

## 钙离子稳态的调控在糖尿病相关心房颤动中的作用

高婧晗 刘飞 杨晓蕾 夏云龙

(大连医科大学附属第一医院, 辽宁 大连 116011)

**【摘要】** 糖尿病作为最常见的慢性疾病,是心房颤动最重要的危险因素之一。众多研究表明心房电重构在糖尿病相关心房颤动的发生机制中起重要作用,而钙超载是引起心房电重构发生的重要原因之一。心肌细胞主要通过调节钙调蛋白信号通路和 L 型钙通道来调控细胞内的钙离子浓度从而维持钙稳态,同时特异性 miRNA 的表达改变与钙稳态失衡密切相关。现从钙离子稳态失衡的角度探讨糖尿病诱发心房颤动的机制进展。

**【关键词】** 心房颤动;糖尿病;钙离子

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.10.006

## Regulation of Calcium Homeostasis in Diabetes-Related Atrial Fibrillation

GAO Jinghan, LIU Fei, YANG Xiaolei, XIA Yunlong

(The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, Liaoning, China)

**【Abstract】** Diabetes mellitus, as the most common chronic disease, is one of the most important risk factors for atrial fibrillation. Numerous studies have shown that atrial electrical remodeling plays an important role in the pathogenesis of diabetes-related atrial fibrillation. Calcium overload is one of the most important causes of atrial electrical remodeling. Cardiomyocytes mainly regulate the intracellular calcium ion concentration by regulating calmodulin signaling pathway and L-type calcium channel to maintain calcium homeostasis. In the meanwhile, the specific expression changes of miRNA are closely related to the calcium homeostasis. This review will discuss the progress of the mechanism of diabetes-related atrial fibrillation from the perspective of calcium homeostasis.

**【Key words】** Atrial fibrillation; Diabetes mellitus; Calcium

糖尿病是最常见的慢性病并且是心血管疾病的主要危险因素<sup>[1]</sup>,可明确增加心房颤动(房颤)的发生风险,研究表明糖尿病患者比非糖尿病患者发生房颤的风险高约 40%<sup>[2]</sup>,并且糖尿病与房颤患者症状的严重程度和远期生存质量密切相关<sup>[1]</sup>。同时,糖尿病患者合并房颤发生脑卒中和心力衰竭等并发症的风险显著高于未罹患糖尿病的患者<sup>[3]</sup>。另一方面,糖尿病合并房颤的患者大约有 1/3 预后不良,且死亡率明显高于不合并糖尿病的患者<sup>[4]</sup>。

糖尿病诱发房颤的机制包括心房结构重构及心房电重构,且两者之间相辅相成,相互影响<sup>[5]</sup>。心房结构重构的主要表现包括心房扩大和心房间质纤维化<sup>[6]</sup>。其中,心房间质纤维化可导致心房传导延迟和折返环路的形成<sup>[7]</sup>。另一方面,心房结构重构的发生往往伴随着电学特征的改变<sup>[8]</sup>。主要表现为快速心房搏动引起心房肌动作电位时程(action potential duration, APD)及心房有效不应期(atrial effective

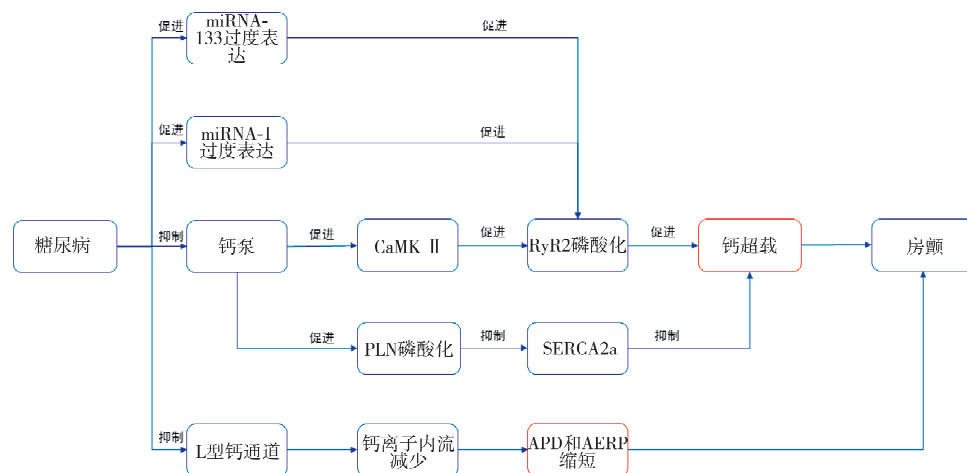
refractory period, AERP)的缩短、AERP 频率适应性下降等<sup>[9]</sup>,进而导致一系列心律失常的发生。研究表明,细胞内外钙离子稳态的失衡是导致房颤发生和发展的重要原因<sup>[10]</sup>。近些年越来越多的研究表明,钙离子稳态的异常在糖尿病相关房颤的发生和发展中起关键作用<sup>[11]</sup>。现综述钙离子稳态的调节失衡在糖尿病患者发生房颤的发病机制方面的相关进展(见图 1)。

