

心房颤动的上游治疗研究

黄玲¹, 陈灿²

(1. 广东医科大学, 广东 湛江 524000;

2. 广东医科大学附属第二医院, 广东 湛江 524000)

摘要:心房颤动(AF)是临床上常见的一种以心房快速、无序的电活动为特征的心律失常。近年来随着人口老龄化的加剧和慢性疾病生存率的提高,发病率呈逐年上升趋势,且具有较高致残率及致死率,已成为全球公共卫生领域重要的慢性疾病之一。因此,在临床上迫切需要一种有效的药物,以优化房颤的诊疗。上游治疗是个新晋的概念,2010年首次在房颤的治疗中提及,其是针对房颤发生的病因和机制提前进行干预,阻止房颤的形成和进展。本文就有关房颤上游治疗的作用机制及其研究进展作一阐述,以期临床治疗提供依据。

关键词:心房颤动;上游治疗;心律失常

中图分类号:R541.75

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2021.19.013

文章编号:1006-1959(2021)19-0051-04

Advances in Upstream Treatment of Atrial Fibrillation

HUANG Ling¹, CHEN Can²

(1. Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, Guangdong, China;

2. The Second Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, Guangdong, China)

Abstract: Atrial fibrillation (AF) is a common arrhythmia in clinical practice, which is characterized by rapid and disordered electrical activity in the atria. In recent years, with the intensification of population aging and the increase in survival rate of chronic diseases, the incidence rate is increasing year by year, and it has a high disability rate and fatality rate. AF has become one of the most important chronic diseases in the global public health field. Therefore, there is an urgent need for an effective drug to optimize the diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Upstream treatment is a new concept, and it is first mentioned in the treatment of AF in 2010. It is aimed at the cause and mechanism of AF to intervene in advance to prevent the formation and progress of AF. This article describes the mechanism of action of upstream treatment of AF and its research progress, in order to provide a reference basis for clinical treatment.

Key words: Atrial fibrillation; Upstream treatment; Arrhythmia

心房颤动(简称房颤)作为临床最常见的一种心律失常,被称为“21世纪的心血管流行病”,在全球范围内患病率达1%~2%^[1],并呈逐年上升趋势。房颤危害性主要在于其并发症,如心力衰竭(心衰)、心动过速诱发的心肌病、脑卒中及血栓栓塞等事件,具有较高的致残率和致死率^[2],严重影响患者的生活质量。因此,如何从源头上干预房颤的发生及进展,从而降低房颤的发生率就显得尤为重要^[3]。近年来房颤上游治疗领域的热点主要集中在血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)、血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor block, ARB)、醛固酮受体拮抗剂、他汀类药物、多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFA)、生活方式改变等。本文就房颤的发生机制及危险因素、上游治疗现状作一综述。

1 房颤的发生机制及危险因素

房颤发生的病理生理学机制主要有心房重构、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)的活性增高、自主神经功

能异常等^[4,5],共同促进房颤的发生和维持。研究显示^[2],房颤发作、导管消融术后复发风险增加及相关并发症发生与多种危险因素有关,如高血压、糖尿病、睡眠呼吸暂停、冠状动脉疾病、心力衰竭、高脂血症、吸烟、饮酒、肥胖等,而这些可干预的临床危险因素也是房颤上游治疗的重要靶点。上游治疗主要包括两个层面:一级预防和二级预防。前者是指房颤发生之前通过控制糖尿病、高血压、心力衰竭等危险因素预防房颤的发生,后者旨在减少房颤负担,降低房颤复发或进展的几率。心房重构是房颤发生发展的重要环节,上游治疗中选用的药物应可在房颤发生或发展前,目的是在心房细胞层面来抵抗或延缓这种重塑过程,理论上任何可以延缓或逆转心房重构的治疗手段都可以作为房颤的上游治疗。

2 房颤上游治疗现状

2.1 ACEI/ARB在上游治疗的作用 目前国内外已有多项研究表明^[6,7],RAAS在房颤的发生发展中具有重要的作用,其机制可能与心房重构有关,包括电重构和解剖重构。通过神经内分泌激活、快心室率相关的心功能恶化、心肌纤维化等机制,心衰和房颤可以相互促进和恶化病情。Rienstra M等^[8]开展的一项前瞻性研究中共纳入245例早期持续性房颤合并轻度心衰患者,结果表明在常规治疗基础上加用A-

