DOI: 10.16016/j.1000-5404.201505152

C反应蛋白、中性粒细胞淋巴细胞比值和白细胞计数与房颤的关联性研究

刘 媛[1],钟 理[2],陈兴华[2],陈 哲[3],李阅历[1],邬 娜[1],向 颖[1],吴 龙[1],张梦轩[1],李亚斐[1] (400038 重庆,第三军医大学:军事预防医学院军队流行病学教研室[1],西南医院心血管内科,重庆市介入心脏病学研究所[2],西南医院信息科[3])

[摘要] **目的** 分析C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、中性粒细胞淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)和白细胞计数(white blood cell, WBC)3种炎性标志物与心脏结构变化及房颤发生的相关性。**方法** 运用病例对照研究设计,收集自2002年11月至2013年12月在某三甲医院心内科的住院患者病历资料,分为房颤组和非房颤对照组,提取两组外周血中CRP、NLR和WBC检测水平信息,采用多元Logistic回归分析3种炎性因子与左心室内径、左心房内径、左心室后壁厚度、右心室内径和右心房内径五种心脏结构指标的相关性,以及与房颤发生的关联性和关联强度。**结果** 房颤组CRP和NLR水平显著高于对照组($P<0.001$),且高水平的CRP和NLR与房颤发生显著相关[$OR=2.25$,95% $CI=1.13\sim4.47$, $P=0.02$; $OR=1.41$,95% $CI=1.06\sim1.89$, $P=0.02$]。WBC水平在房颤组和对照组之间的差异无统计学意义($P=0.054$),且与房颤发生无显著相关性。房颤组中,NLR水平在高左房内径组和高左室后壁厚度组中均较高($P<0.05$)。但多元logistic回归分析未发现CRP、NLR、WBC与心脏结构指标之间有显著关联。**结论** 外周血中高水平的CRP和NLR水平与房颤发生有显著关联,可能是房颤发生的独立危险因素,而CRP、NLR、WBC与心脏结构重塑之间无显著关联。

[关键词] 心房颤动;C反应蛋白;中性粒细胞淋巴细胞比值;心脏结构;白细胞
[中图法分类号] R181.23;R446.11;R541.75 [文献标志码] A

Associations of C-reactive protein, neutrophil to lymphocyte ratio and white blood cell count with atrial fibrillation

Liu Yuan[1], Zhong Li[2], Chen Xinghua[2], Chen Zhe[3], Li Yueli[1], Wu Na[1], Xiang Ying[1], Wu Long[1], Zhang Mengxuan[1], Li Yafei[1] ([1]Department of Epidemiology, College of Military Preventive Medicine, Third Military Medical University, Chongqing, 400038; [2]Department of Cardiology, Chongqing Institute of Interventional Cardiology, Southwest Hospital, [3]Department of Information, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[**Abstract**] **Objective** To explore the associations of C-reactive protein (CRP), neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and white blood cell (WBC) count with atrial fibrillation occurrence and cardiac structure indexes (left ventricular diameter, left atrial diameter, left ventricular posterior wall thickness, right ventricular diameter, and right atrial diameter). **Methods** A case-control study was performed. Medical records were collected from the department of cardiology of a grade Ⅲ class A hospital during November 2012 to December 2013. Subjects were divided into atrial fibrillation group and control group without atrial fibrillation. A multivariate logistic regression model was used to analyze the associations of the circulating levels of CRP, NLR and WBC with atrial fibrillation occurrence and cardiac structure indexes. **Results** The levels of CRP and NLR in the atrial fibrillation group were significantly higher than those in the control group ($P<0.001$), and high levels of CRP and NLR were significantly associated with atrial fibrillation ($OR=2.25$, 95% $CI=1.13\sim4.47$, $P=0.020$, $OR=1.41$, 95% CI: $1.06\sim1.89$, $P=0.020$). The WBC count

[基金项目] 重庆市科技攻关项目(CSTC2012gg-yyjs10034)
[通信作者] 李亚斐,电话:(023)68752293,E-mail:liyafei2008@hotmail.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20151127.0853.007.html(2015-11-27)

had no significant difference between the 2 groups ($P=0.054$), and it was not significantly associated with atrial fibrillation. In the atrial fibrillation group, higher NLR level appeared in the high left atrial diameter group and high left ventricular posterior wall thickness group ($P<0.05$). The multivariate analysis failed to identify the significant association between the CRP, NLR or WBC and the heart structure indexes. **Conclusion** High circulating levels of CRP and NLR have significant associations with atrial fibrillation, and may be independent risk factors for atrial fibrillation occurrence. However, there is no significant association of CRP, NLR or WBC with cardiac remodeling.

