

# 慢性心力衰竭患者血清瘦素变化及其对预后评估的影响

冷秀玉, 曾武涛, 熊 艳, 黄建强, 陈国伟

(中山大学附属第一医院心内科, 中山大学心血管研究所, 广东省广州市 510080)

[关键词] 内科学; 瘦素; 瘦素受体; 患者; 慢性心力衰竭; 预后

[摘要] 目的 观察慢性心力衰竭患者血清瘦素和可溶性瘦素受体变化及其对慢性心力衰竭患者短期预后的影响。方法 测定 120 例慢性心力衰竭患者和 30 例正常对照者的血清瘦素和可溶性瘦素受体水平。测定后对慢性心力衰竭患者进行随访, 随访期限为 8~12 月, 终点事件包括死亡和因心力衰竭加重再入院。预后分析采用 Kaplan-meier 预后分析和 Cox 回归模型分析。结果 慢性心力衰竭组的血清瘦素和可溶性瘦素受体水平均较对照组增高(分别为  $12.4 \pm 3.0$  比  $6.3 \pm 2.0$   $\mu\text{g/L}$ ,  $P < 0.01$ ;  $42.40 \pm 10.0$  比  $25.6 \pm 10.7$   $\mu\text{g/L}$ ,  $P < 0.01$ )。不同心功能分级慢性心力衰竭患者血清瘦素水平无统计学差异(Ⅲ级、Ⅳ级和Ⅴ级心功能患者分别为  $14.0 \pm 1.6$   $\mu\text{g/L}$ ,  $12.8 \pm 1.0$   $\mu\text{g/L}$  和  $10.8 \pm 1.3$   $\mu\text{g/L}$ ;  $P > 0.05$ )。Kaplan-meier 预后分析结果发现低瘦素水平患者的生存曲线明显优于高瘦素水平组( $P < 0.05$ ), COX 回归模型分析发现瘦素水平对慢性心力衰竭患者近期预后有预测价值(标准回归系数为 0.112,  $P > 0.05$ )。结论 慢性心力衰竭患者的血清瘦素、可溶性瘦素受体水平升高。血清瘦素水平对慢性心力衰竭患者的近期预后有预测价值。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

## Study on Leptin in Patients with Chronic Heart Failure and its Prognostic Value

LENG Xiu-Yu, ZENG Wu-Tao, XIONG Yan, HUANG Jian-Qiang, and CHEN Guo-Wei

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Zhongshan University, Guangzhou, Guangdong, China, 510080)

[KEY WORDS] Leptin; Leptin Receptor; Chronic Heart Failure; Prognosis

[ABSTRACT] **Aim** To explore the changes of leptin and soluble leptin receptor (SLR) in patients with chronic heart failure (CHF), the relationship between leptin and NYHA grades and the value of serum leptin in predicating short-term prognosis of patients with CHF. **Methods** One hundred and twenty patients with CHF and 30 normal controls were included. Serum leptin and insulin was measured by radioimmunoassay (RIMA), SLR by enzyme linked immunoabsorbent assay (ELISA). Follow up was carried out for 8-12 months. Endpoint events included death and readmission. Kaplan-meier and COX regression model were employed in prognostic analysis. **Results** Compared with the control group, CHF group had significantly increased serum leptin and SLR level ( $12.4 \pm 3.0$  vs  $6.3 \pm 2.0$   $\mu\text{g/L}$ ,  $P < 0.01$ ;  $42.40 \pm 10.0$  vs  $25.6 \pm 10.7$   $\mu\text{g/L}$ ,  $P < 0.01$  respectively). No statistical difference of serum leptin level was found among groups of NYHA grade Ⅲ, Ⅳ and Ⅴ ( $14.0 \pm 1.6$   $\mu\text{g/L}$ ,  $12.8 \pm 1.0$   $\mu\text{g/L}$ ,  $10.8 \pm 1.3$   $\mu\text{g/L}$ ;  $P > 0.05$ ). Kaplan-meier analysis revealed a better survival curve of group with low leptin level than that of group with high leptin level ( $P = 0.044$ ). COX regression model showed that leptin was a significant short-term prognosis predictor (Standard regression coefficient 0.112,  $P < 0.05$ ). **Conclusion** Patients with CHF have elevated serum levels of leptin and soluble leptin receptor. Serum leptin level is valuable in predicating short-term prognosis of CHF.

