

白细胞介素家族与心房颤动的研究进展

张晓婷 郭衍楷 汤宝鹏

(新疆医科大学第一附属医院心脏起搏电生理科, 新疆 乌鲁木齐 830000)

【摘要】 心房颤动是一种病理生理学机制复杂的心律失常。大量的临床试验及动物实验表明炎症因子介导的心房结构重构及电重构是诱发心房颤动的重要病理生理学基础, 其中白细胞介素(IL)家族与心房颤动的关系最为密切。现简要概述 IL-1 β 、IL-6、IL-10、IL-17 和 IL-22 与心房颤动之间的相关性以及目前已发现的 IL 受体拮抗剂在心血管疾病中的应用。

【关键词】 心房颤动; 炎症因子; 白细胞介素; 心房重构; 电重构

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.04.012

Interleukin Family and Atrial Fibrillation

ZHANG Xiaoting, GUO Yankai, TANG Baopeng

(Department of Cardiac Pacing Electrophysiology, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, Xinjiang, China)

【Abstract】 Atrial fibrillation is a kind of arrhythmia with complex pathophysiological mechanism. A large number of clinical trials and animal experiments have shown that atrial structural remodeling and electrical remodeling mediated by inflammatory factors are important pathophysiological basis for inducing atrial fibrillation, and the interleukin (IL) family is most closely related to atrial fibrillation. This article briefly reviews the relationship between IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-17, and IL-22 and atrial fibrillation, and the application of IL-receptor antagonists in cardiovascular disease.

【Keywords】 Atrial fibrillation; Inflammatory factor; Interleukin; Atrial remodeling; Electrical remodeling

心房颤动(房颤)是临床上最常见的快速性心律失常之一。根据最新的估计结果,全球房颤患者数量约为 3 754 万,占全球总人口 0.51% 左右^[1]。在中国 45 岁及以上人群中,房颤患者人数接近 800 万,占总人口的 1.8%。此外,房颤的患病率随着年龄增长而逐渐上升,75 岁及以上年龄组的患病率是 54 岁及以下年龄组的 7 倍^[2]。房颤与心力衰竭、缺血性脑卒中、认知障碍甚至死亡风险增加显著有关^[3]。目前,房颤由于其高发病率、高致残率和高致死率,在全球范围内造成巨大的负担^[4]。

目前房颤的治疗包括抗心律失常药及导管消融治疗,其中导管消融是目前房颤的一线治疗策略,然而在接受治疗的阵发性和持续性房颤患者中,仅有一半患者在单次消融后的 3 年内未复发^[5]。这与房颤的病理生理机制不明不无关系,所以继续探讨病理生理学机制,从机制出发从而预防、治疗房颤是有必要的。既往研究表明,房颤的发病过程中,自主神经张

力、炎症、心房压和心房壁应力,以及遗传因素都有参与其中^[6-8],炎症反应中白细胞介素(interleukin, IL)家族的作用尤为重要,可作为潜在治疗靶点。因此对 IL 家族与房颤的研究有助于探索房颤的新型治疗方法。现拟对房颤发生、发展、预后过程中涉及的 IL 进行综述,以提供未来房颤治疗的潜在靶点。

1 IL 家族

IL 是由激活的免疫细胞(如巨噬细胞、中性粒细胞等)分泌的一类糖蛋白,它们作用于全身多种细胞,参与调节免疫细胞的活化、增殖和分泌等功能,在炎症反应的进展中发挥重要作用。近年来,炎症因子与心血管疾病的关系得到深入研究,并进一步表明,IL 家族成员在房颤中发挥重要作用。目前已知的 IL 有 38 个种类,其中包括 IL-1 β 、IL-17A 等衍生物。在房颤的发生、复发和并发症中,与 IL 家族相关的危险因素包括 IL-1 β 、IL-6、IL-17 和 IL-22,而保护因子则包括 IL-10。这些 IL 的不同调节作用可能对房颤的发展和

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金青年科学基金(2022D01C767);省部共建中亚高发病因与防治国家重点实验室(SKL-HIDCA-2022-XXG4)

