

· 综 述 ·

动脉粥样硬化与心房颤动

英 硕, 杜 鑫, 万 征*

(天津医科大学总医院心脏科, 天津 300052)

【摘 要】心房颤动(房颤)是临床上最常见的心律失常,不仅可以引起患者心功能不全且易发生血栓栓塞并发症,增加致残率和病死率。动脉粥样硬化是冠心病和缺血性脑卒中的主要病因。近年来研究表明,动脉粥样硬化对于房颤发生、发展和复发有一定预测作用,而房颤会促进动脉粥样硬化进展,增加血栓栓塞和动脉粥样硬化栓塞风险,但机制尚不完全清楚。目前,通过影像学、电生理学、血清学、组织病理学、免疫学等方法发现两者都可能与炎症反应、动脉内皮损伤或功能不全等因素有关,并可能相互影响。

【关键词】动脉粥样硬化;心房颤动;机制

【中图分类号】 R541.7

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2013.00203

Atherosclerosis and atrial fibrillation

YING Shuo, DU Xin, WAN Zheng*

(Department of Cardiology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China)

【Abstract】 Atrial fibrillation is the most common cardiac arrhythmia in clinical practice. It leads to not only heart insufficiency, but also thromboembolic complications, and thus increases the risk of morbidity and mortality. Atherosclerosis is the leading cause of coronary heart diseases and ischemic stroke. In recent years, some evidence has shown that atherosclerosis may predict the incidence, progression and recurrence of atrial fibrillation. In addition, atrial fibrillation also promotes the progression of atherosclerosis, and increases the risk of thromboembolism and atherothrombosis. However, the underlying mechanism between them remains unclear. By using medical imaging, electrophysiological, histopathological and immunological assays, recent studies have found that atherosclerosis and atrial fibrillation may both be related to inflammation, arterial endothelial injury and dysfunction, and have mutual interaction.

【Key words】 atherosclerosis; atrial fibrillation; mechanism

Corresponding author: WAN Zheng, E-mail: wanzhzh@yahoo.com.cn

心房颤动(简称房颤)是临床最常见的快速性心律失常。各种心血管疾病均可导致房颤,且房颤还受年龄、性别等诸多危险因素影响^[1]。房颤不仅可引起患者心功能不全,而且易导致血栓栓塞并发症,增加患者致残率和病死率^[2]。近年来研究发现,房颤与动脉粥样硬化具有共同危险因素及病理生理学基础,一些炎症因子及动脉内皮损伤或功能不全与动脉粥样硬化和房颤的发生、发展过程均相关^[3,4]。

1 心房颤动

1.1 流行病学

世界各国对房颤的统计数据各异,近年来国内

资料显示,中国房颤总患病率为0.77%。房颤患病率随年龄逐渐增加,<40岁者,患病率很低,≥80岁者患病率可达7.5%;房颤患病率亦存在着性别差异,男性房颤患病率略高于女性^[5]。

1.2 危险因素

房颤病因既往以风湿性心脏病最常见,随着生活水平提高,非瓣膜性房颤比例逐步增加^[6]。目前,已发现诸多房颤危险因素,如年龄、性别、冠心病、慢性心力衰竭、高血压、2型糖尿病、肥胖和吸烟等。

1.3 发生机制

目前认为房颤发生和发展是由折返和(或)快

速异位兴奋灶发放冲动所致^[7]。研究多从心房电重构 (atrial electrical remodeling, AER) 和心房结构重构 (atrial structural remodeling, ASR) 方面进行。

AER概念最早于1995年由Wijffels等^[8]提出, 指反复快速的心房激动引起心房有效不应期和动作电位时程缩短, 导致房颤发生与持续。Yue等^[9]发现心肌细胞膜上存在多种跨膜离子通道可以传递心脏电信号, 这些通道表达及功能动态平衡是维持心脏正常生理功能的基础, 当某种通道表达或功能异常时, 这种平衡被打破, 即出现心律失常。

ASR包括心房肌细胞退行性变及心房间质纤维化。Cha等^[10]观察发现房颤患者在恢复窦性心律数周后其AER可完全逆转, 但仍易复发房颤, 由此认为ASR在房颤持续和复发中起重要作用。有学者指出, 心房肌细胞间质出现异常胶原纤维沉积 (即心房纤维化), 导致心房电传导不稳定及多区域传导阻滞, 不稳定的折返环路形成, 促使房颤发生及持续^[11]。

近年来, 诸多研究证实炎症与房颤的发生和发展显著相关^[12]。Guo等^[13]发现C反应蛋白 (C reactive protein, CRP)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等升高与房颤发生、发展和复发显著相关。炎症可能参与ASR, 增加房颤发生风险。此外, 研究发现部分没有基础心脏病的患者可能存在房颤发生的易感基因, 由此推测房颤是一种多基因遗传病^[14]。

