

PPAR α 、 β 在高血压房颤患者外周血单核细胞中的表达*

邓小明¹, 罗晓佳², 陈晓平^{1△}, 何森¹, 李龙心¹, 万里艳¹, 彭勇¹

1. 四川大学华西医院 心内科 (成都 610041); 2. 成都市第二人民医院 心内科 (成都 610017)

【摘要】 目的 通过研究高血压房颤(h-AF)患者外周血单核细胞过氧化物酶体增殖物激活受体 α 、 β (PPAR α 、PPAR β)的表达水平,探讨其在房颤发病中的可能作用。**方法** 对 103 例 h-AF 患者(其中持续性房颤 55 例,阵发性房颤 48 例),以及按照年龄配对选取的 50 例单纯高血压患者采外周静脉血,采用实时荧光定量 PCR 方法,测定外周血单核细胞 PPAR α 、PPAR β 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及白细胞介素-6(IL-6)mRNA 的表达,酶联免疫吸附法测定血清 C 反应蛋白(CRP)和白细胞介素-1(IL-1)的水平。**结果** PPAR α mRNA 水平在单纯高血压患者、阵发性 h-AF 及持续性 h-AF 中逐渐降低(1.34 ± 0.17 、 1.09 ± 0.23 、 0.85 ± 0.22),差异有统计学意义(P 均 < 0.001);TNF- α mRNA、IL-6 mRNA、CRP 及 IL-1 逐渐升高,差异有统计学意义(P 均 < 0.001);而 PPAR β mRNA 在各组之间差异无统计学意义。控制混杂因素后,偏相关分析提示左心房直径与 CRP、IL-1、IL-6 mRNA 及 TNF- α mRNA 呈正相关(P 均 < 0.05);而偏相关分析提示 PPAR α mRNA 与 CRP、IL-1、IL-6 mRNA 及 TNF- α mRNA 呈负相关,相关系数分别为 -0.519 、 -0.532 、 -0.491 和 -0.528 (P 均 < 0.05)。**结论** 在高血压房颤患者中,炎症相关指标表达的升高可能与心房重塑有密切的关系,并进而导致房颤的发生发展;而 PPAR α 与上述炎症指标呈负相关,可能在调节房颤发生发展过程中起有益作用。

【关键词】 非瓣膜性房颤 高血压 过氧化物酶体增殖激活受体 α 、 β 炎症因子

Expression of Peroxisome Proliferator-activated Receptor α and β in Peripheral Blood Mononuclear Cells of Non-valvular Hypertensive Atrial Fibrillation Patients DENG Xiao-ming¹, LUO Xiao-jia², CHEN Xiao-ping^{1△}, HE Sen¹, LI Long-xin¹, WAN Li-yan¹, PENG Yong¹. 1. Department of Cardiology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Department of Cardiology, Second People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610017, China

△ Corresponding author, E-mail: chenxp2@yahoo.cn

【Abstract】 Objective To determine the mRNA expressions of PPAR α and PPAR β in peripheral blood mononuclear cells of non-valvular hypertensive atrial fibrillation (AF) patients and elucidate its possible role in the pathogenesis of AF. **Methods** Peripheral blood samples were collected from 103 patients with hypertensive AF (persistent AF: 55, paroxysmal AF: 48) and 50 age-adjusted hypertension patients without AF. The mRNA expressions of PPAR α , PPAR β , interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in monocytes were detected by using a Real time polymerase chain reaction. The concentrations of high sensitive C-reactive protein (CRP) and interleukin-1 (IL-1) were measured by immunoenzymetric method. **Results** The PPAR α mRNA expression level was persistently decreased in hypertensive non-AF group, paroxysmal AF group, and persistent AF group (1.34 ± 0.17 , 1.09 ± 0.23 , 0.85 ± 0.22), while the difference was statistically significant ($P < 0.001$; respectively). TNF- α mRNA, IL-6 mRNA, CRP and IL-1 persistently increased in hypertensive non-AF group, paroxysmal AF group, persistent AF group, also the difference was statistically significant ($P < 0.001$; respectively). The difference of PPAR β mRNA was not statistically significant between non-AF group, paroxysmal AF group and persistent AF group. Left atrial diameter (LAD) was in positive correlation with CRP, IL-1, IL-6 mRNA and TNF- α mRNA ($P < 0.05$). PPAR α mRNA level was in negative correlation with CRP, IL-1, IL-6 mRNA and TNF- α mRNA, the correlation coefficient was -0.519 , -0.532 , -0.491 and -0.528 , respectively ($P < 0.05$). **Conclusion** In hypertensive patients with AF, increased inflammatory cytokines were associated with atrial remodeling and lead to the development of atrial fibrillation; PPAR α was negatively correlated with these inflammatory cytokines and may play a vital role in the process of atrial fibrillation development.

