

累积血压暴露对新发心房颤动的预测价值

王艳秀¹, 刘爱华², 邢爱君¹, 李金锋¹, 赵海燕¹, 朱辰蕊¹, 吴寿岭¹, 陈朔华³

(1. 开滦总医院心内科, 2. 唐山市第八医院内科, 3. 开滦员工健康保障中心, 河北省唐山市 063000)

[关键词] 累积血压暴露; 心房颤动; 预测价值

[摘要] **目的** 探讨累积血压暴露(cumBP)对新发心房颤动(AF)的预测价值。**方法** 本研究采用前瞻性队列研究的方法,观察对象为唐山开滦集团员工,自2006年开始每隔2年进行1次体检,截止至2015年底,共进行了5次体检。前3次体检均参加且血压等基线资料完整的研究对象为57927例。排除既往AF病史者、随访时心电图资料缺失者,最终纳入统计学分析的观察对象为40727例。根据累积收缩压暴露(cumSBP)进行四分位数分组:第一分位组:cumSBP<464 mmHg·year;第二分位组:464 mmHg·year≤cumSBP<512 mmHg·year;第三分位组:512 mmHg·year≤cumSBP<569 mmHg·year;第四分位组:cumSBP≥569 mmHg·year。比较不同cumSBP组新发AF的情况。COX比例风险模型分析cumBP对新发AF的预测价值。**结果** (1)40727例观察对象,平均年龄51.81±11.54岁,其中男性30693例(75.4%),女性10034例(24.6%)。(2)结果表明,男性比例和年龄、体质指数、空腹血糖、总胆固醇和尿酸水平均随cumSBP的增加而增加,各组间差异有统计学意义($P<0.05$)。(3)平均随访4.97±0.37年,影响新发AF事件的多因素COX比例风险模型分析显示:校正其他混杂因素后,cumSBP每增加10 mmHg·year,发生新发AF的HR值为1.034(95%CI 1.012~1.057);累积舒张压暴露每增加5 mmHg·year,发生新发AF的HR值为1.026(95%CI 1.008~1.044)。**结论** cumBP对新发AF具有预测价值。

[中图分类号] R18;R5

[文献标识码] A

Predictive value of cumulative blood pressure exposure for new-onset atrial fibrillation

WANG Yanxiu¹, LIU Aihua², XING Aijun¹, LI Jinfeng¹, ZHAO Haiyan¹, ZHU Chenrui¹, WU Shouling¹, CHEN Shuo-hua³

(1. Department of Cardiology, Kailuan General Hospital, 2. Internal Medicine Department of Tangshan Eighth Hospital, 3. Kailuan Staff Health Protection Center, Tangshan, Hebei 063000, China)

[KEY WORDS] cumulative blood pressure exposure; atrial fibrillation; predictive value

[ABSTRACT] **Aim** To explore the predictive value of cumulative blood pressure exposure (cumBP) for new-onset atrial fibrillation (AF). **Methods** A prospective cohort study was used in this study. The people of Kailuan Group, Tangshan, were observed every two years since 2006. By the end of 2015, five examinations were carried out. The number of participants in the first three physical examinations with complete blood pressure and other baseline data was 57927. 40727 subjects were included in the final statistical analysis, excluding the patients with previous AF history and missing electrocardiogram data during follow-up. According to cumulative systolic blood pressure exposure (cumSBP), four quartiles grouping was performed: first quartile group: cumSBP<464 mmHg·year; second quartile group: 464 mmHg·year≤cumSBP<512 mmHg·year; third quartile group: 512 mmHg·year≤cumSBP<569 mmHg·year; fourth quartile group: cumSBP≥569 mmHg·year. The status of new-onset AF was compared in different cumSBP groups. COX proportional hazard model was used to analyze the predictive value of cumBP for new-onset AF. **Results** (1) In 40727 cases, the average age was 51.81±11.54 years old, among them, there were 30693 males (75.4%) and 10034 females (24.6%). (2) The results showed that the proportion of men and the levels of age, body mass index, fasting blood glucose, total cholesterol and uric acid increased with the increase of cumSBP, and the differences among the groups were statistically significant ($P<0.05$). (3) The average follow-up period was 4.97±0.37 years. The analysis of the multivariate COX proportional hazard model affecting the new-onset AF showed that, after correcting other confounding factors, the

HR value of new-onset AF was 1.034 (95% CI 1.012-1.057) for every 10 mmHg · year increase in cumSBP, and HR value was 1.026 (95% CI 1.008-1.044) for every 5 mmHg · year increase in cumulative diastolic pressure exposure.