2 动脉粥样硬化

2.1 定义

动脉粥样硬化是以动脉管壁变硬、失去弹性和管腔变小为特点的病理改变。病变从受累动脉内膜开始, 包括局部脂质和复合糖类积聚、纤维组织增生和钙质沉积形成斑块, 并有动脉中层逐渐退变, 继发性病变尚有斑块内出血、斑块破裂及局部血栓形成 (称为粥样硬化-血栓形成, atherosclerosis-thrombosis)^[15]。

2.2 危险因素

动脉粥样硬化病因尚未完全阐明, 但有诸多危险因素, 包括年龄、性别、代谢综合征和胰岛素抵抗等^[15]。

2.3 发病机制

动脉粥样硬化形成的潜在机制是血管壁易扰乱层流状态部位 (比如血管分叉处) 慢性炎症过程, 最初是内皮功能不全和结构改变, 导致低密度脂蛋

白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 在内皮下聚集, 随后氧化低密度脂蛋白 (Ox-LDL) 激活黏附分子表达、内皮细胞趋化因子分泌及血小板衍生趋化因子沉积驱动血管内膜炎症细胞浸润。早期脂肪斑纹包含T细胞和单核细胞衍生类巨噬细胞的泡沫细胞及脂质。纤维脂质斑块内包含有大量T细胞和肥大细胞, 这些细胞可以产生酶类和促炎介质, 进一步促进斑块进展^[16]。

3 动脉粥样硬化与房颤之间的潜在联系

3.1 动脉粥样硬化与房颤相关性的研究报告

Heeringa等^[3]选取了4407例 (≥ 55 岁) 无房颤、心肌梗死、心绞痛或心脏外科手术史患者, 在7.5年随访中新发房颤269例, 认为亚临床动脉粥样硬化 (subclinical atherosclerosis, SAS) 是房颤独立危险因素。Chen等^[4]研究发现颈动脉内膜中层厚度 (carotid intima-media thickness, cIMT) 和硬化程度增加与孤立性房颤显著相关, 并发现动脉结构和功能改变同样增加房颤发生风险。

3.2 动脉粥样硬化与房颤是否互为因果

3.2.1 动脉粥样硬化与房颤的直接关系 Heeringa等^[3]推测SAS患者房颤发生源于窦房结及心房肌缺血导致心房电冲动及收缩功能异常。Allessie等^[17]发现心房肌缺血是导致房颤发生的重要原因之一, 缺血可逆性地抑制心房肌 $I_{Ca,L}$ 通道中 $\alpha 1C$ 亚基, 从而触发房颤。缺血使心房肌有效不应期缩短及电传导速度减慢, 激活折返机制导致房颤; 另外, 慢性缺血会导致心房组织纤维化, 其中还发现凋亡细胞, 细胞凋亡可能是导致房颤结构的重要病理基础^[17]。然而, Benjamin等^[18]研究未发现稳定型冠心病是房颤独立危险因素, 其发现只有心肌梗死后房颤发生率明显升高, 从而指出心肌梗死是房颤独立危险因素。Lokshyn等^[19]连续观察了3220例冠状动脉造影患者, 有冠状动脉病变组房颤发病率为1.7%, 冠状动脉正常组房颤发病率为6.5%, 冠心病组房颤发病率显著低于非冠心病组, 但冠状动脉三支病变发病率在房颤组显著增高。

Jen等^[20]通过刺激新西兰大白兔左心耳制作房颤模型, 发现快速而不规律的心率会降低血管内剪切力, 减少内皮一氧化氮并增加超氧化物释放, 促使单核细胞黏附内皮细胞, 导致动脉粥样硬化发生和发展。

3.2.2 动脉粥样硬化与房颤的非直接关系 目前, 多数学者支持动脉粥样硬化形成的内皮损伤反应学

说,该学说认为粥样硬化病变是动脉对内皮损伤作出炎症-纤维增生性反应的结果。研究发现,他汀类药物具有抗炎作用,动脉粥样硬化及冠心病患者服用这类药物后,血浆中炎症因子减少,部分斑块甚至可以逆转或者由不稳定斑块变为稳定斑块。除Guo等^[13]的研究外,近年来其他学者也发现房颤患者血浆炎症因子(如CRP、IL-6等)较健康对照组升高;在持续性或永久性房颤中,炎症因子水平较阵发性房颤高;炎症因子水平高低与房颤复发相关。而其中相当多因子同样作用于动脉内皮细胞,促进动脉粥样硬化发生和发展。

3.3 共同的危险因素和病理生理学基础对于动脉粥样硬化和房颤的作用

动脉粥样硬化与房颤具有共同的危险因素(如吸烟、慢性心力衰竭、高血压、代谢综合征)及病理生理学基础(如炎症、血管内皮细胞损伤),可分别导致动脉粥样硬化和房颤发生、发展,这些危险因素合并后,两方其中的一方均可增加对方发生或加重的风险,并增加致残率和致死率,但其机制尚不完全清楚。

