

# 视黄醇结合蛋白 4 诊断射血分数保留的心力衰竭的价值

程峰 唐其柱

**【摘要】** 目的:探讨视黄醇结合蛋白 4(RBP4)对诊断射血分数保留的心力衰竭(HFPEF)的价值。 方法:纳入 2012 年至 2015 年在我院住院的 HFPEF 患者(HFPEF 组)和无心血管疾病的健康对照者(对照组)各 50 例。比较两组患者 RBP4、N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平及其与心脏舒张功能之间的相关性。 结果:HFPEF 组的 RBP4 $[(71.90 \pm 12.43) \mu\text{g/mL}]$  对  $[(30.02 \pm 15.70) \mu\text{g/mL}]$ ,  $P < 0.05$ 、NT-proBNP  $[(1\,002.52 \pm 305.77) \text{pg/mL}]$  对  $[(354.75 \pm 160.08) \text{pg/mL}]$ ,  $P < 0.05$  均明显高于对照组。Person 相关分析发现,RBP4、NT-proBNP 与心脏舒张功能指标均显著相关( $P$  均  $< 0.05$ )。绘制受试者工作特征(ROC)曲线发现,RBP4 与 NT-proBNP 诊断 HFPEF 的 ROC 曲线下面积无统计学差异( $P > 0.05$ )。 结论:RBP4 可能成为诊断 HFPEF 的新型生物标志物。

**【关键词】** 射血分数保留的心力衰竭;视黄醇结合蛋白 4; N 末端脑钠肽前体;诊断  
doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2017.05.014

**The value of retinol binding protein 4 in the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction**  
CHENG Feng, TANG Qizhu. Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei 430060, China

**【Abstract】 Objective:** To investigate the value of retinol binding protein 4 (RBP4) in the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction (HFPEF). **Methods:** HFPEF patients (HFPEF group) and the healthy control without cardiovascular diseases (control group) for each 50 cases in our hospital from 2012 to 2015 were enrolled. The retinol binding protein4 (RBP4), N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and cardiac diastolic function were compared between the two groups, and the relationship between the two markers and cardiac diastolic function was analysed. **Results:** RBP4 in HFPEF group was significantly higher than that in control group  $[(71.90 \pm 12.43) \mu\text{g/mL}]$  vs.  $[(30.02 \pm 15.70) \mu\text{g/mL}]$ ,  $P < 0.05$ . The NT-proBNP in HFPEF group was also higher than that in control group  $[(1\,002.52 \pm 305.77) \text{pg/mL}]$  vs.  $[(354.75 \pm 160.08) \text{pg/mL}]$ ,  $P < 0.05$ . Person correlation analysis showed that there was a significant correlation between RBP4, NT-pro-BNP and cardiac diastolic function indexes (all  $P < 0.05$ ). By plotting the receiver operating characteristic (ROC) curve, it was found that there was no difference between the area under curves of RBP4 and NT-pro-BNP in diagnosing HFPEF ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** RBP4 may become a new biomarker for the diagnosis of HFPEF.

**【Key words】** Heart failure with preserved ejection fraction; Retinol binding protein 4; N-terminal pro-brain natriuretic peptide; Diagnosis

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是各种心血管疾病的终末阶段<sup>[1]</sup>。研究表明,约半数

CHF 患者有心力衰竭的症状和体征,但是其左室射血分数(LVEF)近似正常,被称为射血分数保留的心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFPEF)<sup>[2]</sup>。临床生物标记物如脑钠肽

(BNP)和 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)对 CHF 和 HFPEF 的诊断和预后判断有重要价值<sup>[3]</sup>。然而,循环血中的 NT-proBNP 受性别、年龄、体型和肾功能的影响较大,因此需要寻找新的生物标志物。

视黄醇结合蛋白(retinol-binding protein, RBP)是血液中维生素的转运蛋白,广泛分布于血液、脑脊液、尿和其他体液中。RBP4 由脂肪细胞和肝细胞产生,是一种参与胰岛素抵抗的脂肪因子<sup>[4]</sup>。RBP4 与体内慢性炎症状态、血脂代谢及血压水平密切相关<sup>[5]</sup>。研究表明,RBP4 基因变异与血脂异常、肥胖明显相关<sup>[5]</sup>。血清 RBP4 增高是冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)的独立危险因素<sup>[6]</sup>,冠心病患者心外膜和皮下脂肪中的 RBP4 水平明显升高<sup>[7]</sup>,提示 RBP4 可能作为诊断心血管疾病的生物标志物。然而,RBP4 是否能够作为诊断 HFPEF 的标志物尚未见报道。

本研究通过比较 HFPEF 患者与健康对照者 RBP4 和 NT-proBNP 水平及其与心脏舒张功能之间的关系,评估 RBP4 诊断 HFPEF 的价值。

### 1 对象与方法

#### 1.1 研究对象

纳入 2012 年 1 月至 2015 年 12 月在本院住院的 HFPEF 患者 50 例,设为 HFPEF 组。HFPEF 的诊断标准参照 2013 版美国心脏协会心力衰竭管理指南。

