·综 述·

心房颤动相关的心肌重构的分子机制研究

梁艳艳，戴秋艳*
（上海交通大学附属第一人民医院心内科，上海 200080）

摘要：心房颤动作为常见类型的心律失常，其发病率随着年龄的增加逐步升高。心房颤动除影响患者生活质量外，还会引起包括肺栓塞、脑卒中、心肌梗死等多种严重临床并发症，直接危及患者生命。目前，心房颤动发生、发展的分子生物学机制尚未明确，其病理生理机制十分复杂，多种途径相互关联、相互影响。本文综述与心房颤动发生相关的心肌重构中的钙离子相关信号途径、细胞内氧化应激水平及基质金属蛋白酶相关途径的分子机制研究。

关键词：心房颤动；分子机制；心肌重构
中图分类号：R541.7+5 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2018)09-0588-04
DOI：10.13683/j.wph.2018.09.003

Molecular mechanism of myocardial remodeling in atrial fibrillation

LIANG Yan-yan, DAI Qiu-yan*
(*Department of Cardiology, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200080, China*)

Abstract: As a common type of arrhythmia, the incidence of atrial fibrillation is increasing with age. In addition to affecting patients' life quality, atrial fibrillation can also cause a variety of severe clinical complications, such as pulmonary embolism, stroke and myocardial infarction, which directly endanger the life. At present, the molecular biological mechanism of atrial fibrillation is not known very well, and its pathophysiological mechanism is also complicate, which is interrelated with many factors. This article describes the calcium related signal pathways, the level of intracellular oxidation stress and the matrix metalloproteinase, which are related to atrial fibrillation.

Key words: atrial fibrillation; molecular mechanism; myocardial remodeling

心房颤动（又称房颤）是临床上较为常见的心律失常类型，其特征主要表现为心房的高频兴奋，导致心房收缩不同步和心室兴奋不规则。流行病学研究显示，全球范围内共有房颤患者 3 350 万人，其中男性 2 090 万，女性 1 260 万，发展中国家的发病率及患病率高于发达国家[1]。房颤可见于各个年龄段，但是老龄化却是影响房颤发病率的独立危险因素，随着年龄增长房颤的发生率不断增加，75 岁以上人群房颤的发生率可达 10%。我国流行病学研究显示，我国房颤的总体患病率为 0.77%，标准化后为 0.61%[2]。房颤的发生与高血压病史、冠状动脉病变、心肌病、瓣膜病、心力衰竭、先天性心脏病、肺动脉栓塞、甲状腺功能亢进等多种病因有关，与饮酒、精神紧张、水电解质紊乱、严重感染等有关[3-4]。目前，房颤没有统一的分类标准，一般按持续时间可以分为阵发性房颤、持续性房颤和永久性房颤。通常认为阵发性房颤指能在 7 d 内自行转复为窦性心律者，一般持续时间小于 48 h；持续性房颤指持续 7 d 以上，需要药物或电击才能转复为窦性心律者；永久性房颤指不能转复为窦性心律或在转复后 24 h 内

收稿日期：2018-07-02；**修回日期：**2018-7-30
作者简介：梁艳艳，医学博士，研究方向：心肌肥厚与心肌重构。
通信作者：戴秋艳，主任医师，教授，博士生导师。研究方向：高血压、冠心病及心衰的诊断及药物治疗。
基金项目：国家自然科学基金项目(8167020457)。

复发者。按照病因可分为瓣膜性房颤、非瓣膜性房颤和孤立性房颤。房颤会引起血流淤滞、血管内皮功能障碍及高凝状态，形成血栓，出现心肌梗死、脑卒中及动脉硬化等心血管并发症[5]。

房颤同其他心血管疾病类似，与心脏重构关系密切并互为因果。由于房颤的发病机制主要是来源左心房的电传导异常，因此最常见的也是左心房心肌结构异常。由于高频异常的心电传导信号对于心房肌细胞的不断冲击，使原先有弹性、有序和正常收缩力的心房肌细胞发生肥厚、纤维化和凋亡等病理改变，从而导致心房电活动的紊乱。临床上大多数患者都会有“左房扩大”这项指征。与非房颤者相比，阵发性房颤患者即便在房颤发作的间歇期，其左心房主动收缩泵出血液和被动回收血液的功能也下降，这与房颤发作后心房功能的钝抑以及心肌被纤维组织取代有关。如果房颤没有得到及时控制，甚至发生频率有所加剧，那么这种病理性损害也会加剧，肥厚、纤维化和凋亡进一步扩大，进而引起整个心脏的结构改变，这对于心房和心室功能都会带来巨大损害，直接导致心力衰竭的发生[6]。尽管，房颤发生的分子生物学机制目前还不十分清楚，但目前研究已经揭示房颤的病理生理过程不仅涉及到心房结构重构、心肌细胞电重构、心肌细胞离子通道异常还与神经内分泌异常有关，综合现有国内外的相关研究结果分析提示，房颤的心肌细胞病理改变主要机制有钙离子（Ca^{2+}）相关信号通路异常、细胞内氧化应激（ROS）水平增高、基质金属蛋白酶（MMP）表达增加等。