【Key words】 Non-valvular atrial fibrillation Hypertension PPAR α PPAR β Inflammatory cytokines

* 四川省科技厅支撑项目(No. 2009S20194)资助

△ 通讯作者, E-mail: chenxp2@yahoo.cn

心房颤动(以下简称房颤)是临床常见的一种心律失常。具有很高的致残及致死率,房颤及其并发症造成了巨大的社会经济负担^[1,2],但发病机制尚不明确。目前认为房颤主要是心房在高血压等危险因素的作用下发生了结构及电重构,进而导致房颤的发生发展。在这些结构及电重构中,目前认为炎症等在其中起了重要作用,如有研究^[3-5]显示炎症因子 C 反应蛋白(CRP),白细胞介素-6(IL-6),和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)与房颤有密切关系。因此炎症可能是促进房颤发生发展的原因之一。

过氧化物酶体增植物激活受体(PPARs)是配体激活的转录因子核受体超家族成员之一,它包括 α 、 β 及 γ 等亚型,其中 γ 亚型研究较多,其激动剂目前已经成为临床常用药物;而 α 亚型的作用与 γ 亚型相似,在心血管系统中具有多效性,主要包括抗炎及抗动脉粥样硬化等^[6-8]; β 亚型几乎在所有组织均有低水平表达,但对心血管系统的作用存在争议。我们既往的研究^[9]已经证实 PPAR γ 可能通过对炎症的调节在房颤的发生发展中起到一定作用,因此我们推测 PPAR α 和 β 也可能在房颤的发生发展中发挥重要作用。本研究拟通过检测外周血单核细胞 PPAR α 、 β mRNA 的表达水平,及其与其他炎症相关指标(TNF α 、IL-6、IL-1、CRP)水平的关系,探讨其与房颤发生发展的关系,以期对房颤治疗提供新的思路。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2008 年 1 月至 2010 年 1 月在我院门诊就诊或住院部住院的高血压非瓣膜性房颤(103 例)及单纯高血压患者(50 例)纳入研究。高血压非瓣膜性房颤患者年龄(65.2 ± 11.3)岁,男性 46 例,女性 57 例,其中持续性房颤 55 例,阵发性房颤 48 例;单纯高血压患者年龄(68.4 ± 8.8)岁,男性 21 例,女性 29 例。排除瓣膜性心脏疾病或瓣膜手术史,60 d 以内接受手术;60 d 内服用贝特类降脂药或者服用非甾体抗炎药,一个月以内的急性冠脉综合征,合并感染、慢性或缺血性冠心病、糖尿病、免疫性疾病、恶性肿瘤、肝炎、慢性肾功能衰竭,其它相关器官和组织的慢性或者急性炎症患者。

房颤诊断标准按 2006 年美国心脏病学会(ACC)/美国心脏协会(AHA)/欧洲心脏病学会(ESC)房颤指南,阵发性及持续性房颤分别定义为:阵发性房颤:持续时间 ≤ 7 d 的房颤,一般 < 24 h,多

为自限性,能够自行终止;持续性房颤:持续时间 > 7 d 的房颤,用药物治疗或电转复能够终止。高血压患者依据 2005 年中国高血压指南提出的诊断标准:收缩压(SBP) ≥ 140 mmHg 和/或舒张压(DBP) ≥ 90 mmHg(1 mmHg=0.1333 kPa),或者此前已经被诊断为高血压正在接受降压药物治疗者。

1.2 研究方法

1.2.1 常规调查及检测项目 患者均签署知情同意书,调查内容主要包括标准化的问卷调查、体格检查和实验室检测等。调查问卷主要包括:性别、年龄、职业及受教育水平等;体格检查主要包括血压、心率、身高、体质量指数、腰围及臀围等;实验室检查主要包括血常规、生化(主要包括:血脂,空腹血糖及血清肌酐等);对所有患者进行心脏彩色多普勒超声检查,检测内容包括左房直径(LAD),左室直径(LVD),射血分数及左室缩短率等,检查均由同一心脏彩超医师进行,以求尽量减少系统误差。

