

心血管疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.000280

增龄引起心房离子通道重构与房颤的关系

王璐珍, 欧贤红, 曾晓荣

(泸州医学院心血管医学研究所医学电生理实验室, 泸州 646000)

【摘要】心房颤动(atrial fibrillation, AF), 简称房颤, 是临床上最为常见的快速性心律失常之一, 尤其多见于老年人。年龄一直被认为是 AF 发生的重要危险因素之一。大量研究发现, 心房重构(atrial remodeling, AR)是增龄性 AF 得以发生和维持的重要因素, 心房肌细胞相关离子通道电流的变化及其通道蛋白、基因表达的变化在心房电重构(atrial electrical remodeling, AER)中起重要作用。本文就增龄引起心房离子通道重构与 AF 的关系予以综述。

【关键词】心房颤动; 增龄; 心房重构; 离子通道

【中图分类号】R541.7

【文献标志码】A

【收稿日期】2013-12-20

Association between atrial fibrillation and atrial ion channels remodeling induced by aging

Wang Luzhen, Ou Xianhong, Zeng Xiaorong

(Department of Electrophysiology, Institute of Cardiovascular Research, Luzhou Medical College)

【Abstract】Atrial fibrillation (AF) is one of the most common clinical tachyarrhythmia, which is seen most frequently in the elderly. Aging is regarded as an important risk factor for AF. A lot of researchers find that atrial remodeling plays an important role in occurrence and maintenance of the age-related AF. The changes of ion channel currents and its channel protein or gene expression in atrial myocytes are related to occurrence of atrial remodeling. This paper made a review on the recent studies of the relationship between AF and the changes which led by aging in atrial remodeling and ion channels.

【Key words】atrial fibrillation; aging; atrial remodeling; ion channels

心房颤动(atrial fibrillation, AF), 简称房颤, 作为临床上最为常见的快速性心律失常之一, 尤其多发于老年人。近期研究发现, 中国人群中, <60 岁的 AF 发病率为 0.42%, >60 岁的老年人 AF 发病率为 1.83%^[1]; 欧美人群中, 55~60 岁的 AF 发病率为 0.7%, 而在 85 岁的老年人中 AF 发病率几乎接近 20%^[2]。AF 易引发多种心脏疾病, 并且具有很高的致残率和致死率, 严重威胁着老年人的健康, 影响其生活质量。本文就增龄引起心房离子通道重构与 AF 的关系予以综述。

1 增龄与心房重构(atrial remodeling, AR)

随着社会人口的逐渐老龄化, 老年人心脏的传导系统随年龄的增加发生退行性变化, 心脏结构亦发生不同程度的改变, 使其心脏功能逐渐减弱。在老龄 AF 患者中主要表现为心房电重构(atrial electrical remodeling, AER)和结构重构(atrial structural remodeling, ASR)。动物实验研究发现, 增龄大鼠舒张末期左心房内径(left atrial diameter, LAD)、左心室舒张末期左心室内径(left ventricle end diastolic dimension, LVEDd)、主动脉内径(aortic dimension, AOD)、左心室壁厚度(left ventricular wall thickness, LVWT)均呈一致性增长^[3]; 左心室射血分数(left ventricle ejection fraction, LVEF)与左心室短轴缩短率(shortening fraction, FS)随年龄的增加逐渐降低, 其心脏的舒张和收缩功能在老龄大鼠中均降低^[4]。在人体心脏研究中, 超声心动图显示, >65 岁老年患者的 LAD 明显变大(约为 4.5 cm), 心房肌明显肥厚, 心房三维结构发生改变, 易于形成明显的心电异位病灶和各项异性传导, 为引发折返激动以

作者介绍: 王璐珍, Email: wanglzs@163.com,

研究方向: 心房颤动。

通信作者: 曾晓荣, Email: zxr8818@vip.sina.com。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号: 30870903); 四川省科技支撑计划资助项目(编号: 2011FZ0106); 四川省卫生计生厅资助项目(编号: 130263); 泸州医学院自然科学基金重点资助项目。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyx.000280.html>

