China Journal of Modern Medicine

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.17.007 文章编号: 1005-8982 (2020) 17-0037-05



心房颤动节律控制策略与复发预测指标研究进展

代晓莉1,李向萌2,赵文萍1,贾辛未1

(1. 河北大学附属医院 心血管内科, 河北 保定 071030; 2. 河北大学, 河北 保定 071002)

摘要:心房颤动是最常见的心律失常之一,多种危险因素及基础心血管病可增加发生心房颤动的风险。目前,心房颤动被认为是一种由细胞拉伸、神经体液激活、氧化应激等多种因素共同导致的纤维性心房心肌病。抗心律失常药物、射频消融等治疗尚缺乏有效性及安全性,加之多种危险因素的共同影响,致使心房颤动复发、进展,患者生活质量下降,死亡风险增加。心房颤动节律控制与复发预测指标的研究可预防和治疗病因、延缓心房颤动的进展。越来越多简便易得且可操作性强的生物标志物(重组人脑利钠肽、C反应蛋白、白细胞介素 6、中性粒细胞淋巴细胞比值、ST2等)、基因检测、影像学检查等相关指标可共同评估并预测心房颤动的发生、复发、进展及预后,该文对以上内容作一综述。

关键词: 心房颤动;节律控制;复发;预测指标

中图分类号: R541.75

文献标识码: A

Research progress on rhythm control strategy and recurrence predictive indexes of atrial fibrillation

Xiao-li Dai¹, Xiang-meng Li², Wen-ping Zhao¹, Xin-wei Jia¹
(1. Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding, Hebei 071030, China;
2. Hebei University, Baoding, Hebei 071002, China)

Abstract: Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia in clinical practice. Many cardiovascular diseases and risk factors can increase the risk of AF. At present, it is generally considered as a kind of "fibrous atrial cardiomyopathy". Fibrosis results from a broad range of factors related to AF inducing pathologies such as cell stretch, neurohumoral activation, and oxidative stress. During to the lack of sufficient efficacy and safety of radiofrequency ablation and antiarrhythmic drugs, it is difficult to control the recurrence and progress of AF, moreover, reduce the quality of life of patients and increase the risk of death, and prevent the recurrence of AF. Preventing AF recurrence and blocking its progression are crucial. The understanding and in-depth study of the risk factors and recurrence prediction indexes of AF can not only prevent, treat and delay the progression of these arrhythmias, but also reduce the arrhythmia burden in patients with first detected AF, more imporant, which can improve their quality of life and survival rate. More and more biomarkers [recombinant human brain natriuretic peptide (BNP), C reactive protein (CRP), interleukin 6, neutrophil lymphocyte ratio and ST2] are more and more commonly used, simple and easy to obtain. The related indexes such as biomarkers, gene detection and imaging can be used to evaluate and predict the occurrence, recurrence, progression and prognosis of AF. This paper will summarize the above contents as follows.

Keywords: atrial fibrillation; rhythm control; recurrence; predictors

收稿日期:2020-03-02

[通信作者] 赵文萍, E-mail: 2680840979@qq.com

随着我国人口老龄化加剧, 心房颤动带来的社 会负担会越来越重□。反复发生心房颤动可大幅度 增加卒中概率,造成认知功能减退和血管性痴呆,增 加住院率,影响患者预后。心房颤动引发血流动力 学、房室非同步、累及房室和室性机械功能障碍,严 重时出现心力衰竭和心脏猝死, 病死率明显升高。流 行病学调查显示,一般人群中心房颤动发病率为1%, 49岁以下、60~70岁和80岁以上人群中分别为 $0.12\% \sim 0.16\% \ 3.70\% \sim 4.20\% \ \text{II} \ 10.00\% \sim 17.00\%$ 但由于人类寿命的延长,预计未来50年心房颤动患病 率将增加1倍。美国约有230万心房颤动患者,每年 花费 66 亿美元, 欧洲约有 450 万心房颤动患者, 相关 医疗负担及生产力丧失的金额高达 157 亿美元,相当 于欧美国家每4个成年人中就有1个心房颤动患者[2-3]。 而我国的心房颤动患者已经超过1000万,预计到 2045 年会超过 2 500 万, 10 年中有 50% 的阵发性心房 颤动患者将转变为持续性 [4]。目前,射频消融和抗心律 失常药物治疗是主要的治疗方法,但由于致病原因和 治疗靶点尚未明确, 缺乏足够的有效性及安全性, 对合 并恶性或潜在恶性心律失常患者进行器械治疗(双腔 或三腔起搏器/ICD等)的比例大大增加,长期药物控 制和综合管理是对心房颤动更为有效的治疗基础。由 于心房颤动的复发与进展难以控制, 故探讨心房颤动 复发的预测指标, 以期找到敏感性高、特异性强的预 测方案,对心房颤动管理至关重要,已成为该领域的热 点内容。

