

# NLRP3 炎症小体在心房颤动中的作用的研究进展

杨宏杰 孔彬 黄鹤

(武汉大学人民医院心内科 心血管病湖北省重点实验室, 湖北 武汉 430060)

**【摘要】**心房颤动(房颤)的发病率与日俱增,尽管在过去二十年中,房颤的治疗手段日新月异,但房颤患者的致残率、致死率仍居高不下。因此,需继续探索房颤的新型治疗靶点,从而造福患者。炎症反应在房颤的发生发展过程中发挥着重要的作用。近年来,核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NLRP3)炎症小体在心血管疾病中的作用引起越来越多学者的关注。多项研究证实 NLRP3 炎症小体与房颤关系密切,但其机制尚不清楚,深入阐明 NLRP3 炎症小体与房颤的关系,对房颤的防治具有重要意义。现就 NLRP3 炎症小体与房颤的关系及其机制的研究进展做一综述。

**【关键词】**心房颤动;NLRP3 炎症小体;心脏重构

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.06.013

## Role of NLRP3 Inflammasome in Atrial Fibrillation

YANG Hongjie, KONG Bin, HUANG He

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

**【Abstract】**The incidence of atrial fibrillation(AF) is increasing recently. Although the treatment of AF has changed rapidly over the past two decades, the morbidity and mortality rates of patients with AF remain high. Therefore, it is necessary to continue to explore new therapeutic targets for the treatment of AF, thereby benefiting patients with clinical atrial fibrillation. The inflammatory response plays an important role in the development of AF. In recent years, the role of nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3 (NLRP3) inflammasome in cardiovascular diseases has attracted the attention of more and more scholars. A number of studies have confirmed that NLRP3 inflammasome are closely related to AF, but the mechanism is still unclear. The relationship between NLRP3 inflammasome and AF is deeply clarified, which is of great significance for the prevention and treatment of AF. This article reviews the research progress on the relationship between NLRP3 inflammasome and AF and its mechanism.

**【Key words】**Atrial fibrillation; NLRP3 inflammasome; Cardiac remodeling

心房颤动(房颤)是临床上最常见的心律失常。房颤可增加脑卒中发生风险以及加重心力衰竭的症状<sup>[1-2]</sup>。房颤的发生机制主要包括基质触发以及折返维持<sup>[3]</sup>。虽然目前房颤的治疗取得一定效果,但部分患者的治疗仍未能取得满意效果,需积极寻找房颤新的治疗靶点。炎症反应在房颤的发生发展过程中发挥着重要的作用。核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体,因其促炎作用被应用于多种心血管疾病中而被广泛研究。本综述总结了 NLRP3 炎症小体的结构和功能、与心脏重构的关系、与房颤的关系及机制。

## 1 NLRP3 炎症小体的结构和功能

### 1.1 NLRP3 炎症小体的结构

NLRP3 炎症小体由 NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis associated speck like protein containing CARD, ASC)和延展性天光氨酸激酶 1 前体(pro-caspase-1)组成<sup>[4-5]</sup>,见图 1A。NLRP3 包含三种结构域:富含亮氨酸的重复序列(LRR),中心核苷酸结合和寡聚化结构域(NATCH)和 N-末端 pyrin(PYD)结构域。ASC 是由含有 C 末端 caspase 募集结构域(CARD)以及含有 N-末端的 PYD 组成。Pro-caspase-1 是由 CARD、p20 和 p10 结构域组成<sup>[6]</sup>。NLRP3 炎症小体是一种细胞内蛋白相互作用的复合物,可识别损

伤相关分子模式 (DAMPs), 并促使炎症因子的成熟, 从而启动炎症反应<sup>[7-8]</sup>。活化的 NLRP3 将 pro-caspase-1 切割成活性形式 caspase-1<sup>[9]</sup>。活化的 caspase-1 则将 pro-白介素 (IL)-1 $\beta$  和 pro-IL-18 切割成活性形式: IL-1 $\beta$  和 IL-18<sup>[10-12]</sup>, 见图 1B, 从而发挥代谢、炎症以及免疫效应。NLRP3 炎症小体也可通过

caspase-1 依赖的方式诱导细胞焦亡<sup>[13]</sup>。因此, NLRP3 炎症小体是一种免疫反应介质, 可通过 caspase-1 激活 IL-1 $\beta$  和 IL-18, 从而产生免疫应答。IL-1 $\beta$  过度激活可导致组织广泛损伤, 从而导致各种急、慢性炎症疾病<sup>[14]</sup>。

