

糖尿病对心房颤动的作用

王擎 王建礼 王海英 王志农 苑金香

【摘要】 糖尿病是心房颤动(房颤)发生的主要危险因素之一。在糖尿病状态下,自主神经重构、电重构、电机械重构、结构重构是引起房颤的主要病理生理机制。该文阐述糖尿病与房颤的密切联系,讨论其主要的病理生理机制,并针对糖尿病引起的心房重构提出可能的上游治疗靶点。

【关键词】 糖尿病;心房纤颤;心房重构;治疗靶点

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2020.01.010

心房颤动(房颤)是临床上最常见的心律失常,显著增加心血管疾病发病率和死亡率^[1]。除了心脏结构性改变,如瓣膜病和充血性心力衰竭,常见的心血管危险因素如高血压、糖尿病也可以促进房颤的发生发展^[2]。研究表明,与未合并糖尿病的人群相比,糖尿病患者房颤风险增加约 40%^[3]。对于 1 型糖尿病患者,男性患房颤的风险增加 13%,女性增加 50%^[4]。合并房颤可使糖尿病患者全因死亡风险增加 61%,心血管死亡、卒中和心力衰竭的风险也明显增加^[5]。

1 糖尿病诱发房颤的流行病学研究

大量研究表明,糖尿病与新发房颤具有明显相关性,主要表现为反映血糖控制水平的糖化血红蛋白(HbA1c)与房颤发生具有独立相关性。在著名的 Framingham 心脏队列研究^[2]中,糖尿病与男性和女性的房颤风险均显著相关。另一项同类研究表明,糖尿病是房颤发生独立的危险因素^[6],而 PROACTIVE 临床试验^[7]结果表明,在平均 34.5 个月的随访期间,2 型糖尿病患者房颤的累积发生率达 2.5%。VALUE 试验^[8]则表明,新发糖尿病的高血压患者新发房颤的发生率较高,且发生持续性房颤的风险较高。值得注意的是,Ostgren 等^[9]研究发现,在高血压时糖尿病的存在进一步增加了房颤风险,但在调整胰岛素抵抗后,这种增加并不显著,这表明胰岛素抵抗可能是房颤的潜在机制。此

外,无糖尿病患者的新发房颤与 HbA1c 水平(HbA1c 每增加 1%)之间的线性趋势也很明显^[10]。中国的一项纳入 11 956 例患者的大型观察性队列研究也表明,糖尿病患者房颤的患病率为 1.2%,显著高于正常人群的 0.5%,其优势比(OR)达到 2.33,95%CI:1.20~4.54^[11]。一项荟萃分析表明,在调整多个危险因素后,与非糖尿病患者相比,糖尿病患者的发生房颤的相对风险比为 1.24^[3]。

2 糖尿病促进房颤发生的病理生理机制

2.1 自主神经重构

通过损害神经血液灌注、激活细胞代谢和氧化还原相关的生物学途径,高血糖在心脏自主神经病变的发病机制中发挥重要作用。糖尿病患者的自主神经功能障碍可由高血糖相关的病理生理途径引起,如晚期糖基化终末产物(AGEs)的形成、氧化/亚硝化应激升高、自由基产生增加、多元醇和蛋白激酶 C 途径的激活聚合物-ADP 核糖基化和神经元损伤相关基因表达增加。无论是否存在自主神经病变,糖尿病患者的交感神经和副交感神经心脏活动均显著增加。值得注意的是,血糖控制和血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)治疗可能会对没有自主神经病变的糖尿病患者的的心率变异性产生有利影响^[12]。在链脲佐菌素诱导的糖尿病的大鼠模型中,研究者发现交感神经刺激增加了糖尿病大鼠房颤的发生率,而对照组则没有^[13]。上述研究结果表明自主神经病变与糖尿病和房颤相关的病理生理途径密切相关。

2.2 电重构

心房电重构的主要特征包括心房有效不应期(AERP)缩短、AERP 弥散性增加,以及其频率适应

基金项目:2019 年济宁医学院人才引进启动基金

作者单位:272113 济宁医学院(王擎,王建礼,王海英,苑金香);

200000 上海,海军军医大学第二附属医院胸心外科(王志农)