瘦素是肥胖基因的表达产物, 由脂肪细胞分泌, 参与人体的能量调节。研究发现瘦素不仅是传递能量信息入脑的信使, 而且还参与其他的生理过程如炎症、血管生成、造血、免疫和生殖等。文献[1]报道, 瘦素与神经内分泌系统存在广泛联系, 有可能是机体神经内分泌系统的一个重要链接因素。瘦素受体是瘦素系统的重要组成部分, 可溶性瘦素受体(soluble leptin receptor, SLR)是目前人体中瘦素受体

检测的主要指标。研究表明神经内分泌系统的过度激活是慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)患者的一个重要生物学特征, 同时 CHF 伴随着高分解代谢状态, 而瘦素与能量消耗密切相关<sup>[2]</sup>。据此推测 CHF 过程可能存在高瘦素血症与瘦素抵抗。本研究对 60 例 CHF 患者和 30 例对照组的血清瘦素和 SLR 水平进行临床观察, 探讨 CHF 患者血清瘦素水平的改变及其对 CHF 短期预后的预测价值。

[收稿日期] 2007-05-04

[修回日期] 2007-06-11

[作者简介] 冷秀玉, 博士, 讲师, 研究方向为冠心病与心力衰竭, 联系电话 020-87755766-8151, E-mail 为 meircr@21cn.com。通讯作者曾武涛, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向为冠心病与心力衰竭, 联系电话 020-87755766-8164, E-mail 为 zwtky@tom.com。熊艳, 博士, 讲师, 研究方向为动脉粥样硬化与血脂, 联系电话为 020-87755766-8511。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

2003 年 1 月~2004 年 7 月入住我院的 120 例

CHF 患者,符合下列诊断标准:射血分数(EF 值) < 40% 和(或)超声心动图(UCG)证实有肺高压,胸片显示有肺淤血或肺水肿改变。按照美国纽约心脏病学会心功能分级标准 NYHA<sup>[3]</sup> 对患者的心功能进行分级;测量身高、体重,计算体质指数(body mass index, BMI);测量腰围与臀围,计算腰臀比。所有患者均排除可能影响瘦素水平的疾病,如糖尿病、甲状腺疾病、严重肝、肾功能不全、未控制的高血压、慢性阻塞性肺病等。另设健康对照组 30 名,为志愿者和门诊健康体检者。

## 1.2 标本收集

取清晨空腹(禁食 8 h)静脉血,静置 30 min 后,离心(3 kr/min),取血清测定血清瘦素及 SLR。

## 1.3 瘦素测定

采用放射免疫分析法(immunoradiometric analysis, IRMA)。试剂盒为天津天硕生物制品有限公司提供的 DSL-23100 型人瘦素放射免疫分析试剂盒(human leptin ima kits),与血胰岛素、胰岛素原、C 肽、胰高血糖素及胰岛素样生长因子 1(IGF-1)等均无交叉反应。可测浓度范围 0.5~100  $\mu\text{g/L}$ 。批内变异系数 < 4.9%,批内变异系数 < 4.5%。检测仪器为 SN-695B 型智能放射免疫  $\gamma$  测量仪(上海原子核研究所日环仪器一厂)。检测步骤如下:取 100  $\mu\text{L}$  标准品、质控品或样品,分别加入 200  $\mu\text{L}$  [<sup>125</sup>I] 试剂混匀,室温温育 18~24 h,倒出,控干,加洗液,倒出控干,重复两遍,读取每分钟计数(counts per minute, cpm)。用标准品的 cpm 绘制标准曲线后,从标准曲线上求得样品的瘦素浓度。