1.2.2 实时荧光定量 PCR 检测 PPAR α 、 β , TNF- α , IL-6 mRNA 取患者 10 mL 血液抗凝,分离外周血单核细胞,提取总 RNA,并逆转录扩增目的基因。无菌条件下,使用 RPMI1640 液 10 mL 与患者 10 mL 抗凝血标本充分混匀,沿管壁缓慢加入装有 10 mL 淋巴分离液的离心管中,以 2000 r/min 离心,20 min 离心后液体分为 4 层,从上到下依次为血浆血小板层、单个核细胞层(薄雾层)、分离液层、粒细胞/红细胞层。用毛细吸管轻轻吸出单个核细胞装入离心管,加入 5 mL RPMI1640 液,充分混匀,以 1500 r/min 离心 10 min,去除血小板。离心结束后去除上面的液体,加入 RPMI1640 + 10% 胎牛血清 10 mL,吹散细胞,转入 100 mL 的培养皿。放置 5% CO₂ 孵箱,37℃,贴壁 4 h。小心缓慢吸取培养液,去除悬浮细胞。再加入 RPMI1640 培养液,用吸管反复吹打,使细胞脱壁而制成细胞悬液装入 4 号离心管,吸取 10 μ L 加入细胞计数板记数。将收集的单核细胞提取总 RNA(酚-氯仿抽提, -80℃ 冻存),再反转录成 cDNA 实时荧光定量聚合酶链反应(RT-PCR)检测基因表达。PPAR α 上游引物: 5'-GTTTGAGGGGGTAACAGCAA-3' 下游引物: 5'-GCTAACTGCAGAGGGTGAGG-3', PPAR β 上游引物: 5'-ACTGAGTTCGCCAAGAGCAT-3', 下游引物: 5'-GCGTTGAACTTGACAGCAAA-3。TNF- α 上游引物: 5'-CTCTCTCCCCTGGAAAGGAC-3', 下游引物: 5'-GCCAGAGGGCTGATTAGAGA-3'。IL-6 上游引物: 5'-AGGAGACTTGCCTG

GTGAAA-3', 下游引物: 5'-CAGGGGTGTTAT TGCATCT-3'。GAPDH 上游引物: 5'-CCTCAAG ATCATCAGCAATG-3', 下游引物: 5'-CCATCC ACAGTCTTCTGGGT-3'。引物由容海生物技术 有限公司合成。PCR 反应体系 (25 μ L): SYBR Premix Ex Taq™ II 12.5 μ L, 上游引物 1 μ L, 下游 引物 1 μ L, cDNA 模板 2 μ L, 灭菌蒸馏水 8.5 μ L。 置 Real-time PCR 仪中: 第一阶段 (1 个循环) 95 $^{\circ}$ C 预变性 30 s。第二阶段 (50 个循环) 95 $^{\circ}$ C 热变性 5 s, PPAR α 60 $^{\circ}$ C, PPAR β 62 $^{\circ}$ C, TNF- α 58 $^{\circ}$ C, IL-6 56 $^{\circ}$ C 引物退火 20 s, 72 $^{\circ}$ C 延升反应 20 s。第三 阶段 (81 个循环) 95 $^{\circ}$ C 溶解曲线分析 15 s (每个循环 0.5 $^{\circ}$ C)。反应结束后, 系统将根据各反应管中荧光 强度增加到某一阈值时的扩增循环数和标准模板初 始拷贝数作该样品的标准曲线。根据标准曲线计算 样本的初始拷贝数, 以各基因/GAPDH 定量表示。

1.2.3 酶联免疫吸附 (ELISA) 检测血清 CRP 和 IL-1 取各组患者 2 mL 血液抗凝, 3000 r/min 离 心 10 min 后迅速分离血清, 于 -80 $^{\circ}$ C 冰箱保存, 使用 ELISA 方法测定 CRP、IL-1。

1.3 统计学方法

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用多个样本方差分 析; 计数资料以百分比表示, 采用卡方检验。符合正 态分布的数值变量之间的相关性使用 Pearson 相关 分析, 等级资料或严重偏离正态分布的数值变量之 间相关性使用 Spearman 相关分析, 控制调整混杂 因素使用偏相关分析。 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 房颤患者和非房颤患者的基线数据比较

