

心房颤动与心房纤维化机制的研究

张 超 刘 旭

【摘要】 心房颤动(AF)是临床上常见的心律失常,65 岁以上的老年人将近 5%患有 AF,心房纤维化为 AF 的发生和维持提供病理基础。研究显示,心房间质纤维化随着年龄增长而增加,在 AF 患者、衰老的动物模型以及充血性心力衰竭(CHF)患者中,同样观察到心肌间质纤维化的现象。在 CHF 的动物模型和选择性心房纤维化的转基因小鼠模型研究中发现,心房间质纤维化增加了 AF 的易感性。研究都提示,心房纤维化可能是 AF 的病理基础。为此,该文对心房纤维化在 AF 发展的机制研究进行综述。

【关键词】 心房颤动;心房纤维化;疾病模型;病理生理学

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2011.04.007

在发达国家,心房颤动(AF)的受影响人群为 1.5%~2%,根据以美国人口为基础的研究预测数据显示,2050 年成人 AF 的发病率将增长 1.5~3 倍^[1]。尽管目前对于 AF 患者的心律和心率控制、药物性和非药物性的治疗手段有了明显的改善,但是,如何从发病原因进行治疗以及对发病高危因素进行修正的一级预防相对于特异性的疾病治疗显得更有意义^[2]。越来越多的研究提示,心肌纤维化(MF)在 AF 的发病中可能起到重要的作用。

1 AF 患者中 MF 的情况

胶原代谢异常是心血管系统发生纤维化的重要原因,有研究表明,AF 患者心房组织中胶原表达明显增加。另外,Spach^[3]研究提示,AF 的发生随心房纤维化程度的增加而增加,表明心房间质纤维化是 AF 发生和维持的重要因素之一。

通过对尸检以及从患者身体活检获得的心房组织进行相关性分析发现,AF 患者都存在心房纤维化。相对于正常窦性心律组,AF 患者的心房纤维化程度更为严重^[4,5]。同样,心脏手术后并发 AF 患者的心房纤维化程度仍比窦性心律严重。这些数据表明了与窦性心律患者相比,AF 患者的心房纤维化水平更为显著。相似的回顾性分析也发现,在术后发生 AF 的患者中,能观察到心房纤维化的发生,而术后窦性心律的患者却没有这样现象^[5]。

2 MF

MF 是指胶原浓度显著升高或胶原容积分数显著高于正常值,其主要的特征为成纤维细胞数目增多和心肌细胞外间质胶原过度沉积。正常心肌间质是由细胞性和非细胞性结构组成。按 Weber 的

分型方法^[6],MF 可分为 4 型:(1)间质纤维化:胶原纤维增粗,出现在原先没有胶原的肌间隙;(2)血管周围纤维化:胶原沉积在心肌内冠状动脉的外膜;(3)修复性纤维化:出现心肌细胞坏死和显微疤痕灶;(4)丛状纤维化:胶原呈漩涡状排列,心肌纤维弥散分布。

3 心房纤维化的机制

3.1 转化生长因子- β_1 在 心房纤维化中的作用

转化生长因子- β (TGF- β)是迄今发现最强的细胞外基质沉积促进剂,被认为是关键的致纤维化因子^[7]。

研究发现,TGF- β_1 是胶原纤维和其他细胞外基质成分合成和沉积的强有力始动因子。Verheule 等^[8]应用转基因小鼠模型的研究发现,在过表达 TGF- β_1 的转基因小鼠模型中,尽管心房和心室的 TGF- β_1 表达水平相同,但是 MF 只选择性地发生在心房,对心室却没有影响。同时,在 TGF- β_1 转基因小鼠模型中,在没有离子重构、心房扩大和充血性心力衰竭(CHF)的情况下,单纯的心房间质纤维化即可诱导 AF 的发生。同时,该研究也证明了,心房纤维化水平的增高可以引起心房传导的异质性和 AF 易感性的增加。Nakajima 等^[9]发现,持续表达 TGF- β_1 的小鼠只发生选择性的引起心房而不是心室纤维化,这提示:心房成纤维细胞可能对 TGF- β_1 的刺激更敏感。在另外一个相似的研究中,Rosenkranz 等^[10]也同样发现,在高表达 TGF- β_1 的小鼠中,心房纤维化的水平增加,这些小鼠从而更容易发生 AF。所有这些研究都提示,TGF- β_1 在 MF,尤其是心房纤维化中起重要的作用,并且可能是 AF 的基质性因素。

