

心房颤动病人 IL-1 β 、Calpain-2 水平 与心脏结构重构的相关性研究

卢园园^{1,2}, 李浩宇³, 耿嘉逸⁴, 雷思思¹, 刘晨阳¹, 康品方¹, 张宁汝¹

[摘要] **目的:**探讨心房颤动(房颤)病人血清中白细胞介素-1 β (IL-1 β)、钙蛋白酶-2(Calpain-2)表达水平及与心脏结构重构的相关性。**方法:**选取确诊为房颤的病人 150 例为观察组,依据 2020 年 ESC/EACTS 房颤诊断和管理指南将其分为非阵发性房颤组和阵发性房颤组;选取同时段健康体检者 120 名作为对照组。分别检测血清 IL-1 β 、Calpain-2 以及超声心动图中左心室舒张期内径(LVDd)、左心房内径(LAD)、左心室射血分数(LVEF)和左心室缩短分数(FS)等指标,比较 3 组不同指标是否存在差异;运用 Pearson 相关性分析血清 IL-1 β 、Calpain-2 与超声心动图检查结果的相关性;采用二元 logistic 回归分析,探寻房颤的危险因素。**结果:**观察组中 IL-1 β 、Calpain-2 含量显著高于对照组($P < 0.05$),而且非阵发性房颤病人明显高于阵发性房颤病人($P < 0.05$)。在超声心动图指标中非阵发性房颤组 LAD、LVDd 均高于阵发性房颤组以及对照组($P < 0.05$),LVEF、FS 均低于阵发性房颤组及对照组($P < 0.05$)。二元 logistic 回归分析显示 IL-1 β 、Calpain-2 是房颤发生的危险因素。Spearman 相关性分析显示 IL-1 β 、Calpain-2 与 LAD、LVDd 呈正相关关系($P < 0.01$),而与 LVEF、FS 呈显著负相关关系($P < 0.01$)。**结论:**IL-1 β 、Calpain-2 与 LAD、LVDd 呈正相关关系,参与了心脏结构重构过程,进而促进了房颤的发生与发展。

[关键词] 心房颤动;白细胞介素-1 β ;钙蛋白酶-2;心脏结构重构

[中图分类号] R 541.75 [文献标志码] A DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2023.01.018

Relationship between IL-1 β , Calpain-2 levels and cardiac structure in patients with atrial fibrillation

LU Yuan-yuan^{1,2}, LI Hao-yu³, GENG Jia-yi⁴, LEI Si-si¹, LIU Chen-yang¹, KANG Pin-fang¹, ZHANG Ning-ru¹

(1. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233004;

2. Cardiovascular and Cerebrovascular Disease Research Center, 4. School of Public Health, Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233030; 3. Clinical Medical College, Anhui Medical University, Hefei Anhui 230000, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the relationship between the expression levels of interleukin-1 β (IL-1 β), calpain-2(Calpain-2) and cardiac remodeling in patients with atrial fibrillation. **Methods:** A total of 150 patients diagnosed with atrial fibrillation(AF) were selected as the observation group, and divided into non-paroxysmal AF group and paroxysmal AF group according to the 2020 ESC/EACTS GUIDELINES for the diagnosis and Management of AF. A total of 120 healthy subjects at the same period were selected as the control group. Serum IL-1 β , Calpain-2 contents, left ventricular diastolic diameter(LVDd), left atrial diameter(LAD), left ventricular ejection fraction(LVEF) and left ventricular shortening fraction(FS) were detected by echocardiography, and the differences among the three groups were compared. Pearson correlation was used to analyze the correlation between serum IL-1 β and Calpain-2 contents and the results of echocardiography. Binary logistic regression was used to explore the risk factors of AF. **Results:** The contents of serum IL-1 β and Calpain-2 in the observation group were significantly higher than those in the control group($P < 0.05$), and those in the patients without paroxysmal AF were significantly higher than those in the patients with paroxysmal AF($P < 0.05$). The indexes of LAD and LVDd in non-paroxysmal AF group were higher than those in paroxysmal AF group and control group($P < 0.05$), but LVEF and FS were lower than those in paroxysmal AF group and control group($P < 0.05$). Spearman correlation analysis showed that IL-1 β and Calpain-2 were positively correlated with LAD and LVDd($P < 0.01$), but negatively correlated with LVEF and FS($P < 0.01$). Binary logistic regression analysis showed that IL-1 β and Calpain-2 were the risk factors for AF. **Conclusions:** IL-1 β and Calpain-2 were positively correlated with LAD and LVDd, and were involved in the process of cardiac remodeling, thus promoting the occurrence and development of atrial fibrillation.

