

白介素-6 与肿瘤坏死因子- α 在心房颤动中的作用研究进展

张莹莹 张丽丽 杨庆辉

(哈尔滨医科大学附属第四医院心血管内科, 黑龙江 哈尔滨 150001)

【摘要】心房颤动的发病率逐年升高,明显影响患者的生存质量,当前主流的治疗方法仍存在较多缺陷,新的治疗靶点亟待突破。近年研究发现,炎症反应在心房颤动病理生理过程中广泛存在,炎症因子中白介素-6 和肿瘤坏死因子- α 可使心房颤动进一步发展,具有重要地位。现就近年关于白介素-6 及肿瘤坏死因子- α 在心房颤动中的作用研究进展做一综述。

【关键词】白介素-6;肿瘤坏死因子- α ;心房颤动

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.02.008

Role of Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor- α in Atrial Fibrillation

ZHANG Yingying, ZHANG Lili, YANG Qinghui

(Department of Cardiology, The Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang, China)

【Abstract】The incidence of atrial fibrillation is increasing year by year, which obviously affects the quality of life of patients. Currently, there are still many defects in the mainstream treatment. Therefore, new therapeutic targets are urgently needed to be broken through. In recent years, it has been found that inflammatory responses are widespread in the pathophysiological process of atrial fibrillation, and interleukin-6 and tumor necrosis factor- α play an important role in the development of atrial fibrillation. Recent advances in interleukin-6 and tumor necrosis factor- α in atrial fibrillation will reviewed in this article.

【Key words】Interleukin-6; Tumor necrosis factor- α ; Atrial fibrillation

随中国老龄化社会进程逐渐加快,心房颤动(atrial fibrillation, Af)已成为影响国民健康的重要循环系统疾病,人们对其关注度逐年上升。作为常见的房性心律失常, Af 的发病率在 40 岁以下人群低于 0.5%,但在 85 岁以上人群为 6%~12%,在伴有器质性心脏病人群中其发病率往往更高^[1],可导致血栓形成、卒中,甚至心血管死亡事件,明显影响患者的生存质量,增加医疗支出^[2]。目前主流的治疗方法包括抗凝治疗、心脏节律控制及射频导管消融治疗,存在并发症较多、复发率高和再住院率高等不足,因此,寻找 Af 新的治疗靶点成为近年研究的焦点。Af 的病理生理过程主要涉及电重构及结构重构两方面,在众多相关研究里,炎症反应在 Af 病理生理过程中广泛存在,炎症因子中白介素-6(interleukin 6, IL-6)及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 在电重构及结构重构两角度均可使 Af 病理生理过程进一步发展,但目前临床尚未统一认识 IL-6 及 TNF- α 在 Af 中的作用,为此,本文就近年对炎症因子中 IL-6 与 TNF- α 在

Af 中的作用研究进展做一综述。

1 炎症因子与 Af

1.1 IL-6 与 Af

IL-6 是在宿主防御中起重要作用的典型炎性细胞因子,当发生组织损伤时,IL-6 会从单核细胞、巨噬细胞甚至脂肪细胞中迅速释放,主要作用于 JAK-STAT3 信号通路,将信号传递到细胞核中,诱导靶向基因的表达^[3,4]。JAK-STAT 信号通路几乎参与所有细胞因子相关信号的传导,可调节脂肪细胞的分化^[5],在疾病的发生和发展中发挥着重要的调控作用^[6]。近期研究表明,IL-6 是 Af 的潜在生物标志物^[7]。Allison 等^[8]的研究发现高水平的瘦素可诱导细胞因子信号通路-3(SOCS-3)阻断 JAK-STAT3 信号通路,导致瘦素抵抗及肥胖。而瘦素^[9-10]及肥胖^[11]均与 Af 的发生密切相关,因此目前有理由推测 IL-6 可能在脂肪细胞中通过 JAK-STAT 信号通路导致 Af 的发生与发展,目前国内外相关机制尚未阐明,需进一步探讨。

