

炎症因子与心律失常的双向孟德尔随机化研究

仝彤^{1,2}, 张笑霄², 杨玉涵^{1,2}, 姚魁武³

1.北京中医药大学研究生院,北京 100029; 2.中国中医科学院广安门医院心血管内科,北京 100053;

3.中国中医科学院,北京 100700

摘要: **目的** 采用两样本双向孟德尔随机化(MR)方法分析炎症因子与心律失常的因果关系,为心律失常防治提供参考。**方法** 91种炎症因子资料来源于全基因组关联研究(GWAS)荟萃分析,7种心律失常资料来源于易感基因GWAS数据库。采用逆方差加权法,以炎症因子为暴露,心律失常为结局进行正向MR分析,采用MR Steiger检验评估MR结果中因果关系的正反方向;以心律失常为暴露,炎症因子为结局进行反向MR分析。采用Cochran Q检验、MR-Egger回归法和MR-PRESSO检验进行敏感性分析。**结果** 正向MR分析结果显示,趋化因子C-X3-C基序配体1($OR=1.231$)、成纤维细胞生长因子5($OR=1.105$)和肿瘤坏死因子(TNF)相关活化诱导细胞因子($OR=0.848$)与室性心律失常存在统计学关联;CD40L受体($OR=0.970$)、成纤维细胞生长因子5($OR=1.071$)、FMS样酪氨酸激酶3配体($OR=0.958$)和单核细胞趋化蛋白-2($OR=1.020$)与心房颤动存在统计学关联;TNF相关活化诱导细胞因子($OR=1.125$)与阵发性心动过速存在统计学关联;白介素-15受体 α 亚基($OR=1.001$)与心动过缓存在统计学关联;C-C基序趋化因子配体28($OR=1.974$)和白介素-7($OR=1.738$)与右束支传导阻滞存在统计学关联;TNF超家族成员14($OR=0.784$)与左束支传导阻滞存在统计学关联;CXC基序趋化因子配体11($OR=1.277$)、白介素-12B($OR=1.127$)、血清基质金属蛋白酶-1($OR=1.133$)、干细胞因子($OR=0.874$)和TNF- β ($OR=1.152$)与房室传导阻滞存在统计学关联(均 $P<0.05$)。敏感性分析未发现异质性和水平多效性(均 $P>0.05$)。反向MR分析结果显示心律失常与炎症因子不存在统计学关联(均 $P>0.05$)。**结论** 91种炎症因子中,有12种炎症因子与心律失常风险增加有关,5种炎症因子与心律失常风险降低有关。

关键词: 心律失常;炎症因子;孟德尔随机化;因果关系

中图分类号: R541.7 文献标识码: A 文章编号: 2096-5087(2024)11-0965-06

Association between inflammatory cytokines and arrhythmias: a bidirectional Mendelian randomization study

TONG Tong^{1,2}, ZHANG Xiaoxiao², YANG Yuhan^{1,2}, YAO Kuiwu³

1. Graduate School, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2. Department of Cardiology,

Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China;

3. China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

Abstract: Objective To examine the association between inflammatory cytokines and arrhythmias using two-sample bidirectional Mendelian randomization (MR) approach, so as to provide the basis for the prevention and treatment of arrhythmias. **Methods** Data of 91 types of inflammatory cytokines were collected from a meta-analysis of genome-wide association studies (GWAS), and data of 7 types of arrhythmia were collected from GWAS database of susceptibility genes. A forward MR analysis was performed using the inverse variance weighted method with inflammatory cytokines as

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2024.11.011

基金项目: 中国中医科学院眼科医院中央高水平中医医院项目(GSP3-08);北京中医药薪火传承“新3+3”工程室站建设项目,薛伯寿传人(姚魁武)传承工作站(2023-SZ-H-13);国家自然科学基金项目(81873173);首都卫生发展科研专项(首发2018-2-4153)

作者简介: 仝彤,博士研究生在读,中西医结合临床专业

通信作者: 姚魁武, E-mail: yaokuiwu@126.com

exposure and arrhythmias as the outcome, and a reverse MR analysis was performed with arrhythmias as exposure and inflammatory cytokines as the outcome. The positive and negative direction of association was evaluated using MR Steiger test. The sensitivity analysis were assessed using the Cochran's Q test, MR-PRESSO test and MR-Egger regression.

