

血清 Metrnl 水平与非瓣膜性心房颤动的相关性分析

尧华杰 张元淋 彭清 (通讯作者)

西南医科大学附属医院心血管内科 四川 泸州 646000

【摘要】目的：比较非瓣膜性心房颤动患者与对照组人群血清镍纹样蛋白 (Metrnl) 水平的差异，并探讨其与胰岛素抵抗及炎症反应的相关性。方法：纳入 2025 年 1 月至 9 月西南医科大学附属医院心血管内科住院患者 140 例，按是否合并心房颤动分为心房颤动组与对照组。收集临床资料、实验室指标及超声心动图参数，行单因素及二元 Logistic 回归分析。结果：两组在年龄、心率、收缩压 (SBP)、左心房内径 (LAD)、左心室收缩末期内径 (LVDs)、D-二聚体、淋巴细胞绝对值、中性粒细胞百分数、尿素、白蛋白、肾小球滤过率、肌钙蛋白 (cTnT)、N 末端 B 型利钠肽前体 (NT-proBNP)、超敏 C 反应蛋白 (Hs-CRP) 及血清 Metrnl 水平等方面差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。血清 Metrnl 水平与心率、中性粒细胞百分数、D-二聚体、尿素、NT-proBNP、LAD、左心室舒张末期内径 (LVDD)、LVDs、Hs-CRP 及 TYG 指数呈负相关 ($P < 0.05$)，与左心室射血分数 (LVEF) 呈正相关 ($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归提示，LAD、HsCRP 与血清 Metrnl 水平是心房颤动的独立相关因素 ($P < 0.05$)。结论：血清 Metrnl 水平与胰岛素抵抗和炎症反应密切相关，可能通过上述机制参与心房颤动的发生发展。Metrnl 为心房颤动的保护性因素，可作为预测心房颤动发生的潜在生物学标志物。

【关键词】：心房颤动；Meteorin-like 蛋白；胰岛素抵抗；超敏 C-反应蛋白

DOI:10.12417/2705-098X.26.10.061

1 引言

心房颤动 (atrialfibrillation, AF) 作为临床最常见的持续性心律失常，其全球患病率呈持续上升趋势^[1]。流行病学数据显示，非瓣膜性心房颤动 (non-valvularatrialfibrillation, NVAF) 约占 AF 总数 85%，且为心力衰竭、脑卒中等严重心血管事件的独立危险因素^[2]。当前学界普遍认为，NVAF 的发生发展涉及电重构、结构重构、神经内分泌激活、炎症反应及代谢紊乱等多重机制^[3]。IR 可通过抑制 PI3K/Akt 信号通路导致心肌能量代谢障碍，促进心房纤维化及电传导异常^[4]；同时，持续炎症状态诱发的氧化应激反应可直接损伤心房肌细胞，加速结构重构进程^[5]。

镍纹样蛋白 (Meteorin-likeprotein, Metrnl) 是近年来新发现的多功能细胞因子，兼具脂肪因子与肌因子特性^[6]。基础研究证实，Metrnl 可通过激活 AMPK/PPAR δ 通路显著改善胰岛素敏感性，并通过抑制 NF- κ B 通路降低肿瘤坏死因子- α (tumor-necrosisfactor-alpha, TNF- α)、白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6) 等促炎因子表达^[7]。基于此，本研究通过检测非瓣膜性心房颤动患者与对照组人群血清 Metrnl 水平，探讨其与胰岛素抵抗及炎症反应的关系，并进一步分析其在 NVAF 发生中的潜在作用，为阐明 AF 的分子机制及寻找新的生物学标志物提供理论依据。

1.1 研究对象

收集 2025 年 1 月~2025 年 9 月在我院心内科就诊的 70 例 NVAF 患者，并同期选取对照组 70 例。研究经西南医科大学附属医院伦理委员会批准 (批件号：KY2025379)，所有受试者在研究开始前均已充分知情并签署书面同意。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准：心房颤动的诊断标准参照中华医学会心血管病学分会、中国生物医学工程学会心律分会制定的《心房颤动诊断和治疗中国指南》^[8]。

排除标准：①风湿性瓣膜性心脏病；②既往行生物瓣或机械瓣置换术者；③严重肝、肾功能不全 (谷丙转氨酶 (ALT) 或谷草转氨酶 (AST) > 正常上限 3 倍，或肾小球滤过率 (eGFR) < 60 mL/min/1.73 m²)；④妊娠期或哺乳期女性；⑤甲状腺功能异常；⑥合并恶性肿瘤、脑卒中、免疫系统疾病或精神疾病者；⑦近期有严重创伤或接受过重大外科手术者。

