

• 论 著 •

血清 PAGln、SCFAs 水平与慢性心力衰竭患者 心室重塑及预后的关系*

张永超¹, 林春兰^{2△}, 梁 宽³, 张文斌⁴

1. 重庆市九龙坡区人民医院心血管内科, 重庆 400050; 2. 重庆市中医院消化内科, 重庆 400011; 3. 重庆市九龙坡区科学城人民医院心血管内分泌科, 重庆 400050; 4. 重庆市中医院呼吸内科, 重庆 400011

摘 要:目的 探讨血清苯乙酰谷氨酰胺(PAGln)、短链脂肪酸(SCFAs)水平与慢性心力衰竭(CHF)患者心室重塑及预后的关系。方法 选取 2019 年 1 月至 2022 年 12 月在重庆市九龙坡区人民医院治疗的 CHF 患者 267 例作为 CHF 组,另选取同期该院的体检健康者 100 例作为对照组。CHF 组根据 1 年内预后分为不良预后组(63 例)和良好预后组(204 例)。采用液相色谱串联质谱法检测 PAGln、SCFAs(乙酸、丙酸、丁酸)水平,超声心动图检查记录心室重塑指标[左室心肌质量指数(LVMI)、舒张末期室间隔厚度(IVST)、左室后壁厚度(LVPWT)、左室舒张末期室内径(LVEDD)]。采用 Pearson 相关性分析血清 PAGln、SCFAs 水平与 CHF 患者 LVMI、IVST、LVPWT、LVEDD 的相关性。建立多因素 Logistic 回归模型确定 CHF 患者不良预后的因素,并绘制受试者工作特征(ROC)曲线评价 PAGln、SCFAs 水平对 CHF 患者不良预后的预测价值。结果 CHF 组血清 PAGln 水平高于对照组,乙酸、丙酸、丁酸水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与对照组比较,CHF 组 LVMI、IVST、LVPWT、LVEDD 升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。血清 PAGln 水平与 CHF 患者 LVMI、IVST、LVPWT、LVEDD 呈正相关($P < 0.05$);乙酸、丙酸、丁酸水平与 CHF 患者 LVMI、IVST、LVPWT、LVEDD 呈负相关($P < 0.05$)。单因素分析显示,年龄、CHF 病程、纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级、心房颤动、左室射血分数(LVEF)、N 末端前体 B 型钠尿肽(NT-proBNP)、PAGln、乙酸、丙酸、丁酸与 CHF 患者不良预后有关($P < 0.05$)。CHF 患者不良预后的独立危险因素为 NYHA 心功能分级 III~IV 级、心房颤动、NT-proBNP 升高、PAGln 升高,独立保护因素为 LVEF 升高、乙酸升高、丙酸升高、丁酸升高($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 PAGln、SCFAs 水平二者联合预测的曲线下面积为 0.881,大于血清 PAGln、SCFAs 水平单独预测的 0.800、0.789($P < 0.05$)。结论 血清 PAGln 水平升高、SCFAs 水平降低与 CHF 患者心室重塑和不良预后密切相关,血清 PAGln、SCFAs 水平联合对 CHF 患者不良预后的预测价值较高。

关键词:慢性心力衰竭; 苯乙酰谷氨酰胺; 短链脂肪酸; 心室重塑; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.13.005

中图法分类号:R541.6

文章编号:1673-4130(2025)13-1561-07

文献标志码:A

Association between serum PAGln, SCFAs levels and ventricular remodeling and prognosis in patients with chronic heart failure*

ZHANG Yongchao¹, LIN Chunlan^{2△}, LIANG Kuan³, ZHANG Wenbin⁴

1. Department of Cardiovascular Medicine, Jiulongpo District People's Hospital of Chongqing, Chongqing 400050, China; 2. Department of Gastroenterology, Chongqing Traditional Chinese Medicine Hospital, Chongqing 400011, China; 3. Department of Cardiovascular Endocrinology, Science City People's Hospital of Jiulongpo District of Chongqing, Chongqing 400050, China; 4. Department of Respiratory Medicine, Chongqing Traditional Chinese Medicine Hospital, Chongqing 400011, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum phenylacetylglutamine (PAGln), short-chain fatty acids (SCFAs) levels and ventricular remodeling and prognosis in patients with chronic heart failure (CHF). **Methods** A total of 267 CHF patients treated at Jiulongpo District People's Hospital of Chongqing from January 2019 to December 2022 were selected as the CHF group, and 100 healthy individuals

