

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2024. 03. 003

心血管疾病专题

射血分数中间值的心力衰竭患者血清 Irisin、Metnrl、syndecan-1 与超声心动图指标及预后的关系

宋云萍, 周庆娜, 吴丹, 李彬, 于翔



基金项目: 天津市医学重点学科(专科)建设项目(TJYXZDXK-032A)

作者单位: 300134 天津医科大学朱宪彝纪念医院心血管内科/天津市内分泌研究所/国家卫生健康委员会激素与发育重点实验室/天津市代谢性疾病重点实验室

通信作者: 于翔, E-mail: yuxiang099@163.com

【摘要】目的 分析射血分数中间值的心力衰竭(HFmrEF)患者血清鸢尾素(Irisin)、流星样蛋白(Metrnl)、多配体蛋白聚糖-1(syndecan-1)与超声心动图指标及预后的关系。**方法** 选择2019年10月—2022年3月在天津医科大学朱宪彝纪念医院心血管内科住院的HFmrEF患者132例作为HFmrEF组,另选同期体检健康的志愿者102例作为健康对照组。检测2组血清Irisin、Metnrl、syndecan-1水平,并检查2组超声心动图。Pearson相关性分析HFmrEF患者血清Irisin、Metnrl、syndecan-1与超声心动图指标的相关性;HFmrEF患者出院后随访1年,采用多因素Cox比例风险回归分析HFmrEF患者预后不良的影响因素,受试者工作特征(ROC)曲线分析血清Irisin、Metnrl、syndecan-1预测HFmrEF患者预后不良的价值。**结果** HFmrEF组血清Irisin、Metnrl水平,左心室射血分数(LVEF)、二尖瓣舒张早期充盈速度(E)/舒张早期二尖瓣环速度(e)低于健康对照组($t/P = 26.188 / < 0.001, 7.671 / < 0.001, 21.702 / < 0.001, 20.261 / < 0.001$),syndecan-1水平、左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室收缩末期内径(LVESD)、左心室舒张末期后壁厚度(LVPWD)和舒张末期间隔壁厚度(IVSD)高于健康对照组($t/P = 28.682 / < 0.001, 10.067 / < 0.001, 11.061 / < 0.001, 17.371 / < 0.001, 18.950 / < 0.001$)。HFmrEF患者血清Irisin、Metnrl水平与LVEF、E/e呈正相关,与LVEDD、LVESD、LVPWD、IVSD呈负相关(Irisin: $r/P = 0.326 / < 0.001, 0.391 / < 0.001, -0.301 / 0.003, -0.226 / 0.021, -0.358 / < 0.001, -0.423 / < 0.001$, Metnrl: $r/P = 0.402 / < 0.001, 0.374 / < 0.001, -0.277 / 0.007, -0.293 / 0.005, -0.315 / < 0.001, -0.338 / < 0.001$);而syndecan-1水平与LVEF、E/e呈负相关,与LVEDD、LVESD、LVPWD、IVSD呈正相关($r/P = -0.427 / < 0.001, -0.385 / < 0.001, 0.337 / < 0.001, 0.275 / 0.008, 0.308 / 0.002, 0.265 / 0.012$)。多因素Cox比例风险回归分析显示,美国纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级IV级、高水平NT-proBNP、高水平syndecan-1是HFmrEF患者预后不良的危险因素[$HR(95\%CI) = 1.165(1.075 \sim 5.162), 2.353(1.228 \sim 4.512), 1.551(1.129 \sim 2.131)$],高水平Irisin、高水平Metnrl是保护因素[$HR(95\%CI) = 0.505(0.312 \sim 0.819), 0.583(0.374 \sim 0.911)$]。Irisin、Metnrl、syndecan-1预测HFmrEF患者预后不良的曲线下面积(AUC)分别为0.775、0.799、0.782,联合预测AUC为0.873,高于单独指标预测($Z = 3.025, 2.532, 2.834, P < 0.001, 0.012, 0.006$)。**结论** HFmrEF患者血清Irisin、Metnrl水平降低,syndecan-1水平增高,且与心功能减退以及预后不良有关。三者联合预测HFmrEF患者预后风险的价值较高。

