

综述

老年心房颤动的代谢机制及干预策略

杨远青¹, 靳灵燕², 陈子澍³, 郑强荪², 秦兴华^{1,*}

¹西北工业大学生命学院, 西安 710072; ²西安交通大学第二附属医院心血管内科, 西安 710004; ³西安医学院临床医学院呼吸病预防与诊治工程研究中心, 西安 710021

摘要: 心房颤动(简称房颤)是心血管流行病, 主要发生在有心血管基础疾病的老年人群中, 易导致脑卒中、心力衰竭等严重后果。心脏是一个高耗能的器官, 需要高度代谢灵活性(在生理和病理刺激下能够迅速转换能量代谢底物)来满足其能量需求。代谢与房颤发生息息相关, 房颤患者存在胰岛素抵抗和有氧代谢向无氧糖酵解转变等代谢灵活性受损现象; 此外, 本研究组及他人研究表明代谢灵活性受损是房颤的重要病理学机制。能量代谢与衰老过程和衰老相关疾病息息相关, 代谢灵活性受损被认为是衰老的重要驱动因素。因此, 本综述重点阐述衰老时代谢灵活性的改变, 并揭示代谢灵活性受损可能是老年房颤高发的重要原因, 以期老年房颤的防治提供干预策略。

关键词: 心房颤动; 衰老; 代谢紊乱; 代谢灵活性

Metabolic mechanism and intervention strategy of atrial fibrillation in the elderly

YANG Yuan-Qing¹, JIN Ling-Yan², CHEN Zi-Wei³, ZHENG Qiang-Sun², QIN Xing-Hua^{1,*}

¹School of Life Sciences, Northwestern Polytechnical University, Xi'an 710072, China; ²Department of Cardiovascular Medicine, The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China; ³Research Center for Prevention and Treatment of Respiratory Disease, School of Clinical Medicine, Xi'an Medical University, Xi'an 710021, China

Abstract: Atrial fibrillation (AF) is a cardiovascular epidemic that occurs primarily in the elderly with primary cardiovascular diseases, leading to severe consequences such as stroke and heart failure. The heart is an energy-consuming organ, which requires a high degree of metabolic flexibility to ensure a quick switch of metabolic substrates to meet its energy needs in response to physiological and pathological stimulation. Metabolism is closely related to the occurrence of AF, and AF patients manifest metabolic inflexibility, such as insulin resistance and the metabolic shift from aerobic metabolism to anaerobic glycolysis. Moreover, our research group and the others have shown that metabolic inflexibility is a crucial pathologic mechanism for AF. Energy metabolism is closely linked to the aging process and aging-related diseases, and impaired metabolic flexibility is considered as an essential driver of aging. Therefore, this review focuses on the alteration of metabolic flexibility in the elderly and reveals that impaired metabolic flexibility may be an important driver for the high prevalence of AF in the elderly, hoping to provide intervention strategies for the prevention and treatment of AF in the elderly.

Key words: atrial fibrillation; aging; metabolic disorder; metabolic flexibility

心房颤动 (atrial fibrillation, 简称房颤) 是指心房内产生每分钟达 350~600 次不规则的冲动, 引起不协调的心房乱颤, 从而丧失了有效的收缩。房颤是临床上最常见的心律失常之一, 具有较高的发病率和死亡率。据统计, 截至 2019 年全球房颤患者

为 5 970 万^[1]。据《中国心房颤动防治现状蓝皮书 2018》数据显示, 我国房颤患病率为 0.77%, 房颤总人数已经超过 1 000 万^[2]。房颤会导致脑卒中、心力衰竭等严重后果, 使卒中风险增加 5 倍, 心力衰竭风险增加 2~3 倍, 患者总体死亡率上升 2 倍^[3,4]。

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 32000808, 31871172).

*Corresponding author. E-mail: xinghuaqin@nwpu.edu.cn

此外,房颤还是一种自我增强型心律失常,其自身可促进房颤基质形成继而进一步稳定房颤的存在,即“房颤致房颤”效应^[5]。因此,房颤已成为严重威胁人们健康的心血管疾病。

房颤是一种增龄性疾病,老年是房颤发生的独立危险因素。马长生团队研究显示,在我国45~54岁人群中,男性和女性的房颤患病率分别为0.8%和0.6%,而这一数据在75岁及以上人群则高达5.4%和4.9%^[6]。预计至2050年,中国60岁以上老人将达4.8亿,其中约有900万人将罹患房颤^[7]。随着人口老龄化急剧发展,房颤的发病率和患病率会迅猛增加。对于老年人群来说,房颤不仅可导致血栓栓塞、心力衰竭、痴呆等严重并发症,使得其整体致残、致死率升高;同时因为老年患者一般合并高血压、糖尿病、冠心病等慢性疾病,使其治疗更为复杂。因此深入探究房颤的发病机制及其防治措施具有重要的临床意义。

房颤与代谢紊乱密切相关,本研究组首次提出心房肌代谢灵活性(metabolic flexibility)受损是房颤的重要病理学机制^[8]。因此,本文以代谢灵活性为核心系统阐述衰老导致机体代谢灵活性如何变化,并提出老年房颤高发的代谢机制,即代谢灵活性受损介导衰老和房颤相互促进、形成恶性循环,以期老年房颤的防治提供潜在的有效干预策略。

1 代谢灵活性受损是房颤的重要病理学机制

1.1 代谢与房颤发生息息相关

心脏是一个高功能、高耗能和高耗氧的器官,它对新陈代谢的要求很高。心脏每天需要循环6 kg ATP来维持正常功能,是其自身重量的20~30倍^[9];但每一时刻储存在心脏里的ATP不到1 g^[10]。心脏收缩舒张所需的能量主要来源于脂肪酸氧化(占60%~90%),其余来源于葡萄糖氧化和酮体代谢等^[11]。