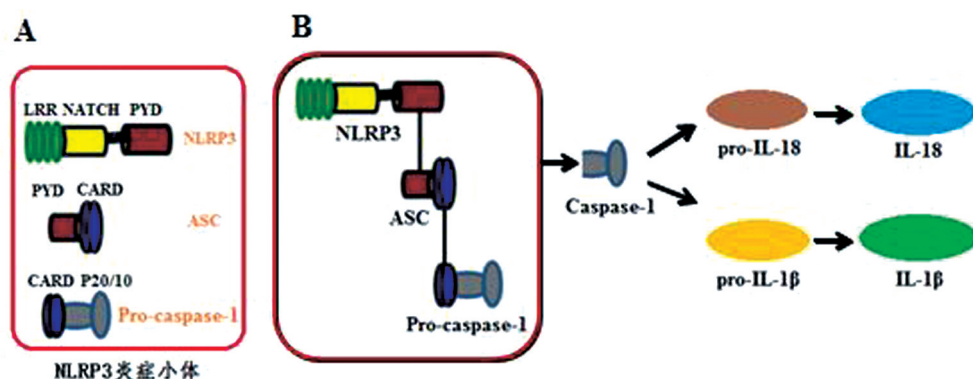


图1 NLRP3 炎症小体的 (A) 结构与 (B) 激活过程

## 1.2 NLRP3 炎症小体的激活

NLRP3 炎症小体的激活需接受两种不同的序贯信号: 信号一和信号二。信号一是“启动”信号, 该信号是通过激活核因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 后, NF- $\kappa$ B 诱导 NLRP3 转录, 从而诱导编码炎症因子的基因表达。外源性微生物分子 (如细菌脂多糖) 或宿主炎症因子 [如肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 和内源性病原体相关分子模式 (PAMPs)] 均可激活转录因子 NF- $\kappa$ B<sup>[15-16]</sup>。信号二是“激活”信号, 该信号则通过激活 Toll 样受体 (TLR) 或诱导活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 产生<sup>[17-18]</sup> 从而诱导 NLRP3 炎症小体调整结构、组装, 导致 caspase-1 的募集和激活。

游离脂肪酸也可通过激活 TLR 从而激活 NLRP3 炎症小体。此外, 氧化低密度脂蛋白可通过激活 CD36-TLR4-TLR6 信号通路进而激活 NLRP3 炎症小体。CD36 则可通过释放组织蛋白酶来激活 NLRP3 炎症小体<sup>[19]</sup>。最近的研究发现, 离子流如  $K^+$  外流和  $Ca^{2+}$  动员也可激活 NLRP3 炎症小体。细胞内  $K^+$  减少可激活 NLRP3 炎症小体, 但  $K^+$  如何调节这一过程目前尚不清楚。可能的解释:  $K^+$  外流可诱导线粒体功能障碍和线粒体氧化应激从而激活 NLRP3 炎症小体<sup>[20]</sup>。  $Ca^{2+}$  动员也可激活 NLRP3 炎症小体<sup>[21]</sup>。抑制  $Ca^{2+}$  动员可抑制 NLRP3 的组装和激活。总之, NLRP3 炎症小体的激活可通过三条不同的信号通路: (1) DAMP/PAMP 诱导 ROS 产生, 从而触发 NLRP3 炎症小体的激活; (2) 结晶或颗粒加速溶酶体不稳定从而促进组织蛋白酶 B 与 NLRP3 的结合; (3) NLRP3 炎症

小体通过嘌呤能受体 (P2X7) 感知  $K^+$  外流从而激活 NLRP3。

## 1.3 NLRP3 炎症小体的调节

最近, 一些研究相继报道了双链 RNA 依赖性蛋白激酶 (PKR)、鸟苷酸结合蛋白质 5 (GBP5) 和 NIMA 相关激酶 7 (Nek7) 可调节 NLRP3 炎症小体的活化<sup>[22-23]</sup>。去除胞内 PKR 后, 多种刺激对 caspase-1 的激活以及对 IL-1 $\beta$  和 IL-18 的分化成熟作用减弱, 证实了 PKR 与 NLRP3 的活化密切相关。此外, GBP5 也被报道参与了 NLRP3 的活化作用<sup>[24]</sup>。最近的研究证实 Nek7 在 NLRP3 炎症小体的调控以及活化中起着关键的作用<sup>[23, 25]</sup>。Nek7 可调控 NLRP3 寡聚化以及 ASC 斑点形成。此外, 在巨噬细胞中, Nek7 是 NLRP3 活化必不可少的条件。动物模型已证实, 与野生型小鼠相比, Nek7 基因敲除小鼠的 IL-1 $\beta$  释放减少, 免疫细胞募集减少以及疾病的发病率降低<sup>[25]</sup>, 这些都证实了 Nek7 可能是 NLRP3 炎症小体激活的正性调节因子。

