

# 心房纤维化机制的研究进展

易懿 刘旭

**【摘要】** 心房颤动(房颤)是常见的心律失常,其发病率随年龄增长而上升。心房纤维化是房颤的病理基础,心房纤维化的机制十分复杂,可能受血管紧张素Ⅱ、转化生长因子等多种信号通路的影响。该文主要介绍近年来心房纤维化机制的研究进展。

**【关键词】** 心房纤维化;心房颤动;成纤维细胞;细胞外基质

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2018.03.006

研究显示,亚洲地区心房颤动(房颤)的发病率和患病率有上升的趋势<sup>[1]</sup>。85%的房颤患者存在与心房纤维化相关的潜在心肌结构异常、代谢异常和心房扩大。Cochet 等<sup>[2]</sup>发现心房纤维化的分布与房颤有特定的联系,心房纤维化的研究为探索房颤的发生机制及治疗策略提供了新视野。

## 1 心房纤维化的形成

心房纤维化的重要特征之一是纤维结缔组织在心房中的累积。纤维结缔组织的形成与再分布是心房应对机械损伤、压力负荷、电刺激等外界刺激而做出的适应性改变,对于心脏修复至关重要,但纤维蛋白持续累积会导致永久性的组织重构与器官损伤。

纤维化进展的关键在于细胞外基质在组织间隙的沉积。细胞外基质是心脏的非细胞组分,由多种基质蛋白组成,主要包括胶原蛋白(I型及Ⅲ型)、细胞纤连蛋白和基底膜蛋白如层黏连蛋白等。过多细胞外基质能直接影响心肌的机械功能,使心脏舒张功能异常。同时,这些纤维组分在正常心肌细胞之间形成屏障,使心肌电活动出现传导障碍,影响心脏收缩功能,直接或间接地导致心律失常。

## 2 心房纤维化的效应细胞

作为细胞外基质的主要来源,成纤维细胞与肌成纤维细胞被认为是纤维化的关键效应细胞。成纤维细胞是一种扁平的梭状细胞,广泛分布于全身各个器官组织间隙中,其来源及分布在器官中各不相同。成年小鼠心脏成纤维细胞占有所有细胞的 27%,是除心

肌细胞外占比最高的心脏细胞类型<sup>[3]</sup>。

### 2.1 成纤维细胞

成纤维细胞功能及分化特点具有组织特异性。在转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$ )过表达小鼠模型中,与心室相比,心房出现明显特异性纤维化。体外培养实验中,心房成纤维细胞也呈现相对活跃的分化活性及对致纤维化因素更强的反应性<sup>[4]</sup>。由于目前成纤维细胞特异性标志物仍然存在争议,如在免疫细胞中成纤维细胞特异蛋白 1(FSP1)等也高表达,因此对于各病理过程中成纤维细胞的来源与遗传谱系尚缺乏更细致地描述。

有研究者通过荧光素报告基因小鼠造模发现,血小板衍生生长因子受体  $\alpha$ (PDGFR $\alpha$ )在成纤维细胞中的表达较其他常用标志物更加特异<sup>[5]</sup>。同时,在心力衰竭(心衰)小鼠模型中发现,成纤维细胞主要来源于心脏固有的成纤维细胞,而非以往认为的从循环中的造血系细胞及上皮-间质细胞转化而来。特异性分子标志物有助于探索心房纤维化中成纤维细胞的来源。

由于成纤维细胞电生理特性与心肌细胞不同,与周围的心肌细胞偶联时,会导致纤维化区域出现不连续的缓慢传导区。偶联的肌成纤维细胞能够诱发心肌细胞去极化和纤维化不均匀分布,导致心内膜中出现微小折返<sup>[6]</sup>。

### 2.2 肌成纤维细胞

肌成纤维细胞是成纤维细胞适应损伤修复的特殊表型,其含有广泛的内质网,因形成收缩应力纤维而具有类似平滑肌细胞的超微结构和表型特征<sup>[7]</sup>,具有更强的合成细胞外基质的能力,且可表达  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -SMA),合成大量的细胞因子和趋化因子,在纤维化中发挥重要作用。

