

PI₃K、Akt 与心房颤动患者射频消融术后复发相关性

邢布点 魏 婷 冷俊杰 张 恒 康品方 张宁汝

摘要 目的 探讨心房颤动患者血浆中磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI₃K)、蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 的表达, 并分析其与心房颤动发病以及射频消融术后复发的相关性。**方法** 选取 2019 年 1 月~2020 年 11 月蚌埠医学院第一附属医院住院确诊且均首次接受射频消融术的心房颤动患者 145 例为实验组, 此外选取同一时期至蚌埠医学院第一附属医院健康体检的心电图表现为窦性节律的健康体检者 120 例作为对照组。采用酶联免疫吸附试验 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 检测受试者血浆中 PI₃K、Akt 水平; Western blot 法检测外周血单核细胞 (peripheral blood mononuclear cells, PBMCs) 磷酸化 PI₃K、Akt 蛋白表达水平, 对术后患者进行为期 11.21 ± 0.42 个月的随访, 分析它们在心房颤动患者中发病以及射频消融术后复发的表达意义。**结果** ELISA 检测结果显示, 实验组中血浆 PI₃K、Akt 水平显著高于对照组 ($P < 0.01$)。Western blot 法检测结果显示, 实验组磷酸化 PI₃K、Akt 蛋白表达水平较对照组均呈现下调趋势, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 表明磷酸化 PI₃K、Akt 蛋白表达水平在心房颤动患者中的表达是降低的; 与射频消融术后未复发组患者血浆 PI₃K、Akt 比较, 复发组患者明显降低 ($P < 0.001$)。**结论** 心房颤动的发生、发展以及射频消融术后的复发可能与 PI₃K/Akt 信号通路表达下调有关。

关键词 心房颤动 PI₃K Akt 心房纤维化 复发

中图分类号 R541

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.04.013

Correlation of PI₃K, Akt and Recurrence in Patients with Atrial Fibrillation after Radiofrequency Ablation. XING Budian, WEI Ting, LENG Junjie, et al. The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Anhui 233000, China

Abstract Objective To investigate the expression of phosphoinositide 3-kinase (PI₃K) and protein kinase B (Akt) in plasma of patients with atrial fibrillation, and to analyze the correlation between the expression of them and the incidence of atrial fibrillation and the recurrence of radiofrequency ablation. **Methods** A total of 145 patients with atrial fibrillation who were admitted to the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College from January 2019 to November 2020 and received radiofrequency ablation for the first time were selected as the experimental group, 120 patients who underwent physical examination at the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College during the same period were selected as the control group. The expression levels of PI₃K and Akt in plasma were detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). the protein expression levels of phosphorylation PI₃K and Akt in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) were detected by Western blot. Patients were followed up for (11.21 ± 0.42) months after surgery, to analyze the significance in patients with atrial fibrillation and their recurrence after radiofrequency ablation. **Results** ELISA results showed that the levels of PI₃K and Akt in plasma in experimental group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.01$). Western blot test results showed that the protein expression levels of phosphorylation PI₃K and Akt in the experimental group were significantly lower than those in the control group, and there were significant differences between the two groups ($P < 0.01$), indicating that the protein expression levels of phosphorylation PI₃K and Akt were decreased in patients with atrial fibrillation. Compared with plasma PI₃K and Akt in patients in the non-recurrent group after radiofrequency ablation, plasma PI₃K and Akt were significantly decreased in the recurrent group, ($P < 0.001$). **Conclusion** The occurrence, development and recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency ablation may be related to the down-regulation expression of PI₃K/Akt signaling pathway.

