

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.20.017

血浆单核细胞水平和心功能指标与心房颤动的分析研究

彭超, 马艳萍, 王静, 廖荣宏[△]

(重庆医科大学附属永川医院心内科 402160)

摘要:目的 探讨血浆单核细胞水平及心功能指标与心房颤动(AF)间的关系。方法 2010年4月至2013年6月该院心内科AF住院患者298例为AF组,同期300例非AF患者为对照组,通过t检验进行组间及亚组统计分析。结果 AF组血浆单核细胞、血浆氨基末端B型利钠肽前体(NT-proBNP)、左心房内径明显高于对照组($P<0.05$),左心室射血分数(LVEF)低于对照组($P<0.05$)。阵发性AF组NT-proBNP、左心房内径、LVEF与非阵发性AF组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。心力衰竭合并心房颤动(HF+AF)组与心力衰竭合并窦律(HF+SR)组比较,前者在NT-proBNP和左心房内径上显著高于后者,LVEF低于后者,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 单核细胞作为重要的炎症介质可能参与了AF的发生、发展。

关键词:心房颤动;单核细胞趋化蛋白1;心功能;单核细胞;左心房内径

中图分类号:R541.7

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)20-2589-03

Analyze the relationship between atrial fibrillation and plasma Mononuclear cells or cardiac function

Peng Chao, Ma Yanping, Wang Jing, Liao Ronghong[△]

(Department of Cardiology, Yongchuan Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing, 402160, China)

Abstract: Objective To analyze the relationship between atrial fibrillation(AF) and plasma mononuclear cells or cardiac function. **Methods** From April 2010 to Jun 2013, 298 patients with AF from department of cardiology in our hospital were selected as study group, 300 patients without AF were selected as control group in the same period. Both group and the subgroup were analysed by t test. **Results** Plasma monocyte NT-proBNP, left atrial diameter in AF group were significantly higher than the control group($P<0.05$), LVEF was lower than the control group, the statistical differences between the two groups($P<0.05$). Compare HF combine AF with HF only, the NT-proBNP and left atrial diameter were significantly higher in former and the LVEF is lower than the latter, both with the difference statistical significantly($P<0.05$). Merge heart failure combined with atrial fibrillation (HF+AF) and heart failure combined sinus rhythm(HF+SR) group, the former in the NT-proBNP and left atrial diameter were significantly higher than the latter, LVEF lower than the latter, the difference was statistically difference($P<0.05$). **Conclusion** In the development of AF, the monocytes may be involved in the occurrence and development of AF.

Key words: atrial fibrillation; monocyte chemoattractant protein 1; cardiac function; mononuclear cells; left atrial diameter

心力衰竭(HF)是各种器质性心脏病进展的终末阶段,心房颤动(AF)是临床上最常见的心律失常,二者均具有较高发病率、致残率、死亡率。如何早期发现和干预心血管疾病的危险因素具有重要的临床意义。过去的防治措施中主要强调对高血压、高血糖、高血脂的控制,而近年来,越来越多的证据表明炎症在心血管疾病的发生、发展中扮演重要角色。单核细胞作为重要的炎症介质与动脉粥样硬化,冠心病及HF具有一定相关性,而是否参与AF的发生、发展却知之甚少。本文通过独立样本t检验分析血浆单核细胞数及心功能指标,探讨单核细胞在AF及AF+HF患者中的可能的病理生理机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2010年4月至2013年6月在本科住院的AF患者298例,以最近一次住院资料为准,采用回顾性查阅病例的方法逐一登记统计。其中男122例,女176例,年龄38~97岁,平均(68.5±11.4)岁。病例中合并高血压145例,冠心病154例,HF167例。持续时间小于或等于7d,可自行转复为窦性心律者设为阵发性AF组;AF发作持续时间大于7d,不能自行转律者设为非阵发性AF组。选取同期非AF患者300例作为对照组,AF组和对照组患者的年龄、性别、体质

