

病态窦房结综合征的心房纤维化血清学指标研究进展

王海星 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】病态窦房结综合征是临床上比较常见的一种心律失常,主要导致患者产生乏力和晕厥等不适,严重时可引起心脏性猝死。血清学检验指标具有取样方便和价格相对低廉等优势,易于在临床中广泛开展,近几年发现心房纤维化在病态窦房结综合征的发生和发展中起重要作用,但心房纤维化的血清学指标未引起临床的足够重视。现主要论述心房纤维化与病态窦房结综合征的关系以及利用血清学检验指标筛查病态窦房结综合征患者心房纤维化的研究进展,指导临床对心房纤维化进行积极干预,改善患者预后。

【关键词】心房纤维化;病态窦房结综合征;血清学指标;血管紧张素 II;利钠肽

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.03.023

Serological Indicators of Atrial Fibrosis for Sick Sinus Syndrome

WANG Haixing, YIN Dechun, QU Xiufen

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

【Abstract】Sick sinus syndrome(SSS) is a kind of common arrhythmia clinically. It can causes fatigue, syncope and other discomfort in patient, and severe cases can even result in sudden cardiac death. Serological indicators have many advantages in sampling collection, economic costs and so on, which are easy to be widely used in clinical practice. Recent researches have found that atrial fibrosis plays a key role in the occurrence and development of SSS, but the serological testing indicators of atrial fibrosis for SSS still have not got enough attention. This paper mainly discusses the relationship between atrial fibrosis and SSS, and research progress in serological testing indicators of atrial fibrosis for SSS, thereby guiding the clinical active intervention in atrial fibrosis and improve the prognosis of patients.

【Key words】Atrial fibrosis; Sick sinus syndrome; Serological indicators; Angiotensin II; Natriuretic peptide

病态窦房结综合征(sick sinus syndrome, SSS)是临床上较常见的缓慢型心律失常,可导致严重心血管事件、血管栓塞和心脏变时功能不全等。起搏器置入是 SSS 最有效的治疗措施,但近年发现大量起搏器置入的 SSS 患者常伴有不同程度的心房纤维化,此外心房纤维化也参与 SSS 的发展,因此心房纤维化在 SSS 患者的病程中起着重要作用^[1-2]。然而临床对 SSS 患者进行心房纤维化早期筛查的重要性尚缺乏足够的认识,现主要综述近年 SSS 患者的心房纤维化血清学指标研究进展。

1 心房纤维化与 SSS

SSS 简称病窦综合征,是因窦房结冲动形成异常或传导障碍导致的一种综合征,临床上表现为窦性心动过缓、窦性停搏(静止)、窦房传导阻滞和快速型房

性心律失常等,患者多伴有乏力和晕厥等症状。SSS 的原因比较复杂,常见的病因有增龄、心肌病、冠状动脉粥样硬化性疾病、外伤和基因突变等,某些代谢性疾病和风湿系统疾病也可损伤窦房结功能^[3-4]。流行病学调查显示 SSS 患者的平均年龄为 68 岁,随年龄增长窦房结可伴有不同程度纤维化、脂肪浸润和电重构,造成自身传导功能障碍^[5]。另外窦房结附近心房的纤维化是 SSS 发生和发展的重要机制,有研究表明心房具有易发生纤维化的组织学基础^[6]。心房纤维化参与 SSS 发生的主要机制是心房纤维化导致心房发生电重构和结构重构,电重构增加了心房传导的不均一性与窦性冲动的传导障碍,为快速型房性心律失常的发生提供了折返基础^[7],而快速型房性心律失常会对窦房结功能进一步抑制;心房结构重构可导

致窦房结离子通道的重塑,最终窦房结的冲动形成和冲动传导发生障碍,进而导致 SSS 的发生^[1]。有些研究表明,心房纤维化与血管紧张素 II (Ang II)、炎症因子和转化生长因子- β_1 (TGF- β_1) 等浓度的升高以及细胞外基质的代谢失衡具有密切联系^[8-9]。严重的心房纤维化还会累及房室结,导致房室传导阻滞发生。

