

# 心力衰竭与心房颤动共存的流行病学 和相关临床研究进展\*

金雪娟<sup>1,2</sup> 周京敏<sup>1</sup>

**[摘要]** 心房颤动(atrial fibrillation, AF)和心力衰竭(heart failure, HF)经常共存, HF的两种亚型——射血分数保留型 HF(HF with preserved ejection fraction, HFpEF)与射血分数降低型 HF(HF with reduced ejection fraction, HFrEF)均在 AF 发生发展中起重要作用, 互为因果, 共同导致不良预后。从预防性研究看, 许多研究集中于 AF 患者的卒中预防, 但几乎没有研究关注在 AF 患者中 HF 的预测和预防。从治疗性研究看, 药物治疗对 AF 与 HF 共存预后产生影响的证据非常有限, 许多证据来自于观察性研究或者亚组分析的研究, 或者有方法学缺陷的事后分析结果, 需要谨慎解读。导管消融可降低 HFrEF 合并 AF 患者的死亡风险, 然而对于 HFpEF 与 AF 并存的患者尚无研究证据。目前, 亟需进行充分的头对头随机对照临床试验, 以明确 AF 和 HF 之间复杂的相互关系, 以期得到最佳预防与治疗措施。

**[关键词]** 心力衰竭; 心房颤动; 流行病学; 临床研究

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2019.03.002

[中图分类号] R541.6 [文献标志码] C

## The coexistence of heart failure and atrial fibrillation: progress in Epidemiology and related clinical research

JIN Xuejuan<sup>1,2</sup> ZHOU Jingmin<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Shanghai Institute of Cardiovascular Diseases, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai, 200032, China; <sup>2</sup>Evidence-Based Medicine Center, Fudan University)

Corresponding author: JIN Xuejuan, E-mail: xjin26@hotmail.com

**Summary** Atrial fibrillation(AF) and heart failure(HF) commonly coexist. Both HF with preserved ejection fraction(HFpEF) and HF with reduced ejection fraction(HFrEF) have complex mutual cause-and-effect interactions in the development of AF, and their co-presence is associated with adverse outcomes. Currently, many clinical studies have focused more on stroke prevention instead of HF prevention. Despite advances in medical therapy in HF and AF, there is still uncertainty on the best management on the co-presence of HF and AF. Moreover, and most of evidence on co-presence were from retrospective observational studies, subgroup analyses or post hoc analysis with methodological limitation. In surgical treatment, catheter ablation can reduce the risk of all cause mortality in patients with AF with HFrEF, but research evidence of the coexistence of HFpEF and AF is still limited. At present, there is an urgent need for a full head-to-head randomized controlled clinical trials to clarify the optimal prevention and treatment in the complex co-presence of AF and HF.

**Key words** heart failure; atrial fibrillation; Epidemiology; clinical research

心力衰竭(heart failure, HF)和心房颤动(atrial fibrillation, AF)是引起心血管疾病负担增加的重要原因。HF 与 AF 经常共存于同一患者, 两者有复杂的相互关系, 存在其中一种则会增加出现另一种的可能性, AF 既是 HF 的原因也是后果, 反之亦然。无论 AF 还是 HF 先出现, 同时存在 HF 和 AF 的患者预后明显更差<sup>[1]</sup>。随着人口老龄化以及心血管病诊治技术发展所带来的整体心血管病病死率的降低, 预计 HF 与 AF 共存的现象将越来越

普遍<sup>[2]</sup>。

### 1 流行病学

#### 1.1 AF

AF 是临床实践中最常见的心律失常, 约占心律失常住院率的 1/3。一般人群中 AF 的患病率为 0.4%~1.0%, 且随着年龄的增长而迅速增加, ≥85 岁人群的患病率已上升至 17.4%。AF 患者的中位年龄约为 75 岁, 其中约有 1/3 年龄 ≥80 岁<sup>[1-2]</sup>。据现有证据推断, 我国 ≥65 岁人群的 AF 患病率为 2.32%<sup>[3]</sup>。在过去的数十年中, AF 的年龄调整患病率和发病率持续增长, 预计到 2050 年 AF 患病率将上升 2.5 倍<sup>[2]</sup>。AF 患者数量的增加可能与以下因素相关: ①人群 AF 的危险因

\* 基金项目: 国家科技支撑计划(No.2011BAI11B00)