通信作者:汤宝鹏, E-mail: tangbaopeng1111@163.com

表 1 IL 家族成员简介

名称	来源	作用机制	性质及临床意义
IL-1 β	由活化的单核细胞、巨噬细胞、淋巴细胞、成纤维细胞、内皮细胞以及其他细胞合成 ^[9]	促进纤维细胞增殖和胶原生成引发心房结构重构和电重构,延长心肌细胞动作电位时程 ^[10]	IL-1 β 是房颤发生相关生物标志物 ^[11] ,是接受心脏手术后新发房颤的预测因素 ^[10]
IL-6	单核细胞、T 淋巴细胞和上皮细胞产生 ^[12]	(1)通过诱导心脏成纤维细胞活化促进心房纤维化的心房结构重构 ^[12] ; (2)IL-6 通过介导 Ca ²⁺ 异常处理来诱发心律失常性钙离子瞬时转运体突变,增强了房颤的诱发性 ^[13]	IL-6 是房颤发生、发展相关生物标志物,是术后新发房颤、房颤不良结局的预测因素 ^[14-15]
IL-10	主要来源于单核巨噬细胞和辅助性 T 淋巴细胞 ^[16]	抑制机械牵张诱导的心脏成纤维细胞的激活和增殖,从而抑制促炎和促纤维化反应 ^[17]	IL-10 是代谢综合征相关房颤的生物标志物 ^[18]
IL-17	主要由 T 淋巴细胞分泌 ^[19]	(1)通过下游信号通路放大炎症反应; (2)将中性粒细胞趋化聚集到损伤部位,加剧组织损伤 ^[20]	IL-17 是房颤发生、发展相关生物标志物,是左心房血栓的预测因素 ^[21-22]
IL-22	主要由巨噬细胞和 CD4 ⁺ T 淋巴细胞分泌 ^[23]	与心肌成纤维细胞上受体结合,激活 JNK 下游通路,调控心房纤维化 ^[23]	IL-22 是房颤发生、发展相关生物标志物 ^[24]

2 IL 家族与房颤

2.1 IL-1 β 与房颤

IL-1 β 是 IL-1 细胞因子家族中的一员。IL-1 β 由活化的单核细胞、巨噬细胞、淋巴细胞、成纤维细胞、内皮细胞以及其他细胞合成,并受细胞质分子复合物即炎症小体的严格调控^[9]。IL-1 β 的前体蛋白由活化的巨噬细胞产生,经胱天蛋白酶-1 水解成其活性形式,主要存在于血浆与组织液中。炎症小体通过产生促炎细胞因子 IL-1 β 促进心房结构重构和电重构,延长心肌细胞动作电位时程,从而诱发心律失常^[10]。

在绝经后妇女基线细胞因子水平与房颤发生的相关性中分析发现 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 与房颤的发生相关,但 IL-1 β 水平与房颤发生之间缺乏显著关联^[25]。考虑可能由于 IL-1 β 半衰期短,血浆水平低,导致临床上难以及时检测。CRP 是 IL-1 通路的下游效应因子,受到 IL-1 β 活性的影响,这也在后续动物实验中得到证实,使用秋水仙碱阻断 IL-1 β 可降低 CRP 水平,显著减少无菌性心包炎大鼠房颤的诱发和维持^[12]。在人和动物的小样本队列研究中发现,持续性房颤患者血清或微囊泡结合蛋白中 IL-1 β 水平较高^[26],提示 IL-1 β 可能与房颤的发生相关,阻断 IL-1 β 可能减少房颤的发生及发展。

Cabaro 等^[10] 的研究收集了 40 例接受心脏手术的冠心病患者,其中 16 例 (40%) 在手术后 7 d 内发生房颤。该研究发现,由心外膜脂肪组织炎症介导的 IL-1 β 分泌和表达在术后房颤组显著高于非术后房颤组^[10],IL-1 β 在炎症级联反应中发挥重要作用,协调细胞对组织损伤的反应,促进炎症细胞的募集和其他细胞因子的产生增加,促进成纤维细胞增殖和胶原生成,从而引发心房重构,导致房颤的发生。目前,临床试验使用卡那单抗抗炎、抗血栓研究 (CANTOS) 的新

