

网络出版时间: 2020-2-19 12:59 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.r.20200217.1528.032.html>

◇ 综 述 ◇

心房颤动导致心肌重构的机制研究进展

朱 延¹ 综述 徐 健² 审校

摘要 心房颤动是发病率最高的心率失常,可导致严重心血管事件,心肌重构是心房颤动导致疾病进展的重要中间事件,明确二者关联及机制是进行房颤相关疾病防治的基础。本文将对近年心房颤动导致心肌重构相关研究进行回顾,包括心脏能量代谢、代谢重构、炎症反应及氧化应激等。

关键词 心房颤动; 心肌重构; 能量代谢; 炎症反应

中图分类号 R 541.7

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2020)02-0312-04

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2020.02.032

心房颤动是最为常见的心率失常,发病率随年龄增长而上升。房颤按持续时间可分为阵发性房颤、持续性房颤和永久性房颤,其中阵发性房颤最为常见,占 25%~60%^[1]。中国相关流行病学数据显示,房颤患病率达 0.77%,估计患病人数 800 万^[2]。房颤患者具有较高的缺血性脑卒中发生风险,美国胸科医师学会抗栓共识的回顾性研究^[3]显示,>75 岁的患者处于血栓栓塞高危状态,如不行抗凝治疗,患者缺血性脑卒中发生风险将增加 5 倍以上。心房颤动的发生与能量代谢密切相关,心肌纤维化、能量代谢失衡等原因可能是房颤发生、维持及心肌重构的原因^[4]。然而目前房颤与心肌重构机制尚不完全清楚,现对近年相关机制研究进行回顾,为房颤的防治提供依据。

1 能量代谢异常

1.1 心脏能量代谢 心脏是高耗能器官,正常的能量供应是保障心肌功能的基础。正常情况下,心脏所需能量的 70% 来源于脂肪酸 β 氧化,葡萄糖代谢提供的能量所占比例较低,占 10%~30%,其余能

量代谢来源于乳酸、酮体和氨基酸代谢等,表现出“杂食性”特征^[5]。与葡萄糖相比,脂代谢可产生更多的 ATP,但在慢性缺氧及心力衰竭的患者中,心脏能量代谢葡萄糖利用增高。近年研究^[6]显示,在房颤发生后,短时间内即可出现能量代谢的异常,包括心肌细胞磷酸化水平降低,葡萄糖氧化关键酶上调,可能是心房心肌重构的基础,被称为“代谢性重构”。在房颤的动物模型及人体研究^[7-8]中显示,心房心肌细胞能量出现代谢失调,其发生机制与腺嘌呤核苷酸减少、能量代谢相关的酶活性减低、高能磷酸盐减少及线粒体氧化调节相关。上述过程可导致心房的电重构与结构重构,促进疾病的进展并导致不良的临床后果。

1.2 能量代谢异常与电重构 电重构的主要特征为动作电位时程和心房有效不应期缩短。房颤相关的临床研究^[9]显示,即便是一过性房颤,也可出现心房收缩力的快速降低,降低心肌耗能,维持能量供需平衡。实际上,所有的 Ca^{2+} 依赖性所导致的心率失常均可描述为“电不稳定性”。心肌内 Ca^{2+} 水平和 ADP 对线粒体能量产生进行调节,ADP 通过丙酮酸脱氢酶与 Krebs 循环的限速酶的激活促进氧化磷酸化,促进 ATP 的生成。研究^[10]显示,在心房颤动发生时,能量代谢发生改变, Ca^{2+} 水平超载,引发心房电重构,而给予房颤患者心房组织的电刺激后,可出现线粒体肿胀,呼吸功能减弱。

