

## 高血压病患者心房颤动与动脉粥样硬化的相关性

孙伏清<sup>1</sup>, 陈平<sup>1</sup>, 周晓兰<sup>1</sup>, 陈启光<sup>1</sup>, 游学文<sup>1</sup>, 林晨曦<sup>2</sup>, 林星<sup>1</sup>  
(福建省福清市医院 1. 心血管内科, 2. 心脏超声科, 福建省福清市 350300)

[关键词] 高血压; 心房颤动; 颈动脉内膜中膜厚度; 动脉粥样硬化

[摘要] 目的 分析高血压病患者心房颤动与动脉粥样硬化的相关性。方法 本研究共纳入高血压病患者 145 例, 根据心电图表现分为两组: 其中窦性心律组 75 例、心房颤动组 70 例。分析 145 例高血压病患者的一般临床资料, 同时使用颈动脉彩超测定颈动脉内膜中膜厚度及粥样斑块个数, 从而判断高血压患者的动脉硬化程度。结果 高血压病合并心房颤动患者组颈动脉内膜中膜厚度明显高于窦性心律组 ( $P < 0.05$ ), 其斑块检出率 (53.5%) 明显高于窦性心律组 (19.0%;  $P < 0.01$ )。颈动脉内膜中膜厚度及粥样斑块检出率与年龄、高血压病程、高敏 C 反应蛋白等成正相关 ( $P < 0.05$ )。多元 Logistic 回归分析显示, 校正主要的危险因素后, 心房颤动是颈动脉粥样斑块的相关危险因素 (OR 值为 1.752,  $P < 0.01$ )。结论 在排除了年龄、高血压病程、收缩压、高敏 C 反应蛋白等可导致颈动脉内膜中膜厚度增厚及粥样斑块形成等干扰因素后, 心房颤动可能是导致颈动脉内膜中膜厚度增厚及粥样斑块形成的一个相关危险因素。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### Association of Atrial Fibrillation and Atherosclerosis in Patients with Hypertension

SUN Fu-Qing<sup>1</sup>, CHEN Ping<sup>1</sup>, ZHOU Xiao-Lan<sup>1</sup>, CHEN Qi-Guang<sup>1</sup>, YOU Xue-Wen<sup>1</sup>, LIN Chen-Xi<sup>2</sup>, and LIN Xing<sup>1</sup>

(1. Department of Cardiovascular Medicine, 2. Department of Cardio Ultrasound, Fuqing Municipal Hospital; Fuqing Teaching Hospital of Fujian Medical University, Fuqing 350300, China)

[KEY WORDS] Hypertension; Atrial fibrillation; Carotid Artery Intima-Media Thickness; Atherosclerosis

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the relationship between atrial fibrillation (AF) and atherosclerosis in patients with hypertension. **Methods** 145 subjects were enrolled in the present study, according to the results of electrocardiogram, and were divided into two groups: 75 subjects with sinus rhythm and 70 subjects with AF. The baseline clinical characteristics of the patients were analyzed and the intima-media thickness (IMT) and the prevalence atherosclerosis plaques of the carotid artery were measured by echocardiography. **Results** Individuals with AF had higher carotid artery IMT ( $P < 0.05$ ) and the increased prevalence atherosclerosis plaques ( $P < 0.01$ ) than those with sinus rhythm ( $P < 0.05$ ). Age, the presence of AF, the course of hypertension, and hs-CRP were found to be significantly correlated with carotid artery IMT and the prevalence atherosclerosis plaques. Multivariate logistic regression revealed that AF was independently associated with the presence of carotid prevalence atherosclerosis plaques (OR = 1.752,  $P < 0.01$ ) after adjusting for other confounded factors. **Conclusions** The presence of atrial fibrillation was significantly correlated with carotid artery IMT and the prevalence atherosclerosis plaques after adjusting for age, the course of hypertension, and hs-CRP in patients with hypertension.