证据表明,抗 IL-1 β 治疗可降低冠心病患者死亡、心肌梗死和脑卒中的发生率^[27],但目前尚欠缺用于预防房颤的证据。IL-1 β 的半衰期短且血浆水平低,研究难度较大,未来针对血浆 IL-1 β 水平作为房颤预测标志物价值的研究仍有必要。

2.2 IL-6 与房颤

2.2.1 IL-6 在房颤发生中的作用

IL-6 是一种由单核细胞、T 淋巴细胞和上皮细胞产生的细胞因子。IL-6 在房颤的发病中起着重要作用。一方面,IL-6 通过诱导心脏成纤维细胞的活化促进心房纤维化,从而引发心房结构重构^[12];另一方面,IL-6 通过介导 Ca²⁺ 异常处理来诱发心律失常性钙离子瞬时转运体突变,增强了房颤的诱发性^[13]。

研究表明,肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活在房颤的发病中扮演着重要角色。肾素-血管紧张素-醛固酮系统通过促进促炎细胞因子 IL-6 的分泌,促进心房炎症的发生和维持^[28]。Psychari 等^[29] 研究发现,IL-6 与左心房增大显著相关,而左心房增大是房颤的重要危险因素。最近的一项荟萃分析^[30] 也报道了较高的 IL-6 水平与房颤发生以及导管消融后房颤复发的风险增加呈正相关。

在接受冠状动脉旁路移植术的患者中,约 50% 会出现新发房颤,且其发病高峰通常出现在术后的前 3 d。临床研究^[28] 发现,术后新发房颤患者的基线 IL-6 水平显著高于术后保持窦性心律的患者,这可能与手术中创伤引发了炎症反应有关,而炎症反应进一步促进了房颤的发生。

目前,已有大型研究^[14] 证实使用托珠单抗 (一种针对 IL-6 受体的药物) 可通过降低 IL-6 水平来减少类风湿性关节炎患者发生心肌梗死的风险,该药物具有明确的心血管安全性。未来针对预防房颤的靶向阻

断药物仍需进一步研究。保持 IL-6 水平的正常范围有助于预防房颤的发生、发展和复发。对于接受心脏有创手术的患者,动态监测 IL-6 并尽可能针对升高的炎症因子使用预防性治疗,有助于临床医生对术后新发房颤的预测、诊断和监测。

2.2.2 IL-6 与房颤导致的脑卒中

IL-6 可通过增加血小板生成,增加血小板对凝血的敏感性,增加纤维蛋白原、组织因子、凝血因子 VIII 和血管性血友病因子的表达来诱导血栓前状态^[30]。IL-6 作为一种多效性细胞因子,还可诱导肝细胞产生 CRP,并通过促进中性粒细胞黏附、动脉粥样硬化斑块破裂和血栓形成参与免疫炎症反应^[31]。血流动力学改变、内皮功能障碍、高凝状态、血小板活化和纤溶活性增加可能为房颤提供促血栓环境,导致左心房血栓形成、脑卒中和血管事件。

研究表明 IL-6 水平升高与房颤患者较高的缺血性脑卒中风险和全因死亡率显著相关^[15],提示 IL-6 是一种价值极高的预后生物标志物。房颤导致脑卒中风险升高 5 倍,现在用 CHA₂DS₂-VASc 评分预测缺血性脑卒中的风险和房颤患者从抗凝治疗中获益的能力仍有限^[32]。目前研究^[33]显示,纳入 IL-6、N 末端脑钠肽前体和肌钙蛋白的临床脑卒中风险评分比单独的 CHA₂DS₂-VASc 评分获得了更高的准确性。这些发现需在更大的研究中复制,临床脑卒中风险评分纳入 IL-6 有助于优化房颤患者的危险分层、治疗和预防不良结局的策略。

