

内脂素与 ST 段抬高型心肌梗死患者 PPCI 术后新发心房颤动的关系

胡恒境^{1,2}, 刘启明³, 谢忠¹, 周丹¹, 唐志晗², 屈顺林², 张弛², 吴洁¹, 姜志胜^{1,2}

(1. 南华大学附属第一医院心内科, 湖南省衡阳市 421001; 2. 南华大学心血管疾病研究所 动脉硬化化学湖南省重点实验室, 湖南省衡阳市 421001; 3. 中南大学湘雅二医院心内科, 湖南省长沙市 410000)

[关键词] 内脂素; 心房颤动; 急性 ST 段抬高型心肌梗死; 主要不良心血管事件

[摘要] **目的** 循环内脂素(visfatin)水平高低与急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者的全因死亡发生具有相关性。据此推测,较高的内脂素可能与主要不良心血管事件(MACE)的发生有关,并增加急诊经皮冠状动脉介入治疗(PPCI)STEMI 患者心房颤动(AF)的发生率。**方法** 604 例接受 PPCI 治疗的 STEMI 患者纳入研究。使用 ELISA 法测量术前血浆内脂素浓度。随访 1 年,记录术后 AF 及 MACE 发生率,并分析血浆内脂素水平与 MACE、新发 AF 之间的关系。**结果** 在 604 例患者中,新发 AF 42 例(6.95%)。与术后无 AF 患者相比,新发 AF 患者 1 年 MACE 发生率升高(45.24%比 19.57%, $P<0.05$)。此外,与血浆低水平内脂素($\leq 14.5 \mu\text{g/L}$)患者相比,血浆高水平内脂素($>14.5 \mu\text{g/L}$)患者拥有更高的 MACE 发生率(31.02%比 9.56%, $P<0.001$)和新发 AF 率(10.24%比 2.94%, $P<0.001$)。多因素 Cox 风险回归模型分析显示,血浆内脂素水平为 PPCI 术后 1 年新发 AF 的独立预测因素(HR 1.51, 95%CI 1.03~2.23, $P=0.021$)。**结论** 在行 PPCI 的 STEMI 患者中,血浆内脂素水平高低与 MACE 的发生有关,并且与新发 AF 率呈正相关。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Relationship between visfatin and new-onset atrial fibrillation after PPCI in patients with ST elevation myocardial infarction

HU Hengjing^{1,2}, LIU Qiming³, XIE Zhong¹, ZHOU Dan¹, TANG Zhihan², QU Shunlin², ZHANG Chi², WU Jie¹, JIANG Zhisheng^{1,2}

(1. Department of Cardiology Lab, the First Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China; 2. Institute of Cardiovascular Disease and Key Lab for Arteriosclerosis of Hunan Province, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China; 3. Department of Cardiology/Cardiac Catheterization Lab, the Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410000, China)

[KEY WORDS] visfatin; atrial fibrillation; acute ST-elevation myocardial infarction; major adverse cardiovascular events

[ABSTRACT] **Aim** Circulating visfatin levels has reflected the long-term survival in patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI). It postulated that higher visfatin would be linked to increased risk for atrial fibrillation (AF) and major adverse cardiovascular events (MACE) in patients with STEMI treated with primary percutaneous coronary intervention (PPCI). **Methods** 604 patients with acute STEMI underwent the PPCI were enrolled in the study. ELISA was used to measure plasma visfatin concentrations. One-year MACE and adverse events were compared between patients with and without new-onset AF after PPCI, and statistical analysis was used to respectively analyze the relationship between plasma visfatin level and MACE, plasma visfatin level and new-onset AF. **Results** From statistical data we learned that 42 of these patients had the new-onset AF (6.95%). The incidence rate of MACE in patients with new-onset AF was higher than patients without AF after PPCI within one year (45.24% vs 19.57%, $P<0.05$). Moreover, compared with patients with low plasma visfatin levels ($\leq 14.5 \mu\text{g/L}$), the patients with higher plasma visfatin levels ($>14.5 \mu\text{g/L}$) had

[收稿日期] 2018-02-21

[修回日期] 2018-05-09

[基金项目] 国家自然科学基金(81470435, 81700306); 中国博士后科学基金(2017M622588)

[作者简介] 胡恒境, 博士, 在站博士后, 主治医师, 研究方向为心律失常, E-mail 为 bestmanhhj@hotmail.com。通信作者姜志胜, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为动脉粥样硬化, E-mail 为 zsjiang2005@163.com。

high rates of MACE (31.02% vs 9.56%, $P < 0.001$) and new-onset AF (10.24% vs 2.94%, $P < 0.001$). The multivariate Cox hazard regression model revealed that the plasma visfatin level was an independent predictor for occurrence of new-onset AF after PPCI one year (hazard ratio (HR) was 1.51, and 95% confidence interval (CI) was 1.03 to 2.23, $P = 0.021$).