2 心房纤维化与心房起搏阈值

永久起搏器置入是目前 SSS 最有效的治疗方法,而研究显示冠状动脉粥样硬化性疾病、高血压病和高脂血症等对心房起搏阈值有不同程度的影响,此外心房起搏电极植入的位点、植入深度以及植入部位心肌的生理状态等也会影响心房起搏阈值。目前发现心房起搏阈值主要与以下因素有关:(1)交感神经紧张,交感神经紧张程度与起搏阈值呈负相关;(2)抗心律失常药物,I类抗心律失常药物通常导致起搏阈值增大;(3)心肌自身状态,如心肌梗死导致起搏阈值增大,梗死心肌丧失传导电活动的功能,因而远端存活心肌需更强的脉冲刺激来起搏;(4)内环境稳态,研究显示二氧化碳分压升高、细胞外液高钠、高钾可造成起搏阈值升高,氧分压下降,导致起搏阈值升高;(5)第五电复律,体外电复律导致单极起搏阈值增大^[10]。上述因素往往通过改变心房冲动的起源和传导来影响起搏阈值的高低。在 SSS 患者起搏器程控随访中发现相同起搏模式和起搏位点的患者中,心房纤维化的程度与心房起搏阈值呈正相关,其机制可能与心房纤维导致的冲动传导障碍和电重构有关。

3 心房纤维化血清学检验指标

目前超声心动图、12 导联体表心电图和心脏磁共振均对心房纤维化具有诊断价值^[11-15],但前二者受干扰因素多,在反映心房纤维化方便仍不够全面,心脏磁共振诊断最为准确,但检查费用高,患者不易接受,临床广泛开展受限。近年心房纤维化相关的血清学指标取得了重要进展,有些指标具有很大的应用前景,有些检测指标已在临床实践中开展(见表 1),下面将对其加以阐述。

表 1 临床可开展的心房纤维化血清学指标

类别	血清学指标	参考文献
炎症水平	C 反应蛋白	16
	白介素-6	17、18
	TGF- β	19
肾素-血管紧张素系统	Ang II	20
利钠肽类	脑钠肽	21
	心钠肽	22
其他	髓过氧化物酶	23、24

3.1 心房纤维化与髓过氧化物酶

髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO) 是一种重

要的含铁溶酶体,大多存在于中性粒细胞、单核细胞和巨噬细胞的嗜苯胺蓝颗粒中,是中性粒细胞的功能标志和激活标志。Fu 等^[23]发现 MPO 催化产生的次氯酸可对基质金属蛋白酶前体内富含半胱氨酸残基的高度保守序列 (PRCXXPD) 进行特异性修饰,将半胱氨酸残基催化成亚磺酸残基,使其变为有活性的基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMPs),而 MMPs 是锌离子依赖的肽链内切酶,可分解细胞外基质并导致心房胶原的非正常沉积,进而促进心房纤维化的发生。Korantzopoulos 等^[7,24]在动物实验中也证实这一点,将敲除 MPO 基因的大鼠作为实验组,以正常大鼠作为对照,进行组织学分析并比较后发现正常大鼠的右心房沉积有较多的 MPO,并且心房纤维化程度明显高于实验组。研究还发现心房颤动患者的血清 MPO 浓度明显高于非心房颤动患者,这也证明 MPO 与心房纤维化的密切关系,但 SSS 患者血清 MPO 与心房纤维化的关系尚未见报道,需进一步探究。

3.2 心房纤维化和炎症水平

近几年基础和临床研究发现心房纤维化的发生与炎症反应和氧化应激具有密切关系^[24-25]。C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 是反映炎症和组织损伤的重要血清学标志物,通过激活补体和加强吞噬细胞的吞噬作用来介导炎症的发生,最终达到清除病原微生物和凋亡细胞的目的。Scott 等^[16]研究发现血清 CRP 水平与心房纤维化程度呈正相关,炎性损伤的心房细胞会表达特定的配体来诱导 CRP 沉积在心房组织,此外 CRP 还可借助钙离子通道锚定于心房细胞膜的卵磷脂上,激活补体并清除受损的心房细胞,凋亡的心房细胞被纤维组织代替而形成心房纤维化。炎症因子在炎症反应中发挥重要的信号通路作用,而心房纤维化为快速型房性心律失常的发生提供了折返基础,Korantzopoulos 等^[7,17]发现快速型房性心律失常会导致心房局部炎症因子上调和心房氧化应激的发生,因此心房纤维化和心房炎症反应互为因果。此外还有临床研究发现:血管内皮素-1、白介素-6 和 TGF- β 与心房纤维化的发生具有密切相关性^[17-19]。

