

• 综 述 •

脂代谢异常调节 EAT 促进心房颤动的研究进展*

王鑫晶¹, 祝 杰¹, 易晓淑^{1△}, 杜华安^{1#}

(重庆医科大学附属大学城医院心血管内科, 重庆 401331)

[摘 要] 心房颤动(AF)是最常见的持续性心律失常,其可显著增加心脑血管事件风险,对患者的健康构成严重威胁。大量研究表明,左心房重塑(AR)与 AF 的发生发展密切相关,通过减轻 AR 可降低 AF 发生率及复发率。目前,认为肥胖是影响 AF 发生及预后的重要危险因素,这可能与患者脂代谢异常显著相关。肥胖导致脂代谢异常,一方面通过导致动脉粥样硬化增加心血管疾病风险;另一方面通过影响心肌细胞物质及能量代谢导致 AR,并促进 AF 的发生发展。该文通过对现有数据的深入分析,对脂代谢异常促进 AF 进展进行系统阐述,并提出心外膜脂肪代谢异常在 AF 监测及防治中的作用,为 AF 的临床防治提供理论依据。

[关键词] 脂代谢; 心外膜脂肪; 心房颤动; 心房重塑; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2025.07.037

中图法分类号:R541.7+5

文章编号:1009-5519(2025)07-1711-04

文献标识码:A

Research progress of abnormal lipid metabolism regulating EAT to promote atrial fibrillation*

WANG Xinjing¹, ZHU Jie¹, YI Xiaoshu^{1△}, DU Huaan^{1#}

(Department of Cardiology, University-town Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401331, China)

[Abstract] Atrial fibrillation (AF), as the most common persistent arrhythmia, significantly elevating the risk of cardiovascular and cerebrovascular events, thereby posing a severe health threat to patients. A considerable number of studies have demonstrated that left atrial remodeling (AR) is intimately associated with the occurrence and progression of AF, and the risk and recurrence rate of AF can be mitigated by reducing left AR. Currently, obesity is regarded as a crucial risk factor influencing the occurrence and prognosis of AF, which might be significantly related to the aberrant lipid metabolism of patients. Obesity induces abnormal lipid metabolism, which heightens the risk of cardiovascular diseases by causing atherosclerosis. Additionally, it brings about AR by influencing myocardial cell material and energy metabolism, and promotes the occurrence and progression of AF. Based on an in-depth analysis of the existing data, this paper systematically expounded on the promotion of AF progression by abnormal lipid metabolism, and proposed the role of epicardial adipose tissue metabolism abnormalities in the monitoring, prevention, and treatment of AF, providing a theoretical foundation for the clinical prevention and treatment of AF.

[Key words] Lipid metabolism; Epicardial fat; Atrial fibrillation; Atrial remodeling; Reviews

流行病学研究表明,心房颤动(AF)作为最常见的快速性心律失常,发病率逐年递增^[1-2]。目前认为与无 AF 患者相比,AF 患者发生心肌梗死和脑卒中的风险增加了 5 倍,同时并发心力衰竭的风险增加了 3 倍,且患者的住院时间、住院次数及患者死亡发生率均也显著增加,严重增加了社会经济负担及医疗负担^[3]。临床上 AF 的治疗方案主要通过恢复正常窦性心律并长期维持治疗以改善患者心脏的结构及功能,但其复发率及并发症发生率仍均较高^[4]。因此,深入

探究 AF 的发生发展机制至关重要。

1 心房重塑(AR)是 AF 触发和维持的基础

迄今为止,国内外研究对心血管疾病的研究以 AR 较为深入,而对 AR 及其机制的研究相对较少。由于心房壁较心室壁薄,在受到刺激时相对于心室壁更脆弱,因此出现 AR 的可能性更大^[5]。AR 是心脏功能变化的代偿反应,以弥补心脏功能受损,然而发现这种代偿往往直接加重心律失常。AR 包括 2 种,其中心房电重构是指心房的一系列电生理变化,另一

