·综 述·

起搏器置入术后并发房颤的危险因素研究进展

陈晓丽
(北京老年医院心内科,北京 100095)

【摘 要】 房颤(AF)是临床上最常见的心律失常之一。起搏器置入术后房颤的发生率高于普通人群,其中年龄、高血压、左心房扩大、窦房结综合征(SSS)、起搏模式、心房及心室起搏比例、起搏器置入方式等均是影响起搏器置入术后新发房颤的危险因素。本文针对上述因素影响房颤发生的机制作一综述,以期为临床提早预防房颤提供理论参考。

【关键词】 房颤;起搏器置入术;危险因素
【中图分类号】 R541.7+5 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.11.199

Research progress on the risk factors for atrial fibrillation after pacemaker implantation

CHEN Xiao-Li
(Department of Cardiology, Beijing Geriatric Hospital, Beijing 100095, China)

【Abstract】 Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia in clinical practice. The incidence of new-onset AF is higher among the patients after pacemaker implantation than among the average population. Age, hypertension, left atrial enlargement, sick sinus syndrome (SSS), pacing mode, atrial and ventricular pacing ratio, and pacemaker implantation mode are all risk factors for new-onset AF after pacemaker implantation. This article reviews the mechanism of the above factors, with a view to providing theoretical reference for clinical prevention of AF.

【Key words】 atrial fibrillation; pacemaker implantation; risk factor
This work was supported the Clinical Technology Innovation Project of Beijing Hospital Authority (XMLX 201601).
Corresponding author: CHEN Xiao-Li, E-mail: xiaoli_0427@yeah.net

房颤是临床上最常见的心律失常之一,国外报道≥80岁的老年人房颤发病率高达9%[1]。房颤发生时心房的心肌纤维颤动,心房肌电活动紊乱,整个(左、右)心房处于机械静止状态,无正常的收缩活动,因而心房内容易产生血栓,从而造成栓塞并发症及心力衰竭[2]。房颤可使卒中风险增加5倍、心力衰竭风险增加3倍,显著降低患者的生活质量,并造成巨大的经济负担和较高的死亡率[3]。房颤由多种原因引起,但其确切机制尚不清楚,可能与老年、心肌疾病、心脏结构或心肌异常有关。近年来随着接受起搏器治疗的人群基数增多,起搏器置入术后房颤的发生率也逐渐增加。早期资料显示,起搏器置入术后新发房颤的发生率高于普通人群[4,5],这可能与患者在术前已经存在多个房颤的危险因素以及起搏器本身相关。起搏器置入术后,对心房电活动和血流动力学的影响,以及长期作用所致的心房电重构和解剖重构,都可以促进房颤的启动和持续。因此,早期识别房颤的危险因素、早期发现起搏器后新发房颤,对于减少栓塞、心力衰竭和死亡的发生有重要意义。

1 年龄

年龄增长是多种慢性疾病的危险因素,其中老龄是导致房颤发生的主导因素[6,7],且≥65岁的患者房颤发生率显著增高。随着年龄增加,窦房结功能减退,心肌纤维组织和脂肪组织增多,传导延缓,心房产生不稳定电传导;同时患高血压、心肌梗死、心脏瓣膜病等多种心脏疾病的概率增加,心脏功能减退。总之,老龄是起搏器置入术后患者发生房颤的独立危险因素[8]。

收稿日期:2018-03-15;修回日期:2018-09-17
基金项目:北京市医院管理局临床技术创新项目(XMLX201601)
通信作者:陈晓丽,E-mail:xiaoli_0427@yeah.net

