

NLRP3 炎性小体与心血管疾病

黄帅 白津宇 周静 高峰 薛万腾

【摘要】 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NLRP3)炎性小体是由 NLRP3、衔接蛋白凋亡相关斑点样蛋白(ASC)和效应蛋白胱天蛋白酶(caspase)-1 组成的多蛋白复合体,广泛存在于人体的各种免疫细胞及非免疫细胞,参与体内炎症反应。研究表明, NLRP3 炎性小体在心血管疾病的发生发展中发挥重要作用。NLRP3 炎性小体及其活化产物的拮抗剂可用于心血管疾病的预防及治疗。该文介绍 NLRP3 炎性小体与心血管疾病的关系以及与 NLRP3 炎性小体相关的心血管疾病的治疗策略。

【关键词】 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 炎性小体;心血管疾病;治疗策略

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2020.01.008

核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NLRP3)炎性小体是由核苷酸结合寡聚化结构域样受体(NLR)家族成员 NLRP3、衔接蛋白凋亡相关斑点样蛋白(ASC)和效应蛋白胱天蛋白酶(caspase)-1 组成的大分子多蛋白复合体,广泛存在于人体的各种免疫细胞及非免疫细胞,参与体内炎症反应^[1]。其中 caspase-1 的作用是把无活性的促炎性细胞因子白细胞介素(IL)-1 β 前体和 IL-18 前体水解成为有活性的 IL-1 β 和 IL-18,从而在免疫应答中发挥作用^[2]。NLRP3 炎性小体的激活与 K⁺外流^[3]、组织蛋白酶释放^[4]、活性氧(ROS)形成^[5]、细胞内 Ca²⁺浓度^[6]以及硫氧还蛋白相互作用蛋白(TXNIP)^[7]关系密切。双链核糖核酸依赖性蛋白激酶(PKR)^[8]、鸟苷酸结合蛋白 5 (GBP5)^[9]和 NIMA 相关激酶 7 (Nek7)^[10]对 NLRP3 炎性小体激活有调节作用。

1 NLRP3 炎性小体与心血管疾病

研究表明,NLRP3 炎性小体在心血管疾病的发生发展中发挥至关重要的作用。

1.1 NLRP3 炎性小体与心力衰竭

心力衰竭(心衰)是神经激素及压力应激等多种因素持续共同作用引起心室重构,导致心脏功能衰竭的过程。炎症反应参与心室重构的病理生理过

程^[11]。在慢性心衰的发展过程中,激活的 NLRP3 炎性小体可刺激 IL-1 β 和 IL-18 的表达、释放,促进慢性心衰的发生发展^[12]。研究表明,IL-18 水平与慢性心衰的基础病因无明显相关性,但与慢性心衰的严重程度呈正相关,IL-18 可能通过促进心肌纤维化参与心衰的发生发展^[13]。有学者在小鼠实验中发现,注射组织蛋白酶 B 抑制剂抑制 NLRP3 通路,实验组小鼠的心脏功能较对照组明显改善^[14]。临床试验也发现,心衰患者在接受 2 周 IL-1 拮抗剂阿那白滞素治疗后,体内 IL-1 β 水平明显下降^[15]。

1.2 NLRP3 炎性小体与心律失常

心房颤动(房颤)是临床常见的心律失常,Harada 等^[16]发现,阵发性房颤的进展与患者体内 IL-1 β 和 IL-18 水平升高呈正相关。也有研究表明,阵发性房颤和长程持续性房颤患者心肌细胞中的 NLRP3 炎性小体活性增加^[17]。Haque 等^[18]研究表明,IL-1 β 可引起糖尿病小鼠心肌动作电位时程(APD)延长、K⁺电流减少和钙活化增加,进而通过钙调素依赖性蛋白激酶(CaMK) II 的氧化和磷酸化促进心肌细胞自发收缩;而抑制 NLRP3 炎性小体或使用 IL-1 β 受体拮抗剂可减少糖尿病诱发的心律失常。NLRP3 炎性小体激活后的产物 IL-1 β 和 IL-18 能够诱导心肌重构及心肌纤维化,纤维化的心肌可导致不均一性电传导,易引起心律失常。由此可见,NLRP3 炎性小体直接或间接参与了心律失常的发生发展,但具体机制仍需进一步研究。