* 基金项目:重庆市卫生健康委员会科卫联合医学科研项目(2023MSXM066)。

△ 通信作者, E-mail: 3155260572@qq.com。 # 共同通信作者, E-mail: duhuan20@126.com。

网络首发 <https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250616.1824.028>

种即为心房的结构重构。目前,有证据显示,对于 AF 的触发及维持,AR 可能是重要的基础,同时 AF 的发生发展进一步加重 AR^[6]。

有研究结果显示,心房细胞离子通道分布和功能异常是心房电重构的基础,其主要表现为 L 型钙通道和钾离子(K^+)通道的表达变化,其中钙离子(Ca^{2+})浓度与心肌细胞的收缩和舒张运动密切相关。VAN WAGONER 等^[7]发现,钙超载是 AF 发生的重要原因,且细胞内 Ca^{2+} 超负荷是 AF 的始动性因素及重要机制。但有学者发现,心肌细胞脂肪酸代谢增加情况下心肌细胞细胞膜上的 Ca^{2+} 通道变化,导致细胞质 Ca^{2+} 超载;同时高浓度的脂肪酸蓄积在心肌细胞内, Ca^{2+} 通道利用的 ATP 减少且功能受损^[9-10]。AR 主要表现为心肌细胞数量增加而平均体积减小,同时伴有心肌纤维化,后者可影响心肌细胞电活动的传导并加重心房电重构。因此,改善 AR 可能是降低 AF 发生风险的重要思路,而代谢重构是新的方向。

2 肥胖作为 AF 的独立危险因素可能与脂代谢异常相关

肥胖作为一种慢性代谢性疾病,被发现与 AF 之间存在紧密关系,而且是 AF 的独立危险因素^[11-13]。弗雷明汉队列研究进一步证实,AF 的风险随着肥胖增加显著升高,并在长期随访中进一步证实^[14-17]。一项临床研究纳入了 10 969 例肥胖患者,发现约 11.3% 的肥胖患者可能出现 AF,进一步对 150 例患有症状性 AF 的超重或肥胖患者进行随机对照试验,结果发现试验组接受体重控制后 AF 症状明显减轻^[18],以上研究证明肥胖患者与发生 AF 的风险显著增加相关。

正常情况下,心肌细胞 70% 依赖脂肪酸代谢,但由于心脏无法以葡萄糖或氨基酸为底物从头合成脂肪酸,因此必须不断从循环的脂肪酸中获得脂质。除了线粒体氧化功能所需的脂肪酸外,多余的脂肪酸会以三酰甘油的形式储存在心肌脂肪细胞中,参与心脏的脂肪生成,并进一步水解为甘油和脂肪酸,在需要时为心脏提供用于心脏代谢的脂肪酸^[19]。而肥胖患者心脏的脂肪酸代谢及调控异常,心脏脂肪酸代谢包括脂肪酸的摄取和活化、 β 氧化的代谢中间产物的产生及代谢的核受体调控等过程。有研究发现,过氧化物酶体增殖激活受体 α (PPAR α) 与心肌脂肪酸代谢显著相关,是关键转录调节因子^[20]。有研究结果显示,肥胖患者体内存在明显心脏脂肪酸摄取和氧化失衡,PPAR α 水平上调,心肌脂肪堆积。虽然肥胖是 AF 的重要危险因素,但脂肪酸代谢与 AF 的相关性目前尚不明确。前期一项队列研究进一步证实,胆固醇含量与 AF 的发生风险相关,同时由于脂质是参与细胞膜的主要结构,而胆固醇可能影响离子通道的结构,从而导致心律失常的发生^[21-22]。

有研究表明,肥胖患者心外膜脂肪组织(EAT)测

量值,包括总 EAT、心室 EAT、心房 EAT 和 LAEAT 与非肥胖患者相比始终较高^[23]。研究发现,EAT 约占心脏总重量的 15%~20%,约占心脏表面积的 80%,对心脏生理功能存在重要调控作用^[24]。NA-GASHIMA 等^[25]在 AF 患者中观察到 EAT 体积增加和炎症生物标志物水平升高,表明 EAT 可能参与 AF 的维持。进一步临床研究证实,减肥手术使肥胖患者体重减少后,EAT 显著减少,同时 AF 发生率降低^[26-28]。OTSUKA 等^[23]对 20 只正常体重比格犬的心脏进行研究,结果支持 EAT 及纤维脂肪浸润的增加与 AF 易感性相关。因此,肥胖促进 AF 的发生、进展可能与脂代谢异常及 EAT 密切相关。

3 脂代谢异常通过 EAT 促进 AR 及 AF 发生发展机制

WOODIWISS 等^[29]及 TURKEY 等^[30]证实身体质量指数(BMI)与左心室重塑显著相关,但目前仍缺乏脂代谢与 AR 及 AF 之间的研究。因此,作者进一步结合国内外研究,阐述脂代谢异常调控 AR 及促进 AF 发生及进展的机制可能与 EAT 参与的炎症反应、自主神经调节、脂肪浸润、氧化应激及纤维化相关。