Results Forward MR analysis results showed that fractalkine ($OR=1.231$), fibroblast growth factor 5 ($OR=1.105$) and tumor necrosis factor (TNF)-related activation cytokine ($OR=0.848$) were statistically associated with ventricular arrhythmias (all $P<0.05$). CD40L receptor ($OR=0.970$), fibroblast growth factor 5 ($OR=1.071$), FMS-related tyrosine kinase 3 ligand ($OR=0.958$), and monocyte chemotactic protein-2 ($OR=1.020$) were statistically associated with atrial fibrillation (all $P<0.05$). TNF-related activation cytokine ($OR=1.125$) was statistically associated with paroxysmal tachycardia ($P<0.05$). Interleukin-15 receptor subunit α ($OR=1.001$) was statistically associated with bradycardia ($P<0.05$). C-C motif chemokine ligand 28 ($OR=1.974$) and interleukin-7 ($OR=1.738$) were statistically associated with right bundle branch block (both $P<0.05$). TNF superfamily member 14 ($OR=0.784$) was statistically associated with left bundle branch block ($P<0.05$). CXC motif chemokine ligand 11 ($OR=1.277$), interleukin-12B ($OR=1.127$), matrix metalloproteinase-1 ($OR=1.333$), stem cell factor ($OR=0.874$), and TNF- β ($OR=1.152$) were statistically associated with atrioventricular block (all $P<0.05$). Cochran's Q test detected no heterogeneity, and neither the MR-Egger regression nor the MR-PRESSO test revealed horizontal pleiotropy of instrumental variables (all $P>0.05$). Reverse MR analysis showed no association between gut microbiota and constipation (all $P>0.05$). **Conclusion** Among the 91 types of inflammatory cytokines, 12 types were associated with increased risk of arrhythmias and 5 types were associated with decreased risk of arrhythmias.

Keywords: arrhythmia; inflammatory cytokines; Mendelian randomization; causal relationship

心律失常是心脏活动起源和（或）传导障碍导致的疾病，按发作时心率的快慢分为缓慢性和快速性心律失常，前者多见心动过缓和房室传导阻滞，后者以心动过速、心室颤动和心房颤动为代表^[1]。心律失常严重时会引起血流动力学异常，增加血栓栓塞风险，导致心源性猝死，因此早期防治心律失常尤为关键。研究发现心房颤动患者的外周血清中白介素-6、白介素-8等炎症因子发生变化^[2-3]；另有研究发现白介素-6能影响心脏电生理特性，诱发心律失常^[4]。孟德尔随机化（Mendelian randomization, MR）研究是整合全基因组关联研究（genome-wide association study, GWAS）数据的流行病学分析策略，能减少混杂因素及反向因果等干扰^[5]。本研究利用炎症因子和心律失常的GWAS数据，采用两样本双向MR方法分析91种炎症因子与7种心律失常的因果关系，为心律失常防治提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

炎症因子数据来自一项GWAS荟萃分析，包括14 824名研究对象、91种炎症因子^[6]。心律失常数据来自易感基因GWAS数据库，包括室性心律失常（1 018例病例和327 198名对照）、心房颤动（60 620例病例和970 216名对照）、阵发性心动过速（4 787例病例和116 926名对照）、心动过缓（1 254例病例和461 756名对照）、右束支传导阻滞（405例病例和156 711名对照）、左束支传导阻滞（775例病例和156 711名对照）和房室传导阻滞

