

- adherence and persistence with oral anticoagulants in atrial fibrillation[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2016, 16(5):349-363.
- [17] Garkina SV, Vavilova TV, Lebedev DS, et al. Compliance and adherence to oral anticoagulation therapy in elderly patients with atrial fibrillation in the era of direct oral anticoagulants[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2016, 13(9):807-810.
- [18] Laliberté F, Nelson WW, Lefebvre P, et al. Impact of daily dosing frequency on adherence to chronic medications among nonvalvular atrial fibrillation patients[J]. *Adv Ther*, 2012, 29(8):675-690.
- [19] Scirica BM, Bansilal S, Davoudi F, et al. Safety of ticagrelor in patients with baseline conduction abnormalities: A PLATO (Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes) analysis[J]. *Am Heart J*, 2018, 202:54-60.
- [20] 邹川, 吴柏杨, 廖晓阳. 高血压服药依从性的研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2013, 34(1):131-134.
- [21] Awwad O, Akour A, Al-Muhaissen S, et al. The influence of patients' knowledge on adherence to their chronic medications: a cross-sectional study in Jordan[J]. *Int J Clin Pharm*, 2015, 37(3):504-510.
- [22] Arnet I, Metaxas C, Walter PN, et al. The 8-item Morisky Medication Adherence Scale translated in German and validated against objective and subjective polyparmacy adherence measures in cardiovascular patients[J]. *J Eval Clin Pract*, 2015, 21(2):271-277.
- [23] Castellucci LA, Shaw J, van der Salm K, et al. Self-reported adherence to anticoagulation and its determinants using the morisky medication adherence scale[J]. *Thromb Res*, 2015, 136(4):727-731.
- [24] McRae-Clark AL, Baker NL, Sonne SC, et al. Concordance of direct and indirect measures of medication adherence in a treatment trial for cannabis dependence[J]. *J Subst Abuse Treat*, 2015, 57:70-74.
- [25] Arnet I, Walter PN, Hersberger KE. Polymedication Electronic Monitoring System (POEMS)—a new technology for measuring adherence[J]. *Front Pharmacol*, 2013, 4:26.
- [26] Chan AH, Reddel HK, Apter A, et al. Adherence monitoring and e-health: how clinicians and researchers can use technology to promote inhaler adherence for asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2013, 1(5):446-454.
- [27] Lugareshi A. RebiSmart™ (version 1.5) device for multiple sclerosis treatment delivery and adherence[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2013, 10(2):273-283.
- [28] Desteghe L, Vijgen J, Koopman P, et al. Telemonitoring-based feedback improves adherence to non-vitamin K antagonist oral anticoagulants intake in patients with atrial fibrillation[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(16):1394-1403.
- [29] Schulman S, Shortt B, Robinson M, et al. Adherence to anticoagulant treatment with dabigatran in a real-world setting[J]. *J Thromb Haemost*, 2013, 11(7):1295-1299.
- [30] Tsai K, PharmD, Erickson SC, et al. Adherence, persistence, and switching patterns of dabigatran etexilate[J]. *Am J Manag Care*, 2013, 19(9):325-332.
- [31] Hecker J, Marten S, Keller L, et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban therapy in daily-care patients with atrial fibrillation[J]. *Thromb Haemost*, 2016, 115(5):939-949.
- [32] Nelson WW, Song X, Coleman CI, et al. Medication persistence and discontinuation of rivaroxaban versus warfarin among patients with non-valvular atrial fibrillation[J]. *Curr Med Res Opin*, 2014, 30(12):2461-2469.
- [33] Alberts MJ, Peacock WF, Fields LE, et al. Association between once- and twice-daily direct oral anticoagulant adherence in nonvalvular atrial fibrillation patients and rates of ischemic stroke[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 215:11-13.
- [34] Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation[J]. *Europace*, 2013, 15(5):625-651.
- [35] Hendriks JM, de Wit R, Crijns HJ, et al. Nurse-led care vs. usual care for patients with atrial fibrillation: results of a randomized trial of integrated chronic care vs. routine clinical care in ambulatory patients with atrial fibrillation[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(21):2692-2699.
- [36] Timmers L, Boons CC, Verbrugge M, et al. Supporting adherence to oral anti-cancer agents: clinical practice and clues to improve care provided by physicians, nurse practitioners, nurses and pharmacists[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1):122.
- [37] Wu JY, Leung WY, Chang S, et al. Effectiveness of telephone counselling by a pharmacist in reducing mortality in patients receiving polypharmacy: randomised controlled trial[J]. *BMJ*, 2006, 333(7567):522-525.
- [38] Morawski K, Ghazizadeh R, Krumme A, et al. Association of a smartphone application with medication adherence and blood pressure control: the MedISAFE-BP randomized clinical trial[J]. *JAMA Intern Med*, 2018, 178(6):802-809.