[**Key words**] atrial fibrillation; inflammatory factors; C-reactive protein; neutrophil to lymphocyte ratio; cardiac structure

Supported by the Tackling Project of Science and Technology Research of Chongqing (CSTC2012gg-yyjs10034). Corresponding author: Li Yafei, Tel: 86-23-68752287, E-mail: liyafei2008@hotmail.com

心房颤动(简称房颤)是临床上最常见的心律失常之一,房颤在人群中的发病率约为0.4%~1.0%,75岁以上人群发病率升高到9%,房颤患者容易发生卒中、肾功能障碍等并发症,给个人、家庭和社会带来了沉重的疾病负担[1-2]。房颤的发生与年龄、性别、心血管疾病、糖尿病、冠心病等密切相关,但其确切的发生机制还未被完全阐明[3-4]。多项研究表明,炎症参与了房颤的发生、发展及维持过程,且与房颤发生和维持的基础——心房电重构和结构重构有关[5-7]。目前临床常规检测的炎性指标包括C反应蛋白(C-reactive protein,CRP)、中性粒细胞淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)和白细胞(white blood cells, WBC)计数等。为进一步确证常用临床常用的炎症因子标志物在房颤发生中的作用以及与心脏结构改变之间的关系,本研究利用大样本的临床病例,分析CRP、NLR、WBC与心脏结构重塑及房颤发生关联和关联强度,研究结果将为筛选房颤发生和发展的生物标志物提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究设计类型和研究对象

本研究为病例对照研究设计。回顾性收集2002年11月至2013年12月期间在西南医院心血管内科住院患者的病历资料。房颤组为确诊非瓣膜性房颤的患者,房颤的诊断参考欧洲心脏病学会2012年指南的标准。对照组来源于同期住院患者,经心电图排除房颤者。房颤组和对照组均排除标准为患有感染、炎症疾病、肿瘤、瓣膜性疾病。同一个患者多次住院资料,保留住院时间最早的1次或相关资料最完整的1次记录,其余住院资料排除。最终,共连续纳入15 525例住院患者,其中明确诊断为房颤,符合纳入和排除标准的2 096例房颤患者为病例组,同时期住院且满足纳入和排除标准的4 309例非房颤患者作为对照组。

1.2 资料收集

设计统一的表格,收集患者一般人口学资料、患病史以及心脏彩超参数[包括:左室内径(left ventricular diameter, LVD),左房内径(left atrial diameter, LAD),左室后壁厚度(left ventricular posterior wall thickness, LVPWT),右室内径(right ventricular diameter, RVD),右房内径(right atrial diameter, RAD)]、CRP、NLR和WBC检测水平信息。炎症因子指标检测由西南检验科完成,患者入院后,未做任何治疗前抽取空腹静脉血,检测CRP、NLR和WBC指标。血清CRP浓度测定应用IMMAGE 800特定蛋白分析仪(美国Beckman Coulter公司),采用速率散射比浊法测定。NLR和WBC用XS-800i(日本Sysmex公司)全自动血液分析仪检测。

1.3 数据统计分析

计量资料用$\bar{x}\pm s$或者中位数(四分位数间距)表示,计数资料用频数和构成比表示。符合正态分布的计量资料组间比较用t检验分析,非正态分布的计量资料组间比较用Mann-Whitney非参数检验,计数资料组间比较用χ^2检验。将心脏结构指标(LVD、LAD、LVPWT、RVD、RAD)按心脏超声诊断标准分成高、低两组,LVD临界值为55 mm、LAD为33 mm、LVPWT为11 mm、RVD为20 mm、RAD为49 mm[8]。采用多元Logistic回归模型来分析炎症因子(CRP、NLR、WBC)与心脏结构指标之间的相关性;将炎症因子水平按四分位数间距,从低到高重新赋值,转化为等级分类变量,用多元Logistic回归分析炎症因子与房颤发生之间的关系,同时调整年龄、性别、脑卒中、高血压、糖尿病、血脂异常、冠心病和心肌病等混杂因素。双侧检验$P<0.05$为统计学显著水平,采用SPSS 18.0统计软件进行分析。

