

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.014.015
文章编号: 1005-8982 (2018) 014-0076-04

血清趋化素水平与慢性心力衰竭患者左室重构的相关性研究

王蒙琴, 金树琦, 张柱, 马俊彪, 宋俊挺, 马莉

(包头医学院第一附属医院, 内蒙古 包头 014010)

摘要: 目的 通过测定慢性心力衰竭(以下简称心衰)患者血清趋化素表达水平,探讨其与心衰及心室重构的相关性。**方法** 纳入 60 例慢性心衰患者,心功能 II 级 16 例,心功能 III 级 26 例,心功能 IV 级 18 例,应用超声心动图测定射血分数、左房内径、左室舒张末期内径、室间隔厚度、左室后壁厚度,计算左室质量和左室质量指数。另设同期住院的心功能正常患者 60 例为对照组,测定所有患者的血清趋化素表达水平。**结果** 心衰组血清趋化素表达水平高于对照组,且随心衰程度的加重而升高 ($P < 0.05$),血清趋化素表达水平与左室质量指数呈正相关 ($r = 0.401, P = 0.022$),与左室射血分数呈负相关 ($r = -0.455, P = 0.021$)。**结论** 血清趋化素作为一个新的心衰标志物,可以评估心衰的程度、判断心衰的预后,且趋化素与左室重构相关,对其进行干预可能有助于心衰的治疗。

关键词: 血清趋化素;心力衰竭;心室重构;心脏功能

中图分类号: R541.6

文献标识码: A

Association between serum chemerin expression and left ventricular remodeling in patients with chronic heart failure

Meng-qin Wang, Shu-qi Jin, Zhu Zhang, Jun-biao Ma, Jun-ting Song, Li Ma

(The First Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Baotou, Inner Mongolia Autonomous Region 014010, China)

Abstract: Objective To determine the level of serum chemerin and investigate the correlation between chemerin and ventricular remodeling in patients with chronic heart failure (CHF). **Methods** Sixty patients with chronic heart failure were selected as CHF group in this study (16 cases with cardiac function grade II, 26 cases with grade III, and 18 cases with grade IV). Meanwhile 60 patients with normal cardiac function were enrolled as control group. Ultrasound echocardiography was performed to measure left ventricular ejection fraction (LVEF), left atrial diameter (LAD), left ventricular end diastolic diameter (LVEDD), interventricular septal thickness (IVST) and left ventricular posterior wall thickness (LVPWT), and then left ventricular mass (LVM) and left ventricular mass index (LVMI) were calculated. The serum level of chemerin was measured in all the selected subjects. **Results** The serum level of chemerin in the patients of the CHF group was significantly higher than that in the control group and increased with the exacerbation of heart failure ($P < 0.05$). And the serum chemerin level was positively correlated with LVMI ($r = 0.401, P = 0.022$), but was negatively correlated with LVEF ($r = -0.455, P = 0.021$). **Conclusions** Serum chemerin is related to the left ventricular remodeling and can be identified as a new marker for heart failure. It may be used to assess the extent of heart failure and evaluate the prognosis of heart failure.

Keywords: chemerin; serum; heart failure; left ventricular remodeling; cardiac function

收稿日期: 2016-08-03

[通信作者] 金树琦, E-mail: 274938220@qq.com; Tel: 15847632818

心力衰竭(以下简称心衰)是各种心血管疾病发展的终末阶段,心衰的病理生理机制为心室重构^[1]。胰岛素抵抗及炎症反应可影响左室收缩功能,促进心室重塑,使心功能进一步恶化^[2-4]。脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)作为心衰定量指标广泛用于临床,但其影响因素较多。血清趋化素是新近发现的脂肪因子,患者血清趋化素水平与心衰发生、发展相关^[5],但未见其与心室重构相关性的报导,本研究拟检测心衰患者血清趋化素表达水平,探讨其与心衰左室重构的相关性及临床意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2015 年 1 月-2016 年 5 月在包头医学院第一附属医院诊断为慢性心衰的患者 60 例,均符合 Framingham 心衰诊断标准^[6]。其中,男性 32 例,女性 28 例;年龄 55 ~ 84 岁,平均(67.30 ± 7.10)岁;包括高血压性心脏病 31 例,缺血性心肌病 24 例,扩张性心肌病 5 例,其中心功能 II 级 16 例, III 级 26 例, IV 级 18 例。同时以年龄、性别和有无糖尿病病史按 1 : 1 匹配,选择心功能正常的住院患者 60 例作为对照组。所有观察对象对实验方案知情同意,且经本院伦理道德委员会批准。

