

· 临床研究 ·

基于生物信息学的糖尿病心肌病生物标志物及关键通路的筛选

李宁¹, 吴海明¹, 耿荣鑫², 唐其柱^{1*}

(¹ 武汉大学人民医院心血管内科, 武汉大学心血管病研究所, 心血管病学湖北省重点实验室; ² 武汉大学人民医院神经外科, 武汉 430060)

【摘要】目的 通过对基因表达(GEO)数据库中糖尿病心肌病(DCM)相关的基因芯片进行生物信息学分析, 获得DCM的生物标志物及其调控的关键通路。**方法** 从GEO数据库获取DCM的基因表达芯片(GSE26887), 并借助DAVID在线分析平台对这些基因进行基因本体论(GO)富集分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)信号通路分析, 同时利用生物信息学软件STRING 10.0构建这些基因的蛋白-蛋白相互作用(PPI)网络。**结果** 本研究中所采用的芯片GSE26887共包含7例DCM患者及5名健康对照。共筛选出差异表达基因(DEGs)236个, 包括134个上调基因及102个下调基因。其中, 差异最大的5个上调基因依次为*NPPA*、*SFRP4*、*DSC1*、*NEB*及*FRZB*; 差异最大的5个下调基因依次为*SERPINE1*、*SERPINA3*、*ANKRD2*、*XRCC4*及*S100A8*。GO和KEGG结果表明, DCM发展过程中的DEGs主要富集在炎症、免疫紊乱、代谢紊乱、线粒体功能障碍等方面。PPI网络揭示连接度最高的15个hub基因依次为*IL-6*、*MYC*、*ACTA2*、*SERPINE1*、*ASPEN*、*SPPI*、*KIT*、*TFRC*、*FMOD*、*PDE5A*、*MYH6*、*FPR1*、*C3*、*CDKN1A*及*SOCS3*。**结论** DCM患者的DEGs与炎症、免疫紊乱及能量代谢密切相关, 本研究所筛选出的差异最大的5个上调基因和5个下调基因有望成为DCM诊断的标志分子, 15个hub基因有望成为DCM治疗的靶点。

【关键词】 生物信息学; 糖尿病心肌病; 标志物

【中图分类号】 R541 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.05.066

Screening of biomarkers and key pathways in diabetic cardiomyopathy based on bioinformatics analysis

LI Ning¹, WU Hai-Ming¹, GENG Rong-Xin², TANG Qi-Zhu^{1*}

(¹Department of Cardiology, Cardiovascular Research Institute of Wuhan University, Hubei Key Laboratory of Cardiology, ²Department of Neurosurgery, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

【Abstract】 Objective To investigate the potential biomarkers and key pathways in regulation implicated with diabetic cardiomyopathy (DCM) by analyzing the gene chips in gene expression omnibus (GEO) database. **Methods** GSE26887 was selected from GEO database to identify the differentially expressed genes (DEGs). DAVID was applied to perform gene ontology (GO) and the Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) analyses. A protein-protein interaction (PPI) network was also constructed to visualize the interactions among these DEGs using bioinformatics statistics STRING 10.0. **Results** GSE26887 contained 7 DCM patients and 5 healthy individuals. A total of 236 DEGs were captured, including 134 upregulated and 102 downregulated genes. The top-5 upregulated DEGs were *NPPA*, *SFRP4*, *DSC1*, *NEB* and *FRZB*, and the top-5 of down-regulation were *SERPINE1*, *SERPINA3*, *ANKRD2*, *XRCC4* and *S100A8*. The results of GO and KEGG disclosed that these DEGs were significantly enriched in inflammation, immune disorders, metabolic disturbance and mitochondrial dysfunction in the development of DCM. The top 15 hub genes with the highest connectivity in the PPI network were *IL-6*, *MYC*, *ACTA2*, *SERPINE1*, *ASPEN*, *SPPI*, *KIT*, *TFRC*, *FMOD*, *PDE5A*, *MYH6*, *FPR1*, *C3*, *CDKN1A* and *SOCS3* in order. **Conclusion** Our obtained DEGs are closely associated with inflammation, immune disorders and metabolic disturbance in DCM. The top 5 upregulated and the top 5 downregulated DEGs may be regarded biomarkers for DCM diagnosis, and the 15 hub genes be the target for the treatment.

