

铁死亡在心房颤动中的研究进展

高艺轩¹ 刘围围¹ 王艳¹ 赵然尊¹ 石蓓¹

[摘要] 心房颤动(房颤)是一种常见的快速性心律失常,能显著增加患者的死亡、卒中、心力衰竭、认知功能障碍和痴呆等风险。目前房颤的治疗主要侧重于抗凝以预防栓塞事件和进行节律控制以改善症状,然而疗效有限。近年来,越来越多的研究证实铁死亡能够参与房颤的发生并促进其进展。本文将围绕铁死亡与房颤之间的关系予以综述,以期为房颤发病机制的研究提供新的思路。

[关键词] 心房颤动;铁死亡;氧化应激;纤维化;离子代谢

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2024.07.016

[中图分类号] R541.7 **[文献标志码]** A

Research progress on ferroptosis in atrial fibrillation

GAO Yixuan LIU Weiwei WANG Yan ZHAO Ranzun SHI Bei

(Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou, 563000, China)

Corresponding author: SHI Bei, E-mail: Shibeiz2147@163.com

Abstract Atrial fibrillation is a common type of rapid arrhythmia that can significantly increase the risk of death, stroke, heart failure, cognitive impairment, and dementia in patients. Currently, the treatment of atrial fibrillation mainly focuses on anticoagulation to prevent embolic events and rhythm control to improve symptoms, but the efficacy is limited. In recent years, an increasing number of studies have confirmed that ferroptosis can participate in the occurrence of atrial fibrillation and promote its progression. This article will review the relationship between ferroptosis and atrial fibrillation to provide new insights into the pathogenesis of atrial fibrillation.

Key words atrial fibrillation; ferroptosis; oxidative stress; fibrosis; ion metabolism

心房颤动(房颤)是最常见的快速性心律失常,其特征是心房肌失去正常的收缩功能及搏动状态,导致心律不齐、心力衰竭、血栓形成等一系列病理状态。房颤发作会显著增加患者的死亡、卒中、心力衰竭、认知功能障碍和痴呆等风险,严重影响患者的生活质量。因其易患因素与年龄、高血压、糖尿病等慢性病相关,随着全球人口老龄化进程的加速,房颤的发病率呈现出显著上升态势,给社会和医疗卫生服务系统带来巨大的压力和负担。目前临床上对房颤的认知和治疗主要集中在改善其电学紊乱的电生理状态,然而,因房颤的发病机制十分复杂,改善其电学紊乱的疗效仍然有限^[1]。现有资料证实,参与房颤触发和维持的机制主要有氧化应激、纤维化、离子紊乱、炎症等因素,并以氧化应激和纤维化最为重要,而离子紊乱也在很大程度上参与了氧化应激和纤维化的过程,其中就包括铁离子紊乱诱发的细胞铁死亡。心肌细胞是无法再生的细胞,因此,铁死亡诱导的大量心房肌细胞死亡导致了心房肌细胞不可逆损失的状态,维持了房颤电紊乱的基质,对房颤的发展至关重要。

1 铁代谢与铁死亡

铁在人体中参与许多基本的生命过程,包括氧化代谢、蛋白质合成、细胞呼吸、脂质代谢、DNA合成等,对生命活动影响巨大,并有着多种复杂的调节机制,以确保在人体需要时铁能迅速进行转运、吸收、释放和储存。铁的摄取主要依靠食物吸收和体内铁的循环利用,一部分再生铁可通过铁泵蛋白(ferroportin, FPN)进入细胞,另一部分再循环铁则储存于肝脏的巨噬细胞和铁蛋白中,当血清铁水平超过转铁蛋白结合能力时,肝脏和心脏则成为非转铁蛋白结合铁的主要储存场所。当铁离子发生代谢紊乱诱发铁超载时,即可引发细胞铁死亡^[2]。

铁死亡是一种由铁依赖性脂质过氧化作用介导的新型非细胞凋亡调控的细胞死亡形式,在多种细胞中发生,并广泛存在于心肌组织的病理状态中,其特征包括铁离子代谢紊乱、异常脂质过氧化、谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)活性降低和胱氨酸/谷氨酸转运系统(the cystine/glutamate antiporter system, Xc-系统)抑制。当发生铁死亡时,细胞内的抗氧化剂谷胱甘肽持续耗尽,GPX4的活性下降,破坏了氧化-抗氧化平衡,导致细胞膜的脂质过氧化,铁离子超载并催化芬顿反应产生大量的活性氧(reactive oxygen