1.3 NLRP3 炎性小体与冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)

有研究表明,冠心病患者血 NLRP3 水平较正常人明显升高,且 NLRP3 水平与冠状动脉粥样硬化的严重程度呈正相关^[19];也有研究指出,NLRP3 在皮下脂肪组织中的表达可独立预测冠状动脉粥样硬化的严重程度^[20]。动脉粥样硬化斑块成分如胆固醇结晶和氧化低密度脂蛋白(oxLDL)可以激活 NLRP3 炎性小体,介导动脉粥样硬化早期炎症反应^[21]。Duewell 等^[22]使用胆固醇结晶刺激人外周血单核细胞和小鼠巨噬细胞,发现 NLRP3 炎性小体可被激活,且 IL-1 β 大量释放,促进动脉粥样硬化的形成。低密度脂蛋白(LDL)是重要的致动脉粥样硬化因子,而氧化修饰后的 oxLDL 致动脉粥样硬化作用更强;在巨噬细胞中,oxLDL 能够通过 ROS 依赖途径激活 NLRP3 炎性小体^[23]。在 ApoE^{-/-} 小鼠动脉粥样硬化模型中,敲除 IL-1 β 基因可使动脉粥样硬化斑块的面积减少 30%^[24]。

1.4 NLRP3 炎性小体与高血压

黄丛富等^[25]研究发现,血清 IL-1 β 水平在原发性高血压患者中显著升高,提示 IL-1 β 与高血压有相关性。有文献指出,高盐诱发的高血压患者的 NLRP3 与 IL-1 β 水平都较对照组明显升高^[26],这提示高血压的发生发展过程中有 NLRP3 炎性小体的参与。在高血压动物模型中,IL-1 β 能够随 NLRP3 炎性小体各成分表达水平的升高而成熟且分泌增加,敲除 ASC 基因后上述改变受抑^[27],该通路可能是潜在的治疗高血压靶点。

1.5 NLRP3 炎性小体与心肌病

Bracey 等^[28]在小鼠模型中观察到 NLRP3 mRNA 水平升高以及心脏肥大、炎症反应和心室扩张,敲除 NLRP3 基因或使用 IL-1 受体拮抗剂可以减轻心脏炎症反应,改善心脏收缩功能。有研究表明,NLRP3 炎性小体可以抑制心脏收缩^[29],促进促纤维化基因的表达^[13]。病毒性心肌炎是扩张性心肌病的常见病因,由 ROS 和 K⁺ 外流激活的 NLRP3 炎性小体在柯萨奇病毒 B3 诱导的病毒性心肌炎模型中可能发挥重要作用^[30]。敲除 NOD2 可减少 NLRP3 的生成,使下游相关产物表达下调,进而抑制心肌细胞凋亡和间质纤维化^[31]。

2 与 NLRP3 炎性小体相关的心血管疾病治疗策略

敲除小鼠 NLRP3 炎性小体的基因可预防心血

管疾病、神经系统疾病和代谢性疾病,并可减缓与年龄相关的功能退化^[32]。因此,NLRP3 拮抗剂有望用于心血管疾病的治疗。

2.1 IL-1 β 拮抗剂

目前,与 NLRP3 炎性小体相关的治疗主要使用 IL-1 受体拮抗剂阿那白滞素和相关化合物,这些药物直接靶向 IL-1 β 信号以抑制炎症性疾病进展^[33]。IL-1 β 拮抗剂已经在临床上用于治疗痛风等疾病和遗传相关综合征,如 Muckle-Wells 综合征(NLRP3 基因突变导致异常炎症反应)。CANTOS 研究^[34]的目的是为了探讨卡那津单抗(选择性抑制 IL-1 β 的抗体)减少斑块炎症反应和心血管疾病风险的效果,同时也将提供减少 NLRP3 炎性小体形成使患者获益的间接证据。此外,由于卡那津单抗不影响血脂参数,该研究将证明靶向炎症反应对冠心病的益处。然而,IL-1 β 拮抗剂并不直接靶向 NLRP3 分子或炎性小体,故不能抑制 IL-18 的激活与表达。