Key words Atrial fibrillation; PI₃K; Akt; Atrial fibrosis; Recurrence

心房颤动 (atrial fibrillation, AF) 是临床上不规则

的心房节律的一种。在各种因素干扰下, 心房的正常电生理受损, 除了诱发局灶性异位活动, 还会造成折返的形成, 引起心房兴奋性异常增高, 导致心房出现不同步收缩, 心室不规则兴奋, 除造成心脏的损伤外, 还会加重心脏的负荷^[1,2]。就 AF 而言, 心房纤维化与之紧密相连。如在 AF 患者中, 心房纤维化程度是

基金项目: 安徽省科技攻关项目 (1804h08020246); 蚌埠医学院第一附属医院优秀青年科学基金资助项目 (2019byyyq04); 蚌埠市-蚌埠医学院联合抗击攻关项目 (BYLK201814)

作者单位: 233000 蚌埠医学院第一附属医院

通信作者: 张宁汝, 电子邮箱: yiaocaoyaya@163.com

增加的^[3]。AF发病通常始于阵发性发作,随着发作次数的增加或时间持续的增加,就会演变为持久型AF,即“AF诱发AF”现象^[1]。心房纤维化介导心房重构,继而促进AF发生和进展,而在心房重构过程中,AF促使心房纤维化,造成恶性循环的形成,使心律失常持续存在,表明心房纤维化与AF相关^[3-6]。

PI₃K是一种胞内磷脂酰肌醇激酶,能够结合胞内Akt,促进Akt的磷酸化激活进而启动一系列信号联级反应^[7]。Akt被PI₃K激活后,能激活其下游多种靶点蛋白,继而参与机体内各种重要的生理及病理过程。PI₃K/Akt信号通路是参与调节细胞生长、增殖等多种生物学过程的信号转导通路,特别是在心脏疾病发生、发展中起重要作用。近年来研究发现,PI₃K/Akt信号通路在小鼠AF模型中表达是下调的,并用激活剂活化其通路,能够减少心房纤维化的程度,进而减少了AF的发作^[8-10]。而目前该信号通路与AF患者疾病进展、AF射频消融术后复发有何关系尚未明确。因此,本研究拟通过观察AF患者血浆以及外周血单核细胞中磷酸化PI₃K、Akt表达水平,并分析PI₃K、Akt与左心房内径(left atrial diameter, LAD)、左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)之间的相关性,从而进一步探讨PI₃K/Akt信号通路在AF患者中相关作用。

资料与方法

1. 材料试剂:磷酸化PI₃K抗体(货号:17366,美国CST公司)、磷酸化Akt抗体(货号:4060,美国CST公司)和β-actin抗体(货号:8457,美国CST公司);ELISA检测试剂盒:HumanPI₃K(货号:YX-160914H,上海羽朵生物科技有限公司)、Akt(货号:YX-011120H,上海羽朵生物科技有限公司)

2. 研究对象:选取2019年1月~2020年11月蚌埠医学院第一附属医院住院确诊且首次接受射频消融术的AF患者,严格按照入选标准及排除标准纳入145例为实验组。入选标准:本研究中选取的AF类型为持续性AF,其定义为持续超过7天的AF发作,其包括7天后因药物或电复律而终止发作的AF或AF的持续时间为12个月以上。对照组选用同时期至笔者医院体检者120例。所有研究对象入组时均排除严重心血管疾病如合并有急性心肌梗死、风湿性心脏病、先天性心脏病、心脏瓣膜病,肝肾功能不全,肿瘤,精神疾病患者等。入选患者均签署知情同意书,研究方案获得笔者医院医学伦理学委员会批准(伦理学审批号:2019KY023)。

3. 方法:(1)样本准备:留取实验组术前及对照组外周静脉血10ml,置于肝素钠抗凝试管中,2h内以3000r/min离心15min,取离心后的上层血浆保存至-80℃冰箱。(2)PBMCs的分离:在取完上层血浆的标本中加入PBS至总体积14ml,混匀后加入14ml的淋巴分离液,2000r/min离心20min,取PBMC层的细胞,用PBS重悬细胞,1500r/min离心15min,弃上清,加入配置好的冻存液,转移至冻存管中保存至-80℃冰箱。(3)ELISA法检测所有受试者血浆中PI₃K、Akt水平:所有标本中PI₃K、Akt浓度严格按照ELISA说明书进行检测,在酶标仪上读取450nm处吸光值,根据相应的标准曲线计算血浆中PI₃K、Akt水平。(4)Western blot法检测PI₃K/Akt信号通路在对照组和实验组中的磷酸化PI₃K、Akt蛋白的表达:收集的外周静脉血加入裂解液,提取PBMCs中总蛋白,依据BCA蛋白定量法说明书,测定各组蛋白浓度,配置10%SDS-PAGE电泳,PVDF膜转膜;脱脂牛奶常温封闭;一抗室温孵育4h(或4℃过夜);TBST洗涤3次,10分/次;二抗孵育2h;TBST洗涤3次,10分/次;洗膜后ECL发光液曝光,凝胶成像系统获取图像。(5)临床随访:随访检查主要包括体表心电图或动态心电图以及心脏彩超指标,相关心电图记录AF有无复发。AF复发定义:心电图检查出现至少30s的AF/心房扑动/心房快速心律失常复发。

