

# 糖尿病合并心房颤动的相关研究进展

夏熠 刘飞 夏云龙

(大连医科大学附属第一医院心血管内科, 辽宁 大连 116000)

**【摘要】**糖尿病是一类以高血糖为特征的代谢性疾病,长期存在的高血糖可导致心血管、神经等多脏器系统的功能障碍。心房颤动在糖尿病患者中的患病率高于一般人群。糖尿病患者心房颤动易感性增加的机制目前认为与心房的结构重构、电重构和自主神经重构有关。因其卒中事件高发生率,抗凝治疗是日常管理的基石,但出血风险也随之增加。血糖控制是糖尿病合并心房颤动患者上游治疗中降低心房颤动发生率和减少射频导管消融术后复发的关键因素。

**【关键词】**糖尿病;心房颤动;心房重构;卒中;出血;治疗

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.01.008

## Research Progress in Diabetes Mellitus Patients with Atrial Fibrillation

XIA Yi<sup>1</sup>, LIU Fei<sup>1</sup>, XIA Yunlong<sup>1</sup>

(1. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116000, Liaoning, China)

**【Abstract】** Diabetes mellitus is a metabolic disease characterized by hyperglycemia, which can lead to dysfunction of cardiovascular, nervous and other organ systems. The prevalence of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus is higher than the general population. The mechanisms of increased susceptibility to atrial fibrillation in diabetes mellitus patients are thought to involve electrical, structural and autonomic remodeling in the atrium. Due to its high incidence of stroke events, anticoagulation therapy is the core measure in preventing stroke, but the risk of bleeding also increases. Glycemic control is the key factor in reducing the incidence of atrial fibrillation during upstream therapies and the recurrence after radiofrequency catheter ablation in diabetes mellitus patients with atrial fibrillation.

**【Key words】** Diabetes mellitus; Atrial fibrillation; Atrial remodeling; Stroke; Bleeding; Therapy

心房颤动(房颤)是临床上最常见的快速性心律失常,患病率随年龄增长而增加<sup>[1]</sup>。房颤可使卒中发生的风险明显增加,严重影响患者生活质量和远期预后<sup>[2]</sup>。糖尿病是目前主要的公共卫生问题之一,也是导致心血管疾病的重要原因。房颤和糖尿病关系密切,往往合并存在,使卒中和抗凝出血风险增加<sup>[3]</sup>。因此,现就糖尿病合并房颤的相关研究进展进行综述。

### 1 房颤在糖尿病患者中的流行病学特点

房颤作为目前最常见的心律失常之一,全球一般人群患病率约 0.5%。截至 2010 年,全球共有房颤患者约 3 350 万人,其中男性 2 090 万人,女性 1 260 万人<sup>[4]</sup>。据调查,中国一般人群房颤患病率约 0.77%,随年龄增长趋势明显,80 岁以上人群患病率为 7.5%<sup>[1]</sup>。目前约 20% 的房颤患者合并有糖尿病<sup>[5]</sup>。与一般人群相比,糖尿病患者中的房颤发生风险显著

增加,房颤患病率为 2%~3%,并具有女性患者多于男性患者,年轻患者居多的特点<sup>[6-7]</sup>。ARIC 队列研究<sup>[3]</sup>显示,糖尿病患者房颤患病率为非糖尿病者的 2 倍。Benjamin 等<sup>[8]</sup>研究报道,经过 38 年随访,在多因素校正后,糖尿病是房颤发生的独立危险因素,男性和女性糖尿病患者房颤发生风险分别增加 40% 和 60%。一项基于丹麦人口的队列研究<sup>[7]</sup>显示,在多因素校正后,糖尿病使房颤发生风险增加了 19%,随着年龄增长房颤患病率下降,与老年组相比,中青年糖尿病患者房颤患病率更高,为正常人群的 2.34 倍。糖尿病对房颤发生风险的影响随着年龄增长而降低,反映了随着年龄增长而出现的其他房颤危险因素(如高血压、冠心病和代谢综合征等)的重要性。