1.3 能量代谢异常与结构重构 结构重构包括组织结构水平变化及心肌超微结构变化。其中组织结构变化可影响传导,而超声结构的变化可导致心肌细胞糖原积累、线粒体结构及功能改变,并导致细胞收缩能力降低。心肌细胞超微结构变化的发生先于组织结构,且与能量产生代谢异常水平相关^[11]。Saeedi et al^[12]对山羊的房颤模型研究显示,大部分心房心肌细胞均出现肌原纤维的减少、肌质网的碎片及糖原贮存颗粒堆积,同时伴有染色质的扩散;房颤发生后心房心肌细胞数量增多但平均体积降低,提示线粒体出现裂变可能。房颤患者心肌组织学的研究显示,糖代谢相关基因表达上升,且脂质沉积、

2019-11-01 接收

基金项目: 安徽省中央引导地方科技发展专项项目(编号: 2017070802D145)

作者单位: ¹ 安徽医科大学附属省立医院心内科,合肥 230001

² 中国科学技术大学附属第一医院心内科,合肥 230001

作者简介: 朱 延,男,硕士研究生;

徐 健,男,教授,主任医师,博士生导师,责任作者,E-mail: 958532006@qq.com

三酰甘油及脂肪分化相关蛋白、糖原沉积增加,且上述基因或分子异常程度与心肌纤维化及心肌重构进程相关,进一步提示房颤患者心房心肌细胞普遍存在能量代谢异常,且在心肌重构中可能扮演着重要角色^[3]。此外,与窦性心律相比,房颤患者心肌蛋白 Ca^{2+} /钙调蛋白依赖性蛋白激酶表达出现上升。Shirihai et al^[4] 的研究显示,心肌能量代谢异常可激活导致心肌坏死和心肌病相关的氧化还原信号的激活,诱发组织炎症反应,造成心肌细胞凋亡、肥大及成纤维细胞的活化,加速心肌重构,可能是房颤导致心肌结构重构发生进展的重要机制。

1.4 心肌能量代谢重构阻断及临床效果 改善心肌能量代谢重构是房颤治疗的关键,近年相关药物也得到了广泛的应用,并被证实可有效延缓心肌重构,降低心力衰竭、缺血性脑卒中等不良事件的发生,进一步证实了能量代谢异常在心肌重构的发生中发挥着重要作用。目前,临床改善心肌能量代谢的主要方法包括抑制脂肪酸氧化、激活丙酮酸脱氢酶、促进葡萄糖氧化及调节代谢底物等。脂肪酸氧化抑制剂代表性药物为曲美他嗪,可有效实现心肌保护^[5];研究^[6]显示,使用曲美他嗪可将房颤患者磷酸肌酸与三磷酸腺苷比值提升33%。二氯乙酸为丙酮酸脱氢酶激活剂,可降低心肌耗氧量,改善心室功能。底物代谢物常用D-核糖,心肌缺血的动物模型研究^[7]显示,其可补充心肌细胞内高能磷酸盐,加速缺血后心脏功能恢复,对心肌重构的预防具有潜在应用价值。

2 氧化应激与炎症反应

炎症反应及氧化应激与房颤发生发展的关系在近年也得到广泛的研究,二者可共同促进心肌重构,在房颤发生发展过程中可涉及多种炎症细胞及炎症因子在心肌组织的表达改变,包括中性粒细胞、白细胞、同型半胱氨酸、高敏反应蛋白等^[8]。在房颤相关疾病中,如动脉粥样硬化、心力衰竭、缺血性脑卒中等,均可发现不同程度的炎症反应,一般认为炎症反应导致了血管内皮的损伤,促进了血管硬化,是粥样硬化及缺血性脑卒中的病理生理基础。炎症机制在心血管疾病发展中的作用已经得到广泛的认可,但其是否参与了房颤发生及房颤导致心肌重构还未得到广泛肯定。尽管房颤发生后可普遍出现炎症反应及炎症细胞的浸润,且其可随着房颤疾病进展及心肌重构加剧出现上升,但其与房颤及其导致的心肌重构的因果关联尚不确定,炎症控制是否可

