



NLRP3和白细胞介素6受体与房颤相关性研究

刘晨阳, 杨海晨, 耿嘉逸, 李浩宇, 雷思思, 康品方, 唐碧

引用本文:

刘晨阳,杨海晨,耿嘉逸,李浩宇,雷思思,康品方,唐碧. NLRP3和白细胞介素6受体与房颤相关性研究[J]. 蚌埠医学院学报, 2024, 49(1): 23-27.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2024.01.005>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

血清ALDH2和NLRP3活性水平在冠心病不同血管病变程度中的变化

Changes of the serum ALDH2 and NLRP3 activity levels in different degrees of coronary artery disease

蚌埠医学院学报. 2020, 45(7): 854-858 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2020.07.004>

Cdc42及YAP检测对非瓣膜性心房颤动诊断的相关性研究

Correlation between Cdc42 and YAP in the diagnosis of nonvalvular atrial fibrillation

蚌埠医学院学报. 2021, 46(10): 1349-1353 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.10.006>

雷公藤甲素对IgA肾病大鼠的肾保护作用及对NLRP3炎症小体的影响

Effect of Triptolide on renal protection and NLRP3 inflammatome in IgA nephropathy rats

蚌埠医学院学报. 2020, 45(12): 1593-1597,1601 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.12.001>

二尖瓣及主动脉瓣置换术后心电图变化及心房颤动的影响因素

Influencing factors of the changes of electrocardiogram and atrial fibrillation after mitral valve and aortic valve replacement

蚌埠医学院学报. 2020, 45(12): 1674-1676,1680 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.12.021>

Ghrelin与心房颤动的相关性研究

Study on the relationship between Ghrelin expression and atrial fibrillation

蚌埠医学院学报. 2018, 43(12): 1558-1560 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2018.12.005>

NLRP3 和白细胞介素 6 受体与房颤相关性研究

刘晨阳^{1,2}, 杨海晨^{1,2}, 耿嘉逸³, 李浩宇⁴, 雷思思¹, 康品方^{1,2}, 唐碧¹

(1. 蚌埠医科大学第一附属医院 心血管科, 安徽 蚌埠 233004; 蚌埠医科大学 2. 心脑血管病研究中心,
3. 公共卫生学院 2020 级预防医学 4 班, 安徽 蚌埠 233030; 4. 安徽医科大学
临床医学院公共事业管理, 安徽 合肥 230000)

[摘要] **目的:** 讨论心房颤动 (AF) 病人血清中的核苷酸结合寡聚化结构域受体蛋白 3 (NLRP3)、白细胞介素 6 受体 (IL-6R) 的表达水平以及进行两者与左房内径 (LAD) 的相关性研究, 并探讨 NLRP3、IL-6R 与 AF 之间的关系。 **方法:** 选择 AF 病人 150 例, 分为阵发性房颤 (PAF) 84 例, 非阵发性房颤 (nPAF) 66 例。120 名同期经检查排除 AF 的体检者作为对照组。收集 3 组的临床病例资料, 利用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测 AF 病人及无 AF 体检者血清中的 NLRP3、IL-6R 的水平, 在心脏彩超室测量阵发性 AF 病人 AF 未发作时的 LAD, 比较 3 组间各指标差异。 **结果:** PAF 组及 nPAF 组中的 NLRP3 和 IL-6R 水平均高于对照组 ($P < 0.05$), PAF 组与 nPAF 组之间的 NLRP3 及 IL-6R 水平差异亦有统计学意义 ($P < 0.05$)。PAF 组及 nPAF 组中的 NLRP3 与 IL-6R 均与 LAD 呈正相关关系 ($r = 0.771, r = 0.674, P < 0.05$)。NLRP3、IL-6R、LAD 和年龄是 AF 发生的危险因素 ($P < 0.05$)。 **结论:** NLRP3 和 IL-6R 是 AF 发生的危险因素, 其可能是通过影响 LAD 大小起作用。