1.3 方法

①病史采集：由研究人员统一问诊，收集患者高血压史、糖尿病史、吸烟史、饮酒史及年龄等一般临床资料。②体格测量与实验室检查：测定收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP)、身高、体重等指标，采集清晨空腹静脉血标本。由本院检验科采用全自动生化分析仪检测以下指标：白细胞计数 (white blood cell count, WBC)、中性粒细胞百分数、淋巴细胞绝对值；总胆固醇 (total cholesterol, CHOL)、甘油三酯 (triglycerides, TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、葡萄糖 (glucose, GLU)、N 末端 B 型利钠肽前体 (N-terminal pro B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)、肌钙蛋白 (cardiac troponin T, cTnT)、谷丙转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST)、尿素、肌酐、尿酸、白蛋白、肾小球滤过率、D-二聚体、纤维蛋白原；超敏 C 反应蛋白 (high-sensitivity C-reactive protein, Hs-CRP) 的检测方法采用胶体金法，使用免疫定量分析仪进行检测，相关试剂盒由

北京贝尔生物工程有限公司提供。采用酶联免疫吸附试 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 检测血清 Metrn1 水平, 所用试剂盒购自 Quanzhou Ruixin Biological Technology Co., Ltd., 实验操作严格按照试剂盒说明书进行。同时行超声心动图检查, 采用飞利浦 IE33 型超声仪, 测定左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)、左心室舒张末期内径 (left ventricular end-diastolic diameter, LVDD)、左心室收缩末期内径 (left ventricular end-systolic diameter, LVDs)、左心室舒张末期后壁厚度 (left ventricular posterior wall thickness, LVPW)、左心房内径 (left atrial diameter, LAD)。^③胰岛素抵抗评估: 根据甘油三酯-葡萄糖指数 (triglyceride-glucose index, TYG 指数) 评价患者胰岛素抵抗情况。TyG 指数的计算公式为: $TYG = \ln[\text{甘油三酯}(\text{mg/dL}) \times \text{空腹血糖}(\text{mg/dL}) / 2]$ 。

1.4 统计学分析

采用 SPSS26.0 软件进行统计学分析。计量资料满足正态性、方差齐性的采用均值±标准差 (±s) 表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验; 计量资料不满足正态性或方差齐性的用中

位数 (四分位数间距) 表示, 组间比较采用组间比较采用 Mann-Whitney 非参数检验。计数资料均采用例数表示, 组间比较采用卡方检验。相关性分析采用 Pearson 相关分析。单因素分析显著的纳入二元 Logistic 回归分析, 回归显著的进行 ROC (Receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析, $P < 0.05$ 视为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料比较

心房颤动组与对照组在年龄、心率、LAD、LVDs、冠心病史、SBP、D-二聚体、淋巴细胞绝对值、中性粒细胞百分数、尿素、白蛋白、肾小球滤过率、cTnT、NT-proBNP、Hs-CRP、E/e 及血清 Metrn1 水平等方面差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。而性别、体重、体质指数、饮酒史、吸烟史、糖尿病史、高血压史、DBP、WBC、CHOL、TG、HDL-C、LDL-C、ALT、AST、肌酐、尿酸、TYG 指数、纤维蛋白原、LVDD、LVEF、LVPW 及 GLU 等指标在两组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 房颤患者和窦性心律对照组患者的基线特征比较

临床特征	心房颤动组	对照组	t 值/Z/X ² 值	P 值
年龄(岁)	70(59,79)	58(54,66)	-4.464	<0.01
性别(男/女)	(39/31)	(41/29)	0.117	0.733
体重(kg)	61.18±13.85	62.49±10.77	0.627	0.532
体质指数(kg/m ²)	23.37±4.30	24.08±3.46	1.069	0.287
心率(次/分)	78(69,91)	72(64,79)	-3.326	<0.001
吸烟史(有/无)	(21/49)	(21/49)	0.000	1.000
饮酒史(有/无)	(12/58)	(7/63)	1.522	0.217
冠心病史(有/无)	(10/60)	(22/48)	5.833	0.016
高血压病史(有/无)	(36/34)	(42/28)	1.042	0.307
糖尿病史(有/无)	(16/54)	(16/54)	0.000	1.000
SBP(mmHg)	112.83±18.53	123.73±15.94	3.731	<0.001
DBP(mmHg)	73.00±12.73	76.64±10.03	1.881	0.062
WBC(×10 ⁹ /L)	6.66(5.54,8.58)	6.50(5.27,7.70)	-1.113	0.266
中性粒细胞百分数	66.40(60.15,75.70)	64.05(59.05,69.50)	-2.328	0.02
淋巴细胞绝对值(×10 ⁹ /L)	1.42(1.04,1.85)	1.62(1.33,1.98)	-2.024	0.043
CHOL(mmol/L)	3.96±1.03	4.30±1.08	1.918	0.057
TG(mmol/L)	1.15(0.77,1.98)	1.44(1.04,2.05)	-1.788	0.074

