

文章编号 1006-8147(2015)03-0196-03

论著

脂蛋白相关性磷脂酶 A2 及高敏 C 反应蛋白与左心房内径的关系

崔占前,徐延敏

(天津医科大学第二医院心脏科,天津 300211)

摘要 目的:观察不同类型心房颤动(房颤)患者左心房内径(LAD)与脂蛋白相关性磷脂酶 A2(Lp-PLA2)及高敏 C-反应蛋白(hs-CRP)水平之间的关系,探讨炎症诱发房颤的机制。方法:将 122 例房颤患者分为阵发性房颤组 38 例,持续性房颤组 40 例,永久性房颤组 44 例,随机选取 41 例窦性心律患者为对照组,记录患者临床资料及检测指标。结果:Lp-PLA2 水平在持续性房颤组及永久性房颤组明显高于阵发性房颤组及对照组($P<0.05$)。hs-CRP 水平在持续性房颤组及永久性房颤组高于阵发性房颤组及对照组,阵发性房颤组高于对照组($P<0.05$)。LAD 在永久性房颤组及持续性房颤组大于阵发性房颤组和对照组($P<0.05$)。阵发性房颤组中 hs-CRP 与 LAD 成正相关,持续性房颤组及永久性房颤组中 Lp-PLA2、hs-CRP 与 LAD 均呈正相关。结论:炎症在房颤的发生、发展和维持中发挥着重要作用,作用机制之一可能与炎症导致心房重构有关。

关键词 心房颤动;左心房内径;脂蛋白相关性磷脂酶 A2;高敏 C 反应蛋白;炎症

中图分类号 R541.7+5

文献标志码 A

Relationship between plasma lipoprotein-associated phospholipase A2, high sensitivity C reactive protein and left atrial diameter

CUI Zhan-qian, XU Yan-min

(Department of Cardiology, The Second Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China)

Abstract Objective: To observe the relationship between plasma levels of lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2), high sensitivity C reactive protein (hs-CRP) and left atrial diameter (LAD) in patients with different types of atrial fibrillation(AF) and to explore the mechanism of inflammation-induced AF. **Methods:** One hundred and twenty two AF patients were divided into three groups: paroxysmal AF group (A, $n=38$), persistent AF group (B, $n=40$) and permanent AF group (C, $n=44$). Furthermore, forty-one sinus rhythm patients was randomly selected as control group (D, $n=41$). Basic clinical data and testing indexes of all groups were recorded. **Results:** Lp-PLA2 level in persistent and permanent AF group were significantly higher than in paroxysmal AF and control groups($P<0.05$). Hs-CRP levels in persistent and permanent groups were higher than those in paroxysmal and control groups. Paroxysmal group was also higher than control group ($P<0.05$). LAD in permanent and persistent groups were greater than paroxysmal and control groups ($P<0.05$). Hs-CRP was positively correlated with LAD in paroxysmal group. Hs-CRP and Lp-PLA2 were positively correlated with LAD both in persistent and permanent groups. **Conclusion:** Inflammation is an important factor for genesis, developing and sustaining AF. One mechanism may be related to inflammation induced atrial remodeling.

Key words atrial fibrillation; left atrial diameter; Lp-PLA2; hs-CRP; inflammation

房颤(AF)是最常见的心律失常之一,同时也是临床医生最感困惑的一种心律失常。尽管国内外对房颤的发生机制做了大量的研究,但其具体发生机制仍不清楚,炎症作为房颤发生的可能因素之一早已引起人们的重视^[1]。高敏 C-反应蛋白(hs-CRP)是经典的炎性指标,目前已证明其与房颤相关^[2]。脂蛋白相关性磷脂酶 A2(Lp-PLA2)是新近研究的心脑血管疾病相关的热点炎症因子之一^[3],本文旨在通过观察 hs-CRP 和 Lp-PLA2 与左心房内径的相关

性,探讨炎症在房颤发生发展中的作用机制。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取 2013 年 8 月-2014 年 8 月于我院心内科住院治疗的房颤患者 122 例,随机选取窦性心律患者 41 例,其中男性 76 例,女性 87 例,患者平均年龄为(68 ± 11)岁。根据 2006 年美国心脏病学会/美国心脏协会/欧洲心脏病学会(ACC/AHA/ESC)国际指南分类,按房颤持续时间不同将患者分为:阵发性房颤:房颤发作持续时间 <7 d,可以自行终止;持续性房颤:房颤持续时间 7 d~1 年(不能自行转复为窦性心律);永久性房颤:不能转复为窦性心律或经复律后不能维持窦性心律,持续 1 年以

