

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.07.001
文章编号: 1005-8982 (2022) 07-0001-05

专家述评

心房颤动的危险因素分析及防治策略

刘广忠

(深圳市人民医院 心血管内科, 广东 深圳 518020)

摘要: 心房颤动是临床上最常见的心律失常之一, 容易导致脑卒中和心力衰竭, 增加患者病死率。目前, 心房颤动的机制仍不明确, 但近年发现相关危险因素与其发生关系密切。该文就心房颤动的危险因素与其发生机制做一述评。

关键词: 心房颤动; 危险因素; 防治策略

中图分类号: R541.7

文献标识码: A

Risk factors analysis and strategies of prevention and treatment of atrial fibrillation

Guang-zhong Liu

(Department of Internal Cardiovascular Medicine, Shenzhen People's Hospital,
Shenzhen, Guangdong 518020, China)

Abstract: Atrial fibrillation is the most common arrhythmia in clinic, which is easy to lead to stroke, heart failure and increase patient mortality. At present, the mechanism of atrial fibrillation is still unclear, but it has been found that the relevant risk factors are closely related to its occurrence in recent years. This paper reviews the risk factors and mechanism of atrial fibrillation.

Keywords: atrial fibrillation; risk factors; prevention and treatment strategies

心房颤动(以下简称房颤)是临床上最常见的心律失常之一, 严重威胁人类健康。房颤容易导致脑卒中、心力衰竭、痴呆和其他栓塞事件, 降低患者的生活质量, 致残率和病死率高。有研究^[1]报道, 随着人口老龄化日益加重, 美国大约有600万以上房颤患者, 预计到2050年有可能超过目前基数的2倍; 而我国缺乏大规模流行病学调查, 目前房颤患者的罹患率可能更高。因此, 房颤的预防和治疗是目前公共关注和亟待解决的健康问题。房颤的临床分类为首诊房颤、阵发性房颤、持续性房颤、长期持续性房颤及永久性房颤, 但其发病机制或具体病因仍不清楚。房颤特殊的性质就是其自身的进展

性, 一般的进展趋势由窦性心律向阵发性房颤转变, 后者再随时间转为持续性或永久性房颤, 早期可以逆转, 随着疾病进展逆转概率减小。目前, 药物对房颤的治疗效果欠佳, 副作用大。因此, 房颤的治疗理念正从临床症状控制和临床后果干预转向以预防和机制为目标的干预。探求房颤的发生和持续的具体机制及预防策略成为当代心律失常研究领域的热点。本文就房颤的危险因素与其发生机制做一述评。

1 房颤的危险因素

房颤的发生与心血管疾病常见的危险因素密

收稿日期: 2022-01-21

切相关,包括高血压、糖尿病、结构性心脏病、吸烟、饮酒、肥胖或超重、运动和应激等^[2]。危险因素可能促进房颤的发生和发展,但具体机制不明确。

1.1 高血压与房颤

高血压是房颤最常见的易发因素。弗莱明翰心脏研究超过 38 年随访的结果显示,收缩压 ≥ 160 mmHg 或舒张压 ≥ 95 mmHg 更易发展成为房颤,且收缩压与房颤发生的相关性更密切^[3]。此外,收缩压、脉搏压及血管压力也与房颤的发生有关,收缩压每增加 10 mmHg,房颤发生的风险也会增加。弗莱明翰心脏研究发现,校正年龄、性别和临床风险因素(包括体质量指数、吸烟、血管疾病和糖尿病)后,脉搏压会增加房颤的发生风险^[4]。血压升高导致房颤发生可能的原因为左心房内径增大、动脉壁僵硬等,可能由于心房纤维化及心肌细胞凋亡等结构重构导致。SCARDIGLI 等^[5]研究发现,高血压大鼠心房牵张时心房的传导速度降低,会增加心房折返的基质,促使房颤的发生。LAU 等^[6]关于老龄合并高血压大鼠房颤发生机制的研究发现,与单纯老龄大鼠相比,老龄合并高血压大鼠的心房出现明显的电重构和结构重构,提示高血压对心房肌的病理生理改变起主要作用。高血压可以促进氧化应激反应、系统性炎症反应、肾素-血管紧张素-醛固酮系统和交感神经激活等,进一步导致心房肌发生各种重构和进展,进而导致房颤的发生和持续^[7]。

