

线粒体功能障碍与心房颤动^{*}

刘彤¹ 张晓伟¹

[提要] 心房颤动(房颤)是全球范围内最常见的持续性心律失常,其发病率随着年龄和其他心血管病危险因素增多而升高。房颤的发生发展与心房结构重构和电重构有关,但其潜在的机制尚不完全清楚。线粒体是心脏的能量工厂,在肌质网、肌丝和T管周围形成复杂的网络系统,在细胞能量代谢、信号转导、氧化还原状态的控制以及细胞凋亡方面有重要作用。线粒体功能障碍会影响细胞膜离子通道及转运体的能量供应,导致心律失常发生。最近研究表明,线粒体功能障碍与房颤的发生发展有关。本文将探讨线粒体功能障碍与房颤的关系。

[关键词] 心房颤动;线粒体功能障碍;氧化应激;钙超载;线粒体生物合成

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2016.03.001

[中图分类号] R541.7 **[文献标志码]** C

Mitochondrial dysfunction and atrial fibrillation

LIU Tong ZHANG Xiaowei

(Tianjin Key Laboratory of Ionic-Molecular Function of Cardiovascular Disease, Department of Cardiology, Tianjin Institute of Cardiology, Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin, 300211, China)

Corresponding author: LIU Tong, E-mail: liutongdoc@126.com

Summary Atrial fibrillation (AF) is the most common sustained cardiac arrhythmia worldwide and its incidence increases with ageing and other cardiovascular risk factors. The occurrence and development of AF is associated with atrial structural and electrical remodeling, but the potential mechanisms remain unclear. Mitochondria, energy factory in the heart, form a network surrounding sarcoplasmic reticulum, myofilaments and t-tubules, and play an important role in energy metabolism, signaling transduction, redox state control, cell apoptosis. Mitochondrial dysfunction readily disrupts the cardiac rhythm through depleting energy supply to the ion channels and transporters. Recent researches have evaluated the potential role of the mitochondrial dysfunction in the development of AF. In this review, we tend to summarize the potential relationship between mitochondrial dysfunction and atrial fibrillation.

Key words atrial fibrillation; mitochondrial dysfunction; oxidative stress; calcium overload; mitochondrial biogenesis

心房颤动(房颤)是临床上最常见的持续性心律失常,可以增加心力衰竭和脑卒中风险,使死亡率增加两倍^[1]。长期以来,尽管人们对房颤的发病机制进行了深入研究,但其确切机制仍不十分清楚。近些年来,线粒体功能障碍在心律失常的发生和维持过程中的作用逐渐受到人们重视^[2-5]。有学者发现,接受冠状动脉搭桥手术患者的心房肌线粒体功能状态与术后房颤的发生密切相关^[6]。实际上,无论是心室肌还是心房肌细胞,为满足其不间断的机械活动和电活动,对能量都有着巨大的需求,而线粒体在心肌的能量代谢中处于核心地位,

线粒体功能障碍会使三磷酸腺苷(ATP)生成不足,并产生过量的活性氧簇(ROS),损害心肌细胞内离子稳态和膜的兴奋性,进而导致心律失常的发生。

1 线粒体的结构与功能

线粒体是一种具有双层膜结构的细胞器,存在于大多数真核细胞中。不同组织细胞因对能量的需求不同,线粒体的含量相差很大,心肌细胞能量代谢旺盛,线粒体的容量可达35%左右^[7]。线粒体由外至内可划分为线粒体外膜、膜间隙、内膜和基质4个功能区,其外膜和内膜之间形成线粒体膜间隙,被内膜包裹的部分称为线粒体基质。其中,线粒体外膜较光滑,发挥细胞器界膜的作用;线粒体内膜则向内皱褶形成线粒体嵴,承担着大部分重要的生化反应。正常的线粒体功能与细胞生长的全过程密切相关,包括细胞内信号转导、离子稳态的调节、细胞凋亡、ROS产生等,但其最基本的功能是

^{*} 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No:30900618, 81270245, 81570298)

¹天津市心血管病离子与分子机能重点实验室 天津医科大学第二医院心脏科 天津心脏病学研究所(天津, 300211)