心房肌的结构和细胞组成不同,导致其代谢的独特性^[8]:(1)心房为薄壁结构,在压力状态下更易扩张;(2)心房含有更丰富的成纤维细胞和免疫细胞,因此比心室表现出更大的纤维化反应;(3)心房优先表达参与信号转导、细胞间通信、纤维化和细胞凋亡等基因(心房优势基因),而心室则主要表达代谢相关基因(心室优势基因);(4)在生理状态下,心房肌无论能量底物的储存还是代谢相关基因的表达均是比较低的。因此,正常生理状

态时心房肌细胞的能量供应和需求是平衡的;但在急性房颤期间,电活动和收缩活动的频率可能增加4~6倍,心房能量和氧消耗显著增加。此时在心房组织中,心房优势基因表达下调,心室优势基因表达上调,从而诱导心房组织大量表达代谢相关基因^[12]。房颤患者或房颤模型动物心房均被证明存在代谢重构^[8,12],倾向于更快速的供能:即糖酵解升高但糖有氧氧化降低,脂肪酸代谢降低,酮体代谢增加和线粒体功能障碍等。

房颤与代谢的密切关系还体现在代谢紊乱是房颤的病理学机制。已有大量临床研究表明心脏代谢紊乱,如胰岛素抵抗、脂代谢紊乱和线粒体功能障碍等,均可导致房颤风险增加^[8]。研究表明糖代谢紊乱导致房颤风险增加,其机制可能与胰岛素信号受损致电压门控钠离子通道1.5(voltage-gated sodium channel 1.5, Na_v1.5)表达和钠电流下降^[13]、钙稳态相关蛋白过度激活^[14]、葡萄糖转运蛋白4(glucose transporter, GLUT4)和GLUT8的膜转位和表达降低有关^[15]。此外,本研究组前期系列研究也表明脂肪酸代谢紊乱极易引发房颤^[8]:(1)高脂饮食诱导的肥胖小鼠心房肌存在脂质堆积和脂毒性,导致心房结构重构和房颤易感性增加^[16];(2)促脂解激素褪黑素引起肥胖小鼠心房肌代谢过载和蛋白激酶B(protein kinase B, PKB/Akt)信号受损,导致房颤易感性进一步增加^[17];(3)外源性补充左旋肉碱促进肥胖小鼠脂肪酸 β 氧化,有助于改善肥胖引起的心房肌内脂毒性,从而降低房颤易感性^[16];(4)同样,间歇性禁食限制脂肪酸摄入能够改善肥胖小鼠胰岛素抵抗和房颤易感性^[18]。

代谢与房颤直接相关的更重要证据来自于肝激酶B1(liver kinase B1, LKB1)基因敲除小鼠,AMP激活的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)被称为细胞能量代谢的总开关,LKB1是其上游激酶,Ozcan等研究显示,心肌特异性敲除LKB1可导致小鼠自发性房颤^[19]。

此外,临床研究表明,代谢相关的一些药物,如二甲双胍、钠-葡萄糖协同转运蛋白2(sodium-dependent glucose transporter 2, SGLT2)抑制剂和他汀类药物等,在治疗代谢性疾病的同时也能够降低房颤风险^[20-22]。

以上证据均表明代谢与房颤发生密切相关,是房颤发生的重要病理学机制,但房颤究竟是不是代谢性疾病尚有待进一步探究。传统观点认为房颤

是心电紊乱型疾病，离子通道及其介导的电重构是其发生的关键因素；但即便如此，心脏能量供应充足与否也决定了离子通道能否行使正常功能。因此，即使房颤不能定性为代谢性疾病，房颤的代谢机制也受到越来越多的关注。

1.2 代谢灵活性与房颤

代谢灵活性是指在应对生理和病理刺激下能量需求增加时，机体利用能量底物进行代谢的转变能力。代谢灵活性的概念最早是由 Kelley 等人^[23]于 1999 提出的，他们发现瘦人的骨骼肌表现出代谢灵活性，即对禁食和胰岛素刺激后的能量底物的灵活选择和转换；而胰岛素抵抗的肥胖患者代谢底物转化能力受损，被称为代谢灵活性受损。目前，代谢灵活性的概念已经扩展到应对任何能量压力（运动、热量限制、卡路里超负荷或寒冷等）时任何系统（全身、器官、细胞或细胞器）的代谢底物选择能力。其中，胰岛素敏感性是代谢灵活性的核心内容。

代谢灵活性受损是许多疾病的重要标志。房颤患者或房颤模型动物心房均存在代谢重构：糖酵解升高但糖有氧氧化降低，脂肪酸代谢降低，酮体代谢增加和胰岛素抵抗等，表现出一定的代谢不灵活。本研究组前期研究显示，脂肪酸代谢紊乱导致 C57BL/6J 小鼠胰岛素抵抗和心房肌代谢灵活性关键酶（如 AMPK）信号通路受损，并最终导致房颤易感性增加，提示心房肌代谢灵活性受损是房颤的病理学机制^[8]。

机体代谢灵活性主要体现在三个层面：本底代谢底物水平、代谢底物的转换能力和代谢相关的调控信号。本底代谢底物水平主要是检测相关代谢产物和代谢相关基因的转录、表达水平；代谢底物的转换能力主要是检测呼吸商变化、脂肪氧化率和葡萄糖氧化率、最大脂肪氧化率、胰岛素抵抗相关指标等；代谢相关的调控信号主要是检测调控代谢灵活性关键调控因子的信号，如 AMPK、NAD⁺ 依赖性去乙酰化酶 3 (SIRT3) 和 Akt 等。

