

老年射血分数保留性心力衰竭患者血清褪黑素水平与左室重构及心功能的相关性分析

钟超伶

[摘要] **目的** 研究老年射血分数保留性心力衰竭(HFpEF)患者血清中褪黑素水平与左室重构以及心功能的相关性。**方法** 纳入HFpEF患者80例为HFpEF组,同时纳入同期无心衰症状入院者80例为对照组。收集研究对象一般资料,ELISA法检测血清褪黑素水平,超声心动图测量左心室射血百分数(LVEF)、左心房内径(LAD)、室间隔厚度(IVST)、左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室收缩末期内径(LVESD)以及左心室后壁厚度(LVPWT),计算左心室重量(LVM)和左心室重量指数(LVMI)。分析HFpEF患者血清褪黑素水平与左室重构指标的相关性。将HFpEF患者分为心功能I、II、III、IV级亚组,分析褪黑素水平与心功能的相关关系。**结果** 在与对照组性别、年龄、一般生化指标以及患高血压、糖尿病概率可比前提下,HFpEF组血清褪黑素水平较对照组明显升高($t=4.22, P<0.05$);HFpEF组LAD、LVEDD、LVESD、LVM、LVMI等左室重构指标较对照组明显上升(t 分别=7.65、5.62、4.22、2.12、5.01, P 均 <0.05);对照组LVEF水平明显高于HFpEF组($t=2.33, P<0.05$);血清中褪黑素水平与HFpEF患者心功能衰弱的严重程度呈正相关($r=0.58, P<0.05$);HFpEF患者血清褪黑素水平与LVEDD、LVESD、LVM、LVMI呈正相关(r 分别=0.33、0.43、0.48、0.50, P 均 <0.05);与LVEF呈负相关($r=-0.46, P<0.05$)。**结论** HFpEF患者血清褪黑素水平越高,患者心功能越弱,且与患者左心室重构呈正相关,是临床评估HFpEF患者心功能的重要潜在指标。

[关键词] 老年射血分数保留性心力衰竭; 褪黑素; 左室重构; 心功能

Correlation between serum melatonin and left ventricular remodeling and cardiac function in elderly patients with heart failure with preserved ejection fraction retained ZHONG Chaoling. Department of Cardiology, Wenling Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wenling 317500, China.

[Abstract] **Objective** To investigate the correlation between serum melatonin levels and left ventricular remodeling and cardiac function in elderly patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). **Methods** Eighty HFpEF patients were included in the HFpEF group, and 80 patients without symptoms of heart failure were included in the control group. The general data of object was collected, the serum melatonin level was detected by ELISA, the percentage of left ventricular ejection (LVEF), left atrial diameter (LAD), interventricular septal thickness (IVST), left ventricular diastolic and systolic diameter (LVEDD, LVESD), left ventricular posterior wall thickness (LVPWT), left ventricular mass (LVM), and left ventricular mass index (LVMI) were measured by echocardiography. The correlation between serum melatonin level and left ventricular remodeling in HFpEF patients was analyzed. HFpEF patients were divided into cardiac function I, II, III, IV subgroups, and the correlation between melatonin levels and heart function was analyzed. **Results** After adjusting for gender, age, general biochemical indicators and the probability of developing hypertension and diabetes, the serum melatonin level of the HFpEF group was significantly higher than that of the control group ($t=4.22, P<0.05$). Left ventricular remodeling indexes including LAD, LVEDD, LVESD, LVM and LVMI were significantly up-regulated in the HFpEF group compared with the control group ($t=7.65, 5.62, 4.22, 2.12, 5.01, P<0.05$). The level of LVEF in the control group was significantly higher than that in the HFpEF group ($t=2.33, P<0.05$). The level of melatonin in serum was positively correlated with the severity of cardiac dysfunction in patients with HFpEF ($r=0.58, P<0.05$). Serum melatonin level

vel of HFpEF patients was positively correlated with LVEDD, LVESD, LVM and LVMI ($r=0.33, 0.43, 0.48, 0.50, P<0.05$), while was negatively correlated with LVEF($r=-0.46, P<0.05$). **Conclusion** The higher the serum melatonin level in HFpEF patients, the weaker the cardiac function, which is positively correlated with left ventricular remodeling, and it is an important potential indicator for the clinical evaluation of cardiac function in HFpEF patients.

