

炎症标志物与心房颤动相关卒中关系的研究进展

黎飘 张建斌 王俊娟

046000 长治医学院附属和平医院神经内科(黎飘、王俊娟); 046000 长治医学院附属和济医院神经内科(张建斌)

通信作者: 张建斌, Email: zhangjb0122@sina.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2023.07.012

【摘要】 急性缺血性脑卒中具有发病率高、致残率高、复发率高的特点,给家庭和社会带来了沉重的负担。与非心房颤动相关卒中相比,心房颤动相关卒中的症状更重,致残率、病死率更高,容易复发。目前关于心房颤动引起卒中的机制的假设包括内皮损伤、高凝、炎症、心房重塑、左心耳形态等,其中炎症标志物在心房颤动发生及发展为缺血性卒中的过程中起着重要作用。因此,关于炎症因子与心房颤动相关卒中的研究对于心房颤动患者的卒中预防及心房颤动相关卒中的临床用药指导有着重要意义。本文主要综述炎症因子与心房颤动相关卒中的联系。

【关键词】 脑梗死; 炎症; 生物标志物; 心房颤动; 综述

Research progress on the relationship between inflammatory markers and stroke in patients with atrial fibrillation Li Piao, Zhang Jianbin, Wang Junjuan

Department of Neurology, Heping Hospital Affiliated to Changzhi Medical College, Changzhi 046000, China (Li P, Wang JJ); Department of Neurology, Heji Hospital Affiliated to Changzhi Medical College, Changzhi 046000, China (Zhang JB)

Corresponding author: Zhang Jianbin, Email: zhangjb0122@sina.com

【Abstract】 Acute ischemic stroke is characterized by high incidence rate, high disability rate and high recurrence rate, resulting in a high burden on the family and society. Compared with non atrial fibrillation (AF) related stroke, AF related stroke has more severe symptoms, higher disability rate, higher mortality, and easy recurrence. Due to the oversimplification of the traditional association mechanism between AF and stroke, many hypotheses have emerged regarding the mechanism of AF causing stroke, such as endothelial injury, hypercoagulable state, inflammation, atrial remodeling, and left atrial morphology. Inflammatory markers are important factors in the development of atrial fibrillation and stroke. Therefore, research on the correlation between inflammatory factors and AF related stroke is of great significance for stroke prevention in AF patients and clinical medication guidance for AF related stroke. This article mainly reviews the relationship between inflammatory factors and AF related stroke.

【Key words】 Cerebral infarction; Inflammation; Biomarkers; Atrial fibrillation; Review

炎症在心房颤动(房颤)的发生发展过程中扮演着重要的角色,会增加房颤患者住院期间不良结局的风险,且越来越多的证据强调炎症与房颤发病机制间存在较强的联系^[1-2]。部分研究显示,房颤伴发卒中患者血清中的炎症因子含量较高。目前,CHA₂DS₂-VASc评分已成为评价房颤患者卒中风险及指导抗凝药物应用的常用手段,然而在临床中其评估能力及对卒中的预测精准度均不够理想。炎症标志物可进一步提高房颤患者卒中结局的预测准确性,对于分析病情进展及卒中防治有重要意义。

一、炎症标志物

1. CRP: CRP是一种在肝脏合成的血浆蛋白,其

是目前研究较多的有关房颤风险的促炎标志物。在以往的研究中,CRP与房颤的关系已被广泛证实,其本身可激活核因子 κ B(NF- κ B)、转化生长因子 β (TGF- β)、Smad通路干扰细胞活力,并通过Toll样受体4(TLR4)诱导炎症反应,促使促炎因子的持续分泌,介导房颤的发生及并发心房纤维化^[3]。此外,CRP水平持续升高可独立预测房颤的发展^[4]。因此,房颤患者卒中风险与CRP水平升高之间的关系受到越来越多的关注。房颤的栓塞机制较为复杂,包括止血异常、心内膜功能障碍、血小板活化、神经体液介导、动脉血栓/动脉腔内的血流模式以及动脉血栓的结构和功能重塑等,多数研究也证