* 基金项目:重庆市科卫联合中医药技术创新与应用发展项目(2020ZY023583)。

作者简介:张永超,男,主治医师,主要从事临床心血管病研究。△ 通信作者, E-mail:494971203@qq.com。

underwent physical examination during the same period were selected as the control group. CHF patients were further divided into a poor prognosis group ($n=63$) and a good prognosis group ($n=204$) based on 1-year outcomes. Serum levels of PAGln and SCFAs (acetic acid, propionic acid, butyric acid) were measured using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Echocardiography was used to assess ventricular remodeling indicators including left ventricular mass index (LVMI), interventricular septal thickness in diastole (IVST), left ventricular posterior wall thickness (LVPWT), and left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD). Pearson correlation was used to analyze the associations between serum PAGln, SCFAs levels and LVMI, IVST, LVPWT, LVEDD. Multivariate logistic regression was used to identify risk factors for poor prognosis in CHF patients, and receiver operating characteristic (ROC) curves were used to assess the predictive value of PAGln and SCFAs levels. **Results** Serum PAGln levels were significantly higher in the CHF group than in the control group, while acetic acid, propionic acid, and butyric acid levels were significantly lower ($P<0.05$). LVMI, IVST, LVPWT, and LVEDD were significantly elevated in the CHF group compared to the control group ($P<0.05$). Serum PAGln levels were positively correlated with LVMI, IVST, LVPWT, and LVEDD ($P<0.05$), while SCFAs levels were negatively correlated with these parameters ($P<0.05$). Univariate analysis showed that age, duration of CHF, NYHA functional classification, atrial fibrillation, LVEF, NT-proBNP, PAGln, acetic acid, propionic acid, and butyric acid were associated with poor prognosis ($P<0.05$). Multivariate analysis identified NYHA class III-IV, atrial fibrillation, elevated NT-proBNP, and elevated PAGln as independent risk factors for poor prognosis, while higher LVEF and increased levels of acetic acid, propionic acid, and butyric acid were independent protective factors ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) for the combined prediction using PAGln and SCFAs was 0.881, which was greater than that for PAGln (0.800) or SCFAs (0.789) alone ($P<0.05$). **Conclusion** Elevated serum PAGln and decreased SCFAs levels are closely associated with ventricular remodeling and poor prognosis in CHF patients. The combination of serum PAGln and SCFAs levels has a high predictive value for poor prognosis in CHF.

Key words: chronic heart failure; phenylacetylglutamine; short-chain fatty acids; ventricular remodeling; prognosis

慢性心力衰竭(CHF)是常见的心血管疾病,我国每年新发心力衰竭(简称心衰)297 万,中重度心衰患者 5 年病死率超过 50%,造成了巨大的社会经济负担^[1-2]。故及时预测 CHF 患者预后尤为重要。心室重塑是心衰改变的病理基础,决定着病情进展和预后,与交感神经系统过度激活、炎症、心肌纤维化等密切相关^[3]。诸多研究证实,肠道菌群改变的代谢产物影响着心衰的发生、发展^[4]。苯乙酰谷氨酰胺(PAGln)是一种有害肠道菌群代谢产物,具有促炎、促纤维化和激活交感神经系统等作用^[5]。短链脂肪酸(SCFAs)是一种有益肠道菌群代谢产物,具有维持肠道屏障、抗炎、抑制纤维化等作用^[6]。研究报道,CHF 患者血清 PAGln 水平升高,对 CHF 具有一定的诊断价值^[7]。心衰患者血清 SCFAs 水平升高,与肠道菌群紊乱密切相关^[8]。本研究探讨 CHF 患者血清 PAGln、SCFAs 水平与心室重塑及预后的关系,以期改善 CHF 患者预后提供科学依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1 月至 2022 年 12 月在重庆市九龙坡区人民医院(简称本院)治疗的 CHF 患者 267 例作为 CHF 组,年龄 35~84 岁,平均

