

电免疫学在心房颤动发病机制和诊疗策略中的研究进展

杨娜 孙华鑫 商鲁翔 周贤惠

(新疆医科大学第一附属医院心脏中心起搏电生理科 新疆心电生理与心脏重塑重点实验室,新疆乌鲁木齐 830054)

【摘要】心房颤动(房颤)是临床上最常见的心律失常,严重影响患者生命健康及生活质量。目前房颤发生机制尚未完全阐明,研究表明免疫系统在房颤发生过程中被激活,参与心房重塑过程,并由此提出“电免疫学”的概念。现就免疫细胞电生理特性、免疫细胞与心肌细胞互作、免疫系统异常活动在房颤中的作用及机制进行系统综述。

【关键词】电免疫学;心房颤动;免疫系统;心房重塑;治疗

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.10.012

Electroimmunology in the Pathogenesis and Diagnostic Strategy of Atrial Fibrillation

YANG Na, SUN Huaxin, SHANG Luxiang, ZHOU Xianhui

(Department of Pacing and Electrophysiology, Department of Cardiac Electrophysiology and Remodeling, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang, China)

【Abstract】 Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia in clinic, which seriously affects the health and quality of life of patients. At present, the mechanism of AF has not been fully elucidated. Studies have shown that the immune system is activated during the occurrence of AF and participate in the process of atrial remodeling, thus putting forward the concept of “Electroimmunology”. This article systematically reviews the electrophysiological properties of immune cells, the interaction between immune cells and cardiomyocytes, and the role and mechanism of abnormal activities of the immune system in AF.

【Key words】 Electroimmunology; Atrial fibrillation; Immune system; Atrial remodeling; Treatment

心房颤动(房颤)是临床中最常见的心律失常,发病率和患病率呈逐年上升趋势^[1]。房颤严重影响患者的生命健康和生活质量,已成为中国重要的公共卫生健康问题。房颤的发病机制复杂多样,包括电重塑、结构重塑、自主神经重塑等在内的心房重塑是房颤发生发展的病理生理基础^[2]。近期研究表明免疫系统参与心房重塑的多个阶段,协同促进房颤进展。有关免疫细胞固有电生理特性及其作用的认知在不断积累,由此提出“电免疫学”概念。免疫细胞通过离子通道和缝隙连接影响心肌细胞的电生理,当心律失常发生时,免疫细胞与心肌细胞之间的电生理异常参与心律失常的病理生理过程。电免疫学为心律失常领域的免疫机制研究提供了概念框架,搭建了电生理学与免疫学之间的桥梁^[3]。现就房颤研究领域内的电免疫学研究证据进行综述,以明确免疫细胞电生理特性、免疫细胞与心肌细胞互作、免疫系统异常活动

在房颤中的作用及机制。

1 心脏原位免疫细胞的电生理特性

免疫是指机体抵御病原微生物侵袭及抵抗多种疾病的能力,包括免疫防御、免疫监视和免疫稳定。免疫反应包括两个阶段:先天免疫反应和适应性免疫反应。前者是免疫反应的第一阶段,由髓系细胞(如单核细胞、巨噬细胞和树突状细胞)或淋巴样细胞(自然杀伤细胞和先天淋巴样细胞)的防御所介导;后者是第二阶段,由 T 和 B 淋巴细胞介导。先天免疫细胞通过其表达的模式识别受体识别病原体相关分子模式,诱导促炎细胞因子的分泌,随后刺激抗原表位的产生和呈递,激活获得性免疫反应。淋巴细胞受到病原体刺激后会产生抗原特异性反应,且部分会分化为长期记忆的 T 和 B 淋巴细胞^[4]。

成年哺乳动物的心脏由心肌细胞和非心肌细胞组成。非心肌细胞包括成纤维细胞样细胞、内皮细

基金项目:国家自然科学基金(82100343,82260064,82060069)

通信作者:周贤惠, E-mail:zhouxhuiyf@163.com

胞、免疫细胞、平滑肌细胞等^[5]。单细胞 RNA 测序结果表明成人非心肌细胞在心房、心室中分别占 70%、50%，其中免疫细胞在成年心脏中占 5% ~ 20%^[6]。心脏免疫细胞包括巨噬细胞、单核细胞、T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、树突状细胞和肥大细胞等，其中心脏巨噬细胞的数量最多，约占总细胞的 4.7%，其次是单核细胞，约占 4.3%^[7]。