【Key words】 bioinformatics; diabetic cardiomyopathy; markers

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81530012, 81470516).

Corresponding author: TANG Qi-Zhu, E-mail: qztang@whu.edu.cn

收稿日期: 2019-02-14; 接受日期: 2019-03-13

基金项目: 国家自然科学基金(81530012;81470516)

通信作者: 唐其柱, E-mail: qztang@whu.edu.cn

糖尿病心肌病 (diabetic cardiomyopathy, DCM) 是糖尿病的常见并发症之一,在糖尿病患者中的发生率约为 12%。与非糖尿病患者相比,糖尿病极大地增加了患者心血管疾病的发病率及死亡率^[1]。DCM 以心室舒张功能和(或)收缩功能障碍为主要特征,可见于 1 型和 2 型糖尿病患者,且其发病独立于高血压、冠心病及其他心血管疾病。DCM 的发病机制复杂,涉及到线粒体功能障碍、脂质代谢改变、内质网应激、氧化应激、炎症、表观遗传修饰等多项病理生理过程的异常改变^[2,3],而这些异常的病理生理过程与多种基因的异常表达或突变密切相关,例如 *S6K1*、*CD36*、*CTRP3*、*SIRT1* 及 *PPAR- α* ^[4]。目前临床上 DCM 的诊断主要依赖于血清钠尿肽 (natriuretic peptide, NAPP) 水平及其他非侵入性检测的结果,包括超声心动图、X-ray 和心电图。但这些方法缺乏特异性和准确性,导致临床医师很难早期精准诊治,致使很多 DCM 患者错过了最佳治疗时机,增加了死亡风险^[1]。因此,筛选 DCM 的特异且敏感的差异表达基因 (differentially expressed genes, DEGs) 有助于今后更加深刻地认识 DCM 的发生发展机制,同时有利于 DCM 的早期诊断和精准治疗。

近年来,生物信息学的飞速发展使我们对疾病的认识更加全面且深刻,一方面我们能够通过高通量测序筛查健康人群和患者病灶组织或血清中差异表达的基因及蛋白,另一方面,我们还能够了解这些基因的转录及表观遗传修饰情况^[5]。因此,为了将这些基因芯片快速运用于临床实践,有必要及时筛选出一些关键基因并制定合适的方案将其常规应用于临床。

本研究通过对基因表达数据库 2R (gene expression omnibus 2R, GEO2R) 平台 DCM 患者基因表达芯片 (GSE26887) 进行分析,筛选出 5 个上调和 5 个下调最明显的 DEGs,并利用基因本体论 (gene ontology, GO) 和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 对所有 DEGs 的功能及通路进行富集分析。此外,借助 STRING 软件,筛选了连接度最高的 15 个 hub 基因。

1 对象与方法

1.1 研究对象

在美国国家生物技术信息中心 (national center of biotechnology information, NCBI) 数据库下载 DCM 患者的心肌组织基因表达芯片 GSE26887 (该数据库公开且免费)。基因表达芯片 GSE26887 共含有 24 例人类样本,包括 5 名健康人群、7 例 DCM 患者

及 12 例心肌梗死所致的缺血性心肌病患者。本研究仅分析健康人群 (非 DCM 组, $n=5$) 和 DCM 患者 (DCM 组, $n=7$) 心肌中的 DEGs。该芯片由 Greco 等上传,依托于 GPL6244 平台 [(HuGene-1_0-st) Affymetrix Human Gene 1.0 ST Array]。此外,在 GEO 数据库中下载 GSE26887 的矩阵文件,该文件中包含了所有样本全部被检测基因的表达水平。

DCM 组纳入标准:(1) 血糖 ≥ 126 mg/dl; (2) 既往有 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 史和(或)接受过抗糖尿病治疗,且随后被诊断为心力衰竭。非 DCM 组纳入标准:(1) 血糖 < 100 mg/dl; (2) 糖化血红蛋白为 4.8%~6.0%; (3) 心功能正常且无其他心脏病史。非 DCM 组人群与 DCM 组患者的年龄、性别、吸烟情况、血脂水平均匹配,差异无统计学意义^[2]。