### 3 心房纤维化的信号通路

#### 3.1 肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)

RAAS 是人体维持体液平衡及调节血压的重要系统,血管紧张素 II 及醛固酮都与心脏纤维化的调节密切相关。临床研究显示,使用 RAAS 抑制剂能有效改善心肌重构。Kawamura 等<sup>[8]</sup>通过 2 年的临床研究发现,坎地沙坦可显著降低房颤患者中 III 型前胶原 N 端肽(PⅢNP)水平。

血管紧张素 II 是 RAAS 中的主要调节因子,通过促进成纤维细胞的增殖、分化及细胞外基质的生成,促进纤维化。血管紧张素 II 介导心房纤维化的途径主要有 2 种:(1)外来的血管紧张素 II 通过内分泌及旁分泌途径,激活成纤维细胞膜表面的血管紧张素 II 受体,增加细胞内酪氨酸激酶的活性,调节细胞内钙离子浓度等,促进细胞增殖及胶原的表达<sup>[9]</sup>。(2)心房成纤维细胞本身也能够表达和分泌血管紧张素 II,调节下游纤维化相关基因的表达<sup>[10]</sup>。在房颤患者的左心房组织样本中,血管紧张素 II 受体的表达显著上调<sup>[11]</sup>。在小鼠心肌中特异性过表达血管紧张素转化酶(ACE)后,会使局部血管紧张素 II 水平上升,小鼠会出现明显的心房扩大、纤维化,并伴有房颤<sup>[12]</sup>。

RAAS 中的醛固酮也与心房纤维化密切相关。在体外,醛固酮可直接作用于成纤维细胞,激活 Rho 相关蛋白激酶信号通路,促进结缔组织生长因子的表达及胶原合成<sup>[13]</sup>。在动物模型中,醛固酮能够诱导心房纤维化和房颤。EMPHASIS-HF 研究显示,使用醛固酮受体抑制剂依普利酮可以减少心力衰竭患者中房颤的发生<sup>[14]</sup>。动物实验也发现,依普利酮等能够显著缓解小鼠的心房纤维化<sup>[15]</sup>。

#### 3.2 TGF- $\beta$ 1

TGF- $\beta$ 1 是转化生长因子家族中的一员,通过细胞内 SMAD 信号通路发挥作用,与多种细胞的分化、炎症反应、纤维化及肿瘤侵袭密切相关。TGF- $\beta$ 1 能够结合成纤维细胞膜表面的 I 型和 II 型 TGF 受体,促使 SMAD2 和 SMAD3 磷酸化,而 SMAD4 能够结合磷酸化的 SMAD2 和 SMAD3 形成复合体,进入细胞核调节一系列纤维化相关基因的转录,促进细胞外基质的合成和分泌。同时,TGF- $\beta$ 1 还可促进成纤维细胞表达肌动蛋白 SMA,使其向肌成纤维细胞表型转化。

与心室成纤维细胞相比,心房成纤维细胞对 TGF- $\beta$ 1 更加敏感。使转基因小鼠心肌组织中过表

达 TGF- $\beta$ 1,心室的结构和血流动力学并没有受到明显影响,而心房则出现了特异性的纤维化,并伴有更强的房颤易感性<sup>[16]</sup>。房颤患者心房的 TGF- $\beta$ 1 的表达水平高于心室<sup>[17]</sup>,表明 TGF- $\beta$ 1 是心房纤维化的关键因子,心房纤维化促进房颤的发生独立于心室的结构与功能改变。在心衰动物模型中,通过局灶性敲除 II 型 TGF 受体(TGFR II)干扰左心房后壁组织中的 TGF- $\beta$  信号通路,能有效减少房颤的发生<sup>[18]</sup>,这表明心房中 TGF- $\beta$  信号通路与房颤直接相关。

#### 3.3 血小板衍生生长因子(PDGF)

PDGF 是由间充质来源细胞分泌的生长因子,包括 5 种亚型,即 PDGF-AA、PDGF-BB、PDGF-CC、PDGF-DD 和 PDGF-AB。PDGF 在心肌发育的过程中均处于高表达状态,具有刺激间充质细胞增殖、分化和迁移的生理功能,并能促进成纤维细胞向其他表型转化。心肌特异性过表达 PDGF 的小鼠可表现出明显的心脏纤维化、心房扩大及心力衰竭<sup>[19]</sup>。

