

血浆神经酰胺水平与射血分数减低型心力衰竭的相关性

孙建秀¹, 李 娇², 张文忠^{1*}

¹青岛大学附属医院心内科, 山东 青岛

²招远市中医医院心内科, 山东 烟台

收稿日期: 2025年4月23日; 录用日期: 2025年5月16日; 发布日期: 2025年5月27日

摘 要

目的: 旨在研究血浆神经酰胺水平在射血分数减低型心力衰竭患者中的变化, 以及神经酰胺与HFrEF患者心功能的相关性及预测价值。方法: 采用1:1病例对照研究方法, 收集了青岛大学附属医院心血管内科在2023年1月至2024年3月期间, 门诊和住院的98例射血分数减低型心力衰竭患者作为病例组, 并选取了98例健康体检中心的患者作为对照组。检测血浆中6种神经酰胺(Cer16:0、Cer18:0、Cer20:0、Cer22:0、Cer24:0、Cer24:1)的水平, 分析血浆神经酰胺对HFrEF的辅助诊断价值。结果: 研究显示Cer16:0、Cer18:0、Cer20:0和Cer22:0在病例组表现出高表达, 并且与NT-proBNP水平呈正相关; Cer24:0在HFrEF患者中的表达较低, 并与NT-proBNP水平呈负相关, 差异具有统计学意义($p < 0.05$)。ROC曲线分析结果显示Cer16:0、Cer18:0、Cer20:0和Cer22:0的AUC值均 > 0.9 , 对HFrEF具有较高的诊断价值。结论: Cer16:0、Cer18:0、Cer20:0和Cer22:0水平变化可反映HFrEF心功能严重程度, 可以考虑作为诊断HFrEF的生物标志物。

关键词

神经酰胺, N端B型钠尿肽前体(NT-proBNP), 射血分数降低的心力衰竭(HFrEF), 心功能

The Correlation between Plasma Ceramide Levels and Reduced Ejection Fraction Heart Failure

Jianxiu Sun¹, Jiao Li², Wenzhong Zhang^{1*}

¹Department of Cardiology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Cardiology, Zhaoyuan Traditional Chinese Medicine Hospital, Yantai Shandong

Received: Apr. 23rd, 2025; accepted: May 16th, 2025; published: May 27th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 孙建秀, 李娇, 张文忠. 血浆神经酰胺水平与射血分数减低型心力衰竭的相关性[J]. 临床医学进展, 2025, 15(5): 1942-1948. DOI: 10.12677/acm.2025.1551578

Abstract

Objective: The study aims to investigate the changes in plasma ceramide levels in patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) and the correlation and predictive value of ceramides with cardiac function in HFrEF patients. **Methods:** Through a case-control study method, 98 patients with heart failure with reduced ejection fraction who visited and were hospitalized at the Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Qingdao University, from January 2023 to March 2024 were collected as the case group, and 98 healthy individuals from the health examination center were selected as the control group. The levels of six types of ceramides (Cer16:0, Cer18:0, Cer20:0, Cer22:0, Cer24:0, Cer24:1) in the plasma were detected, and the auxiliary diagnostic value of plasma ceramides for HFrEF was analyzed. **Results:** Studies have shown that Cer16:0, Cer18:0, Cer20:0, and Cer22:0 exhibit high expression in the case group and are positively correlated with NT-proBNP levels; Cer24:0 expression is lower in HFrEF patients and is negatively correlated with NT-proBNP levels, with statistically significant differences ($p < 0.05$). ROC curve analysis results indicate that the AUC values for Cer16:0, Cer18:0, Cer20:0, and Cer22:0 are all greater than 0.9, indicating high diagnostic value for HFrEF. **Conclusion:** Changes in the levels of Cer16:0, Cer18:0, Cer20:0, and Cer22:0 can reflect the severity of heart function in HFrEF and may be considered as biomarkers for the diagnosis of HFrEF.

