

心律失常研究及治疗新理念

张杨杨^{1,2}, 李涛³, 钱永军³

1. 同济大学医学院东方医院心血管外科(上海 200120)
2. 中国教育部心律失常重点实验室(上海 200120)
3. 四川大学华西医院心脏大血管外科(成都 610041)

【关键词】 心律失常; 发病机制; 治疗

心律失常(arrhythmia)是最常见的疾病之一,严重危害着人类的健康,是多种心脏或者非心脏疾病的死因,临床死亡几乎无一例外地以心脏骤停(心室扑动、心室颤动、心脏电机械分离或者心室停顿等致命性心律失常)而告终^[1]。由于心律失常机制还不清楚,其治疗依然是心脏病领域的最严峻挑战之一,心律失常的发生、预警和干预是心脏病领域的重大科学问题。

离子通道病曾经被认为是心律失常的主要发病机制,故目前临床药物治疗主要是靶向离子通道治疗^[2]。但是,多年来的研究和临床观察表明靶向离子通道的抗心律失常药物治疗存在有效率不高、副反应明显甚至可以诱发新的心律失常等弊端。以射频消融为主导的外科治疗也存在术后复发率高的缺陷。因此,寻找心律失常的关键发生机制和新的有效干预靶点成为心律失常治疗的方向。

1 细胞物流系统与心律失常

细胞内分子、能量和信息的定向输送系统称为细胞物流系统(cellular logistics, CL)。它们由微管、囊泡、内质网、内小体系统以及分子运输马达与适配体等构成。生理状态下细胞物流系统是高度协调、相互促进和相互调节,其稳态是由细胞内多种蛋白分子的正确走向、靶向、定位以及稳态决定的,一旦失衡将导致细胞和器官功能障碍。比如作为“运输轨道”的微管是一种具有极性的细胞骨架,处于聚合与解聚的动态平衡之中,一旦失衡就会导致各种心脏疾病,研究发现运用微管稳定剂

可以阻止微管的解聚,改善缺血性心律失常的发生^[3-4]。

内小体系统主要负责膜表面分子的转运以及循环利用,而在循环利用的过程中需要一种载体的参与,即分选蛋白。若分选蛋白发生缺陷,将导致循环利用过程发生障碍。其中分选微管连接蛋白(sorting nexin 17, SNX17)是细胞内的一种分选蛋白,参与多种细胞膜蛋白在细胞内体中的选择并将其转运到特定的细胞器。SNX17 与低密度脂蛋白受体相关蛋白 1(LRP1)结合可介导其经过细胞内的转运,重新利用到细胞膜上^[5]。SNX17 可显著增加致命性心律失常的易感性,这是由于分选蛋白影响细胞膜表面某个特定离子通道的代谢和构成造成的。

低密度脂蛋白受体相关蛋白 6(low-density lipoprotein receptor-related protein 6, LRP6)在典型的 Wnt/ β -catenin 信号通路中是一种 Wnt 共受体,最近的研究发现,LRP6 也是一种用于心脏缝隙连接组件的脚手架蛋白。LRP6 空间上受制于闰盘以及 Cx43 蛋白的缝隙连接。LRP6 缺陷可破坏 Cx43 缝隙连接的形成,从而损害细胞与细胞之间的耦合作用。条件性敲除 LRP6 可增加室性心律失常或心室纤维颤动(75%)以及心脏性猝死(50%)的易感性。这说明 LRP6 在细胞内蛋白质运输中起着独特的平台作用,敲除心脏 LRP6 导致 Cx43 的明显下调,从而诱发致死性心律失常^[6]。

急性缺血性心律失常导致了 80% 的心源性猝死,这类心律失常主要是由离子通道的肌纤维膜功能障碍和重塑引起。GTP 酶的发动蛋白-2(dynammin-2, DNM2)在心肌细胞中介导离子通道膜的转运和重塑。心肌细胞 DNM2 下调通过改变 Na⁺和 K⁺通道逆向运行可导致动作电位的变化以及心律失常的发生。研究表明,心律失常发生的严



DOI: 10.7507/1007-4848.201807031

基金项目: 国家“十三五”重点研发专项资助(2016YFC1302003); 四川省科技计划重点研发项目(2017SZ0056); 四川省卫生和计划生育委员会科研课题(编号 17PJ177)

