

· 论 著 ·

不同临床因素时房颤患者炎症标志物的浓度变化及意义

王晓波¹, 廖 于^{2△}, 罗 平³, 潘光斌⁴

(四川省达县人民医院:1. 心内科;4. 胸外科 635000;2. 重庆医药高等专科学校基础部 401331;

3. 湖南省岳阳市第二人民医院心内科 414000)

摘要:目的 研究不同临床因素时心房颤动(房颤)患者炎症标志物的浓度变化,探讨不同临床因素时房颤患者与炎症的关系。方法 研究对象为 60 例心电图诊断为房颤患者,按能否自行复律分为阵发性房颤组及非阵发性房颤组,其中非阵发性房颤组又分别按左心房内径(小于或等于 40 mm,大于 40 mm)、年龄(小于 70 岁,大于或等于 70 岁)、左室射血分数(小于 50%,大于或等于 50%)分成亚组;采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测各组血浆高敏 C-反应蛋白(Hs-CRP)、白细胞介素 6(IL-6)的浓度,对其结果进行统计分析。结果 房颤患者的 Hs-CRP、IL-6 水平明显高于正常对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),非阵发性房颤组的 Hs-CRP、IL-6 水平明显高于阵发性房颤组,差异有统计学意义($P < 0.05$);左心房内径大于 40 mm 亚组 Hs-CRP、IL-6 水平明显高于左心房内径(LAD)小于或等于 40 mm 亚组,差异有统计学意义(均 $P < 0.01$),年龄大于或等于 70 岁亚组 Hs-CRP、IL-6 水平明显高于年龄小于 70 岁亚组,差异有统计学意义($P < 0.05$),经协方差校正后非阵发性房颤组中射血分数(LVEF)小于 50%者 Hs-CRP、IL-6 水平与射血分数大于或等于 50%者比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 (1)房颤与炎症有关,炎症参与了房颤的发生与持续。(2)房颤患者中左心房内径明显增大者、高龄者的 Hs-CRP、IL-6 水平明显增高,且 Hs-CRP、IL-6 水平与左心房内径成正相关,Hs-CRP 与年龄成正相关,提示炎症通过影响心房结构重构参与了房颤的发生发展过程。

关键词:房颤;高敏 C 反应蛋白;白细胞介素 6;炎症标志物

中图分类号:R543.32

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)14-1816-03

Changes of concentration and significance of inflammatory markers in patients with atrial fibrillation in various clinical state

WANG Xiao-bo¹, LIAO Yu^{2△}, LUO Ping³, et al.

(1. Department of Cardiology, Hospital of Daxian, Sichuan 635000, China;

4. Department of Cardiothoracic Surgery, Hospital of Daxian, Sichuan 635000, China;

2. Department of Fundamental Courses, Chongqing Medical And Pharmaceutical College, Chongqing 401331, China;

3. Department of Cardiology, The Number two Hospital of Yueyang, Hunan 414000, China)

Abstract: Objective To explore the correlation between in various clinical state and inflammation in patients with atrial fibrillation(Af)by investigate changes of concentration of plasm high sensitivity C-reactive protein(Hs-CRP) and interleuki-6 (IL-6) in patients with Af. **Methods** 60 patients who were diagnosed as Af were entered and were compared with normal control group ($n=20$), patients with Af were divided into two groups:paroxysmal Af ($n=18$)and no paroxysmal Af ($n=42$) group according to spontaneously termination, no paroxysmal Af group were divided into various subgroups according to left atrial diameter(LAD ≤ 40 mm, LAD > 40 mm), age < 70 y, ≥ 70 y), left ventricle eject fraction(LVEF $< 50\%$, LVEF $\geq 50\%$), respectively. Enzynle-linked immunosorbent assay(ELISA) methods were used to measure plasma Hs-CRP and IL-6 levels in 60 patients with Af and in normal control group, statistical evaluation was performed with SPSS 12.0 software. **Results** The plasma Hs-CRP and IL-6 levels of LAD > 40 mm in patients with no paroxysmal Af were significantly higher than that in subset of LAD ≤ 40 mm ($P < 0.05$), The plasma Hs-CRP and IL-6 levels in subset of age ≥ 70 y in patients with no paroxysmal Af was higher than that in subset of age 70y. No significant changes of their levels were found between LVEF $< 50\%$ and LVEF $\geq 50\%$ group in patients with no paroxysmal Af after adjusted by covariance analysis. **Conclusion** (1)The results indicate that inflammation in Af patients may play an important role in the initiating and sustaining Af. (2)The plasma Hs-CRP and IL-6 levels in subset of LAD > 40 mm, age ≥ 70 y in patients without no paroxysmal Af are significantly elevated, this study indicates that the inflammatory reaction may promote the occurrence and progression of atrial fibrillation by affect atrial remodeling.

