

论著 · 基础研究

心房颤动患者血清 Apelin 水平与炎症关系的研究

侯鹏¹, 王辉山², 韩劲松², 陈朝晖², 徐殊², 刘宇²

1. 第四军医大学 研究生院(西安 710032); 2. 沈阳军区总医院 心血管外科(沈阳 110016)

【摘要】目的 研究心房颤动(房颤)患者血清 Apelin 水平与炎症的关系。**方法** 选取2014年10~12月在我院心血管外科住院拟行心脏瓣膜手术的心脏瓣膜病患者58例,根据心电图或动态心电图及病史确定患者有无持续性房颤,将患者分为房颤组和窦性心律组。房颤组29例,男14例、女15例,年龄(57±8)岁;窦性心律组29例,男20例、女9例,年龄(54±10)岁。应用心脏彩色超声检测左心房内径和射血分数,酶联免疫吸附法测定血清中 apelin、白细胞介素-6(IL-6)水平,免疫透射比浊法检测超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平。**结果** 与窦性心律组比较,房颤组血清 Apelin [(201.94±71.96) pg/ml vs. (286.72±129.33) pg/ml] 和射血分数(54.52%±3.94% vs. 56.41%±2.85%)显著降低,hs-CRP [(5.58±12.90) mg/L vs. (1.89±3.55) mg/L]、IL-6 [(2.59±0.64) pg/ml vs. (2.26±0.55) pg/ml] 和左心房内径 [(57.10±11.69) mm vs. (43.07±5.31 mm)] 显著升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。相关分析显示:血清 Apelin 水平与超敏C反应蛋白、左心房内径呈负相关($r=-0.308, P=0.019$; $r=-0.313, P=0.017$),Apelin 与射血分数呈正相关($r=0.265, P=0.044$)。**结论** 房颤患者血清 Apelin 水平显著降低,炎症因子水平显著上升,Apelin 可能与房颤、炎症密切相关,Apelin 可能通过调节炎症反应从而参与房颤的发生与维持。

【关键词】 心房颤动; Apelin; 炎症**Relationship Between Serum Apelin Level and Inflammation in Patients with Atrial Fibrillation**HOU Peng¹, WANG Hui-shan², HAN Jin-song², CHEN Zhao-hui², XU Shu², LIU Yu²

1. Graduate School of The Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, P. R. China; 2. Department of Cardiovascular Surgery, General Hospital of Shenyang Command, Shenyang 110016, P. R. China

Corresponding author: WANG Hui-shan, Email: huishanwang@hotmail.com

【Abstract】Objective To study on the relationship of serum apelin level with inflammation in patients with atrial fibrillation (AF). **Methods** We recruited 58 patients with valvular heart disease who admitted in our hospital between October 2014 and December 2014 and planned to undergo surgery, including 29 patients with persistent AF (an AF group) and 29 patients with sinus rhythm (a SR group). There were 14 males and 15 females in the AF group at an average age of 57±8 years. There were 20 males and 9 females in the SR group at an average age of 54±10 years. The left atrial diameter (LAD) and ejection fraction (EF) were detected by echocardiography. The levels of serum apelin and interleukin-6 (IL-6) were measured by enzyme linked immuno sorbent assay, and the level of high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) were determined by turbidimetric inhibition immuno assay. **Results** Compare with the SR group, the serum apelin level (201.94±71.96 pg/ml vs. 286.72±129.33 pg/ml) and EF (54.52%±3.94% vs. 56.41%±2.85%) were significantly lower in the AF group, while the hs-CRP (5.58±12.90 mg/L vs. 1.89±3.55 mg/L), IL-6 (2.59±0.64 pg/ml vs. 2.26±0.55 pg/ml) and LAD (57.10±11.69 mm vs. 43.07±5.31 mm) were significantly higher in the AF group ($P<0.05$). Correlation analysis showed that the apelin level was negatively correlated with hs-CRP and LAD ($r=-0.308, P=0.019$; $r=-0.313, P=0.017$), and were positively correlated with EF ($r=0.265, P=0.044$). **Conclusion** Serum apelin level is significantly lower in patients with AF and levels of inflammation makers are significantly higher. Apelin may be closely related to AF and inflammation, and may take part in the occurrence and maintenance of AF through the regulation of inflammatory processes.