实了炎症在其中的重要作用。有研究认为,CRP水平升高的幅度与左心房/左心耳(left atrium/left atrial appendage, LA/LAA)重构有关,具体表现为左心房内径增大与LA/LAA功能受损,这为炎症与房颤的血栓形成或高凝状态之间的联系提供了有力证据^[5]。此外,CRP还作为组织纤维化独立机制的中介物发挥作用,并且通过引起G1细胞周期阻滞而损害细胞再生^[6]。在一项10年以上的前瞻性随访研究中,研究者发现在转录起始位点上游390个核苷酸处有CRP基因启动子A或T等位基因的房颤患者,其发生血栓栓塞性卒中的风险高于具有C-390等位基因的患者,原因可能是携带A-390或T-390等位基因的患者CRP的转录率更高,可促进房颤LA/LAA结构和功能的重构,从而增加血栓栓塞性卒中的风险^[7]。尽管越来越多的学者发现CRP水平的升高与房颤患者的卒中结局增加具有相关性,但由于CRP是一种非特异性的实验室指标,受感染、组织损伤、年龄、吸烟、肥胖、糖尿病和房颤等许多因素的影响,效用有限。此外,一些研究表明,不同卒中病因患者间血清CRP水平比较差异无统计学意义。因此,为明确CRP水平和不同卒中病因的联系,还需要使用其他研究方法,例如荟萃分析或者进行样本量更大的队列研究,并且在预测房颤风险时应考虑对CRP进行连续测量。CRP与房颤之间存在着复杂的生物学联系,CRP含量的增高可能会增加房颤发生的危险,但也可能仅仅是一个影响预后的指标,而非可靠的治疗靶点。今后的工作可以将CHA₂DS₂-VASc评分系统与CRP进一步结合,以提高CHA₂DS₂-VASc评分系统在房颤患者中的预测价值。

2. IL: IL是一组在调节免疫和炎症反应中发挥重要作用的细胞因子。根据IL对脑卒中后免疫反应影响的分类,IL大致可分为抗炎和促炎两大类,IL-1、IL-8在缺血性脑血管疾病中可发挥促炎作用,IL-10在缺血性脑血管疾病中有抗炎作用,而IL-6则同时具有促炎性和抗炎性,其特性决定了缺血性脑卒中患者的神经功能损害程度和临床预后。IL-6可在大脑、肝脏和单核细胞中产生,是一种多效性的细胞因子,可通过增加纤维蛋白原、组织因子、凝血因子Ⅷ和血管血友病因子的表达而发挥作用,并通过活化血管内皮细胞和增加血小板产生,诱发血栓形成。研究结果表明,IL-6较CRP更能独立预测卒中短期结局,说明IL-6对房颤患者发生急性脑卒中的研究价值更高^[8]。Cupido等^[9]的研究表明,通过干预IL-6或IL-6受体抑制IL-6信号通路可能有利于降低卒中、房颤的风险。与此同时,越来越多的证

据表明高水平的IL-6与房颤患者的卒中和死亡等不良结局显著相关,血浆IL-6水平升高是预测房颤患者卒中和死亡的独立危险因素,但确切的机制尚不清楚^[10-11]。此外,一些学者提出将IL-6水平添加到CHA₂DS₂-VASc评分可能有助于确定房颤患者治疗策略。IL-6作为预后良好的生物标志物具有良好的应用前景,对房颤患者风险分层策略的优化具有促进作用。然而,在18 201例房颤患者接受抗凝治疗的大规模临床研究中,IL-6与死亡风险增加的相关性已得到证实,但未发现IL-6与卒中风险的相关性^[12]。究其原因,可能是因为研究纳入的患者多行口服抗凝治疗,而口服抗凝治疗患者与无口服抗凝治疗患者的卒中结局有所不同。

IL-1家族由IL-1 α 、IL-1 β 、IL-1受体拮抗剂(IL-1Ra)组成,高水平的IL-1Ra遗传易感性与高水平的血清低密度脂蛋白胆固醇、总胆固醇和甘油三酯相关。IL-1信号通路影响动脉粥样硬化病变、血管炎症和斑块破裂的形成,曾有报道显示IL-1Ra与心源性卒中呈正相关^[13]。

IL-8是一种CXC趋化因子,由多种细胞产生,主要有单核细胞、巨噬细胞、肝细胞、成纤维细胞和内皮细胞,其可能加剧内皮细胞活化,并直接参与多种血栓形成及炎性状态下的血小板-血小板和血小板-白细胞相互作用的调节。在一项小型病例对照研究中,缺血性脑卒中患者,包括心源性栓塞患者的血浆IL-8水平升高。据报道,IL-8水平在卒中后第1天升高,并于卒中后第3天维持升高^[14]。

