

炎症反应与心房颤动的关系

王山山 梁兆光

(哈尔滨医科大学附属第一医院, 黑龙江 哈尔滨 150000)

【摘要】心房颤动发病机制复杂,心房重构起着至关重要的作用,而心房重构又包括结构重构和电重构。心房重构的病理生理机制与炎症反应密切相关,二者的联系复杂多样,一些潜在的疾病以及内环境改变都可能影响到这些途径,从而导致心房颤动的发生。炎症标志物也与心房颤动的发生、维持、复发、心房颤动负荷以及血栓形成有关。在这种情况下,是否应该给予心房颤动患者具体的抗炎干预措施目前尚存在争议。现对近几年的炎症反应与心房颤动关系的相关研究进行简要概括,同时提出炎症标志物在心房颤动中的预测作用。此外,纳入心房颤动患者实施抗炎干预的部分研究现状。

【关键词】心房颤动;心房重构;炎症标志物;炎症反应;抗炎干预

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.05.026

Inflammation and Atrial Fibrillation

WANG Shanshan, LIANG Zhaoguang

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, Heilongjiang, China)

【Abstract】Atrial remodeling involves structural and electrical reconfiguration, and plays an important role in the complex pathogenesis of atrial fibrillation (AF). The pathophysiological mechanism of atrial remodeling is closely related to the inflammatory response, while diverse underlying diseases and conditions may affect these pathways, and leads to the occurrence of AF. Inflammatory markers are also associated with AF development, recurrence, perpetuation, total AF burden as well as with thromboembolic complications. In this case, it is controversial whether specific anti-inflammatory interventions should be given to patients with AF. This review summarizes recent studies on the relationship between inflammatory response and AF, and proposes the predictive role of inflammatory markers in AF. In addition, the present situation of some anti-inflammatory interventions in patients with atrial fibrillation is included in this review.

【Key words】Atrial fibrillation; Atrial remodeling; Inflammatory markers; Inflammatory response; Anti-inflammatory interventions

心房颤动是临床常见的心律失常,由于其发病率和死亡率的逐年升高以及治疗费用的高昂,目前已成为严重的健康问题。心房颤动的发病机制复杂,除局部触发因素外,心房重构也起着重要的作用^[1]。在心房重构的整个过程中,一些与心房颤动有关的分子通路表现出了高度的多态性和变异性^[1]。近年来,心房心肌病的概念也有了新的发展。这个概念扩展了结构重构和电重构的概念,将心房颤动的发生机制与机械功能障碍和机体的血栓前状态进一步结合,暗示了心房颤动是进行性纤维性心房心肌病的一部分^[2]。除此之外,大多数心血管疾病都与氧化应激和炎症反

应有关,因此心房重构与炎症反应关系的研究就变得更加复杂。现就心房颤动与炎症反应的关系进一步展开论述,同时讨论炎症标志物与心房颤动的关系,以及是否有必要给予心房颤动患者具体的抗炎干预治疗。

1 炎症反应和心房颤动危险因素

1.1 与心房颤动相关的其他心血管疾病。

高血压、充血性心力衰竭、冠状动脉粥样硬化、糖尿病等疾病都与炎症反应有关^[3]。炎症反应和氧化应激是高血压形成过程中内皮功能障碍和动脉损伤的关键机制。血管紧张素Ⅱ作为血管收缩的主要介

质之一,还可以诱导促炎细胞因子的产生并激活免疫细胞^[3]。动脉粥样硬化也是一种慢性炎症性疾病,冠心病患者心房颤动发病率高^[4],具体原因除了缺血能导致心律失常外,炎症反应很可能也发挥了一定作用^[5]。有流行病学证据表明,心房颤动还与动脉粥样硬化负荷的标志有关,例如颈动脉内膜中膜厚度、踝臂指数、冠状动脉钙超载以及其他与心房缺血效应无关的因素^[5]。此外,炎症反应和氧化应激在心房颤动合并肥胖和糖尿病等其他代谢紊乱的患者中同样起着关键作用,糖尿病与心房重构有关,而炎症反应在整个过程中发生了核心作用^[6]。

1.2 慢性阻塞性肺疾病

慢性阻塞性肺疾病(COPD)能导致交感神经过度兴奋、全身炎症反应、氧化应激以及血氧饱和度减低等一系列反应,这些过程能促进心房颤动的发生^[7]。心房颤动合并 COPD 还与心房颤动进展、复律失败、消融后心房颤动复发、心血管及全因死亡率增加有关。吸烟是 COPD 的主要危险因素之一,在一定程度上也增加了心房颤动事件的发生风险^[8],其潜在的机制非常复杂,因为吸烟与多种循环系统和呼吸系统疾病有关,但氧化应激和炎症的诱导可能是一种常见的致病途径^[8]。

