

心力衰竭患者循环 Irisin 水平 与心功能的相关性研究*

莫显刚¹ 冯健² 张莉¹ 江凤² 向凝¹ 郑淑展² 杨涓¹ 罗兴梅¹ 张洛超¹ 王龙¹

[摘要] **目的:**探讨心力衰竭(心衰)患者循环 irisin 水平与心功能是否存在相关性。**方法:**选取非糖尿病性扩张型心肌病住院患者 46 例作为心衰组和同期体检中心健康体检者 23 例为对照组。所有受试者均接受体格检查、生化指标、心脏超声和血清 irisin 水平检测。采用 Student-*t* 检验、Pearson 相关分析和多元线性回归进行统计学分析。**结果:**心衰组血清 irisin 浓度[(76.39 ± 20.34) ng/ml 明显低于对照组 (106.26 ± 22.39) ng/ml (*F* = 0.233, *P* < 0.01)];经 Pearson 相关分析示,血清 irisin 浓度与肌酐(Cr)、稳态胰岛素评估模型胰岛素抵抗(HOMA-IR)、左室舒张末内径(LVED)及 NYHA(纽约心脏学会)心功能分级呈负相关(*r* = -0.246, -0.694, -0.577, -0.485; *P* < 0.05),与左室射血分数(LVEF)、甘油三酯(TG)及高密度脂蛋白胆固醇(HDL)呈正相关(*r* = 0.715, 0.292, 0.262; *P* < 0.05);多元线性回归分析发现,在排除 Cr、HOMA-IR、LVED、NYHA 心功能分级、HDL 及 TG 后,血清 irisin 水平与 LVEF 呈显著负相关, LVEF 是血清 irisin 水平独立影响因子(标准化回归系数 = 0.495, *P* < 0.01)。**结论:**心衰患者循环 irisin 水平降低,可能参与心衰的糖脂代谢紊乱。

[关键词] irisin;心力衰竭;扩张型心肌病;胰岛素抵抗

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2015.08.015

[中图分类号] R541.6 **[文献标志码]** A

Circulating irisin level and its correlation with heart function in patients with heart failure

MO Xiangang¹ FENG Jian² ZHANG Li¹ JIANG Feng²
XIANG Ning¹ ZHENG Shuzhan² YANG Juan¹
LUO Xingmei¹ ZHANG Luochao¹ WANG Long¹

(¹Department of geriatrics, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China; ²Department of cardiology, The First Affiliated Hospital of Sichuan Medical University) Corresponding author: MO Xiangang, E-mail: moxiangang123@126.com

Abstract Objective: To investigate the association between serum irisin and heart function in patients with heart failure. **Method:** Forty six non-diabetic subjects (29 males and 17 females) with dilated cardiomyopathy were selected from inpatients as heart failure group, and 23 control subjects (13 males and 10 females) were selected from healthy people in medical examination center as normal control group. Anthropometric indexes, biochemical and heart function parameters, and serum irisin levels were measured in all subjects. The data were analyzed using student-*t* test, Pearson correlation analysis and multiple linear regression analysis. **Result:** Serum irisin levels were significantly decreased in heart failure group compared with control group [(106.26 ± 22.39) vs (76.39 ± 20.34) ng/ml, *P* < 0.01]. Pearson correlation analysis showed that serum irisin levels in heart failure group were negatively associated with CR, HOMA-IR, LVED and NYHA grades (*r* = -0.246, -0.694, -0.577, -0.485; *P* < 0.05), but were positively associated with LVEF, HDL and TG (*r* = 0.715, 0.292, 0.262; *P* < 0.05). Multiple linear regression analysis showed that after adjustment for SCr, IR, LVED, NYHA grade, HDL and TG, LVEF was the independent negative determinant of serum irisin (standardized regression coefficient *t* = 0.495, *P* < 0.01). **Conclusion:** Serum irisin levels are lower in non-diabetic patients with heart failure and LVEF is an independent predictor of circulating irisin, implying that irisin might participate in glucolipid metabolism dysfunction and development of heart failure.