及多个折返环同时产生提供了有利的条件,易于 AF 的发生^[5]。获取心房肌组织做切片染色显示^[6],青年人的心房胶原纤维较短,呈疏散状;而>60 岁的老年人,心房肌细胞之间出现冗长的胶原纤维间隔,心房间质呈不均一性纤维化,心房纤维化随年龄逐渐加重,而 AF 的发生率亦随心房纤维化的严重程度而增加。通过增龄性犬的研究发现,老龄组出现复极 2 相平台期曲线显著下降、动作电位时程(action potential duration, APD)延长、心房有效不应期(atrial effective refractory period, AERP)离散度增大、跨膜 L 型钙电流(L-type calcium current, $I_{Ca,L}$)电流减少等^[7-8]。表明老龄可以使心房三维空间结构发生改变,组织纤维化加重,使心房肌动作电位(action potential, AP)曲线发生改变,跨膜 $I_{Ca,L}$ 电流减少,这可能也是引起心房早搏更加明显的原因,更易产生折返,使老龄心房更易发生 AF。

2 增龄与心房离子通道重构

目前认为,AF 时心房电重构的主要离子基础为 AP 2 相时的 $I_{Ca,L}$ 、1 相时的瞬时外向钾电流(transient outward K^+ current, I_{to})和超速激活延迟整流钾电流(ultra-rapid delayed rectifier K^+ current, I_{kur})以及钠电流(Na^+ current, I_{Na})。而这些电流在增龄性 AF 时又有什么具体的改变呢?

2.1 $I_{Ca,L}$

$I_{Ca,L}$ 是 AF 电重构发生关系最为密切的离子电流,它由 $\alpha 1C$ 基因所编码。钙离子内流增加,即钙超载,被认为是 AF 诱发的始动因素。在 AF 病人及多个心房起搏诱导的心房重构中发现,心房肌细胞 $I_{Ca,L}$ 密度减少, $\alpha 1C$ 基因编码的 mRNA 及蛋白均显著下调,并且 $I_{Ca,L}$ 密度的降低早于其基因和蛋白的下调;同时观察到 AF 患者 APD 和 AERP 的缩短,AERP 频率适应性降低^[9-12]。这些实验结果充分表明心房快速激动或 AF 时,通过启动短期和长期的代偿机制来减少细胞内的钙超载。短期机制以降低 $I_{Ca,L}$ 为主,而长期机制则主要以钙通道蛋白表达下调为主。另有研究报道^[11,13],AF 患者 $I_{Ca,L}$ 降低的关键因素可能是 L-型电压依赖性钙通道的磷酸化。在体实验发现^[14],L 型钙通道阻断剂维拉帕米能预防短期快速起搏引起的电重构,而不能预防长期快速起搏引起的电重构,提示细胞内钙超载与 AF 的电重构始动有关,进一步表明 L 型钙通道在 AF 电重构的诱发和维持中起着重要作用。

研究发现^[15],在增龄过程中,犬左心房细胞的 $I_{Ca,L}$ 通道 $\alpha 1C$ 亚基的 mRNA 和蛋白表达均显著降低; $I_{Ca,L}$ 密度明显降低,以往实验报道犬右心房肌细胞 $I_{Ca,L}$ 密度亦随年龄而减小^[16]。因此认为 $I_{Ca,L}$ 密度的降低是老年犬心房肌细胞 AP 平台期幅度降低的离子基础,而心房肌 $I_{Ca,L}$ 通道 $\alpha 1C$ 亚基表达的变化可能是 AP 和 $I_{Ca,L}$ 通道电流增龄性改变的分子基础。 $I_{Ca,L}$ 在维持正常的心肌电传导,克服不连续性电传导中发挥着重要的作用^[17-18]。在增龄过程中, $I_{Ca,L}$ 的下调可能导致心房

