

心房重构研究进展

顾 俊 胡 伟 刘 旭

【摘要】 心房重构是心房颤动(房颤)发生和维持的重要因素,包括电重构和结构重构。近年来心房重构机制研究逐渐深入,针对心房重构的房颤上游治疗成为研究热点。该文针对心房重构机制的研究进展和相关治疗作一综述。

【关键词】 心房重构;结构重构;电重构;心房颤动

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2014.06.015

心房颤动(atrial fibrillation, AF)引起的血流动力学异常及血栓事件使患者的致残率、死亡率明显增加。心房重构包括电重构和结构重构,是 AF 发生、维持的基础^[1]。研究表明心房重构的早期改变通常表现为电生理及离子通道特征发生变化,即电重构,其具有一定的可逆性;晚期则表现为心房结构重构,具有不可逆转的特点^[1]。

1 心房电重构

心房电重构的概念由 Wijffels 等于 1995 年首次提出,是指 AF 时心房有效不应期缩短,同时 P 波时程增加、心房肌不应期离散度增加。心房不应期缩短利于心房内多折返波的生成,促进 AF 发生和维持。

1.1 离子通道重构

心房电重构的基础是离子通道表达或活性的改变,即离子通道重构。心房电重构过程中涉及的主要离子通道包括钙离子、钾离子、钠离子通道。心房各离子通道重构特点的研究进展如下。

1.1.1 钙离子通道

心肌细胞有多种钙离子通道蛋白,其中 L-型钙通道电流(I_{Ca-L})在调节心房肌细胞动作电位时程和有效不应期中发挥重要作用。研究报道,70% AF 患者的心房肌细胞中可见 I_{Ca-L} 减弱,它是动作电位时程和心房不应期缩短的重要因素^[1]。AF 发作时

出现的快速心房收缩频率可明显增加细胞内钙离子负荷,造成钙超载,而心房肌细胞通过自身保护机制(负反馈机制)下调 I_{Ca-L} 通道蛋白表达,减少钙离子内流,减少胞内的钙超载现象,由此造成动作电位时程缩短,促进 AF 进展。AF 发作时不仅下调 I_{Ca-L} 通道蛋白表达,还可通过蛋白去磷酸化、促进蛋白降解等途径降低该通道的功能和活性^[2-3]。此外,细胞内钙离子浓度的变化可造成动作电位时程频率依赖性的丢失,促进房内折返的形成。

1.1.2 钾离子通道

AF 动物模型中心房瞬时外向钾离子电流(I_{to})密度及其通道蛋白 Kv4.3 表达水平均明显降低^[1]。与此类似,慢性 AF 患者的左、右心耳组织中 Kv4.3 表达及 I_{to} 密度也明显下降^[4]。此外,AF 时活化的蛋白水解酶 calpain 参与了 Kv4.3 蛋白的降解,降低 I_{to} 密度^[3]。

临床研究发现,AF 患者心房组织的内向整流性钾通道电流(I_{K1})密度及通道蛋白表达较窦性心律者增高,是造成动作电位时程缩短的重要原因之一^[1]。另外,在瓣膜性心脏病合并 AF 患者的心房组织中, I_{K1} 通道组成单位 Kir2.1 mRNA 和蛋白表达明显增加,伴有 I_{K1} 密度增强^[5]。

研究证实,AF 动物模型和临床患者中存在乙酰胆碱激活的钾离子电流(I_{KAch})密度增加及通道蛋白表达上调,其可能参与有效不应期的缩短^[1]。但在心房重构的动物模型中, I_{KAch} 密度增大, I_{KAch} 通道组成亚单位 Kir3 的 mRNA 和蛋白水平表达却无明显改变^[6-7],甚至在 AF 患者心房组织中 Kir3 的表达反而降低^[8]。因此,有学者推测 I_{KAch} 增加并不归因于其离子通道亚单位表达的增加,而可能源于其

基金项目:上海市医学重点专科建设计划(ZK2012A24);中国医师协会房颤专项基金(2013-2-12);上海市闵行区科委项目(2012MHZ072)

