

IL-6对住院心力衰竭患者发生心房颤动的预测价值

王凤娇*, 阮士苗, 王帅帅, 曹丽华, 高娟, 张文忠#

青岛大学附属医院心血管内科, 山东 青岛

收稿日期: 2023年10月6日; 录用日期: 2023年11月1日; 发布日期: 2023年11月7日

摘要

目的: 探讨白介素-6 (IL-6)水平对心力衰竭(HF)患者并发房颤的预测价值。方法: 选取2021年9月~2023年8月期间青岛大学附属医院收治的120例心力衰竭患者。根据IL-6的三分位数, 将患者分为三组, 分析基线特征差异: 组1 ($0 < \text{IL-6} < 4.69$, $n = 39$)、组2 ($4.69 \leq \text{IL-6} < 11.29$, $n = 40$)、组3 ($11.29 \leq \text{IL-6}$, $n = 41$)。进一步将患者分为房颤组($n = 38$)和非房颤组($n = 82$), 并采用logistic回归分析研究了这两组患者的人口学特征、血清生化指标以及心超相关指标, 同时绘制受试者工作特征曲线(ROC)以分析其预测效能。结果: 在120例心力衰竭患者中, 基线特征显示三组患者在年龄、性别、收缩压、舒张压、心率、吸烟史、饮酒史、高血压病史、血运重建史、糖尿病病史、高脂血症病史以及心超指标以外的其他实验室指标方面均无显著性差异($P > 0.05$)。三组之间在血钙水平测定结果方面存在显著差异(2.30 ($2.16, 2.36$) vs 2.21 ($2.15, 2.26$) vs 2.19 ($2.05, 2.25$) mmol/L, $P = 0.026$)。并发房颤的发生率为31.8%。单因素分析结果显示, 年龄、心功能分级、高密度脂蛋白、IL-6和cTnI均为心力衰竭患者并发房颤的主要因素, 其中心功能分级和IL-6是其独立危险因素($P < 0.05$, $OR > 1$)。ROC曲线分析显示, IL-6预测心衰患者发生房颤的曲线下面积为0.6672 (95% CI 0.5599 to 0.7745, $P < 0.05$), 灵敏度为0.8293, 特异度为0.5263, 约登指数为0.3556, 最佳截断值为 $\text{Ln}(\text{IL-6}) = 1.290$ 。结论: 本研究表明, IL-6水平与心力衰竭患者并发房颤密切相关, 可作为指标因子用于预测心力衰竭患者发生房颤。

关键词

心力衰竭, IL-6, 心房颤动

The Predictive Value of IL-6 in Atrial Fibrillation in Hospitalized Patients with Heart Failure

*第一作者。

#通讯作者。

Fengjiao Wang*, Shimiao Ruan, Shuashuai Wang, Lihua Cao, Juan Gao, Wenzhong Zhang#

Cardiovascular Department, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Oct. 6th, 2023; accepted: Nov. 1st, 2023; published: Nov. 7th, 2023

Abstract

Objectives: To assess the predictive value of interleukin-6 (IL-6) levels in heart failure (HF) patients with concomitant atrial fibrillation. **Methods:** We enrolled 120 HF patients admitted to the Affiliated Hospital of Qingdao University between September 2021 and August 2023. Patients were divided into three groups based on the IL-6 quantile and baseline differences in characteristics were analyzed: Group 1 ($0 < \text{IL-6} < 4.69$, $n = 39$), Group 2 ($4.69 \leq \text{IL-6} < 11.29$, $n = 40$), and Group 3 ($11.29 \leq \text{IL-6}$, $n = 41$). Subsequently, the cohort was stratified into atrial fibrillation (AF) ($n = 38$) and non-AF ($n = 82$) groups. Logistic regression was employed to analyze demographic characteristics, serum biochemical markers, and echocardiographic parameters. Receiver operating characteristic curves (ROC) were constructed to evaluate predictive performance. **Results:** Among the 120 HF patients, baseline characteristics revealed no significant differences in age, sex, systolic and diastolic blood pressure, heart rate, smoking and drinking history, hypertension, revascularization, diabetes, hyperlipidemia history, cardiac index, and other laboratory parameters among the three IL-6 groups ($P > 0.05$). Notably, blood calcium levels differed significantly among the three groups (2.30 (2.16, 2.36) vs 2.21 (2.15, 2.26) vs 2.19 (2.05, 2.25) mmol/L, $P = 0.026$). The incidence of AF was 31.8%. Univariate analysis identified age, cardiac function grade, high-density lipoprotein, IL-6, and cTnI as primary risk factors for AF in HF patients, with cardiac function grade and IL-6 emerging as independent risk factors ($P < 0.05$, $\text{OR} > 1$). ROC analysis demonstrated that IL-6 effectively predicted AF in HF patients, yielding an area under the curve of 0.6672 (95% CI 0.5599 to 0.7745, $P < 0.05$), sensitivity of 0.8293, specificity of 0.5263, and a Youden index of 0.3556. The optimal cutoff value was $\text{Ln}(\text{IL-6}) = 1.290$. **Conclusions:** IL-6 levels exhibit a strong association with AF in HF patients and can serve as a valuable predictor for AF occurrence.

