

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.14.011

## 阵发性心房颤动患者血清 IS、LOXL2、GRP94 与经导管射频消融术后复发的关系研究\*

连俊 赵炳焯 程晋芳 刘晋文 张志军<sup>△</sup>

(山西医学科学院 / 山西白求恩医院心内科 山西太原 030000)

**摘要 目的:**分析阵发性心房颤动(PAF)患者血清硫酸吡啶酚(IS)、赖氨酰氧化酶样蛋白 2(LOXL2)、葡萄糖调节蛋白 94(GRP94)与经导管射频消融术后复发的关系。**方法:**选择 2020 年 1 月至 2022 年 1 月在本院行导管射频消融术的 155 例 PAF 患者,术后随访 1 年,按照是否复发 PAF 分为未复发组和复发组,对比两组血清 IS、LOXL2、GRP94 水平,多因素 logistic 回归分析影响术后复发的因素。ROC 曲线分析血清 IS、LOXL2、GRP94 及三者联合预测 PAF 患者导管射频消融术后复发的价值。**结果:**155 例 PAF 患者术后随访 1 年发现,复发 40 例(25.81%);复发组房颤病程、左房内径(LAD)长于未复发组,美国纽约心脏协会(NYHA)心功能分级为 III 级比例多于未复发组,左室射血分数(LVEF)低于未复发组( $P<0.05$ );复发组血清 GRP94 水平低于未复发组,血清 IS、LOXL2 水平高于未复发组( $P<0.05$ );多因素 Logistic 回归分析发现,NYHA 心功能分级为 III 级、血清 IS 水平升高、血清 LOXL2 水平升高、房颤病程较长、LAD 增大是术后复发的危险因素( $P<0.05$ ),血清 GRP94 水平、LVEF 升高是保护因素( $P<0.05$ );绘制 ROC 曲线发现,血清 IS、LOXL2、GRP94 水平及三者联合预测术后复发的 AUC 为 0.764、0.710、0.806、0.853,其中三者联合预测的 AUC 显著高于 IS、LOXL2、GRP94。**结论:**导管射频消融术前血清 IS、LOXL2 水平上升及 GRP94 水平降低的 PAF 患者术后复发的风险增加,且三者联合可指导临床识别术后复发高风险人群,实现对术后早期复发风险的预测。

**关键词:**阵发性心房颤动;硫酸吡啶酚;赖氨酰氧化酶样蛋白 2;葡萄糖调节蛋白 94;导管射频消融术;复发

中图分类号:R541.75 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2024)14-2660-06

## Study on Relationship between Serum IS, LOXL2, GRP94 and Recurrence after Radiofrequency Catheter Ablation in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation\*

LIAN Jun, ZHAO Bing-ye, CHENG Jin-fang, LIU Jin-wen, ZHANG Zhi-jun<sup>△</sup>

(Department of Internal Medicine-Cardiovascular, Shanxi Academy of Medical Sciences/Shanxi Bethune Hospital, Taiyuan, Shanxi, 030000, China)

**ABSTRACT Objective:** To analyze the relationship between Serum indoxyl sulfate (IS), lysyl oxidase-like protein 2 (LOXL2), glucose-regulated protein 94 (GRP94) and recurrence after radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation (PAF). **Methods:** 155 patients with PAF who were underwent radiofrequency catheter ablation in our hospital from January 2020 to January 2022 were selected, and followed up for 1 year after operation. The patients were divided into non recurrence group and recurrence group according to whether PAF recurred, and the levels of serum IS, LOXL2 and GRP94 were compared between two groups, and the factors affecting recurrence after operation were analyzed by multivariate logistic regression analysis. The value of serum IS, LOXL2, GRP94 and their combination in predicting the recurrence of patients with PAF after radiofrequency catheter ablation were analyzed by ROC curve. **Results:** 155 patients with PAF were followed up for 1 year after operation, and 40 cases (25.81%) experienced recurrence. The duration of atrial fibrillation and left atrial diameter (LAD) in recurrence group were longer than those in non recurrence group, the proportion of New York Heart Association (NYHA) cardiac function grade III in recurrence group was higher than that in non recurrence group, and the left ventricular ejection fraction (LVEF) in recurrence group was lower than that in non recurrence group ( $P<0.05$ ). The level of serum GRP94 in recurrent group was lower than that in the non recurrent group, and the levels of serum IS and LOXL2 were higher than those in non recurrent group ( $P<0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that, NYHA cardiac function grade III, elevated serum IS levels, elevated serum LOXL2 levels, longer duration of atrial fibrillation, and increased LAD were risk factors for recurrence after operation ( $P<0.05$ ), and elevated serum GRP94 levels and elevated LVEF were protective factors ( $P<0.05$ ). The ROC curve showed that, the AUC of serum IS, LOXL2, GRP94 levels and their combination in predicting recurrence after operation were