(57.73±8.67)岁,其中女 85 例、男 182 例;病程范围 2~11 年,中位 5.00(3.00,6.00)年。纳入标准:(1)年龄 18 岁以上;(2)信息完整;(3)符合 CHF 诊断标准^[9]。排除标准:(1)近期服用改善肠道菌群药物;(2)精神疾病患者;(3)拒绝随访;(4)自身免疫性疾病或近 3 个月内服用免疫抑制剂;(5)合并脑卒中、急性心肌梗死等其他器质性疾病;(6)哺乳期、妊娠期女性;(7)心脏瓣膜病、先天性心脏病、肥厚型心肌病、糖尿病性心肌病等其他心脏疾病;(8)失访;(9)急性心衰、CHF 急性失代偿。另选取同期本院的体检健康者 100 例作为对照组,年龄 24~77 岁,平均(57.57±8.53)岁;其中女 32 例、男 68 例。两组年龄、性别占比比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经本院伦理委员会批准(2024-0142),所有参与者或家属自愿签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 血清 PAGln、SCFAs 水平检测 收集 3 mL CHF 组(入院次日)和对照组(体检时)静脉血,离心(3 000×g 离心 20 min,离心半径 10 cm)取上层血清采用液相色谱串联质谱法检测 PAGln、SCFAs(选取乙酸、丙酸、丁酸)水平。简要步骤:取适量血样使用

ACQUITY UPLC HSS T3(1.8 μ m 2.1 mm $\times$ 100 mm)[沃特世科技(上海)有限公司]进行色谱分离,溶剂 A(0.1%醋酸水溶液)和 B(0.1%醋酸乙腈溶液)按以下梯度运行:0~2.0 min (0%B)、2.0~5.0 min (0%B 至 20%B)、5.0~6.0min(20%B 至 60%B)、6.0~7.5 min(60%B 至 70%B)、7.5~8.0 min(70%B 至 100%B)、8.0~9.5 min(100%)、9.5~10 min(100%B 至 0%B)、10.0~15.0 min(0%B)、流速 0.4 mL/min、进样量 1 μ L。选择 AB SCIEX QTRAP5500LC/MS/MS 系统[谱质分析检测技术(上海)有限公司],通过多反应监测模式收集数据后,以 PAGln(江西江蓝纯生物试剂有限公司,货号:YZ-140739)、SCFAs(西格玛奥德里奇公司,货号:CRM46975)标准品建立浓度曲线,利用 MultiQuant 软件计算出样品中血清 PAGln、SCFAs(乙酸、丙酸、丁酸)水平。

1.2.2 超声心动图检查 CHF 患者入院次日和对照组体检时进行经胸超声心动图检查(彩色多普勒超声诊断仪,美国 GE 公司;型号为 VolusonS6),按照文献[10]检测双平面法测量舒张末期室间隔厚度(IVST)、左心室后壁厚度(LVPWT)、左心室舒张末期内径(LVEDD),并计算左心室心肌质量指数(LVMI);取连续 3 个心动周期检测结果的均值。

1.3 随访 通过门诊复查、电话、微信等方式对 CHF 患者进行为期 1 年的随访^[11]。CHF 组根据是否发生再次心衰住院、心血管死亡、全因死亡等情况分为不良预后组与良好预后组。

1.4 统计学处理 采用 SPSS28.0 统计软件进行数据处理。正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以例数和百分率表示,行 χ^2 检验;偏态计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,行 U 检验;采用 Pearson 相关性分析血清 PAGln、SCFAs 水平与 CHF 患者 LVMI、IVST、LVPWT、LVEDD 的相关性;Logistic 回归分析 CHF 患者不良预后的因素;MedCale 19.3.1 软件绘制受试者工作特征(ROC)曲线,评价 PAGln、SCFAs 水平对 CHF 患者不良预后的预测价值,Delong 检验比较血清 PAGln、SCFAs 水平单独与联合预测的曲线下面积(AUC)。检验水准设定为 $\alpha=0.05$ 。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组血清 PAGln、SCFA 水平比较 CHF 组血清 PAGln 水平高于对照组,乙酸、丙酸、丁酸水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 两组心室重塑指标比较 与对照组比较,CHF 组 LVMI、IVST、LVPWT、LVEDD 升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 血清 PAGln、SCFAs 水平与 CHF 患者 LVMI、IVST、LVPWT、LVEDD 的相关性 血清 PAGln 水平与 CHF 患者 LVMI、IVST、LVPWT、LVEDD 呈正相关($P<0.05$);乙酸、丙酸、丁酸水平与 CHF 患者 LVMI、IVST、LVPWT、LVEDD 呈负相关($P<0.05$)。见表 3。

2.4 CHF 患者不良预后的单因素分析 随访 1 年,267 例 CHF 患者中有 63 例出现不良预后(23.60%)。单因素分析显示,年龄、CHF 病程、纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级、心房颤动、左心室射血分数(LVEF)、N 末端前体 B 型钠尿肽(NT-proBNP)、PAGln、乙酸、丙酸、丁酸与 CHF 患者不良预后有关($P<0.05$),性别、血压、吸烟史、饮酒史、高血压、糖尿病、高脂血症、慢性肾脏病、治疗药物、器械辅助治疗与 CHF 患者不良预后无关($P>0.05$)。见表 4。

