

心律失常

心房颤动患者血清 NLRC4/Caspase-1 表达
及临床意义*邹仕英¹ 王聪¹ 严冲¹ 唐碧¹ 康品方^{1,2} 冷俊杰¹ 张恒¹

[摘要] 目的:通过检测心房颤动(房颤)患者血清中 NLR 家族含 CARD 结构蛋白 4(NLRC4)和半胱氨酸天冬氨酸特异的蛋白酶 1(Caspase-1)的表达水平变化,探讨二者在房颤发展中的规律及临床意义。方法:采用横断面研究方法,选取 2020 年 12 月—2021 年 12 月在我院接受治疗的房颤患者 200 例,其中阵发性房颤(paroxysmal atrial fibrillation, PaAF)组 61 例,持续性房颤(persistent atrial fibrillation, PeAF)组 71 例,永久性房颤(permanent atrial fibrillation, PmAF)组 68 例。并选取 90 例同时期体检窦性心律(sinus rhythm, SR)者为对照组。ELISA 和 Western blot 法分别测定血清中 NLRC4、半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶 1(Caspase-1)水平及通路蛋白表达情况,并分别与已测得的左心房内径(left atrial diameter, LAD)进行相关性分析。结果:与对照组比较,PaAF 组、PeAF 组和 PmAF 组 NLRC4、Caspase-1 表达水平升高($P < 0.01$)。与 PeAF 组比较,PmAF 组 NLRC4、Caspase-1 表达水平升高($P < 0.01$)。与 PaAF 组比较,PeAF 组和 PmAF 组 NLRC4、Caspase-1 表达水平升高($P < 0.01$)。Western blot 检测 NLRC4/Caspase-1 通路中各蛋白表达量,均存在上调趋势。Pearson 法对 NLRC4、Caspase-1 与 LAD 进行相关性分析,结果显示在所有试验组中 NLRC4 浓度与 Caspase-1、LAD 呈正相关($r = 0.540, 0.516, P < 0.001$);Caspase-1 与 LAD 呈正相关($r = 0.363, P < 0.001$)。结论:NLRC4 与 Caspase-1 在房颤患者血清表达水平明显升高,且与 LAD 有一定的相关性,NLRC4/Caspase-1 的激活与表达可能与房颤的发生有关。

[关键词] 心房颤动;NLRC4;半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶 1;左心房内径

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2022.12.011

[中图分类号] R541.7 [文献标志码] A

Expression and clinical significance of serum NLRC4/
Caspase-1 in patients with atrial fibrillationZOU Shiying¹ WANG Cong¹ YAN Chong¹ TANG Bi¹ KANG Pinfang^{1,2}
LENG Junjie¹ ZHANG Heng¹

(¹Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui, 233000, China; ²Key Laboratory of Basic and Clinical Medicine of Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College)

Corresponding author: ZHANG Heng, E-mail: 13965270077@139.com

Abstract Objective: To investigate the regulation and clinical significance of NLRC4 and Caspase-1 in the development of atrial fibrillation by detecting the expression levels of NLRC4 and Caspase-1 in the serum of atrial fibrillation patients. **Methods:** A cross-sectional study was conducted to select 200 ATRIAL FIBRILLATION patients treated in our hospital from December 2020 to December 2021, including 61 patients in the paroxysmal atrial fibrillation (PaAF) group. There were 71 patients in the persistent atrial fibrillation (PeAF) group and 68 patients in the permanent atrial fibrillation (PmAF) group. A total of 90 patients with sinus rhythm (SR) were selected as the control group. The levels of NLRC4 and caspase-1 and the expression of pathway proteins in serum were measured by ELISA and Western blot, and the correlation between NLRC4 and LAD was analyzed. **Results:** Compared with the control group, the expression levels of NLRC4 and Caspase-1 in PaAF, PeAF, and PmAF groups were significantly increased ($P < 0.01$). Compared with the PeAF group, the expression levels of NLRC4 and Caspase-1 in the PmAF group were significantly increased ($P < 0.01$). Compared with the PaAF group, the ex-

*基金项目:国家自然科学基金(No:81970313);安徽省自然科学基金(No:1908085QH353);蚌埠医学院研究生创新课题(No:Byycx21060)

¹蚌埠医学院第一附属医院心血管科(安徽蚌埠,233000)