1 心房颤动的控制策略

1.1 心房颤动的节律控制

心房颤动的节律控制主要包括药物治疗和非药物治疗,抗心律失常药物可转复和维持窦性心律,而长期服用副作用明显,甚至增加病死率,且治疗的成功率最多为30%左右;非药物治疗包括:①直流电电击,转复窦性心律,优点是转复成功率高,缺点是需要静脉麻醉,不具有长时间维持窦性心律作用。②导管射频消融术。该术在国内外较大的心脏中心已开展数年,相对传统药物治疗而言,这种手术属微创,且能够达到根治的目的。世界指南中导管消融术已是心房颤动治疗的 I 级治疗方式。③外科手术。目前主要用于因其他心脏疾病需要行心脏手术治疗的心房颤动患者,手术效果好,但是开胸手术本身创伤较大。无论应用哪种心房颤动节律控制方法,都应给予患者至少 1 次

恢复窦性心律的机会,通过控制心率及心律尽可能维持血流动力学的稳定,降低心血管疾病猝死风险,提高生活质量及预期寿命。

近年来提出的预测心房颤动进展的新预测因素中,最重要的预测因素可能是心房颤动本身^[4]。在早期,心房颤动通过改变心房的有效不应期(包括缩短、错配和延长),抑制心房的传导和影响收缩功能,导致心房电生理、机械和结构的重塑,电、机械和结构的重塑决定心房颤动的持续,从发作到持久和永久维持的整个过程^[5]。

1.2 心房颤动的综合管理

慢性心力衰竭与心房颤动是 2 个心脏病难题,两者有共同的危险因素,且互为诱因,发病率及病死率居高不下,已成为严重威胁国民健康的重大公共卫生问题 ⁶¹。无论射血分数减低型、射血分数中间型、还是射血分数保留型心力衰竭,均可通过心房压升高或心房容量负荷增加、心房扩大、基质纤维化、电生理重构及肾素 – 血管紧张素 – 醛固酮系统激活等多种途径易化心房颤动的发生。此外,应注意高血压、肥胖、遗传性心律失常疾病、睡眠呼吸暂停等心房颤动常见合并疾病及危险诱发因素的有效控制及管理。

遗传因素:恶性和潜在恶性心律失常包括心房颤 动、病态窦房结综合征、Brugada 综合征、进行性心 脏传导障碍 (CCD, Len é gres disease)、先天性长 QT 综合征3型(LQT-3)、室性心动过速、特发性心室 颤动和婴儿猝死综合征、心脏钠离子通道重叠综合征、 心肌病等,从最常见的心房颤动到罕见的 Brugada 综 合征, SCN5A 基因编码的心脏钠离子通道(Nav1.5 通 道)、钾离子通道、肌钙离子通道结构和功能缺陷是 该类疾病的分子基础,该基因发生差异性突变导致临 床表现更为复杂多样『。同一病例或家系成员携带致 病基因且发生2种以上上述心律失常表型,称为恶性 心律失常多表型重叠综合征 (MAMPOs) 或心律失常 综合征。大多数学者认为, SCN5A 基因编码的心脏 钠离子通道结构和功能缺陷是 MAMPOs 的分子基础。 心肌离子通道功能异常,包括离子转运、通道表达和 调节异常,往往归因于与离子通道结构和功能密切相 关的单一基因发生致病突变¹⁸,均可以引起恶性和潜 在恶性心律失常发作, 因此也称为心肌离子通道病, 尤其呈家族显性遗传倾向。心房颤动具有一定的遗传 性, 具有家族性心房颤动史者, 若一级亲属确诊心房 颤动,则本人罹患心房颤动的风险增加约40%。家系 研究、人群研究和基因组学研究分别发现一些与离子通道、转录因子相关的基因突变或多态性位点,其与心房颤动的相关性尚待进一步证实 [7.9]。从临床最为常见的心律失常 - 心房颤动作为切入点,对心房颤动等一系列患有恶性和潜在恶性心律失常患者进行疾病谱调查并行病因学分析,对患有恶性心律失常多表型重叠综合征家系及高危患者行基因筛查,可以进一步了解相关潜在恶性心律失常的类型、人群发病率及表型异质表达形式,为现阶段心房颤动、恶性及潜在恶性心律失常疾病多学科管理及关键防治技术体系的建立打下基础。