[关键词] 心房颤动; 核苷酸结合寡聚化结构域受体蛋白 3; 白细胞介素 6 受体; 左心房内径

[中图分类号] R 541.75

[文献标志码] A

DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2024.01.005

Correlation between NLRP3, IL-6R and atrial fibrillation

LIU Chenyang^{1,2}, YANG Haichen^{1,2}, GENG Jiayi³, LI Haoyu⁴, LEI Sisi¹, KANG Pinfang^{1,2}, TANG Bi¹

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

2. Cardiovascular and Cerebrovascular Disease Research Center, 3. School of Public Health, Bengbu Medical University,

Bengbu Anhui 233030; 4. Clinical College of Anhui Medical University Public Service Management, Hefei Anhui 230000, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the expression levels of nucleotide binding oligomeric domain receptor protein 3 (NLRP3) and interleukin 6 receptor (IL-6R) in serum of patients with atrial fibrillation, analyze their correlation with left atrial diameter (LAD), and to explore the relationship between NLRP3, IL-6R and atrial fibrillation. **Methods:** A total of 150 patients with atrial fibrillation enrolled were divided into paroxysmal atrial fibrillation (PAF, 84 patients) and non-paroxysmal atrial fibrillation (nPAF, 66 patients). A total of 120 physical examiners ruled out atrial fibrillation during the same period were selected as control group. The clinical data of the three groups were collected. The level of NLRP3 and IL-6R in serum of patients and physical examiners were detected by ELISA, and the LAD of patients with PAF before atrial fibrillation was detected by color doppler ultrasound. The differences of indicators among the three groups were compared. **Results:** The levels of NLRP3 and IL-6R in PAF group and nPAF group were higher than those in control group ($P < 0.05$). There were also significant differences in NLRP3 and IL-6R levels between PAF group and nPAF group ($P < 0.05$). NLRP3 and IL-6R in PAF group and nPAF group were positively correlated with LAD ($r = 0.771, r = 0.674, P < 0.05$). NLRP3, IL-6R, LAD and age were risk factors for atrial fibrillation ($P < 0.05$). **Conclusions:** NLRP3 and IL-6R are risk factors for atrial fibrillation, which may play a role by affecting the diameter of LAD.

[Key words] atrial fibrillation; nucleotide binding oligomeric domain receptor protein 3; interleukin 6 receptor; left atrial diameter

心房颤动 (AF) 目前已成为临床上最常见的心律失常之一, 在整个世界范围内的发病率呈现日益增长的趋势, 它不仅增加了脑卒中和恶化心力衰竭的风险^[1], 同时 AF 还能让心力衰竭的患病率扩

大 3 倍, 并且加剧心力衰竭的临床症状^[2]。在心房重构引起的 AF 的病理生理过程中, 经常可以观察到炎症反应的增强^[3-4]。

炎症小体是免疫细胞和其他细胞胞质中的高分

[收稿日期] 2021-06-30 [修回日期] 2022-03-01

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目 (81970313); 安徽省科技攻关项目 (1804h08020246); 蚌埠医学院研究生创新课题 (Byycx20080)

[作者简介] 刘晨阳 (1995-), 男, 硕士研究生, 住院医师。

[通信作者] 唐碧, 主任医师, 教授. E-mail: bitang2000@163.com; 康品方, 副主任医师, 副教授. E-mail: kangpinfang.1016@163.com