【关键词】 射血分数中间值的心力衰竭;鸢尾素;流星样蛋白;多配体蛋白聚糖-1;超声心动图;预后**【中图分类号】** R541.6**【文献标识码】** A

Relationship between serum Irisin, Metrnl, syndecan-1 and echocardiographic indices and prognosis in heart failure patients with intermediate ejection fraction Song Yunping, Zhou Qingna, Wu Dan, Li Bin, Yu Xiang. Department of Cardiovascular Medicine, Zhu Xianyi Memorial Hospital, Tianjin Medical University/Tianjin Endocrinology Institute/NHC Key Laboratory of Hormones and Development/Tianjin Key Laboratory of Metabolic Diseases, Tianjin 300134, China
Funding program: Tianjin Medical Key Discipline (Specialty) Construction Project (TJYXZDXK-032A)
Corresponding author: Yu Xiang, E-mail: yuxiang099@163.com

【Abstract】 Objective To analyze the relationship between serum irisin, meteoric-like protein (Metrnl), and multi-glycan-1 (syndecan-1) and echocardiographic indexes and prognosis of patients with heart failure with intermediate ejection fraction (HFmrEF). **Relationship. Methods** One hundred and thirty-two patients with HFmrEF who were hospitalized in the Department of Cardiovascular Medicine of Zhu Xianyi Memorial Hospital of Tianjin Medical University from

October 2019 to March 2022 were selected as the HFmrEF group, and 102 volunteers who were healthy during the same period of physical examination were selected as the healthy control group. Serum Irisin, Metrnl, and syndecan-1 levels were detected and echocardiograms were examined in the 2 groups. Pearson's correlation analysis was performed to correlate serum Irisin, Metrnl, and syndecan-1 with echocardiographic indices of patients with HFmrEF; and patients with HFmrEF were followed up for 1 year after discharge. Multifactorial Cox proportional risk regression was used to analyze the influencing factors of poor prognosis in HFmrEF patients, and the value of Irisin, Metrnl, and syndecan-1 in predicting poor prognosis in HFmrEF patients was analyzed by the subject's work characteristics (ROC) curve. **Results** The serum Irisin and Metrnl levels, left ventricular ejection fraction (LVEF), mitral early diastolic filling velocity (E)/early diastolic mitral annular velocity (e') of the HFmrEF group were lower than those of the control group ($t/P = -26.188 / < 0.001, -7.671 / < 0.001, -21.702 / < 0.001, -20.261 / < 0.001$), syndecan-1 level, left ventricular end-diastolic internal diameter (LVEDD), and left ventricular end-systolic internal diameter (LVESD), LV end-diastolic posterior wall thickness (LVPWD) and end-diastolic septal wall thickness (IVSD) were higher than those in the control group ($t/P = 28.682 / < 0.001, 10.067 / < 0.001, 11.061 / < 0.001, 17.371 / < 0.001, 18.950 / < 0.001$). Serum Irisin and Metrnl levels in HFmrEF patients were positively correlated with LVEF, E/e', and negatively correlated with LVEDD, LVESD, LVPWD, IVSD, (Irisin: $r/P = 0.326 / < 0.001, 0.391 / 0.001, -0.301 / 0.003, -0.226 / 0.021, -0.358 / < 0.001, -0.423 / < 0.001$, Metrnl: $r/P = 0.402 / < 0.001, 0.374 / < 0.001; -0.277 / 0.007, -0.293 / 0.005, -0.315 / < 0.001, -0.338 / < 0.001$); and syndecan-1 levels were negatively correlated with LVEF and E/e' and positively correlated with LVEDD and LVESD, LVPWD and IVSD ($r/P = -0.427 / < 0.001, -0.385 / < 0.001, 0.337 / < 0.001, 0.275 / 0.008, 0.308 / 0.002, 0.265 / 0.012$). Multifactorial Cox proportional risk regression analysis showed that New York Heart Association (NYHA) cardiac function class IV, high levels of NT-proBNP, and high levels of syndecan-1 were risk factors for poor prognosis in patients with HFmrEF [$HR(95\% CI) = 1.165 (1.075 - 5.162), 2.353 (1.228 - 4.512), 1.551 (1.129 - 2.131)$], and high levels of Irisin, high levels of Metrnl were protective factors [$HR(95\% CI) = 0.505(0.312 - 0.819), 0.583 (0.374 - 0.911)$]. The area under the curve (AUC) of Irisin, Metrnl, and syndecan-1 for predicting poor prognosis in HFmrEF patients was 0.775, 0.799, and 0.782, respectively, and the combined prediction AUC was 0.873, which was higher than the prediction of the indicators alone ($Z = 3.025, 2.532, 2.834, P < 0.001, 0.012, 0.006$). **Conclusion** The levels of serum Irisin and Metrnl in HFmrEF patients are decrease, and the level of syndecan-1 is increase, which is relate to cardiac dysfunction and poor prognosis. The combination of serum Irisin, Metrnl and syndecan-1 has a higher value in predicting the prognostic risk of HFmrEF patients.

