

心包脂肪及脂肪因子与心律失常

杨晓萌 江洪

【摘要】 心包脂肪组织稳态的改变会影响心血管系统从而影响心律失常的发生发展。脂肪组织可产生多种分泌蛋白称为脂肪因子,脂肪因子通过多种机制影响心律失常的发生发展。该文介绍心包脂肪及其分泌的脂肪因子对房性以及室性心律失常的作用与机制。

【关键词】 心包脂肪;脂肪因子;心律失常;瘦素;脂联素

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2022.04.002

脂肪组织参与全身各系统代谢稳态的调控,心包脂肪是心血管系统的主要组成部分之一^[1],心包脂肪能够分泌脂肪因子如瘦素、脂联素等。心包脂肪稳态改变导致脂肪因子分泌异常,是心血管疾病特别是心律失常的发病机制之一^[2]。本文将阐述脂肪因子在心律失常发生过程中的作用和主要机制,为心律失常的诊断与治疗提供新思路。

1 心包脂肪

1.1 分泌脂肪因子

心外膜脂肪能产生脂肪因子,在慢性病理过程中,心外膜稳态变化会导致脂肪因子分泌紊乱,促进心脏的电重构和结构重构^[3]。心包脂肪由自主神经支配,其分泌的脂肪因子也能调控自主神经活性。在收缩期心力衰竭患者的相关研究中,心外膜脂肪组织体积增加与心脏交感神经活性降低有关^[4],其机制可能与慢性心力衰竭过程中机体负反馈调节抑制交感神经活性有关。

1.2 促进房性心律失常发生

心力衰竭患者的心外膜脂肪增加可提高房性心律失常发生的风险^[5]。肥胖与心房的电重构有关,心外膜脂肪组织和脂肪因子在心房颤动发生发展中起到重要作用^[6]。临床研究显示,PR间期、P波持续时间以及房间传导阻滞与心外膜脂肪含量有关^[7]。心房颤动患者的心外膜脂肪和房周脂肪厚度明显大于普通人,且脂肪含量与心房颤动的严重程度密切相关,降低体脂,减轻心包脂肪组织的负担,从而预防心房颤动^[8]。心外膜脂肪厚度可作

为预测心房颤动的心血管结局的评估指标。

1.3 促进室性心律失常发生

回顾性研究发现亚洲人群心包脂肪与室性早搏频率有关,提示心包脂肪可能有诱发室性心律失常的作用^[9]。另外1项临床研究也提出室性早搏频发的患者心外膜脂肪厚度增加,且与室性早搏频率独立相关^[10]。使用心脏磁共振成像的回顾性队列研究发现,心外膜脂肪与射血分数降低的心力衰竭患者的室性心动过速和心室颤动以及远期心血管死亡率有关^[11]。目前研究主要探究心外膜脂肪组织对于心室功能与电生理状态的改变^[12],而心外膜脂肪组织分泌稳态改变能否通过调控自主神经活性,诱导或抑制室性心律失常以及心源性猝死,尚无相关研究。

2 瘦素

2.1 瘦素与心血管系统

瘦素是脂肪组织分泌的蛋白质类激素,在多种生物学过程中起重要作用,是心包脂肪分泌的主要脂肪因子之一。瘦素能够激活交感神经,向麻醉大鼠弓状核和室旁核注射瘦素可引起肾交感神经活性、血压和心率升高^[13]。向犬左侧星状神经节中注射瘦素可激活心脏交感神经^[14]。瘦素能通过刺激脂肪中的交感神经元,分解脂肪,证实瘦素作为传出效应因子在神经-脂肪连接中的重要作用^[15]。瘦素可能是促进肥胖患者心律失常发生的潜在底物。

2.2 瘦素促进房性心律失常发生

瘦素可通过激活交感神经活性促进心房颤动。高脂饮食诱导的高瘦素血症会加重小鼠心房纤维化和心房颤动^[16]。瘦素介导醛固酮分泌,通过促进内皮功能障碍和心脏纤维化原标志物的表达促进心脏纤维化,而纤维化是心房颤动患者心脏结构重

基金项目:国家自然科学基金(81970287, 81770364)

作者单位:430060 武汉大学人民医院心内科 武汉大学心脏自主神经研究中心 武汉大学心血管病研究所 心血管病湖北省重点实验室

通信作者:江洪, E-mail: Hongj0505@126.com

构的标志以及心房颤动的基础。心外膜脂肪垫能够通过分泌脂肪-纤维蛋白促进心肌纤维化,并且加速绵羊心房颤动的发生发展^[17]。瘦素能否通过激活心脏交感神经促进心房颤动与纤维化之间的共同发展有待进一步的研究。心外膜脂肪垫对脂肪因子的调控也可以作为心律失常以及其他心血管疾病防治的靶点。

