

房性期前收缩与心房颤动相关性的研究进展

任宏强¹ 赵利² 张永恒¹

(1. 遂宁市中心医院心血管中心, 四川 遂宁 629000; 2. 遂宁市中心医院急救中心, 四川 遂宁 629000)

【摘要】 房性期前收缩是一种十分常见的心律失常, 近年来有研究表明房性期前收缩与一般人群、心脏病患者及隐源性脑卒中患者心房颤动的发生均显著相关, 且频发房性期前收缩可增加心脏外科术后心房颤动的发生风险, 而房性期前收缩与心房颤动复发是否存在相关性仍存在争议, 现针对房性期前收缩与心房颤动相关性的研究进展做一综述。

【关键词】 房性期前收缩; 心房颤动; 脑卒中

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.02.008

Relationship Between Premature Atrial Beats and Atrial Fibrillation

REN Hongqiang¹, ZHAO Li², ZHANG Yongheng¹

(1. Cardiovascular Center, Suining Central Hospital, Suining 629000, Sichuan, China; 2. Emergency Center, Suining Central Hospital, Suining 629000, Sichuan, China)

【Abstract】 Premature atrial beats (PABs) is a very common arrhythmia. Recent studies shown that PABs are associated with the occurrence of atrial fibrillation in the general population, heart disease patients, and cryptogenic stroke patients. Moreover, frequent PABs can increase the risk of atrial fibrillation after cardiac surgery. However, the relationship between PABs and atrial fibrillation recurrence remains controversial. This article reviews the research progress of the relationship between PABs and atrial fibrillation.

【Key words】 Premature atrial beats; Atrial fibrillation; Cerebral stroke

心房颤动(房颤)是临床上最常见的持续性心律失常,其可显著增加心力衰竭及缺血性脑卒中的发生风险,并增加全因死亡风险^[1]。高龄、高血压、糖尿病、肥胖、冠状动脉疾病、慢性肾脏病、瓣膜性心脏病和心力衰竭均为房颤发生的独立危险因素^[1]。房性期前收缩也十分常见,约99%的成年人在24小时心电监测中至少出现一次房性期前收缩,传统观点认为房性期前收缩无显著的临床意义^[2-3]。但近年来有研究发现房性期前收缩可增加房颤的发生风险,也为心脏外科术后房颤发生的独立危险因素,而房性期前收缩与房颤的复发是否存在相关性仍存在争议^[4-7]。

1 房性期前收缩与新发房颤相关性

1.1 房性期前收缩与一般人群新发房颤相关性

近年来大量研究表明房性期前收缩与一般人群房颤发生显著相关。起初 Acharya 等^[4]对1357例退伍军人平均随访7.5年发现频发房性期前收缩(≥ 100 次/d)为房颤发生的独立危险因素(HR 2.97, $P < 0.001$)。而后

Kumarathurai 等^[8]对646例无房颤、卒中或心血管疾病史的人群平均随访14.4年,也发现房性期前收缩可显著增加房颤的发生风险,且将房性期前收缩加至 Framingham 房颤风险模型可明显提高预测模型的准确性(曲线下面积:72.6 vs 65.6, $P = 0.008$)。此外最近一项荟萃分析也发现频发房性期前收缩可使一般人群房颤风险增加3倍^[9]。O'Neal 等^[10]除发现常规心电图中存在房性期前收缩可显著增加房颤的发生风险外,还表明这一相关性不受种族及性别的影响。综上所述,房性期前收缩为房颤发生的独立危险因素,并可预测远期房颤的发生,因此对于房性期前收缩负荷较高的人群,应积极干预房性期前收缩,以防房颤的发生。

运动试验常可诱发出房性期前收缩, Hwang 等^[11]对998例行踏车运动试验的患者平均随访356d发现踏车运动试验时出现的频发房性期前收缩(任一阶段房性期前收缩 >5 次)为新发房颤的独立危险因素(HR 15.23, $P < 0.001$)。此外一项研究对2350人平均随访

8 年,发现睡眠时房性期前收缩负荷 >21.15 次/h 也为房颤发生的独立危险因素($HR\ 2.99$)^[12]。多项研究表明正常活动状态、运动过程中或是睡眠时出现的频发房性期前收缩均可显著增加房颤的发生风险。

