

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.02.021

心力衰竭患者血清 TRPC1 水平及其与心功能和预后的关系研究

陈俊冲, 吴小燕, 林文盛
(浙江省丽水市中心医院心血管内科 323020)

[摘要] **目的** 探讨心力衰竭(HF)患者血清瞬时受体电位通道 1(TRPC1)水平及其与心功能和预后的关系,阐明 TRPC1 在心力衰竭中的价值。**方法** 选取该院心血管内科 2016 年 1 月至 2018 年 12 月 80 例心力衰竭患者作为 HF 组,选取同期 80 例健康体检者作为对照组。测定并比较两组血清 TRPC1、脑钠肽 N 端前体蛋白(NT-proBNP)水平、左室射血分数(LVEF)和左室舒张末期内径(LVEDD)。**结果** HF 组 TRPC1、NT-pro BNP 水平和 LVEDD 高于对照组,LVEF 低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。不同心功能 HF 患者 TRPC1、NT-pro BNP 水平和 LVEF、LVEDD 比较,差异有统计学意义($P<0.05$),且随着心功能级别的升高,TRPC1、NT-pro BNP 水平和 LVEDD 升高,LVEF 降低。HF 患者 TRPC1 水平与 NT-pro BNP、LVEDD 呈正相关($P<0.05$),与 LVEF 呈负相关($P<0.05$),TRPC1、NT-pro BNP、LVEF、LVEDD 均为 HF 死亡的危险因素($P<0.05$)。**结论** TRPC1 在 HF 患者中水平升高,其为 HF 死亡的危险因素。

[关键词] 心力衰竭;瞬时受体电位通道;心脏功能试验;危险因素;利钠肽,脑;每搏输出量

[中图法分类号] R541.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)02-0256-04

Study on the TRPC1 level in patients with heart failure and its relationship with cardiac function and prognosis

CHEN Junchong, WU Xiaoyan, LIN Wensheng

(Department of Cardiology, Lishui Central Hospital, Lishui, Zhejiang 323020, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the serum transient receptor potential channel 1 (TRPC1) level and the relationship with cardiac function and prognosis in patients with heart failure (HF), and elucidate the value of TRPC1 in HF. **Methods** A total of 80 patients with HF were selected as the HF group, while 80 healthy subjects were selected as the control group from January 2016 to December 2018. TRPC1, B-type brain natriuretic peptide (NT-pro BNP) level, left ventricular ejection fraction (LVEF) and left ventricular end diastolic diameter (LVEDD) were measured and compared between the two groups. **Results** TRPC1, NT-pro BNP levels and LVEDD were higher in the HF group than those in the control group, while LVEF was lower than that in the control group ($P<0.05$). TRPC1, NT-pro BNP levels and LVEF, LVEDD were significantly different in patients with different cardiac functional grade ($P<0.05$). With the increase of cardiac function, TRPC1, NT-pro BNP levels and LVEDD increased, while LVEF decreased. TRPC1 level was positively correlated with NT-pro BNP and LVEDD ($P<0.05$), and it was negatively correlated with LVEF ($P<0.05$). TRPC1, NT-pro BNP, LVEF and LVEDD were all the risk factors for HF death ($P<0.05$). **Conclusion** TRPC1 is elevated in patients with HF, which is the risk factor for HF death.

[Key words] heart failure; transient receptor potential channels; heart function tests; risk factors; natriuretic peptide, brain; stroke volume

心力衰竭(heart failure, HF)是各种心脏病的终末阶段,是心血管疾病死亡的重要原因^[1]。HF 的临床表现缺乏特异性,多表现为胸痛、呼吸困难、口干、食欲不振、气促等,相应的实验室检查及物理检查结果常无明显异常,临床医生主要靠临床经验和间接手段诊断 HF,但诊断率低,容易延误治疗^[2-3]。因此选