### 1 钙调蛋白激酶 II 在糖尿病患者中诱发房颤的发生机制

钙离子主要来源于肌浆网钙离子的释放和经细胞膜 L 型钙通道对细胞外钙离子的摄取<sup>[10]</sup>。钙离子浓度主要受钙调蛋白信号通路的调节,研究表明,高血糖可引发心肌细胞内钙泵功能的降低,导致心肌细胞内钠钙交换增加和钙通道的激活,进而使得细胞内钙离子浓度升高,从而增加细胞内钙离子和钙调蛋白(calmodulin, CaM)结合的概率,激活 CaM 和  $\text{Ca}^{2+}$ -钙调蛋白依赖性蛋白激酶( $\text{Ca}^{2+}$ /calmodulin-dependent

protein kinase, CaMK), 导致钙调蛋白信号通路的过度激活<sup>[12]</sup>。同时研究表明, 急性高血糖可引起 N-乙酰氨基葡萄糖对 CaMK II 进行共价修饰, 从而自动激活

CaMK II, 进一步促进钙调蛋白信号通路的激活<sup>[13]</sup>。因此, CaMK II 在糖尿病患者发生房颤的作用机制中起重要作用。



注: RyR2: 雷诺丁受体 2; PLN: 受磷蛋白; SERCA2a: 肌浆网钙离子 ATP 酶 2a。

图 1 钙离子在调控糖尿病相关房颤中的作用机制

### 1.1 CaMK II 对兰尼碱受体的调控作用

钙离子与 CaMK II 结合后, 可激活肌浆网上的雷诺丁受体 (ryanodine receptor, RyR), 从而促进钙离子进一步从肌浆网上释放, 引发钙诱导钙释放的发生<sup>[14]</sup>。研究表明, CaMK II 的过度激活, 增加了 RyR 的开放频率, 从而使得房颤中肌浆网自发性钙释放增加, 引起细胞内钙超载<sup>[15]</sup>。有实验证明, 在糖尿病大鼠的心肌细胞中可观察到 RyR2 激活增强导致的自发性钙释放<sup>[16]</sup>。同时高糖饮食的大鼠, CaMK II 诱导的 RyR2 磷酸化程度相比于正常饮食的大鼠明显增加, 而 RyR2 磷酸化会增加肌浆网钙离子泄漏, 使得细胞内钙离子浓度增高, 促进房颤的发生<sup>[17]</sup>。因此, CaMK II 抑制剂成为糖尿病患者治疗房颤等心律失常的潜在治疗策略<sup>[18]</sup>。

### 1.2 CaMK II 对肌浆网钙离子 ATP 酶 2a 的调控作用

研究表明, CaMK II 通过特异性调控受磷蛋白 (phospholamban, PLN) 磷酸化进而影响肌浆网钙离子 ATP 酶 2a (sarcoplasmic reticulum  $\text{Ca}^{2+}$  ATPase, SERCA2a) 的活性, 因此, PLN 是 CaMK II 的特异性磷酸化位点<sup>[18]</sup>。PLN 可与 SERCA2a 相互作用并抑制其活性, 从而抑制钙离子通过 SERCA2a 进入肌浆网, 同时研究表明 PLN 的磷酸化状态会影响 SERCA2a 的活性<sup>[19]</sup>。实验表明磷酸化的 PLN 通过与心肌细胞内钙离子结合, 进一步触发了自发性钙离子释放, 促进细胞内钙离子浓度升高, 引发钙超载, 从而引起房颤等心律失常的发生<sup>[18]</sup>。研究表明, SERCA2a 在糖尿病