通信作者:刘彤, E-mail: liutongdoc@126.com

产生 ATP。线粒体利用葡萄糖及游离脂肪酸通过三羧酸循环,生成还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADH)和还原型黄素腺嘌呤二核苷酸(FADH₂)等高能分子,通过线粒体内膜上的复合物 I、II、III 和 IV,即电子传递链,利用氧化还原反应释放的能量逆浓度梯度将质子从基质泵到膜间隙,形成跨内膜两侧的电化学梯度,即线粒体膜电位($\Delta\Psi_m$),并驱动 ATP 合酶将 ADP 转化为 ATP,此过程即为氧化磷酸化。在心肌细胞中,90% 以上的 ATP 是通过线粒体内膜氧化磷酸化生成的,理论上每天可产生高达 30 kg 的 ATP^[8]。

2 线粒体功能障碍的表现

线粒体功能障碍主要表现在以下几个方面:①线粒体能量代谢障碍,氧化磷酸化水平受到抑制, $\Delta\Psi_m$ 降低,ATP 合成减少,某些依赖 ATP 的离子通道或转运体功能发生改变。②由于电子传递链功能受损,溢出电子传递链的电子增多,致使产生大量的 ROS,在病理状态下,如糖尿病、心肌肥厚、缺血再灌注损伤、心力衰竭等,线粒体被认为是心肌细胞内 ROS 的最主要来源^[9]。过量的 ROS 会损伤心肌细胞内的功能蛋白,使其电活动和机械活动受损,细胞内离子稳态失衡,ROS 也可直接作用于线粒体 DNA(mtDNA)使其发生突变。③线粒体功能障碍可造成 Ca^{2+} 稳态失衡,出现 Ca^{2+} 超载,不仅进一步增加 ROS 的产生,还可使渗透性转换孔(mPTP)及内膜阴离子通道(IMAC)开放,使线粒体 $\Delta\Psi_m$ 降低甚至完全崩溃,最终导致细胞凋亡^[10]。④mtDNA 突变,拷贝数减少,影响线粒体呼吸酶某些亚基的合成,使电子传递链受损。⑤线粒体生物合成下降,即生成新的线粒体能力下降。

3 线粒体功能障碍与房颤的关系

3.1 能量代谢障碍与房颤

心肌细胞中所产生的 ATP 除了用于满足自身的机械活动外,其中约 1/3 用于维持细胞膜和肌浆网上各种离子通道和转运体的功能,以实现心肌细胞正常的电活动。在心肌能量代谢严重下降时,各种依赖 ATP 的离子通道或转运蛋白的功能必然受损。心肌细胞膜 ATP 敏感型钾离子通道(sarcK-ATP)是一种对细胞内能量代谢高度敏感的离子通道,已有研究证实,sarcKATP 离子流强弱与 $\Delta\Psi_m$ 波动有关^[11]。当线粒体功能障碍时, $\Delta\Psi_m$ 降低,ATP 生成减少,导致 sarcKATP 通道开放,心肌局部电活动传导减慢,不均一性增加,易于形成折返以及与此相关的心律失常^[12]。已知某些家族性房颤与钾离子通道基因突变有关。据报道,编码 sarcKATP 亚基 SUR2 的基因 ABCC9 突变可使心房肌电活动不稳定,易于发生阵发性房颤^[13]。既往研究发现,慢性房颤患者心房肌细胞 sarcKATP 电流密度明显降低,由此引发细胞内 Ca^{2+} 超载,进一

步加重心房肌的结构重构和电重构^[14]。心肌细胞线粒体功能障碍,能量代谢下降,ATP 合成减少,还会影响到钠-钾 ATP 酶和依赖 ATP 的钙离子泵,出现细胞内 Ca^{2+} 超载,有利于房颤的发生和维持。Seppet 等^[15]研究发现,房颤患者比窦性心律者心房琥珀酸呼吸链功能增强及质子漏增多,提示线粒体氧化磷酸化功能变化可能参与了房颤的发生发展。

