

糖尿病心房重构的研究进展

赵辉¹ 张其同² 刘彤²

(1. 天津市天津医院心脏科, 天津 300211 ;

2. 天津医科大学第二医院心脏科, 天津心脏病学研究所, 天津 300211)

心房颤动(房颤)是临床上最常见的心律失常之一,其发生率随年龄增长而增加,可导致脑卒中^[1-3]、心力衰竭(心衰)^[4],使患者病死率增加 2 倍。糖尿病是房颤发生的独立危险因素^[5],但其机制尚不明确。心房结构重构、电重构、神经重构可能参与房颤的发生发展。结合本课题组的前期工作,对近年来糖尿病心房重构研究进展综述如下。

1 糖尿病心房结构重构

Kato 等^[6]首次提出,糖尿病所致心房间质纤维化可导致心房间传导延迟,在房颤的初始阶段发挥重要作用。本课题组前期通过建立四氧嘧啶诱导的糖尿病兔模型探讨了糖尿病对心房重构的影响及其机制,结果显示,糖尿病可导致心房扩大及心房纤维化等病理改变,可能是引起心房电机械功能受损、房间传导速度延迟及房颤发生率增加的主要原因;此外,糖尿病兔心房组织转化生长因子- β (TGF- β) 蛋白表达水平显著升高^[7-8]。TGF- β 是具有多种生物学活性的多肽类细胞因子,可诱导成纤维细胞合成细胞外基质(ECM),与纤维化的发生发展关系密切。因此,我们推测糖尿病导致的心房重构可能与 TGF- β 信号转导通路激活有关。此外,糖尿病心房结构重构的发生还可能与以下机制有关。

1.1 糖尿病氧化应激状态与心房重构:目前观点认为高血糖状态可导致全身组织器官的氧化应激状态,推测其可能机制包括:①还原型糖类的自身氧化:葡萄糖在自身氧化过程中生成烯二醇和二羟基化合物,同时产生大量的活性氧簇(ROS);②蛋白质的非酶促糖基化:长期高血糖状态可导致多种蛋白质发生糖基化并最终形成晚期糖基化终末产物(AGEs),AGEs 形成过程中与 AGEs 受体(RAGEs)结合会促进 ROS 的产生;③高血糖多元醇通路活性增加,引起还原型辅酶 II (NADPH)减少,从而诱导 ROS 合成;④蛋白激酶 C(PKC)的活化可诱导 ROS 的合成及脂质过氧化;⑤抗氧化能力减弱,导致机体清除氧自由基能力下降。

近年来研究提示,氧化应激参与了房颤的发生发展,并可导致心房电重构及心房结构重构^[9]。Dudley 等^[10]通过建立心房快速起搏猪模型,评价了左心房及左心耳超氧阴离子水平及其可能产生途径,结果显示,与窦性心律组比较,快速起搏组左心房及左心耳超氧阴离子含量分别升高 2.7 倍及 3 倍,且左房组织 NADPH 氧化酶及黄嘌呤氧化酶表达水平显著升高;而应用两种酶的抑制剂后可使其表达下调,超

氧阴离子含量减少。临床研究显示,房颤患者血浆活性氧代谢物衍生物、异前列烷等氧化应激指标可明显升高^[11]。此外,心脏外科术后发生房颤患者右房组织 NADPH 氧化酶活性增加,且存在了一氧化氮合酶失耦联^[12]。Anderson 等^[13]研究了行外科冠状动脉旁路移植术糖尿病患者心房组织(右心耳)的线粒体氧耗和过氧化氢(H_2O_2)释放情况,结果显示,糖尿病患者心肌细胞线粒体对棕榈酰肉碱的最大代谢能力显著下降,提示糖尿病状态下的脂质氧化紊乱对心房间电位有影响。尽管线粒体对棕榈酰肉碱的代谢能力下降,但代谢的耗氧量却较对照组有所增加,因此糖尿病心房组织线粒体 H_2O_2 释放量显著升高,继而导致心肌内谷胱甘肽耗竭,提示线粒体氧化应激是糖尿病心房组织 ROS 的主要来源。

