

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.22.006

鸢尾素对心肌梗死后大鼠心房颤动和心房间质纤维化的影响*

任 何¹ 程 锦¹ 张明明¹ 张东伟¹ 张 薇¹ 耿倩雯^{2Δ}

(1 空军军医大学唐都医院心血管内科 陕西 西安 710038;

2 中国人民解放军联勤保障部队第九八七医院心血管内科 陕西 宝鸡 725000)

摘要 目的:探讨鸢尾素对心肌梗死后大鼠心房颤动和心房间质纤维化的影响。**方法:**通过结扎左前降支冠状动脉(LADCA)建立急性心肌梗死(MI)大鼠模型,大鼠每天腹腔注射 100 μg/kg 的鸢尾素 1 次,共治疗 4 周。通过超声心动图检查左室舒张末期直径(LVEDD)、左室收缩末期直径(LVESD)、左室射血分数(LVEF)、左室缩短分数(LVFS)。应用苏木精-伊红(HE)染色和 Masson 三色染色评估大鼠心肌形态和纤维化情况。蛋白质印迹分析检测 TGF-β1、Smad2、p-Smad2、Smad3、p-Smad3、MMP9、TIMP-1、collagen I、collagenIII、NLRP3、Caspase 1 和 IL-1β 的表达。**结果:**与模型组相比,鸢尾素组大鼠的 LVEF 和 LVFS 升高,而 LVEDD 和 LVESD 降低($P<0.05$);房颤诱发率和房颤持续时间显著降低($P<0.05$);心肌形态明显改善,纤维化面积显著降低($P<0.05$);TGFβ1、p-Smad2/3、collagen I、collagenIII 和 MMP9 的蛋白表达水平显著降低,TIMP1 的蛋白表达水平显著升高($P<0.05$);NLRP3 炎性体、cleaved-caspase-1 和 IL-1β 的表达水平显著降低($P<0.05$)。**结论:**鸢尾素可显著改善心肌梗死动物模型的心脏功能,抑制心肌纤维化和房颤形成,具有较高的临床应用前景。

关键词:鸢尾素;心肌梗死;房颤;间质纤维化

中图分类号:R-33;R542.22;R541.75 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)22-4229-06

Effects of Irisin on Atrial Fibrillation and Interstitial Fibrosis in Rats after Myocardial Infarction*

REN He¹, CHENG Jin¹, ZHANG Ming-ming¹, ZHANG Dong-wei¹, ZHANG Wei¹, GENG Qian-wen^{2Δ}

(1 Department of Internal Medicine, Tangdou Hospital of Air Force Medical University of PLA, Xi'an, Shaanxi, 710038, China;

2 Department of Internal Medicine, The 987th Hospital of the PLA Joint Logistics Support Force, Baoji, Shaanxi, 725000, China)

ABSTRACT Objective: To explore the effects of irisin on atrial fibrillation and interstitial fibrosis in rats after myocardial infarction.

Methods: A rat model of acute myocardial infarction (MI) was established by ligation of the left anterior descending coronary artery (LADCA). Rats were intraperitoneally injected with irisin at 100 μg/kg daily for 4 weeks. Left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), left ventricular end-systolic diameter (LVESD), left ventricular ejection fraction (LVEF), and left ventricular fractional shortening (LVFS) were examined by echocardiography. The rat myocardial morphology and fibrosis were evaluated by hematoxylin-eosin (HE) staining and Masson's trichrome staining. Western blot analysis was used to detect the expression of TGF-β1, Smad2, p-Smad2, Smad3, p-Smad3, MMP9, TIMP-1, collagen I, collagenIII, NLRP3, Caspase 1, and IL-1β. **Results:** Compared with the model group, the LVEF and LVFS of the irisin group were significantly increased, while the LVEDD and LVESD were significantly decreased ($P<0.05$). The induction rate and duration of atrial fibrillation in the irisin group were significantly reduced ($P<0.05$). The myocardial morphology of the irisin group was significantly improved, and the fibrosis area was significantly reduced ($P<0.05$). The protein expression levels of TGFβ1, p-Smad2/3, collagen I, collagenIII and MMP9 in the irisin group were significantly reduced, while the protein expression level of TIMP1 was significantly increased ($P<0.05$). Moreover, the expression levels of NLRP3 inflammasome, cleaved-caspase-1, and IL-1β in irisin group were significantly reduced ($P<0.05$). **Conclusion:** Irisin could significantly improve the cardiac function, inhibit the myocardial fibrosis and hypertrophy, and inhibit the formation of atrial fibrillation in an animal model of myocardial infarction. Thus, it has a high clinical application prospect.

