

炎症信号与心房颤动

孙静美 尹德春 曲秀芬

(哈尔滨医科大学附属第一临床医学院心内科, 黑龙江 哈尔滨 150000)

【摘要】心房颤动是病理生理学机制复杂的一种心律失常。大量的实验和临床资料表明,心房重构的病理生理学与炎症密切相关。心房重构和炎症之间的联系机制复杂,而不同的潜在疾病和条件均可能影响这些通路。炎症标志物与心房颤动的发展和复发以及射频导管消融术后复发有关。但最常用的抗炎药,如糖皮质激素,增加了感染、出血和高血糖的风险。另外抑制的治疗方法,如细胞因子,又严重干扰正常的心肌功能,在这种情况下,开发特定的抗炎干预措施似乎更具有挑战性和复杂性。这篇综述简要概述了心房颤动与 C 反应蛋白、肿瘤坏死因子- α 、转化生长因子- β 、白介素-6、白介素-10 和白介素-37 之间的相关性,以及探讨可能用于通过减轻炎症反应预防或治疗心房颤动的药物、减少心房颤动的危险因素和改变生活方式等方法作为上游治疗思路。

【关键词】心血管病学;炎症因子;心房颤动;危险因素;干预及治疗

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.01.009

Inflammatory Signals Associated with Atrial Fibrillation

SUN Jingmei, YIN Dechun, QU Xiufen

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

【Abstract】 Atrial fibrillation is a kind of arrhythmia with complex pathophysiological mechanism. A large number of experimental and clinical data show that the pathophysiology of atrial remodeling is closely related to inflammation. The mechanism of association between atrial remodeling and inflammation is complex, and different underlying diseases and conditions may affect these pathways. Inflammatory markers are associated with the development of atrial fibrillation and recurrence after radiofrequency catheter ablation. But the most commonly used anti-inflammatory drugs, such as glucocorticoids, increase the risk of infection, bleeding and high blood sugar. In addition, inhibitory therapies, such as cytokines, severely interfere with normal cardiac function, in which case the development of specific anti-inflammatory interventions seems to be more challenging and complex. This review provides a brief overview of the association between atrial fibrillation and C-reactive protein, tumor necrosis factor- α , transforming growth factor- β , interleukin-6, interleukin-10 and interleukin-37. This review also explores the drugs that may be used to prevent or treat atrial fibrillation by reducing inflammatory response, reducing risk factors of atrial fibrillation, changing lifestyle and other methods as upstream treatment ideas.

【Key words】 Cardiovascular diseases; Inflammatory cytokines; Atrial fibrillation; Risk factors; Intervention and treatment

1 背景

心房颤动(房颤)是临床上常见的一种心律失常,随着患病率的增加以及致残致死率的升高。人类对房颤的研究也越来越深入,虽然无法确定其发病机制,但已确定了许多危险因素,且每一种因素已被证明可引起心房重构。随着“心房心肌病”概念的提出,人们对于心房结构和电重构有了重新的认识,房颤可能是心房心肌进行性纤维性病变的一部分^[1]。炎症与房颤模式下心房重构的病理生理学密切联系,其被

认为与促进房颤底物的形成有关,并随着相关免疫反应的发生参与房颤的发生与维持。虽然心房重构与炎症关系密切,但机制及病理生理学仍处于深入研究阶段,本课题发表的大部分数据都是关于炎症因子,与心房重构的因果关系需进一步研究。考虑到大多数相关的心血管疾病都与氧化应激和炎症有关,因此对心房重构、炎症方面的研究变得更加复杂^[2]。

2 房颤与炎症

炎症引发房颤,同时房颤促进炎症,由此开始恶

性循环。早期组织学研究表明,即使在“孤立性房颤”患者中,也有 2/3 的患者存在与心肌炎类似的局部心房炎症浸润现象^[3],为了支持慢性炎症在房性心律失常中发生作用,一些研究表明在自身免疫性疾病尤其是类风湿关节炎中存在明显的联系,类风湿关节炎既增加冠心病和心力衰竭的风险,也影响心房电生理功能以及心房基质^[4]。