²蚌埠医学院第一附属医院心脑血管疾病基础与临床重点实验室

通信作者:张恒,E-mail:13965270077@139.com

pression levels of NLRC4 and caspase-1 in PeAF and PmAF groups were significantly increased ($P < 0.01$). The expression levels of NLRC4/Caspase-1 proteins were up-regulated by Western blot. The Pearson method was used to analyze the correlation between NLRC4, Caspase-1, and LAD. The results showed that the concentration of NLRC4 was positively correlated with Caspase-1 and LAD in all experimental groups ($r = 0.540, 0.516, P < 0.001$), Caspase-1 was positively correlated with LAD ($r = 0.363, P < 0.001$). **Conclusion:** The expression levels of NLRC4 and Caspase-1 in the serum of atrial fibrillation patients are significantly increased, and there is a certain correlation with LAD. The activation and expression of NLRC4/Caspase-1 may be related to the occurrence of atrial fibrillation.

Key words atrial fibrillation; NLRC4; Caspase-1; left atrial diameter

心房颤动(房颤)是目前临床最常见的心律失常类型,随着人口老龄化和社会经济的加速发展,房颤患病率及发病率呈显著增加的趋势^[1]。房颤症状轻者引起不适症状致生活质量下降,症状较重时,患者住院、心力衰竭、卒中甚至死亡的风险明显增加。房颤作为血栓栓塞和脑卒中的主要危险因素,不仅使人们的身体健康和生活质量受到严重影响,还给家庭和社会带来巨大的经济压力^[2]。

近年来,越来越多的研究证实,细胞焦亡与炎症反应在房颤的发生发展中扮演重要角色^[3-4]。炎性小体是一种细胞内相互作用蛋白的复合物,是一种能够识别多种危险信号,通过诱导细胞活化及炎性物质释放,继而引发炎症反应的固有免疫系统感受器。NLRC4 炎性小体作为其中的一员,也在许多疾病的发生发展中扮演重要角色。体内 NLRC4 炎性小体被激活后,可募集凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC)和激活半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶 1(Caspase-1),剪切炎性因子 IL-1 β 、IL-18 前体和 gasdermin D(焦亡相关蛋白),并介导组织炎症反应及细胞焦亡^[5]。作为一种细胞程序性死亡,细胞焦亡表现为细胞胀大,胞膜破裂及细胞内容物释放,引起宿主炎性应答、细胞内环境遭到破坏,更加促进了 NLRC4 的病理活化,参与宿主的免疫防御^[6-7]。有研究发现炎症反应递质可以引起心肌细胞凋亡,而后通过成纤维细胞纤维化的激活途径,参与心房的电重构和结构重构过程,最终导致房颤的发生^[8-9]。左心房房内径(LAD)作为描述以心脏大小及几何形态改变为特征的心房结构重构指标,已证实其与房颤的发生和维持有关,且随着 LAD 增大,经心导管射频消融术后再次复发的概率越高^[10-13]。有关动物模型试验证明,相对于对照组,房颤模型组的 LAD 明显增大^[14]。因此可以将 LAD 增大作为房颤发生的独立危险因素。

目前,已有研究表明 NLRC4 炎性小体的激活可促进心力衰竭患者心肌慢性炎症进展^[15]。但目前关于 NLRC4/Caspase-1 信号通路在人房颤疾病中的研究尚未有明确报道,本研究旨在探讨房颤患者血清 NLRC4、Caspase-1 水平与已知预测因子 LAD 之间的关系,探讨 NLRC4 及 Caspase-1 在房