Key words: Irisin; Myocardial infarction; Atrial fibrillation; Interstitial fibrosis

Chinese Library Classification (CLC): R-33; R542.22; R541.75 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)22-4229-06

* 基金项目:国家自然科学基金青年基金项目(81900338)

作者简介:任何(1987-),男,硕士研究生,主治医师,主要研究方向:冠心病及心血管危重症的诊治,

E-mail: renheH0326@126.com, 电话:18629592393

Δ 通讯作者:耿倩雯(1989-),女,硕士研究生,主治医师,主要研究方向:冠心病的药物治疗与康复训练,

E-mail: gengqwen@163.com, 电话:15229874952

(收稿日期:2022-03-23 接受日期:2022-04-18)

前言

随着人口老龄化的发展,心房颤动(Atrial fibrillation, AF)的发病率逐年升高^[1]。心房间质纤维化(Atrial interstitial fibrosis, AIF)是心房结构重塑的主要方面,在房颤的发生和发展中起着重要作用^[2]。AIF通过降低传导速度来增加电传导的异质性,是构成AF形成的病理基础^[3]。心房间质纤维化是未来房颤预防和治疗的主要方向。胶原蛋白在细胞外基质(Extracellular matrix, ECM)中的沉积主要通过转化生长因子- β 1(Transforming growth factor β 1, TGF- β 1)来介导,该因子通过控制Smads介导的胶原蛋白基因转录和调节金属蛋白酶(Matrix metalloproteinases, MMPs)/金属蛋白酶组织抑制剂(Tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMPs)的平衡来促进AIF^[4]。此外,核苷酸结合寡聚化结构域样受体3(Nod-like receptor protein 3, NLRP3)炎症体与心脏、肺、肝和皮肤等器官中的胶原蛋白沉积有关,NLRP3炎症体在AF发作中起重要作用^[5,6]。鸢尾素(Irisin)是一种2012年发现的复合肌肉因子,也是一种脂肪因子^[7]。鸢尾素具有调节葡萄糖和脂肪代谢、胰岛素抵抗、抗炎、抗氧化、抗凋亡等多种作用^[8-10]。最近研究报道,鸢尾素通过抑制TGF- β 1/Smad2/3信号通路减轻血管紧张素II诱导的活性氧(Reactive oxygen species, ROS)生成和心脏纤维化^[11]。鸢尾素通过抑制ROS-NLRP3炎症体信号通路减轻晚期糖基化终产物诱导的人脐静脉内皮细胞中的炎症和内皮功能障碍^[12]。这些结果提示,鸢尾素可能是一种治疗AF和AIF的潜在药物。因此,本文旨在探讨鸢尾素对心肌梗死后大鼠AF和AIF的影响,并从TGF- β 1/Smad2/3和NLRP3炎症体信号通路探讨其可能作用途径。

1 材料与方法

1.1 实验动物与试剂

SPF级雄性Sprague-Dawley大鼠源自空军军医大学第三附属医院(许可证号:SYXK(陕)2020-004),体重为(254±13.54)g,大鼠饲养环境:25℃、55%相对湿度、12 h光暗循环。鸢尾素重组蛋白购自美国Cayman公司。苏木精-伊红(HE)染色试剂盒、Masson三色染色试剂盒、RIPA裂解缓冲液购自上海碧云天生物技术有限公司。Pierce BCA蛋白质测定试剂盒购自美国Thermo Fisher Scientific公司。聚偏二氟乙烯膜(PVDF)购自美国EMD Millipore公司。5%脱脂奶粉购自美国Becton公司。一抗均购自美国Cell Signaling Technology公司。HRP标记的山羊抗兔IgG二抗购自美国Jackson ImmunoResearch Laboratories公司。增强型ECL化学发光底物试剂盒购自美国EMD Millipore公司。Vevo 2100超高分辨率小动物超声成像系统购自美国Visual Sonics公司。FCP-2155 12导联心电图购自北京福田电子医疗仪器有限公司。

1.2 实验方法

1.2.1 急性心肌梗死(MI)大鼠模型制作及分组 通过结扎左前降支冠状动脉(Left anterior descending coronary artery, LADCA),建立急性心肌梗死(Acute myocardial infarction, MI)模型^[13]。大鼠连接呼吸机后实施左胸切术和心包切术,并使用7-0尼龙缝合线在左心耳下方2 mm处结扎LADCA。建模

