

# 心力衰竭合并心房颤动:从基础科学到临床实践

夏 平 杨 浩

**【摘要】** 心力衰竭和心房颤动常因共同的危险因素和病理生理机制而共存,预后不佳。该文主要介绍心力衰竭合并心房颤动的病理生理机制、预后以及治疗策略。

**【关键词】** 心力衰竭;心房颤动;成纤维细胞生长因子-23;心外膜脂肪

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2016.02.007

心力衰竭(心衰)是心血管疾病终末期表现和最主要的死因。我国成人衰患病率约为 0.9%,发达国家心衰患病率为 1%~2%。心房颤动(房颤)是临床最常见的心律失常之一。我国房颤总患病率约为 0.77%。这两种疾病有共同的危险因素(年龄、高血压、糖尿病、瓣膜病和缺血性心脏病)和病理生理机制,常合并存在;同时两者通过神经激素、电重构、结构重构及血流动力学等改变,使疾病发展陷入恶性循环,对患者预后产生严重影响<sup>[1]</sup>。有研究显示,在 30 000 例心衰患者中,合并房颤的患者病死率增加了 33%;房颤增加心衰患者的住院率、住院时间和死亡率<sup>[2]</sup>。

## 1 病理生理机制

### 1.1 血流动力学机制

心衰可引起左心室充盈压(LVFP)增加,使左心房压力升高。同时,心衰可引起左室扩大,导致二尖瓣功能性反流,进一步增加左房压力,导致心房间质纤维化、心房扩大,上述改变均可促进房颤的发生<sup>[3]</sup>。房颤会影响心脏泵血或心输出量。随着静息心率增加,会导致左室充盈时间缩短、舒张功能障碍和有效心室收缩减少<sup>[4]</sup>。同样,持续快速的心率会减少心肌收缩性,降低心室收缩功能。

### 1.2 神经-激素调节机制

心室重构与神经激素过度激活有关。肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)过度激活,诱导丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、两面神激酶(JAK)/信号传导及转录激活因子(STAT)、转化生长因子- $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)等下游信号转导;血管紧张素 II(Ang II)激活血小板源性生长因子-A(PDGF-A)通路,这些均加重心肌纤维化、结构重构和电重构<sup>[5-7]</sup>。此外,

小乌苷三磷酸酶结合蛋白(Rac1)和转录因子核因子(NF- $\kappa$ B)在房颤心房组织中明显增加;Rac1 本身可激活 NF- $\kappa$ B 和 STAT;Ang II 可激活以上所有信号转导<sup>[8]</sup>。血管紧张素 II 1 型受体(AT1R)通过激活细胞外信号调节激酶-丝裂原活化蛋白激酶(ERK-MAPK)级联瀑布反应,促进心房肥大、纤维化、细胞凋亡以及心室结构重构;AT1R 受体也可激活蛋白激酶 C,导致白细胞介素-1、4、5 和三磷酸肌醇(IP3)增加,可使肌浆网释放钙离子( $\text{Ca}^{2+}$ )进入细胞内,造成细胞内钙超载,加重心房纤维化和电重构<sup>[9]</sup>。在心衰和房颤等病理情况下,持续激动  $\beta$ 1 肾上腺能受体,能诱导心肌细胞的凋亡和病理性心脏重构。研究发现, $\beta$ 1 肾上腺能受体的基因多态性与心衰、房颤和心肌缺血有关,如 389 精氨酸基因型与房颤和心衰相关,49 位等位基因与心肌缺血相关<sup>[10]</sup>。