作者简介 崔占前(1987-),男,硕士在读,研究方向:冠心病,心律失常基础与临床研究;通信作者:徐延敏,E-mail:xuyanmin-phd@aliyun.com。

上。根据以上标准将房颤患者分为3组:阵发性房颤组(A组, $n=38$),持续性房颤组(B组, $n=40$)和永久性房颤组(C组, $n=44$)。窦性心律患者为对照组(D组, $n=41$)。

1.2 排除标准 (1)入院时存在心肌酶或者肌钙蛋白升高者、感染者、纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级3级或3级以上者。(2)入院前服用他汀类调脂药物、Vit C等抗氧化药物者。(3)风湿性二尖瓣狭窄、机械或生物人工心脏瓣膜或二尖瓣修复术者。排除入院后明确为心肌梗死、脑梗死、甲状腺机能亢进、心肌病、恶性肿瘤者。

1.3 资料统计 患者入院后记录性别、年龄、体质指数(BMI)、冠心病(CHD)家族史、高血压、糖尿病、脑梗死、吸烟史。入院后取空腹12 h后静脉血,测血低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、空腹血糖、hs-CRP及Lp-PLA2水平。记录心脏超声测量的左心房内径(LAD)。

1.4 Lp-PLA2测定 采用散射比浊法测定标本Lp-PLA2含量,Lp-PLA2检测试剂盒来自南京诺尔曼生物技术有限公司,Lp-PLA2的参考范围为0~200 ng/mL。

表1 4组患者检验指标的比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 The comparison of the testing indexes among four groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	Lp-PLA2/ (ng/mL)	hs-CRP/ (mg/L)	LAD/ (mm)	血糖/ (mmol/L)	TC/ (mmol/L)	TG/ (mmol/L)	LDL-C/ (mmol/L)	HDL-C/ (mmol/L)
A组	38	225.13±55.57	2.05±0.66	35.46±2.47	5.63±1.06	4.57±1.23	1.29±0.64	2.85±0.98	1.21±0.29
B组	40	253.53±46.84	2.33±0.98	39.52±1.67	5.60±1.04	4.71±1.12	1.54±0.64	2.94±0.85	1.20±0.32
C组	44	248.48±38.43	2.55±0.71	41.18±3.15	5.68±0.79	4.74±1.39	1.54±0.81	3.00±1.05	1.10±0.34
D组	41	218.68±52.96	1.72±0.52	33.92±3.17	5.48±0.85	4.96±0.95	1.68±0.89	3.04±0.79	1.21±0.26
<i>F</i> 或 χ^2		9.774	9.918	65.725	0.341	0.734	1.820	0.325	1.222
<i>P</i>		0.000*	0.000 [#]	0.000 [®]	0.795	0.533	0.146	0.808	0.303

*A与B相比 $P=0.011$,A与C相比 $P<0.001$,A与D相比 $P=0.556$,C与D相比 $P<0.001$,B与C相比 $P=0.161$,B与D相比 $P=0.002$;[#]A与B相比 $P=0.023$,A与C相比 $P=0.002$,A与D相比 $P=0.041$,B与C相比 $P=0.433$,B与D相比 $P<0.001$,C与D相比 $P<0.001$;[®]A与B相比 $P<0.001$,A与C相比 $P<0.001$,A与D相比 $P=0.082$,B与C相比 $P=0.004$,B与D相比 $P<0.001$,C与D相比 $P<0.001$

2.3 患者Lp-PLA2及hs-CRP与LAD相关分析

在阵发性房颤组hs-CRP与LAD之间成正相关,持续性房颤组及永久性房颤组中Lp-PLA2、hs-CRP与LAD之间均呈正相关,见表2、3。

表2 Lp-PLA2及hs-CRP与LAD的相关系数

Tab 2 The correlation coefficients of Lp-PLA2,hs-CRP and LAD

组别	<i>n</i>	Lp-PLA2		hs-CRP	
		<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
A组	38	0.316	0.053	0.620	0.000
B组	40	0.804	0.000	0.673	0.000
C组	44	0.593	0.000	0.589	0.000
D组	41	0.057	0.723	0.136	0.395

1.5 统计学方法 采用SPSS18.0统计软件对数据进行分析,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,均数比较采用单因素方差分析及LSD-*t*检验,方差分析及相关性分析前行方差齐性检验,计数资料用例(%)表示,计数资料比较采用 χ^2 检验。相关系数的显著性检验使用单因素方差分析。 $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者间基本临床资料比较 4组患者间基本临床资料比较,年龄在永久性房颤组显著高于其他3组($P<0.05$),其他3组患者之间差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。性别、BMI、高血压、糖尿病、CHD家族史、脑梗死、吸烟史在4组间差异无统计学意义。

