

血脂水平与心房颤动相关性研究进展

刘力黎 陈诚 张丽敏

(陆军军医大学第二附属医院, 重庆 400037)

【摘要】 血脂水平增高及血脂变异性增加是动脉粥样硬化性心血管疾病的独立危险因素已成为临床共识, 降胆固醇理论深入人心, 然而近年来一些研究表明胆固醇水平的持续降低可能会增加心房颤动的发生风险, 这一“胆固醇悖论”提示胆固醇的持续降低对于心血管疾病的发生可能是双刃剑。现针对甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇及高密度脂蛋白胆固醇与心房颤动相关性的研究进展做一综述。

【关键词】 总胆固醇; 甘油三酯; 低密度脂蛋白胆固醇; 高密度脂蛋白胆固醇; 心房颤动

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.06.015

Serum Lipid Level and Atrial Fibrillation

LIU Lili, CHEN Cheng, ZHANG Limin

(The Second Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400037, China)

【Abstract】 It has become a clinical consensus that the increase of blood lipid level and the increase of blood lipid variability are independent risk factors of atherosclerotic cardiovascular disease. The theory of lowering cholesterol has been widely accepted. However, in recent years, some studies have shown that the continuous decrease of cholesterol level may increase the risk of atrial fibrillation. This “cholesterol paradox” suggests that the continuous reduction of cholesterol may be a double-edged sword for the occurrence of cardiovascular disease. This article reviews the research progress of the relationship between triglycerides, total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol and high density lipoprotein cholesterol and atrial fibrillation.

【Key words】 Total cholesterol; Triglycerides; Low density lipoprotein cholesterol; High density lipoprotein cholesterol; Atrial fibrillation

血脂异常、高血压、糖尿病、肥胖和慢性肾脏病是动脉粥样硬化性心血管疾病的独立危险因素^[1], 高血压、糖尿病、肥胖和慢性肾脏病也是心房颤动(房颤)的独立危险因素, 似乎血脂异常也应该是房颤的危险因素, 然而, Annoura 等^[2]于 1999 年首次发现在房颤人群存在“胆固醇悖论”, 即房颤患者总胆固醇、甘油三酯和高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)较窦性心律(简称窦律)人群明显降低。而后关于甘油三酯、总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、HDL-C 与房颤发生及复发的相关性研究逐渐增多。

1 甘油三酯与房颤相关性

Mourtzinis 等^[3]对 51 020 例高血压患者(基线无房颤)平均随访 3.5 年, 2 389 例发生房颤, 校正其他常见的房颤危险因素后发现甘油三酯水平与高血压患者新发房颤无明显相关性。Mora 等^[4]对 23 738 人平均随访 16.4 年, 795 例发生房颤, 研究发现甘油三酯

水平与房颤发生无明显相关性。Watanabe 等^[5]对 28 449 人随访 4.5 年及 Li 等^[6]对 88 785 人平均随访 7.12 年也得出了相同的结论。然而, Alonso 等^[7]在一项研究中对 7 142 人平均随访 9.6 年, 480 例发生房颤, 多元回归显示高甘油三酯水平是房颤发生的独立危险因素(HR 1.60, ≥ 2.26 mmol/L vs ≤ 1.70 mmol/L)。此外, 最近一项大样本多中心研究对 366 085 人平均随访 5.4 年, 27 581 人发生房颤, 随访开始前测量入组人群血脂水平及三年间的血脂变异性, 研究发现甘油三酯水平与房颤相关性和性别有关, 男性中低水平甘油三酯及高甘油三酯变异性是房颤发生的独立危险因素, 而在女性中无明显相关性^[8]。

各项研究对甘油三酯与房颤相关性结论不一致, 一些研究认为甘油三酯水平增高可增加房颤的发生风险, 一些研究认为甘油三酯水平与房颤发生无明显相关性。此外高甘油三酯变异性可增加房颤发生风险, 相关机制仍不明确, 需要进一步研究甘油三酯与房颤

