

慢性阻塞性肺病与心房颤动

杨晚霞 薄建萍

【摘要】 慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 是以持续气流受限和呼吸道症状为特征的慢性炎性反应性疾病, 其释放的炎性物质进入血液循环可引发全身效应, 导致 COPD 加重或诱发其他并发症。心律失常在严重慢性阻塞性肺疾病的患者中普遍存在, 其中心房颤动 (AF) 最常见。COPD 合并 AF 增加了中老年患者的生存风险, 其治疗方案也尚未达成共识。该文介绍 COPD 与 AF 相关性的流行病学、危险因素、致病机制、管理及治疗进展。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病; 心房颤动; 共病

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2022.05.003

慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 是最常见的慢性呼吸系统疾病, 全球范围内 COPD 2 期及以上的患病率约为 10%^[1-2]。COPD 以呼吸道症状为主, 然而越来越多的研究表明, COPD 可引起血栓栓塞和出血事件, 并与心房颤动 (AF) 密切相关^[3-4]。由于心脏形态功能变化 [左右心房扩张、肺动脉高压 (PAH)、左室舒张功能障碍]、细胞/系统改变 (慢性缺氧、高碳酸血症、酸/碱失衡)、炎症反应和促氧化状态之间复杂的相互作用, COPD 促进了心血管疾病的发生, 使 AF 风险增加^[5-6]。

1 COPD 合并 AF 的流行病学特征

1 项评估 COPD 对 AF 结局的系统综述指出, 相较于无 AF 的患者, COPD 合并 AF 的风险提高了 4.41 倍, 且总死亡率增加^[4]。另有研究发现, COPD 合并 AF 患者的住院死亡率为 2.9%, 而无 AF 的 COPD 患者死亡率为 2.2%^[7]。

第 1 秒用力呼气容积 (FEV1) 作为评估支气管阻塞程度的主要肺活量指标, 被证实与 AF 的发生频率相关^[8]。1 项队列研究证实 FEV1 和用力肺活量 (FVC) 与 AF 的发病率呈负相关, 在低 FEV1 患者中, AF 住院的风险较高, FEV1 值为 60%~80% 的受试者比 FEV1 预计值 $\geq 80\%$ 的受试者新发 AF 风险高 1.8 倍^[9]。

2 COPD 患者发生 AF 的独立危险因素

2.1 肺功能受损

肺功能检查是检测 COPD 患者气流受限的客

观指标, 确定其严重程度的主要参数是 FEV1 和 FVC。肺功能受损引起 AF 的可能机制为 PAH 和缺氧等血流动力学改变, 引发来自肺静脉的异位搏动^[9]。研究发现, 心力衰竭 (心衰) 患者肺功能下降, 心房充盈压升高和心房扩张导致心脏慢性纤维化和局部传导异常, 促进 AF 的发生^[10], 因此, 可推测肺功能受损是 AF 的独立危险因素。

2.2 气体交换异常

COPD 患者通气/血流比例失调和气体交换异常可导致低氧血症和高碳酸血症。可能的机制包括: (1) 缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 和血管内皮生长因子 (VEGF) 在心房纤维组织中的表达增加, 上调基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 的表达, 导致心脏重构和纤维化, 诱导 AF 发生^[11]; (2) 低氧性和常氧性 COPD 诱发交感神经冲动, 导致心脏心传导速度下降和传导不均匀, 增加折返性心律失常的易感性, 诱发 AF; (3) 高碳酸血症导致心房不应期延长、心房传导减慢和 pH 值降低, 当二氧化碳恢复到正常基线水平时, 传导减慢持续存在, 促进了 AF 的发生发展^[12]。

2.3 PAH

COPD 患者多合并 PAH, 可能机制包括: (1) 当患者发生 PAH 时, 交感神经系统激活和心率变异性降低, 导致心肌 β_1 肾上腺素受体 (β_1 -AR 受体) 密度升高, 增加了心房肌自律性, 触发了心肌活动及延迟后除极, 进而诱发 AF^[13] (2) PAH 可致右房扩大, 右房长期压力过载、拉伸以及长期缺氧可通过促进纤维化和局部组织异质性, 改变心房基底, 这些纤维化组织可将大部分应力传递给相邻

