型比较,TGF- $\beta 1$ 基因mRNA相对表达量差异无统计学意义($t = 1.864, P = 0.284$)。结论:TGF- $\beta 1$ 基因多态性与左乳腺癌术后放疗发生心脏毒性有关。

关键词 转化生长因子- $\beta 1$;单核苷酸多态性;放疗;心脏毒性

中图分类号 R736 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzz20230412

Correlation between TGF- $\beta 1$ gene polymorphism and cardiotoxicity after radiotherapy for left breast cancer

ZHENG Guo-hong*, CAO Gang, MI Rui, WANG Xiao-hong. Department of Radiochemistry, Tangshan People's Hospital of Hebei Province, Hebei Tangshan 063000, China

Corresponding author: ZHENG Guo-hong, E-mail: wangxiaohongrenmin@163.com

Abstract Objective: To investigate the correlation between the polymorphism and expression levels of rs12985162 (C>T) and RS10417924 (C>T) of the transforming growth factor- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) gene and cardiotoxicity after radiotherapy for left breast cancer. Methods: A total of 104 female left breast cancer patients and 100 right breast cancer patients who received modified radical postoperative radiotherapy were included as the research objects. The serum levels of cardiac troponin I (cTnI) and N-terminal B-type natriuretic peptide precursor (NT-proBNP) were detected by automatic chemiluminescence immunoanalyzer. Two SNPs (rs12985162 and RS10417924) of TGF- β gene were genotyped by capillary electrophoresis and fragment analysis. The mRNA relative expression level of TGF- β gene was detected by quantitative real-time fluorescence polymerase chain reaction. All patients were followed up regularly from the beginning of radiotherapy to 6 months after radiotherapy. During the follow-up period, echocardiography was used to measure the left ventricular short axis shortening rate (LVEF). Results: A total of 38 (36.5%) patients with left breast cancer developed cardiotoxicity. Of the 100 patients with right breast cancer, 9 (9.0%) developed cardiotoxicity. The incidence of cardiotoxicity in left breast cancer patients was significantly higher than that in right breast cancer patients, and the difference was statistically significant

*基金项目:河北省卫生健康委科研基金项目(No:20190169)

*通信作者:王晓红,E-mail:wangxiaohongrenmin@163.com,河北省唐山市路北区南庭欣景

($\chi^2 = 21.804, P < 0.001$). There were significant differences in clinical stage and postoperative radiotherapy between left breast cancer patients with and without cardiotoxicity ($P < 0.05$). For rs12985162, there were significant differences in the distribution of GG, GA and AA genotypes between the cardiotoxic group and the non-toxic group ($\chi^2 = 7.527, P = 0.023$). The results of Logistic regression correction for clinical staging and postoperative chemotherapy showed that compared with GG genotype, GA genotype in left breast cancer patients had a significantly increased risk of cardiac toxicity ($P < 0.05$), and AA or GA genotype in left breast cancer patients had a significantly higher risk of cardiac toxicity than GG genotype ($P < 0.05$). For rs10417924 site, TT, TC and CC genotype distribution of left breast cancer patients was significantly different between the cardiotoxic group and the non-toxic group ($\chi^2 = 6.324, P = 0.042$). Logistic regression showed that CC or TC carriers in left breast cancer patients had a significantly higher risk of cardiotoxicity than TT carriers ($P < 0.05$). The alleles of rs12985162 and rs10417924 were significantly different in the left breast cancer patients between the cardiotoxicity group and the non-toxic group (all $P < 0.05$). The mRNA relative expression level of TGF- β 1 gene in the cardiotoxicity group in the left breast cancer patients was 3.44 ± 0.38 , which was significantly higher than that in the non-toxic group (1.83 ± 0.15) ($P = 8.643, P < 0.001$). The mRNA relative expression level of TGF- β 1 gene in rs12985162 AA + GA genotype carriers was significantly higher than that in GG genotype carriers in left breast cancer patients with cardiotoxicity ($t = 4.124, P < 0.001$). There was no significant difference in TGF- β 1 mRNA relative expression level in left breast cancer patients at rs10417924 site between CC + TC genotype group and TT genotype group ($t = 1.864, P = 0.284$). Conclusion: TGF- β 1 gene polymorphism is associated with cardiotoxicity of postoperative radiotherapy for left breast cancer.

