

· 综述 ·

肥胖与房颤的相关性研究进展

林琨¹, 马山山², 陈雅婷^{2,3}, 郭红阳⁴, 刘赛哲⁴, 李泱^{2*}

(中国人民解放军总医院第一医学中心:¹ 干部诊疗科,⁴ 心血管内科, 北京 100853;² 中国人民解放军总医院第六医学中心心血管病医学部研究所, 北京 100853;³ 解放军医学院, 北京 100853)

【摘要】 心房颤动(简称房颤)是最常见的心律失常疾病,是心源性脑卒中的主要原因。房颤严重影响患者生活质量,且其并发症具有高度致残、致死危害,目前已经成为严重的公共卫生问题。超重和肥胖是心血管疾病的一个重要危险因素,其与房颤的相关性是近年来研究的热点。本文旨在探讨肥胖与房颤的相关性。

【关键词】 心房颤动;肥胖;心脏危险因素;风险因素管理

【中图分类号】 R541.7⁺⁵

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2022.09.151

Research progress on correlation between obesity and atrial fibrillation

LIN Kun¹, MA Shan-Shan², CHEN Ya-Ting^{2,3}, GUO Hong-Yang⁴, LIU Sai-Zhe⁴, LI Yang^{2*}

(¹Department for Military Cadres, ⁴Department of Cardiology, First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China;²Senior Department of Cardiology, Sixth Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China;³Chinese PLA Medical School, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Atrial fibrillation is the most common arrhythmia disease and the main cause of cardiogenic stroke. Atrial fibrillation seriously affects the life quality of patients, and its complications are highly crippled and lethal, which has become a serious public health problem. Overweight and obesity are substantial cardiovascular disease risk factors, and this topic has become a major focus in recent years. In this review, the association between obesity and auric fibrillation was discussed.

【Key words】 atrial fibrillation; obesity; heart risk factors; risk factor management

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (82070328, 81870249).

Corresponding author: LI Yang, E-mail: liyangbsh@163.com

心房颤动(简称房颤)是临床最常见的心律失常,随着人口老龄化和生活方式的改变,房颤发病率呈增加趋势。75岁以上患者死亡率高达14%^[1]。非瓣膜性房颤是房颤中最常见的类型。心源性脑卒中是房颤最严重的并发症,非瓣膜性房颤患者发生脑卒中的风险是非房颤患者的4~5倍,具有极高的致残性和致死性,是世界上第2大致死原因^[2]。同时,全球肥胖发病率也逐年上升,2021年美国心脏协会关于肥胖与心血管疾病的声明指出,独立于其他心血管危险因素,肥胖与心血管疾病的发展和死亡率相关^[3]。在房颤相关的多重因素中,肥胖又作为房颤的独立、潜在的危险因素,导致房颤发作增加。2019年美国心脏病学会、美国心脏协会、美国心律学会和2020年欧洲心脏病学会关于房颤诊断和治疗指南均针对超重和肥胖的房颤患者,建议其

通过减肥进行干预,以达到减少房颤发作次数及持续时间的目的^[4,5]。了解肥胖与房颤的关系,可为房颤的预防及治疗提供借鉴。本文就肥胖与非瓣膜性房颤的相关性综述如下。

1 肥胖与房颤相关性的流行病学研究

肥胖作为全球最严重的一个非感染性疾病,其相关因素与多种疾病相关。新近指南指出,肥胖已成为AF可改变的独立危险因素^[4,5]。肥胖与AF的相关性研究是AF机制研究领域的热点。有研究对>50000名个体进行的孟德尔随机分析显示,高体质量指数(body mass index, BMI)相关的遗传变异与AF发生率相关,证明BMI与AF之间存在因果关系^[6]。一项随访17年的社区动脉粥样硬化疾病队列研究估计,近1/5的AF患者归因于肥胖和超

收稿日期: 2021-10-09; 接受日期: 2021-12-16

基金项目: 国家自然科学基金(82070328, 81870249)

