

## 综述

## 心房颤动新型危险因素的研究进展

魏涛涛综述, 郭雪娅审校

**摘要** 心房颤动(房颤)是临床常见的心律失常,可增加脑卒中、老年痴呆和心力衰竭等的发病率,增加社会负担。但是目前房颤的病理生理机制仍不完全清楚,如何预防房颤的发生将成为降低其发病率的重要手段。本文结合最新的研究进展,从出生低体重、不恰当的体育运动、心外膜脂肪、生物学标记物、慢性肾脏疾病、左心室舒张功能、多不饱和脂肪酸的摄入、P 波离散度和踝臂指数 9 个方面对房颤的新型危险因素进行综述,旨在为临床诊疗及预测房颤风险提供依据。

**关键词** 综述;心房颤动;新型危险因素;预测

心房颤动(房颤)是临床常见的心律失常。在普通人群中,房颤患病率是 0.4%~1.0%,且随着年龄的增加而增加,80 岁以上的人群可达 9%,同年龄段的男性患病率高于女性<sup>[1]</sup>。2004 年国内流行病学调查发现房颤患者发生脑卒中的几率是非房颤患者的 4~5 倍,房颤是心力衰竭患者再入院及其发生泵衰竭而导致死亡的重要独立危险因素<sup>[2]</sup>,已成为威胁社区人群健康及生活质量的重要心血管疾病。目前公认的房颤危险因素有多种,例如年龄的增加,性别、糖尿病、高血压、心脏瓣膜病、心肌梗死、心力衰竭、肥胖和炎症标记物升高等。本综述结合最新的研究进展,从低出生体重、不恰当的体育运动、心外膜脂肪、生物学标记物、慢性肾脏疾病、左心室舒张功能、多不饱和脂肪酸的摄入、P 波离散度(Pd)和踝臂指数(ABI)9 个方面进行综述,以期为临床诊疗及预测房颤风险提供帮助。

### 1 低出生体重

低出生体重儿或者儿童时期的生活条件较差与成年后罹患心血管疾病(如高血压、心力衰竭、冠心病)以及内分泌、代谢异常疾病的发生相关<sup>[3]</sup>。近年来,随着研究的深入,更多的证据支持低出生体重儿成年后发生房颤的风险更高,Lawani 等<sup>[4]</sup>基于社区人群动脉粥样硬化风险研究(ARIC 研究),纳入基线资料无房颤、非早产儿且非双胞胎,年龄在 45~64 岁的患者,分为低出生体重组(<2.5 kg)、中等出生体重组(2.5~4 kg)、高出生体重组(>4.0 kg),平均随访 10.3 年后,发生房颤的病例分布在低出生体重组的明显多于其他两组,这说明低出生体重儿与其成年后发生房颤的高风险相关,提示生命早期的不良生长环境导致个体发育受限是发生房颤的危险因素。

### 2 不恰当的体育运动

适度的体育锻炼能够提高心血管系统的机能,降低心血管疾病的发生风险,而在房颤方面,体育锻炼的作用或许更为复杂。有研究报道耐力运动能够增加房颤发生的风险<sup>[5,6]</sup>,从事高强度的体育活动可能提高房颤的发生风险,

一项以长期从事高强度的耐力训练的运动员为研究对象的研究,发现其发生房颤的风险远大于一般人群,其发生原因可能是由于耐力运动和高强度的体育活动能够触发和促进折返的发生。随后 Drca 等<sup>[7]</sup>的研究发现运动时间 >5 h/w 的患者房颤发生风险要显著高于运动时间 <1 h/w 的患者;而且,年龄和性别或许是制定预防房颤的体育锻炼策略的重要参考因素,这对于房颤的一级预防有着重要意义。

