

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.18.008

血清 SLC7A11、TIMP4 对阵发性心房颤动患者 射频消融术后复发的预测价值*

杨小兰¹, 忽海洋^{1△}, 胡亚莉²

陕西省铜川市人民医院:1. 心血管内科;2. 全科医学科, 陕西铜川 727100

摘要:目的 探讨血清溶质载体家族 7 成员 11(SLC7A11)、组织金属蛋白酶抑制剂 4(TIM P4)对阵发性心房颤动(PAF)患者射频消融(RFA)术后复发的预测价值。**方法** 选取 2022 年 1 月至 2023 年 6 月在该院接受 RFA 术的 193 例 PAF 患者纳入 PAF 组,另选取同期在该院体检的健康者 120 例纳入对照组。根据 RFA 术后是否复发将 PAF 患者分为复发组和未复发组。采用酶联免疫吸附试验检测各组血清 SLC7A11、TIMP4 水平。采用多因素 Logistic 回归分析 PAF 患者 RFA 术后复发的影响因素,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 SLC7A11、TIMP4 对 PAF 患者 RFA 术后复发的预测价值。**结果** PAF 组血清 SLC7A11、TIMP4 水平低于对照组($P < 0.05$)。193 例 PAF 患者 RFA 术后 1 年复发率为 31.09% (60/193)。复发组血清 SLC7A11、TIMP4 水平低于未复发组($P < 0.05$)。病程延长、CHA2DS2-VASc 评分增加、左心房内径增加为 PAF 患者 RFA 术后复发的独立危险因素($P < 0.05$)。SLC7A11 水平升高、TIMP4 水平升高为独立保护因素($P < 0.05$)。血清 SLC7A11、TIMP4 联合预测 PAF 患者 RFA 术后复发的曲线下面积(AUC)大于血清 SLC7A11、TIMP4 单独预测的 AUC($P < 0.05$)。**结论** PAF 患者血清 SLC7A11、TIMP4 水平降低,且二者水平降低与 PAF 患者 RFA 术后复发有关,血清 SLC7A11、TIMP4 联合检测对 PAF 患者 RFA 术后复发有较高的预测价值。

关键词:阵发性心房颤动; 射频消融; 溶质载体家族 7 成员 11; 组织金属蛋白酶抑制剂 4; 复发
中图分类号:R446.11;R541.7 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2025)18-2493-06

Predictive value of serum SLC7A11 and TIMP4 for recurrence after radiofrequency ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation*

YANG Xiaolan¹, HU Haiyang^{1△}, HU Yali²

1. Department of Cardiology; 2. Department of General Medicine, Tongchuan People's Hospital, Tongchuan, Shaanxi 727100, China

Abstract: Objective To investigate the predictive value of serum solute carrier family 7 member 11 (SLC7A11) and tissue inhibitor of metalloproteinase 4 (TIMP4) for post-ablation recurrence in patients with paroxysmal atrial fibrillation (PAF) undergoing radiofrequency ablation (RFA). **Methods** A total of 193 PAF patients undergoing RFA at this hospital between January 2022 and June 2023 were enrolled in the PAF group, while 120 healthy individuals who underwent physical examination during the same period at this hospital were assigned to the control group. Based on post-RFA recurrence status, PAF patients were stratified into the recurrence group and non-recurrence group. Serum SLC7A11 and TIMP4 levels were quantified across all groups using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Multivariate Logistic regression analysis was performed to identify influencing factors for post-RFA recurrence in PAF patients. Receiver operating characteristic (ROC) curve was generated to evaluate the predictive value of serum SLC7A11 and TIMP4 for post-RFA recurrence. **Results** Serum levels of SLC7A11 and TIMP4 in the PAF group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The recurrence rate of 193 PAF patients one year after RFA was 31.09% (60/193). Serum levels of SLC7A11 and TIMP4 in the recurrence group were lower than those in the non-recurrence group ($P < 0.05$). Independent risk factors for recurrence after RFA were longer disease duration, high-

* 基金项目:陕西省卫生健康委员会科研项目(2019D0043)。

作者简介:杨小兰,女,主治医师,主要从事心内科方向的研究。△ 通信作者,E-mail:haiyang8689@qq.com。

引用格式:杨小兰,忽海洋,胡亚莉.血清 SLC7A11、TIMP4 对阵发性心房颤动患者射频消融术后复发的预测价值[J].检验医学与临床,2025,22(18):2493-2497.

er CHA2DS2-VASc score, and larger left atrial diameter ($P < 0.05$). Independent protective factors were higher levels of SLC7A11 and TIMP4 ($P < 0.05$). The area under the curve of combining serum SLC7A11 and TIMP4 to predict recurrence after RFA was greater than that of them individually ($P < 0.05$).

