

# 肥厚型心肌病并发心房颤动的危险因素研究进展

马秀英<sup>1</sup> 贾锋鹏<sup>1,2</sup>

(1. 重庆医科大学研究生院, 重庆 400010; 2. 重庆医科大学附属第一医院心内科, 重庆 400010)

**【摘要】** 肥厚型心肌病 (HCM) 是最常见的遗传性心肌病之一, 人群患病率为 1/200。HCM 患者中并发心房颤动 (房颤) 者约占 20%。心房颤动的发生使 HCM 患者心脏舒张功能进一步恶化, 增加了缺血性卒中/体循环栓塞的发生率, 在植入心脏复律除颤器的患者中诱发更多的不合理放电, 导致 HCM 患者心血管死亡及全因死亡事件发生的概率升高, 预后明显下降。HCM 患者发生心房颤动与某些临床特征或遗传异质性相关, 心电图、心脏超声和磁共振等影像学相关指标可以预测心房颤动发生的风险。通过 HCM 患者发生心房颤动的危险因素研究, 有利于早期进行危险分层、心房颤动筛查和干预, 从而改善其预后和生活质量。

**【关键词】** 肥厚型心肌病; 心房颤动; 危险因素

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.12.005

## Risk Factors of Hypertrophic Cardiomyopathy Complicated with Atrial Fibrillation

MA Xiuying<sup>1</sup>, JIA Fengpeng<sup>1,2</sup>

(1. Chongqing Medical University Graduate School, Chongqing 400010, China; 2. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

**【Abstract】** Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is one of the most common genetic cardiac disorders and has a prevalence of 1/200. Atrial fibrillation (AF) occurs in approximately 20% of HCM patients. The occurrence of AF further deteriorates the impaired diastolic function, increases the risk of ischemic stroke/systemic embolism, and induces more unreasonable discharges in patients implanted with cardioverter defibrillator, which leads to an increased probability of cardiovascular death and all-cause death events in HCM patients. Some clinical features or genetic heterogeneity are susceptible to AF in HCM patients. Indicators from electrocardiogram, cardiac ultrasound and magnetic resonance imaging can predict the risk of AF occurrence. To summarize the risk factors of atrial fibrillation in patients with HCM can facilitate the risk stratification, screening and management of AF, thus improving the prognosis and quality of life in patients with HCM.

**【Key words】** Hypertrophic cardiomyopathy; Atrial fibrillation; Risk factors

### 1 背景

肥厚型心肌病 (hypertrophic cardiomyopathy, HCM) 为最常见的遗传性心肌病之一, 其人群患病率为 1/200<sup>[1]</sup>。HCM 常合并各种类型的心律失常, 其中以心房颤动 (房颤) 最为常见, 其发生率约为 20%<sup>[2-3]</sup>。HCM 发生房颤时, 其心房收缩功能丧失, 快速且不规则的心室率使心脏舒张功能进一步减退, 再者因左心室充盈减少, 流出道梗阻进一步加重, 导致心输出量明显减少, 可见 HCM 患者对房颤耐受性较差, 合并房颤的 HCM 患者房颤相关栓塞事件、植入型心律转复除颤器 (implantable cardioverter defibrillator, ICD) 植入后异常放电、心血管死亡及全因死亡的风险均显著提高。CHA<sub>2</sub>SD<sub>2</sub>-VASc=0 分的合并 HCM 的房颤患者, 其缺

血性卒中/体循环栓塞发生风险, 等同于 CHA<sub>2</sub>SD<sub>2</sub>-VASc=3 分的不合并 HCM 的房颤患者<sup>[4]</sup>。植入 ICD 的 HCM 患者中约 20% 发生不合理放电, 其中约 3/4 是因为室上性心动过速被误认为室性心动过速, 其中房颤占比>80%<sup>[5]</sup>。HCM 合并房颤患者的心血管死亡及全因死亡事件均较不合并房颤者显著升高, 其 HR 分别为 1.60 和 1.52<sup>[6]</sup>。越来越多的证据表明, HCM 患者发生房颤具有某些临床特征或遗传异质性, 如 HCM 合并高血压、阻塞性睡眠呼吸暂停或某些基因突变导致房颤易感性增加; 也可以通过心电图、心脏超声和磁共振等影像学相关指标评估心房功能来预测房颤发生的风险。因此研究发现 HCM 合并房颤的危险因素, 有利于早期筛查高危人群, 及早进行干预, 从而改善此