2 结果

2.1 一般临床特征

房颤组患者年龄较对照组高[(65.95±12.54)岁与(41.74±16.45)岁,$P<0.001$]。两组中的性别分布差异有统计学意义(女性分别占48.9%和55.1%,$P<0.001$)。房颤组脑卒中、高血压、糖尿病、冠心病病史的构成比均高于对照组($P<0.001$),血脂异常构成比在两组间的分布差异无统计学意义($P=0.066$,表1)。

由于左室内径、左房内径、左室后壁厚度、右室内径和右房内径在两组中不服从正态分布,故用中位数(四分位数间距)表示。与对照组相比,房颤组的左室内径、左房内径、左室后壁厚度、右室内径和右房内径值均较大,且差异均有统计学意义($P<0.001$,表2)。

表1 房颤组和对照组一般临床特征分析

临床特征	房颤组		对照组		P^b
	n	频数(构成比)	n	频数(构成比)	
年龄(岁)	2 096	65.95±12.54[a]	4 309	41.74±16.45[a]	<0.001
女性	2 096	1024(48.9%)	4 309	2 376(55.1%)	<0.001
脑卒中	2 096	174(8.3%)	4 309	7(0.2%)	<0.001
高血压	2 096	566(27.0%)	4 309	195(4.5%)	<0.001
糖尿病	2 096	92(4.4%)	4 309	37(0.9%)	<0.001
血脂异常	2 096	49(2.3%)	4 309	72(1.7%)	0.066
冠心病	2 096	578(27.6%)	4 309	197(4.6%)	<0.001
心肌病	2 096	165(7.9%)	4 309	57(1.3%)	<0.001

a:$\bar{x}\pm s$;b:t检验或卡方检验

表2 房颤组与对照组心脏结构指标比较

心脏结构指标(mm)	房颤组		对照组		P^a
	n	中位数(四分位数间距)	n	中位数(四分位数间距)	
LVD	1 293	50.0(46.0,56.0)	1 954	47.0(44.0,50.0)	<0.001
LAD	1 293	43.0(37.0,50.0)	1 955	32.0(29.0,36.0)	<0.001
LVPWT	1 050	9.0(8.2,10.0)	1 787	8.7(8.0,9.4)	<0.001
RVD	1 294	20.0(18.0,23.0)	1 954	19.0(18.0,20.0)	<0.001
RAD	1 292	36.0(30.0,41.9)	1 956	30.0(28.0,33.0)	<0.001

a:Mann-Whitney非参数检验;LVD:左室内径;LAD:左房内径;LVPWT:左室后壁厚度;RVD:右室内径;RAD:右房内径

2.2 房颤组与对照组炎症因子水平比较

房颤组的CRP水平显著高于对照组,中位数和四分位数间距分别为1.88(0.53,6.90)mg/L和0.63(0.24,2.11)mg/L($P<0.001$),NLR在房颤组的水平也高于对照组,分别为2.40(1.63,3.79)和1.75(1.33,2.35)($P<0.001$),但是WBC计数在两组间的差异无统计学意义,分别为5.98(4.85,7.57)×10^9/L和5.89(4.90,7.10)×10^9/L($P=0.054$,表3)。

表3 房颤组和对照组炎症因子水平比较

炎症因子	房颤组		对照组		P^a
	n	中位数(四分位数间距)	n	中位数(四分位数间距)	
CRP(mg/L)	214	1.88(0.53,6.90)	195	0.63(0.24,2.11)	<0.001
NLR	1 186	2.40(1.63,3.79)	1912	1.75(1.33,2.35)	<0.001
WBC(×10^9/L)	1 349	5.98(4.85,7.57)	2010	5.89(4.90,7.10)	0.054

a:Mann-Whitney非参数检验;CRP:C反应蛋白;NLR:中性粒细胞淋巴细胞比值;WBC:白细胞计数

2.3 炎症因子与房颤发生的相关性分析

首先将混杂因素变量年龄、性别、脑卒中、高血压、糖尿病、血脂异常、冠心病、心肌病变量进行多因素逐步Logistic回归分析,结果显示年龄、性别、脑卒中、高血压、冠心病、心肌病与房颤发生相关($P<0.001$),后续分析中将这几个因素作为协变量进行调整。多因素Logistic回归分析发现CRP和NLR与房颤发生之间有显著关联,而且有剂量-反应关系,随着CRP和NLR水平升高,关联强度增加,发生房颤的风险亦增高(趋势检验$P<0.05$)。与最低水平组(<0.36 mg/L)相比,CRP水平高于3.72 mg/L的房颤患者的风险比(OR)为2.25(95% CI:1.13,4.47,$P=0.020$)。NLR水平高于2.81时,与最低水平组(<1.40)房颤患者的风险比为1.41(95% CI:1.06,1.89,$P=0.020$)。未发现WBC与房颤之间有显著关联($OR=1.0$,95% CI:0.96,1.04,$P=0.932$,表4)。