Key words: atrial fibrillation; high sensitivity C-reactive protein; interleukin-6 ; inflammatory markers

心房颤动(房颤)作为最常见的心律失常之一,轻则影响生活质量、运动耐量,重则诱发心功能不全、脑梗死及周围血管栓塞,其发病机制至今尚未清楚。近年来的研究表明炎症与房颤

密切相关。高敏 C-反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, Hs-CRP)和白细胞介素 6(IL-6)是敏感的炎症标志物。本研究拟通过测定不同临床因素时房颤患者血浆 Hs-CRP、

△ 通讯作者,电话:(023)65644012;E-mail:cqzdyly@163.com。

IL-6 水平,探讨炎症参与房颤发生发展过程。

1 临床资料

1.1 一般资料 选择 2007 年 8 月至 2008 年 7 月因房颤在湖南省岳阳市第二人民医院住院的患者 60 例,其中男 35 例,女 25 例,年龄 38~78 岁,平均(69.07±10.61)岁。其房颤病因包括孤立性房颤 5 例,高血压 12 例,冠心病稳定性心绞痛 20 例,先天性心脏病 7 例,心肌病 16 例。选择同时期的健康人 20 例,其中男 11 例,女 9 例,年龄 36~76 岁,平均(64.05±10.80)岁,作为对照组。在房颤组中,按能否自行复律分为阵发性房颤组(18 例)及非阵发性房颤组(42 例)。对所有入选对象进行血浆 Hs-CRP、IL-6 检测。各组患者的年龄、性别、体质量以及基础疾病差异均无统计学意义,所有患者均排除感染或非感染性炎症性疾病、严重肝肾功能不全、肿瘤或免疫系统疾病、急性冠脉综合征及组织损伤。

1.2 血浆 Hs-CRP、IL-6 检测方法 所有入选患者均于房颤发作期间采肘静脉血 5 mL,对照组采清晨空腹肘静脉血 5 mL,加入 EDTA 管 2 h 内在室温(0~5 °C)下离心 4 000 g/h×15 min 后提取血浆,分装保存在-70 °C 冰柜待用。待标本收齐后采用 ELISA 法检测血浆中的 Hs-CRP、IL-6 浓度。试剂盒分别由上海太阳生物技术公司、上海西唐生物科技有限公司提供,全自动酶标仪检测,操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

1.3 统计学方法 采用 SPSS12.0 版统计软件,计量资料采用 t 检验、方差分析。组间计量资料比较采用方差分析,多样本均数间的多重比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA),计数资料采用卡方检验,分组后组间有显著差异的因子作协变量,进一步采用多变量的协方差分析,双尾 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 房颤患者血浆 Hs-CRP、IL-6 水平 各组血浆 Hs-CRP、IL-6 水平如表 1 所示,可见阵发性房颤组、非阵发性房颤组 Hs-CRP、IL-6 水平明显高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05),非阵发性房颤组 Hs-CRP 水平高于阵发性房颤组,差异有统计学意义(P<0.05)。

表 1 各组患者的血浆 Hs-CRP、IL-6 水平(̄x±s)

组别	n	Hs-CRP(mg/L)	IL-6(pg/mL)
阵发性房颤组	18	5.49±2.57	42.20±19.62
非阵发性房颤组	42	6.96±2.40	60.65±10.36
对照组	20	1.99±1.31	24.43±7.89

2.2 非阵发性房颤组患者不同左心房内径亚组的血浆 Hs-CRP、IL-6 水平 非阵发性房颤组患者按左心房内径(LAD)分为大于 40 mm 亚组、小于或等于 40 mm 亚组,各亚组血浆 Hs-CRP、IL-6 水平如表 2 所示。可见左心房内径大于 40 mm 亚组患者的血浆 Hs-CRP、IL-6 水平明显高于左心房内径小于或等于 40 mm 亚组,差异有统计学意义(P<0.05)。由于按左心房大小分组后两亚组间年龄有显著差异,因此,以年龄为协变量进行多变量协方差分析,结果表明两亚组间 Hs-CRP、IL-6 水平差异仍有统计学意义(P<0.05)。

2.3 非阵发性房颤组患者不同年龄亚组的血浆 Hs-CRP、IL-6 水平 非阵发性房颤组按年龄分为:年龄大于或等于 70 岁亚组,年龄小于 70 岁亚组,各亚组血浆 Hs-CRP、IL-6 水平如表 3 所示。可见年龄大于或等于 70 岁亚组患者 Hs-CRP、IL-6 水平明显高于年龄小于 70 岁亚组,差异有统计学意义(P<0.05)。由于按年龄分亚组后两亚组间左心房内径有显著差异,因此作者以左心房内径为协变量进行多变量协方差分析,结果表明两亚组间 Hs-CRP 水平,差异有统计学意义(P<0.05),但两亚组间 IL-6 水平差异无统计学意义(P>0.05)。

