

心房颤动合并肿瘤治疗管理的双向影响现状

漆峰林 王恩润 肖骅

(重庆医科大学附属第一医院心血管内科, 重庆 400016)

【摘要】 随着全球老龄化, 心房颤动 (AF) 及肿瘤的发病率均逐渐增高, AF 逐渐成为肿瘤患者临床心血管疾病就诊咨询的常见原因。目前关于 AF 合并肿瘤的现有研究尚少, 疾病治疗亦存在争议。基于现有研究证据, 现综述归纳了 AF 合并肿瘤的流行病学特征及生理学机制, 总结了目前患者的临床管理策略, 并指出了当前研究中存在的空白, 以期为这一特定群体的规范治疗提供帮助。

【关键词】 心房颤动; 肿瘤; 心脏肿瘤学

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.09.013

Current Status of Bidirectional Effects of Therapeutic Management of Atrial Fibrillation Combined with Neoplasm

QI Fenglin, WANG Enrun, XIAO Hua

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

【Abstract】 With global ageing, the incidence of atrial fibrillation (AF) and neoplasm is increasing, and AF is becoming a common cause of clinical cardiovascular consultation in the neoplasm patients. However, there is a paucity of studies on AF combined with neoplasm, and the treatment of the disease is controversial. Based on the available research evidence, this review summarized the epidemiological features and physiological mechanisms of AF combined with neoplasm, summarized the current clinical management strategies for patients with AF combined with neoplasm, and pointed out the gaps in current research to contribute to the standard treatment for this specific group.

【Keywords】 Atrial fibrillation; Neoplasm; Cardio-oncology

心房颤动 (atrial fibrillation, AF) 是最常见的心律失常, 与心力衰竭、脑卒中、出血和死亡风险增加有关。AF 患者通常不会因心律失常本身而死亡, 而是由于其伴随的并发症或合并症, 其中包括肿瘤^[1]。由于存在可能的共同危险因素和生物学特性, AF 和肿瘤常相互影响, 从而增加疾病负担, AF 合并肿瘤患者的治疗也具有特殊挑战。现从疾病流行病学、发病机制归纳了 AF 与肿瘤的关系, 并重点阐述二者治疗管理的双向关联。

1 AF 与肿瘤发生的流行病学

流行病学研究证实 AF 和肿瘤之间存在潜在的相关性。Conen 等^[2] 纳入的 AF 患者数据发现, 在新发 AF 诊断后的最初 3 个月内, 肿瘤发生风险几乎增加了 3 倍 ($HR = 3.54, 95\% CI 2.05 \sim 6.10, P < 0.01$), 并且这一趋势在 1 年后仍显著 ($HR = 1.42, 95\% CI 1.18 \sim 1.71, P < 0.01$), 肿瘤诊断的相对风险增加了 49%。

肿瘤的存在是 AF 发生的独立危险因素, 不同类型的肿瘤对 AF 发展的影响各异^[3]。韩国国民健康保

险公团数据库中肿瘤患者的数据^[3] 表明, 多发性骨髓瘤引起 AF 发生风险最高 ($aHR = 3.36, 95\% CI 2.99 \sim 3.97$), 食管癌 ($aHR = 2.46, 95\% CI 2.23 \sim 2.71$) 是实体肿瘤中引起 AF 发生风险最高的肿瘤。年龄作为亚组变量分析发现, 在血液恶性肿瘤中, 年龄 > 35 岁组的多发性骨髓瘤患者引起 AF 发生风险最高; 在实体恶性肿瘤类型中, 年龄 > 50 岁组中肺癌引起 AF 发生风险最高, 年龄 < 50 岁组中肝癌引起 AF 发生风险最高。由于肿瘤类型、年龄等差异, 不同肿瘤的促 AF 发生风险也有所不同。