1　Ca^{2+} 相关信号通路异常

依据房颤的电生理学基础理论，由于机体肾素 - 血管紧张素（RAS）系统激活或者甲状腺功能亢进等原因引起 β 肾上腺素受体数量上调，使肾上腺素能神经占优势的心房对交感系统儿茶酚胺的反应性和敏感性增加，从而导致心房肌向心室肌的电传导冲动异常，表现为在一个心肌电传导的周期里，外向电流 Ca^{2+} 的迅速超极化，导致心肌细胞自律性改变[7]。目前认为，钙调蛋白依赖性蛋白激酶Ⅱ（CaMK Ⅱ）是调节心肌 Ca^{2+} 电流的重要分子靶点，其结构和功能异常是诱发心肌电活动异常和房颤的重要原因之一。

CaMK Ⅱ是一种多功能的心肌丝氨酸 / 苏氨酸蛋白激酶，在心脏内广泛表达，主要表达于心肌细胞。CaMK Ⅱ具有 4 种同源异构体 α、β、γ 和 δ 形式，它们彼此共享 CaMK Ⅱ的激活结构域，其中 CaMK Ⅱγ 和 CaMK Ⅱδ 主要在心肌表达[8]。CaMK Ⅱ蛋白主要由 3 个功能区组成，包括 N 端的催化亚基、中间的功能调节区和 C 端的蛋白结合区[9]。其中，CaMK Ⅱ的 N 端可以锚定三磷酸腺苷结合位点，促进靶向蛋白的磷酸化等修饰；功能调节区域主要用于结合钙调蛋白（CaM）；蛋白结合区域主要负责与 CaMK Ⅱ的同类型或其他类型异构体结合成二聚体，发挥全酶的激活功能[10-11]。心脏 CaMK Ⅱ的过度激活主要通过作用于下游电活动离子通道，影响心脏正常的房室电传导和心脏功能。L 型钙（L-Ca）通道是细胞外 Ca^{2+} 进入细胞质的主要门户，CaMK Ⅱ可以催化 L-Ca 通道蛋白磷酸化产生高活性通道蛋白，导致 L 型钙电流（ICa-L）通道开放频率增加。在缺血心肌中由于 CaMK Ⅱ的过度磷酸化引起 L-Ca 通道高频激活，从而由 ICa-L 通道开放频率增加导致心律失常的发生，并且使心脏易感于动作电位（AP）延长，早期后去极化（EAD），以及内质网的 Ca^{2+} 泄漏[12-13]。心脏钠通道蛋白（Nav1.5）也可以被 CaMK Ⅱ磷酸化，Nav1.5 被磷酸化后会使钠电流（INa）迅速失活和非钝化“晚期”INa 内流增加，这样可使 AP 时间延长，同时降低钠钙交换器（NCX）的效率，最大程度地将 Ca^{2+} 从心肌细胞质挤到细胞外空间，最终诱发 EAD 和延迟后去极化（DAD）。通过使用 CaMK Ⅱ抑制剂或者在 CaMK Ⅱδ 亚基基因敲除小鼠中该现象均得到明显改善。RyR 2 是细胞内 Ca^{2+} 通道蛋白，通过调节肌浆网腔向胞浆释放 Ca^{2+} 来控制肌丝的收缩和舒张。RyR 2 的开放频率取决于其自身的磷酸化水平，CaMK Ⅱ可以促使 RyR 2 第 2 814 位丝氨酸过度磷酸

化，RyR 2 的持续开放导致肌浆网 Ca^{2+} 释放的不同步，诱发快速心律失常和 DAD，同时 NCX 向内电流明显增强[14]。因此，多数房颤患者都见有持续性房颤和心房肌 NCX 表达的增加。抑制 CaMK Ⅱ依赖性 RYR 2 磷酸化可以有效降低快速起搏诱导的小鼠房颤的发生率[15]。由此可见，CaMK Ⅱ在房颤患者心房重构中发挥相当重要的作用。