通信作者: 李泱, E-mail: liyangbsh@163.com

重^[7]。来自 Framingham 长达 14 年的前瞻性观察队列研究^[8]表明,肥胖是房颤重要、潜在的可改变的危险因素;男性和女性的 BMI 每增加 1 个单位,AF 风险增加 4%。另对 51 项研究通过 meta 分析^[9]评估不同临床背景下肥胖与 AF 的关系,结果表明 BMI 每增加 5 个单位,会增加 19%~29% 的 AF 发生风险,10% 的术后 AF 风险,13% 的消融后 AF 风险。研究表明全身和腹部肥胖及较高的体质量会增加 AF 的风险, BMI 每增加 5 个单位, 风险增加 28%^[10]。肥胖是继高血压之后的第二大 AF 人群归因危险因素,鉴于 AF 作为一个全球性医疗问题,在全球范围内的发病率和患病率日益增长,在未来几十年内,肥胖会进一步加重 AF 全球负担。

2 肥胖相关性房颤的病理生理学研究

2.1 心外膜脂肪组织

心外膜脂肪组织 (epicardial adipose tissue, EAT) 是积聚在心包和心肌之间的内脏脂肪沉积,具有高度的生物活性,起到内分泌、自分泌和旁分泌功能,且被认为含有心脏自主神经调节的关键介质——神经节丛。EAT 与心血管疾病的发生关系密切。

EAT 作为免疫屏障,保护心肌和冠状动脉免受炎症和致病物质的影响。过量的 EAT 是有害的,影像学检测表明,EAT 厚度与冠状动脉疾病的严重程度、消融后 AF 复发、与 AF 相关不良心血管事件相关。研究显示 EAT 体积每增加 1 个标准差 (standard deviation, SD), AF 发生概率增加 2.6 倍,且 EAT 与 AF 的关联强度高于腹部或整体肥胖^[11]。Kawasaki 等^[12]的研究显示,心房周围的 EAT 容积与总的 EAT 容积之比是消融后 AF 复发的一个指标,且 EAT 与交感神经活动显著相关。Psychari 等^[13]发现,AF 患者 EAT 明显更大、更厚,炎症指标更高,左心房容积与 EAT 存在相关性,提示 EAT 在炎症、纤维化和心脏重构中起重要作用。EAT 除了诱导炎症反应,还可通过脂肪浸润心肌组织的方式导致心肌纤维化形成,最终导致心肌重构。EAT 的致病作用还可通过脂肪因子的旁分泌作用、心房肌的脂肪浸润以及炎症反应导致的纤维化重塑导致心房重构促进 AF 的发生发展。

2.2 炎症反应与心房重构

肥胖或高脂饮食诱发的炎症反应与感染等外界刺激引起炎症机制略有不同,肥胖可激活自身免疫系统,也可诱发组织纤维化或坏死,有些作用可持续终生。这是由于成分复杂的脂肪组织具有高度适应

性的生物学特征。一项对 376 例 AF 患者的病例对照研究表明,系统性炎症评分升高的患者,AF 发生风险更高^[14]。与无 AF 患者相比,合并持续性 AF 的瓣膜病变患者,其心房肌中 CD45⁺ 细胞 (一种类白细胞标志物) 的浸润增加。有研究显示, Nod 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (Nod like receptor containing a pyrin domain-3, NLRP3) 炎症体具有促进细胞因子异常释放和诱导细胞死亡的双重功能,可能在 AF 发生中起作用^[15]。进一步研究表明,心房 NLRP3 炎症体是肥胖导致 AF 的关键驱动因素,且 NLRP3 炎症体的活性随着患者 BMI 的增加而增加;选择性抑制 NLRP3 可以阻止肥胖小鼠折返底物的形成和钙离子的异常释放,从而预防或降低肥胖相关性 AF^[16]。炎症反应是肥胖与 AF 的共同表现,可能是肥胖患者 AF 发生及维持的一个重要因素。炎症因子侵蚀心肌细胞,促进细胞凋亡,可能是肥胖患者发生 AF 的一种病理生理机制。

动物实验研究发现,肥胖绵羊模型导致心房电生理改变和结构重构,并增加 AF 的发生率和持续性^[17]。随后的研究发现肥胖绵羊模型的减重可改善传导速度,降低传导异质性,增加心房不应期,减少心房纤维化及缝隙连接蛋白 43 表达正常化,进而降低 AF 发生,表明减重与心房重构逆转以及 AF 倾向降低有关^[18]。

