

心房颤动发病机制的基础研究进展*

冯光玲¹, 郅强¹, 李欣欣¹, 曹亚选¹, 解金红^{2**}

(1. 河南中医药大学第一临床医学院 郑州 450000; 2. 河南中医药大学第一附属医院 郑州 450000)

摘要:心房颤动是最常见的进行性心律失常,患病率随年龄的增长呈指数增长,治疗主要是针对患者已有症状的改善,包括手术治疗、药物控制心室率、药物抗凝等,治疗手段十分局限。术后复发和药物并发症的存在使疗效一直存在争议,而且在预防方面也没有取得很好的效果,给社会及家庭带来了沉重负担。迄今为止,心房颤动的发病机制尚未完全明确,但了解心房颤动的发病机制对改善其治疗方式至关重要,因此,本文将目前发现的炎症、蛋白稳定损伤、钙处理异常、非编码RNA等发病机制与中医药研究发现相结合,分析中医药在心房颤动防治中的应用价值,以期为中心房颤动的治疗带来新思路。

关键词:心房颤动 发病机制 进展 中医药

doi: 10.11842/wst.20210605002 中图分类号: R2-03 文献标识码: A

心房颤动(atrial fibrillation, AF, 房颤)是一种常见、复杂、年龄相关的快速性心律失常,主要由心房主导折返环引起许多小折返环而导致的房律紊乱,以心房不协调活动、心房功能恶化为特征,不仅见于几乎所有的器质性心脏病,非器质性心脏病也可发生。据流行病学数据显示,2017年全球共有304.6万的房颤新发病例,仅成人患病率就高达2%-4%^[1],而且还逐年递增。在我国,随着社会人口老龄化问题的不断突出,房颤的患病率更是呈现明显的递增趋势,房颤已成为仅次于高血压、冠心病的第三大类心血管疾病。长时间的房颤不仅会导致心功能不全、动脉血栓形成,甚至会导致脑卒中,严重影响患者的生活质量,给家庭和社会带来巨大经济负担,严重的还会导致死亡。尽管房颤发病机制很复杂,但只有对其更深入的研究,才能有充分的理论依据对房颤的治疗进行创新。以往认为,房颤维持和触发机制主要有局灶触发、多发子波折返、局灶激动等;近年来,随着对房颤病理生理学的深入研究发现,房颤是多种机制共同作用的结果,包括氧化应激、自主神经反应、炎症反应等都与房颤相关;最近,房颤与NLRP3炎症小体、蛋白质

稳态异常、钙离子处理异常、非编码RNA等的关系更是受到人们的重视。本文就目前心房颤动发病机制的研究进展进行综述,结合中医药在各个机制中的可能靶点,以期为中心房颤的预防、治疗提供一些新的思路。

1 炎症反应与房颤

近年的研究来看,炎症反应是导致房颤发病的关键因素,炎性因子、炎症小体等的激活是诱发房颤产生的上游因素。

1.1 炎性因子与房颤

大量研究表明,房颤发病与炎性因子,如白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)^[5]、趋化因子MCP1(单核细胞趋化蛋白-1)^[6]、NOD样受体蛋白3(NLRP3)炎症小体^[7]等密切相关^[8]。IL-6、IL-1 β 、TNF- α 等促炎因子表达水平明显上调,激活房颤的异位激发,促进房颤维持底物的形成,进而导致阵发性、持续性、永久性房颤的发生发展。Abe等^[6]研究发现,MCP1与房颤发生和心房纤维化的风险增加呈正相关,血清中MCP1因子大量聚集,释放入血后,激活心房成纤维细胞、粘连蛋白等,导致

收稿日期:2021-06-05

修回日期:2022-05-22

* 国家自然科学基金委员会面上项目(81473508):黄杨宁通过抑制氧化应激改善房颤时犬心房重构的机制研究,负责人:解金红。

** 通讯作者:解金红,教授,硕士研究生导师,主要研究方向:心脏电生理基础与临床研究。

心房纤维化,加重房颤的发生。

王新东等^[9]的发现,稳律平悸颗粒可通过抑制炎症因子IL-6、TNF- α 等的释放,阻碍气阴两虚证患者心肌纤维化,维持房颤患者窦律心律,降低房颤复发率;进一步证实中医药通过抑制炎症因子释放来治疗房颤的发生发展是可能的。

1.2 NLRP3 炎症小体的激活与房颤

近年来的研究证实NLRP3小体与房颤之间关系是研究的热点及焦点话题。NLRP3小体的表达水平与心肌纤维化程度高度相关。

Yao等^[7]研究发现,NLRP3小体在心肌成纤维细胞上累积,促进炎症因子IL-6、IL-1 β 、TNF- α 等的分泌及成熟,启动炎症反应,诱发心房肌肥厚,心肌纤维化,诱导房颤发生。NLRP3小体表达下调时,炎症因子分泌受阻,可能通过逆转心房肌的肥厚,降低房颤诱发率。而且有研究发现,中医药可以通过抑制心肌细胞NLRP3炎症小体的激活来改变房颤的发生发展,Qiu等^[10]就证实了,丹参多酚酸盐可通过抑制NLRP3炎症小体的激活来降低心肌梗死后房颤的发生风险。

目前对于引起心房NLRP3炎症小体激活的因素知之甚少,但NLRP3炎症小体与细胞焦亡的激活关系密切,探索细胞焦亡与房颤发生发展的关系或许可以是研究NLRP3炎症小体激活与房颤关系的新切入点。

2 蛋白稳态与房颤

蛋白稳态损伤已被确定为房颤的驱动因素。到目前为止,已经发现与蛋白稳态损伤有关,且在促进心房重构和房颤发生发展中发挥作用的机制有3种:蛋白质质量控制系统(PQC系统)受损、靶向组蛋白去乙酰化酶(HDAC)诱导的微管网络破坏、DNA损伤诱导的聚腺苷酸二磷酸核糖转移酶-1(PARP-1)激活耗尽线粒体中NAD⁺水平。

