



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2020.12.024

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.12.024

· 继续教育园地 ·

运动与心房颤动相互关系的研究进展

陈东学 初金泽 孙磊 顾翔

[关键词] 心房颤动; 运动; 机制; 康复; 运动建议

心房颤动(简称房颤)是最常见的心律失常之一,其可引起脑卒中、血栓栓塞、心力衰竭、心肌梗死、肾功能损害等,是致残、致死的常见病因^[1]。房颤的发生与多种因素有关,如心脏瓣膜病、高龄、遗传因素、种族及高血压、糖尿病、肥胖、久坐、剧烈运动、甲状腺功能异常、阻塞性睡眠障碍等^[2]。规律的运动不仅能够有效预防房颤的发生,还能减轻房颤患者的症状,减少相关并发症的发生。但有研究表明,长期进行高强度训练的运动员发生房颤的风险明显增加。近年来,运动与房颤发生、发展的关系逐渐成为临床的研究热点。本文主要对运动与房颤关系的最新研究进展进行综述。

一、运动与房颤的关系

不同强度的运动对房颤的发生产生的影响不同。研究表明,轻中度体力活动会降低房颤发生风险,而高强度体力活动可增加房颤发生风险^[3]。Drca 等^[4]对 44 410 例无房颤、平均年龄为 60 岁的男性进行 12 年的随访,探讨不同运动强度对房颤发生的影响,发现低中强度运动(如骑自行车、散步等)可明显

降低老年人房颤的发生率,但对青中年人群房颤发生风险的影响较小。Jin 等^[5]对 501 690 例人群进行长达 4 年的随访,结果显示,达到推荐体力活动水平(每周 500 ~ 1 000 MET-min)人群的房颤发生风险降低 12% ($HR = 0.88, 95\% CI 0.80 \sim 0.97$),而低强度体力活动人群(每周 1 ~ 500 MET-min; $HR = 0.94, 95\% CI 0.86 \sim 1.03$)和更高强度体力活动人群(每周 $\geq 1 000$ MET-min; $HR = 0.93, 95\% CI 0.85 \sim 1.03$)的房颤发生风险并无降低。但有研究表明,长期进行高强度耐力训练运动员发生房颤的风险明显增加。Andersen 等^[6]的一项纳入 52 755 例男性越野滑雪运动员的队列研究结果显示,更快的完成时间与更长的越野路程会增加包括房颤在内的心律失常风险。有回顾性研究及观察性研究结果显示,与普通人群比较,高强度耐力竞技运动员患房颤的风险约增加 2 ~ 10 倍^[7]。Abdulla 等^[8]的 Meta 分析结果显示,运动员发生房颤的相对风险是非运动员的 5.3 倍。

因此,有研究提出房颤发生风险与运动剂量之间的“J 型”关系^[9],同时也有研究提出,房颤发生风险与运动剂量是“U 型”关系^[10],二者旨在说明久坐和高强度锻炼均会增加房颤的发生风险,而轻中度锻炼可降低房颤的发生风险。针对运动剂量,许多研究试图找到一个运动训练的安全阈值。Calvo 等^[11]的研究结果显示,终身运动时长超过 2 000 h 者房颤的发生风险增加。换言之,任何运动员每周进行至少 5 h 的训练,持续 8 年,

基金项目:江苏省科技厅临床医学科技专项(BL2013022)