1.2 房性期前收缩与心脏病患者新发房颤相关性

Younis 等^[13]对 6 523 例心脏病患者(包括心肌梗死、心力衰竭、心脏瓣膜术后及心肌炎患者)平均随访 2.5 年发现在心脏康复治疗中,运动试验时出现房性期前收缩可显著增加房颤的发生风险,多元回归校正其他危险因素后房性期前收缩仍为房颤发生的独立危险因素。Nortamo 等^[14]对 1 710 例冠状动脉疾病患者平均随访 5.6 年,多元回归校正 CHARGE 模型中房颤的危险因素(包括年龄、身高、体重、血压、吸烟、糖尿病、心肌梗死史及左室射血分数)后发现房性期前收缩 $>1\ 409$ 次/d 为冠状动脉疾病患者新发房颤的独立危险因素($HR\ 8.139, P<0.001$),且将房性期前收缩加至 CHARGE 模型中可显著提高该预测模型的准确性。Teuwen 等^[15]对 573 例先天性心脏病患者平均随访 51.6 个月,29 例发生房颤,研究发现房性期前收缩负荷与房颤发生显著相关,左房扩大、合并症及年龄均可预测房颤的发生,将房性期前收缩增加至这一预测模型中可显著提高预测的准确性。综上所述,在心脏疾病患者中,房性期前收缩为房颤发生的独立危险因素,并可预测远期房颤的发生。

1.3 房性期前收缩与隐源性脑卒中患者新发房颤相关性

隐源性脑卒中是指通过系统性检查仍无法明确病因的缺血性脑卒中,Kochhäuser 等^[16]对 70 例隐源性脑卒中患者平均随访 536 d,12 例发生房颤,研究发现房颤组基线房性期前收缩负荷显著高于非房颤组,房性期前收缩 >14.1 次/h 为隐源性脑卒中患者发生房颤的独立危险因素。此外 Todo 等^[17]在 66 例隐源性脑卒中患者中也研究发现房性期前收缩负荷 >222 次/d 为房颤发生的独立危险因素。大部分的隐源性脑卒中患者是由于血栓栓塞,称为不明原因栓塞性脑梗死(embolic stroke of undetermined source, ESUS)^[18]。Víctor 等^[19]对 65 例 ESUS 患者平均随访 17.1 个月发现房性期前收缩可显著增加这些患者的房颤发生风险,24 小时动态心电图中心房性期前收缩负荷 $>0.15\%$ 预测 ESUS 患者发生房颤的敏感性为 88.9%,特异性为 90%。此外, Ntaios 等^[20]对 853 例 ESUS 患者平均随访 3.4 年,125 例发生房颤,研究发现房颤发生率随着房性期前收缩负荷的增加而显著增高,多元回归显示常规心电图中心房性期前收缩 >2 次为 ESUS 患者发生房颤的独立危险因素,且常规心电图中心存在房性期前收缩预测房颤发生的阴性预测值为

91.4%。综上所述,频发房性期前收缩可显著增加隐源性脑卒中患者的房颤发生风险,故应加强对此类人群的心电监测。

1.4 房性期前收缩与心脏外科术后新发房颤相关性

房颤是心脏外科术后常见的并发症之一,20%~60% 的患者在心脏外科术后可出现房颤,起初有研究发现房性期前收缩可参与大多数心脏外科术后房颤的触发机制^[21]。最近 Hashimoto 等^[5]在 70 例行冠状动脉搭桥术的患者中发现 22 例出现术后房颤,房颤组术前房性期前收缩负荷较非房颤组明显增加($4\ 128$ 次/d vs 69 次/d, $P<0.001$),多元回归校正其他术后房颤的危险因素(年龄、吸烟和脑钠肽水平等)后发现房性期前收缩 >47 次/d 是术后房颤的有效预测指标($OR\ 67, P=0.001$),此外术后房颤的发生风险随着房性期前收缩负荷的增加而增加。因此,心脏外科术前评估房性期前收缩负荷对于预测术后房颤极为重要,高风险的患者更应加强围手术期的管理以防房颤的发生。