Key words Transforming growth factor- β 1; Single nucleotide polymorphism; Radiation therapy; Cardiac toxicity

乳腺癌是一种常见的女性肿瘤,放射治疗是乳腺癌综合治疗中的重要方式,可提高患者的生存率,但同时会引起部分正常组织的损伤,甚至导致严重的副作用^[1,2]。放射性心脏损伤就是一种重要的并发症^[3],一旦出现,难以逆转,因此寻找危险因素早期预防,对提高患者预后至关重要^[4]。研究表明,乳腺癌放疗的心脏毒副反应与受照射的部位和剂量密切相关。在放疗过程中,左侧乳腺癌患者受到的照射平均剂量显著高于右侧乳腺癌,且受照射的平均剂量每增加1Gy,发生冠状动脉事件的风险增加7.4%。但是临床实践证实,对于照射剂量相同的左乳腺癌患者,也并非所有人都会发生心脏毒性^[5]。转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)是一种器官纤维化调节因子,在诱导心脏成纤维细胞向肌成纤维细胞活化的过程中发挥重要调控作用,可促进心脏成纤维细胞增殖,使胶原蛋白表达上调,引起心肌纤维化^[6,7]。TGF- β 1基因多态性已被证实与多种心脏疾病的发生有关,如急性冠状动脉综合征、高血压心房颤动等^[8,9]。本研究探讨TGF- β 1基因多态性在乳腺癌放疗后心脏毒性中的作用。

资料与方法

一般资料 纳入2019年6月-2021年6月在河北唐山人民医院行保乳术或改良根治术后接受放疗的女性乳腺癌患者为研究对象。纳入标准:①年龄18~70岁;②术后经组织病理学证实为乳腺癌;③均为单个病灶;④卡氏功能状态(karnofsky performance status, KPS)评分 ≥ 70 分;⑤无放疗禁忌

证。排除标准:①有心包疾病、心肌病、先天性心脏病等心脏疾病史;②放疗前心电图或心脏影像学检查异常;③合并其他部位肿瘤;④患有严重脑、肝、肾疾病;⑤处于妊娠期或哺乳期;⑥治疗中断或随访期间失访。最终纳入104例左乳腺癌患者和100例右乳腺癌患者。左乳腺癌患者的平均年龄(51.3 ± 6.9)岁;其中浸润性导管癌83例,其他类型21例;术后行化疗72例,术后未行化疗32例。右乳腺癌患者的平均年龄(51.8 ± 7.5)岁;其中浸润性导管癌80例,其他类型20例。2组患者的年龄、病理类型、临床分期、术后是否行化疗情况比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05),具有可比性,见表1。本研究经医院伦理委员会批准(批号RMYY-LLKS-2018-132),所有患者均知情并签署同意书。

放疗方案 采取三维适形调强放疗,放疗前行CT模拟定位,从上颈逐层扫描至肺下缘,层厚和层间距均设置为5mm,注意扫描前对胸壁手术瘢痕进行标记。然后勾画临床靶区(clinical target volume, CTV)、胸壁计划靶区(planning target volume, PTV),设定调强放疗的处方剂量:6 mV X线,50 Gy/25次,即单次放射剂量为2 Gy,1次/d,每周5次,共25次。

化疗方案 本研究中患者所采取的化疗方案包括:①环磷酰胺+多柔比星+5-氟尿嘧啶(CAF)方案;②环磷酰胺+甲氨蝶呤+5-氟尿嘧啶(CMF)方案;③紫杉醇+多柔比星(AT)方案。

一般资料及生化指标的收集 查阅患者病历资料及化验单,收集患者年龄、体重指数(body mass index, BMI)、吸烟史、伴随慢性疾病等资料。放疗

前,应用全自动化学发光免疫分析仪检测并记录患者血清心肌肌钙蛋白 I(cTnI)和 N 末端 B 型利钠肽前体(NT-proBNP)水平,并抽取 2mL 清晨空腹静脉血 2 管,置于乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管中待用

