

致残率和致死率。研究^[2-4]证实:多种心血管疾病及其他系统慢性疾病可导致AF的发生,包括高血压、冠心病、瓣膜病、慢性肾病(chronic kidney disease, CKD)等。目前,关于AF的病因和发病机制仍未被完全阐明。近年来越来越多的研究^[5-6]发现:炎症与AF的发生、持续和复发相关。IL-6是一种多效的炎性细胞因子,具有促炎和抗炎双重性质,可通过与IL-6受体(IL-6R)结合激活靶细胞,并进一步募集gp130蛋白形成的二聚体,进而启动下游信号通路^[7]。目前研究^[2-4]证实:IL-6水平增高及其基因多态性与AF的发病风险相关。

1 IL-6在AF发病机制中的作用

IL-6是一种具有重要调节功能的分泌性糖蛋白,由1条 α 链和1条 β 链构成,因 α 链缺少胞内区,只能以低亲合性与IL-6R结合,所形成的复合物与高亲和性的 β 链结合,通过 β 链向细胞内传递信息。经典的IL-6信号通路是IL-6通过与IL-6R结合激活靶细胞,进一步募集由gp130蛋白形成的二聚体,进而启动下游信号通路如JAK/STAT和SHP2依赖性信号通路^[7]。另外,IL-6R可断裂形成可溶性IL-6R,IL-6能与可溶性IL-6R结合而发挥作用,该通路又称为IL-6跨信号通路,可增加IL-6的靶细胞类型及作用范围。目前研究^[8-9]证实:氧化应激和炎症反应可导致心房结构和电生理重塑,是AF病理机制的关键因素。研究^[8]显示:IL-6水平升高与左心房大小及AF持续发作时间相关。同时有研究^[9]表明:IL-6在内皮功能失调和血管增生及纤维化方面具有重要的调控作用。提示炎症因子IL-6可能参与心房重构过程,因此调控上述炎症信号分子的方法对AF具有治疗意义和预后预测的潜在价值。

2 IL-6与AF发生风险的相关性

2.1 IL-6与冠状动脉疾病伴发AF

冠状动脉疾病是最常见的心血管疾病,而AF是其最常并发的心律失常,炎症则是其关键的致病因素。对急性心肌梗死患者来说,AF的发生提示患者短期和长期生存预后差,并与总病死率升高有关^[10]。有研究^[11]纳入346例ST段抬高型心肌梗死患者,证实AF发生率达到9.5%。另一项研究^[12]分析IL-6基因多态性与冠状动脉疾病患者发生AF的关系,并检测IL-6,CRP,TNF- α ,CD40L,单核细胞趋化蛋白1,纤维蛋白原等指标的血浆水平变化,共调查冠状动脉疾病患者971例,其中

46例发生AF;研究结果证实:IL-6是唯一与AF发生密切相关的生物学标志物,AF组和非AF组的平均IL-6水平分别为3.76和2.52 pg/mL;此外还证实IL-6基因-174位点CC表型与AF发生及高水平IL-6密切相关。以上结果提示IL-6在AF发生机制中是重要的炎症介质。

2.2 IL-6与高血压伴发AF

研究^[13]证实:原发性高血压患者发生AF与IL-6基因多态性相关。有研究^[14]分析了169例老年性高血压患者,其中75例患者伴发AF,94例不伴发AF;并检测了IL-6基因-634C/G位点,其中CC,G,GG表型在对照组的占比分别为67.02%,30.85%,2.13%,AF组分别为50.67%,40.00%,9.33%,G等位基因在AF组中的频率明显高于对照组(29.33% vs 17.55%);与野生型CC相比,携带G的表型组(CG,GG)其发生AF的风险增高了4.7353倍。该研究证实:IL-6基因-634C/G位点多态性与AF发生相关,且G等位基因是老年高血压患者发生AF的高风险因素。另一研究^[15]分析了IL-6基因-634C/G位点多态性与高血压患者P波离散度的关系,将100例患者分为AF组与对照组,其中CC,CG,GG表型在对照组的占比分别为68%,28%,4%,AF组分别为44%,40%,16%,G等位基因在AF组中的频率明显高于对照组(36% vs 18%);与野生型CC相比,携带G的表型组(CG,GG)发生AF的风险增高了2.7045倍,且表现CG,GG型的AF患者,其P波离散度明显长于CC型。以上结果充分证实IL-6基因的-634C/G位点多态性与心房电生理重构相关,后者是导致AF发生的重要病理基础。