后将大鼠随机分为2组,即模型组(Model组, n=10)和鸢尾素组(Irisin组, n=10),每组10只。假手术组大鼠(Sham组, n=10)进行相同的手术操作但不结扎LADCA。鸢尾素组大鼠建模后每天腹腔注射100 μ g/kg的鸢尾素^[14],共治疗4周。另外选取10只大鼠作为对照组(Control组, n=10),不进行手术也不进行药物治疗。对照组、假手术组和模型组大鼠腹腔注射等体积的生理盐水。假手术大鼠也腹腔注射媒介物。

1.2.2 超声心动图检查 治疗完成后,使用配备21 MHz线性阵列换能器的Visual Sonics Vevo 2100超高分辨率小动物超声成像系统进行超声心动图检查。超声心动图参数包括:左室舒张末期直径(Left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD)、左室收缩末期直径(Left ventricular end-systolic dimension, LVESD)、左室射血分数(Left ventricular ejection fraction, LVEF)和左室缩短分数(Left ventricular fractional shortening, LVFS)。

1.2.3 AF诱导试验 经超声心动图评估后,参考文献方法^[15]通过食道左心房高频电刺激诱发AF。将大鼠用60 mg/kg的戊巴比妥钠麻醉,然后气管插管,连接呼吸机,连接肢导联心电图。4F电极导管置入左心房后壁与食道紧贴处,将电极尾线连接心脏电生理刺激仪并测定起搏阈值。以2倍阈值、50 Hz频率、5 ms脉宽、30 s持续刺激诱发AF。每只大鼠以10 min的间隔进行3次测试,然后测量每次AF诱发情况和持续时间。成功诱发至少1次且发作持续时间持续超过5 s时表示AF诱导成功。

1.2.4 组织学检查 治疗完成后,分离大鼠心脏,用冷盐水冲洗并石蜡包埋,制作4 μ m厚的切片,将切片用苏木精-伊红(HE)染色和Masson三色染色,用于评估心肌形态和房间质纤维化情况。使用Image-Pro Plus 6.0软件测量纤维化面积百分比。

1.2.5 蛋白质印迹分析 将大鼠左心房组织在含有1%磷酸酶抑制剂混合物的1 mL RIPA裂解缓冲液中裂解提取蛋白质。使用Pierce BCA蛋白质测定试剂盒测定蛋白质浓度。将50 μ g蛋白在8~12% SDS-PAGE上分离,并转移到聚偏二氟乙烯膜(PVDF)。然后将膜溶解于TBST的5%脱脂奶粉室温下封闭2 h, TBST洗涤三次,每次5 min。然后在4℃下与以下一抗过夜孵育。GAPDH作为对照。一抗包括:肿瘤生长因子- β 1(TGF- β 1)、Smad2、p-Smad2、Smad3、p-Smad3、基质金属蛋白酶9(MMP9)、基质金属蛋白酶1的组织抑制剂(TIMP-1)、I型胶原(collagen I)、III型胶原(collagen III)、核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NLRP3)、Caspase 1、白介素(IL)-1 β (IL-1 β)和GAPDH。第二天用TBST洗涤三次,将膜与HRP标记的山羊抗兔IgG二抗抗体在室温下孵育1 h。通过使用增强型ECL化学发光底物试剂盒进行显影,并通过Image Lab 5.2.1软件对条带强度进行定量。

1.3 统计学分析

数据均以平均值±标准差表示。使用SPSS 22.0软件进行统计分析。通过t检验和单因素方差分析及事后LSD检验比较组间差异。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 鸢尾素改善了心肌梗死大鼠的心脏功能

与对照组和假手术组相比,模型组大鼠的LVEF和LVFS明显降低,而LVEDD和LVESD显著增加($P<0.05$)。鸢尾素组

大鼠的LVEF和LVFS明显高于模型组,而LVEDD和LVESD明显低于模型组($P<0.05$)。说明鸢尾素治疗可减少心脏功能的恶化(LVEF和LVFS)和心脏扩大(LVESD和LVEDD)。见图1。