（2 388例病例和156 711名对照）^[7-8]。

1.2 方法

1.2.1 工具变量的筛选

两样本双向MR分析基于3个核心工具变量假设：（1）相关性，工具变量与暴露因素显著相关；（2）独立性，工具变量与混杂因素无关；（3）排他性，工具变量不通过除暴露因素外的任何方式影响结局。

采用以下标准筛选符合条件的单核苷酸多态性（single nucleotide polymorphism, SNP）位点：（1）选择 $P<5\times 10^{-5}$ 作为显著性阈值；（2）设置连锁不平衡参数 $r^2=0.001$ ，遗传距离=10 000 kb，排除基因多效性的影响；（3）删除等位基因频率不一致或回文SNP；（4）计算 F 统计量评估工具变量的强度，计算公式为 $F=\beta^2/SE^2$ ，其中 β 为等位基因效应值， SE 为标准误， $F>10$ 说明不存在弱工具变量偏移。

1.2.2 MR分析

以91种炎症因子为暴露，7种心律失常为结局进行正向MR分析；采用MR Steiger检验评估MR结果中因果关系的正反方向，若 $P<0.05$ ，则进一步以7种心律失常为暴露，91种炎症因子为结局进行反向MR分析。采用逆方差加权（inverse variance weighting, IVW）法作为MR分析的主要方法。

1.2.3 敏感性分析

采用Cochran Q 检验评估异质性， $P<0.05$ 表明存在异质性。采用MR-Egger回归法和MR-PRESSO检验评估水平多效性，计算MR-Egger回归法的截距， $P<0.05$ 表明存在水平多效性。

1.3 统计分析

采用 R Studio 4.2.1 软件 TwoSampleMR 0.5.6 和 MR-PRESSO 1.0.0 程序包统计分析。采用 Benjamini-Hochberg 方法进行多重校正，控制多次测试的错误发现率 (false discovery rate, FDR)，FDR 的 P 值 < 0.05 提示存在因果关系。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 炎症因子与室性心律失常的双向 MR 分析

正向 MR 分析结果显示趋化因子 C-X3-C 基序配体 1、成纤维细胞生长因子 5、白介素-20 和肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 相关活化诱导细胞因子与室性心律失常存在因果关系 (均 $P < 0.05$)。Cochran Q 检验结果提示无异质性 (均 $P > 0.05$)，MR-Egger 回归法、MR-PRESSO 检验结果提示无水平多效性 (均 $P > 0.05$)。见表 1。

反向 MR 分析结果未发现室性心律失常与趋化因子 C-X3-C 基序配体 1、成纤维细胞生长因子 5 和 TNF 相关活化诱导细胞因子存在因果关系 (均 $P > 0.05$)。见表 2。

2.2 炎症因子与心房颤动的双向 MR 分析

正向 MR 分析结果显示 CD40L 受体、成纤维细胞生长因子 5、FMS 样酪氨酸激酶 3 配体、白介素-6、单核细胞趋化蛋白-2、细胞程序性死亡-配体 1、硫转移酶 1A1、TNF 样凋亡微弱诱导剂和尿激酶型纤溶酶原激活物与心房颤动存在因果关系 (均 $P < 0.05$)。Cochran Q 检验结果提示无异质性 (均 $P > 0.05$)，MR-PRESSO 检验结果提示硫转移酶 1A1、TNF 样凋亡微弱诱导剂和尿激酶型纤溶酶原激活物存在水平多效性 (均 $P < 0.05$)，其他无水平多效性 (均 $P > 0.05$)。见表 1。