3.1 炎症反应 由于 EAT 与心肌细胞之间无明确界限,存在无阻碍的微循环,因此 EAT 可直接通过各种炎性细胞因子影响心房心肌细胞,并导致基质变化。EAT 表达的抗炎物质及炎性细胞因子可对心房的心肌组织产生促炎作用,诱发 AF^[31]。与此同时,相关的纤维化信号通路,包括肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)、结缔组织生长因子和内皮素也被激活,导致基质胶原沉积增加、离子通道功能改变、钙平衡改变,并最终导致心房传导受损,传导基质的破坏,进而导致左心房的电重组,导致 AF 发生。多项研究表明,EAT 中白细胞介素-1 β (IL-1 β)、IL-6 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的 mRNA 及蛋白质的表达量较高^[32]。以上研究数据支持 EAT 中的炎症反应激活是左 AR 及 AF 发展的重要机制。

3.2 自主神经调节 EAT 增厚被认为是心律失常发生的重要独立危险因素,且由于 EAT 包绕着大部分心脏交感神经,当诱发 EAT 神经节时,肾上腺素能激活会增加内在钙通量,从而激活 K^+ 通道,从而导致自主神经调节异常^[33]。另一方面,胆碱能激活和动作电位持续时间缩短及其之间的相互作用会导致自动调节增加,从而导致过早的后极化,进而导致肺静脉和左心耳的异常电活动。此外,释放的乙酰胆碱可通过产生异质性动作电位,从而缩短有效折返期,导致折返性的发展和维持^[34]。近期一项基础研究结果证实,脂肪因子 leptin 激活交感神经,可促进其分泌高水平的神经肽 Y,后者可通过 Y1R 引起心肌细胞内钙稳态异常,诱发心肌细胞心律失常样改变^[35]。

3.3 脂肪浸润 随着 EAT 的堆积,脂肪细胞浸润心肌,破坏心房除极,影响电传导,导致微小出血和局部

传导阻滞,导致心肌结构改变和功能障碍促进 AF 发生及进展。这种结构性功能障碍导致心肌细胞失去均匀性,且改变了去极化波的传播,大大增加了形成局部小循环波和电脉冲中断的可能性。EAT 促进心肌纤维化和脂肪向心肌浸润,诱发心脏结构改变,同时加重炎症浸润和氧化应激,从结构和功能上促进 AF 的发生^[36]。

3.4 氧化应激 目前,氧化应激被认为是介导 AR 的关键上游,可进一步促进 AF 的发生及进展^[37]。EAT 比皮下脂肪组织含有更多的活性氧(ROS),而羟自由基和过氧化亚硝酸盐等 ROS 会心房肌纤维造成氧化损伤,从而导致心房结构发生变化。同时,ROS 可促进肌浆网释放的 Ca^{2+} 水平增加,产生延迟后除极,进一步触发传播波阵面,促进心律失常的发生。同时心肌局部炎症反应可增加 ROS 的释放,进一步导致钙超载和 AR^[38]。

3.5 心肌纤维化 心肌细胞和成纤维细胞在多种复杂因素的刺激下合成的细胞外基质蛋白过度沉积所导致的心肌纤维化是 AF 的一个重要病理特征。研究表明,AF 患者的脂联素 EAT 分泌减少,基质金属蛋白酶、激活素 A 及 IL-1 β 、IL-6 和 TNF 等促炎因子分泌增加^[39],其可导致心肌局部炎症反应和纤维化,导致心房电传导异常和 AF 基质的形成。HAEMERS 等^[40]收集了 92 例患者在心脏手术期间和绵羊持续性 AF 模型中的心房样本,并进行了详细的组织学分析:在大多数患者的人体右心房样本切片中观察到心外膜下脂肪浸润。细胞毒性淋巴细胞可能参与了这一过程;纤维脂肪浸润在永久性 AF 患者中很普遍[无 AF(37+24)%;阵发性 AF(50+21)%,永久性 AF(64+23)%, $P<0.001$],表明永久性 AF 的脂肪浸润是逐渐纤维化的。VENTECLEF 等^[41]通过分析临床病例和建立大鼠模型,首次证明 EAT 通过分泌脂肪纤连蛋白诱导心房纤维化,且研究结果表明,脂肪组织可通过浸润到心房组织内膜下,在免疫反应介导作用下形成纤维化,从而导致心内、外膜传导通路之间存在电分离。

