

· 论著 ·

血清促肾上腺皮质激素与老年高血压合并射血分数保留型心力衰竭患者发生心房颤动的关系



扫描二维码
获取更多

桑明敏, 祝存奎, 马生龙

【摘要】 **目的** 探讨血清促肾上腺皮质激素 (ACTH) 与老年高血压合并射血分数保留型心力衰竭 (HFpEF) 患者发生心房颤动 (以下简称房颤) 的关系。**方法** 前瞻性选取2020年5月至2021年10月于青海省心脑血管病专科医院就诊的老年高血压合并HFpEF患者150例。收集所有患者一般资料、实验室检查指标及房颤发生情况。采用多因素Logistic回归分析探讨血清ACTH与高血压合并HFpEF患者发生房颤的关系。**结果** 150例患者中, 6例随访期间失访、2例随访期间病死, 最终纳入142例患者。142例患者中60例发生房颤, 房颤发生率为42.2%, 将其作为房颤组, 其余82例患者作为非房颤组。房颤组入院时收缩压、舒张压及血清N末端脑钠肽前体 (NT-proBNP)、心肌肌钙蛋白I (cTnI)、ACTH高于非房颤组 ($P < 0.05$)。多因素Logistic回归分析结果显示, 血清NT-proBNP [$OR=1.348, 95\%CI (1.123, 1.618)$]、ACTH [$OR=1.262, 95\%CI (1.026, 1.552)$] 升高是老年高血压合并HFpEF患者发生房颤的独立危险因素 ($P < 0.05$)。**结论** 血清ACTH升高是老年高血压合并HFpEF患者发生房颤的危险因素, 即血清ACTH越高, 患者房颤发生风险越高。

【关键词】 心力衰竭; 高血压; 心房颤动; 促肾上腺皮质激素

【中图分类号】 R 541.62 R 544.1 R 541.75 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.138

Relationship between Serum Adrenocorticotrophic Hormone and Atrial Fibrillation in Elderly Hypertensive Patients Combined with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

SANG Mingmin, ZHU Cunkui, MA Shenglong

Department of Arrhythmia II, Qinghai Province Cardiovascular and Cerebrovascular Disease Specialist Hospital, Xining 810001, China

Corresponding author: SANG Mingmin, E-mail: zab175335@163.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the relationship between serum adrenocorticotropin (ACTH) and atrial fibrillation in elderly hypertensive patients combined with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). **Methods** A total of 150 elderly hypertension patients combined with HFpEF were prospectively selected from May 2020 to October 2021 in Qinghai Province Cardiovascular and Cerebrovascular Disease Specialist Hospital. General data, laboratory examination indicators and the occurrence of atrial fibrillation were collected. Multivariate Logistic regression analysis was used to investigate the relationship between serum ACTH and atrial fibrillation in elderly hypertension patients combined with HFpEF. **Results** Among 150 patients, 6 cases were lost to follow-up and 2 cases died during follow-up. Finally, 142 patients were included. Among 142 patients, 60 had atrial fibrillation, with an incidence of 42.2%, they were included in the atrial fibrillation group, and the rest 82 patients were included in the non-atrial fibrillation group. The levels of systolic blood pressure and diastolic blood pressure at admission and serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), cardiac troponin I (cTnI) and ACTH in the atrial fibrillation group were higher than those in the non-atrial fibrillation group ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that increased serum NT-proBNP [$OR=1.348, 95\%CI (1.123, 1.618)$] and ACTH [$OR=1.262, 95\%CI (1.026, 1.552)$] were independent risk factors for atrial fibrillation in elderly hypertensive patients combined with HFpEF ($P < 0.05$). **Conclusion** Increased serum ACTH is a risk factor for atrial fibrillation in elderly hypertension patients combined with HFpEF, that is, the higher the serum ACTH level, the higher the risk of atrial fibrillation.