此外,高血糖状态能够导致糖尿病肾病动物模型线粒体内膜电位差增大,形成超极化,通过辅酶 Q 的电子传递使氧分子还原,产生大量的 ROS,线粒体中过多生成的自由基又进一步激活多元醇途径、AGEs 途径、PKC 途径,促进自由基的生成,形成恶性循环^[14]。高血糖还能诱导 NADPH 酶亚基 NOX4 和 p22phox 的 mRNA 表达,引起过氧化物的累积,加重肾小球纤维化。

1.2 AGEs-RAGEs 系统介导的心房纤维化:AGEs 是蛋白质、脂肪及核酸的氨基和还原糖在生理环境中发生非酶促催化反应所形成的较稳定的共价化合物,该反应又称为 Maillard 反应。AGEs 能与相邻蛋白上游离的氨基以共价键结合形成 AGEs 交联结构,因此 AGEs 及其蛋白产物的化学性质稳定且不可逆。在生理状态下,AGEs 的产生速度相对缓慢,而在某些异常情况下,体内 AGEs 水平异常升高,主要包括长期高血糖状态和过度氧化应激状态^[15-16]。单核/巨噬细胞可以摄取 AGEs 并将其降解为 AGEs 多肽,还可以通过分泌细胞因子激活细胞外溶蛋白系统,从而使 AGEs 降解。因此,血浆中的 AGEs 通常以 AGEs 多肽的形式存在,而降解形成的 AGEs 多肽主要通过肾脏清除。

在巨噬细胞、系膜细胞、内皮细胞等许多细胞表面存在 RAGEs,其与 AGEs 结合形成 AGE-RAGE 复合物,从而激活细胞内信号途径,启动细胞内一系列反应。现已发现的 RAGEs 和巨噬细胞降解受体中,RAGEs 主要在啮齿类糖尿病动物模型的肾脏中表达,另外在糖尿病兔模型中也有高度表达^[17]。可溶性 RAGEs (sRAGEs)可以反映 AGEs-RAGEs 复合物的活性。目前对 AGEs 的研究提示,AGEs 和 RAGEs 与糖尿病患者的心血管及肾脏疾病发生密切相关。

房颤的心房结构重构主要包括心房肌细胞和胶原组织的病理改变,主要表现为心房肌间质纤维化、肌原纤

维溶解和细胞凋亡、缝隙连接蛋白种类和分布的改变。AGEs-RAGEs 系统活化参与糖尿病心房结构重构的发生发展。糖尿病大鼠模型心房组织 RAGEs 和结缔组织生长因子 (CTGF) 表达显著升高, 导致心房纤维化, 提示 AGEs-RAGEs 系统的激活及其上调 CTGF 表达的作用在糖尿病诱导的心房结构重构中发挥重要作用^[18]。此外, 临床研究也提示 AGEs-RAGEs 系统参与了心房扩大以及房颤的发生发展。Rapoeseiras-Roubin 等^[19]发现, 血清 AGEs ($r=0.491, P<0.001$)、sRAGEs ($r=0.591, P<0.001$) 均与左房容积呈正相关, AGEs 及 sRAGEs 是房颤发生的独立危险因素。

1.3 糖尿病心房连接蛋白的变化:左房结构重构的病理变化主要包括心房纤维化改变、缝隙连接蛋白 43 (Cx43) 表达改变及明显的传导异常。Watanabe 等^[20]通过建立链霉素诱导的糖尿病大鼠模型发现, 糖尿病组 Cx43 表达显著高于 Cx40, 提示 Cx43 可能替代了 Cx40 成为心房内的缝隙连接蛋白, 糖尿病可能通过改变 Cx40、Cx43 的表达和分布导致心房结构重构。