3.3 心房纤维化和肾素-血管紧张素系统

Ang II 是肾素-血管紧张素-醛固酮系统的产物,目前已发现血浆 Ang II 浓度水平与心力衰竭、心肌梗死和高血压等疾病的发生和发展相关联^[26]。Korantzopoulos 等^[7,20]发现 Ang II 与心房成纤维细胞的相应受体结合,并可诱导其表达合成 I 型和 III 型胶原的信使 RNA (mRNA),而这两种胶原的非正常沉积进一步可诱导心房纤维化的发生^[27]。Jansen 等^[28]通过分子生物学实验也指出 Ang II 可激活基质金属蛋白酶

前体并对 MMPs 的拮抗剂产生抑制作用,从而导致细胞外基质的分解代谢失衡,进一步诱导心房纤维化的发生。另外研究表明血管紧张素转换酶 2 的浓度水平也与心房纤维化的程度呈正相关,且血管紧张素转换酶 2 可增大左房内径,参与心房重构的发生,间接证明 Ang II 的致纤维化作用^[29]。缝隙连接蛋白 43 是心房细胞电耦联的重要分子蛋白,而 Ang II 通过与受体结合可调节缝隙连接蛋白 43 的水平,导致心房组织电活动传导的不均一性,为快速型房性心律失常的发生提供折返基础,间接影响心房纤维化的发生。

3.4 心房纤维化与利钠肽

人类主要有三种利钠肽,心钠肽(ANP)、脑钠肽(BNP)和 C 型利钠肽,前两者主要由心肌细胞分泌,具有扩张血管和利钠利尿的作用,C 型利钠肽的生理作用尚不明确。在心室壁张力增大的情况下,BNP 的产生和分泌增多,BNP 对心室充盈压具有负反馈调节作用^[30]。Tsai 等^[21]利用动物实验和体外试验证明 BNP 具有致心房纤维化的作用,具体机制是 BNP 可直接提高 MMP-2 的稳定性,并抑制蛋白酶体对 MMP-2 的降解,此外 BNP 也可通过烟酰胺腺嘌呤二核苷酸依赖的脱乙酰化酶(SIRT1)来增强 MMP-2 的稳定性。生理状态下 SIRT1 主要分布在细胞核,MMP-2 分布在细胞质,高水平的 BNP 可改变 SIRT1 的分布位置,使得 SIRT1 由细胞核进入细胞质,通过对 MMP-2 的脱乙酰化作用来提高 MMP-2 的稳定性,进而促进心房纤维化的发生。ANP 一般作用于肾脏来发挥利钠利尿作用,另外 ANP 也可通过与利钠肽 C 型受体结合后并介导溶酶体参与分解代谢。Nattel 等^[22]在进行动物实验时发现,敲除表达 C 型利钠肽的靶基因后,血清 ANP 水平提高。进一步研究也发现 ANP 通过与利钠肽 A 型受体结合来抑制 TGF- β 的表达,间接抑制心房纤维化这一病理过程,而同时敲除表达利钠肽 C 型受体和利钠肽 A 型受体的靶基因后,对心房纤维化无抑制作用,这提示 ANP 介导心房纤维化需完整的利钠肽 A 型受体信号途径。

4 小结

心房纤维化在 SSS 的发生中起着重要作用,而心房纤维化相关血清学指标的检测将有助于对无症状患者的早期筛查,联合超声心动图等物理检查可对患者的心房重构情况进行评估,积极进行早期临床干预,改善患者预后。对于已植入起搏器的 SSS 患者,在检测心房纤维化相关血清学指标的同时还可结合心房起搏阈值这一重要参数,从而指导术者对起搏器参数以及起搏模式的调整,避免因起搏器功能障碍导致的心血管意外事件,最终使患者受益。但目前心房