PDGF 通过结合细胞膜表面受体(PDGFR)  $\alpha$  和 PDGFR $\beta$  发挥下游作用,这两种受体在心脏中均有广泛表达,不但可介导 PDGF 信号通路,也是成纤维细胞和血管周细胞的特异性标志物<sup>[20]</sup>,在纤维化的机制研究中备受关注。在比较心房和心室来源的成纤维细胞基因表达体外研究中发现,PDGFR $\beta$  在心房的成纤维细胞中高表达<sup>[4]</sup>。

由于 PDGF 信号通路在各个系统中的广泛作用,目前已经有多种 PDGF 抑制剂如伊马替尼等应用于临床。随着对 PDGF 在纤维化中作用机制的研究逐渐深入,PDGF 或许能成为治疗心房纤维化的有效药物靶点。

#### 3.4 微小 RNA(microRNA, miRNA)

MiRNA 是一类高度保守的非编码小 RNA,可通过与 mRNA 的 3' 非翻译区互补序列的结合,促进 mRNA 降解或抑制其翻译,在转录后水平调节各种生理和病理过程。在小鼠心肌肥厚和心力衰竭模型中发现了特定 miRNA 的上调或下调<sup>[21]</sup>。研究发现,miRNA 可调控房颤的结构重构和电重构,缺血性心脏病、心肌肥厚和离子通道修饰的细胞外基质形成等<sup>[22]</sup>。

在房颤患者中,循环 miRNA 如 miR-9、miR-152、miR-374a、miR-454 和 miR-664 表达水平较高,而 miR-99b、miR-150 和 miR-328 表达水平较

低<sup>[23]</sup>。组织中发生表达改变的 miRNA 则更多,研究结果也更为复杂。如研究相对多的 miR-21,可通过激活成纤维细胞中细胞外信号调节激酶(ERK)/丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路,影响心肌重构<sup>[24]</sup>。然而,miR-21 仅在左心房组织中表达上调,在右心房中却表达下调<sup>[25]</sup>。

一些 miRNA 可通过直接调节纤维化相关基质蛋白的转录后翻译影响纤维化。如 miR-29 可直接调节 I、III 型胶原,弹性蛋白,纤连蛋白等<sup>[26]</sup>,从而抑制纤维化;miR-132 通过调控结缔组织生长因子的表达,抑制房颤和心房纤维化<sup>[27]</sup>。

大多数的 miRNA 通过调节纤维化相关通路上的信号分子发挥作用,在经典的 TGF- $\beta$ /SMAD 信号通路中,miR-208 可通过上调 TGF- $\beta$ 1 的辅助受体内皮糖蛋白诱导心肌的纤维化<sup>[28]</sup>。有些 miRNA 的作用机制更加复杂,如 miR-34a 作为纤维化促进因子,本身处于 TGF- $\beta$ 1 信号通路的下游。TGF- $\beta$ 1 诱导 miR-34a 的上调,miR-34a 的转录上调又能提高 SMAD 复合体中 SMAD4 的水平,促进 TGF- $\beta$ 1 入核发挥作用<sup>[29]</sup>。

#### 4 展望

心房纤维化的进程与房颤正相关,严重纤维化所致的心肌重构不可逆转,促进房颤的发展。目前,临床上对于心房纤维化尚无明确的治疗策略和方法。各种致纤维化信号通路的研究为心房纤维化的治疗提供了新靶点,如骨发生蛋白 7(BMP7)、松弛素等可通过抑制 TGF- $\beta$  信号通路有效抑制器官纤维化<sup>[30]</sup>。这些研究有望为房颤的治疗和预防带来新的思路。

