

## 2 型糖尿病及其药物对心房颤动的影响

张若愚 综述 殷跃辉 审校

(重庆医科大学附属第二医院心血管内科, 重庆 400010)

**【摘要】**糖尿病作为心血管疾病的重要风险因素,也是老年人群中常见的慢性疾病之一。大部分心血管疾病如冠心病、高血压、心肌病等随着病程的进展往往可发展为心房颤动。已有证据显示,糖尿病可通过影响心脏的自主神经重构、电重构及结构重构诱发心房颤动;而在糖尿病患者中,心房颤动也是其全因死亡率和心血管发病率的独立危险因素。了解糖尿病在心房颤动发病中的作用及各种降糖药对心房颤动的影响将有助于理解糖尿病和心房颤动的相关性,并更好地对合并心房颤动的糖尿病患者进行管理。

**【关键词】**糖尿病;心房颤动;心房重构;降糖药物

**【中图分类号】** R54

**【文献标志码】** A

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.04.003

## Effect of Type 2 Diabetes Mellitus and Diabetic Drugs on Atrial Fibrillation

ZHANG Ruoyu, YIN Yuehui

(Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

**【Abstract】** Diabetic mellitus is one of the most common chronic diseases for the senior population and presents one of the most important risk factors for cardiovascular disease. Most cardiovascular disease such as coronary artery disease, hypertension and cardiomyopathy will develop to atrial fibrillation (Af) with the progress of primary disease. Evidence has proven that Af is a strong and independent cause of death and cardiovascular morbidity in diabetic patients. Additionally that diabetic mellitus could promote the initiation and maintenance of Af by causing the autonomic, electrical and structural remodelling of the atrium. It will help us to understand the relationship between diabetic mellitus and Af and make better decisions regarding the management of these patients by reviewing the potential pathology of Af in the setting of diabetic and the influence of current available anti-diabetic drugs to Af.

**【Key words】** Diabetic mellitus; Atrial fibrillation; Atrial remodelling; Diabetic drugs

糖尿病(DM)是一种以糖代谢紊乱为基础,可引起包括心脏、血管、神经在内的靶器官损伤的疾病,按病因主要分为1型和2型,出于并发症及相关性的考虑,现重点讨论2型糖尿病(T2DM),即以胰岛素抵抗为主,同时伴或不伴胰岛素分泌不足的一类糖尿病对心血管系统疾病,尤其是对心房颤动(Af)的影响。

从世界范围内来看,在过去数十年里,随着生活水平和诊断技术的提高,DM患者的数量不断增长,且其心血管患病率和病死率均明显高于非DM患者<sup>[1]</sup>。同时,由于糖代谢紊乱对Af的发生和维持均有明显的

影响,合并DM的Af患者预后往往更差<sup>[2]</sup>,现从发病机制和降糖药物两方面,阐述DM对Af患者的影响。

### 1 DM导致Af的机制

自从40多年前Rubler等首次提出“糖尿病性心肌病”(DCM)的概念后,经过长期基础和临床研究,目前普遍认为,DCM是指与DM相关的心脏结构、功能及代谢异常,同时除外其他原因引起的心脏疾病。相关机制主要包括脂毒性、氧化应激、细胞凋亡、间质纤维化、收缩功能不全、心肌储备功能降低、线粒体损伤及心肌代谢异常等。同时,由于DM引起的长期代谢

**作者简介:**张若愚(1990—),在读硕士,主要从事心房颤动研究。Email:zrycqm@163.com

**通信作者:**殷跃辉(1963—),主任医师,博士生导师,硕士,主要从事心律失常及电生理研究。Email:yinyh63@163.com

紊乱和微循环障碍,心肌出现不同程度的肥大、萎缩和细胞数量减少,心脏功能进一步降低。在此基础上,心房内广泛纤维化、线粒体功能不全、过度氧化应激、连接蛋白-43 表达升高而磷酸化活性降低等因素,又进一步导致心房内电耦联异常,使折返环和颤动波更易出现,增加了个体对 Af 的易感性。现重点从以下几个方面阐述糖代谢对 Af 的影响。