IL-10是一种主要由T细胞和单核细胞产生的抗炎细胞因子。有研究表明,IL-10浓度升高具有神经保护作用^[15],与动脉粥样硬化型脑梗死患者相比,心源性卒中患者的血浆IL-10浓度在急性期升高($P < 0.05$),未发现IL-10血清浓度与脑梗死体积之间存在相关性,且IL-10浓度的相关性仅在脑卒中急性期可见,3个月后各组的IL-10水平差异无统计学意义^[16],表明IL-10的分泌与急性心源性血栓的形成、消退或栓塞的急性结局有关,并有可能与脑卒中/短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)病因有关。但我国流行病学数据表明,血浆IL-10水平升高的个体发生脑卒中的风险降低^[17]。也有研究发现,IL-10与房颤患者卒中风险并无显著相关性^[18],IL-10与房颤卒中的关系目前仍存在争议,未来需要更大样本量、足够随访时间的前瞻性研究。

3. TNF- α : 目前,越来越多的证据支持TNF- α 在持续性房颤的发病机制中发挥了作用^[19],也有越来越多的学者研究TNF- α 与房颤相关卒中的发生。

一项对373例房颤患者随访3年的队列研究发现,高水平的TNF- α 是缺血性卒中的显著预测因子^[20];同样,Licata等^[21]评估了心源性缺血性卒中患者的血浆免疫炎症标志物的水平,其中心源性栓塞患者的血浆TNF- α 水平升高[38.5(22.2, 46.0)pg/ml, $P < 0.001$],推测TNF- α 可能引起血管损伤和加重动脉粥样硬化负担,从而导致更高的心血管发病率和死亡率。然而,在一项64例持续性房颤患者的研究中,TNF- α 与CHADS₂不同风险类别的差异无统计学意义^[22],说明TNF- α 与持续性房颤栓塞风险无相关性,可能的原因是该研究样本量小,掩盖了TNF- α 与CHADS₂评分的相关性。目前,大部分关于TNF- α 与房颤相关卒中的研究大多是横断面研究,前瞻性地测量卒中风险的研究较少。未来需要更多确定这些生物标志物对当前以卒中为主要结果的前瞻性研究。

4. 干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ): IFN- γ 主要由活化的T细胞和自然杀伤细胞分泌,是参与慢性炎症和自身免疫性疾病进展的炎性细胞因子。IFN- γ 作为T细胞产生的效应细胞因子,可刺激巨噬细胞表达单核细胞趋化蛋白-1,增强巨噬细胞的迁移,参与心肌纤维化,影响心房重构,从而在房颤的进展中发挥作用^[23]。以往研究提示IFN- γ 水平与心血管疾病发病有关;还有研究提示高IFN- γ 水平与房颤患者卒中风险及全因死亡率升高有关。联合IFN- γ 和CHA₂DS₂-VASc评分可提高对房颤患者卒中的预测能力,是新发房颤患者卒中及全因死亡风险的独立预测因子^[18]。IFN- γ 可能成为一个重要的预后生物标志物,用于开发一种新的风险评分,以充分评估房颤患者的不同风险谱。

5. 其他炎症指标:越来越多的学者将中性粒细胞/淋巴细胞(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)、单核细胞与高密度脂蛋白胆固醇比值(monocyte to HDL cholesterol ratio, MHR)、血小板与淋巴细胞比值(platelet to lymphocyte ratio, PLR)、红细胞分布宽度(red blood cell distribution width, RDW)作为新兴的炎症标志物,其具有简易、普及、易获取的特点。

NLR是能够反映机体炎症激活的一个有效比值。淋巴细胞是获得性免疫的主要参与者,主要存在于血液、脾脏和淋巴结中。缺血性中风后,由于应激和交感神经系统的影响,淋巴细胞凋亡增加,外周淋巴细胞数量减少。中性粒细胞可能是再灌注和脑缺血的介质,在动脉粥样硬化、血栓形成和急性脑缺血损伤中具有显著作用。因此,其能够在血-脑脊液屏障障碍、脑损伤和脑水肿中起作用^[24]。

Cosansu等^[25]的一项研究显示,NLR可能是检测血栓栓塞和出血风险的有用参数。Fortis等^[26]对不同CHA₂DS₂-VASc评分患者的NLR进行对比分析,结果发现高CHA₂DS₂-VASc组的NLR水平更高。

MHR作为一种新兴的炎症标志物,与心血管疾病发病风险的相关性被逐步认识,MHR升高与动脉粥样硬化相关,是导致颈动脉粥样斑块形成、冠心病、外周血管疾病的危险因素。一项研究表明,MHR还可预测非瓣膜性房颤患者的急性脑卒中^[27]。