2.2 4组患者间检验指标比较 Lp-PLA2水平在持续性房颤组及永久性房颤组明显高于阵发性房颤组及对照组($P<0.05$),持续性房颤组与永久性房颤组之间及阵发性房颤组与对照组之间差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。hs-CRP水平在持续性房颤组及永久性房颤组高于阵发性房颤组及对照组($P<0.05$),阵发性房颤组高于对照组($P<0.05$)。LAD在永久性房颤组大于其他3组($P<0.05$),持续性房颤组大于阵发性房颤组和对照组($P<0.05$),见表1。

表3 3组房颤患者相关系数显著性检验

Tab 3 The significance test of correlation coefficients in AF groups

组别	<i>n</i>	Lp-PLA2			hs-CRP		
		<i>r</i>	<i>F</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>F</i>	<i>P</i>
A组	38	0.316	4.000	0.053	0.620	22.537	0.000
B组	40	0.804	69.642	0.000	0.673	31.376	0.000
C组	44	0.593	22.827	0.000	0.589	22.312	0.000

3 讨论

Bruins等^[4]于1997年首次报道了炎症在房颤的发生发展过程中可能发挥着重要作用,而且炎症参

与了房颤的电学与结构重构,是房颤发生和维持的重要基础^[5],后来 Hagiwara 等^[6]发现房颤患者的心房组织中存在炎性细胞浸润,进而为炎症参与房颤患者的心房重构提供了病理学证据。

hs-CRP 为肝细胞在白介素-6(IL-6)的作用下产生的一种极其敏感的炎性标志物。hs-CRP 升高反映了机体正处于炎症状态的活跃期,而且 hs-CRP 水平高低与炎症反映的程度有着密切的相关性。本研究发现持续性房颤患者与永久性房颤患者的 hs-CRP 水平明显高于阵发性房颤与对照组患者,而阵发性房颤组患者高于对照组,结果证明了房颤与炎症相关,与先前研究^[7-9]结果相一致。

Lp-PLA2 是主要由巨噬细胞和淋巴细胞合成和分泌的非钙依赖的磷脂酶,受炎症介质的调节,是新近研究的心脑血管疾病相关的热点炎症因子之一^[3]。人体循环中的 Lp-PLA2 以与脂蛋白颗粒结合的形式存在,其中 2/3 与 LDL 结合^[10],本研究中可以看到 Lp-PLA2 水平并不与血胆固醇水平相平行,说明 Lp-PLA2 与房颤相关。研究显示 Lp-PLA2 水平在持续性房颤组及永久性房颤组明显高于阵发性房颤组及对照组,而阵发性房颤组与对照组之间差异并无统计学意义,因此考虑 Lp-PLA2 相关性代谢产物及其诱发的炎症反应可能在房颤的维持过程中发挥着重要作用。Lp-PLA2 在永久性房颤患者组明显高于其他组,考虑也与该组患者年龄偏高,容易合并血管内皮功能紊乱有关。

本研究发现 3 组房颤患者中 hs-CRP 水平与 LAD 均呈正相关,Lp-PLA2 水平在持续性房颤组与永久性房颤组中与 LAD 呈正相关。同时发现 hs-CRP 及 Lp-PLA2 水平与房颤类型相关,即房颤持续时间越长二者的水平越高。LAD 也与房颤类型相关,LAD 随着房颤持续时间的延长而增大^[11],说明炎症在心房重构过程中发挥了重要作用。本研究还发现阵发性房颤组 hs-CRP 水平高于对照组,LAD 在阵发性房颤组与对照组之间差别无统计学意义,因此考虑炎症首先通过促进心房重构的发生,进而发挥促进房颤的发生和维持作用。既往研究证明了炎症可以导致房颤患者发生心房电重构及结构重构^[7,12-16],而心房重构是房颤重要发生机制之一^[17]。hs-CRP 及 Lp-PLA2 水平在永久性房颤组与持续性房颤组之间差异均无统计学意义,考虑房颤患者心房发生重构之后也维持着炎症状态,这种炎症状态参与了血栓栓塞性并发症的发生^[18-20]。