抗高血压药物的使用也影响房颤的发生。研究发现,积极治疗高血压,比如使用血管紧张素转化酶抑制剂(ACEi)和血管紧张素受体拮抗剂(ARB)类药物可以显著降低高血压患者的房颤发生风险^[8]。LIFE 研究显示,高血压患者分别接受阿替洛尔和氯沙坦治疗,与阿替洛尔组相比,氯沙坦组高血压患者房颤发生风险显著降低^[9]。但有研究证实,常规抗高血压药物(阿替洛尔、美托洛尔、吲哚洛尔或氢氯噻嗪+阿米洛利)与更新药物(依那普利、赖诺普利、非洛地平、伊拉地平)相比,新旧抗高血压药物在预防心血管死亡方面作用相似,降低血压对于预防心血管事件具有重要意义^[10]。总之,高血压增加房颤的发生风险,尤其收缩压升高将显著增加房颤风险。

1.2 糖尿病与房颤

糖尿病与房颤的发生、发展密切相关,是房颤发生的独立危险因素。FU 等^[11]研究糖尿病大鼠模型发现,Kv 4.3、Kv 1.5 和 Cav 1.2 在心房组织和细胞中表达,离子电流降低,导致心房发生电重构,致使心房扩大及间质纤维化,且房颤的易感性增加,延长房颤持续时间。动物研究证实,与正常鼠(无糖尿病的鼠)相比,糖尿病鼠给予交感神经刺激处理时房颤发生率显著增加,对心房肌行免疫组织化学染色发现,酪氨酸羟化酶表达增加,但正常鼠和糖尿病鼠的迷走神经标志物——乙酰胆碱酯酶表达没有差别^[12]。研究提示,糖尿病兔模型的心房扩大、间质纤维化、离子通道重构和房颤易损性增加^[13]。另有动物研究发现,糖尿病大鼠心房肌 Cx43 蛋白表达上调,而磷酸化 Cx43 蛋白表达显著下调^[14],这提示缝隙连接蛋白重构也是高血糖相关房颤的发生基础。SAITO 等^[15]研究证实,血糖波动可以增加房颤的易感性,可能由于发生了心房纤维化,导致结构重构发生。

研究^[16]发现,空腹血糖每增加 1 mmol/L,房颤的发生风险增加 33% $[\hat{HR}=1.33(95\% CI: 1.11, 1.59)]$,而且糖化血红蛋白(HbA1)水平与房颤发生率呈正相关。多项研究结果提示,糖尿病导致房颤可能使患者微循环障碍、交感神经系统活性亢进、肥厚型心肌病和代谢紊乱等^[17-18]。总之,糖尿病是房颤发生的危险因素之一,糖尿病相关房颤的发生机制可能导致自主神经重构、电重构和血糖波动等,共同促进房颤的发生和发展。

1.3 吸烟与房颤

吸烟与房颤发生有相关性,尤其吸烟的时间和量影响房颤的发生。Manitoba 随访研究发现,吸烟者中房颤发生风险显著升高 $[\hat{RR}=1.37(95\% CI: 1.00, 1.87)]$ ^[19]。CHENG 等^[20]研究发现,吸烟增加持续性房颤患者非肺静脉触发的房颤发生率,而且,肺静脉加右心房触发的房颤发生率高,预后不良,提示尼古丁可能损害右心房。吸烟导致的房颤可能通过诱导氧化应激、炎症和纤维化等途径激发^[21]。

1.4 饮酒与房颤

急性和慢性酒精摄入与心律失常密切相关,极易发生房颤,有称为“假日心脏综合征”。研究

表明, 饮酒与房颤的发生有相关性^[22], 但也有不一致评论。有研究^[23]发现, 酒精高摄入量的人群与房颤的发生密切相关 $[\hat{H}R=1.34 (95\%CI: 1.20, 1.49), P=0.000]$, 而酒精中等摄入量会增加男性房颤的发生风险 $[\hat{H}R=1.26 (95\%CI: 1.20, 1.49), P=0.000]$, 但不增加女性房颤的发生风险 $[\hat{H}R=1.03 (95\%CI: 0.86, 1.25), P=0.740]$, 每天酒精低摄入量与房颤的发生无相关性 $[\hat{H}R=0.95 (95\%CI: 0.865, 1.060), P=0.370]$ 。