的不连续性传导,易诱发老年 AF 的发生。

2.2 外向钾电流

2.2.1 I_{to} I_{to} 主要参与 AP1 的复极,影响 AP 的形态及 APD,其相对应的通道是 $Kv4.3$ 。主要分布在心房肌、浦肯野细胞和心外膜下心肌等处。 I_{to} 有两个成分:快成分 $I_{to,f}$ 和慢成分 $I_{to,s}$,人类心房肌 I_{to} 主要表现为 $I_{to,f}$ 成分,快速激活、快速失活。早在 1999 年,Bosch 等^[19]发现,AF 时人心房肌 I_{to} 电流显著减少,后又学者验证了这一观点^[20]。在以快速心房起搏家兔模型中发现 $Kv4.3$ 、 $Kv4.2$ 、 $Kv4.1$ 这几种可能构成 I_{to} 电流亚基的 mRNA 表达量均有不同程度的下调^[10]。Brundel 等^[12,21]报道了持续性或阵发性 AF 患者的心房肌 $Kv4.3$ 的 mRNA 和蛋白表达水平均有不同程度的下调。

对增龄性大鼠研究表明^[22],当钳制电压为 +50 mV 时, I_{to} 电流密度在青年组、中年组、老年组分别是 (7.8 ± 0.9) pA/pF ($n=6$)、 (10.0 ± 1.0) pA/pF ($n=6$)、 (12.0 ± 1.4) pA/pF ($n=5$),各年龄组比较有统计学差异,即 I_{to} 呈增龄性改变。Dun 等^[16]通过对成年犬和老年犬 $Kv4.3$ 通道电流的比较,发现老年犬右心房肌细胞 I_{to} 电流密度较成年犬明显增强;老龄心房肌细胞 TEA(四乙胺)敏感性的 I_{to} 电流密度增大。肖国胜^[23]在不同年龄人的心房肌细胞上也得出了相同的结论; I_{to} 的电流密度随年龄的增长亦逐渐增加,其电流密度的增加具有统计学意义。因此大量研究结果表明, I_{to} 呈增龄性变化,使得 APD 和 AERP 缩短,在一定程度上有助于心房电重构的形成,有助于老年 AF 的发生。

2.2.2 I_{kur} I_{kur} 是心房肌细胞复极化的主要外向电流,快速激活而缓慢失活,是心房特异性的电流。由 $KCN A5$ 基因编码,表达蛋白为 $Kv1.5$ 。它主要参与复极的 1 相和 2 相,减小 I_{kur} 可引起 APD 和 AERP 延长。对慢性 AF 患者心房肌细胞研究发现,AF 患者的 I_{kur} 电流较窦性心律者明显下降^[24]。进一步研究表明,在慢性 AF 患者中,其 $KCN A5$ 表达明显下降;其 $Kv1.5$ 通道蛋白表达亦比窦性心律组明显降低^[25-27]。以上研究结论提示 $Kv1.5$ 通道转录水平下调是相应 I_{kur} 电流密度下降的分子基础, $Kv1.5$ 通道有可能参与 AF 电重构的过程。然而 Grammer 等^[28]研究表明, $Kv1.5$ 通道电流和基因表达在慢性 AF 患者和窦性心律患者中无明显变化,即 $Kv1.5$ 通道和 AF 电重构并无明显的相关性。

在动物研究方面,通过对增龄性大鼠的研究发现^[22],心房肌细胞 I_{kur} 电流密度在 +50 mV 时,青年组、中年组、老年组电流密度分别是 (4.1 ± 0.7) pA/pF ($n=6$)、 (4.2 ± 1.0) pA/pF ($n=6$)、 (4.2 ± 0.8) pA/pF ($n=5$),各年龄组之间比较,无统计学差异,即心房肌细胞 I_{kur} 通道在出生后基本稳定,无年龄相关性改变;而通过对成年犬和老年犬 $Kv1.5$ 通道电流的比较^[16],发现老年犬右心房肌细胞 I_{kur} 电流密度较成年犬明显增强;且老龄心房肌细胞 TEA 敏感性的 I_{kur} 电流密度增大。取不同年龄人的心房肌细胞研究发现^[23], I_{kur} 的电流密度随着年龄增长略有增加,但各年龄组 I_{kur} 电流密度的差别无统计学