## 2 NLRP3 炎症小体在房颤中的作用

NLRP3 炎症小体在多种心血管疾病中发挥着重要的作用, 包括心肌梗死、动脉粥样硬化、高血压和扩张性心肌病等。近年来, NLRP3 炎症小体被证实参与了房颤的发生发展过程。

### 2.1 NLRP3 炎症小体在心房肌中的表达

NLRP3 炎症小体的组成成分被证实存在于心肌细胞和成纤维细胞中均有表达, NLRP3 在心脏成纤维细胞中表达最为丰富。Yao 等<sup>[26]</sup> 分离房颤患者心房肌细胞以及正常人的心房肌细胞发现 NLRP3 炎症小体的

组成成分 NLRP3、ASC 和 Casp1-p20 在房颤患者和正常人的心房肌上均有表达,且持续性房颤患者中的 NLRP3、ASC 和 Casp1-p20 蛋白表达水平均较正常人高。此外,在小鼠和狗的心房肌细胞上也有 NLRP3、ASC 和 Casp1-p20 的表达。证实了 NLRP3 炎症小体在心房肌上表达丰富。

## 2.2 NLRP3 炎症小体促发房颤的可能机制

炎症与多种房颤相关病理过程,包括氧化应激、纤维化和血栓形成密切相关。炎症因子包括 IL-6、TNF- $\alpha$  和 IL-10 等在房颤的发生发展过程中发挥着重要的角色<sup>[27]</sup>。这些炎症因子被证实在房颤的脑卒中发生风险以及射频消融术后房颤的复发中起着重要作用。房颤的发生机制包括结构重构和电重构等。心房肌纤维化在房颤的结构重构中发挥着重要的作用。在房颤患者的心房肌中,可发现炎症因子如 IL-6 和 TNF- $\alpha$  的水平显著升高,纤维化程度显著增加,并且 IL-6 和 TNF- $\alpha$  的水平与纤维化程度呈正相关<sup>[28]</sup>。在房颤射频消融术后的患者,房颤复发患者血清中的 C 反应蛋白(CRP)和 IL-6 以及基质金属蛋白酶 2 较未复发患者显著升高,且 CRP 和 IL-6 水平与基质金属蛋白酶 2 水平呈正相关,这些结果均证实炎症因子与房颤结构重构密切相关<sup>[29]</sup>。此外,炎症因子与房颤电重构也密切相关。TNF- $\alpha$  过表达的小鼠钙运作异常,从而导致房颤易感性增加<sup>[30]</sup>。TNF- $\alpha$  可通过增加钙瞬变、瞬时外向钾电流( $I_{to}$ )和钠钙交换电流( $I_{NCX}$ ),从而导致晚期后除极,进而触发房颤<sup>[31]</sup>。NLRP3 是近年来新发现的炎症小体,其被证实在炎症因子 IL-1 $\beta$  和 IL-18 的分泌中发挥关键作用。

### 2.2.1 结构重构

结构重构可能是房颤心房肌最明显的变化,包括心房纤维化、心房增大以及心房肌细胞超微结构改变,这些变化使得心房传导功能异常,心房更容易形成折返和转子形成。

2.2.1.1 NLRP3 炎症小体对心房肌肥大的影响:心房肌肥大在房颤的发生发展过程中起着关键的作用。Yao 等<sup>[26]</sup>发现激活 NLRP3 炎症小体可导致心房肌肥厚和心房肌重量增加,肥厚相关基因 Mef2c 表达水平显著升高,而基因敲除 NLRP3 后可逆转心房肌肥厚。Qiu 等<sup>[32]</sup>对慢性肾病大鼠行心脏彩超发现,慢性肾病大鼠左房内径较对照组大鼠显著升高,心房肌 NLRP3、ASC 和 pro-caspase-1 蛋白水平较对照组显著升高,房颤诱发率显著增加。