小鼠模型的心肌内表达明显降低<sup>[20]</sup>, 这与肌浆网对钙离子的摄取减少密切相关<sup>[21]</sup>。同时, 也有研究表明在糖尿病心肌细胞中, 总体上 SERCA2a 水解 ATP 和转运钙离子的能力相比于正常心肌细胞显著降低<sup>[22]</sup>, 从而引起细胞内钙离子浓度异常, 引发房颤等一系列心律失常。

### 2 L 型钙通道在糖尿病心肌病中对钙稳态的调控

心房电重构主要涉及 L 型钙通道功能改变以及电压依赖性 L 型钙通道蛋白的失活<sup>[10]</sup>。研究表明, 糖尿病导致的病理损伤可引起离子通道发生改变<sup>[11]</sup>。有实验研究表明, 高糖状态可引起 L 型钙通道表达减少<sup>[23]</sup>, 引起细胞内钙离子浓度异常, 使得 APD 缩短, 导致异常的心房电冲动和糖尿病相关性房颤的发生。另一方面, 糖尿病大鼠心肌细胞在舒张期肌质网钙离子储存减少<sup>[23]</sup>, 而房颤发作时出现的快速心房收缩, 使得肌浆网钙离子摄取异常, 进一步促进了细胞内钙超载的发生<sup>[24]</sup>。由于细胞内钙离子的升高, 心房肌细胞进一步下调 L 型钙通道蛋白的表达<sup>[25]</sup>, 引起钙电流密度进一步降低<sup>[23]</sup>, 导致 APD 和 AERP 缩短, 进而导致心房传导速度降低和折返激动得以维持, 促进了房颤的发生和发展<sup>[10, 26]</sup>。此外, 房颤发作时不仅下调 L 型钙通道蛋白的表达, 还可通过蛋白的去磷酸化、促进通道蛋白降解等途径来降低 L 型钙通道的功能和活性, 进一步抑制了钙离子内流<sup>[27]</sup>。

### 3 小分子核糖核酸在糖尿病心肌病中对钙稳态的调控作用

小分子核糖核酸 (microRNA, miRNA) 参与了包括

细胞凋亡、细胞增殖等在内的生命活动。近些年,研究表明 miRNA 的表达失调可导致多种离子通道表达异常,最终导致心房重构<sup>[10]</sup>。而糖尿病对于 miRNA 的表达具有重要调控作用。miRNA 通过与 Argonaute 蛋白家族结合形成 RNA 诱导沉默复合体<sup>[28]</sup>,使得目标 mRNA 的翻译水平下降,从而抑制目的基因的表达。

miRNA-1 是心脏中表达量最高的 miRNA。miRNA-1 的过度表达可抑制细胞 L 型钙通道的表达,促进房颤的发生<sup>[29]</sup>。研究表明,糖尿病的细胞高糖状态导致的细胞毒性作用,可引起心肌细胞 miRNA-1 过度表达<sup>[30]</sup>。miRNA-1 过度表达会促进 RyR2 的磷酸化,使得细胞内钙离子释放增加,引起细胞内钙离子浓度异常,引起房颤等心律失常的发生<sup>[28]</sup>。同时研究表明,在糖尿病兔心脏中 miRNA-133 水平显著上调<sup>[30]</sup>,miRNA-133 过度表达可抑制蛋白磷酸酶的活性,导致 RyR2 过度磷酸化,引起肌浆网钙离子释放增加和钙超载的发生,增加发生房颤等心律失常的风险<sup>[29]</sup>。另一方面,miRNA-133 的过度表达能降低心肌细胞葡萄糖转运蛋白 4 水平,降低胰岛素诱导的葡萄糖水平,导致心肌细胞中葡萄糖摄取减少<sup>[30]</sup>。故而 miRNA-1 和 miRNA-133 的过度表达,可引起 RyR2 过度磷酸化,进而细胞内钙释放增加,导致房颤的发生与发展<sup>[31]</sup>。

因此 miRNA 可能参与了糖尿病患者房颤诱导的心房电重构,引起细胞内钙稳态异常,导致持续性房颤的发生<sup>[32]</sup>。故而针对 miRNA 的特异性治疗成为了抗心律失常治疗的潜在靶点。有研究证明,在转基因小鼠中磷酸化向去磷酸化的转化可能具有抗心律失常的作用,这些结果表明,心律失常事件的增加可能是由于 miRNA-1 和 miRNA-133 介导的 RyR2 磷酸化的结果,这为建立特异性 miRNA-1 和 miRNA-133 治疗靶点提供了理论基础<sup>[31]</sup>。