2.1 房颤与 C 反应蛋白

C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 是全身炎症的标志物,可预测心血管事件和脑卒中(房颤的常见后遗症),房颤患者 CRP 水平明显高于窦性心律患者。房性心律失常患者 CRP 水平明显高于对照组,将对照组与阵发性房颤患者、持续性房颤患者进行比较,阵发性和持续性房颤患者 CRP 水平均升高,后者升高水平高于前者,CRP 是一个独立而有力的预测因子^[5]。

2.2 房颤与肿瘤坏死因子- α

肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 通过多种途径在免疫应答中起作用,包括先天免疫参与的直接炎症反应、随后的增殖和程序性细胞凋亡或坏死的细胞活化^[6]。TNF- α 诱导炎症,激活血管内皮,协调免疫细胞的组织、聚集并促进组织破坏。可溶性 TNF- α 是运动引起房颤易感性增加的必要条件,其与心房纤维化、炎症和心房扩大有关^[7]。另外与窦性心律对比,房颤患者心房组织中 TNF- α 表达水平增加。引起 T 型钙通道亚基 mRNA 水平降低,表明 TNF- α 参与房颤的发病机制,可能是通过损伤心房肌细胞而引起 T 型钙通道受损以及通道蛋白表达下调,进而降低心房肌细胞 T 型钙离子电流。因此,该途径代表潜在的致病机制^[8]。

2.3 房颤与转化生长因子

转化生长因子- β_1 (transforming growth factor- β_1 , TGF- β_1) 是组织纤维化信号级联反应过程中的关键因素。TGF- β_1 促进细胞外基质的产生,从而引起心房纤维化和房颤的发展。血清 TGF- β_1 水平随着房颤持续时间的延长而下降,持续性房颤患者的 TGF- β_1 水平低于阵发性房颤患者和非房颤对照组。尽管 TGF- β_1 是纤维增生过程中的重要介质,但心房纤维化伴有双相反应,阵发性房颤患者血清 TGF- β_1 水平早期增加,后来在持续性房颤中 TGF- β_1 反应性丧失。TGF- β_1 的后期丧失可能是由于心房重构和心房内 TGF- β_1 消耗较高或 N 末端脑钠肽前体的抗纤维化功能所致^[9]。

2.4 房颤与白介素-6

白介素 (interleukin, IL)-6 与房颤的发生、持续和复发关系密切^[10],有报道称房颤病史并不影响 CRP 和 IL-6 水平的变化,而抽血时房颤的发作决定了 IL-6 的水平升高^[11],血浆 IL-1 β 早期增加,其次是 IL-6 和 CRP,是敏感且非特异性的全身炎症标志物^[12]。在另

一项 IL-6 对正常条件下和逐渐拉伸后大鼠心房组织生物电活动影响的实验中,用 IL-6 灌注超过 20 min,即使施加轻微的张力也导致房颤的出现,证实 IL-6 与房颤的发生、发展有着密切的联系^[13]。

2.5 房颤与 IL-10

IL-10 是一种有效的抗炎细胞因子,在肥胖和糖尿病患者中显著减少。IL-10 基因缺失会加重高脂肪饮食引起的肥胖,从而引起心房炎症、脂肪变性、纤维化和颤动。实验证明肥胖显著降低了野生型小鼠血清 IL-10 水平,在 IL-10 敲除小鼠与野生型小鼠中,高脂饮食诱导肥胖引起的不良反应在前者被扩大,IL-10 治疗可能是高脂饮食诱导肥胖引起房颤的潜在治疗方法。研究指出全身应用 IL-10 除可改善心外膜脂肪组织和心包脂肪组织的质量外,还能显著改善高脂饮食诱导的肥胖引起的左房重构和房颤易感性。IL-10 治疗是一种潜在的治疗方法,可限制肥胖引起的房颤的进展^[14]。

