

心房颤动与心源性猝死间的关系

王 君 王群山

【摘要】 心房颤动(房颤)是临床最常见的心律失常。房颤可以加重原有心血管疾病,引起心功能不全、血栓形成及卒中等,显著增加患者死亡率。房颤还可以增加患者心源性猝死的风险,是心源性猝死的独立危险因素,在临床实践中应予以重视。

【关键词】 心房颤动;心脏性猝死;危险分层

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2017.02.002

心房颤动(房颤)是临床上最常见的心律失常。在发达国家,房颤患病率为 1%~1.5%^[1],我国房颤总患病率约为 0.77%^[2]。以往认为房颤的危害主要包括:房颤发作时产生明显不适症状,影响患者的生活质量;心室反应快速的房颤,会导致心动过速性心肌病,引起心功能不全;房颤会导致体循环血栓栓塞,尤其是缺血性脑卒中^[3]。房颤使患者死亡风险增加 2 倍^[4]。房颤还能明显增加心源性猝死(sudden cardiac death, SCD)的风险,是 SCD 的独立危险因素^[5-6];而 SCD 也是房颤患者死亡的主要原因(占全部死因的 20%~30%)^[7-8]。

1 心血管疾病患者中房颤与 SCD 的关系

心血管疾病患者合并房颤时,死亡率显著增加。VALIANT 研究^[9]纳入急性心肌梗死后左室射血分数(LVEF)降低的 11 256 例患者,比较缬沙坦和卡托普利的疗效。用界标分析和 Cox 比例风险模型来研究患者住院期间、出院后 30 d 内、30 d 至 6 个月和 6 个月至 3 年的 SCD 预测指标。结果发现,心肌梗死后 SCD 的预测指标随着时间推移而改变,但房颤在整个随访期间都与 SCD 危险性增加显著相关(住院期间 HR = 2.03, $P = 0.0017$;出院后 30 d 内 HR = 1.92, $P = 0.0009$;30 d 至 6 个月 HR = 1.40, $P = 0.0351$;6 个月至 3 年 HR = 1.65, $P = 0.0007$)。评估血管紧张素转换酶抑制剂群多普利对心肌梗死后左室功能不全影响的临床试验——TRACE 研究^[10]的随访资料显示,伴房颤或心房扑动(房扑)的心肌梗死患者,发生 SCD 的风险是窦性心律者的 1.31 倍(95% CI: 1.07~1.60,

$P < 0.009$)。另一项纳入 505 例心肌梗死患者、随访 7 年的研究也显示,急性心肌梗死后首周内发生房颤或房扑者较窦性心律者在随访期间发生 SCD 的风险显著增加(OR = 2.7, 95% CI: 1.2~6.4, $P = 0.02$)^[11]。

Middlekauff 等^[12]评估了房颤对于纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级Ⅲ至Ⅳ级心力衰竭(心衰)患者的生存影响。390 例患者的平均 LVEF 为 $(19 \pm 7)\%$,其中 75 例(19%)伴阵发性或慢性房颤。经过平均 236 d 的随访,98 例患者死亡,其中 56 例(57%)猝死、36 例(37%)死于心衰。房颤患者的整体生存率显著低于窦性心律者(52% 对 71%, $P = 0.0013$),无 SCD 生存率也较低(69% 对 82%, $P = 0.0013$)。多因素回归分析显示,房颤是心衰患者全因死亡和 SCD 的独立危险因素。