2.2.1.2 NLRP3 炎症小体对心房肌炎症的影响:炎症反应激活与房颤的发生发展密切相关。NLRP3 产

生的 IL-1 $\beta$  和 IL-18 被证实与阵发性房颤以及孤立性房颤的预后呈正相关<sup>[33]</sup>。He 等<sup>[34]</sup>对 71 例房颤合并二尖瓣狭窄的患者左心耳研究发现,二尖瓣狭窄合并房颤患者左心耳 NLRP3 和 IL-1 $\beta$  的蛋白表达水平较二尖瓣狭窄合并非房颤患者显著升高,二尖瓣狭窄合并房颤患者心肌 M1 巨噬细胞浸润较非房颤患者更严重。Luan 等<sup>[35]</sup>发现促炎因子 IL-18 与房颤密切相关,房颤患者血清中 IL-18 较正常人显著升高,且持续性房颤患者 IL-18 水平较阵发性房颤患者更高,此外,房颤患者血清 IL-18 水平与左房内径呈正相关。Sun 等<sup>[36]</sup>则发现脂多糖可通过增加心房巨噬细胞浸润,使 IL-1 $\beta$  分泌增加,导致房颤易感性增加。

2.2.1.3 NLRP3 炎症小体对心房肌纤维化的影响:心房肌纤维化在房颤的发生发展中起着关键作用。由于 NLRP3 炎症小体也在心肌成纤维细胞上表达,而心肌成纤维细胞在心房肌纤维化以及房颤的基质形成发挥着重要的作用。多项研究证实 NLRP3 炎症小体与心房肌纤维化联系紧密。Matsushita 等<sup>[37]</sup>发现 ASC 和 IL-1 $\beta$  基因敲除小鼠分别表现出心肌纤维化指标 MCP-1、CTGF、Collagen-I mRNA 表达水平较野生型小鼠显著升高,且房颤诱发率显著增加。Qiu 等对慢性肾病的大鼠研究发现,慢性肾病大鼠心房肌 NLRP3、ASC 和 pro-caspase-1 蛋白水平较对照组显著升高,且心房肌纤维化指标 Collagen-I、 $\alpha$ -SMA 蛋白水平较对照组显著升高,慢性肾病大鼠房颤诱发率及房颤持续时间显著增加<sup>[27]</sup>。此外,Qiu 等<sup>[38]</sup>在另外一项研究发现丹参多酚酸盐通过抑制 NLRP3 炎症小体的激活和心房肌纤维化,从而降低心肌梗死后房颤的发生风险,这些研究都证实了 NLRP3 炎症小体激活后可导致心房肌纤维化从而促发房颤。

### 2.2.2 电重构

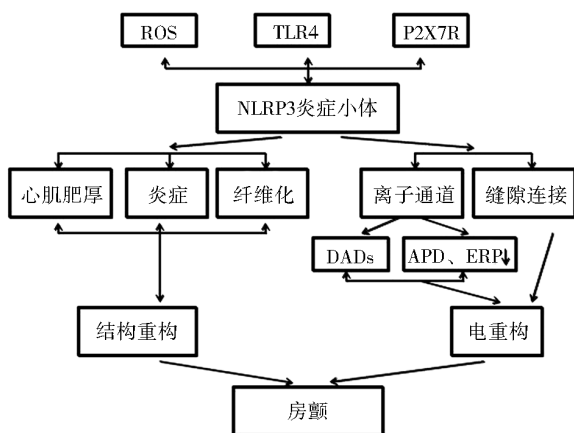
电重构是促发房颤最具特征的机制之一。目前的研究证实多种离子电流在房颤的发生发展中起关键作用,包括 L 型  $Ca^{2+}$  电流和内向整流  $K^{+}$  电流。此外,缝隙连接也在房颤电重构中发挥重要作用。