#### 参 考 文 献

- [1] Bai Y, Wang YL, Shantsila A, et al. The global burden of atrial fibrillation and stroke: a systematic review of the clinical epidemiology of atrial fibrillation in Asia[J]. Chest, 2017, 152(4):810-820.
- [2] Cochet H, Scherr D, Zellerhoff S, et al. Atrial structure and function 5 years after successful ablation for persistent atrial fibrillation: an MRI study[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2014, 25(7):671-679.
- [3] Banerjee I, Fuseler JW, Price RL, et al. Determination of cell types and numbers during cardiac development in the neonatal and adult rat and mouse[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007, 293(3):H1883-H1891.
- [4] Burstein B, Libby E, Calderone A, et al. Differential behaviors of atrial versus ventricular fibroblasts: a potential role for platelet-derived growth factor in atrial-ventricular remodeling differences[J]. Circulation, 2008, 117(13):1630-1641.
- [5] Moore-Morris T, Guimar? es-Camboa N, Banerjee I, et al. Resident fibroblast lineages mediate pressure overload-induced cardiac fibrosis[J]. J Clin Invest, 2014, 124(7):2921-2934.
- [6] Miragoli M, Salvarani N, Rohr S. Myofibroblasts induce ectopic activity in cardiac tissue[J]. Circ Res, 2007, 101(8):755-758.
- [7] Weber KT, Sun Y, Bhattacharya SK, et al. Myofibroblast-mediated mechanisms of pathological remodelling of the heart[J]. Nat Rev Cardiol, 2013, 10(1):15-26.
- [8] Kawamura M, Ito H, Onuki T, et al. Candesartan decreases type III procollagen-N-peptide levels and inflammatory marker levels and maintains sinus rhythm in patients with atrial fibrillation[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2010, 55(5):511-517.
- [9] Hunyady L, Catt KJ. Pleiotropic AT1 receptor signaling pathways mediating physiological and pathogenic actions of angiotensin II[J]. Mol Endocrinol, 2006, 20(5):953-970.
- [10] Tadevosyan A, Xiao J, Surinkaew S, et al. Intracellular angiotensin-II interacts with nuclear angiotensin receptors in cardiac fibroblasts and regulates RNA synthesis, cell proliferation, and collagen secretion[J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(4): e004965.
- [11] Goette A, Lendeckel U. Expression of angiotensin II receptors in human left and right atrial tissue in atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 42(10):1785-1792.
- [12] 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.
- [13] Lavall D, Selzer C, Schuster P, et al. The mineralocorticoid receptor promotes fibrotic remodeling in atrial fibrillation[J]. J Biol Chem, 2014, 289(10):6656-6668.
- [14] Swedberg K, Zannad F, McMurray JJ, et al. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) study[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 59(18):1598-1603.
- [15] Xiaoqing, Chen, Wuchang, et al. Eplerenone inhibits atrial fibrosis in mutant TGF- $\beta$ 1 transgenic mice[J]. Sci China Life Sci, 2016, 59(10):1042-1047.
- [16] 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.
- [17] Rahmutula D, Marcus GM, Wilson EE, et al. Molecular basis of selective atrial fibrosis due to overexpression of transforming growth factor- $\beta$ 1[J]. Cardiovasc Res, 2013, 99(4):769-779.