2 房性期前收缩与房颤复发相关性

2.1 房性期前收缩与电复律后房颤复发相关性

Poci 等^[6]对 172 例房颤患者行电复律治疗,记录电复律后 5 min 的心电图,随访一周发现电复律后的房性期前收缩与即刻复发及 1 周后复发均无明显相关性。Chong 等^[22]在 44 例房颤患者中也研究发现电复律后房性期前收缩负荷与房颤复发无明显相关性。然而 Varounis 等^[7]对 47 例房颤患者行电复律治疗,恢复窦性心律后进行 24 小时动态心电图检测,随访 1 个月发现复发组与未复发组相比基线房性期前收缩负荷显著增高,房性期前收缩 >32 次/d 是房颤复发的独立危险因素($HR\ 4.5, 95\% CI\ 1.7 \sim 11.7$)。此外 Maounis 等^[23]对 71 例房颤患者行电复律后随访 1 年也发现电复律后房性期前收缩负荷 >10 次/h 可显著增加房颤的复发风险($RR\ 2.57$),受试者工作特征曲线显示房性期前收缩负荷 >10 次/h 预测房颤复发的敏感性为 70.3%,特异性为 76.5%。因此,房性期前收缩与房颤电复律后复发是否存在相关性仍存在争议,需大样本研究进一步探讨。

2.2 房性期前收缩与导管消融复律后房颤复发相关性

2.2.1 房性期前收缩与射频消融复律后房颤复发相关性

Nakamaru 等^[24]对 565 例行射频消融复律治疗的房颤患者平均随访 670 d,术中肺静脉隔离后异丙肾上腺素诱发非肺静脉起源的房性期前收缩,研究发现非肺静脉起源的房性期前收缩与房颤复发无明显相关性。Gang 等^[25]对 124 例房颤患者行射频消融后平均

随访 4.2 年,发现复发组较未复发组术后 6 个月时的房性期前收缩负荷更重(462 次/d vs 77 次/d, $P = 0.02$),多元回归校正其他房颤复发的危险因素后发现术后 6 个月时房性期前收缩负荷 ≥ 142 次/d 为房颤晚期复发的独立危险因素($HR\ 2.84, P = 0.01$)。Alhede 等^[26]对 125 例行射频消融术的房颤患者随访 24 个月,发现术后房性期前收缩 ≥ 738 次/d 可显著增加房颤复发风险($HR\ 4.6, P < 0.001$),在空白期房颤复发的患者中,术后高房性期前收缩负荷可增加晚期房颤复发风险,而术后低房性期前收缩负荷的患者远期房颤复发风险也较低。因此在空白期房颤复发的患者中如果房性期前收缩负荷较高,可再次行肺静脉隔离术以防房颤的复发。

2.2.2 房性期前收缩与冷冻球囊消融后房颤复发相关性

Velagic 等^[27]对 70 例房颤患者行冷冻球囊消融隔离肺静脉,术中成功隔离肺静脉后使用异丙肾上腺素来诱发房性期前收缩,平均随访 13.5 个月,多元回归显示异丙肾上腺素诱发的房性期前收缩为房颤复发的独立危险因素($HR\ 7.5, P = 0.005$)。Coutino 等^[28]对 170 例房颤患者行冷冻球囊消融术,术后随访 14 个月,研究发现术后频发房性期前收缩组(>76 次/d)房颤复发率显著高于无频发房性期前收缩组(47.5% vs 11.9%, $P < 0.001$),多元回归显示术后房性期前收缩负荷 >76 次/d 为房颤复发的独立危险因素。除对房颤术后的房性期前收缩负荷进行评估外,最近一项研究对 684 例房颤患者在导管消融复律(288 例射频消融与 396 例冷冻球囊消融)前评估房性期前收缩负荷,术后平均随访 604 d,研究发现术前房性期前收缩负荷与空白期房颤复发及远期房颤复发均无明显相关性^[29]。

关于房性期前收缩与房颤复发是否存在相关性仍存在争议,其相关性可能与房性期前收缩检测的时间有关。导管消融术前的房性期前收缩负荷与房颤复发无明显相关性;术中异丙肾上腺素诱发的房性期前收缩是否可增加房颤复发风险仍存在争议,需要大样本研究进一步探讨;导管消融术后的房性期前收缩可能来源于肺静脉外组织,也可能由于肺静脉隔离术后电位恢复,大量研究表明术后频发房性期前收缩可增加房颤的复发风险。

3 房性期前收缩与房颤相关性潜在机制

大量研究表明房性期前收缩可显著增加房颤发生及复发风险,相关机制可能如下:(1)频发房性期前收缩与左房容积增加及左房收缩功能下降显著相关,从而诱发左房重构及左房心肌病,参与房颤的发生发