LIFE 研究是一项为期 4.8 年的大型随机、双盲、对照临床试验^[13],入选了 9 193 例心电图示左心室肥厚(LVH)的高血压患者,随机分组,采用氯沙坦或阿替洛尔进行治疗,比较两者对终点事件的影响。2013 年,研究者发表了根据 LIFE 研究资料的后续分析结果,发现新发房颤是高血压伴 LVH 患者 SCD 的独立危险因素。该分析纳入 8 831 例既往无房颤病史,基线心电图示窦性心律的高血压伴 LVH 患者,平均随访 (4.7 ± 1.1) 年,有 701 例患者(7.9%)新发房颤,151 例(1.7%)发生 SCD。单因素分析显示,新发房颤使 SCD 风险增加(HR = 4.69, 95% CI: 2.96~7.45, $P < 0.001$),在校正了其他 SCD 已知或可能的危险因素后,新发房颤仍使 SCD 风险显著增加(HR = 3.13, 95% CI: 1.87~5.24, $P < 0.001$)。

上述研究显示房颤能够显著增加心血管疾病患者 SCD 的风险,在校正其他危险因素后,房颤仍

是发生 SCD 的独立预测指标。

2 普通人群中房颤与 SCD 的关系

ARIC 研究^[14]和 CHS 研究 (Cardiovascular Health Study, 心血管健康研究) 是基于普通社区居民的前瞻性队列研究。前者纳入 15 439 人, 基线年龄 45~64 岁, 其中 27% 为黑人; 后者入组 5 479 人, 基线年龄 ≥ 65 岁, 其中 15% 为黑人。平均随访 13.1 年, ARIC 研究中, 269 例发生 SCD, 房颤患者 SCD 的粗发病率为 2.89/1 000 人年, 无房颤者 SCD 的粗发病率为 1.30/1000 人年, 在校正其他危险因素后, 房颤患者发生 SCD 的风险是无房颤者的 3.26 倍 (95%CI: 2.17~4.91, $P < 0.001$)。CHS 研究中, 292 例发生 SCD, 房颤患者 SCD 的粗发病率为 12.00/1 000 人年, 无房颤者 SCD 的粗发病率为 3.82/1000 人年, 同样在校正其他危险因素后, 房颤患者发生 SCD 的风险增加至 2.14 倍 (95%CI: 1.60~2.87, $P < 0.001$)。两项研究的荟萃分析显示, 房颤使普通人群发生 SCD 的风险增加 2 倍多 (HR = 2.47, 95%CI: 1.95~3.13, $P < 0.001$)。

来自美国的这两项大型队列研究显示, 包括中年和老年人的普通社区人群中, 房颤患者发生 SCD 的风险增加, 这一作用独立于其他心血管危险因素, 包括高血压、糖尿病、冠状动脉粥样硬化性心脏病、心衰和 LVH。

3 房颤患者发生 SCD 的危险分层

由于 SCD 是房颤患者死亡的主要原因, 对房颤患者进行危险分层具有重要意义。ARIC 研究^[14]的种族分层分析显示, 黑人群体中房颤患者发生 SCD 的风险要高于非黑人群体 (HR = 5.77 对 2.49, $P = 0.02$)。LIFE 研究^[13]提示, 新发房颤是基线时存在 LVH 的高血压患者发生 SCD 的危险因素 (HR = 4.80, 95%CI: 2.30~10.01, $P < 0.001$), 但对不伴 LVH 的高血压患者则没有预测价值 (HR = 2.07, 95%CI: 0.87~4.92, $P = 0.100$)。RACE 研究^[15]经过多因素回归分析显示, 既往心肌梗死 (HR = 4.9, 95%CI: 1.8~13.2, $P = 0.002$) 和合并糖尿病 (HR = 4.0, 95%CI: 1.4~11.7, $P = 0.010$) 的房颤患者 SCD 的发生率显著增加。RE-LY 研究^[7]显示, 房颤患者发生 SCD 的危险因素包括心衰、既往心肌梗死、心室内传导阻滞、男性、糖尿病、随访期间发生非致死性心肌梗死。另一项临床试验则显示, 使用洋地黄药物、未使用 β 受体阻滞剂、心率偏快 (基线时 ≥ 80 次/min) 也是 SCD 的预测指标^[8]。另外, Cygankiewicz 等^[16]发现, 心率