Keywords

Ceramide, N-Terminal Type B Natriuretic Peptide Precursor (NT-proBNP), Heart Failure (HFrEF) with Reduced Ejection Fraction, Cardiac Function

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

心力衰竭是各种心脏疾病的严重并终末期表现，心衰患者预后极差，特别是射血分数减低型心力衰竭(HFrEF)，5年内死亡率高达25.2%，其早期诊断及干预治疗仍是心衰治疗的关键一环。神经酰胺(ceramide, Cer)是一类复杂的鞘脂，可作为第二信使参与细胞增殖、分化、炎症反应、氧化应激、调控离子通道及细胞自噬调控等过程。Cer与多种疾病的发生和发展密切相关，不同Cer组合作为新型生物标志物已用于多种疾病的临床辅助诊断、风险评估及预后判断。本临床研究主要通过测定人群血浆Cer含量，探索Cer与HFrEF患者心功能的相关性及辅助诊断价值，为后续研究提供理论基础。

2. 对象与方法

2.1. 对象

纳入标准: 纳入2023年1月~2024年3月在青大附院心内科门诊及住院的射血分数 $<40\%$ ，年龄 >18 周岁，男女不限，接受GDMT标准治疗的心力衰竭患者98例。对照组纳入青大附院健康体检中心查体的健康人98例。**排除标准:** (1) 合并其他严重器质性疾病，如恶性肿瘤等；(2) 血液系统疾病，免疫系统疾病；(3) 严重肝肾功能不全；(4) 严重感染或营养不良；(5) 急性创伤或脑卒中。经青岛大学附属医院伦理委员会批准(伦理批号: QYFYWZLL29560)及患者知情同意后，进行血液样本采集及Cer靶向组学

测定。

2.2. 方法

1. 样本收集及保存：入组患者采集清晨空腹静脉血 4~5 ml，在 2 小时内离心(3500 r/min, 15 min)，取上清液 1~2 ml 置于 EP 管中，编号后置于-80℃保温箱冻存，避免反复冻融。
2. 神经酰胺检测：采用液相色谱串联质谱技术靶向测定人体血浆中 6 种神经酰胺水平，血清神经酰胺的检测在配备 ACQUITYUPLC BEH C18 柱(2.1 × 100 mm, 1.7 μm)的 Agilent Technologies 6530C Q-TOF LC/MC 上进行分析。检测前进行样本准备、制备萃取液、内标溶液、标准样、校准品溶液及校准曲线工作溶液的配制准备，最后进行校准曲线绘制及质控品数据分析。
3. 临床基础资料收集：记录所有入组患者的基本临床资料，如性别、年龄、身高、体重、BMI、基础疾病(高血压、糖尿病)、吸烟史、饮酒史、血生化指标、心脏超声等信息。

3. 统计学处理

统计分析软件为 SPSS 27.0。符合正态分布的计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示，两组间比较用两独立样本的 t 检验，统计量用 t 值表示；不符合正态分布的计量资料用中位数(四分位数间距) [M (Q1, Q3)]表示，两组间比较采用两独立样本的 Mann-Whitney U 检验，统计量用 Z 值表示。计数资料用例(百分率) [n (%)]表示，组间比较用卡方检验，统计量用 χ^2 值表示。采用 Spearman 相关分析来探究血浆 Ceramide 与 NT-proBNP、HFrEF 之间的相关性，并通过 ROC 曲线来明确这些变量之间的定量关系。当 p 值小于 0.05 时，认为差异具有统计学意义。

4. 结果

4.1. 一般资料

研究入组患者 196 例，其中男性占 58.67% (n = 115 例)，女性占 41.33% (n = 81 例)，病例组 98 例，对照组 98 例。平均年龄 66.00 (57.00, 71.00)岁，平均 BMI 指数 25.02 (23.35, 27.13) kg/m²，吸烟 9.18% (n = 18 例)，饮酒 11.73% (n = 23 例)。