表 2 各亚组患者的血浆 Hs-CRP、IL-6 水平(̄x±s)

组别	n	Hs-CRP(mg/L)	IL-6(pg/mL)
LAD>40 mm 亚组	17	8.93±2.37	69.83±9.44
LAD≤40 mm 亚组	25	5.65±1.21	54.61±5.11

表 3 各亚组患者的血浆 Hs-CRP、IL-6 水平(̄x±s)

组别	n	Hs-CRP(mg/L)	IL-6(pg/mL)
年龄≥70 岁亚组	25	7.82±2.53	64.46±11.31
年龄<70 岁亚组	17	5.74±1.52	55.36±5.54

2.4 非阵发性房颤组患者不同左室射血分数(LVEF)亚组的血浆 Hs-CRP、IL-6 水平 非阵发性房颤组患者按 LVEF 分为:LVEF<50%亚组,LVEF≥50%亚组,各亚组血浆 Hs-CRP、IL-6 水平如表 4 所示。可见 LVEF<50%亚组血浆 Hs-CRP、IL-6 水平明显高于 LVEF≥50%亚组,差异有统计学意义(P<0.05)。由于按射血分数分组后两亚组间左心房内径差异有统计学意义,以左心房内径为协变量进行多变量协方差分析,结果表明两亚组间 Hs-CRP、IL-6 水平差异无统计学意义(P>0.05)。

表 4 各亚组患者的血浆 Hs-CRP、IL-6 水平(̄x±s)

组别	n	Hs-CRP(mg/L)	IL-6(pg/mL)
LVEF<50%亚组	13	8.10±2.03	66.40±9.82
LVEF≥50%亚组	29	6.48±2.40	58.25±9.76

2.5 阵发性房颤组患者不同 P 波离散度亚组血浆 Hs-CRP、IL-6 水平 阵发性房颤组患者按不同 P 波离散度分为 Pd≥40 ms 亚组和 Pd<40 ms 亚组,各亚组血浆 Hs-CRP、IL-6 水平如表 5 所示。可见 Pd≥40 ms 亚组患者的血浆 Hs-CRP、IL-6 水平明显高于 Pd<40 ms 亚组(P<0.05)。

表 5 各亚组患者的血浆 Hs-CRP、IL-6 水平(̄x±s)

组别	n	Hs-CRP(mg/L)	IL-6(pg/mL)
Pd≥40 ms 亚组	10	6.04±1.92	47.77±18.13
Pd<40 ms 亚组	5	2.81±1.93	21.99±11.31

3 讨 论

房颤作为临床上最常见的心律失常之一,可并发中风、心力衰竭而严重危害人类健康。近年来,随着对房颤发病机制研究的不断深入,人们发现炎症反应在其中起着重要作用。

C-反应蛋白(CRP)作为人体肝脏中合成的一种急性期反

应蛋白,在正常人血液中含量极微,常规 CRP 检验方法检测出的高敏 C-反应蛋白(Hs-CRP)其变化与心血管疾病的发生有着密切的关系,在炎症因子中具有代表性。在排除其他致 CRP 增高因素的情况下,CRP 水平的高低可反映房颤患者炎症反应的强弱。

IL-6 是主要由巨噬细胞、T 细胞、B 细胞等产生的一种糖蛋白,不仅是急性期反应物质,而且也是慢性炎症标志物之一。IL-6 浓度在急性心肌梗死、心功能不全、类风湿性关节炎等患者中明显升高。近年来研究发现 IL-6 浓度在房颤患者中明显升高。在排除其他因素致 IL-6 增高后,IL-6 水平的高低可反映房颤患者炎症反应的强弱。

Frustaci 等^[1]发现 12 例常规药物复律失败的孤立性房颤患者心肌组织中存在广泛炎症浸润、心肌细胞坏死及纤维化,而对照组 11 例 Wolff - Parkinson -White 综合征(WPW)患者心肌活组织检查正常。此后,有学者研究发现,房颤患者血清 CRP 水平显著高于对照组,持续性房颤患者 CRP 水平显著高于阵发性房颤患者^[2-3]。且国内外学者研究孤立性房颤患者发现:阵发性房颤患者血清 CRP、IL-6 水平显著高于对照组,而房颤患者复律前、复律后 24 h、复律后 2 周血清 CRP、IL-6 水平差异无统计学意义;持续性房颤患者血浆 CRP 浓度高于阵发性房颤患者^[4-5]。以上研究表明,高浓度血浆高敏 CRP 水平可能不但与房颤的形成有关,而且促进了房颤的持续。Psychari 等^[6]研究发现,CRP 是房颤的独立预测因子,左心房内径与 CRP 及 IL-6 水平正相关,IL-6 水平和复律前房颤持续时间呈正相关,提示炎症或许参与心房结构重构过程。此外,近年来国外报道经非甾体消炎镇痛药治疗后冠脉搭桥术后房颤的发生率较对照组明显下降^[7-8],亦间接证明炎症参与了房颤的病理生理过程。