成为房颤干预方案也尚需研究。

2.1 房颤与炎症机制 氧化应激、炎症反应可能是房颤发生的重要机制。研究^[9]显示,孤立性房颤患者中超过60%的心肌细胞存在炎症浸润、细胞坏死与纤维。日本的一项研究^[10]显示,阵发性房颤患者肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-6 (interleukin-6, IL-6) 及超敏C反应蛋白 (hyper-sensitive C-reactive protein, hs-CRP) 等促炎因子表达上升,且在房颤发生后2周内维持在较高水平。在众多炎症因子中,CRP在房颤中的异常表达及淋巴细胞比值上升得到了较为广泛的证实;近年,半乳糖凝集素3、基质金属蛋白酶9、脂质蛋白2、N型前肽Ⅲ型胶原等也被证实广泛参与了心肌组织的炎症反应^[11]。其中,N型前肽Ⅲ型胶原是一种胶原相关性炎症因子,已被作为炎症纤维化过程的标志物,在临床研究中得到广泛应用^[12]。但炎症反应与房颤的因果关系还有待进一步证实,即到底是房颤导致了炎症反应的发生还是炎症反应促进了房颤的进展,临床尚未得出统一结论。Sonmez et al^[13]将半乳糖凝集素3、基质金属蛋白酶9、脂质蛋白2、N型前肽Ⅲ型胶原等炎症因子联合与左心房容积指数进行配对,结果显示上述因子与左心房容积指数呈正相关,其对心房重构具有预测价值。国内张静等^[14]的研究显示,hs-CRP、同型半胱氨酸水平与房颤负荷相关,可用于预测房颤疾病严重程度,且炎症因素、氧化应激参与了心肌重构,在房颤维持中发挥着重要作用。目前,更多研究倾向于证实房颤与炎症反应存在相互促进的关系,炎症机制在房颤及心肌重构中扮演着重要角色。

2.2 炎症反应与心肌纤维化、心肌重构 心肌纤维化时心肌重构的标志性事件。研究^[15]显示,单核-巨噬细胞在炎症因子的激活下可诱发心肌纤维化,并参与到心肌重构的最终阶段,且该过程中成纤维细胞的激活是最为重要的环节。心肌成纤维由 α 平滑肌蛋白组成,其在炎症细胞聚焦、纤维组织增生发挥着重要作用。针对房颤患者左心耳组织学的研究显示, α 平滑肌蛋白在组织中表达显著增加,提示心肌成纤维细胞在房颤患者心肌组织广泛存在。Zhang et al^[16]的研究显示,黏着斑激酶可通过转化生长因子 β 1途径调节纤维母细胞分化,导致 α 平滑肌蛋白表达上升。心肌纤维化小鼠模型的研究^[17]显示,纤维化心肌组织中转化生长因子 β 、半乳糖凝集素3、胶原蛋白Ⅰ及瘦素的表达增加,且给予外源性瘦素可提升上述炎症因子的表达水平,是

心肌炎症纤维化的基础。总体而言,炎症反应与氧化应激不仅可促进房颤的发生,其也是心肌纤维化及心肌重构的基础,炎症干预可能对于房颤及进展的防治具有重要意义。

3 微小 RNA 在心房颤动心肌重构中的作用

微小 RNA (micro-RNA, miRNA) 是广泛存在于真核生物的小分子 RNA, 长度约为 19 ~ 23 bp。成熟的 miRNA 可调节基因表达。研究^[28]显示, miRNA 参与的基因表达调控超过 30%。近年研究显示, miRNA 在心肌电重构及结构重构中扮演着重要角色, 参与了房颤的发生及维持, 有望成为房颤监测及干预的标志物。

