

房性期前收缩与缺血性脑卒中相关性的研究进展

姚峰

(武汉市第六医院,湖北 武汉 430015)

【摘要】近年来大量研究表明房性期前收缩与缺血性脑卒中的发生密切相关。频发房性期前收缩不仅为缺血性脑卒中的独立危险因素,也与隐源性脑卒中的发生显著相关,最新研究发现频发房性期前收缩与亚临床脑血管疾病的发生也存在一定相关性,但频发房性期前收缩是否可增加缺血性脑卒中的复发和死亡风险仍存在争议。现针对频发房性期前收缩与缺血性脑卒中的相关性做一综述。

【关键词】房性期前收缩;缺血性脑卒中;亚临床脑血管疾病

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.02.009

Relationship Between Atrial Premature Complexes and Ischemic Stroke

YAO Feng

(Wuhan Sixth Hospital, Wuhan 430015, Hubei, China)

【Abstract】In recent years, a large number of studies have shown that atrial premature complexes (APCs) are closely related to the occurrence of ischemic stroke. Frequent APCs is not only an independent risk factor for ischemic stroke, but also significantly related to the occurrence of cryptogenic stroke. The latest research has found that frequent APCs is also related to the occurrence of subclinical cerebrovascular disease. However, it is still controversial whether frequent APCs can increase the risk of recurrence or death of ischemic stroke. This article reviews the relationship between frequent APCs and ischemic stroke.

【Key words】Atrial premature complexes; Ischemic stroke; Subclinical cerebrovascular disease

房性期前收缩是一种十分常见的心律失常,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^[1-3]。然而有研究发现房性期前收缩为心房颤动(房颤)发生的独立危险因素,且可反映左房异常,而房颤及左房异常均可显著增加缺血性脑卒中的发生风险,因此房性期前收缩与缺血性脑卒中的相关性也逐渐引起学者关注。近年来大量研究表明频发房性期前收缩不仅显著增加缺血性脑卒中的发生风险,也与亚临床脑血管事件的发生存在一定相关性。

1 房性期前收缩与缺血性脑卒中

起初 Engström 等^[4]在2000年首次研究发现高负荷房性期前收缩(>218次/24h)可增加缺血性脑卒中的发生风险($RR\ 1.9, P=0.04$)。而后关于房性期前收缩与缺血性脑卒中的研究逐渐增多,Marinheiro 等^[5]对2480例患者进行11年的随访,多元回归校正

其他危险因素后发现房性期前收缩>97次/h可独立预测缺血性脑卒中的发生($HR\ 2.83, P<0.001$)。Larsen 等^[6]对671例患者平均随访15年,校正包括房颤在内的其他脑卒中危险因素后发现过多的室上性异位搏动(房性期前收缩>30次/h或持续20次以上)为缺血性脑卒中的独立危险因素($HR\ 2.00, P=0.013$),且相关性在65岁以上人群较65岁以下更高。O'Neal 等^[7]在另一项多中心研究中除证明频发房性期前收缩可独立增加缺血性脑卒中的发生风险外,还发现房性期前收缩与缺血性脑卒中在女性中相关性较男性更强($HR\ 1.82\ vs\ 1.03, P=0.0095$)。此外,最近的两项荟萃分析均表明频发房性期前收缩与缺血性脑卒中的发生显著相关^[8,9]。然而 Kabutoya 等^[10]对12331例患者平均随访11.8年及 Ofoma 等^[11]对14493例患者平均随访13年发现虽然房性期前收缩可增加缺血性脑卒中的发生风险,但校正年龄、性别、吸烟史及高血

压等其他危险因素后房性期前收缩与缺血性脑卒中的发生无明显相关性。

综上所述,大量研究表明频发房性期前收缩可显著增加一般人群缺血性脑卒中的发生风险,在高龄及女性患者中相关性更强,但频发房性期前收缩是否可独立于年龄、性别等其他危险因素预测缺血性脑卒中的发生仍存在争议,且不同研究对频发房性期前收缩的定义不同,房性期前收缩预测卒中的截断值仍需临床研究进一步明确。

2 房性期前收缩与隐源性脑卒中

隐源性脑卒中是指通过系统性检查仍无法发现病因的缺血性脑卒中,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^[12]。Todo 等^[13]在 224 例缺血性脑卒中患者中研究发现不明原因栓塞性脑梗死患者的频发房性期前收缩(≥ 200 次/24 h)发生率显著高于非心源性脑栓塞组(54% vs 20%, $P < 0.001$),提示房性期前收缩可能与不明原因栓塞性脑梗死存在一定相关性。最近一项多中心病例对照研究发现缺血性脑卒中或短暂性脑缺血发作患者的频发房性期前收缩(≥ 200 次/24 h)发生率显著高于对照组(25.6% vs 14.7%, $P < 0.01$),亚组分析显示校正其他卒中危险因素后频发房性期前收缩仍为隐源性脑卒中的独立危险因素($OR 1.95$, $P < 0.01$)^[14]。房性期前收缩与隐源性脑卒中的相关研究较少,频发房性期前收缩可能是潜在的心房心肌病的一种表现形式,从而增加隐源性脑卒中的风险,但仍需大样本临床试验进一步评估。

