

生长激素释放肽-肥胖抑制素对心房颤动患者左房重构的影响机制探讨

秦亚录^{1a}, 庄光彤^{1a}, 黄爱玲^{1a}, 袁典^{1b}, 莫思琪², 毛天珍², 阳坤袁², 徐莲², 陈曾宇^{1a}, 王一博²

1. 成都中医药大学附属第三医院/成都市郫都区中医医院 a. 心内科, b. 实验医学科, 四川 成都 611730;

2. 成都中医药大学临床医学院, 四川 成都 610075

【摘要】 目的 探讨生长激素释放肽-肥胖抑制素系统对心房颤动患者炎症因子的调节作用及其与左房容积指数的相关性。**方法** 81 例心房颤动患者(房颤组)和 80 例健康对照组(对照组),测定血清生长激素释放肽(Ghrelin)、肥胖抑制素(Obestatin)、白细胞介素-18(IL-18)和白细胞介素-6(IL-6)水平、C 反应蛋白(CRP)水平,房颤组患者行超声心动图检查,计算左房容积指数(LAVI);分析 LAVI 与 Ghrelin、Obestatin 与 IL-18、IL-6 及 CRP 水平的相关性。**结果** 房颤组患者血清 Ghrelin 和 IL-18、IL-6 及 CRP 的表达水平均高于对照组,Obestatin 的表达水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);亚组分析中,阵发性房颤组、持续性房颤组及永久性房颤组患者血清 Ghrelin 和 IL-18、IL-6 及 CRP 的表达水平依次升高,而 Obestatin 表达水平逐渐降低($P<0.05$)。Spearman 秩相关性分析结果显示,房颤组患者 LAVI 与外周血 Ghrelin 与 IL-18、IL-6 及 CRP 水平呈正相关,与 Obestatin 水平呈负相关($P<0.01$)。**结论** 心房颤动患者外周血 Ghrelin、IL-18、IL-6 及 CRP 表达增高,Obestatin 表达的降低与左房结构重构有关,推测心房颤动患者左房结构重构可能与通过 Ghrelin-Obestatin 系统调节炎症因子有关。

【关键词】 心房颤动;生长素释放肽;肥胖抑制素;白细胞介素-18;白细胞介素-6;C 反应蛋白

【中图分类号】 R541.7

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2024)04-0089-04

Study on the mechanism of the influence of ghrelin-obestatin on left atrial remodeling in patients with atrial fibrillation QIN Ya-lu^{1a}, ZHUANG Guang-tong^{1a}, HUANG Ai-ling^{1a}, YUAN Dian^{1b}, MO Si-qi², MAO Tian-zhen², YANG Kun-yuan², XU Lian², CHEN Zeng-yu^{1a}, WANG Yi-bo² 1a. Department of Cardiology, 1b. Department of Laboratory Medicine, The Third Affiliated Hospital of Chengdu University of TCM/Chengdu Pidu District Hospital of TCM, Chengdu 611730, China; 2. Clinical Medical College, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China

【Abstract】 Objective To investigate the regulatory effect of releasing peptide-obestatin system on inflammatory factors in patients with atrial fibrillation and its relationship with left atrial volume index. **Methods** Eighty-one patients with atrial fibrillation were selected as atrial fibrillation group. Another 80 healthy controls were selected as control group. Levels of serum ghrelin, obestatin, interleukin-18 (IL-18), interleukin-6 (IL-6) and C-reactive protein (CRP) were measured. Left atrial volume index (LAVI) was calculated by echocardiography in patients with atrial fibrillation. The correlation between the LAVI and the levels of ghrelin, obestatin, IL-18, IL-6 and CRP was analyzed. **Results** The expression levels of serum ghrelin, IL-18, IL-6 and CRP were higher while the expression level of obestatin was lower in the atrial fibrillation group than those in the control group ($P<0.05$). In subgroup analysis, the expression levels of serum ghrelin, IL-18, IL-6 and CRP in patients with paroxysmal atrial fibrillation, persistent atrial fibrillation and permanent atrial fibrillation were sequentially increased ($P<0.05$). The expression levels of obestatin in those subgroups were gradually decreased ($P<0.05$). Spearman rank correlation analysis showed that the LAVI in the atrial fibrillation group was positively correlated with the levels of peripheral blood ghrelin, IL-18, IL-6, and CRP (all $P<0.01$), while negatively correlated with obestatin levels ($P<0.01$). **Conclusions** The expression of ghrelin, IL-18, IL-6 and CRP in the peripheral blood of patients with atrial fibrillation is increased, and the expression of obestatin is reduced. These are related to left atrial structural remodeling. The left atrial structural remodeling in patients with atrial fibrillation may be related to the regulation of inflammatory factors through the ghrelin-obestatin system.