子量蛋白质复合物,在固有免疫系统对细胞应激反应起着关键作用。NLRP3 炎症小体是特征性最显著且被广泛研究的炎症小体,它是由 NLRP3、胱冬肽酶-1 (caspase-1) 及凋亡相关微粒蛋白 (ASC) 组成的一种蛋白复合物^[5]。研究^[6]已证实了 NLRP3 炎症小体在缺血性和非缺血性心肌病小鼠模型中的中心作用。白细胞介素 6 (IL-6) 是一种具有多种效能的细胞因子,其循环水平已被确定为不同心血管疾病(如 AF 和冠心病)的发生及预后标志^[7]。在血浆中,IL-6 受体的可溶部分 (sIL6R) 与可溶性 gp130 相结合形成复合物 (sgp130/sIL6ST),这是一种 IL-6 的抑制复合物^[8],血浆中的 sIL-6R 作为诱饵受体,负调节 IL-6 信号。研究^[9]发现,AF 病人外周血中 IL-6 水平高于正常人,并且推测因为 AF 病人血清中的 NLRP3 炎症小体的异常激活导致下游转导途径开启,使 IL-6 表达上调,从而加剧部分或整个心脏的炎性活动,促进对心房电重构与结构重构的形成,进而促进 AF 的发生发展以及维持。一项全基因组关联研究发现了一种有针对性的方法可以识别出 IL-6R 位点中具有显著性的基因变体名为 rs4845625 的变异体,它位于 IL-6R 基因的内含子中,与 AF 紧密相关^[10]。本研究旨在探讨通过血清 NLRP3 和 IL-6R 表达水平以及进行两者与左心房内径的相关性,分析 NLRP3、IL-6R 与 AF 之间的关系。现作报道。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择我院 2019 年 7 月至 2020 年 7 月收住的 AF 病例 150 例作为观察组,入院检查均有 12 导联心电图和/或 24 h 动态心电图所记录的 AF 波形,根据相关检查分为阵发性 AF 组 (PAF) 84 例和非阵发性 AF 组 (nPAF) 66 例。纳入标准:临床相关病例资料完整以及根据我国 AF 最新指南对 AF 分类,PAF:持续时间 ≤ 7 d (常 ≤ 48 h),能自行终止;nPAF:发作之后持续时间超过 7 d 的 AF,nPAF 包括持续性 AF、长期持续性 AF 和永久性 AF。持续性 AF:持续时间 > 7 d,非自限性;长期持续性 AF:持续时间 ≥ 1 年,病人有转复愿望;永久性 AF:持续时间 > 1 年,不能终止或终止后又复发。排除标准:(1) 罹患各种急性或慢性炎症性感染性疾病(比如真菌、病毒、细菌等);(2) 既往有较为严重的肝肾功能不全及肿瘤病人;(3) 合并有各种影响炎症的一些疾病如:心肌炎、甲状腺疾病等疾病病人;(4) 近期

内有手术史、近 3 d 内服用抗炎类药物;(5) 自身免疫类疾病如:类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、痛风等疾病;(6) 心血管类疾病及器质性心脏病:如冠心病、瓣膜性心脏病、先天性心脏病、扩张型心肌病、缺血性心肌病、雷诺综合征等。本研究另外选择同一时期至我院排除 AF 的健康体检者 120 名作为对照组,并且均无心血管疾病。所有的研究对象均获取知情同意,同时签字确认且符合人体试验伦理标准。研究前获得我院伦理委员会准可。

1.2 实验方法

采集并分析研究对象的临床资料,包括性别、年龄、肝肾功能、血压、白细胞、吸烟史与红细胞及脑卒中病史、糖尿病病史等各种指标。在所有的 AF 病人在入院后、治疗前和无 AF 的健康体检者体检时均在早晨 7 点空腹时抽取外周静脉血 10 mL,离心后 (3 000 r/min, 4 min, 半径 16 cm) 取上层血清装入 1.5 mL EP 离心管中于 -80 °C 超低温冰箱中保存,借助 ELISA 法,测定 NLRP3、IL-6R 血清含量,所用试剂盒皆源于上海羽朵公司;借助全自动生化分析仪 (西门子, Dimension[®]REXLTM with LM) 检测生化指标,相关试剂盒源于上海罗氏。以上各项操作皆规范,参照试剂所附说明书开展。

1.3 统计学方法

采用 χ^2 检验、方差分析、 q 检验、相关分析和 logistic 回归分析。

2 结果

2.1 3 组临床基线资料比较

3 组年龄差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 性别、高血压、糖尿病、吸烟史及其他相关实验室检查差异均无统计学意义 ($P > 0.05$) (见表 1)。

