

线粒体 DNA 与心房颤动的相关性研究进展

王东晓 石雅晴 冯露 王立立

(河北省人民医院心血管内科, 河北 石家庄 050000)

【摘要】 心房颤动是临床上比较常见的一种心律失常, 是引发重要脏器栓塞的主要危险因素, 在全球范围内发病率逐渐上升。随着生物技术的发展, 越来越多的证据表明心房颤动与线粒体 DNA (mtDNA) 改变有关, 现从 mtDNA 功能障碍参与心房颤动的病理生理机制、mtDNA 突变、mtDNA 缺失、mtDNA 的拷贝数等方面阐明 mtDNA 在心房颤动中的作用及其调控机制, 对于患者预后的评估以及发掘治疗心房颤动的新靶点具有重要的临床意义。

【关键词】 心血管病学; 心房颤动; 线粒体 DNA

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2025.04.007

The Relationship Between Mitochondrial DNA and Atrial Fibrillation

WANG Dongxiao, SHI Yaqing, FENG Lu, WANG Lili

(Department of Cardiovascular Medicine, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050000, Hebei, China)

【Abstract】 Atrial fibrillation is a common arrhythmia in clinical practice and a major risk factor for important organ embolism. The incidence rate of atrial fibrillation is gradually rising worldwide. With the development of biotechnology, more and more evidence suggests that atrial fibrillation is related to changes in mitochondrial DNA (mtDNA). Now, the role and regulatory mechanism of mtDNA in atrial fibrillation are elucidated from the aspects of mtDNA dysfunction, mtDNA mutations, mtDNA deletions, mtDNA copy number, etc. This has important clinical significance for evaluating patient prognosis and discovering new targets for the treatment of atrial fibrillation.

【Keywords】 Cardiology; Atrial fibrillation; Mitochondrial DNA

心房颤动(房颤)是临床上最常见的心律失常之一, 全球发病率为 2.0%~3.4%^[1], 随着人口老龄化的进展, 其发病率等将在未来几十年内持续上升。房颤与严重的并发症有关, 如卒中、心力衰竭、认知功能下降并导致死亡率增加^[2-3], 且会产生显著的社会经济负担^[4]。线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 已被证实与许多心血管疾病, 如冠心病、心力衰竭、心肌肥厚、心肌纤维化、心律失常等有关, 尤其是与房颤有关^[5-6]。mtDNA 长度约为 165 000 个核苷酸, 仅编码 37 个基因(13 个结构基因编码氧化磷酸化复合亚基、22 个转运 RNA 和 2 个核糖体 RNA)。mtDNA 编码的蛋白质是执行正常氧化磷酸化所必需的, 其合成的 ATP, 为几乎所有的细胞内过程提供能量, 包括机械功能和主动离子运输。研究^[7]表明, mtDNA 参与房颤的发病机制主要有结构重构、电重构、离子通道异常等。本文对 mtDNA 与房颤之间的相关性做一综述。

1 mtDNA 功能障碍参与房颤的病理生理机制

1.1 mtDNA 参与调控心房的结构重构

心房纤维化是房颤患者发生心房结构重构的基

础, 显微镜下主要表现为心房肌细胞内核周糖原堆积; 大量异常形状线粒体; 肌质网残存, 肌节断裂; 大量次级溶酶体样小体; 异常弹力纤维增多; 心房肌细胞肥大; 核仁增大, 呈分叶状, 导致心房肌细胞电传导异常而引发房颤^[8]。已有研究^[9]表明, mtDNA 参与了心房肌细胞纤维化的过程, 分泌型磷酸蛋白 1 也被称为骨桥蛋白, 其通过 TGF- β /SREBP2/PCSK9 轴导致 mtDNA 损伤从而促进心房纤维化。mtDNA 功能障碍还会导致心房肌成纤维细胞和基质金属蛋白酶的激活, 最终导致心房肥大^[10]。mtDNA 参与调控心房结构重构的相关机制如下: mtDNA 的损伤或突变可导致线粒体呼吸链功能受损, ATP 合成减少, 进而影响心肌细胞的能量代谢需求, 激活成纤维细胞、促进细胞外基质蛋白的合成和沉积, 最终导致心肌纤维化的发生。mtDNA 损伤还会加剧活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的生成, 而过量的 ROS 能氧化细胞内多种靶标, 包括脂质、蛋白质和 DNA, 导致细胞损伤和凋亡, 同时, ROS 还能作为信号分子, 激活促纤维化信号通路, 进一步导致心肌纤维化。mtDNA 损伤也可通过