作者简介:陈俊冲(1982—),主治医师,本科,主要从事心血管病研究。

择 HF 诊断和预后评估指标具有重要意义,其中瞬时受体电位通道 1(Transient receptor potential channel 1,TRPC1)在心肌肥厚的发生、发展中发挥重要作用,为心肌肥厚治疗的新靶点^[4-5]。心肌肥厚是 HF 的主要原因,因此推测 TRPC1 可能参与 HF 的发生、发展。本文对 HF 患者血清 TRPC1 水平及其与心功能和预后的关系进行研究,探讨其在 HF 中的价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取本院心血管内科 2016 年 1 月至 2018 年 12 月 80 例 HF 患者作为 HF 组。纳入标准:HF 病因为缺血性心肌病、扩张型心肌病、高血压心脏病。排除标准:脑血管疾病、外周血管疾病、免疫性疾病、感染性疾病、恶性肿瘤、肝肾功能不全等。HF 组中男 43 例,女 37 例,平均年龄(63.54±8.62)岁,随访 3 个月全因死亡 14 例,存活 66 例。选取同期 80 例健康体检者作为对照组,对照组中男 41 例,女 39 例,平均年龄(63.25±8.47)岁。本研究经医院伦理委员会审批,所有研究对象均知情并签署知情同意书。两组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 血清 TRPC1、血清脑钠肽 N 端前体蛋白(brain natriuretic peptide n-terminal precursor protein,NT-pro BNP)水平测定

HF 组抽取治疗前静脉血,对照组抽取体检当天静脉血,采用流式细胞仪测定血清 TRPC1 水平;采用全自动化学发光仪(广东深圳新产业生物医学工程有限公司)测定 NT-pro BNP 水平,所有配套试剂购自深圳新产业生物医学工程有限公司。

1.2.2 左心室射血分数(left ventricular ejection

fraction,LVEF)、左心室舒张末期内径(left ventricular end diastolic diameter,LVEDD)测定

采用彩色多普勒超声显像仪(惠普 SONO5500 型)测定 LVEF 和 LVEDD。

1.3 统计学处理

采用 SPSS20.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,多组比较采用方差分析,相关性采用 Pearson 分析,全因死亡危险因素采用 Logistic 回归模型分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组血清 TRPC1、NT-pro BNP 水平和 LVEF、LVEDD 比较

HF 组血清 TRPC1、NT-pro BNP 水平和 LVEDD 高于对照组,LVEF 低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组 TRPC1、NT-pro BNP 和 LVEF、LVEDD 比较($\bar{x}\pm s$)

项目	HF 组 ($n=80$)	对照组 ($n=41$)	t	P
TRPC1(%)	47.52±2.28	17.86±2.13	85.024	<0.01
NT-pro BNP(pg/mL)	3 324.73±142.61	86.25±24.16	200.259	<0.01
LVEF(%)	43.52±5.28	56.34±5.43	15.140	<0.01
LVEDD(mm)	61.27±4.91	47.62±4.78	17.817	<0.01

2.2 不同心功能 HF 患者血清 TRPC1、NT-pro BNP 水平和 LVEF、LVEDD 比较

不同心功能 HF 患者血清 TRPC1、NT-pro BNP 水平和 LVEF、LVEDD 比较,差异有统计学意义($P<0.05$),随着心功能级别的升高,血清 TRPC1、NT-pro BNP 水平和 LVEDD 升高,LVEF 降低。见表 2。

表 2 不同心功能 HF 患者 TRPC1、NT-pro BNP 和 LVEF、LVEDD 比较($\bar{x}\pm s$)

项目	心功能Ⅱ级($n=19$)	心功能Ⅲ级($n=37$)	心功能Ⅳ级($n=24$)	F	P
TRPC1(%)	38.58±2.34	46.52±2.41 ^a	53.67±2.53 ^{ab}	204.775	<0.01
NT-pro BNP(pg/mL)	2 248.67±118.49	3 324.73±142.61 ^a	4 315.27±163.24 ^{ab}	1 094.206	<0.01
LVEF(%)	48.57±5.04	42.35±5.13 ^a	37.24±5.08 ^{ab}	26.233	<0.01
LVEDD(mm)	52.13±5.14	60.14±4.87 ^a	65.82±5.11 ^{ab}	39.702	<0.01

^a: $P<0.05$,与心功能Ⅱ级比较;^b: $P<0.05$,与心功能Ⅲ级比较。

2.3 HF 组血清 TRPC1 和 NT-pro BNP、LVEF、LVEDD 的相关性分析

HF 组 TRPC1 水平与 NT-pro BNP、LVEDD 呈正相关($P<0.05$),与 LVEF 呈负相关($P<0.05$),见

表 3。

2.4 HF 组死亡的 Logistic 回归分析

以发生主要心血管事件为因变量(0=生存,1=全因死亡),以 TRPC1、NT-pro BNP、LVEF、LVEDD

为因变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示 TRPC1、NT-pro BNP、LVEF、LVEDD 均为 HF 死亡的危险因素($P<0.05$),见表 4。