4 结语与展望

人们日益认识到脂质代谢紊乱引起的 AF 发病率将急剧上升,而肥胖是一个可改变的易感因素。目前研究证实,EAT 与心脏代谢紊乱及 AR 明显相关,而通过改善脂代谢减轻 EAT 可明显改善心脏重构,这意味 EAT 可能降低 AF 发生率及 AR 的重要靶点及监测指标。随着心脏成像技术的进步,心肌脂肪沉积可视化能力的提高及新的循环生物标记物的开发,以预防心房心肌中脂肪组织的堆积及其向纤维化脂肪浸润的转化也可能成为 AF 的治疗目标。同时,通过干预 EAT 产生减少 EAT 的产生或抑制心外膜脂肪因子的旁分泌作用,从而治疗及预防肥胖相关 AF 可成为一个重要的治疗手段。因此,针对体重和脂代

谢异常风险因素对治疗 AF 存在重要价值,其潜在机制和治疗策略在很大程度上仍有待进一步探索。

参考文献

- [1] BRUNDEL B J J M, AI X, HILLS M T, et al. Atrial fibrillation[J]. Nat Rev Dis Primers, 2022, 8(1): 21.
- [2] BIZHANOV K A, ABZALIYEV K B, BAIMBETOV A K, et al. Atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and clinical complications (literature review) [J]. J Cardiovasc Electrophysio, 2023, 34(1): 153-165.
- [3] GIBBS H, FREEDMAN B, ROSENQVIST M, et al. Clinical outcomes in asymptomatic and symptomatic atrial fibrillation presentations in GARFIELD-AF: implications for AF screening[J]. Am J Med, 2021, 134(7): 893-901.
- [4] VERMA K P, WONG M. Atrial fibrillation[J]. Aust J Gen Pract, 2019, 48(10): 694-699.
- [5] JALIFE J, KAUR K. Atrial remodeling, fibrosis, and atrial fibrillation[J]. Trends Cardiovasc Med, 2015, 25(6): 475-484.
- [6] BEYER C, TOKARSKA L, STÜHLINGER M, et al. Structural cardiac remodeling in atrial fibrillation[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2021, 14(11): 2199-2208.
- [7] VAN WAGONER D R, POND A L, LAMORGESE M, et al. Atrial L-type Ca^{2+} currents and human atrial fibrillation[J]. Circ Res, 1999, 85(5): 428-436.
- [8] RENNISON J H, VAN WAGONER D R. Dysregulated Ca^{2+} cycling in atrial fibrillation[J]. Eur Heart J, 2023, 44(27): 2495-2497.
- [9] WANG H, WANG J, CUI H, et al. Inhibition of fatty acid uptake by TGR5 prevents diabetic cardiomyopathy[J]. Nat Metab, 2024, 6(6): 1161-1177.
- [10] 罗强, 张逸杰, 曹权, 等. 脂肪酸异常代谢在糖尿病心脏重构中的作用[J]. 医学综述, 2018, 24(2): 5.
- [11] NULL R O I W C, CONSULTATION W. Obesity: preventing and managing the global Epidemic[J]. Geneva World Health Organization, 2000, 15(1): 18-30.
- [12] BEI-FAN Z, CHINA T C M-A G O W G O O I. Predictive values of body mass index and waist circumference for risk factors of certain related diseases in Chinese adults: study on optimal cut-off points of body mass index and waist circumference in Chinese adults[J]. Asia Pacific J Clin Nutr, 2002, 123(125): 223-234.
- [13] ORGANIZATION W H. Obesity and Overweight[J]. Springer New York, 2011, 2011: 119-129.
- [14] ABED H S, WITTERT G A, LEONG D P, et al. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2013, 310(19): 2050-60.
- [15] LIU F, SONG T, HU Q, et al. Body mass index and atrial fibrillation recurrence post ablation: a systematic review and dose-response meta-analysis [J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 999845.