房颤患者的左心房直径明显大于单纯高血压患 者。另外, 持续性房颤患者的左心房直径明显大于 阵发性房颤患者。其余因素, 如性别、体质指数、心 室率、收缩压、舒张压、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固 醇、高密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯、肌酐、空腹血

糖、白细胞记数、左心室直径及左室射血分数等在 3 组之间均无明显差异 ($P>0.05$)。见表 1。

2.2 PPAR α 、PPAR β 及炎症相关指标在 3 组患者 中的比较

结果显示 (表 2), 单纯性高血压组、阵发性房颤 组、持续性房颤组患者外周血单核细胞 IL-6 和 TNF- α mRNA 的表达逐渐增高, 血清 IL-1 及 CRP 也逐渐升高 (P 均 <0.001), 而单核细胞 PPAR α mRNA 水平逐渐降低, 差异有统计学意义 ($P<0.001$)。PPAR β mRNA 在三组患者单核细胞中的 表达量无明显差异 ($P>0.05$)。PPAR α 、PPAR β 、 TNF- α 、IL-6 荧光定量 PCR 溶解曲线见图 1~图 4。溶解曲线 Tm 值固定, 结果可靠。

2.3 炎症相关指标与左房直径及 PPAR α 的关系

表 1 3 组患者基线资料比较

Table 1 Comparision of baseline characteristics between 3 study groups

Variable	Non-AF (n=50)	Paroxysmal AF (n=48)	Persistent AF (n=55)
Age (yr.)	68.38 $\pm$ 8.82	64.44 $\pm$ 11.72	65.93 $\pm$ 10.90
Male/female [case (%)]	21/29 (72.4)	21/27 (77.8)	25/30 (83.3)
Heart rate (beats/min)	73.62 $\pm$ 11.98	72.50 $\pm$ 11.99	69.55 $\pm$ 7.72
Smoking [case (%)]	8(16)	6(12.5)	7(12.7)
Drinking [case (%)]	19(38)	21(43.8)	23(41.8)
BMI (kg/m ²)	24.68 $\pm$ 2.89	24.94 $\pm$ 2.68	24.63 $\pm$ 2.85
SBP (mmHg)	123.28 $\pm$ 12.41	125.02 $\pm$ 16.10	125.2 $\pm$ 13.99
DBP (mmHg)	70.76 $\pm$ 7.01	69.17 $\pm$ 9.48	67.64 $\pm$ 11.31
TC (mmol/L)	4.83 $\pm$ 0.83	4.89 $\pm$ 0.66	5.08 $\pm$ 1.07
LDL-C (mmol/L)	2.96 $\pm$ 0.86	3.01 $\pm$ 0.54	3.10 $\pm$ 0.87
HDL-C (mmol/L)	1.45 $\pm$ 0.39	1.43 $\pm$ 0.33	1.41 $\pm$ 0.37
TG (mmol/L)	1.68 $\pm$ 0.63	1.88 $\pm$ 0.84	1.89 $\pm$ 0.83
Creatinine (umol/L)	64.18 $\pm$ 11.06	69.55 $\pm$ 16.68	67.62 $\pm$ 15.97
FBG (mmol/L)	4.68 $\pm$ 0.84	4.76 $\pm$ 0.79	4.69 $\pm$ 0.61
WBC ($\times 10^9$ /L)	7.42 $\pm$ 1.33	7.39 $\pm$ 1.18	7.39 $\pm$ 1.34
LAD (mm)	30.14 $\pm$ 3.16	37.35 $\pm$ 6.13*	45.56 $\pm$ 6.00*#
LVD (mm)	43.94 $\pm$ 4.45	42.71 $\pm$ 4.49	42.93 $\pm$ 4.12
EF (%)	61.52 $\pm$ 9.81	60.60 $\pm$ 8.83	61.49 $\pm$ 9.49

* $P<0.001$, vs. non-AF group; # $P<0.001$, vs. paroxysmal AF; BMI: Body mass index; SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure; TC: Total cholesterol; LDL-C: Low density lipoprotein cholesterol; HDL-C: High density lipoprotein cholesterol; TG: Triglyceride; FBG: Fasting blood glucose; WBC: White blood cell; LVD: Left ventricular diameter; EF: Ejection fraction

表 2 PPAR α 、PPAR β 及炎症相关指标在 3 组患者中的比较

Table 2 Comparision of PPAR α 、PPAR β and inflammatory markers between 3 study groups