2.1 PQC 系统受损

热休克蛋白(HSP)对维持PQC系统稳定,延缓房颤发生发展具有重要作用。

蛋白质是参与心肌细胞正常功能的多功能复杂大分子,PQC系统密切监测着蛋白质合成、成熟、运输、分解的平衡,即蛋白质的稳定。PQC中的主要参与者包括伴侣蛋白、泛素-蛋白酶体系统、自噬系统等^[13],任何一个参与者发生改变,都会导致蛋白质的变化,影响功能。在持续性房颤患者心房组织中,HSP

会随着房颤持续时间的延长而耗尽,导致蛋白稳定失衡,进而导致心房结构重构和房颤进展。谷玉雷等^[14]发现,HSP22可通过抑制WNT/ β -catenin信号通路来抑制成纤维细胞的增殖,抑制心肌纤维化,进而抑制心房结构重构和房颤进展;药物作用或HSPB1基因过表达时增强内源性热休克反应,增加热休克蛋白量,减少消耗,从而抑制房颤底物的扩增,抑制房颤的发生^[15-17]。

还有研究发现了一些中药如参附注射液^[18]、健心平律丸^[19]等可以通过提高HSP的表达来保护心肌,减少房颤的发生;前者通过提高心肌HSP70的活性和表达量,抑制炎症反应,保护心肌;后者通过上调HSP70的表达抑制心肌纤维化,减少电重构,减轻心房重构,抑制心房颤动的发生发展。

2.2 HDAC 激活诱导微管网络破坏

研究发现,HDAC激活会诱导微管破坏,导致动作电位时程改变,促进心房电重构,促进房颤发生与进展^[20]。

正常心肌细胞功能与蛋白平衡网络、细胞骨架有关。细胞骨架提供细胞器与心肌收缩特性之间的联系。细胞骨架由肌动蛋白细丝、中间丝蛋白、微管组成。微管与膜相关蛋白、肌球蛋白、核膜相互作用,调节细胞器之间的信号传递,及蛋白稳定网络中泛素化蛋白的运输^[21]。HDACs激活,影响心肌细胞不同蛋白的转录后调控^[22],影响离子电流变化;如心房肌细胞中的HDAC6激活^[20],导致 α -微管蛋白去乙酰化和解聚,使其易被钙蛋白酶加速降解,导致钙瞬时电流损失、收缩功能障碍,促进房颤发生;敲除HDAC6后,TGF- β 1诱导的肌成纤维细胞和成纤维细胞减少^[23]。

大量研究证实了HDAC在房颤中的调控作用。HDAC很可能是药物发挥疗效的关键靶点,通过抑制HDAC的激活,可能能够达到上游治疗的目的。

2.3 DNA 损伤诱导的PARP-1 激活和NAD⁺耗竭

DNA损伤可导致线粒体功能障碍^[25],线粒体障碍又会导致DNA损伤^[26],使PARP-1激活、NAD⁺耗尽,促进房颤的发生发展。

心房肌细胞的能量来源主要是线粒体,线粒体功能障碍会导致DNA损伤,使PARP-1激活NAD⁺耗竭促进房颤发生^[27-28]。细胞内向Na⁺电流、细胞缝隙连接会影响ATP及活性氧的产生,ATP减少、活性氧物种(ROS)异常,导致线粒体异常;活性氧增加损伤DNA

时会激活 PARP-1 以试图修复,当 PARP-1 过度激活,细胞内的 NAD^+ 耗尽,加剧心肌细胞的氧化损伤,促进房颤的发生发展^[26]。

线粒体障碍导致的 DNA 损伤既可能是诱发房颤的原因亦可能是房颤导致的结果。石树青^[29]等人用芪珀生脉颗粒治疗房颤大鼠时能通过促进线粒体生物合成,保护线粒体结构,减少房颤的发生,也进一步验证了上述猜想。

3 钙离子处理异常与房颤

在心房颤动患者的心房肌细胞中,钙离子(Ca^{2+})处理异常是一种常见的现象^[30],是导致心房重构、线粒体功能障碍的重要因素,会促进房颤的发生发展。

自发性钙释放事件(SCaEs)可能导致外向电流 I_{K1} 减少和内向 $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ 交换电流增加不平衡,导致自发去极化^[31],促进心房的电重构增加房颤的易感性,诱导房颤的发生。2 型 Ryanodine 受体(RyR2)通道功能障碍、肌浆网(SR)钙超载时,会促进 SCaEs 的发生^[32]; RyR2 相关钙调蛋白的丢失又会导致 RyR2 功能障碍,如负责将 PP-1 靶向 RyR2 的亚基,刺亲素 PP1R3A(也称为 RGL)的丢失^[33]。氧化应激会导致 CaMKII 活性增加^[34],急性 CaMKII 激活通过早后除极(EAD)介导触发房颤^[35-36];氧化的 Ca^{2+} 调蛋白依赖性蛋白激酶 II (CaMK II) 会启动 RyR2 高度磷酸化,引起电重构和 Ca^{2+} 超载,诱导 Ca^{2+} 损伤;心房快速激活通过 CD44/NOX4 信号促进氧化应激^[37],则可能形成一个诱发房颤的恶性循环。局部 CaMKII 和 PKA(蛋白激酶 A)活性、RyR2 相关蛋白磷酸酶-1(PP-1)和 RyR2 相关蛋白磷酸酶-2a(PP-2a)的数量等都会影响 RyR2 的磷酸化;PP-1 亚基和内源性 PP-1 调节因子在房颤患者心房肌细胞中的表达改变^[38],也进一步证实上述观点。