HDL-C(mmol/L)	1.02(0.92,1.45)	1.27(1.05,1.53)	-1.730	0.084
LDL-C(mmol/L)	2.48±0.79	2.70±0.88	1.589	0.114
ALT(U/L)	21.80(15.70,41.60)	23.70(18.10,31.18)	-0.508	0.611
AST(U/L)	24.20(18.45,33.70)	24.25(18.58,28.68)	-0.638	0.524
白蛋白(g/L)	39.33±4.37	42.99±3.23	5.648	<0.001
肾小球滤过率(mL/min)	83.10(60.45,95.85)	95.45(77.38,102.25)	-3.578	<0.001
肌酐(umol/L)	75.90(61.65,91.35)	67.25(57.98,84.95)	-1.913	0.056
尿酸(umol/L)	401.50±146.97	375.49±101.38	-1.219	0.225
GLU(mmol/L)	5.16(4.57,6.19)	5.28(5.02,6.35)	-1.380	0.168
TYG 指数	8.65±0.73	8.45±0.67	-1.684	0.094
D 二聚体(ug/mL)	0.42(0.22,0.73)	0.27(0.15,0.51)	-2.332	0.02
纤维蛋白原(g/L)	2.91(2.45,3.80)	2.73(2.27,3.29)	-1.951	0.051
尿素(mmol/L)	6.97(4.99,9.51)	5.62(4.76,7.20)	-2.559	0.01
NT-proBNP(pg/mL)	1640.88(501.45,3856.50)	123.10(20.97,383.63)	-7.154	<0.001
cTnT(ng/mL)	0.02(0.01,0.03)	0.01(0.01,0.02)	-3.017	0.003
Hs-CRP(mg/L)	5.56(4.46,9.65)	4.27(3.29,5.20)	-5.339	<0.001
Metnrl(ng/mL)	20.20(16.06,21.96)	22.78(19.67,27.04)	-4.595	<0.001
LVDD(mm)	49.00(45.00,52.50)	47.00(43.00,51.00)	-7.135	0.083
LAD(mm)	45.00(38.00,55.00)	31.00(29.00,35.25)	-7.291	<0.001
LVEF(%)	60.00(52.75,65.00)	62.50(58.00,68.00)	-1.950	0.051
LVDs(mm)	32.00(30.00,37.00)	30.00(28.00,33.00)	-2.452	0.014
E/e	12.67(10.09,16.92)	11.65(8.84,15.00)	-2.308	0.021
LVPW(mm)	10.00(9.00,10.00)	10.00(9.00,10.00)	-0.759	0.448

2.2 相关性分析

采用 Pearson 相关分析血清 Metnrl 与血压、心率、实验室指标及超声心动图参数的关系。结果显示，血清 Metnrl 水平与心率、中性粒细胞百分数、D-二聚体、尿素、NT-proBNP、LAD、LVDD、LVDs、Hs-CRP 及 TYG 指数呈负相关 ($P<0.05$)，与 LVEF 呈正相关 ($P<0.05$)，见表 2。

表 2 血清 metnrl 浓度与临床指标的相关性

指标	r 值	P 值
心率	-0.292	<0.001
LAD	-0.228	0.007

LVDD	-0.169	0.046
LVDs	-0.211	0.012
LVEF	0.167	0.048
中性粒细胞百分数	-0.169	0.046
D-二聚体	-0.190	0.024
尿素	-0.196	0.021
NT-proBNP	-0.174	0.04
Hs-CRP	-0.026	0.002
TYG 指数	-0.213	0.012

2.3 心房颤动相关因素的 Logistic 回归分析

以是否发生心房颤动为因变量（无：0，有：1），将单因素分析中具有统计学意义的指标——年龄、心率、SBP、LAD、LVDs、E/e、冠心病史、D-二聚体、淋巴细胞绝对值、中性粒细胞百分数、尿素、白蛋白、肾小球滤过率、cTnT、NT-proBNP、Hs-CRP 及血清 Metrn1 水平——作为自变量，其中连续变量按原始数值纳入，分类变量冠心病史赋值为二分变量（无=0，有=1）。随后，进行非条件多因素 Logistic 回归分析。结果显示，血清 Metrn1 水平、LA 及 Hs-CRP 与心房颤动密切相关（ $P < 0.05$ ），见表 3。

