

心力衰竭合并心房颤动与心房纤维化研究

肖兴平 薛竟宜 李为民

【摘要】 心房颤动在心力衰竭患者中普遍存在,心力衰竭时通过激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RASS),促进转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)和炎症因子的表达,增强氧化应激等加重心房纤维化,促进心房颤动的发生。抑制 RASS 的过度激活,降低 TGF- $\beta 1$ 和炎症因子的表达,减轻氧化应激作用将成为预防心力衰竭患者心房颤动发生的治疗靶点。

【关键词】 心力衰竭;心房颤动;纤维化

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2012.02.002

心力衰竭(心衰)患者心房颤动(房颤)的发病率增高,心功能 NAYH II ~ IV 级患者中,房颤的发生率可达 35%^[1],并可进一步加重心衰,增加死亡风险。弗兰明汉(Framingham)心脏中心研究表明,房颤患者心衰发病率平均每年增加 3.3%,心衰患者中房颤的发病率每年新增 5.5%,合并两病症的患者死亡风险比单一疾病时都明显增高^[2]。心衰时房颤的发生与心房结构重构密切相关,心房肌纤维化是心衰合并房颤的重要原因。

1 共同的危险因素

心衰和房颤存在许多共同危险因素如:性别、年龄、遗传因素等。研究表明,年龄 > 40 岁后,发生心衰风险增加 20%,发生房颤风险男性增加 26%,女性增加 23%;糖尿病和高血压病都是心衰和房颤发生的独立危险因素,在糖尿病和血糖正常者中心衰发病率为 17% 和 6%,房颤发生率为 14.9% 和 10.3%;高血压病占心衰患者住院病因的第二位,高血压患者的房颤发病风险较正常人增加 1.4 倍。此外,抽烟、酗酒、肥胖、甲亢、心脏病(缺血性心脏病、瓣膜病、心肌病、左室收缩/舒张功能障碍)等也是心衰和房颤共同的危险因素^[1]。

2 心衰心房纤维化机制

心肌纤维化是由于过多的成纤维细胞增殖和细胞外基质蛋白在间质沉积,导致细胞外基质沉积与降解失去平衡所致。研究证实,心衰导致心房纤维化机制主要包括:(1)肾素-血管紧张素-醛固酮系

统(RASS)过度激活;(2)转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)表达增高;(3)炎症因子表达增加;(4)氧化应激作用增强^[3-6]。

2.1 RASS 过度激活

心衰时,心室内压力增加使共同的压力信号通路——RASS 过度激活:(1)血管紧张素 II (Ang II)分泌增加,增强促有丝分裂蛋白活性,促进成纤维细胞增殖、胶原蛋白合成、细胞凋亡和细胞外基质纤维化。Xiao 等^[7]研究表明,过表达血管紧张素转化酶的转基因小鼠,可出现心肌明显纤维化。依那普利可显著降低心衰犬或是快速心房起搏犬心房纤维化,并缩短房颤持续时间^[3];(2)结缔组织生长因子(CTGF)表达上调,上调的 CTGF 可以调节成纤维细胞黏附、增殖和细胞外基质合成^[4],促进心衰时心房纤维化进程。此外,房颤兔心肌中 Ang II 水平升高,心房纤维化明显,血管紧张素 1 型受体(AT1)拮抗剂(缬沙坦),可明显抑制心房肌纤维化^[8],并使心衰患者房颤的发生率降低 37%^[9],提示 Ang II 可能通过与 AT1 结合促进心房纤维化过程。

醛固酮可以直接诱导成纤维细胞产生细胞外基质和金属蛋白酶^[10],促进心肌纤维化。虽然血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)能有效降低心衰犬心房肌纤维化,但长期应用会出现醛固酮逃逸现象。血浆中醛固酮水平持续增高,加重心衰时心肌纤维化程度,促进房颤发生^[11]。研究表明,醛固酮可使 AT1 α 基因敲除小鼠 CTGF 表达增加,促进心肌纤维化,醛固酮受体拮抗剂——依普利酮可以明显降低 CTGF 的表达,抑制心肌纤维化^[12],另一药

物螺内酯,也可明显降低心衰犬或心肌梗死后心衰大鼠心房纤维化^[13];用螺内酯治疗心衰的患者,可以使左房内径缩小,同时通过抑制心肌胶原的合成阻止心肌纤维化,改善心衰患者心肌结构重构和心房传导^[14]。因此,醛固酮是心衰心房纤维化病理生理过程中的重要因素之一。

