

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.11.027

# 血清 Irisin、TMAO、MIF 与慢性心力衰竭合并心房颤动患者预后的关系及其预测价值研究\*

马旭明 李晶 李万鹏 王璐珍 刘怡 安军钰 黄晏

(甘肃省人民医院心内科 甘肃 兰州 730099)

**摘要 目的:** 探讨血清鸢尾素(Irisin)、氧化三甲胺(TMAO)、巨噬细胞迁移抑制因子(MIF)与慢性心力衰竭(CHF)合并心房颤动(AF)患者预后的关系及其预测价值。**方法:** 选取2020年1月~2023年1月甘肃省人民医院收治的CHF合并AF患者175例纳入合并AF组,根据预后情况分为预后不良组和预后良好组。另选取同期收治未合并AF的CHF患者100例纳入未合并AF组。通过酶联免疫吸附法检测血清Irisin、TMAO、MIF水平。采用多因素Logistic回归分析CHF合并AF患者预后的影响因素,受试者工作特征(ROC)曲线分析血清Irisin、TMAO、MIF对CHF合并AF患者预后不良的预测价值。**结果:** 与未合并AF组比较,合并AF组血清Irisin水平降低,血清TMAO、MIF水平升高( $P<0.05$ )。与预后良好组比较,预后不良组血清Irisin水平降低,血清TMAO、MIF水平升高( $P<0.05$ )。随访6个月,175例CHF合并AF患者预后不良发生率为26.29%。多因素Logistic回归分析显示,纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级III~IV级和N末端前体B型钠尿肽(NT-proBNP)、TMAO、MIF升高为CHF合并AF患者预后不良的独立危险因素,Irisin升高为独立保护因素( $P<0.05$ )。ROC曲线分析显示,血清Irisin、TMAO、MIF联合预测CHF合并AF患者预后不良的曲线下面积(AUC)为0.919,大于血清Irisin、TMAO、MIF单独预测的0.787、0.780、0.777。**结论:** CHF合并AF患者血清Irisin水平降低,TMAO、MIF水平升高,且与预后不良密切相关。血清Irisin、TMAO、MIF水平联合检测对CHF合并AF患者预后不良具有较高的预测价值。

**关键词:** 慢性心力衰竭;心房颤动;鸢尾素;氧化三甲胺;巨噬细胞迁移抑制因子;预测价值

**中图分类号:** R541.61;R541.75 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2024)11-2145-05

## Study on the Relationship between Serum Irisin, TMAO, MIF and the Prognosis of Patients with Chronic Heart Failure and Atrial Fibrillation and its Predictive Value\*

MA Xu-ming, LI Jing, LI Wan-peng, WANG Lu-zhen, LIU Yi, AN Jun-yu, HUANG Yan

(Department of Internal Medicine-Cardiovascular, Gansu Provincial People's Hospital, Lanzhou, Gansu, 730099, China)

**ABSTRACT Objective:** To investigate the relationship between serum irisin (Irisin), trimethylamine oxide (TMAO), macrophage migration inhibitory factor (MIF) and the prognosis of patients with chronic heart failure (CHF) and atrial fibrillation (AF) and its predictive value. **Methods:** 175 patients with CHF and AF admitted to Gansu Provincial People's Hospital from January 2020 to January 2023 were selected and included in combined AF group, patients were divided into poor prognosis group and good prognosis group according to the prognosis. And 100 CHF patients without AF during the same period were included in non-combined AF group. The levels of serum Irisin, TMAO and MIF were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The prognostic influencing factors of patients with CHF and AF were analyzed by multivariate logistic regression, the predictive value of serum Irisin, TMAO and MIF in the poor prognosis of patients with CHF and AF were analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** Compared with non-combined AF group, the serum Irisin level in AF group was decreased, and the serum TMAO and MIF levels were increased ( $P<0.05$ ). Compared with good prognosis group, the serum Irisin level in poor prognosis group was decreased, and the serum TMAO and MIF levels were increased ( $P<0.05$ ). After 6 months of follow-up, the incidence of poor prognosis in 175 patients with CHF and AF was 26.29%. Multivariate Logistic regression analysis showed that, New York Heart Association (NYHA) classification of cardiac function III~IV level and elevated N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), TMAO, and MIF were independent risk factors for poor prognosis in patients with CHF and AF, and elevated Irisin was an independent protective factor ( $P<0.05$ ). ROC curve analysis showed that, the area under the curve (AUC) of serum Irisin, TMAO and MIF combined prediction for poor prognosis of patients with CHF and AF was 0.919, which was greater than 0.787, 0.780 and 0.777 predicted by serum Irisin, TMAO and MIF alone. **Conclusion:** The level of serum Irisin in patients with CHF and AF was decreased, and the levels of TMAO and MIF were increased, which were closely related to the poor prognosis. The combined detection of serum Irisin, TMAO and MIF levels had a high predictive value for the