- pathways[J]. *PLoS One*, 2014, 9(4):e92926.
- [5] Kolle G, Georgas K, Holmes GP, et al. CRIM1, a novel gene encoding a cysteine-rich repeat protein, is developmentally regulated and implicated in vertebrate CNS development and organogenesis[J]. *Mech Dev*, 2000, 90(2): 181-193.
- [6] Larrain J, Bachiller D, Lu B, et al. BMP-binding modules in chordin: a model for signalling regulation in the extracellular space[J]. *Development*, 2000, 127(4):821-830.
- [7] Seidman RJ, Kaufman LD, Sokoloff L, et al. The neuromuscular pathology of the Eosinophilia-Myalgia syndrome[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1991, 50(1): 49-62.
- [8] 邓娜, 夏桂玲, 杨龙, 等. AT1R-Ca<sup>N</sup> 信号通路在乳鼠肥大心室肌细胞 Nav1.5 蛋白表达调控中的作用[J]. *中国病理生理杂志*, 2017, 33(2):221-226.
- [9] Wilkinson L, Kolle G, Wen D, et al. CRIM1 regulates the rate of processing and delivery of bone morphogenetic proteins to the cell surface[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(36): 34181-34188.
- [10] Sun B, Sheng Y, Huo R, et al. Bone morphogenetic protein-4 contributes to the down-regulation of Kv4.3 K<sup>+</sup> channels in pathological cardiac hypertrophy[J]. *Biochem biophys Res Commun*, 2013, 436(4):591-594.
- [11] Shahid M, Spagnolli E, Ernande L, et al. Bmp type I receptor Alk2 is required for angiotensin II-induced cardiac hypertrophy[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2016, 310(8):H984-H994.
- [12] Zablocki D, Sadoshima J. Solving the cardiac hypertrophy riddle: the angiotensin II-mechanical stress connection[J]. *Circ Res*, 2013, 113(11):1192-1195.
- [13] Akazawa H, Komuro I. Mechanisms underlying angiotensin II-independent activation of angiotensin II type 1 receptor[J]. *Nihon Rinsho*, 2012, 70(9):1492-1498.
- [14] Zou Y, Akazawa H, Qin Y, et al. Mechanical stress activates angiotensin II type 1 receptor without the involvement of angiotensin II[J]. *Nat Cell Biol*, 2004, 6(6): 499-506.
- [15] Zhou N, Li L, Wu J, et al. Mechanical stress-evoked but angiotensin II-independent activation of angiotensin II type 1 receptor induces cardiac hypertrophy through calcineurin pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 397(2): 263-269.
- [16] Jiang G, Gong H, Niu Y, et al. Identification of amino acid residues in angiotensin II type 1 receptor sensing mechanical stretch and function in cardiomyocyte hypertrophy[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 37(1):105-116.
- [17] 杨君, 杨龙, 唐倩, 等. 替米沙坦在牵张刺激导致的心室肌细胞延迟整流钾通道改变中的作用[J]. *国际心血管病杂志*, 2015, 42(1):51-55.

(收稿:2017-08-31 修回:2018-03-04)

(本文编辑:胡晓静)

~~~~~

(上接第 148 页)

- [18] Kunamalla A, Ng J, Parini V, et al. Constitutive expression of a dominant-negative TGF- $\beta$  type II receptor in the posterior left atrium leads to beneficial remodeling of atrial fibrillation substrate[J]. *Circ Res*, 2016, 119(1):69-82.
- [19] Klinkhammer BM, Floege J, Boor P. PDGF in organ fibrosis[J]. *Mol Aspects Med*, 2017, 22(17): 30127-30129.
- [20] Moore-Morris T, Cattaneo P, Puceat M, et al. Origins of cardiac fibroblasts[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 91:1-5.
- [21] Van Rooij E, Sutherland LB, Liu N, et al. A signature pattern of stress-responsive microRNAs that can evoke cardiac hypertrophy and heart failure[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(48):18255-18260.
- [22] Chen C, Ponnusamy M, Liu C, et al. MicroRNA as a therapeutic target in cardiac remodeling[J]. *Biomed Res Int*, 2017:1278436.
- [23] Mcmanus DD, Lin H, Tanriverdi K, et al. Relations between circulating microRNAs and atrial fibrillation: data from the Framingham Offspring Study[J]. *Heart Rhythm*, 2014, 11(4):663-669.
- [24] 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):980-984.
- [25] Liu H, Qin H, Chen GX, et al. Comparative expression profiles of microRNA in left and right atrial appendages from patients with rheumatic mitral valve disease exhibiting sinus rhythm or atrial fibrillation[J]. *J Transl Med*, 2014, 12: 90.
- [26] Van Rooij E, Sutherland LB, Thatcher JE, et al. Dysregulation of microRNAs after myocardial infarction reveals a role of miR-29 in cardiac fibrosis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(35):13027-13032.
- [27] Qiao G, Xia D, Cheng Z, et al. miR-132 in atrial fibrillation directly targets connective tissue growth factor[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(4):4143-4150.
- [28] Huang Y, Li J. MicroRNA208 family in cardiovascular diseases: therapeutic implication and potential biomarker[J]. *J Physiol Biochem*, 2015, 71(3):479-486.
- [29] Huang Y, Qi Y, Du JQ, et al. MicroRNA-34a regulates cardiac fibrosis after myocardial infarction by targeting Smad4[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2014, 18(12):1355-1365.
- [30] Mcvicker BL, Bennett RG. Novel anti-fibrotic therapies[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8:318.

(收稿:2018-01-09 修回:2018-03-07)

(本文编辑:丁媛媛)