## 1.4 可溶性瘦素受体测定

采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)检测 SLR 的浓度。试剂盒为 DSL-10-23200 型人瘦素受体酶联免疫分析试剂盒(human leptin elisa kits)。可测浓度范围为 2.5~200  $\mu\text{g/L}$ 。批内变异系数 < 5.5%,批内变异系数 < 5.4%。监测仪器为 Multiskan MK3 型多功能酶标检测仪(上海雷勃分析仪器有限公司)。主要检测步骤如下:加 25  $\mu\text{L}$  标准品、质控品或样本,加缓冲液,室温 25  $^{\circ}\text{C}$  以 500~700 r/min 振荡 3 h,洗板、扣干;加入 100  $\mu\text{L}$  酶结合物振荡器上以 500~700 r/min 振荡 60 min,洗板、扣干;加 100  $\mu\text{L}$  TMB 显色液;室温 25  $^{\circ}\text{C}$  避光将酶标孔在振荡器上以 500~700 r/min 振荡 10 min;加入 100  $\mu\text{L}$  终止液,在 450 nm 波长读取吸光度。根据合适的计算曲线,酶标仪自动根据测得的吸光度计算出样品浓度。

## 1.5 随访

入选患者完成全部检测后进行随访,随访期限

8~12 月。随访方式主要为电话联系。终点事件包括死亡和再入院。

## 1.6 统计学方法

计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验及方差分析(ANOVA),各因素间关系研究用相关分析,预后分析采用 Kaplan-meier 曲线法、Cox 回归模型。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。所有统计数据均用 SPSS10.0 数据处理软件包进行处理。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

120 例 CHF 患者,男 80 例,女 40 例;年龄 18~83 岁;其中扩张型心肌病 40 例,冠心病 40 例,风湿性心脏病 40 例。所有患者均属 NYHA 心功能分级 Ⅲ~Ⅳ级。对照组男 20 例,女 10 例,年龄 23~81 岁。两组年龄、性别构成、体质指数和腰臀比无明显差异(表 1)。

### 2.2 血清瘦素和可溶性瘦素受体的改变

两组血清瘦素和 SLR 水平见表 1。与对照组比较,CHF 组的血清瘦素水平增高;血清 SLR 水平也增高,差异均有非常显著性统计学意义(均  $P < 0.01$ )。

表 1. 两组资料比较

参 数	对照组	CHF 组
<i>n</i>	30	120
男女比例	2:1	2:1
年龄(岁)	59.9 $\pm$ 13.4	56.5 $\pm$ 12.0
收缩压(mmHg)	95 $\pm$ 15	118 $\pm$ 12
舒张压(mmHg)	68 $\pm$ 11	72 $\pm$ 8
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	22.9 $\pm$ 2.6	23.1 $\pm$ 1.7
腰臀比	0.89 $\pm$ 0.07	0.87 $\pm$ 0.05
瘦素( $\mu\text{g/L}$ )	6.3 $\pm$ 2.0	12.4 $\pm$ 3.0 <sup>b</sup>
SLR( $\mu\text{g/L}$ )	25.6 $\pm$ 10.8	42.40 $\pm$ 20.0 <sup>b</sup>
血糖(mmol/L)	5.2 $\pm$ 1.8	5.5 $\pm$ 1.8

b 为  $P < 0.01$ ,与对照组比较。

### 2.3 血清瘦素改变与心功能分级的关系

不同心功能分级的患者血清瘦素水平见表 2。可见血清瘦素水平似乎随着心功能分级升高而逐步降低。但三组资料在年龄及性别构成上有统计学差异,主要表现为心功能 Ⅲ组的年龄较小及女性比例大。在以年龄及性别组成作为协变量进行方差分析发现心功能 Ⅲ级、Ⅳ级和 Ⅴ三组血清瘦素水平无统