Variable	Non-AF (n=50)	Paroxysmal AF (n=48)	Persistent AF (n=55)
PPAR α mRNA	1.34 $\pm$ 0.17	1.09 $\pm$ 0.23*	0.85 $\pm$ 0.22*.*#
PPAR β mRNA	1.39 $\pm$ 0.31	1.45 $\pm$ 0.26	1.38 $\pm$ 0.31
TNF α mRNA	0.61 $\pm$ 0.20	0.85 $\pm$ 0.17*	1.08 $\pm$ 0.23*.*#
IL-6 mRNA	0.72 $\pm$ 0.22	0.93 $\pm$ 0.23*	1.14 $\pm$ 0.23*.*#
IL-1 (ng/mL)	128.81 $\pm$ 29.96	211.19 $\pm$ 64.91*	334.33 $\pm$ 83.01*.*#
CRP (ng/mL)	3696.10 $\pm$ 290.28	4169.94 $\pm$ 287.95*	4904.68 $\pm$ 279.85*.*#

* $P<0.001$, vs. non-AF group; # $P<0.001$, vs. paroxysmal AF

分别将 $TNF-\alpha$ 、 $IL-6$ mRNA, IL-1 及 CRP 与左心房直径做相关性分析。结果提示左心房直径与所有炎症相关指标均呈正相关(P 均 <0.001);在控制性别、年龄、收缩压、舒张压、心率、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯、

体质量指数、肌酐、空腹血糖及血白细胞计数等相关因素影响后,偏相关分析也提示 LAD 与所有炎症相关指标呈正相关(P 均 <0.001)。再将 $TNF-\alpha$ 、 $IL-6$ mRNA, IL-1 及 CRP 与 $PPAR\alpha$ mRNA 行相关性分析时,结果提示呈负相关,见表 3。

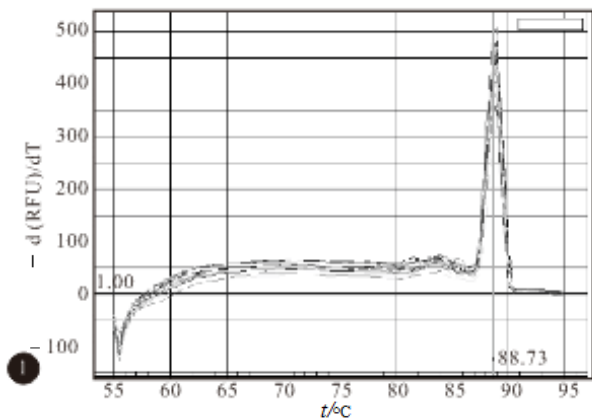


图 1 $PPAR\alpha$ 荧光定量 PCR 熔解曲线
 $IL-6$ 荧光定量 PCR 熔解曲线

Fig 1 $PPAR\alpha$ primer melting curve ($T_m=88.73\text{ }^{\circ}\text{C}$)
melting curve ($T_m=88.85\text{ }^{\circ}\text{C}$)

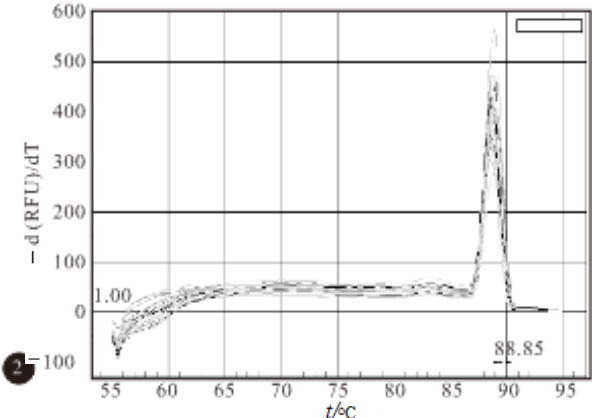


图 2 $PPAR\beta$ 荧光定量 PCR 熔解曲线

Fig 2 $PPAR\beta$ primer melting curve ($T_m=88.85\text{ }^{\circ}\text{C}$)