### 1.1 兴奋-收缩耦联受损

DM 导致的心房电重构特点包括心房传导延迟和传导异质性增加,动作电位时程 (APD) 延长和空间弥散度增加,心房有效不应期缩短和离散度增加及频率自适应的消失等<sup>[3]</sup>。在相应动物模型中可观察到<sup>[4]</sup>,钙电流峰值强度及瞬时外向钾电流 ( $I_{to}$ ) 均减弱,同时 L-型钙通道表达减少,所以 APD 的延长可能是机体为保证足够钙内流所产生的一种代偿。此外,DM 还可影响肌质网钙离子 ATP 酶 2a (sarco-plasmic reticulum calcium ATPase 2a, SERCA2a) 的翻译后修饰,使其表达降低;同时雷诺丁受体功能异常,也可导致 SERCA2a 摄取钙离子减少,使肌质网内钙离子储存减少,心脏收缩功能减退<sup>[4]</sup>。临床研究也发现,无论是空腹血糖受损<sup>[5]</sup>还是 T2DM 患者<sup>[6]</sup>,均存在显著的心房电机械延迟(从心房激活到产生机械收缩的时间)。尤其是在空腹血糖受损的患者中<sup>[5]</sup>,其左房被动排空体积和排空分数显著降低,二尖瓣环传导时间延长,且血糖水平和心房电机械延迟程度正相关;进一步的多元线性回归分析显示其血糖水平与心房内电机械延迟独立相关。Chao 等<sup>[7]</sup>在对糖代谢异常的阵发性 Af 患者进行消融时发现,与糖代谢正常的人群相比,其双房激活时间显著延长而电压降低,且 Af 复发率也更高。

### 1.2 代谢异常

DM 患者由于脂肪酸摄取增加和葡萄糖氧化受限,其能量生产的效率往往偏低。一方面细胞膜葡萄糖转运蛋白 (glucose transporter, GLUT) 4 对胰岛素敏感性降低和 GLUT4/GLUT1 表达下调,使葡萄糖的摄取受损;另一方面胰岛素受体及其底物的酪氨酸磷酸化受损和 PI3K-Akt 信号通路活化受抑,导致心脏对胰岛素的反应性降低。此外,不同类型的 DM 均可使线粒体内耗氧更多的脂肪酸氧化增加,解耦联蛋白 (uncoupling proteins, UCPs) 活性增强,导致线粒体内细胞毒性活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 生成增加,而 ROS 可直接活化 UCPs 并导致 ATP 生成效率进一

步降低<sup>[4]</sup>。

### 1.3 细胞外基质改变

临床研究证实,DM 可独立于高血压引起左房增大和一定程度的功能障碍<sup>[8]</sup>。在高血糖状态下,由于晚期糖基化终末产物 (AGEs) 的堆积,胶原间交叉连接增多,对水解的耐受性增强,使血管和心肌的顺应性降低;同时,AGEs 和 AGE 受体 (RAGEs) (两者共同组成 AGERAGE 系统) 还可通过上调结缔组织生长因子的表达,导致心房肌弥漫性间质纤维化,促进心房结构重构<sup>[2]</sup>。动物研究发现<sup>[9]</sup>,高血糖或 DM 均与心房增大和间质纤维化直接相关,而通过抑制或破坏 AGEs,可下调生长因子的表达,降低心肌胶原蛋白含量,从而减轻心房纤维化程度,改善心功能<sup>[3]</sup>。此外,DM 还可导致连接蛋白表达和分布的改变,引起心房传导异常<sup>[10]</sup>,而连接蛋白基因治疗则可保持心房的正常传导,防止 Af 的进展<sup>[11]</sup>。

### 1.4 微血管病变

DM 个体往往存在心肌毛细血管基膜及动脉中层增厚,血管周围组织纤维化和微血管不同程度的微动脉瘤、痉挛和螺旋变形<sup>[3]</sup>。此外,微血管密度的降低、内皮细胞凋亡和间质纤维化程度也多与病情平行<sup>[12]</sup>。近期一项研究显示<sup>[13]</sup>,通过心脏脐带血间质干细胞移植,可上调血管内皮生长因子和胰岛素样生长因子-1 的表达,促进血管再生,降低细胞凋亡、炎症、肥厚和心肌纤维化,进而改善 DCM 小鼠的心脏功能。