2 糖尿病心房电重构

心房电重构的主要特征是心房有效不应期 (AERP) 缩短、AERP 离散度增加和频率适应性丧失, 使心房间传导时间延迟。糖尿病大鼠可出现心房间传导速度延迟和各向异性传导, 动作电位时程 (APD) 延长等电生理变化^[18]。本课题组前期研究显示, 糖尿病兔 AERP 离散度增加, 房间传导时间延迟, 房颤诱发率增加, 膜片钳研究提示动作电位时程 APD90 和 APD50 延长, 钠电流密度下调, L-型钙电流密度上调。钠电流密度下调可以导致心房肌细胞间传导延迟, 其中 L-型钙电流是 APD 增加和 AERP 离散度的离子基础^[7, 21]。有学者对 228 例拟行射频消融的阵发性房颤患者进行三维电解剖标测, 并根据血糖水平将房颤患者分为糖尿病组、空腹血糖受损组及对照组, 结果发现, 糖尿病和糖代谢异常患者左右心房电压显著下降, 提示糖尿病患者心房电重构和心房纤维化发生; 长期随访发现糖尿病及糖代谢异常患者房颤复发率较对照组明显增加^[22]。

3 糖尿病心房神经重构

糖尿病可导致自主神经功能失调, 目前研究提示, 交感和迷走神经失衡在心房重构和房颤发生中发挥重要作用。我们推测高血糖状态可能影响心房自主神经调节并最终导致房颤。糖尿病患者的组织有更强的摄取胆碱和释放乙酰胆碱的能力^[23]。在糖尿病小鼠模型中, 直接刺激节前迷走神经纤维可导致心率减慢; 心率变异分析提示副交感神经张力减低; 免疫组化结果显示糖尿病小鼠心房组织中胆碱能神经密度明显增加, 而糖尿病组与对照组心房组织中胆碱能神经元的数目无统计学差异^[24]。

另一项实验研究发现, 糖尿病小鼠在受到交感神经刺激后较对照组更易发生房颤, 且 AERP 缩短且离散度增加, 而副交感神经刺激对房颤发生率和 AERP 无明显影响; 糖尿病小鼠心房酪氨酸羟化酶 (TH) 阳性的神经纤维 (交感神经) 分布密度异质性较大, 而乙酰胆碱酯酶 (AChE) 阳性的神经纤维 (副交感神经) 的平均密度明显下降, 且密度分布无显

著差异^[25]。因此我们可以推测, 糖尿病患者中交感与副交感的调节失衡是导致房颤的可能原因之一。

4 结语与展望

糖尿病相关的心房重构为房颤的发生提供了病理基础。针对糖尿病心房重构的药物如噻唑烷二酮类药物^[26-28]、抗氧化剂普罗布考^[29-31]及二甲双胍^[32]等可能是未来糖尿病合并房颤患者上游治疗的新选择。