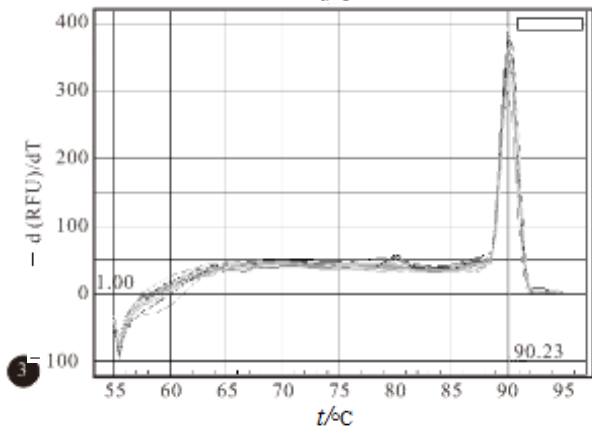


图 3 $TNF-\alpha$ 荧光定量 PCR 熔解曲线

Fig 3 $TNF-\alpha$ primer melting curve ($T_m=84.21\text{ }^{\circ}\text{C}$)

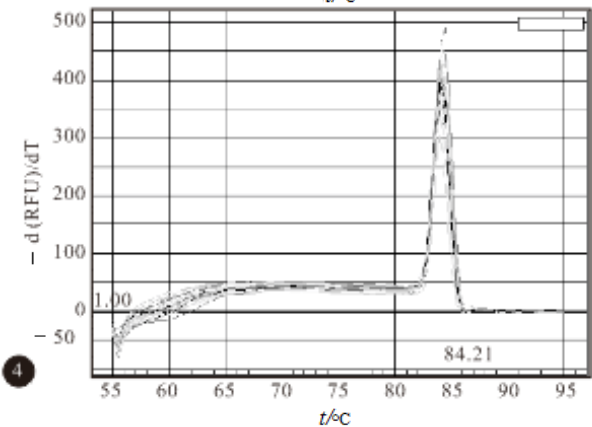


图 4

表 3 $TNF-\alpha$ mRNA、 $IL-6$ mRNA、IL-1 及 CRP 与 $PPAR\alpha$ mRNA 相关分析

Table 4 Correlation analysis of $TNF-\alpha$ mRNA, $IL-6$ mRNA, IL-1 and CRP with $PPAR\alpha$ mRNA

	$PPAR\alpha$ mRNA			
	$TNF-\alpha$ mRNA	IL-1	$IL-6$ mRNA	CRP
SCC	-0.513	-0.332	-0.416	-0.606
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
PCC	-0.528	-0.532	-0.491	-0.519
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

SCC: Simple correlation coefficient; PCC: Partial correlation coefficient

3 讨论

本研究发现高血压非瓣膜性房颤患者炎症相关指标明显高于单纯高血压患者,并且持续性房颤患

者高于阵发性房颤患者;房颤患者炎症相关指标与左房直径呈正相关; $PPAR\alpha$ mRNA 与炎症相关指标呈负相关。 $PPAR\beta$ mRNA 水平在房颤与非房颤患者中无明显差异。这些结果提示 $PPAR\alpha$ 可能在调节房颤发生发展过程中起有益作用,而 $PPAR\beta$ 对于房颤的发生发展没有影响。

许多研究证明,LAD 增大使房颤发生的概率明显增加^[10,11]。LAD(作为心房结构重构标志)在房颤患者明显大于非房颤患者。我们的研究也发现 LAD 在持续性房颤组明显大于阵发性房颤组,而阵发性房颤组 LAD 又明显大于非房颤组。Psychari 等^[12]的研究提示 CRP、IL-6 水平与左房直径增加呈正相关。而本研究也发现增加的左房直径与炎性因子的升高呈正相关,在调整了年龄、吸烟史、饮酒

史、血压、HDL-C、LDL-C、TG、血糖、肌酐、BMI、WBC 等影响因素后,外周血单核细胞 *TNF- α* mRNA,*IL-6* mRNA 的表达,血清 CRP、*IL-1* 的水平与 LAD 呈正相关,提示炎症因子可能参与了心房的结构重构,为房颤发生的危险因素。Kostin 等^[13]和 Schotten 等^[14]研究也证实炎症引起心脏组织结构重构和电重构,导致永久性房颤。炎症入侵可导致心房肌纤维化,心房肌细胞之间结缔组织大量沉积(结构性重塑过程),导致心肌细胞的分离,以及随后的心肌传导不一致性,分散性,导致心房肌电重构。

