

CISD2 在脓毒症相关性心肌损害患者中的作用及其对 28 d 预后的预测价值

黑炳昌¹ 李晓冰² 孟宪国¹ 官占江¹ 刘适³

¹ 齐齐哈尔医学院附属第三医院重症医学科, 齐齐哈尔 161000; ² 齐齐哈尔医学院附属第三医院内分泌科, 齐齐哈尔 161000; ³ 齐齐哈尔医学院附属第三医院普外科, 齐齐哈尔 161000
通信作者: 黑炳昌, Email: hbc1985ys@163.com

【摘要】 目的 通过临床研究和细胞实验,探讨 CDGSH 铁硫结构域 2 (CISD2) 在脓毒症相关性心肌损害 (SMI) 中的作用及其对 28 d 预后和心肌损害的预测价值。**方法** 回顾性纳入 2023 年 1 月至 2024 年 1 月齐齐哈尔医学院附属第三医院重症医学科确诊为脓毒症的成人患者,收集临床资料、实验室指标、入院 24 h 内的外周血单个核细胞 (PBMC) CISD2 mRNA 表达水平及 28 d 预后。依据左室射血分数 (LVEF) 将患者分为 SMI 组 (LVEF < 0.50 或 LVEF 较基线水平下降 ≥ 10%) 和脓毒症非心肌损害组,比较两组患者 CISD2 mRNA 表达水平,并分析 CISD2 与心肌损害的相关性。根据 CISD2 mRNA 表达水平将患者分为低表达组 (CISD2 mRNA < 0.5 copy/μL) 和高表达组 (CISD2 mRNA ≥ 0.5 copy/μL),根据 28 d 预后将患者分为生存组和死亡组,分析组间患者临床特征;用多因素 Logistic 回归分析脓症患者 28 d 死亡的独立预测因素;用受试者工作特征曲线 (ROC 曲线) 评估 CISD2 对脓症患者心肌损害和 28 d 预后的预测价值。此外,利用人心肌细胞 AC16 进行体外细胞实验,将细胞分为对照组、脂多糖 (LPS) 组、LPS+ 转染过表达 CISD2 质粒组 (LPS+p-CISD2 组)、LPS+ 转染阴性对照质粒组 (LPS+p-NC 组)。用实时定量聚合酶链反应 (RT-qPCR) 检测细胞 CISD2 mRNA 表达,用蛋白质免疫印迹试验 (Western blotting) 检测细胞 CISD2 蛋白表达,用细胞计数试剂盒 (CCK-8) 测定细胞活性。**结果** 最终纳入 85 例脓症患者,其中发生心肌损害 32 例,未发生心肌损害 53 例;CISD2 低表达 40 例, CISD2 高表达 45 例;28 d 生存 60 例,死亡 25 例。SMI 组 CISD2 mRNA 表达水平显著低于脓毒症非心肌损害组 (copy/μL: 0.41 ± 0.09 比 0.92 ± 0.13, $P < 0.05$);CISD2 与脓症患者心肌损害具有显著相关性 ($r = 0.729$, $P < 0.05$)。CISD2 低表达组 LVEF < 0.50 的比例 (67.50% 比 11.11%)、序贯器官衰竭评分 [SOFA (分): 15.63 ± 2.15 比 11.12 ± 1.52] 和急性生理学与慢性健康状况评分 II [APACHE II (分): 29.49 ± 3.51 比 22.41 ± 2.61] 均明显高于 CISD2 高表达组 (均 $P < 0.05$),其余指标差异无统计学意义;Kaplan-Meier 生存曲线显示, CISD2 低表达组脓症患者 28 d 生存时间较 CISD2 高表达组明显缩短 (Log-rank 检验: $\chi^2 = 5.601$, $P < 0.05$)。死亡组 CISD2 低表达的比例、LVEF < 0.50 的比例均高于死亡组 (80.00% 比 33.33%, 64.00% 比 26.67%, 均 $P < 0.05$),其余指标差异无统计学意义。多因素 Logistic 回归分析显示, CISD2、LVEF 是脓症患者 28 d 死亡的独立预测因素 [CISD2: 优势比 (OR) = 3.400, 95% 置信区间 (95%CI) 为 1.026 ~ 11.264, $P = 0.045$; LVEF: OR = 2.905, 95%CI 为 1.029 ~ 8.199, $P = 0.044$]。ROC 曲线分析显示,当 CISD2 低表达时,脓症患者存在 28 d 内死亡和心肌损害高风险, CISD2 预测脓症患者 28 d 病死率的敏感度为 80.00%,特异度为 66.67%,曲线下面积 (AUC) 为 0.733 (95%CI 为 0.626 ~ 0.823);CISD2 预测脓症患者心肌损害的敏感度为 83.87%,特异度为 74.07%,AUC 为 0.790 (95%CI 为 0.688 ~ 0.871)。此外,与对照组比较, LPS 组细胞 CISD2 mRNA 和蛋白表达及细胞活性均显著降低。而转染 p-CISD2 的心肌细胞 CISD2 mRNA 和蛋白表达及心肌细胞活性显著升高。**结论** CISD2 对 SMI 具有保护性作用,其对 28 d 预后和心肌损害具备良好的预测价值。

【关键词】 CDGSH 铁硫结构域 2; 脓毒症; 心肌损害; 预测价值

基金项目: 黑龙江省卫生健康委科研项目 (20230303130004)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20250305-00216

The role of CISD2 in sepsis-associated myocardial injury and its predictive value for 28-day prognosis

Hei Bingchang¹, Li Xiaobing², Meng Xianguo¹, Guan Zhanjiang¹, Liu Shi³

¹Department of Critical Care Medicine, the Third Affiliated Hospital of Qiqihar Medical College, Qiqihar 161000, China; ²Department of Endocrinology, the Third Affiliated Hospital of Qiqihar Medical College, Qiqihar 161000, China;

