·论著·

糖尿病患者血清软骨中间层蛋白1表达及其与心肌纤维化的相关性

赵婵[1],张萌萌[1],王锐[1],孔凡烁[1],杨轶文[2]
(1.秦皇岛市第一医院内分泌科,河北 秦皇岛 066000;2.白求恩国际和平医院内分泌科,石家庄 050051)

摘要 目的 探讨2型糖尿病(T2DM)患者血清软骨中间层蛋白1(*Cilp1*)表达与心肌纤维化(MF)的相关性。**方法** 选取秦皇岛市第一医院收治的T2DM患者106例作为T2DM组,选取门诊体检健康者110例作为对照组,检测2组血清*Cilp1*及MF指标[Ⅲ型前胶原氨基端肽(PⅢNP)、半乳糖凝集素-3(Gal-3)、透明质酸(HA)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)]。根据MF程度将TDM组患者分为0、1、2、3期(分别为31例、25例、23例、27例),比较不同分期患者间血清*Cilp1*及Gal-3、PⅢNP、PCⅢ、HA水平;用Spearman检验分析血清*Cilp1*与MF分期的相关性;用Pearson检验分析血清*Cilp1*与Gal-3、PⅢNP、PCⅢ、HA的相关性;用多因素logistic回归分析T2DM患者MF 2~3期的影响因素;用受试者操作特征(ROC)曲线分析血清*Cilp1*水平对T2DM患者MF 2~3期的诊断效能。**结果** T2DM组血清*Cilp1*水平高于对照组(t = 21.758,P < 0.05)。T2DM组血清Gal-3、PⅢNP、PCⅢ、HA水平高于对照组(t = 16.536~27.385,均P < 0.05);T2DM患者血清*Cilp1*与MF分期及Gal-3、PⅢNP、PCⅢ、HA水平呈正相关(r = 0.724、0.555、0.501、0.588、0.655,均P < 0.05);血清*Cilp1*表达水平是T2DM患者MF 2~3期的影响因素(P < 0.05)。ROC曲线显示,血清*Cilp1*诊断T2DM患者MF 2~3期的曲线下面积为0.914。**结论** T2DM患者血清*Cilp1*水平升高,*Cilp1*与MF密切相关,可辅助判定T2DM患者的MF程度。

关键词 2型糖尿病;心肌纤维化;软骨中间层蛋白1;相关性
中图分类号 R587.1;R54.2 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646(2025)09-0791-06
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20250912.1640.010
DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2025.09.005

Correlation between serum cartilage intermediate layer protein 1 expression and myocardial fibrosis in patients with diabetes mellitus

ZHAO Chan[1],ZHANG Mengmeng[1],WANG Rui[1],KONG Fanshuo[1],YANG Yiwen[2]
(1. Department of Endocrinology,The First Hospital of Qinhuangdao,Qinhuangdao 066000,China;2. Department of Endocrinology,The Bethune International Peace Hospital,Shijiazhuang 050051,China)