2.2 3 组心脏彩超指标结果比较

对照组 LAD 较 PAF 组及 nPAF 组差异有统计学意义 ($P < 0.05$),且在 nPAF 组与 PAF 组之间差异亦有统计学意义 ($P < 0.05$); 3 组左室射血分数差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 3 组左室舒张末期内径差异均无统计学意义 ($P > 0.05$) (见表 2)。

2.3 3 组血清中 NLRP3、IL-6R 水平比较

与对照组相比,PAF 组、nPAF 组的 IL-6R 水平均增高 ($P < 0.05$),且两两之间比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。与对照组相比,PAF 组、nPAF 组的 NLRP3 水平均增高 ($P < 0.05$),且两两之间比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$) (见表 3)。

2.4 NLRP3、IL-6R 与 LAD 的相关性分析

观察组中 NLRP3 水平与 LAD 呈正相关关系 ($r=0.771, P<0.05$); IL-6R 水平与 LAD 呈正相关关系 ($r=0.682, P<0.05$); 观察组中 NLRP3 水平与 IL-6R 水平大小呈正相关关系 ($r=0.680, P<0.05$), 提示在 AF 中二者作用性质相同。

表 1 3 组一般资料比较[n ;百分率(%)]

一般资料	对照组 ($n=120$)	PAF 组 ($n=84$)	nPAF 组 ($n=66$)	χ^2	P
年龄/岁	62.06±9.02	65.19±8.36	69.26±10.90	12.81 [△]	<0.01
性别					
男	64	50	45	3.90	>0.05
女	56	34	21		
高血压	59(49.16)	36(42.85)	37(56.06)	2.59	>0.05
糖尿病	7(5.83)	8(9.52)	8(12.12)	2.32	>0.05
脑卒中	20(16.67)	15(17.86)	12(18.18)	0.09	>0.05
吸烟	18(15.00)	19(22.62%)	18(27.27)	4.33	>0.05
红细胞计数/($\times 10^{12}/L$)	4.50±0.38	4.36±0.57	4.31±0.82	2.81 [△]	>0.05
白细胞计数/($\times 10^9/L$)	5.83±1.32	5.78±2.30	6.20±2.17	1.06 [△]	>0.05
ALT/(U/L)	25.50±11.77	27.51±9.18	28.80±10.58	2.19 [△]	>0.05
AST/(U/L)	23.92±9.23	25.93±9.91	26.59±8.60	2.14 [△]	>0.05
CR/($\mu\text{mol}/L$)	60.08±9.49	61.54±11.06	62.33±9.69	1.19 [△]	>0.05
LDL/(mmol/L)	1.97±0.54	2.07±0.73	2.19±0.84	2.20 [△]	>0.05

△示 t 值

表 2 3 组研究对象心脏彩超指标结果比较($\bar{x}\pm s$)

分组	n	LAD/mm	左心室射血 分数/%	左心室舒张 末期内径/mm
对照组	120	31.56±4.59	57.51±6.09	46.78±5.16
PAF 组	84	43.17±5.36*	58.44±7.23	47.12±5.24
nPAF 组	66	58.80±5.86*#	56.79±9.41	46.80±6.92
F	—	597.07	0.96	0.1
P	—	<0.05	>0.05	>0.05
$MS_{\text{组内}}$	—	26.681	54.336	32.023

q 检验:与对照组比较 * $P<0.05$;与 PAF 组比较 # $P<0.05$

表 3 3 组血清中 NLRP3 及 IL-6R 水平比较

分组	n	IL-6R/(pg/mL)	NLRP3/(ng/mL)
对照组	120	8.66±2.81	18.87±6.09
阵发性 AF 组	84	11.42±3.05*	27.51±7.62*
非阵发性 AF 组	66	17.24±3.03*#	47.48±8.34*#
F	—	181.30	339.58
P	—	<0.05	<0.05
$MS_{\text{组内}}$	—	8.648	51.525

q 检验:与对照组比较 * $P<0.05$;与阵发组比较 # $P<0.05$

2.5 logistic 多因素回归分析

采用 logistic 多因素回归分析,将是否为 AF 作为因变量,把年龄、NLRP3、IL-6R、LAD 作为自变量,结果表明 NLRP3 及 IL-6R 血清学水平、LAD、年龄