Conclusion Plasma visfatin levels have a positive correlation with the incidence rate of new-onset AF and connection with MACE in patients with acute STEMI treated with PPCI.

众所周知,动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)斑块形成与破裂在 ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)的发生和发展过程中起着至关重要的作用^[1-2],血清炎症标志物如高敏 C 反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)水平和白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)水平的增加不仅仅是 As^[3]发生和发展的重要介质,还与主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)的发生具有显著相关性^[4],而且还是心房颤动(atrial fibrillation, AF)发生和发展的重要诱因之一^[5]。Lancet 的最新研究指出,AF 作为临床上最常见的恶性心率失常,其发生率与 As 病变程度呈正相关,还可显著增加患者的 MACE 发生率^[6]。令人遗憾的是,目前研究尚未完全阐明 As 发生与发展的全过程,故更加无法对 STEMI 发生后新发 AF 发生率进行合理预测,因此我们需要一个更全面的靶点来预先判断 STEMI 发生后新发 AF 发生的可能。高脂血症与 STEMI 的发病密切相关,最近的研究也已表明,脂肪细胞因子能促进 As,并且当它的产生受到不适当调节时,可导致 STEMI^[7]。而且,脂肪细胞衍生的脂肪细胞因子随着肥胖和脂肪组织炎症的增加而增加,并且在实验研究中已证实存在炎症和心脏毒性^[8-10]。

内脂素(visfatin)是一种前 B 细胞集落增强因子(pre-B cell colony-enhancing factor, PBEF),在哺乳动物和人类的内脏脂肪中产生^[11]。通过对高脂血症、高血糖患者与正常人的研究表明,内脂素可诱导巨噬细胞积聚和血管内皮功能紊乱,增加坏死脂质核心体积,削弱冠状动脉粥样硬化斑块的纤维帽^[12-14]。此前大量研究表明,血浆内脂素水平升高与 STEMI 风险增加有关^[15],并且特别强调了血循环中内脂素水平与多种炎性细胞因子如 hs-CRP 亦呈正相关^[15]。因此,内脂素可被纳入心血管疾病发生风险的评估中来。这也提示了内脂素能够促进循环中多种炎性介质的改变,而这些活性明显增加的炎性介质,又可增加 AF 和 MACE 发生的可能性^[16-17]。因此我们猜测,血浆中内脂素水平升高是 STEMI 患者经皮冠状动脉介入治疗(primary percutaneous coronary intervention, PPCI)术后新发 AF 的独立危险因素,并且与 MACE 的发生有关,我们的研究可能揭示内脂素可以作为 STEMI 患者 PPCI 术后新

发 AF 的预警因子。

1 资料和方法

1.1 研究对象和计划

患者收集于 2012 年 1 月至 2015 年 4 月于南华大学附属第一医院和中南大学湘雅二医院行 PPCI 术的 STEMI 患者,并取得了患者的知情同意。起病时间 12 h 内的 STEMI 患者,首先予阿司匹林联合氯吡格雷或替格瑞洛负荷量处理,然后立即行冠状动脉造影检查,符合支架置入标准的患者需要接受紫杉醇洗脱支架(Boston Scientific Corporation, Natick, Massachusetts)或相同的表达药物支架(乐普医疗公司,北京),接受支架植入术患者,静脉推注普通肝素(70~100 U/kg),维持活化凝血时间(activated clotting time, ACT)250~300 s,对患者术后 30 天、6 个月和 1 年使用标准化方案进行临床随访,通过问卷记录患者的体质质量指数(body mass index, BMI)、年龄、性别、心血管疾病(CVD)家族史、高血压、糖尿病等人口学特征,并由三名心脏病专家进行复查,方案包括门诊访问、电话接触和有记录的 cardiac 事件报告。

入选标准:急性心肌梗死诊断采用 2012 年 ESC/AHA/ACC/WHF 联合制定的心肌梗死诊断标准:心肌坏死标志物升高,其值高于第 99 百分位数的上线;典型的缺血性胸痛,持续超过 20 min,并伴有心电图表现为 ST 段弓背向上抬高(呈单向曲线)或不伴病理性 Q 波、R 波减低(正后壁心肌梗死时,ST 段变化可以不明显);超急性期心电图可表现为异常高大且两支不对称的 T 波。首次心电图不能明确诊断时,需在 10~30 min 后复查。