### 2 糖尿病诱导房颤的病理生理学机制

糖尿病患者房颤发生风险增加的确切机制目前尚不清楚,研究认为可能和以下几方面有关。

## 2.1 心房结构重构

高血糖能刺激血管紧张素 II、活性氧物质、转化生长因子- $\beta$  和晚期糖基化终产物生产。这些促纤维化信号分子可增强心脏成纤维细胞对胶原的合成和分泌,导致心房间质纤维化并减慢心房传导速度,增加糖尿病对房颤的易感性<sup>[9]</sup>。此外,糖尿病和肥胖常共存,肥胖可增加心外膜脂肪组织厚度。研究表明,心外膜脂肪组织厚度增加与左心房的不良重构和房颤发生有关<sup>[10]</sup>。心外膜脂肪组织还可产生和释放多种细胞因子,其以旁分泌的方式发挥作用,从而影响心房重构,导致房颤发生<sup>[11]</sup>。

## 2.2 心房电重构

糖尿病患者心房肌离子通道电流会发生改变,引起心房肌动作电位各时相产生变化,从而增加房颤的发生率。除极期钠通道电流减少,影响心房肌动作电位上升速度,导致动作电位持续时间延长,减慢传导速度<sup>[12]</sup>。复极期瞬时外向钾通道电流、乙酰胆碱激活钾通道电流、钙激活钾通道电流均可减少,导致心房肌动作电位持续时间延长<sup>[13-14]</sup>。有研究发现,房颤患者心房肌钙激活钾通道表达减少,可能提示钙激活钾通道的减少和房颤的发生有关<sup>[15]</sup>。糖尿病患者的电重构还涉及到缝隙连接功能的改变,缝隙连接功能随着心房内连接蛋白的表达或定位改变而发生变化,从而影响心房传导速度。

## 2.3 心房自主神经重构

自主神经系统在房颤的发生和维持中发挥重要作用,心房自主神经重构被证实是糖尿病患者房颤易感性增加的关键因素<sup>[16]</sup>。高血糖可影响心房自主神经调节,导致心交感神经活性增强和副交感神经活性下降,诱导房颤的发生<sup>[17]</sup>。

## 3 糖尿病合并房颤患者卒中和出血风险增加

房颤是导致缺血性脑卒中的常见原因,房颤患者缺血性脑卒中的年发生率约为 5%,发生风险约是无房颤者的 2~7 倍<sup>[2]</sup>。糖尿病被证实是缺血性脑卒中的独立危险因素。Whisnant 等<sup>[18]</sup>研究发现,糖尿病患者卒中发生风险较非糖尿病患者高 2 倍。当房颤合并糖尿病时,血栓栓塞风险进一步增加,且患者卒中的死亡率比无糖尿病房颤患者更高<sup>[19]</sup>。Wang 等<sup>[20]</sup>进行的一项纳入 868 例房颤患者的前瞻性队列研究发现,糖尿病是房颤患者卒中发生的独立危险因素,合并糖尿病的房颤患者卒中发生的风险是无糖尿病房颤患者的 1.98 倍。Fangel 等<sup>[21]</sup>研究发现,房颤合并糖尿病患者的卒中风险随着糖化血红蛋白水平的升高而增加。房颤合并糖尿病患者卒中风险增加,可能与糖尿病导致的促血栓形成环境有关。糖尿病可导致血小板高反应性、促血栓标志物上升以及抑制纤维蛋白溶解<sup>[19]</sup>。因此,糖尿病是房颤患者卒中风险评估

(CHADS<sub>2</sub>系统对 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 系统)评分的重要组成部分。CHADS<sub>2</sub>系统对 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 系统评分在房颤患者卒中风险分层中发挥的预测价值已得到广泛验证,已成为目前指南所推荐的指导房颤患者预防卒中抗凝治疗的决策工具。糖尿病在两项评分系统中都记 1 分,强调了其与房颤患者卒中风险增加之间的关系。