【Key words】 Heart failure with intermediate ejection fraction; Irisin; Metrnl; syndecan-1; Echocardiography; Prognosis

射血分数中间值心力衰竭(heart failure with mid-range ejection fraction, HFmrEF)是常见的心力衰竭类型,可进展为EF降低型心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)。研究显示,虽然HFmrEF患者因HF死亡和住院的发生率低于HFrEF,但是因非心血管事件病死率高于HFrEF患者^[1-4]。鸢尾素(Irisin)是骨骼肌和脂肪组织细胞产生的一种肌因子,研究显示Irisin可减弱氧化应激,改善心功能障碍和心肌肥厚,逆转心脏重构^[5],血清Irisin水平可预测2型糖尿病患者HF风险^[6]。流星样蛋白(Metrnl)是一种新型肌因子,具有心肌保护作用,已有研究表明血清Metrnl水平与老年慢性HF患者体质量减轻和心功能障碍严重程度相关^[7]。多配体蛋白聚糖1(syndecan-1)是一种血管内皮损伤标志物,参与心脏重塑和HF病理过程,血清syndecan-1水平可预测HF患者无再入院生存期^[8]。故本研究拟检测HFmrEF患者血清Irisin、Metrnl、syndecan-1水平,分析其与超声心动图指标以及预后的关系,旨在为临床治疗和预后分析提供参考,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择2019年10月—2022年3月在天津医科大学朱宪彝纪念医院心血管内科住院诊治的HFmrEF患者132例作为HFmrEF组,男75例,女57例,年龄53~75(68.12±6.02)岁,体质量指数(BMI)20~25(23.01±1.02)kg/m²。美国纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级:Ⅱ级30例,Ⅲ级60例,Ⅳ级42例;基础疾病:高血压75例,糖尿病83例,高脂血症68例;既往病史:心肌梗死63例,心房颤动42例。另选择同期医院体检的健康志愿者102例为健康对照组,男62例,女40例,年龄50~73(67.98±5.37)岁, BMI 20~24(22.98±0.89)kg/m²。2组性别、年龄、体质量指数比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究获得医院伦理委员会批准(20181109-08),受试者或其监护人均知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》^[9]中HFmrEF诊断标准:具备典型症状和/或体征,左心室射血分数(LVEF)40%~49%,利钠肽升高,并符合以下至少1条:①左

心室肥厚和/或左心房扩大,②心脏舒张功能异常; NYHA 心功能分级为 II ~ IV 级; 临床资料完整。(2) 排除标准:①心包积液、缩窄性心包炎;②恶性肿瘤;③严重神经系统疾病;④精神疾病;⑤HFmrEF 和射血分数保留的心力衰竭。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集: 收集患者性别、年龄、BMI、NYHA 心功能分级、基础疾病(高血压、糖尿病、高脂血症)、既往病史(心肌梗死、心房颤动)、入院 24 h 内实验室指标 [N 末端脑钠肽前体 (NT-proBNP)、肌钙蛋白 T (cTnT)、血红蛋白 (Hb)、尿酸 (UA)、肌酐 (SCr)、总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、空腹血糖 (FPG)]。

1.3.2 血清 Irisin、Metnrl、syndecan-1 检测: HFmrEF 患者入院后治疗前、健康对照组体检日采集受试者空腹肘静脉血 3 ml, 室温下静置 2 h, 待血液凝固后取上层液离心留取上清液 -80℃ 保存待检。采用酶联免疫吸附试验检测血清 Irisin、Metnrl、syndecan-1 水平, syndecan-1 试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司, Irisin 试剂盒购自武汉赛培生物科技有限公司, Metnrl 试剂盒购自武汉菲恩生物科技有限公司。

1.3.3 超声心动图检查: 应用心电 IE33 心脏彩色超声(荷兰飞利浦公司), S5-1 探头(频率 5 ~ 10 MHz), 于左心室胸骨旁长轴启动 M 模式扫描, 测量左心室舒张末期内径 (LVEDD)、左心室收缩末期内径 (LVESD), 左心室舒张末期后壁厚度 (LVPWD) 和舒张末期间隔厚度 (IVSD); 双平面 Simpson 法于根尖四室和两室中测量 LVEF; 脉冲波多普勒测量二尖瓣舒张早期充盈速度 (E), 组织多普勒测量舒张早期二尖瓣环速度 (e), 并计算 E/e'。