变异性检查中的非线性参数近似熵的降低 (≤ 1.68) 与房颤患者 SCD 也显著相关 (HR = 3.83, 95%CI: 1.31~11.25, $P = 0.014$)。

4 房颤增加 SCD 风险的可能机制

房颤增加 SCD 风险可能是混杂了其他危险因素或由其他危险因素介导, 如冠状动脉粥样硬化性心脏病、心衰等, 房颤加重了这些心血管疾病; 房颤患者通常伴有心血管危险因素, 这些危险因素同样是 SCD 的危险因素。如 Reinier 等^[17]的研究就显示, 合并心衰可能是房颤增加 SCD 的潜在原因。虽然经过多因素校正, 房颤与 SCD 的相关性有所减弱, 但房颤仍与 SCD 显著相关, 提示其他危险因素并不能完全解释房颤与 SCD 的关系^[13]。

另一种可能的机制是房颤诱发了恶性心律失常, 导致 SCD。心室不应期与前一心动周期的长短呈正变化规律, 房颤时快速的心室率可缩短心室不应期^[18], 从而易化室性心律失常的发生; 房颤时极不规则的心室反应导致短-长-短周期, 引起心室不应期发生相应波动, 具有致心律失常作用^[19]。

ICD 不仅能记录快速室性心律失常的发生, 还能记录该事件发生前的“前驱心律”。Gronefeld 等^[20]分析了 ICD 记录的腔内电图, 发现在室性心律失常发生前 50% 的房颤患者存在短-长-短周期现象, 而窦性心律患者只有 16% 存在该现象 ($P = 0.002$)。该研究还显示, 房颤患者 ICD 置入术后因室性心律失常进行恰当复律治疗的发生率显著高于窦性心律者 (68% 对 38%, $P = 0.01$)。Stein 等^[21]对置入双腔 ICD 患者的研究发现, 8.9% 的室性心动过速 (室速) 或室颤发生前存在房颤或房性心动过速 (房速), 20.3% 的患者至少有 1 次室速或室颤发生前存在房颤或房速, 并且如果在 2 次室速或室颤发生期间房颤或房速持续, 则平均室速或室颤发作间期为 11 min, 远短于无房颤持续情况下的 71 h ($P < 0.001$), 提示房颤的存在增加了室速或室颤的发生率。

Bardai 等^[22]进行了一项基于社区人群的病例对照研究, 病例组为有心电图证实因室颤所致的院外心搏骤停者 (1 397 例), 对照组为年龄、性别匹配的社区人群 (3 474 人)。病例组房颤的发生率为 15.4%, 对照组为 2.6%。研究显示, 房颤的存在增加室颤风险, 在对合并疾病 (心衰)、使用抗心律失常或延长 QT 间期的药物、急性心肌梗死等进行校正后, 房颤仍是室颤发生的独立危险因素。

通常认为房颤不是直接危及生命的“恶性”心

律失常,但越来越多的证据显示,房颤也远非“良性”,它不仅增加脑卒中、心衰和死亡的风险,而且可能促进室性心律失常的发生,使 SCD 的风险增大 2~3 倍^[23]。房颤增加 SCD 的确切机制需要进一步探索,对房颤患者进行 SCD 的危险分层有助于预防 SCD。