免疫细胞与心肌细胞类似，可通过表达各种通道蛋白调整其膜电位、细胞内钙活动和其他信号。免疫细胞可表达钾通道、钠通道、钙通道、瞬时受体电位 (transient receptor potential, TRP) 通道、配体门控离子通道等。

在细胞生理学中，钾通道的主要功能是控制膜电位，巨噬细胞中的钾通道主要促进负的膜电位，包括电压门控钾通道 $K_v1.3$ 和 Ca^{2+} 激活的钾通道 $K_{Ca}3.1$ 。 $K_v1.3$ 参与设定静息膜电位，与 $K_v1.5$ 形成异源四聚体，在免疫细胞中具有独特的通道动力学。 $K_{Ca}3.1$ 和钙库操纵性 Ca^{2+} 内流之间存在紧密耦合， $K_{Ca}3.1$ 经 Ca^{2+} 释放所激活的 Ca^{2+} 释放激活 Ca^{2+} (Ca^{2+} release-activated Ca^{2+} , CRAC) 通道促进细胞内钙内流，进一步增强 CRAC 电流，延长钙信号转导和钙库再充盈^[8]。Xu 等^[9] 研究证明 $K_{Ca}3.1$ 通道有可能通过信号转导调节巨噬细胞表达促炎细胞因子 [如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等]，有助于 M1/M2 型巨噬细胞的极化。淋巴细胞也广泛表达 $K_v1.3$ 和 $K_{Ca}3.1$ ，静息的幼稚 T 淋巴细胞主要表达 $K_v1.3$ ，激活后 T 淋巴细胞主要表达 $K_{Ca}3.1$ ，并参与维持胞内 Ca^{2+} 信号。1 型和 2 型辅助性 T 细胞主要表达 $K_{Ca}3.1$ ，并依赖 $K_{Ca}3.1$ 产生细胞因子，辅助性 T 细胞 17 则主要表达 $K_v1.3$ ，并调节白细胞介素 (interleukin, IL)-17 的产生。因此，通过激活 $K_v1.3$ 和 $K_{Ca}3.1$ 可维持 Ca^{2+} 内流所需的负的膜电位^[10]。与 T 淋巴细胞相似，B 淋巴细胞广泛表达钾通道 $K_v1.3$ 和 $K_{Ca}3.1$ 来调节负的膜电位，并且 $K_v1.3$ 在 IgD^-CD27^+ 类转换记忆 B 淋巴细胞和浆细胞中表达较高，而 $K_{Ca}3.1$ 是活化的幼稚和 IgD^+CD27^+ 记忆 B 淋巴细胞中的主要钾通道^[11]。

在细胞生理学中，钠通道可传播动作电位和促进质膜去极化。其中电压门控钠通道 (voltage-gated sodium channel, Na_v) 主导可兴奋细胞中动作电位的产生、传播。巨噬细胞可表达包含 $Na_v1.1$ 、 $Na_v1.3 \sim 1.7$ 、 $Na_v1.9$ 在内的 7 种 Na_v ，并且 Na_v ($Na_v1.1 \sim 1.4$ 、 $Na_v1.6$ 和 $Na_v1.7$) 的选择性抑制剂可以抑制脂多糖诱导巨噬细胞释放一氧化氮，故 Na_v 可在巨噬细胞的炎症介质释放中发挥作用^[12-13]。

