

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.09.018

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.09.018

口服支链氨基酸对心力衰竭合并低蛋白血症患者血清白蛋白水平和心功能的影响

华晓芳¹, 沈艳芳²

(恩施土家族苗族自治州中心医院 1. 内科心血管病中心; 2. 健康管理中心, 湖北 恩施 445000)

[摘要] 目的: 探讨口服支链氨基酸(branched-chain amino acids, BCAAs)对心力衰竭合并低蛋白血症患者血清白蛋白和心功能的影响。方法: 纳入符合条件的心力衰竭合并低蛋白血症患者40例, 随机分为实验组($n=20$)和对照组($n=20$), 两组均给予常规抗心力衰竭药物治疗, 实验组在此基础上给予BCAAs口服, 治疗时间为30 d。以心胸比(cardiothoracic ratio, CTR)评价心功能, 检测治疗前后血清白蛋白等水平变化。结果: 两组治疗前血清白蛋白, CTR差异无统计学意义($P>0.05$); 实验组治疗后血清白蛋白 $[(3.45\pm 0.42) \text{ g/dL}]$ 较治疗前 $[(3.0\pm 0.4) \text{ g/dL}]$ 和对照组治疗后 $[(3.11\pm 0.55) \text{ g/dL}]$ 显著升高($P<0.05$)。对照组治疗前后血清白蛋白比较差异无统计学意义($P>0.05$); 实验组治疗后CTR $[(60.1\pm 8.3)\%]$ 较治疗前 $[(62.3\pm 8.4)\%]$ 和对照组治疗后 $[(62.2\pm 8.2)\%]$ 降低($P<0.05$)。对照组治疗前后CTR比较差异无统计学意义($P>0.05$); 血清白蛋白的变化值与胆碱酯酶变化值呈正相关($r=0.76, P=0.03$), 与体重变化值($r=-0.74, P=0.04$)以及CRT变化值($r=-0.61, P=0.01$)呈负相关。结论: 心力衰竭合并低蛋白血症患者口服BCAAs能提高血清白蛋白水平, 改善心功能。

[关键词] 支链氨基酸; 心力衰竭; 低蛋白血症; 心胸比

Effects of oral branched-chain amino acids on serum albumin levels and cardiac function in patients with heart failure and hypoalbuminemia

HUA Xiaofang¹, SHEN Yanfang²(1. Center of Cardiovascular Medicine; 2. Health Management Center,
Central Hospital of Enshi Tujia and Miao Autonomous Prefecture, Enshi Hubei 445000, China)

Abstract **Objective:** To determine the effects of supplementation with oral branched-chain amino acids (BCAAs) in serum albumin and cardiac function in heart failure patients with hypoalbuminemia. **Methods:** Forty heart failure patients with hypoalbuminemia were enrolled in our study. They were divided into experimental group ($n=20$) and control group ($n=20$). They all received recommended heart failure therapy, and BCAAs were administrated to experimental group. The during of the treatment is 30 days. Cardiothoracic ratio (CTR) were used for evaluate the

收稿日期 (Date of reception): 2019-01-13

通信作者 (Corresponding author): 沈艳芳, Email: shenyanfangxinnei@163.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81260192)。This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81260192).

cardiac function, the serum albumin was examined. **Results:** There was no significant difference in serum albumin and CTR between the two groups before treatment, $P>0.05$. Serum albumin in the experimental group after the treatment significantly increased than before and that in the control group [(3.45±0.42) g/dL vs (3.0±0.4) g/dL and (3.11±0.55) g/dL] and did not change in controls. CTR significantly decreased in the experimental group than before and that in the control group [(60.1±8.3)% vs (62.3±8.4)% and (62.2±8.2)%] and did not change in controls. Changes in the serum albumin level were positively correlated with changes in the cholinesterase level ($r=0.76$, $P=0.03$) and negatively correlated with changes in body weight ($r=-0.74$, $P=0.04$) and CTR ($r=-0.61$, $P=0.01$). **Conclusion:** Heart failure patients with hypoalbuminemia supplemented with BCAAs showed increased serum albumin and decreased CTR.