YAN等^[24]研究发现, 过量饮酒可以激活心房肌细胞 JNK 信号(c-Jun N-terminal kinase), 再促进 Ca^{2+} -钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II (CaMK II) 信号激活介导异常的 Ca^{2+} 瞬变, 导致房性心律失常。动物研究^[25]证实, 与对照组的大鼠心房肌相比, 急性和慢性酒精摄入的大鼠心房肌传导速度下降、有效不应期缩短、房颤诱发率显著增加, 发生心房肌电重构表现为KCNQ1和Cx40表达增加, KCNA5表达下降。研究证实, 中到高剂量饮酒会增加 ≥ 55 岁人群的房颤发生率, 其中豪饮人群与习惯性多饮酒人群房颤的发生率相似^[26]。总之, 低剂量或偶尔少量饮酒可能对房颤影响不大, 但中剂量以上饮酒是房颤发生的独立危险因素, 其具体机制需要进一步研究。

1.5 体质指数、运动与房颤

多项证据表明, 体质指数与房颤的发生有相关性。一项体质指数与房颤相关性的研究^[27]证实, 体质指数是房颤发生发展的独立危险因素 $[\hat{H}R=1.07 (95\% CI: 1.04, 1.10)]$ 。

有研究表明^[28], 与每周运动少于1 h人群相比, 30岁人群每周运动 > 5 h具有较高的房颤发生危险。ANDERSEN等^[29]研究发现, 短时间完成滑雪运动比赛者发生房颤的风险较高, 同样参与项目数量多的人房颤风险也较高, 这提示高强度运动可能增加房颤风险。而另有研究证实, 运动可以降低女性发生房颤的风险^[30]。目前研究观点不一致, 需要进一步大规模研究证实。长期运动及高强度运动可能与左心房大小及心房牵张等有关^[31]。这提示, 运动要适量, 不宜过量过强。

1.6 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与房颤

近年已有研究表明, 阻塞性睡眠呼吸暂停低通

气综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS)与房颤的发生密切相关。一项研究^[32]证实, 房颤合并OSAHS的发病率增加4倍, 约1/3的心律失常发生在睡眠中。另一项Meta分析^[33]显示, 有OSAHS患者术后房颤发生率增加了2倍。ZHAO等^[34]研究OSAHS犬模型发现, OSAHS能够缩短心房有效不应期, 房颤诱发率增加, 导致心房肌离子通道重构, 以及细胞凋亡、纤维化等结构和神经重构。OSAHS是房颤的独立危险因素, 能促进心房重构发生、氧化应激、炎症和神经激素激活等, 导致房颤的发生和持续^[35]。

2 生活方式干预

肥胖、酒精、阻塞性睡眠呼吸暂停等生活不良因素均可促进左心房重构和增加房颤患病风险。减重和降低酒精摄入可以降低房颤负荷和房颤再发率; 正压通气治疗阻塞性睡眠呼吸暂停可以降低左心房大小。总之, 生活方式干预是简单易行的有效预防房颤发生的策略, 值得重视和推广。

3 预防性药物

抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统是预防新发房颤的上游治疗药物。这种经典降压药物容易获得, 价格低廉, 能够广泛普及。已有研究证实, 血管紧张素受体拮抗剂和血管紧张素转换酶抑制剂可以降低房颤发生风险, 醛固酮受体拮抗剂可以降低左心房大小^[36]。钠-葡萄糖协同转运蛋白2(sodium-dependent glucose transporters 2, SGLT-2)抑制剂目前被推荐为一线治疗心脏收缩功能、降低心力衰竭的新药物, 其机制为改善心肌代谢、抑制炎症及氧化应激和心脏重构。在糖尿病动物模型和患者研究中发现, SGLT-2抑制剂恩格列净和达格列净可以抑制左心房增大、纤维化和心房线粒体功能障碍及炎症和房颤诱发率^[37]。