³Department of General Surgery, The Third Affiliated Hospital of Qiqihar Medical College, Qiqihar 161000, China

Corresponding author: Hei Bingchang, Email: hbc1985ys@163.com

【Abstract】 Objective To explore the role of CDGSH iron-sulfur domain 2 (CISD2) in patients with sepsis-related myocardial injury (SMI) and its predictive value for 28-day prognosis and myocardial damage through clinical studies and cell experiments. **Methods** A retrospective study was conducted. Adult patients diagnosed with sepsis admitted to the critical care medicine of Third Affiliated Hospital of Qiqihar Medical University from January 2023 to January 2024 were enrolled. The clinical data, laboratory indicators, expression level of CISD2 mRNA in peripheral

blood mononuclear cells (PBMC) 24 hours after admission, and 28 days prognosis were collected. Patients were divided into SMI group [left ventricular ejection fraction (LVEF) < 0.50 or LVEF decreased by $\geq 10\%$ from baseline] and sepsis non-myocardial injury group based on LVEF. The expression levels of C1SD2 mRNA were compared between the two groups, and the correlation between C1SD2 and myocardial injury was analyzed. Patients were divided into the low-expression group (C1SD2 mRNA < 0.5 copy/ μ L) and the high-expression group (C1SD2 mRNA ≥ 0.5 copy/ μ L) based on the expression of C1SD2 mRNA, and into the survival group and the death group based on the prognosis at 28 days. The clinical characteristics were analyzed between the groups. Multivariate Logistic regression was used to analyze the independent predictors of 28-day mortality in patients with sepsis. The predictive value of C1SD2 for myocardial damage and 28-day prognosis in patients with sepsis were evaluated by using the receiver operator characteristic curve (ROC curve). In addition, *in vitro* experiments using human AC16 cardiomyocytes was conducted. The cells were divided into control group, lipopolysaccharide (LPS) group, the LPS+transfection group with overexpression of C1SD2 plasmid (LPS+p-C1SD2 group), and the LPS + transfection group with negative control plasmid (LPS+p-NC group). The mRNA expression of C1SD2 in cells were detected by real-time quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR), the protein expression of C1SD2 in cells were detected by Western blotting, and the cell viability was determined by cell counting kit-8 (CCK-8). **Results** A total of 85 sepsis patients were included, with 32 developing myocardial injury and 53 without myocardial injury. There were 40 cases of low expression of C1SD2 and 45 cases of high expression of C1SD2. At 28 days, 60 cases survived and 25 cases died. The mRNA expression of C1SD2 in the SMI group was significantly lower than that in the sepsis non-myocardial injury group (copy/ μ L: 0.41 ± 0.09 vs. 0.92 ± 0.13 , $P < 0.05$). C1SD2 was significantly correlated with myocardial injury in patients with sepsis ($r = 0.729$, $P < 0.05$). The proportion of LVEF < 0.50 (67.50% vs. 11.11%), sequential organ failure score (SOFA: 15.63 ± 2.15 vs. 11.12 ± 1.52), and acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II: 29.49 ± 3.51 vs. 22.41 ± 2.61) in the C1SD2 low-expression group were significantly higher than those in the C1SD2 high-expression group (all $P < 0.05$), while there were no significantly differences in other indicators. The Kaplan-Meier survival curve showed that the 28-day survival time of sepsis patients with in the C1SD2 low-expression group was significantly shorter than that in the C1SD2 high-expression group (Log-rank test: $\chi^2 = 5.601$, $P < 0.05$). The proportion of C1SD2 low-expression and the proportion of LVEF < 0.50 in the survival group were both higher than those in the death group (80.00% vs. 33.33%, 64.00% vs. 26.67%, both $P < 0.05$), while there were no significantly differences in other indicators. Multivariate Logistic regression analysis showed that C1SD2 and LVEF were independent predictive factors for 28-day mortality in patients with sepsis [C1SD2: odds ratio (OR) = 3.400, 95% confidence interval (95%CI) was 1.026–11.264, $P = 0.045$; LVEF: OR = 2.905, 95%CI was 1.029–8.199, $P = 0.044$]. ROC curve analysis showed that when C1SD2 was expressed at a low level, patients with sepsis were at high risk of death within 28 days and myocardial injury. The sensitivity of C1SD2 in predicting the 28-day mortality of patients with sepsis was 80.00%, and the specificity was 66.67%, and the area under the curve (AUC) was 0.733 (95%CI was 0.626–0.823). The sensitivity of C1SD2 in predicting myocardial injury in patients with sepsis was 83.87%, the specificity was 74.07%, and the AUC was 0.790 (95%CI was 0.688–0.871). In addition, compared with the control group, the mRNA and protein expressions of C1SD2 as well as the cell activity in the LPS group were significantly decreased. The mRNA and protein expressions of C1SD2 and the activity of cardiomyocytes transfected with p-C1SD2 were significantly increased. **Conclusion** C1SD2 plays a protective role in sepsis-associated myocardial injury and has good predictive value for 28-day prognosis and myocardial injury.

