

# 心房颤动患者血清高敏 C 反应蛋白与游离脂肪酸的变化

李新征<sup>1</sup>, 康云平<sup>1</sup>, 王赛英<sup>2</sup>, 杨永刚<sup>1</sup>

(杭州市第三人民医院 1. 检验科, 2. 急诊科, 浙江省杭州市 310009)

[关键词] 高敏 C 反应蛋白; 游离脂肪酸; 心房颤动

[摘要] **目的** 探讨高敏 C 反应蛋白、游离脂肪酸在心房颤动(房颤)发病中的意义。**方法** 测定 41 例持续性房颤患者(持续性房颤组)、42 例阵发性房颤患者(阵发性房颤组)以及 39 例健康体检者(正常对照组)血清中高敏 C 反应蛋白及游离脂肪酸水平。**结果** 血清高敏 C 反应蛋白及游离脂肪酸水平在持续性房颤组、阵发性房颤组均显著高于对照组( $P < 0.01$ ),且持续性房颤组高于阵发性房颤组( $P < 0.01$ ),各组间差异均有统计学意义。**结论** 高敏 C 反应蛋白及游离脂肪酸增高所反映的炎症状态和代谢紊乱可能促进房颤的发生发展。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

## Change of High Sensitivity-C Reactive Protein and Free Fatty Acid in Patients with Atrial Fibrillation

LI Xin-Zheng<sup>1</sup>, KANG Yun-Ping<sup>1</sup>, WANG Sai-Ying<sup>2</sup>, and YANG Yong-Gang<sup>1</sup>

(1. Department of Laboratory, 2. Department of Emergency, the Third Hospital of Hangzhou, Hangzhou, Zhejiang 310009, China)

[KEY WORDS] High Sensitivity-C Reactive Protein; Free Fatty Acid; Atrial Fibrillation

[ABSTRACT] **Aim** To evaluate the clinical applicability of high sensitivity-C reactive protein(hs-CRP) and free fatty acid(FFA) in atrial fibrillation(AF). **Methods** The 122 cases were divided into 3 groups as 41 persistent AF, 42 paroxysmal AF, and 39 healthy volunteers; the serum levels of hs-CRP and FFA were detected. **Results** The levels of hs-CRP and FFA in patients of persistent AF and paroxysmal AF were significantly higher than those in the control group( $P < 0.01$ ). And the above levels in persistent AF were significantly higher than those in paroxysmal AF( $P < 0.01$ ). **Conclusion** The increase of hs-CRP and FFA indicate inflammation and abnormal metabolism might promote the occurrence and development of AF.

心房颤动(房颤)是一种十分常见的心律失常,其发病率为 0.5%,且随年龄增长而增高,在 60 岁以上人群中发病率可高达 6%<sup>[1]</sup>。房颤的持续存在可造成心房内血栓形成、心衰、脑卒中等严重并发症。房颤确切的发病机制仍不清楚,现有研究认为可能与遗传因素、离子通道和电生理,以及炎症反应等有关<sup>[2]</sup>。有前瞻性研究显示,代谢综合征(metabolic syndrome, MS)可增加心房颤动的发生率<sup>[3]</sup>。本研究通过测定房颤病人高敏 C 反应蛋白(high sensitivity-C reactive protein, hs-CRP)与游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)水平,进一步探讨炎症与代谢紊乱在房颤发生中的作用及临床意义。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选择 2010 年 11 月至 2011 年 6 月期间在杭州市第三人民医院急诊、心内科住院治疗的房颤患者共 83 例,根据 2006 年美国心脏病学会(American College of Cardiology, ACC)/美国心脏协会(American Heart Association, AHA)房颤控制指南,按房颤发作持续时间将病例分为阵发性房颤组(发作持续时间 $\leq 7$ 天)42 例,持续性房颤组(发作持续时间 $> 7$ 天)41 例。阵发性房颤组男性 22 例,女性 20 例,年龄 52~81 岁,平均  $68.14 \pm 10.49$  岁,其中高血压

[收稿日期] 2011-12-21

[作者简介] 李新征,主管技师,研究方向为临床生化检验, E-mail 为 xinzhen\_li@hz.cn。通讯作者康云平,副主任技师,研究方向为临床免疫学检验, E-mail 为 42437765@QQ.com。杨永刚,主管技师,研究方向为临床检验。

患者 25 例(59.52%);持续性房颤组男性 20 例,女性 21 例,年龄 56~83 岁,平均  $69.49 \pm 7.58$  岁,其中高血压患者 25 例(60.98%)。选择同期在我院体检中心作健康体检的窦性心律患者 39 例作为对照组,男性 19 例,女性 20 例,年龄 51~82 岁,平均  $66.38 \pm 10.08$  岁,其中高血压患者 22 例(56.41%)。3 组病例性别、年龄、高血压比例差异无统计学意义( $P>0.05$ )。所有入选病例均无急性感染性疾病或自身免疫性疾病,无糖尿病、急性冠状动脉综合征、心内膜炎、心肌炎、恶性肿瘤、妊娠、低蛋白血症等合并症,半年内无急性心肌梗死,近期(2 个月内)无急性脑血管病变及外伤手术史。患者肾功能、电解质、肝功能、血脂、血小板计数均在正常范围。