类患者的临床预后及生活质量。

## 2 HCM 患者合并房颤的危险因素

### 2.1 HCM 患者合并房颤的临床危险因素

年龄、性别、肥胖、高血压、糖尿病、心力衰竭和阻塞性睡眠呼吸暂停等为房颤发生的常见临床危险因素<sup>[4]</sup>。由于 HCM 患者存在特殊的心脏结构及功能异常,其发生房颤的临床危险因素较一般人群相似,但也存在差异。HCM Risk-AF 研究中提示,女性、年龄、NYHA 分级、高血压及冠状动脉血管病变与 HCM 患者房颤发生相关<sup>[3]</sup>。长期服用血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素 II 受体阻滞剂类药物及糖尿病病史是 HCM 患者发生房颤的危险因素<sup>[7]</sup>,代谢综合征和肥胖在 HCM 合并房颤患者中也较常见,但它们并非其房颤发生的独立危险因素<sup>[8]</sup>。阻塞性睡眠呼吸暂停使 HCM 患者房颤的发生率增加 2~4 倍,并且是房颤发生率及致死率的独立危险因素<sup>[9-10]</sup>。

有研究发现,部分血清学指标与 HCM 患者房颤发生相关。Liu 等<sup>[11]</sup>研究了外周血中大内皮素-1、N 末端脑钠肽前体(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)、肌钙蛋白 I 和高敏 C 反应蛋白 4 种血清学标志物与 HCM 房颤发生之间的关系,结果显示大内皮素-1 是房颤发生的独立预测因子。另一项研究也发现,大内皮素-1 与左房大小、左房功能及房颤发生显著相关,其与外周血 NT-ProBNP 水平呈正相关<sup>[12]</sup>。Tuluze 等<sup>[13]</sup>发现 HCM 患者发生房颤,其外周血 NT-proBNP 水平更高。在目前研究的血清学标志物中,大内皮素-1 相比于 NT-proBNP 等其他指标,对 HCM 患者房颤发生具有较高的预测价值。

### 2.2 HCM 患者合并房颤的心电图相关预测指标

HCM 患者左房压力增高,心房心肌纤维化,从而导致左房电重塑易于房颤发生。体表心电图可间接反映左心房电活动变化,对 HCM 患者房颤发生具有预测价值。最大 P 波时限反映了心房内和心房间电活动传导时间延长,最大 P 波时限>140 ms 可能为房颤发生的预测指标。P 波分散度是最大 P 波时限与最小 P 波时限之间的差值,反映心房电活动传导的不均匀程度。近期 Tuluze 等<sup>[13]</sup>的一项前瞻性研究证实 P 波离散度>47.5 ms 可预测 HCM 房颤的发生,其敏感性与特异性分别为 78% 和 72%。

HCM 的主要病理基础为心室肥大和心肌纤维化。反映心室肌除极与复极异常的心电图指标如校正的 QT 间期(corrected QT interval, QTc)与碎裂 QRS 波群(fragmented QRS, fQRS)等与房颤发生相关<sup>[14]</sup>。有研究证明 fQRS 是单纯心脏冠状动脉搭桥术后患者新发房颤的独立危险因素<sup>[15]</sup>。在 HCM 患者中,闻松男、李

邦合等<sup>[16-17]</sup>也发现 QTc 延长与 fQRS 是 HCM 合并房颤患者行首次射频消融术后复发的独立预测因子,其中 QTc 延长>448 ms 可以预测房颤复发,联合 fQRS 与 QTc 延长>448 ms 对房颤复发的预测优于其中任一指标<sup>[16]</sup>。

目前已有大量研究证明最大 P 波时限与 P 波离散度对房颤发生具有预测价值,部分研究证明 fQRS 与 QTc 延长对 HCM 首次房颤消融术后复发有预测价值,但上述这些心电图指标对 HCM 患者房颤发生的预测价值仍需更多的临床研究来证实,且需要更多研究探讨 fQRS 与 QTc 延长对 HCM 患者房颤的发生是否具有预测价值。

