

胰岛素抵抗和心房颤动

刘莉 李娜 邹国良 隋艳波 韩宇博

【摘要】 危险因素的控制是预防新发心房颤动（房颤）及不良心血管事件的关键。胰岛素稳态在房颤发病风险中发挥重要作用，提高胰岛素敏感性可能对房颤预后有积极作用。该文从胰岛素抵抗与房颤发病风险、预后及病理生理机制（如心房重构、炎症反应与氧化应激、肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活等）方面，探讨二者关系。

【关键词】 胰岛素抵抗；心房颤动；胰岛素增敏剂

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2022.04.004

心房颤动（房颤）是最常见的心律失常，可导致心脏死亡风险增加 2 倍，缺血性卒中的风险增加 5 倍。糖尿病和代谢综合征与新发房颤和缺血性卒中的风险增加独立相关，且累积的代谢负担与发生房颤的风险之间呈正相关^[1-3]。胰岛素抵抗是 2 型糖尿病和代谢综合征的共同特征，其作为代谢性疾病的早期状态在房颤发病风险中有重要作用。

1 胰岛素抵抗与房颤发病风险

流行病学研究表明，在一般人群中胰岛素抵抗与房颤风险之间存在显著的联系。空腹血清胰岛素水平每升高 18 mg/dL，房颤发生风险增加 33%^[4]。

Lee 等^[5]以社区为基础的大型追踪研究得出关于基线胰岛素抵抗的新见解。该研究包括没有房颤和糖尿病的 8 175 名成人（但有基线胰岛素抵抗），在平均 12.3 年的随访中，胰岛素抵抗指数（HOMA-IR） ≥ 1.4 （研究人群中位数为 1.4）较 <1.4 的人群房颤发生率增加约 60%。在调整了多种因素如高血压、血管疾病、心力衰竭（心衰）等后，这种关联仍然显著。肥胖是房颤预测因子，通过增加周围血管阻力和血压，直接导致心肌重构和纤维化，并增强全身炎症反应和氧化应激，进而诱发心房重构^[6]。该研究显示肥胖和腹部肥胖与房颤风险的增加并无独立相关，使用 HOMA-IR 评估的胰岛素抵抗与房颤风险增加存在相关性；另外，基线

胰岛素抵抗的影响并没有因为新混杂因素（2 型糖尿病）的加入而减弱。

然而，在随访 ≤ 10 年的社区队列中，胰岛素抵抗与房颤发生之间并未显示显著相关性^[7]。

2 胰岛素抵抗与房颤预后

研究表明，控制危险因素可降低导管消融后的房颤复发。胰岛素抵抗可促进左房电重构，是肺静脉隔离术（PVI）后房颤复发的独立预测因子；且胰岛素抵抗患者较无胰岛素抵抗患者左房传导速度延迟^[8]。1 项来自美国北曼哈顿的大型多种族无卒中队列研究发现，胰岛素抵抗与非糖尿病患者首次缺血性卒中的风险增加独立相关^[9]。改善胰岛素抵抗是否能降低房颤复发率以及卒中等发生的风险，还需要更多的研究进一步证实。

3 胰岛素增敏剂对房颤的作用

噻唑烷二酮（TZD）作为胰岛素增敏剂，能有效改善胰岛素抵抗。研究发现，吡格列酮通过抑制单核细胞趋化蛋白（MCP）-1 介导的炎症纤维化过程有效地降低房颤的发生率^[10-11]。Gu 等^[12]的前瞻性观察性队列研究表明，吡格列酮可维持导管消融后阵发性房颤患者的窦性心律，并降低消融后房颤复发率。由此推测，TZD 通过抗炎和抗氧化影响心房结构和电重构的过程，从而降低了新发房颤的发生率及导管消融后房颤复发率。

另外，线粒体在 ATP 转化过程中产生的活性氧（ROS）与胰岛素抵抗的增加有关^[13]，在胰岛素抵抗小鼠中采用辅酶 Q10 可通过降低 ROS 水平来提高胰岛素敏感性^[14]，而辅酶 Q10 作为心衰患者的辅助治疗，可降低房颤的发生率^[15]。因此，早期改善胰岛素抵抗可能降低房颤及严重心血管事件的

作者单位：150040 哈尔滨，黑龙江中医药大学附属第一医院心血管科（刘莉，邹国良，隋艳波，韩宇博）；150040 哈尔滨，黑龙江中医药大学（李娜）

基金项目：国家自然科学基金面上项目（82074346）；黑龙江省博士后资助经费项目（LBH-Z18253）；黑龙江中医药大学校科研基金科技创新团队项目（2019TD01）；黑龙江中医药大学校科研基金博士创新项目（2019BS02）