CaMKII 对心肌内膜 Na^+ 的调节可能是房颤相关的 Ca^{2+} 处理异常和相关异位活动调节的关键^[39]。通过非失活 Na^+ 通道(持续性/迟发性 Na^+ 电流[I_{Na} , Late])增加的 Na^+ 内流促进了动物模型中的 Ca^{2+} 处理异常,可导致房颤发生;依赖于 CaMKII 的 ser571 过磷酸化后重整亚基 NaV1.5 潜在的增加了非失活 Na^+ 通道的 Na^+ 电流,促进了 Ca^{2+} 处理异常,可能形成促进房颤的正反馈回路^[39]。SR 钙超载和 CaMKII 过度活动引起 TCW(触发的钙离子波)和 CaMKII 依赖性的持续性 Na^+ 电流失调,会导致心房肌的心肌细胞中产生心律失常活动,

增加房颤发生风险^[40]。

氧化应激引起急性 CaMKII 激活通过早后除极(EAD)介导的房颤,可通过抑制迟发性 Na^+ 电流来抑制^[35-36];线粒体通过调节线粒体 Ca^{2+} 单向转运体(MCU)来抑制线粒体 Ca^{2+} 内流,减弱房颤重构^[41];包括使用药物利伐沙班抑制 Ca^{2+} 内流,可调节心房成纤维细胞的活性抑制房颤发生^[42]等都证明了 Ca^{2+} 的重要性,反应 Ca^{2+} 异常是导致房颤发生发展的重要因素。

4 非编码 RNA 与房颤

在庞大的基因组序列中,只有 2% 的人类基因组序列最终被翻译成蛋白质,而 85% 转录成了非编码 RNA(ncRNA)。ncRNA 是由基因组转录而成的不编码蛋白质的 RNA 分子,主要包括微小 RNA(MicroRNAs)、长链非编码 RNA(lncRNA)、环状 RNA(circRNA)等。

4.1 MicroRNA 与房颤

MicroRNAs(miRNA)是一种小的非编码 RNA,由核 DNA 编码,并由 RNA 聚合酶 II 转录。miRNA 主要通过与其 mRNA 内的互补靶点结合,在转录后调控基因表达,通常是在 3'UTR 内。miRNA 可以通过参与心肌电重构与结构重构对房颤产生影响。

miR-101-3p、miR-151a-3p 等^[43],通过调节离子通道蛋白调节外向 K^+ 电流通道,如超快速延迟整流 K^+ 电流(I_{Kur})、电压依赖性延迟整流 K^+ 通道(I_{Kr})、延迟整流 K^+ 通道电流(I_{Ks})等来使离子流发生变化,使动作电位时程发生变化,参与房颤心肌电重构的发生。miR-4443(hsa-miR-4443)可通过调节 TGF- β 1/ α -SMA/胶原信号传导通路抑制心肌成纤维细胞增殖,抑制心房结构重构^[44];在结构重构的房颤患者中,hsa-miR-4443 显著降低,也进一步验证了上述机制。

研究还发现人外泌体中的 miR-382-3p 异常富集与房颤结构重构有关^[45]。Wang 等^[46]还通过高通量测序实验,验证 4 种差异表达(DE)的血浆外泌体 miRNA,包括 miR-483-5p, miR-142-5p, miR-223-3p, miR-223-5p,可能通过外泌体运输在房颤发病中发挥作用。miR-103a、miR-107、miR-320d、miR-486、let-7b 等^[47]5 种血清外泌体中的 miRNA,在房颤患者中的表达也升高;甚至 Harling^[48]提出血清 miRNA-483-5p 高表达可作为术后房颤的预测指标。

miRNA 与房颤已经发现了多方面的联系,通过血

清表达水平预测房颤发生发展;通过调控表达来调控离子流的变化,改善心房肌电重构;通过调节纤维化相关传导通路,改善心房肌结构重构;通过血浆外泌体运输来发挥作用等;这些联系未来都可能成为预防房颤发生的上游靶点,值得继续深入。

4.2 lncRNA与房颤

当前对长链非编码RNA(lncRNA)的定义是200个核苷酸长的非编码RNA,构成的广泛多样的非编码RNA组,结构与蛋白质编码RNA类似,但无编码蛋白质的能力^[49]。lncRNA具有多种转录和转录后调控功能,其通常在染色质重塑、剪接调节、mRNA衰变等过程中发挥转录或转录后调节作用^[50]。

研究已发现,大多数与心血管疾病相关的候选基因都位于lncRNA中^[51,52],通过影响lncRNA的表达和功能来影响疾病发生发展。如lncRNA ENST00000540578可通过负调控KCNA4基因^[53],调节心脏动作电位的快速复极化,影响心房电重构^[54],参与房颤的发生;同时SCN4A的表达还受到lncRNA ENST00000583233的积极影响^[53],SCN4A突变可能导致严重心律不齐甚至心脏猝死^[55]。

lncRNA在房颤心房肌纤维化中也发挥作用。Cao等^[56-57]就发现PVT1 lncRNA在房颤患者心房中表达升高,PVT1通过海绵传导miR-128-3p而促进Tgfb/Smads信号,从而促进心房成纤维细胞增殖和胶原沉积,促进心房的结构重构。房颤患者心外膜脂肪组织(EAT)中高表达的lncRNA ENST00000477227^[58]通过NOS3导致脂质代谢功能障碍,导致脂肪浸润,心房肌心外膜下区域发生进行性纤维化^[59]。lncRNA ENST00000479930通过TTC3调节TGF- β 1诱导的上皮-间质转化及成纤维细胞分化;增加TTC3的表达导致心房纤维化,增加心房结构重构的进程^[60-61]。而Sun等^[62]发现lncRNA NRON可抑制心房肌细胞激活的M1巨噬细胞,缓解心房纤维化,进而缓解心房重构,也进一步肯定了lncRNA在房颤心房肌纤维化中的作用。