1.2 方法与统计学处理

1.2.1 DEGs 的筛选 GEO2R 平台是 GEO 数据库中以 R 语言为基础的交互式分析工具^[6]。本研究利用 GEO2R 平台 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/geo2r>) 对 DCM 患者及非 DCM 组人群心肌组织的 DEGs 进行筛选。以基因倍数改变 (fold change, FC) 大于 2,即 $\log_2 FC > 1$ 作为上调 2 倍 DEGs 的筛选标准;以 $\log_2 FC < -1$ 作为下调 2 倍 DEGs 的筛选标准。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。下载该芯片所有被检测基因原始表达含量数据。为了进一步将本芯片的 DEGs 可视化,采用 ImageGP (<http://www.ehbio.com/ImageGP/index.php/Home/Index/index.html>) 在线制图网站绘制 DEGs 的热图及火山图。

1.2.2 GO 富集分析和 KEGG 信号通路分析 GO 分析能够注释一组基因的多项功能,包括分子功能 (molecular function, MF)、细胞组分 (cellular components, CC) 和生物学过程 (biological process, BP)。KEGG 本质上是一种我们获得基因生物学功能甚至高级基因组信息的资源,KEGG 信号通路分析能够提示某些疾病相关基因及药物的生物学通路。在本项研究中,我们通过 DAVID (<http://david.ncifcrf.gov>, 6.7 版) 执行了该芯片的 GO 富集分析和 KEGG 信号通路分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.2.3 蛋白-蛋白相互作用网络的构建 蛋白-蛋白相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络能够识别健康个体与患者之间的核心 DEGs 和关键基因模块。首先将本芯片中全部的 DEGs 导入 STRING 在线分析软件 (<http://www.stringdb.org/>), 预测这些基因所编码蛋白之间的相互作用;随后,在 STRING 分析的基础上,采用 Cytoscape 软件平台构

建基因的 PPI 网络,并根据这些基因的连接度排序,筛选出连接度最高的前 15 个 hub 基因。

2 结果

2.1 2 组间 DEGs 的筛选结果

共筛选出 236 个 DEGs,包括 134 个上调基因及 102 个下调基因,具体分布如图 1 所示,图 2 显示的是 12 例标本中上调差异最大的前 25 个基因与下调差异最大的前 25 个基因。在 236 个 DEGs 中,差异最大的 5 个上调基因分别为:*NPPA*,*SFRP4*,*DSC1*,*NEB* 和 *FRZB*;差异最大的 5 个下调基因分别为:*SERPINE1*,*SERPINA3*,*ANKRD2*,*XRCC4* 和 *S100A8*。由于这些基因在 DCM 患者心肌组织中表达差异大,因此有望成为 DCM 诊断的标志物,其基本生物学功能如表 1 所示。

2.2 GO 富集分析

分析本芯片中所有的 DEGs,发现上调 DEGs 的 BP 主要富集在 G-蛋白偶联嘌呤能核苷酸受体信号通路、脂肪酸代谢、线粒体膜电位、细胞外基质的组

织及线粒体通透性转换,而下调 DEGs 的 BP 主要富集在炎症反应、脂质摄入、药物反应、免疫反应、血小板脱颗粒(表 2)。上调 DEGs 的 CC 主要与膜完整性、质膜、外泌体、胞外空间及细胞外区域的完整性相关,而下调 DEGs 的 CC 主要包括质膜、胞外空间、胞外区域、外泌体和内质网膜;上调 DEGs 的 MF 包括锌离子结合、钙离子结合、肝素结合、胶原结合、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸结合,而下调 DEGs 的 MF 主要负责蛋白质结合、线粒体解耦、细胞因子活性、肌动蛋白结合和磷酸酶活性。

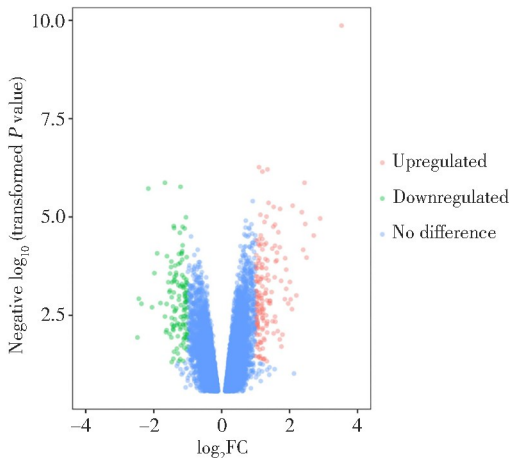


图 1 2 组间 DEGs 分布火山图

Figure 1 Volcano plot of DEGs between two groups
DEGs: differentially expressed genes; FC: fold change.