Keywords

Heart Failure, IL-6, Atrial Fibrillation

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Open Access

1. 前言

心力衰竭(心衰)是一种严重的心脏疾病,其特点是心脏无法有效泵血,从而导致全身器官供氧不足[1]。房颤是一种常见的心律失常,与心衰密切相关[2]。心衰患者发生房颤的机制有多种。心房结构改变,包括心房扩张和纤维化,可促进异常电重构,为心房颤动的发生和维持创造条件[3]。血流动力学异常,如心房压力升高和心输出量减少,进一步促进了房颤的发生[4]。以及慢性炎症反应通过多方面的影响促进心衰患者发生房颤[5]。心力衰竭和心房颤动具有双向关系,每一种情况都易诱发、加剧和使另一种情况复杂化[6]。房颤可以导致心衰,心衰也可以导致房颤,两者之间存在复杂的相互关系,且有共同的危险因素[7]。心衰合并房颤的患者通常表现为症状严重、住院时间长,并且预后不佳[8]。近年来,研究人员

广泛研究了心力衰竭的发病机制, 其中一个备受关注的方向是心力衰竭患者中炎症反应与房颤发生的关系[9]。IL-6 是一种细胞因子, 参与调节免疫反应和炎症过程[10]。本文将探讨 IL-6 在心力衰竭患者中与房颤的关系, 并讨论可能的机制。

2. 研究对象与方法

2.1. 研究对象

采用回顾性研究, 选择 2021 年 09 月至 2023 年 08 月期间于青岛大学附属医院被诊断为心力衰竭并接受相关检查和检验的 120 名患者。其中心衰合并房颤患者 38 例, 心衰不合并房颤患者 82 例。所有纳入研究的患者均符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》和《心房颤动诊断和治疗中国指南》的诊断标准, 并排除患有肿瘤、自身免疫性疾病、脓毒症、创伤、炎症性肠病、肾衰竭等疾病的患者。

2.2. 方法

收集患者的一般信息, 包括性别、年龄、身高、体重、心率、收缩压、舒张压、既往史(吸烟史、饮酒史、高脂血症病史)以及服药史(ACEI/ARB: 血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素 II 受体拮抗剂, ARNi: 血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂, Beta Blocker: β 受体阻滞剂, SGLT2i: 达格列净), 并计算 BMI。收集了患者在心力衰竭发作后入院的前 24 小时内进行的相关检验结果, 包括血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL-C)、高密度脂蛋白(HDL-C)、脂蛋白 a、载脂蛋白 a、载脂蛋白 B、糖化血红蛋白、血钙等检验指标。使用心脏彩超测定左室射血分数(LVEF)、肺动脉压力、 e' 、 E/e' 等指标。

2.3. 统计学方法

正态分布的变量用均值(标准差)表示, 非正态分布的连续变量用中位数(四分位距)表示, 而分类变量则用数字(百分比)表示。对于正态分布的数据, 使用单因素方差分析(ANOVA), 而对于非正态分布的数据, 则采用 Kruskal-Wallis 检验。分类变量的比较则使用卡方检验。使用单因素和多因素 Logistic 回归分析来评估心力衰竭后房颤的影响因素, 并使用 ROC 曲线来评估 IL-6 在诊断心力衰竭后房颤方面的价值。 $P < 0.05$ 被认为差异具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 一般临床资料比较