4. 统计学方法:应用SPSS 26.0和GraphPad-prism 9.0.0统计学软件对数据进行统计分析,符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料以例数(百分比)[$n(\%)$]表示;组间比较采用两独立样本t检验和 χ^2 检验,相关性分析采用Pearson法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 受试者临床资料比较:除基本资料,受试者在肝肾功能等生化指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),受试者LAD、LVEF、左心室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic diameter, LVDd)以及左心室短轴缩短率(shortening rate of left ventricular short axis, LVFS)比较,差异有统计学意义($P < 0.05$,表1)。

2. 各组受试者血浆中PI₃K、Akt的表达含量的比较:ELISA检测结果显示,实验组血浆中PI₃K、Akt表达水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$,表2)。

3. 两组PBMCs中磷酸化PI₃K以及Akt蛋白表达水平:实验组磷酸化PI₃K(0.51 ± 0.07 mU/L)、Akt

表1 两组临床基线资料比较 [n(%), $\bar{x} \pm s$]

项目	对照组	实验组	P
年龄(岁)	63.20 ± 11.28	64.60 ± 11.07	0.349
男性/女性	67/53	69/76	0.118
高血压	55(45.83)	67(46.21)	0.750
糖尿病	31(25.83)	45(31.03)	0.351
吸烟史	38(31.67)	55(37.93)	0.288
饮酒史	41(34.17)	43(29.66)	0.432
BMI(kg/m ²)	23.19 ± 2.12	24.16 ± 1.78	0.356
RBC(×10 ⁹ /L)	4.66 ± 0.48	4.57 ± 0.65	0.387
WBC(×10 ⁹ /L)	5.79 ± 1.29	5.96 ± 1.17	0.095
ALT(U/L)	23.41 ± 6.89	23.52 ± 8.86	0.40
AST(U/L)	24.85 ± 9.01	26.48 ± 8.38	0.24
HDL(mmol/L)	1.17 ± 0.31	1.11 ± 0.25	0.26
LDL(mmol/L)	1.81 ± 0.50	1.87 ± 0.68	0.73
Ser(μmmol/L)	59.48 ± 8.32	61.72 ± 11.18	0.15
LAD(mm)	31.89 ± 4.94	39.64 ± 9.91	0.00
LVDD(mm)	46.55 ± 4.89	49.93 ± 7.67	0.00
LVEF	58.50 ± 4.84	50.46 ± 8.67	0.00
LVFS	31.32 ± 3.89	28.49 ± 7.26	0.00

BMI. 体重指数; RBC. 红细胞计数; WBC. 白细胞计数; ALT. 谷氨酸氨基转移酶; AST. 天门冬氨酸氨基转移酶; HDL. 高密度脂蛋白; LDL. 低密度脂蛋白; Ser. 肌酐; LAD. 左心房前后径; LVDD. 左心室舒张末期径; LVEF. 左心室射血分数; LVFS. 左心室短轴缩短率

表2 两组 PBMC 中 PI₃K、Akt 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	PI ₃ K(mU/L)	Akt(ng/ml)
对照组	179.54 ± 81.16	12.11 ± 7.73
实验组	111.96 ± 40.78	8.47 ± 2.70
P	<0.01	<0.01