是 AF 的危险因素($P<0.05$)(见表 4)。

表 4 二元 logistic 回归分析结果

变量	B	SE	$Wald\chi^2$	P	$OR(95\% CI)$
NLRP3	0.248	0.063	15.286	<0.05	1.28(1.13~1.45)
IL-6R	0.446	0.130	11.701	<0.05	1.56(1.21~2.02)
LAD	0.450	0.078	32.849	<0.05	1.57(1.34~1.84)
年龄	0.078	0.037	4.361	<0.05	1.08(1.01~1.16)

3 讨论

当前临床中 AF 此类心律失常的发生率最高,达 0.4%~1.0%,此数据在年龄增长下呈不断上涨趋势。近年研究^[11]发现对于 AF 的发生和发展,免疫炎症活动可能起到了重要的参与作用。炎症小体是免疫细胞和其他细胞胞质中的高分子量蛋白质复合物,在固有免疫系统对细胞应激的反应中起着关键作用。炎症小体同时也是一个多蛋白信号转导平台,通常涉及 3 种蛋白质:NODlike 受体(NLR)、含有 CARD(ASC)的衔接蛋白样凋亡相关斑点蛋白和半胱氨酸蛋白酶,如 caspase-1 或 caspase-5^[12]。

迄今为止,最可能导致 AF 的炎症细胞类型为“含蛋白 3 的 NACHT、LRR 和 PYD 结构域”(NLRP3)炎症细胞^[13],它可以介导 caspase-1 从前 caspase-1 的成熟(激活),导致细胞因子(如 IL-1 β 、IL-6)的成熟和释放,并介导炎症性程序性细胞死亡,此种死亡称为热休克^[14],为了进一步探讨炎症小体 NLRP3 对于 AF 的形成与发展是否具有促进作用,我们对 AF 病人与非 AF 病人的 NLRP3 血清表达量进行检测,结果显示就 NLRP3 水平而言,相较于对照组,PAF 组与 nPAF 组水平均呈明显偏高($P<0.05$),另外 nPAF 组大于 PAF 组,说明 NLRP3 炎症小体与 AF 的发生关系密切,可能提示 AF 持续时间越长炎症反应就越剧烈。有研究^[14]证实 NLRP3 炎症小体可以被缺血所诱导,从而在心肌损伤的过程中产生多种信号激活,死亡的心肌细胞释放 dsDNA、RNA 和 ATP,dsDNA 和 RNA 可激活 TLR-NF κ B 信号通路,促进 NLRP3 和 pro-IL1 β 的启动,ATP 可以激活心肌细胞(CMs)中的 P2X 嘌呤受体 7 (P2X7R),增强 K⁺ 流出,促进 NLRP3 炎症复合物的组装,从而促进 caspase-1 的自身催化及活化^[14]。成熟的 caspase-1 通过两种机制进一步维持心肌重塑^[9],一方面,成熟的 caspase-1 可以通过将其前体蛋白切割成成熟的 IL-1 β 和 IL-18,IL-1 β 和 IL-18 的

增加将扩散和放大局部炎症并促进纤维化,这是导致心肌结构重塑的主要因素^[15]。另一方面,成熟的 caspase-1 裂解了 NLRP3 炎症小体的另一个关键成分 GSDMD,导致 GSDMD 的 N 端蛋白水解片段的形成,该片段可促进炎症细胞死亡,称为“热下垂”^[16]。PAF 及 nPAF 病人的 CMs 中 NLRP3 炎症小体的活性增加^[17],CMs 中 NLRP3 炎症小体的组成性激活可通过在小鼠中产生异位(触发)活性和促进电重构的再进入而增加 AF 易感性^[18]。