作者简介:黄玲(1995.5-),女,江西赣州人,硕士研究生,主要从事心房颤动的研究

通讯作者:陈灿(1963.2-),男,广东茂名市人,博士,主任医师,教授,主要从事心血管病的研究

ACEI/ARB 治疗可以改善持续性房颤患者的窦性心率维持。高血压也是房颤发生的重要危险因素,其机制可能与左心房压力升高、炎症细胞浸润及心房间质纤维化有关^[9]。Zhao Z 等^[10]对接受缬沙坦治疗的高血压合并非永久性房颤患者随访 24 个月,结果发现缬沙坦可改善房颤负荷,降低房颤发生率,延缓非永久性房颤向永久性房颤的进展。但 Yamabe H 等^[11]研究表明,与氨氯地平相比,接受厄贝沙坦治疗的高血压房颤患者在减少导管消融或电复律后房颤复发方面无明显优势。另有研究表明^[12],心脏手术前使用 ACEI/ARB 在预防术后房颤发作方面也没有益处。根据以上结果,ACEI 和 ARB 可以改善潜在的心血管疾病,尤其是在心力衰竭和高血压患者中可减少房颤的复发率。然而,目前还没有足够证据证明其在心脏手术后的预防作用。

2.2 醛固酮受体拮抗剂在上游治疗中的作用 醛固酮受体拮抗剂在心房肌纤维化中发挥重要的作用,也可以通过减少心房电重构和结构重构,具有潜在的预防房颤作用,其机制可能与参与炎症反应、氧化应激、增强血管紧张素 II 的作用有关。Neefs J 等^[13]对醛固酮受体拮抗剂(螺内酯或依普利酮)在预防房颤中的作用进行研究,结果表明接受醛固酮受体拮抗剂治疗的患者初发和复发性房颤发生率均显著降低,但术后房颤的复发率未下降。谭鹏进等^[14]研究表明,醛固酮受体拮抗剂能降低射频消融术后房颤的复发率。虽然醛固酮受体拮抗剂在预防房颤方面显示了较好的前景,但各结果存在差异,需要更多的随机对照试验来明确其疗效。

2.3 他汀类药物在上游治疗中的作用 他汀类药物除了可以降低胆固醇水平外,还具有多态效应,如抗炎、改善血管内皮功能、减轻心肌纤维化及改善心房重构等,在预防房颤方面有潜在意义^[15]。Chen WT 等^[16]研究表明,他汀类药物与心脏术后房颤发生的风险降低和术后住院时间缩短有关,早期治疗获益更加明显。谭强等^[17]研究发现,氟伐他汀能减少阵发性房颤的复发及心力衰竭的发生。目前,临床上关于他汀类药物在房颤一级和二级预防中的临床疗效主要来源于回顾性研究,考虑到他汀类药物的多态效应,特别是在心脏手术中的抗炎作用,Khan JA 等^[18]开展了一项前瞻性随机对照研究,其探讨了他汀类药物暂停用药对心脏手术后房颤发生的影响,共纳入 301 例无房颤病史、拟行心脏手术(涉及冠状动脉和/或心脏瓣膜)的患者,随机分配在术后第 1 天和第 5 天重新启动他汀类药物,结果提示两组房颤的发生率没有差异,表明他汀类药物的早期启用

似乎不影响术后房颤的发生。相反,在其他一级和二级预防的临床情况下^[19],他汀类药物对于房颤的预防没有足够的证据支持。

2.4 PUFA 在上游治疗中的作用 脂肪酸是人体必需的营养物质之一, ω -3 PUFA 对心血管疾病有预防作用^[20]。然而其对不同的人群、不同疾病的预防作用,需要科学合理的试验数据来验证。Mariscalco G 等^[21]对 530 例行心脏手术的患者进行研究,结果发现术前补充 ω -3 PUFA 可降低心脏术后早期房颤的发生率,但与晚期房颤的发生率无关。Nodari S 等^[22]对 199 例持续性房颤患者进行研究,结果发现使用胺碘酮和 ACEI/ARB 治疗 1 年后添加 ω -3 PUFA 能提高电复律后维持窦性心律的概率。相反,Mariani J 等^[23]研究显示, ω -3 PUFA 不能作为预防术后或房颤复发的药物。同时,Macchia A 等^[24]对 586 例持续性房颤患者进行研究,其结果表明 ω -3 PUFA 在降低房颤复发风险方面没有作用。Bhatt DL 等^[25]研究发现, ω -3 PUFA 的应用或导致更高的房颤发生率。目前就 PUFA 在房颤的上游治疗中的作用尚存在争议,但其对房颤的治疗提供了潜在的价值,值得临床进一步深入研究。