激活线粒体途径的细胞凋亡,促进心肌细胞的死亡和清除。这一过程减少了心肌细胞的数量,还通过释放促纤维化因子等促进心肌纤维化的发生。在应对 mtDNA 损伤或线粒体功能障碍时,细胞会进行代谢重编程^[11],以适应新的能量需求和环境变化。这种代谢重编程可能包括从氧化磷酸化向糖酵解的转变,以及脂肪酸 β 氧化的减少等。这些变化影响了心肌细胞的能量代谢,通过调节代谢中间产物和信号分子的水平,间接影响心肌纤维化的进程。综上,mtDNA 通过多途径调控心肌纤维化,包括线粒体障碍、ROS 产生、细胞凋亡和代谢重编程。这些机制构成复杂网络,影响心房结构重构,导致房颤。

1.2 mtDNA 参与调控心房的电重构

mtDNA 在房颤的发展中起着关键作用,特别是参与调控了心房的电重构。心房电重构是房颤发生的关键机制之一,它可以由拉伸、神经激素激活、氧化应激等多种临床和分子层面的因素触发。心肌细胞的能量状态是维持其正常收缩和电活动的基础,而线粒体氧化磷酸化则是心肌细胞产生能量的主要途径。因此,mtDNA 的功能障碍能显著影响线粒体的能量产生过程,导致 ATP 生成减少,进而引发心房电重构。Ozcan 等^[12]的研究详细揭示了房颤患者心房肌中的能量代谢异常。这些患者的心房肌中 ATP 含量显著降低,而腺苷一磷酸(adenosine monophosphate, AMP)/ATP 比值显著升高,表明能量储备不足。同时,ROS 的生成也显著增加,尤其是在左心房,这进一步加剧了能量代谢的紊乱。这些变化促进了心房肌膜电位的改变,激活了凋亡级联反应,最终导致了房颤的发生。

1.3 mtDNA 与离子通道异常

mtDNA 的功能状态与细胞内钙稳态的维持密切相关^[13]。钙稳态的失调是房颤病理生理发展的一个重要方面。mtDNA 编码的线粒体呼吸链复合体亚基对于维持线粒体呼吸链的传递和 ATP 的产生至关重要。当 mtDNA 发生损伤或突变时,这些复合体的合成减少,线粒体呼吸链的传递功能减弱,导致 ATP 产量显著减少。ATP 的减少不仅影响了心肌细胞的能量供应,还干扰了细胞内 Ca^{2+} 的主动转运和缓冲机制,使心肌细胞内的 Ca^{2+} 处理过程(如摄取、释放和再循环)受到严重干扰,进一步加剧了钙稳态的失调。在房颤的进程中,钙稳态的失调涉及多个复杂的分子机制^[14]:蛋白磷酸酶 1 及蛋白磷酸酶 2A 活性的增加会促使钙通道的去磷酸化,进而减少钙通道的电流;心肌中的雷诺丁受体(ryanodine receptor, RyR)过度磷酸化会导致肌质网舒张期钙通道的异常释放,引起胞内