计学差异( $P > 0.05$ )。

表 2. 不同心功能分级的慢性心力衰竭患者的资料比较

参数	心功能 Ⅲ级	心功能 Ⅳ级	心功能 Ⅴ级
n	31	50	39
年龄(岁)	52±8	60±14 <sup>a</sup>	65±10 <sup>b</sup>
性别	0.59±0.48	0.30±0.50 <sup>a</sup>	0.17±0.30 <sup>b</sup>
BMI	24.3±3.0	23.0±2.0	22.8±2.0
瘦素(μg/L)	18.2±4.0	12.0±2.0	8.10±1.6
瘦素(μg/L) ④	14.0±1.6	12.8±1.0	10.8±1.3

男性为 0, 女性为 1; ④校正性别和年龄后的瘦素值。a 为  $P < 0.05$ , b 为  $P < 0.01$ , 与心功能 Ⅲ级患者比较。

## 2.4 血清瘦素对近期预后的预测价值

以 CHF 组男女瘦素均数为界(男性分组值为 6.1 μg/L, 女性为 23.9 μg/L), 将 CHF 患者分为两组: 高瘦素水平组与低瘦素水平组, 然后分别统计。在随访的 110 例患者(失访 10 例, 其中高瘦素水平 4 例, 低瘦素水平 6 例)中, 死亡 18 例, 占 16.36%; 再入院 38 例, 占 34.54%; 好转或稳定 54 例, 占 49.10%(表 3)。Kaplan-meier 预后分析结果发现低瘦素水平患者的生存曲线明显优于高瘦素水平组( $P = 0.044$ )(图 1)。

表 3. 慢性心力衰竭患者高低瘦素水平分组资料

分 组	总例数	死亡	再入院	删失例数
高瘦素水平组	48	12(25%)	18(37.5%)	18(37.5%)
低瘦素水平组	62	6(9.68%)	20(32.26%)	36(58.06%)

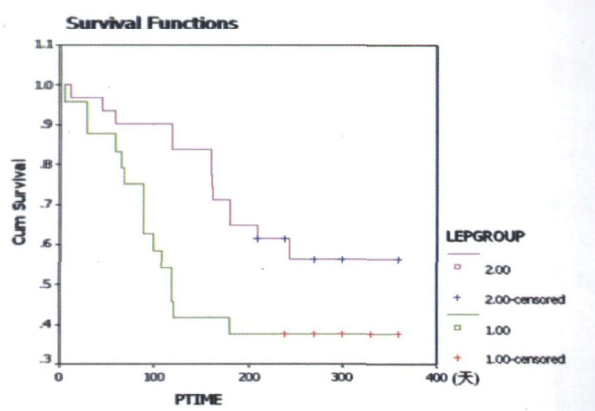


图 1. 血清瘦素水平对慢性心力衰竭患者短期预后的 Kaplan-meier 分析 LEPLGROUP 2.0: 低瘦素水平组, LEPLGROUP 1.0: 高瘦素水平组

COX 回归模型分析结果(表 4)发现, 心功能分

级和不同瘦素水平两项指标对 CHF 患者近期预后具有预测价值(标准回归系数分别为 0.627, 0.112,  $P$  分别为 0.031, 0.044)。

表 4. COX 回归模型预后分析结果

变量	B	Sig	Exp(B)	95% CI
年龄	0.001	0.94	1.00	0.97-1.04
性别	-1.45	0.10	0.24	0.04-1.29
BMI	0.017	0.88	1.01	0.82-1.27
NYHA	0.627	0.04	1.87	1.01-3.46
瘦素	0.112	0.01	1.12	1.03-1.24

## 3 讨论

1994 年美国学者首先发现瘦素。新近研究显示瘦素与高血压、冠心病等心血管疾病有关<sup>[4,5]</sup>。CHF 作为多种心血管疾病的最后“共同通道”, 其瘦素变化如何, 迄今尚无定论。