\* 基金项目:山西省基础研究计划项目(202303021211222)

作者简介:连俊(1986-),男,硕士,住院医师,研究方向:心律失常诊疗,E-mail:13403690309@163.com

△ 通讯作者:张志军(1980-),男,博士,主任医师,研究方向:心律失常诊疗,E-mail:zzj5431@163.com

(收稿日期:2024-01-26 接受日期:2024-02-23)

0.764, 0.710, 0.806 and 0.853, respectively, and the AUC of the combination of the three was significantly higher than that of IS, LOXL2 and GRP94. **Conclusion:** The risk of recurrence after operation increased in patients with PAF with increased serum IS and LOXL2 levels and decreased GRP94 levels before radiofrequency catheter ablation, and the combination of the three can guide the clinical identification of high risk groups of recurrence after operation, and predict the risk of early recurrence after operation.

**Key words:** Paroxysmal atrial fibrillation; Indoxyl sulfate; Lysyl oxidase-like protein 2; Glucose-regulatory protein 94; Radiofrequency catheter ablation; Recurrence

**Chinese Library Classification(CLC):** R541.75 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2024)14-2660-06

## 前言

心房颤动(简称房颤)属于一种房律紊乱,多由心房主导折返环引发诸多小折返环所致,以心房功能恶化、心房活动不协调等为主要症状<sup>[1,2]</sup>。流行病学调查发现,2019年全球房颤(包括心房扑动)患者数量高达5970万左右,我国年龄校正后房颤发生率为0.65%,>80岁人群患病率约7.5%<sup>[3]</sup>。阵发性房颤(PAF)又称间歇性房颤,是房颤常见类型,多采取导管射频消融术治疗,虽可使部分PAF患者长期维持窦性心律维持率>70%,但术后高复发率限制了其广泛应用<sup>[4,5]</sup>。目前临床上尚无方法或药物完全预防术后复发,且病因学复杂,故及早筛查、及早防治是降低术后复发率的关键。在既往的研究中,房颤的触发及维持机制主要涉及多发折返、局灶激动与触发、蛋白质稳态异常、氧化应激、结构重构等,其中蛋白质稳态异常、心房纤维化及重构是近年来研究的热点<sup>[6,7]</sup>。蛋白质是参与人体诸多代谢反应的复杂大分子,而葡萄糖调节蛋白94(GRP94)可通过内质网应激抑制心肌细胞凋亡、调节蛋白质稳态<sup>[8]</sup>。硫酸吡啶酚(IS)为银离子蛋白结合尿毒症毒素,体外实验表明,其可促进内皮细胞、血管平滑肌损伤及心房重构,影响心脏纤维化,降低机体对氧化应激的防御能力<sup>[9]</sup>。赖氨酰氧化酶样蛋白2(LOXL2)是赖氨酰氧化酶家族一员,不仅可催化弹性蛋白交联促进血管发育,且能直接调节IV型胶原、纤连蛋白的沉积,其功能失调可促使胶原等细胞外基质成分过度沉积,导致血管、心脏等器官纤维化,最终诱发各种心血管疾病<sup>[10]</sup>。目前,关于三者与PAF患者预后关系的报道较少。本研究统计PAF患者经导管射频消融术治疗后1年的复发率,并分析血清IS、LOXL2、GRP94与术后复发的关系,旨在协助临床筛查术后复发高危人群,为术后管理提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择2020年1月至2022年1月在本院接受导管射频消融术的155例PAF患者,男89例,女66例;年龄41-79岁,平均(62.95±5.15)岁;既往病史:高血压54例,糖尿病25例,脑梗死29例,吸烟史32例,饮酒史30例。

### 1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)经动态心电图或体表心电图确诊为PAF,且符合《心房颤动:目前的认识和治疗建议-2018》<sup>[11]</sup>;(2)符合导管射频消融术适应症;(3)年龄18岁以上;(4)患者或家属自愿签署知情同意书。排除标准:(1)持续性房颤、永久性房颤、长期性房颤等其他房颤类型;(2)既往接受冷冻球囊消融、射频消

融等导管消融手术或外科迷宫手术;(3)既往有瓣膜反流、瓣膜狭窄等瓣膜性心脏病史;(4)美国纽约心脏协会(NYHA)心功能分级为IV级;(5)合并未经控制的甲状腺功能亢进症;(6)合并急性心肌梗死、先天性心脏病或心腔内血栓;(7)合并凝血功能障碍或抗凝及抗心律失常药物禁忌症;(8)合并恶性肿瘤、免疫系统疾病、严重感染、肝肾功能不全;(9)随访期间死亡和失访患者。