通信作者：韩宇博，E-mail:hanyb1989@163.com

发生风险。

4 胰岛素抵抗导致房颤的机制

4.1 心房重构

4.1.1 心房结构重构 心房结构重构和纤维化是房颤持续存在的重要机制,广泛的左房纤维化可增加导管消融后的复发率^[16]。转化生长因子(TGF)- β 1 是房颤相关结构重构的重要中介物^[17]。胰岛素抵抗直接影响大鼠心肌细胞和成纤维细胞中 TGF- β 1 的表达,促进心肌间质纤维化,导致细胞内钙稳态异常,从而增加心房的异位活性,引起心房结构重构以及房颤敏感性增加^[18]。抑制钙相关触发活动可能是治疗胰岛素抵抗导致房颤的潜在靶标。另外,胰岛素抵抗与肥胖密切相关,心外膜脂肪组织与心房重构和纤维化的标志物密切相关^[19]。肥胖者心外膜脂肪组织增加,可能会导致心房传导速度或传导模式被破坏,促进房颤发生^[20]。

4.1.2 心房电重构 有研究显示,胰岛素抵抗小鼠有易诱发和自发房颤的倾向^[21]。胰岛素抵抗促进间质纤维化增加,导致左心房的异质性,不同的异质结构产生低电压区域,延长心房激活时间,并加重心房传导延迟,导致再传回路,从而促进房颤的延续^[22]。Hijioka 等^[8]也证实胰岛素抵抗降低左房传导速度,导致电重构。在胰岛素抵抗的早期阶段,积极的干预措施可防止患者从糖尿病前期进展到糖尿病,抑制或延迟心房电重构的进展。

4.1.3 心房自主神经重构 自主神经病变对于房颤的发生和发展起重要作用。代谢综合征患者的 P 波离散度和最大持续时间与胰岛素抵抗独立相关^[23]。作为 2 型糖尿病的中心环节,胰岛素抵抗促使交感神经活性增强,儿茶酚胺分泌增多,影响心脏自主神经活动,导致 P 波持续时间和离散度明显增加, P 波持续时间延长可以作为房颤复发的预测指标^[24-25]。胰岛素抵抗诱导心房自主神经病变可能也是诱发房颤的主要原因之一。

4.2 炎症反应与氧化应激

正常生理条件下,磷脂酰肌醇 3- 激酶 / 蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号通路在胰岛素受体底物 (IRS-1/2) 激活作用下,促进心肌细胞摄取葡萄糖。当存在胰岛素抵抗时,心肌组织雷帕霉素-S6 激酶 1 (MTor-S6K1) 信号通路激活,降低 IRS-1/2 的酪氨酸磷酸化,PI3K/Akt 损伤导致葡萄糖摄取减少, Ca^{2+} ATP 酶活性降低,细胞内 Ca^{2+} 浓度增加,致使心肌细胞产生氧化应激、内质网应激等多种损伤

应答^[26],直接导致心肌重构和纤维化。

C 反应蛋白 (CRP) 作为一种急性反应蛋白,参与全身及局部的炎症反应。多项研究证实,胰岛素抵抗通过 CRP 和 ROS 增强心肌细胞的炎症反应,导致心肌重构^[27]。促炎细胞因子还通过调节胰岛素信号传导和转录,促进胰岛素抵抗。以上因素相互作用,不断加剧,从而引起心房重构,促进房颤的发生。

4.3 肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活

肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统 (RAAS) 对维持内环境的相对稳定有重要作用。胰岛素抵抗通过促进血管紧张素原 (AGT)、血管紧张素 (Ang) II 及 Ang II 受体等的表达,激活 RAAS ;同时,血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 和血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ARB) 通过阻断 RAAS,消除 Ang II 对胰岛素信号传导通路 (PI3K/Akr) 的抑制作用,改善胰岛素抵抗,二者相互影响^[28]。1 项来自丹麦的在回顾性研究指出,与 β 受体阻滞剂和利尿剂相比,使用 ACEI 或 ARB 可以降低房颤的发生风险^[29]。这表明除了控制血压之外,控制 RAAS 系统的激活与降低心房颤动的风险有关。

5 小结

胰岛素抵抗可能是房颤的危险因素。胰岛素抵抗导致心肌组织氧化应激以及 RAS 系统表达增高对于心房重构有重要作用;房颤也可能导致代谢失衡加重胰岛素抵抗。

参 考 文 献

- [1] Chiang CE, Okumura K, Zhang S, et al. 2017 consensus of the Asia Pacific Heart Rhythm Society on stroke prevention in atrial fibrillation[J]. J Arrhythm, 2017, 33(4):345-367.
- [2] Ahn HJ, Han KD, Choi EK, et al. Cumulative burden of metabolic syndrome and its components on the risk of atrial fibrillation: a nationwide population-based study[J]. Cardiovasc Diabetol, 2021, 20(1):20.
- [3] Decker JJ, Norby FL, Rooney MR, et al. Metabolic syndrome and risk of ischemic stroke in atrial fibrillation: ARIC study[J]. Stroke, 2019, 50(11):3045-3050.
- [4] Latini R, Staszewsky L, Sun JL, et al. Incidence of atrial fibrillation in a population with impaired glucose tolerance: the contribution of glucose metabolism and other risk factors. A post hoc analysis of the Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research trial[J]. Am Heart J, 2013, 166(5):935-940.
- [5] Lee Y, Cha SJ, Park JH, et al. Association between insulin resistance and risk of atrial fibrillation in non-diabetics[J]. Eur J Prev Cardiol, 2020, 27(18):1934-1941.