房性期前收缩不仅与隐源性脑卒中的发生相关,有研究发现频发房性期前收缩还可预测隐源性脑卒中患者远期房颤的发生。Kochhäuser 等^[15]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(22.8 次/h vs 1.2 次/h, $P < 0.0001$),房性期前收缩 > 14.1 次/h 为隐源性脑卒中患者房颤发生的独立危险因素($RR 4.0$, $P = 0.04$)。此外 Ntaios 等^[16]对 853 例不明原因栓塞性脑梗死患者平均随访 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 次为不明原因栓塞性脑梗死患者发生房颤的独立危险因素($HR 3.19$)。然而 Thijs 等^[17]对 221 例隐源性脑卒中或短暂性脑缺血发作的患者随访 36 个月发现房性期前收缩虽与房颤发生显著相关,但在校正其他房颤的危险因素后房性期前收缩不能独立预测房颤的发生。多项研究表明房性期前收缩可增加隐源性脑卒中患者的房颤发生风险,房性期前收缩负

荷越高,房颤发生风险越大,但房性期前收缩是否为房颤发生的独立危险因素仍存在争议。

3 房性期前收缩与亚临床脑血管疾病

亚临床脑血管疾病在老年人群中发病率较高,其主要的影像学表现包括无症状性脑梗死、脑白质高信号及颅内动脉粥样硬化性狭窄,这些表现可增加缺血性脑卒中、认知功能障碍、残疾及死亡的发生风险^[18]。Hisamatsu 等^[18]对 462 例男性患者行 24 小时动态心电图及颅脑磁共振成像检查,19% 存在频发房性期前收缩(> 10 个/h),17.5% 存在无症状性脑梗死,19.7% 存在脑白质高信号,23.6% 存在颅内动脉粥样硬化性狭窄,该研究发现频发房性期前收缩与脑白质高信号及颅内动脉粥样硬化性狭窄显著相关(RR 分别为 1.58 和 1.49, P 均 < 0.05)。因此,频发房性期前收缩可提高亚临床脑血管疾病的危险分层,从而增加显性缺血性脑卒中的发病风险,但房性期前收缩与亚临床脑血管疾病的相关研究较少,需大样本临床研究进一步评价。

4 房性期前收缩与缺血性脑卒中的复发或死亡

频发房性期前收缩不仅增加缺血性脑卒中的发生风险,最近有研究发现其与缺血性脑卒中的复发或死亡也存在一定相关性。Vinther 等^[19]对 565 例缺血性脑卒中患者平均随访 4 年,210 例发生复发或死亡事件,研究发现连续的房性期前收缩可显著增加轻中度卒中患者的复发或死亡风险($HR 1.47$, $P = 0.023$)。随后 Vinther 等^[20]在另一项研究中对 256 例缺血性脑卒中患者平均随访 32 个月,发现即使在校正卒中严重程度后,房性期前收缩 > 14 次/h 仍是缺血性脑卒中中复发或死亡的独立危险因素。然而 Sejr 等^[21]对 1 507 例缺血性脑卒中或短暂性脑缺血发作的患者平均随访 2.3 年,多元回归校正其他危险因素后发现房性期前收缩负荷与缺血性脑卒中及短暂性脑缺血发作的复发及死亡均无明显相关性。频发房性期前收缩是否可增加缺血性脑卒中的复发或死亡风险仍存在争议,需大样本研究进一步评价。

除缺血性脑卒中外,房性期前收缩与隐源性脑卒中的复发或死亡是否存在相关性也存在争议。Pinho 等^[22]对 175 例隐源性脑卒中或短暂性脑缺血发作的患者平均随访 27.5 个月,研究发现房性期前收缩 > 30 次/h 的患者左房内径更大,且卒中复发风险随着房性期前收缩负荷的增加而增加,房性期前收缩 > 30 次/h 是隐源性脑卒中或短暂性脑缺血发作复发的独立危险因素($HR 3.40$, $P = 0.03$)。然而最近一项研究对 853 例不明原因栓塞性脑梗死的患者平均随访 3.4 年,研究发现常规 12 导联心电图出现的房性期前收缩与不明原因栓塞性脑梗死的复发及死亡均无显著相关性^[16]。因

此,频发房性期前收缩与隐源性脑卒中的复发或死亡的相关性仍不明确,需大样本临床研究进一步证实。

5 房性期前收缩预测缺血性脑卒中的相关机制

目前房性期前收缩增加缺血性脑卒中中发生风险的相关机制仍不明确,潜在机制可能如下:(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,而心房心肌病为缺血性脑卒中的独立危险因素,因此频发房性期前收缩增加缺血性脑卒中的发生风险^[23-24]。(2)肺静脉起源的房性期前收缩可触发房颤,且频发房性期前收缩为房颤发生的独立危险因素,因此一些研究认为房性期前收缩为房颤的亚临床状态,从而增加缺血性脑卒中的发生风险^[25-26]。(3)频发房性期前收缩可影响心输出量及每搏输出量,影响脑基底血流供应,从而增加亚临床脑卒中的发生风险^[18,27]。(4)此外,频发房性期前收缩与高龄、高血压和血管危险因素相关^[18],这些均可增加缺血性脑卒中的发生风险。