1.3.4 随访: 所有 HFmrEF 患者出院后通过电话或门诊复查随访 1 年, 统计随访期间预后不良事件: 心血管事件、全因死亡、因心力衰竭再次住院, 随访截至 2023 年 3 月。根据随访期间预后不良情况将患者分为预后不良亚组和预后良好亚组。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件统计分析数据。正态分布的计量资料以均数 ± 标准差表示, 组间比较采用 Student-t 检验; 计数资料以频数或率 (%) 表示, 比较采用卡方检验; Pearson 相关性分析 HFmrEF 患者血清 Irisin、Metnrl、syndecan-1 与超声心动图指标的相关性; 多因素 Cox 比例风险回归分析影响 HFmrEF 患者预后不良的因素; 受试者工作特征 (ROC) 曲线分析 Irisin、Metnrl、syndecan-1 预测 HFmrEF 患者预后不良的价值。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 Irisin、Metnrl、syndecan-1 水平比较

HFmrEF 组血清 Irisin、Metnrl 水平低于健康对照组 (P < 0.01), syndecan-1 水平高于健康对照组 (P < 0.01), 见表 1。

表 1 健康对照组和 HFmrEF 组血清 Irisin、Metnrl、syndecan-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of serum Irisin, Metnrl, and syndecan-1 levels in the healthy control and HFmrEF groups

组别	例数	Irisin (μg/L)	Metnrl (ng/L)	syndecan-1 (μg/L)
健康对照组	102	250.35 ± 46.09	205.32 ± 43.65	5.32 ± 1.69
HFmrEF 组	132	125.32 ± 26.17	168.72 ± 29.17	20.33 ± 5.07
t 值		26.188	7.671	28.682
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 2 组超声心动图参数比较 HFmrEF 组 LVEF、E/e' 低于健康对照组 (P < 0.01), LVEDD、LVESD、LVPWD、IVSD 高于健康对照组 (P < 0.01), 见表 2。

表 2 健康对照组和 HFmrEF 组超声心动图参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of echocardiographic parameters between patients in the healthy control and HFmrEF groups

项目	健康对照组 (n = 102)	HFmrEF 组 (n = 132)	t 值	P 值
LVEDD (mm)	55.02 ± 3.06	62.21 ± 6.69	10.067	<0.001
LVESD (mm)	42.35 ± 5.13	50.65 ± 6.09	11.061	<0.001
LVPWD (mm)	9.21 ± 1.35	13.02 ± 1.87	17.371	<0.001
IVSD (mm)	8.25 ± 1.32	12.02 ± 1.64	18.950	<0.001
LVEF (%)	60.32 ± 7.29	45.02 ± 3.11	21.702	<0.001
E/e'	1.35 ± 0.21	0.86 ± 0.16	20.261	<0.001

2.3 血清 Irisin、Metnrl、syndecan-1 与超声心动图指标的相关性 HFmrEF 患者血清 Irisin、Metnrl 水平与 LVEF、E/e' 呈正相关 (P < 0.01), 与 LVEDD、LVESD、LVPWD、IVSD 呈负相关 (P < 0.05); syndecan-1 水平与 LVEF、E/e' 呈负相关 (P < 0.01), 与 LVEDD、LVESD、LVPWD、IVSD 呈正相关 (P < 0.05), 见表 3。

2.4 HFmrEF 患者不同预后临床/病理特点比较 随访期间失访 2 例, 余 130 例患者中发生心血管事件 19 例, 全因死亡 8 例, 因心力衰竭再次住院 28 例。预后不良亚组 NYHA 分级 IV 级比例, 血清 NT-proBNP、UA、SCr、syndecan-1 水平高于预后良好亚组 (P < 0.05), 血清 Hb、Irisin、Metnrl 水平低于预后良好亚组 (P < 0.05), 见表 4。

2.5 影响 HFmrEF 患者预后不良的多因素 Cox 比例风险回归分析 以 HFmrEF 患者预后为因变量(赋值:

表 3 血清 Irisin、Metnrl、syndecan-1 与超声心动图指标的相关系数

Tab. 3 Correlation coefficients between the indices of serum Irisin, Metnrl, syndecan-1 and echocardiographic indexes

指 标	Irisin		Metnrl		syndecan-1	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
LVEDD	-0.301	0.003	-0.277	0.007	0.337	<0.001
LVESD	-0.226	0.021	-0.293	0.005	0.275	0.008
LVPWD	-0.358	<0.001	-0.315	<0.001	0.308	0.002
IVSD	-0.423	<0.001	-0.338	<0.001	0.265	0.012
LVEF	0.326	<0.001	0.402	<0.001	-0.427	<0.001
E/e'	0.391	<0.001	0.374	<0.001	-0.385	<0.001