作者单位:225001 江苏扬州,苏北人民医院心血管内科

通讯作者:孙磊, E-mail: geyinxin@163.com

- [11] Lee Y, Lim S, Hong ES, et al. Serum FGF21 concentration is associated with hypertriglyceridaemia, hyperinsulinaemia and pericardial fat accumulation, independently of obesity, but not with current coronary artery status[J]. Clin Endocrinol, 2013, 80(1): 57-64.
- [12] 史雨晨, 柳景华. 成纤维细胞生长因子 21 与冠状动脉粥样硬化性心脏病关系的研究进展[J]. 心肺血管病杂志, 2018, 37(10): 901-903.
- [13] 付坤, 伍照, 吕媛, 等. 成纤维生长因子 21 对载脂蛋白 E 基因敲除小鼠脂代谢的影响及机制[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17(4): 402-406.
- [14] Pan X, Shao Y, Wu F, et al. FGF21 Prevents Angiotensin II-Induced Hypertension and Vascular Dysfunction by Activation of ACE2/Angiotensin-(1-7) Axis in Mice[J]. Cell Metab, 2018, 27(6): 1323-1337.
- [15] 李德山, 郭瑞, 李帅, 等. FGF-21 对大鼠血小板聚集和活化的抑制作用[J]. 东北农业大学学报, 2019, 50(3): 52-58.
- [16] 刘雯辉, 刘韵, 张皓, 等. 血清成纤维细胞生长因子 21 水平与冠心病的病例对照研究[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(2): 199-201.
- [17] 杨朋康, 张誉洋. 血清成纤维细胞生长因子 21 水平与不稳定型心绞痛发生风险的关系研究[J]. 中国医刊, 2020, 55(3): 259-262.
- [18] 宋芳, 李云霞, 刘素静. 血清成纤维细胞生长因子-21 与冠状动脉狭窄的相关性研究[J]. 右江医学, 2018, 46(4): 442-445.
- [19] 杨文聪, 尹建蓝, 黄芳, 等. 冠心病患者血清 FGF21、PPAR γ 水平与冠状动脉狭窄程度的相关性[J]. 广东医学, 2019, 40(12): 1817-1819.

- [20] 田振军, 李明晓, XI Lei. FGF21 作为运动因子在有氧运动抑制心肌梗死心肌细胞凋亡中的作用及其机制探讨[J]. 体育科学, 2018, 38(12): 35-44.
- [21] Sunaga H, Koitabashi N, Iso T, et al. Activation of cardiac AMPK-FGF21 feed-forward loop in acute myocardial infarction: Role of adrenergic overdrive and lipolysis byproducts[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 1-13.
- [22] Jin L, Lin Z, Xu A. Fibroblast Growth Factor 21 Protects against Atherosclerosis via Fine-Tuning the Multiorgan Crosstalk[J]. Diab Metabol J, 2016, 40(1): 22.
- [23] 仲琳, 杨军. 成纤维细胞生长因子 21 对心肌缺血的保护作用[J]. 心血管病学进展, 2014, 35(6): 726-728.
- [24] 许卫攀, 吴勇波, 张凯, 等. 成纤维细胞生长因子 21 对缺氧复氧心肌细胞的保护作用及机制研究[J]. 西部医学, 2019, 31(3): 343-347, 352.
- [25] 史雨晨, 柳景华. 成纤维细胞生长因子 21 与急性冠状动脉综合征关系的研究进展[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2019, 27(1): 52-54.
- [26] Rupérez C, Lerin C, Ferrer-Curiu G, et al. Autophagic control of cardiac steatosis through FGF21 in obesity-associated cardiomyopathy[J]. Intern J Cardiol, 2018, 260: 163-170.
- [27] 肖卫晋, 李国华, 屈顺林, 等. 成纤维细胞生长因子 21 心肌保护作用的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2017, 25(5): 527-530.

(收稿日期: 2020-03-23)

(本文编辑: 周三凤)

其房颤风险就会增加。但另一项基于大量参与者的研究结果显示,每周进行 750 min (12.5 h) 的剧烈运动不会对人体造成损伤。一项 Meta 分析结果显示,每周高达 20 MET-h 的体力活动与降低房颤发生风险相关;而每周超过 20 MET-h 时,无法达到降低房颤发生风险的效果^[12]。但目前并无证据表明指南范围内的运动训练会增加房颤的发生,至于运动剂量的量化,还需要更多的循证依据探讨。

二、运动诱发房颤的机制

1. 心房异位活动增多:有证据表明,与普通人群比较,长期进行高强度训练的跑步者心房异位活动(房性早搏)明显增多,增加了房颤发生的易感性^[13]。

2. 自主神经系统平衡改变:无论是人类还是动物模型,持续的耐力运动训练均会导致自主神经系统平衡的改变,使副交感神经张力增强,交感神经张力减弱。尽管这些变化具有心脏保护作用,但是会激活乙酰胆碱依赖性钾离子电流,缩短心房不应期,从而诱发房颤^[14]。