### 3 心外膜脂肪

近年来的研究已证实肥胖是可逆转的房颤危险因素,据估计,美国人群约 60% 的房颤由肥胖引起<sup>[8]</sup>。心外膜脂肪是沉积在心脏解剖结构和自主神经周围的一种特殊脂肪组织,覆盖右心室、冠状动脉、左心室心尖部和心房,直接与心脏结构相连。因此,心外膜脂肪沉积增加将直接影响心脏解剖结构和功能。心外膜脂肪和体重指数(BMI)较高的肥胖人群患房颤的风险是体重正常人群的 2 倍<sup>[9]</sup>,Batal 等<sup>[10]</sup>的研究提示心外膜的脂肪厚度的增加与房颤事件的发生相关。Yorgun 等<sup>[11]</sup>证实了其观点并发现房颤的发生与心房直径的大小相关,另外,心外脂肪的厚度还可以作为导管消融术后房颤复发的预测指标。流行病学资料及临床数据表明,心外膜脂肪与房颤的发生、发展及复发风险有关,可能是由于脂肪细胞渗透入心房肌组织,减慢其传导、促发炎症反应及心房纤维化。虽目前对于肥胖患者的房颤风险认识较多,但仅仅停留在 BMI 评估,因此,应用心脏核磁检查量化心外膜脂肪对于房颤一级预防及二级预防显得尤为重要。

### 4 生物学标记物

目前,已经有多个生物学标记物用于房颤预测的研究,争议较小的集中在炎症、氧化应激和神经内分泌活性上,如 B 型利钠肽(BNP),同型半胱氨酸(Hcy),尿酸(UA)。

#### 4.1 B 型利钠肽

BNP 是研究较多的房颤标志物之一,在此之前 BNP 已

基金项目:甘肃省自然科学基金(1208RJZA218)

作者单位:730030 甘肃省兰州市,兰州大学第二医院 心内科

作者简介:魏涛涛 硕士研究生 研究方向为心血管心电生理 Email:weitt14@lzu.edu.cn 通讯作者:郭雪娅 Email:guoxueya2006@126.com

中图分类号:R541.4 文献标识码:A 文章编号:1000-3614(2016)07-0720-03 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.07.024

经广泛用于心力衰竭的辅助诊断,近年发现,无心力衰竭的房颤患者中 BNP 水平的升高很常见,在心血管健康研究(CHS 研究)中,研究人员发现 N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)是预测房颤事件的一个强大的因子( $P<0.001$ )<sup>[12]</sup>。Schnabel 等<sup>[13]</sup>在 2010 年分析发现 BNP 和 C 反应蛋白对于房颤的发生有预测作用但其预测作用并无叠加效果。在 2014 年 Schnabel 等<sup>[14]</sup>又做了类似的研究,在其研究基础上,纳入了一些新的标记物,包括心脏和血管功能、中段心房利钠肽前体、NT-proBNP、超敏肌钙蛋白 I、氧化应激,研究发现 NT-proBNP 与房颤发生相关。因此,以上研究表明神经内分泌激活是房颤发病机制中一个重要的环节,而 NT-proBNP 是房颤发生发展主要危险因素<sup>[15]</sup>,对于无心力衰竭的房颤患者,积极纠正 NT-proBNP 将延缓房颤进展。

#### 4.2 同型半胱氨酸

Hcy 由蛋氨酸代谢产生,是氧化应激的标志物,其血液含量超过一定浓度后,会损失小血管内皮细胞,加重凝血,从而增加心血管疾病的发生风险。近年来,Shimano 等<sup>[16]</sup>的研究提示血清中 Hcy 的水平与房颤的持续时间相关,且其水平与 I 型胶原羧基端未肽以及左心房内径相关,进一步证实房颤的发生与心房重构相关。随后有研究报道血清 Hcy 水平较高与无心脏手术史及射频消融术的房颤电复律后的复发相关<sup>[17]</sup>。因此,早期筛查及干预血 Hcy 有助于改善房颤预后并提高治疗效果。

#### 4.3 尿酸

UA 是人体内嘌呤代谢的产物,当血 UA 水平超过正常范围时便形成高尿酸血症(HUA)。长期以来 HUA 仅仅被认为是代谢异常的一种标记,近年来有前瞻性大规模临床研究,证实了 HUA 是心血管疾病的危险因素。Chuang 等<sup>[18]</sup>基于台湾老年人的营养与健康状况调查发现 HUA 是预测房颤发生的重要因子;随后有研究进一步证实 UA 水平升高和房颤发生的风险呈正相关<sup>[19]</sup>。UA 可能通过血小板聚集、激活 RAAS、促进血管平滑肌的增殖来促进房颤的发生;近年来,随着人们生活水平的提高和饮食结构的变化,HUA 的发病率有升高的趋势,因此,调整饮食结构及积极降 UA 治疗对于房颤的预防具有重要意义,但痛风和房颤之间的联系尚未完全证实。