根据 IL-6 的三分位数将基线特征分为三组, 分别是组 1 ($0 < \text{IL-6} < 4.69$, $n = 39$)、组 2 ($4.69 \leq \text{IL-6} < 11.29$, $n = 40$)、组 3 ($11.29 \leq \text{IL-6}$, $n = 41$)。一般临床资料比较显示, 三组患者在年龄、性别、收缩压、舒张压、心率、吸烟史、饮酒史、高血压病史、血运重建史、糖尿病病史、高脂血症病史以及心超指标和除血钙以外的其他实验室指标方面均无显著性差异($P > 0.05$)。三组之间在血钙水平方面存在显著差异, 具体数值为 2.30 (2.16, 2.36) vs 2.21 (2.15, 2.26) vs 2.19 (2.05, 2.25) mmol/L, $P = 0.026$ (见表 1)。

3.2. 单因素及多因素 Logistic 回归分析心衰后房颤的影响因素

120 例心衰患者中, 发生房颤的有 38 例, 未发生房颤的有 82 例。单因素分析表明, 年龄、心功能分级、高密度脂蛋白、高敏肌钙蛋白-I 和白细胞介素-6 与心衰后房颤相关($P < 0.05$)。在调整了性别、BMI、心率、收缩压、舒张压、吸烟史、高血压史、糖尿病史、血运重建史、ACEI/ARB、ARNi、Beta Blocker、SGLT2、螺内酯、LVEF、NT-proBNP、TG、TC、CRP、心功能分级、高密度脂蛋白、高敏肌钙蛋白-I 和白细胞介素-6 等协变量后, 多因素 Logistic 回归分析显示, NYHA 心功能分级、IL-6 和 ACEI/ARB 的使用与心衰患者发生房颤相关($P < 0.05$) (见表 2)。

3.3. ROC 曲线分析结果

IL-6 用于预测心衰患者发生房颤的 AUC 为 0.6672 (95% CI: 0.5599~0.7745), $P < 0.05$, 其灵敏度为 0.8293, 特异度为 0.5263, 约登指数为 0.3556, 最佳截断值为 $\ln(\text{IL-6}) = 1.290$ (见图 1)。

Table 1. Comparison of general clinical data between the groups

表 1. 各组一般临床资料比较

	Overall	IL-6 levels			P-value
		Tertile 1	Tertile 2	Tertile 3	
人口特征		0 < IL-6 < 4.69 (n = 39)	4.69 ≤ IL-6 < 11.29 (n = 40)	11.29 ≤ IL-6 (n = 41)	
年龄(岁)	68.50 (62.25, 75.75)	70.00 (63.00, 79.00)	66.50 (59.50, 74.50)	67.00 (57.50, 76.50)	0.412
女 n (%)	56 (46.7%)	21 (53.8%)	13 (32.5%)	22 (53.7%)	0.089
BMI (kg/m ²)	24.74 (22.49, 27.26)	24.77 (22.43, 27.68)	24.63 (22.40, 28.68)	24.69 (22.63, 26.20)	0.724
心率(次/min)	79.00 (67.00, 89.75)	72.00 (61.00, 88.00)	79.00 (68.50, 88.00)	81.00 (71.00, 90.00)	0.185
收缩压(mmHg)	128.00 (114.25, 142.75)	124.00 (108.00, 137.00)	130.50 (115.50, 146.00)	130.00 (119.50, 137.50)	0.147
舒张压(mmHg)	75.16 ± 13.50	72.64 ± 14.30	77.68 ± 11.59	75.20 ± 14.31	0.335
吸烟史	25 (20.8%)	6 (15.4%)	12 (30.0%)	7 (17.1%)	0.213
饮酒史	23 (19.2%)	7 (17.9%)	11 (27.5%)	5 (12.2%)	0.211
既往史					
高血压	80 (66.7%)	29 (74.4%)	25 (62.5%)	26 (63.4%)	0.462
糖尿病	35 (29.2%)	12 (30.8%)	10 (25.0%)	13 (31.7%)	0.774
血运重建	70 (58.3%)	21 (53.8%)	23 (57.5%)	26 (63.4%)	0.68
房颤	38 (31.7%)	20 (51.3%)	9 (22.5%)	9 (22.0%)	0.006
高脂血症	34 (28.3%)	9 (23.1%)	11 (27.5%)	14 (34.1%)	0.542
心功能相关指标					
NYHA 心功能分级*	52 (43.3%)	14 (35.9%)	22 (55.0%)	16 (39.0%)	0.182
心衰用药					
ACEI/ARB	10 (8.3%)	2 (5.1%)	3 (7.5%)	5 (12.2%)	0.506
ARNi	39 (32.5%)	15 (38.5%)	15 (37.5%)	9 (22.0%)	0.205
Beta Blocker	59 (49.2%)	23 (59.0%)	21 (52.5%)	15 (36.6%)	0.118
SGLT2i	28 (23.3%)	12 (30.8%)	8 (20.0%)	8 (19.5%)	0.409
螺内酯	57 (47.5%)	23 (59.0%)	18 (45.0%)	16 (39.0%)	0.188
超声心动图指标					
LVEF (%)	55.00 (45.00, 61.00)	55.00 (42.00, 61.00)	53.50 (45.25, 59.75)	55.00 (45.00, 61.00)	0.712
TAPSE (cm)	2.00 (1.90, 2.12)	2.00 (2.00, 2.10)	2.00 (1.80, 2.12)	2.00 (1.80, 2.20)	0.794
PASP (mmHg)	36.63 (27.25, 40.00)	36.63 (28.00, 38.00)	34.00 (26.00, 39.75)	38.00 (28.50, 44.50)	0.328
E' (cm/s)	8.00 (5.50, 14.96)	8.00 (5.90, 14.96)	7.88 (5.50, 14.96)	8.00 (5.35, 14.96)	0.573
E/A	96 (80.0%)	33 (84.6%)	32 (80.0%)	31 (75.6%)	0.603