NLRP3 炎症小体与离子通道的关系密切,NLRP3 炎症小体可通过影响特定的离子通道促发房颤。最新的研究已证实,分离来源于阵发性房颤的心房肌细胞,NLRP3 炎症小体被激活,Casp1-p20 蛋白水平明显增加,而给予 NLRP3 抑制剂 MCC90 可降低房颤的发生风险<sup>[26]</sup>。心肌特异性 NLRP3 过表达的小鼠离子通道超快速激活的钾离子电流( $I_{Kur}$ )和乙酰胆碱(ACh)敏感的钾离子电流( $I_{K,ACh}$ )的 mRNA 表达水平上调, $K_{v1.5}$  电流密度增加,而这些离子通道蛋白的水平与心房肌动作电位密切相关,这使得动作电位时程(action



potential duration, APD) 延长,有效不应期缩短,从而导致房颤易感性增加。同时,心肌特异性 NLRP3 过表达使得离子通道 KCNA5、G 蛋白门控的内向整流钾离子电流 (GIRK)1 和 GIRK4 的 mRNA 水平表达上调,雷诺丁受体 2 表达上调,从而使肌浆网钙漏增加,导致心房肌晚期后除极。相反,心脏特异性敲除 NLRP3 可抑制肌浆网钙漏,使离子通道 KCNA5、GIRK1 和 GIRK4 的 mRNA 水平表达下调,使得肌浆网钙漏减少,房颤易感性降低。另外一项研究<sup>[39]</sup>证实心肌特异性敲除 NLRP3 和 Casp1 可显著缩短糖尿病小鼠 QTc 间期,缩短复极 90% 动作电位时程 (APD<sub>90</sub>),从而降低心律失常发生风险,而用 NLRP3 炎症小体的抑制剂 MCC950 也可得出同样的结论<sup>[32]</sup>。IL-1 $\beta$  是 NLRP3 炎症小体活化后的产物。给予糖尿病小鼠 IL-1 $\beta$  激动剂可显著延长心肌细胞 APD<sub>90</sub>,使  $I_{to}$  电流密度降低,钙漏增加, p-CaMK II 和 ox-CaMK II 蛋白表达升高。给予 IL-1 $\beta$  拮抗剂可逆转上述过程,从而降低心律失常发生风险。虽然此文献报道的是 NLRP3 炎症小体与室性心律失常的关系,但也提供了新的思路。未来需更多的研究来证实 NLRP3 炎症小体与房颤的关系。

此外 NLRP3 炎症小体与心房缝隙连接密切相关。慢性肾病大鼠可通过激活 NLRP3 炎症小体从而增加房颤易感性,通过检测心房肌缝隙连接蛋白 Cx40 和 Cx43 后发现,缝隙连接蛋白在慢性肾病大鼠心房肌中表达较对照组显著升高<sup>[27]</sup>,证实了 NLRP3 炎症小体与心房缝隙连接之间的关系。



注: P2X7R: 嘌呤能受体; DADs: 晚后除极; ERP: 有效不应期。

图2 NLRP3 炎症小体促发房颤的机制

### 3 总结

总之, NLRP3 炎症小体在房颤中的作用已被多项研究证实, 根据现有的研究证据, 针对 NLRP3 炎症小体相关的信号通路的靶点药物可能会给房颤的治疗带来新的希望。目前的实验大多局限于临床前实验,

而未来需大量的前瞻性随机对照研究来证实这些药物靶点的临床转换价值。目前针对 NLRP3 炎症小体相关信号通路的作用靶点为探索房颤的治疗提供了很多线索。针对 NLRP3 炎症小体的上游治疗, 选择性抑制 NLRP3 炎症小体复合物的成分如 NLRP3、ASC 和 pro-caspase-1, 抑制 caspase-1 分化成熟和 NLRP3 炎症小体的激活, 以及选择性抑制 NLRP3 炎症小体的下游的效应物如 IL-1 $\beta$ 、IL-18, 或许可为房颤患者的药物新靶点提供新的思路。抑制 NLRP3 炎症小体复合物的成分如 NLRP3、ASC 和 pro-caspase-1 可通过 shRNAs 或 CRISPR/Cas9 基因编辑技术实现。使用 MCC950 可抑制 NLRP3、ASC 和 pro-caspase-1 结构域之间的联系。阻断 IL-1 $\beta$  目前最为热门的两个药物分别是 Anakinra、中和 IL-1 $\beta$  抗体的药物——Canakinumab。多种 caspase-1 抑制剂目前正被开发成抗炎药物用于多种炎症性疾病。近年来, 一项多中心研究<sup>[40]</sup> (CANTOS 研究) 旨在探索选择性抑制 IL-1 $\beta$  的药物 Canakinumab 治疗心肌梗死的疗效, 结果发现 Canakinumab 可显著降低心肌梗死后心血管事件的发生, 这项研究为 NLRP3 炎症小体的靶向治疗房颤带来了希望。未来需大量的临床多中心随机对照研究来证实这些抑制 NLRP3 炎症小体的靶向药物, 从而为临床房颤患者的治疗带来新的选择。