2 细胞内 ROS 水平增高

CaMK Ⅱ对下游离子通道蛋白的磷酸化是心脏电传导活动过程中的关键，同时其还受到心肌细胞内氧化应激（活性氧，ROS）水平的调控。有文献报道，氧化型 CaMK Ⅱ可以诱导急性心律失常，同时触发 EAD 和 DAD[16-18]。

线粒体是产生自由基的主要场所，大量的 ROS 产生对于细胞的新陈代谢有着重要作用。在心肌缺血以及房颤等发生过程中，细胞内 ROS 水平会异常增高，过度的 ROS 生成使心肌细胞中的蛋白激酶、离子通道以及结构蛋白都发生不同程度的氧化还原反应，改变其生理状态结构和功能。除了线粒体，还原型辅酶Ⅱ（NADPH）氧化酶是 ROS 另一重要来源，NADPH 活性增高与房颤发生密切相关。心肌过表达 NADPH 氧化酶被认为是导致心肌线粒体损伤和细胞凋亡的重要原因[19]；而斑马鱼模型试验提示，过表达 NADPH 氧化酶会出现致心律失常表型，且这一表型出现与 ROS 介导的 CaMK Ⅱ活化有直接关系[20]；血管紧张素Ⅱ（Ang Ⅱ）诱导房颤的模型中可以观察到 ROS 大量增加和 CaMK Ⅱ磷酸化激活，然而 NOXp47 敲除小鼠上述现象消失，同时房颤也明显减轻。另外，芹菜素可以明显抑制快速心房起搏家兔模型心脏 NADPH 氧化酶的表达，同时大幅改善房颤诱导心肌电重构[21]。

除了心肌细胞以外，血管也是丰富表达 NADPH 的重要组织。肺静脉（PV）已被认为是早期心房发育的起源部位。众所周知，消融治疗即通过阻断 PV 传导以改善阵发性房颤及其引发的期前收缩，而是否阻断 PV 向左前降支（LA）的传导可作为评判是否达到最佳疗效观察的指标。有研究表明，NADPH 氧化酶表达增高对于 PV 向 LA 的电传导活动具有重要影响[22]。肺静脉通过产生大量过氧化氢（即 H_2O_2，具有细胞穿透性）达到 NADPH 氧化酶向邻近细胞或血管传递，因此由于缺血引起的氧化应激增高和机械牵张等因素，房颤术后患者很容易导致左心室电重构[23]。

此外，由于心脏局部 RAS 系统激活导致 Ang Ⅱ水平增高，以及心肌钙超载等因素，也会促使细胞内 ROS 水平升高，并且通过相关信号通路激活细胞核因子（NF）-κB，并通过 Ang Ⅱ-NADPH 氧化酶 -NF-κB 这一信号轴向相邻心肌细胞传递，从而导致细胞分泌肿瘤坏死因子 -α、诱导型一氧化氮合酶、白介素 -1β 和 MMP 表达增加，影响细胞正常电传导，诱发快速心律失常[23-26]。

3 MMP 表达增加

MMP 属蛋白酶家族，通过与锌结合后对细胞外基质进行分解，是一种能降解心脏细胞外基质的蛋白水解酶家族[27]。因此，这些酶在心肌纤维化中起着重要的作用[28]，而心房纤维化与房颤的发生关系密切[29]。MMP 正是通过调节细胞外基质的途径参与心房纤维化的发生发展。其中，MMP-1 主要负责降解结构或纤维胶原（Ⅰ型和Ⅲ型）[30]。小鼠试验表明，心肌 MMP-1 的长时间表达可导致间质胶原的丢失以及左心室扩张和心脏肥大[31]。房颤患者心房组织中 MMP-1 信使 RNA 的表达显著高于对照组。由此推测，MMP-1 在房颤的心房纤维化中发挥一定作用。通过对 MMP-2 的荟萃分析发现，无论在蛋白水平还是基因水平，升高的 MMP-2 都与房颤的发生风险显著相关。与对照组相比，尽管房颤组的 MMP-9 水平也显著升高，但存在偏倚[32]。最近研究发现，房颤患者 MMP-28 明显高于窦性心律患者，并且 MMP-28 水平与左心房直径相关。

4 总结

目前大量研究不断探索房颤的心房重构发生、发展及维持机制。心房重构是房颤发生的初始阶段，

随着进展引起不可逆性心肌和心血管病变发生，是最终导致心律失常加重和心力衰竭重要因素之一。因此，在房颤发生的早期，针对心房重构给予必要的治疗和干预，针对不同的分子靶点开发新药和开发新的治疗方法，可能有助于减少房颤发病率，减轻房颤引起严重临床并发症，延缓房颤向慢性心力衰竭的进展，从而减少房颤患者的死亡率，同时减轻与该疾病相关的国家公共卫生的经济负担。

参考文献：

[1] Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, *et al*. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a global burden of disease 2010 study[J]. Circulation, 2014, 129(8): 837-847.