[Key words] heart failure with preserved ejection fraction; melatonin; left ventricular remodeling; cardiac function

心力衰竭是心脏疾病的典型病症,发病原因复杂,是由多因素共同调控的改变心脏结构功能的急发病症^[1]。心力衰竭过程中心室的舒张和收缩功能异常,会影响身体其他脏器中的体液循环,引发一系列临床症状^[2]。根据左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)差异将心力衰竭症分成三类,其中一类为射血分数保留性心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)^[3]。HFpEF约占心力衰竭总发病率的60%左右,临床以老年病患居多^[4-5]。人口老龄化带来的HFpEF发病率的升高,使探究该病的病因及控制、预后尤为重要^[6,7]。部分学者发现HFpEF患者心肌血中褪黑素的水平异常,其表达与心衰发展过程相关^[8]。因此本次课题旨在探究HFpEF患者血清褪黑素水平对左室重构及心功能的影响,为该类疾病的临床诊治提供思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年2月至2020年2月温岭市中医院的HFpEF患者80例作为HFpEF组,其中男性42例、女性38例;年龄40~80岁,平均年龄(68.42 ± 7.01)岁。纳入标准为:①年龄 ≥ 60 岁;②符合2016年欧洲心脏病学会制定的HFpEF的诊断标准。排除合并心脏瓣膜疾病、梗阻性心肌病以及心包疾患、肝肾异常、肺栓塞、恶性肿瘤及心房颤动等病症患者。同时入选80例无心力衰竭症状者为对照组,其中男性43例、女性37例;年龄40~80岁,平均年龄(68.38 ± 6.89)岁。

1.2 方法

1.2.1 收集所有纳入对象的血压、身高、体重、体重指数(body mass index, BMI)、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)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、血肌酐(serum creatinine, Scr)、血液尿酸含量

(uric acid, UA)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)等临床资料。

1.2.2 血清褪黑素水平测定 抽取外周静脉血5 ml,高速离心机(由上海阿洛卡医用仪器有限公司生产)中离心10 min后,取血清, $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存待测,使用人褪黑素酶联免疫吸附试剂盒(由北京望尔生物技术有限公司生产)检测血清中的褪黑素浓度,记录数据并作后续分析。

1.2.3 超声心动图检查 由本院同一位专业医师对患者行左室重构和心功能指标检查,采用彩色多普勒超声诊断仪(由北京秦明伟业医学仪器有限公司生产)测定室间隔厚度(interventricular septal thickness, IVST)、左心房内径(left atrial diameter, LAD)、左心室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic dimension, LVEDD)和收缩末期内径(left ventricular end-systolic dimension, LVESD)、LVEF、左心室后壁厚度(left ventricular posterior wall thickness, LVPWT)。连续测量2个心脏搏动周期相关数据,记录并进行分析。Devereux校正公式算得左心室重量(left ventricular mass, LVM)、左心室重量指数(left ventricular mass index, LVMI)。

1.3 统计学方法 采用SPSS 18.0统计学软件。计量资料表示为均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$),组间比较行 t 检验或单因素方差分析;计数资料采用 χ^2 检验,采用秩相关和Pearson相关进行相关性分析。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较见表1

由表1可见,两组患者的年龄、BMI、舒张压、收缩压、BUN、TC、TG、LDL-C、HDL-C、FBG、Scr以及UA等相关生化指标比较,差异均无统计学意义(t 分别=4.09、1.66、0.86、0.23、0.75、2.33、3.12、1.12、0.85、0.45、1.33、0.96, P 均 >0.05)。两组患者性别、高血压、糖尿病比例比较,差异亦无统计学意义

(χ^2 分别=0.01、3.01、0.01, P 均>0.05)。

表1 两组一般资料比较

临床参数	HFpEF组($n=80$)	对照组($n=80$)
年龄/岁	68.42 ± 7.01	68.38 ± 6.89
BMI/kg/m ²	24.02 ± 2.98	23.56 ± 3.22
舒张压/mmHg	131.35 ± 16.99	130.23 ± 17.58
收缩压/mmHg	80.11 ± 15.76	78.66 ± 17.16
TC/mmol/L	4.89 ± 1.77	5.10 ± 1.54
TG/mmol/L	1.64 ± 0.84	1.75 ± 0.78
LDL-C/mmol/L	2.99 ± 1.20	3.06 ± 1.17
HDL-C/mmol/L	1.24 ± 0.36	1.31 ± 0.27
FBG/mmol/L	5.36 ± 1.40	5.51 ± 1.32
Scr/μmol/L	76.87 ± 16.21	73.66 ± 15.86
BUN/mmol/L	5.33 ± 1.85	5.49 ± 2.03
UA/mmol/L	294.44 ± 99.86	296.32 ± 97.65
性别(男/女)	42/38	43/37
高血压/例(%)	53(66.25)	49(61.25)
糖尿病/例(%)	15(18.75)	13(16.25)