<sup>1</sup> 复旦大学附属中山医院 上海市心血管病研究所(上海, 200032)

<sup>2</sup> 复旦大学循证医学中心

通信作者: 金雪娟, E-mail: xjin26@hotmail.com

素和基础疾病的患病率随着时间推移而增高,例如糖尿病、肥胖、HF、冠心病和心脏瓣膜病等;②心血管治疗技术的进步,既往有心脏手术史的患者和老年患者生存率增加,使得 AF 易患人群增多;③心电图诊断 AF 的检出率增加。在 Framingham 心脏研究<sup>[2]</sup>的队列随访中,心电图的年龄校正的 AF 发生率并未随时间发生显著变化。

## 1.2 HF

与 AF 一样, HF 的患病率也随年龄增长而增加,一般人群 HF 的患病率为 0.3%~2.0%,中年人群 HF 的患病率为 0.1%~0.2%,≥65 岁人群的患病率超过 1%;≥85 岁人群则上升至 2%~3%<sup>[4]</sup>。我国 HF 患者约有 400 万<sup>[5]</sup>,美国 20 岁以上成人中约有 650 万 HF 患者,预计到 2030 年, HF 的患病率将比 2012 年增加 46%<sup>[6]</sup>。与非洲裔、西班牙裔和白种美国人相比,华裔美国人患 HF 的风险最低(分别为每 1 000 人年 4.6、3.5、2.4 和 1.0);45 岁以上人群发生 HF 的终身风险为 20%~45%,随着年龄的增长风险会随之增加。在 ARIC 研究<sup>[6]</sup>中,住院治疗 HF 后的 30 d、1 年和 5 年的病死率分别为 10.4%、22.0%和 42.3%。

## 1.3 AF 与 HF 并存

新发 AF 的患者中超过三分之一患有 HF;新发 HF 患者中超过一半患有 AF<sup>[7]</sup>。HF 患者中 AF 的检出率为 5%~50%,检出率部分取决于 HF 的严重程度,随着纽约心脏协会(NYHA)的心功能分级从 I 级上升至 IV 级,AF 的检出率随之升高<sup>[8]</sup>。我国的 HF 调查中,32.3%的住院 HF 患者合并 AF。随着人口的老齡化,预计 AF 与 HF 两种疾病并存的患病率还会增加。

## 2 临床研究

### 2.1 预防性研究

HF 与 AF 相互影响,互为因果。Framingham 研究<sup>[9]</sup>显示,AF 和 HF 共存的患者中 41%首先发生 HF,38%首先发生 AF,其余 21%AF 和 HF 同时发生。HF 的 2 种亚型,即射血分数保留型 HF (HF with preserved ejection fraction, HFpEF)与射血分数降低型 HF (HF with reduced ejection fraction, HFrEF)均在 AF 的发生发展中起着重要作用,即使不存在收缩功能障碍,舒张功能障碍也可促进 AF 的发展。在 HFpEF 患者中,AF 的发展常常预示着症状恶化。新发 AF 可预测 HF 的进展,与窦性心律患者相比,发生 HF 前就患有 AF 的患者死亡风险增加 29%,而发生 HF 以后患 AF 的患者的死亡风险增加 2 倍以上<sup>[10]</sup>。

**2.1.1** 在已知 AF 患者中预防 HF 以何种治疗方法可以预防 AF 患者 HF 的发生? 目前来自随机对照试验(RCT)的证据还非常有限。前瞻性队列研究显示,对 AF 患者随访 2 年, HF 事件很常

见,尤其是 HFpEF,并且与长期预后不良有关。传统的 HF 危险因素、AF 类型和基线心率是 HF 事件发生的独立预测因子<sup>[11]</sup>。HF 与 AF 的危险因素和疾病包括:年龄增大、吸烟、肥胖、高血压、糖尿病、慢性肾病、睡眠呼吸暂停综合征、结构性心脏病(缺血性、非缺血性、瓣膜性)等,其中最常见的病因是缺血性心脏病;且上述危险因素与合并疾病经常并存,随着年龄的增长,两者均呈指数增长。积极治疗这些危险因素及合并的疾病(例如控制高血压以及治疗睡眠呼吸暂停等)可能是预防已知 AF 患者发生 HF 的方向。