1.3 肥胖

肥胖在一定程度上参与了心房颤动的发生,高体脂率可诱发和加重多种心脏代谢异常,同时也会产生不良的血流动力学效应,增加全身炎症反应。肥胖所导致的心外膜脂肪沉积还能导致心脏局部炎症,增加心房颤动发生的风险^[9]。肥胖同时还是阻塞性睡眠呼吸暂停的主要危险因素,阻塞性睡眠呼吸暂停进一步加重了与心房重构相关的神经失调、血流动力学异常和炎症反应,从而增加了心房颤动负担^[10]。

1.4 空气污染

最近的一项 meta 分析表明,气体或颗粒污染物与新发心房颤动有关^[11]。虽然其具体机制尚不清楚,但越来越多的证据表明,空气污染与炎症、氧化应激、心脏缺血、右心房压力升高以及自主神经的变化有关^[11]。

1.5 肾脏疾病以及胃食管反流病

慢性肾脏疾病和终末期肾病是与心房颤动相关的慢性炎症性疾病^[12]。胃食管反流病,尤其是存在慢性食管炎时,会增加心房颤动患病的风险^[13],具体机制除了食管与左心房解剖邻近所致神经节丛的自主神经改变外,局部炎症反应也在整个过程中发挥了重要作用。

2 炎症反应与心房重构

炎症反应可以导致心房颤动的发生,反过来心房颤动的存在也会进一步加剧炎症反应,形成恶性循环^[13]。许多研究指出,某些自身免疫性疾病与心房颤动有关^[14]。尽管这类疾病导致冠心病和心力衰竭的风险增加,但炎症反应会影响到心房重构的过程。越来越多的证据表明,炎性介质能促进心房重构^[14],其潜在机制包括心房纤维化、缝隙连接蛋白异常和胞内钙处理异常。这些异常增加了心房异位电活动,抑制了心房电冲动的传递,减慢了心房内电传导,促进了折返的发生^[15]。

2.1 全身炎症反应

事实上,机体的全身炎症状态在心房重构的过程中同样发挥了重要作用,因为全身炎症状态与心内膜和内皮细胞的炎症状态密切相关,而整个过程有许多炎症介质参与^[3,15]。例如肿瘤坏死因子、白介素 2 和血小板衍生生长因子,这些炎性介质通过对钙稳态的调节,能诱发肺静脉异常电位活动,缩短心房动作电位的时程^[3]。另外,髓过氧化物酶以及热休克蛋白,都可以诱导心房纤维化、导致连接蛋白调节失衡、心肌细胞凋亡和肌细胞溶解,最终导致传导速度减慢和传导异质性的增加^[3]。炎症介质可以进一步激活某种特定的核内逆转录因子,加速炎症反应过程,导致纤维化、凋亡和心肌细胞的死亡^[15]。

2.2 局部炎症反应

心房肌或邻近组织的局部炎症能直接导致心房颤动的发生,这些机制可以解释与心包炎、心肌炎以及心脏手术相关的心房颤动。另外,快速的房性心动过速会导致钙超载,导致氧化应激、细胞凋亡、膜功能障碍和低度炎症反应^[3]。由此可见,房性心动过速和炎症反应是两个相互促进的过程。

3 心房颤动与炎症标志物

炎症标志物与心房颤动的发生、维持、严重程度、电复律成功与否、复律后心房颤动复发、消融后窦性心律的维持,以及相关的血栓前状态有关^[3]。特定的循环炎症标志物,例如 C 反应蛋白和白介素 6,与心房颤动发生的风险有关^[16]。但是,在大多数已报道的研究中,只能证明炎症标志物与心房颤动有关联,他们之间具体的因果关系尚不清楚。

3.1 心房颤动与白细胞

白细胞计数、中性粒细胞/淋巴细胞比率、单核细胞、嗜酸性粒细胞和中性粒细胞计数均与心房颤动的发生率有关^[17-18]。其中单核细胞特异性亚群(中间型 CD 14 CD 16)在窦性心律时与左心耳血流速度成反比,反映左心房功能重塑^[17]。而另一项研究表明,阵发性孤立性心房颤动患者的嗜酸性粒细胞和中性粒