1.1.1 Framingham 心衰诊断标准 ①主要标准:阵发性夜间呼吸困难,颈静脉怒张,肺部啰音,心脏扩大,急性肺水肿,第三心音奔马律,静脉压增高(> 16 cm H₂O)。②次要标准:踝部水肿,夜间咳嗽,活动后呼吸困难,肝肿大,胸腔积液,肺活量降低至最大肺活量的 1/3,心动过速(>120 次/min)。③符合 2 项主要标准,或符合 1 项主要标准及 2 项次要标准者可明确诊断。

1.1.2 纳入标准 应用超声测量左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) < 50%。

1.1.3 排除标准 急性冠状动脉综合征、急性心肌炎、急性心包炎、瓣膜性心脏病、肺栓塞、急性脑梗死、恶性肿瘤、急慢性感染、妊娠、甲状腺功能亢进症,以及严重肝、肾疾病等。

1.2 方法

1.2.1 生化指标 患者入院后详细询问病史,计算体表面积,评价心功能。次日空腹抽血送医院检验科检测三酰甘油(Triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density

lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、肌酐(serum creatinine, Scr)、空腹葡萄糖(fasting blood-glucose, FBG)等生化指标。

1.2.2 趋化素的测定 取患者外周静脉血 3 ml 置于普通试管中,3 000 r/min 离心 5 min 分离血清,于 -80℃ 保存待用,集中检测。使用酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测血清趋化素浓度。人趋化素 ELISA 试剂盒购自武汉新启迪生物科技有限公司。

1.2.3 超声心动图检查 采用荷兰 Philips 公司生产的 IE33 彩色超声诊断仪,探头频率 1.3 ~ 4.2 MHz。患者左侧卧位,于胸骨旁左室长轴切面,获取清晰二维超声图像,测量左室舒张末期内径(left ventricular end diastolic diameter, LVEDd),在二尖瓣腱索水平获取左室 M 型曲线, M 型超声心动图测量 LVEDd 和左室收缩末直径(left ventricular end systolic dimension, LVESd),软件包自动计算出左室舒张末期容积(left ventricular end diastolic volume, LVEDV)、收缩末期容积(left ventricle end systolic volume, LVESV)及 LVEF;同时测量左房内径(left atrial diameter, LAD)、室间隔厚度(interventricular septal thickness, IVST)及左室后壁厚度(left ventricular posterior wall thickness, LVPWT),上述测量取 3 个不同的心动周期取其平均值,由经验丰富的专科医生操作。按 Devereux 校正公式^[7]计算左心室质量(left ventricular mass, LVM), $LVM(g) = 0.8 \times 1.04[(IVST + LVPWT + LVEDd)^3 - (LVEDd)^3] + 0.6$ 。左室质量指数(left ventricular mass index, LVMI) $(g/m^2) = LVM / \text{体表面积}$ 。体表面积(body surface area, BSA) $= 0.06 \times \text{身高} + 0.013 \times \text{体重} - 0.153$ 。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 21.0 统计软件,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用 *t* 检验或方差分析,方差分析的两两比较用 SNK-*q* 检验,相关性分析用 Pearson 法, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

两组患者年龄、体重指数(body mass index, BMI)、收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张

压 (diastolic blood pressure, DBP)、TC、TG、LDL-C、HDL-C、FBG 及 Scr 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患者 LVEF 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 心衰组低于对照组。见表 1。

2.2 两组血清趋化素水平和左室重构指标比较

两组血清趋化素表达水平比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 心衰组升高。两组患者 LAD、LVEDd、LVM、LVMI 比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 心衰组较高; 两组患者 LVPWT、IVST 比较, 经 t 检验, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 血清趋化素表达水平与心衰程度的相关性

II、III、IV 级心功能患者血清趋化素表达水平比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。进一步两两比较经 SNK- q 检验, 心功能 IV 级患者血清趋化素表达水平较 II、III 级患者升高 ($P < 0.05$), 心功能 III 级患者血清趋化素表达水平较 II 级患者升高 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 血清趋化素表达水平与左室重构的相关性