量、冠心病、心力衰竭、高血压等基础疾病差异无统计学意义。排除标准:感染性疾病;糖尿病、心脏瓣膜病、甲亢、肿瘤;严重肝肾功能不全;单核细胞增多症、免疫系统性疾病;血液病;既往脑血管事件等疾病。

1.2 方法 AF组入选对象均行常规心电图或动态心电图检查证实为AF患者。AF组及对照组均于入院第2天清晨、空腹、清醒时抽取外周静脉血。并记录患者血常规单核细胞计数、NT-proBNP以及左心房内径、LVEF值。超声心动图检查:采用飞利浦心电IE33型彩色多普勒超声诊断仪,探头频率2.5MHz,测量左心房前后径(LAD),由专职心脏超声医师操作。单核细胞检测:患者入院后第2天清晨空腹采集静脉血3mL,采用迈瑞BC-5300五分类血液分析仪测定。NT-proBNP检测:采用ReLIA多功能免疫检测仪测定,试剂由深圳瑞莱生物工程有限公司提供。

1.3 统计学处理 采用SPSS18.0统计软件,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用独立样本t检验进行比较,计数资料以百分率表示,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

AF组单核细胞数(0.34 ± 0.18) $\times 10^9$, NT-proBNP

($2\ 807.89 \pm 2\ 987.61$)pg/mL、左心房内径(38.13 ± 6.83)mm 明显高于对照组(0.29 ± 0.13) $\times 10^9$ 、($860.68 \pm 1\ 802.73$)pg/mL、(31.43 ± 6.17)mm, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。LVEF(58.53 ± 12.30)% 明显低于对照组(63.57 ± 11.84)%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

非阵发性 AF 组 NT-proBNP($3\ 011.17 \pm 3\ 040.58$)pg/mL、左心房内径(39.11 ± 6.63)mm 明显高于阵发性 AF 组($2\ 158.00 \pm 2\ 731.35$)pg/mL、(34.97 ± 6.55)mm, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。LVEF(57.58 ± 12.44)% 明显低于阵发性 AF 组(61.55 ± 11.40)%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。单核细胞(0.35 ± 0.19) $\times 10^9$ 高于阵发性 AF 组(0.32 ± 0.14) $\times 10^9$, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

心力衰竭合并心房颤动(HF+AF)组 NT-proBNP($4\ 511.95 \pm 3\ 011.04$)pg/mL、左心房内径(39.68 ± 6.75)mm 明显高于心力衰竭合并窦律(HF+SR)组($1\ 548.66 \pm 2\ 378.27$)pg/mL、(33.08 ± 7.75)mm, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。LVEF(54.43 ± 12.56)% 明显低于 HF+SR 组(58.88 ± 13.81)%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。单核细胞数(0.33 ± 0.18) $\times 10^9$ 高于 HF+SR 组(0.30 ± 0.14) $\times 10^9$, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

单核细胞来源于骨髓中的造血干细胞,在骨髓中短暂停留后进入血液,2~3 d 后迁移到周围组织中。在机体炎症的诱导下,单核细胞迅速向凋亡细胞及坏死组织处聚集,发挥吞噬功能。激活的单核细胞能够与内皮细胞、巨噬细胞、成纤维细胞共同分泌单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)^[1],MCP-1 作为炎症反应的启动因子,可诱导其他炎症细胞分泌 TNF- α 、IL-1、IL-6 等炎症介质,扩大炎症级联反应,促进炎症发生、发展^[2]。