TGF- β 1 基因多态性的检测 通过查阅 HapMap 数据库,选取 TGF- β 1 基因上的 2 个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs): rs12985162、rs10417924。按照 QIAGEN Flexi Gene DNA 试剂盒的操作步骤提取出外周血基因组 DNA,应用 Nano-drop2000 测定 DNA 浓度,置于 -20°C 条件下。采用毛细管电泳和片段分析(SNaPshot)技术对 rs12985162(G > A)和 rs10417924(T > C)进行基因分型。由上海天昊生物科技有限公司设计并提供引物,引物序列如下:rs12985162: F: 5'-ACGTTGGATGCCTTGTTCCTTCTTCGGA-3'; R: 5'-ACGTTGATCGAACAGAGATGGAGAATGGC3'; rs10417924: F: 5'-ACGTTGGATGCTGTGTGCTTTTGGTATGG3'; R: 5'-ACGTTGGATGCACAAACACACGGAGCTAA C3'。采用三步法进行聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)扩增过程,反应体系为: 95°C 预变性 5 min; 95°C 变性 10 s, 55°C 退火 30 s, 72°C 延伸 45 s, 循环 35 次。使用 1.5% 的琼脂糖凝胶电泳检测 PCR 扩增产物的完整性。

TGF- β 1 基因 mRNA 相对表达量的检测 使用 miR NeDny Mini 试剂盒提取患者的外周血总 RNA,使用 NanoDropTM2000 分光光度计检测 RNA 浓度,然后应用 PrimeScriptTMRT 试剂盒将 RNA 逆转录为 cDNA。TGF- β 1 基因 mRNA 的表达水平应用定量实

时 PCR(quantitative real-time PCR, RT-PCR)测定。以 β -肌动蛋白作为内对照对 TGF- β 1 基因 mRNA 的表达水平进行标准化,引物序列如下: TGF- β 1-正向为 5'-TGTGGTGAGGTGCCACAAA-3',反向为 5'-GTGGACGATCCTTCTTCTTCGGA-3'; β -肌动蛋白-正向为 5'-GATTGTGCTTACAGTGGCG-3',反向为 5'-TGCCCTTGCCCCCTGATTGAG-3'。最终 TGF- β 1 基因 mRNA 相对表达量的计算采用 $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$ 法。

随访及心脏毒性判定标准 对所有患者定期随访,从放疗开始时至放疗结束后 6 个月,记录心脏毒性事件发生情况,包括急性冠状动脉综合征、心脏停搏、心房颤动、完全性房室传导阻滞、胸痛、传导紊乱、心力衰竭、左心室收缩功能异常、心肌梗死等。

统计学分析 采用 SPSS 22.0 统计学软件。正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,2 组间比较采用 t 检验。计数资料以频数表示,不同组间基因型分布和等位基因频率的比较采用 χ^2 检验,计算风险比值和 95% 置信区间。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

左乳腺癌和右乳腺癌患者的一般情况和心脏毒性出现情况比较 左乳腺癌和右乳腺癌患者的年龄、BMI、病理类型、临床分期、术后是否行化疗、化疗方案、放疗前左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、cTnI 和 NT-proBNP 水平比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05),见表 1。放疗后,左乳腺癌患者的心脏毒性发生率显著高于右乳腺癌患者($\chi^2 = 21.804, P < 0.001$)。

表 1 左乳腺癌和右乳腺癌患者的一般情况比较 [$n/(\bar{x} \pm s)$]

临床特征	左乳腺癌组($n = 104$)	右乳腺癌组($n = 100$)	χ^2/t 值	P 值
年龄 > 50 岁(例)	54	57	0.530	0.467
BMI ≥ 24 kg/m ² (例)	58	57	0.031	0.859
浸润性导管癌(例)	83	77	0.238	0.626
临床分期(例)			0.164	0.921
I 期	28	25		
II 期	34	32		
III 期	42	43		
术后行化疗(例)	72	75	0.843	0.359
化疗方案(例)			0.138	0.933
CAF	19	18		
CMF	25	26		
AT	28	31		
放疗前 LVEF(%)	64.18 \pm 8.14	64.28 \pm 8.26	0.985	0.302
放疗前 cTnI(pg/mL)	8.36 \pm 1.01	8.15 \pm 0.97	1.228	0.256
放疗前 NT-proBNP(pg/mL)	44.74 \pm 3.74	44.58 \pm 3.52	1.335	0.210

左乳腺癌患者心脏毒性出现情况及与临床病理特征的关系 出现心脏毒性组与无心脏毒性组年龄、BMI、病理类型、化疗方案、放疗前 LVEF、cTnI 和 NT-proBNP 水平比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05),而有心脏毒性组的临床 III 期和术后行化疗的构成比显著高于无毒性组(P 均 < 0.05),见表 2。