的关系及潜在机制。

2 总胆固醇与房颤相关性

2.1 总胆固醇与新发房颤相关性

Alonso 等^[7]对 7 142 人(基线无房颤)平均随访 9.6 年发现总胆固醇水平与房颤发生无明显相关性。然而, Trieb 等^[9]对比房颤患者($n=91$)与窦律人群($n=54$)的血脂水平发现房颤人群的总胆固醇水平显著低于窦律人群(4.68 mmol/L vs 5.04 mmol/L , $P=0.009$)。Lee 等^[8]对 366 085 人平均随访 5.4 年, 27 581 人发生房颤, 与低水平总胆固醇组($4.42 \sim 4.71 \text{ mmol/L}$)相比, 高水平总胆固醇($5.28 \sim 5.56 \text{ mmol/L}$)是房颤发生的独立保护因素, 可使房颤发生风险降低 22%。Lopez 等^[10]对 13 969 人平均随访 18.7 年及 Li 等^[6]对 88 785 人平均随访 7.12 年也得出了相同的结论。Mourtzinis 等^[3]对 51 020 例高血压患者(基线无房颤)平均随访 3.5 年, 校正其他常见的房颤危险因素后发现总胆固醇每升高 1.0 mmol/L , 新发房颤风险可降低 19%。Magnussen 等^[11]对 79 793 人平均随访 12.6 年发现无论男性或是女性, 总胆固醇水平增高均可降低房颤发生风险, 而在女性卒中风险降低更为显著($HR: 0.86$ vs 0.92)。

2.2 总胆固醇与房颤复发相关性

除新发房颤外, 有研究显示高总胆固醇水平也可降低房颤复发风险, 最近的一项研究对 287 例房颤患者行肺静脉隔离术, 随访 3~12 个月, 71 例患者房颤复发, 将总胆固醇水平进行四分位数分组, 最低分位数组至最高分位数组房颤复发率分别为 35.2%、26.8%、26.8% 及 11.3%, 低水平总胆固醇患者($<3.54 \text{ mmol/L}$)的房颤发生风险是高水平胆固醇患者($>4.73 \text{ mmol/L}$)的 3.66 倍, 校正性别后发现低水平总胆固醇与女性患者发生房颤相关性极强($HR 11.70$)^[12]。

2.3 总胆固醇变异性与新发房颤相关性

一项来自韩国的多中心研究^[13]对 160 165 人平均随访 8.4 年, 3 884 例发生房颤, 多元回归显示总胆固醇变异性是房颤发生的独立危险因素, 校正包括总胆固醇水平在内的混杂因素后发现最高分位数总胆固醇变异性组房颤发生风险是最低分位数总胆固醇变异性组的 1.15 倍。Lee 等^[8]对 366 085 人平均随访 5.4 年也发现高总胆固醇变异性组较低总胆固醇变异性组房颤发生风险增高 9%。两项大样本多中心研究均证明高总胆固醇变异性可增加房颤发生风险。

最近的大样本多中心研究均普遍证明总胆固醇水平增高可降低一般人群新发房颤风险及房颤复发风险, 此外, 总胆固醇变异性增高也可增加房颤发生风险, 具体机制仍不明确, 可能与总胆固醇对膜稳定性的

影响有关^[11]。此外, 虽然总胆固醇在青年人群中随年龄增加而增加, 然而在 60 岁以上人群中总胆固醇水平有下降趋势, 而房颤在高龄人群中更易发生^[14]。

3 LDL-C 与房颤相关性

3.1 LDL-C 与新发房颤相关性

Trieb 等^[9]对比房颤患者($n=91$)与窦律人群($n=54$)的血脂水平发现两组患者的 LDL-C 水平无显著差异。Alonso 等^[7]对 7 142 人平均随访 9.6 年也发现 LDL-C 水平与房颤发生无明显相关性。然而 Lee 等^[8]在一项大样本多中心研究对 366 085 人平均随访 5.4 年, 27 581 人发生房颤, 研究发现高 LDL-C 组($3.17 \sim 3.43 \text{ mmol/L}$)与低 LDL-C 组($2.39 \sim 2.65 \text{ mmol/L}$)相比, 房颤发生风险降低 19%。此外, Li 等^[6]对 88 785 人平均随访 7.12 年, 328 例发生房颤, 多元回归校正其他危险因素后发现高水平的 LDL-C($>2.86 \text{ mmol/L}$)是房颤发生的独立保护因素($HR 0.60$)。Lopez 等^[10]对 13 969 人平均随访 18.7 年也证明 LDL-C 是持续性房颤的独立保护因素。Mourtzinis 等^[3]对基线无房颤的高血压患者随访 3.5 年发现高血压患者中 LDL-C 每升高 1.0 mmol/L , 新发房颤风险可降低 16%。