Key words irisin; heart failure; dilated cardiomyopathy; insulin resistance

扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)是以心室扩大和收缩功能障碍伴运动耐量下降为特征,导致慢性心力衰竭(chronic heart failure,

CHF)的常见心肌疾病。CHF的骨骼肌结构、代谢及功能改变是导致CHF运动耐量下降的重要原因^[1-3]。Irisin是新近发现运动诱导肌肉释放的激素,参与糖脂代谢及能量代谢^[4-5]。心力衰竭(心衰)患者骨骼肌细胞 irisin 前体Ⅲ型纤连蛋白域蛋白5(FNDC5)表达下调,可能参与运动耐量下降^[6]。故推测心衰患者循环 irisin 发生相应改变,

* 基金项目:国家自然科学基金(No.31260250,31300946)

¹ 贵州医科大学附属医院老年病科(贵阳,550004)

² 四川医科大学第一附属医院心内科

通信作者:莫显刚, E-mail: moxiangang123@126.com

国内外鲜见报道。本研究选取非糖尿病 DCM 心衰为研究对象,探讨循环 irisin 与心功能的相关性及影响因素。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2013-09—2014-09 在贵阳医学院附属医院及泸州医学院附属医院住院治疗的非糖尿病性 DCM 患者 46 例作为心衰组,其中男 29 例,女 17 例;NYHA(纽约心脏学会)心功能分级 II~IV 级,心衰诊断标准参照我国心衰指南^[7],并由心脏专科医师确认。收集临床资料,建立数据库。纳入标准:符合 DCM 中国建议标准^[8]:①左室射血分数(LVEF)<45% 和(或)左心室缩短速率<25%;②左室舒张末内径(LVED)大于年龄和体表面积预测值的 2 倍标准差+5%。排除标准:糖尿病(既往糖尿病病史和入院后新发现糖尿病),长期饮酒史,高血压心脏损害,冠心病,心动过速心肌病,心包疾病,先天性心脏病,肺心病,系统性疾病,严重肝肾功能不全,慢性阻塞性肺疾病,恶性肿瘤化、放疗;胃肠道出血,失血性贫血,近 1 个月有严重感染,入院前 3 个月内有任何大手术者;临床资料不足者。按 2:1 选取与心衰组性别、年龄、BMI 相匹配的健康体检者 23 名作为对照组,其中男 13 名,女 10 名。所有人选者均签署书面知情同意书。

1.2 方法

所有患者入院后仔细询问病史、体格检查、评定 NYHA 心功能分级及常规抽血检查(血常规及生化)。所有患者前夜 22:00 禁食禁饮,次日清晨抽取空腹肘静脉血,部分血液标本检测空腹血糖(FPG)及空腹胰岛素(FINS)、血生化,部分血液标本分离血清后于-40℃保存待测血清 irisin 水平。FPG 用葡萄糖氧化酶法测定,FINS 用放射免疫法,计算稳态模式评估法的胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),其公式 $FPG \times FINS / 22.5$ 。彩色多普勒超声诊断仪测定 LVED、LVEF。

1.3 测定血清 irisin 水平

采用酶联免疫吸附(ELISA)试剂盒(美国 Avisaera 生物科技公司)参见文献^[9]测定血清中 irisin 浓度。试剂盒灵敏度为 1.29 ng/ml,可测浓度区间 0.1~1 000.0 ng/ml,批间和批内变异系数(CV)分别 4%~8%及 8%~10%。

1.4 统计学处理

数据分析采用统计软件 SPSS 20.0。正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。两组间均数比较用 Student-t 检验。血浆 irisin 水平与其他因素的相关性用 Pearson 相关分析。多元线性回归分析影响血清 irisin 水平的独立相关因子。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料及生化指标比较

两组血肌酐(Cr)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、稳态模型胰岛素抵抗指数(IOMA-IR)、LVED、LVEF 比较差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),其余指标差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)(表 1)。

