

· 基础研究 ·

肺静脉源性心房颤动模型中 C 反应蛋白的测定及意义

刘军 郑强荪 朱妙章 卢少平 张利军 李波 王毅 汤雁玲

【摘要】 目的 探讨炎症因子 C-反应蛋白(CRP)在肺静脉源性房颤发病中的意义。方法 通过建立兔肺静脉源性房颤的动物模型,并按房颤持续时间或起搏时间的不同分设亚组,应用固相酶联免疫吸附实验(ELISA)方法测定血清中 CRP 水平,与正常对照组比较,进行统计学分析。结果 肺静脉源性房颤组中 P₂、P₄、P₆ 亚组与正常对照组血清 CRP 水平分别为(3.03 ± 0.70) mg/L、(4.93 ± 0.81) mg/L、(5.21 ± 0.76) mg/L、(1.23 ± 0.81) mg/L,均高于对照组($F = 42.6719$, $P = 0.000$)。结论 随着房颤持续时间的延长,血清 CRP 值明显升高,表明炎症状态可能参与了肺静脉源性房颤的发生、发展。

【关键词】 房颤; C 反应蛋白

Measurement of C-reactive protein and its significance in the animal model of atrial fibrillation of pulmonary vein source

LIU Jun, ZHENG Qiangsun, ZHU Miaozhang, et al

Department of Cardiology, Tangdu Hospital, Fourth Military Medical

University, Xi'an 710038, China

【Abstract】 Objective To explore the significance of C-reactive protein(CRP) in the animal model of atrial fibrillation of pulmonary vein source. Methods After the rabbit models of atrial fibrillation of pulmonary vein source were set up, the rabbits were divided into different subgroups according to the duration of atrial fibrillation or the time of pacing. ELISA method was used to measure the serum CRP level. Results In the group of atrial fibrillation of pulmonary vein source, serum CRP levels of subgroups P₂、P₄ and P₆ were (3.03 ± 0.70), (4.93 ± 0.81) and (5.21 ± 0.76) mg/L, significantly higher than that of the control group (1.23 ± 0.81) mg/L, respectively ($F = 42.6719$, $P = 0.000$). Conclusion The inflammatory state, reflected by elevation of serum CRP level with lasting of atrial fibrillation, may participate in the occurrence and persistence of atrial fibrillation of pulmonary vein source.

【Key words】 atrial fibrillation; C-reactive protein

肺静脉源性房颤是局灶源性房颤的一种常见类型,临床上通过导管电学隔离肺静脉,可根治此类型房颤,但其病因仍不是很清楚。近年来炎症因素作为房颤发病机制之一^[1],已日趋受到关注。C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)作为机体非特异性炎症反应的敏感指示物,与患者房颤的发生和持续之间相关性的研究,已有一些报道^[2,3],但炎症在肺静脉源性房颤等局灶源性房颤的发生、发展中所起的作用,国内外的研究并不是很多。本文通过建立兔肺

静脉源性房颤的动物模型,以 CRP 作为观察指标,探讨炎症在肺静脉源性房颤发病中的意义。

1 材料与方法

1.1 建立动物模型 ①制备兔肺静脉源性房颤模型:3%戊巴比妥钠腹腔麻醉,人工通气,应用 36 导心电图生理记录仪同步记录体表心电图、肺静脉电图及左、右心房电图。胸骨正中开胸,剪开并悬吊心包,暴露心房,分离肺静脉,然后在肺静脉主干任意处使用自制双电极电刺激,电极间距 5 mm,进行程序期前刺激(S₁S₂ ~ S₁S₂S₃S₄,即 S₁S₁ 500 ms、S₁S₂ 250 ms、S₂S₃ 250 ms、S₃S₄ 200 ms),建立兔肺静脉源性房颤模型。②实验分组:新西兰大耳白兔共 30 只,体重 3.5 ~ 5.5 kg,雌雄不限,所有动物由第四军医大学实验动物中心提供。其中 10 只兔诱发出房颤,

收稿日期:2004-11-22

基金项目:本课题受军队“十五”卫生科研基金(No.01MB126)资助

作者单位:710038 西安市,第四军医大学唐都医院心脏内科(刘军、郑强荪、卢少平、李波、王毅、汤雁玲);检验科(张利军);710032 第四军医大学基础部生理学教研室(朱妙章)