#### 5 慢性肾脏疾病

CKD 患者的冠心病、心力衰竭、周围动脉疾病、静脉血栓形成的发生风险相对较高,从而增加房颤的发生风险。Alonso 等<sup>[20]</sup>基于 ARIC 研究,评估了 CKD 和房颤发生风险之间的相关性,发现肾功能的减低[血清胱抑素 C 检测的肾小球滤过率( $eGFR_{eys}$ ) $\leq 89$  ml/( $\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2$ )]以及蛋白尿的出现与房颤的发生密切相关。随后 Baber 等<sup>[21]</sup>的研究发现若不考虑 CKD 的分期,在美国 45 岁及以上的成人中,CKD 和房颤的发病率增加相关。Nelson 等<sup>[22]</sup>又在其基础上,进一步证实进展期 CKD 的患者房颤发生风险高于未患 CKD 的患者。因此,CKD 患者的早诊治、早治疗对于预防房颤相当重要。有研究报道成纤维生长因子(FGF-23)或许是介导 CKD 与房颤的桥梁<sup>[23]</sup>,其是否为房颤的独立危险因素亟待更多的证据支持。

#### 6 左心室舒张功能

目前,心室舒张功能障碍促进房颤发生的机制还在研

究中。早期 Framingham 心脏研究对左心室舒张功能和房颤的关系的研究数据显示,利用超声心动图记录的二尖瓣流入早期最大血流速度(E 峰)、晚期最大血流(A 峰)舒张波和 E 峰减速时间(DT),证实了  $E/A < 1$  且 DT 延长标记了房颤风险增加<sup>[24]</sup>。目前,国外对心室舒张功能障碍和房颤关系的研究最大的是 CHS 研究,该研究发现 E 峰、左心房大小、以及 A 峰与房颤的发展密切相关,其中二尖瓣 A 峰速度时间积分与房颤的发生风险呈 U 形曲线<sup>[25]</sup>。Vogel 等<sup>[26]</sup>描述了 Rochester 流行病学研究中 388 例研究对象的自然史,该样本群体有舒张功能障碍且不伴心力衰竭的症状和体征,平均 3.9 年后,有 52 例发展为房颤,提示左心室舒张功能障碍与房颤相关。

#### 7 不恰当的多不饱和脂肪酸摄入

长链  $\omega-3$  多不饱和脂肪酸( $\omega-3$  PUFAs)主要通过饮食从海产品中获取,既往的动物研究及短期临床研究中显示, $\omega-3$  PUFAs 能改善血流动力学及心脏功能<sup>[27]</sup>,并有抗炎反应和抗纤维化的功能<sup>[28]</sup>,在心血管领域发挥强大的保护作用。Wu 等<sup>[29]</sup>在其前瞻性研究发现循环中高水平  $\omega-3$  PUFAs 与低房颤发生风险相关,其研究结果说明在房颤的一级预防中强调摄入高水平的  $\omega-3$  PUFAs 的人有益于预防房颤。Larsson 等<sup>[30]</sup>的最新研究是关于鱼类、 $\omega-3$  PUFAs 的摄入量与房颤发病率的大型前瞻性研究,报道了脂肪丰富的鱼类和高水平的  $\omega-3$  PUFAs 摄入量与房颤的发病并无关联。因此,多不饱和脂肪酸的摄入是否可作为房颤的上游治疗还有待于更多的研究的证实。

#### 8 P 波离散度

Pd 即 12 导联心电图图中最大和最小 P 波时限差值,是一个体表心电图的新指数,近年来的研究发现其可预测阵发性房颤,它反映了心房电活动的不均质性,其延长可能反映了心房的重构。严健宝<sup>[31]</sup>发现 Pd 是高血压合并阵发性房颤的预测因子,且与最大 P 波时限(Pmax)联合应用预测价值更高。郑黎晖等<sup>[32]</sup>的临床对照研究进一步证实 Pd、C 反应蛋白与房颤的发生显著相关,并且指出炎症反应与心房电重构的发生相关。也有研究表明对于左心房功能和大小正常的房颤患者行肺静脉隔离后,Pd 可以作为一个预测房颤复发的指标<sup>[33]</sup>。