参考文献

- [1] Lip GY, Tse HF, Lane DA. Atrial fibrillation [J]. Lancet, 2012, 379 (9816): 648-661.
- [2] 韩振祥, 马桂英, 马春梅. 潘生丁联合阿司匹林预防慢性心房颤动血栓栓塞 102 例 [J]. 中华危重病急救医学, 2007, 19 (4): 250.
- [3] 胡亚民, 胡亚力, 姚丽, 等. 慢性心房颤动患者抗栓治疗的调查分析 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2010, 17 (4): 248-249.
- [4] 詹红, Hung-fat T, 曹晶茗, 等. 心房颤动对慢性心力衰竭伴左室射血分数 ≥ 0.50 患者预后的临床研究 [J]. 中华危重病急救医学, 2008, 20 (4): 200-203.
- [5] Nichols GA, Reimier K, Chugh SS. Independent contribution of diabetes to increased prevalence and incidence of atrial fibrillation [J]. Diabetes Care, 2009, 32 (10): 1851-1856.
- [6] Kato T, Yamashita T, Sekiguchi A, et al. What are arrhythmogenic substrates in diabetic rat atria? [J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2006, 17 (8): 890-894.
- [7] 富华颖, 李广平, 刘长乐, 等. 糖尿病兔心房电机械功能受损与心房颤动的关系 [J]. 中华心律失常学杂志, 2012, 16 (2): 116-121.
- [8] 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.
- [9] 刘彤, 张承宗, 李广平. 关注心房颤动的抗氧化治疗 [J]. 中华临床医师杂志 (电子版), 2012, 6 (24): 7947-7948.
- [10] Dudley SC Jr, Hoch NE, McCann LA, et al. Atrial fibrillation increases production of superoxide by the left atrium and left atrial appendage: role of the NADPH and xanthine oxidases [J]. Circulation, 2005, 112 (9): 1266-1273.
- [11] Neuman RB, Bloom HL, Shukrullah I, et al. Oxidative stress markers are associated with persistent atrial fibrillation [J]. Clin Chem, 2007, 53 (9): 1652-1657.
- [12] Kim YM, Guzik TJ, Zhang YH, et al. A myocardial Nox2 containing NAD(P)H oxidase contributes to oxidative stress in human atrial fibrillation [J]. Circ Res, 2005, 97 (7): 629-636.
- [13] Anderson EJ, Kypson AP, Rodriguez E, et al. Substrate-specific derangements in mitochondrial metabolism and redox balance in the atrium of the type 2 diabetic human heart [J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54 (20): 1891-1898.
- [14] Higgins GC, Coughlan MT. Mitochondrial dysfunction and mitophagy: the beginning and end to diabetic nephropathy? [J]. Br J Pharmacol, 2014, 171 (8): 1917-1942.
- [15] Hartog JW, Voors AA, Bakker SJ, et al. Advanced glycation end-products (AGEs) and heart failure: pathophysiology and clinical implications [J]. Eur J Heart Fail, 2007, 9 (12): 1146-1155.
- [16] 朱玉霞, 李旸, 吴玉双, 等. 糖基化终末产物与 2 型糖尿病慢性并发症的相关性研究 [J]. 中华危重病急救医学, 2005, 17 (7): 436.
- [17] Mahajan N, Dhawan V. Receptor for advanced glycation end products (RAGE) in vascular and inflammatory diseases [J]. Int J Cardiol, 2013, 168 (3): 1788-1794.
- [18] 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.
- [19] Raposeiras-Roubin S, Rodino-Janeiro BK, Grigorian-Shamagian L, et al. Evidence for a role of advanced glycation end products in atrial fibrillation [J]. Int J Cardiol, 2012, 157(3): 397-402.
- [20] 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): H86-95.
- [21] 富华颖, 刘长乐, 李健, 等. 糖尿病兔心房电生理及 L 型钙电流的变化 [J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2012, 26(3): 254-257.
- [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] Oberhauser V, Schwertfeger E, Rutz T, et al. Acetylcholine release in human heart atrium: influence of muscarinic autoreceptors, diabetes, and age [J]. Circulation, 2001, 103(12): 1638-1643.
- [24] Mabe AM, Hoover DB. Remodeling of cardiac cholinergic innervation and control of heart rate in mice with streptozotocin-induced diabetes [J]. Auton Neurosci, 2011, 162(1-2): 24-31.
- [25] 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.
- [26] 赵辉, 李广平, 刘彤. 罗格列酮对糖尿病兔心房结构重构及氧化应激的影响 [J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2011, 25(2): 146-149.
- [27] Liu T, Zhao H, Li J, et al. Rosiglitazone attenuates atrial structural remodeling and atrial fibrillation promotion in alloxan-induced diabetic rabbits [J]. Cardiovasc Ther, 2014, 32(4): 178-183.
- [28] Liu T, Li G. Thiazolidinediones as novel upstream therapy for atrial fibrillation in diabetic patients: a review of current evidence [J]. Int J Cardiol, 2012, 156(2): 215-216.
- [29] 富华颖, 李广平, 刘长乐, 等. 普罗布考对糖尿病兔心房重构及心房颤动发生的干预作用 [J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2012, 6(24): 7978-7982.
- [30] Liu T, Li G. Probuco and succinobucol in atrial fibrillation: pros and cons [J]. Int J Cardiol, 2010, 144(2): 295-296.
- [31] Fu H, Li G, Liu C, et al. Probuco Prevents Atrial Remodeling by Inhibiting Oxidative Stress and TNF- α /NF- κ B/TGF- β Signal Transduction Pathway in Alloxan-Induced Diabetic Rabbits [J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2015, 26(2): 211-222.
- [32] 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.
- [33] 孙东升, 张丽. 倍他乐克针剂治疗麻黄碱中毒所致心房颤动 1 例 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2011, 18(4): 238.
- [34] 胡亚民, 胡亚力, 姚丽, 等. 慢性心房颤动患者抗栓治疗的调查分析 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2010, 17(4): 248-249.
- [35] 尹萍, 梁纲. 冠心病持续性心房纤颤乙胺碘呋酮复律与左房大小的关系 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2003, 10(2): 73-73.
- [36] 何晋喜. 生脉注射液治疗术中突发心律失常 90 例临床观察 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2011, 18(5): 312.