收稿日期:2019-03-25

## STAT3 信号通路在心房颤动中的机制研究

向杰 刘明鑫 黄从新

(武汉大学人民医院心血管内科, 湖北 武汉 430060)

**【摘要】** STAT3 是 STATs 家族中重要成员之一, 参与调控机体内各种生物学过程, 近期有研究表明心房颤动发生后 STAT3 信号通路被大量激活, STAT3 可通过血管紧张素 II、miRNA、炎性因子和生长因子等在介导心房颤动发生的心肌纤维化、炎症和细胞凋亡等方面发挥重要作用, 因此 STAT3 可能是心房颤动进展过程中的关键调节因素。现就 STAT3 信号通路与心房颤动这一疾病间的关联及在此基础上的调控机制做一综述, 以期更深入地理解心房颤动的发生机制, 为心房颤动的治疗提供更加全面的理论基础。

**【关键词】** 心房颤动; STAT3; 信号通路

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.01.007

## Mechanism of STAT3 Signaling Pathway in Atrial Fibrillation

XIANG Jie, LIU Mingxin, HUANG Congxin

(Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China)

**【Abstract】** STAT3 is one of the important members of the STATs family and is involved in regulating various biological processes in the body. Recent studies have shown that STAT3 signaling pathway is activated in large amounts after atrial fibrillation (AF). STAT3 plays an important role in myocardial fibrosis, inflammation, apoptosis, etc., which mediate atrial fibrillation through angiotensin II, miRNA, inflammatory factors, growth factors, etc. Therefore, STAT3 may be a key regulator of atrial fibrillation progression. This article mainly reviews the relationship between STAT3 signaling pathway and atrial fibrillation and the regulation of this mechanism, in order to understand deeply the mechanism of atrial fibrillation and provide a more comprehensive theoretical basis for the treatment of atrial fibrillation.

**【Key words】** Atrial fibrillation; STAT3; Signaling pathway

信号转导与转导激活因子 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 是 STATs 家族中一个重要成员, 作为多种细胞因子信号转导途径中的共同转录因子, 其参与调控机体内各种生物学过程如细胞增殖、分化、凋亡以及组织的修复和再生, 并且在慢性炎症、氧化应激和免疫调节等方面也具有不可忽视的作用<sup>[1-2]</sup>。传统观念上, 心房颤动 (房颤) 的发病机制: 触发活动、房颤发生的基质和相关调节因子<sup>[3]</sup>, 然而迄今为止仍无一个确切的定论<sup>[4]</sup>。近来, 有一种新的观点认为 STAT3 信号通路在房颤的病理生理过程中也发挥着重要作用。