[Key words] CDGSH iron-sulfur domain 2; Sepsis; Myocardial dysfunction; Predictive value

Fund program: Scientific Research Project of Heilongjiang Provincial Health Commission (20230303130004)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20250305-00216

脓毒症是由病原微生物侵入人体,引起机体对感染反应失调,从而引发危及生命的器官功能障碍,临床表现为发热、低体温、寒战、心率加快及呼吸急促等,严重者可进一步发展为脓毒性休克,病死率较高。在脓毒症中,病原体及其毒素可直接损害心肌组织,造成脓毒症相关性心肌损害(sepsis-induced myocardial injury, SMI)^[1-2]。据统计,脓毒症总体病死率为 20.0%~40.0%,其中 SMI 发生率为 10.0%~70.0%,由于脓毒症发病后心肌细胞凋亡通路被激活,而细胞凋亡是脓症患者心肌抑制的分子机制,与心肌收缩功能下降有关^[3-4]。目前,临床上尚无公认的 SMI 特异性指标,生物标志物能在一定程度上反映心肌损伤,但其敏感度与特异度有待提高。

CDGSH 铁硫结构域 2 (CDGSH iron-sulfur domain-containing protein 2, C1SD2) 是一种重要的线粒体蛋白,与细胞的铁代谢和抗氧化防御机制密切相关。研究表明,铁过载能诱导线粒体脂质过氧化,促进心肌细胞凋亡, C1SD2 在心力衰竭患者中通过调节铁硫簇合成,减少线粒体内游离铁积累,可减轻氧化损伤;而 C1SDS 缺失能导致线粒体呼吸链复合物活性下降, ATP 合成减少,加剧心力衰竭时心肌能量供需失衡^[5];在心肌缺血患者中, C1SD2 可能通过激活自噬途径,促进受损线粒体清除,减少缺血/再灌注损伤后细胞死亡^[6]。C1SD2 在多种疾病中表现出抗炎作用并可抑制细胞凋亡^[7],可能参与细胞对氧化应激反应过程。在 SMI 中,活性氧的增加导致氧

化应激反应剧烈,从而损伤心肌细胞;CISD2 可能通过调节氧化应激反应而保护心肌细胞免受损害。因此,本研究通过临床研究和细胞实验两部分,探讨 CISD2 在 SMI 中的作用及其对 28 d 预后和心肌损害的预测价值。

1 资料与方法

1.1 临床研究

1.1.1 研究对象:采用回顾性分析方法,纳入 2023 年 1 月至 2024 年 1 月本院收治的年龄 ≥ 18 岁的脓毒症患者,符合脓毒症 3.0 诊断标准^[8-9]。标准妊娠期、哺乳期妇女;有心脏手术史者;有器质性心脏病者;合并慢性肾功能不全、恶性肿瘤者;资料缺失率 $\geq 10\%$ 者。

1.1.2 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,遵循《赫尔辛基宣言》伦理原则,并经过医院伦理委员会审核批准(审批号:QQHESY-2023018)。

1.1.3 分组:① 根据 SMI 诊断标准^[10],以左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)评估患者是否存在心肌损害,并将患者分为 SMI 组和脓毒症非心肌损害组。心肌损害的判定标准:患者出现胸痛、呼吸困难、心肌及乏力等症状,且 LVEF < 0.50 或 LVEF 较基线水平下降 $\geq 10\%$,心电图检查异常,并伴有心脏标志物升高。② 依据 28 d 预后将患者分为生存组和死亡组。③ 根据入院 24 h 内外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)CISD2 mRNA 表达水平将患者分为低表达组(CISD2 mRNA < 0.5 copy/ μ L)和高表达组(CISD2 mRNA ≥ 0.5 copy/ μ L)。

1.1.4 临床数据收集:收集患者性别、年龄、合并症〔糖尿病、高血压、慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)〕;入院 24 h 内实时定量聚合酶链反应(real-time quantitative polymerase chain reaction, RT-qPCR)检测的 PBMC 中的 CISD2 表达水平;入院次日血乳酸、降钙素原(procalcitonin, PCT)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、肌酸激酶同工酶(creatine kinase-MB, CK-MB)、肌酸激酶(creatine kinase, CK)、LVEF、序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)、急性生理学及慢性健康状况评分 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)等;28 d 预后。

1.2 体外细胞实验

1.2.1 细胞培养:人心肌细胞 AC16 购于美国

ATCC 公司,置于含有 10% 小牛血清、10 mg/L 链霉素和 100 kU/L 青霉素的 DMEM 完全培养基中,于 37 °C、5% CO₂ 培养箱培养。收集对数期细胞进行后续实验。

1.2.2 细胞分组:将 AC16 细胞随机分为对照组、脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)组、LPS+ 转染阴性对照质粒组(LPS+p-NC 组)、LPS+ 转染过表达 CISD2 质粒组(LPS+p-CISD2 组)。LPS 组用 10 mg/L 的 LPS 处理 48 h 构建脓毒症细胞模型,对照组采用完全培养基培养。

1.2.3 细胞转染:过表达 CISD2 质粒(p-CISD2)及其对应的阴性对照质粒(p-NC)均由上海吉凯基因化学技术有限公司设计并合成。用无菌的细胞刮刀刮下同步化生长的细胞制成细胞悬液,接种在 6 孔板,分别加入 4 μ L 脂质体和 4 μ L 小干扰 RNA,稀释后室温下孵育 10 min,然后将两者轻轻混合,在室温下放置 30 min,以形成 p-CISD2 的转染试剂混合物。细胞培养 24 h 后加入混合物,轻轻震荡孔板以使 p-CISD2 混合物与细胞充分混合,于 37 °C、5%CO₂ 温箱中继续培养 6~8 h 用于检测。

1.2.4 RT-qPCR 检测细胞中 CISD2 mRNA 表达:提取 RNA,反转录合成 cDNA,经预变性、变性、退火及延伸等进行 qPCR;采用 2^{- $\Delta\Delta$ Ct} 法计算 CISD2 mRNA 的相对表达量。

1.2.5 蛋白质免疫印迹试验(Western blotting)检测细胞中 CISD2 蛋白表达:用放射性免疫沉淀法裂解缓冲液提取细胞总蛋白,二喹啉甲酸(bicinchoninic acid assay, BCA)法测定蛋白含量,在 570 nm 波长下,依据标准曲线计算蛋白浓度。将蛋白样本进行 10% 十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis, SDS-PAGE),而后转至聚偏二氟乙烯(polyvinylidene difluoride, PVDF)膜,用 5% 脱脂牛奶于室温下封闭 1 h,而后于 4 °C 下孵育 CISD2 一抗(1:1 000)过夜,用含吐温 20 的磷酸盐缓冲液(phosphate buffered saline with Tween-20, TBST)洗膜 3 次,每次 10 min;稀释辣根过氧化物酶标记的二抗(1:1 500)室温摇床孵育 60 min。暗室中 X 光胶片曝光、显影、定影,采用 Image J 软件分析条带灰度值,计算 CISD2 条带与内参 3-磷酸甘油醛脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)的灰度比值。