- (1) 有典型心力衰竭的症状或体征。
- (2) LVEF 正常或轻度异常(LVEF>50%),左心室大小正常。
- (3) 超声心动图示二尖瓣舒张早期血流峰值(E)与二尖瓣环舒张早期峰值速度(e)之比(E/e)>15。如果 8<E/e<15,则需要达到以下任一标准:
  - ①左房容积指数(LAVI)>40 mL/m<sup>2</sup>;
  - ②左室质量指数(LVMI)>122 g/m<sup>2</sup>(女性),>149 g/m<sup>2</sup>(男性);
  - ③肺静脉血流舒张晚期逆行波峰持续时间(Ard)-二尖瓣 A 波持续时间(Ad)>30 ms;
  - ④E 波减速时间(EDT)>280 ms(年龄>50 岁)或二尖瓣

舒张早期血流峰值(E)与晚期血流峰值(A)之比(E/A)<0.5(年龄>50 岁)。

(4) 超声心动图检查无瓣膜疾病,并排除心包疾病、肥厚型心肌病、限制型(浸润性)心肌病。

选择同期来我院进行体检的健康成年人 50 例为对照组。

#### 1.2 方法

收集患者的一般资料、合并疾病、实验室检查(血常规、肝肾功能、电解质、血糖、血脂等)、超声心动图、12 导联心电图和用药情况。NT-proBNP 检测采用德国罗氏诊断有限公司的 Cobase601 电化学发光分析仪。RBP4 水平测定采用双抗体夹心法。

#### 1.3 统计学分析

采用 SPSS 17.0 软件进行统计学处理,计量资料组内和组间比较采用 *t* 检验和方差分析,计数资料采用卡方检验,变量间相关性分析采用 Pearson 相关性检验。通过绘制受试者工作特征(ROC)曲线比较 RBP4 与 NT-proBNP 诊断 HFPEF 的曲线下面积。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

### 2 结果

#### 2.1 两组患者一般情况的比较

两组患者的性别构成、年龄[(63.1±5.5)岁对(64.5±5.3)岁]、体质质量指数[(23.2±5.6)kg/m<sup>2</sup>对(22.7±3.3)kg/m<sup>2</sup>]、肾功能和血常规均无明显差异。HFPEF 患者中房颤发生率(46%对 0)明显高于对照组,心血管常规用药在 HFPEF 组均明显多于对照组(*P*均<0.05)。

#### 2.2 两组患者血浆 NT-proBNP、RBP4 和心功能的比较

HFPEF 组患者的 RBP4、NT-proBNP 水平均明显高于对照组而 LVEF 低于对照组,心脏舒张功能指标(E/A、E/e、LVMI)明显劣于对照组(*P*均<0.05)。在调整临床变量(房颤、用药差异)后,两组之间的差异仍有统计学意义(*P*均<0.05),见表 1。

表 1 两组患者 NT-proBNP、RBP4 水平和心功能的比较

	对照组	HFPEF	<i>P</i> 值	调整后 <i>P</i> 值
NT-proBNP/pg·mL <sup>-1</sup>	354.75±160.08	1 002.52±305.77	<0.01	<0.01
RBP4/μg·mL <sup>-1</sup>	30.02±15.70	71.90±12.43	<0.01	<0.01
LVEF/%	65.13±5.46	62.23±5.86	<0.01	<0.05
E/A	1.27±0.09	0.74±0.09	<0.01	<0.01
E/e	6.72±1.11	17.01±4.65	<0.01	<0.01
LVMI/g·m <sup>-2</sup>	110.72±15.75	132.45±21.22	<0.01	<0.01

2.3 RBP4、NT-proBNP 水平与心脏舒张功能指标的相关性分析

Person 相关性分析发现,RBP4 和 NT-proBNP 与 E/A、E/e、LVMI 之间具有显著相关性( $P$  均 $<0.05$ )。见表 2。

表 2 RBP4、NT-proBNP 与心脏舒张功能指标的相关性

	统计值	E/A	E/e	LVMI
NT-proBNP	Person 相关系数	-0.73	0.82	0.39
	$R^2$	0.59	0.67	0.18
	$P$ 值	$<0.05$	$<0.05$	$<0.05$
RBP4	Person 相关系数	-0.75	0.80	0.44
	$R^2$	0.57	0.70	0.21
	$P$ 值	$<0.05$	$<0.05$	$<0.05$

2.4 RBP4 和 NT-proBNP 诊断 HFPEF 的特异性

RBP4 和 NT-proBNP 诊断 HFPEF 的 ROC 曲线下面积分别为 0.856 和 0.874。RBP4 诊断 HFPEF 的 ROC 曲线下面积与 NT-proBNP 无统计学差异( $P>0.05$ )。