### 1.3 方法

**1.3.1 导管射频消融术** 电解剖标测引导肺静脉隔离,利用CARTO三维标测系统。消毒铺巾,局部麻醉,Seldinger技术穿刺后将股静脉鞘置于右侧,沿着鞘管送入房间隔穿刺针及房间隔穿刺鞘,随后送入消融导管。于肺静脉开口5mm左右处,利用间距4mm点法进行消融隔离,术后口服抗凝及抗心律失常药物至少3个月。

**1.3.2 血清学检测** 术前一晚禁食,手术当日采集PAF患者空腹静脉血5mL,台式低温高速离心机(AllegraTM64R,美国Beckman公司)离心10min(离心半径为10cm,离心温度为4℃,离心率为3500r/min)后收集上层血清,置于-80℃冰箱中待测。利用酶联免疫吸附法(试剂盒购自杭州昊鑫生物科技股份有限公司)测定血清LOXL2、GRP94水平。通过高效液相色谱-荧光检测法测定血清IS水平,试剂盒购自青岛菲优特检测有限公司。利用全自动生化分析仪(BS-800M,迈瑞医疗国际有限公司)测定丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、超敏-C反应蛋白(hs-CRP)、D-二聚体(D-D)水平。

**1.3.3 心电图检测** 术前PAF患者在静息状态下接受心电图检查,选用9130p型心电图仪器(日本光电公司)扫描,走纸速度为25mm/s,定标电压为10mm/mv,采样率为1000Hz,分辨率为5μV,收集QT值、校正的QT(QTc)值。

**1.3.4 超声心动图检测** 利用西门子公司生产的彩色多普勒超声诊断仪(ACUSON X150型),取3-5个心动周期的平均值,胸骨旁左室长轴切面测量左室舒张末期直径(LVEDd)、左室收缩末期直径(LVESd),胸骨左室长轴切面测量左房内径(LAD),Simpson双平面法测定左室射血分数(LVEF)。

**1.3.5 临床资料** 收集患者年龄、体质指数、房颤病程、性别、既往病史、心电图指标(QT值、QTc值)、NYHA心功能分级、治疗药物[血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂(ACEI/ARB)、β-受体阻滞剂、胺碘酮、抗凝药物]、超声心动图指标(LVEDd、LVESd、LAD、LVEF)、实验室指标(ALT、AST、HDL、LDL、hs-CRP、D-D)等临床资料。

**1.3.6 术后随访** 术后利用电话、微信、门诊复诊等方式进行

为期 1 年的随访,有疑似房颤症状的患者指导其门诊随访。复发诊断:根据 2020 年版《心房颤动外科治疗中国专家共识》<sup>[12]</sup>判断,心电图显示 PAF 再次发作则诊断为复发或空白期(术后 3 个月)后发作时间>30 s 的快速房性心律失常。将复发的 PAF 患者纳入复发组,未复发的 PAF 患者纳入未复发组。

#### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件处理数据,符合正态分布的计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,以 t 检验;计数资料用 n(%)表示,以  $\chi^2$  检验;采用 Logistic 回归分析术后复发的危险因素;绘制 ROC 检验模型分析 IS、LOXL2、GRP94 预测术后复发的效能,各指标的

ROC 曲线下的面积(AUC)比较采用 Z 检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 术后复发率

155 例 PAF 患者均获得随访,术后随访 1 年发现,复发 40 例(复发组),未复发 115 例(未复发组),复发率为 25.81%。

### 2.2 复发组、未复发组血清 IS、LOXL2、GRP94 水平对比

与未复发组相比,复发组血清 GRP94 水平降低,血清 IS、LOXL2 水平升高( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 复发组、未复发组血清 IS、LOXL2、GRP94 水平对比( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of serum IS, LOXL2 and GRP94 levels between recurrence group and non recurrence group( $\bar{x} \pm s$ )

Groups	n	IS( $\mu\text{g/mL}$ )	LOXL2( $\text{ng/mL}$ )	GRP94( $\text{ng/mL}$ )
Non recurrence group	115	0.50 $\pm$ 0.17	5.48 $\pm$ 0.81	73.26 $\pm$ 4.38
Recurrence group	40	0.68 $\pm$ 0.18	6.50 $\pm$ 1.40	68.07 $\pm$ 3.65
t		-5.920	-5.589	6.729
P		<0.001	<0.001	<0.001