(收稿日期: 2015-02-25)

(本文编辑: 李银平)

• 学术活动预告 •

“诺扬 ICU”有奖征文通知

诺扬(酒石酸布托啡诺注射液)是由江苏恒瑞医药股份有限公司研发、生产,由江苏新晨医药有限公司负责销售的新型阿片类镇痛药物,是全新的阿片受体激动-拮抗剂,不仅可激动 κ 受体产生镇痛作用,还对 μ 受体有弱拮抗作用,可有效治疗和缓解各类中、重度疼痛。

疼痛作为第五大生命体征,是 ICU 患者主诉之一,选择合适的镇痛药无疑能够改善 ICU 患者的临床预后。为了推动诺扬(酒石酸布托啡诺注射液,混合型阿片受体激动拮抗剂)在 ICU 的合理应用,《中华危重病急救医学》杂志、《中国中西医结合急救杂志》编委会与江苏新晨医药有限公司将于 2015 年 2 月至 2016 年 2 月联合举办第二届全国“诺扬 ICU”有奖征文活动,现将有关事项通知如下。

- 征文内容:** ① ICU 诺扬的实验研究; ② ICU 诺扬临床应用的病例分享; ③ ICU 诺扬应用的临床总结。
- 征文要求:** 论文请按照《中华危重病急救医学》杂志、《中国中西医结合急救杂志》稿约的要求撰写,从《中华危重病急救医学》杂志、《中国中西医结合急救杂志》网站(<http://www.cccm-em120.com>)上查看投稿须知,一律寄打印稿并附单位介绍信及稿件电子版(Word 文档)。来稿恕不退还,请自留底稿。来稿请寄:江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号恒瑞行政中心 7 楼 706 室(邮编:222047),江苏新晨医药有限公司收(注明“诺扬 ICU”有奖征文)。征文截稿日期:2016 年 2 月 29 日(以邮戳为准)。
- 评奖及奖励办法:** 由组委会组织有关专家,按照“公平、公正、公开”的原则,评出以下奖项: ① 一等奖 1 名,奖励科研经费 20000 元; ② 二等奖 3 名,奖励科研经费 10000 元; ③ 三等奖 20 名,奖励科研经费 5000 元; ④ 优秀论文奖 200 名,奖励全年《中华危重病急救医学》杂志、《中国中西医结合急救杂志》。
- 论文刊出办法:** 所有投稿论文将汇编成册,部分获奖论文将推荐给《中华危重病急救医学》杂志、《中国中西医结合急救杂志》编辑部,审核合格后刊出。
- 诺扬咨询电话及联系地址:** 电话: 0518-81221706,联系人: 桂平。地址: 江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号恒瑞行政中心 7 楼 706 室 江苏新晨医药有限公司; Email: luckygui@163.com。