PLR也是一个近年来研究较多的能够反映炎症水平的血细胞比值,目前的研究主要集中在癌症患者。在其他系统疾病中也有较多研究。有学者提出,高血小板浓度、低淋巴细胞计数可加速动脉粥样硬化进程并导致再狭窄、斑块不稳定等现象发生,被认为是缺血性事件预后不良的相关因素^[28]。另外,还有不少学者提出与中性粒细胞、淋巴细胞和血小板的单一计数相比,NLR和PLR更加稳定,综合了中性粒细胞升高、血小板增多(反映炎症)和淋巴细胞减少(生理应激的标志)的不利影响。因此,NLR和PLR一定程度地反映了炎症活性^[29]。也有报告指出,PLR可预测房颤患者心源性卒中的出现并与患者的神经损伤轻重有关^[30]。

RDW是易于获取的血液学参数,反映了红细胞体积分布情况。近年来,RDW作为一种炎症标志物,被认为与心脑血管事件的发生有关。近期的研究表明,RDW随左心房增大而升高,并与房颤的进展呈独立相关^[31]。部分学者还发现,RDW是非瓣膜性房颤患者左心耳血栓形成的独立危险因素^[32]。然而,RDW能否预测房颤所致的心源性脑梗死,目前还缺乏相关报道。

6. CD40配体(CD40 ligand): CD40配体为跨膜糖蛋白的一种,在许多细胞中表达,包括血小板、B细胞、单核细胞和巨噬细胞、内皮细胞、平滑肌细胞、肥大细胞等,CD40配体及其与受体的相互作用在多种炎症和血栓形成途径中发挥作用^[33]。细胞中的CD40和CD40配体的表达是由促炎细胞因子诱导,激活的受体被内化并刺激下游信号通路,如NF- κ B,从而上调炎症反应^[34]。可溶性CD40配体被认为是血小板源性炎症,研究表明,CD40/CD40配体激活导致许多促炎和促血栓形成因子的表达,包括IL-1、IL-6和TNF- α ,与脑血管缺血相关^[35]。此外,其还可通过诱发心血管事件恶化房颤的临床进程。研究表明,房颤患者心律成功转复5周后可溶性CD40配体水平升高与心房血栓形成风险增加相关^[36],接受最佳抗栓治疗的房颤患者的CD40配体水平显著降低。

不少专家认为其作为炎症和血栓形成生物标志物具有评估房颤风险分层和进展的潜力。有小范围研究证实,可溶性CD40配体可在房颤高危人群中预测缺血性卒中、心肌梗死及其他心血管事件发生^[37]。但是,在对880例接受阿司匹林和华法林治疗的房颤患者的队列研究中,可溶性CD40配体水平与在该研究中CHADS₂评分反映的卒中风险无关^[38],可能是因为在该研究中,CD40配体水平未在预定时间内进行测量。

7.生长分化因子-15(growth differentiation factor 15, GDF-15): GDF-15即巨噬细胞抑制因子-1,是TGF- β 超家族中的一员,在调节损伤组织和疾病过程中的炎症和凋亡途径中起作用,是氧化应激的标志^[39]。有学者对538例非瓣膜性房颤患者进行研究,发现GDF-15升高和左心室射血分数均为LA/LAA血栓形成的独立预测指标^[40]。此外,Tancin Lambert等^[41]的研究发现,房颤所致缺血性卒中或TIA患者GDF-15表达较对照组增多。在一个由8474例患者组成的RE-LY亚研究队列中,GDF-15水平越高,卒中、大出血和死亡的年发生率就越高。在房颤患者中,GDF-15是大出血和全因死亡率的独立风险指标,但不是卒中的独立风险指标,这可能是口服抗凝治疗造成的差异^[42]。

8.单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1): MCP-1是趋化因子家族中的一个重要成员,主要由单核细胞、巨噬细胞、成纤维细胞等分泌。MCP-1参与白细胞正常免疫功能,在炎症性疾病中参与活化单核细胞及巨噬细胞向炎症反应区域的迁移,也可诱导和调节其他炎症介质的产生和释放。同时,一些生物活性物质如IL-1 β 、TNF- α 和IFN- γ 等可再一次诱导上述细胞产生MCP-1形成级联反应^[43],最终介导炎症反应的进程。目前能证明MCP-1与房颤以及房颤相关卒中具有潜在关联的数据较少。Holmegaard等^[44]的研究发现,MCP-1在不明原因型卒中患者中升高,而不明原因脑卒中的病因预测58%为心源性栓塞^[45]。一项研究显示,MCP-1循环水平升高的遗传易感与缺血性卒中风险增加之间存在关联,特别是LAA卒中和心栓性卒中^[46]。