2 AF 合并肿瘤发生的危险因素及病理生理学机制

吸烟、饮酒、肥胖和不良生活方式等是 AF 和肿瘤两大类疾病共同的可改变危险因素。这些危险因素通过反复作用以及相互影响致体内白细胞介素 (interleukin, IL)-1、IL-2、IL-6、IL-8 以及肿瘤坏死因子- α 等炎症因子的释放增加, 导致内环境呈慢性炎症状态。此外, 这些因素还会诱发氧化应激反应, 导致 DNA 损伤、心房纤维化以及代谢和神经系统功能

改变。最终,这些作用会导致心房结构重构和电生理重构以及促癌途径的激活,从而导致 AF 和肿瘤的发生发展^[4-8]。高血压、糖尿病被视为 AF 的独立危险因素,其代谢基础和高能量环境可能具有促癌作用^[9]。

年龄、性别、遗传基因等是 AF 和肿瘤的不可改变危险因素。随着年龄增长,AF 和肿瘤发生风险均增高,既可能由于前述可改变因素的反复作用所致,也可能与个体自身的遗传易感性有关^[8]。AF 和肿瘤的发病与进展存在性别差异,通常男性在各年龄阶段的 AF 发病率均高于女性,也更容易被诊断出肿瘤^[8]。

在 AF 与肿瘤基因的泛癌分析和关联性研究^[10-11]中,*ANXA4*、*ECRG4* 等基因被发现与 AF 和多种肿瘤相关,这表明它们可能成为治疗的靶点,为 AF 和肿瘤之间的遗传关联提供了证据。对于部分特定个体而言,自主神经系统的激活可能与肿瘤引起的疼痛有关,通过交感神经介导的机制促进代谢重塑,从而可能诱发 AF^[12]。

3 AF 与肿瘤治疗的相关性

3.1 手术治疗

肿瘤术后 AF 发生率因肿瘤类型而各异,肺癌外科手术发生率最高(6%~32%)^[8]。肿瘤术后 AF 发生的生理学机制包括机体容量状态、电解质紊乱、贫血和自主神经系统的激活^[13]。

3.2 化学及免疫治疗

3.2.1 蒽环类药物

蒽环类药物是乳腺癌和淋巴瘤治疗方案的基石,该类药物最严重的毒副作用是剂量依赖性的心脏毒性^[14]。患者使用蒽环类药物后发生 AF 是早期的心脏毒性表现^[15],蒽环类药物抑制 DNA 和 RNA 的合成,为心肌损伤及发生 AF 创造炎性条件^[14]。

3.2.2 抗代谢药物

常见抗代谢药物吉西他滨的使用与室上性心动过速尤其是 AF 的发生有关。吉西他滨相关性 AF 可能与其代谢产物 2',2'-二氟-2'-脱氧尿苷直接作用于窦房结的心脏毒性有关,可能是通过刺激 Toll 样受体 4 激活核因子 κ B,诱导心脏重构和细胞毒性作用,致肾小管损伤、呕吐和腹泻,进而引发与电解质相关的心脏节律紊乱^[16-17]。

3.2.3 铂类

铂类化疗药物治疗肿瘤常伴心脏毒性,以顺铂最为常见。顺铂致 AF 的机制主要是线粒体氧化应激导致心脏毒性^[18]。顺铂还可通过促进炎症反应,激活核因子 κ B,诱导心肌细胞中肿瘤坏死因子- α 的表达,进而为 AF 的发生提供心脏重构基础^[19]。

3.2.4 免疫检查点抑制剂

免疫检查点抑制剂是针对多种免疫自身耐受蛋白(程序性死亡受体 1、程序性死亡受体配体 1、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4)的单克隆抗体,其通过激活 T 细胞来介导抗肿瘤过程^[19]。接受曲妥珠单抗治疗的乳腺癌患者 AF 发生率约为 1.2%,并且 AF 的发生不受配伍药物、暴露状态和同步放疗的影响^[20]。免疫检查点抑制剂引起心律失常的机制涉及 T 细胞浸润心肌细胞和心脏传导系统,直接导致细胞毒性、心肌炎症和纤维化的发生^[19,21]。