## 2 降糖药物对 Af 的影响

### 2.1 双胍类 (二甲双胍)

二甲双胍是目前 DM 的一线用药,其用药历史长、药物价格低、可减轻体重而几乎不导致低血糖的发生,并具有减少心血管事件的作用<sup>[14]</sup>。一项纳入 645 710 例 T2DM 患者的临床研究发现,二甲双胍可减少未使用其他降糖药的患者新发 Af 的概率 ( $HR$  0.81, 95%  $CI$  0.76 ~ 0.86,  $P < 0.000 1$ )<sup>[15]</sup>,同时抑制了心房肌细胞因超速起搏所产生的 ROS 和心肌损伤,其机制可能在于抑制了炎症反应和氧化应激。

### 2.2 磺脲类

磺脲类药物的降糖机制主要在于其通过关闭胰岛  $\beta$  细胞膜上 ATP 依赖性钾通道,使细胞去极化,钙离子内流,进而刺激胰岛素分泌。早期研究认为,磺脲类胰岛素促泌剂因其受体选择特异性较差,对心脏 ATP 依赖性钾通道的影响较大,可引起细胞超极化和

冠状动脉舒张受限,增加急性心肌梗死时心肌受损的面积。尽管随着选择性更强的新型磺脲类促泌剂的出现,该类药物对心血管事件的影响有所降低,而格列齐特更是目前唯一的一个可能降低心血管事件风险和病死率的磺脲类药物,但总的来说,该类药物的心血管安全性仍然有待证实,不宜作为合并冠心病的 DM 患者的首选<sup>[16]</sup>。

目前尚未找到直接评估磺脲类药物对 Af 影响的研究。仅在一篇动物研究中发现<sup>[17]</sup>,心房缺血可导致 ATP 依赖性钾电流增加,缩短心房 APD,从而诱发 Af;而格列本脲组的 APD 却并未出现明显变化,且缺血后 Af 持续时间更短。

### 2.3 非磺脲类胰岛素促泌剂

目前最常用的主要包括瑞格列奈和那格列奈,其促进胰岛素分泌的机制与磺脲类药物类似;但起效更快,作用持续时间更短。

由于相关文献很少,目前仅在 NAVIGATOR(那格列奈和缬沙坦对糖耐量受损的患者结局的影响)研究的一项析因分析中提到<sup>[18]</sup>,对于糖代谢异常的患者,那格列奈并不能减少新发 Af,而缬沙坦组尽管 Af 发生率稍低,但差异不具有统计学意义。

### 2.4 噻唑烷二酮类

噻唑烷二酮类药物如罗格列酮和吡格列酮,主要通过激动过氧化物酶增殖物激活受体  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ),增加胰岛素敏感性,从而达到控制血糖的目的。随着对其抗炎、抗氧化等作用认识的不断深入,越来越多的研究评估了其作为上游治疗策略,在抑制 Af 进展、减少 Af 发生上的作用。

体外研究发现<sup>[19]</sup>,吡格列酮可以通过抑制血管紧张素 II (Ang II) 1 型受体表达,降低 Ang II 介导的结缔组织生长因子水平和心房纤维母细胞增殖,抑制转化生长因子- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ )、肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (TRAF6)、TGF 相关激酶 1 (TAK1) 和 Smad2/3 的表达或磷酸化,削弱 TGF- $\beta_1$ 、Smad2/3 和 TGF- $\beta_1$ 、TRAF6、TAK1 信号通路。同时在心房 HL-1 细胞中,吡格列酮可减少 Ang II 介导的  $I_{Ca-L}$   $\alpha_1c$  亚单位表达,降低其电流强度,延缓心房重构的进展。进一步的研究还发现<sup>[20]</sup>,Ang II 可降低瞬时外向钾电流 ( $I_{to}$ ) 和超快速延迟整流钾电流 ( $I_{kur}$ ),同时增强内向整流钾电流 ( $I_{ki}$ ),吡格列酮则可使减弱  $I_{to}$  亚单位 ( $Kv4.2$ )、 $I_{kur}$  亚单位 ( $Kv1.5$ ) mRNA 表达的下调,延缓  $I_{ki}$  亚单位 ( $Kir2.1$  和  $Kir2.2$ ) mRNA 的上调。另一方面,AGEs