Conclusion Lower serum SLC7A11 and TIMP4 levels characterize patients with PAF. These reductions are associated with recurrence after RFA, and the combined measurement of serum SLC7A11 and TIMP4 shows high predictive value for post-RFA recurrence in PAF.

Key words: paroxysmal atrial fibrillation; radiofrequency ablation; solute carrier family 7 member 11; tissue inhibitor of metalloproteinases-4; recurrence

心房颤动(房颤)是最常见的心律失常类型,患病率随着我国人口老龄化持续加剧而升高,其中阵发性房颤(PAF)占比为25%~62%^[1]。房颤时心房的不规律收缩可导致心房内血流淤滞,进而促进血栓形成,从而增加冠心病、心力衰竭等多种疾病发病和死亡风险^[2]。射频消融(RFA)虽然是指南推荐特定类型房颤的I类治疗方案,但PAF患者RFA术后1年复发率可达30.0%~39.4%,给患者的生存结局构成严重威胁^[3-4]。因此,及时预测PAF患者RFA术后复发风险尤为重要。有证据表明,房颤过程中铁死亡和心房纤维化发挥重要作用^[5-6]。溶质载体家族7成员11(SLC7A11)是一种跨膜蛋白,可通过中和细胞内活性氧阻断脂质过氧化诱导的铁死亡^[7]。刘薇薇等^[8]研究报道,血清SLC7A11水平降低与PAF发病和进展有关。组织金属蛋白酶抑制剂4(TIMP4)是一种基质金属蛋白酶(MMP)抑制剂,能通过抑制MMP发挥抗纤维化功能^[9]。王传慧等^[10]研究报道,血清TIMP4水平升高是PAF发生的独立保护因素。但关于血清SLC7A11、TIMP4对PAF患者RFA术后复发的预测价值尚不清楚,本研究就此进行了分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2022年1月至2023年6月在本院接受RFA术的193例PAF患者纳入PAF组。其中女59例,男134例;年龄39~76岁,平均(60.88±8.13)岁;病程1~9年,中位病程6年。纳入标准:(1)年龄≥18岁;(2)有RFA治疗指征(包括房颤症状分级IIb以上和对抗心律失常药物不耐受或效果不佳等),且初次进行RFA;(3)PAF符合《心房颤动:目前的认识和治疗建议(2021)》^[11]中的诊断标准;(4)临床资料完整。排除标准:(1)合并恶性肿瘤;(2)合并先天性心脏病、有心脏手术史;(3)合并血液系统疾病;(4)复发性房颤;(5)合并急慢性感染;(6)合并严重肝肾功能不全;(7)遗传性心律失常、持续性房颤、永久性房颤等其他心律失常类型;(8)合并自身免疫性疾病;(9)起搏器植入;(10)近1个月有内外科手术史。另选取同期在本院体检的健康者120例纳入对照组,其中女34例,男86例;年龄24~73岁,平均(59.68±7.85)岁。2组年龄和性别比较,差异均无

统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经本院医学伦理委员会批准(审批号:2022036),所有研究对象或家属自愿签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 血清 SLC7A11、TIMP4 水平检测 采集 PAF 患者 RFA 术前和体检健康者体检时 3 mL 空腹静脉血,1 500×g 离心 15 min,采用酶联免疫吸附试验(SLC7A11、TIMP4 试剂盒均购自上海恒斐生物科技有限公司,货号分别为 CSB-EL021711HU-1、E-EL-H1455)检测 SLC7A11、TIMP4 水平。

1.2.2 资料收集 收集 PAF 患者临床资料,包括病程、既往史、CHA2DS2-VASc 评分[充血性心力衰竭(1分)、高血压(1分)、年龄≥75岁(2分)、糖尿病(1分)、脑卒中(2分)、血管疾病(1分)、年龄≥65岁(1分)、女性(1分)]^[12]、左心房内径(LAD)、左心室射血分数、术后并发症(腹股沟血肿、左心房食管瘘、膈神经麻痹、心包积液)、术后药物应用类型(抗凝药:华法林、达比加群、阿哌沙班、利伐沙班;抗心律失常药:胺碘酮、普罗帕酮)等。