图 2 2 组间 DEGs 分布热图

Figure 2 Heatmap of DEGs between two groups
DCM: diabetic cardiomyopathy; DEGs: differentially expressed genes.

表 1 DEGs 的基本生物学功能
Table 1 Biological function of DEGs

Gene	Log ₂ FC	Biological function
<i>NPPA</i>	3.53	Extracellular fluid volume and electrolyte homeostasis
<i>SFRP4</i>	2.71	Soluble modulators of Wnt signaling
<i>DSC1</i>	2.44	Calcium-dependent glycoprotein
<i>NEB</i>	2.4	Cytoskeleton
<i>FRZB</i>	2.36	Soluble modulators of Wnt signaling
<i>SERPINE1</i>	-2.48	Inhibitor of fibrinolysis
<i>SERPINA3</i>	-2.44	Anti-inflammatory and antioxidant effects
<i>ANKRD2</i>	-2.16	Modulator of NF-κB-mediated inflammatory
<i>XRCC4</i>	-2.05	DNA repair
<i>S100A8</i>	-1.98	Regulating inflammation and oxidative stress, activating TLR4 signaling

DEGs: differentially expressed genes; FC: fold change; NF-κB: nuclear factor kappa-B; TLR: Toll like receptor.

2.3 KEGG 信号通路分析

下调的 DEGs 主要富集在磷脂酰肌醇-3-羟激酶/丝苏氨酸激酶 (phosphatidylinositol-3 kinases/serine-threonine kinase, PI3K/Akt) 信号通路、丝裂原激活蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase,

MAPK) 信号通路、低氧诱导因子-1 (hypoxia-inducible factor-1, HIF-1) 信号通路、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 信号通路及 Toll 样受体信号通路, 而上调的 DEGs 则主要与药物代谢-细胞色素酶 P450 信号通路相关(表 3)。

表 2 2 组间心脏组织 DEGs 的 GO 富集分析

Table 2 GO analysis of DEGs in cardiac tissue between two groups

Category	GO
Upregulated	
GOTERM_BP_DIRECT	0035589-G-protein coupled purinergic nucleotide receptor signaling pathway
GOTERM_BP_DIRECT	0007155-fatty acid metabolism
GOTERM_BP_DIRECT	0001501-mitochondrial membrane potential
GOTERM_BP_DIRECT	0030198-extracellular matrix organization
GOTERM_BP_DIRECT	0007409-mitochondrial permeability transition
GOTERM_CC_DIRECT	0016021-integral component of membrane
GOTERM_CC_DIRECT	0005886-plasma membrane
GOTERM_CC_DIRECT	0070062-extracellular exosome
GOTERM_CC_DIRECT	GO;0005615-extracellular space
GOTERM_CC_DIRECT	0005576-extracellular region
GOTERM_MF_DIRECT	0008270-glucose transporter
GOTERM_MF_DIRECT	0005509-calcium ion binding
GOTERM_MF_DIRECT	0008201-heparin binding
GOTERM_MF_DIRECT	0005518-collagen binding
GOTERM_MF_DIRECT	0050661-NADP binding
Downregulated	
GOTERM_BP_DIRECT	0006954-inflammatory response
GOTERM_BP_DIRECT	0008284-lipid intake
GOTERM_BP_DIRECT	0042493-response to drug
GOTERM_BP_DIRECT	0006955-immune response
GOTERM_BP_DIRECT	0002576-platelet degranulation
GOTERM_CC_DIRECT	0005886-plasma membrane
GOTERM_CC_DIRECT	0005615-extracellular space
GOTERM_CC_DIRECT	0005576-extracellular region
GOTERM_CC_DIRECT	0070062-extracellular exosome
GOTERM_CC_DIRECT	0005789-endoplasmic reticulum membrane
GOTERM_MF_DIRECT	0005515-protein binding
GOTERM_MF_DIRECT	0008083-mitochondrial uncoupling
GOTERM_MF_DIRECT	0005125-cytokine activity
GOTERM_MF_DIRECT	0003779-actin binding
GOTERM_MF_DIRECT	0016791-phosphatase activity

GO: gene ontology; DEGs: differentially expressed genes; NADP: nicotinamide adenine dinucleotide phosphate.