可直接提高蛋白间的交叉连接,增加 I 型胶原和细胞间基质弹力蛋白的合成,并通过与 RAGE 结合,刺激基质金属蛋白酶和组织生长因子- $\beta$  的生成<sup>[21]</sup>。既往已有研究证实,在 I 型胶原的形成过程中,由前胶原裂解出的 I 型前胶原羧基端肽 (PICP) 血浆浓度与 Af 的发生具有相关性<sup>[22]</sup>。在 Liu 等<sup>[21]</sup>的研究中也进一步证实,Af 进展与 PICP、AGE 和 Ang II 水平升高相关,而与对照组相比,吡格列酮组不仅 HbA1c、PICP 和 AGE 水平显著降低,其永久性 Af 的发生率也更低。

此外,动物研究还发现<sup>[23]</sup>,吡格列酮可增强抗氧化分子 Sod2 和热休克蛋白 70 的基因表达,显著增加磷酸化-Akt (p-Akt) 水平的同时降低 p-ERK 和 p-JNK 水平,恢复 p-Bad 储备,降低活化半胱天冬酶-3 和 -9 及 NADPH 氧化酶亚单位 p22phox 和 gp91phox 的浓度,抑制细胞凋亡信号的表达,延缓年龄相关的间质纤维化和凋亡,增强机体抗氧化能力,从而减弱了年龄相关的心律失常源性心房重构和 Af 的发生。

同样是在动物模型中<sup>[24]</sup>,罗格列酮也具有减弱心律失常性心房重构、延缓 Af 进展的作用。在一项纳入 12 065 例 T2DM 患者的研究中发现<sup>[25]</sup>,罗格列酮可减少 DM 患者的新发 Af 概率 (1.2% vs 1.8%,  $P=0.008$ ),经年龄、高血压、冠心病及合并用药等因素校正后仍与新发 Af 的减少具有独立相关性 ( $HR$  0.69, 95%  $CI$  0.49 ~ 0.91,  $P=0.028$ )。

尽管噻唑烷二酮类不能显著降低 DM 患者进行开胸术后 Af 的发生率<sup>[2]</sup>,但在 Gu 等<sup>[26]</sup>的研究中,对于合并阵发性心房颤动的 T2DM 患者,在未使用抗心律失常药物的情况下,术前服用吡格列酮可提高消融术后的窦性心律维持率 (86.3% vs 70.7%,  $P=0.034$ ),减少二次消融率 (9.8% vs 24.2%,  $P=0.034$ ),而服用血管紧张素转换酶抑制剂 ( $OR$  0.369) 和吡格列酮 ( $OR$  0.319) 均与降低房性心律失常的再发相关。

### 2.5 其他

目前尚无研究对  $\alpha$ -糖苷酶抑制剂 (AGIs)、胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 激动剂、二肽基肽酶-4 (DPP-4) 抑制剂及选择性钠离子依赖性葡萄糖共转运体-2 (SGLT-2) 抑制剂等药物在 Af 中的作用进行评估。

其中,GLP-1 激动剂和 DPP-4 抑制剂的作用具有相似性,两者的降糖作用均基于肠促胰素。肠促胰素通过血糖依赖性的促胰岛素效应,调节餐后胰高血糖素的分泌,延缓胃排空,并通过中枢神经系统的作用增加饱胀感<sup>[16]</sup>。而 GLP-1 激动剂和 DPP-4 抑制剂不

仅能降低血糖,还具有改善内皮功能及脂质代谢、防止动脉粥样硬化、改善心功能等多种心血管保护作用<sup>[27]</sup>。

AGIs 以阿卡波糖为代表,主要通过延缓碳水化合物的吸收和餐后血糖高峰的出现,避免餐后高血糖对氧化应激和动脉粥样硬化所带来的影响<sup>[16]</sup>。近期的研究还发现<sup>[28]</sup>,阿卡波糖同样可以促进 GLP-1 的分泌,或许这能在一定程度上解释其心血管保护作用。