### 1.2 检测方法

所有入选患者均行常规心电图及动态心电图检查,以明确房颤诊断。抽血前停用各种抗心律失常药、抗凝药至少 6 个半衰期。持续性房颤组服用倍他乐克和(或)地高辛(均在医生指导下以最小剂量维持),阵发性房颤组和对照组未服用相关药物。阵发性房颤组在房颤发病 24 h 内抽取静脉血 3 mL(抽血时仍为房颤节律),持续性房颤组和对照组在次日清晨空腹抽取静脉血 3 mL,室温离心分离血清,置于  $-20^{\circ}\text{C}$  冰箱保存。hs-CRP 检测使用芬兰基恩公司出品的 hs-CRP 试剂盒,FFA 检测试剂盒生产厂家为日本积水株式会社,仪器为日立 7600 型生化分析仪。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS 13.0 统计软件,计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间差异采用方差分析;以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

对各组间 hs-CRP、FFA 水平进行比较,发现血清 hs-CRP、FFA 水平持续性房颤组、阵发性房颤组均高于对照组,持续性房颤组高于阵发性房颤组,差异有统计学意义(均  $P<0.01$ ;表 1)。

## 3 讨论

C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是肝脏合成的一种急性时相反应蛋白,是炎性标志物之一。hs-CRP 是使用高敏感的检测方法,即检测方法具有检测到 0.3 mg/L 的 CRP 的能力,具有较高的敏感

表 1. 各组 hs-CRP、FFA 水平的比较( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 1. Comparisons of hs-CRP and FFA between various groups( $\bar{x} \pm s$ )

分 组	例数	hs-CRP(mg/L)	FFA( $\mu\text{mol/L}$ )
对照组	39	$1.86 \pm 0.94$	$489.34 \pm 92.69$
阵发性房颤组	42	$6.70 \pm 1.88^a$	$602.27 \pm 101.40^a$
持续性房颤组	41	$8.90 \pm 2.29^{ab}$	$687.55 \pm 112.71^{ab}$
F 值		158.102	37.361

a 为  $P<0.01$ ,与对照组比较;b 为  $P<0.01$ ,与阵发性房颤组比较。

性和精确性。对于 CRP 与房颤,近年来研究颇多,1997 年 Bruins 等<sup>[4]</sup>首次报道了房颤与炎症间可能存在联系。他们发现冠状动脉搭桥术后的患者 CRP 水平在术后第 2 天达到高峰,补系统术后第 2 天、第 3 天达到高峰,这个时间正好与术后出现房颤高峰时间一致。Sata 等<sup>[5]</sup>研究观察房颤患者在复律前及复律后 24 h、2 周时的 CRP 水平,发现 CRP 水平无显著差异,仍高于对照组。若炎症继发于心房颤动,转律 2 周后 CRP 应恢复正常,故推断炎症可能为心房颤动的始动因素。Acevedo 等<sup>[6]</sup>通过观察发现能转律的阵发性房颤患者 CRP 水平较低,且 1 年中保持在较低的水平,而不能转律的持续性房颤患者 CRP 水平明显较能转律的患者高,且 1 年中 CRP 水平急性上升,认为炎症参与了房颤的持续。本研究发现,房颤组患者的 hs-CRP 水平明显高于对照组,而持续性房颤组的 hs-CRP 水平又明显高于阵发性房颤组,与上述观点相一致。即炎症反应参与了房颤的发生发展。研究表明心房组织的炎症可导致心肌细胞的变性、坏死、凋亡、纤维化及斑痕形成,引起心房电重构及结构重构,使心房的非均一性和各向异性增加及传导速度减慢,有利于折返的形成,从而促进了房颤的发生与持续。

代谢综合征是心血管疾病的多种代谢危险因素在个体内集结的状态,可独立于血压水平促进患者左心室重构的发生<sup>[7]</sup>。有研究<sup>[8]</sup>表明,FFA 与 MS 的多种组分均有密切关系,是 MS 的生化标志。FFA 是指非酯化的脂肪酸,是中性脂肪分解成的物质和热量的直接来源。在生理状态下 FFA 处于较低的血浓度水平,是人体重要的能源物质之一。病理状态下,高浓度的 FFA 具有细胞和组织毒性。有研究<sup>[9]</sup>表明,FFA 可以加重心肌缺血后的损伤,是独立于动脉粥样硬化之外影响心脏功能的因素。