3.2 ROS 与房颤

ROS 是线粒体氧化磷酸化过程不可避免的副产物,估计有 0.1%~1% 的电子通过 ETC 渗出与氧结合生成超氧阴离子,当线粒体 ETC 专递电子的速度过快或过慢都会产生过多的 ROS,复合物 I、II、III 被认为是产生 ROS 的主要部位^[16]。线粒体内同样存在抗氧化系统,包括锰超氧化物歧化酶(manganese superoxide dismutase, Mn-SOD)、谷胱甘肽(GSH)和谷胱甘肽过氧化物酶等,当这些酶的抗氧化能力降低或线粒体 ROS 生成增多时,就会导致氧化应激(oxidative stress)。过量的 ROS 不仅会损害线粒体呼吸酶的活性,减慢呼吸链的电子传递,降低 $\Delta\Psi_m$,直接抑制 ATP 的合成,还可引起线粒体 DNA、蛋白质和脂质的损害。ROS 本身也可以诱导线粒体产生更多的 ROS,即 ROS 诱导的 ROS 释放(ROS-induced ROS release, RIRR)和线粒体内 Ca^{2+} 超载,后者又加重 ROS 的过度产生^[17]。动物实验和临床研究证实,ROS 与房颤的发生发展密切相关^[18-19]。有研究显示,快速起搏的心房肌组织线粒体肿胀明显,氧化磷酸化水平受到抑制,ROS 产生增多^[20]。Xie 等^[21]研究发现,在慢性房颤组患者心房肌细胞中氧化型 RyR2 受体显著高于窦性心律组,而氧化的 RyR2 受体会出现 Ca^{2+} 的渗漏从而促进房颤的发展。作者经动物实验证实,RyR2 受体突变的小鼠心肌细胞除了出现 Ca^{2+} 渗漏外,还表现出线粒体功能障碍,ROS 大量产生,易于诱发房颤。抑制线粒体 ROS 产生以及 RyR2 受体 Ca^{2+} 渗漏治疗后显著降低了房颤的发生率。

3.3 线粒体 Ca^{2+} 稳态失衡与房颤

心肌线粒体内储存有大量 Ca^{2+} ,可作为细胞内 Ca^{2+} 库参与其正常的生理活动^[22]。线粒体 Ca^{2+} 摄取和排出的动态平衡共同维持线粒体内的钙稳态。 Ca^{2+} 的摄取主要通过线粒体 Ca^{2+} 单向转运体(mitochondrial uniporter, MCU)来实现,该转运体由膜电位来驱动。在生理状态下, Ca^{2+} 可激活三羧酸循环中脱氢酶和 ATP 合酶的活性,促进氧化磷酸化和 ATP 的产生。线粒体 Ca^{2+} 的外流主要由 Na^+ - Ca^{2+} 交换体(NCX)、 Ca^{2+} 反向转运体(antiporter)和 mPTP 介导^[23]。线粒体在维持心肌细胞兴奋-收缩偶联及细胞内 Ca^{2+} 平衡方面有着重

要作用。有研究证实,线粒体功能障碍除了表现为 $\Delta\Psi_m$ 降低、ATP合成减少外,还可使细胞内的钙平衡紊乱,从而促进心律失常的发生^[24]。另外,在病理情况下,线粒体增高的 Ca^{2+} 浓度可促进线粒体过度分裂,影响其功能,更可刺激三羧酸循环和氧化磷酸化,使呼吸链电子漏出增多,产生过量ROS,还可诱发mPTP不适当开放,诱发细胞凋亡^[25]。线粒体 Ca^{2+} 稳态失衡与房颤的关系目前日渐受到人们的重视。Montaigne等^[6]研究发现,冠状动脉搭桥术后出现房颤的患者与维持窦性心律者相比,其心房肌线粒体对 Ca^{2+} 的摄取能力显著下降,表明对 Ca^{2+} 诱发的mPTP开放的敏感性增加。Bukowska等^[20]发现 Ca^{2+} 通道阻滞剂可减轻快速起搏的心房肌组织线粒体肿胀等形态学异常,并明显改善线粒体氧化磷酸化能力。

