



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.01.006

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.01.006>

· 论著 ·

肺动脉高压与高龄射血分数保留型心力衰竭患者发生心房颤动的相关性

纪禹同 徐加加 林仲秋 谢志泉 徐琳

【摘要】 目的 探讨肺动脉高压(PAH)与高龄射血分数保留型心力衰竭(HFpEF)患者发生心房颤动(简称房颤)的相关性。**方法** 根据有无房颤病史,将435例75~100岁HFpEF患者分为房颤组197例和非房颤组238例。比较两组患者的基线资料;采用Pearson相关分析评估高龄HFpEF患者各指标与发生房颤的相关性;采用单因素和多因素logistic回归分析评估高龄HFpEF患者发生房颤的危险因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析危险因素对高龄HFpEF发生房颤的预测价值。**结果** 房颤组有冠心病病史、PAH病史患者比例及血肌酐(SCr)、胱抑素C、左心房左右径、左心房前后径、右心房左右径、右心房上下径、肺动脉压均高于非房颤组,低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、甘油三酯(TG)、左心室射血分数均低于非房颤组($P < 0.05$)。Pearson相关分析结果显示,高龄HFpEF患者SCr、胱抑素C、左心房左右径、左心房前后径、右心房左右径、右心房上下径、肺动脉压、冠心病病史、PAH病史与发生房颤均呈正相关,LDL-C、TG、左心室射血分数与发生房颤均呈负相关($P < 0.05$)。单因素logistic回归分析结果显示,胱抑素C、左心房左右径、左心房前后径、右心房左右径、右心房上下径、肺动脉压、PAH病史是高龄HFpEF患者发生房颤的危险因素,LDL-C、左心室射血分数、冠心病病史是其保护因素($P < 0.05$)。多因素logistic回归分析结果显示,左心房左右径、右心房上下径、肺动脉压、冠心病病史、PAH病史是高龄HFpEF患者发生房颤的危险因素($P < 0.05$)。ROC曲线分析结果显示,左心房左右径、右心房上下径、肺动脉压、冠心病病史、PAH病史对高龄HFpEF患者发生房颤均有一定预测价值。**结论** PAH与高龄HFpEF患者发生房颤相关,且是其危险因素。

【关键词】 心房颤动; 高龄; 射血分数保留型心力衰竭; 肺动脉高压**【中图分类号】** R541.7**【文献标识码】** A

Correlation between pulmonary hypertension and atrial fibrillation in elderly patients with ejection fraction preserved heart failure Ji Yutong, Xu Jiajia, Lin Zhongqiu, Xie Zhiqian, Xu Lin. Department of Geriatric Cardiovascular, General Hospital of Southern Theatre Command, PLA, Guangzhou 510010, China

【Abstract】 Objective To explore the correlation between pulmonary hypertension (PAH) and atrial fibrillation (AF) in elderly patients with ejection fraction preserved heart failure (HFpEF). **Methods** According to with AF history or not, 435 patients with HFpEF who aged 75-100 years old were divided into AF group (197 cases) and non-AF group (238 cases). Baseline data between two groups were compared. Pearson correlation analysis was used to evaluate correlation between various indexes and AF in elderly patients with HFpEF. Univariate and multivariate logistic regression analysis were used to evaluate risk factors for AF in elderly patients with HFpEF. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze predictive value of risk factors for AF in elderly patients with HFpEF. **Results** Proportion of patients with coronary heart disease history and PAH history, serum creatinine (SCr), cystatin C, left and right diameter of left atrium, anterior and posterior diameter of left atrium, left and right diameter of right atrium, upper and lower diameter of right atrium, pulmonary artery pressure in AF group were higher than those in non-AF group, low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), triglycerides (TG) and left ventricular ejection fraction were lower than those in non-AF group ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that SCr, cystatin C, left and right diameter of left atrium, anterior and posterior diameter of left atrium, left and right diameter of right atrium, upper and lower diameter of right atrium, pulmonary artery pressure,