¹遵义医科大学附属医院心内科(贵州遵义,563000)
通信作者:石蓓, E-mail: Shibeiz2147@163.com

species, ROS)和脂质积累,最终破坏细胞膜引发细胞死亡。

2 铁死亡参与房颤的发生

临床证据显示,使用索拉非尼治疗肝癌的患者中,铁死亡诱导剂索拉非尼组的房颤发生率较高,进一步证实铁死亡可增加房颤风险^[3]。有研究采用膜片钳技术发现,与非铁超载的心肌细胞相比,铁超载的心肌细胞表现出较小的超极化和较短的动作电位持续时间,超极化的减少会导致去极化电压的降低,而动作电位持续时间的缩短可能是由于平台后期快速钠离子电流的不平衡所致,最终诱发房颤等心律失常^[4-5]。这些研究结果证实,房颤与铁死亡之间存在确切联系。

研究表明,铁死亡可以通过诱导离子代谢紊乱、促进心房肌纤维化和过度氧化应激反应等机制来增加心房肌异常电活动的底物水平,提供心房肌电活动紊乱的基质,共同促进房颤的发生并维持其进展。

2.1 铁死亡介导的离子代谢紊乱诱发房颤

FPN 作为铁离子代谢的关键蛋白,其功能发生异常时可引发铁超载诱发铁死亡,而当铁死亡发生时,也常伴随 FPN 的功能异常。FPN 不仅调控铁离子代谢,也调控钙离子代谢。在内毒素血症大鼠模型中发现,敲除 FPN 会导致大鼠细胞内钙离子调控相关蛋白功能紊乱^[6]。当钙离子发生代谢紊乱时,又可通过钠钙交换体导致心房肌细胞发生延迟后去极化、调节 L 型钙通道电流水平、激活血管紧张素 II/PKC/NADPH 氧化酶/ROS 途径 3 种机制诱发房颤^[3,5,7]。其中,心房肌细胞发生延迟后去极化是触发房颤的重要原因。

2.2 铁死亡介导的心房肌纤维化诱发房颤

铁死亡可通过对 TGF- β 信号通路的调控促进纤维化并诱导房颤的发生,这种作用与骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP) 相关。BMP 是 TGF- β 超家族中的一个关键调节因子,通过诱导铁调素的表达来调节铁的平衡,对全身铁稳态具有重要的调控作用,其介导的 ALK-2/3 激活受体 SMAD-1/5/8-SMAD-4 通路是铁依赖性肝纤维化的核心过程,考虑到心肌纤维化和肝纤维化之间的共性,铁离子超载也可能通过 TGF- β /SMAD 信号通路诱导心肌纤维化^[8]。铁死亡还可通过激活免疫应答,产生炎症清除反应导致组织损伤和修复,并在修复过程中涉及胶原纤维分泌增加甚至积累导致心房肌纤维化^[9-10]。与窦性心律患者相比,房颤患者的左心房心肌纤维化程度明显增加^[11]。心房肌发生纤维化时,肌束的连续性被中断,含有连接蛋白的缝隙连接难以形成,心房肌细胞的电传导受到影响,而心房肌纤维化也是心房结构重构的重要标志。这些因素在心房的电重构和结构重构中起着至关重要的作用,并最终提供了房颤的电学紊乱基质诱发房颤。

2.3 铁死亡介导的氧化应激反应诱发房颤

铁死亡的重要机制之一是 ROS 水平增加引发过度的氧化应激反应,通过激活核转录因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 和改变心房肌细胞缝隙连接两种途径,导致心房肌细胞炎症反应、损伤和死亡^[5,12]。大量研究已经报道心房肌细胞死亡可以导致房颤向永久性方向发展,这是因为当心房组织出现大量心肌细胞死亡时,会影响心肌的收缩和传导功能,促使心房发生电重构,缩短心房肌细胞的有效不应期和动作电位持续时间,从而参与并维持房颤的发展。