### 参考文献

- [1] 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.
- [2] Freeman JV, Wang Y, Akar J, et al. National trends in atrial fibrillation hospitalization, readmission, and mortality for medicare beneficiaries, 1999-2013 [J]. *Circulation*, 2014, 135(13):1227-1239.
- [3] Heijman J, Voigt N, Nattel S, et al. Cellular and molecular electrophysiology of atrial fibrillation initiation, maintenance, and progression [J]. *Circ Res*, 2014, 114(9):1483-1499.
- [4] Amin J, Boche D, Rakic S. What do we know about the inflammasome in humans? [J]. *Brain Pathol*, 2017, 27(2):192-204.
- [5] Schroder K, Tschopp J. The inflammasome [J]. *Cell*, 2010, 140(6):821-832.
- [6] Kim JK, Shin DM, Sasakawa C. Molecular mechanisms regulating NLRP3 inflammasome activation [J]. *Cell Mol Immunol*, 2016, 13(2):148-159.
- [7] He Y, Hara H, Núñez G. Mechanism and regulation of NLRP3 inflammasome activation [J]. *Trends Biochem Sci*, 2016, 41(12):1012-1021.
- [8] Xue Y, Enosi Tuipulotu D, Tan WH, et al. Emerging activators and regulators of inflammasomes and pyroptosis [J]. *Trends Immunol*, 2019, 40(11):1035-1052.
- [9] Sutterwala FS, Haasken S, Cassel SL. Mechanism of NLRP3 inflammasome activation [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2014, 1319(1):82-95.
- [10] Takahashi M. NLRP3 inflammasome as a novel player in myocardial infarction [J]. *Int Heart J*, 2014, 55(2):101-105.
- [11] Sun Y, Abbondante S, Karmakar M, et al. Neutrophil caspase-11 is required for cleavage of caspase-1 and secretion of IL-1 $\beta$  in aspergillus fumigatus infection