2.2 两组血清褪黑素水平及左室重构指标比较见表2

表2 两组血清褪黑素水平及左室重构指标比较

指标	HFpEF组($n=80$)	对照组($n=80$)
褪黑素/ng/ml	236.89 ± 53.46*	89.77 ± 49.65
LAD/mm	43.55 ± 7.03*	32.56 ± 5.33
LVEDD/mm	56.39 ± 11.56*	49.65 ± 5.01
LVESD/mm	42.14 ± 5.56*	21.32 ± 1.33
LVPWT/mm	10.23 ± 2.04	8.76 ± 0.65
IVST/mm	9.88 ± 2.03	7.66 ± 1.33
LVM/g	254.33 ± 78.56*	169.88 ± 28.77
LVMI/g/m ²	156.45 ± 50.23*	102.33 ± 20.01
LVEF/%	38.42 ± 8.25*	66.35 ± 7.14

注: *与对照组比较, $P<0.05$ 。

由表2可见, HFpEF组血清褪黑素水平较对照组明显升高($t=4.22$, $P<0.05$); HFpEF组的LAD、LVEDD、LVESD、LVM以及LVMI等左室重构指标较对照组明显上升(t 分别=7.65、5.62、4.22、2.12、5.01, P 均<0.05); 而对照组LVEF水平明显高于HFpEF组($t=2.33$, $P<0.05$); 两组LVPWT及IVST两项指标比较, 差异无统计学意义(t 分别=1.23、

1.11, P 均>0.05)。

2.3 不同心功能分级患者血清褪黑素水平分析 根据NYHA心功能分级将HFpEF组分为心功能Ⅰ级22例、心功能Ⅱ级18例、心功能Ⅲ级23例、心功能Ⅳ级17例。不同心功能分级患者血清褪黑素水平比较见表3。

表3 不同心功能分级组血清褪黑素水平分析/ng/ml

组别	n	褪黑素
心功能Ⅰ级组	22	130.25 ± 44.56
心功能Ⅱ级组	18	197.55 ± 47.86
心功能Ⅲ级组	23	234.64 ± 55.86
心功能Ⅳ级组	17	278.66 ± 60.41

由表3可见, HFpEF患者心功能越衰弱, 患者血清中褪黑素水平越高。通过等级相关性分析发现: 血清褪黑素水平与心功能衰弱的严重程度呈正相关($r_s=0.58$, $P<0.05$)。

2.4 血清褪黑素水平与左心室重构指标相关性分析 HFpEF患者血清褪黑素水平与LVEDD呈正相关($r=0.33$, $P<0.05$); 与LVESD呈正相关($r=0.43$, $P<0.05$); 与LVM以及LVMI也呈正相关(r 分别=0.48、0.50, P 均<0.05); 而与LVEF呈负相关($r=-0.46$, $P<0.05$)。

3 讨论

HFpEF主要的临床特征为心脏舒张功能异常和顺应性降低, 该病猝死风险及死亡率高且预后效果差, 根据临床的不完全数据资料统计, 其发病率正逐年上升^[9]。因HFpEF入院的患者占心力衰竭患者六成以上, 且易患有高血压等病, 发病机制跟心室血管耦合性异常致大动脉僵硬相关^[10-12]。心肌血管舒张功能性障碍是导致HFpEF的最主要的发病原因^[13]。心室重构指标一般包括LVEDD、LVESD、LVEF等^[14]。心功能分级是用来评估心肌受损程度的重要方法, 级数越高, 心功能受损越严重^[15]。有学者在心力衰竭大鼠模型中证实, 心力衰竭发生与褪黑素的水平变化存在某种联系^[17]。

本次研究排除了参试者性别、年龄、一般生化指标及患高血压、糖尿病的差异对试验结果造成影响, 结果显示HFpEF组血清褪黑素水平较无心力衰竭症状者明显升高($P<0.05$); LAD、LVEDD、LVESD、LVM以及LVMI等左室重构指标较无心力衰竭症状者明显上升($P<0.05$); 而无心力衰竭症状者LVEF水平明显高于HFpEF组($P<0.05$); 另外两