心房颤动 (atrial fibrillation, AF) 是一种最常见的心律失常。它是许多心血管事件的独立危险因素, 常可导致心力衰竭及脑栓塞事件的发生<sup>[1]</sup>。动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 常与肥胖、糖尿病、高血脂、

高血压、吸烟以及代谢综合征等危险因素合并存在, 并被认为是这些危险因素共同作用的结果<sup>[2]</sup>。但 AF 是否可引起动脉粥样硬化, 目前研究较少。颈动脉内膜中膜厚度 (intima-media thickness, IMT) 是反映动脉

[收稿日期] 2011-08-05

[基金项目] 2009 年福清市科技计划项目

[作者简介] 孙伏清, 硕士, 主治医师, 研究方向为冠心病及动脉粥样硬化, 联系电话为 0591-86072016, E-mail 为 fuqingsun@yeah.net。陈平, 副主任医师, 研究方向为冠心病及动脉粥样硬化, E-mail 为 doctorcp@sohu.com。林晨曦, 主任医师, 研究方向为动脉硬化彩超检测, E-mail 为 gobayashi63@yahoo.com.cn。

硬化程度的重要指标,作为早期 As 的可靠指标,它常被用来预测心血管事件的发生<sup>[3,4]</sup>。本研究通过对高血压病 AF 患者颈动脉 IMT 及粥样斑块个数分析研究,来评价高血压病患者 AF 致 As 风险。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

选择 2008 年 1 月~2010 年 12 月在福清市医院体检及住院的高血压病患者 145 例,其中男 90 例,女 55 例,年龄 40~75 岁,平均  $53.2 \pm 15.6$  岁,按照心电图表现将所有患者分为 2 组,其中 70 例 AF 为心房颤动组,75 例窦性心律为对照组。入选高血压病合并 AF 患者标准满足以下几点:①病史时间大于 1 年,多为长程持续性 AF、永久性 AF;②经体表心电图或 24 h 动态心电图监测确诊为 AF;③心功能正常;④正在应用降血压及控制心室率药物治疗。排除标准包括:①血压  $\geq 160/100$  mmHg;②继发性高血压病;③阵发性及首次诊断的 AF;④心率  $> 100$  次/分;⑤发病 6 个月内的急性冠状动脉综合征患者;⑥植入永久起搏器;⑦肥厚性心肌病;⑧外周动脉血栓栓塞史;⑨急性呼吸道感染;⑩排除了皮质醇增多症、甲状腺功能异常、严重心肝肾功能不全等疾病。

### 1.2 方法

所有研究对象均测量身高、体重、收缩压、舒张压;禁食 12 h 后采静脉血,测定空腹血糖、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、高敏 C 反应蛋白(hypersensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、同型半胱氨酸(homocysteic acid, Hcy);并测量餐后 2 h 血糖值、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)及体质指数等。颈动脉超声检查采用日本 ALOKA 公司彩色多普勒超声仪,采用 7~10 MHz 探头,受试者仰卧,扫查左及右颈总、颈内、颈外动脉,取舒张末期测量管腔-内膜界面的前缘到中层外膜界面前缘的垂直距离作为 IMT。分别测量左颈总动脉、右颈总动脉远端分叉 1 cm 处、颈内动脉起始端、颈动脉窦部 IMT 值 3 次,取其平均值。

### 1.3 颈动脉内膜中膜厚度及粥样斑块诊断标准

按超声检查结果分为颈动脉正常组:血管内表面光滑,IMT  $< 1.0$  mm;颈动脉内膜中膜增厚组:颈动脉  $1.0 \text{ mm} \leq \text{IMT} \leq 1.3 \text{ mm}$ ;突出于内膜表面或 IMT  $> 1.3 \text{ mm}$  为粥样斑块<sup>[5]</sup>。

### 1.4 统计学处理

所有数据采用 SPSS 13.0 版软件进行分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两两比较采用两样本 *t* 检验,计数资料以频数和百分率(%)表示,两两比较采用  $\chi^2$  检验。AF 与动脉粥样斑块的相关分析采用多元 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 心房颤动组与对照组临床及生化指标比较

心房颤动组患者的年龄、高血压病程、hs-CRP 水平等均明显高于对照组;心房颤动组  $\beta$ -受体阻滞剂、钙拮抗剂、血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)使用率明显高于对照组,以上差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );而血糖、血脂、Hcy、HbA1c、左室射血分数(left ventriculus ejection fraction, LVEF)、E/E' 等两组之间差异无显著性( $P > 0.05$ ;表 1)。