Keywords branched-chain amino acids; heart failure; hypoalbuminemia; cardiothoracic ratio

心力衰竭是所有心脏病的终末期阶段。低蛋白血症是心力衰竭的常见并发症, 发病率18%~52%, 需引起人们的重视^[1-5]。心力衰竭患者发生低蛋白血症的原因常为食欲减退、营养不良、肝硬化、炎症状态及心源性恶病质等^[2,6]。血清白蛋白可维持胶体内血管渗透压, 还能发挥清除氧自由基, 抑制血小板聚集和抗凝血等生理功能。因此, 低蛋白血症往往加重急性和慢性心力衰竭患者的一些临床症状, 如水肿、充血等^[2-3,5,7-8], 并与心脏不良事件的发生有关。然而如何有效纠正心力衰竭患者的低白蛋白血症仍不十分清楚。

支链氨基酸(branched-chain amino acids, BCAAs)包括缬氨酸, 亮氨酸, 异亮氨酸。BCAAs已经广泛运用于肝硬化患者, 它可以改善患者的血清氨基酸谱, 提高白蛋白水平^[9-10]。对于癌症^[11]和接受血液透析的患者^[12], BCAAs同样可以通过增加患者食欲而使患者受益。对心源性恶病质的大鼠, BCAAs治疗可以改善大鼠心功能^[13]。然而对于心力衰竭合并低蛋白血症的患者, BCAAs的作用目前仍不得而知。故本研究探讨口服BCAAs对心力衰竭合并低蛋白血症患者血清白蛋白和心功能的影响。

1 对象与方法

1.1 对象

选取2016年3月至2018年3月恩施土家族苗族自治州中心医院门诊及住院患者, 年龄18岁以上, 专业临床医师诊断为心力衰竭。所有纳入对象签署知情同意书, 本研究获得恩施土家族苗族自治州中心医院医学伦理委员会批准

纳入标准: 符合心力衰竭诊断^[14], 且住院期

间至少2次查血清白蛋白<3.5 g/L的患者。

排除标准: 血肌酐>3.0 mg/dL, 尿素氮>60 mg/dL, 肾病综合征, 肝硬化, 糖化血红蛋白>8.0%, 先天性氨基酸代谢异常, 严重的室性心律失常, 机械性通气障碍, 以及严重感染的患者。

1.2 方法

共纳入符合条件的研究对象40例, 采用随机数表法将患者分为实验组和对照组, 每组各20例。两组均接受常规抗心力衰竭治疗, 实验组在此基础上给予BCAA治疗, 治疗周期为30 d。接受治疗期间需要按照营养师安排, 每天的食物量为25~35 kJ/(kg·d), 蛋白质1.0~1.4 g/(kg·d), 钠6 g/d。

1.3 观察指标

研究开始和结束时检测体重、血压、胸片、血清白蛋白, 脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP), 胆碱酯酶, 血肌酐, 尿素氮, 血氨, BCAA水平等。

1.4 统计学处理

采用SPSS 21.0统计软件进行分析。计数资料采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 连续变量使用 t 检验或 U 检验; 分类变量使用卡方检验。 $\alpha=0.05$ 。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

两组年龄、性别、体重、心率、纽约心脏协会(New York Heart Association, NYHA)心功能分级、心脏功能、BCAAs水平等差异均无统计学意义($P>0.05$, 表1)。

2.2 药物治疗有效性分析

实验组治疗后血清白蛋白, BCAA, 胆碱酯酶, 尿素氮水平明显较治疗前升高, CTR下降, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 而BNP, 体重, 血肌酐和血氨水平与治疗前相比无明显变化($P > 0.05$, 表2)。

与治疗前相比, 对照组治疗后白蛋白、CTR、BNP、BCAA、胆碱酯酶、体重、血肌酐、尿素氮、血氨差异无统计学意义($P > 0.05$)。实验组治疗后白蛋白、BCAA水平较对照组升高, CTR较对照组下降, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 纳入样本的一般信息