2.3 自主神经改变

自主神经活动在房颤的发生和维持中起着关键作用,调节自主神经功能有助于房颤的控制。心脏含有丰富的自主神经分布,多分布于心房,已证实心房的自主神经失衡与房颤发生率和持续时间的增加有关。持续性 AF 存在明显的神经重构和交感神经过度支配。肥胖与自主神经紊乱、循环血容量增加和肾素-血管紧张素系统激活有关,导致心房异常扩张和自律性异常,进而增加 AF 易感性^[19]。肥胖相关的睡眠呼吸暂停由于缺氧和酸中毒导致自主神经反应障碍及心脏异常冲动形成。新近动物实验研究发现,阻塞性睡眠呼吸暂停可促进左房神经重构和 AF 诱发。在慢性间歇性缺氧诱发的 AF 模型中,心脏交感神经的去神经治疗可降低 AF 易感性。一项 meta 分析显示,神经节丛消融加肺静脉隔离治疗是有益的,但仅适用于阵发性 AF 和无明显器质性心脏病的患者^[20]。肥胖患者往往伴随自主神经紊乱,这可能是肥胖诱发 AF 的机制之一,但其具体机制尚待进一步研究。

3 肥胖相关性房颤的临床研究

已证实肥胖可导致许多基础疾病,这些疾病通

过炎症、血液动力学改变、自主神经系统紊乱及心外膜脂肪机制等引发心房扩大,心肌细胞纤维化,继而产生心肌传导不均一性,造成心房电生理改变,导致房颤的发生发展。

2017年美国心律学会等房颤导管和手术消融专家共识^[21]强调,肥胖是AF的已知危险因素,随着体质量减轻可改善并存的与AF相关的危险因素,并提出减重可以减轻AF负担和消融术后AF复发。研究发现,体质量变异性是新发房颤的独立危险因素,其每增加1个SD,AF发生风险增加4.9%^[23]。一项长达21年的队列研究^[23]发现,肥胖是阵发性AF进展为永久性AF的危险因素。BMI与阵发性AF进展为永久性AF之间存在分级风险关系,在BMI ≥ 30 kg/m²的人群中,阵发性AF进展为永久性AF的风险增加1.5倍以上,且左心房扩张增加了肥胖患者进展为永久性AF的独立风险。这提示减重和逆转左心房扩大可能有助于降低首次AF的发生风险,并减少或延迟从阵发性AF到永久性AF的进展。一项关于病态肥胖患者接受减重手术治疗前后的随访发现,27%的患者从持续性AF逆转为阵发性AF,43%的患者在术后未有AF复发,而长期持续或永久性AF患者未出现AF类型的逆转^[24]。新近研究^[25]发现,在无AF病史的病态肥胖患者中,年龄、BMI及左前降支直径与减重术后AF的发生密切相关,并建议对于左房舒张末期内径 >40 mm、BMI >43 kg/m²、年龄 >50 岁的病态肥胖患者,术后应密切随访AF的发生,并采取术前预防措施预防AF的发生。研究表明,减重手术可以改善肥胖患者左房舒缩、心房重构和心脏功能,进而降低术后AF的发生风险^[26]。关于BMI与导管消融后AF复发的meta分析^[27]显示,肥胖与导管消融术后AF复发风险增加30%显著相关。BMI与AF复发风险之间存在非线性关系,当BMI为30~35 kg/m²时,房颤复发显著增加。一项涉及979万名国家健康检查参与者的研究显示,肥胖和高血压具有协同作用,具有高BMI或高腰围的高血压患者新发房颤的风险最高^[28]。

自“肥胖悖论”现象被发现以来,医学界始终对其合理性存在争议。“肥胖悖论”现象,即指有悖于原来的肥胖结论,肥胖未必缩短患者的预期存活时间,超重者的死亡风险比正常体质量的人略低,甚至在一些情况下可能反而产生“益处”^[29]。此现象可能与并存的慢性疾病有关,机制尚待进一步的研究。

4 防治

肥胖与AF的关系并不能仅以一种机制解释,

因此治疗也需要多方面综合策略。目前,新增风险因素管理和生活方式改变作为AF管理措施纳入上游治疗^[30]。一项REVERSE-AF研究显示,减肥和RFM管理可逆转持续性房颤至阵发性房颤或无房颤^[31]。对43 602例参与者的前瞻性队列研究^[32]显示,体力活动水平的增加与AF风险的降低相关。与正常体质量参与者相比,高水平体力活动降低了肥胖参与者更高的房颤风险;活动性肥胖者比久坐的肥胖者风险低22%,但体力活动仅抵消部分与肥胖相关的房颤风险。