值得注意的是,在卒中风险增加的同时,糖尿病合并房颤患者的出血风险也大大提高。Hylek 等<sup>[22]</sup>通过一项纳入 18 140 例房颤患者的研究表明,糖尿病是房颤患者口服抗凝药物出现出血事件的独立危险因素,与不合并糖尿病患者相比,合并糖尿病患者出血风险增加 1.24 倍。研究认为,糖尿病患者高血糖状态易导致微血管病变和血管渗漏,可直接增加出血风险<sup>[23]</sup>。糖尿病患者还可通过糖基化终产物形成、多元醇通路和蛋白激酶 C 途径激活等代谢异常导致糖尿病肾病,使抗凝药物代谢速率下降,间接增加出血风险<sup>[24]</sup>。目前已有多种评分系统用于评估房颤患者的出血风险,但指南推荐应用最广泛的 HAS-BLED 评分,当评分 $\geq 3$  分时提示出血高危风险,应规律复诊,防止出血事件。在临床中可应用 HAS-BLED 评分寻找可纠正的出血危险因素,不应仅根据评分结果拒绝高危患者接受抗凝治疗。

## 4 糖尿病合并房颤患者的相关治疗

### 4.1 抗凝治疗

由于房颤合并糖尿病患者的卒中风险增加,因此预防卒中是房颤合并糖尿病患者日常管理的基石。抗凝治疗为预防卒中发生的核心措施,可显著预防大多数房颤患者卒中发生风险并有效降低死亡率<sup>[25]</sup>。Hart 等<sup>[26]</sup>纳入 29 项试验(包括 28 044 例房颤患者)的荟萃分析发现,华法林抗凝治疗与对照组相比,可使卒中发生风险降低 64%。华法林主要抑制维生素 K 依赖的凝血因子合成,发挥抗凝作用,但服用期间易受药物、饮食等多种外界因素影响,增强或降低其抗凝效果,且需频繁监测凝血指标,调整用药剂量。新型口服抗凝药物,包括直接凝血酶 II a 抑制剂(达比加群)和凝血因子 Xa 抑制剂(利伐沙班、阿哌沙班和依度沙班),其在阻断凝血瀑布途径中发挥作用,达到强效抗凝效果。新型口服抗凝药物很少与药物或食物发生相互影响,且不需频繁监测凝血指标,可增加患者服药的便利性。此外,新型口服抗凝药物在预防房颤患者卒中方面的安全性和有效性得到广泛证实。2018 年欧洲心律协会房颤抗凝指南指出,新型口服抗凝药物已成为房颤患者卒中预防的首选药物。Coleman 等<sup>[27]</sup>研究了 11 034 例房颤合并糖尿病患者,经过随访发现,利伐沙班组抗凝患者的卒中(0.87%/年 vs 1.35%/年)和大出血事件(2.7%/年 vs 3%/年)

发生率均较华法林组降低。Brambatti 等<sup>[28]</sup>研究发现,对于房颤合并糖尿病患者,不同剂量的达比加群在预防卒中和大出血事件风险方面也存在差异。达比加群 150 mg 每日两次与华法林相比,卒中风险明显降低 ( $HR$  0.61, 95%  $CI$  0.41 ~ 0.91,  $P < 0.05$ ), 但大出血风险无明显差异。而达比加群 110 mg 每日两次在预防卒中方面的疗效与华法林相似, 但能明显降低大出血风险 ( $HR$  0.26, 95%  $CI$  0.11 ~ 0.65,  $P < 0.05$ )。由于新型口服抗凝药物的疗效、安全性和便利性等特点,近年来已逐渐将华法林取代。值得注意的是,新型口服抗凝药物也存在费用过高、缺乏有效的拮抗剂等问题,且在有机机械心脏瓣膜或风湿性心脏病二尖瓣狭窄的房颤患者中禁用。新型口服抗凝药物存在不同程度的肾脏代谢,而房颤合并糖尿病患者中部分患者由于糖尿病肾病导致了慢性肾功能不全。在这类患者中,新型口服抗凝药物应酌情减量使用,肾功能损害严重不推荐使用。因此,对于房颤合并糖尿病患者,在选择抗凝药物时应综合权衡利弊,慎重选择抗凝药物的种类和剂量。