### 1 STAT3

STAT 蛋白家族存在于细胞浆内, 是生物免疫系统发挥作用过程中最主要的细胞因子和活化转录因子之一。到目前为止已鉴定了 7 种 STAT 蛋白, 包括 STAT1 ~ 6 (其中 STAT5 包括 5a 和 5b)<sup>[5]</sup>。与 STATs 家族的其他成员拥有共同的结构特征, STAT3 可通过可变剪接产生两种亚型, 即 STAT3 $\alpha$  和 STAT3 $\beta$ <sup>[5]</sup>。它具有多种生物学功能, 但主要作用是调节编码蛋白质的众多基因的转录因子和编码 micro-RNAs (miRNA) 的基因<sup>[6]</sup>。STAT3 能被许多配体激活, 如白介素 (interleukin, IL)-6 和 IL-10 等细胞因子类, 表皮生长因子、HER2/neu 和血管内皮生长因子等生长因子类, 以及其他如瘦素、血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 和 miRNA-21 等。STAT3 完全转录的激活需酪氨酸和转录激活域丝氨酸磷酸化, 其信号转导过程大致分为三步: (1) 酪氨酸激酶的激活; (2) 激活的 JAK 激酶引起 STAT3 磷酸化; (3) 激活的 STAT3 形成二聚体, 暴露出相应信号并进入核内, 与 DNA 序列结合调节基因的转录。STAT3 可表达于多种不同类型的心脏细胞中, 例如心肌细胞、心脏成纤维细胞、内皮细胞、平滑肌细胞、炎性细胞和心脏神经元, 这为它参与各种心脏疾病的过程创造了条件<sup>[6]</sup>。房颤通过多种

应激原诱导促进心房重构, 包括纤维化和炎症以及机械牵拉和细胞因子刺激等, 而在此过程中, STAT3 信号通路的激活是必经之路。

### 2 心房结构重构

心房重构尤其是心房结构重构被认为是房颤发展的主要原因<sup>[7]</sup>, 其具有两个最重要的病理特征: 细胞凋亡和心肌纤维化<sup>[8]</sup>。而在有关心房结构重构的广泛研究中, 特别强调了心房纤维化, 它作为替代退化的心肌实质的修复过程而发生, 主要由心房成纤维细胞生成的纤维状胶原积累所致<sup>[9]</sup>。除了纤维化外, 炎症浸润、坏死、脂肪浸润、淀粉样变和心肌细胞肥大在心房重构中也十分常见<sup>[10]</sup>。目前报道的心肌结构重构涉及的分子机制中, STAT3 的激活不可或缺, 通过靶向调控这些信号影响着疾病的转归<sup>[11]</sup>, 更好地理解这些病理生理过程可为房颤的防治提供新的靶点, 有助于干预心肌结构重构的发生。

### 3 STAT3 与肾素-血管紧张素系统

肾素-血管紧张素系统的激活被认为参与了房颤的结构重构<sup>[12]</sup>。研究人员发现, 在房颤动物模型或是房颤的临床患者体内, 均观察到 Ang II 表达水平的增高, 而抑制 Ang II 表达后, 心肌纤维化的形成明显减轻, 房颤的发生率也随之下降<sup>[13]</sup>。目前已确定 STAT3 通过两种不同的机制参与了 Ang II 诱导的心房结构重构; 在心房成纤维细胞中, Ang II 促使 Ras 相关的 C3 肉毒素底物 1 (Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1, Rac1) 以自分泌和/或旁分泌方式诱导产生细胞因子, 或活化 JAK 激酶而激活 STAT3, 从而促进成纤维细胞的增生<sup>[14]</sup>; 在心房肌细胞中, 激活的 STAT3 通过半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶家族蛋白参与各种心脏病中发生的细胞凋亡<sup>[15]</sup>。由此可见, Ang II 可通过激活成纤维细胞及心房肌细胞的 STAT3 信号通路导致心肌纤维化和细胞凋亡从而介导房颤结构重构。