9.基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP9): MMP9是一个锌依赖的水解蛋白酶,为脑组织中14个有活性酶家族中的一员,主要由中性粒细胞、成纤维细胞和巨噬细胞分泌。在心血管疾病中,MMP9与高血压病、动脉硬化和心脏肥厚有关。一项研究显示MMP9可用作房颤患者缺血性卒中的

风险标志物,因为其与左心房扩张有一定联系,在一定程度上能够反映心肌纤维化^[47]。

二、炎症与房颤的关系

房颤的发生机制极为复杂,越来越多的证据表明,炎症过程参与了房颤的形成和维持。其主要机制包括心房的电重构和结构重构,哺乳动物可通过炎症和免疫反应进行自我防御,炎症可激活先天性和适应性免疫反应^[48],炎症因子及炎症反应可以预测房颤的患病率和预后^[2]。一项前瞻性队列研究还证实,细胞免疫激活与炎症对房颤的发病有不同程度的影响^[49]。患者炎症标志物水平增高究竟是心房局部炎症过程引起,还是系统性炎症引起,目前尚存在争议,房颤和炎症的关系似乎是一个恶性循环。影响房颤发生的因素很多,其可能是炎症的原因,也可能是炎症的结果。

三、炎症与房颤相关卒中

炎症也与房颤患者中的血栓栓塞事件相关,其在内皮功能障碍、血小板和凝血级联激活中发挥作用。一方面,左心房的炎症可使心房结构发生重塑和纤维化,且炎症可诱导内皮功能障碍,增加血管性血友病因子的表达,引发凝血从而导致血栓形成^[50]。另一方面,炎症也是动脉粥样硬化斑块破裂的诱发因素,斑块的炎性细胞主要来源于单核细胞的巨噬细胞^[51]。各种预后相关危险因素在房颤血栓栓塞中已确定,如年龄、高血压病、心脏瓣膜病、冠心病、心力衰竭、2型糖尿病、慢性阻塞性肺疾病、饮酒、吸烟等,根据这些危险因素建立了各种风险评估模型。一些与房颤患者血栓栓塞风险相关的预后因素可能尚未被揭示,有理由假设炎症是一个可能的触发器,导致细胞死亡和周转增加。

四、总结和展望

近年来,人们开展了大量的研究,旨在寻找新的生物标志物,以帮助缺血性卒中病因的鉴别。尽管其中一些研究已经找出具有高敏感性和特异性的生物标志物,且在大样本的队列研究中,这些标志物被证明可以作为缺血性卒中的独立预测因子,但在将其应用于日常临床常规之前,仍有一些障碍需要克服。

在临床实践中,房颤相关卒中的危险因素已被总结在CHADS₂或CHA₂DS₂-VASc评分中,然而在临床中,即使是CHA₂DS₂-VASc评分为低风险的患者(评分 ≤ 1 分),依然存在缺血性脑卒中发生的可能。CHA₂DS₂-VASc评分的预测能力还有待提高。房颤相关卒中的主要危险因素为女性、充血性心力衰竭、高血压病、糖尿病、既往卒中、血管疾病和高龄,然

而CHADS₂或CHA₂DS₂-VASc评分不能完全解释血栓栓塞性卒中的风险。CHA₂DS₂-VASc评分参数中不包括一些血液学参数,但是研究证明许多的生物标志物是可供参考的,新的生物标志物也在不断被识别和评估。此外,生物标志物可能对不明原因引起的卒中和TIA患者房颤的检测有潜在的帮助,可在未来的研究中进一步验证,并确定各自卒中队列中的生物标志物阈值。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 文章构思、文献整理、撰写论文为黎飘,选题、质量控制及审校为张建斌,文章修改、审校为王俊娟