作者单位:201100 上海市闵行区中心医院心内科(顾 俊,胡伟);200030 上海交通大学附属胸科医院心内科(刘 旭)

通信作者:胡 伟,Email: forrestgu@126.com

他途径。进一步研究发现, AF 发生时蛋白激酶 C (PKC) 明显激活, $I_{K_{ACh}}$ 密度放大, 抑制 PKC 可使 $I_{K_{ACh}}$ 密度降低^[7]。因此, AF 时 $I_{K_{ACh}}$ 的放大可能与 PKC 激活有关。

相对于窦性心律, 慢性 AF 患者的左心耳超速延迟整流钾离子电流(I_{Kur})密度明显下降^[4]。 I_{Kur} 离子通道亚基 Kv1.5 的 mRNA 表达下调可能是 AF 时 I_{Kur} 密度降低的分子基础。编码 Kv1.5 亚基的 KCNA5 基因突变可使患者对 AF 的易感性增加, 该突变是家族性孤立性 AF 的一种基因型^[9]。

1.1.3 钠离子通道

房颤犬模型中钠离子通道亚单位 mRNA 表达降低。在快速心房起搏的犬模型中, 钠离子通道电流降低^[10]。这提示钠离子通道可能参与 AF。但也有研究显示钠离子通道电流在 AF 患者和窦性心律者之间无明显差异^[1]。因此, 对于钠离子通道电流在心房重构、AF 发生中的作用有待进一步研究。

1.2 缝隙连接蛋白(connexin, Cx)

研究发现, 在 AF 的发生、发展过程中, 心房 Cx40、Cx43 表达下降, 且伴有细胞内分布异常, Cx43 基因功能缺失性突变与家族性孤立性 AF 的发生密切相关^[11-12]。在 AF 动物模型中, 采用 Cx40 或 Cx43 基因治疗可防治心房电重构以及 AF^[13]。

1.3 钙超载

动物模型和临床研究均证实心房快速激动可引起细胞内钙超载。细胞内钙离子增加对 I_{Ca-L} 活性有负反馈作用, 使 I_{Ca-L} 密度降低、通道组成亚单位表达下调, 导致动作电位平台相消失, 动作电位时程、有效不应期缩短和频率适应性下降^[1]。

1.4 肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)

在快速心房起搏动物模型中, 血管紧张素受体拮抗剂(ARB)可抑制心房有效不应期缩短, 提示在快速心房起搏期间, 阻断血管紧张素 II (Ang II) 的作用能够抑制心房电重构的发生^[14]。同时, Ang II 可引起心房肌细胞中 I_{Ca-L} 密度增加和通道蛋白表达上调^[15], 造成细胞内钙超载, 之后再通过负反馈机制下调 I_{Ca-L} 密度和通道蛋白表达。除了 I_{Ca-L} 之外, Ang II 也可引起 Ito、起搏电流(I_f)离子电流通道蛋白表达和电流密度异常^[1]。

2 结构重构

心房结构重构主要表现为:(1)心房扩大;(2)心房肌超微结构改变;(3)心房组织间质纤维化。

心房纤维化, 造成心房肌细胞排列紊乱, 心房局部传导异常, 尤其是传导不均一性增加发生 AF 的可能。当 AF 转复为窦性心律后, 电重构可能很快恢复, 而心房组织的结构改变却持续存在, 并可能诱导 AF 复发。因此, 心房结构重构是 AF 维持的主要原因, 具有不可逆性。

2.1 RAAS

Ang II 能激活氧化应激反应, 引起心房内炎症性胶原纤维沉积, 导致心房纤维化。在血管紧张素转化酶(ACE)过表达的动物模型中, Ang II 水平明显升高, 引起心房明显扩大及纤维化, 最终导致 AF 的发生。在 AF 患者纤维化的心房组织中, ACE 表达增加与 Ang II 的胞内信号转导通路激活相关。Ang II 可通过激活转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)/Smad2/3 和 TGF- $\beta 1$ /肿瘤坏死因子相关受体 6 (TRAF6)/TGF- β 活化蛋白激酶 1 (TAK1) 信号通路引起心房结构重构^[16]。