3. 心脏结构重塑:长期进行耐力训练的运动员,血流动力学负荷明显加重,使心脏出现适应性增大,尤其是左心房,这种心脏结构的重塑更易发生房颤^[15]。

4. 炎症反应和心肌纤维化:炎症反应和心肌纤维化是房颤发生的重要危险因素。既往大量研究结果表明,剧烈运动可能导致炎症反应和纤维化。在小鼠模型中,运动训练已被证实能使体内产生大量的炎症介质,如白细胞介素(IL)-6、IL-8、IL-10等,尤其是肿瘤坏死因子(TNF)- α ,这些介质的产生与心肌纤维化关系密切^[16]。同时在人体内,心肌纤维化和疤痕相关低电压区域的存在是导管消融患者房颤复发的重要预测因素^[17]。

5. 家族性遗传基因的调控:目前约有 30 个已知基因与房颤发生相关,如:HCN4(I_f)、KCNA5(I_{Kur})、KCND3(I_{Ks})、KCNE1(I_{Ks})、KCNE2(I_{Ks})、KCNE3(I_{Ks})等^[18]。运动员基础心率低,不仅受自主神经的控制,还可能受 HCN4 基因突变影响。对运动小鼠模型的研究表明,维持持续低静息心率状态可能由 HCN4 基因的突变引起,该基因突变可使 I_{Ks} 电流功能得到增强,导致钾离子外流增加,进而引发房颤^[19]。同时其与家族性病态窦房结综合征相关,可伴有窦房结功能障碍和房颤的发生。另外 KCNQ1 基因中一些序列的特异性突变已经被证明可诱导房颤。

6. 竞争应激反应:针对房颤与心理因素的研究结果显示,A 型人格行为模式(竞争行为)与急性应激是房颤发生的独立危险因素,大多数运动员参加竞技类比赛项目,会发生强烈的急性心理应激,从而增加房颤的发生风险^[20]。

7. 运动类补剂的使用:运动员为保持良好的身体素质,发挥出色的运动表现,运动团队会提供专业运动增强剂、运动补剂、能量饮料以满足当天的训练需求,运动过程常伴随电解质紊乱;而有研究表明,运动补剂的长期使用和电解质稳态的变化也是房颤风险增加的原因^[21]。

三、房颤患者的运动康复管理

目前房颤的治疗主要包括:危险因素的管理、心室率和节律的控制及卒中及栓塞事件的预防。在心脏康复医学领域中,

运动已被证实对心力衰竭、冠心病及房颤患者有较大益处。最近一项关于房颤患者的病例对照研究结果表明,试验组(26 例)进行高强度的有氧间歇运动(心率达峰值心率的 85%~95%),每次 4 组,每组 4 min,组间休息 3 min,每周进行 3 次,持续 12 周,结果显示,与对照组(25 例,进行常规活动)比较,试验组非永久性房颤患者的房颤持续时间缩短,且试验组患者胸闷、心悸症状缓解,最大摄氧量提高,左心室和左心房功能改善,血脂水平降低,生活质量提高^[22]。另外,EORP-AF-registry 数据显示,规律的运动可降低房颤患者的死亡率及心血管事件的发生,并支持房颤患者进行规律的运动可改善其症状这一观点。在一项纳入超过 300 例有症状、超重和肥胖的房颤患者的队列研究中,通过 4 年的随访发现,每增加 1 代谢当量的运动量,对应的房颤复发率减少 9%。最近的一项国际研究结果表明,通过长期饮食、运动和体重管理,可明显减轻房颤负担和维持窦性心律^[23]。上述研究结果均表明,对房颤患者进行一定的以运动为基础的心脏康复管理,不仅可以减轻症状,还能提高生活质量。2019 年美国心脏协会在房颤患者管理指南中将体重管理作为一项新的治疗手段,对于超重或肥胖的患者通过饮食和运动管理减轻体重,不仅可以减轻症状,还可以减低房颤的发作频率^[24]。目前针对冠心病和心力衰竭患者已有相关的心脏康复治疗,而对于房颤患者还缺乏明确的心脏康复和运动处方的治疗方案。在未来的医学发展过程,可根据房颤患者的自身情况,进行以运动为主的心脏康复管理,实现个体化治疗。