4.2. 两组间神经酰胺水平的差异

与对照组相比，病例组的 Cer16:0、Cer18:0、Cer20:0、Cer22:0、Cer16:0/Cer24:0、Cer18:0/Cer24:0、Cer24:1/Cer24:0 水平显著升高，这些差异均具有统计学意义(p < 0.05)。病例组的 Cer24:0 水平显著低于对照组，差异同样具有统计学意义(p < 0.05)。而 Cer24:1 在两组间的差异无统计学意义(p > 0.05)。见表 1。

Table 1. Comparison of ceramide levels between the control group and the case group
表 1. 对照组与病例组神经酰胺水平比较

变量	总和 (n = 196)	对照组 (n = 98)	病例组 (n = 98)	统计量 t/Z/ χ^2	p
C16:0, M (Q1, Q3)	2.94 (1.41, 5.91)	1.44 (1.12, 1.76)	5.83 (4.64, 7.33)	Z = -11.40	<0.001
C18:0, M (Q1, Q3)	1.60 (0.88, 2.65)	0.87 (0.65, 1.16)	2.65 (2.19, 3.22)	Z = -11.55	<0.001
C20:0, M (Q1, Q3)	24.56 (21.44, 29.63)	21.44 (20.20, 22.58)	29.63 (27.61, 31.24)	Z = -11.86	<0.001
C22:0, M (Q1, Q3)	0.85 (0.61, 1.39)	0.61 (0.54, 0.71)	1.40 (1.23, 1.52)	Z = -11.92	<0.001
C24:0, M (Q1, Q3)	24.93 (19.05, 32.37)	28.63 (22.99, 36.36)	22.26 (16.98, 26.57)	Z = -5.62	<0.001

续表

C24:1, M (Q ₁ , Q ₃)	0.34 (0.29, 0.41)	0.33 (0.29, 0.41)	0.35 (0.28, 0.44)	Z = -0.84	0.401
C16:0/C24:0, M (Q ₁ , Q ₃)	0.12 (0.05, 0.26)	0.05 (0.04, 0.07)	0.27 (0.18, 0.42)	Z = -11.46	<0.001
C18:0/C24:0, M (Q ₁ , Q ₃)	0.06 (0.03, 0.12)	0.03 (0.02, 0.05)	0.12 (0.09, 0.17)	Z = -11.47	<0.001
C24:1/C24:0, M (Q ₁ , Q ₃)	0.01 (0.01, 0.02)	0.01 (0.01, 0.01)	0.02 (0.01, 0.02)	Z = -6.84	<0.001

t: t 检验, Z: Mann-Whitney U 检验, χ^2 : χ^2 检验。 $\bar{x} \pm s$: 平均数 $\pm$ 标准差, M: 中位数, Q₁: 第一四分位数, Q₃: 第三四分位数。

4.3. 病例组血浆 Ceramide 与 NT-proBNP 的相关性分析

斯皮尔曼相关性分析: Cer16:0 与 NT-proBNP 之间存在显著的正相关性($r=0.682, p<0.001$); Cer18:0 与 NT-proBNP 同样表现出正相关性($r=0.686, p<0.001$); Cer20:0 与 NT-proBNP 的正相关性更强($r=0.715, p<0.001$); Cer22:0 与 NT-proBNP 的相关性进一步增强($r=0.751, p<0.001$); 而 Cer24:0 与 NT-proBNP 之间则呈现负相关性($r=-0.340, p<0.001$); Cer24:1 与 NT-proBNP 之间没有相关性($r=0.078, p>0.005$)。见表 2, 图 1。

Table 2. Correlation between ceramide and NT-proBNP
表 2. 神经酰胺与 NT-proBNP 的相关性

		C16:0	C18:0	C20:0	C22:0	C24:0	C24:1
NT-proBNP	相关系数	0.682**	0.686**	0.715**	0.751**	-0.340**	0.078
	显著性(双尾)	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.276
	95%置信区间 (双尾)下限上限	0.597~0.753	0.602~0.756	0.636~0.779	0.681~0.808	-0.461~-0.205	-0.067~0.220