(0.72 ± 0.09ng/ml) 蛋白表达水平较对照组磷酸化 PI₃K(0.97 ± 0.18mU/L)、Akt(1.13 ± 0.09ng/ml) 呈下调趋势, 差异有统计学意义 (P < 0.01, 图1)。

4. 实验组患者血浆中 PI₃K、Akt 与 LAD、LVEF 的相关性分析: Pearson 相关性检验结果显示, AF 患者血浆 PI₃K 与 LAD 之间呈显著负相关 (r = -0.549, P < 0.001), Akt 与 LAD 之间呈显著负相关 (r = -0.641, P < 0.001); PI₃K 与 LVEF 之间呈显著正相关 (r = 0.565, P < 0.001), Akt 与 LVEF 之间呈显著正相关 (r = 0.463, P < 0.001)。

5. 临床随访: 对术后患者进行为期 10 ~ 12 个月的随访, 平均随访时间为 11.21 ± 0.42 个月, 共随访 112 例, 失访 33 例。根据是否复发分为复发组与未复发组, 比较两组患者血浆 PI₃K、Akt 浓度以及 LAD

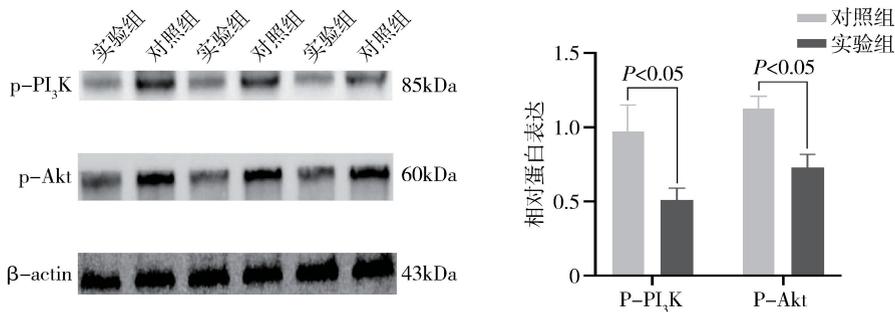


图1 两组 PBMCs 中磷酸化 PI₃K、Akt 蛋白表达水平

大小。复发组血浆 PI₃K、Akt 水平低于未复发组, 差异有统计学意义 (P 均 < 0.001); 复发组 LAD 高于未复发组, 差异有统计学意义 (P < 0.001, 表3)。对实验组术后患者, 以是否发生复发为因变量, 以表3中存在差异的变量 (PI₃K、Akt、LAD) 为协变量, 应用二元 Logistic 回归分析, 显示 PI₃K (OR = 1.478, 95% CI: 1.098 ~ 2.021, P = 0.002)、Akt (OR = 1.072, 95% CI:

1.027 ~ 1.136, P = 0.004)、LAD (OR = 1.179, 95% CI: 1.070 ~ 1.346, P = 0.010) 是 AF 术后复发的独立危险因素 (表4)。

表4 AF 术后复发多因素二元 Logistic 回归分析

项目	OR(95% CI)	P
PI ₃ K	1.478(1.098 ~ 2.021)	0.002
Akt	1.072(1.027 ~ 1.136)	0.004
LAD	1.179(1.070 ~ 1.346)	0.010

表3 导管射频消融术后两组相关指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	PI ₃ K(mU/L)	Akt(ng/ml)	LAD(mm)
未复发组	151.99 ± 45.72	9.39 ± 2.32	34.40 ± 5.84
复发组	110.63 ± 44.25	6.60 ± 3.10	44.64 ± 11.78
P	<0.001	<0.001	<0.001

讨 论

近年来 AF 发生率逐年上升, 其机制尚未有定论, 可能与冲动传导异常、心脏重构等相关^[11-14]。其中, 心房重构在 AF 的发病机制中的作用越来越受到

研究者的认可,其被认为是 AF 发生、持续存在的重要病理基础^[15]。LAD 常被用作评估心房重构的重要参数^[16]。相关研究发现,LAD 是 AF 患者心血管事件的危险因素,且随着 AF 患者 LAD 的升高,AF 的严重程度相应增加,经射频消融术后再次复发率也越高,LAD 增大可视为 AF 发生的独立危险因素,这些研究表明,LAD 与 AF 的发生和进展密切相关^[17,18]。