2 基础疾病

高血压及左心房扩大是起搏器置入术后房颤发生的独立的预测因子。研究发现，高血压及左心房扩大可促进房颤的发生[8]。高血压本身带来的左心室肥厚及舒张功能障碍、左心室舒张末期压力增高可继发左心房压力增高，从而引起心房扩大和纤维化，而左心房增大是引起房颤发生的重要危险因素。有研究证实左心房内径每增加5 mm，其发生房颤的危险性相应增加39%[9]。而因起搏产生的瓣膜反流引起的心房扩大及纤维化亦可促进房颤的发生。另外，心力衰竭的产生可使血流动力学不稳定，心脏结构改变以及神经内分泌被激活，因而更易促进房颤的发生。Framinghan等[9]研究显示，在1470例新发房颤患者中，美国纽约心脏病协会（New York Heart Association，NYHA）心功能Ⅰ级患者的房颤发生率为4%，Ⅳ级患者则高达40%。心室起搏改变了心室电活动顺序，左右心室收缩不同步，因此术前已经存在慢性心力衰竭的患者，起搏器置入术后更容易发生房颤，而且持续更久[10]。

3 病因

3.1 病态窦房结综合征

病态窦房结综合征（sick sinus syndrome，SSS）患者置入起搏器后更容易发生房颤。Saitoh等[11]对房颤患者进行尸检发现，患者窦房结组织细胞减少，并出现脂肪变性及纤维变性，提示窦房结病变对房颤的发生有促进作用。另外，Alonso等[12]研究发现，与房室传导阻滞（atrioventricular block，AVB）患者比较，SSS患者起搏器置入术后更容易发生房颤。分析机制可能为：SSS患者激动减少或传出障碍，使心房缺少来自窦房结的冲动刺激而发生不规则的异位激动和折返，从而易合并房性心律失常；同时心动过缓，使心房易损期延长，心房不应期离散度增加，使心房更容易落入易损期或折返窗口内，尤其心房肌同时发生病变时，各向异性传导更为突出，从而引发房颤的发生。目前认为房性早搏是房颤的触发因素，而慢频率依赖的心房内缓慢传导、各向异性传导及不应期离散度的增加是房颤的电生理基础，因此SSS患者起搏器置入术后更易发生房颤。

3.2 起搏模式

起搏模式对起搏器术后房颤的发生率有重要影响。早在1986年，Sutton等[13]分析和总结了已发表的18份资料，发现生理性起搏模式AAI（心房起搏模式，Atrial-sense Atrial-pacing Inhabit）及DDD（房室顺序起搏模式，Dual-sense Dual-pacing Dual-function）具有更强的预防房颤作用，且与心室按需型起搏模式VVI（Ventricular-sense Ventricular-pacing Inhabit）比较，生理性起搏模式可明显降低房颤和脑卒中的发生率。关于SSS患者选择置入DDD或AAI起搏器仍存在争议，近来有研究[14]指出SSS患者尤其是合并长PR间期的患者，采用AAI模式可明显增加阵发性房颤风险，且二次手术风险更高。因此，目前临床上SSS患者仍以DDD起搏为主。

3.3 心房及心室起搏比例

目前，心房起搏比例（the percentage of atrial pacing，AP%）对房颤影响的研究仍存在争议。彭晖等[15]对301例70～90岁术前无房颤的SSS患者随访发现，起搏器置入术后高AP%可以减少房颤事件。另外SAFARI[16]及ADOPT[17]试验结果均表明，心房超速起搏程序治疗能显著减少房颤负荷或减少房颤发生的风险。然而李腾飞等[18]对171例SSS患者研究发现，AP%与起搏器置入术后房颤的发生率相关，AP%≥60%是SSS患者起搏器术后心房颤动的独立危险因素；同时Elkayam等[19]通过meta分析亦得出，高AP%可明显增加起搏器置入术后房颤的发病率。分析上述不同结论如下：心房起搏一方面通过抑制房性早搏、消除房性期前收缩后的长间歇、降低心房不应期离散度来稳定心房的传导路径，起到抑制房颤的发生；但另一方面，心房起搏会引起非生理性的电传导顺序，延长心房激动时间，导致双房收缩不同步、左心房收缩延迟、左心室充盈减少、左心房压力增高等情况的发生，从而增加房颤发生的机会。SSS因为各种病理生理的改变而容易促进房颤的发生，但SSS患者又因高AP%带来的电生理改变可稳定心房传导途径，因此AP%对房颤的影响目前仍存在争议。