\* 基金项目: 甘肃省卫生厅科研基金项目(GSWK2016-02)

作者简介: 马旭明(1984-),男,硕士,副主任医师,研究方向: 心律失常及心力衰竭, E-mail: maxuminglanzhou@163.com

(收稿日期: 2023-11-06 接受日期: 2023-11-28)

poor prognosis of patients with CHF and AF.

**Key words:** Chronic heart failure; Atrial fibrillation; Irisin; Trimethylamine oxide; Macrophage migration inhibitory factor

**Chinese Library Classification(CLC):** R541.61; R541.75 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2024)11-2145-05

## 前言

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是各种不同慢性心脏疾病的最后阶段,其发病率随着年龄增长和心血管疾病发病率增加而增加<sup>[1]</sup>。CHF常并发心律失常,其中心房颤动(atrial fibrillation, AF)为最常见的心律失常类型,临床中33.40%的CHF合并AF<sup>[2]</sup>,且AF是导致CHF患者心功能持续恶化和预后不良的重要风险因素<sup>[3]</sup>。因此,及时预测CHF合并AF患者预后对改善其预后非常重要。研究表明,炎症反应和心肌纤维化在AF发生发展中扮演重要角色<sup>[4]</sup>。鸢尾素(Irisin)是一种分泌型糖基化蛋白,能通过抑制炎症细胞和促纤维化细胞因子表达,发挥抗炎和抗纤维化作用<sup>[5]</sup>。研究表明,Irisin参与保留射血分数心力衰竭合并AF的病情发展<sup>[6]</sup>。氧化三甲胺(trimethylamine oxide, TMAO)是一种代谢产物,能通过激活炎症、促纤维化信号通路介导炎症反应和纤维化,与心力衰竭的发生密切相关<sup>[7]</sup>。研究报道,血浆TMAO水平升高会增加非瓣膜性AF风险<sup>[8]</sup>。巨噬细胞迁移抑制因子(macrophage migration inhibition factor, MIF)是一种经典促炎因子,能通过激活炎症信号通路和与趋化因子相互作用促进炎症发生发展<sup>[9]</sup>。研究报道,MIF基因多态性与冠状动脉粥样硬化性心脏病发病风险增加有关<sup>[10]</sup>。基于此,本研究拟探讨血清Irisin、TMAO、MIF与CHF合并AF患者预后的关系及其预测价值,以期改善CHF合并AF患者预后提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2020年1月~2023年1月甘肃省人民医院收治的CHF合并AF患者175例纳入合并AF组,女63例、男112例;年龄范围34~81岁,平均(55.26±8.92)岁;CHF病程范围1~10年,中位5.00(4.00,6.00)年。另选取同期收治未合并AF的CHF患者100例纳入未合并AF组,女36例、男64例;年龄范围32~78岁,平均(55.11±8.70)岁;CHF病程范围1~9年,中位5.00(4.00,5.50)年。两组性别、年龄和CHF病程比较无统计学差异( $P>0.05$ )。纳入标准:(1)年龄≥18岁;(2)患者或家属签署知情同意书;(3)CHF符合《慢性心力衰竭基层诊疗指南(2019)》<sup>[11]</sup>诊断标准;(4)AF符合《心房颤动基层诊疗指南(2019年)》<sup>[12]</sup>诊断标准;(5)临床资料完整。排除标准:(1)既往AF病史;(2)器质性纤维肌病(如肝纤维化、肾纤维化、肺纤维化);

(3)自身免疫性疾病、风湿性疾病、内分泌疾病、血液系统疾病;(4)入院前6个月内接受心脏手术;(5)急性或慢性失代偿心力衰竭;(6)精神疾病患者;(7)先天性心脏病患者;(8)妊娠及哺乳期妇女。本研究经甘肃省人民医院伦理委员会批准进行。