2 代谢灵活性受损介导房颤和衰老形成恶性循环

2.1 老年代谢特点

衰老的主要特征是细胞功能和结构完整性逐渐丧失，导致细胞和器官功能受损，使老年人易患肿瘤、糖尿病和房颤等疾病，死亡率升高。能量代谢

与衰老过程和衰老相关疾病息息相关。大量证据表明，所有生物体的能量产生随着年龄的增长而逐渐减少，机制可能与线粒体功能障碍相关^[24]。而同时，老年人相比于年轻人静息代谢率下降 13%~20%^[25]。衰老引起的能量代谢下降主要归因于线粒体功能下降。传统观点认为线粒体 DNA 损伤导致的突变是线粒体功能障碍的主要原因，但近年来 Feng 等研究显示，磷酸烯醇丙酮酸羧激酶 (phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK-C) 和糖酵解关键酶丙酮酸激酶 (pyruvate kinase, PK) 的相对变化是线粒体功能下降的重要原因^[26]。

衰老还表现在机体利用主要代谢底物（如葡萄糖、脂肪酸和氨基酸）的动态平衡被破坏。Feng 等研究显示，随着线虫年龄的增长，PEPCK-C 表达和活性均逐渐下降，而 PK 活性反而增加，将能量代谢从氧化代谢转为无氧糖酵解^[27]；因而 Feng 等提出以 PEPCK-C 和 PK 相对变化为特征的代谢重编程是衰老的重要驱动因素^[26]。

能量代谢从氧化代谢向无氧糖酵解的转变表明，老年时需要更多的葡萄糖作为能量来源。然而，研究显示，骨骼肌、脑和其他耗能组织的葡萄糖摄取量随着年龄的增长而逐渐减少，其机制可能是胰岛素信号受损^[28]、胰岛素敏感性降低^[29]和葡萄糖转运蛋白表达降低等^[30]。因此，老年时糖异生和由此产生的血糖相应增加。在病理状态下（如房颤时），葡萄糖需求增加，但可用葡萄糖较少，导致机体内葡萄糖的动态平衡被破坏。老年是胰岛素抵抗的一个重要危险因素，多项临床研究表明 35%~60% 老年人存在胰岛素抵抗或罹患 2 型糖尿病^[31]。美国国家健康与营养调查 (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES) 显示，56.9% (1988~1994 年) 或者 58.9% (1999~2002 年) 的老年人 (≥ 60 岁) 存在糖尿病或者糖耐量受损^[32]。一项针对日裔美国老年人的队列研究 ($n = 3\,741$, 71~93 岁) 显示，39% 老年人存在糖耐量受损^[33]。此外，随着年龄增长，脂肪酸摄入增加，但脂肪酸氧化下降，导致脂肪的异位沉积和脂毒性，并最终导致细胞功能损伤^[34]。2021 年一项 Meta 分析结果显示，中国老年人 (≥ 60 岁) 血脂异常总体患病率高达 47.0%，稍低于欧美国家的 60.3%^[35]。衰老时，脂代谢紊乱对细胞功能的影响主要有三种机制^[34]：(1) 线粒体功能障碍导致脂肪酸氧化被抑制，能量利用不足，可导致细胞功能改变；(2) 异位沉积的脂肪可以分

泌多种脂肪因子,对邻近组织器官产生不利影响;(3) 脂肪酸氧化和脂肪酸摄取之间的不平衡导致中间代谢产物的累积,破坏细胞正常生理功能。

总之,老年心肌存在一定的代谢重构:脂肪酸氧化降低、线粒体功能障碍导致能量代谢从氧化代谢向无氧糖酵解的转变,代偿性的酮体代谢供能增强^[36](图1)。衰老相关的能量代谢的确切变化、其生理影响及其对衰老的贡献尚有待深入挖掘,有助于对衰老机制的理解和基于机制的调节衰老策略的开发。

2.2 代谢灵活性受损是衰老和房颤的共同特征

过去几十年中,代谢对衰老和寿命的影响越来越受到关注,学者们逐渐发现老年和房颤患者具有相类似的代谢变化趋势(图1)。房颤时为了能够快速提供能量和降低对氧气的消耗,心肌更依赖无氧糖酵解供能。房颤的心肌细胞具有以下代谢特点:(1) 能量代谢转向胎儿代谢表型,即糖酵解增加,研究显示,与窦性心律患者相比,永久性房颤患者糖酵解相关基因表达显著增加^[12];(2) 持续性房颤患者表现出 β -羟基丁酸生成增加、生酮氨基酸(酪氨酸和甘氨酸)和3-氧代酸-辅酶A转移酶1(3-oxoacid CoA-transferase 1, OXCT1/SCOT, 酮体代谢的限速酶)增加,提示房颤患者酮体代谢增加^[37];(3) 房颤会导致线粒体功能障碍、活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成增加和ATP生成减少^[38]。衰老可导致线粒体功能障碍,进而引起代谢从有氧代谢到无氧糖酵解的改变,因此老年心肌细胞也具有类似的代谢特点^[39]:(1) 老年心肌脂肪酸氧化被抑制、糖酵解及葡萄糖分解代谢相应增加;(2) 老年心肌酮体代谢增加;(3) 老年心肌存在线粒体结构和功能受损。衰老和房颤时这种代谢改变的一致性可能是老年房颤高发的重要原因。

