

· 综述 ·

细胞的老龄性改变与心房颤动

丁文茂 综述 黄从新 审校

心房颤动(atrial fibrillation, 房颤)是临床上常见的快速性室上性心律失常之一,尤多见于老年人群中。流行病学研究也表明,年龄是房颤发生的一个重要因素:William等^[1]在研究房颤的流行病学特征时发现随着年龄的递增,房颤的发生率也迅速增加,25~34岁男性和女性分别为2.6%和2.2%;35~44岁发生率分别增加为19.7%和6.4%;55~64岁约达37.7%和29.9%,孤立性房颤的发生率为31%。其他统计资料也同样表明了房颤的年龄趋势:人群发生率为0.4%~0.9%,超过40岁则发生率每年增加0.1%~0.2%,60岁以上发生率达2%~4%,70岁以上超过10%;在所有房颤患者当中,70%的房颤患者年龄在65~85岁。

随着年龄的增加,心脏的大体结构及传导系统也发生着相应的变化^[2],如心脏重量增加、传导系统衰老、特殊传导组织损失、起搏细胞减少等,这可以给我们宏观的解释。随着研究的深入,尤其是细胞水平上研究的发展,需要我们能更精确地从细胞及分子水平对老年人易发房颤的机制进行探讨。本文就细胞结构和功能的老龄性改变对衰老与房颤的关系进行总结。

1 心房颤动的细胞电生理基础

心房颤动的细胞电生理基础为心肌细胞的电活性,它又主要表现为心肌细胞的动作电位。自上世纪80年代以来,人们对各种心脏病理情况下对心肌细胞电活动的变化取得了深入了解,对心肌细胞的电生理特性也有了较深的理解。心肌细胞动作电位各时相是由各时相内电压依赖通道或受体依赖通道选择性通过相应离子所形成的离子流所调控。疾病状态和心律失常可改变原有的心电生理特性,它的机制为离子通道特性的改变及相应调控机制的改变,由此改变了心肌细胞动作电位时程和动作电位

时程对频率变化的适应性。

通过对人和动物模型的研究证明:房颤的机制主要表现为钙通道的表达异常^[3]和肌浆网钙调控蛋白功能的改变^[4]。衰老与房颤关系中的离子机制目前尚无明确定论。但在对衰老心肌细胞的研究中发现,随着年龄的增加,心肌细胞离子通道及调控信号也都有相应的变化。如:离子通道、受体活性、能量供应等,这些都可能成为老年心脏心房细胞易发房颤的原因。

2 细胞膜的老龄性改变

细胞膜成分包括细胞膜及线粒体、核糖体等细胞器表面的膜结构,它有着诸多非常重要的功能,如受体结合、离子转运、膜结合酶活性、信息传导等。实验已发现随着年龄的增加细胞膜的成分及流动性会发生变化,并可导致细胞膜自身功能的改变。

Scarpace^[5]在对不同龄大鼠进行研究时发现,心肌细胞的 α_2 或 β 肾上腺受体密度或受体拮抗剂亲和力没有明显的变化,但 β 肾上腺素受体-拮抗剂合成高亲和力的复合物的能力明显下降;激素调节的腺苷酸环化酶活性下降;心肌细胞的核苷酸调控蛋白功能下降;细胞膜结合蛋白激酶活性下降等;从而引起心肌细胞对儿茶酚胺的反应性也明显下降。Narayanan等^[6]对不同龄大鼠心室肌膜进行了研究,也发现随着年龄的增加有非常明显的 β 肾上腺素受体相关的腺苷酸环化酶功能降低。鲁翔等^[7]对老龄大鼠心肌细胞研究老龄及幼龄大鼠在肾上腺素作用下心律失常发生率、持续时间、病死率以及心肌细胞的膜磷脂组分、钙通道受体活性等,实验发现老龄大鼠心肌细胞膜磷脂卵磷脂成分减少,细胞膜成分改变,心律失常诱发率高达100%。作者认为老龄大鼠在儿茶酚胺的作用下易发生心律失常和猝死,其机制与老龄心肌内在代谢和分子受体活性的改变,以致细胞内的钙稳态失衡有关。

在对钾离子通道的研究中,Walker等^[8]发现随着年龄的增加细胞峰 I_{Kr} 电流密度减少,它和年龄相关的动力学特性变化主要为 I_{Kr} 较小,失活缓慢。 I_{Kr}