#### 4.2 射频导管消融术和左心耳封堵术

射频导管消融术是目前根治房颤的一线疗法,特别是抗心律失常药物控制不佳或反复发作的症状性房颤。随着射频消融治疗的普及,消融术后的房颤复发问题越来越得到关注。Budzianowski 等<sup>[29]</sup>研究了 118 例行射频导管消融的房颤患者,经过 3 个月随访,发现糖尿病与术后房颤早期复发密切相关。Akkaya 等<sup>[30]</sup>通过对 178 例行射频消融的房颤患者研究发现,合并糖尿病患者的术后复发率显著高于无糖尿病患者 ( $HR$  1.946, 95%  $CI$  1.138 ~ 3.327,  $P < 0.05$ )。Anselmino 等<sup>[31]</sup>纳入了 15 项研究,有 1 464 例房颤合并糖尿病患者的荟萃分析发现,较高的糖化血红蛋白水平易导致消融术后的房颤复发 ( $P < 0.001$ )。因此,针对房颤合并糖尿病的患者,术前良好的血糖控制是降低消融术后复发的关键因素。左心耳封堵术是一种房颤患者抗凝治疗无效或禁忌的替代治疗方法。Litwinowicz 等<sup>[32]</sup>研究发现,左心耳封堵术可使合并糖尿病房颤患者卒中和出血风险降低 77% 和 100%, 普通房颤患者卒中和出血风险降低 85% 和 62%。研究显示,左心耳封堵术在合并糖尿病和未合并糖尿病房颤患者中具有相似的有效性和安全性。但目前有关左心耳封堵术在房颤合并糖尿病患者中的应用相对缺乏,需大规模对照研究进一步评估和探索。

#### 4.3 上游治疗

糖尿病合并房颤患者的传统治疗已日益成熟,由于房颤一旦发生就会形成恶性循环,导致更严重的临床后果。因此在糖尿病患者中进行预防房颤的上游治疗受到越来越多的关注。有研究<sup>[33]</sup>表明,服用二甲

双胍的糖尿病患者与未服药者相比,二甲双胍被证实能显著降低糖尿病患者房颤发生率 ( $HR$  0.81, 95%  $CI$  0.76 ~ 0.86,  $P < 0.001$ )。Pallisgaard 等<sup>[34]</sup>研究了 108 624 例服用二甲双胍的糖尿病患者,在此基础上加用噻唑烷二酮类药物或其他一种降糖药物,比较发现噻唑烷二酮类药物组房颤发生风险明显降低 (6.2% vs 10.2%,  $P < 0.05$ )。也有研究<sup>[35]</sup>发现,服用二甲双胍或噻唑烷二酮类药物与其他降糖药物相比,两组糖尿病患者间房颤发生率无明显差异。此外,二肽基肽酶-4 抑制剂作为近年来新研发的口服降糖药物,具有疗效稳定、低血糖发生率低和心血管安全性良好的优点。Chen 等<sup>[36]</sup>研究发现,服用二肽基肽酶-4 抑制剂的糖尿病患者发生房颤的风险低于未服用者 ( $OR$  0.65, 95%  $CI$  0.45 ~ 0.93,  $P < 0.05$ )。