基金项目:广州市科技局基础研究计划市重点实验室建设项目(2023A03J0170);中国人民解放军南部战区总医院育才基金资助项目(2022NZC001)

作者单位:510010 广州,中国人民解放军南部战区总医院老年心血管内科

通讯作者:徐琳, Email: xgmk_xlin@126.com

coronary heart disease history and PAH history were positively correlated with AF in elderly patients with HFpEF, LDL-C, TG, left ventricular ejection fraction were negatively correlated with AF in elderly patients with HFpEF ($P < 0.05$). Univariate *logistic* regression analysis showed that cystatin C, left and right diameter of left atrium, anterior and posterior diameter of left atrium, left and right diameter of right atrium, upper and lower diameter of right atrium, pulmonary artery pressure, PAH history were risk factors for AF in elderly patients with HFpEF, LDL-C, left ventricular ejection fraction and coronary heart disease history were its protective factors ($P < 0.05$). Multivariate *logistic* regression analysis showed that left and right diameter of left atrium, upper and lower diameter of right atrium, pulmonary artery pressure, coronary heart disease history and PAH history were risk factors for AF in elderly patients with HFpEF ($P < 0.05$). ROC curve analysis show that left and right diameter of left atrium, upper and lower diameter of right atrium, pulmonary artery pressure, coronary heart disease history and PAH history had certain predictive value for AF in elderly patients with HFpEF. **Conclusion** PAH is correlated with AF in elderly patients with HFpEF, and is a risk factor for it.

[**Key words**] Atrial fibrillation; Elderly; Heart failure with preserved ejection fraction; Pulmonary arterial hypertension

心房颤动(简称房颤)在老年人群及有心血管基础疾病患者中的发病率明显升高,可引起心力衰竭(简称心衰)、缺血性脑卒中等一系列致命性疾病。房颤患者心衰尤其是射血分数保留型心衰(HFpEF)的发生率高于非房颤患者的2倍以上^[1]。房颤与心衰具有年龄相关性及共同的危险因素,因病理生理、神经内分泌、心电生理及血流动力学方面的相互影响,最终导致不可逆的结局^[2]。相关研究指出心衰易加速肺动脉高压(PAH)的形成^[3,4]。PAH引起右心结构及功能改变也会影响心衰的预后^[5]。考虑到PAH在心衰病理生理改变中的作用,以及房颤与心衰间的相互影响,我们推测PAH可能预估高龄HFpEF患者发生房颤的风险。因此,本研究通过探讨PAH与高龄HFpEF患者发生房颤的相关性,旨在为高龄HFpEF患者发生房颤的治疗提供理论基础。

对象与方法

1. 对象:2015年1月~2020年12月于我院科住院的75~100岁HFpEF患者435例,其中男404例,女31例,平均年龄(88.14 ± 4.16)岁;有冠心病病史374例(86.0%),高血压病史371例(85.3%),糖尿病病史195例(44.8%),陈旧性脑梗塞病史219例(50.3%),肺动脉高压病史(肺动脉压 > 35 mmHg)214例(49.2%)。根据有无房颤病史将所有患者分为房颤组197例和非房颤组238例。HFpEF的诊断标准:(1)心脏超声提示左心室射血分数 $> 50\%$;(2)氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP) $> 1\ 800$ ng/ml;(3)具有心衰临床表现(气促、夜间阵发性呼吸困难、胸闷、下肢水肿等)。肺动脉高压的诊断标准:经超声多普勒检查,采用三尖瓣反流法评估,在无肺动脉狭窄和流出道梗阻的情况下,三尖瓣反流峰值速度 > 2.8 m/s时测量的肺动脉压 > 35 mmHg。房颤诊断标准:经心电图或动态心电图诊断为房颤。排除标准:风湿性心