四、房颤运动员的管理

长期进行高强度耐力训练的运动员,如马拉松、公路赛、滑雪、长跑等,发生房颤的风险较普通人高。运动员房颤的治疗具有挑战性。房颤运动员的治疗和普通人相似:控制节律和心室率,预防卒中及栓塞事件,减少并发症的发生,同时定期复查心电图、心脏超声,监测心血管危险因素,及时评估心脏功能,识别心律失常。针对症状轻微的房颤运动员,可适当调整运动类型、频率、强度及运动时长。对于症状严重者,需要通过药物控制节律和心室率,如地高辛、 β 受体阻滞剂和钙通道阻滞剂等,但由于药物本身的作用,特别是 β 受体阻滞剂会降低运动员的基础心率,限制竞技水平,影响比赛成绩,所以他们对药物的依存性很差。近年来,射频消融有较高的成功率,这似乎成为房颤运动员的首选治疗方案。由于某些运动项目本身伴随很高的受伤风险,因此在抗凝治疗上要进行更严格的 CHA₂DS₂-VASc 及 HAS-BLED 评分^[25],防止发生出血及血栓栓塞等不良事件。运动型房颤的流行病学、发病机制及治疗方案等存在诸多空缺,未来需要大样本、前瞻性、随机对照研究进一步制定房颤运动员的评估及治疗策略。

五、大众群体的运动建议

大众群体定期进行规律的体育锻炼有助于改善心血管危险因素,减少心血管事件的发生,同时还可以预防和治疗致命的慢性疾病。有氧运动(如散步或适度跑步)可降低心律失常的发生风险。虽然长期高强度耐力训练的运动员发生房颤的风险会增加,但其全因死亡率低、寿命长。一项由 55 137 例受

试者(13 016 例跑步者和 42 121 例对照者)组成的队列研究发现,适度的休闲跑步可使全因死亡率下降 30%,心血管死亡率下降 45%^[26]。美国最新体力活动指南建议:(1)儿童和青少年(6~17 岁)每天应该进行至少 60 min 中等强度的体育活动;(2)成年人每周至少应该进行 150 min 中等强度有氧运动,或每周至少 75 min 的高强度有氧运动,或等量中等强度和高强度有氧运动的组合,期间可合并肌肉强化活动;(3)老年人根据各自身体素质进行多种体育活动,包括平衡训练及有氧和肌肉强化活动^[27]。

六、小结

运动与房颤的发生、发展关系密切,一方面,低中强度的运动可通过降低体重、提高心肺功能维持窦性心律的稳定性,从而降低房颤的发生风险;另一方面,长期剧烈运动会增加副交感神经活动,刺激机体的氧化应激与炎症反应,引发调控钾离子通道基因的突变,使心肌发生结构及电生理重塑,促进房颤的发生。有关运动诱发房颤的作用机制仍需进一步研究。与此同时,房颤患者进行特定模式的运动康复治疗可有效减轻临床症状,减少房颤复发,从而提高生活质量。未来有望对房颤患者进行个体化心脏运动康复治疗,实现全民健康的目标。但目前的研究大多基于有氧运动,缺乏抗阻训练与房颤发生关系的研究,无论从运动强度、运动频率、运动类型,还是运动累计时长、能量消耗,都难以对运动实现标准的量化,无法确定导致房颤的运动剂量的阈值,未来还需要进行大规模的研究,探究对人类有益的安全运动剂量,避免过度锻炼引发猝死等其他心血管疾病。运动作为一种健康的生活方式,对人类健康有极其重要的贡献,我们应该肯定运动的益处,鼓励大家进行适度的锻炼,从而提高生活质量,促进健康。