3 调控铁死亡有助于控制房颤

越来越多的证据表明,铁死亡在房颤的发生发展中占有重要地位,故而铁死亡逐渐成为房颤治疗的热门研究靶点。在铁超载的房颤患者中,通过干预铁代谢,如应用铁螯合剂和铁死亡抑制剂等,可以减少铁死亡的发生从而控制房颤。此外,一些调控铁死亡关键环节的靶点治疗也为控制房颤提供了新的思路与探索。

3.1 铁螯合剂

铁螯合剂可以在铁超载的患者中通过高亲和力与铁结合,促进铁的排泄,降低细胞内铁水平抑制铁死亡。此外,铁螯合剂还可以通过抑制细胞外信号调节激酶的磷酸化以及哺乳动物雷帕霉素靶蛋白和 NF- κ B 信号通路等,发挥抗心律失常的作用,控制房颤的发展^[5,13]。

3.2 抗氧化剂

抗氧化剂(如铁抑素-1、阿托伐他汀钙、维生素 E 等)可以直接调节铁代谢、抑制铁死亡诱发的氧化应激,预防和控制房颤的发展,稳定心律状态。其中,铁抑素-1 是一种被广泛研究的化合物,能抑制多种细胞系、组织类型和疾病模型中不同诱导剂引发的铁死亡,通过平衡铁超载、减少 ROS 的产生,最终降低房颤的易感性^[14]。

3.3 FPN

FPN 也被认为是一个可调控的潜在治疗靶点。在正常和低转铁蛋白水平下,FPN 的下调会增加脂质过氧化并促进铁死亡,动物研究证实这一过程与房颤的发生有关。上调 FPN 可能通过调控铁、钙离子代谢水平来抑制铁死亡,并控制房颤的进展^[6,15]。

3.4 GPX4

GPX4 是目前已知的唯一能直接减少 ROS 产生和脂质过氧化的抗氧化酶,对防止过量自由基的产生和铁超载至关重要。Xc-系统通过介导胱氨酸的摄取和谷氨酸的释放来促进谷胱甘肽的合成,可保护细胞免受氧化应激、维持细胞的氧化还原平衡和防止脂质过氧化,控制房颤的发生。

3.5 磷脂酰乙醇胺

最新研究发现,磷脂酰乙醇胺可通过增加氧化

产物和调节相关的氧化还原酶来促进血管紧张素 II 诱导心房纤维化,并导致心肌细胞线粒体损伤和铁凋亡,抑制磷脂酰乙醇胺也有助于抑制铁死亡发生及控制房颤发展^[17]。

3.6 非编码 RNA

长链非编码 RNA 也被发现可能参与线粒体生物能量调控,通过调节 ATP 合酶和 CYP450 酶的表达来影响线粒体功能从而改善氧化应激状态,这是否可以成为调控氧化应激、预防铁死亡和房颤发生的又一潜在靶点仍需进一步研究^[18]。

3.7 外泌体

外泌体也是目前研究铁死亡的热点。房颤时心脏成纤维细胞(cardiac fibroblasts, CFs)的外泌体可以释放 exo-miR-23a-3p,通过抑制 SLC7A11 mRNA 的转录和消耗 Xc-系统来促进心房肌细胞发生铁死亡。敲低 miR-23a-3p,可以增加 SLC7A11 的表达和谷胱甘肽过氧化物酶的活性,同时降低铁离子的浓度和减轻氧化应激反应,从而抑制心房肌细胞的铁死亡,减弱组织结构和心房肌细胞的电重构,抑制房颤的持续^[3]。新型外泌体抑制剂如 GW4869,是一种特异性、非竞争性中性鞘磷脂酶抑制剂,可以阻断外泌体释放,抑制鞘磷脂酶下游信号通路的激活,减少 ROS 的生成,改变钙离子通道的表达,改善氧化应激损伤和铁的积累,从而抑制心房纤维化、炎症反应、铁死亡和心房重构,达到抑制房颤的效果。

3.8 中草药

近年来,中草药的作用在不断被研究,一些中草药如姜黄素和白藜芦醇,可通过调节 TGF- β /SMAD 信号通路减轻心肌纤维化,达到控制房颤的目的^[9]。淫羊藿苷可以通过减少心房线粒体损伤、ROS 积累和铁超载来抑制乙醇诱导的心房肌细胞铁死亡^[16]。