表 3 HF 组 TRPC1 水平和 NT-pro BNP、LVEF、LVEDD 的相关性分析

项目	TRPC1	
	<i>r</i>	<i>P</i>
NT-pro BNP	0.564	<0.01
LVEF	-0.498	<0.01
LVEDD	0.524	<0.01

表 4 HF 组死亡的 Logistic 回归分析

变量	γ	β	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	95%CI
TRPC1	0.356	0.179	7.642	0.011	1.443	1.134~1.792
NT-pro BNP	0.423	0.158	8.032	0.013	1.544	1.147~2.102
LVEF	0.713	0.322	5.216	0.019	1.943	1.120~3.518
LVEDD	0.621	0.178	9.164	0.014	1.753	1.106~2.517

3 讨 论

TRPC 基因激活后可引起钙持续内流,引起心肌细胞肥大,增加心肌细胞凋亡^[6],而活化 T 细胞核因子可增加 TRPC 基因转录,进一步增加钙内流,导致 HF 的发生^[7-8]。TRPC1 为 TRPC 的亚型之一,在心肌肥厚发生、发展过程中也发挥重要作用^[9-10],在心肌肥厚模型大鼠心脏组织中表达升高^[11]。过表达 TRPC1 可激活活化 T 细胞核因子,敲除 TRPC1 基因可抑制活化 T 细胞核因子^[12]。TRPC1 和活化 T 细胞核因子相互作用形成正反馈循环,通过调节钙内流参与心肌肥厚过程^[13]。心肌肥厚为 HF 的主要原因,本文发现 HF 患者血清 TRPC1 水平升高,表明 TRPC1 可能通过调节钙内流促进心肌肥厚,从而导致 HF 的发生。

NT-pro BNP 可反映心室功能,HF 时心室容量负荷和心室压力过重,从而导致 NT-pro BNP 分泌增加。NT-pro BNP 是左心室功能障碍的敏感指标,是 HF 诊断的特异性标志物,在 HF 的诊断和预后评价中具有重要价值^[14-15]。LVEF 和 LVEDD 为反映心脏功能的重要指标^[16-17],LVEDD>50 mm 表示心功能不全^[18-19]。本研究结果发现,HF 患者血清 TRPC1、NT-pro BNP 水平和 LVEDD 升高、LVEF 降低,且 TRPC1 水平与 NT-pro BNP、LVEDD 呈正相关,与 LVEF 呈负相关($P<0.05$)。NT-pro BNP 水平和 LVEDD 升高及 LVEF 降低表明 HF 患者存在心功能不全,TRPC1 也可反映心功能不全的严重程

度,TRPC1 和 NT-pro BNP 共同参与心室重塑过程,可成为评估 HF 严重程度的潜在标志物。推测其机制可能为 TRPC1 激活后引起钙持续内流,激活钙调神经素-活化 T 细胞核因子通路,活化 T 细胞核因子增加 TRPC1 基因转录,正反馈增加细胞膜上 TRPC1 表达,TRPC1 大量表达进一步增加钙内流,促进心肌细胞肥大和凋亡,引起心功能不全,导致 HF 的发生。对于 TRPC1 是否通过上述机制参与 HF 的发生、发展尚需进行动物实验和细胞实验进行研究证实。本研究还发现 TRPC1 和 NT-pro BNP、LVEDD、LVEF 均为 HF 全因死亡的危险因素($P<0.05$),表明 TRPC1 有望成为预测 HF 预后的潜在标志物。

综上所述,HF 患者血清 TRPC1 水平升高,其可在一定程度上反映 HF 严重程度,并成为判断预后的潜在标志物。

参考文献

[1] SANDHU A T, HEIDENREICH P A. Heart failure management with ambulatory pulmonary artery pressure monitoring[J]. Trends Cardiovasc Med,2018,28(3):212-219.

[2] ISRAR M Z, HEANEY L M, SUZUKI T. Proteomic biomarkers of heart failure[J]. Heart Fail Clin,2018,14(1):93-107.

[3] NUSSBARMEROVA B, ROSOLOVA H. Diagnosis of heart failure; the new classification of heart failure[J]. Vnitr Lek, 2018, 64(9): 847-851.

[4] WATANABE H, IINO K, OHBA T, et al. Possible involvement of TRP channels in cardiac hypertrophy and arrhythmia[J]. Curr Top Med Chem,2013,13(3):283-294.

[5] 卢海龙,李雷,杨荣礼,等. 经典瞬时受体电位通道与心肌肥厚发生发展的关系研究进展[J]. 山东医药,2015,55(11):92-94.