2.3 瘦素促进室性心律失常发生

瘦素能够改变心室电生理,促进室性心律失常发生。急性 ST 段抬高型心肌梗死患者血清瘦素水平升高,心肌中高浓度的瘦素可引起心动过缓,延长 QT 间隔并促进室性心律失常^[18]。瘦素通过激活心脏自主神经的左侧星状神经节,缩短左心室有效不应期,促进心肌梗死后室性心律失常的发生^[14]。瘦素可在恶化心室电生理性质的同时促进心室结构重构,促进心律失常乃至心脏猝死的出现。调控瘦素及其下游通路可作为防治心血管疾病的崭新靶点。

3 脂联素

3.1 脂联素与心血管系统

脂联素是心包脂肪组织分泌的主要脂肪因子之一,在生物代谢、炎症反应和氧化应激过程中起重要作用。脂联素能够减轻左心室肥厚,降低氧化应激和炎症反应水平,且能够抑制心脏与肾脏交感神经活性^[19]。研究显示,提高脂联素水平并降低瘦素水平可能有助于控制心律失常^[20]。

3.2 脂联素与房性心律失常

脂联素水平与房性心律失常特别是心房颤动发生的关系尚有争议,这可能是由于房性心律失常常伴随交感与副交感神经的同时激活。1 项随访研究发现,低血浆脂联素与女性主要心血管事件显著相关^[21]。心外膜脂联素水平升高与心脏手术后维持窦性心律有关,这可能是有效预防心房颤动的新靶点^[22]。尽管有大量研究证明高脂联素水平对心脏代谢有益,低脂联素水平有增加心血管事件发生的可能性,高水平的脂联素仍被证实与老年人心房颤动的高风险独立相关^[23]。有关队列研究发现,高血浆脂联素与导管消融后心房颤动复发独立相关^[24]。高血浆脂联素水平与持续性心房颤动有关,这提示血浆脂联素水平可用于评估心房颤动。脂联素与房性心律失常的关系有待进一步的研究确证。

3.3 脂联素抑制室性心律失常的发生

脂联素水平升高能够通过抑制交感神经活性

对心血管起保护作用。与对照组相比,脂联素缺乏小鼠在缺血再灌注后肿瘤坏死因子水平升高、心肌细胞凋亡增加,心肌梗死面积增大,导致室性心律失常发生率增加。脂联素可以降低脂联素缺乏小鼠的肿瘤坏死因子水平,抑制其心肌细胞凋亡,缩小其心肌梗死面积,减少室性心律失常的发生次数^[25]。脂联素可作为心血管疾病管理的新目标靶点。

4 其他脂肪因子

抵抗素是脂肪组织分泌的一种脂肪因子,研究显示抵抗素有胰岛素抵抗作用^[26]。与瘦素类似,抵抗素能够增强肾交感神经活性,抵抗素和瘦素联合使用能够诱导更强烈的交感兴奋反应^[27]。心血管疾病患者血清抵抗素水平升高与心房颤动发生率升高显著相关^[28]。以社区为基础的纵向研究发现,较高的抵抗素水平与心房颤动发病率增高相关^[29]。冠状动脉旁路移植术后抵抗素水平升高的患者发生心房颤动的风险较高,针对抵抗素的干预有助于降低心房颤动的发病率^[30]。

有研究发现,心房颤动患者血清网膜素水平明显降低。与持续性心房颤动患者和阵发性心房颤动患者相比,永久性心房颤动患者血清网膜素水平较低。与阵发性心房颤动患者相比,持续性心房颤动患者血清网膜素水平明显降低,心房颤动患者血清网膜素水平与左房内径呈负相关,血清网膜素水平与心房颤动及心房重构有关^[31]。

5 小结

心包脂肪能够调控自主神经活性,介导心血管疾病的发生发展,其中脂肪因子的作用至关重要。脂肪因子可作为心血管疾病的预测指标和治疗靶点。

参 考 文 献

- [1] Nestelberger T, Lange R, Kühne M, et al. Calcified epicardial fat necrosis causing epicardial constriction[J]. Eur Heart J, 2019, 40(45):3698.
- [2] Koliaki C, Liatis S, Kokkinos A. Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship[J]. Metabolism, 2019, 92:98-107.
- [3] Packer M. Epicardial adipose tissue may mediate deleterious effects of obesity and inflammation on the myocardium[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71(20):2360-2372.
- [4] Parisi V, Rengo G, Perrone-Filardi P, et al. Increased epicardial adipose tissue volume correlates with cardiac sympathetic denervation in patients with heart failure[J]. Circ Res, 2016, 118(8):1244-1253.