SGLT-2 抑制剂是一种新型降糖药,主要通过减少肾脏对葡萄糖的重吸收,增加尿糖排泄发挥作用。早期的研究发现<sup>[29]</sup>,SGLT-2 抑制剂除降低血糖外,还具有减少血糖波动、增加胰岛素敏感性、降低血压、改善血管弹性、减轻炎症反应和氧化应激等作用。而近期公布的 EMPA-REG OUTCOME 研究更是证实了 SGLT-2 抑制剂可降低全因死亡与心血管死亡的风险<sup>[30]</sup>,但其具体机制及对 Af 的影响仍有待进一步研究。

### 3 总结

近年来随着生活水平和诊断技术的提高,DM 患者的数量呈持续上升的趋势。心脏是异常糖代谢的重要损伤靶器官之一,而 Af 作为多种心血管疾病进展的结果,既与 DM 存在多种共同的危险因素,也会受到 DM 的影响而维持甚至进展;但在众多降糖药物中,仅少量研究对其在 Af 中的作用进行了评估,期待更多的相关研究来指导对合并 DM 的 Af 患者进行管理,共同改善患者的预后。

### [ 参 考 文 献 ]

- [1] Danaei G, Finucane MM, Lu Y, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants[J]. *Lancet*, 2011, 378(9785):31-40.
- [2] Lin Y, Li H, Lan X, et al. Mechanism of and therapeutic strategy for atrial fibrillation associated with diabetes mellitus [J]. *Sci World J*, 2013, 2013: 209428.
- [3] 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.
- [4] Miki T, Yuda S, Kouzu H, et al. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and clinical features [J]. *Heart Fail Rev*, 2013, 18(2):149-166.
- [5] 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; discussion 252.
- [6] Akyel A, Oksuz F, Karadeniz M, et al. Atrial electromechanical delay in type 2 diabetes mellitus [J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2014, 126(3-4):101-105.
- [7] 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.
- [8] Kadappu KK, Boyd A, Eshoo S, et al. Changes in left atrial volume in diabetes mellitus: more than diastolic dysfunction [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2012, 13(12):1016-1023.
- [9] 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.
- [10] Goudis CA, Korantzopoulos P, Ntalas IV, et al. Diabetes mellitus and atrial fibrillation: pathophysiological mechanisms and potential upstream therapies [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 184:617-622.
- [11] Igarashi T, Finet JE, Takeuchi A, et al. Connexin gene transfer preserves conduction velocity and prevents atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 2012, 125(2):216-225.
- [12] Guo L, Jiang F, Tang YT, et al. The association of serum vascular endothelial growth factor and ferritin in diabetic microvascular disease [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2014, 16(4):224-234.
- [13] Gong X, Wang P, Wu Q, et al. Human umbilical cord blood derived mesenchymal stem cells improve cardiac function in cTnT(R141W) transgenic mouse of dilated cardiomyopathy [J]. *Eur J Cell Biol*, 2016, 95(1):57-67.
- [14] Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) [J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(6):1364-1379.
- [15] 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.
- [16] Azimova K, San JZ, Mukherjee D. Cardiovascular safety profile of currently available diabetic drugs [J]. *Ochsner J*, 2014, 14(4):616-632.
- [17] Yamazaki M, Avula UM, Bandaru K, et al. Acute regional left atrial ischemia causes acceleration of atrial drivers during atrial fibrillation [J]. *Heart Rhythm*, 2013, 10(6):901-909.
- [18] 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. e1.
- [19] Gu J, Liu X, Wang QX, et al. Beneficial effects of pioglitazone on atrial structural and electrical remodeling in vitro cellular models [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2013, 65:1-8.
- [20] Gu J, Hu W, Liu X. Pioglitazone improves potassium channel remodeling induced by angiotensin II in atrial myocytes [J]. *Med Sci Monit Basic Res*, 2014, 20:153-160.
- [21] Liu B, Wang J, Wang G. Beneficial effects of pioglitazone on retardation of persistent atrial fibrillation progression in diabetes mellitus patients [J]. *Int Heart J*, 2014, 55(6):499-505.
- [22] Swartz MF, Fink GW, Sarwar MF, et al. Elevated pre-operative serum peptides for collagen I and III synthesis result in post-surgical atrial fibrillation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(18):1799-1806.
- [23] Xu D, Murakoshi N, Igarashi M, et al. PPAR-gamma activator pioglitazone prevents age-related atrial fibrillation susceptibility by improving antioxidant capacity and reducing apoptosis in a rat model [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2012, 23(2):209-217.
- [24] 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.
- [25] 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 Car-*