左乳腺癌患者有心脏毒性和无毒性组 TGF- β 1 基因型分布和遗传模型的比较 对于 rs12985162 位点,心脏毒性组和无毒性组的 GG、GA、AA 基因型分布有显著差异($\chi^2 = 7.527, P = 0.023$)。采用 Logistic 回归校正临床分期和术后是否行化疗后计算 OR 值,结果显示,GA 基因型患者发生心脏毒性的风险高于 GG 基因型($P < 0.05$);AA 或 GA 患者发生心脏毒性的风险显著高于 GG 基因型($P <$

0.05),见表 3。

对于 rs10417924 位点,心脏毒性组和无毒性组的 TT、TC、CC 基因型分布有显著差异($\chi^2 = 6.324, P = 0.042$)。Logistic 回归结果显示,CC 或 TC 患者发生心脏毒性的风险显著高于 TT 携带者($P < 0.05$),见表 3。

左乳腺癌患者有、无心脏毒性组 TGF- β 1 基因等位基因频率的比较 rs12985162 和 rs10417924 位点的等位基因在心脏毒性组与无毒性组中的分布有显著性差异,突变等位基因的出现使发生心脏毒性的风险显著增高(P 均 < 0.05),见表 4。

左乳腺癌患者有、无毒性组 TGF- β 1 基因 mRNA 相对表达量的比较 心脏毒性组的 TGF- β 1 基因 mRNA 相对表达量显著高于无毒性组($3.44 \pm$

表 2 左乳腺癌有、无心脏毒性组临床病理特征比较[n/(\bar{x} \pm s)]

特征	例	心脏毒性组(n=38)	无毒性组(n=66)	χ^2/t 值	P 值
年龄 >50 岁(例)	54	21	33	0.268	0.605
BMI $\geq 24 \text{kg/m}^2$ (例)	58	22	36	0.110	0.741
浸润性导管癌(例)	83	40	43	0.170	0.680
临床分期(例)				8.193	0.017
I 期	28	4	24		
II 期	34	15	19		
III 期	42	19	23		
术后行化疗(例)	72	34	38	9.344	0.002
化疗方案(例)				0.443	0.801
CAF	19	10	9		
CMF	25	12	13		
AT	28	12	16		
放疗前 LVEF(%)	64.18 \pm 8.14	64.31 \pm 5.97	64.10 \pm 6.58	0.961	0.314
放疗前 cTnI(pg/mL)	8.36 \pm 1.01	8.67 \pm 0.91	8.18 \pm 0.75	1.364	0.218
放疗前 NT-proBNP(pg/mL)	44.74 \pm 3.74	44.82 \pm 3.67	44.69 \pm 4.22	1.228	0.232

表 3 左乳腺癌有、无心脏毒性组 TGF- β 1 基因型分布和遗传模型的比较(例)

基因型	心脏毒性组(n=38)	无毒性组(n=66)	χ^2 值	P 值	OR ^a (95% CI) 值	P ^a 值
rs12985162						
GG	21	53	7.527	0.023	1.00(reference)	
GA	12	11			2.846(0.994 ~ 7.315)	0.032
AA	5	2			6.441(1.159 ~ 35.093)	0.059
(AA + GA) vs GG			7.367	0.007	3.356(1.285 ~ 8.035)	0.005
AA vs (GA + CC)			3.940	0.047	4.751(0.824 ~ 26.538)	0.081
rs10417924						
TT	25	57	6.324	0.042	1.00(reference)	
TC	9	7			2.931(0.982 ~ 8.816)	0.068
CC	4	2			4.551(0.762 ~ 26.413)	0.071
(CC + TC) vs TT			6.120	0.013	3.274(1.261 ~ 8.714)	0.017
CC vs (TC + TT)			2.493	0.114	3.759(0.678 ~ 21.697)	0.108

注:a 校正临床分期和术后是否行化疗

表4 左乳腺癌有、无心脏毒性组 TGF- β 1 基因等位基因频率的比较(例)

等位基因	心脏毒性组($n=38$)	无毒性组($n=66$)	OR ^a 值 95% CI	P ^a 值
rs12985162				
G	54	117	1.00(reference)	
A	22	15	3.215(1.581~6.714)	0.002
rs10417924				
T	59	121	1.00(reference)	
C	17	11	3.175(1.384~7.228)	0.003