颤发生发展过程中的作用,为临床对于房颤的精确评估提供一些思路。

1 对象与方法

1.1 对象

采用横断面研究方法,选取 2020 年 12 月—2021 年 12 月在蚌埠医学院第一附属医院急诊科及心内科就诊的非瓣膜性房颤患者,选择同期本院 90 例窦性心律者(对照组)。纳入标准:参照欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)制定的非瓣膜性房颤及其分型诊断标准。分组如下:对照组 90 例,阵发性房颤(paroxysmal atrial fibrillation group, PaAF)组 61 例,持续性房颤(persistent atrial fibrillation group, PeAF)组 71 例,永久性房颤(permanent atrial fibrillation group, PmAF)组 68 例。使用 CHA₂DS₂ 评分系统对患者血栓栓塞的危险分层,且所有受试者入院后择期进行心脏彩色多普勒超声检查,取 3 个连续的心动周期测量 LAD,结果取其平均值。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:参照欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)制定的非瓣膜性房颤及其分型诊断标准。排除标准:①合并瓣膜性心脏病、急性冠脉综合征、心肌疾病、先心病、肺心病及各种类型的内分泌疾病;②肢体瘫痪长期卧床者、恶性肿瘤及预期寿命 < 1 年;③口服致心律失常药物钾离子异常等原因导致的可逆性房颤;④哺乳期妇女及孕妇;⑤神志/精神意识障碍;⑥不能签署知情同意书及配合随访者;⑦其他各系统疾病未控制者。

1.3 样品准备

通宵禁食后清晨 6 点采集受试者空腹右上肢静脉血 8 mL 置于抗凝管中,2 h 内以 2000 \times g 离心 10 min,提取离心管上层血清,保存于 -80 $^{\circ}$ C 冰箱。

1.4 ELISA 试剂盒检测对照组和房颤患者血清 NLRC4、Caspase-1 水平

使用 HumanNLRC4、Caspase-1 检测试剂盒,按 ELISA 厂家检测说明书操作步骤,分别测定人血清 NLRC4、Caspase-1 表达水平。

1.5 Western blot 检测 NLRC4、Caspase-1 因子在对照组和房颤患者体内表达情况

使用已分装好的血浆,加入 RIPA 后冰上裂解

30 min,离心机 4 °C 离心 30 min,转速 15 000×g,提取血浆总蛋白,根据 BCA 蛋白定量法测各组蛋白浓度,加入 SDS-PAGE 蛋白上样缓冲液,95 °C 条件下变性 5 min,每组取 40 μg 蛋白,配置 10% SDS-PAGE 凝胶,根据计算所得体积上样后电泳(电压 60 V,30 min 待 marker 开始条带分离后,调整电压至 120 V,90 min 待 15 000 相对分子质量到达胶下缘时停止电泳);转膜(200 mA,2 h)至 PVDF 膜上;5% BSA 液室温封闭 2 h(或 4 °C 过夜);一抗室温孵育 4 h(或 4 °C 过夜),内参选用 β-actin;TBST 洗涤 3 次,10 min/次;二抗室温孵育 2 h;TBST 洗涤 3 次,10 min/次;ECL 发光试剂盒发光,凝胶成像系统(VIVILBER)获取图像。

1.6 统计学处理

采用 IBM SPSS 26.0 统计软件进行数据分析处理,组间比较采用单因素方差分析、SNK、Tamhan's T2 检验、χ² 检验,方差齐性采用 Levene 检验,实验结果以 $\bar{X} \pm S$ 表示,计数资料用例(%)表示,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义;采用 Pearson 相关分析法分析 NLRC4/Caspase-1 与 LAD 的相关性;ImageJ 8.0 软件分析 Western blot 条带灰度值,Graphpad-prism 8.3.0 进行统计学分析。

2 结果

2.1 不同分组研究对象的临床基线资料比较

各组研究对象的基本资料、肝肾功能、并发症情况及治疗方案比较差异无统计学意义($P >$

0.05),各组研究对象 LVEF、LVEDD、FS% 的差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 1。

2.2 不同分组房颤患者 NLRC4、Caspase-1、LAD 及 CRP 比较

与对照组比较,PaAF 组、PeAF 组和 PmAF 组 NLRC4 与 Caspase-1、CRP 及 LAD 显著升高;与 PaAF 组比较,PeAF 组和 PmAF 组 NLRC4、Caspase-1、CRP 及 LAD 显著升高;与 PeAF 组比较,PmAF 组 NLRC4 与 Caspase-1、CRP 及 LAD 显著升高。见表 2。

2.3 NLRC4、Caspase-1 与 LAD 的相关性分析

经 Pearson 相关分析,在试验组中 NLRC4 浓度与 Caspase-1、LAD 呈正相关($r = 0.540, 0.516, P < 0.001$);Caspase-1 与 LAD 呈正相关($r = 0.363, P < 0.001$),见图 1。