2017年5月,AF-SCREEN 国际协作组织发布《心房颤动筛查》白皮书^[9],标志着心房颤动患者综合管理越来越受到人们关注。寻找临床简便、可操作性强、患者易接受的心房颤动复发预测指标,并在患者治疗及随访过程中进行检测,调整治疗方案控制复发,这种有效的综合管理有重要的临床意义,并已成为现阶段研究的热点。

2 预测心房颤动复发

2.1 基础疾病的控制

心房颤动发作、复发及进展为永久性心房颤动 危险因素中与心血管疾病相一致的危险因素,如肥胖 和超重、高血压、糖尿病、血脂异常、阻塞性睡眠呼 吸暂停、遗传及其他器质性心血管疾病。为减少心房 颤动发作次数、复发及进展,应控制患者的体重指数, 规律监测并控制患者的血压、血糖、血脂,治疗阻塞 性呼吸睡眠暂停,控制甲亢,改善治疗挽救心梗患者, 控制心力衰竭改善心室重构。

2.2 不良生活方式的改善

不良生活方式的改善包括:戒烟戒酒、加强体育 锻炼、避免熬夜、多与他人交流、疏导心情改善焦虑 状态等,必要时去心理门诊进行咨询治疗。

2.3 辅助检查指标

2.3.1 超声影像学 目前预测心房颤动复发,除糖尿病、高血压、心力衰竭等基础疾病之外,还有左房电重构、结构重构等均是阵发性心房颤动复发的预测指标。以往临床上多使用左室功能性指标如左房内径、左室射血分数、左室舒张末内径、左心室二尖瓣舒张早期血流峰值和舒张晚期血流峰值比值等进行左心房功能评估,常常受到二维图像质量、回心血量、体质等因素影响,不能直接反映左心房功能,均存在一定

的局限性^[10]。国外有学者通过对心房颤动的长期观察 后发现,左心房射血力对阵发性心房颤动患者左心房 功能改变的检测更敏感,尤其患者行射频消融术后左 心房射血力值明显提高^[11-12]。对指导临床确定治疗方 案有很大的帮助。

超声学指标:超声心动图参数左心房大小是一个已知的预测心房颤动发展的指标,同时,有研究表明左心房内径与心房颤动复发相关[13]。经胸超声心动图测量左心房容积可能优于左心房内径预测持续性心房颤动。CHUNG等[14]报道,舒张早期经二尖瓣血流速度与舒张早期二尖瓣环速度的比值是最能预测心房颤动复发的指标。RASMUSSEN等[15]表明,左房收缩期纵向最大应变是预测心房颤动复律后再发心律失常的预测指标。另外,左心房收缩功能障碍(左心房射血力降低)是在心脏解剖学改变前更为敏感的预测指标,有研究表明左心房射血力越低,心房颤动复发可能性越大[16-17]。