Continued

实验室检测指标

胆固醇(mmol/L)	4.14 (3.31, 4.90)	4.18 (3.27, 4.71)	4.13 (3.31, 4.90)	4.01 (3.33, 4.97)	0.889
甘油三酯 (mmol/L)	1.06 (0.76, 1.35)	1.07 (0.80, 1.28)	0.91 (0.69, 1.28)	1.25 (0.77, 1.77)	0.178
低密度脂蛋白 (mmol/L)	2.35 (1.76, 2.99)	2.38 (1.66, 3.03)	2.32 (1.87, 3.08)	2.36 (1.74, 2.94)	0.976
高密度脂蛋白 (mmol/L)	1.09 (0.92, 1.31)	1.15 (0.92, 1.35)	1.08 (0.96, 1.23)	1.06 (0.85, 1.29)	0.631
C-反应蛋白 (mg/L)	26.35 (12.15, 30.52)	25.23 (13.00, 29.88)	18.41 (8.71, 30.52)	28.00 (12.70, 42.26)	0.158
NT-proBNP (pg/ml)	1458.90 (719.60, 2330.00)	1271.00 (818.00, 2209.00)	1541.90 (577.75, 2186.50)	1555.00 (648.60, 3773.50)	0.714
肌红蛋白($\mu\text{g/mL}$)	70.65 (42.20, 91.22)	54.00 (30.00, 91.22)	74.09 (46.50, 91.22)	84.17 (40.50, 91.22)	0.236
肌酸激酶同工酶 ($\mu\text{g/mL}$)	3.55 (1.24, 12.39)	2.52 (0.70, 12.39)	12.39 (1.50, 12.39)	2.40 (1.21, 12.39)	0.155
高敏肌钙蛋白-I ($\mu\text{g/mL}$)	0.35 (0.04, 9.83)	0.35 (0.02, 2.55)	0.35 (0.10, 9.83)	0.35 (0.03, 9.83)	0.228
糖化血红蛋白 A1c (mmol/L)	6.49 (6.00, 6.63)	6.49 (6.10, 6.63)	6.49 (5.90, 6.63)	6.50 (6.05, 6.91)	0.287
脂蛋白 a (mg/L)	196.50 (91.00, 294.75)	191.00 (91.00, 340.00)	199.50 (84.04, 273.75)	188.00 (91.00, 281.00)	0.763
载脂蛋白 A1 (g/L)	1.19 (0.99, 1.38)	1.18 (1.02, 1.45)	1.20 (1.01, 1.36)	1.14 (0.88, 1.31)	0.31
载脂蛋白 B (g/L)	0.77 (0.62, 0.91)	0.77 (0.54, 0.86)	0.79 (0.63, 0.91)	0.77 (0.62, 1.02)	0.695
APOB/APOA	0.68 (0.54, 0.81)	0.60 (0.47, 0.83)	0.68 (0.56, 0.78)	0.68 (0.57, 0.84)	0.571
血钙(mmol/L)	2.21 (2.13, 2.31)	2.30 (2.16, 2.36)	2.21 (2.15, 2.26)	2.19 (2.05, 2.25)	0.026
血磷(mmol/L)	1.04 (0.92, 1.17)	1.04 (0.94, 1.17)	1.09 (0.97, 1.23)	1.03 (0.87, 1.15)	0.375

