

代谢紊乱参与心房颤动机制的研究进展

赵云飞 杨东辉

(大连医科大学附属第二医院心内科, 辽宁 大连 116027)

【摘要】 目前心房颤动(房颤)具体病理生理机制尚不清楚,缺乏诊断房颤及预测其预后的循环标志物。最近,由于代谢组学研究方法的应用,越来越多证据表明房颤是一种高代谢状态,意味着代谢改变在房颤的病理生理学中可能具有重要作用。房颤的特点是心房肌不规则高频兴奋和收缩,它能影响心房能量需求、循环及供氧,从而改变代谢供需平衡,导致代谢应激。因此,探究房颤患者的代谢改变可以进一步了解房颤发生机制并为临床治疗方案提供更多的参考。

【关键词】 心房颤动;代谢紊乱;核苷一磷酸活化蛋白激酶;氨基酸;脂肪酸

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.12.007

Mechanism of Metabolic Disorders Involved in Atrial Fibrillation

ZHAO Yunfei, YANG Donghui

(Department of Cardiology, The Second Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116027, Liaoning, China)

【Abstract】 At present, the specific pathophysiological mechanism of atrial fibrillation (Af) is not clear, and there has been a lack of circulatory markers for diagnosing Af and predicting its prognosis. Recently, due to the application of metabolomics research methods, more and more evidence shows that Af is a high metabolic state, which means that metabolic changes may play an important role in the pathophysiology. Af is characterized by irregular high-frequency excitation and contraction of atrial muscle. It can affect atrial energy demand, circulation and oxygen supply, thus changing the balance of metabolic supply and demand and leading to metabolic stress. Therefore, exploring the metabolic changes of patients with Af can further understand the mechanism of atrial fibrillation and provide more reference for clinical treatment.

【Key words】 Atrial fibrillation; Metabolic disorders; Adenosine monophosphate-activated protein kinase; Amino acids; Fatty acids

心房颤动 (atrial fibrillation, Af) 是成人常见的心律失常类型,其发病率在全球范围内呈上升趋势, Af 能增加死亡、心力衰竭和血栓栓塞事件的风险^[1]。虽然目前在 Af 病理生理方向取得了重大进展,但是在一些重要的方面,特别是关于 Af 发生的机制仍然存在诸多疑问,也缺乏诊断 Af 和预测其预后的循环标志物。Af 发作时心房肌会出现不规则的高频兴奋和收缩,它能影响心房能量需求、循环和供氧,从而改变代谢供需平衡,导致代谢应激。最近有关 Af 代谢组学的研究表明, Af 患者相关代谢途径发生了变化,意味着代谢改变在 Af 的病理生理机制中可能有重要作用^[2]。现就 Af 相关代谢紊乱的病理生理机制及其可能作为临床治疗靶点的潜在价值进行综述。

1 代谢组学概要

代谢组学是指对某一生物或细胞在一特定生理时期内所有低分子量代谢产物同时进行定性和定量

分析的一门新学科。它通常用于发现生物标志物和描述生物体细胞和组织的代谢物,非靶向和靶向质谱代谢组学是检测代谢物的主要方法,这些方法以气相色谱-质谱或液相色谱-质谱为基础,揭示细胞或组织代谢途径的变化,包括糖酵解、脂肪酸 β 氧化和脂质合成^[3]。因此,代谢组学能较为确切地反映细胞所处的内环境,同时也能反映机体病理生理变化过程及相关代谢产物的改变。

2 心肌细胞代谢的变化

Af 患者部分线粒体代谢变化与急性心肌缺血和心力衰竭的患者相似,心脏和外周组织从以脂肪酸为主的代谢向糖酵解状态或蛋白质、氨基酸代谢的转变(在外周血中测量)可能是疾病进展的先兆,最终导致心血管疾病的发生,因此,早期通过识别外周血代谢改变可能具有重要的临床意义,这些代谢指标的改变有可能成为识别发生 Af 的潜在生物标志物^[4]。目前关于心