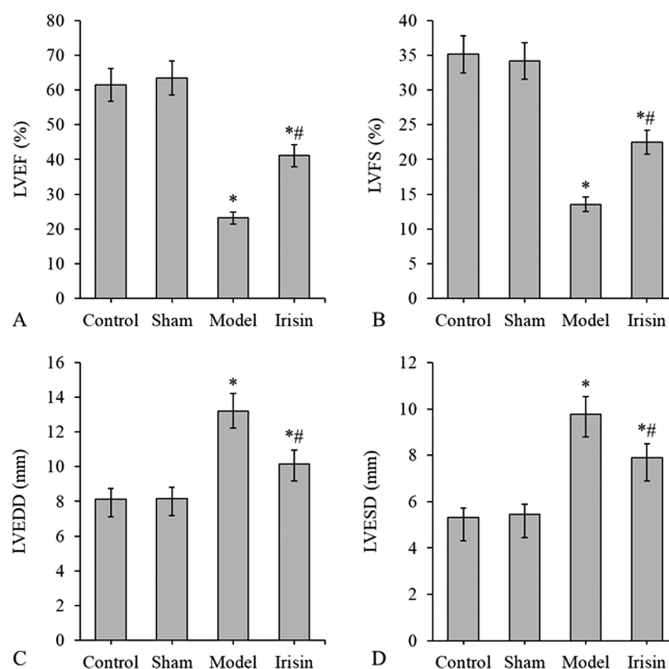


图1 鸢尾素对心肌梗死大鼠 LVEF、LVFS、LVEDD 和 LVESD 的影响

Fig. 1 Effect of irisin on LVEF, LVFS, LVEDD and LVESD in myocardial infarction rats

Note: A: LVEF; B: LVFS; C: LVEDD; D: LVESD; Compared with Control group, * $P<0.05$; Compared with Model group, # $P<0.05$.

2.2 鸢尾素降低了心肌梗死大鼠的房颤诱发率和持续时间

与对照组和假手术组相比,模型组大鼠的房颤诱发率明显升高,而鸢尾素组的房颤诱发率显著低于模型组($P<0.05$);模型组大鼠的房颤持续时间也显著升高,而鸢尾素组的房颤持续时间显著低于模型组($P<0.05$)。见图2。

2.3 鸢尾素改善了心肌梗死大鼠的心肌形态并抑制了心房纤维化

HE 和 Masson 三色染色结果显示,对照组和假手术组大鼠心肌细胞排列规则、清晰,心房细胞间质胶原纤维未见明显增生。模型组大鼠心肌排列不规则,炎性细胞浸润严重,心肌组织坏死,间质大量胶原纤维聚集,部分心肌细胞明显肥大。与模型组比较,鸢尾素组的心肌形态明显改善,炎性细胞浸润减少,间质纤维化程度降低($P<0.05$)(见图3)。

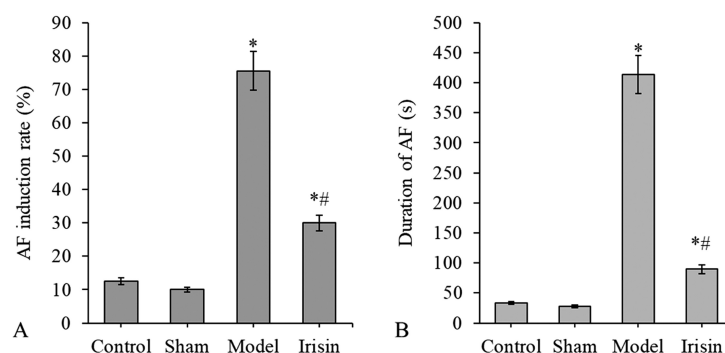


图2 鸢尾素对心肌梗死大鼠房颤诱发率和持续时间的影响

Fig. 2 Effect of irisin on the induction rate and duration of atrial fibrillation in rats with myocardial infarction

Note: Compared with Control group, * $P<0.05$; Compared with Model group, # $P<0.05$.

2.4 鸢尾素对 TGF- β 1/Smad2/3 信号通路的影响

在 TGF- β 1/Smad2/3 信号通路中,与对照组和假手术组比较,模型组大鼠心房组织中 TGF β 1、p-Smad2/3、collagen I 和 collagen III 的蛋白表达水平显著升高,同时 MMP9 的蛋白表达水平显著升高,TIMP1 的蛋白表达水平显著降低($P<0.05$)。与

模型组比较,鸢尾素组大鼠心房组织中 TGF β 1、p-Smad2/3、collagen I 和 collagen III 的蛋白表达水平显著降低,同时 MMP9 的蛋白表达水平显著降低,TIMP1 的蛋白表达水平显著升高($P<0.05$)。见图4。