- diol, 2012, 156(2):199-202.
- [26] 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.
- [27] Avogaro A, Vigili de Kreutzenberg S, Fadini GP. Cardiovascular actions of GLP-1 and incretin-based pharmacotherapy[J]. *Curr Diab Rep*, 2014, 14(5):483.
- [28] Zheng MY, Yang JH, Shan CY, et al. Effects of 24-week treatment with acarbose on glucagon-like peptide 1 in newly diagnosed type 2 diabetic patients: a preliminary report[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2013, 12:73.
- [29] Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, et al. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing outcome trials[J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2015, 12(2):90-100.
- [30] Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(22):2117-2128.
- 收稿日期:2016-01-18 修回日期:2016-02-25

## 锚蛋白 B 在心血管系统中作用的研究进展

李子进<sup>1</sup> 综述 李景东<sup>1,2</sup> 审校

(1. 华中科技大学同济医学院, 湖北 武汉 430022; 2. 华中科技大学同济医学院附属协和医院心内科, 湖北 武汉 430022)

**【摘要】** 锚蛋白家族是重要的整合蛋白, 参与心血管系统中离子通道、跨膜蛋白在细胞膜上的固定及适当表达和功能维持。锚蛋白通路的缺陷可以导致离子通道和跨膜复合物的功能异常并引发致死性心律失常, 如锚蛋白 B 综合征。近来研究还发现锚蛋白 B 的水平在心肌梗死后及窦房结病变中有显著变化, 提示锚蛋白 B 与人类心血管疾病密切相关。对锚蛋白的研究为了解人类心血管疾病提供了新的分子机制。现就近年来锚蛋白 B 在心血管系统研究进展做扼要概括。

**【关键词】** 锚蛋白; 离子通道; 跨膜蛋白; 心律失常; 心血管疾病

**【中图分类号】** R54

**【文献标志码】** A

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.04.004

## Research Progress of Ankyrin-B in Cardiovascular System

LI Zijin<sup>1</sup>, LI Jingdong<sup>1,2</sup>

(1. *Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei, China*; 2. *Department of Cardiology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei, China*)

**【Abstract】** Ankyrins are a family of “adaptor” proteins, and play critical roles in the proper expression and membrane localization of ion channels and as transporters in the cardiovascular system. Dysfunction in ankyrin-based pathways has been linked with abnormal ion channel and transporter membrane organization and fatal human arrhythmias, including ankyrin-B syndrome. Additionally ankyrin-B levels have been shown to be significantly affected following myocardial infarction and sinus node dysfunction (SND). These findings suggest that ankyrin dysfunction has been associated with human cardiovascular disease phenotypes. Advances in ankyrin research will generate new insights into the molecular biological mechanisms to understand human cardiovascular disorders. In this review, we will briefly introduce recent ankyrin-B research advance in the cardiovascular system.

**【Key words】** Ankyrin; Ion channels; Transporters; Arrhythmias; Cardiovascular disorders

锚蛋白家族是重要的整合蛋白, 广泛分布于各种组织。早期研究发现锚蛋白是红细胞膜的主要骨架

基金项目: 国家自然科学基金(81370306)

作者简介: 李子进(1991—), 住院医师, 在读硕士, 主要从事心肌保护的研究。Email: 2413481895@qq.com

通信作者: 李景东, 教授, 主任医师, 主要从事心脏电生理和心肌保护的研究。Email: jingdong-li@hust.edu.cn