1.2 TNF- α 与 Af

TNF- α 是单核细胞及脂肪细胞来源的细胞因子之一,具有诱导正常细胞增殖、分化,抑制肿瘤细胞增殖,促血管内皮细胞表达等多种生物学功能^[12],同时也是脂肪组织炎症的重要介质^[13]。Aschar-Sobbi 等^[14]的研究指出,TNF- α 的含量在 Af 小鼠与窦性心律小鼠之间存在显著差异,Af 的易感性增加与 TNF- α 激活 p38 MAPK 相关通路介导的炎症反应相关;Dai 等^[15]的研究揭示了与类风湿性关节炎相关的全身炎症反应使 Af 的易感性增加,且与 TNF- α 明显相关。以上研究均进一步证实 TNF- α 与 Af 的发生密切相关。

2 炎症因子与电重构

电重构包括心肌细胞有效不应期缩短、传导速度减慢以及频发钙离子通道(I_{Ca})依赖性的房性心律失常。炎症反应导致 Af 病理生理过程中电重构的相关机制已被广泛研究^[16],舒张期 Ca^{2+} 释放,激活 Na^+ / Ca^{2+} 交换通道,产生瞬时内向电流,导致心肌细胞膜去极化,形成触发 Af 的典型条件——延迟后去极化,缝隙连接蛋白(Cx)40 的下调以及 Cx43 的过度磷酸化和下调导致心肌细胞传导速度减慢,促进 Af 的长期维持^[17]。已有相关研究证实,Af 患者血浆 IL-6 及 TNF- α 浓度升高,IL-6 启动子区域的基因变异可能影响术后 Af 的发生;TNF- α 通过下调 T 型钙通道(I_{Ca} , T)亚单位的表达,抑制 T 型钙通道,降低通道功能,促进电重构^[18-20]。众多炎症因子参与电重构的相关研究中,注意到 IL-6 与 TNF- α 常结伴成为检测对象,IL-6 与 TNF- α 在电重构进程中是否存在协同作用尚不明确,需进一步探讨。

3 炎症因子与结构重构

纤维化是 Af 结构重构的标志,也是 Af 持续发展的基础。纤维化的主要病理表现为胶原纤维增加、胶原排列紊乱和代谢异常。心肌细胞和细胞外基质都参与结构重构过程,细胞外基质作为心肌细胞中各种机械、化学、电刺激的整体传感器,具有调节心肌细胞适应性肥大、增殖,激活纤维化和炎症相关通路的生理功能。

心脏成纤维细胞在细胞外基质中至关重要,健康成人心脏成纤维细胞数量维持在相对较低水平,主要由常驻成纤维细胞和上皮-间充质转化细胞组成,在炎症刺激等病理条件下,成纤维细胞分化为多种细胞(单核细胞、内皮细胞和骨髓循环祖细胞等),数量显著增加。其分化而来的心肌成纤维细胞在促纤维化过程中起重要作用,具有比普通成纤维细胞高两倍的胶原合成能力。心肌成纤维细胞在健康心肌中不存

在,当发生炎症反应时,可合成 IL-6、TNF- α 和趋化因子,促纤维化作用明显^[21]。

在众多调控因子中,转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) 和血管紧张素 II 是诱导心脏成纤维细胞合成胶原最有效的刺激物,TNF- α 激活 TGF- $\beta 1$ 与细胞外 TGF- $\beta 1$ 受体结合,导致一系列磷酸化反应,通过适当的调控区域调控纤维形成相关基因的表达;长期暴露于炎症反应的 Af 心肌细胞持续存在氧化应激,激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统,激活烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶,会导致炎症反应进一步加剧,血管紧张素 II 还通过促进促纤维化因子(如内皮素-1)的表达促进纤维化进程^[9,22]。

4 炎症因子与血栓

Af 导致血栓形成的机制复杂多样。持续性 Af 由于广泛心房重构,导致心房扩张、心房收缩力降低、血流瘀滞,易于血栓形成,而初发 Af 相较于长期持续性 Af 常有向窦性心律转复的倾向,转复窦性心律后常伴短期心房收缩力受损或心房静止,导致血栓的发生率增加。同时,Af 血栓形成与内皮功能障碍、血小板高反应性和血液高凝状态均有相关性,内皮细胞功能障碍促进心内膜下组织因子释放,触发凝血级联反应,IL-6 与白细胞-血小板之间的相互作用可致高凝状态的形成,最终引起血栓形成,内皮细胞功能的标志物如 von Willebrand 因子,已被证实与血栓栓塞风险的临床分数直接相关^[23]。