Abstract Objective To investigate the relationship between the expression of serum cartilage intermediate layer protein 1 (*Cilp1*) and myocardial fibrosis (MF) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 106 patients with T2DM (T2DM group) who were admitted to The First Hospital of Qinhuangdao were selected for this study,and 110 healthy individuals were entered into the control group. The serum *Cilp1* and MF indexes [procollagen type Ⅲ-N-terminal peptide (PⅢNP),galactose lectin-3 (Gal-3),hyaluronic acid (HA),type Ⅲ procollagen (PCⅢ)] were detected and compared between the two groups. According to the degree of MF,there were 31,25,23,and 27 patients with stage 0,1,2,and 3 disease,respectively. The levels of serum *Cilp1* and serum Gal-3,PⅢNP,PCⅢ,HA were compared between patients of different stages. The Spearman method was applied to analyze the correlation between serum *Cilp1* and MF staging,while the Pearson method was applied to analyze the correlation between serum *Cilp1* and Gal-3,PⅢNP,PCⅢ,HA. We also performed a multivariate logistic regression analysis of the influencing factors of MF 2 to 3 in patients with T2DM,and a receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was applied to evaluate the diagnostic efficacy of serum *Cilp1* level for MF 2 to 3 in patients with T2DM. **Results** The serum *Cilp1* level in the T2DM group was higher than that in the control group (t = 21.758,P < 0.05). Furthermore,the serum levels of Gal-3,PⅢNP,PCⅢ,and HA in the T2DM group were higher than those in the control group (t = 16.536-27.385,all P < 0.05),and the serum *Cilp1* level in patients with T2DM positively correlated with MF staging,Gal-3,PⅢNP,PCⅢ,and HA (r = 0.724,0.555,0.501,0.588,0.655,all P < 0.05). The expression level of serum *Cilp1* was found to be an influencing factor of MF 2 to 3 in patients with T2DM (P < 0.05). Furthermore,the ROC curve analysis showed that the area under the curve of serum *Cilp1* for diagnosing MF stage

基金项目: 河北省医学科学研究课题计划(20220249)
作者简介: 赵婵(1989-),女,主治医师,硕士.
通信作者: 赵婵,E-mail:yo299883@163.com
收稿日期: 2024-09-29
网络出版时间: 2025-09-16 08:25:32

2 to 3 in patients with T2DM was 0.914. **Conclusion**　Serum *Cilp1* levels are elevated in patients with T2DM, and *Cilp1* level closely relates to the formation of MF. This information can assist in clinical judgment of the degree of MF in patients with T2DM.

Keywords　type 2 diabetes mellitus; myocardial fibrosis; cartilage intermediate layer protein 1; correlation

糖尿病是胰岛素分泌和作用受损引起的代谢疾病，据报道20~79岁人群中约有4.63亿人患有糖尿病，至2030年患病人数将增长至5.78亿[1-2]。糖尿病可导致全身器官的持续损害，并引起糖尿病心肌病（diabetic cardiomyopathy，DC）[3]。心肌纤维化（myocardial fibrosis，MF）是导致DC的重要病理改变，主要表现为心肌细胞外基质（myocardial extracellular matrix，ECM）沉积过多和以心肌结构紊乱为特征的心肌病理改变[4]。目前仍缺乏评估2型糖尿病（type 2 diabetes mellitus，T2DM）患者发生MF的可靠血清学诊断指标。软骨中间层蛋白1（cartilage intermediate layer protein 1，*Cilp1*）是一种ECM蛋白，参与心肌病理纤维化信号传导。近期的研究[5]发现，*Cilp1*通过哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1（mammalian target of rapamycin complex 1，mTOCR1）信号通路促进心肌梗死大鼠模型的MF。此外，*Cilp1*水平升高与收缩性右心室功能障碍、右心室扩张和N末端脑利钠肽前体（N-terminal pro-brain natriuretic peptide，NT-proBNP）水平升高有关，可作为缺血性心肌病患者右心室功能不全的生物标志物[6]。目前关于*Cilp1*与T2DM患者MF的相关临床研究尚未见报道，因此，本研究拟检测血清*Cilp1*水平并分析其与T2DM患者MF相关指标及分期的关系，为MF程度评估以及临床靶向治疗提供参考。

1　材料与方法

1.1　材料

1.1.1　研究对象：选取2021年1月至2024年1月秦皇岛市第一医院收治的T2DM患者106例，作为T2DM组。其中，男59例，女47例，平均年龄（58.42 ± 6.88）岁，体重指数（body mass index，BMI）为（23.26 ± 2.14）kg/m^2。选取2020年2月至2023年2月同院门诊体检健康者110例，作为对照组。其中，男63例，女47例，年龄（59.63 ± 5.82）岁，BMI为（22.72 ± 2.39）kg/m^2。

