

孤立性房颤患者不对称二甲精氨酸水平变化的临床研究

汪明琅,董政,王罗卿,葛鲁敏,姚力,胡文静,徐海涛,孙黎明,王怡练*

(连云港市第二人民医院心血管内科,江苏 连云港 222006)

[摘要] 目的:研究孤立性房颤(lone atrial fibrillation,LAF)患者不对称二甲精氨酸水平(asymmetric dimethylarginine,ADMA)的变化,探讨其内皮功能损害的特点。方法:选取在2014年12月—2017年1月80例符合入选条件的LAF病例为LAF组,选择同期体检的窦性心律志愿者80例为对照组。所有病例均以酶联免疫吸附双抗体夹心法(ELISA)检测ADMA水平。结果:两组在年龄、性别等临床资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),LAF组静息心率、体重指数、左房内径、ADMA大于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);对于所有研究对象多因素回归分析提示房颤、心率、吸烟、胆固醇值是预测ADMA升高的独立危险因素($P<0.01$);对于LAF组病例多因素回归分析提示房颤持续时间、吸烟、胆固醇值是预测ADMA升高的独立危险因素($P<0.05$ 或 0.01)。结论:LAF同样可以引起全身血管内皮损害;房颤持续时间、吸烟、胆固醇值是房颤患者内皮功能受损程度的重要预测因子。

[关键词] 孤立性房颤;不对称二甲精氨酸水平;心律失常持续时间

[中图分类号] R541.75

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2017)11-1410-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20171108

房颤是人群中一种最常见的心律失常,调查显示,国人心房颤动的总患病率达0.77%^[1]。心房颤动常合并一些器质性心脏病或危险因素,特别是成人房颤的发病率和年龄有一定相关性,并有较高的致残率和病死率。患者年龄 <60 岁且经充分的临床检查证明无其他心肺疾病、甲状腺功能异常、高血压等,此类房颤称为孤立性房颤(lone atrial fibrillation,LAF)^[2]。

房颤患者血管内皮功能受损已经在较多临床研究中证实^[3],但在该类研究中入选的非瓣膜性房颤患者,包含较多的高血压或年龄 >60 岁的病例,并不是真正的LAF患者。不对称二甲精氨酸(asymmetric dimethylarginine,ADMA)作为一种含有甲基化精氨酸残基的蛋白代谢产物^[4],以多种方式损伤血管内皮的结构和功能,ADMA被认为是一种较为敏感的内皮功能受损的检测指标。本研究通过检测血浆ADMA水平探讨LAF患者血管内皮功能损伤的特点。

1 对象与方法

1.1 对象

选择2014年12月—2017年1月在连云港市第二人民医院体检或心血管内科住院符合入选条件的病例,所有参与者均提前接受心电图、经胸心脏超

声、甲状腺功能等检查。

LAF组:均为心血管内科住院患者,共80例。入选条件:①患者年龄 <60 岁;②房颤持续7d以上,被心电图反复证实,中间没有出现窦性心律;③所有入选病例心脏超声左房内径(left atrial antero-posterior dimension,LAD) <4.5 cm;④使用 β 受体阻滞剂控制药物心室率,如果上述药物不能控制静息状态下心室率到80次/min以下,再次加用小剂量地高辛;⑤结合中华医学会《心房颤动:目前的认识和治疗建议—2012》CHADS₂评分给予抗凝,使国际标准化比值(international normalized ratio,INR)为2~3。排除标准:①瓣膜病(包括二尖瓣脱垂)、冠心病、急性心肌梗死、各类心肌病、心力衰竭、预激综合征、糖尿病、慢性阻塞性肺病、急性或慢性感染、恶性肿瘤等;②患者不同意入选;③外伤或者外科手术。

对照组:均为体检中心参加体检的窦性心律志愿者80例。入选条件:①无基础心血管疾病;②生化检查、心电图、心脏超声等正常;③没有服用任何药物;④性别、年龄、动脉粥样硬化危险因素与LAF组病例相匹配。