表 3 影响心房颤动因素的 Logistic 回归分析

变量	β	SE	Wald X^2	OR	95%CI	P
Metrn1	-0.142	0.071	3.970	0.868	0.755-0.998	0.046
LAD	0.107	0.031	12.023	1.113	1.047-1.182	<0.001
Hs-CRP	0.417	0.155	7.267	1.518	1.121-2.055	0.007

2.4 ROC 曲线分析

ROC 曲线分析结果显示，血清 Metrn1 水平的曲线下面积（AUC）为 0.725，最佳截断值为 23.3ng/mL，其灵敏度为 88.6%，特异度为 48.6%，95%置信区间（CI）为 0.642~0.808。LAD 的 AUC 为 0.857，最佳截断值为 36.5mm，对应的灵敏度为 80%，特异度为 85.7%，95%CI 为 0.792~0.921。Hs-CRP 的 AUC 为 0.761，最佳截断值为 5.5mg/L，其灵敏度为 65.7%，特异度为 81.4%，95%CI 为 0.681~0.842(见图 1)。

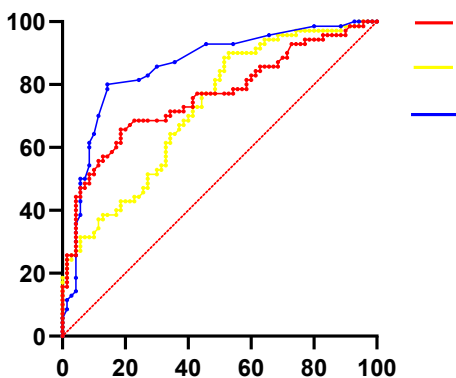


图 1 血清 Metrn1 水平、HsCRP 与 LAD 的 ROC 预测曲线

参考文献:

[1] DAI H,ZHANG Q,MUCH A A,et al.Global,regional,and national prevalence,incidence,mortality,and risk factors for atrial fibrillation, 1990-2017:results from the Global Burden of Disease Study 2017[J].Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes,2021,7(6):574-82.

3 讨论

本研究分析了血清 Metrn1 水平与多项临床指标的相关性。结果显示，血清 Metrn1 水平与 LAD、LVDD、LVDs、中性粒细胞百分数、NT-proBNP、Hs-CRP 及 TYG 指数等呈负相关（ $P < 0.05$ ），与 LVEF 呈正相关（ $P < 0.05$ ），提示 Metrn1 可能通过改善胰岛素抵抗和抑制炎症反应参与 NVAf 的发生与发展。ROC 曲线分析显示，血清 Metrn1 的 AUC 为 0.725，最佳截断值为 23.3ng/mL，灵敏度 88.6%，特异度 48.6%。相比之下，LAD 和 Hs-CRP 的 AUC 分别为 0.857 和 0.761，显示出更高的预测能力，尤其在预测 NVAf 发生上具有重要临床价值。

多因素 Logistic 回归分析表明，血清 Metrn1、LAD 和 Hs-CRP 为 NVAf 的独立预测因素，Metrn1 可能作为预测 NVAf 的重要生物标志物。

近年来研究表明，IR 与慢性炎症之间的恶性循环，可能是推动心房电重构与结构重构的关键驱动因素^[9]。IR 不仅通过抑制胰岛素/PI3K/Akt 信号通路，导致心肌细胞能量代谢障碍和功能损伤，还可通过激活多种促纤维化信号通路，促进心房成纤维细胞增殖及胶原沉积，加速心房基质重构（结构重构）^[10]。此外，炎症反应还能刺激心外膜脂肪组织分泌炎症因子，进一步加重局部炎症，推动心房重构进程^[11]。Metrn1 是一种近年来发现的多功能细胞因子，具有改善胰岛素敏感性及抗炎双重作用^[12]。在胰岛素抵抗方面，Metrn1 可通过激活骨骼肌及肝脏中的 AMPK/PPAR δ 信号通路，促进葡萄糖摄取与脂肪酸氧化，从而有效提高胰岛素敏感性，减轻 IR^[13]。在炎症调控方面，Metrn1 能抑制单核/巨噬细胞内 NF- κ B 信号通路的激活，下调 TNF- α 、IL-6 等促炎因子的表达，发挥显著的抗炎作用^[14]。此外，本研究结果显示，Hs-CRP 及 LAD 均与房颤的发生显著相关。LAD 扩大是心房结构重构的重要表征，其可通过增加心房壁张力、延长电传导路径并促进局部纤维化形成，为心房颤动的发生与维持提供解剖学基础^[15]；而 Hs-CRP 水平升高提示机体处于慢性低度炎症状态，该状态可通过诱导氧化应激、损伤心房肌细胞及促进心房纤维化等途径，增加心房电活动的不稳定性^[16]。本研究中 LAD 与 Hs-CRP 均表现为 NVAf 的独立预测因素，进一步提示心房结构重构与炎症反应在 NVAf 发生发展过程中具有重要作用。