### 1.2 方法

**1.2.1 血清 Irisin、TMAO、MIF 水平检测** 采集所有受试者3 mL空腹肘静脉血,以15 cm半径,3000 r/min离心10 min,取上层血清用液氮保存,采用酶联免疫吸附法检测血清Irisin、TMAO、MIF水平,Irisin试剂盒购自上海圻明生物科技有限公司,TMAO试剂盒购自南通海箬化学有限公司,MIF试剂盒购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司。

**1.2.2 资料收集** 收集CHF患者性别、年龄、CHF病程、合并症(高血压、糖尿病、高脂血症)、纽约心脏病协会(New York Heart Association, NYHA)心功能分级<sup>[13]</sup>、白细胞计数、血小板计数、血红蛋白、血肌酐、血尿素氮、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、左室射血分数、N末端前体B型钠尿肽(N-terminal pro B type natriuretic peptide, NT-proBNP)和用药情况资料。

### 1.3 随访和预后分组

CHF合并AF患者出院后以门诊复查、电话方式随访6个月,随访截止预后不良事件发生或随访终点时间2023年7月,根据预后情况将CHF合并AF患者分为预后不良组和预后良好组。预后不良包括再次心力衰竭入院、心源性死亡、严重心律失常、缺血性脑卒中、急性心肌梗死等<sup>[14]</sup>。

### 1.4 统计学处理

选择SPSS28.0软件处理本研究数据。计数资料采用 $\chi^2$ 检验,以例(%)表示;计量资料采用 $t$ 或 $U$ 检验,以 $\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。多因素Logistic回归分析CHF合并AF患者预后的影响因素,血清Irisin、TMAO、MIF水平对CHF合并AF患者预后不良的预测价值采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 合并 AF 组与未合并 AF 组血清 Irisin、TMAO、MIF 水平比较

合并AF组血清Irisin水平低于未合并AF组,血清TMAO、MIF水平高于未合并AF组( $P<0.05$ )。见表1。

表1 合并AF组与未合并AF组血清Irisin、TMAO、MIF水平比较 $[M(P_{25}, P_{75})]$

Table 1 Comparison of serum Irisin, TMAO and MIF levels between combined AF group and non-combined AF group  $[M(P_{25}, P_{75})]$

Groups	n	Irisin(ng/mL)	TMAO(mg/L)	MIF(pg/mL)
Combined AF group	175	3.29(1.67,5.45)	1.41(0.85,2.09)	326.62(128.56,489.74)
Non-combined AF group	100	7.15(4.59,9.96)	0.81(0.38,1.10)	98.51(53.39,210.25)
U	-	-8.063	-7.407	-7.038
P	-	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 CHF 合并 AF 患者预后的单因素分析

随访 6 个月,175 例 CHF 合并 AF 患者预后不良 46 例 (26.29%),其中再次心力衰竭入院 19 例、心源性死亡 10 例、严重心律失常 7 例、缺血性脑卒中 5 例、急性心肌梗死 5 例。单因素分析显示,预后不良组 CHF 病程和凝血酶原时间长于预后良好组,NYHA 心功能分级 III~IV 级比例、NT-proBNP、TMAO、MIF 水平高于预后良好组,Irisin 水平低于预后良好组 ( $P<0.05$ )。性别、年龄、合并症、用药情况等其他资料对比无统

计学差异 ( $P>0.05$ ),见表 2。

2.3 多因素 Logistic 回归分析 CHF 合并 AF 患者预后的影响因素

以预后不良(赋值:是/否=1/0)为因变量,表 2 有统计学意义因素:NYHA 心功能分级(赋值:III~IV 级/I~II 级=1/0)、CHF 病程、凝血酶原时间、NT-proBNP、Irisin、TMAO、MIF (均为连续变量,原值输入)为自变量,建立影响 CHF 合并 AF 患者预后的多因素 Logistic 回归模型。结果显示:NYHA 心功

表 2 CHF 合并 AF 患者预后的单因素分析  
Table 2 Univariate analysis of prognosis in patients with CHF and AF