### 2.3 HCM 患者合并房颤的心脏超声相关预测指标

HCM 患者左室肥厚、左室舒张功能减退、流出道梗阻和二尖瓣反流等导致左室充盈压增高,从而继发左房压力增高、纤维化瘢痕形成、左房增大和左房功能下降,最终易诱发房颤发生。因此反映左房压力升高及左房结构功能异常的心脏超声指标可预测 HCM 患者房颤的发生<sup>[3,18]</sup>。左房直径是常用的预测房颤发生的超声指标,不同研究采用的左房直径截断值不一,现最常用是左房直径>45 mm<sup>[3]</sup>,但 Debonnaire 等<sup>[18]</sup>发现 59% 的合并新发房颤的 HCM 患者左房直径<45 mm,相比左房直径,左房容积指数及左房功能对房颤发生的预测价值更高,以左房容积指数<37 mL/m<sup>2</sup>和左房应变率>23.4%为截断值,对 HCM 患者 5 年内房颤发生的阴性预测价值分别为 93% 和 98%。Tuluze 等<sup>[13]</sup>发现左房总射血分数、左房主动射血分数与房颤发生相关,左房总射血分数以 49% 为截断值,对房颤预测的敏感度为 72%,特异性为 81%。二维斑点追踪心脏超声更精准地检测 HCM 患者不同时期左房舒缩功能。近期一项研究发现,合并房颤的 HCM 患者左房射血分数下降,左房收缩期及充盈期应变/应变率降低,但管道期应变/应变率无明显差异<sup>[19]</sup>。反映 HCM 患者左室功能和结构的超声指标,对房颤发生也具有预测价值。其中 E/e' 被发现与 HCM 患者的临床预后相关<sup>[20]</sup>,一项纳入 321 例 HCM 患者的前瞻性研究发现 E/e'≥17 是 HCM 合并新发房颤的危险因素<sup>[13,21]</sup>。除左室舒张功能外,也有研究发现 HCM 患者左室肥厚程度、左室流出道(left ventricular outflow tract, LVOT)梗阻与房颤发生具有相关性,但存在争议。有研究发现 HCM 患者最大左室壁厚度与房颤发生相关<sup>[21]</sup>,但近期另一项研究表明左室肥厚程度在房颤组与非房颤组中无统计学差异<sup>[19]</sup>。在一项纳入 3 673 例患者的回顾性研究中发现,房颤在非梗阻性 HCM 患者中较梗阻性患者中常见,占比分别为 22%

与 16%<sup>[22]</sup>,其他研究却发现 LVOT 压差增高与房颤发生相关<sup>[3,23]</sup>。LVOT 压差与房颤发生之间的相关性存在争议,可能与 LVOT 压差动态变化相关。除以上超声指标外,有研究发现 HCM 患者肺动脉收缩压与房颤发生相关<sup>[7,21]</sup>,但需要更大样本量的临床研究予以证实。

心尖肥厚型心肌病 (apical hypertrophic cardiomyopathy, APH) 患者在 HCM 患者中约占 5%,目前研究普遍证实 APH 患者心血管预后较好,但其房颤发生率高,一项纳入 306 例 APH 患者的研究中发现其房颤发生率为 25.2%<sup>[24]</sup>,较 HCM 整体而言,超声心动图对 APH 患者房颤发生具有重要价值,左房直径 > 45 mm 为 APH 发生房颤的独立预测因子<sup>[24]</sup>,APH 合并房颤患者存在左房扩张、左房三个时期应变率下降以及左房僵硬度增加<sup>[25]</sup>,其中左房通道期应变率下降可预测房颤的发生,以  $\leq 24.9\%$  为临界值,预测的敏感度为 100%,特异度为 87.5%。

总之,心脏超声预测 HCM 患者房颤发生风险的指标很多,但已有的研究证实反映左房压力升高及左房结构异常的指标要优于其他指标,随着三维和四维超声在临床上广泛应用,可能会出现敏感度和特异度更高的预测指标。

## 2.4 HCM 患者合并房颤的心脏磁共振成像相关预测指标

心脏磁共振成像 (cardiac magnetic resonance imaging, CMR) 对于心脏结构及功能的评价优于心脏超声检查,其中对心肌纤维化的检测更具有独特的优越性。近期 DECAAF 研究证实房颤患者术前心肌延迟钆增强心脏磁共振 (late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance imaging, LGE-CMR) 显示的心房心肌纤维化程度是术后房颤复发的独立危险因素,且呈正相关,左房心肌纤维化面积每增多 1%,房颤复发的风险增加 1.06 倍<sup>[26]</sup>。LGE-CMR 评估房颤/房性心动过速消融术后患者的瘢痕程度,指导二次手术方案有效降低了房颤/房性心动过速的再次复发率<sup>[27]</sup>。有研究发现在 HCM 患者中,左房 LGE-CMR 延迟程度与左室 LGE-CMR 延迟程度存在显著相关性<sup>[28-29]</sup>,其中左房 LGE-CMR 延迟程度是 HCM 患者房颤发生的独立预测因素<sup>[29]</sup>,但左室 LGE-CMR 延迟对房颤发生无预测价值<sup>[30]</sup>。Cochet 等<sup>[7]</sup>发现心脏特殊部位——室间隔与右心室游离壁交界处的 LGE 延迟是 HCM 患者房颤发生的预测指标,其发生机制和预测价值仍需更多的研究来证实。除心肌纤维化外,磁共振检测心房、心室结构及功能的指标对房颤存在预测价值。Maron 等<sup>[30]</sup>发现 MRI 检测的左房舒张末期