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] Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes [J]. Circ Res, 2017, 120(9):1501-1517.
- [3] Mohanty S, Mohanty P, Tamaki M, et al. Differential association of exercise intensity with risk of atrial fibrillation in men and women: Evidence from a meta-analysis [J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2016, 27(9):1021-1029.
- [4] Drca N, Wolk A, Jensen-Ustad M, et al. Atrial fibrillation is associated with different levels of physical activity levels at different ages in men [J]. Heart, 2014, 100(13):1037-1042.
- [5] Jin MN, Yang PS, Song C, et al. Physical Activity and Risk of Atrial Fibrillation: A Nationwide Cohort Study in General Population [J]. Sci Rep, 2019, 9(1):13270.
- [6] Andersen K, Farahmand B, Ahlbom A, et al. Risk of arrhythmias in 52 755 long-distance cross-country skiers: a cohort study [J]. Eur Heart J, 2013, 34(47):3624-3631.
- [7] Estes NAM, Madias C. Atrial Fibrillation in Athletes: A Lesson in the Virtue of Moderation [J]. JACC Clin Electrophysiol, 2017, 3(9):921-928.
- [8] Abdulla J, Nielsen JR. Is the risk of atrial fibrillation higher in athletes than in the general population? A systematic review and meta-analysis [J]. Europace, 2009, 11(9):1156-1159.
- [9] Morseth B, Lochen ML, Ariansen I, et al. The ambiguity of physical activity, exercise and atrial fibrillation [J]. Eur J Prev Cardiol, 2018, 25(6):624-636.
- [10] Arem H, Moore SC, Patel A, et al. Leisure time physical activity and mortality: a detailed pooled analysis of the dose-response relationship [J]. JAMA Intern Med, 2015, 175(6):959-967.
- [11] Calvo N, Ramos P, Montserrat S, et al. Emerging risk factors and the dose-response relationship between physical activity and lone atrial fibrillation: a prospective case-control study [J]. Europace, 2016, 18(1):57-63.
- [12] Ricci C, Gervasi F, Gaeta M, et al. Physical activity volume in relation to risk of atrial fibrillation. A non-linear meta-regression analysis [J]. Eur J Prev Cardiol, 2018, 25(8):857-866.
- [13] Wilhelm M, Roten L, Tanner H, et al. Atrial remodeling, autonomic tone, and lifetime training hours in nonelite athletes [J]. Am J Cardiol, 2011, 108(4):580-585.
- [14] Guasch E, Benito B, Qi X, et al. Atrial fibrillation promotion by endurance exercise: demonstration and mechanistic exploration in an animal model [J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(1):68-77.
- [15] Elliott AD, Skowno J, Prabhu M, et al. Evidence of cardiac functional reserve upon exhaustion during incremental exercise to determine $\dot{V}O_2$ max [J]. Br J Sports Med, 2015, 49(2):128-132.
- [16] Aschar-Sobbi R, Izaddoustdar F, Korogyi AS, et al. Increased atrial arrhythmia susceptibility induced by intense endurance exercise in mice requires TNF- α [J]. Nat Commun, 2015, 6:6018.
- [17] Lau DH, Linz D, Schotten U, et al. Pathophysiology of paroxysmal and persistent atrial fibrillation: rotors, foci and fibrosis [J]. Heart Lung Circ, 2017, 26(9):887-893.
- [18] Christophersen IE, Ellinor PT. Genetics of atrial fibrillation from families to genomes [J]. J Hum Genet, 2016, 61(1):61-70.
- [19] D'Souza A, Bucci A, Johnsen AB, et al. Exercise training reduces resting heart rate via downregulation of the funny channel HCN4 [J]. Nature Communications, 2014, 5:3775.
- [20] Galli F, Borghi L, Carugo S, et al. Atrial fibrillation and psychological factors: a systematic review [J]. Peer J, 2017, 5:e3537.
- [21] Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Lippi G, et al. Atrial fibrillation in highly trained endurance athletes: description of a syndrome [J]. Int J Cardiol, 2017, 226:11-20.
- [22] Malmo V, Nes BM, Amundsen BH, et al. Aerobic interval training reduces the burden of atrial fibrillation in the short term: A randomized trial [J]. Circulation, 2016, 133(5):466-473.
- [23] Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, et al. Long-term effect of goal-directed weight management in an atrial fibrillation cohort: A long-term follow-up study (LEGACY) [J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 65(20):2159-2169.
- [24] January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons [J]. Circulation, 2019, 140(2):e125-e151.
- [25] Flannery MD, Kalman JM, Sanders P, et al. 2017 state of the art review: atrial fibrillation in athletes [J]. Heart Lung Circ, 2017, 26(9):983-989.
- [26] Lee DC, Pate RR, Lavie CJ, et al. Leisure-time running reduces all-cause and cardiovascular mortality risk [published correction appears in J Am Coll Cardiol. 2014, 64(14):1537] [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 64(5):472-481.
- [27] Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, et al. The Physical Activity Guidelines for Americans [J]. JAMA, 2018, 320(19):2020-2028.

(收稿日期:2020-05-19)

(本文编辑:周三凤)