主要排除标准:在这项研究之前有长期口服抗凝药的病史,如华法林,存在使用长期抗凝药物的禁忌症,心功能不全和有 AF 病史。

AF 定义为 P 波消失,心房的活动被 AF 波所代替,RR 间期绝对不规则^[18]。既往无任何 AF 病史,但在 PPCI 术后由心电图或遥测记录 ≥ 1 次 AF 的患者被分类为新发 AF^[18]。

1.2 生化指标及内脂素水平检测

行 PPCI 术前急查静脉血检测空腹血糖(fasting

blood glucose, FBG), 总胆固醇 (total cholesterol, TC), 甘油三酯 (triglyceride, TG), 低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC), 高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC), hs-CRP 和糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin, HbA1c)。血浆内脂素水平通过酶联免疫吸附测定法 (ELISA, Biosource International, USA) 以 602 ng/L 的灵敏度测定。所有的操作均严格按照制造商的说明书进行, 实验均采用一式两份进行。研究得到了南华大学人类研究伦理委员会的批准, 所有患者都知情并同意参加此项研究, 并符合赫尔辛基宣言。

1.3 研究终点

终点为 MACE 的综合发生, 包括死亡即全因死亡, 非致死结局即再发心肌梗死 (recurrent myocardial infarction, re-MI) 或再次进行靶病变血管的血运重建 (clinically driven target lesion revascularization, TLR) (支架内近端和远端方向 ± 5 mm), 或者卒中。re-MI 定义为临床存在复发性缺血症状和心电图出现新发缺血或束支阻滞改变, 并伴有肌酸激酶同工酶 (creatinine kinase MB isoenzyme, CK-MB) 或者超敏肌钙蛋白 T 浓度超过正常范围上限的两倍或比住院期间测量值高 50% 以上的改变。

另一终点是 AF 的发生。AF 的识别基于以下几个方面: 由两位心血管专家对随访心电图进行识别, 确诊为 AF; 患者并非由于或者伴随于冠状动脉搭桥或瓣膜置换手术的住院, 而且出院时两名心血管内科医生给予了 AF 的诊断; 门诊两次给予了 AF 的诊断或者患者医保数据显示具有新发 AF 诊断。

1.4 统计学处理方法

连续数据以 $\bar{x} \pm s$ 或中位数 (四分位数间距) 表示, 数据正态分布时采用 Student's *t* 检验进行比较, 否则采用 Wilcoxon 秩和检验进行比较。分类数据以百分比表示, 并通过 χ^2 检验进行比较。进行单因素和多因素回归分析以评估内脂素与 STEMI 患者新发 AF 风险之间的关系。使用时间-事件数据进行随访分析, 使用 Kaplan-Meier 方法和对数秩检验估计预后。统计分析使用 SPSS 软件 18.0 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois) 进行。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 参与者的基线特征和结果

南华大学附属第一医院和中南大学湘雅二医院

入组 STEMI 行 PPCI 患者共 604 例, 并进行 1 年随访后将新发 AF 与未发生 AF 患者相关临床数据进行比较 (表 1)。在入组的患者中有 42 例 (6.95%) PPCI 后新发 AF。与 PPCI 后未发生 AF 的患者相比, PPCI 后新发 AF 患者血浆中具有高水平 hs-CRP、FBG、HbA1c 和内脂素, 并且既往患有糖尿病、高血压和高脂血症史具有统计学差异 ($P < 0.05$); 但 PPCI 术后两组间 TIMI 3 级血流比例无统计学差异, 并且使用氯吡格雷及替格瑞洛治疗, 以及术中使用 Boston 支架及乐普支架治疗, 亦无统计学差异 ($P > 0.05$, 表 1)。

表 1. PPCI 后新发 AF 与无 AF 患者临床、血管造影和相关实验室检查结果比较

Table 1. Comparison of clinical, angiographic and laboratory findings between new onset AF and non-AF patients after PPCI