血浆中低密度脂蛋白主要由极低密度脂蛋白代谢转变而来, Mora 等^[4]对 23 738 人平均随访 16.4 年, 795 例发生房颤, 多元回归校正其他危险因素后发现低密度脂蛋白颗粒、LDL-C 和极低密度脂蛋白颗粒均为房颤的独立保护因素(HR 分别为 0.77、0.72 和 0.78)。有研究显示, LDL-C 水平与全因死亡率之间存在“U”型曲线关系, 然而 Watanabe 等^[15-16]在 28 449 人中研究发现 LDL-C 水平与房颤的发生存在线性关系, LDL-C 每增加 10% 可使房颤发生风险降低 8%。

3.2 LDL-C 与房颤复发相关性

除新发房颤外, 最近关于 LDL-C 水平与房颤复发的相关性研究也逐渐增多, 不同研究结论不一。起初有研究发现房颤消融术后他汀类药物的使用并不降低房颤复发风险, 提示胆固醇的降低对房颤复律患者并非获益^[17]。而后 Canpolat 等^[18]对 402 例房颤患者行冷冻球囊消融术, 平均随访 20.6 个月发现房颤复发组与未复发组 LDL-C 水平无显著差异。然而一项荟萃分析显示房颤消融术后复发组较未复发组 LDL-C 水平明显升高^[19]。此外, 最近的一项研究对 287 例房颤患者行肺静脉隔离术, 随访 3~12 个月, 71 例患者房颤复发, 多元回归显示 LDL-C 水平是房颤复发的独立保护因素($HR 0.61$), 低水平 LDL-C($<1.87 \text{ mmol/L}$)患者房颤复发风险是高水平 LDL-C 患者($>2.90 \text{ mmol/L}$)的 2.28 倍, 校正性别后发现低水平 LDL-C 与女性患者复发相关性极强($HR 11.00$)^[12]。

LDL-C 与房颤相关性具体机制仍不明确,甲状腺功能亢进是房颤的独立危险因素,甲状腺素可通过促进羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶的合成从而增加胆固醇的产生,甲状腺素也可激活低密度脂蛋白受体,增加胆固醇在肝脏的分解代谢,而且此作用强于前者,故使 LDL-C 水平下降^[14]。此外研究发现在女性中 LDL-C 水平与房颤相关性更高,可能由于在女性中 LDL-C 水平与 C 反应蛋白呈负相关,因此低水平的 LDL-C 可通过促进炎症反应增加房颤发生及复发风险^[20]。

4 HDL-C 与房颤相关性

4.1 HDL-C 与新发房颤相关性

Li 等^[6]对 88 785 人平均随访 7.12 年,328 例发生房颤,多元回归校正其他危险因素后发现 HDL-C 水平与房颤发生无明显相关性。然而,近年有研究显示 HDL-C 水平与房颤发生存在负相关关系。Alonso 等^[7]对 7 142 人平均随访 9.6 年,多元回归显示高 HDL-C 水平可独立降低房颤发生风险 (HR 0.64, ≥ 1.56 mmol/L vs ≤ 1.04 mmol/L)。Lopez 等^[10]对 13 969 人平均随访 18.7 年,1 433 例发生房颤,多元回归校正年龄、性别和种族后发现 HDL-C ≥ 1.55 mmol/L 是房颤发生的独立保护因素 (HR 0.63, $P < 0.0001$)。Lee 等^[8]对 366 085 人平均随访 5.4 年,27 581 人发生房颤,房颤组较非房颤组基线 HDL-C 水平明显降低 (1.39 mmol/L vs 1.44 mmol/L),高 HDL-C 组 (1.52 ~ 1.64 mmol/L) 房颤发生风险较低 HDL-C 组 (1.17 ~ 1.29 mmol/L) 降低 6%。Watanabe 等^[5]对 28 449 人 (基线无房颤) 平均随访 5.4 年,研究发现低水平 HDL-C (定义为男性 < 1.04 mmol/L,女性 < 1.30 mmol/L) 显著增加房颤发生风险 (HR 1.52, $P = 0.01$)。而后 Watanabe 等^[15]在另一项研究中进一步分析发现校正年龄、性别、体重指数、收缩压、舒张压及空腹血糖后低水平 HDL-C 是新发房颤的独立危险因素 (HR 2.33, $P = 0.006$),且在女性中相关性更为显著 (HR 3.46),女性中 HDL-C 每降低 10%,可使房颤发生风险增加 28%。Barkas 等^[21]对 1 223 人平均随访 6 年,34 例发生房颤,研究显示基线 CHADS₂ 评分、CHA₂DS₂-VASc 评分及低水平的 HDL-C (男性 < 1.04 mmol/L,女性 < 1.30 mmol/L) 均可明显增加房颤发生风险 (OR 分别为 1.71、1.56 和 3.79),生存回归曲线显示 CHA₂DS₂-VASc 评分联合 HDL-C 预测房颤发生的准确性最高。