细胞计数明显高于对照组,同时指出,左心房内径和嗜酸性粒细胞的计数是心房颤动复发的独立预测因子^[18]。

3.2 心房颤动与红细胞分布宽度

心房颤动与红细胞分布宽度是红细胞缺乏症的标志,被证实与氧化应激和炎症反应有关,同时是术后心房颤动发生和复发的独立预测指标^[19]。

3.3 心房颤动与髓过氧化物酶

髓过氧化物酶被证实是心房颤动消融后复发的独立预测因子。它可以促进基质金属蛋白酶的活化和心房胶原沉积,促进心房纤维化,导致房性心律失常的发生^[20]。

3.4 心房颤动与半乳凝集素-3 和纤维蛋白原

半乳凝集素-3 在调节细胞黏附、免疫、炎症和纤维化中发挥作用,可以用来预测心房颤动的发生,以及复律后心房颤动的复发^[21]。纤维蛋白原是一种急性炎症蛋白。最近的一项 meta 分析表明,心房颤动患者的纤维蛋白原水平明显高于窦性心律的患者^[22]。

4 心房颤动的抗炎干预

4.1 甾体类激素

几种具有多用途抗炎作用的药物已经在心房颤动临床和实验环境中进行了试验。甾体类激素治疗是一种经典的抗炎治疗方法,最近,通过一只犬模型证实,甾体类激素的规范化治疗可以降低术后心房颤动发生的风险^[23]。

4.2 秋水仙碱

秋水仙碱是一种可以通过抑制微管聚合发挥抗炎作用的药物,对心包炎有很好的治疗作用。越来越多的证据表明,它的短期使用可以降低心房颤动消融术后及心脏手术后的心房颤动负荷^[24]。但常见的胃肠道副作用限制了其在临床上的使用。

4.3 他汀类药物

他汀类药物在体内可以发挥多种效应,其中包括抗炎作用,因此可以在一定程度上延缓心房重构的进程^[25]。他汀类药物被证实在预防心房颤动发生方面有效,尤其是在心脏术后环境中^[26]。

4.4 格列酮类降糖药物

罗格列酮联合噻唑烷二酮治疗糖尿病的同时可减少心房激动时间,降低心房间质纤维化程度,增强机体对氧化应激和炎症反应的调节作用,延缓心房重构^[27]。同时,研究明确报告了噻唑烷二酮治疗阵发性心房颤动的有益效果^[27],但是仍需要进一步的大规模随机对照试验进行验证。

4.5 醛固酮受体拮抗剂

在较早的研究中,有人发现盐皮质激素受体拮抗

剂可以降低心力衰竭和心脏手术后心房颤动发生的风险,同时发现依普利酮能显著降低心房颤动负荷^[28]。近期的大型 meta 分析显示,盐皮质受体拮抗剂显著降低了心房颤动的发生率,无论是新发心房颤动还是药物转复后的心房颤动复发,但不包括手术后的心房颤动复发^[29]。

很明显,使用类固醇激素、秋水仙素和他汀类药物作为抗炎干预的最大益处,都是在由组织损伤引起的巨大炎症反应下的环境中观察到的,例如心脏手术或射频导管消融术后。需要注意的是,目前尚缺乏关于联合多靶点抗炎干预措施的证据。因此,还需要更多的研究来说明炎症在心房颤动中的确切作用,并阐明抗炎干预具体发挥的效用。

5 减少炎症的危险因素和生活方式的改变

考虑到心房颤动的病理生理学机制,有理由认为减重、适当运动、睡眠呼吸暂停的治疗、戒烟及积极治疗高血压及糖尿病,可能在血流动力学、神经激素调节、炎症反应和氧化途径等各个方面降低心房颤动负荷,从而产生积极的影响^[30]。

6 结论

综上所述,炎症机制与各种炎症标志物有关,这些炎症标志物构成了心房颤动发生的底物。由于心房颤动病理生理学的复杂性,炎症反应在心房重构不同阶段产生的影响仍有待阐明。虽然炎症标志物在心房颤动中的预后作用已经明确,但其发挥的具体作用仍有待进一步研究。毫无疑问,对心房炎症过程深层次的探讨,未来可能会研究出特定的干预措施,从而降低不良事件的风险。在心房重构的早期阶段,给予多靶点抗炎药物干预联合危险因素和生活方式的改变,在未来有可能作为心房颤动的治疗方式。

参考文献

- [1] Staerk L, Sherer JA, Ko D, et al. Atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and clinical outcomes[J]. *Circ Res*, 2017, 120(9): F1501-F1517.
- [2] Hirsh BJ, Copeland-Halperin RS, Halperin JL. Fibrotic atrial cardiomyopathy, atrial fibrillation, and thromboembolism: mechanistic links and clinical inferences[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(20): F2239-F2251.
- [3] Hu YF, Chen YJ, Lin YJ, et al. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12(4): F230-F243.
- [4] Andrade J, Khairy P, Dobrev D, et al. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms[J]. *Circ Res*, 2014, 114(9): F1453-F1468.
- [5] da Silva RM. Influence of inflammation and atherosclerosis in atrial fibrillation[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2017, 19(1): F2.
- [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): F120-F130.
- [7] Zhu W, Yuan P, Shen Y, et al. Association of smoking with the risk of inci-