房颤可发生在无明显心脏病的人,但更常见于有基础心功能受损者。在本研究中,阵发房颤组、

持续房颤组均存在血 FFA 升高,提示 FFA 与房颤相关,可能与 FFA 增高造成的心脏功能受损有关。具体表现为:(1) FFA 升高导致心肌能量代谢紊乱。心脏有氧代谢产生 ATP 的主要物质是 FFA 和葡萄糖,其中 FFA 约占 60%~70%。生理状态下葡萄糖途径与 FFA 途径维持相对平衡,并具有代谢竞争的特点<sup>[10]</sup>。血 FFA 水平是维持心肌 FFA 氧化和葡萄糖氧化平衡的重要支点。如血 FFA 水平增高,可造成心肌能量底物的代谢改变,表现为葡萄糖氧化途径受损,而 FFA 氧化途径增加。与葡萄糖相比,FFA 作为能量底物需多消耗 10% 的氧才能产生等量的 ATP,从而使心肌效率下降。并且 FFA 氧化途径增加将导致心肌中长链乙酰辅酶 A、长链酰基肉碱以及 H<sup>+</sup> 的堆积,可直接损害心脏功能和心肌细胞膜完整性。已有研究<sup>[11]</sup>证实能量底物代谢的改变与早期左室舒张功能受到损害相对应。动物试验<sup>[12]</sup>也表明,随着心肌利用 FFA 供能增加,过多活性氧产生,损害线粒体,从而引起心脏功能异常。(2) FFA 升高导致脂毒性心脏疾病。高 FFA 血症引起的心肌异位脂质沉积可导致脂毒性心脏疾病这一假说已逐渐被人们接受<sup>[13]</sup>。动物研究<sup>[12]</sup>证实高 FFA 血症确实引起了心肌脂质沉积。中性脂蛋白和脂肪酸可直接损伤心肌细胞肌原纤维的功能,导致心肌纤维变性,还可以通过激活蛋白激酶 C 的途径加重心肌细胞的损伤。相关分析显示,大鼠心功能与心肌 FFA 水平呈负相关,提示心肌异位脂质沉积可能是大鼠心功能损害的重要原因之一<sup>[14,15]</sup>。

本研究通过对房颤患者 hs-CRP 及 FFA 的观察,发现炎症与 FFA 升高造成的代谢紊乱共同参与了房颤的发病及持续过程。降低血 FFA 水平,将有利于心功能的保护,可能作为新的治疗手段用于房颤的防治,为房颤的治疗提供新的理论依据。

#### [参考文献]

- [1] Engelmann MD, Svendsen JH. Inflammation in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation[J]. *European Heart Journal*, 2005, 26(20): 2 083-092.
- [2] 华明娟, 谢正祥. 心房颤动病因研究及治疗[J]. *心血管病学进展*, 2005, 26(2): 178.
- [3] Watanabe H, Tanabe N, Watanabe T, et al. Metabolic syndrome and risk of development of atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study[J]. *Circulation*, 2008, 117(10): 1 255-260.
- [4] Bruins P, Velthuis H, Yazdanbakhsh AP, 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): 3 542-548.
- [5] Sata N, Hamada N, Horinouchi T, et al. C-reactive protein and atrial fibrillation: Is inflammation a consequence or a cause of atrial fibrillation? [J]. *Japanese Heart Journal*, 2004, 45(3): 441-445.
  - [6] Acevedo M, Corbalan R, Braun S, et al. C-reactive protein and atrial fibrillation: "evidence for the presence of inflammation in the perpetuation of the arrhythmia" [J]. *International Journal of Cardiology*, 2006, 108 (3): 326-331.
  - [7] Sundstrom J, Arnlov J, Stolare K, et al. Blood pressure-independent relations of left ventricular geometry to the metabolic syndrome and insulin resistance: a population-based study. *Heart*, 2008, 94(7): 874-878.
  - [8] 夏燕萍, 陈刚, 俞茂华. 老年代谢综合征患者血清游离脂肪酸水平及其影响因素[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2009, 29(9): 1 095-097.
  - [9] Van de Velde M, DeWolff M, Leather HA, et al. Effects of lipids on the functional and metabolic recovery from global myocardial stunning in isolated rabbit hearts[J]. *Cardiovascular Research*, 2000, 48(1): 129-137.
  - [10] Depre C, Vanoverschelde JIJ, Taegtmeyer H. Glucose for the heart[J]. *Circulation*, 1999, 99(4): 578-588.
  - [11] 文重远, 李庚山, 刘永明, 等. 游离脂肪酸对 2 型糖尿病心肌能量底物代谢及心功能的影响[J]. *临床心血管病杂志*, 2005, 21(7): 393-395.
  - [12] 柯柳, 余叶蓉, 张玄娥, 等. 高游离脂肪酸血症对心肌结构与功能的影响及其机制[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2009, 40(1): 24-28.
  - [13] Christoffersen C, Bollano E, Lindegaard ML, et al. Cardiac lipid accumulation associated with diastolic dysfunction in obese mice[J]. *Endocrinology*, 2003, 144(8): 3 483-490.
  - [14] Yagyu H, Chen G, Yokoyama M, et al. Lipoprotein lipase (LpL) on the surface of cardiomyocytes increases lipid uptake and produces a cardiomyopathy [J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2003, 111 (3): 419-426.
  - [15] Chiu HC, Kovacs A, Blanton RM, et al. Transgenic expression of fatty acid transport protein 1 in the heart causes lipotoxic cardiomyopathy [J]. *Circulation Research*, 2005, 96(2): 225-233.

(此文编辑 曾学清)