2.6 房颤与 IL-37

IL-37 代表抗炎细胞因子的新成员,有文献指出阵发性房颤和持续性房颤患者的 IL-37 水平高于永久性房颤,而对照组的 IL-37 水平也高于永久性房颤。这些结果提示 IL-37 升高可能与房颤的“负担”或房颤类型有关。IL-37 升高与房颤的关系为房颤发生的炎症机制提供了更多的证据^[15]。

3 减少炎症的风险因素、改变生活方式以及房颤的抗炎干预

3.1 减少炎症的风险因素、改变生活方式

与房颤相关的主要心血管危险因素与低度炎症有关。包括高血压、充血性心力衰竭、冠状动脉疾病和糖尿病。这些条件促进房颤,部分是通过炎症和氧化机制^[16]。长期以来,房颤的危险因素包括年龄、男性、高血压、瓣膜病、左心室功能降低、肥胖和饮酒。新出现的危险因素包括高血压前期、脉压增高、阻塞性睡眠呼吸暂停、高水平体育锻炼、舒张功能障碍、易感基因变异和高尿酸血症^[17]。潜在的危险因素有肾脏疾病、全身炎症、心包脂肪和吸烟等^[18]。

考虑到上述病理生理因素,假设通过减肥、降血脂、低等强度运动、控制睡眠呼吸暂停、戒烟戒酒、积极控制高血压和糖尿病、改善心功能(无论舒张功能或是收缩功能均引起重视)等方法,可对房颤患者产生良好的效果^[19]。因此未对危险因素进行有效治疗明显有利于房颤复发。有新的文献指出,采用富含橄榄油的中海饮食可降低患房颤的风险。初榨橄榄油具有抗氧化和抗炎的特性,有保护心脏的作用^[20]。在最近发表的 RACE 3 研究表明,基础疾病的靶向治疗,可改善持续性房颤患者窦性心律的维持,即基础疾病是房颤的可改变危险因素^[21]。

3.2 抗炎干预

几种具有直接或间接的多效性抗炎药物已在实验和临床环境中进行了测试。

3.2.1 类固醇

类固醇治疗是一种经典的抗炎干预,短期类固醇治疗似乎可减少房颤消融后的复发^[22]。最近一项研究表明,糖皮质激素治疗不仅降低了术后房颤的发生率,而且缩短了患者的住院时间^[23]。

3.2.2 秋水仙碱

秋水仙碱是一种抗炎剂,通过抑制微管聚合作用,对心包炎具有显著的疗效。短期使用可显著降低射频消融肺静脉隔离术后以及心脏手术后的房颤负担,但胃肠道副作用可能限制其使用^[24]。

3.2.3 他汀类药物

他汀类药物的多效性作用中包括抗炎,这可能有利于预防心房重构。已有研究表明,他汀类药物在预防房颤方面可能有效,尤其是在射频导管消融术后。他汀类药物预处理可降低心脏手术后房颤负担和抑制术后 CRP 升高^[25]。此外,更进一步指出瑞舒伐他汀和阿托伐他汀可降低房颤早期复发的风险^[26]。

3.2.4 噻唑烷二酮类药物

噻唑烷二酮类药物罗格列酮可减轻心房结构重构,缩短心房激活时间,减少心房间质纤维化,减少房颤,调节氧化应激和炎症^[27]。使用噻唑烷二酮可降低糖尿病患者新发和复发性房颤的风险。但需进一步的大规模随机对照试验来确定噻唑烷二酮的使用是否可在糖尿病的情况下预防房颤。

3.2.5 醛固酮拮抗剂

醛固酮拮抗剂可能对房颤发挥有益的作用,因为醛固酮诱导炎症、氧化应激和纤维化。有证据表明,无论是在心力衰竭还是在心脏手术后,盐皮质激素受体拮抗剂都能降低房颤的风险^[28]。另外,醛固酮拮抗剂显著降低了新发房颤和复发性房颤,但未降低术后房颤的发生率。因此,盐皮质激素受体拮抗剂治疗可被视为一种附加治疗策略^[29]。