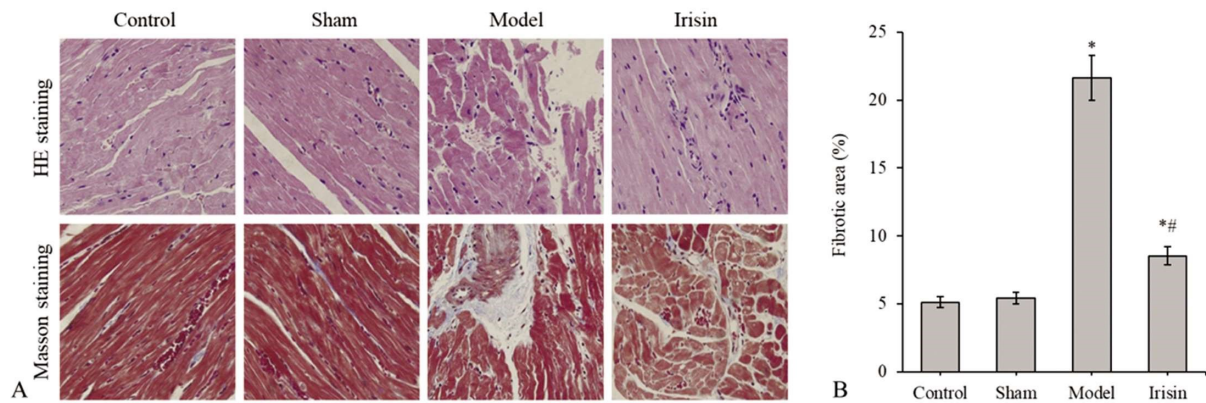


图3 HE染色和Masson三色染色检测鸢尾素对心肌梗死大鼠心肌形态和心房纤维化的影响

Fig. 3 Effects of irisin on myocardial morphology and atrial fibrosis in rats with myocardial infarction detected

by HE staining and Masson's trichrome staining

Note: A: HE staining and Masson's trichrome staining images of myocardial tissue (200x); B: Fibrosis area percentage measured in Masson's trichrome staining; Compared with Control group, * $P < 0.05$; Compared with Model group, # $P < 0.05$.

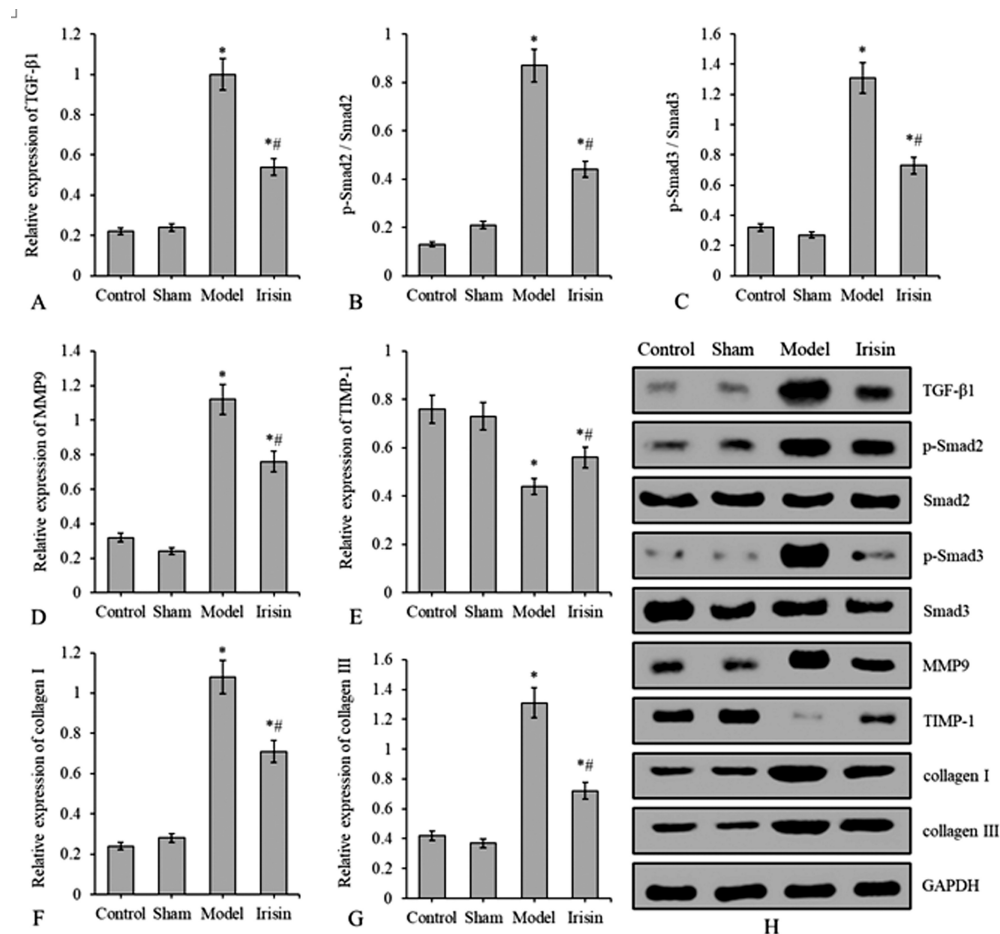


图4 Western blot检测鸢尾素对心肌梗死大鼠TGF-β1/Smad2/3信号通路相关分子表达的影响

Fig. 4 The effect of irisin on the expression of TGF-β1/Smad2/3 signaling pathway-related molecules in rats with myocardial infarction detected by Western blot