Table 1 General characteristics of the 2 groups

组别	年龄/岁	性别 (男/女)/例	体重/kg	心率/ min ⁻¹	NYHA心 功能分级 (1/2/3/4)	左心室 射血分 数/%	左心室舒张 末期内径/mm	血清白蛋白/ (g·dL ⁻¹)
实验组	69.1 ± 14.5	9/11	54.4 ± 10.3	76.3 ± 10.6	0/0/7/13	41.4 ± 9.5	58.8 ± 10.4	3.0 ± 0.4
对照组	73.2 ± 10.3	8/12	49.2 ± 9.8	78.7 ± 11.5	0/0/8/12	42.1 ± 8.9	55.5 ± 9.9	2.9 ± 0.5
<i>P</i>	0.18	0.75	0.45	0.53	0.74	0.97	0.23	0.60

组别	CTR/%	胆碱酯酶/ (U·L ⁻¹)	BCAA/ (μmol·L ⁻¹)	BNP/ (pg·mL ⁻¹)	血肌酐/ (mg·dL ⁻¹)	血尿素氮/ (mg·dL ⁻¹)	血氨/ (μg·dL ⁻¹)
实验组	62.3 ± 8.4	192.3 ± 29.8	332.4 ± 45.3	445.4 ± 60.4	0.87 ± 0.19	13.7 ± 3.1	46.3 ± 4.6
对照组	63.2 ± 9.1	178.3 ± 34.3	349.5 ± 57.8	467.9 ± 78.4	0.97 ± 0.23	14.3 ± 3.7	42.4 ± 5.7
<i>P</i>	0.87	0.24	0.34	0.89	0.24	0.13	0.08

表2 两组治疗前后相关参数的变化情况($n=20$)

Table 2 Comparison of changes between the two groups ($n=20$)

组别	白蛋白/(g·dL ⁻¹)	CTR/%	BNP/(pg·mL ⁻¹)	BCAA/(μmol·L ⁻¹)	胆碱酯酶/(U·L ⁻¹)
实验组					
治疗前	3.0 ± 0.4	62.3 ± 8.4	445.4 ± 60.4	332.4 ± 45.3	192.3 ± 29.8
治疗后	3.45 ± 0.42*	60.1 ± 8.3*	430.3 ± 58.2	394.6 ± 37.7*	236.4 ± 21.7
<i>P</i>	0.031	0.034	0.322	0.034	0.041
对照组					
治疗前	2.9 ± 0.5	63.2 ± 9.1	467.9 ± 78.4	349.5 ± 57.8	178.3 ± 34.3
治疗后	3.11 ± 0.55	62.2 ± 8.2	424.7 ± 63.2	365.6 ± 41.2	183.5 ± 27.8
<i>P</i>	0.117	0.161	0.461	0.182	0.112

组别	体重/kg	血肌酐/(mg·dL ⁻¹)	尿素氮/(mg·dL ⁻¹)	血氨/(μg·dL ⁻¹)
实验组				
治疗前	54.4 ± 10.3	0.87 ± 0.19	13.7 ± 3.1	46.3 ± 4.6
治疗后	51.3 ± 9.4	0.90 ± 0.21	17.3 ± 3.8	42.4 ± 4.1
<i>P</i>	0.124	0.156	0.021	0.451
对照组				
治疗前	49.2 ± 9.8	0.97 ± 0.23	14.3 ± 3.7	42.4 ± 5.7
治疗后	47.1 ± 8.9	0.94 ± 0.22	15.5 ± 4.9	40.5 ± 6.1
<i>P</i>	0.330	0.125	0.147	0.213

与对照组治疗后相比, * $P < 0.05$ 。

Compared with the control group before the treatment, * $P < 0.05$.