Ca^{2+} 的超负荷,促进延迟的后除极,触发动诱发房颤的电活动;三磷酸肌醇受体 2 的表达上调会促进 Ca^{2+} 从肌质网的释放,而 Ca^{2+} 介导的释放过程又会反过来促进三磷酸肌醇受体 2 的表达,形成一个正反馈循环。mtDNA 损伤减少了 ATP 合成,导致细胞内的离子失衡,降低了依赖 ATP 的酶促反应效率,损害了心肌细胞的功能以及离子动态平衡。为应对 ATP 的减少,糖酵解酶被激活,促进乳酸的生成以部分补偿 ATP 的不足。这进一步加剧了 AMP/ATP 比值的下降,并激活了能量感受器 AMP 活化的蛋白质激酶,促使细胞代谢途径向糖酵解方向偏移,抑制了合成代谢过程。AMP 活化的蛋白质激酶还直接作用于离子通道,特别是 ATP 敏感的钾通道和慢内向钙通道,通过调节这些通道的功能来改变心肌细胞的电生理特性^[15]。此外,mtDNA 的损伤与突变还是自由基的重要来源,能氧化细胞内多种靶标,包括肌质网的 RyR2 和肌膜内向钠通道^[16],促进折返回路的形成,折返回路是房颤维持的重要机制之一。此外,mtDNA 损伤与突变还通过细胞因子释放、成纤维细胞激活、结缔组织沉积和自律性增强等机制,进一步促进了房颤的发生和发展^[17]。

2 mtDNA 基因组学改变与房颤

2.1 mtDNA 突变与房颤

mtDNA 的突变已被证明与房颤发生有密切联系。房颤被普遍认为是一种衰老的疾病;高龄增加了人们对这种心律失常的易感性,mtDNA 突变在衰老中起着核心作用,衰老的机制主要是线粒体功能的进行性下降^[18]。随着年龄的进展,mtDNA 的突变增多,引发 ROS 产生增加,进而导致氧化损伤和线粒体功能障碍。这种功能障碍进一步引发细胞损伤、细胞凋亡和细胞死亡。特别地,线粒体电子传递链上的超氧化物泄漏是导致氧化损伤的关键因素,这种损伤进而可能引发房颤^[19]。Hu 等^[20]观察到,与窦性心律的心肌组织相比,房颤患者心房肌中氧化损伤显著增加,其中包括 mtDNA 突变。mtDNA 的突变导致氧化磷酸化功能障碍造成 ATP 输出减少和线粒体膜电位崩溃,这改变了细胞内 ATP/腺苷二磷酸比率,打断了正常的离子运输机制,并可能刺激糖酵解成为另一种 ATP 生成的替代途径^[21]。同时, Ca^{2+} 代谢受损也在这个过程中起到了关键作用。受损的 Ca^{2+} 代谢导致 Ca^{2+} 在细胞质中积累,而在线粒体和细胞外空间中的浓度降低,这可能导致细胞肿胀和死亡^[22]。线粒体通过 mtDNA 基因和核基因突变影响细胞质 Ca^{2+} 水平,这种影响可以通过直接和间接途径实现。直接途径涉及线粒体钙离子单向转运体,它影响 Ca^{2+} 摄取到线粒体中。例如,携带 Mt4263 突变的细胞显示出线粒体钙离子单向转

运体表达的降低,这导致 Ca^{2+} 摄取失调和细胞质钙超载^[23]。由于 mtDNA 突变导致的 ATP 合成减少和线粒体膜电位下降, Ca^{2+} 的调节机制受损,进一步导致平滑肌功能障碍、细胞凋亡,最终引发房颤。

2.2 mtDNA 缺失与房颤

mtDNA 缺失与房颤之间存在密切联系。Tsuboi 等^[24]研究发现 mtDNA 缺失与房颤时腺嘌呤核苷酸的减少有关,特别是在 mtDNA 缺失 7.4 kb 的患者中,房颤的患病率明显高于无缺失的患者。其中,mtDNA4977-mut 作为线粒体中最常见的缺失之一,在老化的人类组织,特别是易受氧化应激影响的组织组织中常见。Lee 等^[25]的研究进一步指出,这种缺失与房颤的电重构与结构重构有关,并在阵发性房颤和持续性房颤患者中均有一定比例的存在。mtDNA4977-mut 的缺失发生在 2 个 13 bp 直接重复序列之间,导致编码呼吸链复合物的关键亚基的基因完全或部分截断,从而影响细胞的正常功能。这种截断会导致 ROS 数量增加,进而引起氧化磷酸化机制缺陷和能量不足,最终导致细胞损伤^[26]。由于心肌细胞和组织具有高能量需求,它们对 mtDNA 缺失的影响更敏感,心肌细胞能量代谢障碍和细胞损伤可能增加房颤的风险。综上,mtDNA 缺失,尤其是 mtDNA4977-mut 的缺失,通过影响细胞的能量代谢和氧化应激反应,与房颤的发生和发展密切相关。