【Key words】 Atrial fibrillation; Apelin; Inflammation**【Foundation item】** Science and Technology Research Projects of Liaoning Province (2012225005)

心房颤动(房颤)是临床最常见的心律失常之一^[1],约占所有住院心律失常患者的1/3^[2]。近十年来随着人口老龄化及心血管疾病发病率的增加,房颤的发病率呈增长趋势^[2],研究估计全球范围内共有房颤患者3 350万例^[1]。房颤增加了脑卒中和心力衰竭的风险^[2],其中房颤的发生率与心力衰竭的严重程度成正相关,房颤可以引起或加重原有的心力衰竭,反之亦然^[2]。大量研究显示房颤与炎症密切相关^[3-10]。炎症通过影响心脏的电重构和结构重构,参与了房颤的发生与维持^[2]。Apelin作为血管紧张素II 1型受体相关蛋白(Angiotensin II type 1 receptor related protein, APJ)的内源性配体^[11],与APJ一起共同参与了体内多种病理生理机制^[12-14]。Apelin有许多亚型,较常见的有Apelin-12、Apelin-13、Apelin-17、Apelin-36,其中Apelin-12是最有效的Apelin亚型之一^[15],所以本次研究主要以Apelin-12为研究对象。

研究显示Apelin在不同组织中均具有抗炎作用^[16-18],同时有报道指出孤立性房颤患者Apelin-12水平显著降低^[19],低水平Apelin-12的持续性房颤患者电复律后房颤复发率高^[20]。鉴于目前Apelin在持续性房颤中的研究不多,Apelin参与房颤发生与维持的机制尚不清楚,我们假设Apelin可能通过调节炎症反应,进而参与房颤的发生与维持。本研究拟通过观察心脏瓣膜病合并持续性房颤患者血清Apelin水平与炎症的关系,进而探讨房颤的发生机制,进一步拓展Apelin的病理生理学研究,为临床房颤的防治以及Apelin在临床上的应用打下基础。

1 资料与方法

1.1 临床资料和分组

选择2014年10月至12月在我院心血管外科住院拟行心脏瓣膜手术的心脏瓣膜病患者58例,根据心电图或动态心电图的客观依据及病史确定有无持续性房颤并分为房颤组和窦性心律组。房颤组29例,男14例、女15例,年龄(57±8)岁;本组患者均为持续性房颤,持续性房颤定义为:持续时间>7d的房颤,一般不能自行转复,常需药物转复或电转复^[2];其中二尖瓣病变25例,主动脉瓣病变14例,糖尿病1例,高血压病4例,冠心病7例。窦性心律组29例,男20例、女9例,年龄(54±10)岁;其中二尖瓣病变20例,主动脉瓣病变13例,糖尿病4例,高血压10例,冠心病6例。排除标准:(1)合并严重脑血管病变、恶性肿瘤;(2)合并严重自身免疫性疾病;(3)合并甲状腺功能异常;(4)合并严重感染;(5)合并心力衰竭或急性心肌梗死病程小于1个月;(6)合

并严重肝肾功能异常;(7)合并严重肺功能异常。本研究经医院医学伦理委员会批准,所有患者均知情同意。

1.2 方法

入院时应用飞利浦iE33彩色多普勒超声仪记录房颤组及窦性心律组患者左心房内径(left atrial diameter, LAD)及射血分数(ejection fraction, EF)。两组患者入院后于清晨、空腹、清醒时抽取肘静脉血5 ml,将血液在室温下以3 000 r/min离心10 min分离血清,置于EP管中,放在-80℃的低温冰箱中保存备用,用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清中Apelin-12、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)浓度。Apelin-12 ELISA试剂盒购自美国Genorise, IL-6 ELISA试剂盒由深圳达科为提供,检测均严格按试剂盒说明书要求进行。超敏C反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)采用胶乳增强免疫透射比浊法检测,由沈阳军区总医院检验科完成。

1.3 统计学分析

采用SPSS 19.0软件进行统计学数据处理。计量资料以均数±标准差($X\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料用例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;非正态分布的变量经对数转换后再进行分析。Apelin与其他变量间的关系采用Spearman秩相关分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般情况、心功能、Apelin和炎症指标比较

两组患者一般临床情况见表1,两组年龄、性别等差异无统计学意义,具有可比性($P>0.05$)。房颤组LAD较窦性心律组显著升高,EF显著降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。与窦性心律组比较,房颤组Apelin水平显著降低,hs-CRP、IL-6水平则显著升高,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 相关分析结果

以Apelin水平为因变量,以hs-CRP、IL-6、LAD、EF为自变量进行Spearman秩相关分析,分析结果显示:Apelin与hs-CRP、LAD呈负相关($r=-0.308$, $P=0.019$; $r=-0.313$, $P=0.017$),Apelin与EF呈正相关($r=0.265$, $P=0.044$),与IL-6无明显相关($r=-0.156$, $P=0.242$)。