【Key words】 Atrial fibrillation; Auxin releasing peptide; Obesity inhibitor; IL-18; IL-6; CRP

心房颤动(房颤)是临床上常见的心律失常,具有患病率高、致残致死率高的特点,据统计我国目前患病人数约 487 万^[1],严重影响患者的生活质量。其具体发病机制仍不清楚。既往研究证实房颤的发生发展和心房细胞及间质的免疫炎症性导致心房

发生重构有关^[2,3],心房结构重构主要表现为左房增大,心脏彩超提示左房容积增大,在排除体型因素的影响下,通过计算左房容积指数可在一定程度上反映出左房重构的特征。生长激素释放肽(Ghrelin)-肥胖抑制素(Obestatin)系统主要包括 Ghrelin、Obestatin 和炎症因子。研究者发现 Ghrelin-Obestatin 系统作为胃肠道激素,可能通过调节免疫炎症因子影响机体的免疫炎症状态而参与房颤的发病^[4,5]。既往研究证实 C 反应蛋白(CRP)、白细

【基金项目】 四川省医学青年创新科研课题计划(编号 Q21091);成都市医学科研课题(编号:2021259);四川省中医药管理局 2023 年中医药科研专项课题(编号:2023MS046)

胞素-6(IL-6)及肿瘤坏死因子 α 等炎性因子与房颤有一定的相关性^[6]。白介素-18(IL-18)是一种新型白介素因子,是炎症敏感标志物,其与房颤的相关性研究较少,本研究基于免疫炎症调控理论探讨 Ghrelin-Obestatin 系统对房颤患者炎症因子的调节作用及其与左房容积指数的相关性研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2022 年 6 月至 2023 年 6 月于成都市郫都区中医医院心病科收治的房颤患者 81 例(房颤组),纳入标准:①符合房颤诊断标准^[7];12 导联心电图记录到超过 30 秒的房颤发作,心电图特征为 R-R 间期不等、P 波消失、可见不规则的 f

波。②年龄 18~85 岁。排除标准:①合并恶性肿瘤、急、慢性感染、炎症性疾病、糖尿病、甲状腺功能亢进等内分泌疾病患者;②排除近期使用免疫调节药物者或近期有风湿和其他自身免疫性疾病患者;③排除近期合并有脑血管、肝、肾、肺和造血系统等严重原发性疾病患者和精神病患者。其中男 41 例,女 40 例;年龄(68.66±7.46)岁。收集同期 80 例健康体检者为对照组,其中男 39 例,女 41 例;年龄(67.96±8.52)岁。两组一般资料比较,差异无统计学意义。见表 1。患者签署知情同意书,自愿参加本研究。本研究获得成都市郫都区中医医院伦理委员会的批准。

表 1 两组一般资料比较

项目	房颤组(n=81)	对照组(n=80)	统计量	P
年龄(岁)	68.66±7.46	67.96±8.52	t=0.554	0.580
性别[n(%)]	男	39(48.75)	$\chi^2=0.006$	0.936
	女	41(51.25)		
体重指数(kg/m ²)	22.98±3.03	23.56±3.10	t=-1.186	0.237
总胆固醇(mmol/L)	3.44±0.80	3.36±0.98	t=0.573	0.567
低密度脂蛋白(mmol/L)	1.88(1.58, 2.39)	1.88(1.51, 2.40)	Z=-0.056	0.956
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.10±0.29	1.16±0.30	t=-1.288	0.200
肌酐(μmol/L)	81.00(63.30, 100.10)	83.5(66.50, 103.40)	Z=-0.659	0.510