表 1 基本资料比较

Table 1 Comparison of basic data	$\bar{x} \pm s$	
	心衰组(46 例)	对照组(23 例)
年龄/岁	46.76±10.50	45.43±12.16
男:女/例	29:17	13:10
BMI	22.60±3.15	23.15±2.48
WBC/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	7.61±1.68	7.42±1.44
ALT/($U \cdot L^{-1}$)	29.38±10.83	28.31±8.67
AST($U \cdot L^{-1}$)	30.00±9.15	28.10±8.66
尿素氮/($mmol \cdot L^{-1}$)	7.74±1.60	7.46±1.58
Cr/($\mu mol \cdot L^{-1}$)	90.57±19.33	82.33±18.55
尿酸/($\mu mol \cdot L^{-1}$)	348.16±39.71	342.62±28.99
TG/($mmol \cdot L^{-1}$)	2.06±0.56	1.74±0.54
总胆固醇/($mmol \cdot L^{-1}$)	5.18±0.78	5.35±0.89
HDL-C/($mmol \cdot L^{-1}$)	1.60±0.70	2.00±0.61
LDL-C/($mmol \cdot L^{-1}$)	2.64±0.69	2.56±0.65
IOMA-IR	3.42±1.10	1.57±0.65
LVED/mm	60.94±6.57	45.85±3.55
LVEF/%	35.34±13.00	55.19±8.59

2.2 各组血清 Irisin、IOMA-IR 的比较

与对照组[(76.39±20.34)ng/ml]比较,心衰组[(106.26±22.39)ng/ml]患者血清 irisin 水平降低($P < 0.01$);IOMA-IR 相对于对照组升高($P < 0.01$)。心衰各亚组相对于对照组,血清 irisin 水平及 LVEF 值均降低(均 $P < 0.05$),随着心衰程度(NYHA 分级)加重,血清 irisin 水平呈进行性减少趋势。见图 1,表 2。

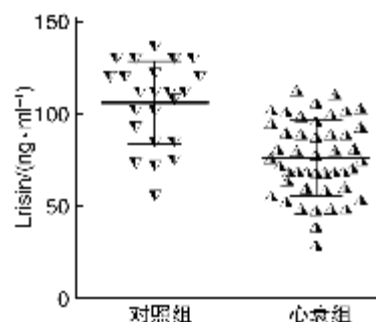


图 1 心衰组与对照组血清 Irisin 水平比较

Figure 1 Comparison of the serum Irisin levels between Heart failure group and control group

表 2 临床检测指标在不同心功能分组中的比较

Table 2 Comparison of clinical parameters between different heart function grade

心功能分级	例数	LVEF/%	irisin	IOMA-IR
对照组	23	55.19±8.59	106.26±22.39	1.57±0.65
心衰组				
NYHA II 级	12	39.23±4.19 ¹⁾	82.81±20.72 ¹⁾	2.87±0.96 ¹⁾
NYHA III 级	15	36.30±4.37 ¹⁾	80.86±12.90 ¹⁾	3.30±0.96 ¹⁾
NYHA IV 级	19	32.11±5.45 ¹⁾²⁾	68.79±23.17 ¹⁾	3.85±1.16 ¹⁾²⁾

与对照组比较,¹⁾ P<0.05;与 NYHA II 级比较,²⁾ P<0.05。

2.3 Irisin 水平与心衰指标及危险因素的相关分析及回归分析

运用 Spearman 相关分析显示,血清 irisin 水平与 Cr、IOMA-IR、LVED 及 NYHA 心功能分级呈负相关,与 LVEF、HDL、TG 呈正相关(均 P<0.05)(表 3)。

以血清 irisin 水平做因变量,Cr、IR、LVED、NYHA、LVEF、HDL 及 TG 为自变量进行多元线性回归分析示,排除 Cr、TG、HDL、LVED、IR 及 NYHA 心功能分级等后,LVEF 是血清 irisin 水平的独立预测因子(标准化回归系数 0.495, P=0.01)(表 4,图 2)。

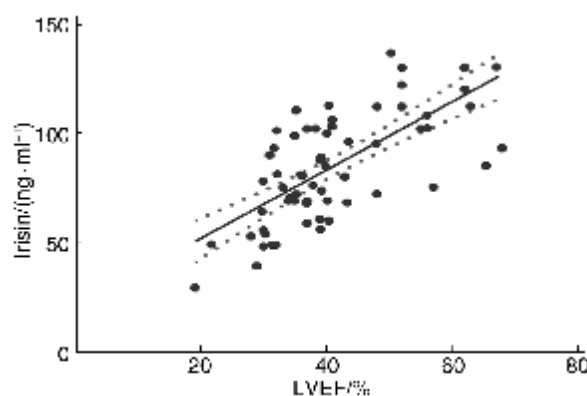


图 2 irisin 与 LVEF 直线相关

Figure 2 Linear Relation of the Serum Irisin Levels with LVEF

表 3 血清 Irisin 水平与心衰指标及危险因素的 Pearson 相关性分析结果

Table 3 Results of Pearson Association of the Serum Irisin Levels with Heart Function Index and its Risk Factors