显然,所有观察到的类固醇、秋水仙碱和他汀类药物干预房颤的疗效,都是在如心脏手术或导管消融引起组织损伤的炎症反应大环境中效果明确,缺少针对性靶点抗炎干预的治疗。因此,需更多的研究来阐明炎症的确切作用及抗炎干预对房颤的影响。

4 结论

鉴于房颤病理生理学的复杂性,在不同阶段心房重构中炎症的相对影响仍有待阐明。虽然炎症标志物在房颤的预后作用中已被确定,但其优于传统临床和超声心动图部分需进一步研究。总的来说,有几种炎症标志物与房颤负荷有关。然而,将以上炎症标志物纳入预测模型中尚需进一步研究。当然,深入了解

心房炎症过程的机制可能会启发研究者进行特定的干预措施。在早期心房重构不广泛阶段,多靶点药物干预以及危险因素和生活方式的改变似乎可指导未来的治疗方法。

参考文献

- [1] 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): 2239-2251.
- [2] Korantzopoulos P, Letsas KP, Tse G, et al. Inflammation and atrial fibrillation: a comprehensive review [J]. *J Arrhythm*, 2018, 34 (4): 394-401.
- [3] Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 1997, 96 (4): 1180-1184.
- [4] Lazzarini PE, Capecchi PL, Laghi-Pasini F. Systemic inflammation and arrhythmic risk: lessons from rheumatoid arthritis [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38 (22): 1717-1727.
- [5] Chung M, Martin DO, Sprecher D, et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 2001, 104 (24): 2886-2891.
- [6] Holbrook J, Lara-Reyna S, Jarosz-Griffiths H, et al. Tumour necrosis factor signalling in health and disease [J]. *F1000Res*, 2019, 8. pii: F1000 Faculty Rev-111.
- [7] Lakin R, Polidovitch N, Yang S, et al. Inhibition of soluble TNF α prevents adverse atrial remodeling and atrial arrhythmia susceptibility induced in mice by endurance exercise [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 129: 165-173.
- [8] 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.
- [9] Stanciu AE, Vatasescu RG, Stanciu MM, et al. The role of pro-fibrotic biomarkers in paroxysmal and persistent atrial fibrillation [J]. *Cytokine*, 2018, 103: 63-68.
- [10] 杨海玉, 王晓华. 白介素-6 在心房颤动疗效及预后评估中的作用 [J]. *心血管病学进展*, 2018, 39 (5): 789-791.
- [11] Marcus GM, Smith LM, Ordovas K, et al. Intracardiac and extracardiac markers of inflammation during atrial fibrillation [J]. *Heart Rhythm*, 2010, 7 (2): 149-154.
- [12] van Wagoner DR, Chung MK. Inflammation, inflammasome activation, and atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 2018, 138 (20): 2243-2246.
- [13] Mitrokhin VM, Mladenov MI, Kamkin AG. Effects of interleukin-6 on the bioelectric activity of rat atrial tissue under normal conditions and during gradual stretching [J]. *Immunobiology*, 2015, 220 (9): 1107-1112.
- [14] Kondo H, Abe I, Gotoh K, et al. Interleukin 10 treatment ameliorates high-fat diet-induced inflammatory atrial remodeling and fibrillation [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2018, 11 (5): e006040.
- [15] Li W, Li S, Li X, et al. Interleukin-37 elevation in patients with atrial fibrillation [J]. *Clin Cardiol*, 2017, 40 (2): 66-72.
- [16] Hu YF, Chen YJ, Lin YJ, et al. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12 (4): 230-243.
- [17] 陈月, 夏云龙. 心房颤动与血清尿酸水平的相关性研究进展 [J]. *心血管病学进展*, 2018, 39 (5): 792-795.
- [18] 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: 1453-1468.
- [19] Hong KL, Glover BM. The impact of lifestyle intervention on atrial fibrillation [J]. *Curr Opin Cardiol*, 2018, 33 (1): 14-19.
- [20] Martinez-Gonzalez MA, Toledo E, Arós F, et al. Extravirgin olive oil consumption reduces risk of atrial fibrillation: the PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea) trial [J]. *Circulation*, 2014, 130: 18-26.