【Key words】 Heart failure; Hypertension; Atrial fibrillation; Adrenocorticotrophic hormone

基金项目: 青海省心脑血管病专科医院内科科研课题 (2021-qxyn-30)

作者单位: 810001青海省西宁市, 青海省心脑血管病专科医院心律失常二科

通信作者: 桑明敏, E-mail: zab175335@163.com

高血压被认为是射血分数保留型心力衰竭 (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) 的重要病因, 其会对患者心功能造成较大损伤, 引起心室充盈、扩大及舒张功能障碍^[1]。心房颤动 (以下简称房颤) 是高血压合并HFpEF患者比较常见的并发症, 其会进一步加重心肌损伤程度, 促进病情恶化, 导致心脑血管意外风险增加, 进而增加患者的再住院率及病死率^[2]。因而早期识别高血压合并HFpEF患者中房颤高风险者, 对于临床早期制定针对性干预措施, 改善患者预后具有重要意义。近年研究发现, 机体下丘脑-垂体-肾上腺轴功能异常会导致心肌纤维化及心室重构, 从而影响心功能^[3-4]。而心肌纤维化是房颤发生的一个重要的病理生理因素^[5]。血清促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 是脑垂体分泌的一种多肽类激素, 能促进肾上腺皮质组织增生及皮质激素的生成与分泌, 进而调节下丘脑-垂体-肾上腺轴功能, 间接影响心功能^[6]。但目前关于血清ACTH与高血压合并HFpEF患者发生房颤的关系尚不明确。因此, 本研究探讨血清ACTH与老年高血压合并HFpEF患者发生房颤的关系, 旨在为预防老年高血压合并HFpEF患者发生房颤提供新思路。

1 对象与方法

1.1 研究对象 前瞻性选取2020年5月至2021年10月于青海省心脑血管病专科医院就诊的老年高血压合并HFpEF患者150例。纳入标准: (1) 符合《中国老年高血压管理指南2019》^[7]中高血压及《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》^[8]中心力衰竭的诊断标准; (2) 年龄 ≥ 60 岁; (3) 患者及家属均对本研究知情并自愿签订同意书。排除标准: (1) 伴有类风湿性心脏病、慢性肺源性心脏病、感染性心内膜炎等其他可能引起房颤的疾病者; (2) 伴有严重精神疾病者; (3) 伴有肺癌、基底细胞腺癌、垂体瘤等可能影响血清ACTH的恶性肿瘤者; (4) 既往有阵发性、持续性房颤病史者; (5) 近1个月内存在重大创伤、感染、血液系统疾病者。剔除标准: (1) 随访期间失访、全因死亡者; (2) 随访期间主动要求退出本研究者。本研究符合《赫尔辛基宣言》, 并经青海省心脑血管病专科医院医学伦理委员会审核通过 (伦审号: QXYLL-2022-030)。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料采集 采用自制一般资料调查表采集患者年龄、性别、高血压病程、BMI、入院时收缩压、入院时舒张压及有无心血管病家族史、吸烟史、饮酒史。

1.2.2 实验室检查 采集所有患者入院后肘静脉血6 ml, 分装2管。1管加入抗凝剂后充分抗凝, 然后以3 000 r/min离心10 min (离心半径10 cm), 留取血浆,

采用干式电化学法检测N末端脑钠肽前体 (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP), 所用试剂购自北京乐普诊断科技股份有限公司。另外1管直接以3 000 r/min离心10 min (离心半径10 cm), 留取血清, 采用磁敏免疫法检测心肌肌钙蛋白I (cardiac troponin I, cTnI), 所用试剂购自东莞博识生物科技有限公司; 采用磁微粒化学发光法检测ACTH, 所用试剂购自湖南携光生物技术有限公司。

1.2.3 房颤评估方法 所有患者入院后进行常规治疗 (包括降压、纠正电解质紊乱、调整生活方式、抗凝、抑制交感神经活性等), 待病情稳定后出院并遵医嘱用药, 出院后随访1年 (随访时间截至2022-10-31), 每月电话随访1次, 每3个月门诊复查1次, 进行心电图、动态心电图等相关检查, 若随访期间出现心悸、头晕、胸闷、乏力等症状, 及时到医院进行检查。参照《心房颤动基层诊疗指南 (2019年)》^[9]中相关诊断标准, 若心电图P波消失, 代之以振幅、频率不等的f波, RR间期绝对不整, 伴或不伴有胸闷、头晕、黑蒙等症状则定义为发生房颤。

1.3 统计学方法 采用SPSS 25.0统计学软件进行数据处理。符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 组间比较采用两独立样本 t 检验; 符合偏态分布的计量资料以 $M (P_{25}, P_{75})$ 表示, 组间比较用Mann-Whitney U 检验; 计数资料以相对数表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 采用多因素Logistic回归分析探讨血清ACTH与老年高血压合并HFpEF患者发生房颤的关系。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 150例患者中, 6例随访期间失访、2例随访期间病死, 最终纳入142例患者。142例患者中60例发生房颤, 房颤发生率为42.3%, 将其作为房颤组, 其余82例患者作为非房颤组。两组年龄、性别、高血压病程、BMI及有心血管病家族史、吸烟史、饮酒史者占比比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 房颤组入院时收缩压、舒张压及血清NT-proBNP、cTnI、ACTH高于非房颤组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表1。