3.3 放疗

放疗是治疗肿瘤的基本手段。基于 Feist-Weiller 肿瘤中心数据的研究^[22]表明,放疗是发生 AF 的独立危险因素。放疗相关性 AF 可能是纤维化作用导致促心律失常底物的结构或功能改变所致^[23]。放疗时窦房结接受的最大辐射剂量与 AF 发生密切相关^[24]。

3.4 靶向治疗

靶向治疗特异性地干预肿瘤进展时,仍可致心脏毒性,导致心功能损害和心律失常。伊鲁替尼相关性 AF 发生率为 0%~38%,主要通过靶向抑制布鲁顿氏酪氨酸激酶和 Tec 家族蛋白酪氨酸激酶,进而影响磷酸肌醇 3-激酶-蛋白激酶 B 途径,促发 AF^[25-26]。此外,研究^[27]表明 C 端 Src 激酶的脱靶抑制也是伊鲁替尼相关 AF 的潜在机制。

4 AF 合并肿瘤患者的治疗管理

4.1 抗凝治疗

抗凝治疗是 AF 的核心治疗环节。瓣膜性 AF 具有直接抗凝指征,非瓣膜性 AF 依据 CHA₂DS₂-VASc 系统评分进行抗凝治疗^[28]。然而,该评分并未纳入肿瘤因素。合并肿瘤的 AF 患者具有更高的栓塞风险、出血风险和血小板减少等特有的疾病特征,同时存在更高的药物相互作用风险^[29]。一项涵盖 960 名医生(其中 82.4% 为心脏病专家,75.5% 来自欧洲)的调查^[30]显示,有 66.7% 的受访医生和 56.4% 的受访者认为使用 CHA₂DS₂-VASc 和 HAS-BLED 评分是合适的。2022 年 ESC 心脏肿瘤学指南^[31]也提到 CHA₂DS₂-VASc 评分可用于评估肿瘤合并 AF 患者是否具有抗凝指征,HAS-BLED 评分系统仍适用于这类患者的出血风险评估。由大出血的独立预测因子设计形成的 BleedMAP 评分系统(Bleed:出血;M:二尖瓣机械瓣膜;A:癌症活动期;P:血小板计数低)是一种少有的将肿瘤作为独立危险因素纳入评分标准的出血风险评估体系^[32]。然而目前尚无证据支持将其用于 AF 合并肿瘤患者的出血风险评估。

AF 合并活动性肿瘤患者的抗凝治疗受到肿瘤的

类型、分期及预后等影响。指南^[31]建议,对于合并肿瘤的患者,推荐“TBIP”的抗凝治疗原则(T:血栓形成风险;B:出血风险;I:药物相互作用;P:患者可及性及偏好)。因维生素 K 拮抗剂有较多局限性,故通常不用于合并肿瘤患者,但在中重度二尖瓣狭窄或机械瓣植入术后的 AF 合并肿瘤患者中,它们仍然是首选抗凝药物^[31]。目前尚无随机对照试验评估低分子肝素用于 AF 患者长期血栓预防的安全性和有效性,同时其每日皮下注射的给药方式并不能给患者带来良好的依从性。直接口服抗凝药物已广泛应用于 AF 患者,特别是新型口服抗凝药物正逐步成为 AF 抗凝药物的首要选择。研究^[33]表明,对于合并恶性肿瘤的 AF 患者,大剂量艾多沙班比华法林在降低缺血性卒中、全身栓塞和心肌梗死复合终点方面更有效($HR = 0.54, 95\% CI 0.31 \sim 0.93, P = 0.026$)。然而,直接口服抗凝药物在合并肿瘤的 AF 患者中仍存在临床受限可能。酪氨酸激酶抑制剂是与抗凝药物最具药物相互作用的抗肿瘤类药物,如阿卡替尼、伊鲁替尼、伊马替尼等与利伐沙班和达比加群之间具有临床意义的药物相互作用,使得口服抗凝药物具有更高的生物利用度和更高的出血风险^[34]。一些肿瘤靶向药物,如作用于血管内皮生长因子途径的贝伐珠单抗、雷珠单抗,靶向促血管生成血管内皮生长因子受体的阿西替尼、帕唑帕尼、瑞戈非尼等酪氨酸激酶抑制剂,来那度胺、沙利度胺等免疫调节剂,通过打破止血平衡、调节凝血系统等机制增加鼻出血和消化道出血风险,并与所有抗凝药物相互作用,继而导致口服抗凝药物的慎重使用^[34-35]。