本研究发现,实验组 LAD 显著高于对照组($P < 0.01$),进一步佐证了心房结构重构参与了 AF 发生、发展,且血浆 PI_3K 、Akt 水平分别与心房重构指标 LAD 呈一定的负相关,提示其信号通路可能通过介导心肌纤维化的方式促使心房重构,进而诱发了 AF 发生、进展。心房纤维化是心房结构重构的主要过程,在 AF 的发生和持续中起着关键作用^[19]。Li 等^[20]研究发现了心房纤维化与 AF 可能存在关联性后,这种关联性不久便被进一步得到了验证,在充血性心力衰竭犬模型中,心房纤维化的进行性发展与房性心律失常诱发易感性的增加密切相关^[21]。这表明心房纤维化过程是治疗 AF 一个潜在的靶点。而动物模型进一步表明了 AF 和心房纤维化之间的关联性,如 2 型糖尿病小鼠模型中,心房纤维化的增加,发生 AF 的敏感度显著增加^[22]。AF 患者体内能检测到心房纤维化标志物(如 TGF- β_1 、CTGF、Gal-3)的升高^[23-25]。

PI_3K 是磷脂酰肌醇家族中一个重要成员,作为一种胞内磷脂酰肌醇激酶,根据其结合底物的偏好和序列同源性,可将其分为 I、II 和 III 型,临床以 I 型 PI_3Ks 研究最为广泛。I 型 PI_3Ks 又被分为 IA 类和 IB 类,IA 类 PI_3K 是调节心血管系统稳态的主要 PI_3K ,其是由具有调节功能的亚基 p85 和具有催化功能的亚基 p110 异源二聚体的组成,能够特异性催化磷脂酰肌醇的三位羟基而被磷酸化,产生多磷酸肌醇 PIP2 和 PIP3,能激活其下游的蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB),进而募集和激活下游的靶分子启动一系列信号联级反应^[26-28]。

Akt 又被称为蛋白激酶 B,其被上游信号分子的 PI_3K 的激活可以促使其发生磷酸化而被激活,进而参与了各种生理及病理过程。 PI_3K (p110 α) 信号通路参与多种疾病,特别是心血管疾病^[29]。Pretorius 等^[8]在小鼠模型中发现,敲除 PI_3K 基因组 PI_3K 的活性下调可引起小鼠心房纤维化,下调心房钾通道表达,增加了基因敲除组 AF 易感性。Xu 等^[30]在大鼠模型中观察到,通过抑制 PI_3K /Akt 信号转导通路,使

得大鼠心房纤维化程度增加,进而诱发了 AF 的发生。而 Singhal 等^[9]通过实验表明,秋水仙碱能够通过上调 PI_3K 、Akt 的表达,进而起到了改善心房纤维化程度,促进复极时钾离子外流,减少了 AF 发作的次数的作用。Xue 等^[10]在 2 型糖尿病小鼠模型中观察到硫化氢能够激活 PI_3K /Akt 信号通路,减少小鼠心房纤维化进而降低了 AF 易感性。这些实验表明 PI_3K /Akt 信号转导通路通过介导心房纤维化,进而诱发 AF 的发病和进展。

本研究发现,实验组患者血浆 PI_3K 、Akt 水平低于对照组,提示 PI_3K 、Akt 与 AF 发病有关。同时,本研究检测 AF 患者 PBMCs 中 PI_3K /Akt 信号通路的磷酸化 PI_3K 、Akt 表达水平较对照组患者也是呈下调的趋势,提示 AF 的发病可能与 PI_3K /Akt 信号通路表达下调有关。