2.3 IL-10 与房颤

IL-10 是一种多功能细胞因子,主要由单核巨噬细胞和辅助性 T 淋巴细胞产生,并参与固有免疫和获得性免疫反应^[16]。IL-10 具有抑制炎症和细胞免疫反应的作用,并增强与获得性免疫和清除功能相关的耐受性。它通过抑制辅助性 T 淋巴细胞 1 细胞产生 IL-2、IL-1 β 、 γ 干扰素、肿瘤坏死因子- α 等炎症介质的活性,刺激 B 淋巴细胞和辅助性 T 淋巴细胞 2 细胞,从而下调炎症反应^[34]。IL-10 通过激活信号转导及转录活化因子 3 并抑制 p38 丝裂原激活的蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK),影响心肌梗死后基质金属蛋白酶 9 的激活、纤维化和血管生成,从而减轻促炎反应的严重程度^[35],有助于改善左心室功能和重塑。IL-10 还能诱导宿主对多种感染的防御过程,促进固有免疫反应以减轻感染引起的损伤,加速组织在病毒或细菌感染后的愈合过程^[36]。

Kondo 等^[17]研究结果显示,IL-10 可抑制机械牵张引起的心脏成纤维细胞的活化和增殖,从而减少促炎和促纤维化反应,这使得 IL-10 成为一种对房颤具

有保护作用的因子。最近的临床研究表明,IL-10 水平降低与代谢综合征的发生相关^[18],而代谢综合征与房颤的发生也有关联^[37],高水平 IL-10 可能通过调节胰岛素抵抗和延缓动脉粥样硬化的发展来影响房颤的发生^[38]。此外,肥胖和高血压可能导致心房扩张和拉伸,进而导致心房结构重构和电生理改变,从而增加房颤的风险^[39]。未来可针对升高 IL-10 水平作为一种潜在的治疗方法来限制肥胖引起的房颤的进展。

2.4 IL-17/17A 与房颤

IL-17 家族在机体的固有和获得性免疫系统中发挥重要作用,可促进机体抵抗各种病原体的感染,并与自身免疫性疾病以及肿瘤的发生、发展密切相关^[19]。在获得性免疫反应中,IL-17A 由 T 淋巴细胞分泌,并通过核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 和 MAPK 信号通路放大炎症反应。它还可通过将中性粒细胞趋化聚集到损伤部位来加剧组织损伤^[20]。

在无菌性心包炎大鼠模型实验中发现,IL-17A 可通过上调促炎细胞因子(如 IL-1 β 、IL-6 和转化生长因子- β 1)的释放来加重心肌纤维化^[40],从而诱发心房重构并引发房颤。在乙酰胆碱-氯化钙诱导的房颤模型中,可检测到 IL-17A 的高表达。研究发现,使用抗炎药物(如秋水仙碱、姜黄素)处理房颤模型可抑制 IL-17A 的表达,从而减轻心肌纤维化^[38],这表明抑制 IL-17A 对于治疗房颤具有潜在的作用^[41]。

研究^[21]还发现,循环中 IL-17A 水平的升高与接受心脏手术后房颤的发生率增加相关,提示 IL-17A 可能是房颤发生的危险因素。一项前瞻性观察性研究^[22]纳入 179 例非瓣膜性房颤患者,患者接受了经食管超声心动图检查,且所有持续性房颤患者接受了口服抗凝药物(华法林)治疗。该研究发现,IL-17A 在预测左心房血栓的发生方面具有很高的诊断准确性。IL-17 通路涉及 IL-17A、IL-17B、Mapk13、Mapk15、Lcn2、Cxcl10、Rsp10b、Ccl11、Irx3 和 Ccl20 等基因,这些基因在房颤心肌组织中表达增加^[41],抗 IL-17A 单克隆抗体的使用显著抑制了 IL-17 通路基因的表达,并降低了经食管心房调搏诱发的房颤发展^[21]。这表明靶向阻断 IL-17 通路及相关基因可能成为潜在的治疗靶点,并为未来房颤的诊断和治疗提供新的方法。

2.5 IL-22 与房颤

IL-22 是一种免疫相关细胞因子,主要由巨噬细胞和 CD4⁺ T 淋巴细胞分泌,参与多种生物学过程,如炎症反应、氧化应激、细胞凋亡、自噬、细胞迁移和内皮功能障碍。IL-22 可与心肌成纤维细胞上的受体结合,激活 JNK 下游通路,调控心房纤维化的过程^[23]。