Conclusion Cumulative blood pressure exposure has predictive value for new-onset atrial fibrillation.

心房颤动 (atrial fibrillation, AF) 是临床上最常见的心律失常之一。2016 年欧洲心脏病学会报道的成人 AF 的患病率为 1% ~ 2%, 在 80 岁及以上人群中可达到 15%^[1]。AF 占有因心律失常入院患者的 33%。随着近几十年来我国心血管疾病发病率的增加及人口老龄化的到来, AF 的发病率也随之逐年增长。AF 可引起脑栓塞, 有研究显示每 6 个脑卒中患者中就有 1 个是 AF^[2], 这是其致残率最高的并发症。因此, 针对 AF 发生的病因和诱因及早进行预防以降低 AF 的发病率显得尤为重要。

现有研究多是针对基线血压或血压的变化对 AF 的影响而进行的研究, 没有将血压水平升高导致 AF 的发生是一个长期持续的过程这一因素考虑在内, 采用单次血压测量的数值不足以代表血压对 AF 的长期影响, 因而有其局限性。累积暴露是按暴露水平与暴露的时间乘积相加计算的, 用来评估研究对象对靶器官的损害情况。为此我们对累积血压暴露 (cumulative blood pressure exposure, cumBP) 对新发 AF 的预测价值进行了研究。

1 资料和方法

1.1 研究对象

研究对象为唐山开滦集团的在职和离退休员工, 资料收集是通过开滦总医院及其下属的共计 11 家医院, 在 2006 至 2007 年对上述职工进行的第一次健康体检, 收集相关资料。之后上述医院于 2008 至 2009、2010 至 2011、2012 至 2013、2014 至 2015 年分别进行第 2、3、4、5 次健康体检。本研究将参加了前 3 次健康体检的职工列为观察的对象。纳入标准: (1) 开滦集团职工参加了第 1、2、3 次健康体检; (2) 年龄 18 周岁及以上; (3) 3 次体检均有血压数值; (4) 能自行完成调查问卷; (5) 同意参加本研究并签署知情同意书。排除标准: (1) 第 1、2、3 次健康体检心电图缺失者; (2) 第 1、2、3 次健康体检时确诊为 AF 者; (3) 未参加第 4、5 次健康体检者, 或者心电图资料缺失者。

1.2 资料收集及人体测量指标

按照本次研究的目的、内容, 并咨询流行病学专家后制定了详细的调查问卷。由专业人员对各个医院的体检人员进行统一的调查问卷培训。体

检时由体检人员对被调查者面对面按照调查表内容进行询问并认真填写调查问卷。血压、心率、腰围、臀围、身高等指标的测量方法详见本课题组已发表的文献^[3]。

1.3 实验室检查

受试者体检当天上午空腹, 抽取肘静脉血约 5 mL, 分离后提取血清, 用于生化指标的检测, 由专业检验师使用日立 7600 自动生化分析仪进行检测。

1.4 观察随访和 AF 确定

观察对象的随访起点为 2010 至 2011 年第 3 次体检时间, 末次随访时间为 2015 年 12 月 31 日。

AF 确定: 由经过培训的专业医护人员采用日本光电 12 导联心电图仪 (型号: ECG-9130P) 对受试对象进行标准的仰卧位 12 导联心电图检查, 电压为 0.1 mV, 走纸速度为 25 mm/s, 灵敏度为 10 mm/mV, 滤波器为 50 Hz。由心电图专业医师阅图后得出报告。AF 诊断标准: P 波消失, 代之以小 f 波, 心律绝对不齐。心房扑动我们也归纳在 AF 中进行分析。

1.5 cumBP 计算方法

根据公式^[4]: $\text{cumBP} = [(\text{BP1} + \text{BP2})/2 \times \text{time1-2}] + [(\text{BP2} + \text{BP3})/2 \times \text{time2-3}]$, 其中 BP1 为第 1 次体检时所测血压, BP2 为第 2 次体检时所测血压, BP3 为第 3 次体检时所测血压, time1-2 为受试者第 1 次和第 2 次体检的时间间隔, time2-3 为受试者第 2 次和第 3 次体检的时间间隔。分别计算累积收缩压暴露 (cumulative systolic blood pressure exposure, cumSBP) 和累积舒张压暴露 (cumulative diastolic blood pressure exposure, cumDBP) 值。