2.2 TGF- $\beta 1$

研究发现, 相对于窦性心律者, AF 患者心房组织中 TGF- $\beta 1$ 表达明显增加。TGF- $\beta 1$ 过表达可促进心房纤维化及 AF 的发生^[17]。基础研究表明 TGF- $\beta 1$ 主要通过下游的 Smad 信号通路促进心房纤维化的发生^[18]。

2.3 炎症反应与氧化应激

AF 患者的心房组织中通常存在炎症细胞浸润和炎症因子高表达^[19]。在 AF 患者心房组织中有中性粒细胞活化标志物——髓过氧化物酶(MPO)的堆积, MPO 可引起小鼠心房纤维化, 并能诱发 AF^[20]。氧化应激也与心房结构重构密切相关。Rac1 蛋白通过激活氧化应激反应促进心房纤维化及心肌细胞肥大^[21]。

2.4 钙超载

AF 导致的钙超载可引起心房收缩力下降、房内压上升, 心房体积增大。深入研究证实, 钙超载可以活化中性蛋白酶 calpain, 而 calpain 在 I_{Ca-L} 通道蛋白和兴奋收缩耦联蛋白的分解中起重要作用。慢性 AF 患者左心房组织中 calpain 蛋白表达和活性明显升高, 而且 calpain 的激活可降解心肌中肌钙蛋白 T(cTnT)和心肌肌钙蛋白 I(cTnI)^[22]。因此, AF 时钙超载不仅引起心房增大及心肌细胞的超微结构改变, 还可通过诱导心肌内蛋白的降解引起心房结构改变。

2.5 基质金属蛋白酶(MMP)

AF 患者心房组织中 MMP-2, MMP-9 表达及活性升高,而基质金属蛋白酶抑制剂(TIMP)水平变化不一致^[23-24],MMP 与 TIMP 之间的动态失衡会加速心肌结构重构的进程。

3 针对心房重构的 AF 上游治疗

目前临床使用的非抗心律失常药物,如 statin、omega-3 不饱和脂肪酸、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)/ARB,在动物实验中均能抑制心房的电重构或结构重构,减少 AF 的发生^[25],但上述药物的临床研究结果仍存争议。

针对心房重构的上游治疗在 AF 的一级预防中效果较好。已有多项研究提示心脏外科手术术后应用 statin、ACEI/ARB 类药物能减少新发 AF^[26-27]。这可能与药物抗氧化、抗炎、抗细胞增殖等作用相关。

对于 AF 的二级预防,上游治疗目前仍存在争论。一些回顾性研究以及小规模前瞻性研究提示,上游治疗能减少 AF 电复律后再发,改善导管消融术临床预后,减轻 AF 负荷^[28-29];但近年来大型前瞻、随机、对照研究表明,上游治疗并不能改善 AF 患者的预后。例如,GISSI-AF 研究中入选阵发性 AF 患者,与对照组比较,缬沙坦治疗并不能减少 AF 的发作^[30]。在 AF 导管消融术后,阿托伐他汀并不能减少术后复发^[31]。上述研究结果相悖的原因有两点。(1)对于心房重构程度并不严重的患者,上游治疗可能通过抗炎、抗氧化、抗增殖等作用抑制 AF 的发生、发展,而对于心房重构已经较严重的患者,心房病变为不可逆,药物已无明显改善作用。因此,临床研究结果不同可能与入选患者心脏基础疾病不同有关。(2)上游治疗效果的显现可能需要较长时间,目前进行的临床研究观察时间较短,可能需要延长随访时间。