2.2 TGF- β 1 表达增加

TGF- β 1 是致心肌纤维化的生长因子之一,可通过促进胶原、纤连蛋白和层黏蛋白等细胞外基质的合成,抑制胶原降解,促进心肌纤维化发生。研究表明,在过表达 TGF- β 1 的转基因小鼠,尽管心房和心室肌同样高表达 TGF- β 1,却表现为特征性的心房间质纤维化,提示 TGF- β 1 是导致心房纤维化的重要因素^[15]。此外,激活的 TGF- β 1 受体还可以促进 CTGF 表达,CTGF 通过局部释放和旁分泌途径刺激细胞外基质蛋白表达,促进心肌纤维化^[16]。Stamber 等^[17]研究证实,应用吡非尼酮可降低心衰犬心肌 TGF- β 1 表达,抑制心房纤维化,改善心肌传导异常,减少房颤发生。因此,TGF- β 1 可能成为抑制心肌纤维化的重要治疗靶点。

2.3 炎症因子表达增加

炎症因子过度表达可以诱导心肌细胞凋亡和心肌纤维化。研究表明,房颤患者或心衰时,许多炎症因子如白细胞介素-1,6(IL-1,6)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、肿瘤坏死因子(TNF- α)表达增加^[18]。炎症因子的表达增加在心衰时促进房颤发生的病理过程中起到重要的作用。心衰时,MCP-1 表达增加,并通过产生细胞因子 TGF- β 1 促进心肌纤维化发生,因此阻断 MCP-1 可减少 TGF- β 1 表达,进而抑制心肌纤维化。研究显示,吡格列酮可通过抑制 MPC-1 介导的炎症反应,减少心肌纤维化。P38 丝裂原活化蛋白激酶(P38MAPK)在心衰时细胞凋亡、炎症因子产生及转录调节过程中起重要作用。金属基质蛋白酶(MMPs)是一组能特异降解细胞基质成分的 Zn^{2+} 依赖家族酶,包括明胶酶、胶原酶、基质溶解素和膜型 MMPs,在心肌重构中起重要作用。研究表明,过表达 P38MAPK 上游激酶 MKK6bE 的转基因小鼠,P38MAPK, TNF- α 、IL-6 和 MMPs 表达显著增加,并出现心肌显著纤维化,应用 P38MAPK 抑制剂可降低血浆中炎症因子 TNF- α 、IL-6 水平,抑制细胞外基质重构,减少心肌纤维化,延长小鼠生存时间^[5]。此外,TNF- α 可直

接激活 MMPs,促进心衰时心房肌纤维化。并发现,过表达 TNF- α 转基因小鼠的心肌 MMP-2,9 表达增加,同时出现细胞外基质降解,纤维蛋白结构异常,发生左室细胞外基质重构,心肌纤维化,最终发展为心衰^[19],应用 MMP 抑制剂可明显抑制心衰犬心房结构重构,降低心肌纤维化,减少房颤发生。

因此,炎症细胞因子可能通过调节 MMPs 表达,促进心肌纤维化,抑制炎症因子或 MMPs 活性可能是预防心衰房颤发生的一个新途径。

2.4 氧化应激

心衰病理生理进程与氧化应激密切相关,氧化应激作用增强,产生大量活性氧(ROS)。ROS 通过刺激心肌成纤维母细胞增殖,直接激活 MMPs 或通过刺激核因子(NF- κ B)、激活蛋白-1(AP-1),进而增加 MMPs 表达,参与细胞外基质重构,促进心肌纤维化。烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶是调节心肌纤维化的关键物质,在动物模型中已经证实,Rho 激酶激活和 NADPH 亚基表达增加可以促进氧化应激,Rho 激酶抑制剂——法舒地尔可明显抑制 Rho 激酶的磷酸化和 NADPH 亚基的表达,降低氧化应激,抑制心肌纤维化^[12]。研究表明,具有抗氧化作用的吡格列酮,能够抑制心衰兔心房重构,降低心房纤维化,减少房颤发生^[6]。心衰患者,NADPH 氧化酶活性增强,ROS 产生增加,过量 ROS 可通过促进成纤维细胞增殖和 MMPs /组织金属蛋白酶抑制剂(TIMPs)活性失衡,使间质纤维化促进心肌纤维化进展。Kim 等^[20]研究表明,与无房颤组患者相比,房颤组患者产生氧自由基的相关基因表达上调,具抗氧化作用基因表达下调。冠脉搭桥术后,发生房颤患者的右心房 NADPH 氧化酶活性较保持窦性心律的患者显著增高,血浆脂质氧化标志物和蛋白质氧化产物在再灌注后显著升高,并证实 NADPH 氧化酶活性可作为术后发生房颤独立预测因子。GISSI-HF 研究^[21]表明,具有抗氧化作用的瑞舒伐他汀可以使心衰患者房颤的发生率降低 13%。此外,超氧化物类可以刺激成纤维细胞增殖使 TGF- β 1 表达上调促进心肌纤维化^[20]。这些研究表明氧化应激直接或间接参与细胞外基质蛋白的代谢,是心衰时促进心房纤维化的另一重要因素。