1.6 统计学分析和质量控制

体检收集到的数据均由经过培训的专业人员进行录入, 通过网络上传至开滦总医院计算机服务器, 形成 Oracle 10.2 数据库, 采用 SPSS 13.0 统计软件进行分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 不符合正态分布的计量资料经对数转换成正态分布后, 再应用相应参数检验 (方差分析); 多组间比较则采用单因素方差分析, 同时进行两两比较, 方差不齐用 Dunnett's T3 检验, 方差齐用 LSD 检验。计数资料用 $n(\%)$ 表示, 组间比较用卡方 (χ^2) 检验。不同 cumSBP 组新发 AF 的累积发生率用寿命

表法计算,各 cumSBP 组终点事件累积发生率的差异用 Log-rank 检验比较,cumSBP 和 cumDBP 对新发 AF 的风险比(hazard ratio,HR)和 95% 可信区间(95% confidence interval,95% CI)采用 COX 比例风险模型分析。以 $P<0.05$ (双侧检验)为差异有统计学意义。

2 结果

2006 至 2007、2008 至 2009、2010 至 2011 年 3 次健康体检均参加的开滦集团员工为 57927 例,排除第 1、2、3 次健康体检时心电图缺失者和血压缺失者 1441 例,排除第 1、2、3 次健康体检时确诊为 AF 者 286 例,排除未参加 2012 至 2013、2014 至 2015 年度健康体检或体检的心电图资料缺失者 15473 例,最终纳入统计学分析的观察对象为 40727 例。

表 1. 各组临床资料比较

Table 1. Comparison of clinical data in each group

项 目	第一分位组 ($n=10118$)	第二分位组 ($n=10179$)	第三分位组 ($n=10229$)	第四分位组 ($n=10201$)	总人群 ($n=40727$)	P 值
男性[例(%)]	5775(57.1)	8205(80.6)	8511(83.2)	8202(80.4)	30693(75.4)	<0.001
年龄(岁)	41.66±10.08	45.37±10.61 ^a	49.14±10.74 ^{ab}	54.99±10.29 ^{abc}	47.81±11.54	<0.001
BMI(kg/m ²)	23.76±3.30	24.90±3.33 ^a	25.56±3.43 ^{ab}	26.18±3.42 ^{abc}	25.10±3.49	<0.001
FBG(mmol/L)	5.16±1.17	5.29±1.35 ^a	5.41±1.49 ^{ab}	5.54±1.72 ^{abc}	5.35±1.45	<0.001
TC(mmol/L)	4.77±0.97	4.88±1.12 ^a	4.96±1.20 ^{ab}	5.06±1.23 ^{abc}	4.92±1.14	<0.001
UA(μmol/L)	268.34±77.48	282.66±78.51 ^a	290.20±82.51 ^{ab}	302.71±87.71 ^{abc}	286.01±82.61	<0.001
Lg[hs-CRP]	0.02±0.47	0.08±0.48 ^a	0.13±0.48 ^{ab}	0.21±0.47 ^{abc}	0.10±0.48	<0.001
新发 AF[例(%)]	3(0.03)	10(0.10)	24(0.24)	53(0.52)	90(0.22)	<0.050

a 为 $P<0.05$,与第一分位组比较;b 为 $P<0.05$,与第二分位组比较;c 为 $P<0.05$,与第三分位组比较。

2.2 影响新发 AF 事件的 COX 比例风险模型

平均随访 4.97±0.37 年。以新发 AF 作为因变量,分别以 cumSBP 和 cumDBP 为自变量,模型 1 为单因素 COX 回归,模型 2 是在模型 1 的基础上校正了性别、年龄,模型 3 是在模型 2 的基础上校正了 BMI、FBG、TC、UA、hs-CRP 等混杂因素。模型 1 结果显示,cumSBP 每增加 10 mmHg·year,发生新发 AF 的 HR 值为 1.060(95% CI 1.046~1.075),cumDBP 每增加 5 mmHg·year,发生新发 AF 的 HR 值为 1.034(95% CI 1.021~1.047);模型 3 结果显示,cumSBP 每增加 10 mmHg·year,发生新发 AF 的 HR 值为 1.034(95% CI 1.012~1.057),cumDBP 每增加 5 mmHg·year,发生新发 AF 的 HR 值为 1.026

2.1 观察对象的一般情况

在 40727 例观察对象中,年龄平均为 51.81±11.54 岁,其中男性 30693 例(75.4%),女性 10034 例(24.6%)。对 cumSBP 进行四分位数分组:第一分位组:cumSBP<464 mmHg·year;第二分位组:464 mmHg·year≤cumSBP<512 mmHg·year;第三分位组:512 mmHg·year≤cumSBP<569 mmHg·year;第四分位组:cumSBP≥569 mmHg·year,结果发现男性比例、年龄、体质指数(body mass index,BMI)、空腹血糖(fasting blood glucose,FBG)、总胆固醇(total cholesterol,TC)、尿酸(uric acid,UA)、高敏 C 反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein,hs-CRP)等总人群、不同 cumSBP 组间差异均有统计学意义($P<0.001$);经 Log-rank 检验,总人群、不同 cumSBP 组间新发 AF 事件累积发生率差异有统计学意义($P<0.05$;表 1)。