进一步深入的研究提示,代谢灵活性受损可能是衰老和房颤之间的纽带。López-Otín等人最初提出衰老的9大共同特征^[40],于2023年扩充为12大特征^[41],包括基因组不稳定性、端粒损耗、表观遗传学改变、蛋白质稳态丧失、大自噬失能、营养感知失调、线粒体功能障碍、细胞衰老、干细胞耗竭、细胞间通讯改变、慢性炎症和生态失调,其中非常重要的一个特征是营养感知失调,即代谢灵活性丧失。线粒体功能障碍和由此导致的向无氧糖酵解的代谢转变,以及最终的代谢灵活性受损被认为是衰老的重要驱动因素^[42, 43]。一项纳入168名受试者的

临床研究表明,代谢灵活性(用机体空腹状态和胰岛素激活的呼吸商变化来衡量)与衰老呈负相关,主要归因于胰岛素抵抗^[44]。

胰岛素敏感性是代谢灵活性的核心。胰岛素抵抗是各种心血管疾病的“共同土壤”。大量研究表明,与年轻人相比,老年人糖耐量和胰岛素敏感性显著下降、2型糖尿病发病率显著升高,其机制可能与GLUT4表达减少和胰岛素激活的Akt活性下降相关^[45]。而胰岛素信号受损和胰岛素抵抗是房颤的重要病理学机制^[8]。

线粒体功能障碍对人类衰老的推动作用被广泛探究,其中最著名的假说是自由基衰老理论:氧化应激的增加导致线粒体DNA大量突变,进而影响细胞和器官功能。衰老时过量氧化应激导致线粒体功能障碍,引起能量代谢从有氧代谢到无氧糖酵解转变^[39]。此外,线粒体功能障碍与胰岛素抵抗密切相关,衰老时线粒体功能障碍可导致机体胰岛素抵抗^[42],进而促进房颤的发生。与此相一致,本研究组的研究结果显示,C57BL/6J小鼠经饮水给予2%琥珀酸钠7周后,小鼠心房结构重构和房颤易感性显著增加,其机制可能与线粒体结构和功能障碍以及由此产生的胰岛素抵抗有关^[46]。

最近有学者提出在房颤中存在Warburg效应(Warburg effect),这一效应最早在肿瘤研究中被提出,即代谢模式从氧化磷酸化转变为有氧糖酵解^[47]。房颤时,为了能够快速提供能量和降低对氧气的消耗,心肌更依赖葡萄糖供能而非脂肪酸,导致能量代谢转变为“胎儿表型”,此时心房乳酸生成量显著增加,糖酵解酶表达上调,但氧化磷酸化速率较低^[43]。老年时线粒体功能障碍,无氧糖酵解供能增加^[39],也表现为一定的Warburg效应。丙酮酸脱氢酶激酶4(pyruvate dehydrogenase kinase 4, PDK4)是葡萄糖有氧氧化和Warburg效应的关键调控因子。在阵发性房颤犬模型中,二氯乙酸(dichloroacetic acid, DCA)可特异性抑制PDK4,增加葡萄糖氧化,进而减轻代谢应激、心肌纤维化重塑和房颤风险^[48]。

综上,以下4个方面可提示代谢灵活性在老年高发房颤中发挥重要作用:(1) 老年人群普遍存在代谢灵活性受损现象,导致其提供和调节底物的能力下降,如去脂体重(fat-free mass, FFM)的逐渐减少、心肺适应性的下降和运动过程中脂肪氧化能力的受损等,这一现象可能是随着年龄增长肌肉质量减少的结果,也可能是衰老过程本身的结果^[49];

(2) 房颤发生时也面临代谢底物的转变，从脂肪酸代谢转变为糖酵解，以此能够快速供能^[12]，因此心脏维持代谢灵活性以抑制房颤发生尤为重要；
(3) 衰老和房颤具有相似的代谢变化趋势，均表现