2.4 NLRC4、Caspase-1 诊断房颤的受试者工作特征曲线

经过受试者工作特征(ROC)曲线分析,NLRC4 诊断房颤的 ROC 曲线下面积为 0.9593,95% 可信区间(CI)为 0.9358~0.9827($P < 0.01$)。Caspase-1 诊断房颤的 ROC 曲线下面积为 0.8461,95%CI 为 0.8016~0.8906($P < 0.01$)。当 NLRC4 取值为 6.909 ng/mL 时,灵敏度为 0.922,特异度为 0.910。当 Caspase-1 取值为 37.78 U/mL 时,灵敏度为 0.833,特异度为 0.745,见图 2。

表 1 临床基线资料比较

Table 1 Comparison of clinical baseline data

例(%), $\bar{X} \pm S$

指标	对照组(90 例)	PaAF 组(61 例)	PeAF 组(71 例)	PmAF 组(68 例)	F/χ^2	P 值
男性	46(51.11)	33(54.09)	38(53.52)	35(51.47)	2.579	0.461
HBP	42(46.67)	33(54.09)	35(49.29)	37(54.41)	3.806	0.283
SH	20(22.22)	14(22.95)	18(25.35)	10(14.71)	1.218	0.749
DM	9(10.00)	8(13.11)	11(15.49)	9(13.24)	4.270	0.118
CI	17(18.89)	13(21.31)	15(21.13)	13(19.12)	3.552	0.169
年龄/岁	65.81±10.79	69.70±9.24	70.23±10.66	66.44±9.46	3.625	0.014
WBC/(×10 ⁹ /L)	6.10±1.61	6.04±1.56	5.99±1.58	6.31±1.93	0.512	0.674
SBP/mmHg	139.98±16.97	136.95±21.73	134.87±19.16	136.99±18.90	0.988	0.399
DBP/mmHg	87.98±12.8	85.98±14.04	86.66±13.66	86.65±13.61	0.301	0.824
TG/(mmol·L ⁻¹)	1.44±0.88	1.54±0.87	1.44±0.99	1.41±0.79	0.252	0.861
Glu/(mmol·L ⁻¹)	5.59±1.33	5.96±1.61	5.87±1.73	5.68±1.39	1.185	0.316
Scr/(μmol·L ⁻¹)	67.6±11.86	68.33±14.76	70.86±16.39	67.74±18.25	0.725	0.538
ALT/(U·L ⁻¹)	21.67±10.33	24.49±12.25	24.21±12.31	23.68±11.09	1.006	0.390
AST/(U·L ⁻¹)	24.47±5.81	27.13±9.99	26.42±8.08	26.06±11.72	1.249	0.292
LVEF/%	59.22±5.40	57.03±4.34	53.46±6.03	50.13±7.67	36.628	<0.001
LVEDD/mm	46.29±4.06	48.53±4.78	50.87±5.28	54.37±6.25	34.866	<0.001
FS/%	32.90±3.16	31.02±4.46	28.63±7.64	24.60±6.15	31.398	<0.001
AD	0(0)	57(93.44)	63(88.73)	61(89.70)	0.309	0.857
ACD	0(0)	57(93.44)	68(95.77)	65(95.59)	1.021	0.600

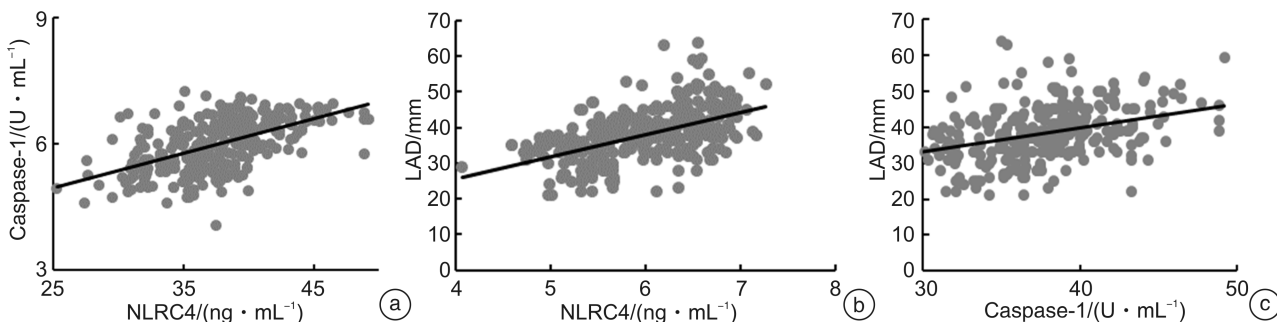
注:HBP:高血压;SH:吸烟史;DM:糖尿病;CI:脑梗死;WBC:白细胞;SBP:收缩压;DBP:舒张压;TG:甘油三酯;Glu:血糖;Scr:肌酐;ALT:谷丙转氨酶;AST:谷草转氨酶;LVEF:左室射血分数;LVEDD:左室舒张末期径;FS:左心室缩短分数;AD:胺碘酮;ACD:抗凝药物。