综上所述，本研究提示血清 Metrn1 水平与 NVAf 密切相关，其可能通过改善胰岛素抵抗和抑制炎症反应在心房颤动的发生与发展中发挥重要作用。Metrn1 有望成为预测心房颤动发生的新型生物学标志物，并为临床干预提供潜在的治疗靶点。

- [2] DUAN C,WANG S,XIONG Y,et al.Short-and long-term outcomes of patients with minor stroke and nonvalvular atrial fibrillation[J]. *BMC Neuro*,2023,23(1):410.
- [3] KARAKASIS P,THEOFILIS P,VLACHAKIS P K,et al.Atrial Cardiomyopathy in Atrial Fibrillation:Mechanistic Pathways and Emerging Treatment Concepts[J]. *J Clin Med*,2025,14(9).
- [4] ZHANG P,LI H,ZHANG A,et al.Mechanism of myocardial fibrosis regulation by IGF-1R in atrial fibrillation through the PI3K/Akt/FoxO3a pathway[J]. *Biochem Cell Biol*,2023,101(5):432–42.
- [5] LI J,ZHAO M,BAI L,et al.Recent Advances in Inflammation-Associated Epicardial Adipose Tissue for Atrial Fibrillation Patients[J]. *Rev Cardiovasc Med*,2025,26(7):36598.
- [6] DONG W S,HU C,HU M,et al.Metnrl:a promising biomarker and therapeutic target for cardiovascular and metabolic diseases[J]. *Cell Commun Signal*,2024,22(1):389.
- [7] LI C,HUANG Q,ZHUANG Y,et al.Association between Metnrl and carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Front Endocrinol(Lausanne)*,2024,15:1414508.
- [8] 中华医学会心血管病学分会.中国生物医学工程学会心律分会.心房颤动诊断和治疗中国指南[J]. *中华心血管病杂志*,2023,51(6):572–618.
- [9] QIN S,LUO Y,HOU J,et al.Insulin resistance, left atrial anatomical remodeling,and recurrence in patients with atrial fibrillation undergoing radiofrequency ablation[J]. *Eur J Med Res*,2025,30(1):819.
- [10] RIVERA-CARAVACA J M,SOLER-ESPEJO E,RAMOS-BRATOS M P,et al.The triglyceride-glucose index,a marker of insulin resistance,as a predictor of thrombotic risk in atrial fibrillation[J]. *Cardiovasc Diabetol*,2025,24(1):281.
- [11] MUKAI Y.Inflammation and atrial fibrillation[J]. *J Arrhythm*,2024,40(1):26–7.
- [12] MIAO Z W,HU W J,LI Z Y,et al.Involvement of the secreted protein Metnrl in human diseases[J]. *Acta Pharmacol Sin*,2020,41(12):1525–30.
- [13] LEE J O,BYUN W S,KANG M J,et al.The myokine meteorin-like(metnrl)improves glucose tolerance in both skeletal muscle cells and mice by targeting AMPK α 2[J]. *Febs j*,2020,287(10):2087–104.
- [14] ZHANG L,LI Y,WU Z,et al.Metnrl inhibits choroidal neovascularization by attenuating the choroidal inflammation via inactivating the UCHL-1/NF- κ B signaling pathway[J]. *Front Immunol*,2024,15:1379586.
- [15] GIL FERNÁNDEZ M,BUENO SEN A,CANTOLLA PABLO P,et al.Atrial Myopathy and Heart Failure:Immunomolecular Mechanisms and Clinical Implications[J]. *Int J Mol Sci*,2025,26(17).
- [16] DING B,LIU P,ZHANG F,et al.Predicting Values of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio(NLR),High-Sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP),and Left Atrial Diameter(LAD)in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation Recurrence After Radiofrequency Ablation[J]. *Med Sci Monit*,2022,28:e934569.