心房的解剖结构和电生理指征的改变是微折返形成的重要条件。心房长短轴传导的不均一性可致折返形成,且致从不同体表心电图导联测量出 P 波时程明显不同。由于 P 波时程的明显变化,可利用 P 波离散度作为临床预测房颤发生与否的一种简易方法,并为房颤患者选择抗心律失常药物和预防复发提供依据。作为心房非均质性电活动的一个指标,P 波离散度大于或等于 40ms 时,预测阵发性房颤的敏感性达 81%,特异性达 80%,阳性预测准确度达 85%^[9]。

本研究发现,房颤患者的 Hs-CRP、IL-6 水平明显高于对照组,非阵发性房颤组 Hs-CRP、IL-6 水平高于阵发性房颤组;表明 Hs-CRP、IL-6 水平的增高与房颤有关,并且与房颤的持续时间有关,提示炎症可能参与了房颤的发生发展过程,且与房颤的持续有关;房颤患者的年龄、左心房内径越大,Hs-CRP、IL-6 水平越高,提示炎症可能通过影响心房的结构重构导致房颤的发生发展,与以往文献报道一致。房颤的形成与维持可能与以下因素有关:(1)心房肌炎症反应时产生 CRP 与补体 C1 等,结合后激活补体经典途径,参与心房局部炎症反应,再损伤心房肌细胞,直接影响膜电位的变化^[10],产生心房电重构而诱发房颤;(2)CRP 直接参与诱导心房肌间质纤维化,纤维化组织的电传导不均一性有利于形成多子波折返,从而诱发房颤;

血清 CRP 浓度越高,心房肌间质纤维化越明显,其电传导不均一性越有利于形成大折返环,房颤越易维持;(3)炎症反应是房颤患者心房结构重构的一部分,炎症反应可导致心房组织结构重构,有利于房颤的维持。

P 波离散度大于或等于 40 ms 的阵发性房颤患者血浆 Hs-CRP、IL-6 水平明显高于 P 波离散度小于 40 ms,表明 Hs-CRP、IL-6 水平的增高与房颤的电重构密切相关。Hs-CRP、IL-6 水平越高,炎症反应越强,引起细胞内 Ca^{2+} 超载,L 型 Ca^{2+} 通道激活减少及表达下调,导致 $(Ca^{2+})_i$ 减少,引起心肌细胞动作电位时程缩短,不应期缩短,不应期离散度增大,表现在体表心电图上 P 波离散度越大,心房传导的非均质性越强,房颤越容易形成与维持。但尚需积累更多的病例数才能得出确切结论。

参考文献:

- [1] Frustaci A,Chimenti C,Bellocchi F,et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation[J]. *Circulation*,1997,96(4):1180.
- [2] Chung MK,Martin DO,Sprecher D,et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias[J]. *Circulation*,2001,104(24):2886.
- [3] Schnabel RB,Larson MG,Yamamoto JF,et al. Relation of multiple inflammatory biomarkers to incident atrial fibrillation[J]. *Am J Cardiol*,2009,104(1):92.
- [4] 涂少华,邓良,万海英.超敏 C 反应蛋白与孤立性心房颤动关系的研究[J]. *同济大学学报:医学版*,2006,27(3):85.
- [5] Yao SY,Chu JM,Chen KP,et al. Inflammation in lone atrial fibrillation[J]. *Clin Cardiol*,2009,32(2):94.
- [6] Psychari SN,Apostolou TS,Sinos L,et al. Relation of elevated C-reactive protein and interleukin-6 levels to left atrial size and duration of episodes in patients with atrial fibrillation[J]. *Am J Cardiol*,2005,95(6):764.
- [7] Cheruku KK,Ghani A,Ahmad F,et al. Efficacy of non-steroidal anti-inflammatory medications for prevention of atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery[J]. *Prev Cardiol*,2004,7(1):13.
- [8] Marik PE,Fromm R. The efficacy and dosage effect of corticosteroids for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery:a systematic review[J]. *J Crit Care*,2009,24(3):458.
- [9] 郭继鸿. P 波离散度[J]. *临床心电学杂志*,1999,8(3):189.
- [10] Mold C,Gewuiz H,Du Clos TW. Regulation of complement activation by C-reactive protein[J]. *Immunopharmacology*,1999,42(13):23.