1.2.3 RFA 术 PAF 患者进入导管室后常规铺巾消毒,局部麻醉后经右侧股静脉穿刺置入导管鞘,必要时辅助颈静脉入路。导管在 X 线透视及三维标测系统(EnSite NavX)引导下送入心腔,行心内电生理检查以定位异常传导路径及病灶区域。使用冷盐水灌注导管进行射频消融,射频能量设置为 30 W,目标温度为 43 ℃,冷却灌注速率为 17~30 mL/min,消融时间通常为每点 30~60 s,根据接触力与电阻变化实时调整。完成消融后再次进行电生理检查以确认电隔离效果和窦性心律恢复。术毕拔除导管,压迫止血。

1.3 随访 PAF 患者 RFA 术后通过电话或门诊方式随访 1 年,根据是否复发分为复发组和未复发组。RFA 术后复发定义为 3 个月后出现房颤、心房扑动或房性心动过速持续 > 30 s^[13]。

1.4 统计学处理 采用 SPSS28.0 统计软件进行数据处理和分析。采用 Kolmogorov-Smirnov 法进行正态性检验,呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验;呈偏态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,2 组间比较采用 Mann-Whitney

U 检验;计数资料以例数或百分率表示,2 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法;采用多因素 Logistic 回归分析 PAF 患者 RFA 术后复发的影响因素;采用 GraphPad Prism 8 软件绘制受试者工作特征(ROC)曲线,分析血清 SLC7A11、TIMP4 对 PAF 患者 RFA 术后复发的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PAF 组与对照组血清 SLC7A11、TIMP4 水平比较 与对照组比较,PAF 组血清 SLC7A11、TIMP4 水平降低($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 PAF 组与对照组血清 SLC7A11、TIMP4 水平比较($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	n	SLC7A11	TIMP4
PAF 组	193	8.97 ± 2.74	26.77 ± 6.15
对照组	120	15.26 ± 4.11	40.75 ± 9.47
t		-14.859	-14.000
P		<0.001	<0.001

2.2 复发组与未复发组临床资料比较 术后随访 1 年,193 例 PAF 患者 RFA 术后复发率为 31.09% (60/193)。复发组和未复发组病程、CHA2DS2-VASc

评分、LAD、左心室射血分数及血清 SLC7A11、TIMP4 水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),但 2 组性别、年龄、既往史、术后并发症、术后药物应用类型比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 PAF 患者 RFA 术后复发的影响因素分析 以 PAF 患者 RFA 术后是否复发(是=1,否=0)为因变量,表 2 中差异有统计学意义的项目(病程、CHA2DS2-VASc 评分、LAD、左心室射血分数、SLC7A11、TIMP4)为自变量(均原值录入),进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,病程延长、CHA2DS2-VASc 评分增加、LAD 增加为 PAF 患者 RFA 术后复发的独立危险因素($P < 0.05$),SLC7A11 水平升高、TIMP4 水平升高为保护因素($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 血清 SLC7A11、TIMP4 对 PAF 患者 RFA 术后复发的预测价值 以 RFA 术后复发为阳性样本,未复发为阴性样本,绘制 ROC 曲线。结果显示,血清 SLC7A11、TIMP4 联合预测 PAF 患者 RFA 术后复发的曲线下面积(AUC)为 0.872,大于血清 SLC7A11、TIMP4 单独预测的 0.797、0.782 ($Z_{\text{联合-SLC7A11}} = 3.272, P = 0.001; Z_{\text{联合-TIMP4}} = 3.245, P = 0.001$)。见表 4。