变量	新发 AF 组 (<i>n</i> = 42)	无 AF 组 (<i>n</i> = 562)
年龄 (岁)	59.00 \pm 13.52	60.90 \pm 11.92
男性 [例 (%)]	34 (80.95)	477 (84.87)
糖尿病 [例 (%)]	14 (33.33) ^a	90 (16.01)
高血压 [例 (%)]	28 (66.67) ^a	288 (51.24)
高脂血症 [例 (%)]	21 (50.00) ^a	225 (40.04)
BMI (kg/m ²)	26.40 (24.22 ~ 29.84)	26.62 (24.53 ~ 30.01)
FBG (mmol/L)	5.91 (5.02 ~ 8.32) ^a	5.31 (3.68 ~ 7.59)
HbA1c (%)	6.72 \pm 1.37 ^a	6.14 \pm 1.29
脂蛋白 (a) (mmol/L)	176.97 (101.17 ~ 291.26)	176.23 (91.58 ~ 411.12)
TC (mmol/L)	4.94 \pm 1.19	4.45 \pm 1.01
TG (mmol/L)	1.96 \pm 1.15	1.61 \pm 0.96
LDLC (mmol/L)	3.12 \pm 1.19	2.67 \pm 1.12
HDLC (mmol/L)	0.76 \pm 0.19	0.92 \pm 0.22
载脂蛋白 A (mmol/L)	0.99 \pm 0.19	1.08 \pm 0.22
载脂蛋白 B (mmol/L)	0.85 \pm 0.28	0.83 \pm 0.18
hs-CRP (mmol/L)	1.76 (1.14 ~ 3.12) ^a	1.38 (1.07 ~ 2.87)
内脂素 (μ g/L)	24.70 (11.91 ~ 33.82) ^a	18.62 (9.81 ~ 27.62)
既往心肌梗死 [例 (%)]	4 (9.52)	56 (9.96)
≥ 2 支冠状动脉病变 [例 (%)]	17 (40.47)	232 (41.28)
慢性肾功能不全 [例 (%)]	3 (7.14)	29 (5.16)
基线 TIMI 流量等级 0/1 [例 (%)]	30 (71.42)	400 (71.17)
术后 TIMI 3 级血流 [例 (%)]	40 (95.23)	548 (97.50)
左前降支病变 [例 (%)]	16 (38.09)	215 (38.25)
左回旋支病变 [例 (%)]	6 (14.28)	90 (16.01)
右冠状动脉病变 [例 (%)]	19 (45.23)	253 (45.01)
左主干病变 [例 (%)]	1 (2.38)	9 (1.60)
氯吡格雷治疗 [例 (%)]	20 (47.61)	285 (50.71)
替格瑞洛治疗 [例 (%)]	22 (52.38)	277 (49.28)
Boston 支架 [例 (%)]	12 (28.57)	163 (29.00)
乐普支架 [例 (%)]	30 (71.43)	399 (71.00)

a 为 $P < 0.05$, 与无 AF 组相比。

2.2 新发 AF 患者 MACE 发生情况

我们对 PPCI 后新发 AF 或者不发生 AF 患者进行了 1 年的临床随访跟踪,我们发现,与未发生 AF

患者相比,新发 AF 患者 1 年内发生再梗死、死亡、卒中等 MACE 发生率显著升高,差异有统计学意义(表 2 和图 1)。

表 2. PPCI 后新发 AF 患者与无 AF 患者随访 1 年的临床结果

变量	新发 AF[例(%)]		HR(95%CI)	P 值
	是(n=42)	否(n=562)		
主要不良心血管事件	19(45.23)	110(19.57)	2.16(1.01~4.67)	0.039
再发心肌梗死	8(19.04)	50(8.89)	3.52(1.22~10.2)	0.020
死亡	6(14.28)	31(5.51)	4.32(1.20~15.52)	0.026
卒中	5(11.90)	29(5.16)	5.17(1.38~19.39)	0.044