Note: A: TGFβ1 protein expression level; B: p-Smad2 protein expression level; C: p-Smad3 protein expression level; D: MMP9 protein expression level; E: TIMP-1 protein expression level; F: collagen I protein expression level; G: collagen III protein expression level; H: Western blotting was used to detect protein expression levels; Compared with Control group, * $P < 0.05$; Compared with Model group, # $P < 0.05$.

2.5 鸢尾素对NLRP3炎性体信号通路的影响

在NLRP3炎性体信号通路中,与对照和假手术组相比,模型组大鼠心房组织中NLRP3炎性体、cleaved-caspase-1和

IL-1β的表达水平显著上调($P < 0.05$);与模型组比较,鸢尾素组大鼠心房组织中NLRP3炎性体、cleaved-caspase-1和IL-1β的表达水平显著下调($P < 0.05$)。见图5。

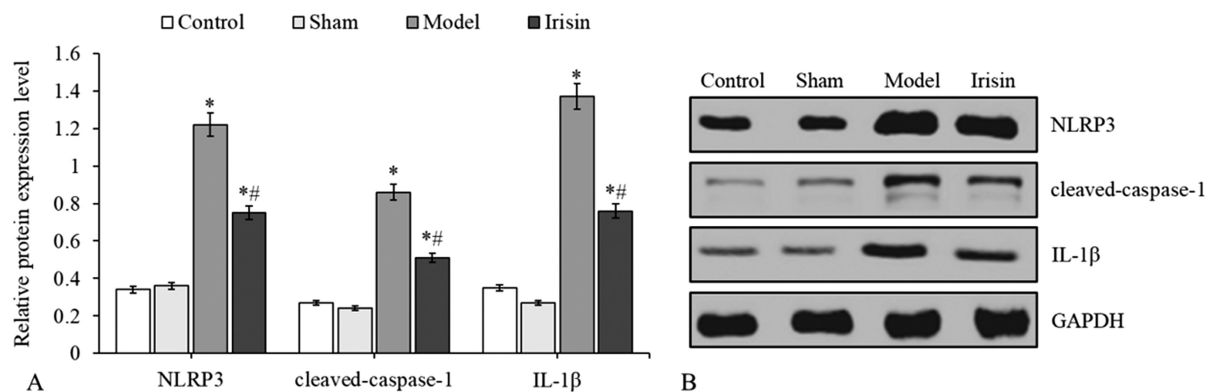


图5 Western blot 检测鸢尾素对心肌梗死大鼠 NLRP3 炎性体信号通路相关分子表达的影响

Fig. 5 The effect of irisin on the expression of NLRP3 inflammasome signaling pathway-related molecules in rats with myocardial infarction detected by Western blot

Note: A: Relative protein expression level of NLRP3, cleaved-caspase-1 and IL-1β; H: Western blotting was used to detect protein expression levels; Compared with Control group, * $P < 0.05$; Compared with Model group, # $P < 0.05$.

3 讨论

心房颤动(Atrial fibrillation, AF)是最常见的持续性心律不齐,随着人口老龄化的发展,心房颤动的发病率逐年升高^[15,16]。心房间质纤维化(Atrial interstitial fibrosis, AIF)是心房结构重塑的主要方面^[17],在房颤的发生和发展中起着重要作用^[18,19]。AIF通过降低传导速度来增加电传导的异质性,是构成AF形成的病理基础^[20,21]。对AIF的治疗被认为是房颤预防和治疗的未来方向^[22]。本研究显示,鸢尾素组提高了心肌梗死大鼠的LVEF和LVFS,并降低了LVEDD和LVESD。说明鸢尾素治疗可减少心脏功能的恶化和心脏扩大。

炎症介导的AIF是房颤发病的关键机制之一,炎症通过介导心房电重构和结构重构在房颤形成中起关键作用^[23]。炎症会影响钙稳态,从而引起心房 Ca^{2+} 超负荷并调节缝隙连接蛋白,从而增加电传导的异质性^[24]。本文研究发现鸢尾素显著改善了大鼠的心肌形态,减少了间质纤维化面积,证实了鸢尾素对心脏的保护作用。