纳入标准：符合T2DM诊断标准[7]；无肿瘤；签署知情同意书；精神正常。排除标准：患有眼部疾病（如青光眼）；1型糖尿病；急、慢性感染；合并其他纤维化疾病，如肝纤维化；心脏疾病、肾功能异常；已确诊或有缺血性心脏病高危因素。本研究获得秦皇岛市第一医院伦理委员会批准（审批号20201209）。

根据文献[8]中的标准评价T2DM组患者的MF程度，1期25例，2期23例，3期27例，0期（正常）31例。

1.1.2　仪器与试剂：半乳糖凝集素-3（galactose lectin-3，Gal-3）检测试剂盒购自杭州联科生物技术股份有限公司）；血清Ⅲ型前胶原氨基端肽（procollagen typeⅢ-N-terminal peptide，PⅢNP）、Ⅲ型前胶原（type Ⅲ procollagen，PCⅢ）、透明质酸（hyaluronic acid，HA）ELISA检测试剂盒购自华美生物工程有限公司；血清总RNA提取试剂盒、一步法cDNA反转录试剂盒、实时定量PCR预混液购自哈尔滨新海基因检测公司。多功能酶标仪（SpectraMax iD5）购自美谷分子仪器（上海）有限公司；荧光定量PCR仪（ABI 7500）购自美国应用生物系统公司；核酸定量仪（Nano-600）购自上海嘉鹏科技有限公司。

1.2　方法

1.2.1　标本采集：采集对照组和T2DM组患者空腹肘静脉血5 mL，3 500 r/min离心15 min，取上清液，贮存于-80 ℃待检测。

1.2.2　血清*Cilp1*水平检测：用RNA提取试剂盒获取血清总RNA，检测总RNA质量与浓度，逆转录cDNA。进行实时定量PCR扩增反应，内参基因为*GAPDH*。采用$2^{-\Delta\Delta Ct}$法分析*Cilp1*的相对表达量。引物序列如下：*Cilp1*，正向5'-ATATAAGGCCGGCACTGGA-3'，反向5'-GGTCCCCTGGGAAGTTTCT-3'；*GAPDH*，正向5'-AGCCACATCGCTCAGACAC-3'，反向5'-GCCCAATACGACCAAATCC-3'。

1.2.3　血清MF指标检测：按照ELISA试剂盒说明书操作，检测血清PⅢNP、Gal-3、PCⅢ、HA水平。

1.3　统计学分析

采用SPSS 23.0软件进行统计学分析。计数资料用率（%）表示，采用χ^2检验比较。符合正态分布的计量资料用$\bar{x} \pm s$表示，采用*t*检验进行2组间比较，采用单因素方差分析进行多组间比较，采用SNK-*q*检

验进行组间比较。

采用Spearman检验分析血清*Cilp1*与MF分期的关系，用Pearson检验分析血清*Cilp1*与MF指标的关系，采用多因素logistic回归分析T2DM患者2~3期MF的影响因素。采用受试者操作特征（receiver operating characteristics，ROC）曲线下面积（area under the curve，AUC）评价血清*Cilp1*对T2DM患者MF分期的诊断价值。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　T2DM组与对照组一般资料比较

T2DM组患者糖化血红蛋白、甘油三酯、空腹血糖、总胆固醇水平均高于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$），见表1。