3 讨论

HFPEF 发病机制极为复杂,心脏舒张功能障碍、收缩储备功能失调、心肌细胞能量代谢异常、内皮细胞功能障碍、炎症反应等均可导致 HFPEF<sup>[8]</sup>。研究表明,心肌细胞能量代谢障碍<sup>[9]</sup>和炎症反应<sup>[10]</sup>在此过程中发挥重要作用。HFPEF 患者心肌细胞能量代谢障碍主要表现为三磷酸腺苷(ATP)生成障碍和运转异常<sup>[11]</sup>。对 HFPEF 患者左室心内膜活检发现,心肌细胞氧化应激明显增加,一氧化氮信号减弱,导致心脏炎症反应增强,循环血中白细胞介素(IL)-1、IL-6 和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )明显增加,这种系统性炎症反应进一步造成内皮细胞损伤,加重氧化应激,形成恶性循环<sup>[8]</sup>。RBP4 是一种脂肪因子,其与葡萄糖转运蛋白 4(GLUT4)的表达相互作用,当 GLUT4 表达增加时,RBP4 的表达则下降;当 RBP4 表达增加时,GLUT4 的表达则下降<sup>[4,12]</sup>。RBP4 作为胰岛素抵抗的促进蛋白,还与多种心血管代谢危险因素显著相关,包括代谢综合征、肥胖、血脂异常、炎症等<sup>[12-13]</sup>。本研究结果显示,HFPEF 患者的 RBP4 水平明显升高, HFPEF 患者循环血中 RBP4 水平与心脏舒张功能明显相关,RBP4 诊断 HFPEF 的灵敏度和特异性不劣于 NT-proBNP,提示 RBP4 可能成为诊断 HFPEF 的新型标志物。

本研究尚存在一定局限性。首先,样本量较小,可能存在选择偏倚;其次, HFPEF 组患者均接

受利尿剂和地高辛作为常规治疗,而药物是否会影响循环标志物水平尚不明确。

参 考 文 献

[1] Magaña-Serrano JA, Rosas-Peralta M, Candanosa-Arias C, et al. Heart failure with preserved ejection fraction (HFPEF). Impact of change in the paradigm of isolated diastolic dysfunction[J]. Gac Med Mex, 2015, 151(5): 635-647.

[2] Lekavich CL, Barksdale DJ, Neelon VA. Heart failure preserved ejection fraction (HFpEF): an integrated and strategic review[J]. Heart Fail Rev, 2015, 20(6):643-653.

[3] Egom EE. BNP and heart failure: preclinical and clinical trial data[J]. J Cardiovasc Transl Res, 2015, 8(3):149-157.

[4] Chen Y, Lv P, Du M, et al. Increased retinol-free RBP4 contributes to insulin resistance in gestational diabetes mellitus[J]. Arch Gynecol Obstet, 2017, 296(1):53-61.

[5] Shajarian M, Rafiee L, Naji-Esfahani H, et al. Association of RBP4 gene variants with adverse lipid profile and obesity [J]. Gene, 2015, 561(1):1-5.

[6] Sun Q, Kiernan UA, Shi L, et al. Plasma retinol-binding protein 4 (RBP4) levels and risk of coronary heart disease: a prospective analysis among women in the nurses' health study [J]. Circulation, 2013, 127(19):1938-1947.

[7] Salgado-Somoza A, Teijeira-Fernández E, Rubio J, et al. Coronary artery disease is associated with higher epicardial retinol-binding protein 4 (RBP4) and lower glucose transporter (GLUT) 4 levels in epicardial and subcutaneous adipose tissue[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2012, 76(1): 51-58.

[8] Sharma K, Kass DA. Heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms, clinical features, and therapies[J]. Circ Res, 2014, 115(1):79-96.

[9] Bates A, Shen Q, Hiebert JB, et al. Myocardial energetics and ubiquinol in diastolic heart failure[J]. Nurs Health Sci, 2014, 16(4):428-433.

[10] Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation [J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(4):263-271.

[11] Kitzman DW, Nicklas B, Kraus WE, et al. Skeletal muscle abnormalities and exercise intolerance in older patients with heart failure and preserved ejection fraction[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2014, 306(9):H1364-H1370.

[12] Wan K, Zhao J, Deng Y, et al. A genetic polymorphism in RBP4 is associated with coronary artery disease[J]. Int J Mol Sci, 2014, 15(12):22309-22319.

[13] Codoner-Franch P, Carrasco-Luna J, Allepuz P, et al. Association of RBP4 genetic variants with childhood obesity and cardiovascular risk factors[J]. Pediatr Diabetes, 2016, 17(8):576-583.

(收稿:2017-06-10 修回:2017-07-27)

(本文编辑:丁媛媛)