### 2.3 复发组、未复发组临床资料对比

与未复发组比较,复发组房颤病程、LAD 长于未复发组,NYHA 心功能分级为 III 级比例多于未复发组,LVEF 低于未复发组( $P < 0.05$ );复发组年龄、体质量指数、性别、QT 值、QTc 值、LVEDd、LVESd、ALT、AST、HDL、LDL、hs-CRP、D-D、既往病史、治疗药物方面,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。

### 2.4 多因素 logistic 回归分析

将 PAF 患者导管射频消融术后是否复发作为因变量(0 为未复发,1 为复发),将表 1、2 中比较有差异的指标 NYHA 心功能分级(0 为 I 级、II 级,1 为 III 级)、IS、LOXL2、GRP94、房颤病程、LAD、LVEF(连续性变量以原值输入)作为自变量,经多因素 Logistic 回归分析发现,NYHA 心功能分级 III 级(OR=2.473)、血清 IS 水平升高(OR=2.125)、血清 LOXL2 水平升高(OR=2.466)、房颤病程较长(OR=8.609)、LAD 增大(OR=1.164)是 PAF 患者经导管射频消融术后复发的危险因素( $P < 0.05$ ),血清 GRP94 水平升高(OR=0.740)、LVEF 升高(OR=0.843)是保护因素( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 2.5 血清 IS、LOXL2、GRP94 水平及联合预测

PAF 患者经导管射频消融术后复发的价值 将 PAF 患者经导管射频消融术后是否复发作为状态变量(0 为未复发,1 为复发),将血清 IS、LOXL2、GRP94 水平作为检验变量,绘制 ROC 曲线后分析发现,血清 IS、LOXL2、GRP94 水平及三者联合预测 PAF 患者经导管射频消融术后复发的 AUC(95%CI)为 0.764(0.679-0.850)、0.710(0.612-0.808)、0.806(0.735-0.877)、0.853(0.790-0.915),其中三者联合预测的 AUC 显著高于 IS、LOXL2、GRP94 单一预测( $Z=2.845、2.472、3.367,P=0.011、0.013、0.001$ )。见表 4 与图 1。

## 3 讨论

目前,临床尚未完全明确 PAF 的发病机制,多认为与自主神经功能障碍、房性早搏、蛋白质稳态异常、左心房结构重构及

电重构等危险因素相关<sup>[13,14]</sup>。导管射频消融术是 PAF 的一线治疗手段,可有效提升患者心房排血功能,降低房颤负荷,促使房颤终止,但存在术后复发率高等局限<sup>[5]</sup>。国内一项研究纳入 102 例 PAF 患者,射频导管消融术后随访发现复发 17 例,复发率为 16.67%<sup>[16]</sup>。另一项研究报道,PAF 患者射频消融术后房颤复发率为 25.00%(24/96),且房颤复发与诸多因素相关<sup>[17]</sup>。本研究发现,155 例 PAF 患者术后 1 年的复发率为 25.81%(40/155),且与房颤病程、NYHA 心功能分级、LAD、LVEF 等因素相关,与上述国内研究报道相似,可见 PAF 患者行射频消融术后具有较高的房颤复发风险。故早期筛选与探寻准确、便捷、无创伤的预测因子,建立高特异度、高灵敏度的复发预警机制,对降低导管射频消融术后复发率和改善患者预后具有重要意义。

IS 属于一种尿毒症毒素,其水平与血管增厚及动脉钙化相关<sup>[18]</sup>。研究发现<sup>[19]</sup>,IS 可通过影响心脏纤维化与炎症反应而促进心房重构,且会加剧氧化应激反应,但目前临床关于支持 IS 与 PAF 相关的研究证据有限。本研究发现,复发组血清 IS 水平高于未复发组,IS 高表达会增加 PAF 患者术后房颤复发风险,且当 IS 最佳临界值取 0.584  $\mu\text{g/mL}$  时,其预测术后房颤复发的特异度为 0.825,灵敏度为 0.721,证实血清 IS 水平高表达与 PAF 患者经导管射频消融术后复发有关,推测与以下几种机制相关:(1)促进内皮细胞微粒释放,减弱内皮细胞活性;(2)促进动脉硬化,加重心功能障碍;(3)加快心肌纤维化,刺激心肌细胞增生;(4)促进白细胞黏附内皮细胞,加重炎症反应及对内皮细胞的损害;(5)增强血管平滑肌细胞增生,参与心脏重塑,从而增加术后房颤发生风险<sup>[20]</sup>。