表1　T2DM组与对照组一般资料比较

Tab.1　Comparison of the general data of T2DM group and control group

Clinical data	T2DM group (n = 106)	Control group (n = 110)	t/χ^2	P
Sex (male/female)	59/47	63/47	0.057	0.811
Age (year)	58.42 ± 6.88	59.63 ± 5.82	1.397	0.164
BMI (kg/m^2)	23.26 ± 2.14	22.72 ± 2.39	1.747	0.082
History of smoking	44	40	0.601	0.438
History of alcohol consumption	39	32	1.451	0.228
Duration of diabetes (year)	5.05 ± 1.36	–	–	–
Systolic blood pressure (mmHg)	122.17 ± 6.12	120.55 ± 5.74	1.883	0.061
Diastolic blood pressure (mmHg)	75.14 ± 6.57	74.02 ± 6.05	1.304	0.194
Fasting blood glucose (mmol/L)	8.63 ± 1.05	5.39 ± 0.77	25.928	<0.001
Glycosylated hemoglobin (%)	9.30 ± 1.31	5.67 ± 0.82	24.505	<0.001
Low-density lipoprotein cholesterol (mmol/L)	2.39 ± 0.58	2.26 ± 0.64	1.562	0.120
High-density lipoprotein cholesterol (mmol/L)	1.13 ± 0.22	1.10 ± 0.23	0.979	0.329
Triacylglycerol (mmol/L)	1.70 ± 0.35	1.08 ± 0.26	14.815	<0.001
Total cholesterol (mmol/L)	4.83 ± 0.77	4.60 ± 0.69	2.314	0.022

2.2　T2DM组与对照组*Cilp1*水平及MF指标比较

T2DM组血清*Cilp1*水平及MF指标（Gal-3、PⅢNP、PCⅢ、HA）水平均高于对照组，差异有统计学意义（均$P<0.05$）。见表2。

表2　T2DM组与对照组血清*Cilp1*水平及MF指标比较

Tab.2　Comparison of serum *Cilp1* levels and MF indexes between T2DM group and control group

Indicator	T2DM group (n = 106)	Control group (n = 110)	t	P
Cilp1	1.82 ± 0.33	1.09 ± 0.12	21.758	<0.001
Gal-3 (pg/mL)	18.73 ± 3.27	10.54 ± 2.06	22.108	<0.001
PⅢNP (ng/mL)	42.39 ± 7.95	26.16 ± 6.42	16.536	<0.001
PCⅢ (ng/mL)	125.66 ± 13.48	80.28 ± 10.77	27.385	<0.001
HA (ng/mL)	149.52 ± 15.02	102.33 ± 11.54	25.949	<0.001

2.3　不同程度MF的T2DM患者血清*Cilp1*水平及MF指标比较

T2DM组中，0期MF患者血清*Cilp1*及Gal-3、PⅢNP、PCⅢ、HA水平低于1~3期MF患者，1期MF患者血清以上指标均低于2期MF患者，2期MF患者以上指标均低于3期，差异均有统计学意义（均$P<0.05$）。见表3。

2.4　血清*Cilp1*水平与MF程度分期的相关性

Spearman分析显示，T2DM组患者血清*Cilp1*水平与MF分期呈正相关（$r=0.724$，$P<0.001$）。

表3　不同程度MF的T2DM患者血清*Cilp1*水平及MF指标比较

Tab.3　Comparison of serum *Cilp1* levels and MF indexes in T2DM patients with different degrees of MF

Indicator	Stage 0 (n = 31)	Stage 1 (n = 25)	Stage 2 (n = 23)	Stage 3 (n = 27)	F	P
Cilp1	1.42 ± 0.29	1.69 ± 0.32[1)]	1.94 ± 0.35[1),2)]	2.30 ± 0.37[1),2),3)]	36.117	<0.001
Gal-3 (pg/mL)	15.01 ± 3.06	17.47 ± 3.11[1)]	20.16 ± 3.49[1),2)]	22.95 ± 3.47[1),2),3)]	30.969	<0.001
PⅢNP (ng/mL)	33.49 ± 7.29	39.23 ± 7.78[1)]	45.76 ± 8.43[1),2)]	52.68 ± 8.46[1),2),3)]	24.745	<0.001
PCⅢ (ng/mL)	107.46 ± 12.99	118.93 ± 13.28[1)]	134.80 ± 13.75[1),2)]	145.04 ± 13.99[1),2),3)]	42.983	<0.001
HA (ng/mL)	133.25 ± 14.67	144.18 ± 14.93[1)]	155.30 ± 15.18[1),2)]	168.20 ± 15.37[1),2),3)]	28.238	<0.001

1) P < 0.05 vs. stage 0; 2) P < 0.05 vs. stage 1; 3) P < 0.05 vs. stage 2.