容积 > 118 mL、左房射血分数 > 38% 是 HCM 患者发生房颤的独立预测因子。重度的二尖瓣反流在房颤组与非房颤组中存在统计学差异,但其他参数如静息状态 LVOT 梗阻、最大左室厚度和左室射血分数在两组中无统计学差异。LGE-CMR 延迟程度在 HCM 患者中对房颤的预测及治疗指导价值仍需更多研究证实,同时 CMR 检查存在费用高、耗时长和成像质量易受影响等缺点,从而导致目前尚未作为房颤发生的常用预测指标。

## 2.5 HCM 患者合并房颤与突变基因的相关性

目前发现至少 11 个致病基因和 1 500 多个基因位点突变与 HCM 相关。其中携带某些突变基因的 HCM 患者存在左心房原发病变,易导致房颤发生<sup>[31]</sup>。人类心肌病注册研究发现,携带肌小节突变基因的 HCM 患者与携带野生型患者相比,房颤发生的风险增加了 2.2 倍,其中携带  $\beta$ -肌球蛋白重链突变基因的患者发生房颤的风险是携带肌球蛋白结合蛋白 C 突变基因患者的 1.79 倍<sup>[32-33]</sup>。随着基因检测技术在临床上的广泛应用,某些致病基因,如  $\beta$ -肌球蛋白重链突变基因,有望成为 HCM 患者房颤易感性的预测指标,为这些患者提供个体化精准医疗。

## 3 总结

HCM 为最常见的遗传性心肌病之一,其房颤发生率较高。HCM 患者对房颤的耐受性差,导致房颤相关栓塞事件、心脏复律除颤器植入后异常放电、心血管死亡及全因死亡的风险均显著提高。HCM 患者存在特殊的心脏结构及功能异常,其发生房颤的危险因素较一般人群相似但也存在差异。心电图、心脏超声和磁共振等影像学检查,通过直接或间接评估心房或心室的结构和功能的变化来预测房颤发生的风险。其中 CMR 对心房心肌纤维化程度的评估可能提高对房颤的预测价值。HCM 某些致病基因与房颤易感性相关,基因突变有望成为房颤发生风险的新的独立预测指标。对 HCM 合并房颤的危险因素深入认识,有利于早期筛查高危人群,及早进行干预,从而改善此类患者的临床预后及生活质量。

## 参考文献

- [1] Semsarian C, Ingles J, Maron MS, et al. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65 (12): 1249-1254.
- [2] van Velzen HG, Theuns DA, Yap SC, et al. Incidence of device-detected atrial fibrillation and long-term outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Am J Cardiol*, 2017, 119 (1): 100-105.
- [3] Guttman OP, Rahman MS, O'Mahony C, et al. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: systematic review [J]. *Heart*, 2014, 100 (6): 465-472.
- [4] Jung H, Yang PS, Sung JH, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in patients with