表 1 两组血清 PAGln、SCFAs 水平比较($\bar{x}\pm s$)					
组别	<i>n</i>	PAGln (μ g/L)	乙酸 (μ mol/L)	丙酸 (μ mol/L)	丁酸 (μ mol/L)
CHF 组	267	137.39 $\pm$ 25.51	38.37 $\pm$ 8.07	15.99 $\pm$ 4.47	16.24 $\pm$ 3.79
对照组	100	34.95 $\pm$ 8.49	52.80 $\pm$ 5.24	22.71 $\pm$ 5.83	22.38 $\pm$ 5.84
<i>t</i>		39.320	16.610	10.424	9.764
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 两组心室重塑指标比较($\bar{x}\pm s$)					
组别	<i>n</i>	LVMI (g/m ²)	IVST (mm)	LVPWT (mm)	LVEDD (mm)
CHF 组	267	108.58 $\pm$ 14.48	13.36 $\pm$ 1.51	13.59 $\pm$ 1.42	50.00 $\pm$ 4.17
对照组	100	79.43 $\pm$ 8.09	9.09 $\pm$ 1.06	9.10 $\pm$ 0.95	41.20 $\pm$ 5.50
<i>t</i>		24.288	30.499	34.890	14.512
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 血清 PAGln、SCFAs 水平与 CHF 患者 LVMI、IVST、LVPWT、LVEDD 的相关性

心室重塑指标	PAGln		乙酸		丙酸		丁酸	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
LVMI	0.647	<0.001	-0.650	<0.001	-0.638	<0.001	-0.598	<0.001
IVST	0.609	<0.001	-0.632	<0.001	-0.613	<0.001	-0.608	<0.001
LVPWT	0.609	<0.001	-0.637	<0.001	-0.564	<0.001	-0.533	<0.001
LVEDD	0.572	<0.001	-0.570	<0.001	-0.563	<0.001	-0.574	<0.001

表 4 CHF 患者不良预后的单因素分析

项目	不良预后组(<i>n</i> = 63)	良好预后组(<i>n</i> = 204)	$\chi^2/t/Z$	<i>P</i>
性别[<i>n</i> (%)]				
男	45(71.43)	137(67.16)	0.405	0.525
女	18(28.57)	67(32.84)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	61.10 ± 7.83	56.69 ± 8.67	3.609	<0.001
CHF 病程[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), 年]	5.00(4.00, 8.00)	5.00(3.00, 6.00)	2.671	0.008
收缩压($\bar{x} \pm s$, mmHg)	119.83 ± 16.25	115.68 ± 18.06	1.629	0.105
舒张压($\bar{x} \pm s$, mmHg)	78.25 ± 7.27	76.70 ± 7.16	1.500	0.135
NYHA 心功能分级[<i>n</i> (%)]				
I 级	0(0.00)	42(20.59)	7.163	<0.001
II 级	9(14.29)	55(26.96)		
III 级	25(39.68)	97(47.55)		
IV 级	29(46.03)	10(4.90)		
吸烟史[<i>n</i> (%)]	23(36.51)	65(31.86)	0.470	0.493
饮酒史[<i>n</i> (%)]	14(22.22)	27(13.24)	2.991	0.084
合并疾病[<i>n</i> (%)]				
高血压	16(25.40)	45(22.06)	0.304	0.581
糖尿病	9(14.29)	22(10.78)	0.575	0.448
高脂血症	9(14.29)	25(12.25)	0.179	0.673
心房颤动	20(31.75)	30(14.71)	9.183	0.002
慢性肾脏病	12(19.05)	22(10.78)	2.958	0.085
LVEF[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), %]	45.34(42.61, 49.93)	48.22(46.57, 50.91)	3.744	<0.001
NT-proBNP[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), pg/mL]	1 774.20(1 325.11, 3 628.60)	1 489.24(837.86, 1 841.85)	4.904	<0.001
治疗药物[<i>n</i> (%)]				
ACEI/ARB	35(55.56)	137(67.16)	2.826	0.093
β受体阻滞剂	57(90.48)	196(96.08)	3.041	0.081
利尿剂	56(88.89)	159(77.94)	3.679	0.055
螺内酯	51(80.95)	183(89.71)	3.405	0.065
钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂	3(4.76)	20(9.80)	1.554	0.212
地高辛	21(33.33)	67(32.84)	0.005	0.942
抗血小板药物	15(23.81)	65(31.86)	1.488	0.223
新型抗凝药	9(14.29)	30(14.71)	0.007	0.934
华法林	11(17.46)	18(8.82)	3.709	0.054
曲美他嗪	15(23.81)	52(25.49)	0.072	0.788
器械辅助治疗[<i>n</i> (%)]				
植入式心律转复除颤器	5(7.94)	10(4.90)	0.362	0.548
心脏再同步治疗	11(17.46)	20(9.80)	2.750	0.097
PAGln($\bar{x} \pm s$, μg/L)	191.74 ± 35.57	120.60 ± 37.13	13.423	<0.001
乙酸($\bar{x} \pm s$, μmol/L)	33.96 ± 8.24	39.73 ± 7.53	5.194	<0.001
丙酸($\bar{x} \pm s$, μmol/L)	13.87 ± 4.21	16.65 ± 4.35	4.468	<0.001
丁酸($\bar{x} \pm s$, μmol/L)	14.43 ± 3.33	16.80 ± 3.76	4.483	<0.001