3.3.1 吸烟 研究发现,吸烟是冠状动脉斑块形成的独立预测因子,吸烟可以持续增加cIMT^[21]。烟草燃烧的烟雾中含有4000多种物质,目前研究较多的是尼古丁和一氧化碳。尼古丁通过激活交感神经,释放肾上腺素和去甲肾上腺素,导致血管收缩、心律失常并降低作用于斑块的剪切力;树突状细胞、T细胞增殖导致内膜功能不全^[22]。长期暴露于一氧化碳环境中,可造成缺氧而促进动脉粥样硬化形成;一氧化碳通过氧化应激也可以对血管产生毒性作用。与此同时,吸烟可以增加房颤发生风险。仍在吸烟者的房颤发生风险高于既往吸烟者,两者均高于不吸烟者;随着吸烟时间延长,房颤发生风险增加;相同吸烟时间,目前吸烟者风险高于既往吸烟者。烟雾急性作用参与房颤发生,尼古丁通过刺激交感神经兴奋导致血液中儿茶酚胺浓度增加从而加快心率和升高血压^[23];尼古丁还介导心房肌离子通道结构和功能异常(由于神经递质释放或直接对离子通道的作用);此外,尼古丁可能促进心房肌纤维化。

3.3.2 心力衰竭 研究发现,内皮功能不全、炎症、血管再生标志物与心力衰竭的发展相关,心力衰竭患者中IL-6、CRP、TNF- α 等显著升高^[24]。这些因子同样参与动脉粥样硬化和房颤的发生、发展,由此推测,心力衰竭可能与动脉粥样硬化和房颤具有相关性。

3.3.3 高血压 研究发现,高血压通过氧化应激和

炎症反应导致血管内皮功能不全,促进动脉粥样硬化发生和发展^[25]。在早期动脉粥样硬化过程中,收缩压是影响血管内皮功能最重要的危险因素^[26]。高血压可改变左心室和左心房容积及左心房血流动力学,导致AER和(或)ASR,促进房颤发生和发展^[27]。血浆高敏CRP水平在非杓型高血压患者中较杓型高血压患者明显升高,提示高血压与炎症相关^[28]。一组高血压患者高敏CRP和P波离散趋势的研究显示,炎症在电重构导致房颤过程中起到积极作用^[29]。推测炎症可能是高血压促进动脉粥样硬化和房颤发生、发展的机制之一。

3.3.4 糖尿病、糖耐量异常及胰岛素抵抗 研究发现,糖尿病患者cIMT较健康对照组明显增厚^[30];而胰岛素抵抗和糖尿病与脂肪细胞炎症相关,并参与动脉粥样硬化的发生和发展^[31];女性糖尿病患者发生房颤风险较对照组增加两倍,但机制并不清楚^[32]。有学者发现,炎症反应可以导致胰岛素抵抗,而高血糖又可以增强炎症反应,其中涉及的炎症因子包括TNF- α 、IL-6、IL-10、巨噬细胞和淋巴细胞等,故推测炎症可能是糖尿病增加房颤发生风险的机制之一^[33]。

总之,动脉粥样硬化与房颤有一定相关性,但并非简单的因果关系。复杂的发病机制及诸多独立危险因素共同作用导致了房颤的发生。其中,炎症反应和动脉内皮损伤或功能不全在两者的发生和发展中起到重要作用,且导致了两者的组织结构和正常电生理学异常,推测房颤和动脉粥样硬化两者间可互相促进。

【参考文献】

- [1] Heeringa J, van der Kuip DAM, Hofman A, *et al*. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study[J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(8): 949-953.
- [2] 寇子祥, 赵英强, 熊航. 老年人房颤的危险因素及预防[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2007, 5(1): 52-53.
- [3] Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, *et al*. Subclinical atherosclerosis and risk of atrial fibrillation: the rotterdam study[J]. *Arch Intern Med*, 2007, 167(4): 382-387.
- [4] Chen LY, Foo DC, Wong RC, *et al*. Increased carotid intima-media thickness and arterial stiffness are associated with lone atrial fibrillation[J]. *Int J Cardiol*, 2013, doi: 10.1016/j.ijcard.2013.04.034. [Epub ahead of print]
- [5] 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.
- [6] 杨健威, 李玉冰, 李海珍, 等. 心房颤动患者的危险因