随着研究的深入,尽管导管射频消融明显改善了 AF 患者的预后,但 AF 复发仍很常见,其复发的机制越来越引起人们的关注,但其具体机制尚不明确。有研究表明 LAD 是射频消融术后 AF 复发的独立危险因素^[31]。本研究 Pearson 相关分析提示, PI_3K 、Akt 水平分别与心房重构指标 LAD 呈负相关。为此根据 PI_3K /Akt 水平评估射频消融术后 AF 复发尚未有定论。基于此,本研究对于接受射频消融术后的 AF 患者进行为期 11.21 \pm 0.42 个月的随访,随访发现,射频消融术后复发组患者 LAD 水平较未复发组明显升高。同时,射频消融术后复发组患者血浆 PI_3K 、Akt 水平较未复发组是明显降低的。同时,本研究行二元 Logistic 回归分析显示,不仅 LAD 是 AF 术后复发的独立危险因素,且 PI_3K 、Akt 同样是 AF 术后复发的独立危险因素,提示 PI_3K /Akt 信号通路的表达下调可能与射频消融术后患者的复发有关。

综上所述,本研究发现 PI_3K /Akt 信号通路在 AF 患者的蛋白表达水平明显降低的,且血浆 PI_3K 、Akt 水平分别与心房重构指标 LAD 呈一定的负相关,提示其信号通路可能通过介导心肌纤维化的方式促使心房重构,进而诱发了 AF 发生、进展。同时,对于射频消融术后的临床随访发现,射频消融术后患者的复发可能与 PI_3K /Akt 信号通路的表达下调有关,这为射频消融术后复发机制研究提供了一个新的思路和见解。

参考文献

- 1 Qin M, Zeng C, Liu X. The cardiac autonomic nervous system: a target for modulation of atrial fibrillation[J]. Clin Cardiol, 2019, 42