注:ACEI/ARB 为血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂。

2.5 CHF 患者不良预后的多因素 Logistic 回归分析 以 CHF 患者预后(不良/良好=1/0)为因变量,表 4 有差异项目[年龄、CHF 病程、NYHA 心功能分级(I~II 级/III~IV 级=1/0)、心房颤动(是/否=1/0)、LVEF、NT-proBNP、PAGln、乙酸、丙酸、丁酸(连续变量均原值录入)]为自变量建立 Logistic 回归模型。分析结果显示,CHF 患者不良预后的独立危险因素为 NYHA 心功能分级 III~IV 级、心房颤动、NT-proBNP 升高、PAGln 升高,独立保护因素为 LVEF 升高、乙酸升高、丙酸升高、丁酸升高($P <$

0.05)。见表 5。
2.6 血清 PAGln、SCFAs 水平对 CHF 患者不良预后的预测价值 通过 Logistic 回归拟合 SCFAs 预测概率[乙酸+丙酸+丁酸]和血清 PAGln、SCFAs 水平联合预测概率[$\text{Ln}(P/1-P) = -6.259 + 0.03 \times \text{PAGln} + 0.108 \times \text{SCFAs}$]。ROC 曲线分析结果显示,血清 PAGln、SCFAs 水平二者联合预测的 AUC 为 0.881,大于血清 PAGln、SCFAs 水平单独预测的 0.800、0.789($Z = 3.322, 3.286, P = 0.001, 0.001$)。见表 6 和图 1。

表 5 CHF 患者不良预后的多因素 Logistic 回归分析

变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
年龄	0.042	0.035	1.426	0.232	1.043	0.973~1.117
CHF 病程	0.226	0.120	3.558	0.059	1.254	0.991~1.586
NYHA 心功能分级 III~IV 级	1.135	0.404	7.878	0.005	3.110	1.408~6.868
心房颤动	1.184	0.566	4.378	0.036	3.269	1.078~9.913
LVEF 升高	-0.143	0.056	6.596	0.010	0.867	0.778~0.967
NT-proBNP 升高	0.001	0.019	13.125	<0.001	1.001	1.001~1.002
PAGln 升高	0.030	0.006	21.929	<0.001	1.031	1.018~1.044
乙酸升高	-0.105	0.039	7.181	0.007	0.901	0.834~0.972
丙酸升高	-0.221	0.071	9.653	0.002	0.801	0.697~0.922
丁酸升高	-0.134	0.058	5.274	0.022	0.875	0.780~0.981

表 6 血清 PAGln、SCFAs 水平对 CHF 患者不良预后的预测价值

指标	AUC	95%CI	P	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
PAGln	0.800	0.747~0.846	<0.001	190.05 $\mu\text{g/L}$	57.14	88.73	0.459
SCFAs	0.789	0.735~0.837	<0.001	0.28	66.67	82.35	0.490
乙酸	0.694	0.635~0.749	<0.001	36.72 $\mu\text{mol/L}$	61.90	67.16	0.291
丙酸	0.666	0.606~0.722	<0.001	19.46 $\mu\text{mol/L}$	96.83	27.94	0.248
丁酸	0.672	0.612~0.728	<0.001	18.79 $\mu\text{mol/L}$	96.83	33.82	0.307
二者联合	0.881	0.837~0.918	<0.001	—	76.19	87.75	0.639