收稿日期:2003-08-04

作者单位:430060 武汉市,武汉大学人民医院心血管内科

作者简介:丁文茂,男,1972年12月生,河南省焦作市人,在读医学博士生

通讯作者:黄从新, Tel:027-88041911 - 6446

通道可以维持正常功能,但总体上通道密度减少。此与 Liu 等^[9]的研究结果不同,在对心肌细胞膜电流的随龄性变化中发现老年心肌细胞具有更大的 I_{to} ,但是 I_{to} 的失活动力学、平台期失活和对 L-新福林、 $\alpha 1$ -肾上腺素拮抗剂的反应与年轻心肌细胞相同;随着细胞体积和膜容量的增加,老年心肌细胞有着与年轻细胞相同的 I_{to} 峰电流大小,但斜坡电导更大和平台期 I_{to} 更小。于德洁等^[10]对钙激活钾通道的随龄化变化进行了研究,实验发现各年龄组心肌细胞 3 个水平的钾电导均随年龄增大而增大,使心肌细胞去极化过程加速,使动作电位期间钙内流减少,降低了心肌细胞的兴奋-收缩耦联作用。钾电导增大,使胞外钾浓度增大,胞内外钾的浓差比减小,导致膜静息电位降低,可使动作电位幅度降低,心脏传导减慢,易致膜震荡和异位自发节律形成。

在 Liu 等^[9]的研究中还发现老年心肌细胞 $I_{Ca,L}$ 峰值明显下降,失活较慢,但 $I_{Ca,L}$ 的平台期失活未发生变化;老年心肌细胞动作电位时程仅在 APD₉₀ 延长。Josephson 等^[11]比较了幼龄、成年和老龄 Wistar 大鼠心室肌 L 型钙通道的特性,实验结果发现老年心肌 L 型钙电流的代偿性增加,其原因在于 L 型钙通道数量和单个钙通道活性明显增加。Walker 等^[8]在动物实验中也发现按细胞表面区域标准化后 $I_{Ca,L}$ 电流在各年龄组无明显区别; $I_{Ca,L}$ 的电压依赖活性和平台期失活在三组中相似;但在动作电位时程或时间依赖的 $I_{Ca,L}$ 失活具有年龄相关性。随着年龄的增加 $I_{Ca,L}$ 失活减慢,因此年龄相关的动作电位不同和 $I_{Ca,L}$ 失活可通过增加细胞内的钙缓冲而减少。Andraej 等^[12]认为老龄心肌细胞的动作电位延长及 $I_{Ca,L}$ 失活缓慢主要是老龄大鼠心肌细胞钙调控的一个适应机制。

在老龄心肌细胞的离子改变与动作电位的变化,与房颤的发生机制不完全相同,但我们可以看到老龄心肌细胞在各方面处于一种代偿状态;同时在其中也存在有心电活动不稳定的因素。

3 细胞器的老龄性改变

在细胞中有线粒体、内质网、溶酶体等细胞器,随着年龄的增加,细胞器表现出了特殊的形态和功能改变,细胞合成、分泌功能降低。实验^[13]发现,在老年心脏窦房结细胞中各亚细胞结构(线粒体、核内染色质等)呈现明显的老龄性变化,线粒体排列紊

乱,特殊分泌颗粒减少,次级溶酶体增多,出现脂褐素和髓磷体,并发现老年细胞内线粒体和溶酶体体积分数和面数密度明显增加,粗面内质网、高尔基复合体、游离核糖体和分泌颗粒的体积分数和面数密度显著下降。

在各细胞器之中,作为细胞能量中心的线粒体功能尤为重要,在细胞的生物合成,物质转运及信息传递过程中具有重要意义,它的形态、结构和功能随着年龄的增大而变化^[14],同时有 ATP 参与的一些酶系反应能力也有老龄性变化。Vasilets 等^[15]在老龄和幼龄大鼠 $Na^+ - K^+ - ATP$ 酶功能的变化中,发现在老龄和幼龄大鼠心脏的蛋白表达存在着差异,这种差异体现在 $Na^+ - K^+ - ATP$ 酶的调控及其活性的不同。但 Carre 等^[16]在实验中发现,在细胞水平肌膜钙通道密度和 $Na^+ - K^+ - ATP$ 酶 α_1 亚单位无明显变化;而调控钙运输的大部蛋白(肌浆网钙释放通道、钙-ATP 酶,肌膜的 Na^+ / Ca^{2+} 交换,和 β 肾上腺受体及毒蕈碱受体)在密度和活性上都有明显的减少。周志东等^[17]在对老龄大鼠研究中也发现细胞内 Mg^{2+} 依赖的 $Ca^{2+} - ATP$ 酶活性下降,提示钙泵活性降低,可进一步使胞内钙浓度升高,影响细胞功能。齐永芬等^[18]对心肌细胞肌浆网功能的随龄性变化的研究中有同样的发现,肌浆网摄取钙的活性明显下降,心肌肌浆网 $Ca^{2+} - ATP$ 酶活性明显下降,肌浆网 Ca^{2+} 释放速率明显下降。

随着年龄的增加,细胞的离子通道及蛋白调控机制也在发生着变化,但它们与房颤发生的确切关系尚需深入研究。随着社会生活保障能力的提高和许多疾病防治措施的改进,人类寿命已明显延长,因而与年龄相关的老年性房颤已逐渐成为迫切解决的健康问题。

参考文献

- 1 William BK, Robert DA, Daniel DS, et al. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation. N Engl J Med, 1982, 306: 1018-1022.
- 2 唐其柱,张永珍,刘昌慧. 临床老年心脏病学. 北京:科学技术文献出版社,2000. 3-10.
- 3 Brundel BJ, Van-Gelder IC, Henning RH, et al. Ion channel remodeling is related to intraoperative atrial effective refractory periods in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. Circulation, 2001, 103: 684-690.