表4 炎症因子与房颤发生的相关性分析

炎症因子	n	OR(95% CI)	P^a
CRP(mg/L)			
<0.36	103	参考水平	
0.356~1.12	102	0.94(0.49,1.81)	0.850
1.13~3.71	102	1.49(0.77,2.88)	0.241
≥3.72	102	2.25(1.13,4.47)	0.020
趋势检验			0.009
NLR			
<1.40	775	参考水平	
1.40~1.94	775	0.88(0.66,1.71)	0.372
1.95~2.80	774	0.97(0.73,1.29)	0.854
≥2.81	774	1.41(1.06,1.89)	0.020
趋势检验			0.015
WBC(×10^9/L)			
<4.87	844	参考水平	
4.87~5.91	838	0.91(0.70,1.19)	0.494
5.92~7.29	838	0.84(0.64,1.09)	0.184
≥7.30	839	1.02(0.78,1.33)	0.900
趋势检验			0.994

a:多元Logistic回归分析;CRP:C反应蛋白;NLR:中性粒细胞淋巴细胞比值;WBC:白细胞计数;OR:比值比;95% CI:95%置信区间

2.4 炎症因子与心房结构指标的相关性

为了探索 CRP、NLR、WBC 是否与左室内径、左房内径、左室后壁厚度、右室内径、右房内径相关,本研究对房颤组中的各项心脏结构指标分成高、低两组,分别进行了 Mann-Whitney 非参数检验、多元 Logistic 回归分析。对炎症因子与左室内径进行多元 Logistic 回归分析时,首先将混杂因素变量年龄、性别、脑卒中、高血压、糖尿病、血脂异常、冠心病、心肌病变量与左室内径进行多因素逐步 Logistic 回归模型分析,结果显示性别、脑卒中、糖尿病、心肌病与左室内径相关($P<0.05$),后续分析将这些变量作为协变量调整,用同样的方法选择协变量,分析炎症因子与左房内径、左室后壁厚度、右室内径、右房内径的相关性。非参数检验结果显示与低左房内径组相比,高左房内径组 NLR 水平较高,中位数(四分位数间距)分别为 2.03(1.51,3.38)与 2.39(1.66,3.59)($P=0.04$),高左室后壁厚度组较低左室后壁厚度组的 NLR 水平较高,中位数(四分位数间距)分别为 2.62(1.99,4.81)与 2.27(1.55,3.55)($P=0.02$)。但经多元 Logistic 回归分析后,发现 CRP、NLR、WBC 水平与左室内径、左房内径、左室后壁厚度、右室内径、右房内径均无显著相关性($P>0.05$,表 5)。