3.1 miRNA 与心房电重构 已知心肌细胞膜存在多种离子通道, 包括 I_K 、 I_{Ca} 、 I_{Na} 等, 上述通道开放及功能平衡是心脏功能维持的基础。研究^[29]显示, 房颤患者心肌组织 miRNA-1 表达下降幅度超过 80%, 且已经证实 miRNA-1 可通过靶向通道 I_{K1} 和连接蛋白 43 联合作用导致房颤的生理变化。最近也有研究者提出, miRNA-1 可调节 Ca^{2+} 通道蛋白质表达水平, 减少肌浆网 Ca^{2+} 释放, 进一步证实 miRNA-1 在房颤患者电重构中扮演着重要角色^[30]。近年研究^[31]显示, 慢性房颤患者心肌细胞中 miRNA-21 的表达上升, 可导致一种电压依赖的钙通道亚基蛋白表达下降, 特别是 $1\alpha C$ (CAC-NA1C) 和 $\beta 2$ (CACNB2), 导致 L-型电流减少, 促进心肌纤维化, 加速心肌电重构。此外, miRNA-26 也被发现在房颤患者及动物模型中表达下降, 其可调控 Kir2.1 表达导致 I_{K1} 表达失调, 增加房颤易感性, 也可能在房颤患者的电重构中发挥着重要作用^[32]。

3.2 miRNA 与心房结构重构 上文中已经说明心房结构重构的标志时间是心肌纤维化, 主要表现为间质中胶原合成增加, 不同类型胶原的比例失调与排列紊乱。已有研究证实, 房颤患者心肌存在心肌细胞与细胞外基质水平上发生结构重构, 包括 I、III 型胶原, 纤维连结蛋白, 层粘连蛋白等。其中细胞外基质变化是心肌重构过程中的一种病态反应。miRNA-1 不仅参与了房颤发生后的心肌电重构, 其还可通过调控靶蛋白 Fibullin-2 表达诱导细胞外基质重塑, 促进心肌纤维化, 并最终诱导心肌重构^[33]。此外, miRNA-21 也被证实可参与心肌的结构重构, 其可调节成纤维细胞的存活及生长因子的分泌来调节心肌纤维化进程^[34]。近年的一项研究^[35]显示, miRNA-21 可抑制 DUSP8 蛋白表达, 进而实现对

JNK 与 p38 丝裂原活化蛋白激酶的负向调节, 诱导成纤维细胞纤维胶原合成, 促进心肌纤维化进程。da Silva et al^[36] 的研究显示, miRNA-30 和 miRNA-133 在心室肥厚纤维化组织中出现显著上升, 二者与结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF) 表达增加有关, 可能具有促进胶原合成参与心肌纤维化的效应。此外, miRNA-30 和 miRNA-133 也被证实可直接参与结缔组织生长因子基因表达, 诱导细胞凋亡与心肌纤维化^[37]。miRNA-590 也被证实可参与心房结构重塑并促进房颤的发生。动物研究^[38]显示, 尼古丁刺激下心房可增加胶原的产生, 而经尼古丁处理后的心肌低表达的 miRNA-133 与 miRNA-590 可上调转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 及 TGF- $\beta 1$ 受体 II, 提示尼古丁诱导的心肌纤维化可能与 miRNA-133、miRNA-590 的表达相关, 即尼古丁下调抗纤维化 miRNA 产生, 促进纤维化进程。

4 小结与展望

房颤及其相关的心肌重构可造成多种严重的心血管不良时间, 其防治对减少心血管疾病死亡具有重要意义。房颤导致的心肌重构可涉及多种机制, 包括能量代谢异常、代谢物沉积、氧化应激、炎症机制等。明确房颤发生及心肌重构机制是预防及延缓疾病进展的基础, 未来有待进一步通过基础及临床研究明确上述机制在心肌重构的因果关系, 并以此为依据开发临床应用方案, 辅助房颤及相关疾病的防治, 减少疾病伤残及死亡。