由于他汀类调脂药、抗 RAAS 药的多效性,目前已成为房颤“上游”治疗策略的研究热点。

Lappegard 等^[21]研究发现,阿托伐他汀可降低 CRP 水平、缩短房颤时程、延长心房有效不应期、缩短心房内传导时间以及降低心房组织的炎症反应。既往临床研究及荟萃分析^[16,22]提示对于高危的冠心病患者甚至仅有冠心病患病危险因素者,经他汀类药物治疗后均能减少房颤的发生,抑制心肌重塑可能是其发挥预防房颤作用的机制之一。

综上所述,炎症在房颤的发生、发展和维持中发挥着重要作用,其机制可能与炎症导致心房重构相关,但具体的作用机制还需要大规模的基础研究进一步证实。

参考文献:

- [1] Dernellis J, Panaret M. C-reactive protein and paroxysmal atrial fibrillation: evidence of implication of an inflammatory process in paroxysmal atrial fibrillation[J]. *Acta Cardiol*, 2001,56(6):375
- [2] Guo Y T, Gregory Y L, Apostolakis S, et al. Inflammation in atrial fibrillation[J]. *JACC*, 2012,60(22):2263
- [3] Madjid M, Ali M, Willerson J T. Lipoprotein -associated phospholipase A2 as a novel risk marker for cardiovascular disease: a systematic review of the literature[J]. *Tex Heart Inst J*, 2010,37(1): 25
- [4] Bruins P, te Velthuis H, Yazdanbakhsh A P, et al. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia [J]. *Circulation*, 1997,96 (10):3542
- [5] Engelman M D, Svendsen J H. Inflammation in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation[J]. *Eur Heart J*, 2005,26(20):2083
- [6] Hagiwara N. Inflammation and atrial fibrillation[J]. *Circ J*, 2010,74 (2):246
- [7] Watanabe T, Takeishi Y, Hirono O, et al. C-reactive protein elevation predicts the occurrence of atrial structural remodeling in patients with paroxysmal atrial fibrillation[J]. *Heart Vessels*, 2005, 20(2):45
- [8] 孙冰,刘和平,安佰富,等.心房颤动患者高敏 C 反应蛋白水平的变化及临床意义[J]. *中国老年学杂志*, 2011,31(23):4685
- [9] 吴辉,程海旭,丁家望,等.心房颤动的炎症机制研究进展[J]. *国际心血管病杂志*, 2013,40(4):196
- [10] Zalewski A, Macphee C. Role of lipoprotein -associated phospholipase A (2) in atherosclerosis - Biology, epidemiology, and possible therapeutic target[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(5):923
- [11] 张静,李学文.炎症因素及氧化应激与心房颤动心肌重构的相关性研究[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2014,12(5):565
- [12] Patel P, Dokainish H, Tsai P, et al. Update on the association of inflammation and atrial fibrillation[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2010, 21(9):1064
- [13] Rudolph V, Andrie R P, Rudolph T K, et al. Myeloperoxidase acts as a profibrotic mediator of atrial fibrillation[J]. *Nat Med*, 2010,16(4):19
- [14] Yue L, Xie J, Nattel S. Molecular determinants of cardiac fibroblast

存在严重狭窄,为行冠状动脉造影提供了重要依据。

本研究以右冠状动脉狭窄程度 $\geq 75\%$ 为分组变量,下壁基底段 EA、sEF 为自变量进行判别分析及组内判别函数的交互检验,考核总准确率为 87.36%,对右冠状动脉狭窄程度 $\geq 75\%$ 诊断的敏感度为 82.5%,特异度为 91.49%,提示下壁基底段 EA、sEF 对诊断右冠状动脉狭窄程度的准确率、敏感度及特异度都较高,说明通过对节段 sEF、EA 的分析,可能推测出该心肌节段所支配的血管是否存在严重狭窄,为分析冠状动脉造影检查的必要性提供了更进一步的依据。

本研究虽然通过轮廓法显示室壁运动程度并对其进行定量分析,但不能排除心脏本身在心动周期中的移动对室壁运动分析的干扰;还需要加大样本,进一步研究正常人与心肌梗死患者左心室壁节段性收缩功能的差异。另外,由于个体差异,研究对象其冠状动脉走行有所不同,其所供应的心肌节段存在差异,对结果也有一定的干扰。

参考文献:

- [1] Fukuda S, Hozumi T, Watanabe H, et al. Freehand three-dimensional echocardiography with rotational scanning for measurements of left ventricular volume and ejection fraction in patients with coronary artery disease[J]. *Echocardiography*, 2005, 22(2): 111
- [2] Matsumura Y, Hozumi T, Arai K, et al. Non-invasive assessment of myocardial ischaemia using new real-time three-dimensional dobutamine stress echocardiography: comparison with conventional two-dimensional methods[J]. *Eur Heart J*, 2005, 26(16): 1625
- [3] 管敏,夏稻子,朱阿丽,等. Tei 指数评价冠心病合并房颤患者左心室功能[J]. *中国介入影像与治疗学*, 2010, 7(4): 405
- [4] 肖雪花,洗惠珍,叶茂,等. 速度向量成像定量分析冠心病经皮冠状动脉成形术+支架植入术前后左心室应变、应变率[J]. *中国医学影像技术*, 2011, 27(3): 524
- [5] Citro R, Rigo F, Ciampi Q, et al. Echocardiographic assessment of regional left ventricular wall motion abnormalities in patients with tako-tsubo cardiomyopathy: comparison with anterior myocardial infarction[J]. *Eur J Echocardiogr*, 2011, 12(7): 542
- [6] 周永昌,郭万学. 超声医学[M]. 第 6 版. 北京: 人民军医出版社, 2011: 622-622
- [7] Pérez de Isla L, Balcones D V, Fernández-Golfín C, et al. Three-dimensional -wall motion tracking: a new and faster tool for myocardial strain assessment: comparison with two-dimensional -wall motion tracking[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2009, 22(4): 325
- [8] Harada M, Hara F, Hayashi K, et al. Assessment of left ventricular diastolic function using color kinesis: differentiation between normal and pseudonormalized patterns[J]. *J Med Ultras*, 2009, 36(2): 69
- [9] Mogelvang R, Sogaard P, Pedersen S A, et al. Tissue doppler echocardiography in persons with hypertension, diabetes, or ischaemic heart disease: the Copenhagen city heart study[J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(6): 731
- [10] Kurt M, Shaikh K A, Peterson L, et al. Impact of contrast echocardiography on evaluation of ventricular function and clinical management in a large prospective cohort[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(9): 802
- [11] Gutierrez-Chico J L, Zamorano J L, Prieto-Moriche E, et al. Realtime three-dimensional echocardiography in aortic stenosis: a novel, simple, and reliable method to improve accuracy in area calculation[J]. *Eur Heart J*, 2008, 29(10): 1296
- [12] 徐卉, 王小丛, 徐晶. 实时三维超声心动图评价冠心病患者 PTCA 术后左室局部室壁运动异常[J]. *中国老年学杂志*, 2010, 30(11): 1503
- [13] Mu Y M, Chen L, Tang Q, et al. Real time three-dimensional echocardiographic assessment of left ventricular regional systolic function and dyssynchrony in patients with dilated cardiomyopathy[J]. *Echocardiography*, 2010, 27(4): 415
- [14] Grewal J, Mankad S, Freeman W K, et al. Real-time three-dimensional transesophageal echocardiography in the intraoperative assessment of mitral valve disease[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2009, 22(1): 34

(2014-10-27 收稿)

(上接第 198 页)

- electrical function and therapeutic implications for atrial fibrillation[J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 89(4): 744
- [15] Okumura Y, Watanabe I, Nakai T, et al. Impact of biomarkers of inflammation and extracellular matrix turnover on the outcome of atrial fibrillation ablation: importance of matrix metalloproteinase-2 as a predictor of atrial fibrillation recurrence[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2011, 22(9): 987
 - [16] Alegret J M, Aragonès G, Beltrán-Debón R, et al. The relevance of the association between inflammation and atrial fibrillation[J]. *Eur J Clin Invest*, 2013, 61 (10, Supplement): E314
 - [17] Cruikshank H, Menes A D. The role of atrial remodeling for ablation of atrial fibrillation[J]. *Ann Thorac Surg*, 2008, 85(2): 474
 - [18] Hagiwara N. Inflammation and atrial fibrillation[J]. *Cite J*, 2010, 74

(2): 246

- [19] Toutouzas K, Synetos A, Drakopoulou M, et al. The role of inflammation in atrial fibrillation: a myth or a fact[J]. *Am J Med Sci*, 2009, 338(6): 494
- [20] Cianfrocca C, Loricchio M L, Pelliccia F, et al. C-reactive protein and left atrial appendage velocity are Independent determinants of the risk of thrombogenesis in patients with atrial fibrillation[J]. *Int J Cardiol*, 2010, 142(1): 22
- [21] Lappegård K T, Hovland A, Pop G A, et al. Atrial fibrillation: inflammation in disguise[J]. *Scand J Immunol*, 2013, 78(2): 112
- [22] Fauchier L, Pierre B, de L A, et al. Anti-arrhythmic effect of statin therapy and atrial fibrillation a meta analysis of randomized controlled trials[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(8): 828

(2014-10-26 收稿)