注:a校正临床分期和术后是否行化疗

0.38 vs 1.83 \pm 0.15, $t=8.643$, $P<0.001$ 。

左乳腺癌患者心脏毒性患者中 TGF- β 1 基因多态性与 mRNA 相对表达量的关系 rs12985162 位点 AA + GA 组患者的 TGF- β 1 基因 mRNA 相对表达量显著高于 GG 基因型[(3.89 \pm 0.34) vs (3.08 \pm 0.29), $t=4.124$, $P<0.001$]。rs10417924 位点 CC + TC 组患者的 TGF- β 1 基因 mRNA 相对表达量与 TT 基因型携带者比较,差异无统计学意义[(3.52 \pm 0.27) vs (3.39 \pm 0.31), $t=1.864$, $P=0.284$]。

放疗结束后左乳腺癌患者有、无心脏毒性组 TGF- β 1 基因 mRNA 相对表达量的比较 放疗结束后,心脏毒性组的 TGF- β 1 基因 mRNA 相对表达量显著上升($t=5.214$, $P<0.001$),而无毒性组与放疗前比较,差异无统计学意义($t=1.352$, $P=0.131$);心脏毒性组显著高于无毒性组[(4.86 \pm 0.51) vs (1.91 \pm 0.16), $t=12.359$, $P<0.001$]。

讨论

乳腺癌的放射性治疗与心脏毒性密切相关,轻者可出现心电图异常、心功能降低及心律失常等症状,重者甚至会发生心包填塞等严重危及生命的异常改变,危害患者的生命健康^[10]。研究认为,放疗后心脏毒性的发生机制与心脏受照剂量、部位及靶向药物使用等因素有关^[3]。本研究显示,对于年龄、BMI、病理类型、临床分期、术后是否行化疗、化疗方案、放疗前 LVEF、cTnI 和 NT-proBNP 水平等比较,差异无统计学意义的左乳腺癌和右乳腺癌患者,左乳腺癌患者的心脏毒性发生率远高于右乳腺癌患者。提示乳腺癌放疗后心脏毒性的发生与受照射部位有关。但对于受照部位、心脏受照剂量和药物使用情况等因素基本一致的患者,临床上仍然会出现较大差异的放疗毒性,这说明遗传因素也是重要影响因素^[11]。TGF- β 1 的活化可促进纤维细胞的募集和形成,导致细胞外基质的过度产生和沉积,加速心肌纤维化,造成心脏损伤^[12,13]。

本研究 104 例左乳腺癌患者中 38 例发生心脏毒性,发病率为 36.5%。心脏毒性组和无毒性组的临床分期和术后是否行放疗方面有显著差异,因此对这 2 项进行了校正,以消除不匹配因素的影响。本研究中心脏毒性组和无毒性组的 rs12985162 位点、rs10417924 位点的基因型分布均有显著差异。在 rs12985162 位点中,相对于 GG 基因型,GA 基因型患者发生心脏毒性的风险显著增大了 2.846 倍,AA 或 GA 患者发生心脏毒性的风险相较于 GG 基因型增大了 3.356 倍。在 rs10417924 位点中,CC 或 TC 患者发生心脏毒性的风险比野生型 TT 携带者增大了 3.274 倍。提示 TGF- β 1 基因 rs12985162 和 rs10417924 由野生型突变后,出现心脏毒性的风险显著增加。研究显示,TGF- β 1 基因变异使急性冠状动脉综合征及心力衰竭的发生风险显著增加^[14],TGF- β 1 基因的 rs1800469、rs1800470 和 rs1800471 多态性与放疗毒性无关^[15,16],说明不同的基因位点变异可能对疾病的发生发展具有不同的影响。

本研究中 rs12985162 位点 AA + GA 组患者的 TGF- β 1 基因 mRNA 相对表达量显著高于 GG 基因型,而 rs10417924 位点 CC + TC 组患者的 TGF- β 1 基因 mRNA 相对表达量与 TT 基因型携带者差异无统计学意义。提示 rs12985162 位点变异可能影响基因 mRNA 的相对表达量,而 rs10417924 位点变异对基因的表达水平影响可能较小。心脏毒性组的 TGF- β 1 基因 mRNA 相对表达量显著高于无毒性组,提示 TGF- β 1 基因变异可能上调基因表达水平,从而参与乳腺癌放疗后心脏毒性的发生。综上所述,TGF- β 1 基因多态性与左乳腺癌术后放疗发生心脏毒性有关。