0 = 预后良好, 1 = 预后不良), 以上述结果中 $P < 0.05$ 项目为自变量进行多因素 Cox 比例风险回归方程分析, 结果显示, NYHA 分级 IV 级、高水平 NT-proBNP、高水平 syndecan-1 是 HFmrEF 患者预后不良的危险因素 ($P < 0.01$), 高水平 Irisin、高水平 Metnrl 是保护因素 ($P < 0.01$), 见表 5。

表 5 影响 HFmrEF 患者预后不良的多因素 Cox 比例风险回归方程分析

Tab. 5 Analysis of multifactorial Cox proportional risk regression equations affecting poor prognosis in patients with HFmrEF

变 量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR(95% CI)
NYHA IV 级	1.356	0.413	10.780	<0.001	1.165(1.075 ~ 5.162)
高 NT-proBNP	0.856	0.332	6.647	<0.001	2.353(1.228 ~ 4.512)
高 Hb	-0.213	0.206	1.069	0.771	0.808(0.540 ~ 1.211)
高 UA	0.321	0.285	1.268	0.693	1.378(0.789 ~ 2.410)
高 SCr	0.168	0.143	1.380	0.562	1.182(0.894 ~ 1.566)
高 Irisin	-0.682	0.246	7.685	<0.001	0.505(0.312 ~ 0.819)
高 Metnrl	-0.538	0.227	5.617	0.003	0.583(0.374 ~ 0.911)
高 syndecan-1	0.439	0.162	7.343	<0.001	1.551(1.129 ~ 2.131)

2.6 血清 Irisin、Metnrl、syndecan-1 预测 HFmrEF 患者预后不良的价值 绘制 Irisin、Metnrl、syndecan-1 预测 HFmrEF 患者预后不良的 ROC 曲线, 并计算曲线下面积 (AUC), 结果显示: Irisin、Metnrl、syndecan-1 及三者联合预测 HFmrEF 患者预后不良的 AUC 分别为 0.775、

表 4 HFmrEF 患者不同预后临床/病理特点比较

Tab. 4 Comparison of different prognostic clinical/pathologic characteristics of patients with HFmrEF

项 目	预后良好亚组 (n = 75)	预后不良亚组 (n = 55)	χ^2/t 值	P 值
男/女	43/32	32/23	0.009	0.923
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	67.39 \pm 7.09	69.12 \pm 8.15	1.290	0.199
BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	22.84 \pm 1.57	23.24 \pm 1.02	1.650	0.101
NYHA 心功能分级 [例(%)]				
II 级	24(32.00)	6(10.91)	9.925	0.007
III 级	34(45.33)	26(47.27)		
IV 级	17(22.67)	23(41.82)		
高血压 [例(%)]	43(57.33)	30(54.55)	0.100	0.752
糖尿病 [例(%)]	45(60.00)	36(65.45)	0.402	0.526
高脂血症 [例(%)]	36(48.00)	30(54.55)	0.544	0.461
既往心肌梗死 [例(%)]	32(42.67)	29(52.73)	1.290	0.256
既往房颤病史 [例(%)]	22(29.33)	18(32.73)	0.172	0.679
NT-proBNP ($\bar{x} \pm s$, ng/L)	157.71 \pm 25.76	210.85 \pm 32.24	10.440	<0.001
cTnT ($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)	0.30 \pm 0.16	0.35 \pm 0.12	1.949	0.053
Hb ($\bar{x} \pm s$, g/L)	93.13 \pm 7.08	89.23 \pm 9.15	2.744	0.007
UA ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	7.65 \pm 2.43	9.60 \pm 2.35	4.583	<0.001
SCr ($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)	74.12 \pm 12.59	79.24 \pm 13.60	2.214	0.029
TC ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	5.47 \pm 0.62	5.51 \pm 0.67	0.351	0.726
TG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.98 \pm 0.33	2.01 \pm 0.39	0.474	0.636
FPG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	7.89 \pm 1.68	7.92 \pm 1.79	0.098	0.922
LVEF ($\bar{x} \pm s$, %)	45.46 \pm 3.02	44.35 \pm 3.62	1.903	0.059
E/e' ($\bar{x} \pm s$)	0.87 \pm 0.13	0.84 \pm 0.19	1.069	0.287
LVEDD ($\bar{x} \pm s$, mm)	61.62 \pm 6.56	63.02 \pm 5.72	1.268	0.207
LVESD ($\bar{x} \pm s$, mm)	50.14 \pm 5.69	51.35 \pm 5.32	1.231	0.221
LVPWD ($\bar{x} \pm s$, mm)	13.16 \pm 1.32	13.46 \pm 1.23	1.317	0.190
IVSD ($\bar{x} \pm s$, mm)	11.93 \pm 1.40	12.36 \pm 1.36	1.751	0.082
Irisin ($\bar{x} \pm s$, μ g/L)	131.90 \pm 9.38	116.35 \pm 8.49	9.716	<0.001
Metnrl ($\bar{x} \pm s$, ng/L)	180.62 \pm 9.33	152.49 \pm 10.24	16.295	<0.001
syndecan-1 ($\bar{x} \pm s$, μ g/L)	17.90 \pm 1.25	23.65 \pm 1.06	27.598	<0.001