参 考 文 献

- [1] Benz AP, Aeschbacher S, Krisai P, et al. Biomarkers of inflammation and risk of hospitalization for heart failure in patients with atrial fibrillation[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(8): e019168. DOI: 10.1161/JAHA.120.019168.
- [2] Scott L Jr, Li N, Dobrev D. Role of inflammatory signaling in atrial fibrillation[J]. *Int J Cardiol*, 2019, 287: 195-200. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.10.020.
- [3] Sun W, Wu Y, Gao M, et al. C-reactive protein promotes inflammation through TLR4/NF- κ B/TGF- β pathway in HL-1 cells[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(8): BSR20190888. DOI: 10.1042/BSR20190888.
- [4] Lee Y, Park HC, Shin JH, et al. Single and persistent elevation of C-reactive protein levels and the risk of atrial fibrillation in a general population: the Ansan-Ansung Cohort of the Korean Genome and Epidemiology Study[J]. *Int J Cardiol*, 2019, 277: 240-246. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.10.070.
- [5] Kaski JC, Arrebola-Moreno AL. Inflammation and thrombosis in atrial fibrillation[J]. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, 2011, 64(7): 551-553. DOI: 10.1016/j.rec.2011.03.014.
- [6] Tang Y, Fung E, Xu A, et al. C-reactive protein and ageing[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2017, 44 Suppl 1: 9-14. DOI: 10.1111/1440-1681.12758.
- [7] Chang SN, Lai LP, Chiang FT, et al. C-reactive protein gene polymorphism predicts the risk of thromboembolic stroke in patients with atrial fibrillation: a more than 10-year prospective follow-up study[J]. *J Thromb Haemost*, 2017, 15(8): 1541-1546. DOI: 10.1111/jth.13735.
- [8] Fahmi RM, Elsaid AF. Infarction size, interleukin-6, and their interaction are predictors of short-term stroke outcome in young Egyptian adults[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(10): 2475-2481. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.06.021.
- [9] Cupido AJ, Asselbergs FW, Natarajan P, et al. Dissecting the IL-6 pathway in cardiometabolic disease: a Mendelian randomization study on both IL6 and IL6R[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2022, 88(6): 2875-2884. DOI: 10.1111/bcp.15191.
- [10] Jia X, Cheng X, Wu N, et al. Prognostic value of interleukin-6 in atrial fibrillation: a cohort study and meta-analysis[J]. *Anatol J Cardiol*, 2021, 25(12): 872-879. DOI: 10.5152/AnatolJCardiol.2021.69299.
- [11] Ziegler L, Wallen H, Aspberg S, et al. IL6 trans-signaling associates with ischemic stroke but not with atrial fibrillation[J]. *BMC Neurol*, 2021, 21(1): 306. DOI: 10.1186/s12883-021-02321-6.
- [12] Hijazi Z, Aulin J, Andersson U, et al. Biomarkers of inflammation and risk of cardiovascular events in anticoagulated patients with atrial fibrillation[J]. *Heart*, 2016, 102(7): 508-517. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-308887.
- [13] Yuan S, Lin A, He QQ, et al. Circulating interleukins in relation to coronary artery disease, atrial fibrillation and ischemic stroke and its subtypes: a two-sample Mendelian randomization study[J]. *Int J Cardiol*, 2020, 313: 99-104. DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.03.053.
- [14] Liuba I, Ahlmroth H, Jonasson L, et al. Source of inflammatory markers in patients with atrial fibrillation[J]. *Europace*, 2008, 10(7): 848-853. DOI: 10.1093/europace/eun111.
- [15] Rodríguez-Yáñez M, Sobrino T, Arias S, et al. Early biomarkers of clinical-diffusion mismatch in acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2011, 42(10): 2813-2818. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.614503.
- [16] Arponen O, Muuronen A, Taina M, et al. Acute phase IL-10 plasma concentration associates with the high risk sources of cardiogenic stroke[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0120910. DOI: 10.1371/journal.pone.0120910.
- [17] Xie G, Myint PK, Zaman MJ, et al. Relationship of serum interleukin-10 and its genetic variations with ischemic stroke in a Chinese general population[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e74126. DOI: 10.1371/journal.pone.0074126.
- [18] Huang J, Xiang Y, Zhang H, et al. Plasma level of interferon- γ predicts the prognosis in patients with new-onset atrial fibrillation[J]. *Heart Lung Circ*, 2020, 29(7): e168-e176. DOI: 10.1016/j.hlc.2019.11.004.
- [19] Ren M, Li X, Hao L, et al. Role of tumor necrosis factor alpha in the pathogenesis of atrial fibrillation: a novel potential therapeutic target?[J]. *Ann Med*, 2015, 47(4): 316-324. DOI: 10.3109/07853890.2015.1042030.
- [20] Roldán V, Marín F, Muiña B, et al. Plasma von Willebrand factor levels are an independent risk factor for adverse events including mortality and major bleeding in anticoagulated atrial fibrillation patients[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(25): 2496-2504. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.12.033.
- [21] Licata G, Tuttolomondo A, Di Raimondo D, et al. Immuno-inflammatory activation in acute cardio-embolic strokes in comparison with other subtypes of ischaemic stroke[J]. *Thromb Haemost*, 2009, 101(5): 929-937.
- [22] Negi SI, Greener I, Anand A, et al. A circulating biomarker risk-prediction model correlates with CHADS-2 risk score in chronic atrial fibrillation[J]. *IJC Metab Endocr*, 2015, 6: 24-26. DOI: 10.1016/j.ijcme.2015.01.002.
- [23] Han YL, Li YL, Jia LX, et al. Reciprocal interaction between macrophages and T cells stimulates IFN- γ and MCP-1 production in Ang II -induced cardiac inflammation and fibrosis[J]. *PLoS One*, 2012, 7(5): e35506. DOI: 10.1371/journal.pone.0035506.
- [24] Jickling GC, Liu D, Ander BP, et al. Targeting neutrophils in ischemic stroke: translational insights from experimental studies[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2015, 35(6): 888-901. DOI: 10.1038/jcbfm.2015.45.
- [25] Cosansu K, Vatan MB, Gunduz H, et al. Use of neutrophil-lymphocyte ratio for risk stratification and relationship with time in therapeutic range in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a pilot study[J]. *Clin Cardiol*, 2018, 41(3): 339-342. DOI: 10.1002/clc.22869.