胶原蛋白在细胞外基质(ECM)中的沉积主要通过TGF-β1来介导,该因子通过控制Smads介导的胶原蛋白基因转录和MMPs/TIMPs的平衡来促进AIF^[25]。TGF-β1诱导的纤维化可通过调节Smad2/3的磷酸化和Smad2/3/4异源寡聚体的形成来实现,后者可易位进入细胞核并启动一系列促纤维化细胞因子的转录^[24]。TGF-β1还可以诱导成纤维细胞分化为成肌纤维细胞,该细胞在表型上被α-平滑肌肌动蛋白标记,从而通过破坏MMP9/TIMP1的平衡,并导致ECM沉积^[25]。MMP9/TIMP1的失衡是纤维化疾病的主要诱因,表现为MMP9的表达升高和TIMP1的表达降低,纠正MMP9/TIMP1的失衡可抑制纤维化的进展^[26-28]。抑制TGF-β1已成为用于AF的上游治疗的有效方法之一。本文研究显示鸢尾素处理显著抑制TGF-β1/Smad2/3信号通路下游因子collagen I、collagen III的蛋白表达,并降低MMP9/TIMP1比值,提示鸢尾素处理可通过抑制TGF-β1/Smad2/3信号通路来抑制胶原沉积,从而发挥抗纤维化作用。

最近的临床研究表明NLRP3炎性体可能在AF发作中起

作用^[6]。NLRP3炎性体直接控制胶原蛋白的合成,从而导致器官纤维化,例如肝、肺和心脏等^[29]。NLRP3炎性体和IL-1β过度活化与心房炎症高度相关^[6]。此外,抑制NLRP3炎性体具有抗纤维化作用^[30]。NLRP3炎性体可被活性氧和硫氧还蛋白相互作用蛋白来激活,然后促进caspase-1、IL-1β的活化,从而促进胶原蛋白的合成以及器官的纤维化^[31]。本文研究发现鸢尾素处理显著降低了NLRP3炎性体及其下游基因cleaved-caspase-1和IL-1β的表达。说明鸢尾素的抗纤维化作用与其对NLRP3炎性体通路的抑制有关。另外,最近的研究发现NLRP3炎性体与房颤有关,房颤患者的NLRP3和IL-1β表达升高^[6]。在阵发性房颤或非阵发性房颤患者的外周血单个核细胞中,NLRP3和IL-1β蛋白水平与心房肥大呈正相关,而与LVEF呈负相关^[6]。本研究中发现鸢尾素处理显著降低了大鼠的房颤诱发率和持续时间。这提示鸢尾素对房颤的抑制也部分归因于对NLRP3炎性体通路的抑制。

综上所述,本文研究表明鸢尾素可显著改善心肌梗死动物模型的心脏功能,抑制心肌纤维化和房颤形成,具有较高的临床应用前景。此外,鸢尾素的心脏保护机制部分归因于对TGF-β1/Smad2/3和NLRP3炎性体信号通路的抑制。

参考文献(References)

- [1] 郭吉平,曹奕丰,杨永举,等.房颤患者的脑血管功能变化特征及卒中风险分析[J].中国慢性病预防与控制,2018,26(1):5-8
- [2] 董泉彬,唐燕华,王维雪,等.心房颤动患者心房组织FGF23/FGFR4表达与心房纤维化的相关性[J].中华医学杂志,2018,98(13):1003-1007
- [3] 柳菲,孟兆慧,王丽.非瓣膜性房颤患者血小板微粒及其与超敏C反应蛋白的相关性[J].实用医学杂志,2017,33(12):2012-2015
- [4] Woods CE, Olgin J. Atrial fibrillation therapy now and in the future: drugs, biologicals, and ablation[J]. Circ Res, 2014, 114(9): 1532-1546
- [5] He G, Tan W, Wang B, et al. Increased M1 macrophages infiltration is associated with thrombogenesis in rheumatic mitral stenosis patients with atrial fibrillation[J]. PLoS One, 2016, 11(3): e0149910
- [6] 许键,何燕,罗蓓蓓,等.NLRP3炎症小体与心房颤动的相关性研究[J].中国循环杂志,2017,32(1):72-76
- [7] Kim H, Wrann CD, Jedrychowski M, et al. Irisin mediates effects on