作者简介:刘军,女,1971年9月生,河北省唐山市人,在读博士研究生,主治医师。Tel:029-83377722

为肺静脉源性房颤组(P),并以房颤持续时间 0.5、1、2、4 及 6 h,再分为 $P_{0.5}$ 组(10 只)、 P_1 组(10 只)、 P_2 组(8 只)、 P_4 组(5 只)及 P_6 组(4 只);10 只兔未诱发出房颤,为肺静脉起搏组(P_0),并以刺激时间 0.5、1、2、4 及 6 h,再分为 $P_{0.5}$ 组(10 只)、 $P_{0.1}$ 组(10 只)、 $P_{0.2}$ 组(10 只)、 $P_{0.4}$ 组(6 只)及 $P_{0.6}$ 组(5 只);10 只兔建立正常对照组(P_0)。

1.2 兔肺静脉和心房组织结构的观察 实验结束后处死动物,取兔肺静脉和左心耳标本,放入 10% 中性福尔马林溶液中固定,石蜡包埋组织块,沿血管走行作纵向和横向切片,厚 $5\ \mu\text{m}$,苏木精-伊红(HE)染色,光学显微镜下观察。

1.3 兔血清 CRP 测定 所有动物从颈静脉采血 6 ml,分离血清,应用固相酶联免疫吸附实验(ELISA)方法测定血清中 CRP 水平。兔血清 CRP 的 ELISA 检测试剂盒购自美国 LIFEKEY 公司。

1.4 统计学处理 用 SPSS11.0 软件进行分析,所用统计学方法为方差分析,两两之间比较采用最小

显著差法。

2 结果

2.1 刺激诱发引起肺静脉源性房颤的电生理图(图 1)

2.2 组织学结果 在诱发出房颤的实验组,光镜下 P_6 组 4 只兔的肺静脉和左心房组织切片中均观察到早期炎症表现(图 2)。

2.3 兔血清 CRP 测定结果 正常对照组血清 CRP 水平为 $(1.23 \pm 0.81)\text{mg/L}$ 。

肺静脉源性房颤组中, P_2 、 P_4 、 P_6 亚组血清 CRP 水平分别为 $(3.03 \pm 0.70)\text{mg/L}$ 、 $(4.93 \pm 0.81)\text{mg/L}$ 、 $(5.21 \pm 0.76)\text{mg/L}$,与对照组比较均出现明显升高,差异均有显著性意义, $P < 0.05$;余各亚组血清 CRP 水平未见明显升高,与对照组比较结果差异均无显著性。 $P > 0.05$,见表 1。

肺静脉起搏组中各亚组血清 CRP 水平也未见明显升高,与对照组比较结果差异均无显著性。 $P > 0.05$,见表 1。

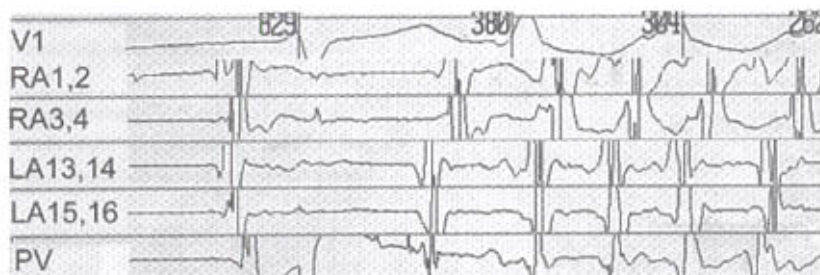


图 1 兔肺静脉源性房颤的电生理图

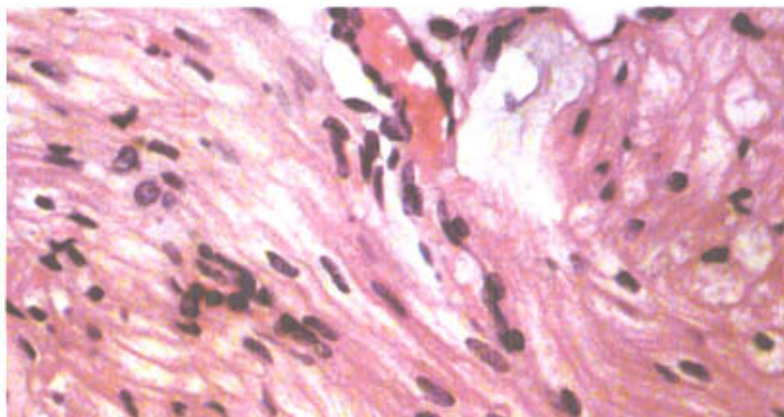


图 2 兔左心房纵切面,血管充血、心肌细胞间可见中性白细胞浸润(HE, $\times 400$)