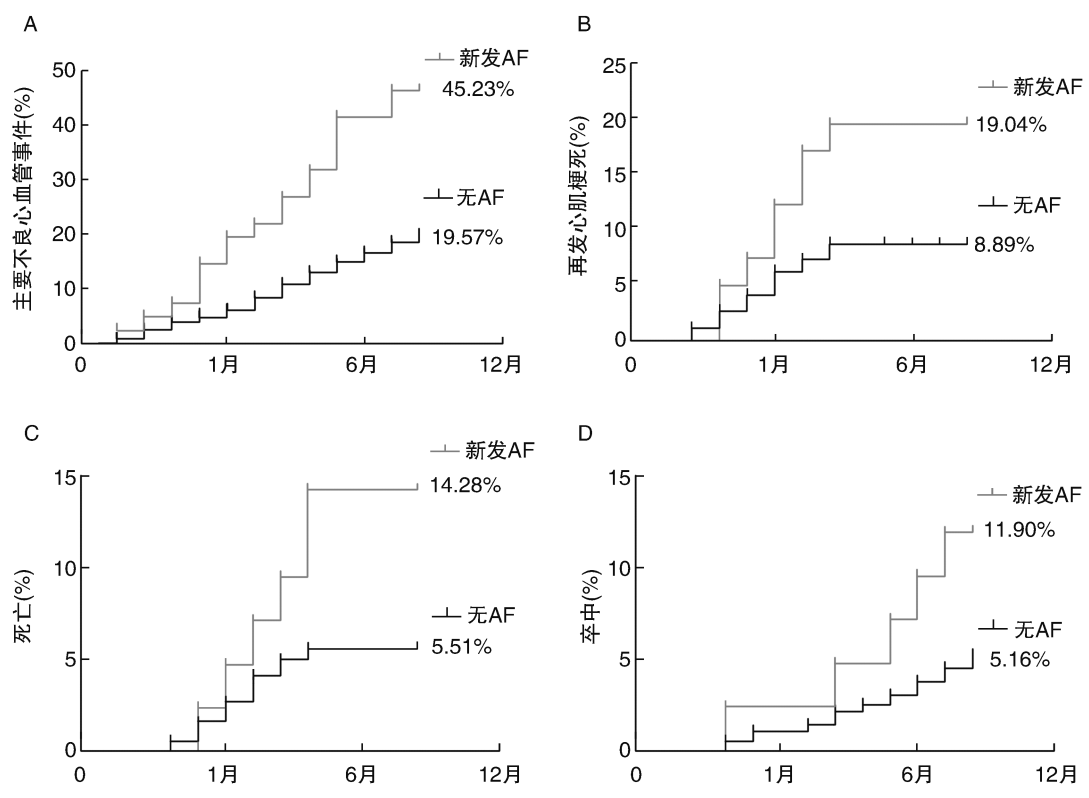


图 1. Kaplan Meier 曲线显示对新发 AF 和无 AF 患者随访 1 年主要不良心血管事件发生率的比较 主要不良心血管事件发生率(A)包括再发心肌梗死(B)、死亡(C)和卒中(D)。

Figure 1. Kaplan-Meier curves showed cumulative event rates of ischemic and bleeding outcomes through 1 year according to the presence or absence of new-onset AF

2.3 内脂素水平与 AF 发生风险或 MACE 发生率的关系

根据 Hung 等^[7]的报道,当血浆内脂素水平>14.5 μg/L 用于诊断 STEMI 时,敏感性为 70.2%,特异性为 53.9%。因此,我们以 14.5 μg/L 的内脂素水平作为区分高内脂素(>14.5 μg/L)和低内脂素(≤14.5 μg/L)的标准,并据此将患者分为两组。根

据统计分析,高内脂素组患者有显著较高的死亡、再发心肌梗死及卒中等 MACE 发生率,且新发 AF 的概率也显著增高,差异有统计学意义(表 3)。

2.4 多因素 Cox 风险回归模型分析新发 AF 的预测因子

PPCI 术后随访 1 年发现,对新发 AF 发生率具有可识别预测因子包括内脂素、高血压、糖尿病和

hs-CRP, 差异有统计学意义(表4)。

表3. 血浆内脂素水平与AF发生风险或MACE发生率的关系

Table 3. Relationship between plasma visfatin level and risk of AF or incidence of MACE

变量	高内脂素组 ($>14.5 \mu\text{g/L}$) ($n=332$)	低内脂素组 ($\leq 14.5 \mu\text{g/L}$) ($n=272$)
新发AF[例(%)]	34(10.24) ^a	8(2.94)
MACE[例(%)]	103(31.02) ^a	26(9.56)
再发心肌梗死[例(%)]	42(12.65) ^a	16(5.88)
死亡[例(%)]	32(9.63) ^a	5(1.83)
卒中[例(%)]	29(8.73) ^a	5(1.83)

a 为 $P<0.05$, 与低内脂素组相比。

表4. Cox回归分析新发AF的预测因子

Table 4. Cox regression analysis for predictors of new-onset AF

变量	修正 HR(95%CI)	P 值
内脂素	1.51(1.03~2.23)	0.021
高血压	1.04(1.00~1.07)	0.044
糖尿病	1.47(1.04~2.07)	0.042
hs-CRP	1.71(1.17~2.49)	0.049

3 讨论

在过去的几十年中,大量的研究集中在脂肪细胞因子在动脉粥样硬化心血管疾病发展中的潜在作用^[6]。内脂素被认为是一种新型的脂肪因子,是新的心血管疾病生物标志物。流行病学和基础研究证据也表明,内脂素下调可以延缓As进展,减少心血管事件的发生^[15,19-20]。因此,本研究筛选出604例STEMI患者,旨在评估血浆中内脂素水平在STEMI患者PPCI术后新发AF率及对AF发生的预测作用,以及观察与MACE发生有关的可能性。本研究主要结果如下:①随访1年,PPCI后新发AF伴有较高的MACE事件发生率;②内脂素水平高低与PPCI术后1年MACE发生有关系;③高水平内脂素是PPCI术后1年新发AF的强烈独立预测因子。

3.1 STEMI患者远期新发AF的预测因子

有几项研究报道,急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者中新发AF率为2.3%~21%^[21-22],而STEMI患者又是ACS患者中新发AF率最高的群体^[22]。在我们的研究中,STEMI患