对于 AF 合并肿瘤患者,直接口服抗凝药物具有潜在的治疗价值,但治疗时应考虑药物相互作用,应根据情况调整口服抗凝药物或肿瘤治疗药物剂量,并定期评估长期抗凝的风险收益比。对于出血风险较高或存在药物禁忌证的 AF 患者,左心耳封堵术可作为长期抗凝治疗的一种替代方案。然而,目前尚缺乏针对 AF 合并肿瘤患者进行左心耳封堵术的前瞻性数据。当前临床指南已不再推荐使用阿司匹林预防 AF 相关性血栓栓塞,特别是肿瘤患者可能因肿瘤治疗导致的血小板减少或血小板功能障碍,致使更高的出血风险^[36]。

4.2 控制心室率

控制心室率是 AF 治疗的关键环节。对于 AF 合并肿瘤的患者, β 受体阻滞剂通常被推荐为首选药物^[29]。在合并肿瘤患者中应考虑减少剂量,以避免药物在体内浓度过高。应谨慎使用非二氢吡啶类钙通道阻滞剂和地高辛,原因在于这类药物能抑制细胞色

素 P450 3A4 酶或 P 糖蛋白的代谢,导致多种肿瘤治疗药物的浓度增加、心室率明显降低的副作用^[37]。对于 AF 合并肿瘤患者,心室率控制目标的原则与一般 AF 患者保持一致。

4.3 转复和维持窦性心律

对于 AF 合并肿瘤的患者,伊布利特是可考虑的抗心律失常药选项,其应用已被证实具有较高的有效性和安全性,且不参与细胞色素 P450 3A4 酶和 P450 2D6 酶的代谢过程^[38]。但治疗时,必须密切监测心电图变化,特别是 QT 间期的演变。对于非药物治疗,肿瘤病史或肿瘤相关治疗史并未被发现是 AF 导管消融复发的独立危险因素^[39]。手术成功率和并发症发生率与非肿瘤人群的随机对照试验数据相似。因此,导管消融治疗可能是治疗 AF 合并肿瘤的方式之一,但治疗应用价值还需进一步证实。

5 总结与展望

AF 和肿瘤相互作用和相互促进。AF 合并肿瘤的发生机制仍不明确,慢性炎症、氧化应激、自主神经系统的激活、遗传变异和代谢均可能是 AF 与肿瘤关联的桥梁机制。各种肿瘤治疗方法都可能促进 AF 的发生或维持,然而手术、各类抗肿瘤药物、放疗剂量以及靶向治疗对于诱发 AF 发生的风险仍存在很大的不确定性。增加对肿瘤治疗相关性 AF 的探究将极大地促进肿瘤治疗的进步,预防或减轻肿瘤治疗相关心律失常。

AF 合并肿瘤的疾病特殊性增加了规范治疗的难度。AF 治疗的基本原则适用于 AF 合并肿瘤的治疗,同时应将“TBIP”原则作为抗凝指导。目前临床上仍缺乏充分的治疗数据支持,未来需通过更多的基础及转化研究来揭示 AF 合并肿瘤的潜在机制,需要更多临床治疗实践提供治疗经验。AF 合并肿瘤的疾病研究是心电生理学和肿瘤学的交叉领域,需要跨学科合作,提出基于证据的风险评估和管理策略,获得更多的治疗效益。