还有研究发现,lncRNALINC00694、RP11-243J16.7、RP11-535C21.3、RP11-20B24.7、RP11-603J24.17、RP11-1057B6.1、RP1-267L14.3、RP11-888D10.4等与TNF信号通路密切相关,可能通过调节TNF信号通路相关炎症途径来参与房颤的发病^[63];lncRNA-LINC00472可以通过调节LINC00472/miR-24/JP2/RyR2信号通路来参与房颤的发展;甚至部分

lncRNA的相互作用蛋白与房颤的关系也相当密切,这些发现都进一步表明其lncRNA与房颤密切相关^[65]。

尽管已经进行一些转录组学分析,鉴定了房颤中大量差异表达的lncRNA,但仅在实验动物模型或体外测定中报道lncRNA的功能作用测定,体内还未有发现;未来在体内进行相关测定后,通过不同lncRNA调节相关基因的表达来调节心房重构,治疗房颤还是可以期待的。

4.3 circRNA与房颤

环状RNA(circRNA)是由前体RNA以共价键首尾相连形成的闭合环状结构,具有很高的稳定性,是ncRNA的特殊成员。目前知道的circRNA功能包括调控基因转录、miRNA海绵、蛋白翻译、蛋白调控等^[67]。尽管目前circRNA在房颤发病中的作用机制并没有很明确;但近年来的研究也发现了部分circRNA,如circRNA-000203、circRNA-010567、CircRNA-100395等,可通过某些途径介导心房肌纤维化进而参与房颤的发生发展。

circRNA-000203可作为抗纤维化因子miR-26b-5p的海绵,与之相互作用,促进纤维化相关基因如结缔组织生长因子的表达,导致心肌纤维化的发生^[68]。circRNA-010567可通过miR-141/TGF- β 1途径介导I型胶原和II型胶原以及 α -SMA的表达,促进心肌纤维化^[69]。circRNA-100395可通过特异结合miR-144-3p,抑制miR-144-3p促心房肌成纤维细胞(HAFs)中纤维化相关基因的表达发挥抑制纤维化作用。circRNA hsa-circ-0000075和hsa-circ-0082096可能通过分别与GDF7和IFNG竞争miRNA来调节TGF- β 信号传导,通过TGF- β 信号通路参与房颤的发病^[70]。circRNA chr13-41887361-41865736-21625和chr13-100368574-100301460-67114在房颤患者心房组织中的表达明显上调^[71]。有研究者为了探讨房颤相关的circRNA与其亲本基因表达是否有关系,鉴定了5个与亲本基因显著相关的circRNA。观察到房颤患者的5个亲本基因中,TMEM245在被下调,其他4个基因,包括ATP13A3、FGGY、LAMA2、OMA1被上调^[70]。

就目前的研究来看,circRNA作为房颤的生物标志物是可能的,其在房颤的诊治中具有很大的潜力;研究circRNA作用时,应注意到其相互作用的miRNA的作用。目前中药调控相关circRNA发挥治疗作用主要用在抗肿瘤;以circRNA为靶点的中药抗房颤研

究,还需大量研究,其或许能为中医药治疗房颤的新药物研发提供了新的思路。

5 中医中房颤病因病机的认识

在中医相关理论中,房颤被归为心悸、惊悸、怔忡等范畴^[72]。在房颤的辨证论治方面,于兆欣^[73]认为痰瘀互结是重要的证型之一,其中痰饮、瘀血痹阻心脉,使心神失养为房颤的主要病机。与之类似的是,翁维良^[74]亦认为血瘀是房颤发生的病理基础之一。顾宁^[75]认为,房颤的病机总属本虚标实,而气阴两虚、心失所养则为其发病基础,气阴亏虚、阴阳失常,则经脉壅塞不通,舒缩失常,发为“心悸、怔忡”。房颤可突然发病,刘超峰^[76]认为这与“风邪”的善行而数变具有一致性,为中医临床上房颤的辨证论治提供了另外的见解。

中医药对房颤治疗有着独特的认识,现代中医在继承传统医学经验方法的同时,吸收大量现代医学的研究成果,形成了大量现代中医诊疗思路。现代医学辨证与中医辨证相结合是中医疗效评价客观化的需要,在未来会持续存在,并继续发展。目前中医对于房颤的治疗主要有经方、时方、自拟验方等。中医药治疗通过标本兼治,平调脏腑阴阳,在改善临床症状的同时,可协同增强西药疗效,降低西药的毒副作用,其毒副作用小、安全性高、多靶点作用、依从性高等优点,使中医药的在房颤中的应用会越来越广泛。

6 其他

6.1 DNA甲基化和组蛋白修饰与房颤

DNA甲基化是一种转录前修饰,能够通过将甲基添加到DNA的特定核苷酸来改变转录过程。DNA甲基化可能代表了一个重要的分子过程,能够将遗传变异与房颤易感性联系起来,在房颤的情况下,房颤患者的总体DNA甲基化水平显著增加,与年龄呈正相关^[77]。

Emelia的实验室已经确定了2个与流行性房颤显著相关的CpG位点,5个与突发房颤显著相关的CpG位点,以及14个先前报道的全基因组显著房颤相关SNP,每个都与至少1个CpG位点相关。研究发现rs6490029在CUX2位点与cg10833066的关联最为显著^[78]。KIF15甲基化可能通过调控蛋白酶体26S亚基ATP酶3(PSMC3)、肾小管间质性肾炎抗原(TINAG)、

nudix水解酶6(NUDT6)的表达在房颤的发病中发挥作用^[79]。

迄今为止,仅报道了通过乙酰化的转录修饰与房颤相关,DNA甲基化和组蛋白修饰在房颤中的作用尚处于起步阶段,还需要进一步研究。转录后修饰也在许多过程中有重要的生物学作用,包括细胞周期、代谢控制、DNA修复等,对基因转录特别重要。能否通过转录修饰对房颤相关遗传基因进行修饰,来改变房颤易感性是否也是一个新的切入点。

6.2 心房细胞间的传导异常与房颤

心房细胞间传导异常是房颤患者普遍存在的特征,在维持房颤中起着重要作用^[80-81]。细胞间的传导取决于连接蛋白,连接蛋白的数量、功能、定位等异常均会导致心房肌细胞之间的电传播异常,造成房颤再入电路的启动和稳定异常^[82],促进房颤进展;连接蛋白易受遗传的影响,可促进房颤的传导异常。连接蛋白的功能分子决定因素受到干扰时,也可能导致房颤;针对房颤连接蛋白功能障碍的治疗,例如Cx43基因治疗,已经被有效地用于抑制犬房颤的进展^[83],但运用在人身上还需要进一步研究。