### 3.1 Ang II/Rac1/STAT3

2008 年, Tsai 等<sup>[16]</sup>首次证明了心房结构重构可由 Ang II/JAK/STAT3 途径介导。在研究中, 他们利用体外心房肌细胞和成纤维细胞, 体内动物模型和人类心房肌样本证实了心房心肌中 Ang II/JAK/STAT 信号通路的存在。结果显示, 在心房肌细胞和成纤维细胞中 Ang II 通过 Rac1 激活 STAT3 导致心房的结构变化, 这一过程可被氯沙坦和辛伐他汀阻断。这也是首次证明他汀类药物能阻断心房肌细胞和成纤维细胞中 Ang II 信号传导分子机制的研究, 因此他们提出他汀类药物和血管紧张素 II 受体阻滞剂 (ARB) 或血管紧张素转换酶抑制剂的组合可能是治疗房颤心房结构重构的良好治疗选择。在另一项实验中, Tsai 等<sup>[17]</sup>将 10 只成年猪作为实验组通过 600 次/min 心房起搏诱发房颤, 另外 10 只作为对照, 结果发现实验组猪的心房有明显的结构改变和炎症反应, 并且检测到心房组织 Ang II 水平升高, STAT 1 和 STAT 3 出现磷酸化激活, 介导 Ang II 激活 STAT3 的他汀类药物的分子靶点 Rac1 也被激活。因此认为活化的 Ang II/Rac1/STAT3 可能与起搏引起的持续性颤动的心房重构有关。这一研究成果进一步提示 ARB 和他汀类药物联合应用可作为房颤新的治疗方案。除影响结构重构外, Tsai 等<sup>[16]</sup>还表明 Ang II 可能在电重构中也起一定作用, 但其具体机制有待进一步研究。小鼠注射 Ang II 2 周后发现在心房中 STAT3 显著磷酸化但在心室中未发现上述现象的产生, 这些结果表明心房比心室更易受到 Ang II 的刺激, 而 Ang II 诱导的 JAK/STAT 激活在心房中比在心室中更为独特, 但这一发现的具体机制尚不清楚。另有研究<sup>[18]</sup>发现持续性房颤合并风湿性心脏病患者 Ang II/Rac1/STAT3 信号传导增强, 并且这些信号传导介质的表达水平增加与左室内径增大有关。

综上所述, Rac1 是 Ang II 激活 STAT3 的重要途径之一, 选择性阻断 Rac1 可作为房颤新的治疗靶点, 即联合应用 ARB 和他汀类药物。目前关于 Ang II 参与房颤的电重构以及 Ang II 作用于心房和心室 STAT3 差异性激活还不是很清楚, 但为未来研究提供了一个新视角。

### 3.2 Ang II/AT1 受体/STAT3

Zheng 等<sup>[19]</sup>首次报道了 STAT3-DNA 结合活性在 AngII 诱导心房成纤维细胞中基质金属蛋白酶-1 (matrix metalloproteinase 1, MMP-1) 和 MMP-2 转录中的作用。其认为心房成纤维细胞中 MMP-1 和 MMP-2 表达上调可能是由于 STAT3 活性升高和 STAT3-DNA 结合活性增高所致。在他们的研究中, WP1066 (STAT3 抑制剂) 和氯沙坦 (AT1 受体拮抗剂) 诱导 STAT3 与 MMP-1 及 MMP-2 启动子序列的亲合力减弱后, MMP-1 和 MMP-2