(95% CI 1.008~1.044)(表 2)。

3 讨论

本研究发现,校正了性别、年龄、BMI、FBG、TC、UA、hs-CRP 等混杂因素后,cumSBP 每增加 10 mmHg·year,AF 的发生风险增加 3.4%,cumDBP 每增加 5 mmHg·year,AF 的发生风险增加 2.6%。研究表明,cumSBP 和 cumDBP 均对新发 AF 具有预测价值。

Framingham 研究随访 15 年发现,基线为高血压的患者,发生 AF 的风险增加 2 倍^[5]。不仅是高血压对 AF 的发生有影响,有研究显示高血压前期

表 2. cumBP 影响新发 AF 事件的 COX 回归模型

Table 2. COX regression model of cumBP affecting new-onset AF events

变 量	B 值	SE	Wald χ^2	HR (95% CI)	P 值
模型 1					
cumSBP(+10 mmHg·year)	0.059	0.007	67.39	1.060(1.046~1.075)	<0.001
cumDBP(+5 mmHg·year)	0.034	0.007	26.76	1.034(1.021~1.047)	<0.001
模型 2					
cumSBP(+10 mmHg·year)	0.040	0.010	14.697	1.041(1.020~1.062)	<0.001
cumDBP(+5 mmHg·year)	0.031	0.008	13.518	1.032(1.015~1.049)	<0.001
模型 3					
cumSBP(+10 mmHg·year)	0.033	0.011	9.022	1.034(1.012~1.057)	0.003
cumDBP(+5 mmHg·year)	0.025	0.009	7.783	1.026(1.008~1.044)	0.005

的患者发生 AF 的风险也增加^[6]。挪威一项研究对 2041 位健康人群进行了 35 年的随访,研究发现 SBP \geq 140 mmHg 和 128 mmHg \leq SBP \leq 138 mmHg 的人群发生 AF 的风险是 SBP $<$ 128 mmHg 的人群的 1.6 倍(95% CI 1.15~2.21)和 1.5 倍(95% CI 1.10~2.03),而 DBP \geq 80 mmHg 的人群发生 AF 的风险是 DBP $<$ 80 mmHg 人群的 1.79 倍(95% CI 1.28~2.59)^[6]。一些学者对其中可能的机制进行了研究,有研究表明左心室质量增加一个标准差,AF 发生的危险增加 1.2 倍;而左心室的厚度每增加 4 mm,AF 发生的危险就会增加 1.3 倍^[7]。Tsang 等^[8]对 2200 例患者进行回顾性分析表明,AF 的发生与左心房容积增加相关,左心房容积每增加 30%,AF 的发生率可增加 43%。左心室肥厚、舒张功能不全、左心房扩大等高血压靶器官损害与 AF 的发生有着密切关系^[5,9-10]。Framingham 研究发现在基线高血压的患者中药物降压并不能显著降低 AF 的发生率^[5],提示在高血压导致心脏重构之前降压对降低 AF 的发生率可能非常重要。“多民族动脉粥样硬化研究”发现高血压患者中脉搏波传导速度的增快可以增加 AF 的发生率(HR1.18,95% CI 1.06~1.32),提示高血压所致动脉粥样硬化可能增加 AF 的风险^[11]。

在以上这些研究中发现的高血压导致 AF 的可能原因,也可以解释部分 cumBP 引起 AF 的可能原因。cumBP 对 AF 影响的可能原因分析如下:(1)血管在长期压力负荷状态下导致内皮受损,最终发生动脉硬化,研究表明动脉硬化是发生 AF 的一个重要危险因素^[12]。(2)心脏在长期压力负荷下心房和心室内压力持续升高,导致心房扩大、心室舒张功能降低和左心室肥大^[13],研究表明心电图表现为左心室肥大者发生 AF 的风险增加 50%,而心脏超