Ca^{2+} 是细胞信号传递的关键第二信使，免疫细胞主要是通过 CRAC 通道调节 Ca^{2+} 内流，CRAC 通道对 Ca^{2+} 高度选择，其可通过耗尽内质网的 Ca^{2+} 库激活。内质网的 Ca^{2+} 库耗尽将诱导位于内质网的基质相互作用分子 (stromal interaction molecule, STIM) 1 和 STIM2 发生构象变化，招募 CRAC 并导致钙池操纵 Ca^{2+} 内流。ORAI1 是 CRAC 通道的编码基因，在巨噬细胞中，ORAI1 介导细胞内的基础 Ca^{2+} 内流。在中性粒细胞中，G 蛋白耦联受体和酪氨酸激酶相关受体参与钙内流。在肥大细胞中，STIM1 和 ORAI1 调节着细胞内的钙内流^[14]。TRP 通道是位于细胞膜上的非选择性阳离子通道。其中瞬时受体电位香草酸亚型 1 (transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1) 表达于巨噬细胞、树突状细胞及 T 淋巴细胞中，其通过钙信号转导调节增殖、凋亡、细胞因子分泌或 T 淋巴细胞活化^[15]。在巨噬细胞中，TRPV1 可引起 Ca^{2+} 内流，促进 Ca^{2+} -钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II 的磷酸化和核转录因子红系 2 相关因子 2 的核定位，从而抑制 M1 型巨噬细胞极化^[16]。在脾树突状细胞中，辣椒素 (TRPV1 激动剂) 处理以剂量依赖的方式激活 TRPV1 以增加细胞内钙水平，并促进降钙素基因相关肽的释放，参与免疫动态平衡^[17]。在 T 淋巴细胞中，TRPV1 通过影响细胞内 Ca^{2+} 内流，促进 T 淋巴细胞激活或诱导 T 淋巴细胞死亡^[18]。

配体门控离子通道中的 P2X 受体是一种非选择性阳离子通道，由细胞外三磷酸腺苷激活，促进 Na^+ 、 Ca^{2+} 和其他阳离子的内流^[19]。P2X1 受体介导 T 淋巴细胞静息态的 Ca^{2+} 内流、三磷酸腺苷产生，并以自反馈的形式维持细胞代谢稳态^[20]。

由此可见，免疫细胞表达的离子通道可通过调节膜电位和离子变化来调节免疫细胞驱动的炎症反应。研究^[21]表明心肌细胞与免疫细胞拥有共同的离子通道，如 ORAI1 和 STIM1 等。在心肌细胞特异性敲除 STIM1 小鼠中易诱发出心律失常、心肌传导速度下降和动作电位时程 (action potential duration, APD) 增加。据此，有理由推测心脏原位免疫细胞和心肌细胞的共表达分子决定了心脏整体电生理性质的稳定，并在心律失常发生发展中扮演重要角色。其他免疫细胞的离子通道功能对心脏电生理稳态的作用暂未知，未来仍需要更多相关基础研究来阐明。

2 细胞免疫在房颤电重塑、结构重塑和自主神经重塑机制中的作用

2.1 免疫细胞在房颤电重塑中的角色

房颤时，心房发生电重塑使心房有效不应期增加

从而适应房颤,心肌电紊乱会加重心房组织结构的损伤,降低心房的自我代偿储备功能。房颤导致电重构的机制与离子通道功能改变有关,尤其是 I_{Na-L} 减少,导致 APD 缩短、心房有效不应期缩短。

免疫细胞可通过与心肌细胞接触、互作的形式,直接改变心肌细胞的电生理特性。Hulsmans 等^[22]首次表明在小鼠和人类的房室结和窦房结中均存在常驻巨噬细胞,它们通过表达缝隙连接蛋白 43 (connexin 43, Cx43) 维持电传导,在房室结中的 Cx43 调控小鼠房室结心肌细胞 APD 和静息膜电位,巨噬细胞特异性 Cx43 敲除和巨噬细胞缺陷小鼠均出现自发性房室传导阻滞。Simon-Chica 等^[23]研究证实,心脏常驻巨噬细胞表面表达的 Cx43 是电偶联的先决条件,计算机模拟实验表明巨噬细胞可促进静息心肌细胞的去极化、缩短或延长 APD,这些作用可被偶联强度及个体巨噬细胞的电生理特性影响。目前心房常驻巨噬细胞的特征、分布和数量,对心房肌细胞的互作形式,及其在房颤触发、维持中的作用和确切分子机制尚不清楚。