1.2 方法

患者入组后禁食12h,清晨、安静平卧10min,肘静脉采血5mL,肝素抗凝,离心,分离上层血清, -80 ℃冰箱冻存,以酶联免疫吸附双抗体夹心(ELISA)法检测ADMA水平。

1.3 统计学方法

用SPSS17.0软件进行统计分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,LAF与对照组ADMA水平差异

[基金项目] 连云港市“521工程”资助项目

*通信作者(Corresponding author), E-mail: wyllyg@medmail.com.cn

的比较选用 *t* 检验,对所有入组者、LAF 患者 ADMA 水平与其临床资料的相关性分别行单因素回归分析、多元线性回归分析。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 LAF 组与对照组临床资料比较

两组在年龄、性别、收缩压、舒张压、胆固醇、吸烟、左室舒张末径(left ventricular end diastolic diameter, LVEDD)、左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、脑缺血性事件(短暂性脑缺血发作、脑梗死)等方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$);LAF 组静息心率、体重指数、LAD 大于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$,表 1)。

2.2 LAF 组与对照组 ADMA 比较

LAF 组 ADMA 水平 $[(1.12 \pm 0.29) \mu\text{mol/L}]$ 大于对照组 $[(0.70 \pm 0.19) \mu\text{mol/L}]$,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

2.3 入组病例 ADMA 水平与相关因素的分析

针对所有入组病例,单因素回归分析发现房颤、心率、吸烟、LAD、胆固醇是预测 ADMA 升高的相关因素($P < 0.01$),多因素回归分析提示房颤、心率、吸烟、胆固醇是预测 ADMA 升高的独立危险因素($P < 0.01$),而 LAD 对预测 ADMA 升高无统计学意义($P > 0.05$);而仅对于 LAF 组病例单因素回归分析,发现房颤持续时间、LAD、吸烟、胆固醇是预测 ADMA 升高的相关因素($P < 0.01$),而舒张压对预测 ADMA 升高无统计学意义($P > 0.05$),多因素回归分析提示房颤持续时间、吸烟、胆固醇是预测 ADMA 升高的独

表 1 两组临床资料

临床资料	LAF 组(n=80)	对照组(n=80)	P 值
年龄(岁)	45.2±11.5	43.2±13.3	0.312
男[n(%)]	55(68.8)	43(53.8)	0.208
静息心率(次/min)	76.0±8.7	68.7±5.7	<0.01
体重指数(kg/m ²)	23.5±1.7	22.1±2.0	<0.01
收缩压(mmHg)	123.5±11.5	125.1±8.7	0.324
舒张压(mmHg)	76.3±4.8	78.7±7.3	0.583
胆固醇(mmol/L)	4.5±0.7	4.6±0.5	0.302
吸烟[n(%)]	13(16.3)	11(13.8)	0.852
LAD(cm)	4.0±0.3	3.4±0.3	<0.01
LVEDD(cm)	5.1±0.5	4.9±0.4	0.071
LVEF(%)	59.4±8.0	60.7±4.4	0.207
房颤持续时间 [月(Q1,Q3)]	26(10,35)	—	—
药物治疗[n(%)]			
地高辛	9(11.3)	—	—
倍他乐克	63(78.8)	—	—
脑缺血性事件(例)	3	1	0.31

立危险因素($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),而 LAD 对预测 ADMA 升高无统计学意义($P > 0.05$,表 2)。

3 讨 论

ADMA 是由包含甲基化精氨酸残基的蛋白分解代谢产生的一种甲基化精氨酸。一氧化氮(nitric oxide, NO)是一种非常重要的内源性血管舒张因子,它能抑制如血小板聚集、炎症细胞趋化、白细胞黏附和血管平滑肌细胞增生等,在维持内皮功能稳定上起重要作用,已有较多研究证明,血管内皮功能紊乱是由 ADMA 通过抑制一氧化氮合成酶(nitric oxide