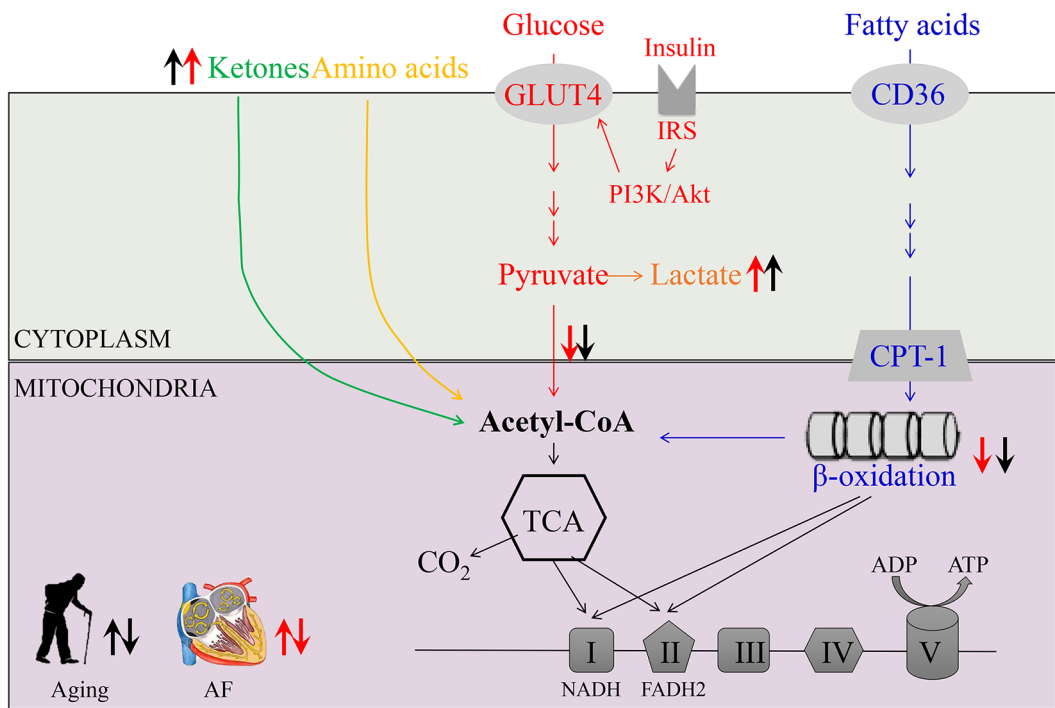


图 1. 老年和房颤患者具有类似的代谢特征

Fig. 1. The elderly and patients with atrial fibrillation (AF) have similar metabolic characteristics. Both aging myocardium and trembling myocardium have certain metabolic remodeling such as decreased fatty acids oxidation and glucose oxidation, increased ketones metabolism and anaerobic glycolysis, suggesting the elderly and patients with AF have similar metabolic characteristics. ADP, adenosine diphosphate; Akt, protein kinase B; ATP, adenosine triphosphate; CD36, cluster of differentiation 36; CPT-1, carnitine palmityl transferase 1; FADH₂, flavin adenosine dinucleotide 2; GLUT4, glucose transporter 4; IRS, insulin receptor substrate; NADH, nicotinamide adenine dinucleotide; PI3K, phosphoinositide 3-kinase; TCA, tricarboxylic acid cycle.

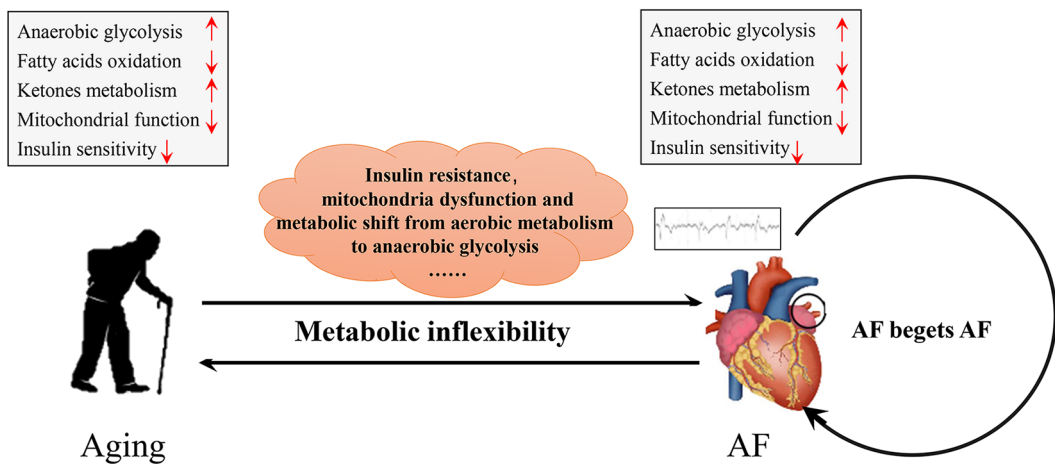


图 2. 老年房颤的代谢机制：代谢灵活性受损介导衰老和房颤相互促进、形成恶性循环

Fig. 2. Metabolic mechanism of atrial fibrillation (AF) in the elderly: metabolic inflexibility mediates the mutual promotion and formation of a vicious cycle between aging and AF. The elderly and patients with AF have similar metabolic characteristics, such as decreased fatty acids oxidation, increased anaerobic glycolysis and ketones metabolism, resulting in mitochondrial dysfunction and insulin resistance in the myocardium, thereby promoting each other and forming a vicious cycle.

为线粒体功能障碍和代偿性无氧糖酵解增加, 而大量研究表明这一过程在房颤和衰老进程中均发挥重要作用^[50]; (4) 代谢灵活性的主要调节因子 (如 AMPK 和 SIRT3 等) 在衰老和房颤进展中均起主导作用: AMPK 信号通路是能量代谢和衰老的关键调控点和结合点^[51], AMPK 信号能够改善心房肌能量代谢来预防房颤, 并且其上游激酶 LKB1 基因敲除小鼠表现为自发性房颤, 这提供了 AMPK 信号通路在房颤发生中发挥重要作用的最直接证据^[19]; SIRT3 心肌特异敲除小鼠也表现出一定的代谢灵活性受损, 如对能量底物葡萄糖的依赖程度有所增加和支链氨基酸代谢增加^[52], 而 SIRT3 基因敲除小鼠会出现衰老表型, 并且激活 SIRT3 信号是间歇性饮食抑制肥胖相关房颤的重要机制^[18]。因此, 我们提出老年房颤的代谢机制: 代谢灵活性受损介导衰老和房颤相互促进、形成恶性循环 (图 2)。但更加明确的结论还需要更多干预实验来支持。

3 基于代谢机制的老年房颤治疗策略

生活方式干预, 包括运动训练和饮食干预, 可提高代谢灵活性, 从而减少肥胖、内脏脂肪沉积和异位脂质堆积等。运动是改善代谢灵活性和延长健康衰老的主要预防策略^[53]。研究显示, 非肥胖老年女性 [(66.7 ± 1.5) 岁] 快走 1 h 后骨骼肌胰岛素敏感性显著改善, 并且能维持到第二天^[54]。与此相一致, 老年大鼠游泳运动 (1.5 h × 2; 间隔 45 min) 后第二天 (16 h 后) 胰岛素敏感性仍然显著增加^[55]。限制热量摄入是延长寿命的最有效方法之一。临床和动物研究均证明能量限制饮食方案可有效增强代谢灵活性^[43]。本研究组前期研究也显示, 间歇性禁食改善肥胖房颤小鼠房颤易感性和心房重构, 其机制可能与 SIRT3 激活和改善胰岛素敏感性有关, 这表明间歇性禁食是一种改善代谢灵活性和切实可行的房颤管理干预策略^[16]。