的表达显著下调, 进一步证明了 AngII 诱导的 MMP 表达需 STAT3-DNA 结合活性。该研究还认为 AngII 诱导的 STAT3 通路在心房结构重构中存在双重作用: 在心房成纤维细胞中, WP1066 阻断了 STAT3, 降低了 AngII 诱导的成纤维因子的转录, 降低了胶原的合成。这表明, STAT3 通路促进了心房纤维化的进展, 并在 AngII 诱导的心房结构重构中起着积极的调节作用; 在心房肌细胞中, 用 WP1066 抑制 STAT3 而显著增强了 AngII 诱导的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-8 基因的表达, 促进缺氧和缺葡萄糖处理后的心房肌细胞凋亡<sup>[19]</sup>。这表明, STAT3 通路对心房肌细胞凋亡具有保护作用, 并在 AngII 诱导的心房结构重构中起抗心肌凋亡作用。因此, 该实验得出 AngII/AT1 受体/STAT3 是心房结构重构中的重要信号通路这一结论, AngII 可增强心房心肌细胞凋亡和心房细胞外基质的沉积, 可能有助于房颤发生。Zheng 等<sup>[20]</sup>观察到房颤患者的心房样本中, AngII 水平远高于非房颤患者。在大鼠模型研究中, 他们证明注射 AngII 可激活 STAT3 从而诱导心房中胶原合成和细胞凋亡的显著增加, 而 AngII 诱导的心房肌细胞凋亡可被氯沙坦所抑制, 表明 AngII 促进了心房纤维化和细胞凋亡。

以上研究表明, Ang II 诱导成纤维细胞 MMP 表达与 STAT3-DNA 结合活性有关, AT1 受体是 Ang II 激活 STAT3 的另一重要途径。STAT3 在心房成纤维细胞中表现为促进了心房纤维化的进展, 而在心房肌细胞中对细胞凋亡却有保护作用, 这与 Ang II 诱导心房重构有多种下游信号通路有关<sup>[19]</sup>。

### 4 STAT3 与 miRNA-21

Huang 等<sup>[21]</sup>首次揭示了 STAT3/miRNA-21 之间存在相互作用, 它在心脏手术后被激活并可通过促进心房纤维化进而引起房颤。在大鼠的心房纤维化改造模型中, 房颤上调 STAT3 和 miRNA-21 的表达, 而使用 STAT3 抑制剂 S3I-201 阻断 STAT3 的活化后导致了 miRNA-21 表达水平下调; 同样地, 大鼠 miRNA-21 基因的缺陷也导致 STAT3 激活受阻, 从而改善心房纤维化, 减弱大鼠房颤的诱发和维持。反之, miRNA-21 的过表达诱导心肌成纤维细胞发生活化, 使其具有更高水平的 STAT3 磷酸化。另有研究表明<sup>[22]</sup>, 心脏成纤维细胞中 miRNA-21 过表达与细胞黏附分子 1 (CADM1)/STAT3 相关。该实验指出, miRNA-21 通过调控 CADM1/STAT3 通路和对 CADM1 的靶向作用来抑制心脏成纤维细胞的增殖。miRNA-21 过表达通过降低 CADM1 表达进而通过 STAT3 信号通路促进心脏纤维化, 进一步表明 STAT3 是心脏纤维化重塑和房颤的重要信号分子。综上所述, miRNA-21 与 STAT3 相互作用可能参与了房颤的发生发展, 而调节 miRNA-21 的表达及 STAT3 的活化可能是预防或治疗房颤的

关键点之一。

### 5 STAT3 与炎症因子

STAT3 介导的炎症因子在房颤的进展中起着至关重要的作用。IL-6 已被证明是炎症反应的主要介质,通过 STAT3 激活和相关的下游信号传递。IL-6 过表达诱导心脏纤维化、心肌肥大和房颤<sup>[23]</sup>。有研究表明特异性抑制 STAT3 不仅显著下调 IL-6 在诱导胶原合成中的作用,而且通过减少纤维化过程有效地抑制压力超负荷引起的心肌肥大<sup>[24]</sup>。IL-6 可引起心肌成纤维细胞 STAT3 磷酸化并升高 miRNA-21 水平,促进心房纤维化<sup>[21]</sup>。肿瘤坏死因子样细胞凋亡弱诱导物 (TNF-like weak inducer of apoptosis, TWEAK) 是肿瘤坏死因子促炎细胞因子家族的成员之一, Hao 等<sup>[25]</sup>通过实验证明 TWEAK/Fn14 轴通过激活 JAK2/STAT3 通路促进心房肌细胞肥大,进一步导致房颤的发生。Jiang 等<sup>[26]</sup>证明了 AT-基序结合因子 1 的下调可通过增强 STAT3 信号的激活和 STAT3 的 DNA 结合活性而促进房颤的炎症过程。另有相关研究表明,IL-10 和 IL-11 通过激活 STAT3 来减少纤维化,防止凋亡细胞,减少炎症反应<sup>[27-28]</sup>。由此可得出,无论是促炎因子还是抑炎因子都可通过 STAT3 的介导来参与房颤的病理生理过程,而炎症反应在房颤的发病机制中的作用尚不完全清楚,仍需进一步探索。