2.5　血清*Cilp1*水平与MF指标的关系

Pearson分析显示，T2DM组患者血清中*Cilp1*水平与PⅢNP（r = 0.501，P < 0.001），Gal-3（r = 0.555，P < 0.001），PCⅢ（r = 0.588，P < 0.001）及HA（r = 0.655，P < 0.001）水平呈正相关。

2.6　T2DM患者2~3期MF的影响因素

多因素logistic回归分析结果显示，以血清*Cilp1*、Gal-3、PⅢNP、PCⅢ及HA为自变量，以T2DM患者是否发生2~3期MF（否=0，是=1）为因变量，进行多因素logistic回归分析，结果显示，血清*Cilp1*表达水平是T2DM患者2~3期MF的危险因素（P < 0.05）。见表4。

表4　多因素logistic回归分析结果

Tab.4　Multivariate logistic regression analysis results

Variables of interest	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI		P
					Lower limit	Upper limit	
Gal-3	0.568	0.354	2.571	1.764	0.881	3.530	0.109
PⅢNP	0.979	0.553	3.137	2.663	0.901	7.872	0.077
PCⅢ	1.002	0.531	3.564	2.725	0.962	7.715	0.059
HA	0.493	0.302	2.670	1.638	0.906	2.961	0.102
Cilp1	0.539	0.177	9.287	1.715	1.212	2.426	0.002

2.7　血清*Cilp1*对T2DM患者MF2~3期的诊断效能

以T2DM患者血清*Cilp1*水平为检验变量，以MF分期为状态变量（0~1期=0，2~3期=1）绘制ROC曲线，结果显示，血清*Cilp1*诊断T2DM患者2~3期MF的AUC为0.914（95%*CI*：0.857~0.970），截断值取1.8，灵敏度为84.00%，特异度为87.50%，约登指数为0.715。见图1。

3　讨论

DC是以糖尿病引起的心肌异常为特征的重大心血管疾病，其特征是心脏肥大、MF和心肌细胞凋亡，导致心肌功能异常，并可进展为心力衰竭[9]。MF是DC的重要组织学标志，是各种细胞类型间串扰的结果，如巨噬细胞能分泌促纤维化和抗纤维化因子，调节性T细胞可通过抑制过度炎症参与调节纤维化，内皮细胞可分泌干扰纤维化过程的抑制因子；此外，炎症反应、能量代谢、氧化应激、细胞凋亡等均在纤维化过程中发挥调节作用[10-11]。因此，研究MF相关的分子指标对病情评估和临床治疗有重要意义。

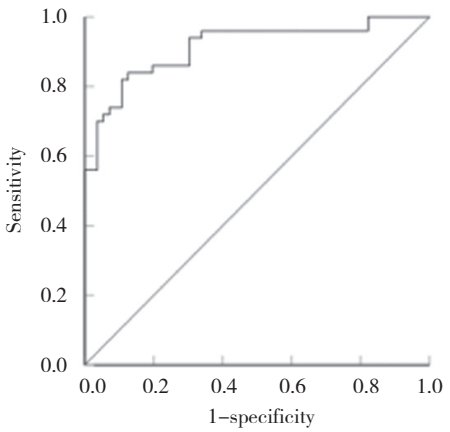


图1　血清*Cilp1*对T2DM患者MF 2~3期的诊断效能

Fig.1　The diagnostic efficacy of serum *Cilp1* in T2DM patients with stage 2 and 3 MF