表 3 2 组间心脏组织 DEGs 的 KEGG 富集分析

Table 3 KEGG pathway analysis of DEGs in cardiac tissue between two groups

Item	Signaling pathway	P value	Gene
Downregulated			
hsa04151	PI3K-Akt	0.01	<i>FGF18, CDKN1A, IL-6, FGF7, TNC, LAMC2, MYC, SPP1</i>
hsa04010	MAPK	0.03	<i>DUSP5, FGF18, FGF7, MAP2K3, FLNC, MYC</i>
hsa04066	HIF-1	0.03	<i>CDKN1A, IL-6, TFRC</i>
hsa04668	TNF	0.04	<i>IL-6, SOCS3, MAP2K3, SELE</i>
hsa04620	Toll-like receptor	0.04	<i>IL-6, LY96, MAP2K3, SPP1</i>
Upregulated			
hsa00982	Drug metabolism-cytochrome P450	<0.01	<i>FMO4, FMO2, FMO3, ADH1B, UGT2B4</i>

DEGs: differentially expressed genes; KEGG: Kyoto encyclopedia of genes and genomes; PI3K-Akt: phosphatidylinositol-3 kinases/serine-threonine kinase; MAPK: mitogen-activated protein kinase; HIF-1: hypoxia-inducible factor-1; TNF: tumor necrosis factor.

2.4 PPI网络的构建及 hub 基因的筛选

利用 STRING 在线分析工具构建所有 DEGs 间的相互作用网络,结果显示,共有 162 个 DEGs 间存在相互作用网络,我们挑选出了连接度最高的 15 个 hub 基因,依次为 *IL-6*, *MYC*, *ACTA2*, *SERPINE1*, *ASPEN*, *SPP1*, *KIT*, *TFRC*, *FMOD*, *PDE5A*, *MYH6*, *FPR1*, *C3*, *CDKN1A* 及 *SOCS3*,其中上调 DEGs 为 *IL-6*, *ACTA2*, *ASPEN*, *KIT*, *FMOD* 及 *PDE5A*,而下调 DEGs 为 *MYC*, *SERPINE1*, *SPP1*, *TFRC*, *MYH6*, *FPR1*, *C3*, *CDKN1A* 和 *SOCS3*(图 3)。*IL-6* 是连接度最高的 hub 基因,可以与 32 个下调 DEGs 及 15 个上调 DEGs 发生相互作用。此外,这 15 个 hub 基因间也存在较强的相互作用,例如 *ACTA2* 能够与 *FMOD*, *IL-6*, *MYH6*, *MYC* 及 *ASPEN* 发生相互作用;*SPP1* 与 *KIT*, *IL-6*, *MYC* 和 *SERPINE1* 发生相互作用。由于这些 hub 基因连接紧密,处于 PPI 网络的枢纽,因此有望成为 DCM 治疗的靶点。

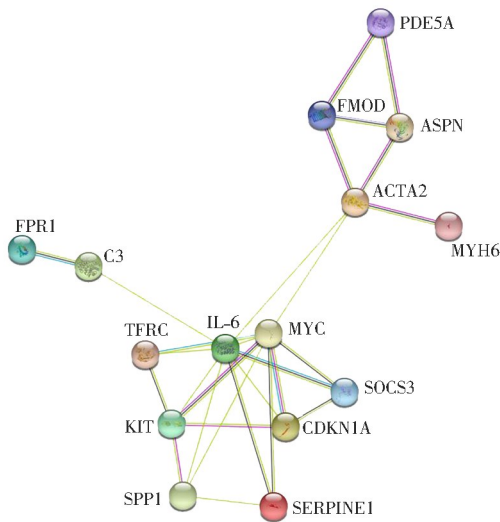


图 3 2 组间 DEGs 的 PPI 网络

Figure 3 PPI network of DEGs between two groups

DEGs: differentially expressed genes; PPI: protein-protein interaction.