表 1. 心房颤动组与对照组临床及生化指标比较

Table 1. Clinical and biochemical characteristics of AF patients and control subjects

| 指 标                             | 心房颤动组( $n=70$ )     | 对照组( $n=75$ )       |
|---------------------------------|---------------------|---------------------|
| 男/女(例)                          | 40/30               | 50/25               |
| 年龄(岁)                           | $63.2 \pm 10.6^a$   | $55.7 \pm 10.2$     |
| 体质指数( $\text{kg}/\text{m}^2$ )  | $28.3 \pm 2.3$      | $25.5 \pm 3.1$      |
| 糖尿病(例)                          | 21 (30%)            | 24 (32%)            |
| 高血压病程(年)                        | $14.3 \pm 12.3^a$   | $9.5 \pm 10.1$      |
| 收缩压(mmHg)                       | $145 \pm 16$        | $141 \pm 17$        |
| 舒张压(mmHg)                       | $84 \pm 11$         | $81 \pm 10$         |
| 脉压差(mmHg)                       | $41 \pm 8$          | $40 \pm 9$          |
| hs-CRP(mg/L)                    | $25.12 \pm 0.25^b$  | $11.95 \pm 0.26$    |
| 甘油三酯(mmol/L)                    | $1.90 \pm 0.05$     | $1.81 \pm 0.07$     |
| LDLC(mmol/L)                    | $3.25 \pm 0.75$     | $3.15 \pm 0.56$     |
| 空腹血糖(mmol/L)                    | $5.75 \pm 0.42$     | $5.67 \pm 0.78$     |
| Hcy( $\mu\text{mol}/\text{L}$ ) | $13.5 \pm 0.76$     | $12.5 \pm 0.23$     |
| 餐后 2 h 血糖(mmol/L)               | $7.68 \pm 0.48$     | $7.45 \pm 0.68$     |
| HbA1c(U/L)                      | $7.25 \pm 0.34$     | $6.92 \pm 0.29$     |
| 心率(次/分)                         | $74 \pm 11$         | $72 \pm 10$         |
| 心脏指数( $\text{g}/\text{m}^2$ )   | $91 \pm 10$         | $93 \pm 11$         |
| LVEF                            | $65.2\% \pm 12.4\%$ | $67.3\% \pm 11.3\%$ |
| E/E'                            | $11.2 \pm 3.3$      | $11.5 \pm 3.4$      |
| $\beta$ -受体阻滞剂                  | 32 (45.7%)          | 32 (42.7%)          |
| 钙拮抗剂                            | 37 (52.9%)          | 38 (50.1%)          |
| ACEI                            | 35 (50.0%)          | 35 (46.7%)          |
| 颈动脉 IMT(mm)                     | $0.98 \pm 0.22^b$   | $0.82 \pm 0.17$     |

a 为  $P < 0.05$ , b 为  $P < 0.01$ , 与对照组比较。

2.2 心房颤动组与对照组颈动脉 IMT 和斑块检出率比较

心房颤动组颈动脉 IMT 明显高于对照组,颈动脉斑块检出率亦明显高于对照组,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ;表 2 和图 1 及图 2)。

表 2. 心房颤动组与对照组颈动脉内膜中膜厚度及粥样斑块检出率比较

Table 2. The comparison of carotid IMT and detection rate of plaque between AF patients and control subjects

| 指 标         | 心房颤动组 (n = 70)           | 对照组 (n = 75) |
|-------------|--------------------------|--------------|
| 左侧 IMT (mm) | 0.77 ± 0.23 <sup>a</sup> | 0.51 ± 0.17  |
| 右侧 IMT (mm) | 0.84 ± 0.18 <sup>a</sup> | 0.58 ± 0.16  |
| 平均 IMT (mm) | 0.82 ± 0.25 <sup>b</sup> | 0.58 ± 0.18  |
| 斑块检出率       | 37 (53.5)% <sup>b</sup>  | 14 (19.0%)   |

a 为  $P < 0.05$ , b 为  $P < 0.01$ , 与对照组比较。

患者 As 存在相关的趋势( $P < 0.01$ ),将这些变量纳入多元 Logistic 回归模型,多项二元 Logistic 回归分析结果显示,心房颤动、收缩压、hs-CRP 与高血压病患者 As 存在独立相关( $P < 0.05$ ),因此,心房颤动是高血压病患者 As 存在的独立预测相关因子( $P < 0.05$ ;表 3)。