HF 是大多数心血管疾病的最终归宿。近年来,越来越多的证据表明,HF 不仅是交感神经兴奋性增强和肾素-血管紧张素系统激活后,心脏结构改变引起的心功能失代偿表现,也是一个炎症反应过程。它参与心血管损伤从轻微的血管壁脂质点形成到心血管重构及出现明显的心功能障碍的整个病变过程。炎症在 HF 的发生、发展中发挥着重要作用,而单核细胞作为一种炎症细胞在 HF 中扮演者重要角色,它可通过 MCP-1 实现炎症反应。MCP-1 由激活的单核细胞、巨噬细胞以及内皮细胞分泌,是一重要的单核细胞趋化和激活因子,可诱导单核细胞等炎症因子向心肌组织浸润参与炎症反应。研究者在 MCP-1 表达的转基因小鼠心肌间质中发现大量单核细胞浸润^[3],而抗 MCP-1 抗体治疗可阻止早期单核细胞浸润至冠状血管和心肌间质^[4]。另有研究证实,无论是在压力型还是在容量型至大鼠 HF 模型中,心肌 MCP-1 的表达水平均随 HF 严重程度而增大,其升高程度与 LVEF 呈负相关^[5-6]。其可能的机制为 MCP-1 诱导单核细胞分泌 TNF- α 、IL-1、IL-6 等炎症因子。TNF- α 通过阻止细胞内 Ca^{2+} 聚集,介导 NO 过量生成,增加 NF- κ B 磷酸化等途径,促进氧化应激和活性氧物质的生成,诱导心肌细胞凋亡,以及通过上调基质金属蛋白酶(MMPs)活性,引起心肌间质纤维化,产生负性肌力作用^[7]。而 IL-1、IL-6 除了通过上述部分途径致 HF 外,还参与交感神经的兴奋以及 RAS 系统的激活^[8-9]。由此可见,单核细胞、MCP-1 及其诱导的炎症因子共同参与慢性心力衰竭(CHF)的发生、发展。

长期的 CHF 最终可导致心功能失代偿,心房、心室扩大,

引起心房间质纤维化,促进心房传导延迟以及心房肌纤维间电传导不匹配,为折返形成提供客观条件,当遇到合适的诱发因素,就会引起 AF 发生。AF 发生后,又导致房室间机械活动同步性丧失,以及通过快速的心室率缩短心室舒张期,减少心室充盈量,增加心房容量负荷,加重心衰。AF 与 HF 互成因果,HF 患者出现 AF 标志着两者恶性循环的开始,严重影响患者心脏功能。据统计,在 AF 患者中,15%~20% 同时伴有 CHF,而在 CHF 患者中 5%~50% 伴发 AF^[10-11]。本研究通过对 AF 组和对照组心功能指标分析发现,AF 组 NT-proBNP 明显升高,左心房内径显著扩大,LVEF 值明显低于对照组($P < 0.01$),这些心功能指标明确提示 AF 患者心功能较非 AF 患者明显减低。在 AF 亚组的比较中,非阵发性 AF 组 NT-proBNP、左心房内径高于阵发性 AF 组,LVEF 值低于阵发性 AF 组,提示 AF 持续时间与心功能减退程度呈正相关。而在 HF+AF 组与 HF+SR 组亚组的比较中,心功能标志物改变更为明显,由此证明 HF 患者一旦发生 AF, HF 程度会进一步加重,导致恶性循环。