- bone and fat via α v integrin receptors [J]. *Cell*, 2018, 175 (7): 1756-1768
- [8] Lee HJ, Lee JO, Kim N, et al. Irisin, a novel myokine, regulates glucose uptake in skeletal muscle cells via AMPK[J]. *Mol Endocrinol*, 2015, 29(6): 873-881
- [9] Xin C, Liu J, Zhang J, et al. Irisin improves fatty acid oxidation and glucose utilization in type 2 diabetes by regulating the AMPK signaling pathway[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2016, 40(3): 443-451
- [10] Chen N, Li Q, Liu J, et al. Irisin, an exercise-induced myokine as a metabolic regulator: an updated narrative review [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2016, 32(1): 51-59
- [11] Chen RR, Fan XH, Chen G, et al. Irisin attenuates angiotensin II-induced cardiac fibrosis via Nrf2 mediated inhibition of ROS/TGF β 1/Smad2/3 signaling axis [J]. *Chem Biol Interact*, 2019, 302: 11-21
- [12] Deng X, Huang W, Peng J, et al. Irisin alleviates advanced glycation end products-induced inflammation and endothelial dysfunction via inhibiting ROS-NLRP3 inflammasome signaling [J]. *Inflammation*, 2018, 41(1): 260-275
- [13] Qiu H, Wu H, Ma J, et al. DL-3-n-Butylphthalide reduces atrial fibrillation susceptibility by inhibiting atrial structural remodeling in rats with heart failure [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2018, 391(3): 323-334
- [14] 王芳娟, 龙雪蛟, 张梦洁. 鸢尾素有效降低阿霉素诱导心肌损伤大鼠炎症反应和心肌细胞凋亡[J]. *免疫学杂志*, 2021, 37(10): 837-844
- [15] Baman JR, Passman RS. Atrial fibrillation [J]. *Jama*, 2021, 325(21): 2218
- [16] Lewis BS. Atrial fibrillation and stroke prevention [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2021, 7(1): 1-2
- [17] Lousinha A, Pereira G, Borrecho G, et al. Atrial fibrosis and decreased connexin 43 in rat hearts after exposure to high-intensity infrasound[J]. *Exp Mol Pathol*, 2020, 114: 104409
- [18] Ma Z, Zhang K, Wang Y, et al. Doxycycline improves fibrosis-induced abnormalities in atrial conduction and vulnerability to atrial fibrillation in chronic intermittent hypoxia rats [J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e918883
- [19] Wu KC, Haberman SA, Plankey MW, et al. Human immunodeficiency viral infection and differences in interstitial ventricular fibrosis and left atrial size[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2021, 22(8): 888-895
- [20] Alsaied T, Niss O, Tretter JT, et al. Left atrial dysfunction in sickle cell anemia is associated with diffuse myocardial fibrosis, increased right ventricular pressure and reduced exercise capacity [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 1767
- [21] Caixal G, Alarcón F, Althoff TF, et al. Accuracy of left atrial fibrosis detection with cardiac magnetic resonance: correlation of late gadolinium enhancement with endocardial voltage and conduction velocity[J]. *Europace*, 2021, 23(3): 380-388
- [22] Zhan Y, Abe I, Nakagawa M, et al. A traditional herbal medicine rikkunshito prevents angiotensin II-Induced atrial fibrosis and fibrillation[J]. *J Cardiol*, 2020, 76(6): 626-635
- [23] 王健, 李现军, 马长虹, 等. 心房电重构与房颤关系的基础研究 [J]. *中国心血管病研究*, 2009, 7(1): 51-54
- [24] Hu YF, Chen YJ, Lin YJ, et al. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12(4): 230-243
- [25] Rahmutula D, Marcus GM, Wilson EE, et al. Molecular basis of selective atrial fibrosis due to overexpression of transforming growth factor- β 1[J]. *Cardiovasc Res*, 2013, 99(4): 769-779
- [26] 高娟, 王添印, 韩茹, 等. MMP-9、TIMP-1 在肺纤维化中作用的研究进展[J]. *山东医药*, 2017, 57(26): 104-106
- [27] 王松, 赵晓玉, 梁艳, 等. 虎杖苷对肾纤维化模型大鼠肾组织中 MMP-9 和 TIMP-1 蛋白表达的影响 [J]. *中国药房*, 2018, 29(7): 936-940
- [28] 任培中, 苗青, 杨斌, 等. 通肺络补宗气方对肺纤维化大鼠肺功能, MMP9/TIMP1 平衡及 FN, ColIV 表达的影响 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2020, 26(2): 181-184, 202
- [29] Artlett CM. The role of the NLRP3 inflammasome in fibrosis [J]. *Open Rheumatol J*, 2012, 6: 80-86
- [30] Bugyei-Twum A, Abadeh A, Thai K, et al. Suppression of NLRP3 inflammasome activation ameliorates chronic kidney disease-induced cardiac fibrosis and diastolic dysfunction[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 39551
- [31] Zhou R, Tardivel A, Thorens B, et al. Thioredoxin-interacting protein links oxidative stress to inflammasome activation [J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(2): 136-140