### 1.3 细胞和细胞内机制

在细胞间质,成纤维细胞通过调节细胞外基质影响心室大小、弹性以及结构。如果房颤持续发生,会引起心房肌细胞扩大、肌节失调、糖原沉积和缝隙连接等心肌重构<sup>[11]</sup>。心衰会引起心房扩大、瓣膜反流,从而进一步加重心房扩大,使房颤持续发生;同时,心衰为心房反流和异位电活动提供了结构基础,进一步促进心律失常的发生<sup>[12]</sup>。房颤能引起心房肌细胞钙超载和 L 型  $\text{Ca}^{2+}$  电流基因表达下调。为应对钙超载,心房不应期缩短,使心房处于快速激动状态,从而促进心房反流和心房机电重构,使房颤更易持续<sup>[13]</sup>。细胞内的肌浆网肌膜上  $\text{Ca}^{2+}$  ATP 酶(SERCA2a)在心肌舒张期将  $\text{Ca}^{2+}$  从细胞浆回收至肌浆网钙库。心衰可引起 SERCA2a 减少,导致细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  超载,肌浆网内  $\text{Ca}^{2+}$  减少;房颤本身即能激活钙通道,促进钙结合细胞肌丝,使去极化时间延长并触发电活动<sup>[14]</sup>。舒张期肌质网钙释放增加、去极化时间延长、电活动触发均能

诱发阵发性房颤的发生。受磷蛋白(PLB)的磷酸化可增加  $\text{Ca}^{2+}$  摄取和肌浆网阿诺定受体(RyR2)的通道调节异常,导致肌质网  $\text{Ca}^{2+}$  渗漏,增加房颤和心衰的发生<sup>[13]</sup>。这些研究为钙依赖性电异常活动在阵发性房颤发生机制中的作用提供了重要证据。

## 2 成纤维细胞生长因子-23(FGF-23):影响房颤与心衰的重要因子

FGF-23 是近年发现的参与维生素 D 和磷调节的重要细胞因子,主要由骨细胞产生,它主要通过抑制  $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$  合成,促进肾小管对磷的排泄,减少肠道对磷的吸收,降低血磷,维持磷酸盐的内稳定。Gutierrez 等<sup>[15]</sup>研究发现,血中 FGF-23 水平升高与慢性肾病(CKD)紧密相关;高水平 FGF-23 会引起左心室扩大、心衰、心肌梗死和心血管病死亡。FGF-23 可引起心肌肥大、左室充盈压升高、心脏舒张和收缩功能不全,诱发左心房扩大和纤维化,为房颤的发生提供重要病理基础。动脉粥样硬化的多民族研究和心血管健康研究资料显示,血中 FGF-23 水平与房颤的发生密切相关。其机制与多因素相关,机体高磷负荷无法排泄,导致高水平 FGF-23,长期高磷可引起血管钙化和血管内皮功能紊乱;血清 FGF-23 升高可下调  $1\text{-}\alpha$  羟化酶表达,从而导致  $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$  水平下降,肾素分泌增加,激活肾素-血管紧张素系统。在多变量分析模型研究中发现,FGF-23 水平每升高 2 倍,发生房颤的风险增加 30% 以上。高水平的 FGF-23 与房颤的发生率相关,也能部分解释 CKD、心衰和房颤之间的联系。

## 3 心房结构及功能可作为血栓栓塞和心衰的评价指标

ENGAGE AF-TIMI 48 试验显示,新型抗凝药 Xa 抑制剂依度沙班在卒中与系统性栓塞方面均不劣于华法林,且出血和心血管死亡风险显著降低;可根据(阵发性、持续性和永久性)房颤的电活动及卒中风险分层,CHADS2 评分(充血性心衰、高血压、年龄  $\geq 75$  岁、糖尿病和中风)可用于评估左心房大小和功能<sup>[16]</sup>。该研究证实,左房结构和功能异常增加,导致心房异常电活动增加,并且卒中风险 CHADS2 评分也会增加。然而,大多数房颤受试者已有左房扩大,左房大小正常者也有左房功能损伤。这些研究均表明,左房功能的评价应作为房颤患者风险评估的重要指标<sup>[17]</sup>。