表 1 肺静脉源性房颤组、肺静脉起搏组与正常
对照组血清 CRP 值的比较

组别	时间(h)	例数	CRP(mg/L)		P 值
对照组	0	10	1.23 ± 0.81		
房颤组	0.5	10	1.10 ± 0.73	F = 42.6719	> 0.05
	1	10	1.03 ± 0.62	0.000	> 0.05
	2	8	3.03 ± 0.70		< 0.05
	4	5	4.93 ± 0.81		< 0.05
	6	4	5.21 ± 0.76		< 0.05
起搏组	0.5	10	1.23 ± 0.56	F = 0.0678	> 0.05
	1	10	1.13 ± 0.74	0.9966	> 0.05
	2	10	1.18 ± 0.88		> 0.05
	4	6	1.25 ± 0.68		> 0.05
	6	5	1.35 ± 0.70		> 0.05

注:房颤组各时间点之间,CRP 值有显著性差异, $F = 42.6719$, $P = 0.000$,差别在 2 h 以后各组与 1 h 以前各组之间, P 均 < 0.05 ;起搏组各时间点之间,CRP 值无显著性差异, $F = 0.0678$, $P = 0.9966$, P 均 > 0.05

3 讨 论

肺静脉源性房颤是局灶源性房颤的一种,和其它房颤一样,其发病机制仍不十分清楚。关于肺静脉源性房颤的病因研究,仍是目前的热点和难点之一。国内外已有许多研究结果发现了炎症在冠心病等心血管疾病中的重要作用^[4],目前也发现炎症因素参与房颤的发病^[5],但关于炎症在肺静脉源性房颤等局灶源性房颤中的作用的研究仍然较少。

CRP 是一种急性期反应蛋白,参与局部或全身炎症反应。血清 CRP 水平作为炎症的一个指标,具有较高的敏感性。本研究首先建立肺静脉源性房颤的动物模型,通过光镜对兔肺静脉和左心房组织结构的观察,发现在易诱发出房颤的实验动物中,随着房颤时间的延长,在 P₀ 亚组兔的肺静脉和左心房组织切片中有早期炎症反应现象发生。然后通过对兔血清 CRP 水平的定量检测,结果显示在易诱发出房颤的动物中,房颤持续 2 h 后,兔血清中的 CRP 水平开始升高,并随着房颤持续时间的延长,血清 CRP 值继续升高,与正常对照组相比,差异有显著性意义。而在一些始终无房颤发生的兔血清中,CRP 值

升高不明显,与正常对照组相比,差异无显著性意义,且与局部刺激时间长短无明显相关性。Demellis 等^[2]认为,阵发性房颤患者的 CRP 水平与其疾病的转归密切相关,CRP 水平越高转复为窦性心律的可能性越小,极有可能发展为持续性房颤。Chung 等^[6]通过比较持续性房颤和阵发性房颤患者的血清 CRP 浓度,发现 CRP 所代表的炎症状态对房颤的持续有促进作用。从这些研究结果中,我们推测易发生肺静脉源性房颤的动物本身存在着全身炎症的基础状态,诱发了房颤的产生,抑或是房颤导致动物的心房组织出现炎症,以进一步使房颤得以持续。在本实验中通过对肺静脉和心房肌细胞的组织学观察以及血清 CRP 值检测,我们确实发现在肺静脉源性房颤的动物模型中,血清 CRP 浓度的升高与房颤的发生和持续有关,但具体机制及其在房颤发生中所起的作用,尚待深入探讨。

参 考 文 献

- 1 Conway DS, Buggins P, Hughes E, et al. Predictive value of indexes of inflammation and hypercoagulability on success of cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 2004, 94:508-510.
- 2 Demellis J, Panaretou M. C-reactive protein and paroxysmal atrial fibrillation: evidence of the implication of an inflammatory process in paroxysmal atrial fibrillation. *Acta Cardiol*, 2001, 56: 375-380.
- 3 杜于茜, 郑文远, 卞福民. C 反应蛋白增高在心房颤动中的意义. *临床心血管病杂志*, 2003, 19:604-605.
- 4 Sanchis J, Bodi V, Nunez J, et al. Usefulness of C-reactive protein and left ventricular function for risk assessment in survivors of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 2004, 94: 766-769.
- 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? *Jpn Heart J*, 2004, 45:441-445.
- 6 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, 104:2886-2891.