PPAR α 和 PPAR β 是一种配体激活型转录调控因子,研究^[15,16]提示 PPAR α 配体可以抑制干扰素- γ 、*TNF- α* 、*IL-2* 单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)和 *IL-8* 的表达。而 PPAR β 的抗炎作用目前仍存在许多争议。尚未见有关 PPAR α 、PPAR β 与房颤关系报道。本研究结果发现与非房颤组相比,非瓣膜性房颤组患者 PPAR α mRNA 表达明显下调,且持续性房颤组下调更为明显,这与炎症因子在房颤患者中的表达恰恰相反,而 PPAR β mRNA 在各组的表达无明显差异。进一步分析 PPAR α mRNA 与炎症因子表达量之间的相关性,发现 PPAR α mRNA 的表达量与 *IL-1*、CRP、*IL-6* mRNA 及 *TNF- α* mRNA 表达量均呈负相关,在调整相关混杂因素后,亦均呈负相关(P 均 <0.001)。PPAR α 表达的下调,可能导致抑制炎症作用减弱,炎症因子大量产生,导致左房增大,进一步造成左房的结构重构和电重构,促使房颤的发生和维持。因此,我们推测 PPAR α 如上调则可能发挥抗炎并进一步抑制心房重构,进而对房颤发挥有益作用。而目前对 PPAR- β 与炎症关系的研究结果不确定,尚需进一步研究。

诚然,我们的研究也存在一定的局限性,如:细胞炎症因子及 PPAR α 基因的表达不能完全代表蛋白质表达水平,进一步检测人体心房肌活检标本或动物模型心房肌中细胞炎症因子及 PPAR α 基因和蛋白质的表达更有助于证实我们的结论。

参 考 文 献

- 1 Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med*,1994;154(13):1449-1457.
- 2 Stewart S, Hart CL, Hole DJ, *et al.* A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med*,2002;113(5):359-364.
- 3 Bautista LE, Vera LM, Arenas IA, *et al.* Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and *TNF- α*) and essential hypertension. *J Hum Hypertens*,2005;19(2):149-154.
- 4 Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, *et al.* Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation*, 2003; 108(24):3006-3010.
- 5 Sesso HD, Wang L, Buring JE, *et al.* Comparison of interleukin-6 and C-reactive protein for the risk of developing hypertension in women. *Hypertension*,2007;49(2):304-310.
- 6 Devchand PR, Keller H, Peters JM, *et al.* The PPARAlpha - leukotriene B4 pathway to inflammation control. *Nature*,1996; 384(6604):39-43.
- 7 Poynter ME, Daynes RA. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha activation modulates cellular redox status, represses nuclear factor-kappaB signaling, and reduces inflammatory cytokine production in aging. *J Biol Chem*,1998; 273(49):32833-32841.
- 8 Hourton D, Delerive P, Stankova J, *et al.* Oxidized low-density lipoprotein and peroxisome-proliferator-activated receptor alpha downregulate platelet-activating- factor receptor expression in human macrophages. *Biochem J*, 2001; 354 (Pt 1):225-232.
- 9 Chen X, Bing Z, He J, *et al.* Downregulation of peroxisome proliferator-activated receptor- γ expression in hypertensive atrial. *Clin Cardiol*,2009;32(6):337-345.
- 10 Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, *et al.* Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation: The Framingham Heart Study. *Circulation*,1994;89(2):724-730.
- 11 Vranka I, Penz P, Dukát A. Atrial conduction delay and its association with left atrial dimension, left atrial pressure and left ventricular diastolic dysfunction in patients at risk of atrial fibrillation. *Exp Clin Cardiol*,2007;12(4):197-201.
- 12 Psychari SN, Apostolou TS, Sinos L, *et al.* Relation of elevated C-reactive protein and interleukin-6 levels to left atrial size and duration of episodes in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*,2005;95(6):764-767.
- 13 Kostin S, Klein G, Szalay Z, *et al.* Structural correlate of atrial fibrillation in human patients. *Cardiovasc Res*,2002;54(2):361-379.
- 14 Schotten U, Ausma J, Stellbrink C, *et al.* Cellular mechanisms of depressed atrial contractility in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation*,2001;103(5):691-698.
- 15 Marx N, Kehrle B, Kohlhammer K, *et al.* PPAR activators as antiinflammatory mediators in human T lymphocytes: implications for atherosclerosis and transplantation-associated arteriosclerosis. *Circ Res*,2002;90(6):703-710.
- 16 Pasceri V, Cheng JS, Willerson JT, *et al.* Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation*,2001;103(21):2531-2534.

(2012-09-13 收稿,2012-12-26 修回)

编辑 沈 进