2.3 mtDNA 拷贝数与房颤

mtDNA 拷贝数减少可能是房颤的一个新的危险因素。Zhao 等^[27]在三个大型前瞻性队列研究中发现,mtDNA 拷贝数与房颤的发生风险呈负相关,且这种关联独立于传统的房颤危险因素,且在不同种族和性别群体中无显著统计学差异。这表明 mtDNA 拷贝数可能是一个独立的预测因子,在房颤发生中扮演重要角色。Zajonc 等^[28]的研究进一步揭示了 mtDNA 拷贝数在房颤中的潜在作用,他们发现,在需要体外循环的心脏手术后,外周血液循环中 mtDNA 拷贝数的早期增加与术后房颤的发生有关,且 mtDNA 的拷贝数对术后房颤的预测能力中等。这一发现支持了线粒体功能障碍在房颤中的潜在作用,并为线粒体机制在房颤发生中的基础科学研究提供了病理生理学证据。然而,mtDNA 拷贝数与房颤之间的具体关联机制尚不完全清楚。一些先前的机制研究和体外研究为此提供了一些线索^[29]。例如,Xie 等^[30]的研究证实氧化应激是房颤的关键病理生理学机制之一,而 mtDNA 作为氧化应激的关键参与者,通过影响能量耗散、离子通道和转运体而增加房颤的易感性。mtDNA 拷贝数水平低被认为是线粒体功能障碍和 ATP 产生异常的标

志。线粒体功能障碍不仅会导致心肌细胞电活动的损害^[31],还会影响心肌细胞的能量代谢、离子通道功能以及膜兴奋性,这些都是维持心肌细胞电活动所必需的^[32]。Zhao 等^[27]研究发现 mtDNA 拷贝数与房颤分期有关,尤其是在男性中,并且与治疗后有房颤复发风险的患者有关,mtDNA 拷贝数可以作为房颤诊断和分层的生物标志物。因此,mtDNA 拷贝数作为线粒体功能的一个重要指标,在房颤的发生中可能发挥着关键作用。

3 mtDNA 的干预与潜在的房颤治疗策略

当前,抗心律失常药在心血管病领域的药物研发中相对滞后,房颤的发生伴随着电重构及结构重构,而 mtDNA 在房颤的发生及维持中具有重要的作用,为房颤治疗靶点的研究带来了新的希望。

目前,关于 mtDNA 的靶点研究已经取得了一些开创性的成果,这些成果为房颤的预防和治疗提供了多种潜在的方法^[33]。可以确定的针对 mtDNA 靶点的一些主要策略:增强电子传递链的功效(应用维生素 B1、辅酶 Q10、地乙酮),改善能量缓冲(肌酸),保护心磷脂(依拉米肽),促进 NO 生成(使用氨基酸如精氨酸和瓜氨酸),补充抗氧化剂(维生素 E、D、C)等^[34]。此外,线粒体移植、线粒体基因治疗^[35]以及应用药物调节线粒体代谢和功能等方法也在深入研究中。其中补充辅酶 Q10^[36-37]、抗氧化剂^[38]已经在一些研究中被证实对预防和治疗房颤有一定作用。