0.799、0.782、0.873，三者联合预测 HFmrEF 患者预后不良的 AUC 高于单独指标预测 ($Z = 3.025、2.532、2.834, P < 0.001、0.012、0.006$)，见表 6 和图 1。

表 6 血清 Irisin、Metrn1、syndecan-1 预测 HFmrEF 患者预后不良的价值

Tab. 6 Value of Irisin, Metrn1, and syndecan-1 in predicting poor prognosis in patients with HFmrEF

指 标	临界值	AUC(95% CI)	敏感度	特异度	约登指数
Irisin	125.34 $\mu\text{g/L}$	0.775 (0.693 ~ 0.843)	0.763	0.787	0.550
Metrn1	170.69 ng/L	0.799 (0.719 ~ 0.864)	0.782	0.800	0.582
syndecan-1	20.11 $\mu\text{g/L}$	0.782 (0.701 ~ 0.849)	0.818	0.760	0.578
三者联合		0.873 (0.803 ~ 0.925)	0.945	0.827	0.772

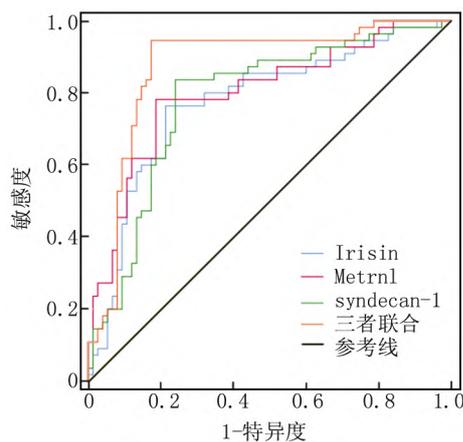


图 1 血清 Irisin、Metrn1、syndecan-1 预测 HFmrEF 患者预后不良的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curves of Irisin, Metrn1, and syndecan-1 predicting poor prognosis in HFmrEF patients

3 讨论

HFmrEF 作为一个新的独立 HF 类型，其预后生物学标志物相对较少，且 HFmrEF 患者是一种异质性群体，比如 HFmrEF 可能是先前心室功能下降后 EF 恢复的患者或者是 EF 持续轻度恶化的患者^[10-11]，传统 HF 标志物可能不适用于 HFmrEF，因此需要探讨 HFmrEF 相关的新生物学标志物。

Irisin 通过与其受体整合素 $\alpha\text{V}/\beta\text{5}$ 结合抑制全身性炎症反应，可减轻脂肪组织和血管炎症反应，改善胰岛素抵抗，保护内皮功能^[12]。莫显刚等^[13]发现 HF 患者血清 Irisin 水平与糖脂代谢紊乱、心功能障碍有关。Silvestrin 等^[14]评估了 HFpEF 和 HFrEF 的 HF 患者循环 Irisin 水平，发现 HFpEF 患者 Irisin 水平明显高于 HFrEF 患者。目前 Irisin 在 HFmrEF 的研究尚不多见，本研究发现 HFmrEF 患者血清 Irisin 水平较健康对照组降低，分析原因为 HFmrEF 患者运动功能受到极大

程度限制，导致肌肉源性 Irisin 合成减少。进一步分析发现低水平 Irisin 与 HFmrEF 心功能障碍以及不良预后有关，分析原因为 Irisin 可抑制氧化应激和心肌细胞凋亡，促进血管舒张和新生血管生成，抵抗心肌纤维化，减轻心肌肥厚^[15]，继而延缓 HF 进程，保护心功能。Yu 等^[16]在心肌肥厚小鼠模型中给药 Irisin 通过激活腺嘌呤核糖核苷酸 (AMP) 活化蛋白激酶，抑制雷帕霉素机械靶蛋白，减轻血管紧张素 II 诱导的心肌细胞肥厚和纤维化，改善心功能。可见 Irisin 可能发挥心肌保护作用，因此血清 Irisin 水平升高提示 HFmrEF 患者不良预后风险小。