影响传导的重要因素包括心房组织结构完整、有效的细胞间偶联、为传导提供电能的快速0相Na⁺电流的完整;其中心房组织结构完整受到纤维化的严重干扰;有效的细胞间偶联主要是由间盘中的连接蛋白通道决定^[84-85]。研究发现,冷诱导RNA结合蛋白(CIRP)可直接靶向其30个非翻译区,抑制Kv1.5, Kv4.2和Kv4.3 mRNA的表达^[86]来直接调节Kv1.5和Kv4.2/4.3通道的表达,调节心房肌细胞间的电传导,减弱房颤发作。

上述发现表明CIRP也是有希望进行房颤干预的潜在目标。

7 小结

炎症、蛋白稳定损伤、钙处理异常、非编码RNA等都与房颤发病相关,相互之间还会有联系,如NLRP3小体除了促进炎症因子的分泌及成熟启动炎症反应外,对心房肌细胞的离子通道蛋白有影响,会引起心房K⁺、Ca²⁺电流表达异常,引起心房肌动作电位的变化^[7, 12];lncRNA NRON沉默也与炎症反应有关系。机制之间的联系是否存在着某些靶点,能够让我们更好的防治房颤,值得我们去探究;虽然各论机制的研究

很重要,但是对于机制之间的交点研究,或许会更能推动房颤的治疗现状。探索潜在发病机制同时应该关注到不同发病机制的交点,开发针对房颤发病机制交点的靶点治疗,或许是进一步研究的关键。

虽然我们对于房颤病理生理学的认识仍然有欠缺,但目前房颤的研究还是取得了重大进展。房颤似乎是遗传、环境、细胞应激、生活方式等多种因素影响,最终导致的共同结果。除了对房颤发病机制进行进一步研究,增强公众意识,加强房颤筛查,采取有效干预措施控制可变的危险因素(包括高血压、冠状动脉疾病、心脏瓣膜病、心力衰竭、心肌病、糖尿病、肥胖、睡眠呼吸暂停、过量饮酒等)也很重要。

房颤发病及治疗后果的难以预测以及当前疗法

的局限性,使得当前的我们必须进一步改善其预防及治疗策略,仅靠西医或者中医都有一定弊端,只有结合双方的优点,取长补短,才能更好的防治房颤。房颤发病机制的多样性和机制之间的相互作用与中医药的多靶点作用有异曲同工之妙。但因为目前中医对于房颤的辨证论治尚无统一的标准,中药发挥作用局限于临床疗效,在具体机制研究及药物有效成分方面仍旧缺乏,使得中医药治疗房颤的开发及应用研究仍处于早期阶段。重视中医药在治疗房颤中的地位,加强中药现代药理学研究,充分利用现代技术发挥中医药特色,深入研究其作用机制,努力促进中西医结合并用改善房颤患者临床疗效,提高患者生活质量是未来房颤治疗的大方向。

参考文献

- Benjamin E J, Muntner P, Alonso A, et al. Heart disease and stroke statistics—2019 update: a report from the American heart association. *Circulation*, 2019, 139(10):e56–e528.
- Guichard J B, Xiong F, Qi X Y, et al. Role of atrial arrhythmia and ventricular response in atrial fibrillation induced atrial remodeling. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(2):462–471.
- Guichard J B, Xiong F, Qi X Y, et al. Role of atrial arrhythmia and ventricular response in atrial fibrillation induced atrial remodeling. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(2):462–471.
- Blum S, Meyre P, Aeschbacher S, et al. Incidence and predictors of atrial fibrillation progression: A systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm*, 2019, 16(4):502–510.
- Scott L, Li N, Dobrev D. Role of inflammatory signaling in atrial fibrillation. *Int J Cardiol*, 2019, 287:195–200.
- Abe I, Teshima Y, Kondo H, et al. Association of fibrotic remodeling and cytokines/chemokines content in epicardial adipose tissue with atrial myocardial fibrosis in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, 2018, 15(11):1717–1727.
- Yao C, Veleza T, Scott L, et al. Enhanced cardiomyocyte NLRP3 inflammasome signaling promotes atrial fibrillation. *Circulation*, 2018, 138(20):2227–2242.
- Weymann A, Popov A F, Sabashnikov A, et al. Baseline and postoperative levels of C-reactive protein and interleukins as inflammatory predictors of atrial fibrillation following cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Kardiol Pol*, 2018, 76(2):440–451.
- 王新东, 孙雪梅, 方祝元. 稳律平悸颗粒对心房颤动心肌纤维化干预效应的CMR T1 mapping定量评估. *南京中医药大学学报*, 2020, 36(3):307–312.
- Qiu H, Liu W, Lan T, et al. Salvianolate reduces atrial fibrillation through suppressing atrial interstitial fibrosis by inhibiting TGF- β 1/Smad2/3 and TXNIP/NLRP3 inflammasome signaling pathways in post-MI rats. *Phytomedicine*, 2018, 51:255–265.
- Varghese B, Feldman D I, Chew C, et al. Inflammation, atrial fibrillation, and the potential role for colchicine therapy. *Heart Rhythm*, 2021, 2(3):298–303.
- Qiu H, Liu W, Lan T, et al. Salvianolate reduces atrial fibrillation through suppressing atrial interstitial fibrosis by inhibiting TGF- β 1/Smad2/3 and TXNIP/NLRP3 inflammasome signaling pathways in post-MI rats. *Phytomedicine*, 2018, 51:255–265.
- Yadav K, Yadav A, Vashistha P, et al. Protein misfolding diseases and therapeutic approaches. *Curr Protein Pept Sci*, 2019, 20(12):1226–1245.
- 谷玉雷, 裴辉, 徐东, 等. 热休克蛋白22减轻转化生长因子 β 1诱导的成纤维细胞激活. *中华急诊医学杂志*, 2020, 29(8):1072–1077.
- van Marion D, Hu X, Zhang D, et al. Screening of novel HSP-inducing compounds to conserve cardiomyocyte function in experimental atrial fibrillation. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13:345–364.
- van Marion D M, Hu X, Zhang D, et al. Screening of novel HSP-inducing compounds to conserve cardiomyocyte function in experimental atrial fibrillation. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13:345–364.
- van Marion D, Dorsch L, Hoogstra-Berends F, et al. Oral geranylgeranylacetone treatment increases heat shock protein expression in human atrial tissue. *Heart Rhythm*, 2020, 17(1):115–122.
- 王海燕. 参附注射液对犬急性缺血再灌注心肌组织NF- κ B、HSP70和血清c-TnT的影响. 太原: 山西医科大学硕士研究生学位论文, 2007.
- 燕竹青, 何绪屏, 陈颖颖, 等. 健心平悸丸对心房颤动患者金属基质蛋白酶-2、血清热休克蛋白70表达的影响. *光明中医*, 2020, 35