#### 5 小结

房颤在糖尿病患者中的患病率高于一般人群,二者常合并存在。糖尿病患者房颤易感性增加的机制尚不完全清楚,目前认为与心房的结构重构、电重构和自主神经重构有关。糖尿病合并房颤患者的卒中和抗凝治疗出血风险增加,在选择抗凝药物时应进行综合权衡。良好的血糖控制可降低其射频消融术后房颤的复发率。上游治疗的重要性逐渐突显。因此,对糖尿病合并房颤的流行病学特点、发病机制、卒中和出血风险及相关治疗进行全面的认知和理解更有助于改善患者的不良预后。

#### 参考文献

- [1] 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): 15-18.
- [2] Lévy S, Maarek M, Coumel P, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France; the ALFA study. The College of French Cardiologists[J]. Circulation, 1999, 99(23): 3028-3035.
- [3] Huxley RR, Alonso A, Lopez FL, et al. Type 2 diabetes, glucose homeostasis and incident atrial fibrillation; the Atherosclerosis Risk in Communities study [J]. Heart, 2012, 98(2): 133-138.
- [4] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS[J]. Eur Heart J, 2016, 37(38): 2893-2962.
- [5] Pallisgaard JL, Lindhardt TB, Olesen JB, et al. Management and prognosis of atrial fibrillation in the diabetic patient[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2015, 13(6): 643-651.
- [6] Dahlqvist S, Rosengren A, Gudbjörnsdóttir S, et al. Risk of atrial fibrillation in people with type 1 diabetes compared with matched controls from the general population; a prospective case-control study[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2017, 5(10): 799-807.
- [7] Pallisgaard JL, Schjerning AM, Lindhardt TB, et al. Risk of atrial fibrillation in diabetes mellitus; a nationwide cohort study[J]. Eur J Prev Cardiol, 2016, 23(6): 621-627.
- [8] 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.
- [9] Bohne LJ, Johnson D, Rose RA, et al. The association between diabetes mellitus and atrial fibrillation: clinical and mechanistic insights [J]. Front Physiol,