变量	r 值	P 值
Cr	-0.246	0.041
TG	0.262	0.030
HDL	0.292	0.015
LVED	-0.694	<0.01
LVEF	0.715	<0.01
NYHA	-0.577	<0.01
IOMA-IR	-0.485	<0.01

表 4 血清 irisin 水平与心衰指标及危险因素的相关程度

Table 4 Association of the Serum Irisin Levels with Heart Function Index and its Risk Factors

变量	标准化回归系数	T 值	P 值
Cr	-0.097	-1.081	0.284
TG	0.095	0.866	0.390
HDL	-0.016	-0.141	0.889
IR	-0.008	-0.066	0.947
LVEF	0.495	2.655	0.010
NYHA	0.093	0.576	0.567
LVED	-0.302	-1.620	0.110

3 讨论

Irisin 是新近发现运动诱导、肌肉释放、维持能量代谢的重要细胞因子^[4-5]。Irisin 能增加解偶联蛋白 1 表达,加速白色脂肪棕色化,促进机体产热耗能,减轻肥胖和改善胰岛素抵抗^[4-5]。心肌细胞亦有较高表达^[10],关于心衰患者循环 irisin 水平改变鲜见报告。

本研究发现非糖尿病 DCM 患者血清 irisin 水平较健康成年人降低,血清 irisin 水平与心衰指标相关,LVEF 是血清 irisin 水平的独立预测因子。循环 irisin 水平降低,与心衰患者骨骼肌中 Irisin 前体 FNDC5 的基因及蛋白水平表达下调的结果相一致^[6]。循环 irisin 水平降低的原因可能是患者心衰程度加重,运动耐量下降,运动量减少,导致骨骼肌 Irisin 表达减少^[4-5]。肾上腺素诱导心肌梗死动物模型示血浆 irisin 水平降低^[11],提示心衰时交感系统激活可能是 irisin 水平降低的因素之一。值得注意的是循环 irisin 水平不等同于骨骼肌表达。新近研究发现运动后大鼠心肌细胞 Irisin 表达升高^[6],心肌梗死损伤心肌组织 irisin 水平减低^[11],提示心肌细胞或组织可能影响循环 irisin 水平。DCM 患者心肌功能下降,心肌收缩力下降,可能降低心肌组织 irisin 释放进而降低循环 irisin 水平。但是心肌损害后短期内 irisin 表达及血浆 irisin 水平升高^[12],似乎与本研究结果不一致,但尚不清楚

是否是存在心肌损害后的 irisin 升高后降低;同样,本研究入选患者心衰程度重,心衰程度加重之前心肌组织 irisin 或循环 irisin 是否存在一过性升高有待明确。

CHF 伴有糖脂代谢紊乱。Irisin 与糖尿病、代谢综合征、脂代谢异常等糖脂代谢密切相关^[13-15],本研究设计上尽可能排除心衰原发疾病糖脂代谢异常对研究结果影响,研究结果 Pearson 相关分析提示血清 irisin 水平分别与 HDL、TG 及 IOMA-IR 相关。LVEF 标化后,糖脂代谢指标均不是血清 irisin 独立预测因子,可能因入选患者数较少,心衰程度重。但这些研究结果提示血清 irisin 水平可能参与心衰的糖脂代谢改变。心脏磁共振检查发现:特发性 DCM 心肌细胞间脂肪沉积极其常见,沉积与心功能密切相关^[16],irisin 降低是否参与心肌间脂肪沉积无研究报告。推测 irisin 水平降低,抑制心肌细胞线粒体再生,抑制心肌组织能量消耗,降低心肌功能,可促进心肌间脂肪组织沉积。运动康复可以改善心脏功能,提高患者生命质量,是心功能衰竭重要治疗手段^[17]。Boström 等^[5]研究表明 irisin 可模拟运动效应,改善胰岛素抵抗,心衰患者 Irisin 降低伴有糖脂代谢异常,Irisin 可能成为心衰药物治疗选择。另外,心衰肌酐升高,且与 irisin 呈负相关,这结果与慢性肾功能衰竭循环 irisin 水平下降结果一致^[18],是否为心衰患者肌肉及肾脏相对缺血缺氧所致有待进一步明确。