2.2 抑制 caspase-1

在动物模型中,caspase-1 抑制抗动脉粥样硬化的效果尚不清楚。Ramaja 等^[35]比较了高脂肪饮食下 ApoE^{-/-}/Nlrp3^{-/-}、ApoE^{-/-}/Pycard^{-/-}、ApoE^{-/-}/Casp1^{-/-} 双敲除小鼠与 ApoE^{-/-} 小鼠的动脉粥样硬化发展情况和斑块表型,发现它们在动脉粥样硬化发展、巨噬细胞浸润或斑块稳定性等方面没有差异。然而,Gage 等^[36]在血脂水平相当的 caspase-1^{-/-}/ApoE^{-/-} 双敲除小鼠与 ApoE^{-/-} 小鼠的比较中观察到前者动脉粥样硬化的减少。这些研究的差异可能归因于饮食组成不同。

尽管胞内 IL-1 β 前体的裂解主要与 caspase-1 有关,但是其他蛋白酶如中性粒细胞弹性蛋白酶也能够将其加工成活性细胞因子^[37]。相关研究表明,颈动脉结扎小鼠与野生型小鼠相比,caspase-1 缺乏小鼠的循环中有活性的 IL-1 β 水平有所降低,但无统计学差异,新内膜发育也没有显著差异^[38]。因此,抑制 caspase-1 对动脉粥样硬化的作用尚未明确,仍需进一步研究。

2.3 抑制 NLRP3

在 ApoE 缺陷小鼠中沉默 NLRP3 能够抑制动脉粥样硬化,稳定斑块进展^[39]。NLRP3 炎性小体抑制剂小白菊内脂衍生物(arglabin)已被证实能减轻 ApoE^{-/-} 小鼠的炎症反应和动脉粥样硬化^[40]。化合物 MCC950 能特异性抑制 NLRP3 炎性小体的

有效分子,抑制与 NLRP3 炎性小体激活相关的疾病进展,如 MCC950 可显著减少 ApoE^{-/-}小鼠的动脉粥样硬化病变^[41]。体外实验也证实了 MCC950 在心脏损伤中具有较高的保护作用,这可能与 MCC950 改善自体吞噬的通量有关^[42]。

ω -3 脂肪酸可通过抑制 NLRP3 炎性小体发挥抗炎作用, ω -3 脂肪酸可以通过阻断核因子 κ B(NF- κ B)、Toll 样受体信号(TLR)以及 ROS,抑制 NLRP3 炎性小体在不同阶段的激活^[43]。Yan 等^[44]发现神经递质多巴胺通过多巴胺 D1 受体激活 E3 连接酶,抑制 NLRP3 炎性小体,该激活途径通过蛋白酶体降解 NLRP3。不同的研究指出环磷酸腺苷(cAMP)在多巴胺 D1 受体下游发挥抑制作用^[45]。酮代谢物 β -羟基丁酸盐是 NLRP3 炎性小体的特异性抑制剂,其通过抑制 K⁺外流和减少 ASC 寡聚化发挥作用^[46]。临床上使用的抗过敏药物曲尼司特能够抑制 NLRP3 的寡聚化,从而避免 NLRP3 炎性小体组装,对 NLRP3 炎性小体相关的人类疾病(包括痛风性关节炎、深冷蛋白相关的自身炎症综合征和 2 型糖尿病)的小鼠模型具有显著预防或治疗作用^[47]。CY-09 能够与 NLRP3 结构域中的三磷酸腺苷结合基序结合,抑制 NLRP3 三磷酸腺苷酶(ATPase)活性,从而抑制 NLRP3 炎性小体的组装^[48]。另有研究表明,二甲双胍、白藜芦醇、雷帕霉素也可通过间接途径抑制 NLRP3^[49]。

3 小结

NLRP3 炎性小体与心血管疾病关系密切,NLRP3 炎性小体及其激活产物促进心衰、心律失常、冠心病、高血压及心肌病等疾病的发生与发展。NLRP3 炎性小体激活与调控的机制尚不明确,仍需进一步探索。对 NLRP3 炎性小体与心血管疾病的研宄有望为心血管疾病的预防、诊断、治疗提供新的靶点。