#### 4 展望

糖尿病是目前最常见的慢性疾病之一,可明显增加房颤的发生风险,并且两者常常合并存在,严重威胁人类的生命健康。糖尿病不仅会增加房颤患者的死亡率,并且会增加患者远期生存率,降低长期生存质量。糖尿病通过调控离子通道异常和 CaMK II 的过度激活,引起细胞内钙离子稳态异常,进而导致房颤的发生。另一方面 miRNA 介导的钙离子通道表达异常和 CaMK II 介导的 SERCA2a 表达的减少,也在细胞内钙离子稳态失衡中发挥了重要作用。但关于具体的分子调控机制以及潜在的治疗靶点仍需进一步的研究。

#### 参考文献

- [1] Wang A, Green JB, Halperin JL, et al. Atrial fibrillation and diabetes mellitus [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(8): 1107-1115.
- [2] Kumar N, Echouffo-Tcheugui JB. Diabetes and atrial fibrillation in hospitalized patients in the United States [J]. *Clin Cardiol*, 2021, 44(3): 340-348.
- [3] Anselmino M, Matta M, D'Ascenzo F, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis [J]. *Europace*, 2015, 17(10): 1518-1525.
- [4] Gilbert RE, Krum H. Heart failure in diabetes: effects of anti-hyperglycaemic drug therapy [J]. *Lancet*, 2015, 385(9982): 2107-2117.
- [5] 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.
- [6] 顾俊, 胡伟, 刘旭. 心房重构研究进展 [J]. *国际心血管病杂志*, 2014, 41(6): 398-401.
- [7] Nso N, Bookani KR, Metzl M, et al. Role of inflammation in atrial fibrillation: a comprehensive review of current knowledge [J]. *J Arrhythm*, 2021, 37(1): 1-10.
- [8] 卢振华, 范莹, 胡家顺, 等. 糖尿病并发心房颤动机制的研究进展 [J]. *心血管病杂志*, 2017, 36(3): 234-236.
- [9] 王红丽, 李志强, 周贤惠, 等. 肌浆网钙 ATP 酶过表达对心房颤动兔心房电生理的影响 [J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2014, 8(16): 2997-3001.
- [10] 吴丹丹, 陈瑜, 张腾. 房颤发病机制研究新进展 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2016, 14(12): 1342-1346.
- [11] 付茜, 潘一龙, 李斌, 等. 糖尿病源性心房颤动——心房电重构的研究进展 [J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(7): 658-661.
- [12] 高秋实, 郝丽英, 赵美咪. 钙调蛋白信号转导途径的机制及其对心律失常的影响 [J]. *解剖科学进展*, 2016, 22(4): 455-458.
- [13] Erickson JR, Pereira L, Wang L, et al. Diabetic hyperglycaemia activates CaMK II and arrhythmias by O-linked glycosylation [J]. *Nature*, 2013, 502(7471): 372-376.
- [14] Wang X, Chen X, Dobrev D, et al. The crosstalk between cardiomyocyte calcium and inflammasome signaling pathways in atrial fibrillation [J]. *Pflugers Arch*, 2021, 473(3): 389-405.
- [15] Hamilton S, Veress R, Belevych A, et al. The role of calcium homeostasis remodeling in inherited cardiac arrhythmia syndromes [J]. *Pflugers Arch*, 2021, 473(3): 377-387.
- [16] Huang W, Wang Y, Cao YG, et al. Antiarrhythmic effects and ionic mechanisms of allicin on myocardial injury of diabetic rats induced by streptozotocin [J]. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2013, 386(8): 697-704.
- [17] Sommese L, Valverde CA, Blanco P, et al. Ryanodine receptor phosphorylation by CaMK II promotes spontaneous Ca(2+) release events in a rodent model of early stage diabetes: The arrhythmogenic substrate [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 202: 394-406.
- [18] Hegyi B, Bers DM, Bossuyt J. CaMK II signaling in heart diseases: emerging role in diabetic cardiomyopathy [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 127: 246-259.
- [19] Vafiadaki E, Papalouka V, Arvanitis DA, et al. The role of SERCA2a/PLN complex, Ca(2+) homeostasis, and anti-apoptotic proteins in determining cell fate [J]. *Pflugers Arch*, 2009, 457(3): 687-700.
- [20] Dillmann WH. Diabetic cardiomyopathy [J]. *Circ Res*, 2019, 124(8): 1160-1162.
- [21] Lombardi M, Lazzaroni D, Pisano A, et al. Mitochondrial energetics and Ca<sup>2+</sup>-activated ATPase in obstructive hypertrophic cardiomyopathy [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(6): 1799.
- [22] Shao CH, Capek HL, Patel KP, et al. Carbonylation contributes to SERCA2a activity loss and diastolic dysfunction in a rat model of type 1 diabetes [J]. *Diabetes*, 2011, 60(3): 947-959.
- [23] Pereira L, Ruiz-Hurtado G, Rueda A, et al. Calcium signaling in diabetic