### 6 STAT3 与生长因子

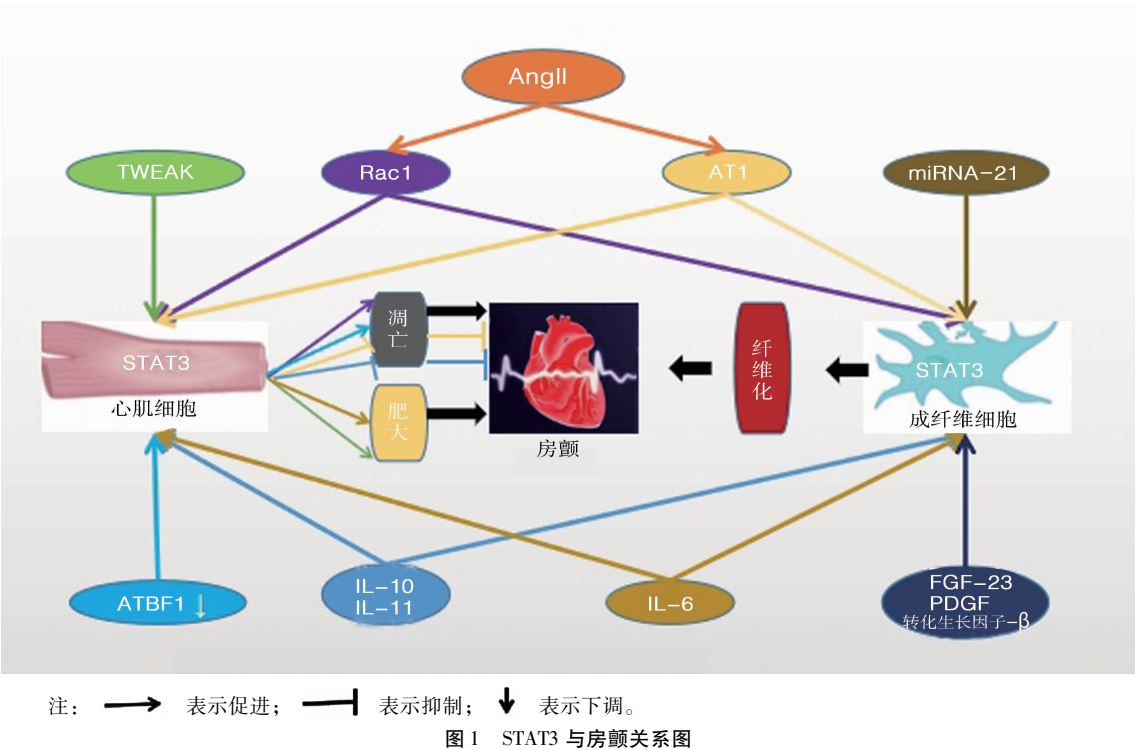
Dong 等<sup>[29]</sup>应用免疫组织化学方法检测正常窦性心律和房颤患者成纤维细胞生长因子 23 (fibroblast growth factor-23, FGF-23) 等的表达,并将心肌成纤维细胞与不同浓度的重组 FGF-23 蛋白共培养,研究结