肌细胞代谢在 Af 发病机制中的作用文献并不多, Af 时快速的电活动和收缩对心房肌细胞的能量平衡造成巨大的负担, 这一负担可以通过减少能源需求和增加能源供应来应对^[5]。核苷一磷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)是一种丝氨酸/苏氨酸激酶, 是细胞能量状态的感受器, 在许多组织和细胞中都有表达(例如心肌细胞), 由多个亚基形成的复杂三聚体, Af 代谢紊乱时由于心肌细胞能量的需求, AMPK 被磷酸化激活导致 AMP/ATP 比值增加, 以此调节下游信号, 通过增加能量利用率同时减少能量消耗来补偿能量消耗, 由于 Af 时心肌细胞离子通道及转运体都需要大量能量, 所以 AMPK 可能参与电生理的调节^[6]。Af 发作期间心脏能量代谢会发生变化, 特别是葡萄糖和脂肪酸代谢^[7]; AMPK 作为一种细胞代谢感受器, 可以调节心房肌细胞的能量代谢, 并参与许多细胞生物功能过程, 包括细胞生长、自噬、钙处理和代谢适应^[8]。因此, 在 Af 时由于心肌能量供应需要平衡, 糖酵解、氨基酸和脂肪酸等产能物质都可能会发生代谢紊乱。

2.1 糖代谢紊乱

最近, 有报道糖代谢异常与 Af 的发生密切相关, 抑制葡萄糖氧化磷酸化可促进房性心律失常的发生, 有效改善糖代谢异常有助于改善 Af 的发生和发展, 瓦氏效应(Warburg effect)是一种有氧糖酵解, 其特征是在组织中丙酮酸脱氢酶亚型、乳酸脱氢酶 A 高表达和乳酸水平的增加^[9]。有学者发现在 Af 期间线粒体中脂肪酸和丙酮酸氧化减少, 有氧糖酵解相对增强, 心房乳酸水平显著增加, 糖酵解酶表达上调, 因此提出了 Af 中存在瓦氏效应, 它可以通过促进心房炎症和纤维化过程导致心房结构或电学重构, 从而加快 Af 进展, 而 AMPK 具有抗瓦氏效应, 对 Af 有保护作用^[10]。但也有研究报道, 持续性 Af 患者心房肌细胞中发生依赖 AMPK 的自噬, 表明自噬的过度激活也可能导致心肌细胞损伤, 从而进一步加重 Af^[11]。糖原含量和 AMP/ATP 比值可作为反映细胞代谢应激状态的重要指标, 由于 Af 发生和发展, 心肌产生大量乳酸并在其区域蓄积, 从而抑制糖代谢减少 ATP 的产生, 而 AMP 含量和 AMP/ATP 比值升高可以引起 AMPK 磷酸化。Hu 等^[9]发现抑制瓦氏效应可以逆转 Af 引起的 AMP 含量和 AMP/ATP 比值的紊乱, 这表明通过减弱与 Af 相关的瓦氏效应, 可以改善糖类代谢应激^[9]。同时, 也有研究报道脂质代谢受损和有氧糖酵解相对增强已成为 Af 的代谢特征, 并提出这种代谢特征可能与 AMPK 活性降低而缺氧诱导因子 1 α 活性升高有关, AMPK 作为细胞能量状态的重要传感器, 它激活后可

以通过过氧化物酶体增殖物激活受体共激活物 1 α 或过氧化物酶体增殖物激活受体共激活物 1 α 途径促进脂肪酸代谢, 并通过抑制缺氧诱导因子 1 α 从而逆转氧化磷酸化到有氧糖酵解的能量转换(瓦氏效应)^[12]。因此 AMPK 在 Af 发病机制中的具体作用仍需要进一步研究; 由于瓦氏效应在促进纤维化和炎症中起着重要作用, 所以在 Af 治疗决策上选择性地抑制瓦氏效应是否有助于延缓心肌重构需要进一步研究。