总之,心衰患者房颤发生率明显增加,将进一步恶化心功能,增加血栓栓塞等并发症的发生,其

机制与心衰心房重构、纤维化密切相关。

参 考 文 献

- [1] Lubitz SA, Benjamin EJ, Ellinor PT. Atrial fibrillation in congestive heart failure[J]. *Heart Fail Clin*, 2010,6(2):187-200.
- [2] Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study[J]. *Circulation*, 2003,107(23):2920-2925.
- [3] Shi Y, Li D, Tardif JC, et al. Enalapril effects on atrial remodeling and atrial fibrillation in experimental congestive heart failure[J]. *Cardiovasc Res*, 2002,54(2):456-461.
- [4] Ko WC, Hong CY, Hou SM, et al. Elevated expression of connective tissue growth factor in human atrial fibrillation and angiotensin II-treated cardiomyocytes[J]. *Circ J*, 2011, 75(7):1592-1600.
- [5] Li M, Georgakopoulos D, Lu G, et al. p38 MAP kinase mediates inflammatory cytokine induction in cardiomyocytes and extracellular matrix remodeling in heart[J]. *Circulation*, 2005,111(19):2494-2502.
- [6] Shimano M, Tsuji Y, Inden Y, et al. Pioglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activator, attenuates atrial fibrosis and atrial fibrillation promotion in rabbits with congestive heart failure[J]. *Heart Rhythm*, 2008, 5(3): 451-459.
- [7] 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.
- [8] He X, Gao X, Peng L, et al. Atrial fibrillation induces myocardial fibrosis through angiotensin II type 1 receptor-specific arakadia-mediated downregulation of smad7[J]. *Circ Res*, 2011,108(2):164-175.
- [9] Maggioni AP, Latini R, Carson PE, et al. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT)[J]. *Am Heart J*, 2005,149(3):548-557.
- [10] Delcayre C, Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. The role of aldosterone[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2002, 34(2): 1577-1584.
- [11] Dixen U, Ravn L, Soeby-Rasmussen C, et al. Raised plasma aldosterone and natriuretic peptides in atrial fibrillation[J]. *Cardiology*, 2007,108(1):35-39.
- [12] Kagiya S, Matsumura K, Goto K, et al. Role of Rho kinase and oxidative stress in cardiac fibrosis induced by aldosterone and salt in angiotensin type 1a receptor knockout mice in mice[J]. *Regul Pept*, 2010, 160(1-3):133-139.
- [13] Yang SS, Han W, Zhou HY, et al. Effects of spironolactone on electrical and structural remodeling of atrium in congestive heart failure dogs[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2008,121(1):38-42.
- [14] Kimura M, Ogawa H, Wakeyama T, et al. Effects of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone on atrial conduction and remodeling in patients with heart failure[J]. *J Cardiol*, 2011, 57(2):208-214.
- [15] Verheule S, Sato T, Everett T 4th, 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.
- [16] Aldhoon B, Melenovsk? V, Peichl P, et al. New insights into mechanisms of atrial fibrillation[J]. *Physiol Res*, 2010, 59(1):1-12.
- [17] Stambler BS, Fenelon G, Shepard RK, et al. Characterization of sustained atrial tachycardia in dogs with rapid ventricular pacing-induced heart failure[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2003, 14(5):499-507.
- [18] Li J, Solus J, Chen Q, et al. Role of inflammation and oxidative stress in atrial fibrillation [J]. *Heart Rhythm*, 2010, 7(4): 438-444.
- [19] Li YY, Feng YQ, Kadokami T, et al. Myocardial extracellular matrix remodeling in transgenic mice overexpressing tumor necrosis factor alpha can be modulated by anti-tumor necrosis factor alpha therapy[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97(23):12746-12751.
- [20] Kim YM, Kattach H, Ratnatunga C, et al. Association of atrial nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase activity with the development of atrial fibrillation after cardiac surgery[J]. *J Am Coll Cardio*, 2008, 51(1):68-74.
- [21] Maggioni AP, Fabbri G, Lucci D, et al. Effect of rosuvastatin on atrial fibrillation occurrence: ancillary results of the GISSI-HF trial[J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(19):2327-2336.

(收稿:2011-12-05 修回:2012-02-10)

(本文编辑:金谷英)