注:—表示无数据。

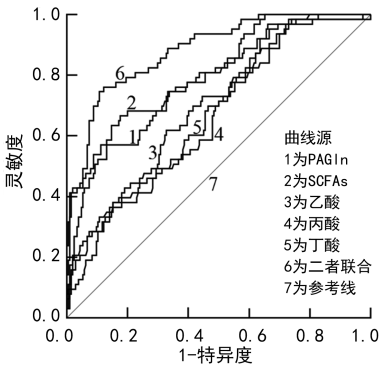


图 1 血清 PAGln、SCFAs 水平预测 CHF 患者不良预后的 ROC 曲线

3 讨论

CHF 是心脏无法有效泵血满足身体需要的心脏疾病,重度患者可并发急性呼吸衰竭、心源性休克、恶性心律失常,是心血管疾病死亡的重要原因^[12]。尽管近年来鸟苷酸环化酶激活剂、窦房结起搏电流通道阻滞剂、血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂等新型药物的开发和心脏再同步等非药物治疗方法的进展,极大地改善了 CHF 患者预后,但仍有相当数量的患者预后较差^[2]。NYHA 心功能分级、NT-proBNP 或 BNP 虽然有助于预测 CHF 患者预后,但 NYHA 心功能分级对轻中度患者预后的评估价值受限,NT-proBNP 或 BNP 受到年龄、用药、肾功能等因素影响^[13]。因此,

迫切需要寻找其他可靠的标志物,对指导临床采取合理措施和降低病死率、再住院率具有重要意义。

心室重构是 CHF 发生发展的重要原因,与交感神经系统过度激活、心肌细胞凋亡、氧化应激、心肌纤维化、炎症反应等有关^[3]。超声心动图检查的 LVMI、IVST、LVPWT、LVEDD 升高是反映心衰患者心室重塑的重要指标,本研究结果显示,与对照组比较,CHF 组 LVMI、IVST、LVPWT、LVEDD 升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。符合 CHF 患者病理变化过程^[10]。寻找影响 CHF 心室重塑的因素,可能促进 CHF 诊治。研究表明,肠道菌群作为人体内生态系统的重要组成部分,与宿主代谢、免疫、氧化应激、神经系统等密切相关,心衰患者因组织器官低灌注引起肠道缺血,可破坏肠道屏障引起菌群紊乱和细菌移位,通过释放有害代谢产物促进 CHF 发生发展^[14-15]。PAGln 是苯丙氨酸被粪肠球菌、大肠杆菌等肠道菌群分解代谢而产生的副产物,肠道菌群先分解代谢苯丙氨酸为苯乙酸和苯丙酮酸,二者再于肝脏中经肝酶作用催化合成 PAGln,生理状态下 PAGln 参与尿素循环的代谢过程,过量的 PAGln 则会对心血管系统产生不良反应^[16]。胸主动脉弓缩窄建立的心衰小鼠模型中,PAGln 上调能促进心衰小鼠心肌炎症和纤维化,加剧心功能恶化^[17]。交感神经系统过度激活与 β 肾上腺素能受体信号通路激活密切相关^[18]。实验显示,PAGln 能激活 $\alpha 2A$ 、 $\alpha 2B$ 和 $\beta 2$ -肾上腺素能受体发挥作用^[19]。有学者报道,血清 PAGln 水平有助于 CHF 诊断^[8];血清 PAGln 水平升高与 CHF 患者病情严重程度有关^[20]。但尚缺乏对心室重塑和预后的报道。本研究结果显示,CHF 患者血清 PAGln 水平升高,与 LVMI、IVST、LVPWT、LVEDD 呈正相关,是不良预后的独立危险因素,说明血清 PAGln 水平升高与 CHF 患者心室重塑和预后降低密切相关。分析原因,PAGln 能激活 Toll 样受体 4/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕靶蛋白信号通路,促进心肌炎症反应和纤维化,加剧心室重塑,进而增加不良预后风险^[17];PAGln 能调节肾上腺素能受体信号传导,促进交感神经系统过度激活导致心室重塑加剧,增加不良预后风险^[19]。