心衰患者血清趋化素表达水平与 LVEDd、LVM、LVMI 呈正相关 ($r = 0.415$ 、 0.458 和 0.401 , $P = 0.020$ 、 0.013 和 0.022); 血清趋化素表达水平与 LVEF 呈负相关 ($r = -0.455$, $P = 0.021$)。

表 1 两组患者一般资料比较 ($n = 60$, $\bar{x} \pm s$)

组别	年龄 / 岁	BMI / (kg/m^2)	SBP/mmHg	DBP/mmHg	TC / (mmol/L)	TG / (mmol/L)
心衰组	67.304 ± 7.103	23.203 ± 3.092	131.892 ± 28.383	88.332 ± 20.303	4.422 ± 1.101	1.582 ± 0.873
对照组	67.412 ± 7.761	24.761 ± 2.862	128.411 ± 16.351	75.784 ± 8.453	4.694 ± 1.263	1.642 ± 0.853
t 值	0.068	3.439	0.701	4.763	1.071	0.324
P 值	0.946	0.083	0.487	0.086	0.289	0.747

组别	LDL-C / (mmol/L)	HDL-C / (mmol/L)	FBG / (mmol/L)	Scr / ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	LVEF / %
心衰组	2.181 ± 0.923	1.043 ± 0.252	5.791 ± 3.083	93.011 ± 30.712	39.372 ± 10.762
对照组	3.052 ± 1.181	1.262 ± 0.311	5.482 ± 1.212	74.242 ± 17.223	64.521 ± 6.353
t 值	2.933	3.108	0.615	3.634	13.272
P 值	0.096	0.091	0.542	0.081	0.003

表 2 两组血清趋化素水平和左室重构指标比较 ($n = 60$, $\bar{x} \pm s$)

组别	趋化素 / (ng/ml)	LAD/mm	LVEDd/mm	LVPWT/mm	IVST/mm	LVM/g	LVMI / (g/m^2)
心衰组	225.671 ± 54.842	41.152 ± 6.891	55.331 ± 10.531	9.353 ± 1.734	9.163 ± 1.972	246.622 ± 84.131	148.853 ± 48.502
对照组	91.542 ± 48.291	33.933 ± 4.762	48.223 ± 4.772	8.441 ± 0.702	8.592 ± 1.123	172.952 ± 29.761	100.222 ± 17.233
t 值	2.887	2.782	4.760	0.288	0.149	3.736	3.176
P 值	0.030	0.032	0.008	0.782	0.886	0.009	0.036

表 3 不同等级心衰患者血清趋化素表达水平比较

(ng/ml , $\bar{x} \pm s$)

心功能等级	例数	趋化素表达量
II 级组	16	184.273 ± 22.232 ¹⁾
III 级	26	230.652 ± 33.431 ²⁾
IV 级	18	279.682 ± 41.3411 ¹⁾²⁾
F 值		46.878
P 值		0.000

注: 1) 与 III 级比较, $P < 0.05$; 2) 与 II 级比较, $P < 0.05$

3 讨论

近年来脂肪因子与慢性心衰的关系备受关注。抵抗素、脂联素、内脂素、瘦素、网膜素等参与慢性心衰的发生、发展, 但相关机制仍在研究。血清趋化素是 2003 年发现的一种新型脂肪因子, 是一种免疫调节因子, 主要由脂肪组织^[8]和皮肤^[9]分泌, 可被一系列与炎症相关的蛋白酶处理, 激活 CMKLR1, 并且可诱导自然杀伤细胞、巨噬细胞、未成熟的树突状细胞的趋化现象。趋化素参与免疫炎症反应, 具有促炎

和抗炎双重作用,趋化素能够刺激树突状细胞释放促炎症因子 IL-6、IL-8、TNF- α 。但有多项研究表明,趋化素可通过趋化素 /CMKLR1 通路发挥抗炎作用^[10]。此后研究发现,趋化素还可促进脂肪细胞的成熟与分化,影响胰岛素的敏感性,促进胰岛素抵抗^[11]。此外,还有研究显示,趋化素能促进新生血管形成,与血管内皮细胞的增殖、迁移有关,是心血管疾病产生的基础^[12]。