免疫细胞可通过分泌细胞因子调节离子通道功能和钙稳态。巨噬细胞分泌许多细胞因子,包括 TNF- α 、巨噬细胞移动抑制因子 (macrophage migration inhibition factor, MIF)、IL-1 β 、IL-6 等。Tai 等^[24]在兔模型中发现齐拉西酮可使心房肌细胞中的 TNF- α 表达上调,诱导细胞质和线粒体活性氧产生,进而激活钙调激酶,导致 I_{Na-L} 增强和肌质网的 Ca^{2+} 泄漏增加,使细胞内 Ca^{2+} 超载,促进房颤发生。在房颤患者心房组织中 MIF 呈高表达, MIF 处理 HL-1 心房肌细胞后,细胞中的钙瞬态、肌质网钙含量、 Na^+ - Ca^{2+} 交换器流出率、钙泄漏、瞬时外向钾电流和超快速延迟整流钾电流均增加,促进心房异位搏动^[25]。在脂多糖诱导的炎症房颤模型中,促炎巨噬细胞分泌 IL-1 β 抑制心房心肌细胞震动蛋白的表达和 I_{Ca-L} 的 $\alpha 1C$ 亚单位的转录,参与心房电重塑^[26]。此外,IL-6 水平升高会迅速降低心脏 Cx43 和 Cx40 的表达,从而诱导心房电重塑^[27]。

2.2 免疫细胞在房颤结构重塑中的角色

房颤心房结构重塑中最突出的特征是纤维化,纤维化后心房传导速度降低并诱导心房异质性。巨噬细胞和成纤维细胞产生半乳糖凝集素 3 与转化生长因子- $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$) 相互作用,激活下游的 TGF- $\beta 1$ /Smad 途径,促进心房纤维化^[28]。中性粒细胞、巨噬细胞中表达的趋化因子 C-X-C 基序配体-1,通过结合膜受体趋化因子受体-2 增加促炎细胞因子,从而导致心房纤维化。Zhang 等^[29]发现房颤患者的循环血液中趋化因子 C-X-C 基

序配体-1 水平更高,在动物房颤模型中趋化因子受体-2 表达上调,与房颤诱发率、心房直径、纤维化、巨噬细胞浸润呈正相关,敲除趋化因子受体-2 基因后可缓解这些改变。肥大细胞可通过分泌 TNF- α 和 IL-1 β 诱导炎症和产生基质金属蛋白酶 9 来促进纤维化重塑^[30]。由上可知,免疫细胞可通过释放细胞因子参与心房组织的纤维化过程。

2.3 免疫细胞在房颤自主神经重塑中的角色

房颤自主神经重塑主要表现为交感神经和迷走神经的过度支配和神经芽生。迷走神经主要是通过作用于继发于毒蕈碱受体激活的离子通道功能,乙酰胆碱影响 G 蛋白调节的内向整流钾通道影响心房复极化,激活 G 蛋白调节的内向整流钾通道和抑制 I_{Ca-L} 参与房颤的发生发展过程。交感神经激活主要是通过刺激 β_1 肾上腺素受体 (β_1 受体)、 β_2 肾上腺素受体 (β_2 受体) 等激活引发 I_{Ca-L} 、肌质网钙释放通道 Ryanodine 受体,增加钙内流、钙再摄取,最终诱发房颤^[31]。

免疫细胞介导的神经炎症性浸润可促进以交感神经芽生为主的交感过度支配。Lyu 等^[32]发现儿茶酚胺诱导的炎症环境可促进巨噬细胞释放神经生长因子,通过巨噬细胞上的 β_1 受体调节心脏交感神经重塑。激活 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 炎症小体后,成熟的 IL-1 β 可调节合成神经生长因子,进而促进心脏交感神经支配^[33]。Yang 等^[34]研究表明在实验兔中给予神经生长因子和去甲肾上腺素处理,房颤发生率明显升高,伴左心房 I_{Ca-L} 增加,瞬时外向钾通道电流减少。

2.4 自身免疫抗体在房颤中的作用及可能机制

B 淋巴细胞通过分泌抗体在体液免疫中发挥作用,当机体免疫系统功能失调时,就会产生病理性自身抗体,心脏自主神经系统激活自身抗体被证明可能参与房颤的发展^[35]。M2 毒蕈碱胆碱能受体 (M2-muscarinic acetylcholine receptor, M2R) 可介导心脏的副交感神经信号, $\beta_{1/2}$ 受体激活后可介导心脏交感神经反应。房颤患者血清 M2 毒蕈碱受体自身抗体 (M2-muscarinic receptor autoantibody, M2R-AAbs) 浓度升高,且与左心耳 TGF- $\beta 1$ 和结缔组织生长因子表达呈正相关^[36]。Deng 等^[37]建立兔 M2R-AAbs 过表达模型证实, M2R-AAbs 可增加房颤易感性。Shang 等^[38]建立兔 β_1 受体自身抗体 (β_1 -adrenergic receptor autoantibody, β_1 -AAbs) 过表达模型,发现高滴度 β_1 -AAbs 诱导心房电生理改变和促进心房纤维化,其潜在机制与 TGF- β /Smad3 信号通路激活有关。近期, Sun