[6] AHMAD A A, STREIFF M, HUNTER C, et al. Physiological and pathophysiological role of transient receptor potential canonical channels in cardiac myocytes[J]. Prog Biophys Mol Biol,2017,130(B):254-263.

[7] DU Y, FU J, YAO L, et al. Altered expression of PPAR- γ and TRPC in neonatal rats with persistent pulmonary hypertension [J]. Mol Med Rep,2017,16(2):1117-1124.

[8] XIAO X, LIU H X, SHEN K, et al. Canonical transient receptor potential channels and their

link with cardio/cerebro-vascular diseases[J]. *Biomol Ther (Seoul)*, 2017, 25(5): 471-481.

[9] 袁楚婷,葛长江,赵康,等. 血清钙离子信号蛋白 STIM1、Orai1、TRPC1 在急性冠状动脉综合征的作用[J/CD]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2016, 10(16): 2394-2398.

[10] LI J, WU W, ZHAO M, et al. Involvement of TRPC1 in Nampt-induced cardiomyocyte hypertrophy through the activation of ER stress[J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2017, 63(4): 33-37.

[11] ZOU G, HONG H, LIN X, et al. TRPC1, CaN and NFATC3 signaling pathway in the pathogenesis and progression of left ventricular hypertrophy in spontaneously hypertensive rats[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2015, 37(3): 223-234.

[12] CHEN M S, XIAO J H, WANG Y, et al. Up-regulation of TRPC1 contributes to contractile function in isoproterenol-induced hypertrophic myocardium of rat[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2013, 32(4): 951-959.

[13] CAMACHO LONDONO J E, TIAN Q, HAMMER K, et al. A background Ca^{2+} entry pathway mediated by TRPC1/TRPC4 is critical for development of pathological cardiac remodelling[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(33): 2257-2266.

[14] MAISEL A S, DURAN J M, WETTERSTEN N. Natriuretic peptides in heart failure: atrial and B-type natriuretic peptides[J]. *Heart Fail Clin*, 2018, 14(1): 13-25.

[15] ZHOU S L, ZHANG J, SONG T T, et al. Diagnostic accuracy of natriuretic peptides for acute heart failure: a review[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(8): 2415-2420.

[16] MCMURRAY J J V, PONIKOWSKI P, BOLLI G B, et al. Effects of vildagliptin on ventricular function in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure: a randomized placebo-controlled trial[J]. *JACC Heart Fail*, 2018, 6(1): 8-17.

[17] CLELAND J G F, BUNTING K V, FLATHER M D, et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(1): 26-35.

[18] LI D, LIU W, MA D, et al. An effective treatment for heart failure caused by valvular heart diseases: thoracic sympathetic block[J]. *J Invest Surg*, 2018, 31(3): 236-240.

[19] KAJIMOTO K, MINAMI Y, OTSUBO S, et al. Sex differences in left ventricular cavity dilation and outcomes in acute heart failure patients with left ventricular systolic dysfunction[J]. *Can J Cardiol*, 2018, 34(4): 477-484.

(收稿日期: 2019-06-18 修回日期: 2019-10-16)

(上接第 255 页)

injury and long-term mortality in patients with heart failure and mid-range ejection fraction: an observation study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(10): e6259.

[15] 琚晓敏,郭金凤. 妊娠高血压病孕妇孕产期 NT-pro BNP 变化及相关性分析[J]. *中国计划生育学杂志*, 2018, 26(11): 1091-1093.

[16] ZHANG Z, LU B, SHENG X, et al. Cystatin C in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2011, 58(3): 356-365.

[17] NAKHJAVEN-SHAHRAKI B, YOUSEFIFARD M, ATAIEI N, et al. Accuracy of cystatin C in prediction of acute kidney injury in children; serum or urine levels; which one works better? A systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Nephrol*, 2017, 18(1): 120.

[18] LU Y P, HASAN A A, ZENG S, et al. Plasma ET-1 concentrations are elevated in pregnant women with hypertension Meta-analysis of clinical studies[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2017, 42(4): 654-663.

[19] 王莉,陈小菊,郑林媚. 妊娠期高血压患者血清 ET-1、NT-proBNP 和 NGAL 的水平变化及对早期急性肾损伤的预测价值[J]. *山东医药*, 2018, 58(33): 69-71.

(收稿日期: 2019-06-04 修回日期: 2019-08-26)