**2.1.2** 在已知 HF 患者中预防 AF 一项基于 RCT 的 meta 分析表明,血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素受体阻滞剂(ARBs)可降低已知 HF 患者的 AF 发生风险<sup>[12]</sup>。CHARM 试验<sup>[13]</sup>的数据表明,ARBs 可以降低 HFpEF 和 HFrEF 患者新发 AF 的风险。 $\beta$ 受体阻滞剂可以预防 HFrEF 患者 AF 的发生<sup>[14]</sup>。

### 2.2 治疗性研究

**2.2.1** HFrEF 合并 AF  $\beta$ 受体阻滞剂作为 HFrEF 标准化治疗中一部分,可以降低 HFrEF 患者的全因死亡率、心血管死亡和再住院率。然而,对于 HFrEF 合并 AF 患者,目前的研究证据生存获益是中性结果。虽然在小样本研究的亚组分析中,卡维地洛可以使病死率及再入院复合终点事件的发生率降低<sup>[14]</sup>,然而,有 2 项独立的 Meta 分析均显示  $\beta$ 受体阻滞剂对 HF 合并 AF 患者的病死率和再住院率无影响<sup>[15-16]</sup>。值得指出的是,HFrEF 合并 AF 患者未从  $\beta$ 受体阻滞剂中显著获益,但也没有明显伤害, HF 合并 AF 患者可能存在其他  $\beta$ 受体阻滞剂适应证,如症状或心率控制<sup>[16]</sup>。

地高辛作为 HFrEF 合并 AF 患者辅助治疗,目前尚无一致的研究结论。在地高辛研究者工作组(digoxin investigators' group, DIG)试验的 2 年事后分析中,地高辛治疗可减少左室射血分数(left ventricular ejection fractions, LVEF) < 25% 的高风险 HFrEF 合并 AF 患者的全因死亡率<sup>[17]</sup>。然而,新近的一项纳入 37 项试验(包括 825 061 例患者)的 Meta 分析数据显示,地高辛的使用与 AF 或 HF 患者的病死率增加有关。经地高辛治疗, AF 患者的死亡风险增加 1.23 倍, HF 患者的死亡风险增加 1.11 倍<sup>[18]</sup>。

胺碘酮和决奈达隆:控制节律可改善 HF 合并 AF 患者生存质量,在新发生 AF、有症状的 AF 或有症状的 HF 患者中,部分在恢复窦性心律(窦律)后症状会得到明显改善,左心室(甚至右心室)功能障碍也能得到改善。然而,胺碘酮治疗对 LVEF < 35% 的 HFrEF 患者的生存率则无影响,而与长期的不良反应风险相关<sup>[19]</sup>。决奈达隆是一种不含碘

的胺碘酮衍生物,在 ATHENA 试验<sup>[20]</sup>分析中,决奈达隆可以减少心血管病事件(首次心血管病住院或全因死亡)的发生率。然而,该试验中决奈达隆增加了 AF 合并严重 HF 患者的病死率<sup>[21]</sup>。

ACEI 与 ARB: ACEI 已被证实在 HFrEF 患者中可显著降低病死率、心源性猝死和 HF 住院治疗,但是尚未研究过在 HF 合并 AF 患者中的益处。许多 RCT 支持 ARB 在 HFrEF 中的应用,在 CHARM 试验<sup>[22]</sup>中,坎地沙坦显著降低合并 AF 的 HFrEF 患者的心血管死亡率或 HF 住院率。相比之下,厄贝沙坦的研究未能显示获益<sup>[23]</sup>。值得注意的是,上述研究结果均为事后定义的亚组分析。

盐皮质激素受体拮抗剂(MRAs):在用 ACEI 和  $\beta$ -受体阻滞剂治疗后,对所有持续出现症状的 HFrEF 患者(NYHA II ~ IV 级)推荐使用盐皮质激素受体拮抗剂(MRAs),如螺内酯和依普利酮。但对于 HF 合并 AF 的患者,目前的研究证据显示螺内酯与病死率的增加相关<sup>[24]</sup>。

抗凝治疗:HF 与 AF 并存的患者代表血栓栓塞事件风险极高,卒中是最令人担心的并发症,最常见的原因是左心耳栓塞。与单纯 AF 患者相比,HFrEF 合并 AF 使卒中的风险增加 1 倍。除非存在禁忌证,否则无论射血分数状态如何,AF 合并 HF 的患者均需长期抗凝治疗以降低血栓栓塞风险,其中包括 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分为 1 的患者<sup>[25]</sup>。