3.4 mtDNA突变与房颤

与其他细胞器不同,线粒体具有自己的遗传物质,即mtDNA。mtDNA能够独立地进行复制、转录和翻译部分线粒体蛋白质。由于mtDNA是裸露的,缺乏组蛋白和DNA结合蛋白的保护,处于线粒体呼吸链氧化磷酸化产生的高活性氧的环境之中,又缺少有效的修复系统,因此,mtDNA非常容易受氧自由基攻击而致突变。动物研究发现,mtDNA突变可导致线粒体功能障碍,生物合成下降, $\Delta\Psi_m$ 降低,ATP产生减少^[26]。一项对慢性房颤患者的研究表明,慢性房颤与心房肌组织体细胞mtDNA突变有关^[27]。另一项研究也显示,非瓣膜性房颤患者外周血白细胞线粒体mtDNA4977缺失突变明显增加,并且与心房的结构重构和电重构有关^[28]。

3.5 线粒体生物合成与房颤

线粒体生物合成是指生成新的线粒体及其生成ATP的能力,过程涉及核基因组(nDNA)与mtDNA的转录调控途径,通常用mtDNA的含量来反映线粒体生物合成。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅助活化因子1 α (PGC-1 α)是线粒体生物合成中的关键调节因子。PGC-1 α 募集具有组蛋白乙酰转移酶功能的蛋白(如SRC-1、CBP、p300),通过蛋白质-蛋白质直接相互作用,辅助激活转录因子的活性,启动基因表达。PGC-1 α 通过刺激核呼吸因子(nuclear respiratory factor 1 and 2, NRF-1, 2)进而激活线粒体转录因子A(mitochondrial transcription factor A, mt-TFA)表达,使编码线粒体蛋白的基因表达上调,线粒体生物合成增加^[29]。线粒体生物合成受损可导致线粒体功能障碍,而上调mt-TFA的表达可以减轻心肌梗死后线粒体功能障碍^[30]。另有研究^[31]显示,在快速起搏兔心房的房颤模型中,PGC-1 α 、NRF1、mt-TFA明显降低,表明房颤时线粒体生物合成作用受损。然而,促进

心房肌线粒体的生物合成能否抑制房颤的发生和发展仍需要大量的基础及临床研究。

4 总结

线粒体是机体能量代谢的核心环节,在氧化应激、细胞内钙稳态的维持、细胞内信号转导中发挥重要作用。心房肌线粒体功能障碍参与房颤的发生发展,改善线粒体功能,有望成为房颤防治的潜在靶点。

参考文献

- [1] CAMM A J, LIP G Y, DE CATERINA R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation-developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association [J]. *Eurpace*, 2012, 14: 1385-1413.
- [2] BROWN D A, OROURKE B. Cardiac mitochondria and arrhythmias [J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 88: 241-249.
- [3] JEONG E M, LIU M, STURDY M, et al. Metabolic stress, reactive oxygen species, and arrhythmia [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2012, 52: 454-463.
- [4] AKAR F G, OROURKE B. Mitochondria are sources of metabolic sink and arrhythmias [J]. *Pharmacol Ther*, 2011, 131: 287-294.
- [5] MONTAIGNE D, MARECHAL X, LACROIX D, et al. From cardiac mitochondrial dysfunction to clinical arrhythmias [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 184: 597-599.
- [6] 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: 1466-1473.
- [7] DORN G W, 2ND. Mitochondrial dynamics in heart disease [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1833: 233-241.
- [8] HALL A R, BURKE N, DONGWORTH R K, et al. Mitochondrial fusion and fission proteins: novel therapeutic targets for combating cardiovascular disease [J]. *Br J Pharmacol*, 2014, 171: 1890-1906.
- [9] OYEWOLE A O, BIRCH-MACHIN M A. Mitochondria-targeted antioxidants [J]. *Faseb J*, 2015, 29: 4766-4771.
- [10] YARANA C, SRIPETCHWANDEE J, SANIT J, et al. Calcium-induced cardiac mitochondrial dysfunction is predominantly mediated by cyclosporine A-dependent mitochondrial permeability transition pore [J]. *Arch Med Res*, 2012, 43: 333-338.
- [11] OROURKE B, RAMZA B M, MARBAN E. Oscillations of membrane current and excitability driven by metabolic oscillations in heart cells [J]. *Science*, 1994, 265: 962-966.