LOXL2 基因定位于人染色体 8p21.3,不仅可直接调节 IV 型胶原、纤连蛋白的沉积,促进血管生成,且可催化弹性蛋白交联加快血管发育<sup>[21]</sup>。Zhao Y 等<sup>[22]</sup>研究报道,PAF 及持续性房颤患者血清 LOXL2 高表达,且血清 LOXL2 水平与房颤患者左心房电压呈负相关,推测其水平可有效识别心房纤维化区域。Wu Y 等<sup>[23]</sup>在一项动物实验中指出,LOXL2 抑制剂可抑制血管

表 2 复发组、未复发组临床资料对比  
Table 2 Comparison of clinical data between recurrence group and non recurrence group

Factors		Recurrence group (n=40)	Non recurrence group (n=115)	$\chi^2/t$	<i>P</i>
Age( years )		62.25± 5.46	63.19± 4.75	-1.037	0.302
Body mass index(kg/m <sup>2</sup> )		24.15± 2.84	24.36± 2.74	0.414	0.680
Duration of atrial fibrillation( years )		4.29± 0.96	2.99± 0.57	10.244	<0.001
Gender	Male	24(60.00)	65(56.52)	0.147	0.702
	Female	16(40.00)	50(43.48)		
NYHA cardiac Function grade	Grade I	5(12.50)	27(23.48)	3.343	0.001
	Grade II	12(30.00)	59(51.30)		
	Grade III	23(57.50)	29(25.22)		
Electrocardiogram indexes	QT(ms)	315.62± 62.51	308.56± 61.18	0.625	0.533
	QTc( ms)	468.51± 70.16	452.85± 68.51	1.238	0.218
Echocardiogram indexes	LVESd(mm)	31.58± 5.26	30.69± 4.75	0.993	0.323
	LVEDd(mm)	50.28± 4.69	49.74± 5.25	0.575	0.566
	LAD( mm)	39.58± 4.04	37.67± 3.37	2.934	0.004
	LVEF( %)	57.53± 4.09	61.06± 4.33	4.514	<0.001
Laboratory indexes	ALT( U/L)	18.35± 3.68	18.69± 3.28	0.547	0.585
	AST(U/L)	21.05± 4.26	21.16± 3.84	0.152	0.880
	HDL( mmol/L)	0.98± 0.15	1.02± 0.16	1.383	0.169
	LDL( mmol/L)	2.14± 0.26	2.17± 0.21	0.730	0.466
	hs-CRP( mg/L)	1.16± 0.15	1.13± 0.18	0.946	0.346
	D-D( mg/L)	0.23± 0.08	0.24± 0.09	-0.622	0.535
	Hypertension	12(30.00)	42(36.52)	0.104	0.747
	Diabetes	7(17.50)	18(15.65)	0.556	0.456
Anamnesis	Cerebral infarction	6(15.00)	23(20.00)	0.488	0.485
	Smoking history	8(20.00)	24(20.87)	0.014	0.907
	Drinking history	10(25.00)	20(17.39)	1.101	0.294
Therapeutic	Beta-blocker	20(50.00)	50(43.48)	0.306	0.580
	ACEI/ARB	16(40.00)	42(36.52)	0.153	0.695
	Amiodarone	28(70.00)	70(60.87)	1.064	0.302
	Anticoagulant	27(67.50)	73(48.34)	0.210	0.647

表 3 多因素 logistic 回归分析  
Table 3 Multivariate logistic regression analysis

Indexes	$\beta$	S.E	Wald	<i>P</i>	OR	95%CI
NYHA cardiac function grade III	0.905	0.287	9.931	0.002	2.473	1.408-4.343
Increased IS	0.754	0.139	29.554	0.000	2.125	1.619-2.789
Increased LOXL2	0.903	0.200	20.296	<0.001	2.466	1.665-3.653
Increased GRP94	-0.301	0.059	26.368	<0.001	0.740	0.660-0.830
Longer duration of atrial fibrillation	2.153	0.408	27.871	<0.001	8.609	3.871-19.145
Increased LAD	0.152	0.054	7.834	0.005	1.164	1.047-1.295
Increased LVEF	-0.171	0.065	6.965	0.008	0.843	0.742-0.957
Constant	-6.934	2.132	10.574	0.001	0.001	-

表 4 血清 IS、LOXL2、GRP94 水平预测 PAF 患者导管射频消融术后复发的价值

Table 4 The value of serum IS, LOXL2 and GRP94 levels in predicting recurrence of patients with PAF after radiofrequency catheter ablation

Indexes	AUC	Standard error	Cut-off	95%CI	P	Specificity	Sensitivity	Youden index
IS	0.764	0.044	0.584 μg/mL	0.679-0.850	0.000	0.825	0.721	0.546
LOXL2	0.710	0.050	6.120 ng/mL	0.612-0.808	0.000	0.811	0.715	0.526
GRP94	0.806	0.036	70.684 ng/mL	0.735-0.877	0.000	0.855	0.748	0.603
Unite	0.853	0.032	-	0.790-0.915	0.000	0.851	0.843	0.694

Note: Unite=IS+LOXL2+GRP94.