## 4 肥胖和心外膜脂肪增加心律失常发生

肥胖会增加心衰、房颤、心血管事件和病死

率<sup>[18]</sup>。肥胖可引起心室扩大和肥厚,从而增加房颤的发生。心外膜脂肪亦可增加房颤及室性心律失常的发病率,这主要是由于多余的脂肪细胞可致局部炎症反应,触发神经激素调节机制,引起心房结构和电重构以及触发活动<sup>[19]</sup>。心衰患者的心外膜脂肪能延长左房动作电位持续时间,增加钙内流以及左房收缩,引起自律性增强和触发活动;可能由于心外膜脂肪并非均匀分布于心房壁上,心外膜脂肪延长动作电位持续时间,导致心房电位分散,从而促进折返回路的维持<sup>[20]</sup>。心外膜脂肪异常与内皮功能损伤有关,可使卒中风险增加,转为窦性心律的可能性降低;心外膜脂肪和左房、细胞间黏附因子 1(sICAM-1)和血浆血管性假血友病因子(vWF)密切相关,心外膜脂肪可能通过旁分泌机制调节房颤患者的内皮功能<sup>[21]</sup>。

与房颤患者不同,心衰患者的心外膜脂肪体积反而缩小,脂肪细胞数量较少,这可能与系统和局部代谢分解紊乱以及组织氧化损伤有关<sup>[22]</sup>。在心衰患者中,更小体积脂肪细胞会产生更低水平的炎症因子和脂肪因子。脂肪含量较高的患者往往有良好的临床预后和较低的病死率,即肥胖矛盾<sup>[23]</sup>。其确切的机制目前尚不清楚。

## 5 心衰和房颤合理治疗策略

房颤节律控制随访调查(AFFIRM)<sup>[24]</sup>和房颤-充血性心衰(AF-CHF)试验<sup>[25]</sup>表明,节律控制和心室率控制对心衰的发生率、住院率和总体死亡率的结果相似;而与节律控制相比,心室率控制组的病死率更低。RACE 临床试验研究显示,节律控制会引起有效性不足、维持窦性心律困难和抗心律失常药物不良反应;对于无明显症状的房颤患者,通常不需要接受抗心律失常药物以维持窦性心律;对于已经影响到血流动力学和生活质量的房颤患者,可采用合适的节律控制策略来缓解房颤引起的相关症状;如果患者能耐受房颤所致的相关症状,尽量选择心室率控制,应根据患者的房颤病因和发作特征选择相应的治疗方案<sup>[26]</sup>。

房颤的主要危害是增加卒中和血栓栓塞危险,抗凝治疗非常重要。应该根据卒中危险分层 CHADS2 评分以及最新的 CHADS2VASc 评分(充血性心衰、高血压、年龄、糖尿病和中风、女性、血管疾病)来决定抗凝策略<sup>[27]</sup>。年龄  $\geq 75$  岁和既往有血栓栓塞事件得 2 分,其他项目均得 1 分。根据上述评分,心衰、高血压和冠心病的血栓栓塞风险相

同。然而,心衰(尤其当左室射血分数降低)比糖尿病或冠心病更能增加血栓栓塞的风险,因此这些评分可能会低估房颤合并心衰的血栓栓塞的风险<sup>[18]</sup>。

心衰合并房颤的患者无法从心脏再同步疗法(CRT)中获益,这可能与这些患者年龄较大、多处于晚期心衰、合并其他疾病有关;另一个可能的解释是房颤所致双心室起搏紊乱失同步化。有症状的心衰(纽约心脏病学会心功能分级Ⅲ~Ⅳ级)合并房颤患者经药物或房室结消融后,再行CRT,可接近100%心室起搏,患者能够获益<sup>[28]</sup>。