参 考 文 献

- [1] Savelieva I, Camm AJ. Clinical trends in atrial fibrillation at the turn of the millennium[J]. J Intern Med, 2001, 250(5): 369-372.
- [2] 周自强, 胡大一, 陈捷, 等. 中国心房颤动现状的流行病学研究[J]. 中华内科杂志, 2004, 43(7):491-494.
- [3] Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study [J]. Stroke, 1991, 22(8):983-988.
- [4] Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study[J]. Circulation, 1998, 98(10):946-952.
- [5] 郭继鸿. 房颤危害认识的新突破:增加心脏性猝死[J]. 临床心电学杂志, 2015, 24 (5):383-392.
- [6] Chen LY, Benditt DG, Alonso A. Atrial fibrillation and its association with sudden cardiac death[J]. Circ J, 2014, 78 (11):2588-2593.
- [7] Marijon E, Le Heuzey JY, Connolly S, et al. Causes of death and influencing factors in patients with atrial fibrillation: a competing-risk analysis from the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy study [J]. Circulation, 2013, 128(20):2192-2201.
- [8] Eisen A, Ruff CT, Braunwald E, et al. Sudden cardiac death in patients with atrial fibrillation: insights from the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial[J]. J Am Heart Assoc, 2016, 5(7):e003735.
- [9] Piccini JP, Zhang M, Pieper K, et al. Predictors of sudden cardiac death change with time after myocardial infarction: results from the VALIANT trial[J]. Eur Heart J, 2010, 31 (2):211-221.
- [10] Pedersen OD, Abildström SZ, Ottesen MM, et al. Increased risk of sudden and non-sudden cardiovascular death in patients with atrial fibrillation/flutter following acute myocardial infarction [J]. Eur Heart J, 2006, 27 (3): 290-295.
- [11] Berton G, Cordinano R, Cucchini F, et al. Atrial fibrillation during acute myocardial infarction: association with all-cause mortality and sudden death after 7-year of follow-up[J]. Int J Clin Pract, 2009, 63(5):712-721.
- [12] Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW. Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure. A study of 390 patients[J]. Circulation, 1991, 84(1):40-48.
- [13] Okin PM, Bang CN, Wachtell K, et al. Relationship of sudden cardiac death to new-onset atrial fibrillation in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy[J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2013, 6(2):243-251.
- [14] Chen LY, Sotoodehnia N, Bková P, et al. Atrial fibrillation and the risk of sudden cardiac death: the atherosclerosis risk in communities study and cardiovascular health study[J]. JAMA Intern Med, 2013, 173(1):29-35.
- [15] Hagens VE, Rienstra M, Van Veldhuisen DJ, et al. Determinants of sudden cardiac death in patients with persistent atrial fibrillation in the rate control versus electrical cardioversion (RACE) study[J]. Am J Cardiol, 2006, 98 (7):929-932.
- [16] Cygankiewicz I, Corino V, Vazquez R, et al. Reduced irregularity of ventricular response during atrial fibrillation and long-term outcome in patients with heart failure[J]. Am J Cardiol, 2015, 116(7):1071-1075.
- [17] Reinier K, Marijon E, Uy-Evanado A, et al. The association between atrial fibrillation and sudden cardiac death: the relevance of heart failure[J]. JACC Heart Fail, 2014, 2(3): 221-227.
- [18] Denes P, Wu D, Dhingra R, et al. The effects of cycle length on cardiac refractory periods in man[J]. Circulation, 1974, 49(1):32-41.
- [19] Denker S, Lehmann M, Mahmud R, et al. Facilitation of ventricular tachycardia induction with abrupt changes in ventricular cycle length[J]. Am J Cardiol, 1984, 53(4):508-515.
- [20] Gronefeld GC, Mauss O, Li YG, et al. Association between atrial fibrillation and appropriate implantable cardioverter defibrillator therapy: results from a prospective study[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2000, 11(11):1208-1214.
- [21] Stein KM, Euler DE, Mehra R, et al. Do atrial tachyarrhythmias beget ventricular tachyarrhythmias in defibrillator recipients?[J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 40(2): 335-340.
- [22] Bardai A, Blom MT, van Hoeijen DA, et al. Atrial fibrillation is an independent risk factor for ventricular fibrillation: a large-scale population-based case-control study [J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2014, 7(6):1033-1039.
- [23] Odotayo A, Wong CX, Hsiao AJ, et al. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis [J]. BMJ, 2016, 354:i4482.

(收稿:2016-10-09 修回:2016-11-17)

(本文编辑:丁媛媛)