另外，心室起搏比例对房颤的影响目前研究比较一致，即随着右心室起搏比例的增加，房颤发生率明显增加[20]。MOST试验[21]及MINERVA试验[22]亦研究证实，心室起搏比例越高，房颤的发生率越高。在新英格兰杂志发表的一篇SAVE PACe试验研究[23]中，研究者比较了右心室高比例起搏和最小化右心室起搏对房颤的影响，即将1065例SSS患者随机分为最小化右心室起搏DDD组和固定短AV间期DDD组，其心室起搏比率分别为9%和99%，结果发现最小化右心室起搏DDD组患者房颤发生风险显著低于固定短AV间期DDD组（7.9% *vs* 12.7%，$P=0.004$），提示减少心室起搏比率可显著减少SSS患者双腔起搏治疗时新发房颤的风险。

3.4 起搏器置入方式

传统起搏器心房电极植入右心耳，然而右心耳起搏致心房内收缩不同步，心房不应期离散度增大，对房性心律失常的发生及心房血流动力学具有潜在的影响[24]。间隔部起搏心房，可以改善心房内传导，并尽量减少心房不应期的离散度，从而可能防止房性心律失常的发生[25,26]。在一项多中心随机研究中，120例行双腔起搏器患者随机行右心耳起搏与Bachmann束起搏（Bachmann束起搏属于间隔部起搏），观察术后房颤发生率，亦得出与上述一致的研究结果[27]。

常规的右心室起搏部位是右室心尖部，心尖部先激动，随后激动逐步向心底部扩散直至激动整个心室，与正常心室除极顺序相反，其心电图表现为完全性左束支传导阻滞，左室除极明显延迟，左、右室不同步，引起二尖瓣反流和左心房的扩大，而左心房的解剖重构和电重构都会增加房颤发生的机会。Kim等[28]将心室电极置入SSS患者的右室心尖部，观察其对左心房的影响，结果发现在右室心尖部起搏1 h后，左心房容量未发生改变，而舒张早期二尖瓣血流峰值流速及二尖瓣环舒张早期峰值速度增加，导致左、右心室失同步，左心室充盈压增高，左心房功能改变，最终诱发房颤发生。因此，起搏器置入术后程控AV间期，鼓励自身下传，达到最小化心室起搏，对起搏器置入术后患者的管理非常重要。

更理想的心室起搏部位如心室间隔部或希氏束起搏，可通过自身传导系统希氏束—浦肯野系统起搏，使心室激动接近生理传导顺序，保持左右心室间激动的同步性，获得较好的血流动力学效果。一项荟萃分析[29]指出，右心室间隔部起搏比心尖部起搏拥有更好的起搏感知阈值，其改善了随访期内左心室射血分数，产生更窄的起搏QRS时限、更小的左心室收缩末容积和更低的心功能分级，改善了心室间不同步情况，最终减少房颤的发生。另外，右心室流出道起搏也可获得接近生理状态的心室激动顺序，相对于右心室心尖部起搏，拥有心室同步激动、减少心肌穿孔并发症、缩短QRS波时程和更好的血流动力学效果等优点[30]。人们在不断寻找新的心室电极置入部位，避免右心室心尖部起搏及心室间不同步收缩的发生，以减少起搏器置入术后房颤风险，而新技术希氏束起搏，是真正意义上的生理性起搏，期待有更多的临床证据和实验数据，为患者带来益处。

综上，起搏器置入术后新发房颤的发生不仅与患者所患疾病及心脏结构相关，更与起搏带来的电重构和解剖重构关系密切；加强对上述多种因素的早期识别和管理，避免或减少易发因素，使更多的起搏器置入患者获益。

【参考文献】

[1] Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, *et al*. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study)[J]. Am J Cardiol, 1994, 74(3): 236-241. DOI: 10.1016/0002-9149(94)90363-8.

[2] Dries DL, Exner DV, Oersh BJ, *et al*. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials: studies of left ventricular dysfunction[J]. J Am Coll Cardiol, 1998, 32(3): 695-703.

[3] Wann LS, Curtis AB, January CT, *et al*. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 guideline): a report of American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. Circulation, 2011, 123(1): 104-123. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3181fa3cf4.

[4] Nielsen JC. Mortality and incidence of atrial fibrillation in paced patients[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2002, 13(Suppl 1): S17-22.