- (19):3023–3024.
- 20 Brundel B, Li J, Zhang D. Role of HDACs in cardiac electropathology: Therapeutic implications for atrial fibrillation. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2020, 1867(3):118459.
 - 21 Toivola D M, Tao G Z, Habtezion A, *et al.* Cellular integrity plus: organelle-related and protein-targeting functions of intermediate filaments. *Trends Cell Biol*, 2005, 15(11):608–617.
 - 22 Zhang D, Hu X, Li J, *et al.* Converse role of class I and class IIa HDACs in the progression of atrial fibrillation. *J Mol Cell Cardiol*, 2018, 125:39–49.
 - 23 Tao H, Yang J J, Hu W, *et al.* HDAC6 promotes cardiac fibrosis progression through suppressing RASSF1A expression. *Cardiology*, 2016, 133(1):18–26.
 - 24 Cho J S, Moon Y M, Park I H, *et al.* Epigenetic regulation of myofibroblast differentiation and extracellular matrix production in nasal polyp-derived fibroblasts. *Clin Exp Allergy*, 2012, 42(6): 872–882.
 - 25 Hiona A, Sanz A, Kujoth G C, *et al.* Mitochondrial DNA mutations induce mitochondrial dysfunction, apoptosis and sarcopenia in skeletal muscle of mitochondrial DNA mutator mice. *PLoS One*, 2010, 5(7): e11468.
 - 26 Meng T, Wang J, Tang M, *et al.* Diabetes mellitus promotes atrial structural remodeling and PARP-1/I κ B/NF- κ B pathway activation in mice. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2021, 14:2189–2199.
 - 27 Haseeb V A, Shiraz A A, Karan R C A C, *et al.* Age-dependent atrial arrhythmic phenotype secondary to mitochondrial dysfunction in Pgc-1 β deficient murine hearts. *Mech Ageing Devel*, 2017, 167:30–45.
 - 28 Valli H, Ahmad S, Chadda K R, *et al.* Age-dependent atrial arrhythmic phenotype secondary to mitochondrial dysfunction in Pgc-1 β deficient murine hearts. *Mech Ageing Dev*, 2017, 167:30–45.
 - 29 石树青, 张菟桐, 李大奇, 等. 芪珀生脉颗粒调控线粒体生物合成通路改善房颤大鼠代谢应激的机制研究. *北京中医药*, 2021, 40(6): 562–566.
 - 30 Molina C E, Abu-Taha I H, Wang Q, *et al.* Profibrotic, electrical, and calcium-handling remodeling of the atria in heart failure patients with and without atrial fibrillation. *Front Physiol*, 2018, 9:1383.
 - 31 Bai J, Gladding P A, Stiles M K, *et al.* Ionic and cellular mechanisms underlying TBX5/PITX2 insufficiency-induced atrial fibrillation: Insights from mathematical models of human atrial cells. *Sci Rep*, 2018, 8(1):15642.
 - 32 Potenza D M, Janicek R, Fernandez-Tenorio M, *et al.* Activation of endogenous protein phosphatase 1 enhances the calcium sensitivity of the ryanodine receptor type 2 in murine ventricular cardiomyocytes. *J Physiol*, 2020, 598(6):1131–1150.
 - 33 Alsina K M, Hulsurkar M, Brandenburg S, *et al.* Loss of protein phosphatase 1 regulatory subunit PPP1R3A promotes atrial fibrillation. *Circulation*, 2019, 140(8):681–693.
 - 34 Yan J, Zhao W, Thomson J K, *et al.* Stress signaling JNK2 crosstalk with CaMKII underlies enhanced atrial arrhythmogenesis. *Circ Res*, 2018, 122(6):821–835.
 - 35 Pezhouman A, Cao H, Fishbein M C, *et al.* Atrial fibrillation initiated by early afterdepolarization-mediated triggered activity during acute oxidative stress: efficacy of late sodium current blockade. *J Heart Health*, 2018, 4(1):10.
 - 36 Pezhouman A, Cao H, Fishbein M C, *et al.* Atrial fibrillation initiated by early afterdepolarization-mediated triggered activity during acute oxidative stress: efficacy of late sodium current blockade. *J Heart Health*, 2018, 4(1):10.
 - 37 Chen W J, Chang S H, Chan Y H, *et al.* Tachycardia-induced CD44/NOX4 signaling is involved in the development of atrial remodeling. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 135:67–78.
 - 38 Meyer-Roxlau S, Lämmle S, Opitz A, *et al.* Differential regulation of protein phosphatase 1 (PP1) isoforms in human heart failure and atrial fibrillation. *Basic Res Cardiol*, 2017, 112(4):43.
 - 39 Greer-Short A, Musa H, Alsina K M, *et al.* Calmodulin kinase II regulates atrial myocyte late sodium current, calcium handling, and atrial arrhythmia. *Heart Rhythm*, 2020, 17(3):503–511.
 - 40 Lebek S, Pichler K, Reuthner K, *et al.* Enhanced CaMKII-dependent late I(Na) induces atrial proarrhythmic activity in patients with sleep-disordered breathing. *Circ Res*, 2020, 126(5):603–615.
 - 41 Wiersma M, van Marion D, Wüst R, *et al.* Mitochondrial dysfunction underlies cardiomyocyte remodeling in experimental and clinical atrial fibrillation. *Cells*, 2019, 8(10):1202.
 - 42 Chung C C, Lin Y K, Chen Y C, *et al.* Factor Xa inhibition by rivaroxaban regulates fibrogenesis in human atrial fibroblasts with modulation of nitric oxide synthesis and calcium homeostasis. *J Mol Cell Cardiol*, 2018, 123:128–138.
 - 43 Yue Y N, Li B, Xu G Y, *et al.* Treating atrial fibrillation with radiofrequency ablation to reverse changes in microRNAs regulating the ion-channel proteins. *Bratisl Lek Listy*, 2021, 122(6):396–404.
 - 44 Xiao J, Zhang Y, Tang Y, *et al.* hsa-miR-4443 inhibits myocardial fibroblast proliferation by targeting THBS1 to regulate TGF- β 1/ α -SMA/collagen signaling in atrial fibrillation. *Braz J Med Biol Res*, 2021, 54(4):e10692.
 - 45 Liu L, Chen Y, Shu J, *et al.* Identification of microRNAs enriched in exosomes in human pericardial fluid of patients with atrial fibrillation based on bioinformatic analysis. *J Thorac Dis*, 2020, 12(10): 5617–5627.
 - 46 Wang S, Min J, Yu Y, *et al.* Differentially expressed miRNAs in circulating exosomes between atrial fibrillation and sinus rhythm. *J Thorac Dis*, 2019, 11(10):4337–4348.
 - 47 Mun D, Kim H, Kang J Y, *et al.* Expression of miRNAs in circulating exosomes derived from patients with persistent atrial fibrillation. *FASEB J*, 2019, 33(5):5979–5989.
 - 48 Harling L, Lambert J, Ashrafian H, *et al.* Elevated serum microRNA 483-5p levels may predict patients at risk of post-operative atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2017, 51(1):73–78.
 - 49 Ferrè F, Colantoni A, Helmer-Citterich M. Revealing protein-lncRNA