2.2 老年高血压合并HFpEF患者发生房颤影响因素的多因素Logistic回归分析 以老年高血压合并HFpEF患者发生房颤情况作为因变量 (赋值: 发生=1, 未发生=0), 以表1中 $P < 0.05$ 的指标作为自变量 (实测值), 进行多因素Logistic回归分析, 结果显示, 血清NT-proBNP、ACTH升高是老年高血压合并HFpEF患者发生房颤的独立危险因素 ($P < 0.05$), 见表2。

3 讨论

“十二五”高血压抽样调查结果显示, 中国成年人高血压患病率约为23.2%, 且其呈逐年上升趋势, 这

表1 两组一般资料、实验室检查指标比较

Table 1 Comparison of general data and laboratory examination indexes between the two groups

项目	房颤组 (n=60)	非房颤组 (n=82)	检验统计量值	P值
年龄 [M (P ₂₅ , P ₇₅), 岁]	70 (68, 72)	69 (67, 71)	0.990 ^a	0.322
性别 [n (%)]			0.671 ^b	0.413
男	42 (70.0)	52 (63.4)		
女	18 (30.0)	30 (36.6)		
高血压病程 [M (P ₂₅ , P ₇₅), 年]	6 (6, 7)	6.0 (5, 7)	1.808 ^a	0.071
BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	26.8 ± 1.2	26.6 ± 1.1	1.439 ^c	0.152
入院时收缩压 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	153 ± 3	152 ± 4	2.122 ^c	0.036
入院时舒张压 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	105 ± 4	104 ± 4	2.001 ^c	0.047
心血管病家族史 [n (%)]	6 (10.0)	6 (7.3)	0.322 ^b	0.570
吸烟史 [n (%)]	32 (53.3)	36 (43.9)	1.235 ^b	0.266
饮酒史 [n (%)]	11 (18.3)	17 (20.7)	0.126 ^b	0.723
NT-proBNP ($\bar{x} \pm s$, ng/L)	130 ± 2	129 ± 2	4.276 ^c	<0.001
cTnI ($\bar{x} \pm s$, μg/L)	0.18 ± 0.04	0.16 ± 0.05	3.028 ^c	0.003
ACTH ($\bar{x} \pm s$, pmol/L)	18.2 ± 2.0	16.7 ± 2.1	4.202 ^c	<0.001

注: NT-proBNP=N末端脑钠肽前体, cTnI=心肌肌钙蛋白I, ACTH=促肾上腺皮质激素; ^a表示 u 值, ^b表示 χ^2 值, ^c表示 t 值; 1 mm Hg=0.133 kPa

表2 老年高血压合并HFpEF患者发生房颤影响因素的多因素Logistic回归分析

Table 2 Multivariate Logistic regression analysis of influencing factors of atrial fibrillation in elderly hypertension patients combined with HFpEF

变量	β	SE	Wald χ^2 值	P值	OR值	95%CI
入院时收缩压	0.038	0.059	0.399	0.527	1.038	(0.924, 1.166)
入院时舒张压	0.052	0.055	0.880	0.348	1.053	(0.945, 1.173)
NT-proBNP	0.299	0.093	10.307	0.001	1.348	(1.123, 1.618)
cTnI	6.440	4.302	2.241	0.134	626.368	(0.136, 2 876 651.164)
ACTH	0.233	0.106	4.832	0.028	1.262	(1.026, 1.552)

也导致高血压引起的HFpEF发病率升高^[10]。相关文献报道,若高血压合并HFpEF患者相关危险因素及病情未得到有效控制,会使心肌组织长期处于机械负荷状态,最终导致心肌收缩功能受损,引发房颤^[11]。一项国外研究显示, HFpEF患者房颤患病率约为56.7%,且房颤的发作可增加卒中、周围血栓栓塞等不良事件的发生风险^[12]。本研究142例患者出院后1年房颤发生率为42.3%,提示老年高血压合并HFpEF患者房颤发生风险较高,而如何早期识别高危患者并进行针对性靶向治疗、降低房颤发生风险是临床关注的重点课题。