通过干预与代谢相关的分子和信号通路也能够改善机体代谢灵活性, 这些通路包括 AMPK、SIRT3 和 PPAR γ 辅助激活因子 1 α (PPAR γ coactivator 1 α , PGC1 α) 等^[43]。临床研究表明代谢相关的一些药物在治疗疾病的同时也能够降低房颤风险。如一项包含 645 710 名 2 型糖尿病患者的队列研究显示, 二甲双胍能够降低糖尿病患者房颤风险^[20]; SGLT2 抑制剂达格列净可将 2 型糖尿病高危患者房颤 / 房扑事件发生率降低 19%^[21]; 一项最终纳入 16 个随

机对照试验、包含 38 335 名 2 型糖尿病患者的 Meta 分析表明 SGLT2 抑制剂能够降低 2 型糖尿病患者房颤 / 房扑风险^[56]。二肽基肽酶 4 抑制剂 (dipeptidyl peptidase IV inhibitor, DPP4i) 能够通过抑制二肽基肽酶 4 进而提高循环中的肠促胰岛素激素 [胰高血糖素样肽 -1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 和葡萄糖依赖性促胰岛素释放多肽 (glucose-dependent insulintropic peptide, GIP)] 水平, 最终改善胰岛素敏感性和治疗 2 型糖尿病。此外, 一项纳入 20 个研究、包含 23 577 名患者的 Meta 分析表明他汀类药物可显著降低房颤新发和复发风险^[22]。

4 结语

衰老是 21 世纪生物医学面临的重要挑战之一。房颤是心血管流行病, 主要发生在有心血管基础疾病的老年人中, 易导致脑卒中、心力衰竭等严重后果。老年患者还容易并发高血压、糖尿病、冠心病等慢性疾病, 使其治疗更为复杂。因此深入探究房颤的发病机制及其防治措施具有重要的意义。心脏是一个高耗能的器官, 需要高度代谢灵活性来维持正常心脏功能。房颤与代谢紊乱密切相关, 房颤患者存在胰岛素抵抗和有氧代谢向无氧糖酵解转变等代谢灵活性受损现象。结合本研究组与他人的研究成果, 我们于 2022 年首次提出心房肌代谢灵活性受损是房颤的重要病理机制^[8]。老年时也存在代谢灵活性受损, 并表现出和房颤类似的变化趋势, 如胰岛素抵抗、线粒体功能障碍和有氧代谢向无氧糖酵解的代谢转变等。据此, 我们提出老年房颤高发的代谢机制: 代谢灵活性受损介导衰老和房颤相互促进、形成恶性循环, 从而为老年房颤的防治提供干预策略。但也应该充分认识到老年房颤人群的代谢背景比较复杂, 有必要深入理解和挖掘这些代谢差异, 并通过临床和基础研究进一步探究和完善老年房颤的代谢机制, 这将有助于实现老年房颤患者的个性化、精准化诊疗, 最终改善老年房颤高发的现状。

参考文献

- 1 Kornej J, Benjamin EJ, Magnani JW. Atrial fibrillation: global burdens and global opportunities. *Heart* 2021; 107(7): 516–518.
- 2 Huang CX (黄从新). *Blue Book on the Prevention and Treatment of Atrial Fibrillation in China 2018*. Beijing: People's Health Publishing House (人民卫生出版社), 2019 (in Chinese).