此外,炎症及氧化应激的持续存在有利于血栓性疾病的发生和发展,增加血栓栓塞的风险^[23]。近年已有多项研究显示 Af 患者的 IL-6 水平升高,IL-6 也是 Af 中血管事件和卒中的独立预测因子,与 Af 中卒中风险的分值明显相关^[24]。早期明确 TNF- α 灌注可诱导凝血酶迅速生成,对人体的止血机制具有促凝作用^[25],因此近年来逐渐开展抑制 TNF- α 疗法的相关研究^[26-27],靶向抑制 TNF- α 功能或进行 TNF- α 消融治疗后,TNF- α 无法启动并维持促炎状态,亦无法促进凝血过程,可产生继发性抗炎作用,推测其也可在一定程度上降低 Af 血栓形成的易感性。

5 炎症因子与 Af 的危险因素

肥胖、吸烟、冠状动脉粥样硬化性心脏病(CVD)、高血压(HP)及睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)已是熟知的 Af 独立危险因素,其均涉及炎症反应,成为 Af 的始动或促进环节^[18]。肥胖是一种全身性疾病,伴有肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活及 TGF- $\beta 1$ 水平的升高,如前文所述,在 TNF- α 参与下与心肌肥大和纤维化相关的信号通路相结合,成为 Af 结构重构进程中的一环^[11];研究显示,吸烟人群血清内 IL-6 和 TNF- α

等炎症因子水平升高,普通烟草及电子烟的烟雾均可激活肺泡巨噬细胞和气管上皮细胞释放 IL-6 和 TNF- α ,完成从血液到肺部的浸润性炎症细胞的招募;与此同时,正常的成纤维细胞修复组织的保护机制受烟雾阻碍:促炎通路上调,抗炎通路下调,可导致血管舒缩功能障碍及亚临床动脉粥样硬化,因此吸烟也是 CVD 和 HP 的危险因素^[28-29];此外,与 OSAS 相关的氧化应激主要由于呼吸暂停期间氧供应减少,呼吸恢复时的再氧化过程中促氧化剂/抗氧化剂比值增加,活性氧形成,逐渐引发恶性循环,促进交感神经的激活和炎症,而炎症又加剧了氧化应激,多因素共同作用导致内皮功能障碍,导致 OSAS 相关疾病,如 CVD、HP 和肥胖^[30]。因此,吸烟与 CVD、HP、OSAS、肥胖涉及的炎症反应相互交织,互相影响,共同参与 Af 的病理生理过程。

6 抗炎治疗与 Af

目前尚无明确阻断 Af 炎症通路的药物,但血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素 II 受体阻滞剂、他汀类药物及 n-3 不饱和脂肪酸已用于 Af 的一级和二级预防^[22]。糖皮质激素的抗炎作用是其公认的主要药理作用之一,可能治疗 Af 存在积极作用,但由于其副作用限制,无法成为长期抑制 Af 发作的一线药物^[24]。此外,使用阿司匹林以外的非甾体抗炎药与 Af 风险增加有关^[31],因此,抗炎治疗对 Af 是否存在远期获益仍需更进一步探究。

7 展望

炎症反应既是 Af 的始动因素,也是推动 Af 进展的重要环节。众多炎症因子(IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 和 TGF- β 1 等)作用于 JAK-STAT3 和 p38 MAPK 等特异或非特异性通路,构成胞内信号转导网络,激活炎症级联反应,影响心肌细胞兴奋性及其结构;同时,其他炎症因子也可能与本文着重讨论的 IL-6 和 TNF- α 存在复杂的反馈环路,最终导致心房电重构及结构重构,使得 Af 持续存在,在 Af 病理生理过程中具有特殊地位^[17,22]。未来是否采用针对性抗炎治疗,也将成为 Af 治疗措施的潜在新方向。