通信作者: 钱永军, Email:yongjunqian@sina.com

重程度和发生率正相关于 DNM2 表达^[7]。另外, 通过抑制 DNM2 的表达可使各种各样的心律失常(从室性早搏到心室颤动)发生率和严重程度明显下降。

2 亚细胞器的稳态和心律失常

亚细胞器的稳态和心律失常有密切联系, 高度分化的心肌细胞, 其亚细胞器有以下的特点: 大量线粒体 (>30%); 丰富的 T 小管系统; 内质网特化为肌浆网; 亚细胞器间功能偶联; 亚细胞器网络控制肌膜通道功能。

线粒体是细胞内一种重要的细胞器, 生物体内 90% 以上的 ATP 是由线粒体产生。线粒体功能障碍严重影响心肌细胞能量代谢, 在各种心脏疾病中占重要位置。其中线粒体外膜转位酶复合体 (TSPO), 在细胞呼吸、细胞凋亡、细胞生长和增殖以及钙流动等方面起着不可或缺的作用。TSPO 活性与心律失常的发生明显相关, TSPO 活性急剧增加与缺血性心室颤动的发生率呈正相关^[8]。而在慢性间歇性低压低氧在缺血过程中可保持 TSPO 的活性, 介导其抗心律失常的效应。一项体外缺血性心室颤动模型的研究发现, TSPO 活性爆发式的升高是心室颤动发生的根本原因, 激动或抑制 TSPO 可导致心室颤动的发生呈现“全”或“无”现象。另外, 在不同类型的心房颤动发生机制的动物模型中, 阻断 TSPO 可大幅度降低心房颤动的发生。因此, TSPO 可能是心律失常治疗的关键靶点之一。

3 RNA 结合蛋白与心律失常

许多 RNA 结合蛋白在心脏中的表达被认为与心脏发育、功能以及疾病有关。RNA 结合蛋白在心律失常中的作用最近才被揭示, 提示了心律失常的调控机制, 并能作为疾病治疗的新方向。

冷诱导 RNA 结合蛋白 (cold-inducible RNA-binding protein, CIRP) 是一种应激反应蛋白, 通常在紫外线照射、冷应激以及缺氧等过程而表达增加, 参与蛋白表达与功能的转录后调控。最近发现 CIRP 缺陷的大鼠心脏结构与功能正常, 但心电图 QT 间期缩短, 这种表现是由于 CIRP 缺失导致 Ito 通道蛋白表达增加, 导致 QT 间期缩短、缩短动作电位时长并增加 Ito 电流, 即短 QT 综合征, 引起心脏复极进程明显缩短^[8]。CIRP 对离子通道蛋白的调控作用是心律失常的潜在干预靶点。

脆性 X 智力缺陷常染色体同源基因 1 (fragile X mental retardation autosomal homolog 1, FXR1), 属

于脆性 X RNA 结合蛋白家族, 具有调控 mRNA 翻译的功能。近期在 FXR1 过表达的小鼠模型中发现 FXR1 的上调能够促持续性室性心动过速的发生。这种现象伴随 Cx43 缝隙连接的重新分配, 从而造成折返环路的形成, 最终形成室性心律失常^[9]。然而, 在过表达 FXR1 的小鼠中, 心脏功能和结构都正常。提示临床上 FXR1 水平升高的心衰患者发生致命性心律失常的潜在机制。

4 转子理论与心房颤动

最近关于房颤发生和维持的主要机制中, 转子 (rotors) 理论重新被重视并开始临床应用, 转子理论自上世纪 70 年代后期始被广泛接受并作为房颤发生的主要理论之一。该理论比喻转子像电风扇的一个螺旋形叶片, 当叶片 (转子) 旋转时, 转子的传播速度及动作电位时程长短与其距机轴中心的距离成正比。心肌纤维化改变隔离心房电传导, 主要影响内向整流钾离子电流、电压门控钠离子电流等, 使传导的各向异性增加, 也使不应期的离散度增加, 促进转子的形成, 导致房颤的发生和维持, 从而形成一个新的综合上述理论的“纤维化-转子-房颤”轴的理论。Narayan 等先通过“局灶电激动和转子调频技术” (focal impulse and rotor modulation, FIRM) 标测房颤患者心房, 证实 97.7% 的持续房颤患者心房局部存在稳定的转子, 并在此基础上设计了射频转子消融。该试验首先进行局部转子消融, 随后再进行传统肺静脉及左房顶隔离, 其窦性心律维持率远高于传统消融组 (88.8% vs. 38.5%)^[10, 11]。可见, 干预转子可明显大幅度提高房颤转复率, 是目前射频效果较好的一种治疗策略。但由于转子出现区域不固定, 需要高分辨率的标测系统以及高精度度的点射频, 制约着临床上转子射频消融使用和推广, 目前仅在美国的几个心脏中心以个案形成进行临床试验。

