

衰老与心律失常

赵靖华 综述 尚美生 姚艳 审校

(北京市心肺血管疾病研究所 首都医科大学附属北京安贞医院心内科, 100029 北京)

【摘要】衰老是多种心血管疾病发生发展的独立危险因素。随着老年化的进展,机体出现窦房结起搏细胞进行性减少,心肌细胞及间质纤维化明显增加,钠、钾、钙离子通道表达和功能异常,缝隙连接蛋白表达及分布异常,及由 microRNA 调控的心脏电重构等一系列心脏结构及电生理改变,心律失常的发病率和病死率显著增加,且针对老年性心律失常的防治亦有其特殊性,现就衰老与心律失常做一综述。

【关键词】心律失常;衰老;发病机制;治疗

【中图分类号】 R541.7

【文献标志码】 A

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.02.000

Aging and Arrhythmias

ZHAO Jinghua, SHANG Meisheng, YAO Yan

(Department of Cardiology, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing Institute of Heart, Lung and Blood Vessel Diseases, Beijing 100029, China)

【Abstract】 Aging is an independent risk factor for the development of a variety of cardiovascular diseases. With the aging process, a series of cardiac structure and electrophysiological changes appear, such as progressive reduction of sinus pacemaker cells, significantly increasing fibrosis, Na^+ , K^+ , Ca^{2+} channel dysfunction, the decline of connexins, and cardiac electrical remodeling regulated by microRNA. Arrhythmia morbidity and mortality increased significantly and the prevention and treatment of senile arrhythmia requires its own specific particularities. This paper gives a review of aging and arrhythmia.

【Key words】 Aging; Arrhythmia; Pathogenesis; Treatment

衰老是多种心血管疾病发生发展的独立危险因素。随着老年化的进展,心律失常如病态窦房结综合征(SSS)、心房颤动、室性心律失常等的发病率和病死率显著增加。目前对老年性心律失常增龄性改变的分子机制认识尚不清楚,治疗亦仅限于对症治疗策略。因此,现就衰老相关心律失常发生的结构和功能性改变、流行病学、诊治特殊性展开综述。

1 衰老所致心脏结构和功能的增龄性改变

机体随年龄增加出现窦房结起搏细胞进行性减少,心肌细胞及间质纤维化明显增加,钠、钾、钙离子通道表达和功能异常,缝隙连接蛋白表达及分布异常,及由 microRNA 调控的心脏电重构等一系列心脏结构及电生理改变。这些增龄性改变,易化了心肌折返的形成,直接影响心脏的电触发及电传导,是老年

心律失常发生发展的基础。

1.1 心肌纤维化

老年人易发生传导障碍,可能与增龄后传导组织出现纤维组织增生、脂肪组织浸润和肌性成分减少有关。心肌纤维化导致窦房结内的起搏细胞数量减少,局部心肌电传导速度减慢,增加传导异质性,促进微折返形成,为心律失常的发生与维持提供了必要的基质。

Cooper 等^[1]通过比较两个不同年龄组新西兰兔发现,相较于低龄组(5~9个月龄)、高龄组(3.5~6岁)兔的心肌纤维化表现为更强的可诱导性(3/12 vs 7/9, $P < 0.05$),且心室肌细胞纤维化会随着年龄的增长而不断增加。另有研究通过对不同年龄组的昆明鼠的心房组织进行分析研究,证实了心房组织纤维

基金项目:国家自然科学基金项目(81200141);北京市科技新星计划(2011081)