总之,本研究存在入选病例少、心衰病种单一、未进行病死率及预后的探讨等不足,亦未探讨心衰患者 Irisin 与心衰相关指标的因果关系。但是,本次报道心衰患者循环 irisin 水平明显降低,LVEF 是循环 irisin 水平独立预测因子,并与糖脂代谢指标密切相关,无疑提示 irisin 可能参与心衰患者的糖脂及能量代谢,为深入阐明心衰糖脂代谢及能量调节分子机制提供了新思路,运动康复及 irisin 相关信号通路干预可能成为心衰治疗的重要选择。

参考文献

- [1] MANCINI D M, WALTER G, REICHEK N, et al. Contribution of skeletal muscle atrophy to exercise intolerance and altered muscle metabolism in heart failure[J]. *Circulation*, 1992, 85: 1364-1373.
- [2] MIDDELKAUFF H R. Making the case for skeletal myopathy as the major limitation of exercise capacity in heart failure[J]. *Circ Heart Fail*, 2010, 3: 537-546.
- [3] ZIZOLA C, SCHULZE P C. Metabolic and structural impairment of skeletal muscle in heart failure[J]. *Heart Fail Rev*, 2013, 18: 623-630.
- [4] KELLY D P. Medicine. Irisin, light my fire[J]. *Science*, 2012, 336: 42-43.
- [5] BOSTRÖM P, WU J, JEDRYCHOWSKI M P, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis[J]. *Nature*, 2012, 481: 463-468.
- [6] LECKER S H, ZAVIN A, CAO P, et al. Expression of the irisin precursor FNDC5 in skeletal muscle correlates with aerobic exercise performance in patients with heart failure[J]. *Circ Heart Fail*, 2012, 5: 812-818.
- [7] 中华医学会心血管病学分会,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 2014[J].*中华心血管病杂志*, 2014, 42(2): 98-122.
- [8] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会,中国心肌病诊断与治疗建议工作组等.心肌病诊断与治疗建议[J].*中华心血管病杂志*, 2007, 35(1): 5-16.
- [9] AYDIN S, KULOGLU T, AYDIN S, et al. Cardiac, skeletal muscle and serum irisin responses to with or without water exercise in young and old male rats: cardiac muscle produces more irisin than skeletal muscle[J]. *Peptides*, 2014, 52: 68-73.
- [10] HUH J Y, PANAGIOTOU G, MOUGIOS V, et al. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise Feb[J]. *Metabolism*, 2012, 61: 1725-1738.
- [11] TUNCAY K, SUNA A, MEHMET N E, et al. Irisin: A potentially candidate marker for myocardial infarction[J]. *Peptides*, 2014, 55: 85-91.
- [12] AYDIN S, EREN M N, KULOGLU T, et al. Alteration of serum and cardiac tissue adropin, copeptin, irisin and TRPM2 expressions in DOX treated male rats[J]. *Biotech Histochem*, 2015, 90: 197-205.
- [13] PANAGIOTOU G, MU L, NA B, et al. Circulating irisin, omentin-1, and lipoprotein subparticles in adults at higher cardiovascular risk[J]. *Metabolism*, 2014, 63: 1265-1271.
- [14] XIANG L, XIANG G, YUE L, et al. Circulating irisin levels are positively associated with endothelium-dependent vasodilation in newly diagnosed type 2 diabetic patients without clinical angiopathy[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 235: 328-333.
- [15] YAN B, SHI X, ZHANG H, et al. Association of serum irisin with metabolic syndrome in obese Chinese adults[J]. *PLoS One*, 2014, 9: e94235.
- [16] LU M, ZHAO S, JIANG S, et al. Fat deposition in dilated cardiomyopathy assessed by CMR[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2013, 6: 889-998.
- [17] PIEPOLI M F, GUAZZI M, BORIANI G, et al. Exercise Physiology, Sport Cardiology and Cardiac Rehabilitation, Italian Society of Cardiology. Exercise intolerance in chronic heart failure: mechanisms and therapies. Part II [J]. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2010, 17: 643-648.
- [18] WEN M S, WANG C Y, Lin S L, et al. Decrease in irisin in patients with chronic kidney disease[J]. *PLoS One*, 2013, 8: e64025.

(收稿日期:2014-12-03;修回日期:2015-01-14)