纤维化相关血清学指标在 SSS 患者中尚缺乏大规模、随机对照实验以及相关正常参考值等,这些仍需进一步去探究。

参考文献

- [1] Jackson LR, Rathakrishnan B, Campbell K, et al. Sinus node dysfunction and atrial fibrillation: a reversible phenomenon? [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2017, 40(4): 442-450.
- [2] 袁朝汉, 张焕基, 伍贵富. 心房颤动发生及维持机制研究新进展[J]. *心血管病学进展*, 2017, 38(5): 520-522.
- [3] Kuß J, Stallmeyer B, Goldstein M, et al. Familial sinus node disease caused by a gain of GIRK(G-Protein Activated Inwardly Rectifying K⁺ Channel) channel function[J]. *Circ Genom Precis Med*, 2019, 12(1): e002238.
- [4] Hayashi H, Sumiyoshi M, Nakazato Y, et al. Brugada syndrome and sinus node dysfunction[J]. *J Arrhythm*, 2018, 34(3): 216-221.
- [5] de Ponti R, Marazzato J, Bagliani G, et al. Sick sinus syndrome[J]. *Card Electrophysiol Clin*, 2018, 10(2): 183-195.
- [6] Burstein B, Nattel S. Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(8): 802-809.
- [7] Korantzopoulos P, Letsas KP, Tse G, et al. Inflammation and atrial fibrillation: a comprehensive review[J]. *J Arrhythm*, 2018, 34(4): 394-401.
- [8] Nattel S. Molecular and cellular mechanisms of atrial fibrosis in atrial fibrillation[J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2017, 3(5): 425-435.
- [9] Thanigaimani S, Lau DH, Agbaedeng T, et al. Molecular mechanisms of atrial fibrosis: implications for the clinic[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2017, 15(4): 247-256.
- [10] Huang GY, Peng Z, Zhan Y, et al. Relationship between the change in pacing threshold and the myocardial injury[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(24): 5774-5780.
- [11] Bellmann B, Roser M, Muntean B, et al. Atrial standstill in sinus node disease due to extensive atrial fibrosis: impact on dual chamber pacemaker implantation[J]. *Europace*, 2016, 18(2): 238-245.
- [12] Benito EM, de Luna AB, Baranchuk A, et al. Extensive atrial fibrosis assessed by late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance associated with advanced interatrial block electrocardiogram pattern[J]. *Europace*, 2017, 19(3): 377-377.
- [13] 马新欣, 张跃力. 超声心动图评价左心房重构的应用[J]. *中国医学影像技术*, 2015, 31(12): 1915-1918.
- [14] Wang GD, Shen LH, Wang L, et al. Relationship between integrated backscatter and atrial fibrosis in patients with and without atrial fibrillation who are undergoing coronary bypass surgery[J]. *Clin Cardiol*, 2009, 32(9): E56-E61.
- [15] Cameli M, Lisi M, Righini FM, et al. Usefulness of atrial deformation analysis to predict left atrial fibrosis and endocardial thickness in patients undergoing mitral valve operations for severe mitral regurgitation secondary to mitral valve prolapse[J]. *Am J Cardiol*, 2013, 111(4): 595-601.
- [16] Scott L, Li N, Dobrev D. Role of inflammatory signaling in atrial fibrillation[J]. *Int J Cardiol*, 2019, 287: 195-200.
- [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] Liu L, Wu L, Zheng L, et al. Associations between multiple circulating biomarkers and the presence of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy with or without left ventricular outflow tract obstruction[J]. *Int Heart J*, 2019, 60(2): 327-335.
- [19] 曹哲哲, 马瑞彦. 心房颤动的心房纤维化分子机制研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(3): 359-362.
- [20] Tadevosyan A, Xiao J, Surinkaw S, et al. Intracellular angiotensin- II interacts