2.3 血清白蛋白变化值的相关性分析

对所有患者的血清白蛋白变化值进行相关性分析,以白蛋白变化值为自变量,以胆碱酯酶变化值,体重变化值,CTR变化值为因变量。血清白蛋白的变化值与胆碱酯酶变化值呈正相关($r=0.76$, $P=0.03$),与体重($r=-0.74$, $P=0.04$)以及CRT($r=-0.61$, $P=0.01$)的变化值呈负相关(表3)。

表3 血清白蛋白变化值的相关性分析

Table 3 Correlation analysis for the changes in serum albumin

参数	<i>r</i>	<i>P</i>
胆碱酯酶变化值	0.76	0.03
体重变化值	-0.74	0.04
CTR变化值	-0.61	0.01

2.4 药物安全性分析

以血肌酐、尿素氮、血氨的水平评估药物治疗安全性。实验组治疗后尿素氮较治疗前升高,但是与对照组相比,差异无统计学意义($P>0.05$);两组血肌酐、血氨在治疗前后差异均无统计学意义($P>0.05$,表2)。

3 讨论

心力衰竭患者常伴随低蛋白血症^[1-5],并且低蛋白血症与不良心脏事件密切相关,严重制约患者生命质量^[2-3,5,7-8]。营养不良和炎症是诱导发生低蛋白血症的首要原因。因此BCAAs治疗的主要目标是纠正营养不良^[8]。本研究发现心力衰竭合并低蛋白血症患者口服BCAAs能提高血清白蛋白水平,降低CTR,升高胆碱酯酶。提示补充BCAAs能用于心力衰竭合并低蛋白血症的治疗中。而且我们在治疗中发现并未出现任何与药物治疗有关的并发症,如低血压、血肌酐上升等。虽然实验组治疗后尿素氮较治疗前升高,但是与对照组相比,差异无统计学意义。提示BCAAs治疗安全有效。

本研究的一个亮点是使用CTR来评估心力衰竭的状况。有研究^[15]证实CTR与传统心力衰竭的指标BNP具有正相关性。一般认为,CTR能反映心力衰竭患者右心的尺寸而不是左心的尺寸^[16]。而且右心力衰竭较左心力衰竭与营养不良的关系更

为密切^[17-18]。使用CTR评估心力衰竭的情况也广泛应用于临床研究^[19-20]。提示使用CTR评估心力衰竭合并低蛋白血症患者心功能更合适。

BCAAs能提高血清白蛋白水平,这可能是因为BCAAs是蛋白质合成的底物,而且能激活哺乳动物mTOR信号通路^[21-22],促进蛋白的合成有关^[9]。此外,本研究还发现BCAAs治疗后胆碱酯酶水平也升高,进一步证实BCAAs具有促进蛋白合成的功能。而BCAAs治疗可以降低CTR可能是因为白蛋白水平增加改善了充血性心力衰竭患者的液体滞留情况^[23-25]。

本研究有一定局限性:样本量较少,仍需更大样本量的研究证明BCAAs的有效性;治疗和观察时间较短,且缺乏长期随访研究,无法得知BCAAs治疗对患者长期预后的影响,如是否减少了住院频数及心脏不良发生事件等。

综上,心力衰竭合并低蛋白血症患者口服BCAAs能提高血清白蛋白水平,改善心功能。

参考文献

- Allen LA, Felker GM, Pocock S, et al. Liver function abnormalities and outcome in patients with chronic heart failure: data from the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program[J]. Eur J Heart Fail, 2009, 11(2): 170-177.
- Horwich TB, Kalantar-Zadeh K, MacLellan RW, et al. Albumin levels predict survival in patients with systolic heart failure[J]. Am Heart J, 2008, 155(5): 883-889.
- Selvaraj S, Claggett B, Shah SJ, et al. Prognostic value of albuminuria and influence of spironolactone in heart failure with preserved ejection fraction[J]. Circ Heart Fail, 2018, 11(11): 005288.
- Gotsman I, Shauer A, Zwas DR, et al. Low serum albumin: A significant predictor of reduced survival in patients with chronic heart failure[J]. Clin Cardiol, 2019, 42(3): 365-372.
- Uthamalingam S, Kandala J, Daley M, et al. Serum albumin and mortality in acutely decompensated heart failure[J]. Am Heart J, 2010, 160: 1149-1155.
- Okoshi MP, Capalbo RV, Romeiro FG, et al. Cardiac cachexia: Perspectives for prevention and treatment[J]. Arq Bras Cardiol, 2017, 108(1): 74-80.
- Arques S, Ambrosi P. Human serum albumin in the clinical syndrome of heart failure[J]. J Card Fail, 2011, 17(6): 451-458.
- Bonilla-Palomas JL, Gámez-López AL, Moreno-Conde M, et al. Hypoalbuminemia in acute heart failure patients: causes and its impact on