表 5 炎症因子与心脏结构指标分析

指标		n	中位数(四分位数间距)	P^a
CRP(mg/L)				
LVD(mm)	低	127	1.54(0.50,6.97)	0.63
	高	38	2.08(0.67,6.92)	
	总	165	1.02(0.95,1.11)[c]	0.55[b]
LAD(mm)	低	24	2.63(0.62,6.68)	0.54
	高	141	1.75(0.49,7.11)	
	总	165	0.96(0.88,1.05)[c]	0.36[b]
LVPWT(mm)	低	119	1.93(0.51,7.64)	0.49
	高	16	1.46(0.61,2.84)	
	总	135	0.91(0.79,1.04)[c]	0.17[b]
RVD(mm)	低	99	1.54(0.41,7.65)	0.54
	高	66	2.05(0.63,6.06)	
	总	165	1.00(0.94,1.07)[c]	0.91[b]
RAD(mm)	低	158	1.91(0.49,7.36)	0.36
	高	7	1.45(0.65,2.01)	
	总	165	0.80(0.55,1.16)[c]	0.23[b]
NLR				
LVD(mm)	低	536	2.30(1.62,3.57)	0.70
	高	176	2.39(1.56,3.57)	
	总	712	1.01(0.95,1.07)[c]	0.70[b]
LAD(mm)	低	151	2.03(1.51,3.38)	0.04
	高	561	2.39(1.66,3.59)	
	总	712	1.03(0.96,1.10)[c]	0.41[b]
LVPWT(mm)	低	479	2.27(1.55,3.55)	0.02
	高	47	2.62(1.99,4.81)	
	总	526	1.04(0.96,1.13)[c]	0.34[b]
RVD(mm)	低	456	2.32(1.65,3.59)	0.65
	高	257	2.29(1.56,3.50)	
	总	713	1.00(0.95,1.05)[c]	0.94[b]
RAD(mm)	低	685	2.31(1.60,3.56)	0.50
	高	28	2.35(1.76,3.98)	
	总	713	1.05(0.97,1.13)[c]	0.28[b]
WBC($\times10^9$/L)				
LVD(mm)	低	583	5.86(4.74,7.42)	0.62
	高	197	6.10(4.80,7.40)	
	总	780	1.05(0.98,1.13)[c]	0.20[b]
LAD(mm)	低	163	6.06(4.78,7.55)	0.34
	高	617	5.90(4.74,7.40)	
	总	780	0.95(0.89,1.02)[c]	0.14[b]
LVPWT(mm)	低	516	5.92(4.76,7.41)	0.42
	高	52	6.31(4.90,7.49)	
	总	568	1.01(0.91,1.13)[c]	0.81[b]
RVD(mm)	低	498	5.96(4.73,7.56)	0.30
	高	283	5.81(4.80,6.97)	
	总	781	0.99(0.93,1.06)[c]	0.74[b]
RAD(mm)	低	747	5.91(4.78,7.40)	0.69
	高	34	5.96(4.04,7.91)	
	总	781	1.01(0.87,1.17)[c]	0.94[b]

a:Mann-Whitney 非参数检验;b:多元 Logistic 回归分析;c:*OR*(95% *CI*);LVD:左室内径;LAD:左房内径;LVPWT:左室后壁厚度;RVD:右室内径;RAD:右房内径;CRP:C 反应蛋白;NLR:中性粒细胞淋巴细胞比值;WBC:白细胞计数

3 讨论

我们通过大样本住院患者的病例对照研究,分析了临床常用的炎症因子指标 CRP、NLR 和 WBC 与心脏结构指标及房颤的相关性,结果发现高水平 CRP、NLR 水平与房颤的发生显著相关,且关联强度较强(*OR* 值分别为 2.25 和 2.81)。

早在 1997 年,Frustaci 等[9]对房颤患者的心脏组织活检中就发现了炎症反应在房颤中的重要作用。CRP 作为非特异的炎症标志物,反映了机体的炎症状态。循环系统高水平 CRP 可能与心肌细胞膜上的相应受体相结合,直接参与局部组织的炎症反应,对心肌细胞造成损害,形成间质纤维化而在心脏结构重构中起作用[10]。其他的研究也发现[5],房颤患者 CRP 水平高于对照患者,且持续性房颤 CRP 水平较阵发性房颤高。另外也有随访研究表明 CRP 基线水平与未来房颤发生的风险成正比,可能是房颤的独立预测因子[11]。这与本研究中发现的房颤组 CRP 水平高于对照组,且高水平 CRP 才与房颤发生相关结论一致。

WBC 及其亚型与多种心血管疾病相关[12],NLR 在临床上易于获得,可作为冠状动脉搭桥术后房颤的预后标志物[13]。以 NLR 水平 5.15 为界限预测消融术后房颤的复发,灵敏度可达到 73%,特异度为 67%[14]。本研究发现高水平的 NLR 与房颤发生有较强的关联,可能是房颤发生的独立危险因素。WBC 与心血管疾病的研究较多,有研究发现增高的 WBC 水平可预测术后房颤的发生[15-16]。本研究发现房颤组 WBC 水平高于对照组,但差异为临界统计学显著水平($P=0.054$),多因素 Logistic 回归分析未发现 WBC 水平与房颤之间的相关性,这与之前一项研究的结果一致[17]。最近的一项 Meta 分析也发现 WBC 与房颤之间无显著相关性[18]。因此,WBC 可能与房颤的发生无密切相关性,但仍需要高质量、前瞻性的流行病学研究进一步验证[18]。