### 参 考 文 献

- [1] 陈 鑫.心力衰竭与心房颤动[J]. 国际心血管病杂志,2010,37(4):216-218.
- [2] Mamas MA, Caldwell JC, Chacko S, et al. A meta-analysis of the prognostic significance of atrial fibrillation in chronic heart failure[J]. Eur J Heart Fail, 2009, 11(7): 676-683.
- [3] 肖兴平,薛竟宜,李为民.心力衰竭合并心房颤动与心房纤维化研究[J]. 国际心血管病杂志,2012,39(2):68-70.
- [4] Cha YM, Redfield MM, Shen WK, et al. Atrial fibrillation and ventricular dysfunction: a vicious electromechanical cycle [J]. Circulation, 2004, 109(23): 2839-2843.
- [5] Tsai CT, Lai LP, Kuo KT, et al. Angiotensin II activates signal transducer and activators of transcription 3 via Rac1 in atrial myocytes and fibroblasts: implication for the therapeutic effect of statin in atrial structural remodeling[J]. Circulation, 2008, 117(3): 344-355.
- [6] Rosenkranz S. TGF-beta1 and angiotensin networking in cardiac remodeling [J]. Cardiovasc Res, 2004, 63 (3): 423-432.
- [7] Liao CH, Akazawa H, Tamagawa M, et al. Cardiac mast cells cause atrial fibrillation through PDGF-A-mediated fibrosis in pressure-overloaded mouse hearts [J]. J Clin Invest, 2010, 120(1): 242-253.
- [8] Qu YC, Du YM, Wu SL, et al. Activated nuclear factor-kappaB and increased tumor necrosis factor-alpha in atrial tissue of atrial fibrillation[J]. Scand Cardiovasc J, 2009, 43 (5): 292-297.
- [9] Goette A, Lendeckel U, Klein HU. Signal transduction systems and atrial fibrillation[J]. Cardiovasc Res, 2002, 54 (2): 247-258.
- [10] 宋 颖,胡耀豪,肖瑞平.β肾上腺素受体与心力衰竭[J]. 生命科学,2015,27(3):249-261.
- [11] van der Velden HM, Ausma J, Rook MB, et al. Gap junctional remodeling in relation to stabilization of atrial fibrillation in the goat[J]. Cardiovasc Res, 2000, 46(3): 476-486.
- [12] Savelieva I, John CA. Atrial fibrillation and heart failure: natural history and pharmacological treatment[J]. Europace, 2004, 5 Suppl 1: S5-S19.
- [13] Voigt N, Heijman J, Wang Q, et al. Cellular and molecular mechanisms of atrial arrhythmogenesis in patients with paroxysmal atrial fibrillation[J]. Circulation, 2014, 129(2): 145-156.
- [14] 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) [J]. Circulation, 2014, 130 (4): 298-307.
- [15] Gutierrez OM, Januzzi JL, Isakova T, et al. Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease[J]. Circulation, 2009, 119(19): 2545-2552.
- [16] Gupta DK, Shah AM, Giugliano RP, et al. Left atrial structure and function in atrial fibrillation: ENGAGE AF-TIMI 48[J]. Eur Heart J, 2014, 35(22): 1457-1465.
- [17] Comparison of 12 risk stratification schemes to predict stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation [J]. Stroke, 2008, 39(6): 1901-1910.
- [18] Jenny-Avital ER. Obesity and the risk of heart failure[J]. N Engl J Med, 2002, 347(23): 1887-1889.
- [19] Lin YK, Chen YJ, Chen SA. Potential atrial arrhythmogenicity of adipocytes: implications for the genesis of atrial fibrillation[J]. Med Hypotheses, 2010, 74(6): 1026-1029.
- [20] Lin YK, Chen YC, Chang SL, et al. Heart failure epicardial fat increases atrial arrhythmogenesis[J]. Int J Cardiol, 2013, 167(5): 1979-1983.
- [21] Girerd N, Scridon A, Bessiere F, et al. Periatrial epicardial fat is associated with markers of endothelial dysfunction in patients with atrial fibrillation [J]. PLoS One, 2013, 8 (10): e77167.
- [22] Khan RS, Kato TS, Chokshi A, et al. Adipose tissue inflammation and adiponectin resistance in patients with advanced heart failure: correction after ventricular assist device implantation [J]. Circ Heart Fail, 2012, 5 (3): 340-348.
- [23] Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 53(21): 1925-1932.
- [24] Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study [J]. Circulation, 2004, 109 (12): 1509-1513.
- [25] Roy D, Talajic M, Nattel S, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure[J]. N Engl J Med, 2008, 358(25): 2667-2677.
- [26] Hagens VE, Ranchor AV, Van Sonderen E, et al. Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation. Results from the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) Study[J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 43(2): 241-247.
- [27] Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. Eur Heart J, 2010, 31 (19): 2369-2429.
- [28] Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA) [J]. Europace, 2013, 15(8): 1070-1118.

(收稿:2015-07-30 修回:2015-11-27)

(本文编辑:丁媛媛)