3 讨论

目前普遍接受的理论是炎症在房颤的发生与

表1 两组患者一般情况、心功能、Apelin 和炎症指标比较 [n=29, 例 (%)]/ $\bar{X}\pm s$

指标	房颤组	窦性心律组	P 值
年龄 (岁)	57±8	54±10	0.283
性别 (男/女)	14/15	20/9	0.110
二尖瓣病变	25 (86.2)	20 (69.0)	0.115
主动脉瓣病变	14 (48.3)	13 (44.8)	0.792
糖尿病	1 (3.4)	4 (13.8)	0.160
高血压病	4 (13.8)	10 (34.5)	0.066
冠心病	7 (24.1)	6 (20.7)	0.753
体重指数 (kg/m ²)	23.81±3.45	22.80±3.17	0.251
EF (%)	54.52±3.94	56.41±2.85	0.040
LAD (mm)	57.10±11.69	43.07±5.31	<0.010
Apelin (pg/ml)	201.94±71.96	286.72±129.33	0.003
hs-CRP (mg/L)	5.58±12.90	1.89±3.55	0.001
IL-6 (pg/ml)	2.59±0.64	2.26±0.55	0.042

维持中起重要作用,大量动物实验、流行病学和队列观察性研究以及临床实验的证据都证实炎症参与了房颤的发病机制^[3-10],其中研究最多的是C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)及IL-6^[3]。CRP及IL-6的升高不仅跟普通房颤人群及心脏术后房颤人群有关,同时也跟复律及消融后房颤的复发有关^[3]。但同时也存在不同的观点,CRP在孤立性房颤患者中没有升高,从而认为炎症可能跟潜在的心血管疾病有关,而非房颤本身^[21]。造成这种情况可能与以下因素有关,就CRP来说,它是一种非特异性急性期反应蛋白,在许多心血管疾病(冠心病、心力衰竭、高血压病等)中都有升高;且房颤类型众多,机制复杂,在一些特殊类型房颤中炎症可能呈现主导地位,在某一些房颤中可能不是^[3]。因此,我们推断并不是炎症与房颤没有关系,只是CRP和IL-6未必最具代表性,或者说它们也许并不是导致房颤发生与维持的炎症机制分子,所以寻找更有意义的炎症因子及其相关因素就显得很有必要。

Apelin是1998年Tatemoto等^[11]应用反向药理学方法首次从牛胃分泌物中提取的新的心血管活性多肽,参与许多心血管疾病的病理生理调节^[12-14]。最近的研究证实Apelin具有抗炎作用^[16-18],且有研究指出Apelin在房颤患者中有一定变化^[19-20],鉴于目前Apelin在持续性房颤中的研究不多,且Apelin是否通过调节炎症反应从而参与房颤发病机制的相关报道较少,故本研究意在探讨在心脏瓣膜病合并持续性房颤患者这一群体中Apelin、房颤与炎症的关系。

2006年Ellinor等^[19]首次发现孤立性房颤组Apelin-12水平显著低于正常对照组,表明Apelin可

作为一项潜在因素预测房颤的发生。随后,2010年Falcone等^[20]发现低水平Apelin-12的持续性房颤患者电复律后复发率高。而最近研究发现Apelin在不同组织中均具有抗炎作用。Lim等^[16]研究发现Apelin具有抗炎作用,他们用小干扰RNA(siRNA)抑制原始羊膜细胞中Apelin的表达,结果使IL-1 β 诱导的IL-6和IL-8的分泌增加。Pan等^[17]研究发现Apelin抑制了脂多糖诱导的大鼠腹膜巨噬细胞IL-8的产生,认为Apelin减轻了炎症反应,从而减轻了败血症大鼠心肌损害。此外,Visser等^[18]报道Apelin减轻了高氧肺损伤新生大鼠的肺部炎症,这种作用可能是通过一氧化氮合酶依赖的途径实现。

本研究结果显示,与窦性心律组比较,Apelin、EF在房颤组显著降低,hs-CRP、IL-6、LAD在房颤组显著升高;相关分析显示Apelin与hs-CRP、LAD呈负相关,与EF呈正相关。该结果证实了Apelin在持续性房颤患者中水平显著降低,炎症因子水平显著上升。并且本研究初步探讨了Apelin与房颤及炎症的关系,具有一定的意义。

本研究也存在不足:(1)样本量较少,Apelin与hs-CRP相关性不强,结果有待于进一步的大样本研究来证实。(2)房颤类型众多,机制不尽相同,本研究仅以持续性房颤患者为研究对象,得出结论尚不能适用到所有房颤类型。(3)本研究仅以Apelin-12作为研究对象,其他Apelin亚型与房颤及炎症的关系有待进一步证实。(4)Apelin参与人体许多病理生理机制,已有研究证实Apelin在糖尿病^[12]、高血压病^[13]、冠心病^[14]等患者中有一定的变化,本研究此次病例选择均质性不强,在解释结果时应有一定保留。但根据临床实际,完全排除上述疾病的干扰仍有一定的困难,且本组病例两组间糖尿病、高血压病、冠心病比例差异无统计学意义,具有可比性,在心脏瓣膜病合并持续性房颤这一群体中本研究仍有一定的意义。本次研究是对Apelin、房颤与炎症关系的初步探索,下一步将继续选择均质性较强病例以及开展相关的动物实验来证实我们的结论。