果发现,与窦性心律组相比,房颤组 FGF-23、 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白和胶原-1 水平显著升高,暴露于高浓度的重组 FGF-23 蛋白增加了 STAT3 积累。其结果提示 FGF-23 介导 STAT3 和 Smad3 的信号通路在房颤患者心房纤维化机制中起关键作用,而这种作用是通过增加心房内细胞外胶原沉积来实现的。Chen 等<sup>[30]</sup>对心房成纤维细胞血小板源生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF) 的研究认为,PDGF 刺激心房可上调 JAK-STAT 的表达和活性,从而促进细胞外基质蛋白的产生,而 PDGF 对促细胞外基质蛋白生成的成纤维细胞激活作用是通过 JAK-STAT 激活介导的。另外该研究还指出抑制 STAT3 可减少心肌梗死后小鼠左室功能不全相关的心房纤维化,这进一步表明 STAT3 变化在房颤中的重要性。另有研究指出转化生长因子- $\beta$  介导的 CD44/STAT3 信号通路在心房纤维化和/或房颤发展的发病机制中起关键作用,其通过增强心房中的细胞外胶原沉积来介导<sup>[31]</sup>。综上所述,STAT3 介导的生长因子主要是通过增加心房内细胞外胶原沉积来参与房颤的发生发展。

### 7 STAT3 与房颤关系图 (见图 1)

### 8 结语与展望

STAT3 在介导房颤发生的心肌纤维化、炎症和细胞凋亡等方面发挥着重要的作用,但其复杂的作用机制仍需进一步的探索。正是因为 STAT3 在房颤的发生发展过程中有着重要作用,对 STAT3 通路的干预措施可能是预防和治疗房颤的一项重要策略,深入探讨与 STAT3 相关的房颤发生机制及其靶向治疗或将成为今后的研究方向。