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集入组者身高、体重、血压,通过公式计算体表面积^[8](BSA=0.0124×体重(kg)+0.0061×身高(cm)-0.1529。)全部入组者禁食至少 8 小时,住院患者于入院次日清晨抽取空腹静脉血 5 ml,3000 r/min 离心 10 min,取部分血清使用日立 008AS 生化分析仪检测血脂、ALT、肌酐、空腹葡萄糖及 C 反应蛋白(CRP)。另一部分血清分装后于-80℃冰箱保存待检测。血清标本 Ghrelin、Obestatin、IL-18 和 IL-6 测定采用酶联免疫吸附检测法(ELISA),在酶标仪上读取 450 nm 处吸光度值,使用标准品绘制相应的标准曲线后计算血清中 Ghrelin、Obestatin、IL-18 和 IL-6 的表达水平。

1.2.2 超声心动图检查 根据《临床超声心动图学》^[9]建议,受检者左侧卧位,由通过同质化培训的专业超声医生使用飞利浦 EPIQ-7C 旗舰心血管超声系统,探头频率:2.4~4.0 MHz,同步记录心电图确定时相,测量左房结构,连续取 3~5 个心动周期以平均值为准,于胸骨左室长轴切面测定左房前后径;心尖四腔心切面测定左房上下径和左右径;根据椭圆公式^[10]换算左心房容积(LAV)=(π/6)×(左房前后径 cm)×(左房左右径 cm)×(左房上下径 cm);左心房容积指数(LAVI)=LAV/BSA。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件进行统计

分析。计数资料以例数(%)描述,组间比较采用 χ^2 检验。服从正态分布的计量资料用均数±标准差描述,组间比较采用独立样本 t 检验;不服从正态分布的计量资料采用 M(Q1, Q3)数描述,组间比较采用秩和检验和 K-W 检验,两两比较采用 Bonferroni 法。相关分析采用 Spearman 秩相关分析。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 房颤组与对照组血清中 Ghrelin、Obestatin、IL-18、IL-6 及 CRP 表达水平的比较 房颤组患者血清 Ghrelin 和 IL-18、IL-6 及 CRP 表达水平显著高于对照组,而 Obestatin 表达水平均显著低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表 2。

2.2 不同类型房颤亚组患者血清 Ghrelin、Obestatin 和 IL-18 表达水平比较 阵发性心房颤动组、持续性房颤组及永久性房颤组患者血清 Ghrelin 和 IL-18、IL-6 及 CRP 的表达水平依次升高,而 Obestatin 表达水平逐渐降低(P<0.05)。差异有统计学意义(P<0.05)。见表 3。

2.3 房颤患者 LAVI 与 Ghrelin、Obestatin 及炎症因子的相关性 房颤患者左房容积指数(LAVI)与 Ghrelin、IL-18、IL-6、CRP 表达均呈正相关(r=0.763、0.939、0.448、0.492,均 P<0.001),与 Obestatin 表达呈负相关(r=-0.706, P<0.001)。

表 2 房颤组与对照组血清 Ghrelin 和 Obestatin、IL-18、IL-6 及 CRP 水平比较

组别	房颤组(<i>n</i> =81)	对照组(<i>n</i> =80)	<i>Z</i>	<i>P</i>
Ghrelin (pg/ml)	34.66(26.99, 44.27)	7.15(5.68, 9.45)	-10.488	<0.001
Obestatin (pg/ml)	14.41(11.32, 19.59)	28.67(22.69, 39.36)	-7.195	<0.001
IL-18 (pg/ml)	62.35(45.08, 84.68)	26.18(21.59, 32.71)	-9.561	<0.001
IL-6 (pg/ml)	25.76(13.01, 41.32)	4.20(2.80, 7.84)	-9.159	<0.001
CRP (mg/L)	18.39(9.20, 27.27)	0.71(0.26, 2.26)	-9.083	<0.001