意义。综合目前已有的研究,更多的结果支持老龄时 I_{Kur} 电流增加,表达也同时增加,故使 APD 和 AERP 缩短,在一定程度上有助于心房电重构的形成,再加上老龄心脏的组织重构及其老年人特有的生理机能,使老年人更易发生 AF。

从离子通道功能来说,AF 时 I_{to} 或 I_{Kur} 电流密度的降低,理论上 APD 和 AERP 应该呈现一定程度的延长。而上述实验结论与慢性 AF 的心房电重构理论推算恰恰相反,不能解释慢性 AF 电重构中 APD 和 AERP 缩短。有学者们认为可能的原因为^[12,29]: I_{to} 和 I_{Kur} 密度的降低不是慢性 AF 发生的始发因素,慢性 AF 的 APD 及 AERP 缩短主要由于 L-钙通道基因和蛋白表达及电流密度减少引起,而 AF 时 $Kv4.3$ 和 $Kv1.5$ 通道表达下调,可能是由于 $Kv4.3$ 和 $Kv1.5$ 通道在 AF 这种病理状态下持续激活,心房肌细胞最终可能通过减少该通道基因的表达,以阻止 APD 及 AERP 的缩短,这实际上是心肌细胞对快速频率心房收缩的一种自身功能性反馈调节的代偿。随后有研究发现^[30],在慢性 AF 患者中,APD90 较窦性心律组缩短。用 $5 \mu\text{mol/L}$ 的 4-aminopyridine (4-AP) 抑制 I_{Kur} 后,AF 组的 APD90 延长,而窦性组却缩短。可以看出,阻断 I_{Kur} 后,APD90 在 AF 组和窦性组的变化是不同的,其 APD 的延长或者缩短取决于心房的一种疾病状态及已经形成的心房电重构的程度。但是引发的具体因素目前尚不清楚,可能与 AF 时心房各种离子电流改变、能量代谢异常等多项因素有关,尚需进一步深入研究。目前更倾向于认为 I_{to} 和 I_{Kur} 的下调是 AF 心房肌细胞的一种电重构,属于 AF 发生后心房肌细胞的适应性变化,其 I_{to} 和 I_{Kur} 的改变应该是 AF 发生后的结果而不是引发 AF 的原因。但 I_{Kur} 被阻断后,可减缓电重构的程度,降低 AF 的再触发和维持。

2.3 I_{Na}

I_{Na} 是决定心肌细胞 AP 电位幅度和 0 期最大上升速率 $V_{\max}$ 的关键因素。但大量研究发现^[19,31-32],人心房肌细胞的 I_{Na} 密度及基因和蛋白的表达水平在慢性 AF 时均无明显变化,认为钠通道有可能不参与 AF 的电重构过程,而 Yue 等^[33]的犬 AF 模型研究发现,钠通道 mRNA 表达和蛋白均下调,并与 I_{Na} 密度下调平行;2011 年有学者^[34]在快速起搏的家兔模型中亦发现 I_{Na} 密度的下调。表明钠通道有可能参与心房电重构的过程。在增龄性 AF 研究中发现^[35],成年犬和老年犬 I_{Na} 密度和钠通道蛋白的改变均无统计学差异;后又有学者对人心房肌细胞上关于 I_{Na} 密度增龄性改变进行研究,与上述在犬 AF 模型上得到的结论相一致^[36]。因此, I_{Na} 在 AF 的发生和维持以及增龄性 AF 中的作用还有待进一步的研究。

3 展 望

目前关于离子通道电流与年龄相关性的观点略有不同,其主要原因可能有:(1)各实验动物种族特异性;(2)对老龄组人群或动物的年龄定义不同;(3)对于人类 AF 心房肌细胞

的研究,所获得的标本均从心脏外科手术中获取,其可能已经有病理改变,如心房电重构及结构重构等相关的生理改变,可能影响对离子通道电流变化的检测;还可能受 AF 的持续时间、AF 的类型(阵发性或者持续性)、是否合并瓣膜病以及是否应用药物治疗、何种药物治疗等多方面的影响。