参考文献

- [1] Seet R C, Friedman P A, Rabinstein A A. Prolonged rhythm monitoring for the detection of occult paroxysmal atrial fibrillation in ischemic stroke of unknown cause [J]. Circulation, 2011, 124 (4): 477-86.
- [2] Li Y, Wu Y F, Chen K P, et al. Prevalence of atrial fibrillation in China and its risk factors [J]. Biomed Environ Sci, 2013, 26: 709-16.
- [3] Singer D E, Albers G W, Dalen J E, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition) [J]. Chest, 2008, 133 (6 Suppl): 546S-92S.
- [4] Nguyen T N, Hilmer S N, Cumming R G. Review of epidemiology and management of atrial fibrillation in developing countries [J]. Int J Cardiol, 2013, 167 (6): 2412-20.
- [5] Chen X, Han P, Zhou T, et al. circRNADb: A comprehensive database for human circular RNAs with protein-coding annotations [J]. Sci Rep, 2016, 6: 34985.

- [6] Ashrafian H, Neubauer S. Metabolomic profiling of cardiac substrate utilization: fanning the flames of systems biology [J]. *Circulation*, 2009, 119(13): 1700–2.
- [7] Tu T, Zhou S, Liu Z, et al. Quantitative proteomics of changes in energy metabolism-related proteins in atrial tissue from valvular disease patients with permanent atrial fibrillation [J]. *Circ J*, 2014, 78(4): 993–1001.
- [8] Sun D M, Yuan X, Wei H, et al. Impaired myocardium energetics associated with the risk for new-onset atrial fibrillation after isolated coronary artery bypass graft surgery [J]. *Coron Artery Dis*, 2014, 25(3): 224–9.
- [9] Lenski M, Schleider G, Kohlhaas M, et al. Arrhythmia causes lipid accumulation and reduced glucose uptake [J]. *Basic Res Cardiol*, 2015, 110(4): 40.
- [10] Kantor P F, Lucien A, Kozak R, et al. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase [J]. *Circ Res*, 2000, 86(5): 580–8.
- [11] Singh S, Schwarz K, Horowitz J, et al. Cardiac energetic impairment in heart disease and the potential role of metabolic modulators: a review for clinicians [J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2014, 7(5): 720–8.
- [12] Saeedi R, Grist M, Wambolt R B, et al. Trimetazidine normalizes postischemic function of hypertrophied rat hearts [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2005, 314(1): 446–54.
- [13] Kim S M, Kim J M, Shin D G, et al. Relation of atrial fibrillation (AF) and change of lipoproteins: Male patients with AF exhibited severe pro-inflammatory and pro-atherogenic properties in lipoproteins [J]. *Clin Biochem*, 2013, 47(10–11): 869–75.
- [14] Shiriha O S, Song M, Dorn G W. How mitochondrial dynamism orchestrates mitophagy [J]. *Circ Res*, 2015, 116(11): 1835–49.
- [15] Dorn G W, Maack C. SR and mitochondria: calcium cross-talk between kissing cousins [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2013, 55: 42–9.
- [16] Bukowska A, Schild L, Keilhoff G, et al. Mitochondrial dysfunction and redox signaling in atrial tachyarrhythmia [J]. *Exp Biol Med* (Maywood), 2008, 233(5): 558–74.
- [17] 马林峰, 杨双强, 杨庆军. 外源性 D-核糖对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. *重庆医科大学学报*, 2011, 36(6): 689–92.
- [18] Wu N, Xu B, Xiang Y, et al. Association of inflammatory factors with occurrence and recurrence of atrial fibrillation: A meta-analysis [J]. *Intern J Cardiol*, 2013, 169(1): 62–72.
- [19] 郑黎晖, 姚 焰, 吴灵敏, 等. 孤立性心房颤动患者血浆高敏 C 反应蛋白与大内皮素-1 浓度变化及相互的关系 [J]. *中国循环杂志*, 2015, 30(3): 240–3.
- [20] Sata N, Hamada N, Horinouchi T, et al. C-reactive protein and atrial fibrillation. Is inflammation a consequence or a cause of atrial fibrillation [J]. *Jpn Heart J*, 2004, 45(3): 441–5.