本研究中 CHF 患者血清瘦素水平较正常对照组明显升高, 提示高瘦素血症可能是 CHF 患者的又一特征<sup>[6]</sup>。Toth 等<sup>[2]</sup>进行的一项研究中, CHF 患者瘦素水平与正常对照组无统计学差异。分析该研究中入选均为男性、包含了恶液质 CHF 患者、两组年龄和脂肪重量有统计学差异, 未进行体脂分布方面的匹配。本研究包括男性、女性患者, 排除恶液质 CHF 患者, 两组年龄和体质指数具有可比性, 同时以反映体脂分布的腰围/臀围比值(WHR)进行匹配。因此, 入选标准不同及病例数差异可能是研究结果不同的主要原因。

Richartz 等<sup>[7]</sup>的研究显示不同 NYHA 分级的 CHF 患者血清瘦素水平存在差异。NYHA Ⅲ级瘦素水平升高最为明显, NYHA Ⅳ级、Ⅴ级血清瘦素水平逐渐下降甚至比正常对照降低。本研究中观察到在校正年龄及性别构成后, 随着 NYHA 分级增加血清瘦素水平呈下降趋势, 但三组差异无统计学意义。分析其原因可能与本研究中排除了恶液质 CHF 患者有关。有研究提示, 恶液质 CHF 患者瘦素水平较低<sup>[8]</sup>, 而恶液质患者 NYHA 分级多属于 Ⅳ及 Ⅴ级。

目前关于 CHF 瘦素改变的研究结果尚无定论。笔者认为 CHF 早期, 分解代谢尚不明显, 机体有足够的脂肪组织对神经内分泌调节信号作出反应, 表现为瘦素水平升高。此时的瘦素水平可能在更大程度上是神经内分泌系统激活状态的一个标志物。但在 CHF 末期, 分解代谢已明显占优势, 与此同时, 分

泌瘦素的脂肪组织数量减少, 遂导致瘦素水平则降低。此时瘦素水平主要与机体脂肪含量相关。

Enriori 等<sup>[9]</sup>认为 CHF 高瘦素血症的一个可能原因是瘦素抵抗。可溶性瘦素受体增加是瘦素抵抗可能的原因之一。与 Schulze 等<sup>[10, 11]</sup>报道一致, 本研究中 CHF 患者血清可溶性瘦素受体水平较正常对照组明显升高。升高的可溶性瘦素受体与功能性细胞膜瘦素受体竞争结合瘦素, 抑制瘦素作用的发挥, 使人体对瘦素敏感性下降。

目前临床上一般用 NYHA 分级、左心室射血分数(LVEF)、合并症等情况判断病人的预后, 新的预后预测因子的发现将有助于临床实践中更加个体化治疗, 有利于 CHF 预后评估的进一步改善。本研究中 Kaplan-Meier 法分析显示, 不同瘦素水平 CHF 患者的生存曲线在随访开始后两个月左右开始出现明显的分离, 持续到随访结束。在 COX 回归模型分析检测的多个因素中, 仅 NYHA 分级及瘦素水平对 CHF 患者近期预后具有显著预测价值。笔者认为瘦素是对 CHF 患者近期预后具有预测价值的又一项指标。