开发 TGF- β_1 单克隆抗体消除 TGF- β_1 的作用,

阻断其诱导的心房纤维化继而阻止 AF 的发生。这可能成为 AF 的一个新靶点。

3.2 结缔组织生长因子在心房纤维化中的作用

结缔组织生长因子(CTGF)是促成纤维细胞分裂和胶原沉积的细胞因子,业已证实其与多种器官纤维化的发生、发展有着密切联系^[11]。

CTGF 在心脏成纤维细胞和心肌细胞中的表达是由 TGF- β_1 特异性诱导的。近年 Dean 等^[11]在大鼠心肌梗死模型中发现,TGF- β_1 与 CTGF 的蛋白表达存在时间和心脏部位差异。TGF- β_1 mRNA 及其蛋白表达在心肌梗死后 1 周时升高最明显,主要表达在梗死灶的边缘区域及瘢痕形成处;相反,CTGF mRNA 及其蛋白的表达高峰则出现在心肌梗死后 180 d,表达部位在正常心肌组织。由此,推断 TGF- β_1 主要参与心肌梗死初期炎症反应和损伤修复的急性期,而 CTGF 则与损伤后的 MF 有关。Ruprez 等^[12]研究发现,CTGF 在血管紧张素 II(Ang II)引起的 MF 中起着关键作用,通过血管紧张素受体拮抗剂可以下调 TGF- β_1 的表达,从而改善纤维化程度,认为 CTGF mRNA 的表达主要是在纤维化时期而不是纤维化的启动阶段。近年研究表明,心房纤维化为 AF 的发生提供了一种病理基础,AF 时心房肌局部肾素-血管紧张素系统(RAS)激活是引起心房肌间质纤维化的主要原因之一。在 AF 合并 CHF 的患者及动物模型的心房组织中,均发现有不同程度的 MF 及 TGF- β_1 表达的增加。提示 CTGF 在 MF 中起着一定的作用。其上游因子 TGF- β_1 在 AF、MF 中可能是起着纤维化起始的作用,CTGF 则在维持和进展中起着重要作用,由此 CTGF 是否成为另一个抗纤维化、减缓和阻止 AF 的靶点,阻断 TGF- β_1 引发 MF,值得进行进一步探讨。

3.3 RAS 在心房纤维化中的作用

RAS 在心肌结构重构和 CHF、心肌梗死、心脏病等疾病状态下的 MF 过程中起重要作用。

新近研究发现,AF 时心房肌局部 RAS 激活是引起心房肌间质纤维化的主要原因。AF 患者心房肌 I 型和 III 型胶原含量显著增加,与 AF 持续时间和复发率呈正相关,而心房成纤维细胞合成、分泌 I 型和 III 型胶原主要受 RAS 调节。有丝分裂原激活蛋白激酶(MAPK)是 RAS 引起心房间质纤维化的主要途径之一,通过一系列酶促反应,激活心肌间质细胞纤维化网络,导致心房肌纤维化。Xiao 等^[13]证实血管紧张素转化酶(ACE)过表达的转基因小鼠模型可导致心房纤维化。Boldt 等^[14]的临床和动物研究表明,使用 ACE 抑制剂可降低 CHF 的

AF 发病概率及易感性。与动物研究相似,Goette 等^[15]报道:相比于窦性心律,在心房纤维化和 AF 患者体内 Ang II 水平提高了,细胞外信号调节激酶 2(extracellular signal-regulated kinase 2, ERK2),活化 ERK1/ERK2 的 mRNA 和蛋白质表达显著增加。Ehrlich 等^[16]在长期心室快速起搏诱发 CHF 犬心房肌 Ang II 含量较对照组犬显著升高,是导致 CHF 犬心房间质纤维化和 AF 发生的主要原因,而依那普利能够显著降低 CHF 犬心房组织 Ang II 含量,抑制心房肌纤维化,减少 AF 发生。Pedersen 等^[17]的临床研究发现,ACE 抑制能够降低孤立性 AF 患者的心房纤维化水平,群哌普利能使心肌梗死伴左室功能障碍患者 AF 发病率减少达 55%。这些临床数据表明,ACE 抑制剂对延缓心房纤维化和 AF 进展都有一定的作用。