反向 MR 分析结果未发现心房颤动与 CD40L 受体、成纤维细胞生长因子 5、FMS 样酪氨酸激酶 3 配体、单核细胞趋化蛋白-2、硫转移酶 1A1、TNF

样凋亡微弱诱导剂和尿激酶型纤溶酶原激活物存在因果关系 (均 $P > 0.05$)。见表 2。

2.3 炎症因子与阵发性心动过速、心动过缓的双向 MR 分析

正向 MR 分析结果显示，粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子、白介素-5、抑瘤素 M、TNF 相关活化诱导细胞因子与阵发性心动过速存在因果关系；白介素-15 受体 α 亚基、白介素-17C 与心动过缓存在因果关系 (均 $P < 0.05$)。Cochran Q 检验结果提示无异质性 (均 $P > 0.05$)，MR-Egger 回归法、MR-PRESSO 检验结果提示无水平多效性 (均 $P > 0.05$)。见表 1。

反向 MR 分析结果未发现阵发性心动过速与 TNF 相关活化诱导细胞因子存在因果关系；未发现心动过缓与白介素-15 受体 α 亚基存在因果关系 (均 $P > 0.05$)。见表 2。

2.4 炎症因子与左右束支传导阻滞、房室传导阻滞的双向 MR 分析

正向 MR 分析结果显示，C-C 基序趋化因子配体 28、白介素-7 与右束支传导阻滞存在因果关系；神经营养因子-3 和 TNF 超家族成员 14 与左束支传导阻滞存在因果关系；CXC 基序趋化因子配体 11、白介素-12B、白介素-2、白介素-4、血清基质金属蛋白酶-1、干细胞因子、TNF- β 和胸腺基质淋巴细胞生成素与房室传导阻滞存在因果关系 (均 $P < 0.05$)。Cochran Q 检验结果提示无异质性 (均 $P > 0.05$)，MR-Egger 回归法、MR-PRESSO 检验结果提示无水平多效性 (均 $P > 0.05$)。见表 1。

反向 MR 分析结果显示，未发现右束支传导阻滞与 C-C 基序趋化因子配体 28、白介素-7 存在因果关系；未发现左束支传导阻滞与 TNF 超家族成员 14 存在因果关系；未发现房室传导阻滞与 CXC 基序趋化因子配体 11、白介素-12B、血清基质金属蛋白酶-1、干细胞因子和 TNF- β 存在因果关系 (均 $P > 0.05$)。见表 2。

表 1 炎症因子与心律失常的正向 MR 分析及敏感性分析结果

Table 1 Results of forward MR analysis of association between inflammatory cytokines and arrhythmia

暴露	结局	正向 MR 分析					敏感性分析		
		OR 值	95%CI	P 值	FDR 校正 P 值	MR Steiger 检验 P 值	Cochran Q 检验 P 值	MR-Egger 回归法 P 值	MR-PRESSO 检验 P 值
趋化因子 C-X3-C 基序配体 1	室性心律失常	1.231	1.025~1.479	0.026	0.039	0.010	0.612	0.062	0.673
成纤维细胞生长因子 5	室性心律失常	1.105	1.004~1.217	0.041	0.048	<0.001	0.322	0.339	0.435
白介素-20	室性心律失常	0.775	0.620~0.968	0.025	0.038	0.352	—	—	—
TNF 相关活化诱导细胞因子	室性心律失常	0.848	0.741~0.972	0.017	0.032	0.005	0.329	0.339	0.471
CD40L 受体	心房颤动	0.970	0.942~0.999	0.047	0.049	<0.001	0.299	0.627	0.510

表 1 (续) Table 1 (continued)