参 考 文 献

- [1] Takahashi M. NLRP3 inflammasome as a novel player in myocardial infarction[J]. Int Heart J, 2014, 55(2):101-105.
- [2] Mariathasan S, Newton K, Monack DM, et al. Differential activation of the inflammasome by caspase-1 adaptors ASC and Ipaf[J]. Nature, 2004, 430(6996):213-218.
- [3] Chatterjee S, Das S. P2X7 receptor as a key player in oxidative stress-driven cell fate in nonalcoholic steatohepatitis [J]. Oxid Med Cell Longev, 2015, 2015:172493.
- [4] Orlowski GM, Colbert JD, Sharma S, et al. Multiple cathepsins promote pro-IL-1 β synthesis and NLRP3-mediated IL-1 β activation[J]. J Immunol, 2015, 195(4):1685-1697.
- [5] Wang X, Wang S, Hu C, et al. A new pharmacological effect of levornidazole: inhibition of NLRP3 inflammasome activation[J]. Biochem Pharmacol, 2015, 97(2):178-188.
- [6] Murakami T, Ockinger J, Yu J, et al. Critical role for calcium mobilization in activation of the NLRP3 inflammasome[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(28):11282-11287.
- [7] 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.
- [8] He Y, Zeng MY, Yang D, et al. NEK7 is an essential mediator of NLRP3 activation downstream of potassium efflux [J]. Nature, 2016, 530(7590):354-357.
- [9] Meunier E, Dick MS, Dreier RF, et al. Caspase-11 activation requires lysis of pathogen-containing vacuoles by IFN-induced GTPases[J]. Nature, 2014, 509(750):366-370.
- [10] Schmid-Burgk JL, Chauhan D, Schmidt T, et al. A genome-wide CRISPR (clustered regularly interspaced short palindromic repeats) screen identifies NEK7 as an essential component of NLRP3 inflammasome activation[J]. J Biol Chem, 2016, 291(1):103-109.
- [11] Zhai Y, Ao L, Cleveland JC, et al. Toll-like receptor 4 mediates the inflammatory responses and matrix protein remodeling in remote non-ischemic myocardium in a mouse model of myocardial ischemia and reperfusion[J]. PLoS One, 2015, 10(3):e0121853.
- [12] Sano S, Oshima K, Wang Y, et al. Tet2-mediated clonal hematopoiesis accelerates heart failure through a mechanism involving the IL-1 β /NLRP3 inflammasome[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71(8):875-886.
- [13] Bracey NA, Gershkovich B, Chun J, et al. Mitochondrial NLRP3 protein induces reactive oxygen species to promote Smad protein signaling and fibrosis independent from the inflammasome[J]. J Biol Chem, 2014, 289 (28): 19571-19584.
- [14] Dinarello CA. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases [J]. Blood, 2011, 117(14):3720-3732.
- [15] Van Tassel BW, Arena RA, Toldo S, et al. Enhanced interleukin-1 activity contributes to exercise intolerance in patients with systolic heart failure[J]. PLoS One, 2012, 7(3):e33438.
- [16] Harada M, Van Wagoner DR, Nattel S. Role of inflammation in atrial fibrillation pathophysiology and management[J]. Circ J, 2015, 79(3):495-502.
- [17] Yao C, Veleza T, Scott L, et al. Enhanced cardiomyocyte NLRP3 inflammasome signaling promotes atrial fibrillation [J]. Circulation, 2018, 138(20):2227-2242.
- [18] Haque S, Lan X, Wen H, et al. HIV promotes NLRP3 inflammasome complex activation in murine HIV-associated nephropathy[J]. Am J Pathol, 2016, 186(2):347-358.
- [19] Afrasyab A, Qu P, Zhao Y, et al. Correlation of NLRP3