本文浅谈了一些关于增龄引起心房离子通道重构与 AF 关系的研究进展。目前,关于心房离子通道重构增龄性变化的研究不多,与临床相关的研究更少。鉴于离子通道重构在 AF 发病机制中的重要作用,仍需要进一步探讨下列问题,如老龄心肌不同部位的离子通道重构电生理特性,不同离子通道在 AF 时的相互影响等。未来需要更多深入的有关增龄性 AF 基础电生理的研究,以提出对其有明显疗效的电生理依据。

参 考 文 献

- [1] Li Y, Wu YF, Chen K P, et al. Prevalence of atrial fibrillation in China and its risk factors[J]. Biomed Environ Sci, 2013, 26(9): 709-716.
- [2] Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation; the Rotterdam study[J]. Eur Heart J, 2006, 27(8): 949-953.
- [3] 曹 丽, 林美光, 王佩显, 等. 采用经胸高频超声观察大鼠心脏结构与功能的增龄性改变[J]. 中华老年医学杂志, 2010, 29(9): 776-778.
- [4] Adler A, Messina E, Sherman B, et al. NAD(P)H oxidase-generated superoxide anion accounts for reduced control of myocardial O₂ consumption by NO in old Fischer 344 rats[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2003, 285(3): H1015-H1022.
- [5] Illien S, Maroto-Jarvinen S, von der Recke G, et al. Atrial fibrillation: relation between clinical risk factors and transoesophageal echocardiographic risk factors for thromboembolism[J]. Heart, 2003, 89(2): 165-168.
- [6] Spach MS. Mounting evidence that fibrosis generates a major mechanism for atrial fibrillation[J]. Circ Res, 2007, 101(8): 743-745.
- [7] Anyukhovsky EP, Sosunov EA, Plotnikov A, et al. Cellular electrophysiologic properties of old canine atria provide a substrate for arrhythmogenesis[J]. Cardiovasc Res, 2002, 54(2): 462-469.
- [8] 周贤惠. 增龄引起犬心房电及结构重构与钙通道离子分子改变和心房颤动机制研究[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2011.
- [9] Yagi T, Pu J, Chandra P, et al. Density and function of inward currents in right atrial cells from chronically fibrillating canine atria[J]. Cardiovasc Res, 2002, 54(2): 405-415.
- [10] Bosch RF, Scherer CR, Rub N, et al. Molecular mechanisms of early electrical remodeling: transcriptional downregulation of ion channel subunits reduces $I(\text{Ca}_L)$ and $I(\text{to})$ in rapid atrial pacing in rabbits[J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 41(5): 858-869.
- [11] Christ T, Boknik P, Wohrl S, et al. L-type Ca^{2+} current downregulation in chronic human atrial fibrillation is associated with increased activity of protein phosphatases[J]. Circulation, 2004, 110(17): 2651-

2657.