单核细胞及其趋化因子参与心脏重构诱发 HF, HF 与 AF 无论是从心肌细胞水平,还是心脏结构水平,都有着共同的发病机制,两者在电重构和结构重构的发展过程中相互影响,互为因果。因此,单核细胞及其趋化因子与 AF 可能存在一定相关性。在结构重构方面,MCP-1 不仅可以直接诱导心肌细胞表达 IL-1、IL-6、TNF- α 等炎症因子,引起心脏负性肌力作用,降低心功能^[12]。还可以诱导单核细胞形成巨噬细胞,后者与氧化型低密度脂蛋白(Ox-LDL)结合形成泡沫细胞,聚集成粥样斑块,引发早期的血管炎症、心肌纤维化,使新生内膜增殖和心肌重塑。使用他汀类药物可以抑制 MCP-1 表达,延缓心肌重塑的进展。另外,MCP-1 与其受体 CCR2 结合后可诱导一种促进心肌细胞凋亡的因子-单核细胞趋化蛋白诱导蛋白(MCPIP)形成,这种因子通过诱导心肌细胞凋亡引起心肌结构重塑^[13]。而 bcl-2 及 FasL 等抑制细胞凋亡基因可预防在心肌 MCP-1 表达的转基因小鼠中心肌重塑的进展^[14],说明 MCP-1 与心肌细胞凋亡有关。单核细胞还参与 AF 的电重构,MCP-1 诱导单核细胞及巨噬细胞产生的 TNF- α 可增加心肌细胞内 Ca^{2+} 浓度^[15]。引起 L-型钙通道活性下调,使动作电位时程及有效不应期缩短,形成多个折返环。同时,超载的 Ca^{2+} 能激活钙激活蛋白,通过降解肌钙蛋白等心肌收缩蛋白导致心房收缩功能减退^[16],心房间质纤维化,引起心房内传导异常,诱发心房电重构。在临床研究中,刘本华等^[17]将 40 例行瓣膜置换术的风心病患者分为 AF 组与对照组,心脏手术中建立体外循环心脏停搏前获取右心耳组织。通过切片观察发现,与窦性心律组比较,AF 组患者右心房细胞外基质中浸润的单核细胞数明显增多。该研究为单核细胞参与 AF 的发生提供病理学依据。结合本研究结果,与对照组相比,AF 组单核细胞水平显著增高,在 HF+AF 组中单核细胞数也明显增高。由此作者可以推测,单核细胞及其趋化因子可能通过促进心房结构重构及 HF 的发生参与 AF 的发生、发展。

本研究通过测定 AF 患者血单核细胞及心功能水平,以及对 MCP-1 及诱导分泌的炎症因子对心功能及 AF 发生、发展的机制探讨发现, HF 与 AF 互为因果,而单核细胞不仅参与 HF 的形成,同时通过其趋化因子参与心房纤维化及 AF 的形成。由于检测 MCP-1 的局限性,临床上并未将 MCP-1 作为心

血管疾病的独立危险因素进行常规检测,而单核细胞检测简单易行,可以作为预测 AF 危险因素的重要指标,可能有助于早期发现潜在 AF 患者,具有重要的临床预测意义。但单核细胞与 HF 及 AF 的确切关系还有待更深入的基础及临床研究证实。

参考文献:

- [1] Belge KU, Dayyani F, Horelt A, et al. The proinflammatory CD14+CD16+DR++ monocytes are a major source of TNF[J]. *J Immunol*, 2002, 168(7): 3536-3542.
- [2] 彭彬. 单核细胞趋化蛋白-1 与心力衰竭的关系研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2007, 28(4): 570-572.
- [3] Kolattukudy PE, Quach T, Bergese S, et al. Myocarditis induced by targeted expression of the MCP-1 gene in murine cardiac muscle[J]. *Am J Pathol*, 1998, 152(2): 101-111.
- [4] Koyanagi M, Egashira K, Kitamoto S, et al. Role of monocyte chemoattractant protein-1 in cardiovascular remodeling induced by chronic blockade of nitric oxide synthesis[J]. *Circulation*, 2000, 102(18): 2243-2248.
- [5] Shioi T, Matsumori A, Kihara Y, et al. Increased expression of interleukin-1 β and monocyte chemoattractant and activating factor/monocyte chemoattractant protein-1 in the hypertrophied and failing heart with pressure overload[J]. *Circulation*, 1997, 81(5): 664-671.
- [6] Behr TM, Wang X, Aiyar N, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 is upregulated in rats with volume-overload congestive heart failure[J]. *Circulation*, 2000, 102(11): 1315-1322.
- [7] Ikeda U, Shimada K. Nitric oxide and cardiac failure[J]. *Clin Cardiol*, 1997, 20(9): 837-841.
- [8] El-Menyar AA. Cytokines and myocardial Dysfunction: State of the art[J]. *J Card Fail*, 2008, 14(1): 61-74.
- [9] Jug B, Salobir BG, Vene N, et al. Interleukin-6 is a stronger prognostic predictor than high-sensitive C-reactive

protein in patients with chronic stable heart failure[J]. *Heart Vess*, 2009, 24(4): 271-276.