通信作者:苑金香,E-mail:yuanjinxiang@yahoo.com

降低^[14]。实验研究表明,糖尿病心房组织具有以下特征:传导阻滞增加、传导阻滞的异质性、动作电位时程(APD)延长、空间弥散增加、缺乏 APD 频率依赖性的缩短以及 APD 交替的概率增加^[15]。有趣的是,在糖尿病兔模型中,Liu 等^[16]发现 I_{Na} 电流减少, I_{CaL} 电流增加, AERP 分散和心房间传导时间增加,房颤诱发概率增加。

2.3 电机械重构

在四氧嘧啶诱导的糖尿病兔模型中,由于心房纤维化增加和心房间电传导延迟,心房电机械功能受损,心房兴奋-收缩偶联发生了改变^[17]。Ayhan 等^[18]使用组织多普勒成像检查空腹血糖受损患者的心房传导时间和心脏机械功能,结果发现患者左房被动排空量和被动排空分数明显降低。与对照组相比,空腹血糖受损患者的心房传导时间明显升高,且心房内和心房间电机械延迟(电激活和机械收缩之间的延迟)明显增加。心房间和心房内电机械延迟与血糖水平之间存在明显正相关,而多元线性回归分析显示血糖水平与心房间电机械延迟独立相关。这些研究结果表明,空腹血糖受损可能是房颤发展的病因。有研究表明,1 型糖尿病患者同样存在心室内和心房间电机械延迟,而心室和左房舒张功能受损^[19]。同样的结论在 2 型糖尿病患者中也有发现,与对照组相比,2 型糖尿病患者的心房内和心房间电机械延迟明显^[20]。

2.4 结构重构

心房纤维化是心房结构重构的主要标志之一。糖尿病大鼠的心房电刺激可引起更多的重复性房性反应,表明以弥漫性间质纤维化为特征的心房结构重构可能是糖尿病诱导房颤发生的主要基础病变。一项使用四氧嘧啶诱导的糖尿病兔模型研究证实,高血糖或糖尿病可促进心房扩张和间质纤维化,促进离子通道重构,增加房颤的易感性,从而促进房颤的发生和持续^[16]。晚期糖基化终末产物(AGE)和 AGE 受体(RAGE)系统通过上调促进结构重构的结缔组织生长因子的表达,介导糖尿病大鼠心房的弥漫性纤维化^[21]。值得注意的是,AGE 抑制剂可以下调生长因子的表达,并显著抑制糖尿病诱导的心房纤维化的进展。

2.5 氧化应激

大量研究表明,氧化应激与房颤的发展和持续有关^[22]。实际上,糖尿病高血糖可以通过不同的机制导致组织和器官的氧化应激^[23]。氧化应激可能

在糖尿病心房结构重构中起特殊作用。一项研究探讨了 2 型糖尿病对线粒体代谢和人心房肌中活性氧(ROS)产生的影响,结果发现线粒体对棕榈酰肉碱氧化的最大能力降低,但是在碳水化合物和脂质作为底物氧化期间,线粒体 H_2O_2 排放增加,从而促进组织氧化应激。由此推测,线粒体氧化应激可能是糖尿病心房组织中 ROS 的主要来源。另一项实验研究采用兔心房成纤维细胞为研究对象,以高血糖及 H_2O_2 刺激,发现成纤维细胞增殖明显增加,胶原纤维表达量也显著增加^[24]。

2.6 缝隙连接蛋白(Cx)重构

Cx 重构似乎在高血糖相关的房颤中起重要作用。一项实验研究检测了糖尿病大鼠心房中 Cx43 的表达和磷酸化程度,结果表明糖尿病上调心房 Cx43 表达,并显著降低 Cx43 磷酸化^[25]。为验证上述发现,Watanabe 等^[15]使用链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠模型,发现糖尿病组中 Cx43 的表达显著高于 Cx40。上述异常提示糖尿病可以改变 Cx 的表达和分布,导致心房结构重构和传导异常。

2.7 血糖波动

有学者提出,糖尿病诱发房颤是由于血糖水平的波动而不是高血糖状态本身^[26]。在实验模型中,低血糖已被证明会增加房颤的易感性。Vardas 等^[27]报道,与高血糖组相比,低血糖实验犬房颤发生率更高,进一步研究发现心房不应期在低血糖期的左心房中最短,在正常血糖或高血糖期的右心房中较长。在链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠模型中,Saito 等^[28]证明血糖波动通过促进心脏纤维化而增加房颤的发生率。值得注意的是,一项随访时间 ≤ 10 年的基于社区的队列研究表明,胰岛素抵抗与房颤事件之间没有显著关联^[29]。此外,Huxley 等^[10]没有发现葡萄糖稳态标志物(空腹血糖、胰岛素水平和 HbA1c)与非糖尿病或糖尿病前期患者房颤发生之间存在任何相关性。