**在 0.01 级别(双尾), 相关性显著。

4.4. ROC 曲线

受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析揭示, Cer16:0 在诊断 HFrEF 方面的曲线下面积(AUC)为 0.971 (95%置信区间: 0.946~0.997)。Cer18:0 的 AUC 值为 0.977 (95%置信区间: 0.961~0.994), Cer20:0 的 AUC 值为 0.990 (95%置信区间: 0.979~1.000), Cer22:0 的 AUC 值为 0.993 (95%置信区间: 0.984~1.000), 而 Cer24:0 的 AUC 值为 0.268 (95%置信区间: 0.199~0.337)。最后, Cer16:0/Cer24:0 比率在诊断 HFrEF 方面的 AUC 值为 0.974 (95%置信区间: 0.952~0.996)。Cer16:0、Cer18:0、Cer20:0、Cer22:0、Cer16:0/Cer24:0 均具有较高的诊断价值。见图 2, 表 3。

5. 结论

1. 在 HFrEF 患者中, Cer16:0、Cer18:0、Cer20:0 和 Cer22:0 表现出高表达, 并且与 NT-proBNP 水平呈正相关; Cer24:0 在 HFrEF 患者中的表达水平较低, 并与 NT-proBNP 水平呈负相关。其水平变化可反映 HFrEF 患者的心功能严重程度。
2. Cer16:0、Cer18:0、Cer20:0 和 Cer22:0 在 HFrEF 患者中具有较高的诊断价值, 可以考虑作为诊断 HFrEF 的潜在生物标志物。