- [5] Larsson SC. Causal association between adiposity and cardiovascular disease[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(35):2937-2938.
- [6] Aryana A, Tung R, D'Avila A. Percutaneous epicardial approach to catheter ablation of cardiac arrhythmias[J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2020, 6(1):1-20.
- [7] Jhuo SJ, Hsieh TJ, Tang WH, et al. The association of the amounts of epicardial fat, P wave duration, and PR interval in electrocardiogram[J]. *J Electrocardiol*, 2018, 51(4):645-651.
- [8] Abed HS, Nelson AJ, Richardson JD, et al. Impact of weight reduction on pericardial adipose tissue and cardiac structure in patients with atrial fibrillation[J]. *Am Heart J*, 2015, 169(5): 655-662.
- [9] Tam WC, Lin YK, Chan WP, et al. Pericardial fat is associated with the risk of ventricular arrhythmia in Asian patients[J]. *Circ J*, 2016, 80(8):1726-1733.
- [10] Kırıř A, Turan O, Kırıř G, et al. The relationship between epicardial fat tissue thickness and frequent ventricular premature beats[J]. *Kardiol Pol*, 2015, 73(7):527-532.
- [11] Wu CK, Tsai HY, Su MY, et al. Pericardial fat is associated with ventricular tachyarrhythmia and mortality in patients with systolic heart failure[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 241(2):607-614.
- [12] Aryana A, D'Avila A. Epicardial approach for cardiac electrophysiology procedures[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2020, 31(1):345-359.
- [13] Zheng H, Liu X, Li Y, et al. A hypothalamic leptin-glutamate interaction in the regulation of sympathetic nerve activity[J]. *Neural Plast*, 2017, 2017:2361675.
- [14] Yu L, Wang Y, Zhou X, et al. Leptin injection into the left stellate ganglion augments ischemia-related ventricular arrhythmias via sympathetic nerve activation[J]. *Heart Rhythm*, 2018, 15(4):597-606.
- [15] Zeng W, Pirzgalska RM, Pereira MM, et al. Sympathetic neuro-adipose connections mediate leptin-driven lipolysis[J]. *Cell*, 2015, 163(1):84-94.
- [16] Fukui A, Ikebe-Ebata Y, Kondo H, et al. Hyperleptinemia exacerbates high-fat diet-mediated atrial fibrosis and fibrillation[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2017, 28(6):702-710.
- [17] Zhou M, Wang H, Chen J, et al. Epicardial adipose tissue and atrial fibrillation: possible mechanisms, potential therapies, and future directions[J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2020, 43(1):133-145.
- [18] Ye L, Huang J, Hileman S, et al. Leptin decreases heart rate associated with increased ventricular repolarization via its receptor[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015, 309(10): H1731-H1739.
- [19] Mohseni Z, Derksen E, Oben J, et al. Cardiac dysfunction after preeclampsia; an overview of pro- and anti-fibrotic circulating effector molecules[J]. *Pregnancy Hypertens*, 2021, 23:140-154.
- [20] Li G, Liu T. The therapeutic strategies of enhancing adiponectin and lowering leptin May be benefit to controlling atrial fibrillation[J]. *Med Hypotheses*, 2009, 73(1):122.
- [21] Hernández-Romero D, Jover E, Marín F, et al. The prognostic role of the adiponectin levels in atrial fibrillation[J]. *Eur J Clin Invest*, 2013, 43(2):168-173.
- [22] Kourliouros A, Karastergiou K, Nowell J, et al. Protective effect of epicardial adiponectin on atrial fibrillation following cardiac surgery[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2011, 39(2):228-232.
- [23] Macheret F, Bartz TM, Djousse L, et al. Higher circulating adiponectin levels are associated with increased risk of atrial fibrillation in older adults[J]. *Heart*, 2015, 101(17):1368-1374.
- [24] Kim TH, Lee JS, Uhm JS, et al. High circulating adiponectin level is associated with poor clinical outcome after catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation[J]. *Europace*, 2018, 20(8):1287-1293.
- [25] Shibata R, Sato K, Pimentel DR, et al. Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through AMPK- and COX-2-dependent mechanisms[J]. *Nat Med*, 2005, 11(10):1096-1103.
- [26] Acquarone E, Monacelli F, Borghi R, et al. Resistin: a reappraisal[J]. *Mech Ageing Dev*, 2019, 178:46-63.
- [27] Habeeballah H, Alsuhaymi N, Stebbing MJ, et al. Effects of central administration of resistin on renal sympathetic nerve activity in rats fed a high-fat diet: a comparison with leptin[J]. *J Neuroendocrinol*, 2017, 29(8):e12495.
- [28] Berezin AE, Berezin AA, Lichtenauer M. Emerging role of adipocyte dysfunction in inducing heart failure among obese patients with prediabetes and known diabetes mellitus[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2020, 7:583175.
- [29] Rienstra M, Sun JX, Lubitz SA, et al. Plasma resistin, adiponectin, and risk of incident atrial fibrillation: the Framingham Offspring Study[J]. *Am Heart J*, 2012, 163(1): 119-124.
- [30] Gungor H, Ayik MF, Kirilmaz B, et al. Serum resistin level: as a predictor of atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery[J]. *Coron Artery Dis*, 2011, 22(7):484-490.
- [31] Tao S, Huang YQ, Cai AP, et al. Association of serum omentin-1 concentrations with the presence of atrial fibrillation[J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22:4749-4754.

(收稿:2021-03-04 修回 2022-03-09)

(本文编辑:王雨婷)