- interaction. *Brief Bioinform*, 2016, 17(1):106–116.
- 50 Zheng M, Zhao L, Yang X. Expression profiles of long noncoding RNA and mRNA in epicardial adipose tissue in patients with heart failure. *Biomed Res Int*, 2019, 2019:3945475.
 - 51 Irene S, Gloria S J, Gianluigi C, *et al*. The long noncoding RNA landscape in cardiovascular disease: a brief update. *Curr Opin Cardiol*, 2018, 33(3):282–289.
 - 52 Salamon I, Saccani J G, Condorelli G. The long noncoding RNA landscape in cardiovascular disease: a brief update. *Curr Opin Cardiol*, 2018, 33(3):282–289.
 - 53 Zhao L, Ma Z, Guo Z, *et al*. Analysis of long non-coding RNA and mRNA profiles in epicardial adipose tissue of patients with atrial fibrillation. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121:109634.
 - 54 Dehghani-Samani A, Madreseh-Ghahfarokhi S, Dehghani-Samani A. Mutations of voltage-gated ionic channels and risk of severe cardiac arrhythmias. *Acta Cardiol Sin*, 2019, 35(2):99–110.
 - 55 Männikkö R, Wong L, Tester D J, *et al*. Dysfunction of NaV1. 4, a skeletal muscle voltage-gated sodium channel, in sudden infant death syndrome: a case-control study. *Lancet*, 2018, 391(10129):1483–1492.
 - 56 Cao F, Li Z, Ding W M, *et al*. LncRNA PVT1 regulates atrial fibrosis via miR-128-3p-SP1-TGF- β 1-Smad axis in atrial fibrillation. *Mol Med*, 2019, 25(1):7.
 - 57 Cao F, Li Z, Ding W M, *et al*. LncRNA PVT1 regulates atrial fibrosis via miR-128-3p-SP1-TGF- β 1-Smad axis in atrial fibrillation. *Mol Med*, 2019, 25(1):7.
 - 58 Gonnisson J, De Backer A, den Dekker A J, *et al*. Atom-counting in high resolution electron microscopy: TEM or STEM – That's the question. *Ultramicroscopy*, 2017, 174:112–120.
 - 59 Haemers P, Hamdi H, Guedj K, *et al*. Atrial fibrillation is associated with the fibrotic remodelling of adipose tissue in the subepicardium of human and sheep atria. *Eur Heart J*, 2017, 38(1):53–61.
 - 60 Kim J H, Ham S, Lee Y, *et al*. TTC3 contributes to TGF- β 1-induced epithelial – mesenchymal transition and myofibroblast differentiation, potentially through SMURF2 ubiquitylation and degradation. *Cell Death Dis*, 2019, 10(2):92.
 - 61 Kim J H, Ham S, Lee Y, *et al*. TTC3 contributes to TGF- β 1-induced epithelial-mesenchymal transition and myofibroblast differentiation, potentially through SMURF2 ubiquitylation and degradation. *Cell Death Dis*, 2019, 10(2):92.
 - 62 Sun F, Guo Z, Zhang C, *et al*. LncRNA NRON alleviates atrial fibrosis through suppression of M1 macrophages activated by atrial myocytes. *Biosci Rep*, 2019, 39(11):BSR20192215.
 - 63 Wang L Y, Shen H, Yang Q, *et al*. LncRNA-LINC00472 contributes to the pathogenesis of atrial fibrillation (AF) by reducing expression of JP2 and RyR2 via miR-24. *Biomed Pharmacother*, 2019, 120:109364.
 - 64 Zhao J B, Zhu N, Lei Y H, *et al*. Modulative effects of lncRNA TCONS_00202959 on autonomic neural function and myocardial functions in atrial fibrillation rat model. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(24): 8891–8897.
 - 65 Ke Z P, Xu Y J, Wang Z S, *et al*. RNA sequencing profiling reveals key mRNAs and long noncoding RNAs in atrial fibrillation. *J Cell Biochem*, 2019.
 - 66 毛婷, 张京春, 刘蓓, 等. 基于网络药理学探讨甘松-延胡索组方治疗房颤的作用机制. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(13):190–198.
 - 67 Jeck W R, Sharpless N E. Detecting and characterizing circular RNAs. *Nat Biotechnol*, 2014, 32(5):453–461.
 - 68 Tang C M, Zhang M, Huang L, *et al*. CircRNA_000203 enhances the expression of fibrosis-associated genes by derepressing targets of miR-26b-5p, Col1a2 and CTGF, in cardiac fibroblasts. *Sci Rep*, 2017, 7: 40342.
 - 69 Zhou B, Yu J W. A novel identified circular RNA, circRNA_010567, promotes myocardial fibrosis via suppressing miR-141 by targeting TGF- β 1. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 487(4):769–775.
 - 70 Zhang P P, Sun J, Li W. Genome-wide profiling reveals atrial fibrillation-related circular RNAs in atrial appendages. *Gene*, 2020, 728:144286.
 - 71 Zhang Y, Ke X, Liu J, *et al*. Characterization of circRNA-associated ceRNA networks in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation. *Mol Med Rep*, 2019, 19(1):638–650.
 - 72 毛文锋, 司春婴, 王贺, 等. 房颤发病机制及治疗的中西医结合研究进展. *世界科学技术-中医药现代化*, 2020, 22(3):852–858.
 - 73 于兆欣, 罗斌玉, 冯晓敬. 从痰瘀互结论治房颤. *环球中医药*, 2020, 13(4):666–668.
 - 74 崔博雅, 钱真真, 张菀桐, 等. 翁维良温阳活血法治疗缓慢性心律失常合并阵发性房颤验案及分析. *世界中医药*, 2020, 15(12):1787–1791.
 - 75 刘东晖. 顾宁教授辨治阵发性房颤经验撷萃. *中国中医急症*, 2019, 28(4):709–711.
 - 76 郑美瑶, 韩茹静, 白江江, 等. 刘超峰诊治心房颤动. *长春中医药大学学报*, 2019, 35(6):1037–1039.
 - 77 Lozano-Velasco E, Franco D, Aranega A, *et al*. Genetics and epigenetics of atrial fibrillation. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(16):5717.
 - 78 Lin H, Yin X, Xie Z, *et al*. Methyloome-wide association study of atrial fibrillation in framingham heart study. *Sci Rep*, 2017, 7:40377.
 - 79 Liu B, Shi X, Ding K, *et al*. The joint analysis of multi-omics data revealed the methylation-expression regulations in atrial fibrillation. *Front Bioeng Biotechnol*, 2020, 8:187.
 - 80 Jadidi A, Müller-Edenborn B, Chen J, *et al*. The duration of the amplified sinus-p-wave identifies presence of left atrial low voltage substrate and predicts outcome after pulmonary vein isolation in patients with persistent atrial fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol*, 2018, 4(4):531–543.
 - 81 Müller-Edenborn B, Minners J, Kocher S, *et al*. Amplified P-wave duration predicts new-onset atrial fibrillation in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Clin Res Cardiol*, 2020, 109(8): 978–987.
 - 82 Nattel S, Heijman J, Zhou L, *et al*. Molecular basis of atrial fibrillation pathophysiology and therapy: a translational perspective. *Circ Res*,