5 总结与展望

越来越多的证据表明,肥胖与房颤的发生密切相关,由复杂的病理生理学机制驱动。肥胖作为房颤可改变的危险因素,通过RFM和生活方式改变以及增加体力活动可逆转房颤类型并改善术后预后情况。然而,肥胖对心脏的影响是多方面的,肥胖对房颤发生发展的影响仍有诸多问题尚未解决,需要进一步的研究来阐明其具体机制,以便进行更有效的干预。

【参考文献】

- [1] Lane DA, Skjøth F, Lip GYH, *et al.* Temporal trends in incidence, prevalence, and mortality of atrial fibrillation in primary care[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(5): e005155. DOI: 10.1161/jaha.116.005155.
- [2] 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. DOI: 10.1161/01.str.22.8.983.
- [3] Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, *et al.* Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2021, 143(21): e984-e1010. DOI: 10.1161/cir.0000000000000973.
- [4] January CT, Wann LS, Calkins H, *et al.* 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in collaboration with the Society of Thoracic Surgeons[J]. *Circulation*, 2019, 140(2): e125-e151. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000665.
- [5] 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): the task force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(5): 373-498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
- [6] Chatterjee NA, Giulianini F, Geelhoed B, *et al.* Genetic obesity and the risk of atrial fibrillation: causal estimates from Mendelian randomization[J]. *Circulation*, 2017, 135(8): 741-754. DOI: 10.1161/circulationaha.116.024921.