6. 讨论

神经酰胺是一类由神经鞘氨醇长链碱基与脂肪酸组成神经鞘氨脂质, 属于磷脂的一种, 对于多种

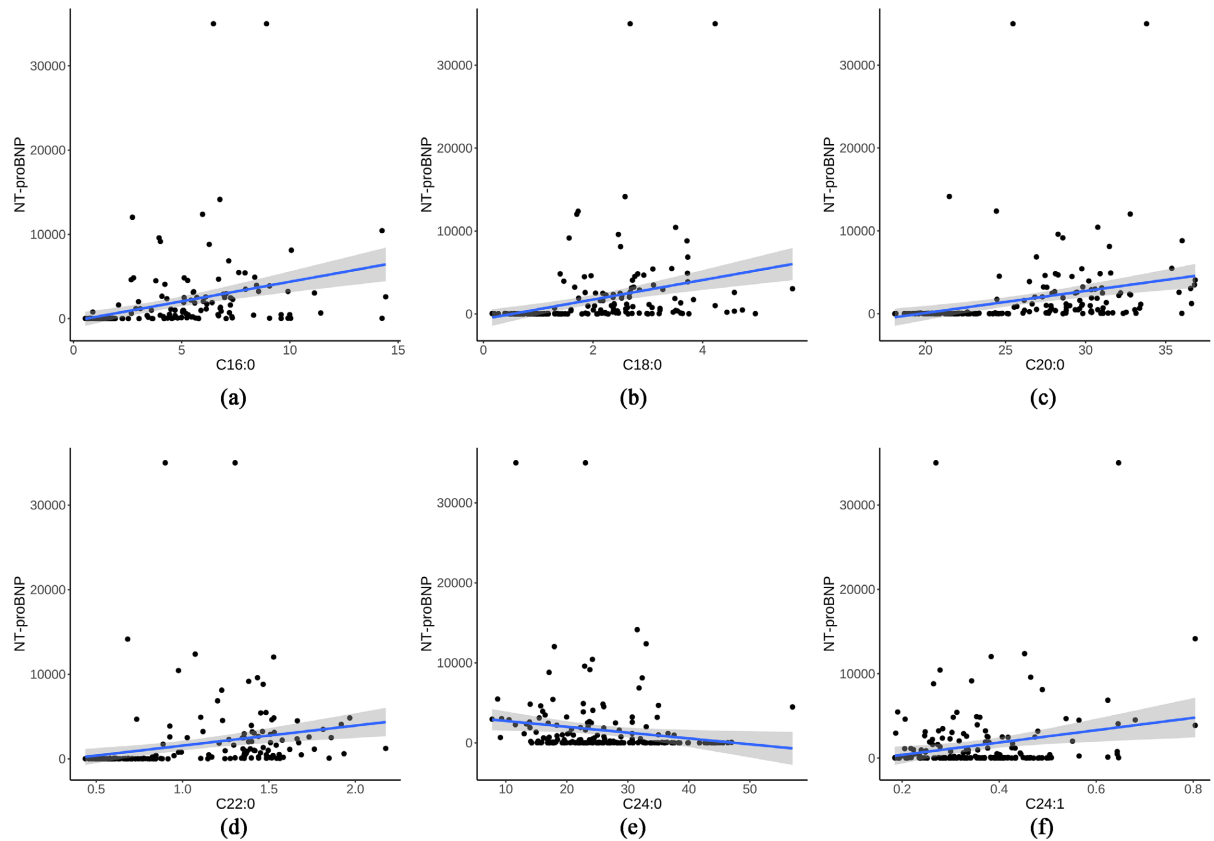


Figure 1. Correlation between ceramide and NT-proBNP
图 1. 神经酰胺与 NT-proBNP 的相关性

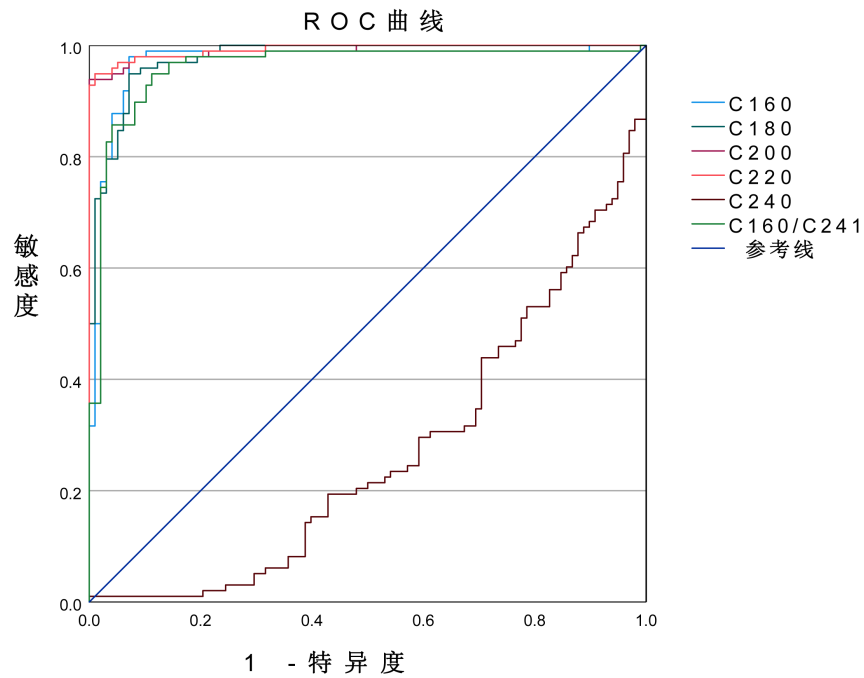


Figure 2. ROC curve
图 2. ROC 曲线

Table 3. Area under the curve
表 3. 曲线下方的区域

检验结果变量	区域	标准错误 ^a	渐近显著性 ^b	渐近 95%置信区间	
				下限	上限
C16:0	0.963	0.016	0.000	0.931	0.995
C18:0	0.971	0.011	0.000	0.949	0.993
C20:0	0.993	0.005	0.000	0.983	1.000
C22:0	0.995	0.003	0.000	0.990	1.000
C24:0	0.274	0.038	0.000	0.199	0.349
C16:0/C24:1	0.953	0.018	0.000	0.918	0.987