表 2 复发组与未复发组临床资料比较[n(%)或 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

项目	复发组(n=60)	未复发组(n=133)	$\chi^2/t/Z$	P
性别				
男	38(63.33)	96(72.18)	1.525	0.217
女	22(36.67)	37(27.82)		
年龄(岁)	62.53 ± 7.87	60.13 ± 8.16	1.916	0.057
病程(年)	6.00(6.00,7.00)	5.00(4.00,6.00)	4.684	<0.001
既往史				
糖尿病	9(15.00)	14(10.53)	0.788	0.375
高血压	20(33.33)	51(38.35)	0.447	0.504
脑卒中	13(21.67)	26(19.55)	0.115	0.735
CHA2DS2-VASc 评分(分)	2.00(2.00,2.00)	1.00(1.00,2.00)	6.599	<0.001
LAD(mm)	45.11 ± 3.48	43.21 ± 3.08	3.809	<0.001
左心室射血分数(%)	54.18 ± 4.64	56.33 ± 4.90	-2.862	0.005
术后并发症				
腹股沟血肿	4(6.67)	3(2.26)	1.213	0.271
左心房食管瘘	1(1.67)	0(0.00)	-	0.311
膈神经麻痹	3(5.00)	2(1.50)	0.857	0.355
心包积液	3(5.00)	1(0.75)	-	0.090
术后药物应用类型				
华法林	41(68.33)	73(54.89)	3.092	0.079
达比加群	19(31.67)	42(31.58)	0.000	0.990
阿哌沙班	7(11.67)	14(10.53)	0.055	0.814

续表 2 复发组与未复发组临床资料比较[n(%)或 $\bar{x}\pm s$ 或M(P_{25}, P_{75})]

项目	复发组(n=60)	未复发组(n=133)	$\chi^2/t/Z$	P
利伐沙班	3(5.00)	3(2.26)	0.323	0.570
胺碘酮	18(30.00)	35(26.32)	0.282	0.596
普罗帕酮	12(20.00)	24(18.05)	0.104	0.747
SLC7A11(pg/mL)	7.01±2.22	9.85±2.49	-7.566	<0.001
TIMP4(pg/mL)	22.65±5.41	28.62±5.55	-6.968	<0.001

注:—表示采用 Fisher 确切概率法。

表 3 PAF 患者 RFA 术后复发的多因素 Logistic 回归分析

项目	β	SE	Wald χ^2	P	OR	OR 的 95%CI
病程	0.735	0.221	11.005	0.001	2.085	1.351~3.217
CHA2DS2-VASc 评分	1.813	0.562	10.389	0.001	6.129	2.035~18.457
LAD	0.181	0.062	8.415	0.004	1.199	1.060~1.355
左心室射血分数	-0.106	0.071	2.228	0.136	0.899	0.782~1.034
SLC7A11	-0.504	0.132	14.717	<0.001	0.604	0.467~0.781
TIMP4	-0.186	0.051	13.255	<0.001	0.830	0.751~0.918

表 4 血清 SLC7A11、TIMP4 对 PAF 患者 RFA 术后复发的预测价值

项目	AUC	AUC 的 95%CI	P	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
SLC7A11	0.797	0.734~0.852	<0.001	6.97 pg/mL	53.33	90.23	0.436
TIMP4	0.782	0.717~0.838	<0.001	26.01 pg/mL	76.67	69.92	0.466
二者联合	0.872	0.817~0.916	<0.001	—	88.33	71.43	0.598

注:—表示无数据。

3 讨论

RFA 术是一种微创手术,其原理是通过电极导管将高频电流传导至心脏,利用产生的热量在心房内造成一系列微小损伤灶,阻断异常电信号传导通路以恢复心脏的正常节律。相比药物,RFA 术能从根本上抑制房颤,并减少患者对抗心律失常药物的长期依赖^[13-14]。然而,受异常电信号复杂性、心房重构、遗传易感性等因素的影响,仍有较多 PAF 患者在 RFA 术后复发,影响患者生存质量^[3-4]。因此,寻找相关的血液标志物进行早期预测,对降低 PAF 患者 RFA 术后复发率和改善患者预后意义重大。

心房重构(电重构和结构重构)与房颤的关系密切,心房重构可引起心房结构和功能异常,促进房颤的发生和维持^[15]。铁死亡是一种以铁依赖性的脂质过氧化为特征的细胞死亡机制,不仅能促进心房重构,还能激活氧化应激和炎症反应,促进心房纤维化,加速心房重构进程^[5]。SLC7A11 是胱氨酸/谷氨酸转运体系统的一个轻链亚基,主要功能是摄取胱氨酸促进谷胱甘肽合成,而谷胱甘肽是细胞内重要的抗氧化剂,故 SLC7A11 促进谷胱甘肽合成可以维持胱氨酸/谷氨酸转运体系统对活性氧的清除能力^[16]。SLC7A11 在氧糖剥夺/复氧诱导的大鼠心肌细胞损伤模型中低表达,上调 SLC7A11 能激活 SLC7A11/

谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)信号通路,抑制心肌细胞炎症、氧化应激和铁死亡^[17]。在左冠状动脉前降支结扎建立的心力衰竭大鼠模型中,激活 SLC7A11/GPX4 信号通路能抑制心肌细胞铁死亡和改善心肌纤维化^[18]。这些实验结果表明,SLC7A11 参与心肌病变相关过程。XIE 等^[19]研究指出,SLC7A11 在房颤小鼠心肌组织中低表达,而上调 SLC7A11 可以减少心肌细胞铁死亡和心肌纤维化。同时,一项临床报道,血清 SLC7A11 水平升高是房颤的独立保护因素^[8]。本研究中,PAF 患者血清 SLC7A11 水平降低,这与刘薇薇等^[8]报道的 SLC7A11 在房颤发生中的保护作用的结论基本一致,提示 SLC7A11 在房颤不同病理阶段的持续作用。本研究结果还显示,血清 SLC7A11 水平升高是 PAF 患者 RFA 术后复发的保护因素。可能机制如下:铁死亡诱导的心肌细胞死亡是心房重构的重要原因,SLC7A11 通过促进细胞内谷胱甘肽合成,中和自由基,抑制脂质过氧化物积累,减少心肌细胞铁死亡、抑制心房重构,进而降低 PAF 患者 RFA 术后复发风险^[20]。同时,SLC7A11 抑制铁死亡后,可以减少氧化应激产物产生和抑制炎症信号通路激活,减轻氧化应激和炎症反应,从而阻断心房纤维化介导的心房重构,降低 PAF 患者 RFA 术后复发风险^[21]。

MMP 是一类能降解和重塑细胞外基质成分的蛋白酶,其通过降解心脏组织的胶原蛋白和其他基质分子,促进心肌纤维化和心房重塑,改变心肌结构和心房电生理特性,增加房颤的易感性和持续性^[22]。TIMP4 是表达于心脏等组织的一种内源性 MMP 抑制剂,可以通过结合 MMP 抑制其蛋白水解活性,进而发挥抗纤维化作用^[9]。TIMP4 在主动脉束带术诱导心脏压力过载的小鼠模型中低表达,上调 TIMP4 能抑制 MMP9 表达,减轻心肌纤维化和心肌重构^[23]。老年心房纤维化小鼠模型中,激活 TIMP4 能抑制心房成纤维细胞增殖,从而抑制心房纤维化^[24]。这些实验研究均表明 TIMP4 与心房纤维化密切相关。YE 等^[25] 研究指出, TIMP4 在房颤小鼠模型中低表达,上调 TIMP4 能减轻心房纤维化。同时临床研究报道, PAF 患者血清 TIMP4 水平与心肌纤维化程度呈负相关^[10]。本研究发现, PAF 患者血清 TIMP4 水平降低,这与王传慧等^[10] 报道结果相似。本研究结果还显示,血清 TIMP4 水平升高为 PAF 患者 RFA 术后复发的保护因素。分析原因:TIMP4 作为 MMP 的抑制物可以直接结合 MMP 并抑制其活性,防止细胞外基质中胶原蛋白和其他基质成分过度降解导致心房纤维化和心房重塑,维持心房结构的完整性和电生理稳定性^[26]。同时, TIMP4 也能抑制 MMP 介导的炎症反应,通过减少炎症介质释放,减轻心肌细胞损伤和纤维化,降低 PAF 患者 RFA 术后复发风险^[23]。

本研究还发现,病程延长、CHA2DS2-VASc 评分增加和 LAD 增加是 PAF 患者 RFA 术后复发的危险因素。可能原因:病程越长和 LAD 增大者心房结构和功能损伤更严重,故 RFA 术后复发风险更高;CHA2DS2-VASc 评分越高,反映血栓形成风险高,该类患者伴有更多的房颤危险因素,故 RFA 术后复发风险更高^[26-27]。本研究 ROC 曲线分析结果显示,血清 SLC7A11、TIMP4 联合预测 PAF 患者 RFA 术后复发的 AUC 为 0.872,大于血清 SLC7A11、TIMP4 单独预测的 0.797、0.782。这说明血清 SLC7A11、TIMP4 联合检测有助于预测 PAF 患者 RFA 术后复发。但本研究为单中心、小样本量的研究,今后还需多中心、大样本研究验证结果的可靠性。

综上所述, PAF 患者血清 SLC7A11、TIMP4 水平降低,且二者水平降低与 RFA 术后复发密切相关,血清 SLC7A11、TIMP4 联合预测 PAF 患者 RFA 术后复发的价值较高。未来临床可通过检测血清 SLC7A11、TIMP4 水平来评估 PAF 患者 RFA 术后复发风险,并制订相关防治措施。

参考文献

[1] 高明阳,何柳,杜昕,等.中国心房颤动流行病学 20 年[J].中华心血管病杂志,2024,52(2):220-226.