表 2 不同分组房颤患者 NLRC4、Caspase-1、CRP 及 LAD 比较

Table 2 Comparison of NLRC4, Caspase-1, CRP and LAD in patients with atrial fibrillation in different groups

指标	对照组(90例)	PaAF组(61例)	PeAF组(71例)	PmAF组(68例)	F 值	P 值
NLRC4/(ng · mL ⁻¹)	5.31±0.37	5.98±0.44 ¹⁾	6.32±0.35 ¹³⁾	6.61±0.24 ¹³⁾⁴⁾	199.806	<0.001
Caspase-1/(U · mL ⁻¹)	34.26±2.92	37.04±3.06 ¹⁾	38.31±3.65 ¹⁴⁾	41.10±3.09 ¹³⁾⁴⁾	66.643	<0.001
CRP/(μg · L ⁻¹)	2.80±2.67	5.29±1.59 ²⁾	8.47±5.69 ²⁴⁾	13.47±12.93 ¹³⁾⁴⁾	31.721	<0.001
LAD/mm	31.72±4.99	37.68±4.83 ²⁾	41.16±6.70 ¹⁴⁾	43.55±7.16 ¹³⁾⁴⁾	59.418	<0.001

与对照组比较,¹⁾P<0.01,²⁾P<0.05;与 PaAF 组比较,³⁾P<0.01,⁴⁾P<0.05;与 PeAF 组比较,⁴⁾P<0.05。



a: NLRC4 与 Caspase-1 的相关性分析; b: NLRC4 与 LAD 的相关性分析; c: Caspase-1 与 LAD 的相关性分析。

图 1 NLRC4、Caspase-1 及 LAD 的相关性分析

Figure 1 Correlation analysis of NLRC4, Caspase-1 and LAD

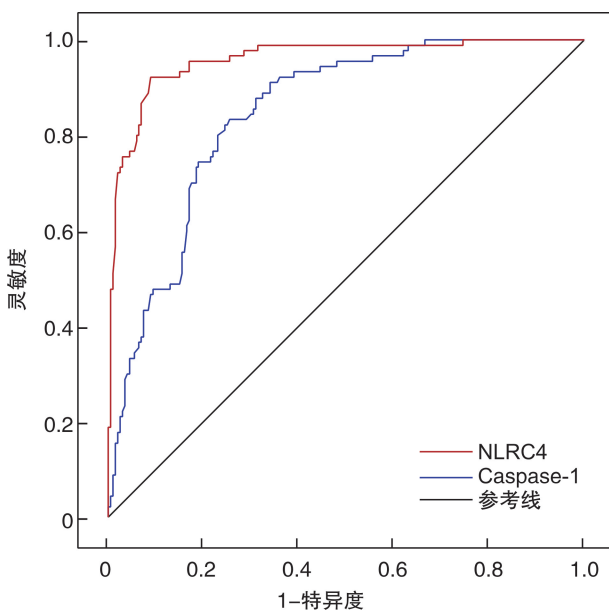


图 2 NLRC4、Caspase-1 诊断房颤的 ROC 曲线

Figure 2 Receiver operating characteristic curves of NLRC4 and Caspase-1 in the diagnosis of atrial fibrillation

2.5 受试者血浆中 NLRC4、Caspase-1 Western blot 检测结果

Western blot 检测结果显示,与对照组比较, PaAF 组、PeAF 组和 PmAF 组 NLRC4、Caspase-1 表达水平均升高 ($P < 0.01$); 与 PaAF 组比较, PeAF 组和 PmAF 组 NLRC4、Caspase-1 表达水平