过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (PPAR- γ)激动剂因其在 AF 防治中的潜在应用价值被广泛关注。PPAR- γ 激动剂除了具有胰岛素增敏作用外,还有抗炎、抗氧化、改善内皮功能等作用。2 型糖尿病患者服用 PPAR- γ 激动剂能减少新发 AF^[32]。PPAR- γ 激动剂 pioglitazone 可减少阵发性 AF 合并 2 型糖尿病患者导管消融术后 AF 复发,改善临床预后等^[33]。充血性心力衰竭兔模型中应用 PPAR- γ 激动剂可缩短房内传导时间和 AF 持续时

间,减轻心房纤维化程度,同时可降低 TGF- β 1、肿瘤坏死因子(TNF)- α 的表达^[34]。此外,pioglitazone 还可抑制 Ang II 诱导的心房成纤维细胞结缔组织生长因子(CTGF)表达和细胞增殖,并能拮抗 Ang II 诱导的心房肌细胞 I_{Ca-L} 离子通道重构^[16]。

4 小结

心房重构是 AF 发生、维持的基础,也是 AF 预后不佳的主要原因。随着对心房重构分子机制研究的深入及大规模临床试验的开展,针对心房重构的药物可能有利于控制 AF 和维持窦性心律。

参 考 文 献

- [1] Iwasaki YK, Nishida K, Kato T, et al. Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management [J]. Circulation, 2011,124(20):2264-2274.
- [2] Christ T, Boknik P, Wohrl S, et al. L-type Ca^{2+} current downregulation in chronic human atrial fibrillation is associated with increased activity of protein phosphatases[J]. Circulation, 2004,110(17):2651-2657.
- [3] Brundel BJ, Ausma J, van Gelder IC, et al. Activation of proteolysis by calpains and structural changes in human paroxysmal and persistent atrial fibrillation[J]. Cardiovasc Res, 2002,54(2):380-389.
- [4] Caballero R, de la Fuente MG, Gomez R, et al. In humans, chronic atrial fibrillation decreases the transient outward current and ultrarapid component of the delayed rectifier current differentially on each atria and increases the slow component of the delayed rectifier current in both[J]. J Am Coll Cardiol, 2010,55(21):2346-2354.
- [5] Gaborit N, Steenman M, Lamirault G, et al. Human atrial ion channel and transporter subunit gene-expression remodeling associated with valvular heart disease and atrial fibrillation[J]. Circulation, 2005,112(4):471-481.
- [6] Voigt N, Maguy A, Yeh YH, et al. Changes in I_K , ACh single-channel activity with atrial tachycardia remodelling in canine atrial cardiomyocytes[J]. Cardiovasc Res, 2008,77(1):35-43.
- [7] Voigt N, Friedrich A, Bock M, et al. Differential phosphorylation-dependent regulation of constitutively active and muscarinic receptor-activated I_K , ACh channels in patients with chronic atrial fibrillation[J]. Cardiovasc Res, 2007,74(3):426-437.
- [8] Dobrev D, Friedrich A, Voigt N, et al. The G protein-gated potassium current $I(K_{ACh})$ is constitutively active in patients with chronic atrial fibrillation [J]. Circulation, 2005,112(24):3697-3706.
- [9] Olson TM, Alekseev AE, Liu XK, et al. Kv1.5 channelopathy due to KCNA5 loss-of-function mutation causes human atrial