4 小结

房颤发生率逐渐增加, 与各种危险因素密切相关。调整和改善多种可控危险因素可以显著降低房颤的发生。

参 考 文 献 :

- [1] BENJAMIN E J, VIRANI S S, CALLAWAY C W, et al. Heart disease and stroke statistics-2018 update: a report from the American heart association[J]. *Circulation*, 2018, 137(12): e67-e492.
- [2] 邓丹丹, 朱蓓, 侯莉. 心房颤动的流行病学及预防措施[J]. *中国临床保健杂志*, 2021, 24(6): 737-741.
- [3] LLOYD-JONES D M, WANG T J, LEIP E P, et al. Life time risk for development of atrial fibrillation: the Framingham heart study[J]. *Circulation*, 2004, 110(9): 1042-1046.
- [4] VAZIRI S M, LARSON M G, LAUER M S, et al. Influence of blood pressure on left atrial size. The Framingham Heart Study[J]. *Hypertension*, 1995, 25(6): 1155-1160.
- [5] SCARDIGLI M, CANNAZZARO S, COPPINI R, et al. Arrhythmia susceptibility in a rat model of acute atrial dilation[J]. *Prog Biophys Mol Biol*, 2020, 154: 21-29.
- [6] LAU D H, SHIPP N J, KELLY D J, et al. Atrial arrhythmia in ageing spontaneously hypertensive rats: unraveling the substrate in hypertension and ageing[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e72416.
- [7] DZESHKA M S, SHAHID F, SHANTSILA A, et al. Hypertension and atrial fibrillation: an intimate association of epidemiology, pathophysiology, and outcomes[J]. *Am J Hypertens*, 2017, 30(8): 733-755.
- [8] ZHANG W, WANG J G. Prevention of atrial fibrillation by intensive antihypertensive treatment[J]. *Hypertension*, 2020, 75(6): 1414-1416.
- [9] KRISTIAN W, MIKA L, EVA G, et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(5): 712-719.
- [10] HANSSON L, LINDHOLM L H, EKBOM T, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish trial in old patients with hypertension-2 study[J]. *Lancet*, 1999, 354(9192): 1751-1756.
- [11] FU L, RAO F, LIAN F H, et al. Mechanism of electrical remodeling of atrial myocytes and its influence on susceptibility to atrial fibrillation in diabetic rats[J]. *Life Sci*, 2019, 139: 116903.
- [12] OTAKE H, SUZUKI H, HONDA T, et al. Influences of autonomic nervous system on atrial arrhythmogenic substrates and the incidence of atrial fibrillation in diabetic heart[J]. *Int Heart J*, 2009, 50(5): 627-641.
- [13] LIU C L, FU H Y, LI J, et al. Hyperglycemia aggravates atrial interstitial fibrosis, ionic remodeling and vulnerability to atrial fibrillation in diabetic rabbits[J]. *Anadolu Kardiyol Derg*, 2012, 12(7): 543-550.
- [14] MITAŠÍKOVÁ M, LIN H, SOUKUP T, et al. Diabetes and thyroid hormones affect connexin-43 and PKC-epsilon expression in rat heart atria[J]. *Physiol Res*, 2009, 58(2): 211-217.
- [15] SAITO S, TESHIMA Y, FUKUI A, et al. Glucose fluctuations increase the incidence of atrial fibrillation in diabetic rats[J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 104(1): 5-14.
- [16] HUXLEY R R, ALONSO A, LOPEZ F L, et al. Pa Type 2 diabetes, glucose homeostasis and incident atrial fibrillation: the atherosclerosis risk in communities study[J]. *Heart*, 2012, 98(2): 133-138.
- [17] LIP G Y, VARUGHESE G I. Diabetes mellitus and atrial fibrillation: perspectives on epidemiological and pathophysiological links[J]. *Int J Cardiol*, 2005, 105(3): 319-321.
- [18] RUBLER S, DLUGASH J, YUCEOGLU Y Z, et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis[J]. *Am J Cardiol*, 1972, 30(6): 595-602.
- [19] KRAHN A D, MANFREDA J, TATE R B, et al. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba follow-up study[J]. *The American Journal of Medicine*, 1995, 98(5): 476-484.
- [20] CHENG W H, LO L W, LIN Y J, et al. Cigarette smoking causes a worse long-term outcome in persistent atrial fibrillation following catheter ablation[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2018, 29(5): 699-706.
- [21] GOETTE A, LENDECKEL U, KUCHENBECKER A, et al. Cigarette smoking induces atrial fibrosis in humans via nicotine[J]. *Heart*, 2007, 93(9): 1056-1063.
- [22] GALLAGHER C, HENDRIKS J M L, LAU D H, et al. Alcohol and atrial fibrillation[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 251: 56.
- [23] GALLAGHER C, HENDRIKS J M L, ELLIOTT A D, et al. Alcohol and incident atrial fibrillation - a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 246: 46-52.
- [24] YAN J J, THOMSON J K, ZHAO W W, et al. Role of stress kinase JNK in binge alcohol-evoked atrial arrhythmia[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(13): 1459-1470.
- [25] ZHANG H, RUAN H M, RAHMUTULA D, et al. Effect of acute and chronic ethanol on atrial fibrillation vulnerability in rats[J]. *Heart Rhythm*, 2020, 17(4): 654-660.
- [26] YAN L, ANDREW M, SALIM Y, et al. Alcohol consumption and the risk of incident atrial fibrillation among people with cardiovascular disease[J]. *CMAJ*, 2012, 184(16): E857-E866.
- [27] WILHELMSSEN L, ROSENGREN A, LAPPAS G. Hospitalizations for atrial fibrillation in the general male population: morbidity and risk factors[J]. *J Intern Med*, 2001, 250(5): 382-389.
- [28] DRCA N, WOLK A, JENSEN-URSTAD M, et al. Atrial fibrillation is associated with different levels of physical activity levels at different ages in men[J]. *Heart*, 2014, 100(13): 1037-1042.
- [29] ANDERSEN K, FARAHMAND B, AHLBOM A, et al. Risk of arrhythmias in 52 755 long-distance cross-country skiers: a cohort study[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(47): 3624-3631.