3.4 炎症因子在心房纤维化中的作用

研究认为,炎症和氧化应激可能在 AF 的发生、发展以及疾病状态的维持中具有促进作用。Tang 等^[18]研究发现,冠状动脉搭桥术后患者的 AF 发病率较高,同时,C 反应蛋白(CRP)的峰值水平与冠状动脉搭桥术后 AF 发病率呈正相关。另外,在 AF 患者中,CRP 的水平也比正常人显著性增高,持续性 AF 患者的 CRP 水平又比阵发性 AF 的显著增高。CRP 不仅与 AF 的存在关联并且可以预测日后发生 AF 的概率增高。Lo 等^[19]发现,体外循环手术后 AF 时 CRP 的水平增加。Chung 等^[20]和 Dernellis 等^[21]在各自的研究中发现,非手术后 AF 时 CRP 水平增加。众所周知,CRP 是一项反映机体炎症状态的敏感指标。Tang 等^[18]认为肺炎衣原体感染可能是通过起始炎症反应引起了 CRP 与 AF 关联。因为肺炎衣原体感染后的内皮细胞可以产生单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、IL-8、IL-18、肿瘤坏死因子(TNF)、干扰素和可溶性细胞间黏附分子。而这些细胞因子在启动和维持 AF 状态的炎症反应中起重要作用。肺炎衣原体感染的病理特征与 AF 存在相似性。因而,如果这一推断成立的话,能够治疗肺炎衣原体感染的大环内酯类抗生素将可能成为一种新的降低 AF 发病的靶向药物。为此,开展大规模的肺炎衣原体与 AF 之间关联的血清学研究,证明肺炎衣原体感染在 AF 中的作用有着重要的意义。

炎症和氧化应激可引起心房的电重构和结构重构,致心房纤维化以及诱发 AF。AF 时心房肌细胞发生钙超载,引起凋亡。氧化应激时,增多的活性氧簇(ROS)可通过直接影响钙调蛋白或间接通

过细胞膜脂质过氧化产生细胞内 Ca^{2+} 超负荷,参与 AF 电重构,另外还能损伤亚细胞器结构和功能。CRP 与氧化应激是通过怎么样的机制协同使心肌发生纤维化、诱发 AF,还有待进一步探讨。

3.5 基质金属蛋白酶在 MF 中的作用

基质金属蛋白酶 (MMPs) 的正常表达及 MMPs/基质金属蛋白酶组织抑制剂 (TIMPs) 的适当比例,是维持心肌胶原纤维及心脏结构正常的重要因素。研究表明,MMPs 的表达及活性过度增强或 MMPs/TIMPs 比例失调与 MF 有密切关系。研究发现,MMP-2/TIMP 转录水平失衡可以引起 AF 患者心房组织中 I 型胶原分子重构,因此认为 MMPs/TIMPs 比例失调可能是 AF 患者心房肌纤维化的基质性机制,参与了 AF 的发生和维持。Hoit 等^[22,23]发现在长期心房快速起搏诱发的 AF 犬模型中,其心房肌 MMP-9 的活性较窦性心律组犬心房肌增加 50%,而其特异性组织抑制因子 4 水平却下降了 50%。Boixel 等^[24]在心肌梗死造成的重度 CHF 大鼠左心房中发现,MMP-2、7 的蛋白表达显著提高,同时伴有明显的间质纤维化。Xu 等^[25]在对因扩张型心肌病进行心脏移植患者进行心房 MMP-2、TIMP-1、2 以及胶原蛋白表达研究也发现 MMP-2 高表达,且与 AF 的发生及进展相关。这些研究均都证明了 MMPs/TIMPs 失衡是 CHF 时心房间质纤维化进程的重要原因,并在 CHF 时 AF 的发生与维持中起作用。

3.6 Ang II 的作用

近年研究发现,AF 时心房局部 RAS 以及 MAPK 途径的激活是引起心房肌间质纤维化的主要原因。另外,Ang II 介导的 c-Jun 氨基末端激酶/信号传导和转录激活因子 (c-JUN N-terminal kinase/signal transducers and activators of transcription, JNK/STAT) 途径在 AF 中具有重要的作用^[26]。Ang II 可刺激提高 TGF- β_1 的表达,引起 MF。在心脏的体内外研究发现,在心脏肌纤维母细胞、心肌成纤维细胞和血管平滑肌细胞中,Ang II 可上调 TGF- β_1 的表达,促进细胞增殖。Kupfahl 等^[27]的研究发现 Ang II 并不是直接刺激胶原表达,而是通过上调 TGF- β_1 ,然后通过 TGF- β_1 再刺激胶原的产生。在鼠的心脏血管组织及高血压鼠动物模型中,Ang II 拮抗剂可抑制 TGF- β_1 的表达,从而预防 MF,而在 TGF- β_1 基因敲除小鼠中,Ang II 并不能诱导心肌肥大。Tsai 等^[26]的研究发现,Ang II/Rac GTP 酶激活蛋白 1/STAT 3 (angiotensin II/rac GT pase activating protein 1/signal transducers and activators of transcription 3, Ang II/Rac1/