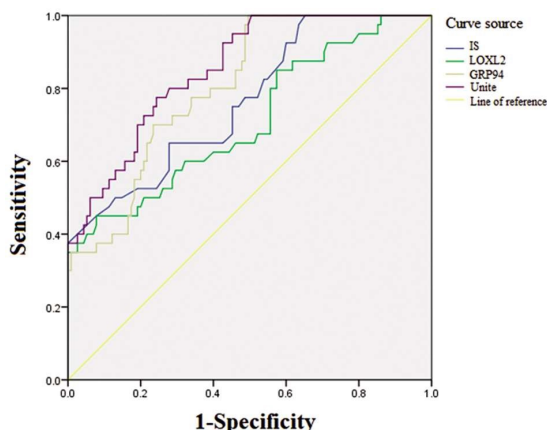


图 1 血清 IS、LOXL2、GRP94 水平及联合预测 PAF 患者经导管射频消融术后复发的 ROC 图

Fig.1 ROC curve of serum IS, LOXL2, GRP94 levels and combined prediction of recurrence after radiofrequency catheter ablation in patients with PAF

紧张素 II 诱导的 I 型胶原、转化生长因子  $\beta$ -1(TGF $\beta$ 1)变化,减轻心房组织中 Smad2/3 磷酸化,从而降低房颤易感性、心肌肥大、心房炎症与纤维化。由此可见,血清 LOXL2 水平与房颤的发生密切相关,但国内外研究关于血清 LOXL2 水平与房颤患者预后的关系报道较少。本研究中,相比未复发组,复发组术前血清 LOXL2 水平高,且血清 LOXL2 高表达会增加导管射频消融术后复发风险(OR:2.466,95%CI:1.665-3.653),这可能是因为血清 LOXL2 水平上升可能通过胶原沉积促使心房产生大量纤维化区域,导致心房正常电传导受损,从而造成 PAF 患者射频消融术后复发<sup>[24]</sup>;同时,LOXL2 过表达会促使弹性蛋白、胶原蛋白等细胞外基质成分过度沉积,导致诸多器官如血管、心脏等纤维化,影响机体氧化反应、代谢反应,加快心室重构等病理进程,进而增加术后复发风险<sup>[25]</sup>。

蛋白质稳态是心肌细胞内蛋白质合成与降解两个过程之间的平衡,主要受细胞自噬、泛素蛋白酶体、分子伴侣 3 种途径的蛋白质质量控制系统的调节,若任一环节出现异常可引起蛋白质毒性,诱发病理性心脏重塑,从而促进房颤等心律失常的发生、发展<sup>[26]</sup>。而 GRP94 作为钙离子结合蛋白之一,可维持蛋白质质量控制系统稳定,且参与内质网与细胞内钙稳态的维持<sup>[27]</sup>,故推测 GRP94 可保护心脏功能、增强心肌细胞活力。Ma JL 等<sup>[28]</sup>在一项体外实验中报道,GRP94 参与缺氧导致的人心肌细胞凋亡,可能为缺氧诱导心肌缺血/再灌注损伤的治疗提供新思路。王培等<sup>[29]</sup>研究同样证实,上调 GRP94 表达可抑制内质网应激,降低心肌细胞受损程度。由上述研究发现,GRP94 高表达可

能发挥心肌细胞保护作用。本研究发现,相比未复发组,复发组血清 GRP94 水平降低,且 GRP94 水平升高是导管射频消融术后复发的保护因素,推测 GRP94 高表达可能通过其伴侣蛋白功能及维持钙的稳态、降低纤维化进程、抑制心肌凋亡来保护心肌细胞。进一步绘制 ROC 曲线发现,血清 IS、LOXL2、GRP94 水平及三者联合预测 PAF 患者经导管射频消融术后复发的 AUC 为 0.764、0.710、0.806、0.853,其中三者联合预测的 AUC 显著高于 IS、LOXL2、GRP94,提示临床应警惕血清 IS、LOXL2 高表达且 GRP94 水平降低的 PAF 患者,并采取相应措施调节三者表达,以预防导管射频消融术后复发,改善患者预后。