Framingham 心血管疾病研究和其他研究均发现,房颤患者出现左房扩大或(和)左室肥厚的表现[19-20]。左房扩大可以改变心房的结构和功能,重构心房,从而使房颤易于发生和维持[21]。有研究表明左房内径与房颤发生密切相关,房颤患者左房内径显著大于对照组[22]。研究提示左房内径每增加 5 mm,发生房颤的危险性增加 1.39 倍,当左房内径 > 40 mm 时,应进行预防性抗凝治疗[23-24]。有研究发现随着 CRP 水平的升高左房内径也越大,提示炎症可能通过影响心脏结构重塑参与房颤的发生和维持[25-26]。本研究未发现 CRP 和 WBC 与心脏结构指标之间的关联,但是,我们发现 NLR 水平在左心房内径高低组以及左室后壁厚度高低组中有显著差异,但经协变量调整后,未发现 NLR 与左房内径或者左室后壁厚度之间的显著联关联,单因素与多因素分析结果的不一致,提示 NLR 与心房结构指标的关联可能受混杂因素的影响,仍然需要进一步的研究证实。

炎症因子与房颤的关联已有多项研究报道,研究较多的还有 IL-6、IL-8、转化生长因子-β1 和肿瘤坏死因子-α 等,但是本研究关注的 CRP、NLR、WBC 三种炎症因子是临床上常规检测的指标,收集临床资料进行分析,符合临床实际情况,属于临床研究,因此,本研究发现 CRP、NLR 与房颤发生的相关性可能为临床医生提供一定的参考依据。

此外,既往尽管已有 CRP、NLR、WBC 与房颤关联的研究,但是研究的样本量普遍偏小,研究结果不一致,本研究运用较大样本的临床资料进行分析,为这方面的研究提供了进一步的证据积累。

本研究的局限性在于,没有分析房颤的临床亚型与炎症因子水平之间的相关性;而且本研究为回顾性的病例对照研究设计,可能存在历史病历资料信息不准确;本研究尽管样本量较大,但是单中心的研究,也可能存在研究对象的选择偏倚。炎症与房颤发生之间的因果关系,仍然是房颤发生机制研究的一个有待解决的难题,由于受病例对照研究设计本身的局限,本研究只能探索炎症因子与房颤发生的关联性,尚不能确证它们之间的因果关系[27-29]。上述局限性可能是导致本研究与以往研究结果不一致的原因,此外,病例的选择、病例类型、组间的可比性、实验室检测方法等也可能是导致不同临床流行病学研究结果之间差异。

综上,本研究发现外周血中高水平的 CRP 和 NLR 水平与房颤发生有较强的关联,可能是房颤发生的独立危险因素,而 CRP、NLR、WBC 与心脏结构重塑的关系仍有待深入研究。本研究为房颤的早期预测以及深入认识房颤发生的相关机制提供了进一步的临床流行病学证据。

参考文献:

[1] Fuster V, Ryden L E, Cannom D S, *et al*. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in partnership with the European Society of Cardiology and in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society[J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 57(11): e101-e198.

[2] Miyasaka Y, Barnes M E, Gersh B J, *et al*. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence[J]. Circulation, 2006, 114(2): 119-125

[3] Conen D, Osswald S, Albert C M. Epidemiology of atrial fibrillation[J]. Swiss Med Wkly, 2009, 139(25-26): 346-352.

[4] Stewart S, Hart C L, Hole D J, *et al*. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study[J]. Am J Med, 2002, 113(5): 359-364.

[5] Chung M K, Martin D O, Sprecher D, *et al*. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation[J]. Circulation, 2001, 104(24): 2886-2891.

[6] Engelmann M D, Svendsen J H. Inflammation in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation[J]. Eur Heart J, 2005, 26(20): 2083 - 2092. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi350

[7] Lee J W, Park N H, Choo S J, *et al*. Surgical outcome of the maze procedure for atrial fibrillation in mitral valve disease: rheumatic versus degenerative[J]. Ann Thorac Surg, 2003, 75(1): 57 - 61.

[8] Roldan C A. 临床超声心动图指南[M]. 杨娅, 译. 北京: 人民军医出版社, 2008: 6 - 20.

[9] Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, *et al*. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation [J]. Circulation, 1997, 96(4): 1180 - 1184.