暴露	结局	正向MR分析					敏感性分析		
		OR值	95%CI	P值	FDR校正P值	MR Steiger检验P值	Cochran Q检验P值	MR-Egger回归法P值	MR-PRESSO检验P值
成纤维细胞生长因子5	心房颤动	1.071	1.046~1.096	<0.001	<0.001	<0.001	0.277	0.363	0.300
FMS样酪氨酸激酶3配体	心房颤动	0.958	0.927~0.990	0.011	0.021	<0.001	0.122	0.636	0.130
白介素-6	心房颤动	0.911	0.832~0.996	0.041	0.048	0.095	—	—	—
单核细胞趋化蛋白-2	心房颤动	1.020	1.003~1.037	0.020	0.029	<0.001	0.461	0.225	0.580
细胞程序性死亡-配体1	心房颤动	0.958	0.918~0.999	0.047	0.049	0.184	—	—	—
硫转移酶1A1	心房颤动	0.954	0.919~0.991	0.015	0.029	0.015	0.069	0.788	0.042
TNF样凋亡微弱诱导剂	心房颤动	0.941	0.897~0.987	0.012	0.025	0.011	0.384	0.280	0.009
尿激酶型纤溶酶原激活物	心房颤动	0.957	0.921~0.993	0.021	0.033	0.034	0.027	0.462	0.036
粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子	阵发性心动过速	1.152	1.016~1.306	0.027	0.043	0.085	—	—	—
白介素-5	阵发性心动过速	0.849	0.739~0.975	0.021	0.033	0.390	—	—	—
抑瘤素M	阵发性心动过速	1.173	1.023~1.346	0.022	0.034	0.268	—	—	—
TNF相关活化诱导细胞因子	阵发性心动过速	1.125	1.032~1.227	0.008	0.018	0.008	0.398	0.990	0.340
白介素-15受体α亚基	心动过缓	1.001	1.000~1.002	0.026	0.042	<0.001	0.576	0.536	0.730
白介素-17C	心动过缓	1.001	1.000~1.001	0.023	0.026	0.441	—	—	—
C-C基序趋化因子配体28	右束支传导阻滞	1.974	1.299~3.000	0.002	0.008	0.018	0.656	0.395	0.630
白介素-7	右束支传导阻滞	1.738	1.062~2.844	0.028	0.044	0.038	0.921	0.104	0.940
神经营养因子-3	左束支传导阻滞	1.408	1.004~1.976	0.047	0.049	0.334	—	—	—
TNF超家族成员14	左束支传导阻滞	0.784	0.628~0.980	0.033	0.046	0.003	0.760	0.934	0.780
CXC基序趋化因子配体11	房室传导阻滞	1.277	1.078~1.514	0.005	0.012	0.044	0.220	0.897	0.250
白介素-12B	房室传导阻滞	1.127	1.027~1.237	0.012	0.025	<0.001	0.627	0.383	0.610
白介素-2	房室传导阻滞	0.799	0.652~0.980	0.031	0.045	0.374	—	—	—
白介素-4	房室传导阻滞	0.787	0.651~0.951	0.013	0.027	0.391	—	—	—
血清基质金属蛋白酶-1	房室传导阻滞	1.333	1.125~1.580	<0.001	<0.001	<0.001	0.461	0.363	0.060
干细胞因子	房室传导阻滞	0.874	0.778~0.982	0.024	0.040	0.001	0.441	0.915	0.480
TNF-β	房室传导阻滞	1.152	1.058~1.256	0.001	0.003	<0.001	0.249	0.837	0.350
胸腺基质淋巴细胞生成素	房室传导阻滞	0.817	0.671~0.995	0.044	0.048	0.363	—	—	—

表 2 炎症因子与心律失常的反向 MR 分析结果

Table 2 Results of reverse MR analysis of association between inflammatory cytokines and arrhythmia