Factors	Poor prognosis group (n=46)	Good prognosis group (n=129)	$t/\chi^2/U$	P
Gender [n(%)]				
Male	27(58.70)	85(65.89)	0.762	0.383
Female	19(41.30)	44(34.11)		
Age(year, $\bar{x}\pm s$ )	57.15±9.44	54.59±8.66	1.681	0.095
CHF course of disease [year, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	6.00(4.00,6.25)	5.00(3.00,6.00)	-2.963	0.003
Complication [n(%)]				
Hypertension	15(32.61)	39(30.23)	0.090	0.765
Diabetes mellitus	12(26.09)	28(21.71)	0.369	0.543
Hyperlipidemia	8(17.39)	17(13.18)	0.492	0.483
NYHA classification of cardiac function [n(%)]				
level	11(23.91)	66(51.16)	10.219	0.001
level	35(76.09)	63(48.84)		
Leucocyte count( $\times 10^9/L, \bar{x}\pm s$ )	13.20(10.40,18.49)	13.87(9.51,16.99)	-1.147	0.251
Platelet count [ $\times 10^9/L, M(P_{25}, P_{75})$ ]	144.67±45.66	152.95±45.50	-1.058	0.292
Hemoglobin [g/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	110.28(95.90,124.36)	114.91(99.92,131.31)	-1.498	0.134
Serum creatinine ( $\mu\text{mol/L}, \bar{x}\pm s$ )	121.69±33.99	113.75±26.33	1.621	0.107
Blood urea nitrogen [mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	5.46(4.32,6.71)	5.41(4.53,6.15)	-1.397	0.163
Alanine aminotransferase [U/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	53.66(39.44,86.16)	57.29(32.37,89.86)	-0.800	0.424
Aspartate aminotransferase [U/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	114.38(73.78,139.33)	89.15(51.71,133.88)	-1.461	0.144
Prothrombin time [s, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	16.00(14.00,18.00)	15.00(12.00,17.00)	-2.414	0.016
Activated partial thromboplastin time (s, $\bar{x}\pm s$ )	49.02±12.34	46.19±12.93	1.289	0.199
Left ventricular ejection fraction[% , $M(P_{25}, P_{75})$ ]	39.03(35.78,41.88)	39.60(36.32,42.42)	-0.814	0.416
NT-proBNP [ng/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	2103.00 (1725.83,3610.95)	1312.45(954.42,1853.15)	-5.037	<0.001
Drug conditions [n(%)]				
$\beta$ receptor blockers	38(82.61)	87(67.44)	3.822	0.051
Angiotensin-converting enzyme inhibitor/Angiotensin II receptor Antagonist	25(54.35)	79(61.24)	0.668	0.414
Amiodarone	11(23.91)	25(19.38)	0.426	0.514
Warfarin	27(58.70)	72(55.81)	0.115	0.735
Irisin[ng/mL, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	1.75(1.04,3.19)	4.30(2.02,6.21)	-5.771	<0.001
TMAO[mg/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	2.20(1.40,2.56)	1.27(0.74,1.90)	-5.632	<0.001
MIF[pg/mL, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	489.00(327.67,647.28)	234.31(97.76,411.48)	-5.579	<0.001

表 3 CHF 合并 AF 患者预后的多因素 Logistic 回归分析

Table 3 Multivariate logistic regression analysis of prognosis in patients with CHF and AF

Factors	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	OR	95%CI
CHF course of disease was prolonged	0.693	0.576	1.446	0.229	2.000	0.646~6.190
NYHA classification of cardiac function III~IV level	0.490	0.184	7.083	0.008	1.632	1.138~2.340
Prothrombin time was prolonged	0.201	0.104	3.709	0.054	1.222	0.996~1.499
Elevated NT-proBNP	0.001	0.000	8.916	0.003	1.001	1.000~1.002
Elevated Irisin	-0.558	0.169	10.878	0.001	0.573	0.411~0.798
Elevated TMAO	1.292	0.397	10.600	0.001	3.641	1.673~7.927
Elevated MIF	0.005	0.002	13.008	<0.001	1.005	1.002~1.008

表 4 血清 Irisin、TMAO、MIF 对 CHF 合并 AF 患者预后不良的预测价值

Table 4 Predictive value of serum Irisin, TMAO and MIF for poor prognosis in patients with CHF and AF

Indexs	AUC	95%CI	Best cut-off value	Sensitivity (%)	Specificity(%)	Maximum Joden Index
Irisin	0.787	0.719~0.845	4.29 ng/mL	95.65	50.39	0.460
TMAO	0.780	0.711~0.839	2.10 mg/L	56.52	87.60	0.441
MIF	0.777	0.708~0.837	252.47 pg/mL	86.96	52.71	0.397
Combination	0.919	0.869~0.955	0.458	80.43	93.02	0.735