SCFAs 是包括乙酸、丙酸、丁酸等碳原子数为 2~6 的脂肪酸,由抗性淀粉、膳食纤维在结肠、盲肠部经肠道拟杆菌门、厚壁菌门等发酵产生,SCFAs 不仅能储备能量,还能发挥调节肠道功能、维持渗透压和结肠上皮细胞形态等肠道保护作用^[21]。作为维持肠道内环境稳态的重要肠道菌群产物,SCFAs 可以很好地保护肠黏膜屏障,减少肠道菌群移位、紊乱和内毒素生成,抑制促炎信号通路激活和活性氧释放,在高血压、心衰等多种心血管疾病中发挥保护作用^[22]。研

究报道,上调 SCFAs 水平能显著改善 CHF 大鼠肠道菌群紊乱^[23];上调 SCFAs 水平能降低保留射血功能心衰大鼠的血压、炎症和代偿性心肌肥大^[24]。有学者指出,在心衰患者血清中以乙酸、丙酸、丁酸为代表的 SCFAs 水平降低^[9]。但关于血清 SCFAs 水平与 CHF 患者心室重塑和预后的关系尚未可知。本研究结果显示,CHF 患者血清乙酸、丙酸、丁酸水平降低,与 LVMI、IVST、LVPWT、LVEDD 呈负相关,是不良预后的独立危险因素,说明血清 PAGln 水平升高能改善 CHF 患者心室重塑和预后。分析原因,SCFAs 能维持肠道屏障减少内毒素表达,以阻断核因子- κB 、NOD 样受体热蛋白结构域蛋白 3 炎症小体等炎症信号通路激活,减轻心肌炎症反应和纤维化,进而抑制心室重塑和改善预后^[25]。同时,SCFAs 作为机体能量的重要来源,进入心脏后能通过一系列的代谢途径进行氧化代谢,合成心脏所需的能量,改善心脏收缩和舒张功能,促进心室重塑和预后改善^[26]。

本研究结果显示,心房颤动是 CHF 患者不良预后的独立危险因素,LVEF 升高是其独立保护因素。考虑可能与合并心房颤动的患者心功能更差,LVEF 越高的患者心功能更好有关^[27-28]。ROC 曲线分析结果显示,血清 PAGln 联合 SCFAs 对 CHF 患者不良预后预测的 AUC 为 0.881,大于血清 PAGln、SCFAs 水平单独预测的 0.800、0.789。这提示血清 PAGln、SCFAs 水平有助于预测 CHF 患者预后,同时检测血清 PAGln、SCFAs 水平可以更准确地预测 CHF 患者预后。但本研究结果有待大样本研究验证。

综上所述,血清 PAGln 水平升高、SCFAs 水平降低与 CHF 患者心室重塑和不良预后密切相关,血清 PAGln、SCFAs 水平联合对 CHF 患者不良预后的预测价值较高。但本研究仅从血清水平分析了 PAGln、SCFAs 对 CHF 患者的临床意义,未来研究可以扩展样本量,并深入探索 PAGln、SCFAs 与 CHF 的具体分子机制,以进一步验证血清 PAGln、SCFAs 水平的临床应用潜力。

参考文献

- [1] 中国心衰中心联盟,苏州工业园区心血管健康研究院,中国心血管健康联盟.中国心衰中心工作报告(2021):心力衰竭患者的诊疗现状[J].中国介入心脏病学杂志,2022,30(5):328-336.
- [2] 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.心脏再同步治疗慢性心力衰竭的中国专家共识(2021 年修订版)[J].中华心律失常学杂志,2021,25(6):465-478.
- [3] 中华医学会心血管病学分会,中国医师协会心血管内科医师分会,中国医师协会心力衰竭专业委员会,等.中国