3 糖尿病诱发房颤的治疗靶点

使用二甲双胍与 2 型糖尿病患者的房颤风险降低相关,这些患者未使用其他抗糖尿病药物,可能是通过减弱心房细胞心动过速引起的肌溶解和氧化应激^[30]。针对危险因素的上游治疗引起众多的关注,其通过调节心房基质发挥作用,不像其他离子通道阻滞剂一样产生严重不良反应。噻唑烷二酮类(TZD)属于胰岛素增敏剂,可改善 2 型糖尿病患者的胰岛素抵抗^[31]。在一项针对 12 605 例 2 型

糖尿病患者的大规模人群研究中,Chao 等^[32]观察了使用 TZD 与新发房颤的关联,调整年龄、基础疾病和基线药物后,在平均 5 年的随访期间,使用 TZD 可使新发房颤患病风险降低 31%。普罗布考是一种具有强效抗氧化作用的降脂药物,可能有利于延缓心房重构。在犬实验模型中,普罗布考减轻了 C 反应蛋白的升高,减弱了心房刺激模型引起的心房氧化应激^[33]。

针对心房结构重构、炎性反应和氧化应激的其他潜在上游疗法,如他汀类、n-3 多不饱和脂肪酸、抗氧化剂、维生素 C、维生素 E、N-乙酰半胱氨酸和黄嘌呤氧化酶抑制剂等,已被提议作为房颤治疗中的新型治疗干预措施,但它们对糖尿病的治疗作用尚不确定。需要进一步评估这些药物在糖尿病患者房颤的一级和二级预防中的潜在作用。

4 小结

糖尿病是房颤开始和维持的重要风险因素。具有抗氧化和抗炎作用的上游疗法可能在房颤的预防和治疗中起重要作用,但需要进一步的实验和临床研究,以阐明糖尿病与房颤之间的确切关系,并评估上游治疗的潜在作用。

参 考 文 献

[1] Ball J, Carrington MJ, McMurray JJ, et al. Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167(5):1807-1824.

[2] Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study [J]. *JAMA*, 1994, 271(11): 840-844.

[3] Huxley RR, Filion KB, Konety S, et al. Meta-analysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation[J]. *Am J Cardiol*, 2011, 108(1):56-62.

[4] Dahlqvist S, Rosengren A, Gudbjornsdottir S, et al. Risk of atrial fibrillation in People with type 1 diabetes compared with matched controls from the general population: a prospective case-control study[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(10):799-807.

[5] Du X, Ninomiya T, De Galan B, et al. Risks of cardiovascular events and effects of routine blood pressure lowering among patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation: results of the ADVANCE study[J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(9):1128-1135.

[6] Movahed MR, Hashemzadeh M, Jamal MM. Diabetes mellitus is a strong, independent risk for atrial fibrillation and flutter in addition to other cardiovascular disease[J]. *Int J Cardiol*, 2005, 105(3):315-318.

[7] Pfister R, Michels G, Cairns R, et al. Incidence of new onset

bundle branch block and atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes and macrovascular disease: an analysis of the PROactive study[J]. *Int J Cardiol*, 2011, 153(2):233-234.

[8] Aksnes T, Schmieider RE, Kjeldsen SE, et al. Impact of new-onset diabetes mellitus on development of atrial fibrillation and heart failure in high-risk hypertension (from the VALUE trial) [J]. *Am J Cardiol*, 2008, 101(5): 634-638.

[9] Ostgren CJ, Merlo J, Råstam L, et al. Atrial fibrillation and its association with type 2 diabetes and hypertension in a Swedish community[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2004, 6(5): 367-374.

[10] Huxley RR, Alonso A, Lopez FL, et al. Type 2 diabetes, glucose homeostasis and incident atrial fibrillation: the atherosclerosis risk in communities study[J]. *Heart*, 2012, 98(2):133-138.

[11] Sun G, Ma M, Ye N, et al. Diabetes mellitus is an independent risk factor for atrial fibrillation in a general Chinese population[J]. *J Diabetes Investig*, 2016, 7(5):791-796.

[12] Urbancic-Rovan V, Meglic B, Stefanovska A, et al. Incipient cardiovascular autonomic imbalance revealed by wavelet analysis of heart rate variability in Type 2 diabetic patients[J]. *Diabet Med*, 2007, 24(1):18-26.