#### [参考文献]

- [1] Grassi G. Leptin, sympathetic nervous system, and baroreflex function [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2004, **6** (3): 236-240.
- [2] Toth MJ, Gottlieb SS, Fisher ML, Ryan AS, Nicklas BJ, Poehlman ET, et al. Plasma leptin concentrations and energy expenditure in heart failure patients [J]. *Metabolism*, 1997, **46**: 450-453.
- [3] 中华医学会心血管病学分会. 慢性收缩性心力衰竭治疗建议[J]. 中华心血管病杂志, 2002, **30** (1): 8.
- [4] Luo JD, Zhang GS, Chen MS. Leptin and cardiovascular diseases [J]. *Drug News Perspect*, 2005, **18** (7): 427-31.
- [5] 王丽, 唐澜, 赵勇, 黄芬, 王华兵, 王洪杰, 等. 瘦素对大鼠主动脉平滑肌细胞迁移和增殖的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2006, **14** (11): 937-939.
- [6] Leyva F, Anker SD, Egerer K, Stevenson JC, Kox WJ, Coats AJ, et al. Hypoleptinaemia in chronic heart failure [J]. *Eur Heart J*, 1998, **19**: 1547-551.
- [7] Richartz BM, Lotze U, Krack A, Gastmann A, Kuthe F, Fiquilla HR, et al. Leptin: a parameter for metabolic changes in heart failure [J]. *Z Kardiol*, 2001, **90** (4): 280-285.
- [8] Murdoch DR, Rooney E, Dargie HJ, Shapiro D, Morton JJ, McMurray JJ, et al. Inappropriately low plasma leptin concentration in the cachexia associated with chronic heart failure [J]. *Heart*, 1999, **82**: 352-356.
- [9] Enriori PJ, Evans AE, Sinnayah P, Jobst EE, Tonelli-Lemos L, Billes SK, et al. Leptin resistance and obesity [J]. *Obesity (silver spring)*, 2006, **14** (S5): 254S-258S.
- [10] Schulze PC, Kratzsch J, Linke Axel, Schoene N, Adams V, Gielen S, et al. Elevated serum levels of leptin and soluble leptin receptor in patients with advanced chronic heart failure [J]. *Eur J Heart Fail*, 2003 (5): 33-40.
- [11] Schulze PC, Kratzsch J. Leptin as a new diagnostic tool in chronic heart failure [J]. *Clin Chim Acta*, 2005, **362** (1-2): 1-11.

(此文编辑 胡必利)

#### •读者•作者•编者•

## 我刊报道的疾病和诊治方法

- |                |                 |                 |
|----------------|-----------------|-----------------|
| 1 肥胖症          | 9.4 动脉硬化性闭塞症    | 16 动脉硬化性精神病     |
| 2 小儿肥胖病        | 9.5 动脉硬化性周围动脉缺血 | 17 其他缺血性脑血管疾病   |
| 3 原发性高脂蛋白血症    | 10 高血压病         | 18 粥样样性肾损害      |
| 4 高脂血症         | 11 周围血管疾病       | 19 肾动脉血栓形成或栓塞   |
| 5 原发性肺动脉高血压症   | 11.1 血栓闭塞性脉管炎   | 20 糖尿病合并心血管疾病   |
| 6 早老症          | 11.2 雷诺综合症      | 20.1 糖尿病并发冠心病   |
| 6.1 弥散性动脉粥样硬化  | 11.3 手足紫绀症      | 20.2 糖尿病性心肌梗死   |
| 6.2 冠状动脉栓塞     | 11.4 急性动脉栓塞     | 20.3 糖尿病并发血管病变  |
| 7 冠状动脉粥样硬化性心脏病 | 11.5 肢端动脉痉挛病    | 21 代谢综合征        |
| 7.1 原发性心跳骤停    | 12 伯格氏病         | 22 血管疾病的影像学诊断   |
| 7.2 心绞痛        | 13 短暂性脑缺血发作     | 23 血管疾病的手术疗法    |
| 7.3 心肌梗死       | 13.1 黑矇         | 23.1 动脉旁路移植术    |
| 7.4 冠状动脉性心力衰竭  | 13.2 视野异常       | 23.2 动脉内膜切除术    |
| 7.5 缺血性心律失常    | 14 脑梗死          | 23.3 激光心肌内血管重建术 |
| 8 急性冠状动脉综合征    | 14.1 脑血栓形成      | 23.4 经皮腔内血管成形术  |
| 9 动脉硬化症        | 14.2 脑血管栓塞      | 23.5 其它血管手术     |
| 9.1 颈动脉硬化症     | 14.3 腔隙性脑梗死     | 24 血管疾病的基因疗法    |
| 9.2 肾动脉硬化      | 14.4 多发梗死性痴呆    |                 |
| 9.3 动脉硬化性主动脉瘤  | 15 脑动脉硬化症       |                 |

(胡必利编写)