[2] 周自强, 胡大一. 中国心房颤动现状的流行病学研究[J]. 中华内科杂志, 2004, 43(7): 491-494.

[3] Thrall G, Lane D, Carroll D, *et al*. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review[J]. Am J Med, 2006, 119(5): 448-448.

[4] Staerk L, Sherer JA, Ko D, *et al*. Atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and clinical outcomes[J]. Circ Res, 2017, 120(9): 1501-1517.

[5] Anderson E, Dyke C, Levy JH. Anticoagulation strategies for the management of postoperative atrial fibrillation[J]. Clin Lab Med, 2014, 34(3): 537-561

[6] Tribulova N, Egan Benova T, Szeiffova Bacova B, *et al*. New aspects of pathogenesis of atrial fibrillation: remodelling of intercalated discs[J]. J Physiol Pharmacol, 2015, 66(5): 625-634.

[7] Tessier S, Karczewski P, Krause EG, *et al*. Regulation of the transient outward K(+) current by Ca(2+)/calmodulin-dependent protein kinases Ⅱ in human atrial myocytes[J]. Cir Res, 1999, 85(8): 810-819.

[8] Swaminathan PD, Purohit A, Hund TJ, *et al*. Calmodulin-dependent protein kinase Ⅱ: linking heart failure and arrhythmias[J]. Circ Res, 2012, 110(12): 1661-1677.

[9] Hudmon A, Schulman H, He BJ, *et al*. Structure-function of the multifunctional Ca^{2+}/calmodulin-dependent protein kinase Ⅱ[J]. Biochem J, 2002, 364(Pt 3): 593-611.

[10] Bayer KU, De Koninck P, Leonard AS, *et al*. Interaction with the NMDA receptor locks CaMKⅡ in an active conformation[J]. Nat, 2001, 411(6839): 801-805.

[11] Anderson ME, Braun AP, Schulman H, *et al*. Multifunctional Ca^{2+}/calmodulin-dependent protein kinase mediates $Ca^{(2+)}$-induced enhancement of the L-type Ca^{2+} current in rabbit ventricular myocytes[J]. Circ Res, 1994, 75(5): 854-861.

[12] Koval OM, Guan X, Wu Y, *et al*. CaV1.2 beta-subunit coordinates CaMKⅡ-triggered cardiomyocyte death and afterdepolarizations[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107(11): 4996-5000.

[13] Fischer TH, Herting J, Mason FE, *et al*. Late INa increases diastolic SR-Ca^{2+}-leak in atrial myocardium by activating PKA and CaMKⅡ[J]. Cardiovasc Res, 2015, 107(1): 184-196.

[14] Shan J, Xie W, Betzenhauser M, *et al*. Calcium leak through ryanodine receptors leads to atrial fibrillation in 3 mouse models of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia[J]. Circ Res, 2012, 111(6): 708-717.

[15] Li N, Wang T, Wang W, *et al*. Inhibition of CaMKⅡ phosphorylation of RyR2 prevents induction of atrial fibrillation in FKBP12.6 knockout mice[J]. Circ Res, 2012, 110(3): 465-470.

[16] Wagner S, Ruff HM, Weber SL, *et al*. Reactive oxygen species-activated Ca/calmodulin kinase Ⅱδ is required for late I(Na) augmentation leading to cellular Na and Ca overload[J]. Circ Res, 2011, 108(5): 555-565.

[17] Purohit A, Rokita AG, Guan X, *et al*. Oxidized Ca(2+)/calmodulin-dependent protein kinase Ⅱ triggers atrial fibrillation[J]. Circulation, 2013, 128(16): 1748-1757.

[18] He BJ, Joiner ML, Singh MV, *et al*. Oxidation of CaMKⅡ determines the cardiotoxic effects of aldosterone[J]. Nat Med, 2011, 17(12): 1610-1618.

[19] Ago T, Kuroda J, Pain J, *et al*. Upregulation of Nox4 by hypertrophic stimuli promotes apoptosis and mitochondrial dysfunction in cardiac myocytes[J]. Circ Res, 2010, 106(7): 1253-1264.

[20] Zhang Y, Shimizu H, Siu KL, *et al*. NADPH oxidase 4 induces cardiac arrhythmic phenotype in zebrafish[J]. J Biol Chem, 2014, 289(33): 23200-23208.