本研究还存在一些不足之处,未完全消除化疗对心脏毒性的影响。在未来的研究中,我们会进一步扩大样本量。

参考文献

- Plan-IQ for intensity-modulated radiation therapy after modified radical mastectomy[J]. *Sci Rep*,2021,11(1):21879.
- Fontaine C, Storme G, Verschraegen C, et al. Second primary malignancies associated with radiation therapy in cervical cancer patients diagnosed between 1975 and 2011: a population-based competing-risk study[J]. *BMC Cancer*,2021,9(17):1375.
 - Ma X, Chen J, Ma D, et al. Delayed initiation of radiation therapy is associated with inferior outcomes for breast cancer patients with hormone receptor-negative tumors after breast-conserving surgery [J]. *Gland Surg*,2021,10(9):2631-2643.
 - Naoum G E, Ho A Y, Shui A, et al. Risk of Developing Breast Reconstruction Complications: A Machine-Learning Nomogram for Individualized Risk Estimation with and without Postmastectomy Radiation Therapy[J]. *Plast Reconstr Surg*,2021,149(1):1e-12e.
 - 李云芬,常莉,夏耀雄,等.左侧乳腺癌放疗相关心脏毒性的危险因素分析[J]. *肿瘤防治研究*,2017,44(1):69-74.
 - 史承勇,王波,郭显,等.鞘氨醇激酶-2在转化生长因子- β 1诱导心脏成纤维细胞增殖与活化过程中作用[J]. *临床军医杂志*,2019,47(5):525-528,531.
 - Rujirachotiwat A, Suttamanatwong S. Curcumin upregulates transforming growth factor- β 1, its receptors, and vascular endothelial growth factor expressions in an in vitro human gingival fibroblast wound healing model[J]. *BMC Oral Health*,2021,21(1):535.
 - 林宛如.转化生长因子 β 1及ACE基因多态性与高血压病心房颤动的相关性研究[D].山东大学,2016.
 - 邹璐,唐敏,戴琰. TGF- β 1基因多态性与老年冠心病患者PCI术后支架内再狭窄的关系[J]. *山东医药*,2020,60(1):6-9.
 - Van Parijs H, Vinh-Hung V. Cardiopulmonary-related patient-reported outcomes in a randomized clinical trial of radiation therapy for breast cancer[J]. 2021,21(1):1177.
 - 狄文忆,张煜婕,陈涵波,等.乳腺癌放射治疗相关心脏毒性研究进展[J]. *肿瘤学杂志*,2020,26(5):448-453.
 - Al-Araimi A, Al Kindi I A, Bani Oraba A, et al. Gum arabic supplementation suppresses colonic fibrosis after acute colitis by reducing transforming growth factor β 1 expression[J]. *J Med Food*,2021,24(12):1255-1263.
 - Liu J, Li F, Liu B, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cell exosomes inhibit transforming growth factor- β 1-induced collagen synthesis in oral mucosal fibroblasts[J]. *J Biomed Sci*,2021,22(6):1419.
 - Mahmoudi M J, Hedayat M, Taghvaei M, et al. Interleukin-10 and transforming growth factor beta1 gene polymorphisms in chronic heart failure[J]. *Acta Biomed*,2019,90(2):221-227.
 - Zhu ML, Wang M, Shi TY, et al. No association between TGF β 1 polymorphisms and late radiotherapy toxicity: a meta-analysis [J]. *PLoS One*,2013,8(10):e76964.
 - Barnett GC, Coles CE, Burnet NG, et al. No association between SNPs regulating TGF- β 1 secretion and late radiotherapy toxicity to the breast: results from the RAPPER study. *Radiother Oncol*,2010,97(1):9-14.