细胞维持正常功能具有重要作用, 广泛参与病理生理功能[1]。根据神经酰胺的病理生理学特点, 其可能对心血管疾病的预后具有预测价值。文献报道, 神经酰胺对稳定的冠心病和急性冠状动脉综合征患者的预测冠状动脉死亡有较强的作用[2][3]。循环神经酰胺浓度与不良心血管事件、胰岛素抵抗、HbA1c 密切相关[4]。Ceramide 不同链长是由酰基链的长度和饱和度决定的。越来越多的证据表明 Ceramide 在细胞信号传导[5], 新陈代谢和细胞炎症凋亡中起作用。Ceramide 可以作为分子诱导细胞凋亡, 并放大炎症反应从而导致组织损伤。在缺血和再灌注、心力衰竭动物模型和人类心肌病时 Ceramide 积聚在心肌中[6]。长链神经酰胺(C22~C26)的形成与神经酰胺合酶 2 (CerS2)、和长链神经酰胺和超长链神经酰胺被认为对心脏功能障碍的影响最大[7][8]。研究表明, 饱和脂肪增加 Ceramide, Ceramide 的积累会导致心脏重塑并最终导致衰竭[9][10]。但在心力衰竭患者中 Ceramide 不同链长合成的生化途径、特定 Ceramide 种类及其链长对衰竭心脏功能的独特病理生理作用目前仍不完全清楚, 需要进一步探究。

在本次试验研究中观察到与健康对照组相比, 心力衰竭患者(HFrEF)的 Cer16:0 表达水平升高, Cer24:0 表达水平显著降低。这与先前的研究结果相一致。先前的研究表明, 血浆 Cer16:0 及其糖基化衍生物与心脏死亡风险增加独立相关[11]。Cer24:0 的低水平、Cer16:0 的高水平以及 Cer24:0/Cer16:0 比率的降低与三年内心血管死亡率的增加有直接关联[12]。

Linda R. Peterson 及其同事对弗雷明汉心脏研究中的 2642 名参与者进行了平均 6 年的跟踪研究, 并对波美拉尼亚健康研究中心的 3134 名参与者进行了平均 5.75 年的冠心病和心力衰竭发病率跟踪, 两项队列研究的 Meta 分析结果均显示 Cer24:0 神经酰胺与冠心病和心力衰竭的发病率呈负相关[13]。

值得注意的是, Cer24:0 的这种保护作用可能与其在细胞信号传导中的角色有关。Ceramides 是一类脂质分子, 它们在细胞应激反应和凋亡过程中起着关键作用。Cer24:0 的减少可能反映了细胞应激的增加, 这在心力衰竭的病理生理过程中是一个重要的因素。此外, Cer24:0 可能通过影响细胞膜的流动性和稳定性来调节细胞功能, 进而影响心血管健康。

在探讨 HFrEF 的潜在生物标志物时, 我们还应关注其他可能影响疾病进展的因素。例如, 炎症标志物如 C 反应蛋白(CRP)和白细胞介素(IL)家族成员在心力衰竭患者中的水平变化, 已被多项研究报道。LIPID 和 KAROL 两个队列研究证明, 神经酰胺风险评分在预测心血管疾病的死亡和心血管复合结局终点(心源性死亡、心肌梗死和卒中)方面均具有显著意义, 联合磷脂和 BNP、cTn-T 等指标可以提升预测效能的敏感性[14]。因此, 结合这些生物标志物和临床指标, 可以为 HFrEF 的早期诊断、风险分层以及治疗策略的制定提供更为全面的依据。

总之, 神经酰胺作为评估 HFrEF 心功能及预后价值的研究前景广阔, 但仍需克服诸多挑战。通过持续的研究和探索, 我们有望为 HFrEF 患者带来更加精准和有效的治疗策略, 对于临床 HFrEF 患者的早期

