

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.01.017

❖ 临床研究 ❖

# 肾胺酶与心房颤动的相关性研究

王玉兵, 帅壮, 李宗宇, 邹璐蔚, 张敏, 吕湛

(川北医学院附属医院心血管病研究室, 四川 南充 637000)

**【摘要】目的:** 探讨肾胺酶在心房颤动(房颤)的发生及发展中的作用。**方法:** 按照房颤与否将 208 例患者分为房颤组和对照组, 每组各 104 例; 按照房颤类型将房颤组分为持续性房颤组( $n=68$ )与阵发性房颤组( $n=36$ )。收集各组受试者的一般资料及静脉血, 测定血浆肾胺酶、总儿茶酚胺浓度, 比较两组肾胺酶及儿茶酚胺浓度的差异, 分析其与房颤之间的相关性。**结果:** 房颤组肾胺酶浓度低于对照组( $P<0.05$ ); 阵发性房颤组与持续性房颤组肾胺酶浓度的差异无统计学意义( $P>0.05$ )。房颤组与对照组之间及阵发性房颤组和持续性房颤组之间总儿茶酚胺浓度无统计学差异( $P>0.05$ )。房颤组左房内径组大于对照组( $P<0.05$ ), 持续性房颤组左房内径大于阵发性房颤组( $P<0.05$ )。相关性分析显示, 肾胺酶浓度与儿茶酚胺浓度负相关( $r=-0.167, P<0.05$ )、与左房内径负相关( $r=-0.212, P<0.05$ ), 但肾胺酶浓度与收缩压、舒张压、心率之间无相关性( $P>0.05$ ); 总儿茶酚胺浓度与心率( $r=0.176, P<0.05$ )、左房内径正相关( $r=0.188, P<0.05$ ), 但总儿茶酚胺与收缩压、舒张压之间无相关性( $P>0.05$ )。二元 Logistic 回归分析显示, 肾胺酶是房颤发生的保护因素( $OR<1, P<0.05$ )。**结论:** 肾胺酶可能参与房颤的发生, 并改善心脏重构。

**【关键词】** 心律失常; 心房颤动; 肾胺酶; 总儿茶酚胺; 相关性

**【中图分类号】** R541.7 **【文献标志码】** A

## Correlation between renalase and atrial fibrillation

WANG Yu-bing, SHUAI Zhuang, LI Zhong-yu, ZHOU Lu-wei, ZHANG Min, LV Zhan

(Cardiovascular Research Center, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China)

**【Abstract】Objective:** To investigate the role of renalase in the occurrence and development of atrial fibrillation (AF). **Methods:** 104 AF patients were selected as AF group and 104 non-AF patients as control group. According to the type of atrial fibrillation, the atrial fibrillation group was divided into persistent atrial fibrillation group ( $n=68$ ) and paroxysmal atrial fibrillation group ( $n=36$ ). The patient-related information were collected, and the plasma concentrations of renalase and total catecholamine were determined by venous blood of the subjects. The concentrations of renal aminase and total catecholamine were compared between the two groups, and the correlation between that and atrial fibrillation was analyzed. **Results:** The concentration of renalase in atrial fibrillation group was lower than that in control group ( $P<0.05$ ). The difference in renalase concentration between the paroxysmal atrial fibrillation group and the persistent atrial fibrillation group was not statistically significant ( $P>0.05$ ). There was no significant difference in total catecholamine concentration between atrial fibrillation group and control group or between paroxysmal atrial fibrillation group and persistent atrial fibrillation group ( $P>0.05$ ). The left atrial diameter of atrial fibrillation group was higher than that of control group ( $P<0.05$ ), and the left atrial diameter of persistent atrial fibrillation group was higher than that of paroxysmal atrial fibrillation group ( $P<0.05$ ). Correlation analysis showed that renalase concentration was negatively correlated with catecholamine concentration ( $P<0.05, r=-0.167$ ) and left atrial diameter ( $P<0.05, r=-0.212$ ), but there was no significant correlation between renalase concentration and systolic blood pressure, diastolic blood pressure and heart rate ( $P>0.05$ ). Total catecholamine concentration was positively correlated with heart rate ( $P<0.05, r=0.176$ ) and left atrial diameter ( $P<0.05, r=0.188$ ), but there was no significant correlation between total catecholamine concentration and systolic and diastolic blood pressure ( $P>0.05$ ). The Logistic regression analysis showed that renalase was a protective factor for atrial fibrillation ( $P<0.05, OR<1$ ). **Conclusion:** Renalase may be involved in the occurrence of atrial fibrillation and help improve cardiac remodeling.