表 3 各房颤亚组血清 Ghrelin 和 Obestatin、IL-18 水平比较

组别	阵发性房颤(<i>n</i> =12)	持续性房颤(<i>n</i> =25)	永久性房颤(<i>n</i> =43)	<i>H</i>	<i>P</i>
Ghrelin (pg/ml)	16.89(11.28, 33.08)	32.86(25.63, 36.76) *	41.22(33.81, 51.62) *#	23.631	<0.001
Obestatin (pg/ml)	24.87(18.86, 26.41)	17.15(13.89, 19.55)	12.21(10.06, 16.57) *#	17.727	<0.001
IL-18 (pg/ml)	31.38(28.29, 34.65)	51.73(43.01, 62.15) *	76.49(63.80, 94.85) *#	38.509	<0.001
IL-6 (pg/ml)	12.70(10.78, 17.10)	23.12(8.28, 36.92)	40.61(24.07, 50.42) *#	17.043	<0.001
CRP (mg/L)	7.14(3.10, 7.78)	11.02(8.45, 19.24) *	25.42(18.50, 36.37) *#	32.968	<0.001
LAVI (ml/m ²)	12.55(9.80, 15.50)	18.69(16.15, 21.29) *	23.69(20.70, 25.98) *#	33.310	<0.001

* 与阵发性房颤比较, *P*<0.05; #与持续性房颤比较, *P*<0.05

3 讨论

房颤作为常见的心律失常可导致一系列并发症,如脑栓塞和心力衰竭。房颤不仅影响生活质量,还提高住院率和死亡率,同时也带来了严重的医疗负担^[11]。对于房颤的发病机制目前研究并不清楚,推测可能是由于原有心脏疾病或者衰老导致心房肌的变性和纤维化。左房容积的扩大被认为是心肌重塑的一种表现,而左房心肌重塑是房颤发生的重要病理生理基础。研究表明,LAVI 的增加与房颤的患病率相关,可以作为预测房颤的独立因素^[12]。

近年来研究发现免疫炎症可引起心房肌细胞的变性、纤维化,甚至坏死、凋亡,改变心肌细胞的电生理特性,促进折返的形成,与房颤的发生、发展有密切的关系。Ghrelin-Obestatin 系统作为胃肠道激素已被广泛认可,但近年来研究发现 Ghrelin-Obestatin 系统可能通过调控机体的免疫炎症状态而参与房颤的发病。Ghrelin 由 28 个氨基酸组成,是一种由胃肠道分泌并参与食欲调节的重要激素,可增加摄食和体质量,促进胃排空^[13]。同时 Ghrelin 广泛存在于心血管系统,可以改善心血管功能,例如增加内皮功能,心肌收缩力和血管舒张,并减轻缺血再灌注损伤。Jiang 等^[14]在研究中也证实 Ghrelin 可以通过抑制 IL-1 β 、TNF- α 及相关的金属基质蛋白酶的表达发挥心梗后抗炎、抗心脏重构的作用。除此之外,心肌梗死后早期应用 Ghrelin 能够抑制交感神经活动^[15],减少恶性心律失常的发生率。同时 Ghrelin 可以抑制促炎细胞因子的合成、单核细胞聚集和核因子 κ B (NF- κ B) 的活化,还能抑制

内毒素诱导的细胞因子生成^[16]。Ma 等^[17]通过研究 182 例非瓣膜性心脏病发现,房颤组患者血清 Ghrelin 水平与 LVEF 呈正相关,经过 8 周治疗后 Ghrelin 明显升高。本研究发现房颤患者 Ghrelin 较对照组升高,Obestatin 较正常组降低,本研究为横断面研究,未对房颤患者治疗前后 Ghrelin、obestatin 和 IL-18 作对比,与 Ma 等研究结果不一致,考虑与入组标准不同、研究方法不同有关。本研究发现房颤组患者血清 Ghrelin 水平显著高于正常对照组,提示 Ghrelin 可能参与房颤的发病。