作者简介:赵靖华(1991—),在读硕士,主要从事心血管病的基础和临床研究。Email: 1126782515@qq.com

通信作者:尚美生(1963—),主任医师 硕士生导师,博士,博士后,主要从事心血管病的基础和临床研究。Email: sxtysms@163.com

姚艳(1981—),主治医师,博士,博士后,主要从事心血管病的基础和临床研究。Email: iceyaya614@163.com

化与年龄关系密切,且左房纤维化呈现出与年龄更明显的相关性,且心肌电生理分析得出:高龄组小鼠的 P 波时限、窦房结恢复时间及心率校正的窦房结恢复时间均有不同程度延长,心房颤动的诱发率也有明显的增加^[2]。丝裂原活化蛋白激酶激酶 4 (MKK4) 属于丝裂原活化蛋白激酶家族的重要组成部分,其失活会增加心肌细胞对血管紧张素 II 诱导的转化生长因子 β_1 信号的敏感性,进而促进心肌纤维化的形成。Davies 等^[3] 通过对选择性心房肌 MKK4 基因敲除 (Mkk4^{ACKO}) 的小鼠进行研究证实,年龄对于心肌纤维化的作用在 Mkk4^{ACKO} 的小鼠心肌中表现更为显著,此研究同时分析了老年心房颤动患者的心房肌组织,发现其中与促纤维化分子生成相关的 MKK4 表达显著下调。此外,肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 也是调节心肌胶原蛋白合成的重要机制,对野生型老年鼠 (52 周龄) 分别给予不同的 RAAS 抑制剂处理 (依普利酮组 E, 氯沙坦组 L 及依普利酮、氯沙坦混合处理组 EL), 并以未处理组的小鼠作为对照,结果发现,对照组心律失常的诱发率为 52%, 而 E 组、L 组及 EL 组的诱发率分别下降了 22%、26% 及 16%; 与此平行的是, 3 个处理组的心肌间质纤维化也有明显下降, 对照组斑片状纤维化的发生率 90%, 其余组的发生率明显降低^[4], 由此证实, 心脏增龄导致的 RAAS 异常也会导致心肌纤维化, 诱发心律失常。

1.2 离子通道重构

心肌的电生理特性是由离子通道、离子泵和离子交换决定的, 离子通道重构导致心肌的电重构是诱发及维持折返必要的条件。心肌增龄所导致的离子通道重构是导致老年性心律失常发生的另一重要机制。

1.2.1 钠离子通道

钠电流 (I_{Na}) 是形成动作电位的主要成份, I_{Na} 减少会使动作电位幅度降低, 时限延长, 心房内传导速度减慢, 这些改变有利于多环折返的形成, 最终导致心律失常的发生。Gaspo 等^[5] 通过研究发现, 实验犬经过快速心房起搏后 7 d 和 42 d, 心房颤动发生率分别为 67% 和 100%, I_{Na} 密度分别下降为 28% 和 52%, 传导速度也显著下降, I_{Na} 密度的变化和传导速度相平行, 与心房颤动维持密切相关, 提示 I_{Na} 降低是心房颤动发生的主要机制。近期一项研究^[6] 对比低龄组 (3~4 月龄) 与老年组 (1~2 岁) 野生型及 Scn5a^{+/-} 型小鼠, 证实 Scn5a 基因敲除与衰老都会导致心率变异率减低、窦房结自律性降低及传导减慢, 且年龄与多种离子通道及相关转录水平的下调相关。

1.2.2 钾离子通道重构

钾离子通道参与心肌复极的整个过程, 调控心肌

细胞的静息电位、动作电位时限以及细胞起搏。内向整流背景钾电流是维持心房颤动折返的重要因素, 内向整流背景钾电流在心房颤动患者心肌组织中表达上调。另一个重要的内向整流电流乙酰胆碱调控的钾电流, 可调节乙酰胆碱的作用, 增强迷走神经活性, 通过空间异源性增加内向整流电流, 缩短动作电位时程, 促进心房颤动的发作和维持^[7]。KCNQ 是编码 I_{Ks} 钾离子通道的基因, 在果蝇的心脏中, 对此基因进行研究发现^[8], KCNQ RNA 水平随着年龄增长显著下降, 且随着年龄增长, 无论在野生型或 KCNQ 基因突变型中, 均会出现各种不同类型的心律失常, 尤以快速性心律失常多见, 特别是在 KCNQ 基因突变型果蝇中, 心律失常发生更早, 频率更快。

1.3 缝隙连接蛋白重构

缝隙链接是存在于两个相邻心肌细胞间的一个低阻抗通道, 调控心肌细胞间的通讯, 在心脏的兴奋传导速度及传导的各向异性方面起着决定性的作用。

连接蛋白 43 (Cx43) 是心肌细胞缝隙链接的重要组成部分, Cx43 表达或分布异常直接导致细胞间耦联的破坏。随着年龄增长, JNK 活化水平及 Cx43 磷酸化水平增高, 心房内动作电位传导速度减慢, 最终导致心脏传导系统受损, 增加房性心律失常的发生风险^[9]。Jansen 等^[10] 对比了 Cx43^{fl/fl} 和 Cx43^{CreER(T)/fl} 老年小鼠, Cx43^{fl/fl} 组持续性室性心律失常的诱发率明显低于 Cx43^{CreER(T)/fl} 组 (0/11 vs 10/15), 且伴心律失常的老年 Cx43^{CreER(T)/fl} 小鼠相较于未发生心律失常的小鼠心肌纤维化水平及传导异质性显著增高。另有一项针对于兔心室肌的研究显示, 老年兔的心室总激动时间显著延长, 且缝隙连接蛋白表达水平显著下调。老年心室肌兴奋异常与心肌传导减慢无明显相关, 主要是由冲动传导受损导致的, 传导系统与心室肌细胞间的相互作用受损为折返的形成奠定了基础, 最终导致老年室性心律失常的发生^[11]。