展^[30-31];(2)肺静脉起源的房性期前收缩可触发房颤,频发房性期前收缩被认为是亚临床房颤的标志^[32];(3)房性期前收缩与高龄、高血压显著相关,这些均为房颤发生的独立危险因素^[33]。

4 小结

综上所述,频发房性期前收缩可显著增加一般人群及心脏病患者的房颤发生风险,因此对频发房性期前收缩患者,应积极降低房性期前收缩负荷,从而对房颤进行一级预防。此外大量研究表明频发房性期前收缩也可预测隐匿性脑卒中患者房颤的发生,这一发现对选择高危患者来进行长程心律监测有重要参考价值,应加强对高房性期前收缩负荷的隐匿性脑卒中患者的心电监测,及早发现房颤。而对于房性期前收缩与房颤复发是否存在相关性仍存在争议,需要大样本临床研究进一步评价。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Conen D, Adam M, Roche F, et al. Premature atrial contractions in the general population: frequency and risk factors[J]. Circulation, 2012, 126(19):2302-2308.
- [3] Marcus GM, Dewland TA. Premature atrial contractions: a wolf in sheep's clothing?[J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 66(3):242-244.
- [4] Acharya T, Tringali S, Bhullar M, et al. Frequent atrial premature complexes and their association with risk of atrial fibrillation[J]. Am J Cardiol, 2015, 116(12):1852-1857.
- [5] Hashimoto M, Yamauchi A, Inoue S. Premature atrial contraction as a predictor of postoperative atrial fibrillation[J]. Asian Cardiovasc Thorac Ann, 2015, 23(2):153-156.
- [6] Poci D, Abrahamsson BM, Bergfeldt L, et al. Burden and timing of premature atrial contractions after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation do not predict its recurrence[J]. Clin Cardiol, 2008, 31(10):492-497.
- [7] Varounis C, Dargatzis N, Maounis T, et al. Atrial premature complexes and heart rate have prognostic significance in 1-month atrial fibrillation recurrence after electrical cardioversion[J]. Europace, 2007, 9(8):633-637.
- [8] Kumarathurai P, Mouridsen MR, Mattsson N, et al. Atrial ectopy and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as predictors of atrial fibrillation: a population-based cohort study[J]. Europace, 2017, 19(3):364-370.
- [9] Prasitlumkum N, Rattanawong P, Limprutthidham N, et al. Frequent premature atrial complexes as a predictor of atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis[J]. J Electrocardiol, 2018, 51(5):760-767.
- [10] O'Neal WT, Kamel H, Judd SE, et al. Usefulness of atrial premature complexes on routine electrocardiogram to determine the risk of atrial fibrillation (from the REGARDS study)[J]. Am J Cardiol, 2017, 120(5):782-785.
- [11] Hwang JK, Gwag HB, Park SJ, et al. Frequent atrial premature complexes during exercise: a potent predictor of atrial fibrillation[J]. Clin Cardiol, 2018, 41(4):458-464.
- [12] Raman D, Kaffashi F, Lui LY, et al. Polysomnographic heart rate variability indices and atrial ectopy associated with incident atrial fibrillation risk in older community-dwelling men[J]. JACC Clin Electrophysiol, 2017, 3(5):451-460.
- [13] Younis A, Nof E, Israel A, et al. Relation of atrial premature complexes during