表 2 ADMA 水平与相关因素的单因素和多因素分析

相关因素	单因素回归分析			多因素回归分析		
	回归系数(B)	95%CI	P 值	回归系数(B)	95%CI	P 值
所有病例						
房颤	-0.45	-0.53~0.38	<0.01	-0.34	-0.39~0.28	<0.01
心率	0.04	0.03~0.04	<0.01	0.02	0.01~0.02	<0.01
吸烟	0.40	0.26~0.53	<0.01	0.09	0.03~0.11	<0.01
LAD	0.59	0.50~0.67	<0.01	0.05	-0.02~0.11	0.184
胆固醇	0.29	0.21~0.37	<0.01	0.14	0.10~0.18	<0.01
LAF 组						
房颤持续时间	0.07	0.07~0.08	<0.01	0.06	0.05~0.07	<0.01
LAD	0.38	0.19~0.57	<0.01	0.01	-0.09~0.10	0.938
吸烟	0.48	0.54~0.62	<0.01	0.09	0.01~0.18	0.038
舒张压	0.01	-0.01~0.02	0.44	—	—	—
胆固醇	0.31	-0.24~0.38	<0.01	0.09	0.03~0.14	<0.01

synthase, NOS) 活性介导的^[5], 从而促进如冠心病^[6]、高血压、高脂血症^[7]等多种心脑血管疾病的发生。Yang 等^[8]在房颤患者中检测到 ADMA 异常升高, 结合既往研究方法, 本研究同样通过检测血浆 ADMA 水平来评估 LAF 患者的血管内皮损害情况。

生理条件下内皮 NO 的释放受血管剪切力的调控^[9], 而房颤患者心室率增快可导致血液动力学改变, 另外不规则的心脏跳动易产生湍流和振荡^[10], 这些改变血管剪切力的因素都可以导致 NO 和 NOS 的表达减少, 同时在血液中检测到亚硝酸盐或硝酸盐浓度水平下降^[11], 均提示房颤患者存在内皮功能损害。

房颤患者内皮损害确切的病理生理机制并不清楚。有研究发现房颤造成左心房内皮损伤, 房颤患者内皮损伤是一种全身现象^[12], 其他因素如肾素-血管紧张素系统的激活^[13]、神经内分泌系统的激活^[14]、炎症反应^[15]、氧化应激^[16-17]也参与了房颤特别是长期持续性房颤患者全身内皮功能的损害。

既往研究已经证实房颤患者存在内皮功能损害, 但该类研究中入选的非瓣膜性房颤患者常常合并引起内皮功能损害的因素, 如 >60 岁、高血压、冠心病、糖尿病等。本研究发现 LAF 患者 ADMA 水平明显升高, 提示其血管内皮功能同样受损, 房颤是内皮功能受损的独立危险因素; 所有入组病例心率、吸烟^[18-19]和高胆固醇血症^[20]也是内皮功能损害的预测因素, 在单因素回归分析中发现 LAD 和内皮功能损害也有相关性, 可能与左房重构和内皮功能损害存在着同样的病理生理机制有关; 本研究发现 LAF 组房颤持续时间、吸烟、胆固醇升高是房颤患者内皮功能受损程度的重要预测因子。

本研究 LAF 组患者脑缺血性事件多于对照组, 但未达到统计学意义, 由于样本量偏小, 研究结果有待进一步探讨, 并和其他内皮功能损害的常用指标作比较; 影响内皮功能损害的相关因素, 如果条件适合使用左心房容积代替左心房内径可能更好。另外也要注意干预房颤的药物如倍他受体阻滞剂、地高辛、华法林等对研究结果是否有影响, 尽管目前尚未有上述药物对血管内皮功能损害的报道。

本研究结果证实 LAF 患者, 即使是非常年轻的患者, 无心血管疾病或危险因素同样可以引起全身血管内皮损害; 房颤持续时间越长内皮损伤越严重。这些结果值得进一步研究, 发现其潜在的治疗意义以进一步指导临床, 即使是 LAF 患者也要积极预防血栓栓塞等相关并发症。