- 2019;10:135.
- [10] Sanghai SR, Sardana M, Hansra B, et al. Indexed left atrial adipose tissue area is associated with severity of atrial fibrillation and atrial fibrillation recurrence among patients undergoing catheter ablation[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2018, 5: 76.
  - [11] Nagy E, Jermendy AL, Merkely B, et al. Clinical importance of epicardial adipose tissue[J]. *Arch Med Sci*, 2017, 13(4): 864-874.
  - [12] Liu C, Liu R, Fu H, et al. Pioglitazone attenuates atrial remodeling and vulnerability to atrial fibrillation in alloxan-induced diabetic rabbits[J]. *Cardiovasc Ther*, 2017, 35(5). DOI:10.1111/1755-5922.12284.
  - [13] Zhang Y, Welzig CM, Picard KL, et al. Glycogen synthase kinase-3 $\beta$  inhibition ameliorates cardiac parasympathetic dysfunction in type 1 diabetic Akita mice[J]. *Diabetes*, 2014, 63(6): 2097-2113.
  - [14] Yi F, Ling TY, Lu T, et al. Down-regulation of the small conductance calcium-activated potassium channels in diabetic mouse atria[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(11): 7016-7026.
  - [15] Skibshye L, Poulet C, Diness JG, et al. Small-conductance calcium-activated potassium(SK) channels contribute to action potential repolarization in human atria[J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 103(1): 156-167.
  - [16] Serban RC, Scridon A. Data linking diabetes mellitus and atrial fibrillation—how strong is the evidence? From epidemiology and pathophysiology to therapeutic implications[J]. *Can J Cardiol*, 2018, 34(11): 1492-1502.
  - [17] Bell DSH, Goncalves E. Atrial fibrillation and type 2 diabetes: prevalence, etiology, pathophysiology and effect of anti-diabetic therapies[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(2): 210-217.
  - [18] Whisnant JP, Wiebers DO, Ofallon WM, et al. A population-based model of risk factors for ischemic stroke: Rochester, Minnesota[J]. *Neurology*, 1996, 47(6): 1420-1428.
  - [19] Itzhaki Ben Zadok O, Eisen A. Use of non-vitamin K oral anticoagulants in people with atrial fibrillation and diabetes mellitus[J]. *Diabet Med*, 2018, 35(5): 548-556.
  - [20] Wang TJ, Massaro JM, Levy D, et al. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study[J]. *JAMA*, 2003, 290(8): 1049-1056.
  - [21] Fangel MV, Nielsen PB, Kristensen JK, et al. Glycemic status and thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation and type 2 diabetes mellitus[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2019, 12(5): e007030.
  - [22] Hylek EM, Held C, Alexander JH, et al. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: the ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(20): 2141-2147.
  - [23] Zhang Z, Zhai Z, Yang Y, et al. Diabetes mellitus is associated with increased bleeding in pulmonary embolism receiving conventional anticoagulant therapy: findings from a “real-world” study[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2017, 43(4): 540-549.
  - [24] Sohal AS, Gangji AS, Crowther MA, et al. Uremic bleeding: pathophysiology and clinical risk factors[J]. *Thromb Res*, 2006, 118(3): 417-422.
  - [25] Lip G, Freedman B, de Caterina R, et al. Stroke prevention in atrial fibrillation: past, present and future. Comparing the guidelines and practical decision-making[J]. *Thromb Haemost*, 2017, 117(7): 1230-1239.
  - [26] Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation[J]. *Ann Intern Med*, 2007, 146(12): 857-867.
  - [27] Coleman CI, Bunz TJ, Eriksson D, et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban vs warfarin in people with non-valvular atrial fibrillation and diabetes: an administrative claims database analysis[J]. *Diabet Med*, 2018, 35(8): 1105-1110.
  - [28] Brambatti M, Darius H, Oldgren J, et al. Comparison of dabigatran versus warfarin in diabetic patients with atrial fibrillation; results from the RE-LY trial[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 196: 127-131.
  - [29] Budzianowski J, Hiezkiewicz J, Burchardt P, et al. Predictors of atrial fibrillation early recurrence following cryoballoon ablation of pulmonary veins using statistical assessment and machine learning algorithms[J]. *Heart Vessels*, 2019, 34(2): 352-359.
  - [30] Akkaya E, Berkowitsch A, Zaltsberg S, et al. Five-year outcome and predictors of success after second-generation cryoballoon ablation for treatment of symptomatic atrial fibrillation[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 266: 106-111.
  - [31] Anselmino M, Matta M, D'Ascenzo F, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis[J]. *Europace*, 2015, 17(10): 1518-1525.
  - [32] Litwinowicz R, Bartus M, Ceranowicz P, et al. Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in diabetes mellitus patients with atrial fibrillation: long-term results[J]. *J Diabetes*, 2019, 11(1): 75-82.
  - [33] Chang SH, Wu LS, Chiou MJ, et al. Association of metformin with lower atrial fibrillation risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based dynamic cohort and in vitro studies[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2014, 13: 123.
  - [34] Pallisgaard JL, Lindhardt TB, Staerk L, et al. Thiazolidinediones are associated with a decreased risk of atrial fibrillation compared with other antidiabetic treatment: a nationwide cohort study[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2017, 3(3): 140-146.
  - [35] Pallisgaard JL, Brooks MM, Chaitman BR, et al. Thiazolidinediones and risk of atrial fibrillation among patients with diabetes and coronary disease[J]. *Am J Med*, 2018, 131(7): 805-812.
  - [36] Chen HY, Yang FY, Jong GP, et al. Antihyperglycemic drugs use and new-onset atrial fibrillation in elderly patients[J]. *Eur J Clin Invest*, 2017, 47(5): 388-393.

收稿日期: 2019-07-04