参考文献

- [1] Bisbal F, Baranchuk A, Braunwald E, et al. Atrial failure as a clinical entity: JACC review topic of the week[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(2): 222-232.
- [2] Conen D, Wong JA, Sandhu RK, et al. Risk of malignant cancer among women with new-onset atrial fibrillation[J]. *JAMA Cardiol*, 2016, 1(4): 389-396.
- [3] Yun JP, Choi EK, Han KD, et al. Risk of atrial fibrillation according to cancer type: a nationwide population-based study[J]. *JACC CardioOncol*, 2021, 3(2): 221-232.
- [4] Dobrev D, Heijman J, Hiram R, et al. Inflammatory signalling in atrial cardiomyocytes: a novel unifying principle in atrial fibrillation pathophysiology[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2023, 20(3): 145-167.
- [5] Mao XC, Yang CC, Yang YF, et al. Peripheral cytokine levels as novel predictors of survival in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors:

- a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 884592.
- [6] Kuo CL, Ponneri Babuharisankar A, Lin YC, et al. Mitochondrial oxidative stress in the tumor microenvironment and cancer immunoescape: foe or friend? [J]. *J Biomed Sci*, 2022, 29(1): 74.
- [7] Meulendijks ER, Al-Shama RFM, Kawasaki M, et al. Atrial epicardial adipose tissue abundantly secretes myeloperoxidase and activates atrial fibroblasts in patients with atrial fibrillation[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 366.
- [8] Koene RJ, Prizment AE, Blaes A, et al. Shared risk factors in cardiovascular disease and cancer[J]. *Circulation*, 2016, 133(11): 1104-1114.
- [9] Mili N, Paschou SA, Goulis DG, et al. Obesity, metabolic syndrome, and cancer: pathophysiological and therapeutic associations [J]. *Endocrine*, 2021, 74(3): 478-497.
- [10] Yan T, Zhu S, Shi Y, et al. Pan-cancer analysis of atrial-fibrillation-related innate immunity gene ANXA4[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 713983.
- [11] Zhang Z, Wang W, Zhang Y, et al. A potential link between aberrant expression of ECRG4 and atrial fibrillation[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1031128.
- [12] Chakraborty P, Farhat K, Po SS, et al. Autonomic nervous system and cardiac metabolism: links between autonomic and metabolic remodeling in atrial fibrillation[J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2023, 9(7 Pt 2): 1196-1206.
- [13] Semeraro GC, Meroni CA, Cipolla CM, et al. Atrial fibrillation after lung cancer surgery: prediction, prevention and anticoagulation management [J]. *Cancers*, 2021, 13(16): 4012.
- [14] Saleh Y, Abdelkarim O, Herzallah K, et al. Anthracycline induced cardiotoxicity: mechanisms of action, incidence, risk factors, prevention, and treatment[J]. *Heart Fail Rev*, 2021, 26(5): 115973.
- [15] Tan R, Cong T, Xu G, et al. Anthracycline-induced atrial structural and electrical remodeling characterizes early cardiotoxicity and contributes to atrial conductive instability and dysfunction[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2022, 37(1-3): 19-39.
- [16] Abdallah IB, Nasr SB, Chourabi C, et al. Gemcitabine-related atrial fibrillation: a case report and review of the literature[J]. *Curr Drug Saf*, 2022, 17(1): 70-74.
- [17] Alexandre J, Moslehi JJ, Bersell KR, et al. Anticancer drug-induced cardiac rhythm disorders: current knowledge and basic underlying mechanisms [J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 189: 89-103.
- [18] Kim CW, Choi KC. Effects of anticancer drugs on the cardiac mitochondrial toxicity and their underlying mechanisms for novel cardiac protective strategies [J]. *Life Sci*, 2021, 277: 119607.
- [19] Palaskas N, Lopez-Mattei J, Durand JB, et al. Immune checkpoint inhibitor myocarditis: pathophysiological characteristics, diagnosis, and treatment [J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(2): e013757.