[参考文献]

- [1] 黄从新, 张 澍, 马长生, 等. 心房颤动: 目前的认识和治疗建议——2012[J]. 中华心律失常学杂志, 2012, 16(4): 246-289
- [2] Potpara T, Grujic M, Marinkovic J, et al. Mortality of patients with lone and idiopathic atrial fibrillation is similar to mortality in general population of Serbia[J]. *Vojnosanit Pregl*, 2010, 67(2): 132-135
- [3] Polovina MM, Lip GY, Potpara TS. Endothelial (dys)function in lone atrial fibrillation[J]. *Curr Pharm Des*, 2015, 21(5): 622-645
- [4] Manolescu BN, Oprea E, Farcasanu IC, et al. Homocysteine and vitamin therapy in stroke prevention and treatment: a review[J]. *Acta Biochim Pol*, 2010, 57(4): 467-477
- [5] Shin S, Thapa SK, Fung HL. Cellular interactions between L-arginine and asymmetric dimethylarginine: Transport and metabolism[J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0178710
- [6] Borgeraas H, Strand E, Ringdal PE, et al. Omega-3 status and the relationship between plasma asymmetric dimethylarginine and risk of myocardial infarction in patients with suspected coronary artery disease[J]. *Cardiol Res Pract*, 2012, 2012: 201742
- [7] Landim MB, Dourado PM, Casella-Filho A, et al. High plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine inhibit ischemic cardioprotection in hypercholesterolemic rats[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2013, 46(5): 454-459
- [8] Yang L, Xiufen Q, Shuqin S, et al. Asymmetric dimethylarginine concentration and recurrence of atrial tachyarrhythmias after catheter ablation in patients with persistent atrial fibrillation[J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2011, 32(2): 147-154
- [9] Pan S. Molecular mechanisms responsible for the atheroprotective effects of laminar shear stress[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2009, 11(7): 1669-1682
- [10] Lim HS, Willoughby SR, Schultz C, et al. Effect of atrial fibrillation on atrial thrombogenesis in humans: impact of rate and rhythm[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(8): 852-860
- [11] Minamino T, Kitakaze M, Sato H, et al. Plasma levels of nitrite/nitrate and platelet cGMP levels are decreased in patients with atrial fibrillation [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, 17(11): 3191-3195
- [12] Freestone B, Chong AY, Nuttall S, et al. Impaired flow mediated dilatation as evidence of endothelial dysfunction in chronic atrial fibrillation: relationship to plasma von Willebrand factor and soluble E-selectin levels[J]. *Thromb Res*, 2008, 122(1): 85-90
- [13] Wachtell K, Lehto M, Gerds E, et al. Angiotensin II re-