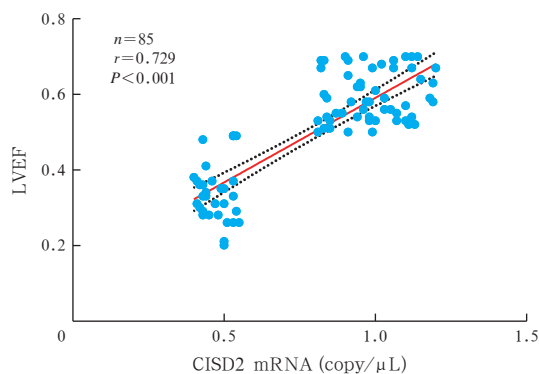
1.2.6 细胞计数试剂盒(cell counting kit-8, CCK-8)测定心肌细胞活性:将心肌细胞以每孔 1×10^4 接种

于 96 孔板,培养箱中培养 48 h 后,避光加入 10 μ L CCK-8 溶液和 90 μ L 不含血清培养基,37 $^{\circ}$ C 下培养 1 h,使用酶标仪测量各孔的 450 nm 处吸光度(A)值。

1.3 统计学方法:用 SPSS 26.0、Graphpad Prism 9.0 软件处理与分析数据。经 Kolmogorov-Smirnov 检验验证计量资料均符合正态分布,用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用方差分析,组间两两比较采用独立 t 检验。计数资料用例数和百分比表示,进行 χ^2 检验。用 Pearson 法分析 Cisd2 与 SMI 的相关性。用多因素 Logistic 回归分析脓毒症患者 28 d 死亡危险因素。Kaplan-Meier 生存曲线分析 Cisd2 高表达与低表达患者的 28 d 生存情况。用受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC 曲线)分析 Cisd2 对脓毒症患者心肌损害及 28 d 预后的预测价值。检验水准 α 值取双侧 0.05。

2 结果

2.1 SMI 患者 Cisd2 表达水平及其与心肌损害的相关性:共纳入 85 例脓毒症患者,其中 32 例发生心肌损害。SMI 组 Cisd2 mRNA 表达显著低于脓毒症非心肌损害组(copy/ μ L:0.41 $\pm$ 0.09 比 0.92 $\pm$ 0.13, $t=19.525$, $P<0.01$)。Cisd2 与脓毒症患者 LVEF 具有显著相关性($r=0.729$, $P<0.001$;图 1)。



注: Cisd2 为 CDGSH 铁硫结构域 2

图 1 Cisd2 与脓毒症患者心肌损害的相关性

2.2 不同 Cisd2 mRNA 表达水平两组脓毒症患者临床特征比较(表 1):85 例脓毒症患者中, Cisd2 低表达组 40 例, Cisd2 高表达组 45 例。两组患者性别、年龄、糖尿病、高血压、COPD、CKD、乳酸、PCT、LDH、CK-MB、CK 比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$), 而低表达组 SOFA、APACHE II 评分及 LVEF <0.50 的比例均明显高于高表达组(均 $P<0.05$)。

2.3 不同预后两组脓毒症患者临床特征比较(表 2):85 例脓毒症患者中, 28 d 生存 60 例, 死亡

表 1 不同 Cisd2 mRNA 表达水平两组脓毒症患者临床特征比较

指标	Cisd2 高表达组 (n=45)	Cisd2 低表达组 (n=40)	χ^2/t 值	P 值
性别[例(%)]			0.024	0.878
男性	24 (53.33)	22 (55.00)		
女性	21 (46.67)	18 (45.00)		
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	66.56 $\pm$ 4.79	67.50 $\pm$ 4.66	0.918	0.361
糖尿病[例(%)]			0.339	0.560
是	15 (33.33)	11 (27.50)		
否	30 (66.67)	29 (72.50)		
高血压[例(%)]			0.944	0.331
是	25 (55.56)	18 (45.00)		
否	20 (44.44)	22 (55.00)		
COPD[例(%)]			0.154	0.695
是	2 (4.44)	2 (5.00)		
否	43 (95.56)	38 (95.00)		
CKD[例(%)]			0.028	0.868
是	5 (11.11)	4 (10.00)		
否	40 (88.89)	36 (90.00)		
乳酸(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	3.41 $\pm$ 0.38	3.42 $\pm$ 0.38	0.166	0.868
PCT(μ g/L, $\bar{x} \pm s$)	26.56 $\pm$ 4.21	26.87 $\pm$ 4.54	0.325	0.746
LDH(U/L, $\bar{x} \pm s$)	337.65 $\pm$ 28.62	348.28 $\pm$ 33.88	1.567	0.121
CK-MB(μ g/L, $\bar{x} \pm s$)	28.29 $\pm$ 3.24	27.56 $\pm$ 3.86	0.953	0.343
CK(U/L, $\bar{x} \pm s$)	174.57 $\pm$ 22.63	175.45 $\pm$ 32.19	0.147	0.884
SOFA(分, $\bar{x} \pm s$)	11.12 $\pm$ 1.52	15.63 $\pm$ 2.15	11.039	0.000
APACHE II(分, $\bar{x} \pm s$)	22.41 $\pm$ 2.61	29.49 $\pm$ 3.51	10.446	0.000
LVEF[例(%)]			28.685	0.000
≥ 0.50	40 (88.89)	13 (32.50)		
<0.50	5 (11.11)	27 (67.50)		