- with severity and prognosis of coronary atherosclerosis in acute coronary syndrome patients[J]. *Heart Vessels*, 2016, 31(8):1218-1229.
- [20] Bando S, Fukuda D, Soeki T, et al. Expression of NLRP3 in subcutaneous adipose tissue is associated with coronary atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 242(2):407-414.
- [21] Hoseini Z, Sepahvand F, Rashidi B, et al. NLRP3 inflammasome; its regulation and involvement in atherosclerosis[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(3):2116-2132.
- [22] Duewell P, Kono H, Rayner KJ, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals [J]. *Nature*, 2010, 464 (7293): 1357-1361.
- [23] Jiang Y, Wang M, Huang K, et al. Oxidized low-density lipoprotein induces secretion of interleukin-1 β by macrophages via reactive oxygen species-dependent NLRP3 inflammasome activation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 425 (2):121-126.
- [24] Kirii H, Niwa T, Yamada Y, et al. Lack of interleukin-1 β decreases the severity of atherosclerosis in ApoE-deficient mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23 (4): 656-660.
- [25] 黄丛富. 肾脏中 NLRP3 炎性体在孕期 LPS 刺激致子代大鼠高血压中的作用研究[D]. 洛阳:河南科技大学, 2017.
- [26] Qi J, Yu XJ, Shi XL, et al. NF- κ B blockade in hypothalamic paraventricular nucleus inhibits high-salt-induced hypertension through NLRP3 and caspase-1[J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2016, 16(4):345-354.
- [27] Krishnan SM, Dowling JK, Ling YH, et al. Inflammasome activity is essential for one kidney/deoxycorticosterone acetate/salt-induced hypertension in mice [J]. *Br J Pharmacol*, 2016, 173(4):752-765.
- [28] Bracey NA, Beck PL, Muruve DA, et al. The NLRP3 inflammasome promotes myocardial dysfunction in structural cardiomyopathy through interleukin-1 β [J]. *Exp Physiol*, 2013, 98(2):462-472.
- [29] Zhang W, Xu X, Kao R, et al. Cardiac fibroblasts contribute to myocardial dysfunction in mice with sepsis: the role of NLRP3 inflammasome activation[J]. *PLoS One*, 2014, 9 (9):e107639.
- [30] Wang Y, Gao B, Xiong S. Involvement of NLRP3 inflammasome in CVB3-induced viral myocarditis[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2014, 307(10):H1438-H1447.
- [31] Tschöpe C, Müller I, Xia Y, et al. NOD2 (nucleotide-binding oligomerization domain 2) is a major pathogenic mediator of coxsackievirus B3-induced myocarditis[J]. *Circ Heart Fail*, 2017, 10(9):e003870.
- [32] Youm YH, Grant RW, McCabe LR, et al. Canonical NLRP3 inflammasome links systemic low-grade inflammation to functional decline in aging[J]. *Cell Metab*, 2013, 18(4):519-532.
- [33] Dinarello CA, Van der Meer JW. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in humans[J]. *Semin Immunol*, 2013, 25(6):469-484.
- [34] Ridker PM, Howard CP, Walter V, et al. Effects of interleukin-1 β inhibition with canakinumab on hemoglobin A1c, lipids, C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen: a phase II b randomized, placebo-controlled trial [J]. *Circulation*, 2012, 126(23):2739-2748.
- [35] Rajamäki K, Lappalainen J, Oörni K, et al. Cholesterol crystals activate the NLRP3 inflammasome in human macrophages: a novel link between cholesterol metabolism and inflammation[J]. *PLoS One*, 2010, 5(7):e11765.
- [36] Gage J, Hasu M, Thabet M, et al. Caspase-1 deficiency decreases atherosclerosis in apolipoprotein E-null mice [J]. *Can J Cardiol*, 2012, 28(2):222-229.
- [37] Alfaidi M, Wilson H, Daigneault M, et al. Neutrophil elastase promotes interleukin-1 β secretion from human coronary endothelium [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290 (40): 24067-24078.
- [38] Chamberlain J, Evans D, King A, et al. Interleukin-1 β and signaling of interleukin-1 in vascular wall and circulating cells modulates the extent of neointima formation in mice[J]. *Am J Pathol*, 2006, 168(4):1396-1403.
- [39] Zheng F, Xing S, Gong Z, et al. Silence of NLRP3 suppresses atherosclerosis and stabilizes plaques in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014:507208.
- [40] Abderrazak A, Couchie D, Mahmood DF, et al. Anti-inflammatory and antiatherogenic effects of the NLRP3 inflammasome inhibitor arglabin in ApoE2. Ki mice fed a high-fat diet[J]. *Circulation*, 2015, 131(12):1061-1070.
- [41] Van der Heijden T, Kritikou E, Venema W, et al. NLRP3 inflammasome inhibition by MCC950 reduces atherosclerotic lesion development in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(8):1457-1461.
- [42] Wang L, Chen Y, Li X, et al. Enhancement of endothelial permeability by free fatty acid through lysosomal cathepsin B-mediated Nlrp3 inflammasome activation[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(45):73229-73241.
- [43] Glass CK, Olefsky JM. Inflammation and lipid signaling in the etiology of insulin resistance[J]. *Cell Metab*, 2012, 15 (5):635-645.
- [44] Yan Y, Jiang W, Liu L, et al. Dopamine controls systemic inflammation through inhibition of NLRP3 inflammasome [J]. *Cell*, 2015, 160(1/2):62-73.
- [45] Sokolowska M, Chen LY, Liu Y, et al. Prostaglandin E2 inhibits NLRP3 inflammasome activation through EP4 receptor and intracellular cyclic AMP in human macrophages [J]. *J Immunol*, 2015, 194(11):5472-5487.
- [46] Youm YH, Nguyen KY, Grant RW, et al. The ketone metabolite β -hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease[J]. *Nat Med*, 2015, 21(3): 263-269.