既往研究表明,高血压合并HFpEF患者心脏血管因长期处于高压状态而发生血管重塑,导致血管硬度增加,韧性降低,最终导致血管结构发生改变,引起心肌纤维化及心室重塑,增加房颤发生风险^[13-14]。ACTH是39肽的小分子物质,其结构与功能具有高度保守性,可调控肾上腺细胞增殖,维持肾上腺正常形态与功能,

当ACTH水平异常升高时,可激活肾素-血管紧张素系统,引起血管收缩,最终导致血压升高^[15]。因此,高水平ACTH参与了血管重塑病理过程,成为心血管事件的潜在风险因素,但其是否与老年高血压合并HFpEF患者发生房颤有关还需进一步研究证实。

本研究多因素Logistic回归分析结果显示,血清ACTH升高是老年高血压合并HFpEF患者发生房颤的独立危险因素,提示血清ACTH升高可增加高血压合并HFpEF患者房颤发生风险。分析原因可能如下:心血管系统是人体的一个动力系统,生理状态下,脉管中的血流施加给血管壁的切应力、正应力及张应变在维持血管正常结构与功能及心脏周期性搏动中发挥着重要作用^[16]。而血清ACTH作为垂体前叶嗜碱性细胞合成并分泌的一种神经肽类物质,其水平异常升高可促进肾上腺皮质球状带细胞分泌盐皮质激素,导致水钠失衡,引起高血压表征,并能通过激活细胞表面受体的方式抑制G蛋白信号通路调节因子Rgs2、Rgs5的表达,上调细胞膜微囊蛋白1的表达,从而参与高血压血管细胞功能调控过程,引起机体血压升高,增加心脏血管壁的切应力、正应力及张应变^[17-19]。而长期存在的高应力会使血管平滑肌细胞外基质产生形变,并通过离子通道、酪氨酸激酶、黏着斑等力学感受器激活细胞外调节蛋白激酶、丝裂原活化蛋白激酶、血小板衍生生长因子受体等一系列复杂的细胞信号通路调控血管平滑肌细胞下游细胞核基因表达,进而改变血管平滑肌细胞分化、增殖、凋亡及细胞外基质合成过程,诱导血管重塑,引起血管中膜增厚、内径缩小及细胞外基质增多,最终促进心肌纤维化及心肌重塑,引起心脏不协调活动,导致房颤的发生^[20-21]。另外,血清ACTH水平异常升高还会促进肾上腺皮质醇表达,而过度表达的肾上腺皮质醇又会协同各种血管升压素促进血管收缩,引起血压升高,从而对心肌组织产生持久的损伤,促进心肌纤维化及心室重塑进程,导致心脏电活动紊乱,从而引发房颤^[22]。

综上所述,血清ACTH升高是老年高血压合并HFpEF患者发生房颤的危险因素,即血清ACTH越高,患者房颤发生风险越高。因此,入院时及随访期间监测血清ACTH变化有助于优化高血压合并HFpEF患者干预方案,早期识别房颤高风险患者。但本研究随访时间较短,且纳入的研究对象均为老年患者,所得结论具有一定的局限性,今后仍需扩大研究对象年龄范围、延长随访时间以进一步验证本研究结论。