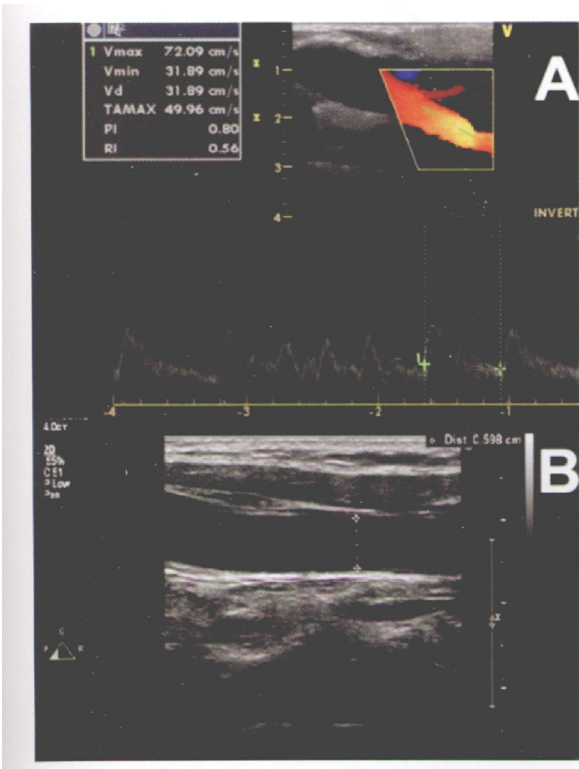


图 1. 心房颤动组颈动脉频谱多普勒图 A 为心房颤动组, B 为心房颤动组粥样斑块突出于内膜表面。

Figure 1. Carotid doppler spectrum of subjects with AF

2.3 Logistic 回归分析

二项二元 logistic 回归结果显示,心房颤动、收缩压、hs-CRP、年龄、高血压病程等变量与高血压病

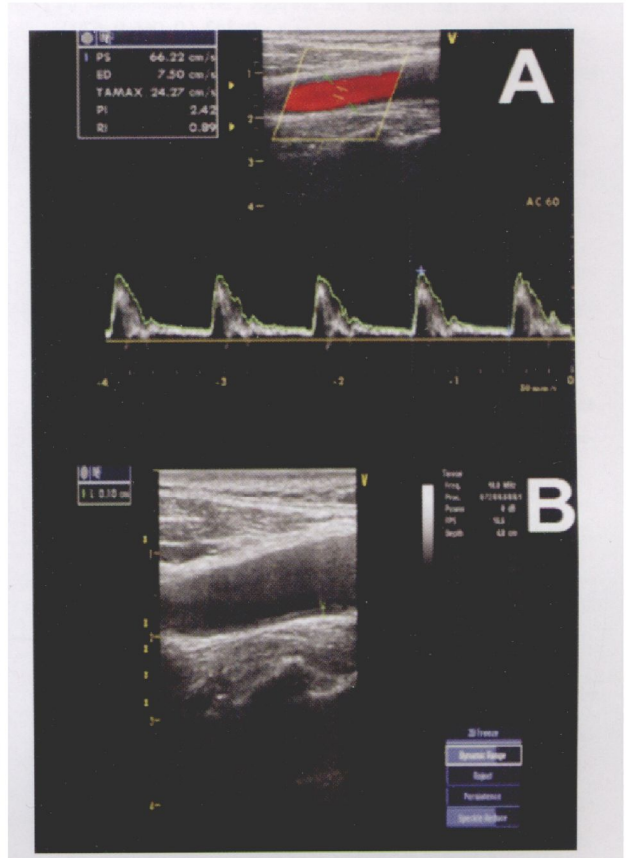


图 2. 窦性心律组(对照组)颈动脉频谱多普勒图 A 为窦性心律组, B 为窦性心律组颈动脉 IMT 测值为 1.0 mm, 粥样斑块未突出于内膜表面。

Figure 2. Carotid doppler spectrum of subjects with sinus rhythm

3 讨 论

颈动脉血管 IMT 及斑块是早期 As 的标记,也是导致临床心脑血管事件的独立危险因素<sup>[6,7]</sup>,其发病与高血压等多个心血管危险因素有关联。心房颤动是临床上最常见的心律失常之一,也有证据表明其可能与 As 的发生发展有关。本研究主要发现心房颤动组颈动脉 IMT 厚度较对照组显著增高,颈动脉粥样斑块发生率也显著高于对照组,提示心房