均升高 ($P < 0.01$); 与 PeAF 组比较, PmAF 组 NLRC4、Caspase-1 表达水平均升高 ($P < 0.01$), 见图 3。

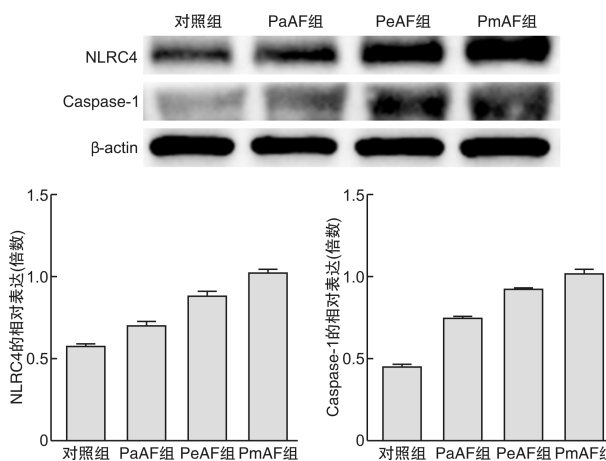


图 3 Western blot 检测 NLRC4/Caspase-1 通路蛋白表达

Figure 3 Expression of NLRC4/Caspase-1 pathway protein detected by Western blot

3 讨论

目前,房颤的患病率高但其机制仍不明确,是摆在现代医学面前的一个挑战。房颤通常与增强的炎症反应相关,炎症信号通路在心房电、钙处理和结构重塑的演变中起着因果作用,这是房颤发展的基础^[16-19]。此外,据报道,细胞焦亡会导致心肌细胞的损伤和焦亡,突出了其作为心血管疾病治疗

靶点的潜力^[20-21]。传统的心脏电生理检查对于某些特发性房颤的诊断仍具有一定的局限性,若在早期进行简便、灵敏的相关实验室指标进行筛查, NLRC4 和 Caspase-1 作为新型生化标志物可以直接反映出炎症反应程度,可对房颤早期诊断及严重程度做出评估。及时制定有效的治疗策略可对减少患者发生心力衰竭、脑卒中等并发症的风险,对疾病预后产生积极影响。

目前研究证实, NLRC4 炎性小体最典型的触发因素是革兰氏阴性菌的鞭毛蛋白^[22-23]。近年来研究发现,肠道作为体内最大和最丰富的细菌库,也可以直接(通过代谢物)和间接(通过免疫系统)影响心脏功能^[24]。有研究表明,房颤患者伴随着不同程度的肠道菌群紊乱,肠道菌群紊乱和代谢模式参与了房颤的发病机制,患者体内循环脂多糖(LPS)和葡萄糖水平的显著增加导致 NOD 样受体蛋白 NLRP3 炎性小体的表达上调,其诱发的炎症与心肌细胞焦亡促进了房颤的发展^[25-26]。本次研究探讨 NLRC4 在房颤患者体内的表达情况,发现与对照组比较, PaAF 组、PeAF 组和 PmAF 组外周血 NLRC4 浓度水平均增加,各组间比较均具有显著差异,有理由猜测,房颤患者体内 NLRC4 水平升高可能与肠道革兰氏阴性细菌的过度生长有关,房颤患者体内 NLRC4 炎性小体激活参与了房颤的发生发展。

Caspase-1 由 NLRC4 炎性小体激活后,使致炎因子 IL-1 β 、IL-18 成熟和释放,并导致心肌细胞焦亡。作为一种有效促炎递质,成熟的 IL-1 β 参与了许多免疫反应,可以将先天免疫细胞募集到感染部位和调节适应性免疫细胞;成熟的 IL-18 可使心肌细胞发生增殖及纤维化,心房间质纤维化进展导致心房异常传导,在房颤发生发展的机制中发挥了重要作用^[27]。循环 IL-1 β 和 IL-18 水平升高与 PaAF 进展为 PeAF 以及左心房扩张(房颤的独立危险因素)呈正相关^[28-29]。心肌细胞焦亡的特征是细胞膜通透性增加,促炎信号分子在细胞外释放,细胞肿胀,最终导致细胞膜破裂,随后引发心肌炎症反应^[30-31]。Yan 等^[32]发现脂肪组织来源的间充质干细胞的细胞外囊泡穿梭中 LncRNA XIST 通过破坏 miR-214-3p 介导的 Arl2 抑制作用,可以抑制心肌焦亡改善房颤,为针对心肌细胞焦亡的靶向治疗提供了理论支持。在本研究中,在对外周血中的 Caspase-1 浓度水平与对照组进行比较时, PaAF 组、PeAF 组及 PmAF 组 Caspase-1 浓度均增加,且各组间比较均具有显著差异,表明在房颤患者体内炎性因子与细胞焦亡激活水平较对照组有所上升。