参考文献

- [1] Ball J, Carrington MJ, McMurray JJ, et al. Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167(5): 1807-1824.
- [2] Lau DH, Nattel S, Kalman JM, et al. Modifiable risk factors and atrial fibrillation[J]. *Circulation*, 2017, 136(6): 583-596.
- [3] Tanaka T, Narazaki M, Masuda K, et al. Regulation of IL-6 in immunity and diseases[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 941: 79-88.
- [4] Wang J, Chen D, Cheng XM, et al. Influence of phenotype conversion of epicardial adipocytes on the coronary atherosclerosis and its potential molecular mechanism[J]. *Am J Transl Res*, 2015, 7(10): 1712-1723.
- [5] Wang D, Zhou Y, Lei W, et al. Signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) regulates adipocyte differentiation via peroxisome-proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma)[J]. *Biol Cell*, 2009, 102(1): 1-12.
- [6] O'Shea JJ, Schwartz DM, Villarino AV, et al. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention[J]. *Annu Rev Med*, 2015, 66(1): 311-328.
- [7] Georgakopoulos C, Vlachopoulos C, Lazaros G, et al. Biomarkers of atrial fibrillation in metabolic syndrome[J]. *Curr Med Chem*, 2019, 26(5): 898-908.
- [8] Allison MB, Myers MG Jr. 20 years of leptin: connecting leptin signaling to biological function[J]. *J Endocrinol*, 2014, 223(1): T25-T35.
- [9] Fukui A, Takahashi N, Nakada C, et al. Role of leptin signaling in the pathogenesis of angiotensin II-mediated atrial fibrosis and fibrillation[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2013, 6(2): 402-409.
- [10] Ermakov S, Azarbal F, Stefanick ML, et al. The associations of leptin, adiponectin and resistin with incident atrial fibrillation in women[J]. *Heart*, 2016, 102(17): 1354-1362.
- [11] Hatem SN. Atrial fibrillation and obesity: not just a coincidence[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66(1): 12-13.
- [12] 冯馨锐, 崔雨舒, 何志涛, 等. 肿瘤坏死因子- α 的生物学功能研究进展[J]. *吉林医药学院学报*, 2019, 40(1): 66-68.
- [13] Kitagawa T, Yamamoto H, Hattori T, et al. Tumor necrosis factor- α gene expression in epicardial adipose tissue is related to coronary atherosclerosis assessed by computed tomography[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2018, 25(3): 269-280.
- [14] Aschar-Sobbi R, Izaddoustdar F, Korogiy AS, et al. Increased atrial arrhythmia susceptibility induced by intense endurance exercise in mice requires TNF- α [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6018.
- [15] Dai H, Wang X, Yin S, et al. Atrial fibrillation promotion in a rat model of rheumatoid arthritis[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(12): pii: e007320.
- [16] 马瑞彦, 肖颖彬. 炎症与心房颤动——分子机制和治疗进展[J]. *心血管病学进展*, 2017, 38(5): 516-519.
- [17] 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): 120.
- [18] January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(21): e1-e76.
- [19] Rao F, Xue YM, Wei W, et al. Role of tumour necrosis factor- α in the regulation of T-type calcium channel current in HL-1 cells[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2016, 43(7): 706-711.
- [20] Zhao Q, Zhang S, Zhao H, et al. Median nerve stimulation prevents atrial electrical remodelling and inflammation in a canine model with rapid atrial pacing[J]. *Europace*, 2018, 20(4): 712-718.
- [21] Dzeshka MS, Lip GY, Snezhitskiy V, et al. Cardiac fibrosis in patients with atrial fibrillation: mechanisms and clinical implications[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66(8): 943-959.
- [22] Hu YF, Chen YJ, Lin YJ, et al. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12(4): 230-243.
- [23] Procter NE, Stewart S, Horowitz JD. New-onset atrial fibrillation and thromboembolic risk: cardiovascular synergy? [J]. *Heart Rhythm*, 2016, 13(6): 1355-1361.
- [24] Engelmann MD, Svendsen JH. Inflammation in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation[J]. *Eur Heart J*, 2005, 26(20): 2083-2092.
- [25] Bauer KA, ten Cate H, Barzegar S, et al. Tumor necrosis factor infusions have a procoagulant effect on the hemostatic mechanism of humans[J]. *Blood*, 1989, 74(1): 165-172.
- [26] Tocci G, Goletti D, Marino V, et al. Cardiovascular outcomes and tumour necro-