IL-6 为细胞毒性 T 细胞(CTL)和成纤维细胞所产生的的一类具备多效性的细胞因子^[18],可导致白细胞、中性粒细胞等浸润从而引发全身炎症的活化,而这些炎症介质又可导致血管及内皮的损伤进而通过影响心肌细胞的功能从而诱发 AF、心衰等心血管事件^[19-22]。AULIN 等^[23]认为,在 AF 病人中 IL-6 高水平与血栓栓塞和大出血的高风险相关,是血栓栓塞事件的独立危险因素。已有研究证实人体中 IL-6 水平与 IL-6R 水平呈明显直线相关,而 IL-6R 主要在免疫细胞及干细胞中表达^[24],绝大部分的 sIL-6R 是由选择性剪接这条途径生成的^[25],IL-6R 通过与 IL-6 结合,激活 JAK/STAT 等多条信号转导通路,产生大量终末攻击复合物,造成血管内皮受损从而导致各种心血管事件^[26]。IL-6R 中广泛存在的(欧洲群体 30%~40%)Rs2228145 此非同义变体被视作因果变体,其显著正相关于 sIL-6R 的循环水平^[27-28],而血浆中的 sIL6R 作为诱饵受体,负调节 IL6 信号,但是在组织水平上,细胞膜蛋白复合物中 IL-6R 的表达可以促进 IL-6 信号传导^[29]。细胞中 IL-6 信号转导经由 IL-6/膜与自身受体(mIL-6R)结合,或结合自身可溶性受体(sIL-6R),此反应的启动由 2 个糖蛋白 130,即 gp130 负责^[30],上述 2 类受体介导的为经典的 IL-6 信号途径即为:IL-6、IL-6R、gp130 组成复合物后通过激活丝裂原活化蛋白激酶途径和 Janus 激酶/信号转导和转录激活因子途径诱导靶基因的表达,从而发挥出其生物学效应^[31]。

此外,通过对 logistic 回归分析发现 LAD、年龄对于 AF 病人来说都是危险因素。LAD 作为代表心脏左心房大小及结构形态的重要结构,已证实与 AF 的发生有关:LAD 越大,AF 持续的时间就会越长,经早期经射消融术,术后再次复发的概率就会越高,LAD 增大与 AF 发生和发展可能有着密切联系,可以将左房内径增大作为 AF 发生的独立危险因素^[32-33],故在本研究中我们发现 AF 病人血清中 NLRP3 与 IL-6R 的水平与 LAD 呈正相关关系($r =$

$0.776, r = 0.682, P < 0.05$),同时结合 3 组 LAD 数值来看,我们会发现 AF 病人随着 AF 持续时间的不同,LAD 数值有差异,持续时间越长,病人的 LAD 越大。nPAF 组 LAD 大于 PAF 组、PAF 组 LAD 大于对照组($P < 0.05$)。LAD 增大,说明 AF 持续时间增加,左心房结构重构加重,而炎症是导致结构重构的重要原因,从而进一步证实了炎症与 AF 存在密不可分的联系。AF 病人 NLRP3、IL-6R 水平分别与左房内径成正相关,说明炎症越重,左心房重构越明显,就更容易诱发 AF 并且可能使得 AF 持续存在。对于年龄我们可以推测:随着年龄的增加正常健康人的心脏功能会逐渐降低,同样心房肌细胞的功能也会慢慢弱化,此时如果伴随着如 NLRP3、IL-6R 等炎症小体异常激活,心房肌细胞发生结构和/或电生理重构,AF 发生的概率会大大增加。但是目前,NLRP3 与其下游因子及 IL-6R 水平在年龄增长下的水平有所提高与否还未明确,尚需通过更为深入的研究来验证。