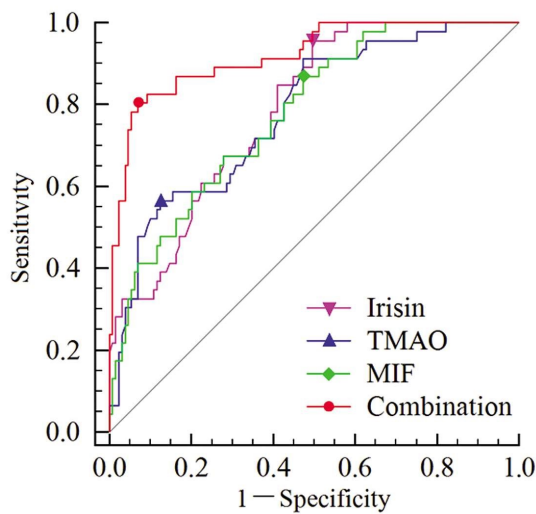


图 1 血清 Irisin、TMAO、MIF 预测 CHF 合并 AF 患者预后不良 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of serum Irisin, TMAO and MIF in predicting poor prognosis of patients with CHF and AF

能分级 III~IV 级和 NT-proBNP、TMAO、MIF 升高为 CHF 合并 AF 患者预后不良的独立危险因素, Irisin 升高为独立保护因素 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

#### 2.4 血清 Irisin、TMAO、MIF 对 CHF 合并 AF 患者预后不良的预测价值

绘制血清 Irisin、TMAO、MIF 单独与联合预测 CHF 合并 AF 患者预后不良的 ROC 曲线, 获得各指标预测 CHF 合并 AF 患者预后不良的曲线下面积(AUC), 并进行比较。结果显示: 血清 Irisin、TMAO、MIF 联合预测 CHF 合并 AF 患者预后不良的 AUC 为 0.919, 大于血清 Irisin、TMAO、MIF 单独预测的 0.787、

0.780、0.777。见表 4 和图 1。

### 3 讨论

CHF 患者由于自主神经系统兴奋、神经体液代偿、心肌纤维化等因素可导致 AF 发生, 而 AF 能通过弥漫性间质纤维化、异常心室节律、心房收缩功能丧失、心动过速等一系列病理生理过程加剧 CHF 患者心功能恶化<sup>[3]</sup>; 同时 AF 持续发作也会降低心脏泵血功能导致心房内血栓形成和心肌缺血, 进一步增加 CHF 患者预后不良风险<sup>[12]</sup>。因此, 早期准确预测 CHF 合并 AF 患者预后, 对指导临床采取防治措施和降低其预后不良风险意义重大。

心肌纤维化是 CHF 患者 AF 发生的重要原因, CHF 由于血流动力学改变、心肌细胞损伤等原因会加剧炎症反应, 炎症通过损伤心肌细胞促进心肌纤维化而引发心房电重构和结构重构, 促进 AF 发生<sup>[3,4]</sup>。Irisin 是由 III 型纤连蛋白组件包含蛋白 5 经水解后形成的多肽片段, 对调节人体正常能量代谢具有重要作用。研究发现, Irisin 还具有抗炎、抗纤维化等多重作用<sup>[5]</sup>。张弛等<sup>[15]</sup>实验报道, 上调 Irisin 能抑制核因子  $\kappa$ B 信号通路, 减轻高脂高糖诱导的心肌炎症反应和和心肌纤维化。在心肌梗死大鼠模型中, 上调 Irisin 能抑制心肌纤维化和 AF 形成<sup>[16]</sup>。这些研究提示 Irisin 参与 AF 发生过程。同时研究报道, 血清 Irisin 能预测伴 2 型糖尿病心力衰竭患者临床结局<sup>[17]</sup>。本研究结果显示, CHF 合并 AF 患者血清 Irisin 水平降低, 高水平 Irisin 是 CHF 合并 AF 患者预后不良的独立保护因素, 提示血清 Irisin 水平升高可能降低 CHF 合并 AF 患者预后不良风险。分析原因, 血清 Irisin 水平升高能通过抑制核因子  $\kappa$ B、转化生长因子  $\beta$ 1 抑制心肌炎症和纤维化, 从而改善 CHF 合并 AF 患者心功