[收稿日期] 2021-06-15 [修回日期] 2022-01-11

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81970313);安徽省重点研究和开发计划(1804h08020246);蚌埠医学院第一附属医院优秀青年科学基金项目(2019byyfyq04);蚌埠医学院研究生创新计划(Byyex20079)

[作者单位] 1. 蚌埠医学院第一附属医院 心血管内科,安徽 蚌埠 233004;蚌埠医学院,2. 心脑血管病研究中心,4. 公共卫生学院,安徽 蚌埠 233030;3. 安徽医科大学 临床医学院,安徽 合肥 230000

[作者简介] 卢园园(1995-),女,硕士研究生,住院医师。

[通信作者] 张宁汝,主任医师,副教授。E-mail: yiaocaoyaya@163.com

[Key words] atrial fibrillation; interleukin-1 β ; calpain-2; cardiac structural remodeling

临床上心房纤维颤动(房颤)是最常见的持续性心律不齐之一,其死亡率及发生率都较高^[1]。研究^[2]发现房颤最终会导致脑梗死、心肌梗死、心力衰竭等心脑血管终端事件。相关流行病学调查研究^[3]发现,房颤的发病率逐年上升。但就目前治疗方案来说,仍具有较多的局限性:房颤射频消融术潜在并发症以及复发率较高;抗心律失常药物疗效有限且不良反应强^[4]。因此房颤潜在的病理机制成为我们研究的重点,早期研究^[5]证实房颤发生的基础病因主要与心脏结构重构相关,而心脏结构重构的根本原因是心肌纤维化。心肌细胞的炎症反应、钙超载、氧化应激以及心脏成纤维细胞的活化等因素与心肌纤维化有关^[6-8]。早期研究证实白细胞介素-1 β (IL-1 β)作为炎症因子家族成员之一,可参与大量的炎症以及应激反应^[9],而钙超载可诱导钙蛋白酶-2(Calpain-2)的激活,并参与多种钙调通路^[10]。因此,本研究主要通过分析房颤病人血清中IL-1 β 、Calpain-2水平和超声心动图左心房内径(LAD)、左心室舒张期内径(LVDd)、左心室射血分

数(LVEF)和左心室缩短分数(FS)指标,探究房颤发生与发展的相关病理机制,为临床治疗开辟新思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年1月至2020年11月在蚌埠医学院第一附属医院住院房颤病人150例为观察组,依照《2020年心房颤动的诊断和管理指南》将其分为阵发性房颤病人84例和非阵发性房颤病人66例。对照组选用同时段体检健康者120名。入组标准:参考欧洲心脏病协会(ESC)联合欧洲心胸外科协会(EACTS)颁发的《2020年心房颤动的诊断和管理指南》的诊疗标准确诊房颤病人;性别不限;年龄 ≥ 18 岁;同时检查IL-1 β 、Calpain-2水平以及超声心动图。排除标准:慢性阻塞性肺疾病、风湿性心脏病、心脏瓣膜病、先天性心脏病、肝肾功能不全、良恶性肿瘤、脑血管意外等。2组的性别、高血压、糖尿病、肝肾功能等基础信息差异均无统计学意义($P > 0.05$)(见表1)。

表1 2组基线资料比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

分组	n	年龄/岁	男	高血压	糖尿病	白细胞/ ($\times 10^9/L$)	血小板/ ($\times 10^9/L$)	肌酐/(mmol/L)	天冬氨酸氨基 转移酶(U/L)	丙氨酸氨基 转移酶(U/L)	低密度 脂蛋白/(mmol/L)
观察组	150	65(55,73)	87	73	16	5.31(4.71,6.68)	195.00(174.75,228.25)	60.00(51.00,67.00)	20.00(16.75,26.00)	17.00(13.00,24.00)	1.94(1.49,2.38)
对照组	120	46(43,51)	70	55	11	5.44(4.79,6.42)	207.00(177.25,239.75)	59.00(56.00,64.00)	19.00(17.00,22.75)	15.00(12.25,23.75)	1.78(1.48,2.08)
z_c	—	10.14	0.00*	0.22*	0.17*	0.11	1.51	0.00	0.78	1.20	1.66
P	—	<0.01	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

*示 χ^2 值

1.2 指标检测与方法 留取2组外周静脉血5 mL,离心后提取上层血清,将血清保存至 -80°C 冰箱。所有标本中IL-1 β 、Calpain-2水平统一采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测。白细胞、血小板、肌酐、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、低密度脂蛋白等血清学指标由我院检验科测得。利用超声心动图检测房颤病人住院房颤发作期间以及健康体检者的LAD、LVDd、LVEF、FS。