2.3 IL-6与CKD伴发AF

IL-6是CKD患者发生AF的风险因素,AF是CKD患者中最常见的一种持续性心律失常。有研究^[16]调查分析3762例CKD中AF的发病情况,平均随访时间为3.7年,其中642例存在AF发病史,108例新AF,研究结果证实:IL-6水平与已发及新发的AF均密切相关,认为IL-6是CKD发生AF的独立预测因子。AF可进一步导致中风或体循环栓塞的发生,从而可增加CKD患者的病死率。传统的抗血栓药物华法林常用于预防中风的发生,但同时也可增加出血风险。目前最新的口服抗凝药包括阿哌沙班、达比加群酯及利伐沙班,是华法林的有效替代药物。Kimachi等^[17]通过Meta分析了5项病例研究包含的12545例CKD伴发AF

患者, 主要包括CKD的G3期患者(12 155例)和少数G4期患者(390例); 所有患者随机分配口服新型抗凝药或进行华法林剂量调整, 研究周期为1.8~2.8年, 结果提示: 伴发AF的CKD患者口服新型抗凝药能够预防中风和体循环栓塞事件, 且不增加大出血风险。

2.4 IL-6 与其他慢性疾病伴发 AF

研究^[18]证实: IL-6与风湿性二尖瓣狭窄伴发AF相关。有研究^[18]分析65例风湿性二尖瓣狭窄患者, 其中29例伴有持续性AF(C组), 其余为正常窦性心律。在窦性心律患者中, 有12例经动态心电图诊断为阵发性AF(B组), 24例为正常窦性心律(A组); 研究结果显示: 与A组相比, C组患者血液IL-6水平明显增高, 但与B组相比无明显差异, 即IL-6在阵发性和持续性AF患者中均可表现水平增高, 提示慢性炎症可能是发生AF的病因而并非AF导致的结果。另外, 也有研究^[19]证实: 慢性阻塞性肺病发生AF与炎症过程直接相关, 而IL-6基因遗传多态性是其中的机制之一。Volchkova等^[19]分析208例慢性阻塞性肺病患者, 其中52例伴有AF, 156例不伴有AF; 检测IL-6基因的-174C/G位点发现: AF发生与该位点的C等位基因携带相关, IL-6基因的-174C/G位点可作为预测慢性阻塞性肺病伴发AF的独立因素。

2.5 IL-6 与心脏手术后发生 AF

心脏手术后患者常发生心律失常, 其中20%~40%发生在冠状动脉旁路搭桥术后。研究^[20]证实: IL-6是预测冠状动脉搭桥术后发生AF的有效指标。Ziabakhsh-Tabari等^[21]检测了54例接受冠状动脉搭桥手术的患者, 并在手术前后1 d均观察血浆IL-6水平变化, 结果显示: 54例患者中有11例术后发生了AF(20.4%), 平均年龄51.45岁, 发生AF的患者表现较高水平的IL-6; 同时所有患者均在术后表现IL-6水平增高, 但发生AF的患者表现IL-6水平增高更为显著。由此, Ziabakhsh-Tabari等^[21]提出通过给予糖皮质激素以降低IL-6血浆水平等措施, 进而减少术后AF的发生。另一研究^[22]证实: IL-6基因的-174G/C位点多态性可影响心脏手术后AF的发生。该研究^[22]纳入110例冠状动脉手术后患者, 采用多变量分析证实GG表型是术后唯一可预测AF发生的独立因素, 其中GG组AF发生率为33.9%, 而非GG组发生率仅为10.4%。上述研究均证实: 炎症在心脏外科手术后发生AF的过程中起一定作用, 并存在遗传易感性的证据。此外,

也有研究^[23]证实: 术后清除纵膈残留血液是一项预防心脏手术后产生AF的有效措施, 因为残留血液可导致术后心包周围产生氧化应激及炎症反应, 通过心包切开术或促进胸腔引流可减少血液残留。

3 结语

综上所述, 大量临床数据表明炎症因子IL-6在AF的发生、发展过程中起重要作用。高血压、CKD、冠心病、心脏外科手术、瓣膜病等均为AF发生的危险因素, 炎症因子IL-6是预测AF发生的独立因素, 且存在一定的遗传学证据。然而, 在这一领域仍存在诸多未知的问题, 需进一步探索, 例如寻找新的有临床意义的炎症标志物、如何进一步验证炎症标志物对AF发生的预测作用等。未来仍需进一步研究以阐明炎症因子在AF发病机制中的作用, 为AF的发病风险评估提供新的生物标志物。