组在LVPWT及IVST两项指标统计学差异不明显($P>0.05$)。原因可能在于LVPWT及IVST并不是患者左室重构的决定性影响因素,因此其在HFpEF患者和对照组中的区别不明显。本次研究结果还发现HFpEF患者血清褪黑素水平与心功能衰弱的严重程度正相关,与LVEDD、LVESD、LVM以及LVMI亦呈正相关,而与LVEF呈负相关($P<0.05$)。说明血清褪黑素可能是通过加重患者的左心室肥厚,阻碍左心室的正常收缩和舒张以及阻碍左心室的射血功能来影响患者的心脏正常运转。

但本次的课题研究仍然存在不足,褪黑素影响HFpEF疾病的左室重构及心功能的具体机制、如何调控、调控过程涉及到的分子和通路以及褪黑素对疾病预后方面的关系试验中未进行研究,需要后续扩大样本来进一步研究。

综上所述,HFpEF患者血清褪黑素水平越高患者心功能越弱,且与患者左心室重构正相关,是临床评估HFpEF患者心功能的重要潜在指标,也可作为新药治疗该类疾病的重要靶点,是HFpEF疾病治疗方案探索过程中的又一突破性进展。

参考文献

- 王萍,苏增锋,张颖.血清胱抑素C与N端脑钠肽前体在老年心力衰竭患者中的表达及意义[J].中华老年多器官疾病杂志,2016,15(12):886-890.
- 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,2016,11(22):1-4.
- 刘亮,胡有志.原发性高血压病患者血清褪黑素水平与心率变异性及左心室肥厚的相关性[J].临床内科杂志,2018,35(7):472-475.
- 柴珂,王华,李莹莹,等.老年射血分数保留的心力衰竭患者合并冠心病的心脏病理学特征[J].中华心血管病杂志,2017,45(8):710-715.
- 董鑫,耿书军.心脏彩色多普勒超声在左心衰竭诊断中的应用价值[J].中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(19):2289-2291.
- 龚玮琦,江华,陈巍,等.左心室射血分数正常的慢性心力衰竭患者血清褪黑素、B型脑钠肽及肿瘤坏死因子- α 的相关性研究[J].中国全科医学,2015,16(11):1221-1223.
- 成小凤,何云,李小庆,等.奥美沙坦对慢性心力衰竭患者血清Glectin-3水平的影响[J].现代生物医学进展,2015,14(13):2484-2486.
- 覃泱,吕祥威,佐妍,等.慢性心力衰竭患者血清瘦素、脂联素表达水平的临床研究[J].中国医药导报,2016,10(17):60-62.
- Patel PC, Ayers CR, Murphy SA, et al. Association of cystatin C with left ventricular structure and function: the dallas heart study[J]. Circ Heart Fail, 2016, 2(2): 98-104.
- Cheng XW, Obata K, Kuzuya M, et al. Elastolytic cathepsin induction / activation system exists in myocardium and is up regulated in hypertensive heart failure[J]. Hypertension, 2016, 48(5): 979-987.
- Obermajer N, Jevnikar Z, Doljak B, et al. Role of cysteine cathepsins in matrix degradation and cell signalling[J]. Connect Tissue Res, 2015, 49(3): 193-196.
- Turk V, Stoka V, Turk D. Cystatins: biochemical and structural properties, and medical relevance[J]. Front Biosci, 2017, 13: 5780-5786.
- Cheng XW, Kuzuya M, Nakamura K, et al. Localization of cysteine protease, cathepsin S, to the surface of vascular smooth muscle cells by association with integrin α -phosphatase[J]. Am J Pathol, 2015, 168(2): 685-694.
- 中华医学会心血管病学分会. 中国心力衰竭治疗指南2018[S]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10): 760-789.
- 中国医师协会心律学专业委员会心房颤动防治专家工作委, 中华医学会心电生理和起搏分会. 心房颤动: 目前的认识和治疗建议-2015[J]. 中华心律失常学杂志, 2015, 19(5): 321-384.
- 胡尔西旦·那斯尔, 再吐娜·克里木. 慢性心力衰竭患者血浆褪黑素水平及其与代谢综合征的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2015, 32(11): 2250-2251.

(收稿日期 2020-01-15)

(本文编辑 蔡华波)