**【Key words】** Arrhythmia; Atrial fibrillation; Renalase; Catecholamines; Correlation

心房颤动是临床常见的心律失常之一, 易导致 血栓形成, 使卒中风险增加。2% ~ 4% 的成人罹患

基金项目: 四川省南充市市校科技战略合作项目(18SXHZ0316); 川北医学院附属医院科研项目(2020ZD007); 四川省博士科研启动基金项目(2018BS004)

作者简介: 王玉兵(1978-), 女, 博士, 副主任医师。E-mail: 495720873@qq.com

通讯作者: 吕湛, 博士。E-mail: doctor-lz@163.com

房颤,且由于寿命的延长及无症状房颤的漏诊,房颤的实际患病率可能更高<sup>[1]</sup>。房颤的发生与心房重构<sup>[2]</sup>、炎症<sup>[3]</sup>、自主神经功能异常<sup>[4]</sup>、自身免疫<sup>[5]</sup>等多种因素有关,但其确切发病机制尚不明确,因此,对房颤发病机制的研究仍是当前需要攻克的难点。肾胺酶是一种主要由肾脏分泌入血的蛋白质,在心脏、肝脏、骨骼肌等多个组织中均有表达,参与了儿茶酚胺 (catecholamine, CA) 的降解<sup>[6]</sup>,调控中枢和外周多巴胺的活动<sup>[7]</sup>,参与了细胞内的氧化还原反应<sup>[8]</sup>、信号转导,具有细胞和器官保护的作用<sup>[9]</sup>,与高血压、动脉粥样硬化、心肌缺血、缺血再灌注损伤等心血管疾病的进展密切相关<sup>[10]</sup>。由于自主神经系统及氧化应激在房颤的发生及发展中起着重要的作用,因此肾胺酶可能参与了房颤的发生,但相关研究较少。本研究拟探讨肾胺酶、儿茶酚胺与房颤之间的相关性,找寻肾胺酶在房颤发生中的作用。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月 1 日至 2020 年 11 月 31 日川北医学院附属医院收治的 104 例房颤患者作为研究对象(实验组);另选同期 104 例非房颤患者作为对照组;按照房颤类型将房颤组分为持续性房颤组( $n=68$ )与阵发性房颤组( $n=36$ )。收集受试者年龄、性别、血压、心率、身高、体重、吸烟饮酒史、冠心病史、糖尿病史、高血压病史、甲状腺功能异常病史及用药史等一般资料。排除标准:(1)肝肾功不全、神经系统疾病、精神病史;(2)风湿性心脏病、急性心肌梗死、急性脑梗、肺栓塞;(3)严重感染、恶性肿瘤、病危及临终病人;(4)嗜铬细胞瘤、原发性醛固酮增多症、库欣综合征等继发性高血压。本研究遵守赫尔辛基宣言,并通过川北医学院附属医院医学伦理委员会批准(2020ER187-1)。

### 1.2 方法

1.2.1 标本采集 采取受试者静脉血于乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管中,在室温下使用离心机于 3 000 r/min,10 min 离心,取上层血浆移至 1.5 mL EP 管中存于  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  低温冰箱,用作测定肾胺酶、儿茶酚胺等指标。