- [10] Murphy NF, Simpsom CR, Jhund PS, et al. A national survey of the prevalence, incidence, primary care burden and treatment of atrial fibrillation in Scotland[J]. *Heart*, 2007, 93(7): 606-612.
- [11] Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy[J]. *Am J Cardiol*, 2003, 91(1): 2-8.
- [12] Damas JK, Aukrust P, Ueland T, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 enhances and interleukin-10 suppresses the production of inflammatory cytokines in adult rat cardiomyocytes[J]. *Basic Res Cardiol*, 2001, 96(5): 345-352.
- [13] Zhou L, Azfer A, Niu J, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 induces a novel transcription factor that causes cardiac myocyte apoptosis and ventricular dysfunction[J]. *Circulation*, 2006, 98(20): 1177-1185.
- [14] Niu J, Azfer A, Deucher MF, et al. Targeted cardiac expression of soluble Fas prevents the development of heart failure in mice with cardiac-specific expression of MCP-1[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2006, 40(10): 810-820.
- [15] Rodríguez-Rodríguez L, González-Juanatey C, García-Bermúdez M, et al. CCR5 variant and cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a cohort study[J]. *Arthritis Res Ther*, 2011, 13(2): 133.
- [16] Brundel BJ, Ausma J, Van Gelder IC, et al. Activation of proteolysis by calpains and structural changes in human paroxysmal and persistent atrial fibrillation[J]. *Cardiovasc Res*, 2002, 54(2): 380-389.
- [17] 刘本华, 范榜忠. 心房颤动心肌单核细胞的浸润水平[J]. *中国社区医师(医学专业)*, 2012, 31(3): 239-240.

(收稿日期: 2014-03-04 修回日期: 2014-04-26)

(上接第 2588 页)

- 2000, 16(5): 1063-1071.
- [3] Liu SF, Cai YN, Evans TW, et al. Ligustrazine is a vasodilator of human pulmonary and bronchial arteries[J]. *Eur J Pharmacol*, 2003, 191(3): 345-350.
- [4] 杨志强, 顾月清. 慢性肺心病患者血浆内皮素和心钠素变化[J]. *中国血液流变学杂志*, 2001, 11(1): 83-84.
- [5] Wang C, Du M, Cao D, et al. Pathologic study on formation of pulmonary clots in chronic cor pulmonale acute stage[J]. *Nat Med J China*, 2011, 77(2): 123-125.
- [6] Huang L, Dong R. Correlation between coagulation function of cor pulmonale and pulmonary function medical when intervening with low molecular heparin [J]. *Chin J Hemorheol*, 2009, 15(1): 83-85.
- [7] Cai B. *Respiratory internal medicine* [M]. Beijing: Peking

Union Medical College Press, 2012: 403.

- [8] 张水源. 灯盏花注射液治疗脑梗死临床研究[J]. *中国新药杂志*, 2009, 11(1): 87-89.
- [9] 张锐, 潘振伟. 灯盏花素抑制肾上腺素诱导的心肌细胞内钙升高的机制[J]. *黑龙江医学*, 2010, 34(8): 588.
- [10] Pang PK, Shan JJ, Chiu KW. Tetramethylpyrazine, a calcium antagonist[J]. *Planta Med*, 2003, 62(5): 431-435.
- [11] Romano PM, Peterson S. The management of cor pulmonale[J]. *Heart Dis*, 2010, 2(6): 431-437.
- [12] Yang Q, Battistini B, D'orleans-Juste P, et al. Modulation of endothelin production and metabolism in guinea-pig trachea epithelial cells by peptidase inhibitors[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 155(20): 1884-1889.

(收稿日期: 2014-03-10 修回日期: 2014-04-27)