导管消融术:对于有症状的 AF 合并 HFrEF、抗心律失常药物治疗失败且符合导管消融术治疗条件的患者,导管消融术可以降低全因死亡率、HF 病死率及再住院治疗率,并能改善 LVEF<sup>[26]</sup>。

**2.2.2 HFpEF 合并 AF** AF 和 HFpEF 密切相关,具有与合并 HFrEF 相似的风险与机制。然而,HFrEF 合并 AF 的临床研究证据极有限。即使是 HFpEF 未合并 AF 的患者,也尚未发现能降低病死率或发病率的治疗方法,临床干预措施主要关注减轻体液超负荷的体征和症状,优化高血压和其他并发症。一项目前正在进行中的试验正在研究螺内酯是否能够改善 HFpEF 合并 AF 患者的运动能力和舒张功能<sup>[27]</sup>。另外,HFpEF 治疗 AF 的风险与 HFrEF 类似,因此所有合适的患者均需要抗凝治疗<sup>[28]</sup>。

### 2.3 预后研究

鉴于 AF 对 HF 患者预后的重要性,有许多临床对照试验和观察性研究评估了 AF 与 HF 患者的预后。存在 AF 的 HFpEF 或 HFrEF 患者的临床表现和预后相似,一项涉及 16 项研究(53 969 例患者)的 Meta 分析中,7 项为 RCT,9 项为观察性研究;该 Meta 分析显示,AF 的存在与 HF 患者总病死率的不良影响相关,在 HFpEF 和

HFrEF 患者中均观察到 AF 的存在与病死率的增加相关<sup>[29]</sup>。CHARM 研究的结果显示,无论基线射血分数如何,AF 都预示着 HF 患者心血管疾病发病率和病死率的高风险。AF 合并 HFrEF 患者的心血管不良事件绝对风险最高,而相对风险的比较,HFpEF 患者(RR=1.45)高于 HFrEF 患者(RR=1.29),全因死亡风险 HFpEF 与 HFrEF 患者接近<sup>[21]</sup>。

### 3 展望

AF 可导致 HF, HF 同样可导致 AF,两者并存共同导致的不良预后已经成为一个重要的临床问题。在临床实践中,两者并存患者通常根据指南接受 HF 治疗,并对 AF 进行药物或导管消融。然而,从现有的证据看,药物治疗对预后的影响信息非常有限, $\beta$ 受体阻滞剂、胺碘酮等均未能改善这些患者的预后。导管消融可降低 HFrEF 合并 AF 患者的死亡风险,然而对于 HFpEF 合并 AF 尚无研究证据,需要进一步阐述。

值得关注的是,目前评估 HF 和 AF 患者的治疗性研究,许多证据来自于回顾性的观察性研究或者亚组分析,或者有方法学缺陷的事后分析的结果,尽管这些分析方法是可以参考的替代方法,但存在统计学把握度等固有的局限性,需要谨慎解读。有效性、并发症和潜在预后益处之间平衡的信息,需要进行充分的前瞻性临床试验验证有效性与安全性,以明确最佳治疗措施。

最后,鉴于 HF 和 AF 患者的不良预后结果,也许最好的治疗策略应首先是预防。目前许多研究集中于 AF 患者的卒中预防,但几乎没有研究关注在 AF 患者中预测和预防 HF。开发风险评分工具,预测与预防 HF 患者发生 AF,以及预测与预防 AF 患者进展出现 HF,从而打破 HF 与 AF 互为因果的恶性循环,减缓 HF 与 AF 并存患病率增加的趋势,进而减少由此导致医疗资源的大量消耗,尚有许多研究值得去做。

### 参考文献

- [1] Khan MA, Neyses L, Mamas MA. Atrial fibrillation in heart failure: an innocent bystander? [J]. *Curr Cardiol Rev*, 2012, 8(4): 273-280.
- [2] Schnabel RB, Yin X, Gona P, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study [J]. *Lancet*, 2015, 386(9989): 154-162.
- [3] 戚玉勤, 金雪娟, 李双, 等. 上海市社区老年人群心房颤动的流行病学特征及抗凝治疗现状调查 [J]. *中国临床医学*, 2018, 25(1): 1-4.
- [4] McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure [J]. *Heart*, 2000, 83(5): 596-602.
- [5] 葛均波, 杨杰孚, 张健, 主编. 中国心力衰竭防治现状