1.2.2 肾胺酶及总儿茶酚胺的检测 使用人肾胺酶双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)试剂盒(南京卡米洛生物工程有限公司)测定血浆中肾胺酶浓度,使用人儿茶酚胺 ELISA 试剂盒(南京卡米洛生物工程有限公司)测定血浆中总儿茶酚胺浓度。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS25.0 和 GraphPad Prism5.0 软件对数

据进行统计分析。计量资料如符合正态分布,使用( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验;如不符合正态分布,使用 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较采用非参数秩和检验;计数资料采用 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用 $\chi^2$  检验;相关性分析采用 Spearman 分析;二元 Logistic 回归模型分析房颤发生的影响因素。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般临床资料的比较

房颤组年龄、入院时的心率及服用 $\beta$ 受体阻滞剂的人数高于对照组( $P < 0.05$ );对照组含有冠心病患者多于房颤组( $P < 0.05$ );其余指标组间均无统计学差异( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 患者一般临床资料比较 [ $\bar{x} \pm s, n(\%), M(P_{25}, P_{75})$ ]

资料	房颤组 ( $n=104$ )	对照组 ( $n=104$ )	$\chi^2/t/Z$ 值	$P$ 值
男性	51(49.04)	61(58.65)	1.935	0.164
年龄(岁)	70.00(63.00,74.75)	67.00(56.00,72.75)	-2.375	0.018
心率(次/分)	79.00(70.00,93.00)	74.00(66.00,80.75)	-3.349	0.001
BMI( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	24.00 $\pm$ 3.34	23.85 $\pm$ 3.40	0.331	0.395
收缩压(mmHg)	125.50(116.00,140.75)	131.00(120.25,142.75)	-1.301	0.193
舒张压(mmHg)	80.00(73.25,88.75)	78.00(71.00,86.00)	-1.700	0.089
吸烟史	33(31.73)	43(41.35)	2.073	0.150
饮酒史	28(26.92)	34(32.69)	0.827	0.363
既往病史				
冠心病	54(52.92)	70(67.31)	5.112	0.024
高血压	55(52.88)	63(60.58)	1.253	0.263
糖尿病	24(23.08)	25(24.04)	0.027	0.870
甲功异常	9(8.65)	4(3.85)	2.051	0.152
实验室指标				
甘油三酯( $\text{mmol}/\text{L}$ )	1.225(0.90,1.56)	1.410(0.98,1.72)	-1.473	0.141
总胆固醇( $\text{mmol}/\text{L}$ )	4.220(3.47,4.69)	4.090(3.52,4.63)	-0.923	0.356
低密度脂蛋白( $\text{mmol}/\text{L}$ )	2.230(1.68,2.58)	2.120(1.65,2.49)	-0.558	0.577
高密度脂蛋白( $\text{mmol}/\text{L}$ )	1.265(1.02,1.36)	1.225(1.04,1.40)	-0.036	0.971
载脂蛋白 A1( $\text{g}/\text{L}$ )	1.065(0.92,1.14)	1.090(0.96,1.24)	-1.688	0.091
载脂蛋白 B( $\text{g}/\text{L}$ )	0.830(0.61,1.07)	0.745(0.58,0.91)	-1.730	0.084
用药情况				
$\beta$ 受体阻滞剂	77(74.04)	42(40.38)	24.058	0.000
ACEI/ARB/ARNI	39(37.50)	38(36.54)	0.021	0.886

ACEI:血管紧张素转化酶抑制剂;ARB:血管紧张素受体拮抗剂;ARNI:沙库巴曲缬沙坦。

### 2.2 肾胺酶和总儿茶酚胺的比较

房颤组肾胺酶浓度低于对照组,差异有统计学意义(31.45 ng/mL vs. 39.42 ng/mL,  $P < 0.05$ );两组间儿茶酚胺浓度差异无统计学意义(110.05 pg/mL

vs. 86.35 pg/mL,  $P > 0.05$ )。持续性房颤组与阵发性房颤组肾胺酶浓度比较 (31.67 ng/mL vs. 30.32 ng/mL,  $P > 0.05$ ) 及儿茶酚胺浓度比较 (113.63 pg/mL vs. 107.84 pg/mL,  $P > 0.05$ ), 差异无统计学意义。