2.5 LCZ696 在上游治疗中的作用 LCZ696 是一种由血管紧张素受体拮抗剂和脑啡肽酶抑制剂组成的新型复合制剂,于 2014 年在欧洲心脏病学会年会上首次被提出^[26],随后在国内外的专家共识中都获得了肯定,这主要归功于它的双重抑制作用^[27,28]。LCZ696 可同时调节利钠肽系统和 RAAS 系统^[29],遏制心衰和房颤恶化,可对抗神经内分泌过度激活导致的血管收缩、钠潴留和适应性心肌重构等病理生理学改变,从而达到治疗上的优化效果。De Vecchis R 等^[30]研究对 40 例有房颤病史的心衰患者分别使用 LCZ696 治疗和 ACEI/ARB 治疗并随访 1 年,结果表明 LCZ696 组可以显著增加心房纵向应变峰值(PALS)的平均值,同时降低此类患者房颤复发风险。赵玉清等^[31]研究表明,在老年性心衰合并阵发性房颤患者中使用 LCZ696 和胺碘酮治疗可以有效改善患者心脏重构,有助于恢复并维持窦性心律。总之,LCZ696 为心血管疾病的治疗提供了新的策略,但仍需更多的临床试验数据来证实其在房性心律失常中的预防作用。

2.6 健康生活方式在上游治疗中的作用 缺乏运动、肥胖、吸烟、饮酒和心理压力均是房颤发生的危险因素^[32,33]。尽管长期、高强度、剧烈的耐力运动者(如马拉松运动员)可能会因心室重构、左房压力升高、窦性心动过缓和遗传易感性而导致房颤风险增加,但

适度运动对预防房颤有益^[34]。此外,酒精的摄入可使房颤患病率增加。研究显示^[35],与不饮酒者相比,饮酒者的房颤风险显著增加(每天1杯房颤风险增加8%,每天5杯最多可增加47%)。虽然生活方式改变有助于房颤的预防,但预防方法较少。将来生活方式相关的预防方法可能在普通人群和房颤高危人群中发挥作用,并做为一种优选策略。

3 总结

目前房颤的病因及发病机制仍未完全明确,治疗药物及治疗手段方面仍存在局限性,还没有一个很好的药物具有足够的证据表明能够用于房颤的上游治疗,因此在这方面需要进一步深入研究,为心血管疾病的防治提供新靶点和新方法。

参考文献:

- [1] Bosch NA, Cimini J, Walkey AJ. Atrial Fibrillation in the ICU [J]. Chest, 2018, 154(6): 1424-1434.
- [2] Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) [J]. Eur Heart J, 2021, 42(5): 373-498.
- [3] Lau DH, Nattel S, Kalman JM, et al. Modifiable Risk Factors and Atrial Fibrillation [J]. Circulation, 2017, 136(6): 583-596.
- [4] Goette A, Staack T, Rocken C, et al. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation [J]. J Am Coll Cardiol, 2000, 35(6): 1669-1677.
- [5] Shen MJ, Zipes DP. Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias [J]. Circ Res, 2014, 114(6): 1004-1021.
- [6] Wang WW, Zhang FL, Chen JH, et al. Telmisartan reduces atrial arrhythmia susceptibility through the regulation of RAS-ERK and PI3K-Akt-eNOS pathways in spontaneously hypertensive rats [J]. Can J Physiol Pharmacol, 2015, 93(8): 657-665.
- [7] Chaugai S, Meng WY, Ali Sepehry A. Effects of RAAS Blockers on Atrial Fibrillation Prophylaxis: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials [J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2016, 21(4): 388-404.
- [8] Rienstra M, Hobbelt AH, Alings M, et al. Targeted therapy of underlying conditions improves sinus rhythm maintenance in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 trial [J]. Eur Heart J, 2018, 39(32): 2987-2996.
- [9] Gumprecht J, Domek M, Lip GYH, et al. Invited review: hypertension and atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and implications for management [J]. J Hum Hypertens, 2019, 33(12): 824-836.
- [10] Zhao Z, Yang Y, Wang J, et al. Combined treatment with valsartan and fluvastatin to delay disease progression in nonpermanent atrial fibrillation with hypertension: A clinical trial [J]. Clin Cardiol, 2020, 43(12): 1592-1600.
- [11] Yamabe H, Kaikita K, Matsumura T, et al. Study on the Effect of Irbesartan on Atrial Fibrillation Recurrence in Kumamoto: Atrial Fibrillation Suppression Trial (SILK study) [J]. J Cardiol, 2018, 71(2): 129-134.
- [12] Chen S, Acou WJ, Kiuchi MG, et al. Association of Preoperative Renin-Angiotensin System Inhibitors With Prevention of Postoperative Atrial Fibrillation and Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis [J]. JAMA Netw Open, 2019, 2(5): e194934.
- [13] Neefs J, van den Berg NW, Limpens J, et al. Aldosterone Pathway Blockade to Prevent Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. Int J Cardiol, 2017(231): 155-161.
- [14] 谭鹏进, 商丽华, 张涛, 等. 缬沙坦与螺内酯对心房颤动射频消融术后复发的影响 [J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2016, 30(2): 116-119.
- [15] Barone E, Di Domenico F, Butterfield DA. Statins more than cholesterol lowering agents in Alzheimer disease: their pleiotropic functions as potential therapeutic targets [J]. Biochem Pharmacol, 2014, 88(4): 605-616.
- [16] Chen WT, Krishnan GM, Sood N, et al. Effect of statins on atrial fibrillation after cardiac surgery: a duration- and dose-response meta-analysis [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2010, 140(2): 364-372.
- [17] 谭强, 李广平, 张双月, 等. 氟伐他汀预防阵发性心房颤动复发疗效观察 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2017, 31(4): 384-386.
- [18] Khan JA, Laurikka JO, Jarvinen OH, et al. Early postoperative statin administration does not affect the rate of atrial fibrillation after cardiac surgery [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2020, 57(6): 1154-1159.
- [19] Suleiman M, Koestler C, Lerman A, et al. Atorvastatin for prevention of atrial fibrillation recurrence following pulmonary vein isolation: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial [J]. Heart Rhythm, 2012, 9(2): 172-178.
- [20] Colussi G, Catena C, Novello M, et al. Impact of omega-3 polyunsaturated fatty acids on vascular function and blood pressure: Relevance for cardiovascular outcomes [J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2017, 27(3): 191-200.
- [21] Mariscalco G, Sarzi Braga S, Banach M, et al. Preoperative n-3 polyunsaturated fatty acids are associated with a decrease in the incidence of early atrial fibrillation following cardiac surgery [J]. Angiology, 2010, 61(7): 643-650.
- [22] Nodari S, Triggiani M, Campia U, et al. n-3 polyunsaturated fatty acids in the prevention of atrial fibrillation recurrences after electrical cardioversion: a prospective, randomized study [J]. Circulation, 2011, 124(10): 1100-1116.
- [23] Mariani J, Doval HC, Nul D, et al. N-3 polyunsaturated fatty acids to prevent atrial fibrillation: updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. J Am Heart Assoc, 2013, 2(1): e005033.