暴露	结局	OR值	95%CI	P值
室性心律失常	趋化因子C-X3-C基序配体1	1.356	0.887~1.479	0.881
	成纤维细胞生长因子5	1.216	0.984~1.317	0.073
	TNF相关活化诱导细胞因子	0.756	0.731~1.297	0.807
心房颤动	CD40L受体	0.876	0.657~1.831	0.060
	成纤维细胞生长因子5	1.341	0.886~1.546	0.186
	FMS样酪氨酸激酶3配体	0.881	0.627~1.993	0.125
	单核细胞趋化蛋白-2	1.211	0.946~1.479	0.129
	硫转移酶1A1	0.963	0.814~1.765	0.983
	TNF样凋亡微弱诱导剂	0.812	0.452~1.765	0.336
	尿激酶型纤溶酶原激活物	0.876	0.784~1.954	0.735
阵发性心动过速	TNF相关活化诱导细胞因子	1.227	0.746~1.346	0.856
心动过缓	白介素-15受体α亚基	1.096	0.983~1.185	0.877
右束支传导阻滞	C-C基序趋化因子配体28	1.853	0.721~3.195	0.760
	白介素-7	1.812	0.841~2.763	0.607
左束支传导阻滞	TNF超家族成员14	0.714	0.638~1.475	0.666
房室传导阻滞	CXC基序趋化因子配体11	1.359	0.468~1.521	0.403
	白介素-12B	1.146	0.746~1.513	0.492
	血清基质金属蛋白酶-1	1.412	0.534~1.649	0.806
	干细胞因子	0.957	0.651~1.951	0.452
	TNF-β	0.849	0.739~1.975	0.413

3 讨论

既往研究表明,炎症反应、心脏结构重塑及电生理重塑间的复杂交互作用是多种心律失常的病理基础^[9]。本研究采用两样本双向MR方法,分析91种炎症因子与7种心律失常的GWAS数据,揭示炎症因子与不同类型心律失常的潜在因果关系。

趋化因子C-X3-C基序配体1和成纤维细胞生长因子5增加室性心律失常的发病风险,而TNF相关活化诱导细胞因子则表现出降低室性心律失常发病风险的效应。趋化因子C-X3-C基序配体1作为CX3C趋化因子家族的成员,通过与受体CX3CR1介导的炎症反应和细胞凋亡途径,促进心肌损伤与纤维化,进而加速室性心律失常的发展^[10]。成纤维细胞生长因子5通过抑制钾离子通道,延长心肌细胞复极过程,改变电生理特性,增加室性心律失常的发病风险^[11]。TNF相关活化诱导细胞因子降低室性心律失常发病风险,与KOWALEWSKI等^[12]发现TNF- α 水平升高增加心律失常风险相矛盾,需进一步探讨其机制。

本研究发现,成纤维细胞生长因子5和单核细胞趋化蛋白-2可能促进心房颤动的发生,而CD40L受体和FMS样酪氨酸激酶3配体可能具有保护作用。但有研究显示CD40L受体作为共刺激分子会增加心房颤动的发病风险^[13],提示CD40L受体在心房颤动病理过程中的作用可能更为复杂,需进一步验证。受体酪氨酸激酶3作为Ⅲ类受体酪氨酸激酶家族的成员,在心脏保护方面发挥重要作用,可通过促进心脏细胞的修复、再生及抗氧化应激,降低心房颤动的发病风险^[14-15]。单核细胞趋化蛋白-2通过激活炎症细胞影响心脏电生理特性和离子通道功能,也可能通过ERK1/2磷酸化加剧心房纤维化,从而增加心房颤动的发病风险^[16]。

TNF相关活化诱导细胞因子和白介素-15受体 α 亚基分别增加阵发性心动过速和心动过缓的发病风险。TNF相关活化诱导细胞因子通过调控炎症反应和免疫细胞活化过程,干扰心肌细胞的兴奋-收缩耦联过程,促进阵发性心动过速的发生^[17]。白介素-15受体 α 亚基作为白介素-15的受体,本研究结果初步揭示了两者的潜在因果关系,为进一步的机制研究提供依据。

右束支传导阻滞、左束支传导阻滞和房室传导阻滞是心脏传导系统异常的主要表现形式。本研究发现,C-C基序趋化因子配体28和白介素-7可能增

加右束支传导阻滞的发病风险。C-C基序趋化因子配体28与C-C基序趋化因子受体10的相互作用延长动作电位的持续时间,进而促进右束支传导阻滞的发生^[18]。高血压是右束支传导阻滞的常见病因,白介素-7促进白介素-8的高表达,加剧炎症反应,间接诱发原发性高血压,进而增加右束支传导阻滞的发病风险^[19]。