脏病、急性冠脉综合征、先天性心脏病、心包疾病、肥厚型梗阻性心肌病、严重肝肾功能损害、慢性阻塞性肺疾病、甲状腺功能亢进或减低、中重度贫血、晚期恶性肿瘤等。本研究已通过我院伦理委员会审核批准,所有患者均签署知情同意书。

2. 方法:收集所有患者的临床资料,包括性别、年龄、病史(包括冠心病、高血压、2型糖尿病、陈旧性脑梗塞及PAH)、血压、心率、左心房内径(包括左右径、前后径、上下径)、右心房内径(包括左右径、上下径)、左心室内径(包括舒张末期径、收缩末期径)、右心室内径、左心室射血分数、肺动脉压、血脂[包括低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、总胆固醇(TC)及甘油三酯(TG)]、血肌酐(SCr)、血尿素氮(BUN)、血尿酸(SUA)、NT-proBNP、胱抑素C及同型半胱氨酸等。

3. 统计学处理:应用SPSS 17.0软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。相关性分析采用Pearson相关分析;危险因素分析采用单因素和多因素*logistic*回归分析;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析危险因素对高龄HFpEF发生房颤的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者基线资料比较:房颤组有冠心病病史、PAH病史患者比例及SCr、胱抑素C、左心房左右径、左心房前后径、右心房左右径、右心房上下径、肺动脉压均高于非房颤组,LDL-C、TG、左心室射血分数均低于非房颤组($P < 0.05$),而两组患者其他资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2. 高龄HFpEF患者各指标与发生房颤的相关性分析:Pearson相关分析结果显示,高龄HFpEF患者SCr、胱抑素C、左心房左右径、左心房前后径、右心房

表 1 两组患者基线资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	病史[例,(%)]					收缩压 (mmHg)
				冠心病	高血压	2 型糖尿病	陈旧性脑梗塞	PAH	
房颤组	197	183/14	88.51 \pm 4.16	183(92.9)	162(82.2)	90(45.7)	102(51.8)	139(70.5)	130.82 \pm 18.08
非房颤组	238	221/17	87.82 \pm 4.14	190(79.8)	209(87.8)	105(44.1)	117(49.1)	75(31.5)	132.51 \pm 15.52
χ^2/t 值		0.001	1.724	14.420	3.071	0.083	0.250	35.326	-1.034
<i>P</i> 值		0.570	0.085	0.001	0.053	0.424	0.343	0.001	0.295

组别	例数	舒张压 (mmHg)	心率 (次/分)	SCr (μ mol/L)	BUN (mmol/L)	SUA (μ mol/L)	胱抑素 C (mg/L)	同型半胱氨酸 (μ mol/L)
房颤组	197	68.73 \pm 9.68	70.22 \pm 12.75	132.43 \pm 88.07	8.53 \pm 5.47	388.77 \pm 114.34	1.84 \pm 0.90	16.51 \pm 11.82
非房颤组	238	69.79 \pm 8.60	68.82 \pm 12.80	117.83 \pm 62.63	7.94 \pm 7.59	385.10 \pm 122.62	1.62 \pm 0.70	15.88 \pm 7.48
χ^2/t 值		-1.021	1.133	1.952	0.936	0.322	2.760	0.649
<i>P</i> 值		0.225	0.258	0.045	0.364	0.750	0.005	0.500

组别	例数	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	左心房左右径 (mm)	左心房前后径 (mm)	左心房上下径 (mm)
房颤组	197	1.76 \pm 0.64	1.16 \pm 0.36	3.33 \pm 0.79	1.13 \pm 0.72	43.23 \pm 7.48	37.27 \pm 6.45	51.70 \pm 11.45
非房颤组	238	1.93 \pm 0.77	1.21 \pm 0.38	3.58 \pm 0.94	1.37 \pm 2.15	38.28 \pm 5.06	34.10 \pm 4.80	50.86 \pm 11.95
χ^2/t 值		-2.524	-1.428	-1.561	-2.981	7.910	5.875	0.741
<i>P</i> 值		0.013	0.156	0.148	0.004	0.001	0.001	0.461