(2022-08-22 收稿 2023-07-04 修回)

(上接第300页)

考虑可能机体受到病理刺激后,促使鸢尾素分泌增加以对抗增加的炎性细胞因子并降低炎症水平,改善血管内皮功能。既往缺血再灌注大鼠模型中证实,高浓度鸢尾素能够通过抑制脑组织中 MMP-9 蛋白活性,保护血脑屏障形态和功能完整,减轻神经细胞的损伤^[19],同时下调 TLR4/MyD88 信号通路保护神经细胞,促进损伤修复^[20]。ROC 曲线显示,以鸢尾素为 250.6 ng/L 为临界值时,曲线下面积为 0.868,灵敏度为 74.3%,特异性为 83.5%。鸢尾素检测简单便捷,可用于 ACI 的早期预后预测。

参考文献

- 孟伟建,卢蕾,高倩,等.时间窗内阿替普酶溶栓治疗急性脑梗死的疗效分析[J]. *中国现代医学杂志*,2021,31(9):56-59.
- 朱晓莉,王宜岭,许海东,等.阿替普酶静脉溶栓治疗急性脑梗死患者的临床效果[J]. *中国老年学杂志*,2020,40(14):2941-2943.
- 李丽灵,马青峰.急性脑梗死患者静脉溶栓后早期神经功能恶化的影响因素分析[J]. *中国脑血管病杂志*,2019,16(12):628-632.
- 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014[J]. *中华神经科杂志*,2015,48(4):246-257.
- 郑壮勋,郑成芳,陈壮荣.醒脑静注射液治疗急性脑梗死溶栓患者的疗效观察[J]. *内科急危重症杂志*,2019,25(1):53-55.
- 杨纪元,费爱华.影响急性脑梗死预后的血浆生物标志物研究进展[J]. *医学综述*,2016,22(20):3965-3968.
- 张晴晴,张瑞霞. Irisin 的生理效应及其循环水平的影响因素[J]. *医学信息*,2020,33(2):36-39.
- YNatalicchio A, Marrano N, Biondi G, et al. Irisin increases the expression of anorexigenic and neurotrophic genes in mouse brain[J]. *Diabetes Metab Res Rev*,2020,36(3):e3238.
- 熊永波,蔡燕,罗军.血脑屏障通透性与接受溶栓的急性脑梗死患者预后的相关性[J]. *卒中与神经疾病*,2020,27(6):747-750.
- Chen X, Li J, Anderson CS, et al. Validation of the simplified modified Rankin scale for stroke trials: Experience from the ENCHANTED alteplase-dose arm[J]. *Int J Stroke*. 2021,16(2):222-228.
- Askari H, Rajani SF, Poorebrahim M, et al. A glance at the therapeutic potential of irisin against diseases involving inflammation, oxidative stress, and apoptosis: An introductory review [J]. *Pharmacol Res*,2018,129:44-55.
- 胡杰,冯淑芝. III型纤连蛋白组件包含蛋白5/鸢尾素遗传机制的研究进展[J]. *医学综述*,2018,24(9):40-45.
- Polyzos SA, Anastasilakis AD, Efstathiadou ZA, et al. Irisin in metabolic diseases. [J]. *Endocrine*. 2018,59(2):260-274.
- Wang Z, Chen K, Han Y, et al. Irisin protects heart against ischemia-reperfusion injury through a SOD2-dependent mitochondria mechanism[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2018,72(6):259-269.
- 卢俊颜,向光大,梅穗,等.鸢尾素改善载脂蛋白E基因敲除糖尿病小鼠动脉粥样硬化[J]. *中国循环杂志*,2015,30(5):492-497.
- 林欣然,梁海琴,唐文庄,等.终末期肾病腹膜透析患者血清鸢尾素水平与颈动脉粥样硬化及左心室壁厚相关性研究[J]. *东南大学学报(医学版)*,2019,38(2):318-322.
- A WY, A JW, B DL A, et al. The immunomodulatory role of irisin on osteogenesis via AMPK-mediated macrophage polarization [J]. *Int J Biol Macromol*,2020,146:25-35.
- Li D J, Li Y H, Yuan H B, et al. The novel exercise-induced hormone irisin protects against neuronal injury via activation of the Akt and ERK1/2 signaling pathways and contributes to the neuroprotection of physical exercise in cerebral ischemia[J]. *Metabolism*,2017,68:31-42.
- Guo P, Jin Z, Wu H, et al. Effects of irisin on the dysfunction of blood-brain barrier in rats after focal cerebral ischemia/reperfusion [J]. *Brain Behav*,2019,9(10):e01425.
- Yu Q, Li G, Ding Q, et al. Irisin Protects Brain against Ischemia/Reperfusion Injury through Suppressing TLR4/MyD88 Pathway[J]. *Cerebrovasc Dis*,2020,49(4):1-9.

(2020-12-01 收稿 2023-06-24 修回)