### 2.3 左房内径之间的关系

房颤组左房内径大于对照组 (41 mm vs. 35 mm,  $P < 0.05$ ), 持续性房颤组左房内径大于阵发性房颤

组 (43.5 mm vs. 35 mm,  $P < 0.05$ )。

### 2.4 肾胺酶与血压、心率、左房内径之间的相关性分析

肾胺酶浓度与儿茶酚胺浓度 ( $r = -0.167$ ,  $P < 0.05$ )、左房内径负相关 ( $r = -0.212$ ,  $P < 0.05$ ), 但肾胺酶浓度与收缩压、舒张压、心率之间无明显相关性 ( $P > 0.05$ )。见图 1。

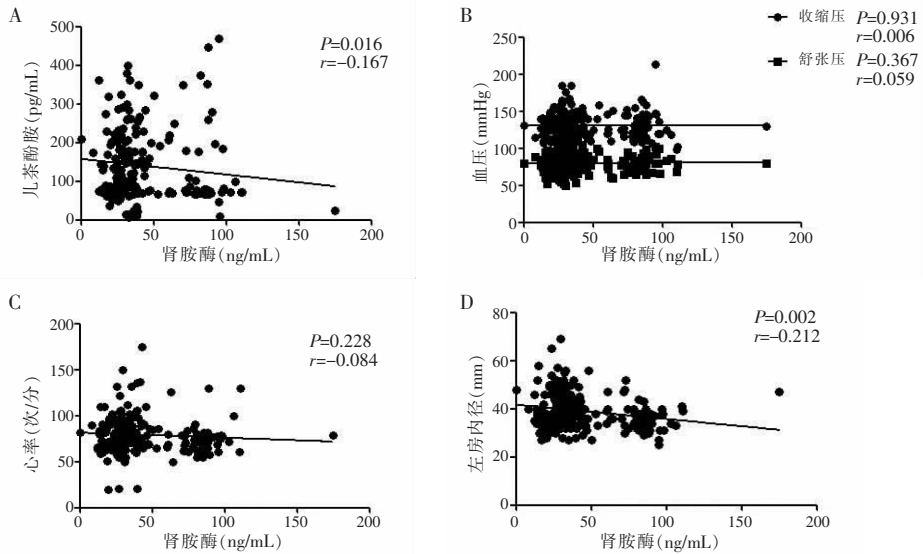


图 1 肾胺酶与儿茶酚胺、血压、心率、左房内径之间的相关性

A. 儿茶酚胺与肾胺酶的相关性; B. 血压与肾胺酶的相关性; C. 心率与肾胺酶的相关性; D. 左房内径与肾胺酶的相关性。

### 2.5 总儿茶酚胺与血压、心率、左房内径之间的相关性

总儿茶酚胺浓度与心率 ( $r = 0.176$ ,  $P < 0.05$ )

和左房内径 ( $r = 0.188$ ,  $P < 0.05$ ) 正相关, 总儿茶酚胺与收缩压、舒张压之间无明显相关性 ( $P > 0.05$ )。见图 2。