- 3 Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021; 42(5): 373–498.
- 4 Taniguchi N, Miyasaka Y, Suwa Y, Harada S, Nakai E, Shiojima I. Heart failure in atrial fibrillation - An update on clinical and echocardiographic implications. *Circ J* 2020; 84: 1212–1217.
- 5 Rostock T, Steven D, Lutomsy B, Servatius H, Drewitz I, Klemm H, Müllerleile K, Ventura R, Meinertz T, Willems S. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation in the pulmonary veins. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 2153–2160.
- 6 Du X, Guo L, Xia S, Du J, Anderson C, Arima H, Huffman M, Yuan Y, Zheng Y, Wu S, Guang X, Zhou X, Lin H, Cheng X, Dong J, Ma C. Atrial fibrillation prevalence, awareness and management in a nationwide survey of adults in China. *Heart* 2021; 107: 535–541.
- 7 Rahman F, Kwan GF, Benjamin EJ. Global epidemiology of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol* 2014; 11: 639–654.
- 8 Qin X, Zhang Y, Zheng Q. Metabolic inflexibility as a pathogenic basis for atrial fibrillation. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 8291.
- 9 Neubauer S. The failing heart -- An engine out of fuel. *N Engl J Med* 2007; 356: 1140–1151.
- 10 Chowdhary A. The role of magnetic resonance imaging and spectroscopy in the assessment of disease pathophysiology in patients with type 2 diabetes mellitus [D/OL]. University of Leeds, 2022. <https://etheses.whiterose.ac.uk/33073/>
- 11 Neely JR, Morgan HE. Relationship between carbohydrate and lipid metabolism and the energy balance of heart muscle. *Annu Rev Physiol* 1974; 36: 413–459.
- 12 Barth AS, Merk S, Arnoldi E, Zwermann L, Kloos P, Gebauer M, Steinmeyer K, Bleich M, Käb S, Hinterseer M, Kartmann H, Kreuzer E, Dugas M, Steinbeck G, Nabauer M. Reprogramming of the human atrial transcriptome in permanent atrial fibrillation: expression of a ventricular-like genomic signature. *Circ Res* 2005; 96(9): 1022–1029.
- 13 Polina I, Jansen HJ, Li T, Moghtadaei M, Bohne LJ, Liu Y, Krishnaswamy P, Egom EE, Belke DD, Rafferty SA, Ezeani M, Gillis AM, Rose RA. Loss of insulin signaling may contribute to atrial fibrillation and atrial electrical remodeling in type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020; 117: 7990–8000.
- 14 Chan YH, Chang GJ, Lai YJ, Chen WJ, Chang SH, Hung LM, Kuo CT, Yeh YH. Atrial fibrillation and its arrhythmogenesis associated with insulin resistance. *Cardiovasc Diabetol* 2019; 18: 125.
- 15 Maria Z, Campolo AR, Scherlag BJ, Ritchey JW, Lacombe VA. Dysregulation of insulin-sensitive glucose transporters during insulin resistance-induced atrial fibrillation. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2018; 1864: 987–996.
- 16 Zhang Y, Fu Y, Jiang T, Liu B, Sun H, Zhang Y, Fan B, Li X, Qin X, Zheng Q. Enhancing fatty acids oxidation via *L*-carnitine attenuates obesity-related atrial fibrillation and structural remodeling by activating AMPK signaling and alleviating cardiac lipotoxicity. *Front Pharmacol* 2021; 12: 771940.
- 17 Qin X, Fu Y, Fan J, Liu B, Liu P, Zhang Y, Jiang T, Zheng Q. Melatonin increases susceptibility to atrial fibrillation in obesity via Akt signaling impairment in response to lipid overload. *J Pineal Res* 2023; 74(3): e12851.
- 18 Zhang Y, Gao F, Gong H, Fu Y, Liu B, Qin X, Zheng Q. Intermittent fasting attenuates obesity-related atrial fibrillation via SIRT3-mediated insulin resistance mitigation. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2023; 1869: 166638.
- 19 Ozcan C, Battaglia E, Young R, Suzuki G. LKB1 knockout mouse develops spontaneous atrial fibrillation and provides mechanistic insights into human disease process. *J Am Heart Assoc* 2015; 4: e001733.
- 20 Chang SH, Wu LS, Chiou MJ, Liu JR, Yu KH, Kuo CF, Wen MS, Chen WJ, Yeh YH, See LC. Association of metformin with lower atrial fibrillation risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based dynamic cohort and *in vitro* studies. *Cardiovasc Diabetol* 2014; 13: 123.
- 21 Zelniker TA, Bonaca MP, Furtado RHM, Mosenzon O, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Budaj A, Kiss RG, Padilla F, Gause-Nilsson I, Langkilde AM, Raz I, Sabatine MS, Wiviott SD. Effect of dapagliflozin on atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus: insights from the DECLARE-TIMI 58 trial. *Circulation* 2020; 141: 1227–1234.
- 22 Fang W, Li HJ, Zhang H, Jiang S. The role of statin therapy in the prevention of atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 74: 744–756.
- 23 Kelley DE, Goodpaster B, Wing RR, Simoneau JA. Skeletal muscle fatty acid metabolism in association with insulin resistance, obesity, and weight loss. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1999; 277: E1130–E1141.
- 24 van der Rijt S, Molenaars M, McIntyre RL, Janssens GE,