- ceptor blockade reduces newonset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (Life) study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(5): 712-719
- [14] Parthenakis FI, Patrianakos AP, Skolidis EI, et al. Atrial fibrillation is associated with increased neurohumoral activation and reduced exercise tolerance in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy[J]. *Int J Cardiol*, 2007, 118(2): 206-214
- [15] Guo YT, Lip GY, Apostolakis S. Inflammatory biomarkers and atrial fibrillation: potential role of inflammatory pathways in the pathogenesis of atrial fibrillation-induced thromboembolism[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2015, 13(2): 192-201
- [16] Polovina MM, Ostojic MC, Potpara TS. Relation of biomarkers of inflammation and oxidative stress with hypertension occurrence in lone atrial fibrillation[J]. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015: 653026
- [17] Lubbers ER, Murphy NP, Mohler PJ. Defining the links between oxidative stress-based biomarkers and postoperative atrial fibrillation[J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4(5): e002110
- [18] Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults[J]. *Circulation*, 1993, 88(5 Pt 1): 2149-2155
- [19] Johnson HM, Gossett LK, Piper ME, et al. Effects of smoking and smoking cessation on endothelial function: 1-year outcomes from a randomized clinical trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(18): 1988-1995
- [20] Masoura C, Pitsavos C, Aznaouridis K, et al. Arterial endothelial function and wall thickness in familial hypercholesterolemia and familial combined hyperlipidemia and the effect of statins. A systematic review and meta-analysis[J]. *Atherosclerosis*, 2011, 214(1): 129-138
- [收稿日期] 2017-07-27
-
- (上接第 1405 页)
- 2): 57-63
- [12] Nabe T, Ikedo A, Hosokawa F, et al. Regulatory role of antigen-induced interleukin-10, produced by CD4 (+) T cells, in airway neutrophilia in a murine model for asthma[J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 677(1-3): 154-162
- [13] Zuo L, Nogueira L, Hogan MC. Reactive oxygen species formation during tetanic contraction in single isolated *Xenopus* myofibers[J]. *J Appl Physiol*, 2011, 111(3): 898-904
- [14] Geiszt M, Leto TL. The Nox family of NAD(P)H oxidases: host defense and beyond[J]. *Biol Chem*, 2004, 279(50): 51715-51718
- [15] Lambeth JD. NOX enzymes and the biology of reactive oxygen[J]. *Nat Rev Immunol*, 2004, 4(3): 181-189
- [16] Lee IT, Yang CM. Role of NADPH oxidase/ROS in pro-inflammatory mediators-induced airway and pulmonary diseases[J]. *Biochem Pharmacol*, 2012, 84(5): 581-590
- [17] Ökrös Z, Endreffy E, Novak Z, et al. Changes in NADPH oxidase mRNA level can be detected in blood at inhaled corticosteroid treated asthmatic children[J]. *Life Sci*, 2012, 91(19/20): 907-911
- [18] 刘国梁. 哮喘控制测试对成人哮喘控制水平的实际检测效能评价[J]. *国际呼吸杂志*, 2016, 36(9): 641-644
- [19] Tsukagoshi H, Shimizu Y, Iwamae S, et al. Evidence of oxidative stress in asthma and COPD; potential inhibitory effect of theophylline[J]. *Respir Med*, 2000, 94(6): 548-588
- [20] 乌日娜, 杨敬平, 徐喜媛, 等. 肺功能及哮喘控制测试(ACT)在哮喘患者管理中的价值[J]. *临床肺科杂志*, 2012, 17(7): 1232-1233
- [21] 李立群, 郝正玮, 戈艳蕾, 等. 葡萄籽原花青素对中老年 OSAHS 患者肺通气及炎症水平的影响[J]. *实用预防医学*, 2016, 23(7): 784-788
- [22] 徐晓光, 李立, 方圆. 支气管哮喘和慢性阻塞性肺病患者血清嗜酸性粒细胞趋化因子的变化及临床意义[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2008, 31(7): 533-534
- [23] Foster PS, Rosenberg HF, Asquith KL, et al. Targeting eosinophils in asthma[J]. *Curr Mol Med*, 2008, 8(6): 585-590
- [24] 朱广卿. 嗜酸粒细胞及其毒性蛋白与哮喘[J]. *国外医学: 呼吸系统分册*, 1995, 15(2): 67-69
- [25] Peng T, Hao I, Madri JA, et al. Role of C5 in the development of airway inflammation, airway hyperresponsiveness, and ongoing airway response[J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(6): 1590-1600
- [26] Draper DW, Gowdy KM, Madenspacher JH, et al. ATP binding cassette transporter G1 deletion induces IL-17-dependent dysregulation of pulmonary adaptive immunity[J]. *J Immunol*, 2012, 188(11): 5327-5336
- [27] Wills-Karp M. Interleukin-13 in asthma pathogenesis[J]. *Immunol Rev*, 2004, 202: 175-190
- [28] Lee T, Kwon HS, Bang BR, et al. Grape seed proanthocyanidin extract attenuates allergic inflammation in murine models of asthma[J]. *J Clin Immunol*, 2012, 32(6): 1292-1304
- [收稿日期] 2017-07-22