- [16] HAN W, LIU Y, SHA R, et al. A prediction model of atrial fibrillation recurrence after first catheter ablation by a nomogram: HASBLP score[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 934664.
- [17] ANDERSSON C, NAYOR M, TSAO C W, et al. Framingham heart study: JACC focus seminar, 1/8[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(21): 2680-92.
- [18] SHI S, TANG Y, ZHAO Q, et al. Prevalence and risk of atrial fibrillation in China: a national cross-sectional epidemiological study[J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2022, 23: 100439.
- [19] DA DALT L, CABODEVILLA A G, GOLDBERG I J, et al. Cardiac lipid metabolism, mitochondrial function, and heart failure[J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 119(10): 1905-1914.
- [20] 张阳, 吴士尧. 肥胖者的心脏脂代谢失调[J]. *国际心血管病杂志*, 2009, 36(4): 219-220.
- [21] 王彬浩, 王钊, 夏云龙, 等. 代谢综合征及其组分与心房颤动的研究进展[J]. *心电与循环*, 2021, 40(1): 3.
- [22] PELLEGRINI C N, BUZKOVA P, OESTERLE A, et al. Dysregulated carbohydrate and lipid metabolism and risk of atrial fibrillation in advanced old age[J]. *Hear*, 2023, 109(8): 606-611.
- [23] OTSUKA N, OKUMURA Y, ARAI M, et al. Effect of obesity and epicardial fat/fatty infiltration on electrical and structural remodeling associated with atrial fibrillation in a novel canine model of obesity and atrial fibrillation: a comparative study[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2021, 32(4): 889-899.
- [24] ANSALDO A M, MONTECUCCO F, SAHEBKAR A, et al. Epicardial adipose tissue and cardiovascular diseases[J]. *Int J Cardiol*, 2019, 278: 254-260.
- [25] NAGASHIMA K, OKUMURA Y, WATANABE I, et al. Does location of epicardial adipose tissue correspond to endocardial high dominant frequency or complex fractionated atrial electrogram sites during atrial fibrillation? [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2012, 5(4): 676-683.
- [26] AURIGEMMA G P, DE SIMONE G, FITZGIBBONS T P. Cardiac remodeling in obesity[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2013, 6(1): 142-152.
- [27] OWAN T, AVELAR E, MORLEY K, et al. Favorable changes in cardiac geometry and function following gastric bypass surgery: 2-year follow-up in the Utah obesity study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(6): 732-739.
- [28] DONNELLAN E, WAZNI O M, ELSHAZLY M, et al. Impact of bariatric surgery on atrial fibrillation type[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2020, 13(2): e007626.
- [29] WOODIWISS A J, LIBHABER C D, MAJANE O H, et al. Obesity promotes left ventricular concentric rather than eccentric geometric remodeling and hypertrophy independent of blood pressure[J]. *Am J Hypertens*, 2008, 21(10): 1144-1151.
- [30] TURKB EY E B, MCCLELLAND R L, KRONMAL R A, et al. The impact of obesity on the left ventricle: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2010, 3(3): 266-274.
- [31] WONG C X, GANESAN A N, SELVANAYAGAM J B. Epicardial fat and atrial fibrillation: current evidence, potential mechanisms, clinical implications, and future directions[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(17): 1294-1302.
- [32] KONDO H, ABE I, GOTOH K, et al. Interleukin 10 treatment ameliorates high-fat diet-induced inflammatory atrial remodeling and fibrillation [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2018, 11(5): e006040.
- [33] CHEN P S, TURKER I. Epicardial adipose tissue and neural mechanisms of atrial fibrillation [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2012, 5(4): 618-620.
- [34] CHEN P S, CHEN L S, FISHBEIN M C, et al. Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: pathophysiology and therapy[J]. *Circ Res*, 2014, 114(9): 1500-1515.
- [35] FAN Y, HUANG S, LI S, et al. The adipose-neural axis is involved in epicardial adipose tissue-related cardiac arrhythmias[J]. *Cell Rep Med*, 2024, 5(5): 101559.
- [36] BUCKLEY L F, RYBAK E, ALDEMERDASH A, et al. Direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and renal impairment, extremes in weight, or advanced age[J]. *Clin Cardiol*, 2017, 40(1): 46-52.
- [37] XU D, XU C, XUE X, et al. Activation of cannabinoid receptor 2 attenuates Angiotensin II-induced atrial fibrillation via a potential NOX/CaMK II mechanism[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 968014.
- [38] KARAM B S, CHAVEZ-MORENO A, KOH W, et al. Oxidative stress and inflammation as central mediators of atrial fibrillation in obesity and diabetes[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16(1): 120.
- [39] ABE I, TESHIMA Y, KONDO H, et al. Association of fibrotic remodeling and cytokines/chemokines content in epicardial adipose tissue with atrial myocardial fibrosis in patients with atrial fibrillation[J]. *Heart Rhythm*, 2018, 15(11): 1717-1727.
- [40] HAEMERS P, HAMDI H, GUEDJ K, et al. Atrial fibrillation is associated with the fibrotic remodelling of adipose tissue in the subepicardium of human and sheep atria [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(1): 53-61.
- [41] VENTECLEF N, GUGLIELMI V, BALSE E, et al. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipo-fibrokinases [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(13): 795-805a.

(收稿日期: 2024-12-10 修回日期: 2025-03-23)