- [26] Fortis L, Yehud E, Sevilya Z, et al. Comparison of factors associated with inflammation, thrombosis, and platelet reactivity as well as turnover between patients with high versus low CHA2DS2-VASc without atrial fibrillation[J]. *Isr Med Assoc J*, 2022, 24(3): 151-154.
- [27] 李泽雄, 黄卓山, 刘金来. 单核细胞/HDL比值在心房颤动发病机制中的研究进展[J]. *新医学*, 2020, 51(4): 245-249. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2020.04.002.
Li ZX, Huang ZS, Liu JL. Research progress on the role of monocyte to high-density lipoprotein ratio in the pathogenesis of atrial fibrillation[J]. *New Medicine*, 2020, 51(4): 245-249.
- [28] Altintas O, Altintas MO, Tasal A, et al. The relationship of platelet-to-lymphocyte ratio with clinical outcome and final infarct core in acute ischemic stroke patients who have undergone endovascular therapy[J]. *Neurol Res*, 2016, 38(9): 759-765. DOI: 10.1080/01616412.2016.1215030.
- [29] Guan YZ, Yin RX, Zheng PF, et al. Association of RDW, NLR, and PLR with atrial fibrillation in critical care patients: a retrospective study based on propensity score matching[J]. *Dis Markers*, 2022, 2022: 2694499. DOI: 10.1155/2022/2694499.
- [30] Cong L, Ma W. Early neurological deterioration in cardiogenic cerebral embolism due to nonvalvular atrial fibrillation: predisposing factors and clinical implications[J]. *Brain Behav*, 2021, 11(2): e01985. DOI: 10.1002/brb3.1985.
- [31] Jurin I, Hadžibegović I, Durlen I, et al. Left atrium size and red cell distribution width predict atrial fibrillation progression from paroxysmal or persistent to permanent[J]. *Acta Clin Belg*, 2020, 75(3): 205-211. DOI: 10.1080/17843286.2019.1599173.
- [32] Zhou X, Wang Z, Dou S, et al. Biomarkers for predicting left atrial or left atrial appendage thrombus in anticoagulated patients with nonvalvular atrial fibrillation[J]. *Cardiol Res Pract*, 2020, 2020: 1683142. DOI: 10.1155/2020/1683142.
- [33] Gavins FN, Li G, Russell J, et al. Microvascular thrombosis and CD40/CD40L signaling[J]. *J Thromb Haemost*, 2011, 9(3): 574-581. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.04176.x.
- [34] Antoniadou C, Bakogiannis C, Tousoulis D, et al. The CD40/CD40 ligand system: linking inflammation with atherothrombosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(8): 669-677. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.03.076.
- [35] Barale C, Russo I. Influence of cardiometabolic risk factors on platelet function[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(2): 623. DOI: 10.3390/ijms21020623.
- [36] Osmancik P, Peroutka Z, Budera P, et al. Changes in cytokine concentrations following successful ablation of atrial fibrillation[J]. *Eur Cytokine Netw*, 2010, 21(4): 278-284. DOI: 10.1684/ecn.2010.0216.
- [37] Ferro D, Loffredo L, Polimeni L, et al. Soluble CD40 ligand predicts ischemic stroke and myocardial infarction in patients with nonvalvular atrial fibrillation[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(12): 2763-2768. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.152777.
- [38] Lip GY, Patel JV, Hughes E, et al. High-sensitivity C-reactive protein and soluble CD40 ligand as indices of inflammation and platelet activation in 880 patients with nonvalvular atrial fibrillation: relationship to stroke risk factors, stroke risk stratification schema, and prognosis[J]. *Stroke*, 2007, 38(4): 1229-1237. DOI: 10.1161/01.STR.0000260090.90508.3e.