既往有研究发现^[33],房颤的发生发展伴随着众多炎性因子的参与,异常表达的 CRP 可作为预测房颤严重程度的炎性指标已得到广泛证实。慢

性房颤伴随着持续的炎症反应、心肌细胞程序性死亡、心肌组织损伤及修复反应,最终导致心腔发生慢性失代偿性扩大, LAD 明显高于正常组。本研究通过 Pearson 相关性分析,发现血清 NLRC4、Caspase-1 与 LAD 之间呈现一定正相关,提示血清 NLRC4、Caspase-1 水平的升高可反映后期心腔扩大。

综上所述,本研究发现房颤患者血清中 NLRC4/Caspase-1 信号通路表达明显升高并伴有炎症活化,且随房颤持续时间延长其水平升高更加显著。但局限性在于本研究不是前瞻性研究,所以没有连续监测入组人群 NLRC4 及 Caspase-1 浓度及 LAD 大小等指标的变化,单次测定可能带来较大的随机误差,因此下一步可能需要设计前瞻性及动物实验,进一步探究 NLRC4/Caspase-1 通路作用于房颤的具体机制,为房颤的预测和治疗提供新的思路 and 依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 马长生. 房颤的流行病学进展[J]. 医学与哲学(B), 2016, 37(11): 8-9, 26.
- [2] 黎凯锋, 田灿辉, 潘俊安. 他汀类药物对房颤相关性急性缺血性脑卒中患者血浆 Ox-LDL 水平的影响及预后研究[J]. 临床急诊杂志, 2020, 21(12): 982-986.
- [3] Jones DG, Haldar SK, Donovan J, et al. Biomarkers in Persistent AF and Heart Failure: Impact of Catheter Ablation Compared with Rate Control[J]. Pacing Clin Electrophysiol, 2016, 39(9): 926-934.
- [4] Zhou X, Dudley SC Jr. Evidence for Inflammation as a Driver of Atrial Fibrillation [J]. Front Cardiovasc Med, 2020, 7: 62.
- [5] Sborgi L, Rühl S, Mulvihill E, et al. GSDMD membrane pore formation constitutes the mechanism of pyroptotic cell death [J]. Embo J, 2016, 35 (16): 1766-1778.
- [6] Jorgensen I, Zhang Y, Krantz BA, et al. Pyroptosis triggers pore-induced intracellular traps (PITs) that capture bacteria and lead to their clearance by efferocytosis[J]. J Exp Med, 2016, 213(10): 2113-2128.
- [7] 夏熠, 李道博, 王运松, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值对非瓣膜病心房颤动患者射频消融围术期抗凝出血风险的预测价值[J]. 临床心血管病杂志, 2020, 36 (1): 55-59.
- [8] Hu YF, Chen YJ, Lin YJ, et al. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation[J]. Nat Rev Cardiol, 2015, 12(4): 230-243.
- [9] Vyas V, Hunter RJ, Longhi MP, et al. Inflammation and adiposity: new frontiers in atrial fibrillation[J]. Europace, 2020, 22(11): 1609-1618.
- [10] 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, 33(9): 1343-1347.
- [11] Ding B, Liu P, Zhang FF, et al. Predicting Values of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR), High-Sensi-