注释: *I-II级 VS III-VI级, ACEI/ARB: 血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素 II 受体拮抗剂, ARNi: 血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂, Beta Blocker: β 受体阻滞剂, SGLT2i: 钠葡萄糖协同转运蛋白抑制剂, LVEF: 左室射血分数, TAPSE: 三尖瓣环收缩期位移, PASP: 肺动脉高压, e': 舒张速度, E/A: 心室舒张早期血流速度/心室舒张末期血流速度, APOB/APOA: 载脂蛋白载脂蛋白 A2。

Table 2. Single factor and multivariate logistic regression analysis

表 2. 单因素及多因素 logistic 回归分析

变量	单因素分析		多因素分析	
	OR (95% CI)	P 值	OR (95% CI)	P 值
年龄(岁)	1.037 (1.005, 1.071)	0.023	1.050 (0.998, 1.104)	0.06
女 n (%)	1.042 (0.482, 2.252)	0.916	-	-
BMI (kg/m^2)	1.007 (0.903, 1.123)	0.897	-	-
心率(次/min)	0.998 (0.976, 1.020)	0.842	-	-
收缩压(mmHg)	1.008 (0.989, 1.027)	0.431	-	-
舒张压(mmHg)	1.005 (0.977, 1.034)	0.726	-	-
吸烟史	1.979 (0.799, 4.901)	0.14	-	-
高血压	2.400 (0.978, 5.887)	0.056	-	-
糖尿病	1.184 (0.513, 2.733)	0.692	0.234 (0.048, 1.139)	0.072
血运重建	0.832 (0.383, 1.809)	0.643	-	-

Continued

NYHA 心功能分级*	3.306 (1.483, 7.371)	0.003	4.215 (1.188, 14.954)	0.026
ACEI/ARB	2.333 (0.633, 8.604)	0.203	10.303 (1.349, 78.710)	0.025
ARNi	1.576 (0.704, 3.528)	0.269	-	-
BetaBlocker	1.672 (0.769, 3.638)	0.195	-	-
SGLT2i	1.558 (0.645, 3.760)	0.324	-	-
螺内酯	1.158 (0.536, 2.501)	0.709	-	-
LVEF	0.991 (0.957, 1.027)	0.621	-	-
NT-proBNP	1.000 (1.000, 1.000)	0.667	1.000 (1.000, 1.001)	0.068
Log (TG)	0.753 (0.349, 1.627)	0.471	-	-
Log (TC)	0.268 (0.063, 1.149)	0.076	-	-
Log (HDL)	0.230 (0.054, 0.983)	0.047	0.033 (0.01, 1.258)	0.066
Log (CRP)	1.050 (0.725, 1.519)	0.797	-	-
Log (IL-6)	0.554 (0.380, 0.809)	0.002	0.346 (0.181, 0.660)	0.001
Log (cTnI)	0.860 (0.750, 0.986)	0.030	-	-

注释: *I~II 级 VS III~VI 级, ACEI/ARB: 血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素 II 受体拮抗剂, ARNi: 血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂, Beta Blocker: β 受体阻滞剂, SGLT2i: 钠葡萄糖协同转运蛋白抑制剂, LVEF: 左室射血分数, NT-proBNP: N 末端脑钠肽前体, -: $r > 0.1$ 。