Metrn1 是骨骼肌和脂肪组织分泌的新肌肉因子，通过刺激棕色/米色脂肪细胞产热，诱导骨骼肌中抗炎细胞因子产生来增强胰岛素敏感性^[17]。Metrn1 在心脏中大量表达，研究表明 Metrn1 通过激活 AMP 活化蛋白激酶/p21 活化激酶 2、环 AMP/蛋白激酶 A 信号通路，减轻缺血/再灌注和阿霉素诱导的心肌细胞凋亡^[18]。缺乏 Metrn1 的小鼠容易发生心肌肥厚^[19]。本研究发现 HFmrEF 患者血清 Metrn1 水平较健康对照组降低，这可能与肌源性 Metrn1 合成减少有关。相关性分析显示低水平 Metrn1 与心功能下降相关，多因素 Cox 回归分析显示高水平 Metrn1 是患者预后不良的保护因素，分析可能为 Metrn1 直接作用于心肌细胞，防止心肌肥厚，另外 Metrn1 还可通过促进脂肪酸氧化，抑制心脏 M2 型巨噬细胞活化，降低成纤维细胞活性，从而阻止心脏肥大和纤维化的发展^[19]，因此 Metrn1 水平升高可能减轻心脏纤维化和心力衰竭进展。

syndecan-1 是硫酸肝素蛋白聚糖的核心蛋白，存在于内皮糖萼中，可在内皮糖萼损伤后从内皮细胞脱落进入外周血循环中，因此血清 syndecan-1 水平增高提示血管内皮损伤。研究显示慢性 HF 患者血浆 syndecan-1 水平显著增高，高水平 syndecan-1 与心肌纤维化、心室重塑和不良结局有关^[20]。本研究结果发现 HFmrEF 患者血清 syndecan-1 水平高于健康对照组，分析原因为 HF 发生时血浆容量的快速扩张导致内皮糖萼损伤，内皮糖萼核心蛋白 syndecan-1 被释放到血浆中，从而增加其在外周循环中的水平。Mitic 等^[21]比较了 HFrEF、HFmrEF、HFpEF 患者血清 syndecan-1 水平，发现 syndecan-1 在 HFrEF 中最高，HFmrEF 患者次之，HFpEF 中最低，可见 syndecan-1 增高与左心室射血功能损伤有关。本研究相关性分析也显示 syndecan-1 水平与心功能障碍、心室重构有关。研究显示 syndecan-1 是心肌纤维化的关键介质，其过表达可抑制血管紧张素 II 诱导心肌肥厚和纤维化进程^[22]。多因素 Cox 回归方程中显示，高 syndecan-1 水平是

HFmrEF 患者预后不良的危险因素,表明 syndecan-1 可作为 HFmrEF 的潜在标志物,这与 syndecan-1 促使心功能障碍以及心室纤维化和重塑有关。本研究经 ROC 分析显示 Irisin、Metnrl、syndecan-1 预测 HFmrEF 患者预后的 AUC 分别为 0.775、0.799、0.782,联合三项指标后预测效能显著高于单独预测,表明联合检测有助于评估 HFmrEF 患者不良结局风险,对临床危险分层以及临床治疗指导有着一定意义。

综上, HFmrEF 患者血清 Irisin、Metnrl 水平降低, syndecan-1 水平增高,低水平 Irisin、Metnrl 和高水平 syndecan-1 与 HFmrEF 患者心功能减退以及预后不良有关。联合血清 Irisin、Metnrl、syndecan-1 可有效预测 HFmrEF 患者预后不良风险。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

宋云萍: 设计研究方案, 实施研究过程, 论文撰写, 论文修改; 周庆娜: 实施研究过程, 资料搜集整理; 吴丹、李彬: 进行数据处理, 统计学分析; 于翔: 提出研究思路, 分析试验数据, 论文审核

参考文献

[1] Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: An analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry [J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19 (12): 1574-1585. DOI: 10.1002/ehf.813.

[2] Fröhlich H, Rosenfeld N, Tager T, et al. Epidemiology and long-term outcome in outpatients with chronic heart failure in Northwestern Europe [J]. *Heart*, 2019, 105 (16): 1252-1259. DOI: 10.1136/heartjnl-2018-314256.

[3] Zhu Y, Peng X, Wu M, et al. Risk factors of short-term, intermediate-term, and long-term cardiac events in patients hospitalized for HFmrEF [J]. *ESC Heart Fail*, 2022, 9 (5): 3124-3138. DOI: 10.1002/ehf2.14044.