- 素分析[J]. 实用老年医学, 2010, 24(3): 229-231.
- [7] Iwasaki YK, Nishida K, Kato T, *et al.* Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management[J]. *Circulation*, 2011, 124(20): 2264-2274.
- [8] Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, *et al.* Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: a study in awake chronically instrumented goats[J]. *Circulation*, 1995, 92(7): 1954-1968.
- [9] Yue P, Zhang Y, Du Z, *et al.* Ischemia impairs the association between connexin 43 and M3 subtype of acetylcholine muscarinic receptor (M3-mAChR) in ventricular myocytes[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2006, 17(3-4): 129-136.
- [10] Cha TJ, Ehrlich JR, Zhang L, *et al.* Dissociation between ionic remodeling and ability to sustain atrial fibrillation during recovery from experimental congestive heart failure[J]. *Circulation*, 2004, 109(3): 412-418.
- [11] Tanaka K, Zlochiver S, Vikstrom KL, *et al.* Spatial distribution of fibrosis governs fibrillation wave dynamics in the posterior left atrium during heart failure[J]. *Circ Res*, 2007, 101(8): 839-847.
- [12] Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, *et al.* Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation[J]. *Circulation*, 2003, 108(24): 3006-3010.
- [13] Guo Y, Lip GY, Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(22): 2263-2270.
- [14] 王亚珠, 李 瑛, 范晋奇, 等. 血管紧张素转换酶基因 rs4340和rs4343多态性与心房颤动的相关性[J]. *中国生物制品学杂志*, 2012, 25(9): 1198-1202.
- [15] 陆再英, 钟南山. 内科学[M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 204-205.
- [16] Weber C, Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options[J]. *Nat Med*, 2011, 17(11): 1410-1422.
- [17] Allessie MA, Boyden PA, Camm AJ, *et al.* Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation[J]. *Circulation*, 2001, 103(5): 769-777.
- [18] Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, *et al.* Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study[J]. *JAMA*, 1994, 271(11): 840-844.
- [19] Lokshyn S, Mewis C, Kuhlkamp V. Atrial fibrillation in coronary artery disease[J]. *Int J Cardiol*, 2000, 72(2): 133-136.
- [20] Jen N, Yu F, Lee J, *et al.* Atrial fibrillation pacing decreases intravascular shear stress in a New Zealand white rabbit model: implications in endothelial function[J]. *Biomech Model Mechanobiol*, 2012, Sep 15. [Epub ahead of print]
- [21] Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43(10): 1731-1737.
- [22] Unverdorben M, von Holt K, Winkelmann BR. Smoking and atherosclerotic cardiovascular disease: part II: role of cigarette smoking in cardiovascular disease development[J]. *Biomark Med*, 2009, 3(5): 617-653.
- [23] Chamberlain AM, Agarwal SK, Folsom AR, *et al.* Smoking and incidence of atrial fibrillation: results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study[J]. *Heart Rhythm*, 2011, 8(8): 1160-1166.
- [24] Vila V, Martínez-Sales V, Almenar L, *et al.* Inflammation, endothelial dysfunction and angiogenesis markers in chronic heart failure patients[J]. *Int J Cardiol*, 2008, 130(2): 276-277.
- [25] Cachoeiro V, Miana M, Heras NDL, *et al.* Inflammation: a link between hypertension and atherosclerosis[J]. *Curr Hypertens Rev*, 2009, 5(1): 40-48.
- [26] 覃月秋, 陈爱华, 唐晓明. 血管回声跟踪技术评价血压对血管内皮功能的影响[J]. *南方医科大学学报*, 2012, 32(3): 396-399.
- [27] Boyd AC, Eshoo S, Richards DA, *et al.* Hypertension accelerates the 'normal' aging process with a premature increase in left atrial volume[J]. *J Am Soc Hypertens*, 2013, 7(2): 149-156.
- [28] Turak O, Ozcan F, Tok D, *et al.* Serum uric acid, inflammation, and nondipping circadian pattern in essential hypertension[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2013, 15(1): 7-13.
- [29] Tsioufis C, Syrseloudis D, Hatzizianni A, *et al.* Relationships of CRP and P wave dispersion with atrial fibrillation in hypertensive subjects[J]. *Am J Hypertens*, 2010, 23(2): 202-207.
- [30] Bartman W, Pierzchała K. Clinical determinants of carotid intima-media thickness in patients with diabetes mellitus type 2[J]. *Neurol Neurochir Pol*, 2012, 46(6): 519-528.
- [31] Bambace C, Sepe A, Zoico E, *et al.* Inflammatory profile in subcutaneous and epicardial adipose tissue in men with and without diabetes[J]. *Heart Vessels*, 2013, Jan 8. [Epub ahead of print]
- [32] Schoen T, Pradhan AD, Albert CM, *et al.* Type 2 diabetes mellitus and risk of incident atrial fibrillation in women[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(15): 1421-1428.
- [33] Cruz NG, Sousa LP, Sousa MO, *et al.* The linkage between inflammation and type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2013, 99(2): 85-92.

(编辑: 王雪萍)