综上所述,频发房性期前收缩可显著增加缺血性脑卒中的发生风险,可能与亚临床脑血管疾病的发生也存在一定相关性,其是否可增加缺血性脑卒中的复发或死亡风险仍存在争议。此外,频发房性期前收缩预测缺血性脑卒中的截断值也需大样本临床研究进一步评估。针对非房颤患者,目前临床指南未建议口服抗凝药物预防缺血性脑卒中,故在窦性心律人群中若发现房性期前收缩负荷高,需注意缺血性脑卒中事件的发生。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Marcus GM, Dewland TA. Premature atrial contractions: a wolf in sheep's clothing? [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66 (3): 242-244.
- [3] Gaita F, Castagno D. Do supraventricular premature beats identify patients at high risk for atrial fibrillation? [J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2017, 18 Suppl 1: e117-e120.
- [4] Engström G, Hedblad B, Juul-Møller S, et al. Cardiac arrhythmias and stroke: increased risk in men with high frequency of atrial ectopic beats [J]. *Stroke*, 2000, 31 (12): 2925-2929.
- [5] Marinheiro R, Parreira L, Amador P, et al. Excessive atrial ectopic activity as an independent risk factor for ischemic stroke [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 249: 226-230.
- [6] Larsen BS, Kumarathurai P, Falkenberg J, et al. Excessive atrial ectopy and short atrial runs increase the risk of stroke beyond incident atrial fibrillation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66 (3): 232-241.
- [7] O'Neal WT, Kamel H, Kleindorfer D, et al. Premature atrial contractions on the screening electrocardiogram and risk of ischemic stroke: the reasons for geographic and racial differences in stroke study [J]. *Neuroepidemiology*, 2016, 47 (1): 53-58.
- [8] Himmelreich JCL, Lucassen WAM, Heugens M, et al. Frequent premature atrial contractions are associated with atrial fibrillation, brain ischaemia, and mortality: a systematic review and meta-analysis [J]. *Europace*, 2019, 21 (5): 698-707.
- [9] Huang BT, Huang FY, Peng Y, et al. Relation of premature atrial complexes with stroke and death: systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Cardiol*, 2017, 40 (11): 962-969.
- [10] Kabutoya T, Ishikawa S, Imai Y, et al. Polarity of atrial premature complexes predict stroke events in a community dwelling population [J]. *Europace*, 2017, 19 (suppl_3): iii398.
- [11] Ofoma U, He F, Shaffer ML, et al. Premature cardiac contractions and risk of incident ischemic stroke [J]. *J Am Heart Assoc*, 2012, 1 (5): e002519.
- [12] 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.
- [13] Todo K, Moriaki H, Saito K, et al. Frequent premature atrial contractions in stroke of undetermined etiology [J]. *Eur Neurol*, 2009, 61 (5): 285-288.
- [14] Sajeev JK, Koshy AN, Dewey H, et al. Association between excessive premature atrial complexes and cryptogenic stroke: results of a case-control study [J]. *BMJ Open*, 2019, 9 (7): e029164.
- [15] Kochhäuser S, Dechering 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.
- [16] 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.
- [17] Thijs VN, Brachmann J, Morillo CA, et al. Predictors for atrial fibrillation detection after cryptogenic stroke: results from CRYSTAL AF [J]. *Neurology*, 2016, 86 (3): 261-269.
- [18] Hisamatsu T, Miura K, Fujiyoshi A, et al. Association between excessive supraventricular ectopy and subclinical cerebrovascular disease: a population-based study [J]. *Eur J Neurol*, 2019, 26 (9): 1219-1225.
- [19] Vinther KH, Tveskov C, Möller S, et al. Prevalence and prognostic significance of runs of premature atrial complexes in ischemic stroke patients [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25 (10): 2338-2343.
- [20] Vinther KH, Tveskov C, Möller S, et al. Excessive premature atrial complexes and the risk of recurrent stroke or death in an ischemic stroke population [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2017, 26 (6): 1163-1170.
- [21] Sejr MH, May O, Damgaard D, et al. Burden of premature atrial complexes and risk of recurrent stroke and death in patients with mild to moderate ischemic stroke [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2020, 29 (2): 104490.
- [22] Pinho J, Braga CG, Rocha S, et al. Atrial ectopic activity in cryptogenic ischemic stroke and TIA: a risk factor for recurrence [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24 (2): 507-510.
- [23] Py A, Schaaf M, Duhamel S, et al. Atrial premature activity detected after an ischaemic stroke unveils atrial myopathy [J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2020, 113 (4): 227-236.
- [24] 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.
- [25] Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins [J]. *N Engl J Med*, 1998, 339 (10): 659-666.
- [26] Prasitlumkum N, Rattanawong P, Limprutidham 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.
- [27] Blanco PJ, Müller LO, Spence JD. Blood pressure gradients in cerebral arteries: a clue to pathogenesis of cerebral small vessel disease [J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2017, 2 (3): 108-117.

收稿日期: 2020-07-22