综上,mtDNA 参与了房颤的发生发展,是房颤的一个新型的生物标志物,mtDNA 拷贝数变化、mtDNA 的突变和缺失可能预示着房颤的发生及严重性,这一发现为房颤的早期诊断、病情监测及风险评估开辟了新的路径,极大地提升了房颤患者管理的精准度和有效性。针对 mtDNA 变化的干预,如基因治疗或开发特异性靶向药物,有望实现房颤的个体化、精准治疗,从而显著改善患者的生活质量并降低疾病负担。但 mtDNA 的变化受多种因素的影响,在心肌梗死、心力衰竭、感染、肿瘤等情况下也会升高,所以分析 mtDNA 的变化对于房颤的作用需谨慎,mtDNA 在临床中的应用还需进一步的实验室及临床研究。

参考文献

- [1] Kjerpeseth LJ, Igland J, Selmer R, et al. Prevalence and incidence rates of atrial fibrillation in Norway 2004-2014[J]. *Heart*, 2021, 107(3): 201-207.
- [2] Heijman J, Guichard JB, Dobrev D, et al. Translational challenges in atrial fibrillation[J]. *Circ Res*, 2018, 122(5): 752-773.
- [3] Wu J, Nadarajah R, Nakao YM, et al. Incident cardiovascular, renal, metabolic diseases and death in individuals identified for risk-guided atrial fibrillation screening: a nationwide cohort study[J]. *Open Heart*, 2023, 10(2): e002357.
- [4] Lee JS, Han S, Therrien NL, et al. Trends in drug spending of oral anticoagulants