- [39] Wollert KC, Kempf T, Wallentin L. Growth differentiation factor 15 as a biomarker in cardiovascular disease[J]. *Clin Chem*, 2017, 63(1): 140-151. DOI: 10.1373/clinchem.2016.255174.
- [40] Gizatulina TP, Khorkova NY, Martyanova LU, et al. The level of growth differentiation factor 15 as a predictor of left atrial thrombosis in patients with nonvalvular atrial fibrillation[J]. *Kardiologiya*, 2021, 61(7): 44-54. DOI: 10.18087/cardio.2021.7.n1588.
- [41] Tancin Lambert A, Kong XY, Ratajczak-Tretel B, et al. Biomarkers associated with atrial fibrillation in patients with ischemic stroke: a pilot study from the NOR-FIB study[J]. *Cerebrovasc Dis Extra*, 2020, 10(1): 11-20. DOI: 10.1159/000504529.
- [42] Hijazi Z, Oldgren J, Andersson U, et al. Growth-differentiation factor 15 and risk of major bleeding in atrial fibrillation: insights from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial[J]. *Am Heart J*, 2017, 190: 94-103. DOI: 10.1016/j.ahj.2017.06.001.
- [43] 薛荣, 张宏伟, 朱兰, 等. 单核细胞趋化蛋白-1与重要器官纤维化研究进展[J]. *中国职业医学*, 2015, 42(5): 572-574. DOI: 10.11763/j.issn.2095-2619.2015.05.021.
Xue R, Zhang HW, Zhu L, et al. Research progress on monocyte chemoattractant protein-1 in major organ fibrosis[J]. *China Occupational Medicine*, 2015, 42(5): 572-574.
- [44] Holmegaard L, Stanne TM, Andreasson U, et al. Proinflammatory protein signatures in cryptogenic and large artery atherosclerosis stroke[J]. *Acta Neurol Scand*, 2021, 143(3): 303-312. DOI: 10.1111/ane.13366.
- [45] Jickling GC, Stamova B, Ander BP, et al. Prediction of cardioembolic, arterial, and lacunar causes of cryptogenic stroke by gene expression and infarct location[J]. *Stroke*, 2012, 43(8): 2036-2041. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.648725.
- [46] Georgakis MK, Gill D, Rannikmäe K, et al. Genetically determined levels of circulating cytokines and risk of stroke[J]. *Circulation*, 2019, 139(2): 256-268. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035905.
- [47] Hijazi Z, Wallentin L, Lindbäck J, et al. Screening of multiple biomarkers associated with ischemic stroke in atrial fibrillation[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(24): e018984. DOI: 10.1161/JAHA.120.018984.
- [48] Hu YF, Chen YJ, Lin YJ, et al. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12(4): 230-243. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.2.
- [49] Zuo H, Nygård O, Ueland PM, et al. Association of plasma neopterin with risk of an inpatient hospital diagnosis of atrial fibrillation: results from two prospective cohort studies[J]. *J Intern Med*, 2018, 283(6): 578-587. DOI: 10.1111/joim.12748.
- [50] Guo Y, Lip GY, Apostolakis S. Inflammatory biomarkers and atrial fibrillation: potential role of inflammatory pathways in the pathogenesis of atrial fibrillation-induced thromboembolism[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2015, 13(2): 192-201. DOI: 10.2174/15701611113116660165.
- [51] Libby P. Inflammation in atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(9): 2045-2051. DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.179705.

(收稿日期: 2022-12-02)

(本文编辑: 赵金鑫)