者新发AF率为6.95%,与国外的研究相一致。本研究中发现内脂素、hs-CRP、高血压病史和糖尿病史是PPCI术后AF发生的独立预测因子,这与Rene等^[18]研究结果相似。令人遗憾的是,其他报道的与新发AF相关的因素,如右冠状动脉和/或左前降支冠状动脉阻塞、慢性肾功能不全、不同的糖蛋白IIb/IIIa抑制剂药物的使用,以及不同的药物涂层支架的使用均未能在本研究中显示出显著差异,这可能与多种炎症因素交错参与STEMI血运重建后新发AF的发生有关,但如何成功且及时的完成血运重建,并有效干预或解决STEMI血运重建后新发AF的发生,仍需要进一步研究。

3.2 PPCI术后患者新发AF与MACE密切相关

本研究随访1年,追踪STEMI患者PPCI术后新发AF概率的同时,发现新发AF患者1年MACE发生率更高,包括具有更高的再发心肌梗死率、死亡和卒中发生率。这些结果表明,PPCI术后新发AF对STEMI患者远期生存具有显著不良影响。不幸的是,我们没有收集关于新发AF组CHADS₂-VASc和HAS-BLED评分的数据。而这些数据可能有助于澄清本组患者对卒中事件的易感性。

3.3 内脂素与新发AF的相关性

脂肪因子已经被认为是心血管疾病的风险标志物和AF发生的潜在预测指标^[23]。较高的脂肪因子水平与更严重的心血管结局有关,包括冠心病^[24-25]、心力衰竭^[26-27]和全因死亡^[28]。内脂素作为一种新型的脂肪因子,最早发现在内脏脂肪和皮下脂肪细胞中,并由491个氨基酸组成,分子量为52 kDa的多肽,通过19个 β 转角和13个 α 螺旋形成两个结构域,并具有催化烟酰胺和磷酸核糖焦磷酸转化为烟酰胺单核苷酸活性,导致细胞因子样生长因子和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD^+)的合成,并参与多种炎症因子合成及多种细胞氧化还原反应^[29]。此外,内脂素已被证明还可以由免疫细胞如巨噬细胞产生,可与多种炎症因子如TNF- α 、IL1- β 和IL-6产生协同作用,进而促进平滑肌细胞增殖,并加重血管内皮细胞和平滑肌细胞的变性坏死,引发动脉粥样斑块破裂及血栓形成,导致ACS事件的发生^[30]。在过去的几年中,内脂素一直被认为是动脉粥样硬化斑块不稳定和破裂的主要参与者,这是STEMI进展的一个关键步骤^[7,31]。STEMI可导致肾素血管紧张素醛固酮系统(RAAS)的活化,由此产生的血管紧张素II可能导致新发AF的产生。临床和基础研究发现内脂素水平与RAAS活化之间呈正

相关^[32-33],表明内脂素是 RAAS 活化的下游靶点。此外,Takebayashi 等^[34]研究显示内脂素与冠状动脉扩张度及血流量呈负相关,提示内脂素与内皮功能受损有关。AF 患者内皮功能明显受损,亦可表示为高水平的 hs-CRP^[35]。从这些结果我们推测,内脂素的水平与 AF 的发生呈正相关。在我们研究数据中发现,高水平内脂素组患者中,AF 发生率高达 10.24%,低水平内脂素组 AF 发生率为 2.94%。血浆高水平内脂素患者有更高的 MACE 发生率,这与以前的报道结果符合^[7],并且我们在血浆内脂素水平高低与新发 AF 之间的关系给出了一个新的观点。

AF 与心血管疾病的恶化有关。高血压^[36]、糖尿病^[37]和血浆 hs-CRP 水平^[38]都可以预测 AF 的发生。在我们的研究中,Cox 回归分析结果与之前的报道相符,高血压^[36]、糖尿病^[37]和血浆 hs-CRP 水平是 STEMI 患者 PPCI 术后新发 AF 的独立预测因素。以往研究报道,循环中高水平内脂素与高血压、糖尿病和代表炎症相关心血管病独立危险因素的循环 hs-CRP 水平等呈正相关^[39-41]。因此,我们假设内脂素与新发 AF 具有正相关性,我们的实验结果支持这个推论。

本研究强调 STEMI 患者 PPCI 术后新发 AF 的不良反应,与冠状动脉病变部位及血运重建术无明显相关性。高水平内脂素患者发生新发 AF 的比例较高,并且两者发生协同作用,导致 PPCI 术后 1 年出现不良后果。由于讨论了需要更好地区分和监测 STEMI 患者 PPCI 术后高血浆内脂素水平,并指出该组患者需要强化治疗,因此我们的发现具有深远的意义。降低 STEMI 患者 PPCI 术后新发 AF 的发生对降低心血管事件发生率起着决定性的作用。