心肌细胞,干扰其正常电生理特性,增加离散度,影响心房内电传导功能,促进并维持 AF^[13-14]。

3 COPD合并AF的发病机制

3.1 COPD相关的炎症反应和氧化应激

既往研究认为全身炎症反应和氧化应激与慢性呼吸系统疾病的发病机制相关,近期研究发现,炎症物质也可通过肺静脉直接进入左房而触发 AF。炎症反应可通过引起内皮功能紊乱,组织因子、血小板激活、纤维蛋白原表达的增加,参与 AF 和 AF 相关血栓的发生^[15-16]。AF 的发生与超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、纤维蛋白原、细胞因子[包括白细胞介素(IL)-6、IL-1、肿瘤坏死因子(TNF)- α]和补体系统等相关。1 项纳入 90 例持续性和永久性 AF 患者和 46 例对照组的前瞻性研究发现,AF 患者的 hs-CRP 和 IL-6 水平较对照组升高($P < 0.001$)^[17],hs-CRP 与心房组织纤维化和心肌炎相关,而心房组织的纤维化是导致 AF 的因素。一方面炎症介质可能作为调理素与心肌细胞结合,导致心肌细胞凋亡和肌细胞溶解,诱导局部炎症反应和补体激活,引起组织损伤、纤维化和传导异质性的增加^[18];另一方面,氧化应激作为 COPD 典型的病理改变,氧自由基蓄积(ROS)可激活丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路,使细胞内钙超载,进而下调 L 型钙电流,加剧电重构,导致 AF 的发生和持续^[19]。此外,ROS 可诱导敏感转录因子及其下游基因表达上调,其中受影响最大的是核因子 κ B(NF- κ B)和 HIF-1 α ,加剧炎症反应^[6,20]。

3.2 药物

β 受体激动剂可在一定程度上增加 COPD 患者发生 AF 的风险。首次使用吸入式 β_2 受体激动剂可使 COPD 发生风险增加,短效支气管扩张剂较长效 β_2 受体激动剂风险更大。 β -肾上腺素能受体在动作电位期间可介导心肌细胞中钾离子的分布,因此, β -受体激动剂药物可能增加 AF 的发生风险^[21]。接受抗胆碱药治疗的患者心律失常风险较小,但快速性心律失常和 AF 的风险增加,可能是这类药物能抑制副交感神经,使运动终止 1 min 后的心率恢复率降低,导致 COPD 患者自主神经系统失衡^[22]。甲基黄嘌呤制剂(如茶碱和氨茶碱)是我国基层医院使用最广泛的平喘药物,也可诱发 AF^[11]。氨茶碱可抑制磷酸二酯酶的活性,使细胞内环磷酸腺苷的浓度升高,同时使肾上腺素分泌增加,这会增强起搏细胞自律性,增加有害自由基、代谢产物堆

积,导致心律紊乱。有研究发现,糖皮质激素,特别是口服类固醇,与 AF 风险增加相关^[12]。使用高剂量皮质类固醇治疗的患者发生 AF 的风险增加,可能是类固醇可促进钾离子进入心肌细胞,引起心肌电生理改变,诱发 AF^[23]。

4 COPD合并AF的管理

COPD 合并 AF 的患者所使用的缓解支气管痉挛的药物可能引起心律失常,使用控制 AF 的药物(如非选择性 β -受体阻滞剂、索他洛尔和普罗帕酮)可能引起支气管痉挛,这使该类患者的治疗难度增加^[24]。COPD 合并 AF 患者的诊断和治疗需要电生理学、心脏科和呼吸科医生的跨学科协作^[1]。研究表明,COPD 患者行导管射频消融后 AF 复发率高于非 COPD 患者;美国心脏病学会 AF 管理指南推荐非二氢吡啶类钙通道拮抗剂用于 COPD 合并 AF 的患者^[24];2016 年欧洲心脏病学会 AF 指南建议将纠正低氧血症和酸中毒作为急性呼吸系统疾病或慢性呼吸系统疾病加重期间出现 AF 的患者的初期管理方案^[12]。