3 讨论

近几十年来,糖尿病一直是具有高发病率及高死亡率的慢性疾病。据估计,到 2030 年,全球将有约 4.5 亿糖尿病患者。DCM 是糖尿病患者最常见的并发症之一,也是糖尿病患者主要的死亡原因,近年来发病率呈持续上升趋势。由于 DCM 的发病机制复杂以及其在早期并无特异性症状,目前尚无诊断及治疗的有效手段^[7]。因此,及时寻找到 DCM 患者血浆和心肌组织中的诊断标志物和核心治疗靶点具有重要意义。本研究通过对 GEO 数据库中的

DCM 患者及健康人群心肌组织 mRNA 芯片进行全面分析,共发现 236 个 DEGs(占全部基因的 2.6%),其中上调基因 134 个,下调基因 102 个。同时,我们还根据这些 DEGs 的相互作用关系构建了 PPI,挑选出连接度最高的 15 个 hub 基因。

白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)是一种重要的细胞因子,在炎症和免疫调节中发挥着多种生理作用,可由单核细胞、肥大细胞、淋巴细胞、巨噬细胞、内皮细胞、角质形成细胞、肿瘤细胞系和成纤维细胞等多种细胞类型分泌^[8]。在天然免疫和适应性免疫中,IL-6 刺激可引起机体不同的生物学反应。研究发现,IL-6 预处理能够增加心脏成纤维细胞胶原纤维的合成,同时促进 Ang II 诱导的大鼠心脏间质纤维化^[9]。在链脲霉素诱导的 DCM 大鼠模型中,敲除 *IL-6* 能够改善大鼠心脏功能,同时减轻大鼠心肌纤维化,其机制可能与 IL-6 对转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)和微小 RNA-29(microRNA-29, miR-29)的激活有关^[10]。此外,有研究亦揭示外周血中 IL-6 水平升高与心力衰竭患者疾病严重程度和死亡率之间存在显著正相关^[11]。本研究发现,*IL-6* 作为上调的 hub 基因,具有最高的连接度,意味着 *IL-6* 可能在 DCM 的发生发展中发挥着主导作用。此外,KEGG 分析显示,IL-6 在 PI3K/Akt 信号通路、HIF-1 信号通路、TNF 信号通路和 Toll 样受体信号通路中均明显富集。既往研究表明,HIF-1 在糖尿病早期异常表达导致了 DCM 的发展^[12]。在糖尿病视网膜病模型中,抑制 HIF-1 信号通路能够明显降低 IL-6 和 TNF- α 的表达^[13]。但在 DCM 中,IL-6 的表达是否受到 HIF-1 的调节需要进一步验证。

GO 和 KEGG 分析结果显示,细胞因子介导的炎症反应和免疫紊乱可能在 DCM 中发挥重要作用。心脏炎症是心力衰竭的重要特征之一。DCM 患者心脏中促炎细胞因子表达水平增高,同时伴有多种免疫细胞浸润,包括巨噬细胞和细胞毒性 T 淋巴细胞^[13]。在 DCM 患者体内,某些分子如 c-jun 氨基端激酶、核转录因子- κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)、p38-MAPK 的激活能够加重炎症,且与机体的胰岛素抵抗也存在一定的相关性^[14]。实际上,在心力衰竭发生发展的过程中,免疫系统紊乱并非独立于炎症激活。在慢性心力衰竭中,免疫系统激活后通常有助于补体系统活化、炎性细胞因子分泌以及自身抗体的产生和释放。在 DCM 发病中,心脏左室收缩和舒张功能的异常则与免疫细胞的侵袭浸润密切相关。本研究中,KEGG 分析结果揭示,多个

DEGs 富集于 Toll 样受体信号通路。Toll 样受体作为一种膜锚定蛋白,存在于多种细胞类型中,如免疫细胞(巨噬细胞和淋巴细胞)和非免疫细胞(心肌细胞)。心肌组织中的 Toll 样受体能与炎症小体相互作用,通过活性氧类(reactive oxygen species, ROS)的过度生成及 NF- κ B 信号通路的激活来诱导心脏炎症反应^[15]。此外,在本研究中所筛选出的差异最大的 5 个上(下)调基因及 hub 基因中,多个基因也与炎症反应及免疫反应密切相关,如 *SERPINA3* (免疫反应)、*S100A8* (调节炎症,氧化应激并激活 Toll 样受体 4)、*ANKRD2* (调节 NF- κ B 介导的炎症反应)、*FPRI* (炎症反应)、*C3* (免疫应答)、*CDKN1A* (炎症反应)、*SOCS3* (调节白介素)、*IL-6* (促炎性细胞因子)。