2.2 氨基酸代谢紊乱

氨基酸在机体物质和能量代谢中发挥着重要作用, 它们不仅是重要的酶底物, 而且也是重要的调节物, 可以反映机体代谢变化。She 等^[13]进行了一项研究, 收集 23 例 Af 患者和 37 例窦性心律的血浆标本, 运用气相色谱-质谱法测定 61 种氨基酸成分, 结果发现两组间 L-3-氨基异丁酸($P < 0.05$)、D-别苏氨酸($P < 0.05$)、4-羟基吡咯烷-2-羧酸($P < 0.01$)、L-赖氨酸($P < 0.01$)、L-缬氨酸($P < 0.05$)、L-苏氨酸($P < 0.001$)、L-蛋氨酸($P < 0.05$)、L-异亮氨酸($P < 0.001$)、甘氨酸($P < 0.05$)、L-亮氨酸($P < 0.01$)和亚牛磺酸($P < 0.01$)水平有显著性差异。经过热图分析发现 4-羟基吡咯烷-2-羧酸和 L-苏氨酸的相对变化值 > 2 倍且 $P < 0.05$ 。Mayr 等^[14]进行一项队列研究, 通过分别采集非风湿性瓣膜 Af(持续性 Af)患者和窦性心律患者的右心耳标本, 用代谢组学方法研究其氨基酸水平变化, 发现 Af 患者的酮体(β -羟丁酸, $P = 0.006$)浓度升高, 生酮氨基酸(酪氨酸, $P = 0.002$)、甘氨酸($P = 0.016$)增加, 同时也阐述了酮体可能是持续性 Af 的重要燃料, 由于 β -羟丁酸的还原程度更高, 它提供的单位碳热量比丙酮酸多 30%, 酮体中存在的较高固有能量, 通过增加乙酰辅酶 A 与辅酶 A 竞争结合丙酮酸脱氢酶复合体, 从而在心肌中发挥节约葡萄糖作用, 且酮体对葡萄糖有负反馈作用, 结果使心肌中葡萄糖-6-磷酸水平升高, 从而使葡萄糖转向糖原合成。因此酮体及生酮氨基酸由于生理性作用生成会增加。Rusnak 等^[15]对接受介入性左心耳封堵术患者进行了研究, 介入治疗前(T0)和 6 个月后(T1, 中期随访)采集外周血样, 利用电喷雾电离液相色谱-质谱法进行靶向代谢组谱分析, 结果发现入选 44 例非瓣膜性 Af 患者在中期随访时, 血浆苯丙氨酸(8.2%, $P = 0.006$)、色氨酸(20.3%, $P = 0.0006$)和酪氨酸(20.2%, $P = 0.0001$)等必需氨基酸代谢产物均有显著变化。但 Ko 等^[16]对 2458 例非 Af 患者进行队列研究, 随访 10 年, 共 156 例参与者(6.3%)发生了 Af 事件, 通过采集随访患者血浆用液相色谱-串联质谱法测定氨基酸、有机酸、脂类和其他血浆代谢物, 共检测到

217 种代谢物,包括 54 种带正电的代谢物、59 种带负电的代谢物和 104 种脂类,发现这些代谢物中只有果糖、葡萄糖和半乳糖在根据年龄和性别因素进行调整后,与新发 Af 显著相关。从近期多项研究^[3,13-15]报道来看,Af 患者部分氨基酸的代谢发生了变化,因此,详细研究氨基酸具体的变化可能会为临床诊断 Af 或为其治疗提供一定的临床价值。

2.3 脂肪酸与肉碱代谢紊乱

脂质在细胞生物膜的信号分子、能源和结构成分中发挥着重要作用^[17]。 ω -3 脂肪酸是一组多不饱和脂肪酸,包括鱼类来源的二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid, EPA)、二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA)、二十二碳五烯酸(docosapentaenoic acid, DPA)以及植物来源的 α -亚麻酸(α -linolenic acid, ALA)^[18]。当游离脂肪酸在细胞内堆积超过脂肪酸氧化负荷时,就会导致心脏功能障碍、心脏重构和心律失常发生,然而目前尚不清楚脂肪酸代谢异常如何促进 Af 的发生^[19]。炎症在 Af 发病机制中起着基础作用,来自动物和人类研究的大量证据表明氧化应激在 Af 发病中具有重要作用,而 ω -3 多不饱和脂肪酸具有抗心律失常、抗炎和抗氧化的作用,因此它是否可以作为一种潜在的治疗 Af 方法值得研究^[20]。有文献报道增加动物体内 ω -3 多不饱和脂肪酸可以降低发生 Af 的风险以及通过延长心房起搏时心房细胞不应期防止心房电生理重构^[21]。Reiner 等^[18]用气相色谱法测定了 1 657 例 Af 患者的 EPA、DHA、DPA 和 ALA,发现在 Af 患者中 EPA 与大面积脑卒中呈负相关。Jung 等^[17]通过采集 34 例 Af 患者和 34 例健康者血浆标本,利用代谢组学方法分析血浆游离脂肪酸谱,发现两组间饱和和脂肪酸($P < 0.001$)、多不饱和脂肪酸($P < 0.001$)有显著差异,提示 Af 患者体内饱和脂肪酸水平升高和多不饱和脂肪酸水平降低可能与炎症反应增强有关,游离脂肪酸水平可能在 Af 的发生发展中起重要作用,但也有研究表明长链 n-3 或 n-6 多不饱和脂肪酸、单不饱和脂肪酸以及饱和脂肪酸与 Af 发生风险无关^[22]。最近,有文章报道部分肉碱代谢的改变与 Af 相关^[23-24]。Albert 等^[25]进行了一项药物预防 Af 发生的研究,通过对 25 119 例参与者进行分组并经过平均 5.3 年随访,900 例参与者(占研究人群 3.6%)发生了 Af 事件,在 EPA-DHA 与安慰剂的比较中,分别有 469 例参与者(3.7%)和 431 例参与者(3.4%)发生 Af 事件($P = 0.19$);在维生素 D3 和安慰剂的比较中,分别有 469 例(3.7%)和 431 例(3.4%)参与者发生 Af 事件($P = 0.19$),EPA-DHA 或维生素 D3 对 Af 发生风险无显著