能,进而降低患者预后不良风险<sup>[15,18]</sup>。

近年研究表明,CHF患者由于肠道通透性增加和肠道淤血可引起肠道菌群紊乱,进而产生有害代谢产物进入血液循环,加剧全身炎症反应和心肌损伤,促进CHF发展<sup>[19]</sup>。TMAO是由富含左旋肉碱的食物、胆碱、磷脂的食物经肠道菌群作用转化为三甲胺,经宿主吸收后由肝脏黄素单氧化酶转化的代谢产物,对心脏和血管具有直接的负面作用<sup>[7]</sup>。Zhang等<sup>[20]</sup>实验报道,给予小鼠富含TMAO的饮食能促进心肌炎症反应和心肌纤维化,导致心功能恶化。Li等<sup>[21]</sup>实验报道,下调TMAO水平能通过抑制转化生长因子 $\beta$ 1/母亲抗肢瘫同系物2信号通路抑制心肌纤维化,进而改善小鼠心脏肥厚。在糖尿病相关AF大鼠模型中,TMAO升高能促进大鼠心房炎症因子表达和浸润,下调TMAO能改善心房炎症和降低糖尿病大鼠AF易感性<sup>[22]</sup>。这些研究提示TMAO可能参与AF发生过程。同时研究报道,TMAO水平升高与CHF程度加重有关<sup>[23]</sup>。本研究结果显示,CHF合并AF患者血清TMAO水平升高,是CHF合并AF患者预后不良的独立危险因素,说明血清TMAO水平升高会增加CHF合并AF患者预后不良风险。分析原因,可能是TMAO水平升高能激活核因子 $\kappa$ B、NOD样受体蛋白3等炎症信号通路介导炎症反应,也能激活Wnt3a/ $\beta$ -连环蛋白等促纤维化信号通路,促进心肌炎症反应和纤维化,导致AF持续加重和心功能持续恶化,进而增加患者预后不良风险<sup>[7,24]</sup>。

MIF是一种三聚体小分子蛋白,具有细胞因子和趋化因子双重活性,在炎症反应和组织纤维化中发挥重要作用<sup>[9]</sup>。Voss等<sup>[25]</sup>实验报道,MIF能促进成纤维细胞中促炎基因表达,增强小鼠心肌炎症反应。Cheng等<sup>[26]</sup>实验报道,注射MIF能结合CD74能促进小鼠心房纤维化和心房电重构。这些研究提示MIF可能参与AF发生过程。同时临床研究指出,血清MIF与保留射血分数心力衰竭患者预后有关<sup>[27]</sup>。本研究结果显示,CHF合并AF患者血清MIF水平升高,是CHF合并AF患者预后不良的独立危险因素,说明血清MIF水平升高会增加CHF合并AF患者预后不良风险。分析原因,可能是MIF水平升高能激活核因子 $\kappa$ B、NOD样受体蛋白3等炎症信号通路介导炎症反应,并通过促进心脏成纤维细胞增殖和分化,促进心肌炎症反应和纤维化,使CHF与AF相互促进形成恶性循环,导致患者预后不良风险增加<sup>[28]</sup>。本研究结果还发现,NYHA心功能分级III~IV级和NT-proBNP升高也会增加CHF合并AF患者预后不良风险,考虑原因,NYHA心功能分级和NT-proBNP越高反映患者心功能损伤更严重,心功能更差,因此预后不良风险更高<sup>[11,14]</sup>。

最后本研究通过绘制ROC曲线发现,血清Irisin、TMAO、MIF水平联合预测CHF合并AF患者预后不良的AUC为0.919,大于血清Irisin、TMAO、MIF水平单独预测。说明血清Irisin、TMAO、MIF水平可能成为CHF合并AF患者预后不良辅助预测指标,且联合检测血清Irisin、TMAO、MIF水平能提升预测价值。

综上所述,CHF合并AF患者血清Irisin水平降低,TMAO、MIF水平升高,与患者预后不良密切相关,可能成为CHF合并AF患者预后不良辅助预测指标,且血清Irisin、