[13] Otake H, Suzuki H, Honda T, et al. Influences of autonomic nervous system on atrial arrhythmogenic substrates and the incidence of atrial fibrillation in diabetic heart[J]. *Int Heart J*, 2009, 50(5):627-641.

[14] Heijman J, Voigt N, Nattel S, et al. Cellular and molecular electrophysiology of atrial fibrillation initiation, maintenance, and progression[J]. *Circ Res*, 2014, 114(9):1483-1499.

[15] Watanabe M, Yokoshiki H, Mitsuyama H, et al. Conduction and refractory disorders in the diabetic atrium[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2012, 303(1):H86-H95.

[16] Liu C, Fu H, Li J, et al. Hyperglycemia aggravates atrial interstitial fibrosis, Ionic remodeling and vulnerability to atrial fibrillation in diabetic rabbits [J]. *Anadolu Kardiyol Derg*, 2012, 12(7):543-550.

[17] Fu H, Liu C, Li J, et al. Impaired atrial electromechanical function and atrial fibrillation promotion in alloxan-induced diabetic rabbits[J]. *Cardiol J*, 2013, 20(1):59-67.

[18] Ayhan S, Ozturk S, Alcelik A, et al. Atrial conduction time and atrial mechanical function in patients with impaired fasting glucose[J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2012, 35(3):247-252.

[19] Acar G, Akcay A, Sokmen A, et al. Assessment of atrial electromechanical delay, diastolic functions, and left atrial mechanical functions in patients with type 1 diabetes mellitus [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2009, 22(6):732-738.

[20] Akyel A, Oksüz F, Karadeniz M, et al. Atrial electromechanical delay in type 2 diabetes mellitus[J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2014, 126(3/4):101-105.

- [21] Kato T, Yamashita T, Sekiguchi A, et al. AGEs-RAGE system mediates atrial structural remodeling in the diabetic rat[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2008, 19(4):415-420.
- [22] Korantzopoulos P, Kolettis TM, Galaris D, et al. The role of oxidative stress in the pathogenesis and perpetuation of atrial fibrillation[J]. *Int J Cardiol*, 2007, 115(2):135-143.
- [23] Rochette L, Zeller M, Cottin Y, et al. Diabetes, oxidative stress and therapeutic strategies[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1840(9):2709-2729.
- [24] Liang X, Zhang Q, Wang X, et al. Reactive Oxygen species mediated oxidative stress links diabetes and atrial fibrillation [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(4):4933-4940.
- [25] Mitasiková M, Lin H, Soukup T, et al. Diabetes and thyroid hormones affect connexin-43 and PKC-epsilon expression in rat heart atria[J]. *Physiological Research*, 2009, 58(2):211-217.
- [26] Lip GY, Varughese GI. Diabetes mellitus and atrial fibrillation; perspectives on epidemiological and pathophysiological links[J]. *Int J Cardiol*, 2005, 105(3): 319-321.
- [27] Vardas PE, Vemmos K, Sideris DA, et al. Susceptibility of the right and left canine atria to fibrillation in hyperglycemia and hypoglycemia [J]. *J Electrocardiol*, 1993, 26(2): 147-153.
- [28] Saito S, Teshima Y, Fukui A, et al. Glucose fluctuations increase the incidence of atrial fibrillation in diabetic rats[J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 104(1):5-14.
- [29] Fontes JD, Lyass A, Massaro JM, et al. Insulin resistance and atrial fibrillation (from the Framingham Heart Study) [J]. *Am J Cardiol*, 2012, 109(1):87-90.
- [30] Chang SH, Wu LS, Chiou MJ, et al. Association of metformin with lower atrial fibrillation risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based dynamic cohort and in vitro studies[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2014, 13:123.
- [31] Cariou B, Charbonnel B, Staels B. Thiazolidinediones and PPAR γ agonists: time for a reassessment [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2012, 23(5):205-215.
- [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] Gong YT, Li WM, Li Y, et al. Probucol attenuates atrial autonomic remodeling in a canine model of atrial fibrillation produced by prolonged atrial pacing[J]. *Chin Med J*, 2009, 122(1):74-82.

(收稿:2019-07-28 修回:2019-09-17)

(本文编辑:丁媛媛)

NONSOMKING
THE LIFE WILL BE MORE BEAUTIFUL
不吸烟，生活更美好