1.4 钙循环异常

心肌细胞内的钙平衡主要取决于细胞外 Ca^{2+} 的摄取和肌质网对钙的储存和释放。钙电流 (I_{Ca}) 是动作电位平台期的支撑电流, 若 Ca^{2+} 通道下调, I_{Ca} 内流减少, 必然会使动作电位时限缩短, 相应的有效不应期缩短, 进而促使心房肌易于接受高频冲动并诱导心房内多源折返的形成, 这是引起房性心律失常的重要电生理变化。

钙调素依赖性蛋白激酶 II (CaMK II) 是一类主要表达于心脏中的多功能苏氨酸/丝氨酸蛋白激酶, 其通过与 Ca^{2+} 调节相关的蛋白磷酸化影响心肌的兴奋-收缩耦联及细胞钙稳态。CaMK II 抑制剂可以减慢

心率,相反 CaMK II 的过表达则可以使心率增快、心律失常的发生风险降低^[12]。一项针对于氧化及 CaMK II 介导的肌质网 Ca^{2+} 泄露的研究^[13] 显示,相较于低龄(4~5 月龄)鼠,老年(24 月龄)鼠具有较高的心房颤动的诱发率。这一现象可能与老年心房肌细胞中,心脏舒张期 Ca^{2+} 泄露增加及与肌质网 Ca^{2+} 容量减少相关的致心律失常性 Ca^{2+} 活动增加有关。另有研究表明^[14-15],老年犬的 L-型 Ca^{2+} 通道 $\alpha_1\text{c}$ 亚基的 mRNA 及表达水平有所下调,且 Ca^{2+} -ATP 酶 mRNA 及表达水平上调,这些改变可能直接导致心房肌细胞动作电位 90% 复极化的时限延长,动作电位平台期降低及 L-型 Ca^{2+} 通道电流峰值降低,进而诱导心律失常的发生。

1.5 MicroRNA 与心脏电重构

近些年来,microRNA 与心脏电重构诱导心律失常的发生机制成为了研究的焦点。研究表明,多种 microRNA 通过对心肌细胞基因的转录后抑制,从而实现电生理相关离子通道和跨膜蛋白的调节。不同生理及病理状态下,microRNA 的表达差异直接影响心脏的电活动,导致心律失常的发生。

近期研究表明,与心脏增龄性改变密切相关的 microRNA 家族有:miR-17-92、miR-106a-363、miR-106b-25,许多来源于这三个家族的 microRNA 可能作用于 cdc42-SRF 信号通路的组件蛋白,并调节与心脏结构及功能相关的细胞骨架动力学。而年龄则是通过影响 microRNA 引导链及过客链的表达进而影响 microRNA 的功能^[16]。目前关于 microRNA 与老年性心律失常的研究较少,其具体机制仍需进一步探究。

2 衰老与心律失常

2.1 SSS

SSS 是指由于窦房结病变导致功能减退,并诱发多种心律失常的临床综合征。据统计,在人群中每 600 例年龄 >65 岁的患者中就有一个患者患有该病,该病的平均发病年龄为 73~76 岁。并且,在所有因 SSS 植入起搏器的患者中年龄 >65 岁的患者占 70%~80%^[17]。有近 50% 的 SSS 患者最终发展成为快慢综合征,这类患者有较高的死亡及脑卒中风险。

对于窦性心动过缓且心率 ≥ 50 次/min 和 I 度房室传导阻滞的患者无需治疗,而长期心率减慢至 40 次/min 左右的窦性心动过缓常伴有明显的症状,永久起搏治疗是唯一有效的方法。SSS 患者的预后,大多取决于其是否患有基础心脏疾病,与是否植入起搏器进行治疗无明显相关^[18]。而老年 SSS 患者常常合并有多种心脏基础疾病,给 SSS 的诊断和治疗提出了新的挑战。