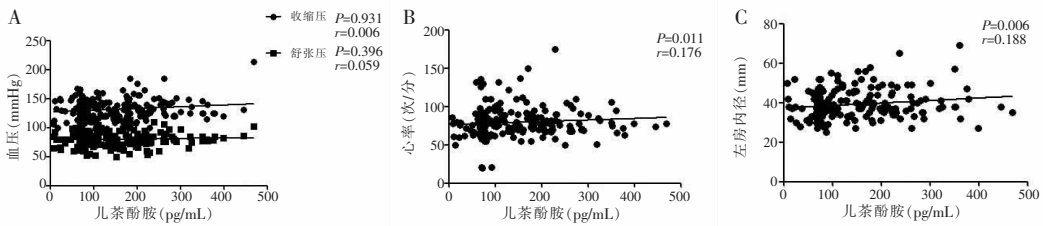


图 2 儿茶酚胺与血压、心率、左房内径之间的相关性

A. 血压与儿茶酚胺的相关性; B. 心率与儿茶酚胺的相关性; C. 左房内径与儿茶酚胺的相关性。

### 2.6 Logistic 回归分析

采用二元 Logistic 回归分析, 分析房颤发病的危险因素。肾胺酶和 ApoA1 水平是房颤发生的保护因素 ( $OR < 1$ ,  $P < 0.05$ ), 其余指标与房颤的发生之间无相关性 ( $P > 0.05$ )。见表 2。

## 3 讨论

本研究发现房颤组的肾胺酶浓度明显低于对照组, Logistic 回归分析发现肾胺酶是房颤的保护因

素, 因此, 肾胺酶可能参与了房颤的发生。此外, 相关性分析提示肾胺酶于左房内径呈负相关, 可能具有改善心脏重构的作用, 与 Yin 等<sup>[11]</sup> 研究基本一致。但是肾胺酶与血压、心率之间及儿茶酚胺与血压之间无显著相关, 与其生理特性不符, 且房颤组和对照组之间总儿茶酚胺水平并无显著差异, 但房颤组服用  $\beta$  受体阻滞剂的人数明显多于对照组, 而  $\beta$  受体阻滞剂可降低儿茶酚胺水平<sup>[12]</sup>, 故这一阴性结果可能是由药物因素引起的。

表 2 房颤危险因素 Logistic 回归分析

因素	$\beta$ 值	SE 值	Wald 值	OR 值	95% CI	P 值
肾胺酶	-0.021	0.006	11.666	0.979	0.968 ~ 0.991	0.001
CA	0.001	0.002	0.291	1.001	0.998 ~ 1.004	0.590
性别	0.453	0.449	1.019	1.573	0.653 ~ 3.792	0.313
吸烟	0.023	0.488	0.002	1.023	0.393 ~ 2.664	0.963
饮酒	-0.261	0.459	0.324	0.770	0.313 ~ 1.893	0.569
BMI	0.023	0.047	0.238	1.023	0.933 ~ 1.122	0.626
高血压	0.155	0.315	0.241	1.167	0.630 ~ 2.163	0.623
甲功异常	-0.703	0.645	1.190	0.495	0.140 ~ 1.751	0.275
糖尿病	0.142	0.385	0.136	1.152	0.542 ~ 2.448	0.713
TRIG	-0.222	0.166	1.794	0.801	0.578 ~ 1.108	0.180
CHOL	0.379	0.273	1.923	1.461	0.855 ~ 2.496	0.166
HDL	0.122	0.231	0.279	1.130	0.718 ~ 1.777	0.598
LDL	-0.233	0.333	0.493	0.792	0.413 ~ 1.519	0.483
ApoA1	-2.063	0.747	7.622	0.127	0.029 ~ 0.550	0.006
ApoB	-0.048	0.098	0.238	0.954	0.787 ~ 1.155	0.626
常量	2.094	1.653	1.606	8.118	-	0.205