差异,研究结果不支持使用以上任何一种药物作为 Af 事件的一级预防。

3 代谢紊乱参与心房重构

心房重构包括电生理异常和结构异常,这些异常会促进 Af 的发展和持续^[26-27]。Af 心房重构病理生理过程与炎症反应的增加有关^[28-29]。多项研究表明,许多炎性细胞因子可以作为预测 Af 发生率或 Af 消融结果的生物标志物,包括 C 反应蛋白、肿瘤坏死因子- α 、白介素(interleukin, IL)-6、IL-1 β 、IL-8 和 IL-10^[29]。核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 炎症小体包含有吡喃结构域、中心核苷酸结合寡聚化结构域和富含亮氨酸重复结构域,Wu 等^[28]发现核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 炎症小体与糖尿病患者 Af 的发病机制有关;它可以介导心肌细胞中 IL-1 β 、IL-18 的释放,从而促进心房重构和 Af 的进展。最近,有文献报道 Af 时代谢紊乱可能会成为心房电重构和结构重构的驱动力^[30];较高的血浆饱和脂肪酸浓度具有促炎和致动脉粥样硬化的作用,因为它与 Toll 样受体相关,进而激活转录因子,从而诱导促炎细胞因子如 IL-6 和肿瘤坏死因子- α 的合成^[31]。由于 Af 时饱和脂肪酸水平会升高^[17],因此,它们可能会通过促炎作用来加快心房重构,但具体病理生理机制仍需进一步研究。所以降低血浆饱和脂肪酸浓度或者抑制炎症反应可能成为临床上延缓 Af 发展的潜在治疗靶点。

4 总结与展望

目前 Af 具体病理生理机制尚不清楚,关于 Af 相关代谢应激的机制和病理生理学的研究相对较少,缺乏诊断 Af 及预测其预后的循环标志物,Af 时由于心脏能量代谢发生变化会导致代谢应激(包括糖类、氨基酸和脂肪酸代谢紊乱),可能会促进炎症反应从而加快 Af 进展。因此,更为详细研究代谢紊乱在 Af 中的作用可以进一步明确 Af 的发生机制以及为临床治疗 Af 提供一定的价值。

参考文献

- [1] Chang Y, Woo HG, Park J, et al. Improved oral hygiene care is associated with decreased risk of occurrence for atrial fibrillation and heart failure: a nationwide population-based cohort study [J]. Eur J Prev Cardiol, 2020, 27 (17): 1835-1845.
- [2] Harada M, Melka J, Sobue Y, et al. Metabolic considerations in atrial fibrillation—Mechanistic insights and therapeutic opportunities [J]. Circ J, 2017, 81 (12): 1749-1757.
- [3] Lai S, Hua X, Gao R, et al. Combinational biomarkers for atrial fibrillation derived from atrial appendage and plasma metabolomics analysis [J]. Sci Rep, 2018, 8 (1): 16930.
- [4] Harskamp RE, Granger TM, Clare RM, et al. Peripheral blood metabolite profiles associated with new onset atrial fibrillation [J]. Am Heart J, 2019, 211: 54-59.
- [5] Opacic D, van Bragt KA, Nasrallah HM, et al. Atrial metabolism and tissue