表 3. 心房颤动和颈动脉粥样斑块间风险的 Logistic 回归分析

Table 3. Logistic regression analysis of the risk between AF and atherosclerosis plaques

| 指 标    | 二项二元 Logistic 回归    |       | 多项二元 Logistic 回归     |       |
|--------|---------------------|-------|----------------------|-------|
|        | OR (95% CI)         | P 值   | OR (95% CI)          | P 值   |
| 性别     | 1.114 (1.067-2.380) | 0.122 |                      |       |
| 年龄     | 1.142 (1.014-1.299) | 0.043 | 1.061 (0.706-1.143)  | 0.262 |
| 体质指数   | 0.742 (0.066-0.679) | 0.871 |                      |       |
| 糖尿病    | 1.052 (1.014-1.091) | 0.672 |                      |       |
| 高血压病程  | 2.801 (1.398-5.613) | 0.031 | 2.521 (1.008-6.309)  | 0.078 |
| 收缩压    | 1.721 (1.228-2.611) | 0.004 | 2.235 (1.267-5.298)  | 0.005 |
| 舒张压    | 1.555 (1.058-2.225) | 0.522 |                      |       |
| 脉压差    | 1.875 (1.562-2.345) | 0.182 |                      |       |
| hs-CRP | 2.678 (1.352-5.281) | 0.008 | 0.731 (0.001-394.11) | 0.010 |
| 甘油三酯   | 1.698 (1.236-3.651) | 0.254 |                      |       |
| LDLC   | 2.569 (1.579-3.963) | 0.292 |                      |       |
| 空腹血糖   | 2.368 (1.269-4.513) | 0.224 |                      |       |
| 心率     | 1.684 (1.247-3.248) | 0.126 |                      |       |
| 心脏指数   | 2.756 (1.328-5.239) | 0.365 |                      |       |
| LVEF   | 1.389 (1.021-2.895) | 0.278 |                      |       |
| E/E'   | 0.810 (0.318-1.631) | 0.389 |                      |       |
| 心房颤动   | 1.180 (1.018-1.289) | 0.003 | 1.752 (1.321-4.620)  | 0.003 |

颤动可能是 As 的独立相关危险因素。

高血压病常可导致心房颤动发生,高血压病导致心房颤动的原因尚未明了,可能与左室后负荷压力升高,代偿性左室增大及左室顺应性下降,以及左房继发性的结构与功能改变有关<sup>[8]</sup>。心房颤动患者常有较高的 As 发生率<sup>[9]</sup>,因此,是不是心房颤动导致 As 的根本原因是高血压病? Reiffe 等分析了心房颤动与 As 的相关性,发现不管患者是否存在心房颤动,高血压病亚组人群中 As 存在的比例与严重程度均比无高血压病的要高,然而他并未进一步分析心房颤动对 As 的可能影响<sup>[10]</sup>。本研究进一步探讨了心房颤动与 As 的独立相关性,测定了左心室指数及 E/E' 的比率,这些指数在对照组与心房颤动组中无明显差异,同时,Logistic 回归分析也显示,这些指数与动脉粥样硬化斑块并无明显的相关性。根据实验结果,心房颤动是导致 As 独立于高血压病之外的可能原因之一。心房颤动独立于高血压之外可能致 As 的原因可能主要有如下几个方面:①在一项横断面研究中发现,慢性心率增快是导致 As 的关键因素,也是导致 As 患者死亡率升高的重要原

因<sup>[11]</sup>。其原因是由于心率增快使得心脏循环周期的缩短,导致血管壁弹性回缩时间的减少,久之引起血管壁的损伤和动脉弹性的减退,从而导致 As 产生<sup>[12]</sup>。尽管在本研究中,心率在窦性心率组与心房颤动组中无明显差异;然而,心房颤动患者间歇性不能控制的心室率及由此引起的心跳收缩跳动的变异性也能产生上述慢性心率增快对血管壁类似的影响。②氧化应激、炎症反应等也是很重要的因素。近年来,炎症与心脑血管疾病(如动脉硬化、冠心病、脑血管意外等)的相关性受到关注“动脉硬化实质上是一种炎症性疾病”这一观点已被国内外学者所广泛接受<sup>[13]</sup>。许多证据表明,炎症反应也在心房颤动的病理过程中起着重要作用。心房颤动患者心房病理切片证实有炎症反应的存在<sup>[14]</sup>。一些抗炎、抗氧化药物如血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素受体阻断剂(ARB)、他汀类药物等可能通过调节炎症途径来预防心房颤动发作<sup>[15,16]</sup>。本研究结果显示心房颤动组 hs-CRP 明显高于窦性心率组,上述事实也证明心房颤动可能通过激活心肌局部的氧化应激及炎症反应来促进 As

