

C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 3 在心房颤动中相关性的探讨

金鑫馨¹ 张峰² 刘擎³ 通讯作者: 金梅花

(1.佳木斯大学 黑龙江 佳木斯 154000; 2 3 通讯作者: 佳木斯大学附属第一医院 黑龙江 佳木斯 154000)

我国心血管疾病的发病率和患病率处于持续上涨状态,其中心律失常中房颤最为多见,近年来其患病率增加了约 20 倍^[1]。一直以来,心房颤动(AF)都是所有心律失常中被研究最多的。新发现 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 3(CTRP3)与脂联素同源,它在炎症、心血管功能及代谢中发挥作用。此文主要从以下几个方面对 CTRP3 与心房纤颤进行探讨。

1、心房纤颤

流行病学研究表明,房颤的发病机制复杂,涉及多种因素。目前的观点主要包括多子波假说、局灶机制假说、自主神经、心房电-解剖重构及多因素共同作用^[2]。目前认为的主要发病机制有折返、肺静脉内肌袖触发、自主神经调节障碍、炎症介导和心房重构(电重构和结构重构)。近些年来,心房结构重构在房颤的发生发展中是研究热点之一。

1、CTRP3 与心肌纤维化

心房纤维化是心房结构重构的致病环节,一直以来,人们对纤维化的研究较为深入,证实了其在这一过程中起着重要作用。纤维化的通路有很多,我们以最常见的 TGF- β /Smads 通路为例进行探讨。TGF- β 是公认的器官纤维化的治疗靶标。TGF- β /Smads 通路的激活能够促进 TGF- β 过度表达,导致细胞外基质过度沉积,引起心肌纤维化,使心脏传导出现障碍,进而参与心房颤动的发展^[3]。在 Wu 等人的研究证实了 CTRP3 抑制 TGF- β 诱导的 Smad3 核转位和 p300 的结合,抑制肌成纤维细胞表型转化,从而减轻心肌纤维化。同时,他认为 Smad3 是 CTRP3 介导的抗纤维化的有效靶点。对于 TGF- β /Smads 通路研究有许多,但与 CTRP3、房颤联合研究几乎没有,有待研究考证。

2、CTRP3 与炎症介质

炎症与房颤的发生和维持有关,它与心房重构密切相关。炎症能够导致心房细胞水肿、变性、纤维化及坏死,造成心房肌细胞膜的不稳定性增加,传导速度减慢,促进折返形成。有研究指出 AF 的独立预测因子为可溶性 CD40 和核因子受体 κ B 配体水平升高。同时,它们也是 TNF- α 超家族的配体。本文以 NF- κ B 信号通路为例。NF- κ B 通路的激活在炎症中起着重要作用,可以被基因诱导编码、促炎细胞因子、粘附分子、趋化因子、生长因子和单核细胞与内皮细胞结合^[4]。NF- κ B 转录因子是重要的炎症介质。在外界刺激下,活化的 NF- κ B 激活 IL-1 β 和 TNF- α 等炎症介质,这些介

质表达上调后反向活化 NF- κ B,进一步刺激 IL-6 和 IL-8 等释放,导致炎症信号放大。有研究发现,CTRP3 可以通过抑制 NF- κ B 信号通路抑制 LPS 诱导的单核细胞释放 IL-6 和 TNF- α 。

3、CTRP3 与离子通道

钙在心房肌细胞内积累,诱导心房颤动引起的细胞凋亡,导致异常的电传导和扩散。心房颤动发生和维持的触发机制是 Ca²⁺处理异常和细胞内 Ca²⁺超载^[5]。在 Zhang 等人研究中发现,CTRP3 通过增强肌丝对 Ca²⁺的敏感性,增加心肌细胞的收缩,考虑是由于 cTnI 在 Ser23/24 位点去磷酸化。CTRP3 改善心肌细胞缩短而不影响 Ca²⁺瞬变,提示 CTRP3 是一种内源性肌丝 Ca²⁺致敏剂,可能在调节心功能中发挥重要作用^[6]。

本文从以上几个方面简述考虑 CTRP3 与房颤存在一定关系,希望未来 CTRP3 有望成为房颤研究的重点之一。此外,纤维化导致的心房结构改变,可能使阵发性房颤演变为永久性房颤,从而在抗心律失常的治疗上加大难度。

[1]邓丹丹,朱蓓,侯莉 心房颤动的流行病学及预防措施.中国临床保健杂志 2021 年 12 月第 24 卷第 6 期.DOI:

10.3969/j.issn.1672-6790.2021.06.004

[2]徐永玄,杨萍,郭涛 房颤发生机制及治疗新进展.昆明医科大学学报 2019,40(5):135~138.2095-610X(2019)04-0135-04

[3]梁宇明,何燕 转化生长因子 β /Smads 信号通路激活致心房颤动相关机制的研究进展.实用心脑血管病杂志 2019 年 5 月第 27 卷第 5 期.A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.05.024

[4]Gwon, W.G.;Joung, E.J; Kwon, M.S;Lim, S.J; Utsuki, T; Kim, H.R. Sargachromenol protects against vascular inflammation by preventing TNF- α -induced monocyte adhesion to primary endothelial cells via-inhibition of NF- κ B activation.Int.Immunopharmacol.2017,42,81-89.

[5]Saira Rafaqat, Sana Rafaqat,SimonRafaqat.Pathophysiological role of major adipokines.Rafaqat et al.Int J Arrhythm.in Atrial Fibrillation.(2021) 22:18

[6]CL Z, ZJ C, H F, et al. C1q/tumor necrosis factor-related protein-3 enhances the contractility of cardiomyocyte by increasing calcium sensitivity.[J].Cellcalcium, 2017,66:90-97.