组别	例数	右心房左右径 (mm)	右心房上下径 (mm)	左心室舒张末期 内径(mm)	左心室收缩末期 内径(mm)	右心室内径 (mm)	左心室射血 分数(%)	肺动脉压 (mmHg)
房颤组	197	38.92 \pm 7.06	52.85 \pm 4.86	49.04 \pm 5.30	32.91 \pm 5.43	32.26 \pm 4.92	60.37 \pm 10.02	40.00 \pm 7.87
非房颤组	238	35.84 \pm 3.89	47.63 \pm 6.71	48.86 \pm 4.39	32.10 \pm 4.66	32.30 \pm 4.94	62.68 \pm 6.40	33.29 \pm 9.44
χ^2/t 值		5.466	6.455	1.634	0.381	-0.084	-2.796	8.074
<i>P</i> 值		0.001	0.001	0.698	0.098	0.933	0.004	0.001

左右径、右心房上下径、肺动脉压、冠心病病史、PAH 病史与发生房颤均呈正相关,LDL-C、TG、左心室射血分数与发生房颤均呈负相关($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 高龄 HFpEF 患者各指标与发生房颤的 *Pearson* 相关分析

指标	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
SCr	0.096	0.045
胱抑素 C	0.135	0.005
LDL-C	-0.019	0.013
TG	-0.070	0.148
左心房左右径	0.366	0.001
左心房前后径	0.279	0.001
右心房左右径	0.266	0.001
右心房上下径	0.308	0.001
左心室射血分数	-0.139	0.004
肺动脉压	0.357	0.001
冠心病病史	0.182	0.001
PAH 病史	0.388	0.001

3. 高龄 HFpEF 患者发生房颤的危险因素分析:以 SCr、胱抑素 C、LDL-C、左心房左右径、左心房前后径、右心房左右径、右心房上下径、左心室射血分数、肺动脉压、冠心病病史、PAH 病史为自变量,有无房颤为因变量,进行单因素 *logistic* 回归分析,结果显示,经年龄、性别校正后,胱抑素 C、左心房左右径、左心房前后径、右心房左右径、右心房上下径、肺动脉压、PAH 病史是高龄 HFpEF 患者发生房颤的危险因素,LDL-C、左心室射血分数、冠心病病史是其保护因素($P < 0.05$),

而 SCr 与高龄 HFpEF 患者发生房颤无相关性($P > 0.05$)。见表 3。以胱抑素 C、左心房左右径、左心房前后径、右心房左右径、右心房上下径、肺动脉压、左心室射血分数、冠心病病史、PAH 病史作为自变量,有无房颤为因变量,进行多因素 *logistic* 回归分析,结果显示,经年龄、性别校正后,左心房左右径、右心房上下径、肺动脉压、冠心病病史、PAH 病史是高龄 HFpEF 患者发生房颤的危险因素($P < 0.05$),而胱抑素 C、左心房前后径、右心房左右径、左心室射血分数均与高龄 HFpEF 患者发生房颤无相关性($P > 0.05$)。见表 4。

4. 各指标预测高龄 HFpEF 患者发生房颤的价值:*ROC* 曲线分析结果显示,左心房左右径、右心房上下

表 3 高龄 HFpEF 患者发生房颤危险因素的
单因素 *logistic* 回归分析

指标	回归系数	<i>Wald</i> 值	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>	<i>P</i> 值
SCr	0.003	3.754	1.003	1.000 ~ 1.003	0.053
胱抑素 C	0.344	7.511	1.410	1.103 ~ 1.803	0.006
LDL-C	-0.340	6.001	0.712	0.542 ~ 0.934	0.014
左心房左右径	0.145	49.282	1.156	1.110 ~ 1.204	0.001
左心房前后径	0.109	29.990	1.115	1.072 ~ 1.159	0.001
右心房左右径	0.115	26.767	1.121	1.074 ~ 1.171	0.001
右心房上下径	0.100	34.539	1.105	1.069 ~ 1.143	0.001
左心室射血分数	-0.036	7.648	0.965	0.941 ~ 0.990	0.006
肺动脉压	0.089	47.833	1.093	1.022 ~ 1.121	0.001
冠心病病史	-1.174	13.315	0.309	0.165 ~ 0.581	0.001
PAH 病史	1.644	61.518	5.177	3.432 ~ 7.807	0.001