- Houtkooper RH. Integrating the hallmarks of aging throughout the tree of life: A focus on mitochondrial dysfunction. *Front Cell Dev Biol* 2020; 8: 594416.
- 25 Wilson MMG, Morley JE. Invited review: Aging and energy balance. *J Appl Physiol* 2003; 95: 1728–1736.
- 26 Feng Z, Hanson RW, Berger NA, Trubitsyn A. Reprogramming of energy metabolism as a driver of aging. *Oncotarget* 2016; 7: 15410–15420.
- 27 Yuan Y, Hakimi P, Kao C, Kao A, Liu R, Janocha A, Boyd-Tressler A, Hang X, Alhoraibi H, Slater E, Xia K, Cao P, Shue Q, Ching TT, Hsu AL, Erzurum SC, Dubyak GR, Berger NA, Hanson RW, Feng Z. Reciprocal changes in phosphoenolpyruvate carboxykinase and pyruvate kinase with age are a determinant of aging in *Caenorhabditis elegans*. *J Biol Chem* 2016; 291: 1307–1319.
- 28 Muzumdar R, Ma X, Atzmon G, Vuguin P, Yang X, Barzilai N. Decrease in glucose-stimulated insulin secretion with aging is independent of insulin action. *Diabetes* 2004; 53: 441–446.
- 29 Karakelides H, Irving BA, Short KR, O'Brien P, Nair KS. Age, obesity, and sex effects on insulin sensitivity and skeletal muscle mitochondrial function. *Diabetes* 2010; 59: 89–97.
- 30 Santos JM, Benite-Ribeiro SA, Queiroz G, Duarte JA. The effect of age on glucose uptake and GLUT1 and GLUT4 expression in rat skeletal muscle. *Cell Biochem Funct* 2012; 30: 191–197.
- 31 Dwimartutie N, Setiati S, Oemardi M. The correlation between body fat distribution and insulin resistance in elderly. *Acta Med Indones* 2010; 42(2): 66–73.
- 32 Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, Eberhardt MS, Flegal KM, Engelgau MM, Saydah SH, Williams DE, Geiss LS, Gregg EW. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in adults in the U.S. population: National Health And Nutrition Examination Survey 1999-2002. *Diabetes Care* 2006; 29(6): 1263–1268.
- 33 Rodriguez BL, Curb JD, Burchfiel CM, Huang B, Sharp DS, Lu GY, Fujimoto W, Yano K. Impaired glucose tolerance, diabetes, and cardiovascular disease risk factor profiles in the elderly. The Honolulu Heart Program. *Diabetes Care* 1996; 19(6): 587–590.
- 34 Chung KW. Advances in understanding of the role of lipid metabolism in aging. *Cells* 2021; 10: 880.
- 35 Chen ZL (陈曾丽), Jiang YL, Lu YT, Li J, Liao SQ, Liu MT. Dyslipidemia prevalence in Chinese older adults: a meta-analysis. *Chin Gen Prac (中国全科医学)* 2022; 25: 115–121 (in Chinese).
- 36 Xie S, Xu SC, Deng W, Tang Q. Metabolic landscape in cardiac aging: insights into molecular biology and therapeutic implications. *Signal Transduct Target Ther* 2023; 8: 114.
- 37 Mayr M, Yusuf S, Weir G, Chung YL, Mayr U, Yin X, Ladroue C, Madhu B, Roberts N, De Souza A, Fredericks S, Stubbs M, Griffiths JR, Jahangiri M, Xu Q, Camm AJ. Combined metabolomic and proteomic analysis of human atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 585–594.
- 38 Wiersma M, van Marion DMS, Wüst RCI, Houtkooper RH, Zhang D, Groot NMS, Henning RH, Brundel BJM. Mitochondrial dysfunction underlies cardiomyocyte remodeling in experimental and clinical atrial fibrillation. *Cells* 2019; 8(10): 1202.
- 39 Sithara T, Drosatos K. Metabolic complications in cardiac aging. *Front Physiol* 2021; 12: 669497.
- 40 López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell* 2013; 153: 1194–1217.
- 41 López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell* 2023; 186: 243–278.
- 42 Amorim JA, Coppotelli G, Rolo AP, Palmeira CM, Ross JM, Sinclair DA. Mitochondrial and metabolic dysfunction in ageing and age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol* 2022; 18(4): 243–258.
- 43 Smith RL, Soeters MR, Wüst RCI, Houtkooper RH. Metabolic flexibility as an adaptation to energy resources and requirements in health and disease. *Endocr Rev* 2018; 39(4): 489–517.
- 44 Stull AJ, Galgani JE, Johnson WD, Cefalu WT. The contribution of race and diabetes status to metabolic flexibility in humans. *Metabolism* 2010; 59: 1358–1364.
- 45 Shou J, Chen PJ, Xiao WH. Mechanism of increased risk of insulin resistance in aging skeletal muscle. *Diabetol Metab Syndr* 2020; 12: 14.
- 46 Zhang Y, Gong H, Jin L, Fan J, Liu P, Qin X, Zheng Q. Succinate predisposes mice to atrial fibrillation by impairing mitochondrial function via inactivating AMPK. *SSRN*; 2023. DOI: 10.2139/ssrn.4405648
- 47 Liu Y, Bai F, Liu N, Ouyang F, Liu Q. The Warburg effect: A new insight into atrial fibrillation. *Clin Chim Acta* 2019; 499: 4–12.
- 48 Hu HJ, Zhang C, Tang ZH, Qu SL, Jiang ZS. Regulating the Warburg effect on metabolic stress and myocardial fibrosis remodeling and atrial intracardiac waveform activity induced by atrial fibrillation. *Biochem Biophys Res Commun* 2019; 516: 653–660.
- 49 Blasco-Lafarga C, Monferrer-Marín J, Roldán A, Monteagudo P, Chulvi-Medrano I. Metabolic flexibility and mechanical efficiency in women over-60. *Front Physiol* 2022; 13: 869534.
- 50 Goyal MS, Vlassenko AG, Blazey TM, Su Y, Couture LE, Durbin TJ, Bateman RJ, Benzinger TL, Morris JC, Raichle

- ME. Loss of brain aerobic glycolysis in normal human aging. *Cell Metab* 2017; 26: 353–360.e3.
- 51 Burkewitz K, Zhang Y, Mair WB. AMPK at the nexus of energetics and aging. *Cell Metab* 2014; 20: 10–25.
- 52 Li P, Newhardt MF, Matsuzaki S, Eyser C, Pranay A, Peelor FF, Batushansky A, Kinter C, Subramani K, Subrahmanian S, Ahamed J, Yu P, Kinter M, Miller BF, Humphries KM. The loss of cardiac SIRT3 decreases metabolic flexibility and proteostasis in an age-dependent manner. *Geroscience* 2023; 45: 983–999.
- 53 Cartee GD, Hepple RT, Bamman MM, Zierath JR. Exercise promotes healthy aging of skeletal muscle. *Cell Metab* 2016; 23: 1034–1047.
- 54 Wang X, Patterson BW, Smith GI, Kampelman J, Reeds DN, Sullivan SA, Mittendorfer B. A ~60-min brisk walk increases insulin-stimulated glucose disposal but has no effect on hepatic and adipose tissue insulin sensitivity in older women. *J Appl Physiol* (1985) 2013; 114(11): 1563–1568.
- 55 Pauli JR, Ropelle ER, Cintra DE, De Souza CT, da Silva AS, Moraes JC, Prada PO, de Almeida Leme JA, Luciano E, Velloso LA, Carvalheira JB, Saad MJ. Acute exercise reverses aged-induced impairments in insulin signaling in rodent skeletal muscle. *Mech Ageing Dev* 2010; 131(5): 323–329.
- 56 Li W, Chen X, Xu L, Li Y, Luo B. SGLT2 inhibitors and atrial fibrillation in type 2 diabetes: a systematic review with meta-analysis of 16 randomized controlled trials. *Cardiovasc Diabetol* 2020; 19: 130.