- [24]Macchia A,Grancelli H,Varini S,et al.Omega-3 fatty acids for the prevention of recurrent symptomatic atrial fibrillation:results of the FORWARD (Randomized Trial to Assess Efficacy of PUFA for the Maintenance of Sinus Rhythm in Persistent Atrial Fibrillation) trial[J].J Am Coll Cardiol,2013,61(4):463-468.
- [25]Bhatt DL,Steg PG,Miller M,et al.Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia[J].N Engl J Med,2019,380(1):11-22.
- [26]McMurray JJ,Packer M,Desai AS,et al.Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure:rationale for and design of the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF)[J].Eur J Heart Fail,2013,15(9):1062-1073.
- [27]Ge Q,Zhao L,Ren XM,et al.LCZ696, an angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, ameliorates diabetic cardiomyopathy by inhibiting inflammation, oxidative stress and apoptosis[J].Exp Biol Med (Maywood),2019,244(12):1028-1039.
- [28]von Lueder TG,Wang BH,Kompa AR,et al.Angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 attenuates cardiac remodeling and dysfunction after myocardial infarction by reducing cardiac fibrosis and hypertrophy[J].Circ Heart Fail,2015,8(1):71-78.
- [29]Tsutsui H,Momomura S,Saito Y,et al.Efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) in Japanese patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: Rationale for and design of the randomized, double-blind PARALLEL-HF study [J].J Cardiol,2017,70(3):225-231.
- [30]De Vecchis R,Paccone A,Di Maio M.Favorable Effects of Sacubitril/Valsartan on the Peak Atrial Longitudinal Strain in Patients With Chronic Heart Failure and a History of One or More Episodes of Atrial Fibrillation:A Retrospective Cohort Study[J].J Clin Med Res,2020,12(2):100-107.
- [31]赵玉清,刘恒,杨亚楠,等.沙库巴曲缬沙坦联合胺碘酮治疗合并阵发性房颤的老年性心力衰竭的疗效观察[J].河北医药,2019,41(3):404-406,410.
- [32]钱丽群,徐莉苹,屠丽萍,等.上海某社区老年人心房颤动患者的调查[J].上海医药,2020,41(22):50-53.
- [33]刘晓勃,贾朝旭,夏时俊,等.不同临床特征低危心房颤动患者的血栓栓塞风险[J].中华心血管病杂志,2020,48(9):735-739.
- [34]Flannery MD,Kalman JM,Sanders P,et al.State of the Art Review:Atrial Fibrillation in Athletes [J].Heart Lung Circ,2017,26(9):983-989.
- [35]Larsson SC,Drca N,Wolk A.Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation:a prospective study and dose-response meta-analysis[J].J Am Coll Cardiol,2014,64(3):281-289.

收稿日期:2021-02-27;修回日期:2021-03-11

编辑/刘欢