STAT 3) 在介导心房肌结构重构以及 AF 中起着很重要的作用,并且洛沙坦以及他汀类药物可以逆转 Ang II 介导的 AF 心房重构。这些都提示,Ang II 也参与了 AF 的 MF。

3.7 其他

除外上述的一些可能性机制,还有一些暂时不是很确定与 AF 的 MF 关系之因素。其中研究比较多的是链接蛋白 43 (Cx43)^[28],有研究认为 MF 以及 Cx43 的重构参与了人类 AF 的病理生理机制,但是,Cx 与 MF 的关系,以及 Cx43、MF 和 AF 是否存在直接联系,到目前尚未明确。Liu 等^[29]的近期研究,在注射乙酰胆碱使右心房起搏诱导的猪 AF 模型中发现,Cx43 的表达在心房复杂碎裂电位 (CFAE) 部位明显的降低,同时发现在 Cx43 表达低下的部位,MF 的程度则增加了。研究的结果提示,左心房 CAFE 部位的 Cx43 下调以及 MF 很可能是潜在 CAFE 的病理机制。但是这种现象在 AF 中的作用还有待进一步的明确。

4 结语

MF 是冠心病、高血压、心肌病等多种常见心脏疾病向终末期心脏病发展的一个必然过程。有证据表明,心房纤维化在 AF 的维持和发展中有重要的作用,可能是治疗 AF 的一个潜在新靶点。近年来,尽管 AF 患者心房纤维化发生及其调控机制的研究取得了一些进展,但仍有许多确切机制需要进一步研究探讨。同时,药物治疗发现某些非传统的抗心律失常药物可以通过阻止心房纤维化,从而防止心房结构重构,有利于 AF 的治疗。然而,到底 MF 是 AF 的基质性基础还是 AF 预后差的指标呢,现在仍不能确定,因此,很值得进行这方面的研究,以发现新的靶向心房纤维化的药物,从而减缓或阻止纤维化进一步发展并改善 AF 的治疗。

参 考 文 献

- [1] Roberts JD, Gollob MH. Impact of genetic discoveries on the classification of lone atrial fibrillation [J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55(8):705-712.
- [2] Guglin M, Garcia M, Yarnoz MJ, et al. Non-antiarrhythmic medications for atrial fibrillation: from bench to clinical practice [J]. J Interv Card Electrophysiol, 2008, 22(2): 119-128.
- [3] Spach MS. Mounting evidence that fibrosis generates a major mechanism for atrial fibrillation [J]. Circ Res, 2007, 101(8): 743-745.
- [4] Nguyen BL, Fishbein MC, Chen LS, et al. Histopathological substrate for chronic atrial fibrillation in humans [J]. Heart Rhythm, 2009, 6(4):454-460.