- [12] Brundel BJ, Van Gelder IC, Henning RH, et al. Ion channel remodeling is related to intraoperative atrial effective refractory periods in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation[J]. *Circulation*, 2001, 103(5): 684–690.
- [13] Schotten U, Haase H, Frechen D, et al. The L-type Ca^{2+} -channel subunits $\alpha 1\text{C}$ and $\beta 2$ are not downregulated in atrial myocardium of patients with chronic atrial fibrillation[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2003, 35(5): 437–443.
- [14] Kurita Y, Mitamura H, Shiroshita-Takeshita A, et al. Daily oral verapamil before but not after rapid atrial excitation prevents electrical remodeling[J]. *Cardiovasc Res*, 2002, 54(2): 447–455.
- [15] 甘天翔, 许国军, 周贤惠, 等. 增龄对犬心房和肺静脉电生理学特性的影响[J]. *中华心律失常学杂志*, 2011, 15(6): 426–429.
- [16] Dun W, Yagi T, Rosen MR, et al. Calcium and potassium currents in cells from adult and aged canine right atria[J]. *Cardiovasc Res*, 2003, 58(3): 526–534.
- [17] Rohr S, Kucera JP. Involvement of the calcium inward current in cardiac impulse propagation: induction of unidirectional conduction block by nifedipine and reversal by Bay K 8644[J]. *Biophys J*, 1997, 72(2 Pt 1): 754–766.
- [18] Shaw RM, Rudy Y. Ionic mechanisms of propagation in cardiac tissue. Roles of the sodium and L-type calcium currents during reduced excitability and decreased gap junction coupling[J]. *Circ Res*, 1997, 81(5): 727–741.
- [19] Bosch RF, Zeng X, Grammer JB, et al. Ionic mechanisms of electrical remodeling in human atrial fibrillation[J]. *Cardiovasc Res*, 1999, 44(1): 121–131.
- [20] Workman AJ, Kane KA, Rankin AC. The contribution of ionic currents to changes in refractoriness of human atrial myocytes associated with chronic atrial fibrillation[J]. *Cardiovasc Res*, 2001, 52(2): 226–235.
- [21] Brundel BJ, Van Gelder IC, Henning RH, et al. Alterations in potassium channel gene expression in atria of patients with persistent and paroxysmal atrial fibrillation: differential regulation of protein and mRNA levels for K^+ channels[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 37(3): 926–932.
- [22] Luo T, Chang CX, Zhou X, et al. Characterization of atrial histopathological and electrophysiological changes in a mouse model of aging[J]. *Int J Mol Med*, 2013, 31(1): 138–146.
- [23] 肖国胜. 心肌细胞 Ito1 和 IKur 电流特性及其药物干预的研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2004.
- [24] Van Wagoner DR, Pond AL, McCarthy PM, et al. Outward K^+ current densities and Kv1.5 expression are reduced in chronic human atrial fibrillation[J]. *Circ Res*, 1997, 80(6): 772–781.
- [25] Lai LP, Su MJ, Lin JL, et al. Changes in the mRNA levels of delayed rectifier potassium channels in human atrial fibrillation[J]. *Cardiology*, 1999, 92(4): 248–255.
- [26] 王春, 谷天祥, 张玉海, 等. 风湿性心脏病合并慢性心房颤动右心耳 I_{Kr} 通道 mRNA 和蛋白表达的研究[J]. *中国医科大学报*, 2008, 37(4): 516–518.
- [27] 邓玉莲, 高峰, 许春莹, 等. 心房颤动患者心房组织延迟整流钾通道基因表达的研究[J]. *中华心律失常学杂志*, 2005, 9(6): 445–448.
- [28] Grammer JB, Bosch RF, Kuhlkamp V, et al. Molecular remodeling of Kv4.3 potassium channels in human atrial fibrillation[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2000, 11(6): 626–633.
- [29] 黄鑫, 李莉. 房颤心房肌离子通道重构的研究[J]. *国外医学(心血管疾病分册)*, 2005, 32(5): 281–284.
- [30] Wettwer E, Hala O, Christ T, et al. Role of IKur in controlling action potential shape and contractility in the human atrium: influence of chronic atrial fibrillation[J]. *Circulation*, 2004, 110(16): 2299–2306.
- [31] 张建成, 黄从新, 邓玉莲, 等. 心房颤动患者离子通道蛋白质重构的研究[J]. *中国循环杂志*, 2002, 17(4): 297–300.
- [32] Gaborit N, Steenman M, Lamirault G, et al. Human atrial ion channel and transporter subunit gene-expression remodeling associated with valvular heart disease and atrial fibrillation[J]. *Circulation*, 2005, 112(4): 471–481.
- [33] Yue L, Melnyk P, Gaspo R, et al. Molecular mechanisms underlying ionic remodeling in a dog model of atrial fibrillation[J]. *Circ Res*, 1999, 84(7): 776–784.
- [34] Laszlo R, Schwiebert M, Menzel KA, et al. Effects of dexamethasone and atorvastatin on atrial sodium current and its early tachycardia-induced electrical remodeling in rabbits[J]. *Pak J Pharm Sci*, 2011, 24(3): 383–387.
- [35] Baba S, Dun W, Hirose M, et al. Sodium current function in adult and aged canine atrial cells[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 291(2): 756–761.
- [36] 李其勇, 姜荣建, 陈丽, 等. 人心房肌细胞钠通道的增龄性变化[J]. *中华心血管病杂志*, 2010, 38(1): 57–59.

(责任编辑: 冉明会)