- tivity C-Reactive Protein (hs-CRP), and Left Atrial Diameter (LAD) in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation Recurrence After Radiofrequency Ablation [J]. *Med Sci Monit*, 2022, 28: e934569.
- [12] Yao MH, Ren CL, Zhang L, et al. Short-term and mid-term effects of radiofrequency ablation in mitral valve surgery in patients with different left atrial sizes [J]. *J Thorac Dis*, 2020, 12(10): 6030-6038.
- [13] 王喆, 陈英伟, 董建增. 左心房结构相关指标对心房颤动导管消融术后复发的影响 [J]. *临床心血管病杂志*, 2020, 36(9): 786-789.
- [14] van de Vegte YJ, Siland JE, Rienstra M, et al. Atrial fibrillation and left atrial size and function: a Mendelian randomization study [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 8431.
- [15] Onódi Z, Ruppert M, Kucsera D, et al. AIM2-driven inflammasome activation in heart failure [J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(13): 2639-2651.
- [16] 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): 1778-1810.
- [17] Koniari I, Artopoulou E, Velissaris D, et al. Biomarkers in the clinical management of patients with atrial fibrillation and heart failure [J]. *J Geriatr Cardiol*, 2021, 18(11): 908-951.
- [18] Bohne LJ, Jansen HJ, Daniel I, et al. Electrical and structural remodeling contribute to atrial fibrillation in type 2 diabetic db/db mice [J]. *Heart Rhythm*, 2021, 18(1): 118-129.
- [19] Ma N, Lu R, Zhao DF, et al. Left Atrial Appendage Fibrosis and 3-Year Clinical Outcomes in Atrial Fibrillation After Endoscopic Ablation: A Histologic Analysis [J]. *Ann Thorac Surg*, 2020, 109(1): 69-76.
- [20] Mao Q, Liang XL, Zhang CL, et al. LncRNA KLF3-AS1 in human mesenchymal stem cell-derived exosomes ameliorates pyroptosis of cardiomyocytes and myocardial infarction through miR-138-5p/Sirt1 axis [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 393.
- [21] Zhang L, Liu HY, Jia LL, et al. Exosomes Mediate Hippocampal and Cortical Neuronal Injury Induced by Hepatic Ischemia-Reperfusion Injury through Activating Pyroptosis in Rats [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 3753485.
- [22] Yang J, Hwang I, Lee E, et al. Bacterial Outer Membrane Vesicle-Mediated Cytosolic Delivery of Flagellin Triggers Host NLRC4 Canonical Inflammasome Signaling [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 581165.
- [23] Sundaram B, Kanneganti TD. Advances in Understanding Activation and Function of the NLRC4 Inflammasome [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(3): 1048.
- [24] Sanchez-Rodriguez E, Egea-Zorrilla A, Plaza-Díaz J, et al. The Gut Microbiota and Its Implication in the Development of Atherosclerosis and Related Cardiovascular Diseases [J]. *Nutrients*, 2020, 12(3): 605.
- [25] Zuo K, Li J, Li KB, et al. Disordered gut microbiota and alterations in metabolic patterns are associated with atrial fibrillation [J]. *Gigascience*, 2019, 8(6): giz058.
- [26] Zhang Y, Zhang S, Li BL, et al. Gut microbiota dysbiosis promotes age-related atrial fibrillation by lipopolysaccharide and glucose-induced activation of NLRC4-inflammasome [J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(3): 785-797.
- [27] Vecchié A, Bonaventura A, Toldo S, et al. IL-18 and infections: Is there a role for targeted therapies? [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(3): 1638-1657.
- [28] Luan Y, Guo YY, Li SF, et al. Interleukin-18 among atrial fibrillation patients in the absence of structural heart disease [J]. *Europace*, 2010, 12(12): 1713-1718.
- [29] 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.
- [30] Fink SL, Bergsbaken T, Cookson BT. Anthrax lethal toxin and Salmonella elicit the common cell death pathway of caspase-1-dependent pyroptosis via distinct mechanisms [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(11): 4312-4317.
- [31] Mauro AG, Bonaventura A, Mezzaroma E, et al. NLRC4 Inflammasome in Acute Myocardial Infarction [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2019, 74(3): 175-187.
- [32] Yan B, Liu T, Yao C, et al. LncRNA XIST shuttled by adipose tissue-derived mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles suppresses myocardial pyroptosis in atrial fibrillation by disrupting miR-214-3p-mediated Arl2 inhibition [J]. *Lab Invest*, 2021, 101(11): 1427-1438.
- [33] Xie JY, Noeman M, Pimenta D, et al. C-reactive protein as a predictor for developing post-operative atrial fibrillation [J]. *Europace*, 2021, 23(1): 159.

(收稿日期: 2022-08-05)