Gal-3是一种凝集素家族蛋白，与心力衰竭的纤维化炎症反应有关。在轻度射血分数降低的糖尿病患者中，Gal-3水平升高，并与整体纵向应变减少有关，是评价DC的简单且可重复的工具，也是预测不良心血管事件的新型生物标志物[12]。PⅢNP是一种MF相关的胶原来源的血清肽，在心脏重塑过程中沉积于心脏ECM中，导致心室顺应性差和不良结局，是反映MF的重要血清标志物[13]。PCⅢ与HA是典型的血清纤维化指标，也是心肌ECM的重要组成部分。PCⅢ能反映Ⅲ型胶原蛋白的合成，其血清水平可辅助判断MF[14]。HA为糖胺聚糖，能反映胶原积聚和代谢情况，当发生MF时，可在血清中检测到其水平升高，是无创评估纤维化程度的指标[15]。本研究中，T2DM组患者血清Gal-3、PⅢNP、PCⅢ、HA水平均高于对照组，且随着MF分期升高，血清Gal-3、PⅢNP、PCⅢ及HA水平升高，表明上述指标与T2DM患者MF程度密切相关。但Gal-3、PⅢNP、PCⅢ及HA影响因素较多，缺乏可靠性及稳定性。

*Cilp1*是一种存在于ECM中的非胶原蛋白，在关节软骨中含量丰富，以往多认为*Cilp1*仅与软骨相关疾病有关，近期有研究[16]显示，在人心脏组织中检测到*Cilp1*表达，大鼠主动脉狭窄后心肌*Cilp1*表达水平上调，且在诱导人类心肌重塑的疾病中同样检测到血清*Cilp1*水平升高。目前还未见*Cilp1*与T2DM相关的报道。本研究创新性地发现，*Cilp1*在T2DM患者血清中呈异常高表达。MF分期0~3期患者血清*Cilp1*水平随分期升高，且与纤维化分期呈正相关，提示*Cilp1*与T2DM患者MF的发生发展有关。研究[17]证实，*Cilp1*参与人心脏ECM重塑和转化生长因子β（transforming growth factor-β，TGF-β）信号传导，是MF的新型敏感标志物，能促进肌成纤维细胞增殖、调节胶原蛋白重塑，肌成纤维细胞中*Cilp1*的过表达可加重心肌梗死后心脏重塑和肌成纤维细胞增殖，被认为是病理性心脏重塑和MF的靶点[18]。本研究结果显示，血清*Cilp1*水平与Gal-3、PⅢNP、PCⅢ及HA水平呈正相关，提示*Cilp1*可能参与T2DM患者的胶原蛋白合成及ECM沉积，进而调控MF进展。研究[19]显示，血清*Cilp1*是慢性心力衰竭的一种新型独立预后预测指标，高水平*Cilp1*与慢性心力衰竭较高的死亡风险有关，且高水平*Cilp1*的患者死亡率高于低水平*Cilp1*患者。因此，*Cilp1*可能参与T2DM患者MF的发生、发展，血清*Cilp1*水平可能成为MF早期诊断和病情评估的指标。本研究结果显示，血清*Cilp1*诊断T2DM患者2~3期MF ROC的AUC为0.914，灵敏度为84.00%，特异度为87.50%，表明血清*Cilp1*诊断2~3期MF的整体效能较佳，有助于诊断T2DM患者MF程度，可作为T2DM患者MF的新型诊断标志物，用于指导临床工作。

综上所述，T2DM患者血清*Cilp1*水平升高，与MF分期及血清标志物水平呈正相关。*Cilp1*可能参与T2DM患者MF进展，检测*Cilp1*水平可辅助临床评估T2DM患者MF程度。本研究的创新性在于首次明确T2DM患者血清*Cilp1*表达与MF的关系，有助于临床筛选高危人群以及时诊治。本研究存在一定的局限性，如未探讨*Cilp1*与T2DM患者MF形成的具体调控机制，且数据来源单一，有待扩大样本量，同时结合细胞实验及动物模型等深入探讨*Cilp1*在MF中的具体机制，为临床MF治疗提供参考。

参考文献：

[1] 李婧，李小凤，刘玲娇，等. 胰岛素抵抗代谢评分与中老年人糖调节受损及糖尿病的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志，2022，37(6)：52-57.DOI：10.3969/j.issn. 1671-7414.2022.06.010.