- [J]. *J Immunol*, 2018, 201(9):2767-2775.
- [12] Eldridge MJG, Sanchez-Garrido J, Hoben GF, et al. The atypical ubiquitin E2 conjugase UBE2L3 is an indirect caspase-1 target and controls IL-1 $\beta$  secretion by inflammasomes[J]. *Cell Rep*, 2017, 18(5):1285-1297.
- [13] Sallman DA, Cluzeau T, Basiorka AA. Unraveling the pathogenesis of MDS: the NLRP3 inflammasome and pyroptosis drive the MDS phenotype[J]. *Front Oncol*, 2016, 6:151.
- [14] Liberale L, Carbone F, Camici GG, et al. IL-1 $\beta$  and statin treatment in patients with myocardial infarction and diabetic cardiomyopathy[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(11):1764.
- [15] Thawkar BS, Kaur G. Inhibitors of NF- $\kappa$ B and P2X7/NLRP3/Caspase 1 pathway in microglia: novel therapeutic opportunities in neuroinflammation induced early-stage Alzheimer's disease[J]. *J Neuroimmunol*, 2019, 326:62-74.
- [16] Yang Y, Wang H, Kouadir M. Recent advances in the mechanisms of NLRP3 inflammasome activation and its inhibitors[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(2):128.
- [17] Py BF, Kim MS, Vakifahmetoglu-Norberg H, et al. Deubiquitination of NLRP3 by BRCC3 critically regulates inflammasome activity[J]. *Mol Cell*, 2013, 49(2):331-338.
- [18] Juliana C, Fernandes-Alnemri T, Kang S, et al. Nontranscriptional priming and deubiquitination regulate NLRP3 inflammasome activation[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(43):36617-36622.
- [19] Guo H, Callaway JB, Ting JPY. Inflammasomes: mechanism of action role in disease, and therapeutics[J]. *Nat Med*, 2015, 21(7):677-687.
- [20] Cai X, Chen J, Xu H, et al. Prion-like polymerization underlies signal transduction in antiviral immune defense and inflammasome activation[J]. *Cell*, 2014, 156(6):1207-1222.
- [21] Murakami T, Ockinger J, Byles J, et al. Critical role for calcium mobilization in activation of the NLRP3 inflammasome[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 109(28):11282-11287.
- [22] Shi H, Wang Y, Li X, et al. NLRP3 activation and mitosis are mutually exclusive events coordinated by NEK7, a new inflammasome component[J]. *Nat Immunol*, 2016, 17(3):250-258.
- [23] He Y, Zeng MY, Yang D, et al. NEK7 is an essential mediator of NLRP3 activation downstream of potassium efflux[J]. *Nature*, 2016, 530(7590):354-357.
- [24] Shenoy AR, Wellington DA, Kumar P, et al. GBP5 promotes NLRP3 inflammasome assembly and immunity in mammals[J]. *Science*, 2012, 336(6080):481-485.
- [25] Schmid-Burgk JL, Chauhan D, Schmidt T, et al. A genome-wide CRISPR (clustered regularly interspaced short palindromic repeats) screen identifies NEK7 as an essential component of NLRP3 inflammasome activation[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(1):103-109.
- [26] Yao C, Veleza T, Scott L, et al. Enhanced cardiomyocyte NLRP3 inflammasome signaling promotes atrial fibrillation[J]. *Circulation*, 2018, 138(20):2227-2242.
- [27] 夏平, 杨浩. 炎症与心房颤动相关性的研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2015, 36(5):637-641.
- [28] Qu YC, Du YM, Wu SL, et al. Activated nuclear factor-kappaB and increased tumor necrosis factor-alpha in atrial tissue of atrial fibrillation[J]. *Scand Cardiovasc J*, 2009, 43(5):292-297.
- [29] Okumura Y, Watanabe I, Nakai T, et al. Impact of biomarkers of inflammation and extracellular matrix turnover on the outcome of atrial fibrillation ablation: importance of matrix metalloproteinase-2 as a predictor of atrial fibrillation recurrence[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2011, 22(9):987-993.
- [30] Saba S, Janczewski AM, Baker LC, et al. Atrial contractile dysfunction, fibrosis, and arrhythmias in a mouse model of cardiomyopathy secondary to cardiac-specific overexpression of tumor necrosis factor-alpha[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005, 289(4):H1456-H1467.
- [31] Lee SH, Chen YC, Chen YJ, et al. Tumor necrosis factor-alpha alters calcium handling and increases arrhythmogenesis of pulmonary vein cardiomyocytes[J]. *Life Sci*, 2007, 80(19):1806-1815.
- [32] Qiu H, Ji C, Liu W, et al. Chronic kidney disease increases atrial fibrillation inducibility: involvement of inflammation, atrial fibrosis, and connexins[J]. *Front Physiol*, 2018, 9:1726.
- [33] Gungor B, Ekmekci A, Arman A, et al. Assessment of interleukin-1 gene cluster polymorphisms in lone atrial fibrillation: new insight into the role of inflammation in atrial fibrillation[J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2013, 36(10):1220-1227.
- [34] He G, Tan W, Wang B, et al. Increased M1 macrophages infiltration is associated with thrombogenesis in rheumatic mitral stenosis patients with atrial fibrillation[J]. *PLoS One*, 2016, 11(3):e0149910.
- [35] Luan Y, Guo Y, Li S, et al. Interleukin-18 among atrial fibrillation patients in the absence of structural heart disease[J]. *Europace*, 2010, 12(12):1713-1718.
- [36] Sun Z, Zhou D, Xie X, et al. Cross-talk between macrophages and atrial myocytes in atrial fibrillation[J]. *Basic Res Cardiol*, 2016, 111(6):63.
- [37] Matsushita N, Ishida N, Ibi M, et al. IL-1 $\beta$  plays an important role in pressure overload-induced atrial fibrillation in mice[J]. *Biol Pharm Bull*, 2019, 42(4):543-546.
- [38] Qiu H, Liu W, Lan T, et al. Salvianolate reduces atrial fibrillation through suppressing atrial interstitial fibrosis by inhibiting TGF- $\beta$ 1/Smad2/3 and TXNIP/NLRP3 inflammasome signaling pathways in post-MI rats[J]. *Phytomedicine*, 2018, 51:255-265.
- [39] Monnerat G, Alarcón ML, Vasconcellos LR, et al. Macrophage-dependent IL-1 production induces cardiac arrhythmias in diabetic mice[J]. *Nat Commun*, 2016, 7:13344.
- [40] Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(12):1119-1131.

收稿日期:2019-11-03