- [5] Mariscalco G, Engstrom KG, Ferrarese S, et al. Relationship between atrial histopathology and atrial fibrillation after coronary bypass surgery [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2006, 131(6):1364-1372.
- [6] Burlew BS, Weber KT. Connective tissue and the heart. Functional significance and regulatory mechanisms [J]. *Cardiol Clin*, 2000, 18(3):435-442.
- [7] Li X, Ma C, Dong J, et al. The fibrosis and atrial fibrillation; is the transforming growth factor-beta 1 a candidate etiology of atrial fibrillation [J]. *Med Hypotheses*, 2008, 70 (2): 317-319.
- [8] Verheule S, Sato T, Everett T, et al. Increased vulnerability to atrial fibrillation in transgenic mice with selective atrial fibrosis caused by overexpression of TGF-beta1 [J]. *Circ Res*, 2004, 94(11):1458-1465.
- [9] Nakajima H, Nakajima HO, Salcher O, et al. Atrial but not ventricular fibrosis in mice expressing a mutant transforming growth factor-beta(1) transgene in the heart [J]. *Circ Res*, 2000, 86(5):571-579.
- [10] Rosenkranz S, Flesch M, Amann K, et al. Alterations of beta-adrenergic signaling and cardiac hypertrophy in transgenic mice overexpressing TGF-beta (1) [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2002, 283(3):H1253-H1262.
- [11] Dean RG, Balding LC, Candido R, et al. Connective tissue growth factor and cardiac fibrosis after myocardial infarction [J]. *J Histochem Cytochem*, 2005, 53(10):1245-1256.
- [12] Ruperez M, Lorenzo O, Blanco-Colio LM, et al. Connective tissue growth factor is a mediator of angiotensin II -induced fibrosis[J]. *Circulation*, 2003, 108(12):1499-1505.
- [13] Xiao HD, Fuchs S, Campbell DJ, et al. Mice with cardiac-restricted angiotensin-converting enzyme (ACE) have atrial enlargement, cardiac arrhythmia, and sudden death[J]. *Am J Pathol*, 2004, 165(3):1019-1032.
- [14] Boldt A, Scholl A, Garbade J, et al. ACE-inhibitor treatment attenuates atrial structural remodeling in patients with lone chronic atrial fibrillation [J]. *Basic Res Cardiol*, 2006, 101(3):261-267.
- [15] Goette A, Hoffmanns P, Enayati W, et al. Effect of successful electrical cardioversion on serum aldosterone in patients with persistent atrial fibrillation[J]. *Am J Cardiol*, 2001, 88(8): 906-909, A8.
- [16] Ehrlich JR, Hohnloser SH, Nattel S. Role of angiotensin system and effects of its inhibition in atrial fibrillation; clinical and experimental evidence[J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(5):512-518.
- [17] Pedersen OD, Bagger H, Kober L, et al. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction[J]. *Circulation*, 1999, 100(4):376-380.
- [18] Tang RB, Dong JZ, Liu XP, et al. Inflammation and atrial fibrillation; is Chlamydia pneumoniae a candidate pathogen of atrial fibrillation? [J]. *Med Hypotheses*, 2006, 67 (3): 462-466.
- [19] Lo B, Fijnheer R, Nierich AP, et al. C-reactive protein is a risk indicator for atrial fibrillation after myocardial revascularization [J]. *Ann Thorac Surg*, 2005, 79 (5): 1530-1535.
- [20] Chung MK, Martin DO, Sprecher D, et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias; inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 2001, 104(24):2886-2891.
- [21] Dernellis J, Panaretou M. Left atrial function in patients with a high C-reactive protein level and paroxysmal atrial fibrillation[J]. *Acta Cardiol*, 2006, 61(5):507-511.
- [22] Hoit BD, Takeishi Y, Cox MJ, et al. Remodeling of the left atrium in pacing-induced atrial cardiomyopathy[J]. *Mol Cell Biochem*, 2002, 238(1-2):145-150.
- [23] Hoit BD. Matrix metalloproteinases and atrial structural remodeling[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 42(2):345-347.
- [24] Boixel C, Fontaine V, Rucker-Martin C, et al. Fibrosis of the left atria during progression of heart failure is associated with increased matrix metalloproteinases in the rat[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 42(2):345-347.
- [25] Xu J, Cui G, Esmailian F, et al. Atrial extracellular matrix remodeling and the maintenance of atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 2004, 109(3):363-368.
- [26] Tsai CT, Lai LP, Kuo KT, et al. Angiotensin II activates signal transducer and activators of transcription 3 via Rac1 in atrial myocytes and fibroblasts; implication for the therapeutic effect of statin in atrial structural remodeling[J]. *Circulation*, 2008, 117(3):344-355.
- [27] Kupfahl C, Pink D, Friedrich K, et al. Angiotensin II directly increases transforming growth factor beta1 and osteopontin and indirectly affects collagen mRNA expression in the human heart[J]. *Cardiovasc Res*, 2000, 46(3):463-475.
- [28] Luo MH, Li YS, Yang KP. Fibrosis of collagen I and remodeling of connexin 43 in atrial myocardium of patients with atrial fibrillation[J]. *Cardiology*, 2007, 107(4):248-253.
- [29] Liu X, Shi HF, Tan HW, et al. Decreased connexin 43 and increased fibrosis in atrial regions susceptible to complex fractionated atrial electrograms [J]. *Cardiology*, 2009, 114(1):22-29.

(收稿:2011-03-15 修回:2011-06-13)

(本文编辑:朱 映)