- atrial fibrillation: prevalence and associated stroke risks in a nationwide cohort study[J]. *Thromb Haemost*, 2019, 119(2): 285-293.
- [5] Hofer D, Steffel J, Hürlimann D, et al. Long-term incidence of inappropriate shocks in patients with implantable cardioverter defibrillators in clinical practice—an underestimated complication? [J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2017, 50(3): 219-226.
  - [6] Liu Q, Li D, Berger AE, et al. Survival and prognostic factors in hypertrophic cardiomyopathy: a meta-analysis[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 435-451.
  - [7] Cochet H, Morlon L, Vergé MP, et al. Predictors of future onset of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2018, 111(10): 591-600.
  - [8] Kłopotowski M, Kwapiszewska A, Kukula K, et al. Clinical and echocardiographic parameters as risk factors for atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Clin Cardiol*, 2018, 41(10): 1336-1340.
  - [9] Pedrosa RP, Lima SG, Drager LF, et al. Sleep quality and quality of life in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Cardiology*, 2010, 117(3): 200-206.
  - [10] Prinz C, Bitter T, Oldenburg O, et al. Incidence of sleep disordered breathing in patients with hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Congest Heart Fail*, 2011, 17(1): 19-24.
  - [11] Liu L, Wu L, Zheng L, et al. Associations between multiple circulating biomarkers and the presence of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy with or without left ventricular outflow tract obstruction[J]. *Int J Heart J*, 2019, 60(2): 327-335.
  - [12] Wang Y, Tang Y, Zou Y, et al. Plasma level of big endothelin-1 predicts the prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 243: 283-289.
  - [13] Tuluce K, Yakar Tuluce S, Kahya Eren N, et al. Predictors of future atrial fibrillation development in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a prospective follow-up study[J]. *Echocardiography*, 2016, 33(3): 379-385.
  - [14] Nielsen JB, Graff C, Pietersen A, et al. J-shaped association between QTc interval duration and the risk of atrial fibrillation: results from the Copenhagen ECG study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(25): 2557-2564.
  - [15] Çetin M, Kocaman SA, Erdoğan T, et al. Fragmented QRS may predict postoperative atrial fibrillation in patients undergoing isolated coronary artery bypass graft surgery[J]. *Anadolu Kardiyol Derg*, 2012, 12(7): 576-583.
  - [16] 闻松男, 刘念, 宁曼, 等. 校正的 QT 间期延长独立预测肥厚型心肌病合并心房颤动患者导管消融术后复发[J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2016, 30(2): 102-106.
  - [17] 李邦合, 万海伟, 董鹏, 等. 碎裂 QRS 波对肥厚型心肌病伴心房颤动患者导管消融术后复发的预测价值[J]. *中国医药导报*, 2019, 16(21): 181-184.
  - [18] Debonnaire P, Joyce E, Hiemstra Y, et al. Left atrial size and function in hypertrophic cardiomyopathy patients and risk of new-onset atrial fibrillation [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2017, 10(2): e004052.
  - [19] Vasquez N, Ostrander BT, Lu DY, et al. Low left strain is associated with adverse outcomes in hypertrophic cardiomyopathy patients[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2019, 32(5): 593-603.
  - [20] 冯坤, 赵春霞, 熊峰, 等. 超声心动图在肥厚型心肌病中的诊疗进展[J]. *心血管病学进展*, 2016, 37(4): 409-412.
  - [21] Costabel JP, Galve E, Terricabras M, et al. E/e' ratio and left atrial area are predictors of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Echocardiography*, 2018, 35(7): 935-940.
  - [22] Siontis KC, Geske JB, Ong K, et al. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, clinical correlations, and mortality in a large high-risk population[J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3(3): e001002.
  - [23] Lu DY, Hailesealassie B, Ventoulis I, et al. Impact of peak provoked left ventricular outflow tract gradients on clinical outcomes in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 243: 290-295.
  - [24] Lee SE, Park JK, Uhm JS, et al. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of apical hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Heart*, 2017, 103(19): 1496-1501.
  - [25] Kao YC, Hung MJ. Echocardiographic evaluation of left atrial function to discriminate non-valvular atrial fibrillation development in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Acta Cardiol Sin*, 2020, 36(1): 33-43.
  - [26] Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study[J]. *JAMA*, 2014, 311(5): 498-506.
  - [27] Fochler F, Yamaguchi T, Kheirkhahan M, et al. Late gadolinium enhancement magnetic resonance imaging guided treatment of post-atrial fibrillation ablation recurrent arrhythmia[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2019, 12(8): e007174.
  - [28] Latif SR, Nguyen VQ, Peters DC, et al. Left atrial fibrosis correlates with extent of left ventricular myocardial delayed enhancement and left ventricular strain in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2019, 35(7): 1309-1318.
  - [29] Sivalokanathan S, Zghaib T, Greenland GV, et al. Hypertrophic cardiomyopathy patients with paroxysmal atrial fibrillation have a high burden of left atrial fibrosis by cardiac magnetic resonance imaging[J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2019, 5(3): 364-375.
  - [30] Maron BJ, Haas TS, Maron MS, et al. Left atrial remodeling in hypertrophic cardiomyopathy and susceptibility markers for atrial fibrillation identified by cardiovascular magnetic resonance [J]. *Am J Cardiol*, 2014, 113(8): 1394-1400.
  - [31] Farhad H, Seidelmann SB, Vigneault D, et al. Left atrial structure and function in hypertrophic cardiomyopathy sarcomere mutation carriers with and without left ventricular hypertrophy[J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2017, 19(1): 107.
  - [32] Ho CY, Day SM, Ashley EA, et al. Genotype and lifetime burden of disease in hypertrophic cardiomyopathy: insights from the Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry (SHaRe) [J]. *Circulation*, 2018, 138(14): 1387-1398.
  - [33] Lee SP, Ashley EA, Homburger J, et al. Incident atrial fibrillation is associated with MYH7 sarcomeric gene variation in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Circ Heart Fail*, 2018, 11(9): e005191.

收稿日期: 2020-06-06