[5] Tasaki H, Ashizawa N, Nagao S, *et al*. Effective management of atrioventricular interval for paroxysmal atrial fibrillation that developed after DDDR pacemaker implantation in a sick syndrome patient[J]. Int Heart J, 2015, 56(5): 558-563. DOI: 10.1536/ihj.15-008.

[6] January CT, Wann LS, Alpert JS, *et al*. 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 Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society[J]. Circulation, 2014, 130(23): 2071-2104. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.021.

[7] 胡大一，孙艺红. 心房颤动的病因和流行病学[J]. 中国实用内科杂志，2006，26(3)：163-164. DOI：10.3969/j.issn.1005-2194.2006.03.002.
Hu DY, Sun YH. Etiology and epidemiology of atrial fibrillation[J]. Chin J Pract Intern Med, 2006, 26(3): 163-164. DOI: 10.3969/j.issn.1005-2194.2006.03.002.

[8] 陈晓丽，任学军，韩智红，等. 老年患者双腔起搏器置入术后发生心房颤动的相关因素分析[J]. 心肺血管病杂志，2017，36(3)：190-193. DOI：10.3969/j.issn.1007-5062.2017.03.011.
Chen XL, Ren XJ, Han ZH, *et al*. Investigating the related factors for atrial fibrillation in elderly patients after implantation of dual-chamber pacemaker[J]. J Cardiovasc Pulm Dis, 2017, 36(3): 190-193. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5062.2017.03.011.

[9] 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. DOI: 10.1001/jama.1994.03510350050036.

[10] 顾迎春，弓芳艳，陈菲菲，等. 病态窦房结综合征患者起搏器置入术后发生心力衰竭的随访研究[J]. 国际心血管病杂志，

2018, 45(4): 236 – 242. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6583.2018.04.012.
Gu YC, Gong FF, Chen FF, *et al*. Follow-up study of heart failure in patients with sick sinus syndrome after pacemaker implantation[J]. Int J Cardiovasc Dis, 2018, 45(4): 236 – 242. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6583.2018.04.012.

[11] Ih S, Saitoh S. The histopathological substratum for atrial fibrillation in man[J]. Acta Pathol Jpn, 1982, 32(2): 183 – 191.

[12] Alonso A, Jensen PN, Lopez FL, *et al*. Association of sick sinus syndrome with incident cardiovascular disease and mortality: the Atherosclerosis Risk in Communities Study and Cardiovascular Health Study[J]. PLoS One, 2014, 9(10): e109662. DOI: 10.1371/journal.pone.0109662.

[13] Sutton R, Kenny RA. The natural history of sick sinus syndrome[J]. Pacing Clin Electrophysiol, 1986, 9(6 Pt 2): 1110 – 1114.

[14] Nielsen JC, Thomsen PE, Hojberg S, *et al*. A comparison of single-lead atrial pacing with dual-chamber pacing in sick sinus syndrome[J]. Eur Heart J, 2011, 32(6): 686 – 696. DOI: 10.1093/eur-heartj/ehr022.

[15] 彭晖, 沈潞华, 马文英. 心房起搏比例对老年患者起搏器术后心房颤动影响的回顾性分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2015, 14(8): 607 – 611. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.08.138.
Peng H, Shen LH, Ma WY, *et al*. Effect of percentage of atrial pacing on atrial fibrillation in elderly patients with sick sinus syndrome after pacemaker implantation: a retrospective study of 301 cases[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2015, 14(8): 607 – 611. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.08.138.

[16] Gold MR, Adler S, Fauchier L, *et al*. Impact of atrial prevention pacing on atrial fibrillation burden: primary results of the Study of Atrial Fibrillation Reduction (SAFARI) trial[J]. Heart Rhythm, 2009, 6(3): 295 – 301. DOI: 10.1016/j.hrthm.2008.11.033.

[17] Carlson MD, Ip J, Messenger J, *et al*. A new pacemaker algorithm for the treatment of atrial fibrillation: results of the Atrial Dynamic Overdrive Pacing Trial (ADOPT)[J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 42(4): 627 – 633. DOI: 10.1016/S0735-1097(03)00780-0.