Boudi 等^[22]对 6 881 例非 ST 段抬高心肌梗死患者平均随访 1 269 d,发现低水平 HDL-C (< 0.81 mmol/L) 可显著增加非 ST 段抬高心肌梗死患者房颤发生风险。Mourtzinis 等^[3]对 51 020 例高血压患者 (基线无房颤) 平均随访 3.5 年,2 389 例发生房颤,校正年龄、

性别后发现 HDL-C 每升高 1.0 mmol/L 可使高血压患者房颤的发生风险降低 18%。

高密度脂蛋白的主要功能是介导胆固醇流出及逆转转运,其可将外周组织中的胆固醇转运至肝脏分解^[23]。Trieb 等^[9]除发现房颤人群 HDL-C 水平及高密度脂蛋白颗粒数量较窦律人群明显降低外,还对两组患者 HDL-C 的功能进行研究,研究发现房颤患者中胆固醇流出能力明显降低 ($P < 0.001$),阵发性房颤及持续性房颤相比无显著差异。

4.2 HDL-C 与房颤复发相关性

Canpolat 等^[18]对 402 例房颤患者行冷冻球囊消融术,平均随访 20.6 个月,95 例患者房颤复发,两组他汀使用率无明显差异,复发组 HDL-C 水平显著低于未复发组 (0.93 mmol/L vs 1.14 mmol/L),且单核细胞绝对值/HDL-C 与房颤复发显著相关,最高分位数组与最低分位数组相比房颤复发率显著增加 (68.4% vs 7.4%, $P < 0.001$)。

近年来大量研究显示 HDL-C 水平降低及功能降低均可增加房颤发生风险,相关机制可能包括:低血浆水平 HDL-C 可以诱导心肌肥厚,增加左心室质量,使心脏功能障碍,促进心力衰竭的发展等,这些均可增加房颤发生风险,然而在无心脏疾病患者中,低 HDL-C 也可增加房颤发生风险,表明相关机制不止心脏结构异常,研究显示 HDL-C 有抗炎、抗氧化及抗血栓形成的作用,可能炎症反应及氧化应激也参与此过程^[9,15,24]。

综上所述,甘油三酯水平与房颤相关性仍不明确,但大多研究表明低总胆固醇水平、低 LDL-C 水平及低 HDL-C 水平可增加房颤发生风险。血脂水平与房颤相关性的机制仍不明确,可能与氧化应激、炎症反应、心肌重构及膜稳定性相关,此外高龄、甲状腺素也是相关影响因素。故对于房颤高危人群,应避免过度降低血脂水平,警惕房颤事件的发生。

参考文献

- [1] 上官娇玲,凌智瑜. 心血管疾病风险指标新进展[J]. 心血管病学进展, 2019,40(2):199-203.
- [2] Annoura M, Ogawa M, Kumagai K, et al. Cholesterol paradox in patients with paroxysmal atrial fibrillation[J]. *Cardiology*, 1999,92(1):21-27.
- [3] Mourtzinis G, Kahan T, Bengtsson Bostrom K, et al. Relation between lipid profile and new-onset atrial fibrillation in patients with systemic hypertension (from the Swedish Primary Care Cardiovascular Database [SPCCD])[J]. *Am J Cardiol*, 2018,122(1):102-107.
- [4] Mora S, Akinkuolie AO, Sandhu RK, et al. Paradoxical association of lipoprotein measures with incident atrial fibrillation[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2014,7(4):612-619.
- [5] Watanabe H, Tanabe N, Watanabe T, et al. Metabolic syndrome and risk of development of atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study[J].