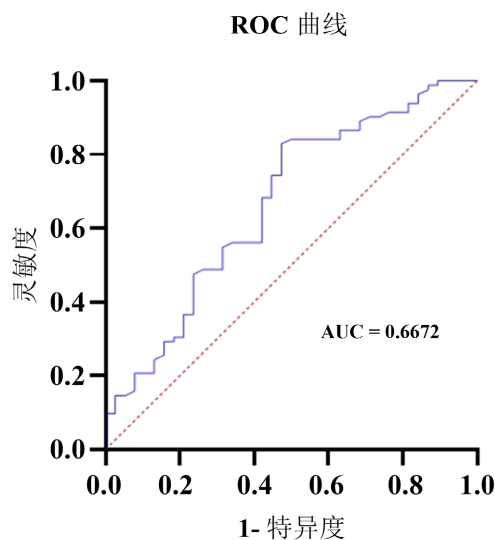


Figure 1. Receiver Operating Characteristic curve

图 1. ROC 曲线

4. 讨论

研究表明, 心衰患者往往伴随着系统性炎症反应的增加, 而 IL-6 是炎症过程中的重要调节因子之一[11]。心衰患者的血清 IL-6 水平明显升高, 并与心功能的严重程度呈正相关。这表明 IL-6 可能在心衰的发展过程中发挥一定的作用。研究发现, 心衰患者中房颤的发生率较高, 尤其是在心衰严重的患者中。房颤的存在会进一步加重心衰病情, 增加心脏负荷, 导致心功能进一步下降[12]。IL-6 在心衰患者中的升高与房颤的发生可能存在着相互影响[13]。本研究发现, 不同白细胞介素-6 水平的患者在年龄、性别、

收缩压、舒张压、心率、吸烟史、饮酒史、高血压病史、血运重建史、糖尿病病史、高脂血症病史以及心超指标和除血钙外的其他实验室指标方面均无显著差异。然而，在血钙水平测定方面存在显著差异。此外，IL-6 被发现是心衰患者发生房颤的独立预测因子。一方面，IL-6 的升高可能通过促进心脏纤维化和结构重塑，引起心脏电生理异常，从而增加房颤的发生概率[14] [15]。另一方面，房颤本身也可能进一步激活免疫炎症反应，导致 IL-6 水平的增加[16]。相关研究表明，通过上调 IL-10 或应用 IL-6 下调剂和抑制剂，可以有效减少心房间质纤维化和治疗房颤患者[17]。这种相互作用可能形成了一个恶性循环，加重了心衰和房颤的病情。尽管在心衰患者中 IL-6 与房颤的关系尚未完全阐明，但有几个潜在的机制值得进一步探究。首先，IL-6 可能通过影响钙离子流动和肌动蛋白表达等机制，改变心肌细胞的电生理特性，从而导致心脏电活动异常，促进房颤的发生[18] [19]。其次，IL-6 可能通过调节炎症因子的释放和纤维化过程，对心脏组织产生直接或间接的损害，增加房颤的风险。

综上所述，IL-6 可能是心衰和房颤发展过程中的关键因子之一，两者之间可能存在着复杂的相互作用。进一步的研究有助于深入理解在心衰患者中 IL-6 与房颤的关系，并为心衰患者的预防和治疗提供新的思路。