- [30] AZARBAL F, STEFANICK M L, SALMOIRAGO-BLOTCHER E, et al. Obesity, physical activity, and their interaction in incident atrial fibrillation in postmenopausal women[J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3(4): e001127.
- [31] 侯晓霞, 董建增. 运动与心房颤动[J]. *中华心律失常学杂志*, 2016, 20(3): 266-268.
- [32] SHAMSUZZAMAN A S, GERSH B J, SOMERS V K. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease[J]. *JAMA*, 2003, 290(14): 1906-1914.
- [33] QADDOURA A, KABALI C, DREW D, et al. Obstructive sleep apnea as a predictor of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis[J]. *The Canadian Journal of Cardiology*, 2014, 30(12): 1516-1522.
- [34] ZHAO J, XU W, YUN F X, et al. Chronic obstructive sleep apnea causes atrial remodeling in canines: mechanisms and implications[J]. *Basic Res Cardiol*, 2014, 109(5): 427.
- [35] GOUDIS C A, KETIKOGLU D G. Obstructive sleep and atrial fibrillation: pathophysiological mechanisms and therapeutic implications[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 230: 293-300.
- [36] 叶佛云, 吴金强, 翟迎港, 等. 心房颤动发病机制、预防和治疗研究进展[J]. *山东医药*, 2021, 61(36): 100-104.
- [37] SHAO Q, MENG L, LEE S, et al. Empagliflozin, a sodium glucose co-transporter-2 inhibitor, alleviates atrial remodeling and improves mitochondrial function in high-fat diet/streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 28, 18(1): 165.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 刘广忠. 心房颤动的危险因素分析及防治策略[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(7): 1-5.

Cite this article as: LIU G Z. Risk factors analysis and strategies of prevention and treatment of atrial fibrillation[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2022, 32(7): 1-5.