#### 9 踝臂指数

房颤和血管疾病有相同的危险因素,包括老年、肥胖、心力衰竭、糖尿病等,因此,房颤的存在可能会影响血管功能,如 ABI。ABI 是踝部动脉收缩压和肱动脉收缩压的比值,ABI 是一个易于使用的、非侵入性的诊断外周动脉闭塞性疾病的可靠指标。ABI 正常值在 0.91~1.3 之间,ABI  $< 0.9$  不仅被作为一个可靠的诊断外周动脉闭塞性疾病的标志物,而且是一个强大的心血管事件如脑卒中、心肌梗死、心力衰竭、死亡率的独立预测因素<sup>[34]</sup>。有研究证实房颤病例 ABI 低于非房颤患者<sup>[35]</sup>,因此,ABI 的计算可作为早期预测房颤的危险因素。

以上对于房颤新型危险因素的综述,旨在细化房颤危险分层,为未来的房颤个性化预测和预防以及临床靶向治疗提供更全面的指导。在目前临床工作中,出生低体重、CKD、心外膜脂肪及本文提及的生物学标志物在房颤危险分层中占重要地位,应引起重视。对于房颤的上游治疗也需要更多的临床研究评估,以期临床诊疗制定更全面的策略。

## 参考文献

- [1] Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, et al. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol*, 1994, 74: 236–241.
- [2] 胡大一, 杨进刚. 心房颤动的现代观点 (1) 我国心房颤动流行概况和危害. *中国循环杂志*, 2004, 19: 323–324.
- [3] Whincup PH, Kaye SJ, Owen CG, et al. Birth weight and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *JAMA*, 2008, 300: 2886–2897.
- [4] Lawani SO, Demerath EW, Lopez FL, et al. Birth weight and the risk of atrial fibrillation in whites and African Americans: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *BMC Cardiovasc Disord*, 2014, 14: 69.
- [5] Aizer A, Gaziano JM, Cook NR, et al. Relation of vigorous exercise to risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 2009, 103: 1572–1577.
- [6] Olshansky B, Sullivan R. Increased prevalence of atrial fibrillation in the endurance athlete: potential mechanisms and sport specificity. *Phys Sportsmed*, 2014, 42: 45–51.
- [7] Drea N, Wolk A, Jensen-Urstad M, et al. Atrial fibrillation is associated with different levels of physical activity levels at different ages in men. *Heart*, 2014, 100: 1037–1042.
- [8] Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation*, 2006, 114: 119–125.
- [9] 王涛, 刘强, 柳翠霞, 等. 心外膜脂肪厚度与冠状动脉病变严重程度的关系. *中国循环杂志*, 2014, 29: 99–102.
- [10] Batal O, Schoenhagen P, Shao M, et al. Left atrial epicardial adiposity and atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2010, 3: 230–236.
- [11] Yorgun H, Canpolat U, Aytimir K, et al. Association of epicardial and peri-atrial adiposity with the presence and severity of non-valvular atrial fibrillation. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2014, 3: 649–657.
- [12] Patton KK, Ellinor PT, Heckbert SR, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is a major predictor of the development of atrial fibrillation: the Cardiovascular Health Study. *Circulation*, 2009, 120: 1768–1774.
- [13] Schnabel RB, Larson MG, Yamamoto JF, et al. Relations of biomarkers of distinct pathophysiological pathways and atrial fibrillation incidence in the community. *Circulation*, 2010, 121: 200–207.
- [14] Schnabel RB, Wild PS, Wilde S, et al. Multiple biomarkers and atrial fibrillation in the general population. *PLoS One*, 2014, 9: e112486.
- [15] 张昌伟, 宋云虎, 刘赟, 等. 血浆 B 型利钠肽与肥厚型梗阻性心脏病患者发生心房颤动的关系. *中国循环杂志*, 2015, 3: 248–250.
- [16] Shimano M, Inden Y, Tsuji Y, et al. Circulating homocysteine levels in patients with radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *Europace*, 2008, 10: 961–966.
- [17] Naji F, Suran D, Kanic V, et al. High homocysteine levels predict the recurrence of atrial fibrillation after successful electrical cardioversion. *Int Heart J*, 2010, 51: 30–33.
- [18] Chuang SY, Wu CC, Hsu PF, et al. Hyperuricemia and incident atrial fibrillation in a normotensive elderly population in Taiwan. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2014, 24: 1020–1026.