2.3.2 磁共振成像和电压映射 晚期钆增强磁共振成 像(LGE-MRI)是一种无创性评估房性心律失常的心 肌纤维化程度和显示心肌运动的方法。VERGARA等[18] 描述一种基于 LGE-MRI 的左心房增强的新分期系 统,并根据不同分期,采取更有针对性的心房颤动 治疗。有卒中史的患者左房纤维化发生率明显高于 无卒中史的患者。采用 LGE-MRI 技术评估心房重 构的Ⅰ期和Ⅳ期患者之间的血栓栓塞率有差异。此 外, CHADS2 评分≥2分提示左心房纤维化程度较 高。MARROUCHE等[19]研究表明左心房纤维化有助 于心房颤动的进展,纤维化程度越高,消融后心律失 常持续的可能性越大。260例心房颤动患者(其中 65% 为阵发性心房颤动)经 LGE-MRI 评估,心房颤 动纤维化是心房颤动复发的重要预测因素,纤维化每 增加1%,复发风险就增加6%。电解剖双极电压标 测与去核磁共振成像有很大的相关性, JADIDI 等 [20] 研究显示,在密集的 DE-CMRI 区域双极电压为 (0.63 ± 0.80) mV, 而在非 DE-CMRI 区域为(0.86±0.89) mV。 SPRAGG等[21]研究证明、瘢痕区心房平均电压在 DE-CMRI 区域为(0.39 ± 0.61) mV, 正常区心房平均电压 DE-CMRI 区域为(1.38 ± 1.23)mV。

2.3.3 生物标志物 系列生物标志物已经被提议作为 心房颤动发生、复发和进展的预测指标,临床常用、简便、易得且敏感性高、特异性好、时效反应强且可操作性强的生物标志物,如重组人脑利钠肽(BNP)、

C 反应蛋白(CRP)、人基质裂解素(ST2)等可协同预测心房颤动的发生、复发与进展。

心房颤动患者的钠尿肽水平高于窦性心律的匹配控制,随着窦性节律的恢复,钠尿肽水平迅速下降。最近报道,氨基末端脑肽前体(NT-proBNP)水平具有预测心房颤动而不受其他危险因素(包括超声心动图参数)影响的特点,该指标在改进个体化治疗和疾病复发方面有重要意义[22]。

CRP是一种急性期蛋白,与炎症直接相关,与窦性心律失常患者相比,心房颤动患者 CRP 水平较高。持续性心房颤动患者 CRP 高于阵发性心房颤动患者。此外,CRP 被认为是心律转复成功后早期心房颤动复发的显著预测因子,甚至在对高血压、冠状动脉疾病等多种危险因素进行调整后也是如此。KWON等^[23]将 hs-CRP的结果作为死亡率的预测因子,添加该生物标志物对CHADS2 评分有显著改善。微量白蛋白尿阳性与 CRP升高可以明显增加心房颤动的风险^[24]。此外,成功心脏移植患者较心房颤动复发患者 CRP 水平有降低趋势。

ST2 是白细胞介素 -1(IL-1)受体家族成员之一,是新一代心血管疾病管理标志物,具有不受年龄、种族、肾功能的影响以及单一阈值等特点。蛋白 IL-33可特异性激活 ST2,并证实其为 ST2 的功能性配体 [25]。研究证实,IL-33/ST2 信号通路能够抑制心肌细胞肥大和心肌纤维化,从而发挥心脏保护作用。ST2 蛋白主要有 2 种亚型:sST2 和跨膜型 ST2。sST2 在心肌受到过度牵拉造成损伤的过程中大量生成,作为诱骗受体与 IL-33 结合,从而阻断完整的 IL-33/ST2 信号通路 [26]。

因此,血清中过多的 sST2 可以阻断心肌在受到机械应力损伤而发挥保护作用,加速心肌重构和心室功能障碍,进而心房压升高或心房容量负荷增加、心房扩大、基质纤维化、电生理重构、肾素血管紧张素醛固酮系统激活等,多种途径易导致心房颤动的发生^[27]。

白细胞介素 -6 (IL-6) 是炎症过程中淋巴细胞产生的炎症因子,在心房颤动进程中起关键作用。有研究表明,IL-6基因启动子 174G/C 的多态性似乎影响术后心房颤动的发展,加强炎症在术后心房颤动发展中的作用。