5 心律失常的生物起搏治疗

心脏起搏与传导系统决定了心脏生物电活动并促发心肌的收缩和舒张, 其缺陷是多种多样的心律失常乃至心源性猝死的成因。随着对心脏起搏与传导系统的起源和调控机制的深入研究, 应用遗传谱系示踪技术, 目前揭示了心脏起搏与传导系统起源于第一心区和第二心区的前体细胞。其中转录因子 ISL-1 在起搏细胞的存活、增殖与功能调控中起着至关重要的作用^[12]。这对于深入理解正常窦性节律产生乃至人类心律失常的发生机制, 并对心

脏的干细胞再生治疗与生物起搏器的研制具有重要指导意义。随着基础与转化研究的发展,生物起搏治疗心律失常将成为必然的手段,迟早会替代目前治标不治本的电子起搏器治疗。心脏生物起搏将是解决严重缓慢性心律失常最具前景的方法。

总之,由于心律失常的发病机制并没有完全明确,因而,传统的心律失常的治疗存在严重的局限性。我们必须在心律失常治疗方面提出新理念、新方法和新技术,研制出效能优越和可控性强大的靶向治疗药物,制定出中国心律失常精准治疗的指南。

参考文献

- 1 Krittayaphong R, Rangsin R, Thinkhamrop B, *et al.* Prevalence and associating factors of atrial fibrillation in patients with hypertension: a nation-wide study. *BMC Cardiovasc Disord*, 2016, 16: 57.
- 2 Morotti S, Grandi E. Logistic regression analysis of populations of electrophysiological models to assess proarrhythmic risk. *MethodsX*, 2016, 4: 25-34.
- 3 Li J, Xu J, Xiao J, *et al.* Preservation of TSPO by chronic intermittent hypobaric hypoxia confers antiarrhythmic activity. *J Cell Mol Med*, 2011, 15(1): 134-140.
- 4 Diaz-Rohrer B, Levental KR, Levental I. Rafting through traffic: Membrane domains in cellular logistics. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1838(12): 3003-3013.
- 5 Zhao D, Li X, Liang H, *et al.* SNX17 produces anti-arrhythmic effects by preserving functional SERCA2a protein in myocardial infarction. *Int J Cardiol*, 2018, 4. pii: S0167-5273(18)32580-4 doi: 10.1016/j.ijcard.2018.07.025.[Epub ahead of print].
- 6 Li J, Xie D, Huang J, *et al.* Cold-inducible RNA-binding protein regulates cardiac repolarization by targeting transient outward potassium channels. *Circ Res*, 2015, 116: 165-1659.
- 7 Shi D, Xie D, Zhang H, *et al.* Reduction in dynamin-2 is implicated in ischaemic cardiac arrhythmias. *J Cell Mol*, 2014, 18(10): 1992-1999.
- 8 Li J, Li C, Liang, *et al.* LRP6 acts as a scaffold protein in cardiac gap junction assembly. *Nat Commun*, 2016, 7: 11775.
- 9 Chu M, Novak SM, Cover C, *et al.* Increased Cardiac arrhythmogenesis associated with gap junction remodeling with upregulation of RNA-binding protein FXR1. *Circulation*, 2018, 137(6): 605-618.
- 10 Bellmann B, Kasner M, Landmesser U, *et al.* First endocardial rotor ablation using a 64-pole basket catheter in a patient with a left atrial appendage closure device. *Eur Heart J*, 2018, 39(6): 476.
- 11 Sakata K; Okuyama Y; Ozawa T, *et al.* Not all rotors, effective ablation targets for nonparoxysmal atrial fibrillation, are included in areas suggested by conventional indirect indicators of atrial fibrillation drivers: ExTRa Mapping project. *J Arrhythm*, 2018, 34(2): 176-184.
- 12 Liang X, Zhang Q, Cattaneo P, *et al.* Transcription factor ISL1 is essential for pacemaker development and function. *J Clin Invest*, 2015, 125(8): 3256-3268.

收稿日期: 2018-07-14 修回日期: 2018-08-28
本文编辑: 刘雪梅