- fibrillation[J]. Hum Mol Genet, 2006,15(14):2185-2191.
- [10] Wang X, Li G. Angiotensin-(1-7) prevent atrial tachycardia induced sodium channel remodeling [J]. Pacing Clin Electrophysiol, 2014 ,37(10):1349-1356.
- [11] Thibodeau IL, Xu J, Li Q, et al. Paradigm of genetic mosaicism and lone atrial fibrillation: physiological characterization of a connexin 43-deletion mutant identified from atrial tissue[J]. Circulation, 2010,122(3):236-244.
- [12] Chaldoupi SM, Loh P, Hauer RN, et al. The role of connexin40 in atrial fibrillation[J]. Cardiovasc Res, 2009,84(1):15-23.
- [13] Igarashi T, Finet JE, Takeuchi A, et al. Connexin gene transfer preserves conduction velocity and prevents atrial fibrillation[J]. Circulation, 2012,125(2):216-225.
- [14] Nakashima H, Kumagai K. Reverse-remodeling effects of angiotensin II type 1 receptor blocker in a canine atrial fibrillation model[J]. Circ J, 2007,71(12):1977-1982.
- [15] Tsai CT, Wang DL, Chen WP, et al. Angiotensin II increases expression of alpha1C subunit of L-type calcium channel through a reactive oxygen species and cAMP response element-binding protein-dependent pathway in HL-1 myocytes[J]. Circ Res, 2007,100(10):1476-1485.
- [16] Gu J, Liu X, Wang QX, et al. Beneficial effects of pioglitazone on atrial structural and electrical remodeling in vitro cellular models[J]. J Mol Cell Cardiol, 2013, 65:1-8.
- [17] Verheule S, Sato T, Everett Tt, 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.
- [18] He X, Gao X, Peng L, et al. Atrial fibrillation induces myocardial fibrosis through angiotensin II type 1 receptor-specific Arkadia-mediated downregulation of Smad7[J]. Circ Res, 2011,108(2):164-175.
- [19] 吴 辉,程海旭,丁家望,等. 心房颤动的炎症机制研究进展 [J]. 国际心血管病杂志,2013,40(4):196-198.
- [20] Rudolph V, Andrié RP, Rudolph TK, et al. Myeloperoxidase acts as a profibrotic mediator of atrial fibrillation[J]. Nat Med, 2010,16(4):470-474.
- [21] Reil JC, Hohl M, Oberhofer M, et al. Cardiac Rac1 overexpression in mice creates a substrate for atrial arrhythmias characterized by structural remodelling [J]. Cardiovasc Res,2010, 87(3):485-493.
- [22] Brundel BJ, Kampinga HH, Henning RH. Calpain inhibition prevents pacing-induced cellular remodeling in a HL-1 myocyte model for atrial fibrillation[J]. Cardiovasc Res, 2004,62(3):521-528.
- [23] Corradi D, Callegari S, Maestri R, et al. Differential structural remodeling of the left-atrial posterior wall in patients affected by mitral regurgitation with or without persistent atrial fibrillation: a morphological and molecular study [J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2012, 23 (3): 271-279.
- [24] Zhang W, Zhong M, Yang GR, et al. Matrix metalloproteinase-9/tissue inhibitors of metalloproteinase-1 expression and atrial structural remodeling in a dog model of atrial fibrillation: inhibition with angiotensin-converting enzyme[J]. Cardiovasc Pathol, 2008,17(6):399-409.
- [25] Burstein B, Nattel S. Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 51(8):802-809.
- [26] Patti G, Chello M, Candura D, et al. Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) study[J]. Circulation, 2006,114(14):1455-1461.
- [27] Vermes E, Tardif JC, Bourassa MG, et al. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials [J]. Circulation, 2003, 107(23):2926-2931.
- [28] Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis [J]. J Am Coll Cardiol, 2005,45(11):1832-1839.
- [29] Fogari R, Mugellini A, Destro M, et al. Losartan and prevention of atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2006,47(1):46-50.
- [30] Disertori M, Latini R, Barlera S, et al. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation[J]. N Engl J Med, 2009, 360(16):1606-1617.
- [31] Suleiman M, Koestler C, Lerman A, et al. Atorvastatin for prevention of atrial fibrillation recurrence following pulmonary vein isolation: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial[J]. Heart Rhythm, 2012,9(2):172-178.
- [32] Chao TF, Leu HB, Huang CC, et al. Thiazolidinediones can prevent new onset atrial fibrillation in patients with non-insulin dependent diabetes[J]. Int J Cardiol, 2012,156(2): 199-202.
- [33] Gu J, Liu X, Wang X, et al. Beneficial effect of pioglitazone on the outcome of catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation and type 2 diabetes mellitus[J]. Europace, 2011, 13(9):1256-1261.
- [34] 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.

(收稿:2014-07-08 修回:2014-09-23)

(本文编辑:梁英超)