参考文献

- [1] Baman, J.R. and Ahmad, F.S. (2020) Heart Failure. *JAMA*, **324**, 1015. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.13310>
- [2] Andrade, J., Khairy, P., Dobrev, D., et al. (2014) The Clinical Profile and Pathophysiology of Atrial Fibrillation: Relationships among Clinical Features, Epidemiology, and Mechanisms. *Circulation Research*, **114**, 1453-1468. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.303211>
- [3] Goette, A., Honeycutt, C. and Langberg, J.J. (1996) Electrical Remodeling in Atrial Fibrillation. Time Course and Mechanisms. *Circulation*, **94**, 2968-2974. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.94.11.2968>
- [4] Franklin, S.S., Gustin, W., Wong, N.D., Larson, M.G., Weber, M.A., Kannel, W.B. and Levy, D. (1997) Hemodynamic Patterns of Age-Related Changes in Blood Pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation*, **96**, 308-315. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.96.1.308>
- [5] Chung, M.K., Martin, D.O., Sprecher, D., Wazni, O., Kanderian, A., Carnes, C.A., Bauer, J.A., Tchou, P.J., Niebauer, M.J., Natale, A. and Van Wagoner, D.R. (2001) C-Reactive Protein Elevation in Patients with Atrial Arrhythmias: Inflammatory Mechanisms and Persistence of Atrial Fibrillation. *Circulation*, **104**, 2886-2891. <https://doi.org/10.1161/Hc4901.101760>
- [6] Maisel, W.H. and Stevenson, L.W. (2003) Atrial Fibrillation in Heart Failure: Epidemiology, Pathophysiology, and Rationale for Therapy. *The American Journal of Cardiology*, **91**, 2-8. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(02\)03373-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(02)03373-8)
- [7] 夏文芳, 于胜波, 赵庆彦, 等. 心房颤动对慢性收缩性心力衰竭患者和射血分数正常心力衰竭患者预后的影响[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2014, 28(5): 423-426.
- [8] Zhao, L., Wang, W.Y.S. and Yang, X. (2018) Anticoagulation in Atrial Fibrillation with Heart Failure. *Heart Failure Reviews*, **23**, 563-571. <https://doi.org/10.1007/s10741-018-9693-0>
- [9] Zhang, R., Mesquita, T., Cho, J.H., Li, C., Sanchez, L., Holm, K., Akhmerov, A., Liu, W., Li, Y., Ibrahim, A.G. and Cingolani, E. (2023) Systemic Delivery of Extracellular Vesicles Attenuates Atrial Fibrillation in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *JACC: Clinical Electrophysiology*, **9**, 147-158. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2022.09.012>
- [10] Hanna, A. and Frangogiannis, N.G. (2020) Inflammatory Cytokines and Chemokines as Therapeutic Targets in Heart Failure. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, **34**, 849-863. <https://doi.org/10.1007/s10557-020-07071-0>
- [11] Paulus, W.J. (2023) Paving the Road for Interleukin-6 Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure*. (In Press) <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2023.06.032>
- [12] Benz, A.P., Aeschbacher, S., Krisai, P., Moschovitis, G., Blum, S., Meyre, P., Blum, M.R., Rodondi, N., Di Valentino, M., Kobza, R., De Perna, M.L., Bonati, L.H., Beer, J.H., Kühne, M., Osswald, S., Conen, D. and BEAT-AF, Swiss-AF Investigators (2021) Biomarkers of Inflammation and Risk of Hospitalization for Heart Failure in Patients with Atrial Fibrillation. *Journal of the American Heart Association*, **10**, e019168. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.019168>
- [13] Markousis-Mavrogenis, G., Tromp, J., Ouwerkerk, W., Devalaraja, M., Anker, S.D., Cleland, J.G., Dickstein, K., Filippatos, G.S., van der Harst, P., Lang, C.C., Metra, M., Ng, L.L., Ponikowski, P., Samani, N.J., Zannad, F., Zwinderman, A.H., Hillege, H.L., van Veldhuisen, D.J., Kakkor, R., Voors, A.A. and van der Meer, P. (2019) The Clinical Sig-

- nificance of Interleukin-6 in Heart Failure: Results from the BIOSTAT-CHF Study. *European Journal of Heart Failure*, **21**, 965-973. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1482>
- [14] 徐标, 孙璇. 炎症在心肌损伤和修复中的作用[J]. 临床心血管病杂志, 2018, 34(7): 633-635. <https://doi.org/10.13201/j.issn.1001-1439.2018.07.001>
- [15] Chi, R., Shan, X., Guan, C., Yang, H., Wang, X., Li, B. and Zhang, Q. (2023) Association between Systemic Inflammatory Response Index and Left Ventricular Remodeling and Systolic Dysfunction in Atrial Fibrillation Patients. *BMC Cardiovascular Disorders*, **23**, Article No. 377. <https://doi.org/10.1186/s12872-023-03403-8>
- [16] Kutlay, Ö., Yalim, Z. and Aktan, A.K. (2023) Inflammatory Biomarkers Derived from Whole Blood Cell Count in Atrial Fibrillation Patients. *Kardiologija*, **63**, 50-55. <https://doi.org/10.18087/cardio.2023.8.n2336>
- [17] Lotfi, M.E., Pezeshki, P.S. and Rezaei, N. (2023) The Role of Interleukins in Pathogenesis and Prognosis of Atrial Fibrillation. *Expert Review of Clinical Immunology*, **19**, 585-597. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2023.2196013>
- [18] Yu, Y., Fan, Z., Han, Y., Sun, X., Dong, C., Liu, G., Yin, X., Liu, L., Bai, Y. and Yang, B. (2023) miR-135 Protects against Atrial Fibrillation by Suppressing Intracellular Calcium-Mediated NLRP3 Inflammasome Activation. *Journal of Cell Communication and Signaling*, **17**, 813-825. <https://doi.org/10.1007/s12079-023-00721-6>
- [19] Dridi, H., Kushnir, A., Zalk, R., Yuan, Q., Melville, Z. and Marks, A.R. (2020) Intracellular Calcium Leak in Heart Failure and Atrial Fibrillation: A Unifying Mechanism and Therapeutic Target. *Nature Reviews Cardiology*, **17**, 732-747. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0394-8>