既往研究^[42]显示,在病毒性心肌炎、扩张型心肌

病、急性冠脉综合征和主动脉夹层患者中,循环中 IL-22 的表达增加。Wu 等^[24]的研究纳入了接受心脏瓣膜置换术的瓣膜病和风湿性心脏病患者,将患者分为永久性房颤组和窦性心律组,研究结果显示,与窦性心律组相比,永久性房颤组的循环和心房组织中 IL-22 水平更高,且心房组织中 IL-22 受体的表达上调,提示 IL-22 的表达增加与房颤的发生相关。研究还发现,IL-22 的表达水平与心房的胶原面积和纤维化标志物水平呈正相关。在心脏成纤维细胞中使用 SP600125 阻断 JNK 信号通路可有效降低心房纤维化,这表明 IL-22 可能通过调节心房纤维化参与房颤的进展^[24]。

目前尚缺少揭示 IL-22 与房颤预后之间关联的研究,关于 IL-22 在房颤中的作用需进一步研究来证实。

3 小结

本文详细阐述了房颤与 IL 家族之间的关系(见图 1),并揭示了 IL 家族对房颤的致病或保护作用。研究还证明了部分 IL 的干预在心血管疾病中是有效的。然而,目前常用的抗炎药使用存在风险,且使用细胞因子抑制的治疗方法可能严重干扰正常的心肌功能。因此,研究出特定的抗炎药预防房颤似乎更加复杂和困难。

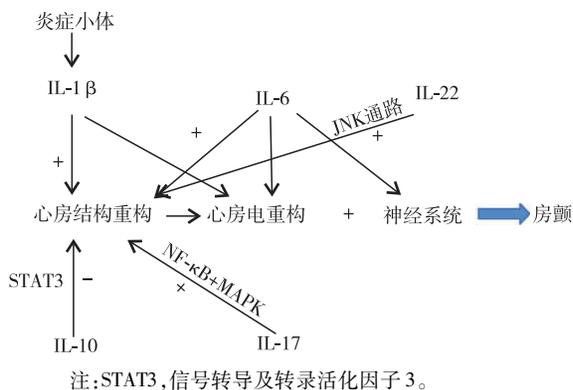


图 1 IL 作用机制

然而,对于房颤的调控机制仍有许多未被探索的领域。深入研究房颤中其他炎症因子的作用机制,并寻找潜在的药物干预靶点,可为房颤患者的长期管理提供更多的治疗选择,改善预后并降低社会负担。因此,这仍是该领域未来研究的重点。

参考文献

[1] Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: an increasing epidemic and public health challenge [J]. *Int J Stroke*, 2021, 16(2): 217-221.

[2] Du X, Guo L, Xia S, et al. Atrial fibrillation prevalence, awareness and management in a nationwide survey of adults in China [J]. *Heart*, 2021, 107(7): 535-541.

[3] 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) [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(5): 373-498.

[4] Petrungraro M, Fusco L, Cavarretta E, et al. Long-term sports practice and atrial fibrillation: an updated review of a complex relationship [J]. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2023, 10(5): 218.

[5] No authors listed. Correction to: managing atrial fibrillation in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a scientific statement from the American Heart Association [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2021, 14(11): e000080.

[6] Capilupi MJ, Kerath SM, Becker LB. Vagus nerve stimulation and the cardiovascular system [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2020, 10(2): a034173.

[7] Pan J, Wang W, Wu X, et al. Inflammatory cytokines in cardiac pacing patients with atrial fibrillation and asymptomatic atrial fibrillation [J]. *Panminerva Med*, 2018, 60(3): 86-91.

[8] Berg DD, Ruff CT, Morrow DA. Biomarkers for risk assessment in atrial fibrillation [J]. *Clin Chem*, 2021, 67(1): 87-95.

[9] Laish-Farkash A, Sevilya Z, Perelshtein Brezinov O, et al. Inflammatory cytokines differ between patients with high versus low CHA₂DS₂-VASc scores in sinus rhythm—A possible mechanism for adverse cardiovascular events [J]. *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev*, 2022, 15: 200155.

[10] Cabaro S, Conte M, Moschetta D, et al. Epicardial adipose tissue-derived IL-1β triggers postoperative atrial fibrillation [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 893729.