作者贡献:桑明敏、祝存奎进行文章的构思与设计,资料收集、整理;桑明敏、祝存奎、马生龙进行研究的实施与可行性分析;桑明敏撰写、修订论文,对文章整体负责、监督管理;祝存奎、马生龙进行统计学处理;桑明敏、马生龙负责文章的质量控制及审校。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] LEE C J, PARK S. Hypertension and heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Heart Fail Clin*, 2021, 17 (3): 337-343. DOI: 10.1016/j.hfc.2021.02.002.
- [2] BEN-ARZI A, HAZANOV E, GHANIM D, et al. Left atrial minimal volume: association with diastolic dysfunction and heart failure in patients in sinus rhythm or atrial fibrillation with preserved ejection fraction [J]. *BMC Med Imaging*, 2021, 21 (1): 76. DOI: 10.1186/s12880-021-00606-3.
- [3] 郑冠群, 盛晓东, 周建龙, 等. 沙库巴曲/缬沙坦治疗射血分数降低的慢性心力衰竭的效果及对神经内分泌激素活性和粒淋比的影响 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2021, 13 (11): 1346-1349. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2021.11.15.
- [4] 姚志峰, 唐敏娜, 胡嘉禄, 等. 慢性心力衰竭患者下丘脑-垂体-肾上腺轴节律变化与心功能的相关性分析 [J]. *中国临床医学*, 2020, 27 (1): 55-59. DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20191905.
- [5] KÜNZEL S R, HOFFMANN M, WEBER S, et al. Diminished PLK2 induces cardiac fibrosis and promotes atrial fibrillation [J]. *Circ Res*, 2021, 129 (8): 804-820. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319425.
- [6] KUTLUK G, EKICI F, TURAN Ö, et al. Effects of adrenocorticotrophic hormone treatment on heart muscle in patients with infantile spasm [J]. *Cureus*, 2020, 12 (2): e7121. DOI: 10.7759/cureus.7121.
- [7] 中国老年医学学会高血压分会, 国家老年疾病临床医学研究中心中国老年心血管病防治联盟. 中国老年高血压管理指南2019 [J]. *中国心血管杂志*, 2019, 24 (1): 1-23. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5410.2019.01.001.
- [8] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.10.004.
- [9] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 心房颤动基层诊疗指南 (2019年) [J]. *中华全科医师杂志*, 2020, 19 (6): 465-473. DOI: 10.3760/cma.j.cn114798-20191118-00838.
- [10] 射血分数保留的心力衰竭伴高血压患者管理中国专家共识编写委员会. 射血分数保留的心力衰竭伴高血压患者管理中国专家共识 [J]. *中华高血压杂志*, 2021, 29 (7): 612-617. DOI: 10.16439/j.issn.1673-7245.2021.07.004.
- [11] ARORA S, BROWN Z D, SIVARAJ K, et al. The relationship between atrial fibrillation, mitral regurgitation, and heart failure subtype: the ARIC study [J]. *J Card Fail*, 2022, 28 (6): 883-892. DOI: 10.1016/j.cardfail.2021.10.015.
- [12] BUTT J H, KONDO T, JHUND P S, et al. Atrial fibrillation and dapagliflozin efficacy in patients with preserved or mildly reduced ejection fraction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 80 (18): 1705-1717. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.08.718.
- [13] STEINBERG J S, SHABANOV V, PONOMAREV D, et al. Effect of renal denervation and catheter ablation vs catheter ablation alone on atrial fibrillation recurrence among patients with paroxysmal atrial fibrillation and hypertension: the ERADICATE-AF randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2020, 323 (3): 248-255. DOI: 10.1001/jama.2019.21187.
- [14] MIDDELDORP M E, ARIYARATNAM J P, KAMSANI S H, et al. Hypertension and atrial fibrillation [J]. *J Hypertens*, 2022, 40 (12): 2337-2352. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003278.
- [15] MCGARRY L, MESSER R, CREE-GREEN M, et al. Incidence of hypertension among children treated with adrenocorticotrophic hormone (ACTH) or prednisolone for infantile spasms [J]. *J Child Neurol*, 2020, 35 (3): 215-220. DOI: 10.1177/0883073819886244.
- [16] HEUSCH G. Coronary blood flow in heart failure: cause, consequence and bystander [J]. *Basic Res Cardiol*, 2022, 117 (1): 1. DOI: 10.1007/s00395-022-00909-8.
- [17] 李亚玲, 袁刚, 谢君辉. 以高血压 低血钾首发的多发性内分泌腺瘤1型1例报告并文献复习 [J]. *中国实用内科杂志*, 2021, 41 (2): 167-169, 173. DOI: 10.19538/j.nk2021020119.
- [18] 雷永富, 李敏. 高血压病人血浆醛固酮、肾素活性与胰脂肪酶的改变及意义 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 17 (6): 910-912. DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2019.06.029.
- [19] 刘志红, 谢洪武. 软通道微创穿刺引流术对老年高血压脑出血患者脑水肿及血清皮质醇、促肾上腺皮质激素水平的影响研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2021, 29 (9): 72-76. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.176.
- [20] KANEKO H, YANO Y, ITOH H, et al. Association of blood pressure classification using the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association blood pressure guideline with risk of heart failure and atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 2021, 143 (23): 2244-2253. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052624.
- [21] AESCHBACHER S, BLUM S, MEYRE P B, et al. Blood pressure and brain lesions in patients with atrial fibrillation [J]. *Hypertension*, 2021, 77 (2): 662-671. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16025.
- [22] MACKENZIE S M, FREEL E M, CONNELL J M, et al. ACTH and polymorphisms at steroidogenic loci as determinants of aldosterone secretion and blood pressure [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18 (3): 579. DOI: 10.3390/ijms18030579.

(收稿日期: 2023-02-20; 修回日期: 2023-04-03)

(本文编辑: 张浩)