[4] Gu W, Zhou J, Peng Y, et al. Prognostic significance of serum chloride level reduction in patients with chronic heart failure with different ejection fractions [J]. *Int Heart J*, 2023, 64 (4): 700-707. DOI: 10.1536/ihj.22-734.

[5] Peng Q, Ding R, Wang X, et al. Effect of irisin on pressure overload-induced cardiac remodeling [J]. *Arch Med Res*, 2021, 52 (2): 182-190. DOI: 10.1016/j.arcmed.2020.10.006.

[6] 曹冰, 王莉, 邢钰敏, 等. 2 型糖尿病患者血清鸢尾素、摄食抑制因子-1、3-硝基酪氨酸水平与糖脂代谢和阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的关系研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2022, 22 (20): 3887-3891, 3907. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.20.017.

[7] Cai J, Wang QM, Li JW, et al. Serum Meteorin-like is associated with weight loss in the elderly patients with chronic heart failure [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2022, 13 (1): 409-417. DOI: 10.1002/jcsm.12865.

[8] Kitagawa Y, Kawamura I, Suzuki K, et al. Serum syndecan-1 concentration in hospitalized patients with heart failure may predict readmis-

sion-free survival [J]. *PLoS One*, 2021, 16 (12): e0260350. DOI: 10.1371/journal.pone.0260350.

[9] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018 [J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46 (10): 760-789. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.10.004.

[10] Savarese G, Stolfo D, Sinagra G, et al. Heart failure with mid-range or mildly reduced ejection fraction [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2022, 19 (2): 100-116. DOI: 10.1038/s41569-021-00605-5.

[11] Mendez Fernandez AB, Ferrero-Gregori A, Garcia-Osuna A, et al. Growth differentiation factor 15 as mortality predictor in heart failure patients with non-reduced ejection fraction [J]. *ESC Heart Fail*, 2020, 7 (5): 2223-2229. DOI: 10.1002/ehf2.12621.

[12] Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, et al. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98 (4): E769-E778. DOI: 10.1210/jc.2012-2749.

[13] 莫显刚, 冯健, 张莉, 等. 心力衰竭患者循环 Irisin 水平与心功能的相关性研究 [J]. *临床心血管病杂志*, 2015, 31 (8): 860-863. DOI: 10.13201/j.issn.1001-4439.2015.08.015.

[14] Silvestrini A, Bruno C, Vergani E, et al. Circulating irisin levels in heart failure with preserved or reduced ejection fraction: A pilot study [J]. *PLoS One*, 2019, 14 (1): e0210320. DOI: 10.1371/journal.pone.0210320.

[15] Yan W, Chen Y, Guo Y, et al. Irisin promotes cardiac homing of intravenously delivered MSCs and protects against ischemic heart injury [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9 (7): e2103697. DOI: 10.1002/advs.202103697.

[16] Yu Q, Kou W, Xu X, et al. FNDC5/Irisin inhibits pathological cardiac hypertrophy [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2019, 133 (5): 611-627. DOI: 10.1042/CS20190016.

[17] Baht GS, Bareja A, Lee DE, et al. Meteorin-like facilitates skeletal muscle repair through a Stat3/IGF-1 mechanism [J]. *Nat Metab*, 2020, 2 (3): 278-289. DOI: 10.1038/s42255-020-0184-y.

[18] Hu C, Zhang X, Song P, et al. Meteorin-like protein attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity via activating cAMP/PKA/SIRT1 pathway [J]. *Redox Biol*, 2020, 8 (37): 101747. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101747.

[19] Rupérez C, Ferrer-Curriu G, Cervera-Barea A, et al. Meteorin-like/Meteorin-β protects heart against cardiac dysfunction [J]. *J Exp Med*, 2021, 218 (5): e20201206. DOI: 10.1084/jem.20201206.

[20] Tromp J, van der Pol A, Klip IT, et al. Fibrosis marker syndecan-1 and outcome in patients with heart failure with reduced and preserved ejection fraction [J]. *Circ Heart Fail*, 2014, 7 (3): 457-462. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000846.

[21] Mitic VT, Stojanovic DR, Deljanin Ilic MZ, et al. Cardiac remodeling biomarkers as potential circulating markers of left ventricular hypertrophy in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2020, 250 (4): 233-242. DOI: 10.1620/tjem.250.233.

[22] Schellings MW, Vanhoute D, van Almen GC, et al. Syndecan-1 amplifies angiotensin II-induced cardiac fibrosis [J]. *Hypertension*, 2010, 55 (2): 249-256. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.137885.

(收稿日期: 2023 - 10 - 19)