[11] Heijman J, Muna AP, Veleva T, et al. Atrial myocyte NLRP3/CaMK II nexus forms a substrate for postoperative atrial fibrillation [J]. *Circ Res*, 2020, 127(8): 1036-1055.

[12] Wu Q, Liu H, Liao J, et al. Colchicine prevents atrial fibrillation promotion by inhibiting IL-1β-induced IL-6 release and atrial fibrosis in the rat sterile pericarditis model [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129: 110384.

[13] Liao J, Zhang S, Yang S, et al. Interleukin-6-mediated-Ca²⁺ handling abnormalities contributes to atrial fibrillation in sterile pericarditis rats [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 758157.

[14] Dimosiari A, Patoulias D, Kitas GD, et al. Do interleukin-1 and interleukin-6 antagonists hold any place in the treatment of atherosclerotic cardiovascular disease and related co-morbidities? An overview of available clinical evidence [J]. *J Clin Med*, 2023, 12(4): 1302.

[15] Jia X, Cheng X, Wu N, et al. Prognostic value of interleukin-6 in atrial fibrillation: a cohort study and meta-analysis [J]. *Anatol J Cardiol*, 2021, 25(12): 872-879.

[16] Li C, Tong W, Liu B, et al. The -1082A > G polymorphism in promoter region of interleukin-10 and risk of digestive cancer: a meta-analysis [J]. *Sci Rep*, 2014, 4: 5335.

[17] Kondo H, Takahashi N, Gotoh K, et al. Splenectomy exacerbates atrial inflammatory fibrosis and vulnerability to atrial fibrillation induced by pressure overload in rats: possible role of spleen-derived interleukin-10 [J]. *Heart Rhythm*, 2016, 13(1): 241-250.

[18] Zheng DD, Ji SN, Chen C, et al. Association of interleukin-10 promoter polymorphisms with atrial fibrillation in Han Chinese [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(11): 4199-4206.

[19] Murdaca G, Colombo BM, Puppo F. The role of Th17 lymphocytes in the autoimmune and chronic inflammatory diseases [J]. *Intern Emerg Med*, 2011, 6(6): 487-495.

[20] Chen X, Zhang Y, Ding Q, et al. Role of IL-17A in different stages of ischemic stroke [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 117: 109926.

[21] Xu L, Wang N, Liang Y, et al. Interleukin-17A contributes to atrial fibrillation recurrence and left atrial reservoir function after catheter ablation [J]. *Pol Arch Intern Med*, 2019, 129(6): 432-435.