[18] 李腾飞, 任学军, 吕婧, 等. 心房起搏比率对病态窦房结综合征患者起搏器术后心房颤动发生的影响[J]. 心肺血管病杂志, 2015, 34(10): 752 – 756. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5062.2015.10.003.
Li TF, Ren XJ, Lyu J, *et al*. The relationship between atrial pacing and atrial fibrillation in patients with sick sinus syndrome after implantation of dual-chamber pacemakers[J]. J Cardiovasc Pulm Dis, 2015, 34(10): 752 – 756. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5062.2015.10.003.

[19] Elkayam LU, Koehler JL, Sheldon TJ, *et al*. The influence of atrial and ventricular pacing on the incidence of atrial fibrillation: a meta-analysis[J]. Pacing Clin Electrophysiol, 2011, 34(12): 1593 – 1599. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2011.03192.x.

[20] Radeljić V, Pavlović N, Manola Š, *et al*. Incidence and predictors of asymptomatic atrial fibrillation in patients older than 70 years with complete atrioventricular block and dual chamber pacemaker implantation[J]. Croat Med J, 2011, 52(1): 61 – 67.

[21] Glotzer TV, Hellkamp AS, Zimmerman J, *et al*. Atrial high rate episodes detected by pacemaker diagnostics predict death and stroke: report of the Atrial Diagnostics Ancillary Study of the Mode Selection Trial (MOST)[J]. Circulation, 2003, 107(12): 1614 – 1619. DOI: 10.1161/01.CIR.0000057981.70380.45.

[22] Boriani G, Tukkie R, Manolis AS, *et al*. Atrial antitachycardia pacing and managed ventricular pacing in bradycardia patients with paroxysmal or persistent atrial tachyarrhythmias: the MINERVA randomized multicentre international trial[J]. Eur Heart J, 2014, 35(35): 2352 – 2362. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu165.

[23] Sweeney MO, Bank AJ, Nsah E, *et al*. Minimizing ventricular pacing to reduce atrial fibrillation in sinus-node disease[J]. N Engl J Med, 2007, 357(10): 1000 – 1008. DOI: 10.1056/NEJMoa071880.

[24] Dabrmvska-Kugacka A, Lewicka-Nowak E, Rucinski P, *et al*. Single-site Bachmann's bundle pacing is beneficial while coronary sinus pacing results in echocardiographic right heart pacemaker syndrome in brady-tachycardia patients[J]. Circ J, 2010, 74(7): 1308 – 1315. DOI: 10.1253/circj.CJ-09-0846.

[25] Klein M, Klein N, Pfeiffer D. Atrial pacing for prevention of atrial fibrillation: influence of septal atrial pacing, atrial overdrive and AV-delay-optimization on atrial fibrillation burden[J]. Herzschrittmacherther Elektrophysiol, 2009, 20(3): 148 – 153. DOI: 10.1007/s00399-009-0057-2.

[26] Bailin SJ, Adler S, Giudici M. Prevention of chronic atrial fibrillation by pacing in the region of Bachmmnn's bundle: results of a multicenter randomized trial[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2001, 12(8): 912 – 917.

[27] MitcheH, AR, Sulke N. How do atrial pacing algorithms prevent atrial arrhythmias? [J]. Europace, 2004, 6(4): 351 – 362. DOI: 10.1016/j.eupc.2004.03.005.

[28] Kim SM, Cho KI, Cha TJ, *et al*. Left atrial responses to acute right ventricular apical pacing in patients with sick sillus syndrome[J]. Echocardiography, 2013, 30(9): 1042 – 1050. DOI: 10.1111/echo.12286.

[29] Weizollg W, Shimony W, Eisenberg Z, *et al*. Effects of right ventricular non-apical pacing on cardiac function: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Pacing Clin Electrophysiol, 2013, 36(8): 1032 – 1051. DOI: 10.1111/pace.12112.

[30] Erdogan O, Hunuk B. Right ventricular outflow tract pacing: an alternative, safe, and effective pacing site[J]. J Long Term Eff Med Implants, 2010, 20(1): 13 – 21.

(编辑: 张美)