本研究局限性在于:①没有关于住院期间和/或出院后 AF 的确切时间和持续时间的信息,因此我们无法将 AF 分为阵发性或持续性,不能评论各自的效果。②虽然我们有关于抗血小板治疗的长期依从性数据,但我们没有关于长期依从性或口服抗凝治疗有效性的数据。

[参考文献]

- [1] Hu WH, Cajas-Monson LC, Eisenstein S, et al. Preoperative malnutrition assessments as predictors of postoperative mortality and morbidity in colorectal cancer: an analysis of ACS-NSQIP [J]. *Nutr J*, 2015, 14(1): 1-6.
- [2] Sahin O, Akpek M, Elcik D, et al. Bilirubin levels and the burden of coronary atherosclerosis in patients with STEMI [J]. *Angiology*, 2013, 64(3): 200-204.
- [3] Wang XH, Liu SQ, Wang YL, et al. Correlation of serum high-sensitivity C-reactive protein and interleukin-6 in patients with acute coronary syndrome [J]. *Genet Mol Res*, 2014, 13(2): 4260-4266.
- [4] Coles CA. Adipokines in healthy skeletal muscle and metabolic disease [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 900: 133-160.
- [5] Sharma G, Shetkar S, Bhasin A, et al. High sensitive C-reactive protein and interleukin 6 in atrial fibrillation with rheumatic mitral stenosis from Indian cohort [J]. *Indian Heart J*, 2017, 69(4): 505-511.
- [6] Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials [J]. *Lancet*, 2014, 383(9921): 955-962.
- [7] Hung WC, Yu TH, Hsu, et al. Plasma visfatin levels are associated with major adverse cardiovascular events in patients with acute ST-elevation myocardial infarction [J]. *Clin Invest Med*, 2015, 38(3): E100-E109.
- [8] Kadoğlu NP, Sailer N, Moutzouoglou A, et al. Visfatin (nampt) and ghrelin as novel markers of carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2010, 118(2): 75-80.
- [9] Kazama K, Okada M, Yamawaki H. Adipocytokine, omentin inhibits doxorubicin-induced H9c2 cardiomyoblasts apoptosis through the inhibition of mitochondrial reactive oxygen species [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 457(4): 602-607.
- [10] Xiao J, Sun B, Li M, et al. A novel adipocytokine visfatin protects against H(2)O(2)-induced myocardial apoptosis: a missing link between obesity and cardiovascular disease [J]. *J Cell Physiol*, 2013, 228(3): 495-501.
- [11] Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. Visfatin; a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin [J]. *Science*, 2005, 307(5708): 426-430.
- [12] Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: the first step toward coronary arteriosclerosis [J]. *Circ J*, 2009, 73(4): 595-601.
- [13] Ognjanovic S, Bryant-Greenwood GD. Pre-B-cell colony-enhancing factor, a novel cytokine of human fetal membranes [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2002, 187(4): 1051-1058.
- [14] Zhong M, Tan HW, Gong HP, et al. Increased serum visfatin in patients with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2008, 69(6): 878-884.
- [15] Lu LF, Wang CP, Yu TH, et al. Interpretation of elevated plasma visfatin concentrations in patients with ST-elevation myocardial infarction [J]. *Cytokine*, 2012, 57(1): 74-80.
- [16] Al Rifai M, Schneider AL, Alonso A, et al. sRAGE, inflammation, and risk of atrial fibrillation: results from the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study [J]. *J Diabetes Complications*, 2015, 29(2): 180-185.
- [17] Wang CH, Zhang SY, Fang Q, et al. Renal dysfunction and hsCRP predict long-term outcomes of percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction [J]. *Am J Med Sci*, 2015, 349(5): 413-420.
- [18] Rene AG, Genereux P, Ezekowitz M, et al. Impact of atrial fibrillation in patients with ST-elevation myocardial infarction treated