- [19] Nyrnes A, Toft I, Njolstad I, et al. Uric acid is associated with future atrial fibrillation: an 11-year follow-up of 6308 men and women—the Tromsø Study. *Europace*, 2014, 16: 320–326.
- [20] Alonso A, Lopez FL, Matsushita K, et al. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*, 2011, 123: 2946–2953.
- [21] Baber U, Howard VJ, Halperin JL, et al. Association of chronic kidney disease with atrial fibrillation among adults in the United States: REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2011, 4: 26–32.
- [22] Nelson SE, Shroff GR, Li S, et al. Impact of chronic kidney disease on risk of incident atrial fibrillation and subsequent survival in medicare patients. *J Am Heart Association*, 2012, 1: e002097.
- [23] Mathew JS, Sachs MC, Katz R, et al. Fibroblast growth factor-23 and incident atrial fibrillation: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) and the Cardiovascular Health Study (CHS). *Circulation*, 2014, 130: 298–307.
- [24] Vasan RS, Larson MG, Levy D, et al. Doppler transmitral flow indexes and risk of atrial fibrillation (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*, 2003, 91: 1079–1083.
- [25] Rosenberg MA, Gottdiener JS, Heckbert SR, et al. Echocardiographic diastolic parameters and risk of atrial fibrillation: the Cardiovascular Health Study. *Eur Heart J*, 2012, 33: 904–912.
- [26] Vogel MW, Slusser JP, Hodge DO, et al. The natural history of preclinical diastolic dysfunction: a population-based study. *Circ Heart Fail*, 2012, 5: 144–151.
- [27] Chen J, Shearer GC, Chen Q, et al. Omega-3 fatty acids prevent pressure overload-induced cardiac fibrosis through activation of cyclic GMP/protein kinase G signaling in cardiac fibroblasts. *Circulation*, 2011, 123: 584–593.
- [28] Zhang Z, Zhang C, Wang H, et al. n-3 polyunsaturated fatty acids prevents atrial fibrillation by inhibiting inflammation in a canine sterile pericarditis model. *Int J Cardiol*, 2011, 153: 14–20.
- [29] Wu JH, Lemaitre RN, King IB, et al. Association of plasma phospholipid long-chain omega-3 fatty acids with incident atrial fibrillation in older adults: the cardiovascular health study. *Circulation*, 2012, 125: 1084–1093.
- [30] Larsson SC, Wolk A. Fish, long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acid intake and incidence of atrial fibrillation: A pooled analysis of two prospective studies. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.01.019.
- [31] 严健宝. P 波离散度预测心房颤动的应用价值. *中外医学研究*, 2014, 12: 17–18.
- [32] 郑黎晖, 姚焰, 吴灵敏, 等. 孤立性阵发性心房颤动患者高敏 C 反应蛋白与 P 波离散度的关系. *中国循环杂志*, 2014, 29: 983–986.
- [33] Mugnai G, Chierchia GB, de Asmundis C, et al. P-wave indices as predictors of atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation in normal left atrial size. *J Cardiovasc ed (Hagerstown, Md)*, 2014, 1: 83–88.
- [34] Chen SC, Chang JM, Hwang SJ, et al. Ankle brachial index as a predictor for mortality in patients with chronic kidney disease and undergoing haemodialysis. *Nephrology*, 2010, 15: 294–299.
- [35] Masanauskienė E, Naudziūnas A. Comparison of ankle-brachial index in patients with and without atrial fibrillation. *Medicina*, 2011, 47: 641–645.

(收稿日期: 2016-03-04)

(编辑: 梅平)