- with nuclear angiotensin receptors in cardiac fibroblasts and regulates RNA synthesis, cell proliferation, and collagen secretion[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(4): e004965.
- [21] Tsai YT, Lin FY, Lin CS, et al. B-type natriuretic peptide enhances fibrotic effects via matrix metalloproteinase-2 expression in the mouse atrium in vivo and in human atrial myofibroblasts in vitro[J]. *Transl Res*, 2019, 208: 30-46.
- [22] Nattel S. Natriuretic protein receptors and atrial selective fibrosis: potential role in atrial fibrillation[J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(2): 258-260.
- [23] Fu X, Kassim SY, Parks WC, et al. Hypochlorous acid generated by myeloperoxidase modifies adjacent tryptophan and glycine residues in the catalytic domain of matrix metalloproteinase-7 (matrilysin): an oxidative mechanism for restraining proteolytic activity during inflammation[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(31): 28403-28409.
- [24] Rudolph V, Andrié RP, Rudolph TK, et al. Myeloperoxidase acts as a profibrotic mediator of atrial fibrillation[J]. *Nat Med*, 2010, 16(4): 470-474.
- [25] Weymann A, Popov AF, Sabashnikov A, et al. Baseline and postoperative levels of C-reactive protein and interleukins as inflammatory predictors of atrial fibrillation following cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis[J]. *Kardiologi Pol*, 2018, 76(2): 440-451.
- [26] Kim N, Jung Y, Nam M, et al. Angiotensin II affects inflammation mechanisms via AMPK-related signalling pathways in HL-1 atrial myocytes[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 10328.
- [27] 王燕, 许纲, 程立君, 等. 心房纤维化研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(3): 389-392.
- [28] Jansen HJ, Mackasey M, Moghtadaei M, et al. Distinct patterns of atrial electrical and structural remodeling in angiotensin II mediated atrial fibrillation[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2018, 124: 12-25.
- [29] Walters TE, Kalman JM, Patel SK, et al. Angiotensin converting enzyme 2 activity and human atrial fibrillation: increased plasma angiotensin converting enzyme 2 activity is associated with atrial fibrillation and more advanced left atrial structural remodelling[J]. *Europace*, 2017, 19(8): 1280-1287.
- [30] Kerkel R, Ulvila J, Magga J. Natriuretic peptides in the regulation of cardiovascular physiology and metabolic events [J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4(10): e002423.

收稿日期: 2019-06-30

血流储备分数用于评估心肌桥 及其合并临界狭窄病变的研究现状

杨金凤 贾辛未 冯惠平 汪煜 苏伟 唐伟
(河北大学附属医院心血管内科, 河北 保定 071000)

【摘要】 心肌桥近端血管易合并动脉粥样硬化性狭窄, 引起心脏缺血事件, 因此关于其治疗的指征成为诸多研究的热点, 血流储备分数是近年来公认的病变有创功能学评价指标, 但目前血流储备分数对于心肌桥及其合并临界狭窄病变的评估作用均为经验性的小样本报道。现就血流储备分数、舒张期血流储备分数和瞬时无波形比值用于评估心肌桥及其合并临界狭窄病变的研究现状进行综述。

【关键词】 血流储备分数; 心肌桥; 动脉粥样硬化性狭窄

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.03.024

Fractional Flow Reserve for Evaluation of Myocardial Bridge and Its Associated Critical Stenosis

YANG Jinfeng, JIA Xinwei, FENG Huiping, WANG Yu, SU Wei, TANG Wei
(Department of Cardiology, The Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding 071000, Hebei, China)

【Abstract】 The proximal vascular of myocardial bridge is easy to be combined with atherosclerotic stenosis, which causes myocardial ischemic events. Therefore, the indications for its treatment have become the hot spot of many researches. Fractional flow reserve is recognized as an invasive functional evaluation index in recent years. However, the current fractional flow reserve assessment of myocardial bridge and its associated critical stenosis is an empirical small sample. In this paper, the research status of fractional flow reserve, diastolic fractional flow reserve, and instantaneous wave-free ratio for evaluating myocardial bridge and its associated critical stenosis is reviewed.