## 参考文献

- [1] Hilfiker-Kleiner D, Hilfiker A, Fuchs M, et al. Signal transducer and activator of transcription 3 is required for myocardial capillary growth, control of interstitial matrix deposition, and heart protection from ischemic injury [J]. *Circ Res*, 2004, 95(2):187-195.
- [2] Kurdi M, Booz GW. JAK redux: a second look at the regulation and role of JAKs in the heart [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009, 297(5): H1545-H1556.
- [3] Benussi S, de Maat GE. Atrial remodelling and function: implications for atrial fibrillation surgery [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2018, 53(suppl\_1): i2-i8.
- [4] Lau DH, Schotten U, Mahajan R, et al. Novel mechanisms in the pathogenesis of atrial fibrillation: practical applications [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(20): 1573-1581.
- [5] Bharadwaj U, Kasembeli MM, Eckols TK, et al. Monoclonal antibodies specific for STAT3 $\beta$  reveal its contribution to constitutive STAT3 phosphorylation in breast cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2014, 6(4): 2012-2034.
- [6] Haghighi A, Ricke-Hoch M, Stapel B, et al. STAT3, a key regulator of cell-to-cell communication in the heart [J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 102(2): 281-289.
- [7] Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2008, 1(1): 62-73.
- [8] 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(9): 1453-1468.
- [9] Tan AY, Zimetbaum P. Atrial fibrillation and atrial fibrosis [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2011, 57(6): 625-629.
- [10] Venteclef N, Guglielmi V, Balse E, et al. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipo-fibrokinases [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(13): 795-805.
- [11] Haghighi A, Stapel B, Hoch M, et al. STAT3 and cardiac remodeling [J]. *Heart Fail Rev*, 2011, 16(1): 35-47.
- [12] Li D, Shinagawa K, Pang L, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure [J]. *Circulation*, 2001, 104(21): 2608-2614.
- [13] Savelieva I, John CA. Atrial fibrillation and heart failure: natural history and pharmacological treatment [J]. *Europace*, 2004, 5 Suppl 1: S5-S19.
- [14] Faruqi TR, Gomez D, Bustelo XR, et al. Rac1 mediates STAT3 activation by autocrine IL-6 [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98(16): 9014-9019.
- [15] Misao J, Hayakawa Y, Ohno M, et al. Expression of bcl-2 protein, an inhibitor of apoptosis, and Bax, an accelerator of apoptosis, in ventricular myocytes of human hearts with myocardial infarction [J]. *Circulation*, 1996, 94(7): 1506-1512.
- [16] Tsai CT, Lai LP, Kuo KT, et al. Angiotensin II activates signal transducer and activators of transcription 3 via Rac1 in atrial myocytes and fibroblasts: implication for the therapeutic effect of statin in atrial structural remodeling [J]. *Circulation*, 2008, 117(3): 344-355.
- [17] Tsai CT, Lin JL, Lai LP, et al. Membrane translocation of small GTPase Rac1 and activation of STAT1 and STAT3 in pacing-induced sustained atrial fibrillation [J]. *Heart Rhythm*, 2008, 5(9): 1285-1293.
- [18] Xue XD, Huang JH, Wang HS. Angiotensin II activates signal transducers and activators of transcription 3 via Rac1 in the atrial tissue in permanent atrial fibrillation patients with rheumatic heart disease [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 71(1): 205-213.
- [19] Zheng LY, Zhang MH, Xue JH, et al. Effect of angiotensin II on STAT3 mediated atrial structural remodeling [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18(16): 2365-2377.
- [20] Zheng L, Jia X, Zhang C, et al. Angiotensin II in atrial structural remodeling: the role of Ang II/JAK/STAT3 signaling pathway [J]. *Am J Transl Res*, 2015, 7(6): 1021-1031.
- [21] Huang Z, Chen XJ, Qian C, et al. Signal transducer and activator of transcription 3/microRNA-21 feedback loop contributes to atrial fibrillation by promoting atrial fibrosis in a rat sterile pericarditis model [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2016, 9(7): pii: e003396.
- [22] Cao W, Shi P, Ge JJ. miR-21 enhances cardiac fibrotic remodeling and fibroblast proliferation via CADM1/STAT3 pathway [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2017, 17(1): 88.
- [23] Hu YF, Chen YJ, Lin YJ, et al. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12(4): 230-243.
- [24] Mir SA, Chatterjee A, Mitra A, et al. Inhibition of signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) attenuates interleukin-6 (IL-6)-induced collagen synthesis and resultant hypertrophy in rat heart [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(4): 2666-2677.
- [25] Hao L, Ren M, Rong B, et al. TWEAK/Fn14 mediates atrial-derived HL-1 myocytes hypertrophy via JAK2/STAT3 signalling pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(9): 4344-4353.
- [26] Jiang Q, Ni B, Shi J, et al. Down-regulation of ATBF1 activates STAT3 signaling via PIAS3 in pacing-induced HL-1 atrial myocytes [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 449(3): 278-283.
- [27] Krishnamurthy P, Rajasingh J, Lambers E, et al. IL-10 inhibits inflammation and attenuates left ventricular remodeling after myocardial infarction via activation of STAT3 and suppression of HuR [J]. *Circ Res*, 2009, 104(2): e9-e18.
- [28] Obana M, Maeda M, Takeda K, et al. Therapeutic activation of signal transducer and activator of transcription 3 by interleukin-11 ameliorates cardiac fibrosis after myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2010, 121(5): 684-691.
- [29] Dong Q, Li S, Wang W, et al. FGF23 regulates atrial fibrosis in atrial fibrillation by mediating the STAT3 and SMAD3 pathways [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(11): 19502-19510.
- [30] Chen Y, Surinkaew S, Naud P, et al. JAK-STAT signalling and the atrial fibrillation promoting fibrotic substrate [J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(3): 310-320.
- [31] Chang SH, Yeh YH, Lee JL, et al. Transforming growth factor-beta-mediated CD44/STAT3 signaling contributes to the development of atrial fibrosis and fibrillation [J]. *Basic Res Cardiol*, 2017, 112(5): 58.

收稿日期: 2019-05-28