- [47] Huang Y, Jiang H, Chen Y, et al. Tranilast directly targets NLRP3 to treat inflammasome-driven diseases [J]. EMBO Mol Med, 2018, 10(4):e8689.
- [48] Jiang H, He H, Chen Y, et al. Identification of a selective and direct NLRP3 inhibitor to treat inflammatory disorders [J]. J Exp Med, 2017, 214(11):3219-3238.
- [49] Cordero MD, Williams MR, Ryffel B. AMP-activated protein kinase regulation of the NLRP3 inflammasome during aging[J]. Trends Endocrinol Metab, 2018, 29(1):8-17.
- (收稿:2019-07-18 修回:2019-10-11)
(本文编辑:胡晓静)

房颤持续时间和 CHA₂DS₂-VASc 评分在卒中风险中的作用[英]/ Kaplan RM...//Circulation. —2019, 140(20). —1639-1646

目的:评估植入心血管植入式电子设备患者的卒中和系统性栓塞(SSE)发生率与 CHA₂DS₂-VASc 评分和心房颤动(AF)持续时间之间的关系。

方法:将 Optum 电子健康记录数据库(2007~2017 年)与能够持续监测 AF 的 Medtronic CareLink 心血管植入式电子设备数据库相连。检索日期指定为设备植入后 6 个月或电子健康记录数据可用后 1 年。在检索日期之前,使用电子健康记录数据对患者进行 CHA₂DS₂-VASc 评分。在检索日期之前的 6 个月内,评估患者每日最大 AF 负荷量(按 AF 持续时间分为无 AF、6 min~23.5 h、>23.5 h)。在检索日期之后计算 SSE 发生率。

结果:在 21 768 例未接受抗凝治疗的植入心血管植入性电子设备患者[年龄(68.6±12.7)岁,63%男性]中,AF 持续时间延长和高 CHA₂DS₂-VASc 评分均与 SSE 的年化风险显著相关(P 均<0.001)。无论设备检测到的 AF 持续时间如何,CHA₂DS₂-VASc 评分为 0~1 分的患者 SSE 发生率较低。AF 持续时间>23.5 h 且 CHA₂DS₂-VASc 评分为 2 分的患者、AF 持续时间>6 min 且 CHA₂DS₂-VASc 评分为 3~4 分的患者以及即使没有 AF 但 CHA₂DS₂-VASc 评分≥5 分的患者,每年的卒中风险均超过设定界值,即>1%。

结论:AF 持续时间与 CHA₂DS₂-VASc 评分在卒中风险评估中有交互作用,可进一步将 AF 患者进行 SSE 风险分层,并可能有助于指导抗凝治疗。

(胡晓静译 丁媛媛校)