- [7] Huxley RR, Lopez FL, Folsom AR, *et al.* Absolute and attributable risks of atrial fibrillation in relation to optimal and borderline risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study[J]. *Circulation*, 2011, 123(14): 1501–1508. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009035.
- [8] Wang TJ, Parise H, Levy D, *et al.* Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation[J]. *JAMA*, 2004, 292(20): 2471–2477. DOI: 10.1001/jama.292.20.2471.
- [9] Wong CX, Sullivan T, Sun MT, *et al.* Obesity and the risk of incident, post-operative, and post-ablation atrial fibrillation: a meta-analysis of 626 603 individuals in 51 studies[J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2015, 1(3): 139–152. DOI: 10.1016/j.jacep.2015.04.004.
- [10] Aune D, Sen A, Schlesinger S, *et al.* Body mass index, abdominal fatness, fat mass and the risk of atrial fibrillation: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies[J]. *Eur J Epidemiol*, 2017, 32(3): 181–192. DOI: 10.1007/s10654-017-0232-4.
- [11] Wong CX, Sun MT, Odutayo A, *et al.* Associations of epicardial, abdominal, and overall adiposity with atrial fibrillation[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2016, 9(12): e004378. DOI: 10.1161/circep.116.004378.
- [12] Kawasaki M, Yamada T, Furukawa Y, *et al.* Are cardiac sympathetic nerve activity and epicardial adipose tissue associated with atrial fibrillation recurrence after catheter ablation in patients without heart failure? [J]. *Int J Cardiol*, 2020, 303: 41–48. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.11.092.
- [13] Psychari SN, Tsoukalas D, Varvarousis D, *et al.* Opposite relations of epicardial adipose tissue to left atrial size in paroxysmal and permanent atrial fibrillation [J]. *SAGE Open Med*, 2018, 6: 2050312118799908. DOI: 10.1177/2050312118799908.
- [14] Zhang H, Li J, Chen X, *et al.* Association of systemic inflammation score with atrial fibrillation: a case-control study with propensity score matching[J]. *Heart Lung Circ*, 2018, 27(4): 489–496. DOI: 10.1016/j.hlc.2017.04.007.
- [15] Valle Raleigh J, Mauro AG, Devarakonda T, *et al.* Reperfusion therapy with recombinant human relaxin-2 (Serelaxin) attenuates myocardial infarct size and NLRP3 inflammasome following ischemia/reperfusion injury *via* eNOS-dependent mechanism[J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(6): 609–619. DOI: 10.1093/cvr/cvw246.
- [16] Scott L Jr, Fender AC, Saljic A, *et al.* NLRP3 inflammasome is a key driver of obesity-induced atrial arrhythmias [J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(7): 1746–1759. DOI: 10.1093/cvr/cvab024.
- [17] Mahajan R, Lau DH, Brooks AG, *et al.* Electrophysiological, electroanatomical, and structural remodeling of the atria as consequences of sustained obesity [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66(1): 1–11. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.04.058.
- [18] Mahajan R, Lau DH, Brooks AG, *et al.* Atrial fibrillation and obesity: reverse remodeling of atrial substrate with weight reduction[J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2021, 7(5): 630–641. DOI: 10.1016/j.jacep.2020.11.015.
- [19] Javed S, Gupta D, Lip GYH. Obesity and atrial fibrillation: making inroads through fat[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2021, 7(1): 59–67. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvaa013.
- [20] Kampaktsis PN, Oikonomou EK, Y Choi D, *et al.* Efficacy of ganglionated plexi ablation in addition to pulmonary vein isolation for paroxysmal *versus* persistent atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials[J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2017, 50(3): 253–260. DOI: 10.1007/s10840-017-0285-z.
- [21] Calkins H, Hindricks G, Cappato R, *et al.* 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation [J]. *Heart Rhythm*, 2017, 14(10): e275–e444. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.05.012.
- [22] Lee HJ, Choi EK, Han KD, *et al.* Bodyweight fluctuation is associated with increased risk of incident atrial fibrillation[J]. *Heart Rhythm*, 2020, 17(3): 365–371. DOI: 10.1016/j.hrthm.2019.09.029.
- [23] Tsang TS, Barnes ME, Miyasaka Y, *et al.* Obesity as a risk factor for the progression of paroxysmal to permanent atrial fibrillation: a longitudinal cohort study of 21 years [J]. *Eur Heart J*, 2008, 29(18): 2227–2233. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn324.
- [24] Donnellan E, Wazni OM, Elshazly M, *et al.* Impact of bariatric surgery on atrial fibrillation type[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2020, 13(2): e007626. DOI: 10.1161/CIRCEP.119.007626.
- [25] Kuvvetli A, Bulut A, Sumbul HE, *et al.* Frequency of postoperative atrial fibrillation and related parameters in patients who underwent sleeve gastrectomy for obesity [J]. *Minerva Surg*, 2021, 76(2): 179–186. DOI: 10.23736/S2724-5691.20.08358-3.
- [26] Strzelczyk J, Kalinowski P, Zieniewicz K, *et al.* The influence of surgical weight reduction on left atrial strain [J]. *Obes Surg*, 2021, 31(12): 5243–5250. DOI: 10.1007/s11695-021-05710-5.
- [27] Pranata R, Henrina J, Yonas E, *et al.* BMI and atrial fibrillation recurrence post catheter ablation: a dose-response meta-analysis [J]. *Eur J Clin Invest*, 2021, 51(6): e13499. DOI: 10.1111/eci.13499.
- [28] Kim YG, Han KD, Choi JI, *et al.* Impact of the duration and degree of hypertension and body weight on new-onset atrial fibrillation: a nationwide population-based study [J]. *Hypertension*, 2019, 74(5): e45–e51. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13672.
- [29] Tsai CT, Huang WC, Lu YW, *et al.* Obesity paradox in patients with chronic total occlusion of coronary artery [J]. *Eur J Clin Invest*, 2021; e13698. DOI: 10.1111/eci.13698.
- [30] Chung MK, Eckhardt LL, Chen LY, *et al.* Lifestyle and risk factor modification for reduction of atrial fibrillation: a scientific statement from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2020, 141(16): e750–e772. DOI: 10.1161/cir.0000000000000748.
- [31] Middeldorp ME, Pathak RK, Meredith M, *et al.* PREVENTion and regReSSive Effect of weight-loss and risk factor modification on Atrial Fibrillation: the REVERSE-AF study [J]. *Europace*, 2018, 20(12): 1929–1935. DOI: 10.1093/europace/euy117.
- [32] Garnvik LE, Malmo V, Janszky I, *et al.* Physical activity modifies the risk of atrial fibrillation in obese individuals; the HUNT3 study[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2018, 25(15): 1646–1652. DOI: 10.1177/2047487318784365.