[10] 兰法定. 心房颤动患者血清 C 反应蛋白的变化及意义[J]. 中国实用医药, 2011, 6(35): 46-47. DOI: 10.3969/j.issn.1673 - 7555.2011.35.024

[11] Aviles R J, Martin D O, Apperson-Hansen C, *et al*. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation[J]. Circulation, 2003, 108(24): 3006 - 3010. DOI: 10.1161/01.CIR.0000103131.70301.4F

[12] Horne B D, Anderson J L, John J M, *et al*. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? [J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 45(10): 1638 - 1643.

[13] Bhat T, Teli S, Rijal J, *et al*. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2013, 11(1): 55 - 59. DOI: 10.1586/erc.12.159

[14] Guo X, Zhang S, Yan X, *et al*. Postablation neutrophil/lymphocyte ratio correlates with arrhythmia recurrence after catheter ablation of lone atrial fibrillation[J]. Chin Med J (Engl), 2014, 127(6): 1033 - 1038.

[15] Mirhosseini S J, Ali-Hassan-Sayegh S, Forouzannia S K. What is the exact predictive role of preoperative white blood cell count for new-onset atrial fibrillation following open heart surgery? [J]. Saudi J Anaesth, 2013, 7(1): 40 - 42. DOI: 10.4103/1658-354X.109807

[16] Sood N, Coleman C I, Kluger J, *et al*. The association among blood transfusions, white blood cell count, and the frequency of post-cardiothoracic surgery atrial fibrillation: a nested cohort study from the Atrial Fibrillation Suppression Trials I, II, and III[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2009, 23(1): 22 - 27. DOI: 10.1053/j.jvca.2008.06.009

[17] 张静, 李学文. 炎症因素及氧化应激与心房颤动心肌重构的相关性研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12(5): 565-567. DOI: 10.3969/j.issn.1672 - 1349.2014.05.025

[18] Wu N, Xu B, Xiang Y, *et al*. Association of inflammatory factors with occurrence and recurrence of atrial fibrillation: a meta-analysis[J]. Int J Cardiol, 2013, 169(1): 62 - 72. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.08.078

[19] Kannel W B, Wolf P A, Benjamin E J, *et al*. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates[J]. Am J Cardiol, 1998, 82(8A): 2N - 9N.

[20] Verdecchia P, Reboldi G, Gattobigio R, *et al*. Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome[J]. Hypertension, 2003, 41(2): 218 - 223.

[21] Zaca V, Galderisi M, Mondillo S, *et al*. Left atrial enlargement as a predictor of recurrences in lone paroxysmal atrial fibrillation[J]. Can J Cardiol, 2007, 23(11): 869 - 872.

[22] 孙林静. 心房纤颤与左房扩大的关系[J]. 中外医学研究, 2009, 7(10): 89-90. DOI: 10.3969/j.issn.1674 - 6805.2009.10.074.

[23] Henry W L, Morganroth J, Pearlman A S, *et al*. Relation between echocardiographically determined left atrial size and atrial fibrillation[J]. Circulation, 1976, 53(2): 273 - 279.

[24] Ogi H, Nakano Y, Niida S, *et al*. Is structural remodeling of fibrillated atria the consequence of tissue hypoxia? [J]. Circ J, 2010, 74(9): 1815 - 1821.

[25] 黄波水, 周淑娴, 农美丹, 等. 房颤患者高敏 C-反应蛋白的变化及与左房内径的相关性研究[J]. 岭南急诊医学杂志, 2013, 18(6): 460 - 461. DOI: 10.3969/j.issn.1671-301X.2013.06.025

[26] 欧阳秀革, 刘士英, 闫秋丽, 等. C 反应蛋白与房颤的相关性探讨[J]. 首都医药, 2007, 14(04X): 29-30. DOI: 10.3969/j.issn.1005 - 8257.2007.08.021

[27] Guo Y, Lip G Y, Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 60(22): 2263 - 2270. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.04.063

[28] 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]. Jpn Heart J, 2004, 45(3): 441 - 445.

[29] 欧阳秀革, 闫秋丽, 张英华, 等. 炎症反应与心房颤动发生和持续关系的研究[J]. 医药论坛杂志, 2008, 29(20): 24 - 25. DOI: 10.3969/j.issn.1672 - 3422.2008.20.013.

(**收稿**:2015-06-13;**修回**:2015-10-15)

(编辑 郭建秀)