- exercise stress testing to the risk for the development of atrial fibrillation in patients undergoing cardiac rehabilitation [J]. *Am J Cardiol*, 2018, 122 (3): 395-399.
- [14] Nortamo S, Kenttä TV, Ukkola O, et al. Supraventricular premature beats and risk of new-onset atrial fibrillation in coronary artery disease [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2017, 28 (11): 1269-1274.
- [15] Teuwen CP, Korevaar TIM, Coolen RL, et al. Frequent atrial extrasystolic beats predict atrial fibrillation in patients with congenital heart defects [J]. *Europace*, 2018, 20 (1): 25-32.
- [16] Kochhäuser S, Decherer DG, Dittich R, et al. Supraventricular premature beats and short atrial runs predict atrial fibrillation in continuously monitored patients with cryptogenic stroke [J]. *Stroke*, 2014, 45 (3): 884-886.
- [17] Todo K, Iwata T, Doijiri R, et al. Frequent premature atrial contractions in cryptogenic stroke predict atrial fibrillation detection with insertable cardiac monitoring [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2020, 49 (2): 144-150.
- [18] Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct [J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13 (4): 429-438.
- [19] Víctor CU, Carolina PE, Jorge TR, et al. Incidence and predictive factors of hidden atrial fibrillation detected by implantable loop recorder after an embolic stroke of undetermined source [J]. *J Atr Fibrillation*, 2018, 11 (3): 2078.
- [20] Ntaios G, Perlepe K, Lambrou D, et al. Supraventricular extrasystoles on standard 12-lead electrocardiogram predict new incident atrial fibrillation after embolic stroke of undetermined source: the AF-ESUS study [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2020, 29 (4): 104626.
- [21] Jideus L, Kesek M, Joachimsson PO, et al. The role of premature atrial contractions as the main triggers of postoperative atrial fibrillation [J]. *J Electrocardiol*, 2006, 39 (1): 48-54.
- [22] Chong JJ, Kumar S, Thomas L, et al. Supraventricular ectopy and recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion [J]. *Europace*, 2006, 8 (5): 341-344.
- [23] Maounis T, Kyrozi E, Katsaros K, et al. The prognostic significance of atrial arrhythmias recorded early after cardioversion for atrial fibrillation [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2001, 24 (7): 1076-1081.
- [24] Nakamaru R, Okada M, Tanaka N, et al. Outcomes after atrial fibrillation ablation in patients with premature atrial contractions originating from non-pulmonary veins [J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2019, 5 (11): 1319-1327.
- [25] Gang UJ, Nalliah CJ, Lim TW, et al. Atrial ectopy predicts late recurrence of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2015, 8 (3): 569-574.
- [26] Alhede C, Johannessen A, Dixen U, et al. Higher burden of supraventricular ectopic complexes early after catheter ablation for atrial fibrillation is associated with increased risk of recurrent atrial fibrillation [J]. *Europace*, 2016, 20 (1): 50-57.
- [27] Velagic V, Stroker E, de Asmundis C, et al. Clinical value of induction protocol after second generation cryoballoon ablation for paroxysmal atrial fibrillation [J]. *Europace*, 2018, 20 (5): 778-785.
- [28] Coutino HE, Abugattas JP, Levinstein M, et al. Role of the burden of premature atrial contractions during the blanking period following second-generation cryoballoon ablation in predicting late recurrences of atrial arrhythmias [J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2017, 49 (3): 329-335.
- [29] Lanter EAH, Teuwen CP, Hokken T, et al. Early markers of atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation [J]. *J Arrhythm*, 2020, 36 (2): 304-310.
- [30] John AG, Hirsch GA, Stoddard MF. Frequent premature atrial contractions impair left atrial contractile function and promote adverse left atrial remodeling [J]. *Echocardiography*, 2018, 35 (9): 1310-1317.
- [31] 陶依尧, 杨东辉. 房间传导阻滞在心房颤动与缺血性卒中中预测中的意义 [J]. *心血管病学进展*, 2019, 40 (6): 877-880.
- [32] Jensen TJ, Haarbo J, Pehrson SM, et al. Impact of premature atrial contractions in atrial fibrillation [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2004, 27 (4): 447-452.
- [33] Inohara T, Kohsaka S, Okamura T, et al. Long-term outcome of healthy participants with atrial premature complex: a 15-year follow-up of the NIPPON DATA 90 Cohort [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (11): e80853.

收稿日期: 2020-05-18

(上接第 122 页)

- [39] Ortiz F, García JA, Acuña-Castroviejo D, et al. The beneficial effects of melatonin against heart mitochondrial impairment during sepsis: inhibition of iNOS and preservation of nNOS [J]. *J Pineal Res*, 2014, 56 (1): 71-81.
- [40] Zeng N, Xu J, Yao W, et al. Brain-derived neurotrophic factor attenuates septic myocardial dysfunction via eNOS/NO pathway in rats [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 1721434.
- [41] Suliman HB, Keenan JE, Piantadosi CA. Mitochondrial quality-control dysregulation in conditional HO-1^{-/-} mice [J]. *JCI insight*, 2017, 2 (3): e89676.
- [42] Yan XT, He XH, Wang YL, et al. Transduced PEP-1-heme oxygenase-1 fusion protein attenuates lung injury in septic shock rats [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 6403861.
- [43] He C, Zhang W, Li S, et al. Edaravone improves septic cardiac function by inducing an HIF-1 α /HO-1 pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 5216383.

收稿日期: 2020-10-13