注: Cisd2 为 CDGSH 铁硫结构域 2, COPD 为慢性阻塞性肺疾病, CKD 为慢性肾脏病, PCT 为降钙素原, LDH 为乳酸脱氢酶, CK-MB 为肌酸激酶同工酶, CK 为肌酸激酶, SOFA 为序贯器官衰竭评分, APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分 II, LVEF 为左室射血分数

25 例。两组性别、年龄、乳酸、PCT、LDH、CK-MB、CK 比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$), 而生存组 Cisd2 高表达的比例、LVEF ≥ 0.50 的比例均高于死亡组(均 $P<0.01$)。

2.4 脓毒症患者 28 d 死亡的影响因素(表 3):多因素 Logistic 回归分析显示, Cisd2 和 LVEF 是脓毒症患者 28 d 死亡的独立预测因素(均 $P<0.05$)。

2.5 Cisd2 评估脓毒症患者心肌损害及 28 d 预后的价值:Kaplan-Meier 生存曲线显示, Cisd2 低表达脓毒症患者 28 d 生存时间较 Cisd2 高表达脓毒症患者明显缩短(图 2)。进一步 ROC 曲线分析显示(图 3), 当 Cisd2 低表达时, 脓毒症患者存在 28 d 内死亡高风险和心肌损害高风险, Cisd2 预测脓毒症患者 28 d 病死率的敏感度为 80.00%, 特异度为 66.67%, 曲线下面积(area under the curve, AUC) 为 0.733 [95% 置信区间(95% confidence interval, 95%CI) 为 0.626 ~ 0.823]; Cisd2 预测脓毒症患者心肌损害的

表 2 不同 28 d 预后两组脓毒症患者临床特征比较

指标	生存组 (n=60)	死亡组 (n=25)	χ^2/t 值	P 值
性别〔例(%)〕			0.064	0.800
男性	33 (55.00)	13 (52.00)		
女性	27 (45.00)	12 (48.00)		
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	66.83 $\pm$ 4.87	67.40 $\pm$ 4.43	0.501	0.618
乳酸(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	3.40 $\pm$ 0.38	3.45 $\pm$ 0.42	0.520	0.604
PCT(μ g/L, $\bar{x} \pm s$)	26.40 $\pm$ 3.73	27.44 $\pm$ 5.56	1.008	0.316
LDH(U/L, $\bar{x} \pm s$)	340.68 $\pm$ 31.00	347.38 $\pm$ 32.73	0.893	0.375
CK-MB(μ g/L, $\bar{x} \pm s$)	27.98 $\pm$ 3.31	27.85 $\pm$ 4.12	0.152	0.879
CK(U/L, $\bar{x} \pm s$)	173.21 $\pm$ 26.35	179.22 $\pm$ 29.84	0.921	0.360
LVEF〔例(%)〕			10.478	0.001
≥ 0.50	44 (73.33)	9 (36.00)		
< 0.50	16 (26.67)	16 (64.00)		
CISD2 mRNA〔例(%)〕			15.426	0.000
高表达	40 (66.67)	5 (20.00)		
低表达	20 (33.33)	20 (80.00)		

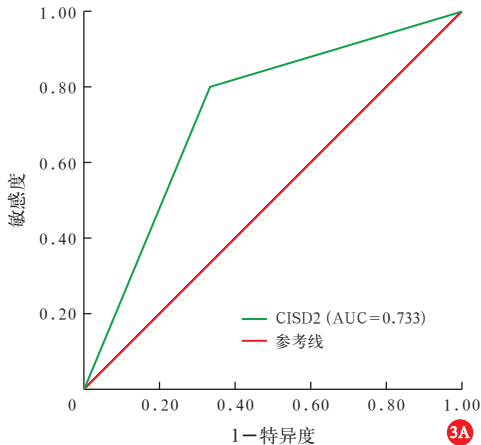
注：PCT 为降钙素原，LDH 为乳酸脱氢酶，CK-MB 为肌酸激酶同工酶，CK 为肌酸激酶，LVEF 为左室射血分数，CISD2 为 CDGSH 铁硫结构域 2

表 3 脓症患者 28 d 死亡的多因素 Logistic 回归分析

自变量	β 值	s_e	χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
CISD2	1.224	0.611	4.009	0.045	3.400	1.026 ~ 11.264
性别	0.587	0.452	1.692	0.193	0.556	0.229 ~ 1.347
年龄	0.013	0.043	0.092	0.762	1.013	0.931 ~ 1.103
乳酸	-0.286	0.571	0.252	0.616	0.751	0.245 ~ 2.298
PCT	0.077	0.051	2.249	0.134	1.080	0.977 ~ 1.193
LDH	-0.001	0.006	0.022	0.883	0.999	0.987 ~ 1.012
CK-MB	-0.040	0.064	0.387	0.534	0.961	0.848 ~ 1.089
CK	0.012	0.008	2.469	0.116	1.012	0.997 ~ 1.028
LVEF	1.066	0.529	4.056	0.044	2.905	1.029 ~ 8.199

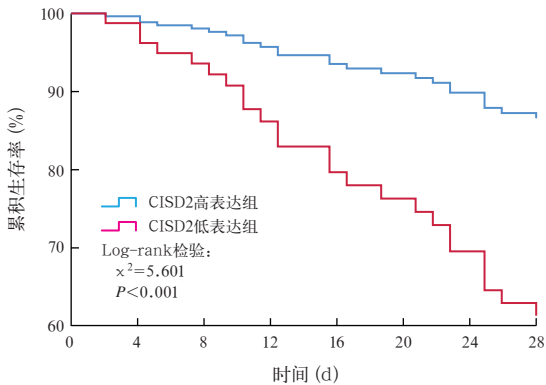
注：CISD2 为 CDGSH 铁硫结构域 2，PCT 为降钙素原，LDH 为乳酸脱氢酶，CK-MB 为肌酸激酶同工酶，CK 为肌酸激酶，LVEF 为左室射血分数，OR 为优势比，95%CI 为 95% 置信区间