2.2 心房颤动

心房颤动是老年人群中发病率最高的一类心律失常,年龄 >80 岁的老年人发病率超过 9%^[19]。在 2010 年,美国有 270~610 万人确诊此病,预计这一数字在 2050 年将达到 560~1200 万人^[20-21],NHDS/NCHS (1996~2001) 的调查数据显示,在心房颤动患者中 44.8% 为男性,男性患者的平均年龄为 66.8 岁,女性的平均患病年龄则为 74.6 岁。心房颤动因其一系列的并发症,是一类具有致死高风险的疾病。2009 年,在美国的所有死亡患者中,有 100 196 例提及患有心房颤动,其中有 15 434 例患者死亡的根本原因是心房颤动(NCHS,NHLBI)^[22]。

对于心房颤动的药物治疗,I 类及 III 类抗心律失常药物的应用已经成为共识,但由于胺碘酮的全身不良反应明显,老年患者由于其症状不典型,应该密切监测甲状腺功能、肝肺功能等不良反应。对于药物治疗无效的无器质性心脏病的阵发性心房颤动患者,推荐导管射频消融术。此外,老年心房颤动患者易合并高血压、糖尿病、心力衰竭等疾病,根据 CHA₂DS₂-VASc 评分量表,其罹患脑卒中的风险增大,且相较于 CHADS₂ 评分,年龄 >75 岁的患者评分增加为 2 分,可见高龄在心房颤动罹患脑卒中风险中占有举足轻重的地位。因此,对于老年患者的心房颤动抗凝治疗更应该受到重视。且老年患者又因其一系列病理生理改变有较高的出血风险,因此平衡老年患者抗凝与出血风险也是老年心房颤动抗凝药选择和使用的另一难题。根据美国心脏病会/美国心脏协会/欧洲心脏病学会(ACC/AHA/ESC)制定的非瓣膜性心房颤动抗凝治疗指南建议,多数年龄 <75 岁的心房颤动患者脑卒中的预防,INR 控制在 2.0~3.0,而年龄 >75 岁的患者 INR 在 1.6~2.5 是合理的。

2.3 室性心律失常

Pomerance 统计资料显示,老年人群中心律失常发病率为 16%~36%,其中 2/3 是室性心律失常。年龄 >70 岁的老年人群中约有 3/4 的患者可见单个室性期前收缩^[23]。通过分析 BLSA(Baltimore Longitudinal Study of Aging)健康受试者的心电图显示:年龄 >60 岁的男性人群中,在平板试验中独立的室性期前收缩(不伴有 ST 段改变)发生率为 8.6%,明显超过 20~40 岁男性人群的发生率(其发生率仅为 0.5%)^[24]。持续性的室性心动过速及心室颤动则是心源性猝死的常见病因,在美国,每年有 18.4~46.2 万例老年人死于心源性猝死,是老年人死亡的主要原因之一^[25]。

对于无症状且室性期前收缩数量较少的老年患

者,可不给予特殊处理,当期前收缩数量 > 1 万次时,可以考虑适当给予抗心律失常药物(如普罗帕酮)治疗,且需关注患者是否伴有晕厥等血流动力学不稳定的表现。对于无禁忌证的老年人, β 受体阻滞剂可以显著降低心源性猝死的风险,减少室性心律失常的发生。对于频发的室性期前收缩、持续性单形性室性心动过速、特发性多形性室性心动过速以及特发性室颤动的患者,均可以考虑经导管射频消融术治疗。老年患者的非持续性和持续性室性心动过速,多与器质性心脏病有关。在积极治疗病因的基础上,可给予 β 受体阻滞剂、胺碘酮;终止非急性心肌梗死时的持续性室性心动过速,可给予利多卡因;无心功能不全患者,可给予索他洛尔。特别是持续性器质性心脏病室性心动过速,应首选心内转复除颤器治疗。对于老年患者,由于其容易合并冠心病(尤其是心肌梗死)、心力衰竭等一系列并发症,因此更应该警惕恶性室性心律失常及电风暴的发生。

总之,随着机体增龄所带来的心脏结构及功能的退行性改变,心律失常的发病率不断增加,发病机制趋于复杂化,临床表现及治疗也具有其独特性。只有全面了解老年人的发病机制及临床表现与治疗的特点,才能有效逆转老年心律失常的发生,提高老年人的生存率。