本研究结果表明,慢性心衰患者血清趋化素水平高于对照组,且随着心衰严重程度的增加,血清趋化素水平升高,与杨崇哲等^[5]的研究结果一致。有研究发现,心衰患者存在胰岛素抵抗及高胰岛素血症^[2]。且胰岛素抵抗会引起胰岛素介导的糖利用障碍,导致心衰进一步加重^[3]。目前观点认为,心衰还与炎症反应有关,心衰时多种炎症细胞因子水平升高,影响心衰的发生、发展^[4]。研究发现,趋化素与胰岛素抵抗及免疫炎症反应密切相关,且能与众多内分泌因子如 TNF- α 、脂联素等相互影响,可能作为心衰患者紊乱的内分泌激素中的一员,与心衰及心室重构存在某种联系。相关性分析结果显示,血清趋化素表达水平与 LVMI 呈正相关,与 LVEF 呈负相关,提示趋化素与心衰左室重构相关,可能参与左室重构的发生、发展。国外一项研究检测小鼠各脏器趋化素基因的表达水平,证实小鼠的心肌组织中趋化素 mRNA 存在一定的表达^[13]。最近一项研究也发现,趋化素在正常生理状态的肝脏组织及心脏成纤维细胞、心肌细胞存在不同水平(mRNA 及蛋白)的表达^[14]。心脏成纤维细胞作为心肌组织中占绝大多数的非心肌细胞,参与心室重构心肌纤维化的整个过程,表明趋化素参与心室重构的发生、发展,但其具体机制仍待进一步研究。

综上所述,慢性心衰患者血清趋化素水平升高,且与 LVMI 呈正相关,与 LVEF 呈负相关,提示趋化素与左室重构相关,可能参与左室重构的发生、发展。趋化素可作为一个新的心衰标志物,协同 BNP 用来评估心衰的程度,增加评估心衰的敏感性,判断心衰的预后,对其进行干预可能有助于心衰的治疗。但是,趋化素在心衰的病情发展过程中具体发挥何种作用,以及通过何种通路发挥作用,仍有待进一步研究。

参 考 文 献:

- [1] COLUCCI W S. Molecular and cellular mechanisms of myocardial failure[J]. *Am J Cardiol*, 1997, 80(11A): 151-251.
- [2] FUJII S. Insulin resistance and heart failure: underlying molecular mechanisms and potential pharmacological solutions[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2013, 62(4): 379-380.
- [3] van de WEIJER T, SCHRAUWEN-HINDERLING V B, SCHRAUWEN P. Lipotoxicity in type 2 diabetic cardiomyopathy[J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 92: 10-18.
- [4] ASKEVOLD E T, GULLESTAD L, DAHL C P, et al. Interleukin-6 signaling, soluble glycoprotein 130, and inflammation in heart failure[J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2014, 11(2): 146-155.
- [5] 杨崇哲,刘丰,王妍,等.慢性心功能不全患者血浆 Chemerin 变化及临床意义[J]. *中外医学研究*, 2013, 11(22): 1-4.
- [6] MCKEE P A, CASTELLI W P, MCNAMARA P M, et al. The natural history of congestive heart failure: the framingham study[J]. *N Engl J Med*, 1971, 285(26): 1441-1446.
- [7] DEVEREUX R B, ALONSO D R, LUTAS E M, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings[J]. *Am J Cardiol*, 1986, 57(6): 450-458.
- [8] GORALSKI K B, MCCARTHY T C, HANNIMAN E A, et al. Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(38): 28175-28188.
- [9] NAGPAL S, PATEL S, JACOB H, et al. Tazarotene-induced gene 2 (TIG2), a novel retinoid-responsive gene in skin[J]. *J Invest Dermatol*, 1997, 109(1): 91-95.
- [10] ERNST M C, SINHAL C J. Chemerin: at the crossroads of inflammation and obesity[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2010, 21(11): 660-667.
- [11] ERNST M C, HAIDL I D, ZUNIGA L A, et al. Disruption of the chemokine-like receptor-1 (CMKLR1) gene is associated with reduced adiposity and glucose intolerance[J]. *Endocrinology*, 2012, 153: 672-682.
- [12] KAUR J, ADYA R, TAN B K, et al. Identification of chemerin receptor (ChemR23) in human endothelial cells: chemerin induced endothelial angiogenesis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 391: 1762-1768.
- [13] GORALSKI K B, MCCARTHY T C, HANNIMAN E A, et al. Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(38): 28175-28188.
- [14] 尚丹丹. 脂肪因子 chemerin 与充血性心力衰竭的相关性研究[D]. 广州: 广州医学院, 2012.

(童颖丹 编辑)