- [12] ZHOU L, SOLHJOO S, MILLARE B, et al. Effects of regional mitochondrial depolarization on electrical propagation: implications for arrhythmogenesis [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2014, 7: 143–151.
- [13] OLSON T M, ALEKSEEV A E, MOREAU C, et al. KATP channel mutation confers risk for vein of Marshall adrenergic atrial fibrillation [J]. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2007, 4: 110–116.
- [14] BALANA B, DOBREV D, WETTWER E, et al. Decreased ATP-sensitive K(+) current density during chronic human atrial fibrillation [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2003, 35: 1399–1405.
- [15] SEPPET E, EIMRE M, PEET N, et al. Compartmentation of energy metabolism in atrial myocardium of patients undergoing cardiac surgery [J]. *Mol Cell Biochem*, 2005, 270: 49–61.
- [16] TURRENS J F. Mitochondrial formation of reactive oxygen species [J]. *J Physiol*, 2003, 552: 335–344.
- [17] KURZ F T, DERUNGS T, AON M A, et al. Mitochondrial networks in cardiac myocytes reveal dynamic coupling behavior [J]. *Biophys J*, 2015, 108: 1922–1933.
- [18] LIU T, ZHAO H, LI J, et al. Rosiglitazone attenuates atrial structural remodeling and atrial fibrillation promotion in alloxan-induced diabetic rabbits [J]. *Cardiovasc Ther*, 2014, 32: 178–183.
- [19] POLOVINA M M, OSTOJIC M C, POTPARA T S. Relation of biomarkers of inflammation and oxidative stress with hypertension occurrence in lone atrial fibrillation [J]. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015: 653026.
- [20] BUKOWSKA A, SCHILD L, KEILHOFF G, et al. Mitochondrial dysfunction and redox signaling in atrial tachyarrhythmia [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2008, 233: 558–574.
- [21] XIE W, SANTULLI G, REIKEN S R, et al. Mitochondrial oxidative stress promotes atrial fibrillation [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 11427.
- [22] DEDKOVA E N, BLATTER L A. Calcium signaling in cardiac mitochondria [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2013, 58: 125–133.
- [23] SANTO-DOMINGO J, WIEDERKEHR A, DE MARCHI U. Modulation of the matrix redox signaling by mitochondrial Ca (2.) [J]. *World J Biol Chem*, 2015, 6: 310–323.
- [24] FLOREA S M, BLATTER L A. The role of mitochondria for the regulation of cardiac alternans [J]. *Front Physiol*, 2010, 1: 141.
- [25] YANG K C, BONINI M G, DUDLEY S C, JR. Mitochondria and arrhythmias [J]. *Free Radic Biol Med*, 2014, 71: 351–361.
- [26] 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 [J]. *PLoS One*, 2010, 5: e11468.
- [27] PARK H W, AHN Y, JEONG M H, et al. Chronic atrial fibrillation associated with somatic mitochondrial DNA mutations in human atrial tissue [J]. *J Clin Pathol*, 2007, 60: 948–950.
- [28] LEE J S, KO Y G, SHIN K J, 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: 53–61.
- [29] KARAMANLIDIS G, GARCIA-MENENDEZ L, KOLWICZ S C, JR, et al. Promoting PGC-1alpha-driven mitochondrial biogenesis is detrimental in pressure-overloaded mouse hearts [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2014, 307: H1307–1316.
- [30] JAVADOV S, PURDHAM D M, ZEIDAN A, et al. NHE-1 inhibition improves cardiac mitochondrial function through regulation of mitochondrial biogenesis during postinfarction remodeling [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 291: H1722–1730.
- [31] DONG J, ZHAO J, ZHANG M, et al. beta3-adrenoceptor impairs mitochondrial biogenesis and energy metabolism during rapid atrial pacing-induced atrial fibrillation [J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2016, 21: 114–126.

(收稿日期: 2016-02-02)