- [6] Karam BS, Chavez-Moreno A, Koh W, et al. Oxidative stress and inflammation as central mediators of atrial fibrillation in obesity and diabetes[J]. Cardiovasc Diabetol, 2017, 16(1):120.
- [7] 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.
- [8] Hijioka N, Kamioka M, Matsumoto Y, et al. Clinical impact of insulin resistance on pulmonary vein isolation outcome in patients with paroxysmal atrial fibrillation[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2019, 30(4):479-486.
- [9] Rundek T, Gardener H, Xu Q, et al. Insulin resistance and risk of ischemic stroke among nondiabetic individuals from the northern Manhattan study[J]. Arch Neurol, 2010, 67(10):1195-1200.
- [10] Bell DSH, Goncalves E. Atrial fibrillation and type 2 diabetes: Prevalence, etiology, pathophysiology and effect of anti-diabetic therapies[J]. Diabetes Obes Metab, 2019, 21(2):210-217.
- [11] Kume O, Takahashi N, Wakisaka O, et al. Pioglitazone attenuates inflammatory atrial fibrosis and vulnerability to atrial fibrillation induced by pressure overload in rats[J]. Heart Rhythm, 2011, 8(2):278-285.
- [12] 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.
- [13] Paglialunga S, Ludzki A, Root-McCaig J, et al. In adipose tissue, increased mitochondrial emission of reactive oxygen species is important for short-term high-fat diet-induced insulin resistance in mice[J]. Diabetologia, 2015, 58(5):1071-1080.
- [14] Fazakerley DJ, Chaudhuri R, Yang P, et al. Mitochondrial CoQ deficiency is a common driver of mitochondrial oxidants and insulin resistance[J]. Elife, 2018, 7(7):e32111.
- [15] Martelli A, Testai L, Colletti A, et al. Coenzyme Q10: Clinical applications in cardiovascular diseases[J]. Antioxidants (Basel), 2020, 9(4):341.
- [16] Rivner H, Mitrani RD, Goldberger JJ. Atrial myopathy underlying atrial fibrillation[J]. Arrhythm Electrophysiol Rev, 2020, 9(2):61-70.
- [17] Nattel S. Molecular and cellular mechanisms of atrial fibrosis in atrial fibrillation[J]. JACC Clin Electrophysiol, 2017, 3(5):425-435.
- [18] Chan YH, Chang GJ, Lai YJ, et al. Atrial fibrillation and its arrhythmogenesis associated with insulin resistance[J]. Cardiovasc Diabetol, 2019, 18(1):125.
- [19] Sanghai SR, Sardana M, Hansra B, et al. Indexed left atrial adipose tissue area is associated with severity of atrial fibrillation and atrial fibrillation recurrence among patients undergoing catheter ablation[J]. Front Cardiovasc Med, 2018, 199(5):76.
- [20] Bohne LJ, Johnson D, Rose RA, et al. The association between diabetes mellitus and atrial fibrillation: clinical and mechanistic insights[J]. Front Physiol, 2019, 10(10):135.
- [21] Maria Z, Campolo AR, Scherlag BJ, et al. Dysregulation of insulin-sensitive glucose transporters during insulin resistance-induced atrial fibrillation[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2018, 1864(4):987-996.
- [22] Chao TF, Suenari K, Chang SL, et al. Atrial substrate properties and outcome of catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation associated with diabetes mellitus or impaired fasting glucose[J]. Am J Cardiol, 2010, 106(11):1615-1620.
- [23] Wang W, Zhang F, Xhen J, et al. P-wave dispersion and maximum duration are independently associated with insulin resistance in metabolic syndrome[J]. Ann Endocrinol (Paris), 2014, 75(3):156-161.
- [24] Saito I, Hitsumoto S, Maruyama K, et al. Heart rate variability, insulin resistance, and insulin sensitivity in Japanese adults: the toon health study[J]. J Epidemiol, 2015, 25(9):583-591.
- [25] Dilaveris PE, Gialafos EJ, Andrikopoulos GK, et al. Clinical and electrocardiographic predictors of recurrent atrial fibrillation[J]. Pacing Clin Electrophysiol, 2000, 23(3):352-358.
- [26] Evangelista I, Nuti R, Picchioni T, et al. Molecular dysfunction and phenotypic derangement in diabetic cardiomyopathy[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(13):3264.
- [27] Tadic M, Ivanovic B, Cuspidi C. What do we currently know about metabolic syndrome and atrial fibrillation?[J]. Clin Cardiol, 2013, 36(11):654-662.
- [28] Jandeleit-Dahm KA, Tikellis C, Reid CM, et al. Why blockade of the renin-angiotensin system reduces the incidence of new-onset diabetes[J]. J Hypertens, 2005, 23(3):463-473.
- [29] Marott SC, Nielsen SF, Benn M, et al. Antihypertensive treatment and risk of atrial fibrillation: a nationwide study[J]. Eur Heart J, 2014, 35(18):1205-1214.

(收稿:2021-09-01 修回:2022-03-09)

(本文编辑:丁媛媛)