根据本研究我们得出以下结论:(1) PAF 组及 nPAF 组的病人血清中 NLRP3、IL-6R 水平的表达高于对照组,提示 AF 的发生与 IL-6R、NLRP3 炎症小体紧密相关,其在 AF 的发生、进展方面可能发挥着关键性作用,在治疗 AF 方面可能会给予更多有效可行的临床思路。(2) 进一步表示 AF 显著相关于炎性活动。(3) AF 病人的 LAD 和 NLRP3、IL-6R 表达同样具有相关性,推测其可能是由于 IL-6R 与 IL-6 结合引起的炎性活动与炎症小体 NLRP3 下游的相关炎性介质介导炎性活动的协同刺激下,由此使得心脏电重构与结构重塑使得 LAD 增大,导致 AF 的发生。

综上所述,AF 病人血清内炎症小体 NLRP3 与其下游因子表达量增多及 IL-6R 上调皆显著与 AF 相关,此成为 AF 治疗靶点的概率很高。然而本研究样本量有限,同时在其他因素影响下,包括对象选择、各类数据测定方法、组间对比等,还有水平限制,故提供的数据存在不足,尚需通过多中心、大样本研究来更为深入探讨 NLRP3、IL-6R 同 AF 的关系。

[参 考 文 献]

- [1] TETSUMA K, SATOSHI S, TAKANORI A, *et al.* Impact of catheter ablation for atrial fibrillation on cardiac disorders in patients with coexisting heart failure [J]. ESC Heart Failure, 2020,8(1):670.
- [2] MORIN DP, BERNARD ML, MADIAS C, *et al.* The state of the art: atrial fibrillation epidemiology, prevention, and treatment [J]. Mayo Clin Proc, 2016,91(12):1778.