4 总结与展望

铁死亡可引发离子代谢紊乱、纤维化和氧化应激,这些结果共同促进和维持了房颤的发展(图 1)。抑制铁死亡有助于控制房颤。目前已有铁死亡抑制剂问世,对房颤的治疗可能产生重要影响。铁、钙离子代谢紊乱是发生氧化应激、纤维化和铁死亡的重要分子机制,通过调控这些分子及其相关通路,是否能从更早的机制水平来抑制房颤的发生犹未可知,这些都可以作为房颤治疗的新思路、新启发、新方向。

总之,抑制铁死亡不仅有助于抑制氧化应激和纤维化、控制房颤的发展,还有助于抑制心肌重构改善心脏功能,同时对维护全身多器官系统的功能产生重要的临床价值。本文通过对铁死亡与房颤之间的机制进行总结,希望这些针对性的治疗能早日转化服务于临床,未来房颤的治疗能够有更多、更优的方案和更确切的疗效。

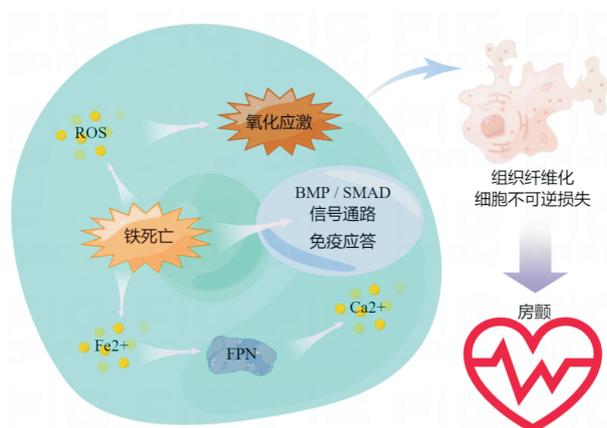


图 1 铁死亡参与房颤发生的机制

Figure 1 Mechanisms of ferroptosis participating in the occurrence of atrial fibrillation

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王喆,陈英伟,董建增.左心房结构相关指标对心房颤动导管消融术后复发的影响[J].临床心血管病杂志,2020,36(9):786-789.
- [2] 邓英建,郑小燕,秦奋,等.铁超负荷性心肌病的认识与进展[J].临床心血管病杂志,2019,35(5):394-396.
- [3] Liu D, Yang M, Yao YJ, et al. Cardiac fibroblasts promote ferroptosis in atrial fibrillation by secreting exo-miR-23a-3p targeting SLC7A11 [J]. Oxid Med Cell Longev, 2022; 3961495.
- [4] Malagù M, Marchini F, Fiorio A, et al. Atrial fibrillation in β -thalassemia: overview of mechanism, significance and clinical management [J]. Biology (Basel), 2022, 11(1):148.
- [5] Ju H, Liu T, Yang MQ, et al. Iron and atrial fibrillation: A review [J]. Pacing Clin Electrophysiol, 2023, 46(4):312-318.
- [6] Fang J, Kong B, Shuai W, et al. Ferroportin-mediated ferroptosis involved in new-onset atrial fibrillation with LPS-induced endotoxemia [J]. Eur J Pharmacol, 2021, 913:174622.
- [7] Yan M, Liu T, Zhong P, et al. Chronic catestatin treatment reduces atrial fibrillation susceptibility via improving calcium handling in post-infarction heart failure rats [J]. Peptides, 2023, 159:170904.
- [8] Fisher AL, Babitt JL. Coordination of iron homeostasis by bone morphogenetic proteins: Current understanding and unanswered questions [J]. Dev Dyn, 2022, 251(1):26-46.
- [9] Jiang F, Zhang WW, Lu HD, et al. Prediction of herbal medicines based on immune cell infiltration and immune-and ferroptosis-related gene expression levels to treat valvular atrial fibrillation [J]. Front Genet, 2022, 13:886860.
- [10] 廖玉华,余森,史河水.心外膜脂肪组织:心血管病防治的新靶点[J].临床心血管病杂志,2020,36(1):11-14.