- Circulation, 2008, 117(10):1255-1260.
- [6] Li X, Gao L, Wang Z, et al. Lipid profile and incidence of atrial fibrillation; a prospective cohort study in China[J]. Clin Cardiol, 2018, 41(3):314-320.
- [7] Alonso A, Yin X, Roetker NS, et al. Blood lipids and the incidence of atrial fibrillation; the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and the Framingham Heart Study[J]. J Am Heart Assoc, 2014, 3(5):e001211.
- [8] Lee HJ, Lee SR, Choi EK, et al. Low lipid levels and high variability are associated with the risk of new-onset atrial fibrillation[J]. J Am Heart Assoc, 2019, 8(23):e012771.
- [9] Trieb M, Komej J, Knaplez E, et al. Atrial fibrillation is associated with alterations in HDL function, metabolism, and particle number[J]. Basic Res Cardiol, 2019, 114(4):27.
- [10] Lopez FL, Agarwal SK, Maclellan RF, et al. Blood lipid levels, lipid-lowering medications, and the incidence of atrial fibrillation; the atherosclerosis risk in communities study[J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2012, 5(1):155-162.
- [11] Magnussen C, Niiranen TJ, Ojeda FM, et al. Sex differences and similarities in atrial fibrillation epidemiology, risk factors, and mortality in community cohorts[J]. Circulation, 2017, 136(17):1588-1597.
- [12] Shang Y, Chen N, Wang Q, et al. Blood lipid levels and recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation; a prospective study[J]. J Interv Card Electrophysiol, 2020, 57(2):221-231.
- [13] Roh E, Chung HS, Lee JS, et al. Total cholesterol variability and risk of atrial fibrillation; a nationwide population-based cohort study[J]. PLoS One, 2019, 14(4):e0215687.
- [14] Suzuki S. "Cholesterol paradox" in atrial fibrillation[J]. Circ J, 2011, 75(12):2749-2750.
- [15] Watanabe H, Tanabe N, Yagihara N, et al. Association between lipid profile and risk of atrial fibrillation[J]. Circ J, 2011, 75(12):2767-2774.
- [16] Psaty BM, Anderson M, Kronmal RA, et al. The association between lipid levels and the risks of incident myocardial infarction, stroke, and total mortality; the Cardiovascular Health Study[J]. J Am Geriatr Soc, 2004, 52(10):1639-1647.
- [17] 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.
- [18] Canpolat U, Aytemir K, Yorgun H, et al. The role of preprocedural monocyte-to-high-density lipoprotein ratio in prediction of atrial fibrillation recurrence after cryoballoon-based catheter ablation[J]. Europace, 2015, 17(12):1807-1815.
- [19] Jiang H, Wang W, Wang C, et al. Association of pre-ablation level of potential blood markers with atrial fibrillation recurrence after catheter ablation; a meta-analysis[J]. Europace, 2017, 19(3):392-400.
- [20] Folsom AR, Pankow JS, Tracy RP, et al. Association of C-reactive protein with markers of prevalent atherosclerotic disease[J]. Am J Cardiol, 2001, 88(2):112-117.
- [21] Barkas F, Elisaf M, Korantzopoulos P, et al. The CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc scores predict atrial fibrillation in dyslipidemic individuals; role of incorporating low high-density lipoprotein cholesterol levels[J]. Int J Cardiol, 2017, 241:194-199.
- [22] Boudi FB, Kalayeh N, Movahed MR. High-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels independently correlates with cardiac arrhythmias and atrial fibrillation[J]. J Intensive Care Med, 2020, 35(5):438-444.
- [23] Phillips MC. Molecular mechanisms of cellular cholesterol efflux[J]. J Biol Chem, 2014, 289(35):24020-24029.
- [24] Li ZZ, Du X, Guo XY, et al. Association between blood lipid profiles and atrial fibrillation; a case-control study[J]. Med Sci Monit, 2018, 24:3903-3908.

收稿日期:2020-10-12

投稿须知

1. 投稿请作者根据系统提示填写完整个人信息(基金项目及编号、单位、地址、邮编、手机号码、E-mail、研究方向等)。
2. 稿件请用 word 格式文件上传,格式参照系统首页 2019 格式示例。
3. 文责自负,编辑部可对文稿作文字修改、删减或退请作者修改。投稿刊登后其版权归《心血管病学进展》编辑部。
4. 收到本刊回执 2 个月后未接到本刊录用通知,则稿件仍在审阅研究中,作者如须另投他刊,请先与本刊联系。请勿一稿多投及多稿一投。
5. 本刊已加入中国学术期刊光盘版及网络版。凡在本刊发表的论文将自然转载其中,如作者有异议,请投稿时声明,否则本刊将视为作者同意。

本刊编辑部