- with percutaneous coronary intervention (from the HORIZONS-AMI [harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction] trial) [J]. *Am J Cardiol*, 2014, 113(2): 236-242.
- [19] Yilmaz MI, Saglam M, Carrero JJ, et al. Normalization of endothelial dysfunction following renal transplantation is accompanied by a reduction of circulating visfatin/NAMPT. A novel marker of endothelial damage? [J]. *Clin Transplant*, 2009, 23(2): 241-248.
- [20] Lu LF, Yang SS, Wang CP, et al. Elevated visfatin/pre-B-cell colony-enhancing factor plasma concentration in ischemic stroke [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2009, 18(5): 354-359.
- [21] Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, et al. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications [J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(9): 1038-1045.
- [22] Gonzalez-Pacheco H, Marquez MF, Arias-Mendoza A, et al. Clinical features and in-hospital mortality associated with different types of atrial fibrillation in patients with acute coronary syndrome with and without ST elevation [J]. *J Cardiol*, 2015, 66(2): 148-154.
- [23] Barnett AS, Piccini JP. Adiponectin: an accurate biomarker for patients at risk for atrial fibrillation? [J]. *Heart*, 2015, 101(17): 1351-1352.
- [24] Barbarash O, Gruzdeva O, Uchasova E, et al. The role of adipose tissue and adipokines in the manifestation of type 2 diabetes in the long-term period following myocardial infarction [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2016, 8(1): 24.
- [25] Mojiminiyi OA, Al Mulla F, Abdella NA. Which obesity index best explains the link between adipokines, coronary heart disease risk and metabolic abnormalities in type 2 diabetes mellitus? [J]. *Med Princ Pract*, 2009, 18(2): 123-129.
- [26] Witberg G, Ayers CR, Turer AT, et al. Relation of adiponectin to all-cause mortality, cardiovascular mortality, and major adverse cardiovascular events (from the Dallas Heart Study) [J]. *Am J Cardiol*, 2016, 117(4): 574-579.
- [27] Yin WH, Wei J, Huang WP, et al. Prognostic value of circulating adipokine levels and expressions of adipokines in the myocardium of patients with chronic heart failure [J]. *Circ J*, 2012, 76(9): 2139-2147.
- [28] Choi SH, Ku EJ, Hong ES, et al. High serum adiponectin concentration and low body mass index are significantly associated with increased all-cause and cardiovascular mortality in an elderly cohort, "adiponectin paradox": the Korean Longitudinal Study on Health and Aging (KLoSHA) [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 183: 91-97.
- [29] Formentini L, Moroni F, Chiarugi A. Detection and pharmacological modulation of nicotinamide mononucleotide (NMN) in vitro and in vivo [J]. *Biochem Pharmacol*, 2009, 77(10): 1612-1620.
- [30] Li Y, Zhang Y, Dorweiler B, et al. Extracellular Nampt promotes macrophage survival via a nonenzymatic interleukin-6/STAT3 signaling mechanism [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(50): 34833-34843.
- [31] Dahl TB, Yndestad A, Skjelland M, et al. Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis: possible role in inflammation and plaque destabilization [J]. *Circulation*, 2007, 115(8): 972-980.
- [32] Axelsson J, Witas A, Carrero JJ, et al. Circulating levels of visfatin/pre-B-cell colony-enhancing factor 1 in relation to genotype, GFR, body composition, and survival in patients with CKD [J]. *Am J Kidney Dis*, 2007, 49(2): 237-244.
- [33] Huang Q, Guo Y, Zeng H, et al. Visfatin stimulates a cellular renin-angiotensin system in cultured rat mesangial cells [J]. *Endocr Res*, 2011, 36(3): 93-100.
- [34] Takebayashi K, Suetsugu M, Wakabayashi S, et al. Association between plasma visfatin and vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Metabolism*, 2007, 56(4): 451-458.
- [35] Shin SY, Na JO, Lim HE, et al. Improved endothelial function in patients with atrial fibrillation through maintenance of sinus rhythm by successful catheter ablation [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2011, 22(4): 376-382.
- [36] Ma X, Zhang X, Guo W. Factors to predict recurrence of atrial fibrillation in patients with hypertension [J]. *Clin Cardiol*, 2009, 32(5): 264-268.
- [37] Surur S, Seren M, Saydam O, et al. The relationship between HbA1c & atrial fibrillation after off-pump coronary artery bypass surgery in diabetic patients [J]. *Pak J Med Sci*, 2016, 32(1): 59-64.
- [38] Yo CH, Lee SH, Chang SS, et al. Value of high-sensitivity C-reactive protein assays in predicting atrial fibrillation recurrence: a systematic review and meta-analysis [J]. *BMJ Open*, 2014, 4(2): e004418.
- [39] Mattu HS, Randeve HS. Role of adipokines in cardiovascular disease [J]. *J Endocrinol*, 2013, 216(1): T17.
- [40] Saddi-Rosa P, Oliveira C, Crispim F, et al. Association of circulating levels of nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT/Visfatin) and of a frequent polymorphism in the promoter of the NAMPT gene with coronary artery disease in diabetic and non-diabetic subjects [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2013, 12: 119.
- [41] Richard C, Royer MM, Couture P, et al. Effect of the mediterranean diet on plasma adipokine concentrations in men with metabolic syndrome [J]. *Metabolism*, 2013, 62(12): 1803-1810.

(此文编辑 许雪梅)