- 心力衰竭诊断和治疗指南 2024[J]. 中华心血管病杂志, 2024, 52(3): 235-275.
- [4] 赵晟羽, 刘枚霖, 闫纪蓉, 等. 心力衰竭与肠道菌群及其代谢产物的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2023, 21(23): 4358-4362.
- [5] SONG Y, WEI H, ZHOU Z, et al. Gut microbiota-dependent phenylacetylglutamine in cardiovascular disease: current knowledge and new insights [J]. Front Med, 2024, 18(1): 31-45.
- [6] 曾霖, 张鹏翔, 黄倩, 等. 基于短链脂肪酸防治代谢性疾病的研究进展[J]. 中国全科医学, 2022, 25(9): 1141-1147.
- [7] 张振东, 蔡斌, 王宏伟, 等. 肠道菌群及其代谢产物苯乙酰谷氨酰胺在慢性心力衰竭患者中的变化研究[J]. 中国全科医学, 2023, 26(29): 3665-3673.
- [8] 王枚, 杜小琴, 侯静雯. 心力衰竭患者血清 SCFA、TMAO 表达与肠道菌群及代谢综合征的相关性研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2022, 29(4): 595-598.
- [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.
- [10] 中华医学会超声医学分会超声心动图学组, 中国医师协会心血管分会超声心动图专业委员会. 超声心动图评估心脏收缩和舒张功能临床应用指南[J]. 中华超声影像学杂志, 2020, 29(6): 461-477.
- [11] 范才清, 王彦兮, 张宝峰. 慢性心力衰竭患者血清 miR-208a 和 miR-302b 表达与心室重构及预后的关系[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2023, 15(4): 456-459.
- [12] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2022 概要[J]. 心脑血管病防治, 2023, 23(7): 1-19.
- [13] 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 国家心血管病专家委员会心力衰竭专业委员会, 中华心力衰竭和心肌病杂志编辑委员会. 心力衰竭生物标志物临床应用中国专家共识[J]. 中华心力衰竭和心肌病杂志, 2022, 6(3): 175-192.
- [14] 文江艳, 滕藤, 胡敏, 等. 肠道菌群与心力衰竭关系的研究进展[J]. 中华心力衰竭和心肌病杂志, 2023, 7(1): 69-74.
- [15] GUNA X, SUN Z. The role of intestinal flora and its metabolites in heart failure[J]. Infect Drug Resist, 2023, 16(1): 51-64.
- [16] HOBSON S, QURESHI A R, RIPSWEDEAN J, et al. Phenylacetylglutamine and trimethylamine N-oxide: two uremic players, different actions[J]. Eur J Clin Invest, 2023, 53(12): e14074.
- [17] FU H, KONG B, ZHU J, et al. Phenylacetylglutamine increases the susceptibility of ventricular arrhythmias in heart failure mice by exacerbated activation of the TLR4/AKT/mTOR signaling pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2023, 5(116): 109795.
- [18] 张艳, 包明威. 干预交感神经过度激活治疗心力衰竭的研究进展[J]. 医学研究杂志, 2022, 51(12): 14-17.
- [19] NEMET I, SAHA P P, GUPTA N, et al. A cardiovascular disease-linked gut microbial metabolite acts via adrenergic receptors[J]. Cell, 2020, 180(5): 862-877.
- [20] 韩翠敏, 孙星星, 王勋, 等. 慢性心力衰竭患者血清苯乙酰谷氨酰胺的表达水平及临床意义[J]. 中国心血管病研究, 2023, 21(8): 716-721.
- [21] 叶宇恒, 孔琪, 钱玲玲, 等. 肠道菌群失调在心力衰竭发生发展中的作用机制研究进展[J]. 中华心力衰竭和心肌病杂志, 2023, 7(2): 135-138.
- [22] 张中和, 夏豪. 短链脂肪酸与心血管疾病关系研究进展[J]. 解放军医药杂志, 2020, 32(10): 112-116.
- [23] GAO T, ZHANG H, LI Q, et al. Fuzi decoction treats chronic heart failure by regulating the gut microbiota, increasing the short-chain fatty acid levels and improving metabolic disorders[J]. J Pharm Biomed Anal, 2023, 11(236): 115693.
- [24] ZHOU G F, JIANG Y H, MA D F, et al. Xiao-Qing-Long Tang prevents cardiomyocyte hypertrophy, fibrosis, and the development of heart failure with preserved ejection fraction in rats by modulating the composition of the gut microbiota[J]. Biomed Res Int, 2019, 2019: 9637479.
- [25] MODREGO J, ORTEGA-HERNANDEZ A, GOIRI-GOLZARRI J, et al. Gut microbiota and derived short-chain fatty acids are linked to evolution of heart failure patients [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(18): 13892.
- [26] CARLEY AN, MAURYA S K, FASANO M, et al. Short-chain fatty acids outpace ketone oxidation in the failing heart[J]. Circulation, 2021, 143(18): 1797-1808.
- [27] 范才清, 王彦兮, 张宝峰. 慢性心力衰竭患者血清 miR-208a 和 miR-302b 表达与心室重构及预后的关系[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2023, 15(4): 456-459.
- [28] 恩歌, 刘阳. 血清 TSG-6、FGF23 水平对慢性心力衰竭患者预后的预测价值[J]. 中国实验诊断学, 2023, 27(9): 1016-1020.

(收稿日期: 2024-10-12 修回日期: 2025-03-19)