的发生发展。

本研究的局限性主要有以下几个方面:①本研究只能说明两者的相互关系,而不能确定他们之间的因果关系;②AF 促发动脉硬化的生理机制还未完完全研究清楚;③本研究属于单中心小样本研究,研究结果有待于多中心大样本研究来证实;④患者本身用药是否可能会影响实验结果有待进一步排除。

本实验是目前较早进行的前瞻性的评估心房颤动与 As 关系的研究。心房颤动与 As 可能存在密切的关系,心脏节律的改变及炎症反应可能在其中扮演重要角色,因此,维持心脏窦性节律及抗炎、抗氧化治疗成为延缓高血压病合并心房颤动患者发生 As 的最新方向。

#### [参考文献]

- [1] Blomstrom LC, Lip GY, Kirchhof P. What are the costs of atrial fibrillation [J]? *Europace*, 2011, 13 (2): ii9-12.
- [2] Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study [J]. *Circulation*, 2010, 121 (4): 505-511.
- [3] Polak JF, Pencina MJ, Meisner A, et al. Associations of carotid artery intima-media thickness (IMT) with risk factors and prevalent cardiovascular disease: comparison of mean common carotid artery IMT with maximum internal carotid artery IMT [J]. *J Ultrasound Med*, 2010, 29 (12): 1 759-768.
- [4] 许先进, 董旭. 颈动脉内膜中膜厚度的临床研究进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2008, 16 (8): 665-668.
- [5] 陈忠, 马根山, 冯毅, 等. 颈动脉粥样硬化对早发冠心病患者近期预后的预测价值 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2005, 13 (5): 610-612.
- [6] 李季. 颈动脉硬化程度与冠心病的相关性分析 [J]. *中国现代医学杂志*, 2011, 21 (12): 1 486-487.
- [7] 李迪, 申平, 李霜. 脑梗死与颈动脉粥样硬化斑块的相

关性分析 [J]. *中国现代医学杂志*, 2011, 21 (9): 1 095-097.

- [8] Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, et al. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates [J]. *Am J Cardiol*, 1998, 82 (8A): 2N-9N.
- [9] Chamberlain AM, Agarwal SK, Folsom AR, et al. A clinical risk score for atrial fibrillation in a biracial prospective cohort (from the Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] study [J]). *Am J Cardiol*, 2011, 107 (1): 85-91.
- [10] Reiffel JA. Is arterial stiffness a contributing factor to arterial fibrillation in patients with hypertension? A preliminary investigation [J]. *Am J Hypertens*, 2004, 17 (3): 213-216.
- [11] Santos RD. Increased resting heart rate and greater progression of subclinical coronary atherosclerosis: Another bad fact about fast hearts [J]? *Atherosclerosis*, 2011, Epub ahead of print.
- [12] Mangoni AA, Mircoli L, Giannattasio C, et al. Heart rate dependence of arterial distensibility in vivo [J]. *J Hypertens*, 1996, 14 (7): 897-901.
- [13] Gustafson B. Adipose tissue, inflammation and atherosclerosis [J]. *Atheroscler Thromb*, 2010, 7 (4): 332-341.
- [14] Friedrichs K, Klinker A, Baldus S. Inflammatory pathways underlying atrial fibrillation [J]. *Trends Mol Med*, 2011, Epub ahead of print.
- [15] Boos CJ, Anderson RA, Lip G. Is atrial fibrillation an inflammatory disorder [J]? *Eur Heart J*, 2006, 7 (2): 136-149.
- [16] Kumagai K, Nakasshima H, Saku K. The HMG-CoA reductase inhibitor atorvastatin prevents atrial fibrillation by inhibiting inflammation in a canine sterile sterile pericarditis model [J]. *Cardiovasc Res*, 2004, 62 (1): 105-111.

(此文编辑 李小玲)