- 蓝皮书·2015[M].北京:人民卫生出版社,2016.
- [6] Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2018, 137(12): e67—e492.
- [7] 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(5): 484—492.
- [8] Raunso J, Pedersen OD, Dominguez H, et al. Atrial fibrillation in heart failure is associated with an increased risk of death only in patients with ischaemic heart disease [J]. *Eur J Heart Fail*, 2010, 12(7): 692—697.
- [9] Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study [J]. *Circulation*, 2003, 7(23): 2920—2925.
- [10] Chamberlain AM, Redfield MM, Alonso A, et al. Atrial fibrillation and mortality in heart failure: a community study [J]. *Circulation Heart Fail*, 2011, 4(6): 740—746.
- [11] Pandey A, Kim S, Moore C, et al. Predictors and Prognostic Implications of Incident Heart Failure in Patients With Prevalent Atrial Fibrillation [J]. *JACC Heart Fail*, 2017, 5(1): 44—52.
- [12] Schneider MP, Hua TA, Bohm M, et al. Prevention of atrial fibrillation by renin-angiotensin system inhibition a meta-analysis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(21): 2299—2307.
- [13] Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, et al. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program [J]. *Am Heart J*, 2006, 152(1): 86—92.
- [14] Joglar JA, Acosta AP, Shusterman NH, et al. Effect of carvedilol on survival and hemodynamics in patients with atrial fibrillation and left ventricular dysfunction: retrospective analysis of the US Carvedilol Heart Failure Trials Program [J]. *Am Heart J*, 2001, 142(3): 498—501.
- [15] Kotecha D, Holmes J, Krum H, et al. Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group Efficacy of  $\beta$  blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis [J]. *Lancet*, 2014, 384(9961): 2235—2243.
- [16] Rienstra M, Damman K, Mulder BA, et al. Beta-blockers and outcome in heart failure and atrial fibrillation: a meta-analysis [J]. *JACC Heart Fail*, 2013, 1(1): 21—28.
- [17] Ahmed A, Rich MW, Love TE, et al. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial [J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(2): 178—186.
- [18] Vamos M, Erath JW, Benz AP, et al. Meta-Analysis of Effects of Digoxin on Survival in Patients with Atrial fibrillation or Heart Failure: An Update [J]. *Am J Cardiol*, 2019, 123(1): 69—74.
- [19] Roy D, Talajic M, Nattel S, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure [J]. *New Eng J Med*, 2008, 358(25): 2667—2677.
- [20] Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, et al. Dronedronarone in patients with congestive heart failure: insights from ATHENA [J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(14): 1717—1721.
- [21] Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, et al. Increased mortality after dronedronarone therapy for severe heart failure [J]. *New Eng J Med*, 2008, 358(25): 2678—2687.
- [22] Olsson LG, Swedberg K, Ducharme A, et al. Atrial fibrillation and risk of clinical events in chronic heart failure with and without left ventricular systolic dysfunction: results from the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47(10): 1997—2004.
- [23] ACTIVE I Investigators, Yusuf S, Healey JS, et al. Irbesartan in patients with atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(10): 928—938.
- [24] O'Meara E, Khairy P, Blanchet MC, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists and cardiovascular mortality in patients with atrial fibrillation and left ventricular dysfunction: insights from the Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Trial [J]. *Circ Heart Fail*, 2012, 5(5): 586—593.
- [25] Agarwal M, Apostolakis S, Lane DA, et al. The impact of heart failure and left ventricular dysfunction in predicting stroke, thromboembolism, and mortality in atrial fibrillation patients: a systematic review [J]. *Clin Ther*, 2014, 36(9): 1135—1144.
- [26] Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(5): 417—427.
- [27] Shantsila E, Haynes R, Calvert M, et al. Improved exercise tolerance in patients with Preserved Ejection fraction by Spironolactone on myocardial fibrosis in Atrial Fibrillation rationale and design of the IMPRESS-AF randomised controlled trial [J]. *BMJ Open*, 2016, 6(10): e012241.
- [28] Kotecha D, Banerjee A, Lip GY. Increased stroke risk in atrial fibrillation patients with heart failure: does ejection fraction matter? [J]. *Stroke*, 2015, 46(3): 608—609.
- [29] Mamas MA, Caldwell JC, Chacko S, et al. A meta-analysis of the prognostic significance of atrial fibrillation in chronic heart failure [J]. *Eur J Heart Fail*, 2009, 11(7): 676—683.