综上所述,血清 IS、LOXL2 水平上升及 GRP94 水平降低会增加 PAF 患者导管射频消融术后复发的风险,且三者联合检测可指导临床识别高风险人群,实现对术后早期复发风险的预测。但本研究仍存在一定不足,如样本量小、随访时间短、样本来源单一,可能存在一定偏倚性;其次,因条件限制纳入因素不全面;最后,未分析三者之间关系及可能存在的作用机制,后续研究中可考虑开展联合性研究,以进一步验证本研究结论。

#### 参考文献(References)

- [1] Chyou JY, Barkoudah E, Dukes JW, et al. Atrial Fibrillation Occurring During Acute Hospitalization: A Scientific Statement From the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2023, 147 (15): e676-e698.
- [2] 闫旭. 生物标志物预测心房颤动缺血性脑卒中的研究进展[J]. *锦州医科大学学报*, 2023, 44(2): 109-112.
- [3] 中华医学会心电生理和起搏分会, 中国医师协会心律学专业委员会, 中国房颤中心联盟心房颤动防治专家工作委员会. 心房颤动: 目前的认识和治疗建议 (2021)[J]. *中华心律失常学杂志*, 2022, 26 (1): 15-88.
- [4] Sheng J, Yang Z, Xu M, et al. A prediction model based on functional mitral regurgitation for the recurrence of paroxysmal atrial fibrillation (PAF) after post-circular pulmonary vein radiofrequency ablation (CPVA)[J]. *Echocardiography*, 2022, 39(12): 1501-1511.
- [5] 吕海玉, 林慧君, 黎檀香, 等. 血清脑钠肽、超敏 C 反应蛋白、可溶性 ST2 对阵发性心房颤动患者射频消融术后复发的预测价值研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2023, 23(3): 524-528.
- [6] Li GY, Elimam AM, Lo LW, et al. Factors predicting the progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation despite an index catheter ablation [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2023, 34 (12): 2504-2513.
- [7] Choi SH, Yu HT, Kim D, et al. Late recurrence of atrial fibrillation 5 years after catheter ablation: predictors and outcome [J]. *Europace*, 2023, 25(5): euad113.