等^[39]的研究表明 β_1 -AAs 会加重心房纤维化,延长钙瞬变不应期,促进致心律失常的房性交替和空间不协调交替。综上所述,自主神经受体自身抗体可在房颤电重塑和结构重塑中起关键作用。

3 免疫治疗在房颤中的应用

目前房颤的治疗以抗凝、改善症状和控制危险因素为目的,主要通过控制心室率或节律改善症状,治疗方案包括以调控离子通道为主的药物治疗和介入治疗,尽管取得了不俗的成绩,但这些治疗手段仍未能彻底解决房颤治疗问题,主要原因是对房颤机制认识仍有不足^[40]。免疫系统在房颤的病理生理过程中发挥作用,因此,靶向免疫调控的治疗策略有望成为房颤治疗的潜在方向。

3.1 抗炎治疗在房颤中的应用

目前,多种具有抗炎特性的药物包括皮质类固醇、秋水仙碱等已展现出抗心律失常的治疗潜力。在临床研究领域,一项 meta 分析^[41]结果表明秋水仙碱可显著降低术后房颤发生率($RR = 0.62, 95\% CI 0.52 \sim 0.74$),其疗效随治疗时间的延长而略有提高,无明显不良反应。另一项双盲、随机、安慰剂对照临床试验^[42]中,治疗组在术前 24 h 以及术后第 2、3、4、5 天分别接受 1 mg 秋水仙碱治疗,结果显示治疗组与对照组在术后 7 d 内房颤发生频率无统计学意义($OR = 0.53, 95\% CI 0.21 \sim 1.35$),可能是由于研究样本量不足导致无统计学差异。在基础研究领域,皮质类固醇可通过抑制促炎因子释放而限制免疫级联反应的激活。Zhang 等^[43]在房性心动过速犬模型中证实泼尼松可防止四氢生物蝶呤的下调和内皮型一氧化氮合酶解耦,从而抑制心房纤维化。秋水仙碱可通过靶向微管蛋白,抑制微管聚合,从而稳定细胞骨架,发挥抗炎作用。Yue 等^[44]在大鼠房颤模型中证实秋水仙碱干预可缩短房颤持续时间、减轻左心房纤维化程度,显著下调 TGF- β 、激活素 A、胶原蛋白 I 和胶原蛋白 III 的分泌。由于研究设计、样本量大小和人群差异等因素制约,有关秋水仙碱治疗房颤有效性和可行性仍需更多高质量的研究证据的支撑。

3.2 中和抗体在房颤治疗中的应用

Li 等^[45]发现靶向 β_1 -AAs 反向肽逆转并延长心房有效不应期,有效阻断 β_1 -AAs 诱导的房颤。Dong 等^[46]研究表明环肽 RD808 可中和 β_1 受体,减少 β_1 受体诱导心肌坏死和细胞凋亡,从而改善心功能。靶向 β_1 -AAs 可能是房颤治疗的一个新方向。目前针对免疫在房颤治疗的研究仍较少,精准免疫治疗防治房颤的临床可行性和有效性仍然需要更多随机对照试验

以评估和确定。

4 总结

心脏原位免疫细胞存在其特有的电生理特性,心脏原位免疫细胞可通过与心肌细胞直接交互,或对心肌细胞间接调控的形式参与心房重构,促进房颤进展。心肌细胞和免疫细胞之间的电生理特性是电免疫学领域研究的生物学基础,但目前仍未有直接证据支持免疫细胞的电生理特性改变在房颤中的作用,需进一步的基础研究探索。深入了解免疫系统在心房重塑中的作用和机制及靶向免疫系统治疗方法,可为靶向免疫系统防治房颤提供更多方向。