【参考文献】

- [1] Cooper LL, Odening KE, Hwang MS, et al. Electromechanical and structural alterations in the aging rabbit heart and aorta[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2012, 302(8): H1625-H1635.
- [2] Luo T, Chang CX, Zhou X, et al. Characterization of atrial histopathological and electrophysiological changes in a mouse model of aging[J]. *Int J Mol Med*, 2013, 31(1): 138-146.
- [3] Davies L, Jin J, Shen W, et al. Mkk4 is a negative regulator of the transforming growth factor beta 1 signaling associated with atrial remodeling and arrhythmogenesis with age[J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3(2): e000340.
- [4] Stein M, Boulaksil M, Jansen JA, et al. Reduction of fibrosis-related arrhythmias by chronic renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in an aged mouse model[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010, 299(2): H310-H321.
- [5] Gaspo R, Bosch RF, Bou-Abboud E, et al. Tachycardia-induced changes in Na^+ current in a chronic dog model of atrial fibrillation[J]. *Circ Res*, 1997, 81(6): 1045-1052.
- [6] Hao X, Zhang Y, Zhang X, et al. TGF- β 1-mediated fibrosis and ion channel remodeling are key mechanisms in producing the sinus node dysfunction associated with SCN5A deficiency and aging[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2011, 4(3): 397-406.
- [7] Makarr S, Voigt N, Maguy A, et al. Differential protein kinase C isoform regulation and increased constitutive activity of acetylcholine-regulated potassium channels in atrial remodeling[J]. *Circ Res*, 2011, 109(9): 1031-1043.
- [8] Ocorr K, Reeves NL, Wessells RJ, et al. KCNQ potassium channel mutations cause cardiac arrhythmias in *Drosophila* that mimic the effects of aging[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(10): 3943-3948.
- [9] Jones SA, Lancaster MK. Progressive age-associated activation of JNK associates

- with conduction disruption in the aged atrium[J]. *Mech Ageing Dev*, 2015, 146-148: 72-80.
- [10] Jansen JA, van Veen TA, de Jong S, et al. Reduced Cx43 expression triggers increased fibrosis due to enhanced fibroblast activity[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2012, 5(2): 380-390.
- [11] Rossi S, Baruffi S, Bertuzzi A, et al. Ventricular activation is impaired in aged rat hearts[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008, 295(6): H2336-H2347.
- [12] Santalla M, Valverde CA, Harnichar E, et al. Aging and CaMK II alter intracellular Ca^{2+} transients and heart rhythm in *Drosophila melanogaster*[J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e101871.
- [13] Guo X, Yuan S, Liu Z, et al. Oxidation-and CaMK II-mediated sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} leak triggers atrial fibrillation in aging[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2014, 25(6): 645-652.
- [14] Xu GJ, Gan TY, Tang BP, et al. Alterations in the expression of atrial calpains in electrical and structural remodeling during aging and atrial fibrillation[J]. *Mol Med Rep*, 2013, 8(5): 1343-1352.
- [15] Xu GJ, Gan TY, Tang BP, et al. Age-related changes in cellular electrophysiology and calcium handling for atrial fibrillation[J]. *J Cell Mol Med*, 2013, 17(9): 1109-1118.
- [16] Zhang X, Azhar G, Williams ED, et al. MicroRNA clusters in the adult mouse heart: age-associated changes[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 732397.
- [17] Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2013 Update: A Report From the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2013, 127(1): e6-e245.
- [18] Gregoratos G. Permanent pacemakers in older persons[J]. *J Am Geriatr Soc*, 1999, 47(9): 1125-1135.
- [19] Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices): developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons[J]. *Circulation*, 2008, 117(21): e350-e408.
- [20] Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, et al. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study)[J]. *Am J Cardiol*, 1994, 74(3): 236-241.
- [21] Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study[J]. *JAMA*, 2001, 285(18): 2370-2375.
- [22] Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence[J]. *Circulation*, 2006, 114(2): 119-125.
- [23] 曹克将. 抗心律失常药物在老年患者中的应用[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2007, 9(11): 721-722.
- [24] Fleg JL. Epidemiology of ventricular arrhythmias in the elderly[M]. In: Paciaroni, E, editor. *Proceedings of the 13th National Congress of Cardiology (Aging and Cardiac Arrhythmias)*. I. N. R. C. A; Ancona: Istituto a Carattere Scientifico, 1991: 26-30.
- [25] Goldberger J, Cain M, Hohnloser S, et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society scientific statement on noninvasive risk stratification techniques for identifying patients at risk for sudden cardiac death: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias and Council on Epidemiology and Prevention[J]. *Circulation*, 2008, 118(14): 1497-1518.