- perfusion as determinants of electrical and structural remodelling in atrial fibrillation[J]. *Cardiovasc Res*, 2016, 109(4):527-541.
- [6] Harada M, Tadevosyan A, Qi X, et al. Atrial fibrillation activates AMP-dependent protein kinase and its regulation of cellular calcium handling: potential role in metabolic adaptation and prevention of progression[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66(1):47-58.
- [7] Qiu J, Zhou S, Liu Q. Energy metabolic alterations in the progression of atrial fibrillation: potential role of AMP-activated protein kinase as a critical regulator[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 212:14-15.
- [8] Ozcan C, Dixit G, Li Z. Activation of AMP-activated protein kinases prevents atrial fibrillation[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2021, 14(3):492-502.
- [9] Hu HJ, Zhang C, Tang ZH, et al. Regulating the Warburg effect on metabolic stress and myocardial fibrosis remodeling and atrial intracardiac waveform activity induced by atrial fibrillation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 516(3):653-660.
- [10] Liu Y, Bai F, Liu N, et al. The Warburg effect: a new insight into atrial fibrillation[J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 499:4-12.
- [11] Yuan Y, Zhao J, Yan S, et al. Autophagy: a potential novel mechanistic contributor to atrial fibrillation[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 172(2):492-494.
- [12] Liu Y, Bai F, Liu N, et al. Metformin improves lipid metabolism and reverses the Warburg effect in a canine model of chronic atrial fibrillation[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2020, 20(1):50.
- [13] She J, Guo M, Li H, et al. Targeting amino acids metabolic profile to identify novel metabolic characteristics in atrial fibrillation[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2018, 132(19):2135-2146.
- [14] Mayr M, Yusuf S, Weir G, et al. Combined metabolomic and proteomic analysis of human atrial fibrillation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(5):585-594.
- [15] Rusnak J, Behnes M, Saleh A, et al. Interventional left atrial appendage closure may affect metabolism of essential amino acids and bioenergetic efficacy[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 268:125-131.
- [16] Ko D, Riles EM, Marcos EG, et al. Metabolomic profiling in relation to new-onset atrial fibrillation (from the Framingham Heart Study)[J]. *Am J Cardiol*, 2016, 118(10):1493-1496.
- [17] Jung Y, Cho Y, Kim N, et al. Lipidomic profiling reveals free fatty acid alterations in plasma from patients with atrial fibrillation[J]. *PLoS One*, 2018, 13(5):e0196709.
- [18] Reiner MF, Baumgartner P, Wiencierz A, et al. The omega-3 fatty acid eicosapentaenoic acid (EPA) correlates inversely with ischemic brain infarcts in patients with atrial fibrillation[J]. *Nutrients*, 2021, 13(2):651.
- [19] Shingu Y, Takada S, Yokota T, et al. Correlation between increased atrial expression of genes related to fatty acid metabolism and autophagy in patients with chronic atrial fibrillation[J]. *PLoS One*, 2020, 15(4):e0224713.
- [20] Darghosian L, Free M, Li J, et al. Effect of omega-three polyunsaturated fatty acids on inflammation, oxidative stress, and recurrence of atrial fibrillation[J]. *Am J Cardiol*, 2015, 115(2):196-201.
- [21] Colussi G, Catena C, Fagotto V, et al. Atrial fibrillation and its complications in arterial hypertension: The potential preventive role of ω -3 polyunsaturated fatty acids[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2019, 59(12):1937-1948.
- [22] Yuan S, Larsson SC. Plasma phospholipid fatty acids and risk of atrial fibrillation: a mendelian randomization study[J]. *Nutrients*, 2019, 11(7):1651.
- [23] Lind L, Salihovic S, Sundström J, et al. Multicohort metabolomics analysis discloses 9-decenoylcarnitine to be associated with incident atrial fibrillation[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(2):e017579.
- [24] Smith E, Fernandez C, Melander O, et al. Altered acylcarnitine metabolism is associated with an increased risk of atrial fibrillation[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(21):e016737.
- [25] Albert CM, Cook NR, Pester J, et al. Effect of marine omega-3 fatty acid and vitamin D supplementation on incident atrial fibrillation: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2021, 325(11):1061-1073.
- [26] Korantzopoulos P, Letsas K, Fragakis N, et al. Oxidative stress and atrial fibrillation: an update[J]. *Free Radic Res*, 2018, 52(11-12):1199-1209.
- [27] Opacic D, van Bragt KA, Nasrallah HM, et al. Atrial metabolism and tissue perfusion as determinants of electrical and structural remodelling in atrial fibrillation[J]. *Cardiovasc Res*, 2016, 109(4):527-541.
- [28] Wu X, Liu Y, Tu D, et al. Role of NLRP3-inflammasome/caspase-1/galectin-3 pathway on atrial remodeling in diabetic rabbits[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2020, 13(5):731-740.
- [29] Scott L Jr, Li N, Dobrev D. Role of inflammatory signaling in atrial fibrillation[J]. *Int J Cardiol*, 2019, 287:195-200.
- [30] Jie QQ, Li G, Duan JB, et al. Remodeling of myocardial energy and metabolic homeostasis in a sheep model of persistent atrial fibrillation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 517(1):8-14.
- [31] Bersch-Ferreira ÂC, Sampaio GR, Gehring MO, et al. Association between plasma fatty acids and inflammatory markers in patients with and without insulin resistance and in secondary prevention of cardiovascular disease, a cross-sectional study[J]. *Nutr J*, 2018, 17(1):26.

收稿日期:2021-07-03