心房颤动可以引发氧化应激的激活,导致炎症反应。中性粒细胞淋巴细胞比值(neutrophil lymphocyte ratio, NLR)与心房颤动发病的关系,主要认为和 NLR 参与患者发生心房颤动时产生的炎症过程有关。目

前已有研究表明,阵发性心房颤动与持续性/永久性心房颤动患者的 NLR 均高于无心房颤动人群,认为 NLR 是心房颤动的独立预测因子,NLR 与 CRP 也具有相关性 [29]。尤其在糖尿病患者中,有研究证明,NLR 为糖尿病患者发生心房颤动的强烈预测因子 [39]。其次,认为 NLR 与心房重构有关。研究证明,心房细胞外基质的进行性纤维化与炎症反应加快心房重构,心房组织结构重构可以用左心房容积指数衡量,NLR与左心房容积指数被证实存在明显正相关。因此,NLR 参与心房颤动发生时心房重构,并且与心房颤动患者发生卒中的风险相关 [31]。

心房颤动节律控制多项、多层面危险因素,实行 多学科综合管理是现阶段降低心血管病发病风险、预 防卒中、改善患者症状和生活质量、保留左室功能、 提高患者的预期寿命及认知功能的关键所在,是现阶 段研究热点及未来研发方向。

参考文献:

- [1] HUANG C X, ZHANG S, HUANG J D. Current knavledge and management recommendations of atrial fibrillation: 2018[J]. Chin J Cardiac Anhyth, 2018, 22(4): 279-346.
- [2] PICCINI J P, HAMMILL B G, SINNER M F, et al. Incidence and revalence of atrial fibrillation and associated mortality among Medicare beneficiaries, 1993-2007[J]. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2012, 5: 85-93.
- [3] LIP G Y, TSE H F, LANE D A. Atrial fibrillation[J]. Lancet, 2012, 379: 648-661.
- [4] LU Z, SCHERLAG B J, LIN J, et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: autonomic mechanism for atrial electrical remodeling induced by short-term rapid trial pacing[J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2008, 1: 184-192.
- [5] VLACHOS K, LETSAS K P, KORANTZOPOULOS P, et al. Prediction of atrial fibrillation development and progression: Current perspectives[J]. World J Cardiol, 2016, 8(3): 267-276.
- [6] KOTECHA D, CHUDASAMA R, LANE D A, et al. Atrial fibrillation and heart failure due to reduced versus preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis of death and adverse outcomes[J]. Int J Cardiol, 2016, 203: 660.
- [7] BODDUM K, SALJIC A, JESPERSEN T, et al. A novel SCN5A variant associated with abnormal repolarization, atrial fibrillation, and reversible cardiomyopathy[J]. Cardiology, 2018, 140(1): 8-13.
- [8] BEHERE S P, WEINDLING S N. Inherited arrhythmias: The cardiac channelopathies[J]. Annals of Pediatric Cardiology, 2015, 8(3): 210-220.
- [9] FREEDMAN B, CAMM J, CALKINS H, et al. Screening for atrial fibrillation a report of the AF-SCREEN International collaboration[J]. Circulation, 2017, 135(19): 1851.
- [10] 廖康腊,廖慧,秦检.应用超声心动图评价心房颤动对左室射