参考文献

- [1] Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(5): 373-498.
- [2] Qiu D, Peng L, Ghista DN, et al. Left atrial remodeling mechanisms associated with atrial fibrillation [J]. *Cardiovasc Eng Technol*, 2021, 12(3): 361-372.
- [3] Grune J, Yamazoe M, Nahrendorf M. Electroimmunology and cardiac arrhythmia [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18(8): 547-564.
- [4] Ochando J, Mulder WJM, Madsen JC, et al. Trained immunity-basic concepts and contributions to immunopathology [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2023, 19(1): 23-37.
- [5] Ding S, Zhang X, Qiu H, et al. Non-cardiomyocytes in the heart in embryo development and disease: a single-cell perspective [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 873264.
- [6] Litvinukova M, Talavera-Lopez C, Maatz H, et al. Cells of the adult human heart [J]. *Nature*, 2020, 588(7838): 466-472.
- [7] Suryawanshi H, Clancy R, Morozov P, et al. Cell atlas of the foetal human heart and implications for autoimmune-mediated congenital heart block [J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(8): 1446-1457.
- [8] Selezneva A, Gibb AJ, Willis D. The contribution of ion channels to shaping macrophage behaviour [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 970234.
- [9] Xu R, Li C, Wu Y, et al. Role of $K_{Ca}3.1$ channels in macrophage polarization and its relevance in atherosclerotic plaque instability [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(2): 226-236.
- [10] Ginefra P, Carrasco HH, Spagna M, et al. Ionic regulation of T-cell function and anti-tumour immunity [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(24): 13668.
- [11] Feske S, Wulff H, Skolnik EY. Ion channels in innate and adaptive immunity [J]. *Annu Rev Immunol*, 2015, 33: 291-353.
- [12] Walker JR, Novick PA, Parsons WH, et al. Marked difference in saxitoxin and tetrodotoxin affinity for the human nociceptive voltage-gated sodium channel ($Na_v1.7$) [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(44): 18102-18107.
- [13] Montero MC, Del CM, Bono M, et al. Neosaxitoxin inhibits the expression of inflammation markers of the MI phenotype in macrophages [J]. *Mar Drugs*, 2020, 18(6): 283.
- [14] Clemens RA, Lowell CA. CRAC channel regulation of innate immune cells in health and disease [J]. *Cell Calcium*, 2019, 78: 56-65.
- [15] Bujak JK, Kosmala D, Szopa IM, et al. Inflammation, Cancer and immunity-implication of TRPV1 channel [J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 1087.