干预治疗有一定指导意义。

参考文献

- [1] Castro, B.M., Prieto, M. and Silva, L.C. (2014) Ceramide: A Simple Sphingolipid with Unique Biophysical Properties. *Progress in Lipid Research*, **54**, 53-67. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2014.01.004>
- [2] Yang, Q., Vijayakumar, A. and Kahn, B.B. (2018) Metabolites as Regulators of Insulin Sensitivity and Metabolism. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **19**, 654-672. <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0044-8>
- [3] 李娟芬, 张慧娜, 钱宗杰. 神经酰胺对心血管疾病及功能影响的研究进展[J]. 心肺血管病杂志, 2016, 35(5): 413-415.
- [4] Laaksonen, R., Ekroos, K., Sysi-Aho, M., Hilvo, M., Vihervaara, T., Kauhanen, D., *et al.* (2016) Plasma Ceramides Predict Cardiovascular Death in Patients with Stable Coronary Artery Disease and Acute Coronary Syndromes beyond LDL-Cholesterol. *European Heart Journal*, **37**, 1967-1976. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw148>
- [5] Hla, T. and Dannenberg, A.J. (2012) Sphingolipid Signaling in Metabolic Disorders. *Cell Metabolism*, **16**, 420-434. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.06.017>
- [6] Chokshi, A., Drosatos, K., Cheema, F.H., Ji, R., Khawaja, T., Yu, S., *et al.* (2012) Ventricular Assist Device Implantation Corrects Myocardial Lipotoxicity, Reverses Insulin Resistance, and Normalizes Cardiac Metabolism in Patients with Advanced Heart Failure. *Circulation*, **125**, 2844-2853. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.111.060889>
- [7] Zhao, L., Spassieva, S.D., Jucius, T.J., Shultz, L.D., Shick, H.E., Macklin, W.B., *et al.* (2011) A Deficiency of Ceramide Biosynthesis Causes Cerebellar Purkinje Cell Neurodegeneration and Lipofuscin Accumulation. *PLOS Genetics*, **7**, e1002063. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002063>
- [8] Pewzner-Jung, Y., Park, H., Laviad, E.L., Silva, L.C., Lahiri, S., Stiban, J., *et al.* (2010) A Critical Role for Ceramide Synthase 2 in Liver Homeostasis. *Journal of Biological Chemistry*, **285**, 10902-10910. <https://doi.org/10.1074/jbc.m109.077594>
- [9] Ji, R., Akashi, H., Drosatos, K., Liao, X., Jiang, H., Kennel, P.J., *et al.* (2017) Increased De Novo Ceramide Synthesis and Accumulation in Failing Myocardium. *JCI Insight*, **2**, e82922. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.82922>
- [10] Law, B.A., Liao, X., Moore, K.S., Southard, A., Roddy, P., Ji, R., *et al.* (2018) Lipotoxic Very-Long-Chain Ceramides Cause Mitochondrial Dysfunction, Oxidative Stress, and Cell Death in Cardiomyocytes. *The FASEB Journal*, **32**, 1403-1416. <https://doi.org/10.1096/fj.201700300r>
- [11] Mantovani, A., Bonapace, S., Lunardi, G., Salgarello, M., Dugo, C., Gori, S., *et al.* (2018) Association of Plasma Ceramides with Myocardial Perfusion in Patients with Coronary Artery Disease Undergoing Stress Myocardial Perfusion Scintigraphy. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **38**, 2854-2861. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.118.311927>
- [12] Peterson, L.R., Xanthakis, V., Duncan, M.S., Gross, S., Friedrich, N., Völzke, H., *et al.* (2018) Ceramide Remodeling and Risk of Cardiovascular Events and Mortality. *Journal of the American Heart Association*, **7**, e007931. <https://doi.org/10.1161/jaha.117.007931>
- [13] Argraves, K.M., Sethi, A.A., Gazzolo, P.J., Wilkerson, B.A., Remaley, A.T., Tybjaerg-Hansen, A., *et al.* (2011) S1P, Dihydro-S1p and C24:1-Ceramide Levels in the HDL-Containing Fraction of Serum Inversely Correlate with Occurrence of Ischemic Heart Disease. *Lipids in Health and Disease*, **10**, 70. <https://doi.org/10.1186/1476-511x-10-70>
- [14] Hilvo, M., Meikle, P.J., Pedersen, E.R., Tell, G.S., Dhar, I., Brenner, H., *et al.* (2019) Development and Validation of a Ceramide and Phospholipid-Based Cardiovascular Risk Estimation Score for Coronary Artery Disease Patients. *European Heart Journal*, **41**, 371-380. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz387>