[2] JAKUBIK D，FITAS A，EYILETEN C，et al. microRNAs and long non-coding RNAs in the pathophysiological processes of diabetic cardiomyopathy：emerging biomarkers and potential therapeutics[J]. Cardiovasc Diabetol，2021，20(1)：55. DOI：10.1186/s12933-021-01245-2.

[3] 中国医师协会中西医结合医师分会内分泌与代谢病学专业委员会. 糖尿病心肌病病证结合诊疗指南(2021-12-31)[J]. 世界中医药，2022，17(12)：1641-1653.DOI：10.3969/j.issn.1673-7202.2022.12.001.

[4] DU JK，YU Q，LIU YJ，et al. A novel role of kallikrein-related peptidase 8 in the pathogenesis of diabetic cardiac fibrosis[J]. Theranostics，2021，11(9)：4207-4231. DOI：10.7150/thno.48530.

[5] SAROHI V，CHAKRABORTY S，BASAK T. Exploring the cardiac ECM during fibrosis：a new era with next-gen proteomics[J]. Front Mol Biosci，2022，9：1030226. DOI：10.3389/fmolb.2022.1030226.

[6] KERANOV S，JAFARI L，HAEN S，et al. CILP1 as a biomarker for right ventricular dysfunction in patients with ischemic cardiomyopathy[J]. Pulm Circ，2022，12(1)：e12062. DOI：10.1002/pul2.12062.

[7] 中华医学会糖尿病学分会，朱大龙. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J]. 中华内分泌代谢杂志，2021，37(4)：311-398. DOI：10.3760/cma.j.cn311282-20210304-00142.

[8] 陈璟，张翠平. 2型糖尿病患者心肌纤维化血清标志物[J]. 中国老年学杂志，2015，35(5)：1204-1206. DOI：10.3969/j.issn.1005-9202.2015.05.025.

[9] ZHAO J，WU Q，YANG T，et al. Gaseous signal molecule SO regulates autophagy through PI3K/AKT pathway inhibits cardiomyocyte apoptosis and improves myocardial fibrosis in rats with type Ⅱ diabe-

（下转第801页）

节Treg/Th17细胞平衡减轻类风湿关节炎进展[J]. 中国医科大学学报,2024,53(12):1080-1087. DOI:10.12007/j.issn.0258-4646.2024.12.004.

[10] OLIVEIRA LM,TEIXEIRA FME,SATO MN. Impact of retinoic acid on immune cells and inflammatory diseases[J]. Mediators Inflamm,2018,2018:3067126. DOI:10.1155/2018/3067126.

[11] ZHANG F,WEI K,SLOWIKOWSKI K,et al. Defining inflammatory cell states in rheumatoid arthritis joint synovial tissues by integrating single-cell transcriptomics and mass cytometry[J]. Nat Immunol,2019,20(7):928-942. DOI:10.1038/s41590-019-0378-1.

[12] SCHULZE-KOOPS H,KALDEN JR. The balance of Th1/Th2 cytokines in rheumatoid arthritis[J]. Best Pract Res Clin Rheumatol,2001,15(5):677-691. DOI:10.1053/berh.2001.0187.

[13] ANTONELLI A,FERRARI SM,GIUGGIOLI D,et al. Chemokine (C-X-C motif) ligand (CXCL) 10 in autoimmune diseases[J]. Autoimmun Rev,2014,13(3):272-280. DOI:10.1016/j.autrev.2013.10.010.

[14] 朱新辉,孙驰,徐大伟,等. β1,4-GalT-I通过调节CXCL10/CXCR3激活影响RA成纤维样滑膜细胞的侵袭[J]. 南通大学学报(医学版),2020,40(2):122-127. DOI:10.16424/j.cnki.cn32-1807/r.2020.02.007.