[21] Zhang DX, Ren K, Guan Y, *et al*. Protective effects of apocynin on atrial electrical remodeling and oxidative stress in a rabbit rapid atrial pacing model[J]. Chin J Physiol, 2014, 57(2): 76-82.

[22] Lin YK, Lai MS, Chen YC, *et al*. Hypoxia and reoxygenation modulate the arrhythmogenic activity of the pulmonary vein and atrium[J]. Clin Sci(Lond), 2012, 122(3): 121-132.

（下转第 637 页）

0.05）。脑梗死后患者认知功能障碍使日常生活能力受到很大影响，患者日常生活活动能力的恢复在某种程度上完全依赖于认知功能的情况。本研究结果显示，与治疗前相比，两组治疗后 ADL 量表评分均升高（$P < 0.05$）；与对照组相比，观察组治疗后 ADL 量表评分更高（$P < 0.05$）。提示，经本治疗方案干预后患者的认知功能和日常生活能力得到改善。

4 结论

综上所述，银杏蜜环口服液联合脑循环治疗仪治疗脑梗死后认知功能障碍患者可改善患者认知功能和日常生活能力，有助于促进患者康复，值得临床推广。

参考文献：

[1] Wong A, Nyenhuis D, Black SE, *et al*. The MoCA 5-min protocol is a brief, valid, reliable and feasible cognitive screen for telephone administration[J]. Stroke, 2015, 46(4): 1059-1064.

[2] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246-257.

[3] Lisa WD, James AH, Robin CH. Essentials of WMS-IV assessment[M]. Hoboken NJ: John Wiley, 2011: 1-10.

[4] Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living[J]. Gerontologist, 1969, 9（3）: 179-186.

[5] 刘洋. 银杏叶片联合盐酸多奈哌齐治疗老年轻度认知功能障碍的临床研究[J]. 陕西中医, 2015, 36(3): 284-286.

[6] 吴小炼, 孙永兴, 张凝远. 高压氧对脑梗死患者认知功能障碍和脑源性神经营养因子的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2016, 38(5): 368-369.

[7] 邵义泽, 李钊. 多奈哌齐联合银杏叶片治疗脑梗死后认知障碍的临床观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(14): 1688-1689.

[8] 周欣满, 宋宝林. 银杏蜜环口服液治疗缺血性脑血管疾病疗效观察[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(23): 163.

（责任编辑：赵绪韬）

（上接第 591 页）

[23] Markó L, Henke N, Park JK, *et al*. Bcl10 mediates angiotensin Ⅱ-induced cardiac damage and electrical remodeling[J]. Hypertension, 2014, 64(5): 1032-1039.

[24] Lu G, Xu C, Tang K, *et al*. H2S inhibits angiotensin Ⅱ-induced atrial Kv1.5 upregulation by attenuating Nox4-mediated ROS generation during atrial fibrillation[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 483(1): 534-540.

[25] Abdul-Muneer PM, Bhowmick S, Briski N. Angiotensin Ⅱ causes neuronal damage in stretch-injured neurons: protective effects of losartan, an angiotensin T_1 receptor blocker[J]. Mol Neurobiol, 2018, 55(7): 5901-5912.

[26] Siddesha JM, Valente AJ, Sakamuri SS, *et al*. Angiotensin Ⅱ stimulates cardiac fibroblast migration via the differential regulation of matrixins and RECK[J]. J Mol Cell Cardiol, 2013, 65: 9-18.

[27] Spinale FG. Matrix metalloproteinases: regulation and dysregulation in the failing heart[J]. Circ Res, 2002, 90: 520-530.

[28] Raffetto JD, Khalil RA. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in vascular remodeling and vascular disease[J]. Biochem Pharmacol, 2008, 75(2): 346-359.

[29] Kostin S, Klein G, Szalay Z, *et al*. Structural correlate of atrial fibrillation in human patients[J]. Cardiovasc Res, 2002, 54(2): 361-379

[30] Anne W, Willems R, Roskams T, *et al*. Matrix metalloproteinases and atrial remodeling in patients with mitral valve disease and atrial fibrillation[J]. Cardiovasc Res, 2005, 67(4): 655-666.

[31] Kim HE, Dalal SS, Young E, *et al*. Disruption of the myocardial extracellular matrix leads to cardiac dysfunction[J]. J Clin Invest, 2000, 106(7): 857-866.

[32] Liu Y, Xu B, Wu N, *et al*. Association of MMPs and TIMPs With the occurrence of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis[J]. Can J Cardiol, 2016, 32(6): 803-813.

（责任编辑：王　佳）