(下转第 240 页)

有直立性低血压的发生。对于老年单纯收缩期高血压,可尝试应用利尿剂和 CCB。

总之,糖尿病合并高血压患者的降压治疗应以最大限度地降低死亡率、保护靶器官为最终目标,采取联合用药的方式,将血压尽可能地降到130/80 mmHg以下,具体选择用药要结合患者的具体情况。

参考文献

- 1 Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *JAMA*, 2003, 289: 2560-2572.
- 2 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension. *J Hypertens*, 2003, 21: 1011-1053.
- 3 American diabetes association; clinical practice recommendations 2003. *Diabetes Care*, 2003,26(suppl 1): S1-S156.
- 4 ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium

channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*, 2002, 288: 2981-2997.

- 5 Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *Br Med J*,1998,317:703-713.
- 6 Hansson L. The Hypertension Optimal Treatment study and the importance of lowering blood pressure. *J Hypertens (suppl)*, 1999, 17: S9-S13.
- 7 Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet*, 2000, 355: 253-259.
- 8 Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med*, 1998, 338: 645-652.
- 9 Baba S, J-MIND Study Group. Nifedipine and enalapril equally reduce the progression of nephropathy in hypertensive type 2 diabetics. *Diabetes Res Clin Pract*, 2001, 54:191-201.

(上接第 237 页)

- 4 伍伟锋,黄从新,刘唐威,等.心房颤动对心房组织肌浆网钙调控蛋白 mRNA 表达的影响. *武汉大学学报(医学版)*, 2002,23:107-109.
- 5 Scarpace PJ. Decreased beta-adrenergic responsiveness during senescence. *Fed Proc*,1986, 45:51-54.
- 6 Narayanan N, Derby JA. Alterations in the properties of beta-adrenergic receptors of myocardial membranes in aging: impairments in agonist-receptor interactions and guanine nucleotide regulation accompany diminished catecholamine-responsiveness of adenylate cyclase. *Mech Ageing Dev*, 1982,19:127-137.
- 7 鲁翔,程蕴琳,黎珉,等.老年大鼠心肌磷脂和钙通道变化及其与心律失常的关系. *中华老年医学杂志*, 1996, 15: 302-305.
- 8 Walker KE, Lakatta EG, Houser SR. Age associated changes in membrane currents in rat ventricular myocytes. *Cardiovasc Res*, 1993, 27:1968-1977.
- 9 Liu SJ, Wyeth RP, Melchert RB, et al. Aging-associated changes in whole cell K(+) and L-type Ca(2+) currents in rat ventricular myocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2000, 279:H889-H900.
- 10 于德洁,鲍光宏. 老年小鼠心肌细胞钙激活钾通道特征. *中国药理学通报*, 2000,16:350-351.
- 11 Josephson IR, Guida A, Stern MD, et al. Alterations in

properties of L-type Ca channels in aging rat heart. *J Mol Cell Cardiol*, 2002, 34:297-308.

- 12 Andraej MJ, Harold AS, Edward GL. Action potential prolongation in cardiac myocytes of old rats is an adaptation to sustain youthful intracellular Ca²⁺ regulation. *J Mol Cell Cardiol*,2002,34:641-648.
- 13 徐霄鹏,李积胜,贺智,等.大鼠心窦房结超微结构水平的老龄变化观察. *武警医学*,1999,10:63-67.
- 14 Edward JL, Shadi M, Bernard T, et al. Mitochondrial dysfunction in cardiac disease, ischemia-reperfusion, aging, and heart failure. *J Mol Cell Cardiol*,2001,33:1065-1089.
- 15 Vasilets LA, Darner D, Isenberg G, et al. RNA from heart of young and old rats leads to the expression of protein(s) in *Xenopus oocytes* that alter the transport activity of rat Na super(+), K super(+)-ATPases differently. *Pflügers Arch*, 2001, 443: 84-91.
- 16 Carre F, Rannou F, Sainte BC, et al. Arrhythmogenicity of the hypertrophied and senescent heart and relationship to membrane proteins involved in the altered calcium handling. *Cardiovasc Res*, 1993, 27:1784-1789.
- 17 周志东,赵伟康,金国琴.老年大鼠线粒体能量代谢及其调控的研究. *中国老年学杂志*,2001,21:208-210.
- 18 齐永芬,刘秀华,王士雯,等.老年大鼠心肌肌浆网功能的改变. *中华老年医学杂志*,2000,19:354-357.