

• 继续教育 •

心房颤动与肺血栓栓塞因果关系及抗凝治疗*

干琴静¹ 邱原刚¹

[提要] 心房颤动(房颤)是临床上最常见的心律失常之一,其死亡率和发病率在很大程度上与血栓栓塞并发症相关。肺栓塞是心血管疾病死亡最常见的原因之一,是以各种栓子阻塞肺动脉或其分支为其发病原因的一组疾病或临床综合征的总称,而其中肺血栓栓塞症为肺栓塞最常见的类型。房颤和肺血栓栓塞有类似的高危因素,并且有越来越多的证据表明在房颤合并肺血栓栓塞的患者中,房颤可以通过右心房血栓形成、脱落导致肺血栓栓塞,反之房颤也可能是肺血栓栓塞产生的后果。目前,抗凝及预防血栓形成,仍是肺血栓栓塞合并房颤患者治疗中的重要策略。

[关键词] 心房颤动;肺血栓栓塞;因果关系;抗凝治疗

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2022.09.014

[中图分类号] R541.7 **[文献标志码]** A

Relationship and anticoagulant therapy between atrial fibrillation and pulmonary thromboembolism

GAN Qinjing QIU Yuangang

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou, 310006, China)

Corresponding author: QIU Yuangang, E-mail: 13957120120@163.com

Summary Atrial fibrillation(AF) is one of the most common arrhythmias in clinical practice, and its mortality and morbidity are largely related to thromboembolic complications. Pulmonary embolism, one of the most common causes of death from cardiovascular diseases, is the general name of a group of diseases or clinical syndromes caused by various emboli blocking the pulmonary artery or its branches. Among them, pulmonary thromboembolism is the most common type of pulmonary embolism. Atrial fibrillation and pulmonary thromboembolism have similar risk factors, and there is increasing evidence that in patients with atrial fibrillation combined with pulmonary thromboembolism, atrial fibrillation can dislodge the right atrial thrombi leading to pulmonary thromboembolism, and atrial fibrillation may also be a consequence of pulmonary thromboembolism. At present, anticoagulation and prevention of thromboembolism are still important strategies in the treatment of patients with pulmonary thromboembolism complicated with atrial fibrillation.

Key words atrial fibrillation, pulmonary thromboembolism, relationship, anticoagulant therapy

心房颤动(房颤)是一种最常见的房性心律失常,在40岁以上人群中的发病率高达25%,它的死亡率和发病率在很大程度上与血栓栓塞并发症相关^[1]。肺血栓栓塞是心血管疾病死亡最常见的原因之一。众所周知,房颤可使左心房血栓脱落导致体循环栓塞,那房颤是否也可使右心房血栓形成,从而脱落导致肺血栓栓塞呢?虽然心房颤动与肺血栓栓塞的发病机制不同,但两者有类似的高危因素,如吸烟、肥胖、高龄等,且均可导致严重的不良

预后^[2]。肺血栓栓塞的栓子主要来源之一为下肢深静脉血栓形成,而在大约一半的肺血栓栓塞患者中,超声检查或其他的成像技术均无法发现深静脉血栓形成,进一步支持了肺血栓栓塞也可由其他疾病而发生的观点。如“到底是鸡生蛋还是蛋生鸡”这个千古难解的问题一般,房颤和肺血栓栓塞两者的关系仍存在一定的争议^[3]。本文就房颤与肺血栓栓塞的关系、抗凝治疗的研究进行综述。

1 流行病学

目前,房颤在人群中的发病率在2%~4%,且随着年龄的增长逐渐增加^[1]。在肺血栓栓塞患者中房颤的患病率为15%~21%,远高于普通人群(2%~3%)^[4-5]。Keller等^[6]对295例肺血栓栓塞

*基金项目:浙江省科学技术厅浙江省自然科学基金(No: LY21H290007)

¹浙江中医药大学附属第一医院心血管内科 浙江省中西医结合循环疾病诊治重点实验室(杭州,310006)

通信作者:邱原刚, E-mail: 13957120120@163.com

患者研究中显示,在孤立性肺血栓栓塞患者中持续性房颤和永久性房颤的检出率明显高于有深静脉血栓形成病史的肺血栓栓塞患者(分别为52.9%和65.5%,而后者分别为47.1%和34.5%)。此外,已有相关研究报道肺血栓栓塞、房颤、右心血栓形成与预后的关系^[7]。Kukla等^[7]对975例肺血栓栓塞患者进行研究发现,RHT在整个研究组中占5%,而在合并房颤的231例肺血栓栓塞患者中,有16例存在右心血栓形成(7%),在这16例患者中阵发性房颤患者占2.2%,4.8%为非阵发性房颤患者。Krajewska等^[8]研究发现,右心血栓形成在窦性心律患者中占5.9%,在阵发性房颤和永久性房颤患者中更常见(分别为10%和14.3%)。但这两项研究的差异没有达到显著水平,主要是由于两项研究的人口基数都较小。除此之外,在这两项研究中,右心血栓形成检测都是基于经胸超声心动图,因此可能低估了右心血栓形成的发生率。