- [21] Rienstra M, Hobbelt AH, Alings M, et al. Targeted therapy of underlying conditions improves sinus rhythm maintenance in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 trial[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(32):2987-2996.
- [22] Kim YR, Nam GB, Han S, et al. Effect of short-term steroid therapy on early recurrence during the blanking period after catheter ablation of atrial fibrillation[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2015, 8(6):1366-1372.
- [23] Liu C, Wang J, Yiu D, et al. The efficacy of glucocorticoids for the prevention of atrial fibrillation, or length of intensive care unit or hospital stay after cardiac surgery: a meta-analysis[J]. *Cardiovasc Ther*, 2014, 32(3):89-96.
- [24] Salih M, Smer A, Charnigo R, et al. Colchicine for prevention of post-cardiac procedure atrial fibrillation: meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 243:258-262.
- [25] 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):958-965.
- [26] Yan P, Dong P, Li Z, et al. Statin therapy decreased the recurrence frequency of atrial fibrillation after electrical cardioversion: a meta-analysis[J]. *Med Sci Monit*, 2014, 20:2753-2758.
- [27] Korantzopoulos P, Kokkoris S, Kountouris E, et al. Regression of paroxysmal atrial fibrillation associated with thiazolidinedione therapy[J]. *Int J Cardiol*, 2008, 125(3):e51-e53.
- [28] Liu T, Korantzopoulos P, Shao Q, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists and atrial fibrillation: a meta-analysis[J]. *Europace*, 2016, 18(5):672-678.
- [29] Neefs J, van den Berg NW, Limpens J, et al. Aldosterone pathway blockade to prevent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 231:155-161.

收稿日期:2019-06-02

MicroRNA 与心房颤动关系的研究进展

李思瑶 钟江华

(中南大学湘雅医学院附属海口医院心血管内科, 海南 海口 570208)

【摘要】心房颤动是最常见的持续性心律失常, 并有较高的发病率和死亡率。其流行率预计在未来几年会进一步增加。尽管在过去十年中出现了心房颤动病理生理学的新分子概念, 但目前可用的治疗方法仍存在主要局限性, 包括效果差和严重的副作用, 如室恶性心律失常等。心房电重构、结构重构和自主神经重构是心房颤动的发病基础, 但驱动这种重构的确切机制仍不完全清楚。MicroRNA 代表大量小非编码 RNA 的亚组, 降解或抑制其靶 mRNA 的翻译, 从而调节基因表达并在广泛的生物学过程中起重要作用。临床上, 越来越多的证据表明 microRNA 在心血管疾病的发生发展中发挥关键作用。

【关键词】MicroRNA; 心房颤动; 机制; 心房电重构; 结构重构; 自主神经系统重构

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.01.010

The Relationship Between MicroRNA and Atrial Fibrillation

LI Siyao, ZHONG Jianghua

(Cardiology Department, The Affiliated Haikou Hospital of Central South University Xiangya School of Medicine, Haikou People's Hospital, Haikou 570208, Hainan, China)

【Abstract】 Atrial fibrillation is the most common persistent arrhythmia with high morbidity and mortality. Its prevalence is expected to increase further in the coming years. Although the new molecular concepts of atrial fibrillation pathophysiology have emerged during the last decade, the currently available therapeutic approaches have still major limitations including poor efficacy and serious side effects, such as malignant arrhythmias in the ventricle. Atrial electrical remodeling, structural remodeling and autonomic nerve remodeling are the pathogenesis of atrial fibrillation, but the exact mechanism driving this remodeling is still not fully understood. MicroRNAs represent a subgroup of small non-coding RNAs that degrade or inhibit the translation of their target mRNA, thereby regulating gene expression and playing an important role in a wide range of biological processes. Clinically, there is increasing evidence that microRNAs play a key role in the development of cardiovascular disease.