- [21] Jelena K, Josephin S, Laura U, et al. Galectin-3 in patients with atrial fibrillation undergoing radiofrequency catheter ablation [J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): p1.
- [22] 韩劲松, 王辉山, 汪曾炜, 等. Cox 迷宫Ⅲ型手术治疗风湿性二尖瓣病变伴心房颤动的安全性和有效性 [J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(13): 1011–5.
- [23] Sonmez O, Ertem F U, Vatankulu M A, et al. Novel fibro-inflammation markers in assessing left atrial remodeling in non-valvular atrial fibrillation [J]. *Med Sci Monit*, 2014, 20: 463–70.
- [24] 张 静, 李学文. 炎症因素及氧化应激与心房颤动心肌重构的相关性研究 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2014, 12(5): 565–7.
- [25] 尚冬升, 边云飞, 杨慧宇, 等. 脂联素在高血压致炎症和心肌纤维化中的作用 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23(5): 464–8.
- [26] Zhang P D, Wang W, Wang X, et al. Focal adhesion kinase mediates atrial fibrosis via the AKT/S6K signaling pathway in chronic atrial fibrillation patients with rheumatic mitral valve disease [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(4): 3200–7.
- [27] Martinez-Martinez E, Jurado-Lopez R, Valero-Munoz M, et al. Leptin induces cardiac fibrosis through galectin-3, mTOR and oxidative stress: Potential role in obesity [J]. *J Hypertens*, 2014, 32(5): 1104–14.
- [28] Schwarzenbach H, Nishida N, Calin G A, et al. Clinical relevance of circulating cell-free microRNAs in cancer [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2014, 11(3): 145–56.
- [29] Girmatsion Z, Biliczki P, Bonauer A, et al. Changes in micro RNA-I expression and IK1 upregulation in human atrial fibrillation [J]. *Heart Rhythm*, 2009, 6: 1802–9.
- [30] Karakikes I, Chaanine A H, Kang S, et al. Therapeutic cardiac-targeted delivery of miR-1 reverses pressure overload-induced cardiac hypertrophy and attenuates pathological remodeling [J]. *J Am Heart Assoc*, 2013, 2(2): e000078.
- [31] Barana A, Matamoros M, Dolz-Gaitón P, et al. Chronic atrial fibrillation increases micro RNA-21 in human atrial myocytes decreasing L-type calcium current [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2014, 7(5): 861–8.
- [32] Luo X B, Pan Z W, Shan H L, et al. MicroRNA-26 governs profibrillatory inward-rectifier potassium current changes in atrial fibrillation [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(5): 1939–51.
- [33] Dernellis J, Panaretou M. Effects of C-reactive protein and the third and fourth components of complement (C3 and C4) on incidence of atrial fibrillation [J]. *Am J Cardiol*, 2006, 97(2): 245–8.
- [34] Thum T, Gross C, Fiedler J, et al. MicroRNA-21 contributes to myocardial disease by stimulating MAP kinase signalling in fibroblasts [J]. *Nature*, 2008, 456(7224): 980–4.
- [35] da Silva A M G, de Araújo J N G, de Oliveira K M, et al. Circulating miRNAs in acute new-onset atrial fibrillation and their target mRNA network [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2018, 29(8): 1159–66.
- [36] Ohanian M, Humphreys D T, Anderson E, et al. A heterozygous variant in the human cardiac miR-133 gene, MIR133A2, alters miRNA duplex processing and strand abundance [J]. *BMC Genet*, 2013, 14: 18.
- [37] Masè M, Grasso M, Avogaro L, et al. Selection of reference genes is critical for miRNA expression analysis in human cardiac tissue. A focus on atrial fibrillation [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 41127.