- [16] Lv Z, Xu X, Sun Z, et al. TRPV1 alleviates osteoarthritis by inhibiting M1 macrophage polarization via Ca^{2+} /CaMK II/Nrf2 signaling pathway [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(6):504.
- [17] Froghi S, Grant CR, Tandon R, et al. New insights on the role of TRP channels in calcium signalling and immunomodulation review of pathways and implications for clinical practice [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2021, 60(2):271-292.
- [18] Xiao T, Sun M, Kang J, et al. Transient receptor potential vanilloid1 (TRPV1) channel opens sesame of T cell responses and T cell-mediated inflammatory diseases [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:870952.
- [19] Cekic C, Linden J. Purinergic regulation of the immune system [J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(3):177-192.
- [20] Ledderose C, Junger WG. Mitochondria synergize with P2 receptors to regulate human T cell function [J]. *Front Immunol*, 2020, 11:549889.
- [21] Cacheux M, Strauss B, Raad N, et al. Cardiomyocyte-specific STIM1 (stromal interaction molecule 1) depletion in the adult heart promotes the development of arrhythmogenic discordant alternans [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2019, 12(11):e007382.
- [22] Hulsmans M, Clauss S, Xiao L, et al. Macrophages facilitate electrical conduction in the heart [J]. *Cell*, 2017, 169(3):510-522. e20.
- [23] Simon-Chica A, Fernández MC, Wülfers EM, et al. Novel insights into the electrophysiology of murine cardiac macrophages: relevance of voltage-gated potassium channels [J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(3):798-813.
- [24] Tai BY, Lu MK, Yang HY, et al. Ziprasidone induces rabbit atrium arrhythmogenesis via modification of oxidative stress and sodium/calcium homeostasis [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(5):976.
- [25] Cheng WL, Kao YH, Chen YC, et al. Macrophage migration inhibitory factor increases atrial arrhythmogenesis through CD74 signaling [J]. *Transl Res*, 2020, 216:43-56.
- [26] 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.
- [27] Lazzerini PE, Laghi-Pasini F, Acampa M, et al. Systemic inflammation rapidly induces reversible atrial electrical remodeling: the role of interleukin-6-mediated changes in connexin expression [J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(16):e011006.
- [28] Xiao M, Zhang M, Bie M, et al. Galectin-3 induces atrial fibrosis by activating the TGF- β 1/Smad pathway in patients with atrial fibrillation [J]. *Cardiology*, 2020, 145(7):446-455.
- [29] Zhang YL, Cao HJ, Han X, et al. Chemokine receptor CXCR-2 initiates atrial fibrillation by triggering monocyte mobilization in mice [J]. *Hypertension*, 2020, 76(2):381-392.
- [30] Mukai K, Tsai M, Saito H, et al. Mast cells as sources of cytokines/chemokines and growth factors [J]. *Immunol Rev*, 2018, 282(1):121-150.
- [31] Rebecchi M, Panattoni G, Edoardo B, et al. Atrial fibrillation and autonomic nervous system: a translational approach to guide therapeutic goals [J]. *J Arrhythm*, 2021, 37(2):320-330.
- [32] Lyu J, Wang M, Kang X, et al. Macrophage-mediated regulation of catecholamines in sympathetic neural remodeling after myocardial infarction [J]. *Basic Res Cardiol*, 2020, 115(5):56.
- [33] Lee CC, Chen WT, Chen SY, et al. Taurine alleviates sympathetic innervation by inhibiting NLRP3 inflammasome in postinfarcted rats [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2021, 77(6):745-755.
- [34] Yang M, Zhang S, Liang J, et al. Different effects of norepinephrine and nerve growth factor on atrial fibrillation vulnerability [J]. *J Cardiol*, 2019, 74(5):460-465.
- [35] Li J. The role of autoantibodies in arrhythmogenesis [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2020, 23(1):3.
- [36] Ma G, Wu X, Zeng L, et al. Association of autoantibodies against M2-muscarinic acetylcholine receptor with atrial fibrosis in atrial fibrillation patients [J]. *Cardiol Res Pract*, 2019, 2019:8271871.
- [37] Deng J, Guo Y, Zhang G, et al. M₂ muscarinic autoantibodies and thyroid hormone promote susceptibility to atrial fibrillation and sinus tachycardia in an autoimmune rabbit model [J]. *Exp Physiol*, 2021, 106(4):882-890.
- [38] Shang L, Zhang L, Shao M, et al. Elevated β 1-adrenergic receptor autoantibody levels increase atrial fibrillation susceptibility by promoting atrial fibrosis [J]. *Front Physiol*, 2020, 11:76.
- [39] Sun H, Song J, Li K, et al. Increased β 1-adrenergic receptor antibody confers a vulnerable substrate for atrial fibrillation via mediating Ca^{2+} mishandling and atrial fibrosis in active immunization rabbit models [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2023, 137(2):195-217.
- [40] Brundel B, Ai X, Hills MT, et al. Atrial fibrillation [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2022, 8(1):21.
- [41] Zhao H, Chen Y, Mao M, et al. A meta-analysis of colchicine in prevention of atrial fibrillation following cardiothoracic surgery or cardiac intervention [J]. *J Cardiothorac Surg*, 2022, 17(1):224.
- [42] Shvartz V, Le T, Kryukov Y, et al. Colchicine for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery in the early postoperative period [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(5):1387.
- [43] Zhang H, Lai Y, Zhou H, et al. Prednisone ameliorates atrial inflammation and fibrosis in atrial tachypacing dogs [J]. *Int Heart J*, 2022, 63(2):347-355.
- [44] Yue H, Liang W, Zhan Y, et al. Colchicine: emerging therapeutic effects on atrial fibrillation by alleviating myocardial fibrosis in a rat model [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 154:113573.
- [45] Li H, Zhang L, Huang B, et al. A peptidomimetic inhibitor suppresses the inducibility of β 1-adrenergic autoantibody-mediated cardiac arrhythmias in the rabbit [J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2015, 44(3):205-212.
- [46] Dong Y, Bai Y, Zhang S, et al. Cyclic peptide RD808 reduces myocardial injury induced by β 1-adrenoreceptor autoantibodies [J]. *Heart Vessels*, 2019, 34(6):1040-1051.

收稿日期:2023-02-21