- 血分数正常的老年心力衰竭患者左房功能的影响 [J]. 中国老年学, 2017, 37(3): 591-593.
- [11] KISHIMA H, MINE T, TAKAHASHI S, et al. Left atrial ejection force predicts the outcome after catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2018, 29(2): 264-271.
- [12] SRAMKO M, DAN W, MELENOVSKY V, et al. Outcome of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with latent heart failure and preserved left ventricular ejection fraction[J]. Europace, 2016: DOI: 10.1093/europace/18.suppl 1.i33.
- [13] JIN X, PAN J K, WU H L, et al. Are left ventricular ejection fraction and left atrial diameter related to atrial fibrillation recurrence after catheter ablation[J]. Medicine, 2018, 97(20): e10822.
- [14] CHUNG H, LEE B K, MIN P K, et al. Left ventricular filling pressure as assessed by the E/e' ratio is a determinant of atrial fibrillation recurrence after cardioversion[J]. Yonsei Medical Journal, 2016, 57(1): 64-71.
- [15] RASMUSSEN S, OLSEN F J, JORGENSEN P, et al. utility of left atrial strain and dyssynchrony for predicting atrial fibrillation following ischemic stroke[J]. JACC, 2019, 73(9): 1503.
- [16] KISHIMA H, MINE T, TAKAHASHI S, et al. Left atrial ejection force predicts the outcome after catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2018, 29(2): 264-271.
- [17] PADFIELD G J, STEINBERG C, SWAMPILLAI J, et al. Progression of paroxysmal to persistent atrial fibrillation: 10-year follow-up in the canadian registry of atrial fibrillation[J]. Heart Rhythm, 2017, 14: 801-807.
- [18] VERGARA G R, MARROUCHE N F. Tailored management of atrial fibrillation using a LGE-MRI based model: from the clinic to the electrophysiology laboratory[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2011, 22: 481-487.
- [19] MARROUCHE N F, WILBER D, HINDRICKS G, et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study[J]. JAMA, 2014, 311: 498-506.
- [20] JADIDI A S, COCHET H, SHAH A J, et al. Inverse relationship between fractionated electrograms and atrial fibrosis in persistent atrial fibrillation: combined magnetic resonance imaging and high-density mapping[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62: 802-812.
- [21] SPRAGG D D, KHURRAM I, ZIMMERMAN S L, et al. Initial experience with magnetic resonance imaging of atrial scar and coregistration with electroanatomic voltage mapping during atrial

- fibrillation: success and limitations [J]. Heart Rhythm, 2012, 9: 2003-2009.
- [22] BUTTNER P, SCHUMACHER K, DINOV B, et al. Role of NT-proANP and NT-proBNP in patients with atrial fibrillation: association with atrial fibrillation progression phenotypes[J]. Heart Rhythm 15(8): 1132-1137.
- [23] KWON C H, KANG J G, LEE H J, et al. C-reactive protein and risk of atrial fibrillation in east asians[J]. Europace, 2017, 19(10): 1643-1649.
- [24] HARADA M, van WAGONER D R, NATTEL S. Role of inflammation in atrial fibrillation pathophysiology and management[J]. Circulation Journal, 2015, 79(3): 495-502.
- [25] WANG Y P, WANG J H, WANG X L, et al. Roles of ST2, IL-33 and BNP in predicting major adverse cardiovascular events in acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention[J]. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2017, 70(16): C97-C98.
- [26] BANDARA G, BEAVEN M A, OLIVERA A, et al. Activated mast cells synthesize and release soluble ST2-a decoy receptor for IL-33[J]. European Journal of Immunology, 2016, 45(11): 3034-3044.
- [27] 吴晓东.心衰患者血清 sST2 水平与心功能及左室重构的关系 [D]. 天津: 天津医科大学, 2016.
- [28] 李娜, 王淑霞, 木胡牙提. IL-6-174G/C 及 -572C/G 位点基因 多态性与新疆 NVAF 人群及民族差异性分析 [J]. 重庆医学, 2017(7): 17-20.
- [29] ACET H, ERTAS F, AKIL M A, et al. New inflammatory predictors for nonvalvular atrial fibrillation: echocardiographic epicardial fat thickness and neutrophil to lymphocyte ratio[J]. Int J Cardiovasc Imaging, 2014, 30: 81-89.
- [30] SHAO Q, CHEN K, RHA S W, et al. Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as a predictor of atrial fibrillation: a meta-analysis[J]. Arch Med Res, 2015, 46: 199-206.
- [31] SALIBA W, OFR B G, ELIAS M, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and risk of first episode stroke in patients with atrial fibrillation: a cohort study[J]. Journal of Thrombosis & Haemostasis Jth, 2015, 13(11): 1971-1979.

(张西倩 编辑)

本文引用格式:代晓莉,李向萌,赵文萍,等.心房颤动节律控制策略与复发预测指标研究进展[J].中国现代医学杂志,2020,30(17):37-41.