- (6): 644 - 652
- 2 Sutanto H. Individual contributions of cardiac ion channels on atrial repolarization and reentrant waves: a multiscale in - silico study[J]. *Cardiovasc Dev Dis*, 2022, 9(1): 28
 - 3 Wang Q, Shen H, Min J, *et al.* YKL - 40 is highly expressed in the epicardial adipose tissue of patients with atrial fibrillation and associated with atrial fibrosis[J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1): 229
 - 4 Dong QB, Li SC, Wang WX, *et al.* FGF23 regulates atrial fibrosis in atrial fibrillation by mediating the STAT3 and SMAD3 pathways [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234: 19502 - 19510
 - 5 Li CY, Zhang JR, Hu WN, *et al.* Atrial fibrosis underlying atrial fibrillation[J]. *Int J Mol Med*, 2021, 47(3): 9
 - 6 Chang JH, Cheng CC, Lu YY, *et al.* Trastuzumab increases pulmonary vein arrhythmogenesis through modulating pulmonary vein electrical and conduction properties via phosphatidylinositol 3 - kinase signaling[J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2020, 23(7): 865 - 870
 - 7 Costa RLB, Han HS, Gradishar WJ. Targeting the PI₃K /Akt/ mTOR pathway in triple - negative breast cancer: a review [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2018, 169(3): 397 - 406
 - 8 Pretorius L, Du XJ, Woodcock EA, *et al.* Reduced phosphoinositide 3 - kinase (p110alpha) activation increases the susceptibility to atrial fibrillation[J]. *Am J Pathol*, 2009, 175(3): 998 - 1009
 - 9 Singhal R, Chang SL, Chong E, *et al.* Colchicine suppresses atrial fibrillation in failing heart [J]. *Int J Cardiol*, 2014, 176(3): 651 - 660
 - 10 Xue X, Ling X, Xi W, *et al.* Exogenous hydrogen sulfide reduces atrial remodeling and atrial fibrillation induced by diabetes mellitus via activation of the PI₃K/Akt/eNOS pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(3): 1759 - 1766
 - 11 Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, *et al.* American heart association council on epidemiology and prevention statistics committee and stroke statistics subcommittee. Heart disease and stroke Statistics - 2019 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2019, 139(10): e56 - e528
 - 12 Morin DP, Bernard ML, Madias C, *et al.* The state of the art: atrial fibrillation epidemiology, prevention, and treatment[J]. *Mayo Clin Proc*, 2016, 91(12): 1778 - 1810
 - 13 Lalani GG, Trikha R, Krummen DE, *et al.* Rotors and focal sources for human atrial fibrillation: mechanistic paradigm with direct clinical relevance[J]. *Circ J*, 2014, 78(10): 2357 - 2366
 - 14 张健, 黄燕, 黄从新. 心房颤动的解剖学因素[J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2017, 31(5): 385 - 389
 - 15 Dong Q, Li S, Wang W, *et al.* FGF23 regulates atrial fibrosis in atrial fibrillation by mediating the STAT3 and SMAD3 pathways[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(11): 19502 - 19510
 - 16 Wang B, Xue Y, Shang F, *et al.* Association of serum adropin with the presence of atrial fibrillation and atrial remodeling[J]. *J Clin Lab Anal*, 2019, 33(2): e22672
 - 17 Chen JM, Zhong YT, Tu C, *et al.* Significance of serum fibroblast growth factor - 23 and miR - 208b in pathogenesis of atrial fibrillation and their relationship with prognosis[J]. *World J Clin Cases*, 2020, 8(16): 3458 - 3464
 - 18 Peng Z, Wen - Heng L, Qing Z, *et al.* Risk factors for late recurrence in patients with nonvalvular atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation[J]. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2021: e12924
 - 19 Tan AY, Zimetbaum P. Atrial fibrillation and atrial fibrosis[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2011, 57(6): 625 - 629
 - 20 Li D, Fareh S, Leung TK, *et al.* Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort[J]. *Circulation*, 1999, 100(1): 87 - 95
 - 21 Nattel S. How does fibrosis promote atrial fibrillation persistence: in silico findings, clinical observations, and experimental data [J]. *Cardiovasc Res*, 2016, 110(3): 295 - 297
 - 22 Bohne LJ, Jansen HJ, Daniel I, *et al.* Electrical and structural remodeling contribute to atrial fibrillation in type 2 diabetic db/db mice [J]. *Heart Rhythm*, 2021, 18(1): 118 - 129
 - 23 Lugenbiel P, Wenz F, Govorov K, *et al.* Atrial myofibroblast activation and connective tissue formation in a porcine model of atrial fibrillation and reduced left ventricular function [J]. *Life Sci*, 2017, 181: 1 - 8
 - 24 Stanciu AE, Vatasescu RG, Stanciu MM, *et al.* The role of pro - fibrotic biomarkers in paroxysmal and persistent atrial fibrillation[J]. *Cytokine*, 2018, 103: 63 - 68
 - 25 Wang Q, Xu L, Dong Y, *et al.* Plasma Galectin - 3 is associated with progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2021, 21(1): 226
 - 26 Ezeani M, Prabhu S. Pathophysiology and therapeutic relevance of PI₃K(p110α) protein in atrial fibrillation: a non - interventional molecular therapy strategy[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 165: 105415
 - 27 Durrant TN, Hers I. PI₃K inhibitors in thrombosis and cardiovascular disease[J]. *Clin Transl Med*, 2020, 9(1): 8
 - 28 Rathinaswamy MK, Burke JE. Class I phosphoinositide 3 - kinase (PI₃K) regulatory subunits and their roles in signaling and disease [J]. *Adv Biol Regul*, 2020, 75: 100657
 - 29 Polina I, Jansen HJ, Li T, *et al.* Loss of insulin signaling may contribute to atrial fibrillation and atrial electrical remodeling in type 1 diabetes[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(14): 7990 - 8000
 - 30 Xu J, Lei S, Sun S, *et al.* MiR - 324 - 3p regulates fibroblast proliferation via targeting TGF - β1 in atrial fibrillation[J]. *Int Heart J*, 2020, 61(6): 1270 - 1278
 - 31 范佳丽, 栗园, 闫庆, 等. 血清 sST2 联合左心房前后径对心房颤动射频消融术后复发的预测价值[J]. *中国心血管病研究*, 2021, 19(10): 5

(收稿日期: 2022 - 04 - 08)

(修回日期: 2022 - 04 - 29)