[15] KOPER OM,KAMIŃSKA J,SAWICKI K,et al. CXCL9,CXCL10,CXCL11,and their receptor (CXCR3) in neuroinflammation and neurodegeneration[J]. Adv Clin Exp Med,2018,27(6):849-856. DOI:10.17219/acem/68846.

[16] HART M,NICKL L,WALCH-RUECKHEIM B,et al. Wrinkle in the plan:mir-34a-5p impacts chemokine signaling by modulating CXCL10/CXCL11/CXCR3-axis in $CD4^+$,$CD8^+$ T cells,and M1 macrophages[J]. J Immunother Cancer,2020,8(2):e001617. DOI:10.1136/jitc-2020-001617.

[17] NGWENYAMA N,SALVADOR AM,VELÁZQUEZ F,et al. CXCR3 regulates $CD4^+$ T cell cardiotropism in pressure overload-induced cardiac dysfunction[J]. JCI Insight,2019,4(7):e125527. DOI:10.1172/jci.insight.125527.

(编辑　王又冬)

(上接第795页)

tes[J]. Korean J Physiol Pharmacol,2022,26(6):541-556. DOI:10.4196/kjpp.2022.26.6.541.

[10] JIA Q,YANG R,MEHMOOD S,et al. Epigallocatechin-3-gallate attenuates myocardial fibrosis in diabetic rats by activating autophagy[J]. Exp Biol Med,2022,247(17):1591-1600. DOI:10.1177/15353702221110646.

[11] LI GX,QIN YH,CHENG Z,et al. Gpx3 and Egr1 are involved in regulating the differentiation fate of cardiac fibroblasts under pressure overload[J]. Oxid Med Cell Longev,2022,2022:3235250. DOI:10.1155/2022/3235250.

[12] HSUAN CF,TENG SIF,HSU CN,et al. Emerging therapy for diabetic cardiomyopathy:from molecular mechanism to clinical practice[J]. Biomedicines,2023,11(3):662. DOI:10.3390/biomedicines11030662.

[13] OSOKINA A,KARETNIKOVA V,POLIKUTINA O,et al. Prognostic potential of cardiac structural and functional parameters and N-terminal propeptide of type Ⅲ procollagen in predicting cardiac fibrosis one year after myocardial infarction with preserved left ventricular ejection fraction[J]. Aging,2021,13(1):194-203. DOI:10.18632/aging.202495.

[14] LI X,GUO XF,CHANG Y,et al. Analysis of alterations of serum inflammatory cytokines and fibrosis makers in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy and the risk factors[J]. Am J Transl Res,2022,14(6):4097-4103.

[15] 符芳盈,黄茂芹,陈妮. 吡非尼酮辅助治疗慢性心力衰竭对心肌纤维化的影响[J]. 中国药业,2022,31(19):91-95.DOI:10.3969/j.issn.1006 - 4931.2022.19.020,

[16] KIM H J,KIM J,KIM S,et al. Can cartilage intermediate layer protein 1 (CILP1) use as a novel biomarker for canine myxomatous mitral valve degeneration levels or not?[J]. BMC Vet Res,2023,19(1):59. DOI:10.1186/s12917-023-03583-7.

[17] VAN NIEUWENHOVEN FA,MUNTS C,OP'T VELD RC,et al. Cartilage intermediate layer protein 1 (CILP1):a novel mediator of cardiac extracellular matrix remodelling[J]. Sci Rep,2017,7(1):16042. DOI:10.1038/s41598-017-16201-y.

[18] ZHANG QJ,HE Y,LI YN,et al. Matricellular protein *Cilp1* promotes myocardial fibrosis in response to myocardial infarction[J]. Circ Res,2021,129(11):1021-1035. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.121.319482.

[19] WANG C,JIAN W,LUO Q,et al. Prognostic value of cartilage intermediate layer protein 1 in chronic heart failure[J]. ESC Heart Fail,2022,9(1):345-352. DOI:10.1002/ehf2.13746.

(编辑　王又冬)