径、肺动脉压、冠心病病史、PAH 病史对高龄 HFpEF 患者发生房颤均有一定预测价值。见表 5。

表 4 高龄 HFpEF 患者发生房颤危险因素的
多因素 logistic 回归分析

指标	回归系数	Wald 值	OR 值	95% CI	P 值
脱抑素 C	0.267	3.238	1.306	0.977 ~ 1.745	0.072
左心房左右径	0.104	9.716	1.110	1.039 ~ 1.185	0.002
左心房前后径	-0.005	0.026	0.995	0.938 ~ 1.056	0.871
右心房左右径	-0.010	0.074	0.786	0.920 ~ 1.065	0.786
右心房上下径	0.050	4.262	1.052	1.003 ~ 1.103	0.039
肺动脉压	0.041	3.955	1.042	1.001 ~ 1.084	0.047
左心室射血分数	-0.015	1.149	0.985	0.959 ~ 1.012	0.284
冠心病病史	0.771	4.475	2.163	1.058 ~ 4.419	0.034
PAH 病史	1.038	8.457	2.824	1.403 ~ 5.686	0.004

表 5 各指标对高龄 HFpEF 患者发生房颤预测价值的
ROC 曲线分析结果

指标	AUC	95% CI	敏感度 (%)	特异度 (%)
左心房左右径	0.715	0.665 ~ 0.764	60.4	74.7
右心房上下径	0.679	0.627 ~ 0.730	46.7	82.3
肺动脉压	0.733	0.686 ~ 0.780	77.2	64.1
冠心病病史	0.564	0.510 ~ 0.617	92.9	19.8
PAH 病史	0.695	0.644 ~ 0.745	70.6	68.4

讨 论

左心疾病是引起肺动脉压升高的常见原因之一，其中 HFpEF 位居首位^[6]，同时 PAH 的存在也与 HFpEF 的不良预后紧密相关^[7]。Bursi 等^[8]的大规模研究纳入 1 000 例 HFpEF 患者，PAH(肺动脉压 > 35 mmHg)的患病率达 79%。另一社区研究报告也指出 HFpEF 患者中 PAH 的患病率为 16% ~ 63%^[9]。本研究通过多普勒超声心动图检测后得出高龄 HFpEF 患者 PAH 的患病率高达 49.3%，略低于国外研究的发病率。

房颤与 HFpEF 的关系众所周知，二者相互影响可反复出现恶性循环。既往研究结果指出 HFpEF 多见于老年人，发生房颤的几率明显高于射血分数减少型心衰，主要是因为 HFpEF 并发房颤患者存在更多危险因素^[10]。本研究结果显示，PAH 与高龄 HFpEF 患者发生房颤相关，PAH 预测高龄 HFpEF 患者发生房颤的 ROC 曲线下面积为 0.695，且房颤组患者肺动脉压高达 (40.00 ± 7.87) mmHg，明显高于非房颤组，推测 PAH 诱发房颤的原因可能是 HFpEF 导致心房、心室充盈后，肺动脉压升高进而导致右心房压力增高，扩张并伸展至心房肌细胞，导致电重构发生，从而增加房颤诱发率^[11]。PAH 后右心室肥厚、压力增高，出现心肌纤维化加重心房肌细胞传导及复极特性改变，导致促心律失常基质增加房颤易感性^[12]。既往有研究指出，