- hospital and long-term mortality[J]. *J Card Fail*, 2014, 20(5): 350-358.
9. Ijichi C, Matsumura T, Tsuji T, et al. Branched-chain amino acids promote albumin synthesis in rat primary hepatocytes through the mTOR signal transduction system[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 303(1): 59-64.
 10. Tajiri K, Shimizu Y. Branched-chain amino acids in liver diseases[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(43): 7620-7629.
 11. Ananieva EA, Wilkinson AC. Branched-chain amino acid metabolism in cancer[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2018, 21(1): 64-70.
 12. Hiroshige K, Sonta T, Suda T, et al. Oral supplementation of branched-chain amino acid improves nutritional status in elderly patients on chronic haemodialysis[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2001, 16(9): 1856-1862.
 13. Tanada Y, Shioi T, Kato T, et al. Branched-chain amino acids ameliorate heart failure with cardiac cachexia in rats[J]. *Life Sci*, 2015, 137: 20-27.
 14. 中华医学会心血管病学分会, 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2014[J]. *中华心血管病杂志*, 2014, 42(2): 98-122.
Chinese Society of Cardiology, Editorial board of Chinese Journal of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of heart failure in China 2014[J]. *Chinese Journal of Cardiology*, 2014, 42(2): 98-122.
 15. Ishizaka Y, Yamamoto Y, Fukunaga T, et al. Plasma concentration of human brain natriuretic peptide in patients on hemodialysis[J]. *Am J Kidney Dis*, 1994, 24(3): 461-472.
 16. Fukuta H, Ohte N, Brucks S, et al. Contribution of right-sided heart enlargement to cardiomegaly on chest roentgenogram in diastolic and systolic heart failure[J]. *Am J Cardiol*, 2007, 99(1): 62-67.
 17. Carr JG, Stevenson LW, Walden JA, et al. Prevalence and hemodynamic correlates of malnutrition in severe congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy[J]. *Am J Cardiol*, 1989, 63(11): 709-713.
 18. Dimopoulos K, Giannakoulas G, Bendayan I, et al. Cardiothoracic ratio from postero-anterior chest radiographs: a simple, reproducible and independent marker of disease severity and outcome in adults with congenital heart disease[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 166(2): 453-457.
 19. Kearney MT, Fox KA, Lee AJ, et al. Predicting death due to progressive heart failure in patients with mild-to-moderate chronic heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40(10): 1801-1808.
 20. Hammermeister KE, Chikos PM, Fisher L, et al. Relationship of cardiothoracic ratio and plain film heart volume to late survival[J]. *Circulation*, 1979, 59(1): 89-95.
 21. Avruch J, Long X, Ortiz-Vega S, et al. Amino acid regulation of TOR complex[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009, 296(4): 592-602.
 22. Almutairi SM, Ali AK, He W, et al. IL-18 upregulates amino acid transporters and facilitates amino acid-induced mTORC1 activation in natural killer cells[J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(12): 4644-4655.
 23. Lee DS, Ghosh N, Floras JS, et al. Association of blood pressure at hospital discharge with mortality in patients diagnosed with heart failure[J]. *Circ Heart Fail*, 2009, 2(6): 616-623.
 24. Arques S. Human serum albumin in cardiovascular diseases[J]. *Eur J Intern Med*, 2018, 52: 8-12.
 25. Arques S. Serum albumin and cardiovascular diseases: A comprehensive review of the literature[J]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*, 2018, 67(2): 82-90.

本文引用: 华晓芳, 沈艳芳. 口服支链氨基酸对心力衰竭合并低蛋白血症患者血清白蛋白水平和心功能的影响[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(9): 1966-1970. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.09.018

Cite this article as: HUA Xiaofang, SHEN Yanfang. Effects of oral branched-chain amino acids on serum albumin levels and cardiac function in patients with heart failure and hypoalbuminemia[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(9): 1966-1970. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.09.018