1.3 统计学方法 采用两独立样本非参数检验(Z 检验)、 χ^2 检验、多个独立样本非参数(H)检验、Pearson相关性分析和二元logistic回归分析。

2 结果

2.1 3组研究对象IL-1 β 、Calpain-2血清学指标与超声心动图相关结果比较 与对照组相比,阵发性房颤组和非阵发性房颤组IL-1 β 、Calpain-2、LAD、LVDd水平均升高,LVEF、FS水平下降;同时与阵发

性房颤组相比,非阵发性房颤组中IL-1 β 、Calpain-2、LAD、LVDd水平上升,且LVEF、FS水平下降,差异均有统计学意义($P < 0.05 \sim P < 0.01$)(见表2)。

2.2 房颤影响因素二元logistic回归 二元logistic回归提示:年龄大、IL-1 β 、Calpain-2、LAD水平升高是房颤发生的危险因素($P < 0.01$)(见表3)。

2.3 IL-1 β 、Calpain-2血清学指标与超声心动图相关性分析 在Spearman相关性检验结果中,IL-1 β 与LAD、LVDd呈正相关关系($P < 0.01$),与LVEF、FS呈负相关关系($P < 0.01$);同样Calpain-2与LAD、LVDd呈正相关关系($P < 0.01$),与LVEF、FS呈负相关关系($P < 0.01$)(见表4)。

3 讨论

近年房颤的发病率随着人口老龄化的加剧也明显增加^[11]。本次研究也发现随着年龄的增加,房颤发生的风险明显上升。早期研究^[12]已证实心脏电

重构以及结构重构是房颤发生以及进展的病理学基础,其中心脏的结构重构主要是由于心肌纤维化所致。本研究也发现了观察组 LAD、LVDD 明显高于对照组,且非阵发性房颤病人较阵发性房颤病人有较强差异性,进一步证实心脏结构重构是房颤发生与进展的病理基石。心肌纤维化与心肌细胞炎症反应以及心肌细胞损伤有明显的相关性^[13]。IL-1 β 是

较常见的炎症因子之一,当其被激活后心肌细胞可在其介导的相关炎症介质如 NLRP3、IL-6 作用下出现坏死,诱导心肌纤维化^[14]。Calpain-2 是钙蛋白酶家族重要组成成分,参与多种钙调信号途径,从而与心肌的细胞凋亡有紧密关联^[23]。因此本研究主要探讨 IL-1 β 、Calpain-2 与房颤的发生以及发展是否存在相关性,以及作用的相关机制。

表 2 IL-1 β 、Calpain-2 及心脏彩超结果结果比较[M(P₂₅,P₇₅)]

分组	IL-1 β /(pg/mL)	Calpain-2/(U/L)	LAD/mm	LVDD/mm	LVEF/%	FS/%
对照组	13.42(8.96,18.86)	285.00(195.19,354.81)	31.00(28.25,34.75)	46.00(44.00,48.00)	57.00(54.00,61.00)	31.00(29.00,35.00)
阵发性房颤	20.49(16.21,25.30)*	395.00(331.15,447.31)*	34.00(32.00,40.00)*	49.00(46.00,50.00)*	55.00(52.00,58.00)*	30.00(27.00,32.00)*
非阵发性房颤	22.43(19.06,28.19)* Δ	426.54(373.85,635.19)* Δ	44.50(38.50,51.00)* Δ	55.00(47.75,61.00)* Δ	49.00(40.75,55.00)* Δ	25.50(21.00,28.00)* Δ
Hc	92.96	95.23	74.55	45.99	47.67	64.53
P	<0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05	<0.01

H 检验;与正常对照组比较 *P<0.05;与阵发性房颤组比较 Δ P<0.05

表 3 房颤影响二元 logistic 回归结果

变量	B	SE	Wald χ^2	P	OR(95% CI)
年龄	0.161	0.025	43.60	<0.01	1.183(1.124~1.243)
IL-1 β	0.182	0.039	21.38	<0.01	1.201(1.113~1.287)
Calpain-2	0.010	0.002	11.75	<0.01	1.014(1.004~1.009)
LAD	0.092	0.031	8.60	<0.01	1.093(1.028~1.162)

表 4 IL-1 β 、Calpain-2 与心脏彩超结果的相关性分析

指标	IL-1 β		Calpain-2	
	r	P	r	P
LAD	0.321	<0.01	0.358	<0.01
LVDD	0.283	<0.01	0.342	<0.01
LVEF	-0.288	<0.01	-0.288	<0.01
FS	-0.334	<0.01	-0.378	<0.01