CXC基序趋化因子配体11、白介素-12B、干细胞因子及TNF- β 是房室传导阻滞的危险因素。高血压是房室传导阻滞的病因之一,高血压患者血清中的CXC基序趋化因子配体11水平较正常人升高^[20],可致过度的免疫反应,抑制传导系统的电生理活动,从而引发房室传导阻滞^[21]。白介素-12B具有与白介素-12相似的促炎作用,高水平的白介素-12B通过介导慢性炎症,促进动脉粥样硬化性心血管病发生,增加房室传导阻滞的风险^[22]。CHEN等^[23]研究表明,获得性房室传导阻滞患者的血清干细胞因子水平显著升高。血清干细胞因子水平的升高可能导致维持心脏组织稳定性和弹性的胶原蛋白降解增加,引发房室结周围组织的变性和纤维化,影响心脏传导功能,增加房室传导阻滞的风险^[24]。研究提示,干细胞因子作为心血管保护因子,其高水平表达与降低心血管事件风险相关,可通过改善心脏修复过程,减少房室传导阻滞的发生风险^[25-26]。

本研究尚存在局限性。首先,MR分析中无法完全排除多效性影响,工具变量仍会具有无法衡量的混杂效应并影响结果。其次,基于欧洲人群的研究结果可能不适用于其他人群,外推性和普适性较差。最后,受限于现有的GWAS数据集,无法进一步进行分层分析。

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] DAI W J, ZHANG J, WANG Y, et al. The balance between CD4+ T helper 17 and T-cell immunoglobulin and mucin domain 3 is involved in the pathogenesis and development of atrial fibrillation [J]. *Afr Health Sci*, 2023, 23 (3): 607-615.
- [3] CHENG T Y, CHEN Y C, LI S J, et al. Interleukin-33/ST2 axis involvement in atrial remodeling and arrhythmogenesis [J]. *Transl Res*, 2024, 268: 1-12.
- [4] LAZZERINI P E, CUPELLI M, CARTOCCI A, et al. Elevated interleukin-6 levels are associated with an increased risk of QTc interval prolongation in a large cohort of US Veterans [J/OL]. *J Am Heart Assoc*, 2024, 13 (4) [2024-08-21]. <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.032071>.