Obestatin 是新近发现的一种由机体分泌的多肽分子,由 23 个氨基酸组成。有学者研究证实 Preproghrelin 可产生 Ghrelin,另外还可产生一种多肽,命名为 Obestatin,并且在大鼠胃组织中提取到该种激素^[16,18]。Obestatin 不仅作用于胃肠道,延缓胃排空,而且还作用于下丘脑摄食中枢,抑制食欲。Obestatin 还具有拮抗摄食因子 Ghrelin 的作用。研究显示 Ghrelin 可作为一种心脏保护因子^[18,19],而另有研究显示在心血管系统中 Obestatin 与 Ghrelin 具有相反的生物学意义^[20,21]。本研究发现房颤组患者血清 Ghrelin 表达水平显著高于正常对照组,而 Obestatin 表达水平均显著低于正常对照组,房颤组和对照组 Obestatin 水平呈负相关,推测 Ghrelin 和 Obestatin 可能通过调节免疫炎症参与房颤的发病。既往诸多研究证实炎症因子在房颤的发生和维持中起重要作用,有学者研究证实 IL-6、CRP 及肿瘤坏死因子 α 等炎性介质与房颤有相关性。IL-6 属于趋化因子的一种,在细胞免疫调节、炎症反应中起到重要作用,参与机体多种病理反应。CRP 通过与

炎症介质相互作用,参与免疫反应和炎症过程。CRP 在免疫炎症反应中扮演着重要的角色,是评估炎症状态和监测疾病进展的重要生物标志物。IL-18 是一种新型白介素因子,是炎症敏感标志物,能够促进炎症反应^[22,23]。本研究结果显示房颤患者血清 IL-18、IL-6 及 CRP 水平明显高于对照组,与郭媛媛等^[24]研究结果一致,提示 IL-18、IL-6 及 CRP 水平升高可能房颤发病有关。房颤亚组分析中提示永久性房颤、持续性房颤和阵发性房颤患者血清 IL-6、CRP 和 IL-18 水平依次升高,与 Ghrelin 水平成正相关,与 Obestatin 表达呈负相关,提示 Ghrelin-Obestatin 系统激活参与房颤的发病。本研究还发现 LAVI 指数在永久性房颤、持续性房颤和阵发性房颤逐渐降低,证实随着房颤病程的进展,左房重构逐渐加重,且与 Ghrelin 水平成正相关,与 Obestatin 表达呈负相关,与 IL-6、CRP 和 IL-18 正相关。

综上所述,Ghrelin/Obestatin 系统激活和炎症因子 IL-18、IL-6 及 CRP 在房颤患者血浆中的异常表达与 LAVI 有关,推测 Ghrelin/Obestatin 系统激活和炎症因子参与房颤的左房重构,其机制可能和 Ghrelin-Obestatin 系统参与调节血浆中炎症因子 IL-18、IL-6 及 CRP 表达有关,进一步研究 Ghrelin-Obestatin 系统在房颤发病和发展中的具体的作用机制,为房颤的免疫炎症发病机制研究提供了新的视角,可能并为寻找新的治疗靶点提供了理论依据,可能对房颤的防治有较好的效果。