- dent atrial fibrillation; a meta-analysis of prospective studies[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 218: F259-F266.
- [8] Lavie CJ, Pandey A, Lau DH, et al. Obesity and atrial fibrillation prevalence, pathogenesis, and prognosis; effects of weight loss and exercise[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(16): F2022-F2035.
- [9] Al-Falahi Z, Williamson J, Dimitri H. Atrial fibrillation and sleep apnoea; guilt by association? [J]. *Heart Lung Circ*, 2017, 26(9): F902-F910.
- [10] Goudis CA, Ketikoglou DG. Obstructive sleep and atrial fibrillation; pathophysiological mechanisms and therapeutic implications[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 66(5): F361-F369.
- [11] Shao Q, Liu T, Korantzopoulos P, et al. Association between air pollution and development of atrial fibrillation; a metaanalysis of observational studies[J]. *Heart Lung*, 2016, 45(6): F557-F562.
- [12] Korantzopoulos P, Kokkoris S, Liu T, et al. Atrial fibrillation in end-stage renal disease[J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2007, 30(11): F1391-F1397.
- [13] Linz D, Hohl M, Vollmar J, et al. Atrial fibrillation and gastroesophageal reflux disease; the cardiogastric interaction[J]. *Europace*, 2017, 19(1): F16-F20.
- [14] Baek YS, Kim TH, Uhm JS, et al. Prevalence and the clinical outcome of atrial fibrillation in patients with autoimmune rheumatic disease[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 9(214): F4-F9.
- [15] Lazzarini PE, Capecchi PL, Laghi-Pasini F. Systemic inflammation and arrhythmic risk; lessons from rheumatoid arthritis[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(22): F1717-F1727.
- [16] Wu N, Xu B, Xiang Y, et al. Association of inflammatory factors with occurrence and recurrence of atrial fibrillation; a meta-analysis[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 169(1): F62-F72.
- [17] Suzuki A, Fukuzawa K, Yamashita T, et al. Circulating intermediate CD14 + + CD16 + monocytes are increased in patients with atrial fibrillation and reflect the functional remodelling of the left atrium[J]. *Europace*, 2017, 19(1): F40-F47.
- [18] Chen P, Chen J, Xie X, et al. Eosinophils in patients with lone atrial fibrillation[J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2017, 40(8): F955-F958.
- [19] Korantzopoulos P, Kyrilas K, Liu T, et al. Red blood cell distribution width and atrial fibrillation in patients with sick sinus syndrome[J]. *J Cardiol*, 2016, 67(185): F19-F21.
- [20] Li SB, Yang F, Jing L, et al. Myeloperoxidase and risk of recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation[J]. *J Investig Med*, 2013, 61(4): F722-F727.
- [21] Fashanu OE, Norby FL, Aguilar D, et al. Galectin-3 and incidence of atrial fibrillation; the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study[J]. *Am Heart J*, 2017, 192: F19-F25.
- [22] Weymann A, Sabashnikov A, Ali-Hasan-Al-Saegh S, et al. Predictive role of coagulation, fibrinolytic, and endothelial markers in patients with atrial fibrillation, stroke, and thromboembolism: a meta-analysis, meta-regression, and systematic review[J]. *Med Sci Monit Basic Res*, 2017, 5(23): F97-F140.
- [23] Ishii Y, Schuessler RB, Gaynor SL, et al. Postoperative atrial fibrillation; the role of the inflammatory response[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2017, 153(6): F1357-F1365.
- [24] Lennerz C, Barman M, Tantawy M, et al. Colchicine for primary prevention of atrial fibrillation after open-heart surgery: systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 15(249): F127-F137.
- [25] Pinho-Gomes AC, Reilly S, Brandes RP, et al. Targeting inflammation and oxidative stress in atrial fibrillation; role of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibition with statins[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 20(8): F1268-F1285.
- [26] An J, Shi F, Liu S, et al. Preoperative statins as modifiers of cardiac and inflammatory outcomes following coronary artery bypass graft surgery; a meta-analysis[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2017, 25(6): F958-F965.
- [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, 126(2): F160-F170.
- [28] Liu T, Korantzopoulos P, Shao Q, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists and atrial fibrillation; a meta-analysis[J]. *Europace*, 2016, 167(6): F3058-F3060.
- [29] Neefs J, van den Berg NW, Limpens J, et al. Aldosterone pathway blockade to prevent atrial fibrillation; a systematic review and metaanalysis[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 231: F155-F161.
- [30] Lau DH, Nattel S, Kalman JM, et al. Modifiable risk factors and atrial fibrillation[J]. *Circulation*, 2017, 136(6): F583-F596.

收稿日期: 2019-01-21