PAH 患者发生房颤、脑卒中风险明显高于非 PAH 患者^[13]，其机制可能与上述机制相同。疾病的发生、发展相互影响、相互促进，由上述研究结果可知肺动脉压升高是房颤发生的诱因，同时房颤也可导致心房收缩功能持续下降、心房内压升高进而反向加重肺动脉压升高。目前，国内外针对房颤增加肺动脉压的相关临床研究较少，后续我们会进一步扩大样本量，进行前瞻性研究以观察高龄 HFpEF 患者肺动脉压的变化及其与房颤的因果关系。此外，本研究还得出左心房左右径、右心房上下径、冠心病病史与高龄 HFpEF 患者发生房颤相关，可能原因是心房结构在特定的病理条件下(如冠心病、高血压、年龄、离子通道水平的改变、细胞能量平衡、神经激素表达、炎症反应和生理适应)可出现时间依赖性的结构重塑，导致心房组织纤维化，心房内径扩大，并伴随心房收缩、舒张功能的改变，为房颤的诱发和维持提供基础。

本研究为单中心小样本研究，结果存在一定偏倚。结合医院性质，研究人群相对固定，我们将进一步扩大样本量，并进行随访调查，以完善高龄 HFpEF 患者发生房颤相关性的临床研究。

参 考 文 献

- [1] Kumar M, Lopetegui-lia N, Malouf CA, et al. Atrial fibrillation in older adults with cancer[J]. J Geriatr Cardiol, 2022, 19(1): 1-8.
- [2] Weber C, Hung J, Hickling S, et al. Incidence, predictors and mortality risk of new heart failure in patients hospitalised with atrial fibrillation[J]. Heart (British Cardiac Society), 2021, 107(16): 1320-1326.
- [3] Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG, et al. Atrial fibrillation begets heart failure and vice versa: temporal associations and differences in preserved versus reduced ejection fraction[J]. Circulation, 2016, 133(23): 484-492.
- [4] 高杨, 谢江, 王增智, 等. 支气管扩张症合并肺动脉高压患者的临床特征分析[J]. 中国医药, 2022, 17(8): 1159-1163.
- [5] Ovchinnikov A, Potekhina A, Belyavskiy E, et al. Heart Failure with preserved ejection fraction and pulmonary hypertension: Focus on phosphodiesterase inhibitors[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2022, 15(8): 1024.
- [6] Berthelot E, Bailly MT, Hatimi SE, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease[J]. Arch Cardiovasc Dis, 2017, 110: 420-431.
- [7] Guazzi Marco. Pulmonary Hypertension and Heart Failure: A Dangerous Liaison[J]. Heart Fail Clin, 2018, 14(3): 297-309.
- [8] Bursi F, McNallan SM, Redfield MM, et al. Pulmonary pressures and death in heart failure: a community study[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 59(3): 222-231.
- [9] Muraru D, Badano L. Disease Staging and Outcome in Pulmonary Hypertension[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2020, 14(1): 173-175.
- [10] Jin X, Nauta JF, Hung CL, et al. Left atrial structure and function in heart failure with reduced (HFpEF) versus preserved ejection fraction (HFpEF): systematic review and meta-analysis[J]. Heart Fail Rev, 2022, 27(5): 1933-1955.
- [11] Cannillo M, Grosso Marra W, Gili S, et al. Supraventricular Arrhythmias in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension[J]. Am J Cardiol, 2015, 116(12): 1883-1889.
- [12] Schmeißer A, Rauwolf T, Groscheck T, et al. Predictors and prognosis of RV function in pulmonary hypertension due to heart failure with reduced ejection fraction[J]. ESC Heart Fail, 2021, 8(4): 2968-2981.
- [13] Shah TG, Sutaria JM, Vyas MV. The association between pulmonary hypertension and stroke: A systematic review and meta-analysis[J]. Int J Cardiol, 2020, 303: 78.

(收稿日期: 2022-12-21)

(本文编辑: 周三凤)