- 2020, 127(1):51–72.
- 83 Shu C, Huang W, Zeng Z, *et al.* Connexin 43 is involved in the sympathetic atrial fibrillation in canine and canine atrial myocytes. *Anatol J Cardiol*, 2017, 18(1):3–9.
- 84 Nattel S. Molecular and cellular mechanisms of atrial fibrosis in atrial fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol*, 2017, 3(5):425–435.
- 85 Nattel S. Molecular and cellular mechanisms of atrial fibrosis in atrial fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol*, 2017, 3(5):425–435.
- 86 Xie D, Geng L, Wang S, *et al.* Cold-inducible RNA-binding protein modulates atrial fibrillation onset by targeting multiple ion channels. *Heart Rhythm*, 2020, 17(6):998–1008.

Progress in Basic Research on the Pathogenesis of Atrial Fibrillation

Feng Guangling¹, Zhi Qiang¹, Li Xinxin¹, Cao Yaxuan¹, Xie Jinhong²

(1. The First Clinical Medical College of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China;

2. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China)

Abstract: Atrial fibrillation is the most common progressive arrhythmia, and its prevalence increases exponentially with age. The treatment methods are very limited, mainly aimed at improving the patient's existing symptoms, including surgical treatment, drug of control ventricular rate and anticoagulation. The curative effect is always controversial because of postoperative recurrence, drug complications, and undesirable preventive effect. All these factors have contributed to a heavy burden to the society and the family. So far, the pathogenesis of atrial fibrillation has not been fully clarified, but understanding the pathogenesis of atrial fibrillation is essential to improve its treatment. Therefore, this review combined the currently discovered pathogenesis such as inflammation, protein stability damage, abnormal calcium processing, and non-coding RNA with the research findings of traditional Chinese medicine, and analyzed the application value of traditional Chinese medicine in the prevention and treatment of atrial fibrillation, in order to bring new ideas for the treatment of atrial fibrillation.

Keywords: Atrial fibrillation, Pathogenesis, Progress, Traditional Chinese medicine

(责任编辑: 周阿剑、刘玥辰, 责任译审: 周阿剑, 审稿人: 王瑀、张志华)