TMAO、MIF水平联合预测CHF合并AF患者预后不良的价值较高。

#### 参考文献(References)

- [1] 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]. 中国循环杂志, 2023, 38(6): 583-612.
- [2] 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.
- [3] 全进伟, 吴立群, 谢玉才. 心房颤动与心力衰竭共存的病理机制[J]. 中华心律失常学杂志, 2021, 25(2): 174-177.
- [4] 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, 中国房颤中心联盟心房颤动防治专家工作委员会. 心房颤动: 目前的认识和治疗建议(2021)[J]. 中华心律失常学杂志, 2022, 26(1): 15-88.
- [5] Fu J, Li F, Tang Y, et al. The Emerging Role of Irisin in Cardiovascular Diseases[J]. J Am Heart Assoc, 2021, 10(20): e022453.
- [6] Bosanac J, Straus L, Novaković M, et al. HFpEF and atrial fibrillation: the enigmatic interplay of dysmetabolism, biomarkers, and vascular endothelial dysfunction[J]. Dis Markers, 2022, 40(10): 9539676.
- [7] 尹红伟, 赵林丹, 闫玉婷, 等. 氧化三甲胺与心力衰竭的研究进展[J]. 中华心力衰竭和心肌病杂志, 2022, 6(3): 242-246.
- [8] 张婷, 汪盛平, 曹文斋. 血浆氧化三甲胺水平与非瓣膜性心房颤动的相关性研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2023, 25(4): 381-385.
- [9] Osipyan A, Chen D, Dekker FJ. Epigenetic regulation in macrophage migration inhibitory factor (MIF)-mediated signaling in cancer and inflammation[J]. Drug Discov Today, 2021, 26(7): 1728-1734.
- [10] 连政, 于诗然, 崔清夏, 等. MIF基因启动子区-173多态性与冠状动脉粥样硬化性心脏病发病风险关系的meta分析[J]. 重庆医学, 2021, 50(6): 1012-1017.
- [11] 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. 慢性心力衰竭基层诊疗指南(2019年)[J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(10): 936-947.
- [12] 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.
- [13] Bredy C, Ministeri M, Kempny A, et al. New York Heart Association (NYHA) classification in adults with congenital heart disease: relation to objective measures of exercise and outcome [J]. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes, 2018, 4(1): 51-58.
- [14] 孙越红, 张丽敏, 李斌, 等. 外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值在老年慢性心力衰竭合并心房颤动患者中的临床意义及预后价值[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(24): 3015-3019.
- [15] 张驰, 黄静, 杨萍, 等. 鸢尾素通过调控NF- $\kappa$ B通路减轻糖尿病心肌炎症反应[J]. 四川大学学报(医学版), 2023, 54(3): 545-551.
- [16] 任何, 程锦, 张明明, 等. 鸢尾素对心肌梗死后大鼠心房颤动和心房间质纤维化的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(22): 4229-4234.
- [17] Berezin AA, Obradovic AB, Fushyey IM, et al. Low Plasma Levels of Irisin Predict Acutely Decompensated Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Chronic Heart Failure [J]. J Cardiovasc Dev Dis, 2023, 10(4): 136.