- [3] PANAGIOTIS KORANTZOPOULOS MD, PHD, KONSTANTINOS P. LETSAS MD, *et al.* Inflammation and atrial fibrillation; a comprehensive review[J]. *J Arrhythmia*, 2018, 34(4):394.
- [4] SCOTT L, LI N, DOBREV D. Role of inflammatory signaling in atrial fibrillation[J]. *Int J Cardiol*, 2019, 15:287.
- [5] 朱飞宇, 徐庆梅, 朱建, 等. NLRP3-ASC-Caspase-1 信号通路在慢性心力衰竭患者外周血单核细胞中的表达[J]. *海南医学院学报*, 2021, 27(14):1052.
- [6] RALEIGH JV, MAURO AG, DEVARAKONDA T, *et al.* Reperfusion therapy with recombinant human relaxin-2 (Serelaxin) attenuates myocardial infarct size and NLRP3 inflammasome following ischemia/reperfusion injury via eNOS-dependent mechanism[J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(6):609.
- [7] MIGUEL CA, ENJUANES C, PHILIP G, *et al.* The prognostic value of interleukin 6 in multiple chronic diseases and all-cause death; The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). [J]. *Atherosclerosis*, 2018, 278:217.
- [8] SIMON A. JONES BJ. Recent insights into targeting the IL-6 cytokine family in inflammatory diseases and cancer[J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(12):773.
- [9] 许键, 何燕, 罗蓓蓓, 等. NLRP3 炎症小体与心房颤动的相关性研究[J]. *中国循环杂志*, 2017, 32(1):72.
- [10] WU G, CHENG M, HUANG H, *et al.* A variant of IL6R is associated with the recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation in a Chinese Han population[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6):e99623.
- [11] 胡耀明, 雷慧娟. IL-6、IL-18 与心房颤动的关系研究[J]. *实用中西医结合临床*, 2019, 19(8):1.
- [12] FOUAD AA, ABDEL-AZIZ AM, HAMOUDA AAH. Diacerein downregulates NLRP3/Caspase-1/IL-1 β and IL-6/STAT3 pathways of inflammation and apoptosis in a rat model of cadmium testicular toxicity[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2020, 195(2):499.
- [13] HE Y, HARA H. Mechanism and regulation of nlrp3 inflammasome activation [J]. *Trends Biochem Sci*, 2016, 41:1012.
- [14] CHEN G, CHELU MG, DOBREV D, *et al.* Cardiomyocyte inflammasome signaling in cardiomyopathies and atrial fibrillation; mechanisms and potential therapeutic implications [J]. *Front Physiol*, 2018, 9:1115.
- [15] NGUYEN MN, KIRIAZIS H, GAO XM, *et al.* Cardiac fibrosis and arrhythmogenesis[J]. *Compr Physiol*, 2017, 7(3):1009.
- [16] WANG YF, SHI PL, CHEN Q, *et al.* Mitochondrial ROS promote macrophage pyroptosis by inducing GSDMD oxidation. [J]. *J Mol Cell Biol*, 2019, 11(12):1069.
- [17] YAO CX, VELEVA T, SCOTT L, *et al.* Enhanced cardiomyocyte nlrp3 inflammasome signaling promotes atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 2018, 138(20):2227.
- [18] 陈各才, 阮中宝, 朱莉, 等. IL-6R 基因多态性与冠心病风险的关系[J]. *江苏医药*, 2019, 45(3):257.
- [19] 桑建, 隋利军, 高长征. 缙沙坦联合瑞舒伐他汀对老年永久性房颤患者血浆 C-反应蛋白、肿瘤坏死因子- α 及白细胞介素-6 水平的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(8):2025.
- [20] 桑翠, 王朋, 王天策, 等. 细胞因子信号转导负调控因子-1 和白细胞介素-6 在慢性房颤患者心房组织中的作用[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(13):3189.
- [21] 胡红平, 文媛, 张元元, 等. 稳心颗粒联合 RAS 抑制剂对高血压合并阵发性房颤患者血清 IL-6, hs-CRP, MMP-9, NT-proBNP 及左房重构的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2017, 26(25):2796.
- [22] 郑金国, 何永辉, 邓新桃, 等. IL-6 和 C 反应蛋白与房颤患者左房血栓和重度左房超声自发性显影的关系[J]. *天津医药*, 2015, 43(8):899.
- [23] AULIN J, SIEGBAHN A, HIJAZI Z, *et al.* Interleukin-6 and C-reactive protein and risk for death and cardiovascular events in patients with atrial fibrillation[J]. *Am Heart J*, 2015, 170(6):1151.
- [24] FONTES JA, ROSE NR, ČIHÁKOVÁD. The varying faces of IL-6: from cardiac protection to cardiac failure[J]. *Cytokine*, 2015, 74(1):62.
- [25] SCHUMACHER N, MEYER D, MAUERMANN A, *et al.* Shedding of endogenous interleukin-6 receptor (IL-6R) is governed by a disintegrin and metalloproteinase (ADAM) proteases while a full-length IL-6R isoform localizes to circulating microvesicles [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(43):26059.
- [26] 刘彦, 刘志忠, 张俊杰, 等. ACS 患者血清中 IL-6 和 IL-6R 的检测及其临床意义[J]. *临床心血管病杂志*, 2015, 31(4):389.
- [27] ROSE-JOHN S, WAETZIG GH, SCHELLER J, *et al.* The IL-6/sIL-6R complex as a novel target for therapeutic approaches[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2007, 11(5):613.
- [28] STEPHENS OW, ZHANG Q, QU PP, *et al.* An intermediate-risk multiple myeloma subgroup is defined by sIL-6r: levels synergistically increase with incidence of SNP rs2228145 and 1q21 amplification[J]. *Blood*, 2012, 119(2):503.
- [29] HUNTER CA, JONES SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease[J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(12):448.
- [30] CHRISTOPH G, STEFAN RJ. Dissecting interleukin-6 classic- and trans-signaling in inflammation and cancer[J]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1725:127.
- [31] ROSE-JOHN S. Interleukin-6 signalling in health and disease [J]. *F1000Res*, 2020, 9:F1000.
- [32] 胡翔稳, 莫辰, 徐庆梅, 等. 房颤患者血清 ST-2、TGF- β 2 水平检测及其与房颤结构重构的相关性分析[J]. *海南医学院学报*, 2021, 27(13):973.
- [33] 吴俊杰, 蔡志雄. 心房颤动与心房纤维化的相关机制研究进展[J]. *现代医药卫生*, 2017, 9:1343.