[2] 中华医学会老年医学分会心血管学组,中国老年保健医学研究会老年心血管病分会.老年心房颤动诊治中国专家共识(2024)[J].中华心律失常学杂志,2024,28(2):103-124.

[3] 王靖云,刘楠楠,梁明,等.经食管超声联合斑点追踪技术对房颤射频消融术后复发的预测研究[J].中国超声医学杂志,2024,40(2):157-160.

[4] 云冬晔,朱王亮,许志茹,等.血清 LPS、LOXL2 与阵发性心房颤动患者射频导管消融术后复发的相关性[J].疑难病杂志,2024,23(5):513-517.

[5] FANG W, XIE S, DENG W. Ferroptosis mechanisms and regulations in cardiovascular diseases in the past, present, and future[J]. Cell Biol Toxicol, 2024, 40(1):17.

[6] 中华医学会心血管病学分会,中国生物医学工程学会心律分会.心房颤动诊断和治疗中国指南[J].中华心血管病杂志,2023,51(6):572-618.

[7] 赵琪琪,杜雪芹,刘松华,等.SLC7A11 表达与双硫死亡、铁死亡及肿瘤关系的研究进展[J].江苏大学学报(医学版),2023,33(5):398-403.

[8] 刘薇薇,卢园园,冷俊杰,等.心房颤动病人血清 SLC7A11、FGF23 水平检测及临床意义[J].蚌埠医学院学报,2023,48(5):573-576,581.

[9] COATES P S, RICH J A, STETLER S W G, et al. The TIMP protein family: diverse roles in pathophysiology[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2024, 326(3):C917-C934.

[10] 王传慧,宋帅,潘扬. TIMP4 表达与心房颤动患者心肌纤维化的相关性研究[J].河北医药,2023,45(22):3407-3410.

[11] 中华医学会心电生理和起搏分会,中国医师协会心律学专业委员会,中国房颤中心联盟心房颤动防治专家工作委员会.心房颤动:目前的认识和治疗建议(2021)[J].中华心律失常学杂志,2022,26(1):15-88.

[12] LIP GY, NIEUWLAAT R, PISTERS R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation[J]. Chest, 2010, 137(2):263-272.

[13] 中国研究型医院协会,中国医师协会房颤专家委员会.心房颤动外科治疗中国专家共识 2020 版[J].中华胸心血管外科杂志,2021,37(3):129-144.

[14] KISTLER P M, SANDERS P, AMARENA J V, et al. 2023 cardiac society of Australia and New Zealand expert position statement on catheter and surgical ablation for atrial fibrillation[J]. Heart Lung Circ, 2024, 33(6):828-881.

[15] VINCIGUERRA M, DOBREV D, NATTEL S. Atrial fibrillation: pathophysiology, genetic and epigenetic mechanisms[J]. Lancet Reg Health Eur, 2024, 37:100785.

[16] 刘晓轩,张驰,黄思琪,等.SLC7A11 的调控机制及肿瘤治疗应用研究进展[J].中国肿瘤,2023,32(11):878-885.

[17] 王飞飞,陈伯艳,李琼.茯苓酸通过调节(下转第 2503 页)