总之,本研究基于生物信息学首次对 DCM 和健康体检人群心肌组织中的 mRNA 表达差异进行分析,共筛选出 10 个表达差异最大的基因。将这些标志物结合临床,有望提高 DCM 诊断准确率。同时,依据 PPI 网络,挑选出了 15 个处于 PPI 网络枢纽、有望成为 DCM 治疗靶点的 hub 基因。最后,本研究对所有 DEGs 功能注释,首次从生物信息学角度证实炎症、免疫紊乱、代谢紊乱、线粒体功能障碍等与 DCM 的发病密切相关。

【参考文献】

- [1] Lorenzo-Almorós A, Tuñón J, Orejas M, et al. Diagnostic approaches for diabetic cardiomyopathy [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16(1): 28. DOI: 10.1186/s12933-017-0506-x.
- [2] Itoh S, Ding B, Shishido T, et al. Role of p90 ribosomal S6 kinase-mediated prorenin-converting enzyme in ischemic and diabetic myocardium[J]. *Circulation*, 2006, 113(14): 1787-1798. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.578278.
- [3] Jia G, Whaley-Connell A, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: a hyperglycaemia- and insulin-resistance-induced heart disease[J]. *Diabetologia*, 2017, 61(1): 21-28. DOI: 10.1007/s00125-017-4390-4.
- [4] Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: an update of mechanisms contributing to this clinical entity[J]. *Circ Res*, 2018, 122(4): 624-638. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311586.
- [5] Li N, Li L, Chen Y. The identification of core gene expression signature in hepatocellular carcinoma[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 3478305. DOI: 10.1155/2018/3478305.
- [6] Li Y, Jiang Q, Ding Z, et al. Identification of a common different gene expression signature in ischemic cardiomyopathy [J]. *Genes (Basel)*, 2018, 9(1). pii: E56. DOI: 10.3390/genes9010056.
- [7] 龚连, 常晶. 糖尿病心肌病内皮细胞代谢研究进展[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2017, 16(8): 629-632. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.08.148.
- [8] Gong L, Chang J. Research progress of endothelial cell metabolism in diabetic cardiomyopathy[J]. *Chin J Mult Organ Dis Elderly*, 2017, 16(8): 629-632. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.08.148.
- [9] Xing Z, Gauldie J, Cox G, et al. IL-6 is an anti-inflammatory cytokine required for controlling local or systemic acute inflammatory responses [J]. *J Clin Invest*, 1998, 101(2): 311-320. DOI: 10.1172/JCI1368.
- [10] Meléndez GC, McLarty JL, Levick SP, et al. Interleukin 6 mediates myocardial fibrosis, concentric hypertrophy, and diastolic dysfunction in rats[J]. *Hypertension*, 2010, 56(2): 225-231. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.148635.
- [11] Zhang Y, Wang JH, Zhang YY, et al. Deletion of interleukin-6 alleviated interstitial fibrosis in streptozotocin-induced diabetic cardiomyopathy of mice through affecting TGF β 1 and miR-29 pathways [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 23010. DOI: 10.1038/srep23010.
- [12] Haugen E, Gan LM, Isic A, et al. Increased interleukin-6 but not tumour necrosis factor-alpha predicts mortality in the population of elderly heart failure patients [J]. *Exp Clin Cardiol*, 2008, 13(1): 19-24.
- [13] Frantisek P, Romana B, Frantisek K, et al. Echocardiographic evaluation of *Hif-1 α* knock-out mice in the early stage of diabetic cardiomyopathy[J]. *FASEB J*, 2013, 27(1): 231-243.
- [14] Savvatis K, Westermann D, Schultheiss HP, et al. Kinins in cardiac inflammation and regeneration; insights from ischemic and diabetic cardiomyopathy[J]. *Neuropeptides*, 2010, 44(2): 119-125. DOI: 10.1016/j.npep.2009.11.007.
- [15] Kaneto H, Nakatani Y, Kawamori D, et al. Involvement of oxidative stress and the JNK pathway in glucose toxicity [J]. *Rev Diabet Stud*, 2004, 1(4): 165-174. DOI: 10.1900/RDS.2004.1.165.
- [16] Fuentes-Antrás J, Ioan AM, Tuñón J, et al. Activation of Toll-like receptors and inflammasome complexes in the diabetic cardiomyopathy-associated inflammation [J]. *Int J Endocrinol*, 2014, 2014: 847827. DOI: 10.1155/2014/847827.

(编辑: 吕青远)