【参考文献】

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写组,胡盛寿.中国心血管健康与疾病报告 2021 概要[J].中国循环杂志,2022,37(6):26.
- [2] Martins IL, Almeida FV, Souza KP, et al. Reviewing Atrial Fibrillation Pathophysiology from a Network Medicine Perspective: The Relevance of Structural Remodeling, Inflammation, and the Immune System[J]. Life (Basel), 2023,13(6):1364.
- [3] Zhao D,Zhan Y,Zeng H,et al. Ghrelin stimulates interleukin-8 gene expression through protein kinase C-mediated NF-kappaB pathway in human colonic epithelial cells[J]. Journal of Cellular Biochemistry, 2010,97(6):1317-1327.
- [4] Li WG. Ghrelin Inhibits Proinflammatory Responses and Nuclear Factor-kB Activation in Human Endothelial Cells[J]. Circulation, 2004,109(18):2221-2226.
- [5] Dixit VD,Schaffer EM,Pyle RS,et al. Ghrelin inhibits leptin and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells[J]. Journal of Clinical Investigation,2004,114(1):57-66.
- [6] Rafaqat S, Sharif S, Majeed M, et al. Biomarkers of Metabolic Syndrome: Role in Pathogenesis and Pathophysiology Of Atrial Fibrillation[J]. J Atr Fibrillation, 2021,14(2):20200495.
- [7] 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):74.
- [8] 朱莹,刘艳萍,李建华,等.单位体表面积心外膜脂肪体积与冠状动脉狭窄程度的关系研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2020,18(18):3065-3067.
- [9] 刘延玲,熊鉴然.临床超声心动图学[M].北京:科学出版社,2014.
- [10] 罗潇,陈艳梅,黄青霞,等.非瓣膜性持续性心房颤动患者华法林抗凝治疗稳定性达标情况及其五种计算方法的比较[J].实用心脑血管病杂志,2022,30(6):89-93.
- [11] Andersen JH, Andreassen L, Olesen MS. Atrial fibrillation-a complex polygenetic disease[J]. Eur J Hum Genet. 2021,29(7):1051-1060.
- [12] 王柳青,宋宏宁,曹省,等.不同类型心房颤动患者心房容积及应变参数对病程进展的预测价值[J].中华超声影像学杂志,2024,33(1):49-56.
- [13] Baldani DP, Skrgatic L, Kasum M, et al. Altered leptin, adiponectin, resistin and ghrelin secretion may represent an intrinsic polycystic ovary syndrome abnormality [J]. Gynecological Endocrinology,2019,35(5):1-5.
- [14] Jiang M, Wan S, Dai X, et al. Protective effect of ghrelin on intestinal I/R injury in rats[J]. Open Med (Wars— 2022,17(1):1308-1317.
- [15] Hosoda H. Effect of Ghrelin on the Cardiovascular System[J]. Biology (Basel),2022,11(8):1190.
- [16] Ma Y, Zhang H, Guo W, Yu L. Potential role of ghrelin in the regulation of inflammation[J]. FASEB J,2022,36(9):e22508.
- [17] Ma T,Su Y,Lu S,et al. Ghrelin expression and significance in 92 patients with atrial fibrillation [J]. Anatol J Cardiol. 2017, (2):99-102.
- [18] Skorupska-Stasiak A, Bystranowska D, Tran JB, et al. Nesfatin-3 possesses divalent metal ion binding properties, which remain hidden in the nucleobindin-2 precursor protein[J]. Cell Commun Signal. 2023,21(1):165.
- [19] Suwaydi MA, Gridneva Z, Perrella SL, et al. Human milk metabolic hormones: analytical methods and current understanding [J]. Int J Mol Sci, 2021,22(16):8708.
- [20] Villarreal D, Pradhan G, Zhou Y, et al. Diverse and Complementary Effects of Ghrelin and Obestatin [J]. Biomolecules. 2022, 12(4):517.
- [21] Lund LH, Hage C, Pironti G, et al. Acyl ghrelin improves cardiac function in heart failure and increases fractional shortening in cardiomyocytes without calcium mobilization[J]. Eur Heart J, 2023,44(22):2009-2025.
- [22] Yasuda K, Nakanishi K, Tsutsui H. Interleukin-18 in Health and Disease[J]. Int J Mol Sci, 2019,20(3):649.
- [23] Bizhanov KA, Abzaliyev KB, Baimbetov AK, et al. Atrial fibrillation: Epidemiology, pathophysiology, and clinical complications (literature review) [J]. Cardiovasc Electrophysiol, 2023, 34(1):153-165.
- [24] 郭媛媛,栾颖,李述峰,等.白介素-18 与心房颤动的相关性研究[J].哈尔滨医科大学学报,2019,53(1):6.

(收稿日期:2024-01-28;修回日期:2024-04-15)

(本文编辑:侯晓林)