参考文献

1. Seaburg L, Hess EP, Coylewright W, et al. Shared decision making in atrial fibrillation: where we are and where we should be going[J]. *Circulation*, 2014, 129(6): 704-710.
2. Chang KW, Hsu JC, Toomu A, et al. Clinical applications of biomarkers in atrial fibrillation[J]. *Am J Med*, 2017, 130(12): 1351-1357.
3. Moe TG, Abrid VA, Rhee EK. Atrial fibrillation in patients with congenital heart disease[J]. *J Atr Fibrillation*, 2017, 10(1): 1612.
4. Lau DH, Nattel S, Kalman JM, et al. Modifiable risk factors and atrial fibrillation[J]. *Circulation*, 2017, 136(6): S83-S96.
5. Karam BS, Chavez-Moreno A, Koh W, et al. Oxidative stress and inflammation as central mediators of atrial fibrillation in obesity and diabetes[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16(1): 120.
6. da Silva RM. Influence of inflammation and atherosclerosis in atrial fibrillation[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2017, 19(1): 2.
7. Lokau J, Agthe M, Flynn CM, et al. Proteolytic control of Interleukin-11 and Interleukin-6 biology[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2017, 1864(11 Pt B): 2105-2117.
8. Rose-John S. The soluble interleukin 6 receptor: advanced therapeutic options in inflammation[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2017, 102(4): 591-598.
9. Psychari SN, Apostolou TS, Sinos L, et al. Relation of elevated C-reactive protein and interleukin-6 levels to left atrial size and duration of episodes in patients with atrial fibrillation[J]. *Am J Cardiol*, 2005,

- 95(6): 764-767.
10. Michniewicz E, Mlodawska E, Lopatowska P, et al. Patients with atrial fibrillation and coronary artery disease—double trouble[J]. *Adv Med Sci*, 2017, 63(1): 30-35.
 11. Bas HA, Aksoy F, Icli A, et al. The association of plasma oxidative status and inflammation with the development of atrial fibrillation in patients presenting with ST elevation myocardial infarction[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2017, 77(2): 77-82.
 12. Marcus GM, Whooley MA, Glidden DV, et al. Interleukin-6 and atrial fibrillation in patients with coronary artery disease: data from the Heart and Soul Study[J]. *Am Heart J*, 2008, 155(2): 303-309.
 13. Dzeshka MS, Shantsila A, Shantsila E, et al. Atrial fibrillation and hypertension[J]. *Hypertension*, 2017, 70(5): 854-861.
 14. Li J, Song J, Jiang MH, et al. Interleukin-6 promoter polymorphisms and susceptibility to atrial fibrillation in elderly Han Chinese patients with essential hypertension[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2012, 32(11): 542-547.
 15. Geng HH, Li R, Su YM, et al. A functional single-nucleotide polymorphism in interleukin-6 promoter is associated with p wave dispersion in hypertensive subjects with atrial fibrillation[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(11): 4434-4440.
 16. Amdur RL, Mukherjee M, Go A, et al. Interleukin-6 is a risk factor for atrial fibrillation in chronic kidney disease: findings from the CRIC study[J]. *PLoS One*, 2016, 11(2): e0148189.
 17. Kimachi M, Furukawa TA, Kimachi K, et al. Direct oral anticoagulants versus warfarin for preventing stroke and systemic embolic events among atrial fibrillation patients with chronic kidney disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 11(11): CD011373.
 18. Sharma G, Shetkar S, Bhasin A, et al. High sensitive C-reactive protein and interleukin 6 in atrial fibrillation with rheumatic mitral stenosis from Indian cohort[J]. *Indian Heart J*, 2017, 69(4): 505-511.
 19. Volchkova EA, Nikitin AG, Zotova IV, et al. Atrial fibrillation in patients with chronic obstructive pulmonary disease is associated with polymorphism of interleukin 6 gene[J]. *Kardiologia*, 2015, 55(11): 31-36.
 20. Ucar HI, Tok M, Atalar E, et al. Predictive significance of plasma levels of interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein in atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery[J]. *Heart Surg Forum*, 2007, 10(2): E131-E135.
 21. Ziabakhsh-Tabari S. Can perioperative C-reactive protein and interleukin-6 levels predict atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery?[J]. *Saudi Med J*, 2008, 29(10): 1429-1431.
 22. Gaudino M, Andreotti F, Zamparelli R, et al. The -174G/C interleukin-6 polymorphism influences postoperative interleukin-6 levels and postoperative atrial fibrillation. Is atrial fibrillation an inflammatory complication?[J]. *Circulation*, 2003, 108(Suppl 1): II195-II199.
 23. St-Onge S, Perrault LP, Demers P, et al. Pericardial blood as a trigger for postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery[J]. *Ann Thorac Surg*, 2018, 105(1): 321-328.

本文引用: 杨海玉, 王晓华. 白细胞介素6: 一种可预测心房颤动发生的风险因素[J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(5): 1096-1099. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.05.031

Cite this article as: YANG Haiyu, WANG Xiaohua. Interleukin 6: A predictable risk factor for the occurrence of atrial fibrillation[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2018, 38(5): 1096-1099. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.05.031