• 病例报告 •

超声诊断二尖瓣机械瓣不稳定性卡瓣 1 例

郭好琦¹ 胡运¹ 白炜¹ 刘丽文¹ 郭富斌¹ 董小超²

[摘要] 本例患者二尖瓣机械瓣置换术后 6 年出现间歇性心悸,术前经胸超声心动图(TTE)提示二尖瓣机械瓣卡瓣,拟行瓣膜再次置换手术。术前麻醉后 TTE 实时三维经食管超声心动图(3D-TEE)提示存在不稳定性卡瓣,原因为瓣环周围血管翳形成过长,故更换手术方式,未对二尖瓣机械瓣进行再次置换,仅清除机械瓣周围血管翳。术后随访 6 个月,患者心功能状态恢复良好,生活质量明显改善。

[关键词] 血管翳;卡瓣;超声心动图

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2024.07.017

[中图分类号] R542.5 [文献标志码] D

Intermittently stuck valve after mitral valve replacement diagnosis by
echocardiography: a case reportGUO Yuqi¹ HU Yun¹ BAI Wei¹ LIU Liwen¹ GUO Fubin¹ DONG Xiaochao²

(¹Department of Ultrasonography,²Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an, 710032, China)

Corresponding author: HU Yun, E-mail: 1053209215@qq.com

Abstract The patient had the symptom as intermittent palpitations after the surgery of mechanical mitral valve replacement for six years later. Transthoracic echocardiography (TTE) indicated that mechanical mitral valve was stuck. Second valve replacement surgery was planned for treating with mitral valve. Preoperative anesthetized TTE and real-time three-dimensional transesophageal echocardiography (3D-TEE) indicated the presence of an unstable stuck valve, with the instability caused by excessive pannus formation around the annulus. Finally, we choosed to clean the surrounding pannus rather than replace the mechanical mitral valve again. Follow up in 6 months, the cardiac function recovered well, and the quality of life improved significantly.

Key words pannus; stuck valve; echocardiography

¹空军军医大学第一附属医院超声医学科(西安,710032)

²空军军医大学第一附属医院心血管外科

通信作者:胡运,E-mail:1053209215@qq.com

引用本文:郭好琦,胡运,白炜,等.超声诊断二尖瓣机械瓣不稳定性卡瓣 1 例[J].临床心血管病杂志,2024,40(7):592-594. DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2024.07.017.

- [11] Yue H, Zhan Y, Zhang Z, et al. The emerging role of ferroptosis in myocardial fibrosis of atrial fibrillation [J]. Arch Med Sci, 2023, 19(2):507-512.
- [12] Huang W, Man Y, Gao CL, et al. Short-chain fatty acids ameliorate diabetic nephropathy via GPR43-mediated inhibition of oxidative stress and NF- κ B signaling [J]. Oxid Med Cell Longev, 2020;4074832.
- [13] Kong B, Fu H, Xiao Z, et al. Gut microbiota dysbiosis induced by a high-fat diet increases susceptibility to atrial fibrillation [J]. Can J Cardiol, 2022, 38(12):1962-1975.
- [14] Dai C, Kong B, Qin TY, et al. Inhibition of ferroptosis reduces susceptibility to frequent excessive alcohol consumption-induced atrial fibrillation [J]. Toxicology, 2022, 465:153055.
- [15] Yang HJ, Kong B, Shuai W, et al. Shensong Yangxin attenuates metabolic syndrome-induced atrial fibrillation via inhibition of ferroportin-mediated intracellular iron overload [J]. Phytomedicine, 2022, 101:154086.
- [16] Yu LM, Dong X, Huang T, et al. Inhibition of ferroptosis by icariin treatment attenuates excessive ethanol consumption-induced atrial remodeling and susceptibility to atrial fibrillation, role of SIRT1 [J]. Apoptosis, 2023, 28(3):607-626.
- [17] Huang FZ, Liu XM, Liu JJ, et al. Phosphatidylethanolamine aggravates Angiotensin II-induced atrial fibrosis by triggering ferroptosis in mice [J]. Front Pharmacol, 2023, 14:1148410.
- [18] Papatheanasiou KA, Giotaki SG, Vrachatis DA, et al. Molecular insights in atrial fibrillation pathogenesis and therapeutics: a narrative review [J]. Diagnostics, 2021, 11(9):1584.

(收稿日期:2023-07-19)