Safdar 等<sup>[13]</sup>发现,伴有急性胸痛的冠脉病变患者的肾胺酶水平较高,而无急性缺血的冠脉病变患者的肾胺酶含量较低;Gu 等<sup>[14]</sup>指出,结扎大鼠冠状动脉前降支后肾胺酶水平在一周内上升至峰值,之后肾胺酶浓度逐渐下降,并低于术前水平,提示肾胺酶在急性心肌缺血时明显升高,而在慢性冠脉病中,肾胺酶水平反而降低,这可能是由于肾胺酶在急性心肌缺血中发挥了保护作用。本研究中,对照组患有冠心病的病例明显多于房颤组,但由于本研究排除了急性心肌缺血的患者,所纳入的患者均为慢性冠脉病,因此,这一异质性不会影响两组肾胺酶差异的趋势,反而可能导致这一差异被低估。Wybraniec 等<sup>[15]</sup>发现房颤组肾胺酶水平高于对照组,房颤发作时肾胺酶浓度下降,持续性房颤患者肾胺酶水平低于阵发性房颤患者及对照组,与本研究不符,可能是由于本研究中持续性房颤明显多于阵发性房颤,且采集血液样本时多处于房颤发作时。本研究存在一定的局限性,仅为单中心短期研究,后续仍需大样本、多中心研究以进一步验证。

综上,肾胺酶可能参与房颤的发生,并有助于改善心脏重构,是房颤发生的保护因素,但其是否通过影响儿茶酚胺浓度引起这一改变尚无定论。

参考文献

[1] Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) [J]. *European Heart Journal*, 2021, 42(5): 373-498.

[2] Wijesurendra RS, Casadei B. Mechanisms of atrial fibrillation[J]. *Heart*, 2019, 105(24): 1860-1867.

[3] Van Wagoner DR, Chung MK. Inflammation, inflammasome activation, and atrial fibrillation[J]. *Circulation*, 2018, 138(20): 2243-2246.

[4] Qin M, Zeng C, Liu X. The cardiac autonomic nervous system: a target for modulation of atrial fibrillation[J]. *Clinical Cardiology*, 2019, 42(6): 644-652.

[5] Gawalko M, Balsam P, Lodziński P, et al. Cardiac arrhythmias in autoimmune diseases [J]. *Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society*, 2020, 84(5): 685-694.

[6] Xu J, Li G, Wang P, et al. Renalase is a novel, soluble monoamine oxidase that regulates cardiac function and blood pressure[J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2005, 115(5): 1275-1280.

[7] Quelhas-Santos J, Serrão MP, Soares-Silva I, et al. Renalase regulates peripheral and central dopaminergic activities [J]. *American Journal of Physiology Renal Physiology*, 2015, 308(2): F84-F91.

[8] Beaupre BA, Carmichael BR, Hoag MR, et al. Renalase is an  $\alpha$ -NAD (P)H oxidase/anomerase [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2013, 135(37): 13980-13987.

[9] Wang Y, Safirstein R, Velazquez H, et al. Extracellular renalase protects cells and organs by outside-in signalling [J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2017, 21(7): 1260-1265.

[10] Li Y, Wu W, Liu W, et al. Roles and mechanisms of renalase in cardiovascular disease: a promising therapeutic target [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2020, 131: 110712.

[11] Yin J, Lu Z, Wang F, et al. Renalase attenuates hypertension, renal injury and cardiac remodelling in rats with subtotal nephrectomy [J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2016, 20(6): 1106-1117.

[12] 金云玉, 杨岚, 朱赛楠, 等. 艾司洛尔抑制气管插管反应机制的探讨——血浆儿茶酚胺水平与脑电双频指数的关系 [J]. *北京大学学报(医学版)*, 2008, 40(2): 192-194.

[13] Safdar B, Guo X, Johnson C, et al. Elevated renalase levels in patients with acute coronary microvascular dysfunction-A possible biomarker for ischemia [J]. *International Journal of Cardiology*, 2019, 279: 155-161.

[14] Gu R, Lu W, Xie J, et al. Renalase deficiency in heart failure model of rats—a potential mechanism underlying circulating norepinephrine accumulation [J]. *PLoS One*, 2011, 6(1): e14633.

[15] Wybraniec MT, Wiecek J, Woźniak-Skowarska I, et al. Renalase is associated with adverse left atrial remodelling and disease burden in patients with atrial fibrillation undergoing pulmonary vein isolation [J]. *Kardiologia Polska*, 2018, 76(8): 1232-1241.

(收稿日期: 2023-04-15)

修回日期: 2023-06-15)