- cardiomyocytes[J]. *Cell Calcium*, 2014, 56(5):372-380.
- [24] Mesubi OO, Anderson ME. Atrial remodelling in atrial fibrillation; CaMK II as a nodal proarrhythmic signal[J]. *Cardiovasc Res*, 2016, 109(4):542-557.
- [25] Brundel BJ, Ausma J, van Gelder IC, et al. Activation of proteolysis by calpains and structural changes in human paroxysmal and persistent atrial fibrillation[J]. *Cardiovasc Res*, 2002, 54(2):380-389.
- [26] 张若愚. 2 型糖尿病及其药物对心房颤动的影响[J]. *心血管病学进展*, 2016, 37(4):337-341.
- [27] Yuan Y, Zhao J, Gong Y, et al. Autophagy exacerbates electrical remodeling in atrial fibrillation by ubiquitin-dependent degradation of L-type calcium channel[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(9):873.
- [28] Kura B, Kalocayova B, Devaux Y, et al. Potential clinical implications of miR-1 and miR-21 in heart disease and cardioprotection[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3):700.
- [29] 孙红云, 赵琪, 王淑颜, 等. microRNA 对心脏离子通道调控作用的研究进展[J]. *世界临床药物*, 2016, 37(12):840-845.
- [30] Shantikumar S, Caporali A, Emanuelli C. Role of microRNAs in diabetes and its cardiovascular complications[J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 93(4):583-593.
- [31] Belevych AE, Sansom SE, Terentyeva R, et al. MicroRNA-1 and -133 increase arrhythmogenesis in heart failure by dissociating phosphatase activity from RyR2 complex[J]. *PLoS One*, 2011, 6(12):e28324.
- [32] Barana A, Matamoros M, Dolz-Gaitón P, et al. Chronic atrial fibrillation increases microRNA-21 in human atrial myocytes decreasing L-type calcium current[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2014, 7(5):861-868.

收稿日期:2021-05-13

## 我刊增加论著栏目的启事

我刊 2019 年起新增论著栏目, 论著投稿注意事项如下。

1. 论著文章 5 000 字以内(包括摘要、图表及参考文献); 论著采用结构式摘要(含目的、方法、结果和结论), 摘要篇幅以 200~400 个汉字符为宜, 并有完整的英文摘要(含文题、作者、单位、摘要和关键词); 关键词以 3~8 个为宜; 论著引用参考文献要求达到 20 条以上。

2. 论文如属国家自然科学基金项目或省、部级以上重点攻关课题, 其他科研基金资助的项目, 请在文稿首页脚注“【基金项目】×××科研资助项目(编号)”, 如获专利请注明专利号。本刊对重大研究成果、国家自然科学基金、卫生部科研基金、省科技厅项目, 将优先发表。

3. 本刊已全部实行网上投稿, 请通过《心血管病学进展》杂志的稿件远程处理系统投稿(登录 <http://xxgbxzz.paperopen.com> 后, 点击“作者投稿”, 在“作者投稿管理平台”中投稿)。网上投稿成功后还需报送以下材料:(1) 稿件处理费 50 元(可通过手机银行转账)。(2) 推荐信(可发电子版): 来稿需经作者单位审核, 并附单位推荐信。推荐信应注明对稿件的审评意见以及无一稿多投、不涉及保密、署名无争议等项, 并加盖公章。如涉及保密问题, 需附有关部门审查同意发表的证明。(3) 若此项研究为基金项目者, 需附基金批文复印件(可发电子版)。

本刊编辑部