敏感度为 83.87%，特异度为 74.07%，AUC 为 0.790 (95%CI 为 0.688 ~ 0.871)。



注：CISD2 为 CDGSH 铁硫结构域 2，ROC 曲线为受试者工作特征曲线，AUC 为曲线下面积

图 3 CISD2 预测脓症患者 28 d 病死率(A)及心肌损害(B)的 ROC 曲线



注：CISD2 为 CDGSH 铁硫结构域 2

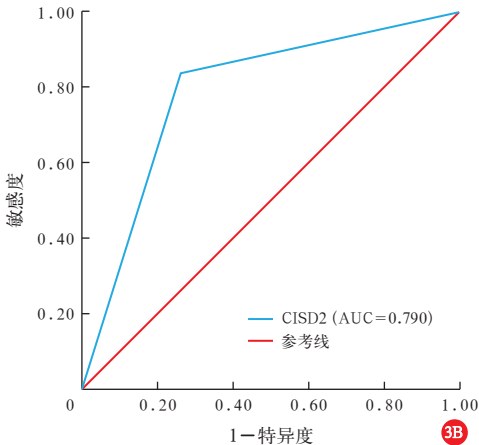
图 2 不同 CISD2 mRNA 表达两组脓症患者 28 d Kaplan-Meier 生存曲线

2.6 各组细胞 CISD2 表达及细胞活性比较(表 4)：与对照组比较，LPS 组细胞 CISD2 mRNA 和蛋白相对表达量及细胞活性均显著降低(均 $P < 0.05$)。过表达 CISD2 的 LPS+p-CISD2 组可显著增加 LPS 诱导的心肌细胞 CISD2 mRNA 和蛋白相对表达量及细胞活性(均 $P < 0.05$)。LPS+p-NC 组各指标与 LPS 组差异均无统计学意义。

表 4 各组人心肌细胞 AC16 中 CISD2 的表达及细胞活性比较($\bar{x} \pm s$)

组别	样本数	CISD2 mRNA (孔) 表达(copy/ μ L)	CISD2 蛋白 相对表达量	细胞活性 (%)
对照组	20	0.98 $\pm$ 0.13	1.00 $\pm$ 0.15	96.12 $\pm$ 2.37
LPS 组	20	0.48 $\pm$ 0.08 ^a	0.45 $\pm$ 0.07 ^a	48.96 $\pm$ 8.32 ^a
LPS+p-NC 组	20	0.51 $\pm$ 0.09	0.48 $\pm$ 0.09	52.47 $\pm$ 9.48
LPS+p-CISD2 组	25	0.91 $\pm$ 0.11 ^b	0.92 $\pm$ 0.12 ^b	92.56 $\pm$ 9.11 ^b
F 值		130.217	137.001	211.945
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注：LPS 为脂多糖，p-NC 为转染阴性对照质粒，p-CISD2 为转染过表达铁硫结构域 2(CISD2)质粒；与对照组比较，^a $P < 0.05$ ；与 LPS 组比较，^b $P < 0.05$



3 讨论

本研究结果表明,过表达 Cisd2 对脓毒症引起心肌损害有保护作用,可增加 LPS 诱导的心肌细胞活性;此外,SMI 组 Cisd2 表达水平低于脓毒症非心肌损害组,分析其原因在于:Cisd2 在心肌损伤中的下调会增加氧化应激反应,促使心肌损伤,这与 Cheng 等^[11]的研究结果相符合,其研究显示,Cisd2 缺陷型心肌细胞中氧化应激诱导损伤。Kung 等^[12]的研究表明,抑制 Cisd2 可促进 LPS 刺激的小胶质细胞的 M1 极化,促炎作用增强,同时脊髓损伤患者血清中 Cisd2 表达与炎症介质表达呈负相关。Cisd2 缺陷型心肌细胞中氧化应激诱导的损伤被认为是心血管疾病的主要危险因素,并且可能与线粒体功能障碍和活性氧过量产生有关,说明 Cisd2 在防止氧化应激造成的心肌损害方面具有积极作用^[13-14]。另外,相关研究证实 Cisd2 在心房衰老中起到关键作用^[15]。

本研究显示,Cisd2 在 SMI 组的表达水平低于脓毒症非心肌损害组,并且相关性分析显示,Cisd2 与 SMI 呈显著正相关,这一研究结果与其他研究中关于 SMI 的诊断和预后结论相一致,即心肌标志物在脓毒症的诊断及预后评估中起到关键作用^[16]。本研究显示,Cisd2 预测 SMI 的敏感度为 83.87%,特异度为 74.07%,AUC 为 0.790,表明 Cisd2 表达降低可以有效预测 SMI。本研究还显示,死亡组 Cisd2 低表达的比例及 LVEF<0.50 的比例均明显高于生存组,均可作为脓毒症患者 28 d 死亡的预测指标,且二者联合有助于指导临床诊疗。有研究者用 LVEF 评估脓毒性休克患者左心室收缩功能障碍发现,虽然 LVEF 下降程度与脓毒症患者不良预后呈非线性相关,但 LVEF 下降的患者院内病死率明显更高^[17],这与本研究结果相一致。本研究发现,Cisd2 低表达脓毒症患者 28 d 生存时间较 Cisd2 高表达者明显缩短,分析其原因可能与过表达 Cisd2 增强内毒素诱导的心肌细胞活性有关。ROC 曲线分析显示,当 Cisd2 低表达时,脓毒症患者存在 28 d 死亡高风险,Cisd2 预测脓毒症患者 28 d 病死率的敏感度为 80.00%,特异度为 66.67%,AUC 为 0.733,说明 Cisd2 可作为判断脓毒症患者预后的标志物。分析原因:Cisd2 作为线粒体外膜的蛋白,残余线粒体铁硫簇合成与铁稳态调节,其在 SMI 的潜在作用包括线粒体功能保护、抑制细胞凋亡与抗炎作用。Cisd2 通过调节线粒体铁代谢,减少铁过