研究^[15]证实了炎症相关因子可促进房颤的发生和进展,根本原因为心肌组织的炎症反应加重了心房电重构和结构重构。众所周知 IL-1 家族在炎症反应中尤为特殊,IL-1 β 是其中最具特征性的成员。成熟的 IL-1 β 在 Caspase-1 依赖的蛋白水解 IL-1 产生后通过非常规途径分泌至细胞外,随后通过切割 C-末端来发挥炎症和免疫刺激反应^[16]。前期有研究^[17]发现 IL-1 β 可导致血管内皮炎症反应以及细胞损伤。近期研究^[18-19]发现,房颤病人左心房内巨噬细胞含量明显增加且被极化,极化后的巨噬细胞可进一步释放 IL-1 β ,抑制下游 Quaking 蛋白(Quaking protein, QKI)的表达,从而降低了 QKI 抑制炎症反应的能力,同时下调 L 型钙离子通道,加剧了心房肌细胞电重构。同样有研究^[20]发现 IL-6 可在 IL-1 β 诱导下释放,进而促进心肌纤维化,加重

心脏结构重构,所以 IL-1 β 不仅促进了心脏的电重构同样也参与了心脏的结构重构。与上述研究相似,我们此次研究发现观察组 IL-1 β 明显高于对照组,与此同时非阵发性房颤组 IL-1 β 较阵发性房颤组显著增加,因此我们推测 IL-1 β 与房颤有着一定的相关性。为探求其具体作用机制,我们分析了 IL-1 β 与 LAD、LVDD 相关性,发现随着 IL-1 β 含量增加,LAD、LVDD 显著上升,而 LVEF、FS 明显下降,进一步证实了 IL-1 β 促进了心脏的结构重构。另外我们发现 IL-1 β 可作为房颤的相关危险因素,随着 IL-1 β 含量的升高,房颤发生的风险显著上升。因此我们推测 IL-1 β 可导致心脏结构重构,进而参与房颤的发生与发展,具体作用机制可能与其介导的心肌细胞炎症反应,使得心肌细胞坏死,从而诱发心肌纤维化有关。

Calpain 是一种中性半胱氨酸蛋白酶,由钙离子激活后发挥各种功能,几乎存在于所有的真核细胞中^[10]。大量研究^[21-24]证实 Calpain 可通过激活核转录因子- κ B 等促进心肌肥厚和炎症反应、激活转化生长因子- β 诱导间质纤维化、介导钙离子信号通路诱发心肌细胞坏死等机制加重心脏结构重构,导致心律失常、心力衰竭等心血管事件。其中 Calpain-2 是钙蛋白酶系统中重要的组成成员,当细胞内 Ca²⁺ 大量超载时其会被激活^[23]。SATADRU 等^[25-26]在应激诱导的心衰小鼠的心室肌组织中发现当 Ca²⁺ 激活 Calpain-2 后,使亲联蛋(junctophilin-2, JPH-2)的 C-端裂解,产生一种新的 C-端 JPH-2 肽,使得 Ca²⁺ 与心肌的收缩耦联机制失调,使得心室结构重构。近期一项临床研究^[27]发现 Calpain-2

可上调钙调神经磷酸活性,进而激活 CaN-NFAT 信号通路,参与心房结构重塑,引起房颤的发生^[27]。我们此次研究也发现,观察组 Calpain-2 含量较对照组显著升高,同样非阵发性房颤病人 Calpain-2 水平较阵发性房颤病人明显上升,为了探讨其是否与心脏结构重构有关,我们将 Calpain-2 与心脏彩超结果进行分析,发现观察组 LAD、LVd 明显高于对照组,且非阵发性房颤组较阵发性房颤组升高,差异均有统计学意义,且 Calpain-2 与 LAD、LVd 呈明显正相关。通过二元 logistic 分析可知 Calpain-2 对房颤的发生起着一定的促进作用。综合上述结论我们可知 Calpain-2 参与了房颤的发生及发展过程,主要原因为其加重了心脏结构重构,具体机制可能与 Calpain-2 参与了相关钙离子信号通路有关。

综上所述,本研究通过房颤病人与正常体检者血清中 IL-1 β 、Calpain-2 以及超声心动图指标对比及相关性分析,证实了 IL-1 β 、Calpain-2 通过促进心脏结构重构,进而导致房颤的发生与发展。其具体作用机制可能与心肌细胞炎症反应以及钙离子相关通路激活有关,尚待进一步探讨。

[参 考 文 献]