- [22] Xu L, Fan T, Liang Y, et al. Associations between interleukin 17A and left atrial spontaneous echo contrast in patients with non-valvular atrial fibrillation[J]. *Pol Arch Intern Med*, 2022, 132(6):16252.
- [23] Ye J, Ji Q, Liu J, et al. Interleukin 22 promotes blood pressure elevation and endothelial dysfunction in angiotensin II-treated mice[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(10):e005875.
- [24] Wu Y, Tan L, Shi L, et al. Interleukin-22 is elevated in the atrium and plasma of patients with atrial fibrillation and increases collagen synthesis in transforming growth factor- β 1-treated cardiac fibroblasts via the JNK pathway[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(2):1012-1020.
- [25] Gomez SE, Parizo J, Ermakov S, et al. Evaluation of the association between circulating IL-1 β and other inflammatory cytokines and incident atrial fibrillation in a cohort of postmenopausal women[J]. *Am Heart J*, 2023, 258:157-167.
- [26] Liu Q, Zhang F, Yang M, et al. Increasing level of interleukin-1 β in epicardial adipose tissue is associated with persistent atrial fibrillation [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2020, 40(1):64-69.
- [27] Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(12):1119-1131.
- [28] Weymann A, Popov AF, Sabashnikov A, et al. Baseline and postoperative levels of C-reactive protein and interleukins as inflammatory predictors of atrial fibrillation following cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis[J]. *Kardiol Pol*, 2018, 76(2):440-451.
- [29] Psychari SN, Apostolou TS, Sinos L, et al. Relation of elevated C-reactive protein and interleukin-6 levels to left atrial size and duration of episodes in patients with atrial fibrillation[J]. *Am J Cardiol*, 2005, 95(6):764-767.
- [30] Harada M, van Wagoner DR, Nattel S. Role of inflammation in atrial fibrillation pathophysiology and management[J]. *Circ J*, 2015, 79(3):495-502.
- [31] Chung MK, Martin DO, Sprecher D, et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation[J]. *Circulation*, 2001, 104(24):2886-2891.
- [32] Singleton MJ, Yuan Y, Dawood FZ, et al. Multiple blood biomarkers and stroke risk in atrial fibrillation: the REGARDS study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(15):e020157.
- [33] Zhou P, Waresi M, Zhao Y, et al. Increased serum interleukin-6 level as a predictive biomarker for atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis [J]. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*, 2020, 39(12):723-728.
- [34] Xue H, Lin B, An J, et al. Interleukin-10-819 promoter polymorphism in association with gastric cancer risk [J]. *BMC Cancer*, 2012, 12:102.
- [35] 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.
- [36] Ouyang W, Rutz S, Crellin NK, et al. Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease [J]. *Annu Rev Immunol*, 2011, 29:71-109.
- [37] Watanabe H, Tanabe N, Watanabe T, et al. Metabolic syndrome and risk of development of atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study [J]. *Circulation*, 2008, 117(10):1255-1260.
- [38] Iyer SS, Cheng G. Role of interleukin 10 transcriptional regulation in inflammation and autoimmune disease [J]. *Crit Rev Immunol*, 2012, 32(1):23-63.
- [39] Razaqat S, Sharif S, Majeed M, et al. Biomarkers of metabolic syndrome: role in pathogenesis and pathophysiology of atrial fibrillation [J]. *J Atr Fibrillation*, 2021, 14(2):20200495.
- [40] Fu XX, Zhao N, Dong Q, et al. Interleukin-17A contributes to the development of post-operative atrial fibrillation by regulating inflammation and fibrosis in rats with sterile pericarditis [J]. *Int J Mol Med*, 2015, 36(1):83-92.
- [41] Yue H, Gu J, Zhao X, et al. Role of the interleukin-17 pathway in the pathogenesis of atrial fibrillation associated with inflammation [J]. *Arch Med Sci*, 2021, 17(1):262-265.
- [42] Ye J, Wang M, Jiang H, et al. Increased levels of interleukin-22 in thoracic aorta and plasma from patients with acute thoracic aortic dissection [J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 486:395-401.

收稿日期:2023-06-15

(上接第 339 页)

- [21] Lin Z, Xiao Z, Chen W, et al. Association of long-term time in target range for systolic blood pressure with cardiovascular risk in the elderly: a Chinese veteran cohort study [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2023, 30(10):969-977.
- [22] Ou YN, Tan CC, Shen XN, et al. Blood pressure and risks of cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis of 209 prospective studies [J]. *Hypertension*, 2020, 76(1):217-225.
- [23] Peters R, Xu Y, Fitzgerald O, et al. Blood pressure lowering and prevention of dementia: an individual patient data meta-analysis [J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(48):4980-4990.
- [24] Ding J, Davis-Plourde KL, Sedaghat S, et al. Antihypertensive medications and risk for incident dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies [J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(1):61-70.
- [25] Li S, Jiang C, Wang Y, et al. Systolic blood pressure time in target range and cognitive outcomes: insights from the SPRINT MIND trial [J]. *Hypertension*, 2023, 80(8):1628-1636.
- [26] de Havenon A, Anadani M, Prabhakaran S, et al. Increased blood pressure variability and the risk of probable dementia or mild cognitive impairment: a post hoc analysis of the SPRINT MIND trial [J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(18):e022206.
- [27] Tikhonoff V, Zhang H, Richart T, et al. Blood pressure as a prognostic factor after acute stroke [J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8(10):938-948.
- [28] Kakaletsis N, Ntaios G, Milionis H, et al. Time of blood pressure in target range in acute ischemic stroke [J]. *J Hypertens*, 2023, 41(2):303-309.

收稿日期:2023-11-09