- [5] 于天琦, 徐文涛, 苏雅娜, 等. 孟德尔随机化研究基本原理、方法和局限性 [J]. 中国循证医学杂志, 2021, 21 (10): 1227-1234.
- [6] ZHAO J H, STACEY D, ERIKSSON N, et al. Genetics of circulating inflammatory proteins identifies drivers of immune-mediated disease risk and therapeutic targets [J]. *Nat Immunol*, 2023, 24 (9): 1540-1551.
- [7] SAKAUE S, KANAI M, TANIGAWA Y, et al. A cross-population atlas of genetic associations for 220 human phenotypes [J]. *Nat Genet*, 2021, 53 (10): 1415-1424.
- [8] NIELSEN J B, THOROLFSFOTTIR R B, FRITSCHKE L G, et al. Biobank-driven genomic discovery yields new insight into atrial fibrillation biology [J]. *Nat Genet*, 2018, 50 (9): 1234-1239.
- [9] STAERK L, SHERER J A, KO D, et al. Atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and clinical outcomes [J]. *Circ Res*, 2017, 120 (9): 1501-1517.
- [10] LUBOS N, VAN DER GAAG S, GERÇEK M, et al. Inflammation shapes pathogenesis of murine arrhythmogenic cardiomyopathy [J/OL]. *Basic Res Cardiol*, 2020 [2024-08-21]. <https://doi.org/10.1007/s00395-020-0803-5>.
- [11] JOHNSON C N. Calcium modulation of cardiac sodium channels [J]. *J Physiol*, 2020, 598 (14): 2835-2846.
- [12] KOWALEWSKI M, URBAN M, MROCZKO B. Proinflammatory cytokines (IL-6, TNF- α) and cardiac troponin I (cTnI) in serum of young people with ventricular arrhythmias [J]. *Pol Arch Med Wewn*, 2002, 108 (1): 647-651.
- [13] LI G, SANDERS J M, BEVARD M H, et al. CD40 ligand promotes Mac-1 expression, leukocyte recruitment, and neointima formation after vascular injury [J]. *Am J Pathol*, 2008, 172 (4): 1141-1152.
- [14] ZHANG K N, ZHENG Y Q, BAO G W, et al. Flt3 activation mitigates mitochondrial fragmentation and heart dysfunction through re-balanced L-OPA1 processing by hindering the interaction between acetylated p53 and PHB2 in cardiac remodeling [J/OL]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12 (9) [2024-08-21]. <https://doi.org/10.3390/antiox12091657>.
- [15] MA W Z, LIANG F F, ZHAN H Q, et al. Activated FMS-like tyrosine kinase 3 ameliorates angiotensin II-induced cardiac remodeling [J/OL]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2020, 230 (2) [2024-08-21]. <https://doi.org/10.1111/apha.13519>.
- [16] BRAUNERSREUTHER V, MACH F, STEFFENS S. The specific role of chemokines in atherosclerosis [J]. *Thromb Haemost*, 2007, 97 (5): 714-721.
- [17] ZHANG H, DHALLA N S. The role of pro-inflammatory cytokines in the pathogenesis of cardiovascular disease [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25 (2) [2024-08-21]. <https://doi.org/10.3390/ijms25021082>.
- [18] KORBECKI J, KOJDER K, BARCZAK K, et al. Hypoxia alters the expression of CC chemokines and CC chemokine receptors in a tumor: a literature review [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (16) [2024-08-21]. <https://doi.org/10.3390/ijms21165647>.
- [19] IKEDA T. Right bundle branch block: current considerations [J]. *Curr Cardiol Rev*, 2021, 17 (1): 24-30.
- [20] LAZZERI E, ROMAGNANI P. CXCR3-binding chemokines: novel multifunctional therapeutic targets [J]. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord*, 2005, 5 (1): 109-118.
- [21] YOUNG J C, YU H T, LIM B J, et al. Immunosenescent CD8+ T cells and C-X-C chemokine receptor type 3 chemokines are increased in human hypertension [J]. *Hypertension*, 2013, 62 (1): 126-133.
- [22] YONG K, DOGRA G, BOUVILLE N, et al. Interleukin-12 is associated with arterial stiffness in healthy individuals [J]. *Am J Hypertens*, 2013, 26 (2): 159-162.
- [23] CHEN J Y, CHANG K C, LIOU Y M. Matrix metalloproteinase 1 1G/2G gene polymorphism is associated with acquired atrioventricular block via linking a higher serum protein level [J/OL]. *Sci Rep*, 2020, 10 (1) [2024-08-21]. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66896-9>.
- [24] KOSTOV K, BLAZHEV A. Changes in serum levels of matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in patients with essential hypertension [J/OL]. *Bioengineering (Basel)*, 2022 [2024-08-21]. <https://doi.org/10.3390/bioengineering9030119>.
- [25] BJORKBACKA H, YAO MATTISSON I, WIGREN M, et al. Plasma stem cell factor levels are associated with risk of cardiovascular disease and death [J]. *J Intern Med*, 2017, 282 (6): 508-521.
- [26] XIANG F L, LU X, HAMMOUD L, et al. Cardiomyocyte-specific overexpression of human stem cell factor improves cardiac function and survival after myocardial infarction in mice [J]. *Circulation*, 2009, 120 (12): 1065-1074.

收稿日期: 2024-04-17 修回日期: 2024-08-21 本文编辑: 古兰芳