总之,本研究结果提示房颤患者血清Apelin水平显著降低,炎症因子水平显著上升,Apelin可能与房颤、炎症密切相关,Apelin可能通过调节炎症反应从而参与房颤的发生与维持。

参考文献

- 1 Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*, 2014, 129(8): 837-847.
- 2 黄从新,张澍,马长生,等.心房颤动:目前的认识和治疗建

- 议——2012. 中华心律失常学杂志, 2012, 16(4): 246-289.
- 3 Wu N, Xu B, Xiang Y, et al. Association of inflammatory factors with occurrence and recurrence of atrial fibrillation: a meta-analysis. *Int J Cardiol*, 2013, 169(1): 62-72.
 - 4 Ederhy S, Di Angelantonio E, Dufaitre G, et al. C-reactive protein and transesophageal echocardiographic markers of thromboembolism in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol*, 2012, 159(1): 40-46.
 - 5 Marcus GM, Whooley MA, Glidden DV, et al. Interleukin-6 and atrial fibrillation in patients with coronary artery disease: data from the Heart and Soul Study. *Am Heart J*, 2008, 155(2): 303-309.
 - 6 Kumagai K, Nakashima H, Saku K. The HMG-CoA reductase inhibitor atorvastatin prevents atrial fibrillation by inhibiting inflammation in a canine sterile pericarditis model. *Cardiovasc Res*, 2004, 62(1): 105-111.
 - 7 Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation*, 2003, 108(24): 3006-3010.
 - 8 Chung MK, Martin DO, Sprecher D, et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation*, 2001, 104(24): 2886-2891.
 - 9 Bruins P, Te VH, 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. *Circulation*, 1997, 96(10): 3542-3548.
 - 10 Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation*, 1997, 96(4): 1180-1184.
 - 11 Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, 251(2): 471-476.
 - 12 Habchi M, Duvillard L, Cottet V, et al. Circulating apelin is increased in patients with type 1 or type 2 diabetes and is associated with better glycaemic control. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2014, 81(5): 696-701.
 - 13 Przewlocka-Kosmala M, Kotwica T, Mysiak A, et al. Reduced circulating apelin in essential hypertension and its association with cardiac dysfunction. *J Hypertens*, 2011, 29(5): 971-979.
 - 14 Kadoglou NP, Lampropoulos S, Kapelouzou A, et al. Serum levels of apelin and ghrelin in patients with acute coronary syndromes and established coronary artery disease--KOZANI STUDY. *Transl Res*, 2010, 155(5): 238-246.
 - 15 Pisarenko OI, Lankin VZ, Konovalova GG, et al. Apelin-12 and its structural analog enhance antioxidant defense in experimental myocardial ischemia and reperfusion. *Mol Cell Biochem*, 2014, 391(1-2): 241-250.
 - 16 Lim R, Barker G, Riley C, et al. Apelin is decreased with human preterm and term labor and regulates prolabor mediators in human primary amnion cells. *Reprod Sci*, 2013, 20(8): 957-967.
 - 17 Pan C S, Teng X, Zhang J, et al. Apelin antagonizes myocardial impairment in sepsis. *J Card Fail*, 2010, 16(7): 609-617.
 - 18 Visser YP, Walther FJ, Laghmani EH, et al. Apelin attenuates hyperoxic lung and heart injury in neonatal rats. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182(10): 1239-1250.
 - 19 Ellinor PT, Low AF, Macrae CA. Reduced apelin levels in lone atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2006, 27(2): 222-226.
 - 20 Falcone C, Buzzi MP, D'Angelo A, et al. Apelin plasma levels predict arrhythmia recurrence in patients with persistent atrial fibrillation. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2010, 23(3): 917-925.
 - 21 Ellinor PT, Low A, Patton KK, et al. C-Reactive protein in lone atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 2006, 97(9): 1346-1350.

收稿日期: 2015-01-15
编辑: 许扬, 刘雪梅

引用本文: 侯鹏, 王辉山, 韩劲松, 等. 心房颤动患者血清 Apelin 水平与炎症关系的研究. 中国胸心血管外科临床杂志, 2015, 22(10): 976-979. [Hou P, Wang HS, Han JS, et al. Relationship between serum apelin level and inflammation in patients with atrial fibrillation. *Chin J Clin Thorac Cardiovasc Surg*, 2015, 22(10): 976-979.]