声发现左心室肥大者发生 AF 的风险增加 39%^[14]。(3)长期高水平的 cumBP 暴露导致神经内分泌系统的持续激活,肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活导致血管紧张素 II 和醛固酮的增多;一方面血管紧张素 II 和醛固酮的增多可以通过血管内皮依赖性舒张功能障碍、平滑肌细胞收缩、炎症和氧化应激等途径,导致心肌肥厚、细胞凋亡,最终导致心房扩张、心室肥大,重构的心房成为 AF 发生和持续的理想的结构基础;另一方面,临床研究也显示醛固酮水平的升高可以预测 AF 的发生^[15]。(4)长期压力负荷可以引起心房纤维化,心房纤维化在 AF 发生中起着重要作用,可以改变波形的传导方向,引起传导延迟和碎裂电位的发生。以上因素综合作用下导致 AF 的发生。血压升高对心脏的结构和电生理产生影响是一个长期的过程,用基线血压进行新发 AF 的预测具有局限性,而 cumBP 可以将血压水平、变化情况及对机体的作用时间均考虑在内,因此研究其对新发 AF 的预测价值有着明显优势。

本研究发现 cumSBP 和 cumDBP 均对新发 AF 具有良好的预测价值,而 Framingham 研究中发现基线 DBP 对 AF 的发生无预测价值^[5],表明 cumDBP 在预测 AF 的价值中优于 DBP。分析原因:在随访过程中随着年龄增大,危险因素增多,发生动脉硬化,AF 的发病率上升,而动脉硬化造成脉压差增大,DBP 有可能降低。cumDBP 则是综合数次血压数值及时间因素计算的累积暴露,与新发 AF 事件相关性更强,因此预测价值更佳。

本研究的局限性在于 AF 事件的收集采用心电图确诊的方法,可能会导致 AF 的发病率偏低;今后将观察队列的住院资料、门诊资料,进行综合分析,尽量减少偏差。本研究以前 6 年的 cumBP 为指标,观察随访了 5 年左右,时间较短;今后将继续随访并

研究更长时间的 cumBP 对终点事件的影响。

[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] Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and thromboembolism: a decade of progress in stroke prevention[J]. *Ann Intern Med*, 1999, 131(9): 688-695.
- [3] Wang YX, Song L, Xing AJ, et al. Predictive value of cumulative blood pressure for all-cause mortality and cardiovascular events[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 41969.
- [4] Zemaitis P, Liu K, Jacobs DR Jr, et al. Cumulative systolic BP and changes in urine albumin-to-creatinine ratios in non-diabetic participants of the multi-ethnic study of atherosclerosis [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014, 9(11): 1922-1929.
- [5] Rahman F, Yin X, Larson MG, et al. Trajectories of risk factors and risk of new-onset atrial fibrillation in the Framingham Heart Study [J]. *Hypertension*, 2016, 68(3): 597-605.
- [6] Grundvold I, Skretteberg PT, Liestøl K, et al. Upper normal blood pressures predict incident atrial fibrillation in healthy middle-aged men: a 35-year follow-up study [J]. *Hypertension*, 2012, 59(2): 198-204.
- [7] Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, et al. Echocardiographic predictors of non-rheumatic atrial fibrillation: the Framingham Heart Study [J]. *Circulation*, 1994, 89(2): 724-730.
- [8] Tsang TS, Barnes ME, Bailey KR, et al. Left atrial volume: important riskmarker of incident atrial fibrillation in 1655 older men and women [J]. *Mayo Clin Proc*, 2001, 76(5): 467-475.
- [9] Lantelme P, Laurent S, Besnard C, et al. Arterial stiffness is associated with left atrial size in hypertensive patients [J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2008, 101(1): 35-40.
- [10] Mitchell GF. Arterial stiffness and hypertension [J]. *Hypertension*, 2014, 64(1): 13-18.
- [11] Chen LY, Leening MJ, Norby FL, et al. Carotid intima-media thickness and arterial stiffness and the risk of atrial fibrillation: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study, multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA), and the rotterdam study [J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(5): e002907.
- [12] Shaikh AY, Wang N, Yin X, et al. Relations of arterial stiffness and brachial flow-mediated dilation with new-onset atrial fibrillation: The Framingham Heart Study [J]. *Hypertension*, 2016, 68(3): 590-596.
- [13] Tremblay-Gravel M, White M, Roy D, et al. Blood pressure and atrial fibrillation: a combined AF-CHF and AF-FIRM analysis [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2015, 26(5): 509-514.
- [14] Patel N, O'Neal WT, Whalen SP, et al. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy predicts atrial fibrillation independent of left ventricular mass [J]. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2017, 22(3): 1-5.
- [15] Mayyas F, Alzoubi KH, Van Wagoner DR. Impact of aldosterone antagonists on the substrate for atrial fibrillation: aldosterone promotes oxidative stress and atrial structural/electrical remodeling [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(6): 5135-5142.

(此文编辑 曾学清)