载诱导的氧化应激,保护线粒体呼吸链复合物活性,维持 ATP 生成;Cisd2 可能通过稳定线粒体膜电位、抑制细胞色素 C 释放,阻断 caspase 凋亡通路,减少心肌细胞凋亡,并调节线粒体活性氧产生,抑制炎症因子释放,减轻心肌炎症损伤。上述机制更多的处于分子机制,目前尚未发现 Cisd2 对 SMI 患者临床结局的预测价值,但在癌症方面,多项研究报告了 Cisd2 作为诊断或预后标志物的敏感度和特异度,包括胃癌、前列腺癌、乳腺癌、肝细胞肝癌、结直肠癌等^[18-22]。这些研究表明,Cisd2 在多种类型的癌症中都有重要作用,不仅与肿瘤的发展密切相关,还可以作为诊断和预后的潜在标志物。考虑到铁代谢和氧化应激在 SMI 中的重要性,以及 Cisd2 与细胞铁代谢和抗氧化防御机制密切相关,推测 Cisd2 可能通过影响铁代谢或调节氧化应激参与 SMI 的发生发展。已有研究提示,Cisd2 具有抑制细胞凋亡的作用^[23-25]。研究表明,Cisd2 通过调节细胞内的氧化应激和凋亡过程,维持细胞的稳态和功能^[26]。Cisd2 在氧化还原平衡和细胞死亡调控中的作用使其成为细胞内重要的保护因子,对于细胞的健康和生存至关重要^[27-29],这进一步验证了本研究中 Cisd2 可用于预测脓毒症患者心肌损害及临床结局。

Cisd2 表达量下降与 SMI 的相关性为理解 SMI 的分子机制提供了新视角。Cisd2 作为评估脓毒症患者心肌损害程度及预测不良预后的重要生物标志物,对于临床上早期识别高风险患者、及时采取干预措施以改善患者预后具有重要意义。在多种心肌损伤标志物被广泛应用和研究的背景下,Cisd2 对 SMI 的诊断和预后评估提供了新的思路和方法。然而,本研究存在一定局限性,一方面,本研究为单中心研究,可能存在选择偏倚,后续研究中可开展多中心研究;另一方面,本研究评价 SMI 仅采用了 LVEF,反映 SMI 有一定局限性,后续研究中可增加 Tei 指数等更多超声心动图指标,以深入研究 SMI 复杂表现。

4 结论

Cisd2 与 SMI 具有相关性,其表达量下降可能是导致脓毒症患者心肌损害的一个重要因素;另外,Cisd2 预测脓毒症患者心肌损害及不良预后(28 d 死亡)的价值显著,可作为评估脓毒症患者心肌损害和不良预后的标志物。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 黑炳昌:论文选题、研究设计、研究指导、实验操

作、论文撰写与修改、数据采集、整理、统计学分析、基金获取；李
晓冰：数据采集、整理、统计学分析；孟宪国：研究指导、论文修改、
数据采集、整理、统计学分析、基金获取；官占江：实验操作、论文
撰写、数据采集、整理、统计学分析；刘适：实验操作、论文撰写