- for atrial fibrillation, 2014-2021[J]. *Am J Prev Med*, 2024, 66(3):463-472.
- [5] Yue P, Jing S, Liu L, et al. Association between mitochondrial DNA copy number and cardiovascular disease: current evidence based on a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2018, 13(11):e0206003.
- [6] Liu LP, Cheng K, Ning MA, et al. Association between peripheral blood cells mitochondrial DNA content and severity of coronary heart disease [J]. *Atherosclerosis*, 2017, 261:105-110.
- [7] Algalarrondo V, Extramiana F. Epidemiology and pathophysiology of atrial fibrillation[J]. *Rev Prat*, 2020, 70(8):894-898.
- [8] Qian Y, Meng J, Tang H, et al. Different structural remodelling in atrial fibrillation with different types of mitral valvular diseases[J]. *Europace*, 2010, 12(3):371-377.
- [9] Du X, Liu T, Shen C, et al. Anti-fibrotic mechanism of SPP1 knockdown in atrial fibrosis associates with inhibited mitochondrial DNA damage and TGF- β /SREBP2/PCSK9 signaling[J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1):246.
- [10] Rababa'h AM, Guillory AN, Mustafa R, et al. Oxidative stress and cardiac remodeling: an updated edge[J]. *Curr Cardiol Rev*, 2018, 14(1):53-59.
- [11] Su KN, Ma Y, Cacheux M, et al. Atrial AMP-activated protein kinase is critical for prevention of dysregulation of electrical excitability and atrial fibrillation[J]. *JCI Insight*, 2022, 7(8):e141213.
- [12] Ozcan C, Li Z, Kim G, et al. Molecular mechanism of the association between atrial fibrillation and heart failure includes energy metabolic dysregulation due to mitochondrial dysfunction[J]. *J Card Fail*, 2019, 25(11):911-920.
- [13] 于佳, 李为民. 钙离子通道在心房颤动发病机制中作用研究的进展[J]. *心血管康复医学杂志*, 2021, 30(1):102-104.
- [14] Belosludtsev KN, Belosludtseva NV, Dubinin MV. Diabetes mellitus, mitochondrial dysfunction and Ca^{2+} -dependent permeability transition pore[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(18):6559.
- [15] 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.
- [16] Liu M, Liu H, Dudley SC Jr. Reactive oxygen species originating from mitochondria regulate the cardiac sodium channel[J]. *Circ Res*, 2010, 107(8):967-974.
- [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] Lai LP, Tsai CC, Su MJ, et al. Atrial fibrillation is associated with accumulation of aging-related common type mitochondrial DNA deletion mutation in human atrial tissue[J]. *Chest*, 2003, 123(2):539-544.
- [19] Ren X, Wang X, Yuan M, et al. Mechanisms and treatments of oxidative stress in atrial fibrillation[J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24(26):3062-3071.
- [20] Hu L, Wang Z, Carmone C, et al. Role of oxidative DNA damage and repair in atrial fibrillation and ischemic heart disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(8):3838.
- [21] Deng J, Jiang Y, Chen ZB, et al. Mitochondrial dysfunction in cardiac arrhythmias[J]. *Cells*, 2023, 12(5):679.
- [22] Dabravolski SA, Khotina VA, Sukhorukov VN, et al. The role of mitochondrial dna mutations in cardiovascular diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(2):952.
- [23] Roselló-Díez E, Hove-Madsen L, Pérez-Grijalva V, et al. Mitochondrial genetic effect on atrial fibrillation: a case-control study[J]. *Mitochondrion*, 2021, 56:15-24.
- [24] Tsuboi M, Hisatome I, Morisaki T, et al. Mitochondrial DNA deletion associated with the reduction of adenine nucleotides in human atrium and atrial fibrillation [J]. *Eur J Clin Invest*, 2001, 31(6):489-496.
- [25] Lee JS, Ko YG, Shin KJ, et al. Mitochondrial DNA 4977bp deletion mutation in peripheral blood reflects atrial remodeling in patients with non-valvular atrial fibrillation[J]. *Yonsei Med J*, 2015, 56(1):53-61.
- [26] Vecoli C, Borghini A, Pulignani S, et al. Prognostic value of mitochondrial DNA⁴⁹⁷⁷ deletion and mitochondrial DNA copy number in patients with stable coronary artery disease[J]. *Atherosclerosis*, 2018, 276:91-97.
- [27] Zhao D, Bartz TM, Sotoodehnia N, et al. Mitochondrial DNA copy number and incident atrial fibrillation[J]. *BMC Med*, 2020, 18(1):246.
- [28] Zajonc T, Koch C, Schwiddessen J, et al. Minimized extracorporeal circulation is associated with reduced plasma levels of free-circulating mitochondrial DNA compared to conventional cardiopulmonary bypass: a secondary analysis of an exploratory, prospective, interventional study [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(11):2994.
- [29] 叶佛云, 吴金强, 翟迎港, 等. 心房颤动发病机制、预防和治疗研究进展[J]. *山东医药*, 2021, 61(36):100-104.
- [30] Xie W, Santulli G, Reiken SR, et al. Mitochondrial oxidative stress promotes atrial fibrillation[J]. *Sci Rep*, 2015, 5:11427.
- [31] Rocca C, Soda T, de Francesco EM, et al. Mitochondrial dysfunction at the crossroad of cardiovascular diseases and cancer[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1):635.
- [32] Montaigne D, Marechal X, Lefebvre P, et al. Mitochondrial dysfunction as an arrhythmogenic substrate: a translational proof-of-concept study in patients with metabolic syndrome in whom post-operative atrial fibrillation develops[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(16):1466-1473.
- [33] Pool L, Wijdeveld LFJM, de Groot NMS, et al. The role of mitochondrial dysfunction in atrial fibrillation: translation to druggable target and biomarker discovery[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16):8463.
- [34] Martelli A, Testai L, Colletti A, et al. Coenzyme Q10: clinical applications in cardiovascular diseases[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(4):341.
- [35] Huang H, Darbar D. Gene-guided therapy for catheter-ablation of atrial fibrillation: are we there yet? [J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2016, 45(1):3-5.
- [36] de Frutos F, Gea A, Hernandez-Estefania R, et al. Prophylactic treatment with coenzyme Q10 in patients undergoing cardiac surgery: could an antioxidant reduce complications? A systematic review and meta-analysis [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2015, 20(2):254-259.
- [37] 裴大军, 赵庆彦, Okello E, 等. 长期服用辅酶 Q10 对慢性心力衰竭患者心房颤动发生的影响[J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2010, 24(5):423-425.
- [38] Ferro D, Franciosa P, Cangemi R, et al. Serum levels of vitamin E are associated with early recurrence of atrial fibrillation after electric cardioversion [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2012, 5(2):327-333.

收稿日期: 2024-06-21