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.18.009

ALOX15 调控 GPX4 介导铁死亡抑制胶质瘤细胞增殖、迁移和侵袭*

邹和琴¹, 何娟², 范冶^{1△}

1. 湖南省第二人民医院/湖南省脑科医院病理科, 湖南长沙 410007; 2. 湖南省长沙市第四医院/长沙市中西医结合医院超声诊断科, 湖南长沙 430006

摘要:目的 探讨花生四烯酸 15-脂氧合酶(ALOX15)调控谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)介导铁死亡对胶质瘤细胞增殖、迁移和侵袭的影响。方法 培养不同胶质瘤细胞(A172、U87、LN229)和正常胶质细胞(HA1800),采用荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)和蛋白质印迹法检测不同细胞中 ALOX15 mRNA 及蛋白的表达,并将 ALOX15 mRNA 及蛋白表达最低的细胞分为对照组(正常培养,不进行任何处理)、ALOX15 组(pcDNA-ALOX15 转染细胞)、ALOX15+GPX4 组(pcDNA-ALOX15、pcDNA-GPX4 转染细胞)。采用 CCK-8 实验、划痕实验、Transwell 小室实验分别检测细胞增殖、迁移和侵袭能力,采用 DCFH-DA 荧光探针检测细胞中活性氧(ROS)水平,采用 qRT-PCR 和蛋白质印迹法检测铁死亡相关蛋白[GPX4、长链酯酰辅酶 A 合成酶 4(ACSL4)、还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 1(NOX1)、环氧化酶 2(COX2)]表达。结果 与正常胶质细胞 HA1800 比较,胶质瘤细胞 A172、U87、LN229 中 ALOX15 mRNA 及蛋白表达均降低($P < 0.05$);与胶质瘤细胞 A172 比较,胶质瘤细胞 U87 中 ALOX15 mRNA 及蛋白表达降低($P < 0.05$)。与胶质瘤细胞 U87 比较,胶质瘤细胞 LN229 中 ALOX15 mRNA 及蛋白表达升高($P < 0.05$)。其中 U87 细胞 ALOX15 mRNA 及蛋白表达最低,后续实验用 U87 细胞完成。与对照组比较,ALOX15 组 ALOX15 mRNA 及蛋白表达明显升高($P < 0.05$),细胞增殖率、迁移率和侵袭率明显降低($P < 0.05$)。与对照组比较,ALOX15 组细胞中 ROS 水平,ACSL4、NOX1、COX2 mRNA 及蛋白表达明显升高($P < 0.05$),GPX4 mRNA 及蛋白表达明显降低($P < 0.05$)。与 ALOX15 组比较,ALOX15+GPX4 组 GPX4 mRNA 及蛋白表达、细胞增殖率、迁移率和侵袭率明显升高($P < 0.05$),ROS 水平,ACSL4、NOX1、COX2 mRNA 及蛋白表达明显降低($P < 0.05$)。结论 ALOX15 过表达可抑制胶质瘤细胞的增殖、迁移与侵袭能力,可能通过抑制 GPX4 表达,诱导细胞铁死亡。

关键词:花生四烯酸 15-脂氧合酶; 谷胱甘肽过氧化物酶 4; 长链酯酰辅酶 A 合成酶 4; 铁死亡; 胶质瘤

中图法分类号:R739.43;R446.9

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)18-2498-06

ALOX15 regulates GPX4-mediated ferroptosis to suppress proliferation, migration and invasion in glioma cells*

ZOU Heqin¹, HE Juan², FAN Ye^{1△}

1. Department of Pathology, Hunan Provincial Second People's Hospital/Hunan Provincial Brain Hospital, Changsha, Hunan 410007, China; 2. Department of Ultrasound Diagnosis, Changsha Fourth Hospital/Changsha Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Changsha, Hunan 430006, China

Abstract: Objective To investigate the effect of arachidonic acid 15-lipoxygenase (ALOX15) regulating glutathione peroxidase 4 (GPX4)-mediated ferroptosis on the proliferation, migration and invasion of glioma cells. **Methods** Glioma cell (A172, U87, LN229) and normal human astrocytes (HA1800) were cultured. ALOX15 mRNA and protein expression were detected by quantitative real-time PCR (qRT-PCR) and Western blot. The cell line with the lowest ALOX15 mRNA and protein expression was divided into three groups: control group (normal culture without treatment), ALOX15 group (transfected with pcDNA-ALOX15), ALOX15+GPX4 group (co-transfected with pcDNA-ALOX15 and pcDNA-GPX4). Cell proliferation was measured by CCK-8 assay, migration by scratch assay, and invasion by Transwell chamber assay. Intracellular

* 基金项目:湖南中医药大学学院联合基金项目(2024XYLH224)。

作者简介:邹和琴,女,主治医师,主要从事胶质瘤转移、侵袭的相关机制研究。△ 通信作者,E-mail:522769328@qq.com。

引用格式:邹和琴,何娟,范冶. ALOX15 调控 GPX4 介导铁死亡抑制胶质瘤细胞增殖、迁移和侵袭[J]. 检验医学与临床, 2025, 22(18):