参考文献

- [1] Bi CF, Liu J, Yang LS, et al. Research progress on the mechanism of sepsis induced myocardial injury [J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15: 4275–4290. DOI: 10.2147/JIR.S374117.
- [2] Singam A. Myocardial injury as a harbinger of multi-organ failure in septic shock: a comprehensive review [J]. *Cureus*, 2024, 16 (2): e55021. DOI: 10.7759/cureus.55021.
- [3] 张锦, 连建奇, 李锐成, 等. 脓毒症心功能障碍的定义及其生物标志物研究进展 [J]. *临床医学进展*, 2025, 15 (3): 1405–1414. DOI: 10.12677/acm.2025.153756.
- [4] Fleischmann-Struzek C, Mellhammar L, Rose N, et al. Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis [J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46 (8): 1552–1562. DOI: 10.1007/s00134-020-06151-x.
- [5] Shen ZQ, Huang YL, Teng YC, et al. Cisd2 maintains cellular homeostasis [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2021, 1868 (4): 118954. DOI: 10.1016/j.bbamer.2021.118954.
- [6] Kuo CY, Kung WM, Lin MS. Neuronal Cisd2 plays a minor anti-inflammatory role in LPS-stimulated neuron-like SH-SY5Y cells [J]. *J Neurol Sci*, 2020, 408: 116549. DOI: 10.1016/j.jns.2019.116549.
- [7] 李达, 石三保, 张成. 结直肠癌患者癌组织 DPD 和 Cisd2 及 NAT10 表达与预后的相关性 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2023, 37 (8): 797–801. DOI: 10.13507/j.issn.1674-3474.2023.08.009.
- [8] 中国医疗保健国际交流促进会急诊医学分会, 中华医学会急诊医学分会, 中国医师协会急诊医师分会, 等. 中国“脓毒症早期预防与阻断”急诊专家共识 [J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32 (5): 518–530. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200514-00414.
- [9] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016 [J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43 (3): 304–377. DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6.
- [10] 中国中西医结合学会重症医学专业委员会, 中国医师协会中西医结合医师分会心脏介入专业委员会. 脓毒性心肌病中西医结合诊治专家共识 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2022, 29 (1): 1–6. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2022.01.001.
- [11] Cheng YH, Lin FH, Wang CY, et al. Recovery of oxidative stress-induced damage in Cisd2-deficient cardiomyocytes by sustained release of ferulic acid from injectable hydrogel [J]. *Biomaterials*, 2016, 103: 207–218. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.06.060.
- [12] Kung WM, Lin CC, Chen WJ, et al. Anti-inflammatory CDGSH iron-sulfur domain 2: a biomarker of central nervous system insult in cellular, animal models and patients [J]. *Biomedicines*, 2022, 10 (4): 777. DOI: 10.3390/biomedicines10040777.
- [13] Chen YF, Kao CH, Chen YT, et al. Cisd2 deficiency drives premature aging and causes mitochondria-mediated defects in mice [J]. *Genes Dev*, 2009, 23 (10): 1183–1194. DOI: 10.1101/gad.1779509.
- [14] Cheng YH, Chavez E, Tsai KL, et al. Effects of thermosensitive chitosan-gelatin based hydrogel containing glutathione on Cisd2-deficient chondrocytes under oxidative stress [J]. *Carbohydr Polym*, 2017, 173: 17–27. DOI: 10.1016/j.carbpol.2017.05.069.
- [15] Ramírez-Ramírez A, Mancilla-Herrera I, Figueroa-Damián R, et al. Expression of CD64 and CD69 as biomarkers for late-onset sepsis diagnosis in infants born prematurely [J]. *Braz J Infect Dis*, 2025, 29 (2): 104511. DOI: 10.1016/j.bjid.2025.104511.
- [16] Yeh CH, Shen ZQ, Hsiung SY, et al. Cisd2 is essential to delaying cardiac aging and to maintaining heart functions [J]. *PLoS Biol*, 2019, 17 (10): e3000508. DOI: 10.1371/journal.pbio.3000508.
- [17] Kim S, Lee JD, Kim BK, et al. Association between Left ventricular systolic dysfunction and mortality in patients with septic shock [J]. *J Korean Med Sci*, 2020, 35 (4): e24. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e24.
- [18] 曹会茹, 徐阳, 王华德, 等. 结直肠癌组织中 Cisd2 的表达及其对 5-氟尿嘧啶化疗敏感性的影响 [J]. *中国医科大学学报*, 2022, 51 (5): 429–434. DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2022.05.009.
- [19] 刘倩, 王肖肖, 闫文文, 等. 重症脓毒症患者血清 HBP 和 Presepsin 水平对其急性肾损伤的预测 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2024, 31 (7): 1298–1302. DOI: 10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2024.07.023.
- [20] 鲍艳红, 刘晓华, 薛丁文, 等. 乳腺癌组织中 Cisd1 和 Cisd2 的表达及临床意义 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2023, 28 (12): 1008–1012. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2023.12.009.
- [21] Zhu QQ, Tian L, Li DL, et al. Elevated Cisd2 expression predicts poor diagnosis and promotes invasion and migration of prostate cancer cells [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24 (12): 6597–6604. DOI: 10.26355/eurrev_202006_21645.
- [22] Wang L, Ouyang F, Liu XB, et al. Overexpressed Cisd2 has prognostic value in human gastric cancer and promotes gastric cancer cell proliferation and tumorigenesis via AKT signaling pathway [J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (4): 3791–805. DOI: 10.18632/oncotarget.6302.
- [23] Hu M, Huang J, Chen L, et al. Upregulation of CDGSH iron sulfur domain 2 attenuates cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. *Neural Regen Res*, 2023, 18 (7): 1512–1520. DOI: 10.4103/1673-5374.355766.
- [24] Karmi O, Rowland L, King SD, et al. The [2Fe–2S] protein Cisd2 plays a key role in preventing iron accumulation in cardiomyocytes [J]. *FEBS Lett*, 2022, 596 (6): 747–761. DOI: 10.1002/1873-3468.14277.
- [25] Lin CC, Chiang TH, Sun YY, et al. Protective effects of Cisd2 and influence of curcumin on Cisd2 expression in aged animals and inflammatory cell model [J]. *Nutrients*, 2019, 11 (3): 700. DOI: 10.3390/nu11030700.
- [26] Chen YF, Wu CY, Kirby R, et al. A role for the Cisd2 gene in lifespan control and human disease [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, 1201: 58–64. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2010.05619.x.
- [27] Wu CY, Chen YF, Wang CH, et al. A persistent level of Cisd2 extends healthy lifespan and delays aging in mice [J]. *Hum Mol Genet*, 2012, 21 (18): 3956–3968. DOI: 10.1093/hmg/dds210.
- [28] Shao F, Li Y, Hu W, et al. Downregulation of Cisd2 has prognostic value in non-small cell lung cancer and inhibits the tumorigenesis by inducing mitochondrial dysfunction [J]. *Front Oncol*, 2021, 10: 595524. DOI: 10.3389/fonc.2020.595524.
- [29] Lin MS. Cisd2 attenuates inflammation and regulates microglia polarization in EOC microglial cells, as a potential therapeutic target for neurodegenerative dementia [J]. *Front Aging Neurosci*, 2020, 12: 260. DOI: 10.3389/fnagi.2020.00260.

(收稿日期: 2025-03-05)

(本文编辑: 保健媛 马英)

关于杜绝和抵制第三方机构代写代投稿件的通知

近期中华医学会杂志社学术期刊出版平台在后台监测到部分用户使用虚假的手机号和 Email 地址注册账号, 这些账号的投稿 IP 地址与作者所在单位所属行政区域严重偏离, 涉嫌第三方机构代写代投。此类行为属于严重的学术不端, 我们已将排查到的稿件信息通报各编辑部, 杂志社新媒体部也将对此类账号做封禁处理, 相关稿件一律做退稿处理。

为弘扬科学精神, 加强科学道德和学风建设, 抵制学术不端行为, 端正学风, 维护风清气正的良好学术生态环境, 请广大读者和作者务必提高认识, 规范行为, 以免给作者的学术诚信、职业发展和所在单位的声誉带来不良影响。

(中华医学会杂志社)