- [8] Chaumonnot K, Masson S, Sikner H, et al. The HSP GRP94 interacts with macrophage intracellular complement C3 and impacts M2 profile during ER stress[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(1): 114.
- [9] 买买提艾力·艾则孜, 杜宇奎, 买买提·依斯热依力, 等. 硫酸喹啉酚通过有机阴离子转运蛋白-3 和氧化应激诱导心肌肥大及纤维化的作用[J]. *中国医师杂志*, 2023, 25(10): 1484-1489.
- [10] Wu Y, Luo J, Song X, et al. Irisin attenuates angiotensin II-induced atrial fibrillation and atrial fibrosis via LOXL2 and TGF $\beta$ 1/Smad2/3 signaling pathways[J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2023, 26(6): 717-724.
- [11] 黄从新, 张澍, 黄德嘉, 等. 心房颤动: 目前的认识和治疗的建议-2018[J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2018, 32(4): 315-368.
- [12] 中国研究型医院协会, 中国医师协会房颤专家委员会. 心房颤动外科治疗中国专家共识 2020 版[J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2021, 37(3): 129-144.
- [13] Duytschaever M, De Potter T, Grimaldi M, et al. Paroxysmal Atrial Fibrillation Ablation Using a Novel Variable-Loop Biphasic Pulsed Field Ablation Catheter Integrated With a 3-Dimensional Mapping System: 1-Year Outcomes of the Multicenter insPIRE Study [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2023, 16(3): e011780.
- [14] Reddy VY, Dukkipati SR, Neuzil P, et al. Pulsed Field Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation: 1-Year Outcomes of IMPULSE, PEFCAT, and PEFCAT II [J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2021, 7(5): 614-627.
- [15] 段洁莹, 杨鹏, 王越, 等. NLR 对心房颤动伴心力衰竭患者射频消融术后心房颤动复发的影响[J]. *中华心血管病杂志*, 2022, 50(11): 1074-1079.
- [16] Zhu Z, Wang W, Cheng Y, et al. The predictive value of heart rate variability indices tested in early period after radiofrequency catheter ablation for the recurrence of atrial fibrillation [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2020, 31(6): 1350-1355.
- [17] 赵伟伟, 葛建敏, 王文珊, 等. 血清脑钠肽, 高敏 C 反应蛋白, 可溶性生长刺激表达基因 2 在阵发性心房颤动患者射频消融术后复发的预测价值[J]. *疑难病杂志*, 2023, 22(9): 924-928.
- [18] Matsumoto T, Takayanagi K, Kojima M, et al. Indoxyl sulfate enhances endothelin-1-induced contraction via impairment of NO/cGMP signaling in rat aorta [J]. *Pflugers Arch*, 2021, 473(8): 1247-1259.
- [19] 孙敏敏, 邢雨蒙, 郭瑶, 等. 硫酸喹啉酚对维持性血液透析患者左心功能的影响[J]. *中华超声影像学杂志*, 2020, 29(11): 934-940.
- [20] Salyers ZR, Coleman M, Balestrieri NP, et al. Indoxyl sulfate impairs angiogenesis via chronic aryl hydrocarbon receptor activation[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2021, 320(2): C240-C249.
- [21] Luo J, Wu Y, Zhu X, et al. LOXL2 silencing suppresses angiotensin II-induced cardiac hypertrophy through the EMT process and TGF- $\beta$ 1/Smad3/NF- $\kappa$ B pathway [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2022, 25(8): 964-969.
- [22] Zhao Y, Tang K, Tianbao X, et al. Increased serum lysyl oxidase-like 2 levels correlate with the degree of left atrial fibrosis in patients with atrial fibrillation[J]. *Biosci Rep*, 2017, 37(6): BSR20171332.
- [23] Wu Y, Can J, Hao S, et al. LOXL2 Inhibitor Attenuates Angiotensin II-Induced Atrial Fibrosis and Vulnerability to Atrial Fibrillation through Inhibition of Transforming Growth Factor Beta-1 Smad2/3 Pathway[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2022, 51(2): 188-198.
- [24] Erasmus M, Samodien E, Lecour S, et al. Linking LOXL2 to Cardiac Interstitial Fibrosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(16): 5913.
- [25] 孙陈琛, 邵晨, 杜荣增. LOXL2 与心血管疾病关系的研究进展[J]. *中南医学科学杂志*, 2022, 50(4): 618-620, 624.
- [26] Alsina KM, Hulsurkar M, Brandenburg S, et al. Loss of Protein Phosphatase 1 Regulatory Subunit PPP1R3A Promotes Atrial Fibrillation[J]. *Circulation*, 2019, 140(8): 681-693.
- [27] 倪敏舒, 陈丽, 鲍焘, 等. 内质网分子伴侣 GRP94 对伪狂犬病毒增殖的调节作用[J]. *浙江农业学报*, 2022, 34(11): 2386-2394.
- [28] Ma JL, Guo WL, Chen XM. Overexpressing microRNA-150 attenuates hypoxia-induced human cardiomyocyte cell apoptosis by targeting glucose-regulated protein-94[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(3): 4181-4186.
- [29] 王培, 马虎, 杨颖, 等. 白藜芦醇通过 Zn<sup>2+</sup> 促进自噬发挥心肌细胞保护作用[J]. *中国药理学通报*, 2023, 39(6): 1048-1054.

(上接第 2644 页)

- [21] Hua P, Liu J, Tao J, et al. Influence of caspase-3 silencing on the proliferation and apoptosis of rat bone marrow mesenchymal stem cells under hypoxia[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(2): 1624-1633.
- [22] Saleem R, Mohamed-Ahmed S, Elnour R, et al. Conditioned medium from bone marrow mesenchymal stem cells restored oxidative stress-related impaired osteogenic differentiation [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(24): 13458.
- [23] Luengo A, Li Z, Gui DY, et al. Increased demand for NAD relative to ATP drives aerobic glycolysis[J]. *Mol Cell*, 2021, 81(4): 691-707.
- [24] Jiang Q, Huang K, Lu F, et al. Modifying strategies for SDF-1/CXCR4 interaction during mesenchymal stem cell transplantation [J]. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2022, 70(1): 1-10.
- [25] Wang W, Ha C, Lin T, et al. Celastrol attenuates pain and cartilage damage via SDF-1/CXCR4 signalling pathway in osteoarthritis rats [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2018, 70(1): 81-88.
- [26] Peyvandi AA, Roozbahany NA, Peyvandi H, et al. Critical role of SDF-1/CXCR4 signaling pathway in stem cell homing in the deafened rat cochlea after acoustic trauma [J]. *Neural Regen Res*, 2018, 13(1): 154-160.
- [27] Wang Y, Bai S, Cheng Q, et al. Naringenin promotes SDF-1/CXCR4 signaling pathway in BMSCs osteogenic differentiation [J]. *Folia Histochem Cytobiol*, 2021, 59(1): 66-73.
- [28] Jin W, Zhao Y, Hu Y, et al. Stromal Cell-Derived Factor-1 Enhances the Therapeutic Effects of Human Endometrial Regenerative Cells in a Mouse Sepsis Model[J]. *Stem Cells Int*, 2020, 12(2020): 4820543.