参 考 文 献

- [1] Simons SO, Elliott A, Sastry M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and atrial fibrillation: an interdisciplinary perspective[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(5):532-540.
- [2] 梁宇, 陈荣昌. 慢性阻塞性肺疾病诊疗指南(2021年修订版)修订历程及思考[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2021, 44(3):165-166.
- [3] Raparelli V, Pastori D, Pignataro SF, et al. Major adverse cardiovascular events in non-valvular atrial fibrillation with chronic obstructive pulmonary disease: the ARAPACIS study[J]. *Intern Emerg Med*, 2018, 13(5):651-660.
- [4] Ye J, Yao P, Shi X, et al. A systematic literature review and meta-analysis on the impact of COPD on atrial fibrillation patient outcome[J]. *Heart Lung*, 2021, 51:67-74.
- [5] Romiti GF, Corica B, Pipitone E, et al. Prevalence, management and impact of chronic obstructive pulmonary disease in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of 4,200,000 patients[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(35):3541-3554.
- [6] Burke H, Wilkinson TMA. Unravelling the mechanisms driving multimorbidity in COPD to develop holistic approaches to patient-centred care[J]. *Eur Respir Rev*, 2021, 30(160):210041.
- [7] Huang Q, Xiong H, Shuai T, et al. Risk factors for new-onset atrial fibrillation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *PeerJ*, 2020, 8:e10376.
- [8] Aisanov Z, Khaltayev N. Management of cardiovascular comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease patients[J]. *J Thorac Dis*, 2020, 12(5):2791-2802.

- [9] Kim BS, Park JK, Lee Y, et al. The relationship between decreased pulmonary function and atrial fibrillation in general population: findings from Ansong-Ansan cohort of the Korean genome and epidemiology study[J]. *J Cardiol*, 2019, 74(6):488-493.
- [10] Tomioka T, Fukui K, Tanaka S, et al. Influence of atrial fibrillation on cardiac prognosis in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Indian Heart J*, 2019, 71(1):7-11.
- [11] Rodríguez-Mañero M, López-Pardo E, Cordero A, et al. A prospective study of the clinical outcomes and prognosis associated with comorbid COPD in the atrial fibrillation population[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2019, 14:371-380.
- [12] Goudis CA. Chronic obstructive pulmonary disease and atrial fibrillation: an unknown relationship[J]. *J Cardiol*, 2017, 69(5):699-705.
- [13] Bandorski D, Höltgen R, Ghofrani A, et al. Arrhythmias in patients with pulmonary hypertension and chronic lung disease[J]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*, 2019, 30(3):234-239.
- [14] Hiram R, Provencher S. Pulmonary disease, pulmonary hypertension and atrial fibrillation[J]. *Card Electrophysiol Clin*, 2021, 13(1):141-153.
- [15] Liao KM, Chen CY. Incidence and risk factors of atrial fibrillation in Asian COPD patients[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2017, 12:2523-2530.
- [16] Wang YH, Lai CC, Wang CY, et al. Risks of pneumonia in COPD patients with new-onset atrial fibrillation[J]. *J Clin Med*, 2018, 7(9):229.
- [17] Li N, Brundel B. Inflammasomes and proteostasis novel molecular mechanisms associated with atrial fibrillation[J]. *Circ Res*, 2020, 127(1):73-90.
- [18] Tanaka M, Imano H, Kubota Y, et al. Serum high-sensitivity c-reactive protein levels and the risk of atrial fibrillation in Japanese population: the circulatory risk in communities study[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2021, 28(2):194-202.
- [19] Li CY, Zhang JR, Hu WN, et al. Atrial fibrosis underlying atrial fibrillation (Review)[J]. *Int J Mol Med*, 2021, 47(3):9.
- [20] 旷湘楠, 王亚芬, 尹玉洁, 等. 慢性阻塞性肺疾病与心血管疾病关系的研究进展[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2020, 28(1):1-7.
- [21] Liu X, Chen Z, Li S, et al. Association of chronic obstructive pulmonary disease with arrhythmia risks: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8:732349.
- [22] Yoon GS, Choi SH, Kwon SW, et al. Correlation of heart rate recovery and heart rate variability with atrial fibrillation progression[J]. *J Int Med Res*, 2021, 49(11):3000605211057822.
- [23] 段文涛, 张峰, 史东, 等. 心房颤动相关危险因素及药物治疗研究新进展[J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2020, 41(1):164-168.
- [24] Durheim MT, Holmes DN, Blanco RG, et al. Characteristics and outcomes of adults with chronic obstructive pulmonary disease and atrial fibrillation[J]. *Heart*, 2018, 104(22):1850-1858.

(收稿:2021-11-20 修回:2022-08-15)

(本文编辑:程雪艳)