- [1] GERHARD H, TATJANA P, NIKOLAOS D, *et al.* 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) [J]. *Eur Heart J*, 2020, 42(5):373.
- [2] VAND BMP, MULDER BA, KLAASSEN SHC, *et al.* Heart failure with preserved ejection fraction, atrial fibrillation, and the role of senile amyloidosis[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40:1287.
- [3] RENATE BS, YIN XY, PHILIMON G, *et al.* 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study[J]. *Lancet*, 2015, 386:154.
- [4] ANDRADE J, KHAIRY P, DOBREV D, *et al.* The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms[J]. *Circ Res*, 2014, 114:1453.
- [5] DONG QB, LI SC, WANG WX, *et al.* FGF23 regulates atrial fibrosis in atrial fibrillation by mediating the STAT3 and SMAD3 pathways[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234:19502.
- [6] SHIN Y, GARY A, YOHANNES S, *et al.* Oxidative stress creates a unique, CaMKII-mediated substrate for atrial fibrillation in heart failure[J]. *JCI Insight*, 2018, 3(21):120728.
- [7] HAN L, LI JX. Canonical transient receptor potential 3 channels in atrial fibrillation[J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 837:1.
- [8] LIU L, GAN SY, LI B, *et al.* Fisetin alleviates atrial inflammation, remodeling, and vulnerability to atrial fibrillation after myocardial infarction[J]. *Int Heart J*, 2019, 60:1398.
- [9] PAOLA M, PAOLA I, FEDERICO P, *et al.* The IL-1 family

- cytokines and receptors in autoimmune diseases[J]. *Autoimmun Rev*, 2020, 19(9):102617.
- [10] HOSSEINI M, NAJMABADI H, KAHRIZI K. Calpains: diverse functions but enigmatic[J]. *Arch Iran Med*, 2018, 21(4):170.
 - [11] EMELIA JB, PAUL M, ALVARO A, *et al.* Heart disease and stroke statistics-2019 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation* 2019, 139:e56.
 - [12] ANNE W, WILLEMS R, ROSKAMS T, *et al.* Matrix metalloproteinases and atrial remodeling in patients with mitral valve disease and atrial fibrillation[J]. *Cardiovasc Res*, 2005, 67:655.
 - [13] HARADA M, VAN WAGONER DR, NATTEL S. Role of inflammation in atrial fibrillation pathophysiology and management[J]. *Circ J*, 2015, 79(3):495.
 - [14] RIDKER PM, THUREN T, ZALEWSKI A, *et al.* Interleukin-1 β inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS) [J]. *Am Heart J*, 2011, 162:597.
 - [15] ITANI HA, JAFFA MA, ELIAS J, *et al.* Genomic and proteomic study of the inflammatory pathway in patients with atrial fibrillation and cardiometabolic syndrome [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2020, 7:613271.
 - [16] EVAVOLD CL, RUAN JB, TAN Y, *et al.* The pore-forming protein gasdermin D regulates interleukin-1 secretion from living macrophages[J]. *Immunity*, 2018, 48:35.
 - [17] 刘华长, 杨彦立, 薛增明, 等. miR-503-5p 对 IL-1 β 诱导的血管内皮细胞增殖、迁移、凋亡和黏附的影响. [J]. *蚌埠医学院学报*, 2021, 46(12):1668.
 - [18] SUN ZW, ZHOU DC, XIE XD, *et al.* Cross-talk between macrophages and atrial myocytes in atrial fibrillation. [J]. *Basic Res Cardiol*, 2016, 111(6):63.
 - [19] ESMERINA T, MARCELA C, DARIO P, *et al.* Quaking and miR-155 interactions in inflammation and leukemogenesis. [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(28):24599.
 - [20] WU QF, LIU HX, LIAO J, *et al.* Colchicine prevents atrial fibrillation promotion by inhibiting IL-1 β -induced IL-6 release and atrial fibrosis in the rat sterile pericarditis model[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129:110384.
 - [21] ZHOU Y, CUI C, MA X, *et al.* Nuclear factor κ B (NF- κ B)-mediated inflammation in multiple sclerosis[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:391.
 - [22] EMMANUEL L, JOELLE P, AGNES B, *et al.* Targeting the calpain/calpastatin system as a new strategy to prevent cardiovascular remodeling in angiotensin II induced hypertension [J]. *Circ Res*, 2008, 102:720.
 - [23] MA WL, HAN WH, PETER AG, *et al.* Calpain mediates pulmonary vascular remodeling in rodent models of pulmonary hypertension, and its inhibition attenuates pathologic features of disease[J]. *Clin Invest*, 2011, 121:4548.
 - [24] ZHENG D, CAO T, ZHANG LL, *et al.* Targeted inhibition of calpain in mitochondria alleviates oxidative stress-induced myocardial injury[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(6):909.