- sis factor antagonists in chronic inflammatory rheumatic disease; a focus on rheumatoid arthritis[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2016, 15 (suppl): 55-61.
- [27] de Fonseca AM, Tuskey A, Conaway MR, et al. Antitumor necrosis factor- α therapy is associated with reduced risk of thromboembolic events in hospitalized patients with inflammatory bowel disease [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2016, 50 (7): 578-583.
- [28] Shields PG, Berman M, Brasky TM, et al. A review of pulmonary toxicity of electronic cigarettes in the context of smoking; a focus on inflammation[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2017, 26 (8): 1175-1191.
- [29] McEvoy JW, Nasir K, DeFilippis AP, et al. Relationship of cigarette smoking with inflammation and subclinical vascular disease the multi-ethnic study of atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35 (4): 1002-1010.
- [30] Lévy P, Kohler M, McNicholas WT, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2015, 1:15015.
- [31] Liu G, Yan YP, Zheng XX, et al. Meta-analysis of nonsteroidal anti-inflammatory drug use and risk of atrial fibrillation [J]. *Am J Cardiol*, 2014, 114 (10): 1523-1529.

收稿日期:2019-04-10

糖尿病心肌病的发病机制

位晨晨 钟明

(山东大学心血管重构与功能研究教育部 国家卫健委及中国医学科学院重点实验室 心血管转换医学省部共建国家重点实验室 山东大学齐鲁医院心血管内科, 山东 济南 250012)

【摘要】糖尿病心肌病是糖尿病严重的心血管并发症之一,严重影响糖尿病患者的生活质量。其发病机制复杂,心肌代谢障碍、氧化应激和炎症反应等都与糖尿病患者的心脏功能障碍和心力衰竭的发展独立相关。近年来人们对糖尿病心肌病的研究和认识不断深入,现主要对糖尿病心肌病发病机制做一综述。

【关键词】糖尿病心肌病;胰岛素抵抗;脂毒性;氧化应激;炎症反应;心肌纤维化;自噬

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.02.009

Pathogenesis of Diabetic Cardiomyopathy

WEI Chenchen, ZHONG Ming

(The Key Laboratory of Cardiovascular Remodeling and Function Research, Chinese Ministry of Education, Chinese National Health Commission and Chinese Academy of Medical Sciences, The State and Shandong Province Joint Key Laboratory of Translational Cardiovascular Medicine, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, Shandong, China)

【Abstract】 Diabetic cardiomyopathy is one of the serious cardiovascular complications of diabetes mellitus, which seriously affects the life quality of diabetic patients. Its pathogenesis is complicated. Myocardial metabolic disorder, oxidative stress, inflammatory reaction and so on are independently related to the development of cardiac dysfunction and heart failure in diabetic patients. In recent years, the research and understanding of diabetic cardiomyopathy have been deepening. This article mainly reviews the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy.

【Key words】 Diabetic cardiomyopathy; Insulin resistance; Lipotoxicity; Oxidative stress; Inflammatory reaction; Cardiac fibrosis; Autophagy

糖尿病是一种代谢性疾病,进一步发展则引起各种急慢性并发症,严重威胁人类健康。糖尿病患者的主要死因是心血管疾病,占 50% ~ 80%^[1]。糖尿病心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM)是一种独立于冠状动脉疾病、高血压心脏病及瓣膜病的以代谢障碍及

心功能障碍为特征的糖尿病心血管并发症,其临床表现为早期心脏舒张功能受损,晚期收缩功能受损,最终发展为心力衰竭。DCM 的发病机制复杂,尚未完全明了,现对其发病机制进行综述,进一步加强对该病的认识及诊疗。