- [20] Yuan M, Tse G, Zhang Z, et al. The incidence of atrial fibrillation with trastuzumab treatment: a systematic review and meta-analysis [J]. *Cardiovasc Ther*, 2018, 36(6): e12475.
- [21] Baik AH, Oluwale OO, Johnson DB, et al. Mechanisms of cardiovascular toxicities associated with immunotherapies [J]. *Circ Res*, 2021, 128(11): 1780-1801.
- [22] Apte N, Dherange P, Mustafa U, et al. Cancer radiation therapy may be associated with atrial fibrillation[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 610915.
- [23] Buza V, Rajagopalan B, Curtis AB. Cancer treatment-induced arrhythmias: focus on chemotherapy and targeted therapies [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2017, 10(8): e005443.
- [24] Kim KH, Oh J, Yang G, et al. Association of sinoatrial node radiation dose with atrial fibrillation and mortality in patients with lung cancer[J]. *JAMA Oncol*, 2022, 8(11): 1624-1634.
- [25] Pellegrini L, Novak U, Andres M, et al. Risk of bleeding complications and atrial fibrillation associated with ibrutinib treatment: a systematic review and meta-analysis[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2021, 159: 103238.
- [26] Yan S, Xu W, Fang N, et al. Ibrutinib-induced pulmonary angiotensin-converting enzyme activation promotes atrial fibrillation in rats [J]. *iScience*, 2024, 27(2): 108926.
- [27] Xiao L, Salem JE, Clauss S, et al. Ibrutinib-mediated atrial fibrillation attributable to inhibition of C-terminal Src kinase [J]. *Circulation*, 2020, 142(25): 2443-2455.
- [28] Writing Group Members, January CT, Wann LS, 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 [J]. *Heart Rhythm*, 2019, 16(8): e66-e93.
- [29] Madnick DL, Fradley MG. Atrial fibrillation and cancer patients: mechanisms and management[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2022, 24(10): 1517-1527.
- [30] Boriani G, Lee G, Parrini I, et al. Anticoagulation in patients with atrial fibrillation and active cancer: an international survey on patient management [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2021, 28(6): 611-621.
- [31] Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) [J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(41): 4229-4361.
- [32] Tafur AJ, McBane R 2nd, Wysokinski WE, et al. Predictors of major bleeding in peri-procedural anticoagulation management [J]. *J Thromb Haemost*, 2012, 10(2): 261-267.
- [33] Fanola CL, Ruff CT, Murphy SA, et al. Efficacy and safety of edoxaban in patients with active malignancy and atrial fibrillation: analysis of the ENGAGE AF-TIMI 48 trial [J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(16): e008987.
- [34] Peixoto de Miranda ÉJF, Takahashi T, Iwamoto F, et al. Drug-drug interactions of 257 antineoplastic and supportive care agents with 7 anticoagulants: a comprehensive review of interactions and mechanisms [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2020, 26: 1076029620936325.
- [35] Watson N, Al-Samkari H. Thrombotic and bleeding risk of angiogenesis inhibitors in patients with and without malignancy [J]. *J Thromb Haemost*, 2021, 19(8): 1852-1863.
- [36] Lazar S, Goldfinger LE. Platelets and extracellular vesicles and their cross talk with cancer [J]. *Blood*, 2021, 137(23): 3192-3200.
- [37] Ganatra S, Sharma A, Shah S, et al. Ibrutinib-associated atrial fibrillation [J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2018, 4(12): 1491-1500.
- [38] Bickford CL, Agarwal R, Urbauer DL, et al. Efficacy and safety of ibutilide for chemical cardioversion of atrial fibrillation and atrial flutter in cancer patients [J]. *Am J Med Sci*, 2014, 347(4): 277-281.
- [39] Ganatra S, Abraham S, Kumar A, et al. Efficacy and safety of catheter ablation for atrial fibrillation in patients with history of cancer [J]. *Cardiooncology*, 2023, 9(1): 19.

收稿日期: 2024-05-08