- 218-221.
- [8] 中华医学会消化病学分会肝胆疾病学组. 肝硬化门静脉血栓管理专家共识(2020年,上海)[J]. 中华肝脏病杂志, 2020, 28(12): 999-1007.
- [9] Modaresi Esfeh J, Ansari-Gilani K. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhotic patients with portal vein thrombosis [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2020, 32(6): 762-763.
- [10] 李婷,毛小荣,张雪梅,等. 脾切除术与 TIPS 术治疗肝硬化患者门静脉血栓发生率比较[J]. 实用肝脏病杂志, 2022, 25(5): 685-688.
- [11] 李婷,毛小荣,张雪梅,等. 脾切除术与 TIPS 术治疗肝硬化患者门静脉血栓发生率比较[J]. 实用肝脏病杂志, 2022, 25(5): 411-414.
- [12] 周秋娟,朱逸明,马宇航,等. TIPS 与 PSE 术治疗乙型肝炎肝硬化并发脾功能亢进症患者疗效研究 [J]. 实用肝脏病杂志, 2023, 26(2): 266-269.
- [13] 史海涛,鲁晓岚. 门静脉血栓及肝动脉-门静脉瘘诊治再认识[J]. 实用肝脏病杂志, 2023, 26(2): 160-163.
- [14] 朱峰,侯亚峰. 老年门脉高压性脾功能亢进患者脾切除术后并发门静脉血栓的危险因素 [J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(8): 1856-1858.
- [15] 丁靖诺,赵卫峰. 肝硬化门静脉血栓形成危险因素及临床特征分析 [J]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2022, 14(4): 48-54.
- [16] 梁娜,张泽天,孙晓冉,等. 低密度脂蛋白相关受体蛋白 6 基因多态性与非酒精性脂肪性肝病发病关系研究 [J]. 陕西医学杂志, 2023, 52(9): 1241-1244.
- [17] 翟飞,闫菊,何嘉宾,等. 肝硬化合并门静脉血栓患者手术前后 TC, HDL-C 和 apo-A1 水平变化及其临床意义 [J]. 中国实验诊断学, 2022, 26(6): 824-826.
- [18] 李婷. 肝硬化患者脾切除术和 TIPS 术后门静脉血栓发生的预测因素[D]. 甘肃:兰州大学, 2021.
- [19] 文雪刚,毛青松,龚建平. 肝硬化脾切除术后门静脉血栓形成的预防研究进展[J]. 中国现代普通外科进展, 2023, 26(3): 242-244.
- [20] Abuduhaliq R, Yadav U, Sun J, et al. Idiopathic Venous Thromboembolism and Metabolic Syndrome: A Meta-analysis [J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2022, 32(7): 909-914.
- [21] 张延峰,张磊,张凯. 肝硬化门静脉血栓患者形成的相关因素分析 [J]. 血栓与止血学, 2022, 28(3): 796-798.
- [22] 耿江涛,赵娅彬. 肝硬化食管胃静脉曲张破裂出血患者内镜治疗后再出血及与门静脉血栓的相关性 [J]. 贵州医药, 2022, 46(12): 1941-1943.
- [23] 马蓉霞,张文杰,杨晓娟,等. 不同病因肝硬化患者临床特征及其预后影响因素分析 [J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(19): 3683-3689.
- [24] García-Pagán JC, Saffo S, Mandorfer M, et al. Where does TIPS fit in the management of patients with cirrhosis [J]. *JHEP Rep*, 2020, 2(4): 100122.
- [25] Dong F, Luo SH, Zheng LJ, et al. Incidence of portal vein thrombosis after splenectomy and its influence on transjugular intrahepatic portosystemic shunt stent patency [J]. *World J Clin Cases*, 2019, 7(17): 2450-2462.

(上接第 2149 页)

- [18] Wu Y, Luo J, Song X, et al. Irisin attenuates angiotensin II-induced atrial fibrillation and atrial fibrosis via LOXL2 and TGFβ1/Smad2/3 signaling pathways[J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2023, 26(6): 717-724.
- [19] 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.
- [20] Zhang H, Meng J, Yu H. Trimethylamine N-oxide supplementation abolishes the cardioprotective effects of voluntary exercise in mice fed a western diet[J]. *Front Physiol*, 2017, 8(11): 944.
- [21] Li Z, Wu Z, Yan J, et al. Gut microbe-derived metabolite trimethylamine N-oxide induces cardiac hypertrophy and fibrosis[J]. *Lab Invest*, 2019, 99(3): 346-357.
- [22] Jiang WY, Huo JY, Wang SC, et al. Trimethylamine N-oxide facilitates the progression of atrial fibrillation in rats with type 2 diabetes by aggravating cardiac inflammation and connexin remodeling[J]. *J Physiol Biochem*, 2022, 78(4): 855-867.
- [23] 熊艳华,曾文平,方娟,等. 老年慢性心力衰竭患者血浆氧化三甲胺及其前体水平改变与相关因素的研究 [J]. 中华老年医学杂志, 2021, 40(2): 225-226.
- [24] 周奕廷,郁志明. 氧化三甲胺是潜在的心力衰竭治疗靶点和预后标志物[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2023, 43(2): 291-296.
- [25] Voss S, Krüger S, Scherschel K, et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) expression increases during myocardial infarction and supports pro-inflammatory signaling in cardiac fibroblasts[J]. *Biomolecules*, 2019, 9(2): 38.
- [26] Cheng WL, Kao YH, Chen YC, et al. Macrophage migration inhibitory factor increases atrial arrhythmogenesis through CD74 signaling[J]. *Transl Res*, 2020, 15(216): 43-56.
- [27] Luedike P, Alatzides G, Papatheas M, et al. Predictive potential of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) [J]. *Eur J Med Res*, 2018, 23(1): 22.
- [28] 李珩,尹德春. 巨噬细胞移动抑制因子与心房颤动的研究进展[J]. 疑难病杂志, 2021, 20(5): 518-522.