2 房颤致肺血栓栓塞的机制

目前研究认为,房颤致肺血栓栓塞的机制乃多因素共同作用,本文主要从房颤形成血栓的病理生理、房颤可致右心房血栓形成、右心耳形态及解剖定位、房间隔缺损4个方面进行阐述。

2.1 房颤形成血栓的病理生理

房颤和肺血栓栓塞的关系存在生理病理学基础。房颤中血栓形成的机制十分复杂,研究证实内皮损伤及功能障碍(vWF增多、TM表达下降)、血流动力学改变(血流瘀滞、湍流)、血液成分改变(凝血-纤溶系统异常、血小板激活)在房颤血栓形成中具有重要作用^[9]。Lim等^[10]通过研究55例在窦性心律下接受导管消融治疗的房颤患者,取其中15例正常患者作为对照,将20例患者通过干预使其心房率维持在150次/min,另20例患者诱导成房颤,测量3组患者的血小板活性及有促进凝血作用酶的含量,结果发现两实验组血小板活性和促凝血酶生成明显高于对照组,这说明快速的心房率和房颤都会导致血小板活化和凝血酶的产生,这也说明房颤容易导致血栓形成。

2.2 房颤可导致右心房血栓形成

房颤导致左心房内(尤其是左心耳)血栓形成,最终导致体循环栓塞,这已在房颤患者中得到充分证实^[11]。因此,我们假设在房颤患者中,颤动的右心房如左心房一般同样是血栓形成的高危部位,且血栓可脱落进入肺循环导致肺血栓栓塞。但这两者之间的关系缺乏相关数据的支持,这有以下几个原因:首先,房颤患者发生肺血栓栓塞的过程可能缺乏相关的临床表现,但是房颤患者发生体循环栓塞在临床上的表现是明显的;其次,在合并肺血栓栓塞的房颤患者中,关于右心房存在血栓的大部分数据来自于经胸超声心动图,而经食管的超声心动图虽然更加清晰,但并不能完全显示右心耳的情

况^[12-13],因此,我们推测部分局限于右心耳的血栓被忽略了;最后,大多数关于右心血栓的研究并未报道与房颤发生相关的数据。

早在20世纪五六十年代,有一项对693例房颤患者的尸检结果表明,有15.8%的患者有肺血栓栓塞,其中不到8%的患者有深静脉血栓形成,这说明仍有7.8%的患者的栓子来自于深静脉以外的其他部位。同时该研究还发现合并肺血栓栓塞的患者中有7.5%存在右心房血栓,主要位于右心耳部位^[13],说明右心房血栓有可能是肺血栓栓塞的来源。此外,Waleed等^[14]对110例合并房颤的肺血栓栓塞患者进行研究,并选取220例无房颤的肺血栓栓塞患者,按年龄、性别进行配对,作为对照组,结果发现研究组新诊断深静脉血栓的发生率为21%,明显低于对照组的44%($P < 0.001$)。合并房颤的肺血栓栓塞组深静脉血栓的发生率较低,这提示其血栓除了来自于深静脉血栓外,很大可能起源于其他部位,比如右心血栓形成。

有相关的超声心动图研究显示,在右心房和右心耳中检测到血栓的概率为0.4%~7.5%,远低于在左心房和左心耳中检测到血栓的概率(10%和15%)^[15]。而一般若右心房或右心耳存在血栓,左心房或左心耳也会同时存在血栓。孤立的右心房(右心耳)血栓非常罕见,一般多出现在伴有充血性心力衰竭或二尖瓣/三尖瓣狭窄的房颤患者^[15-16]。Cresti等^[16]对805例房颤持续48h以上的患者行经食管的心脏超声检查,发现右心房血栓发生率明显低于左心房(前者为0.75%,后者为10.3%),但右心房血栓直径一般在12~35mm(平均22mm),这说明如果右心房血栓发生脱落,将会导致严重的肺血栓栓塞。故右心房血栓的发生率虽然比较低,但也不能忽视,房颤持续48h以上的患者在转律前应该同时查探左心房及右心房有无血栓形成。

2.3 右心耳形态及解剖定位

与左心耳相比,右心耳血栓形成的发生率较低,这可能与两者的形态及解剖定位不同相关。左心耳位置较低,呈钩状,形态狭长,与左房主腔连接处较窄,平均为(19.35±4.43)mm,如果房颤患者没有进行长期规范的抗凝治疗,易使左心耳血流淤积,从而导致左心耳血栓形成^[17-18]。而右心耳位于右心房的前外侧,腔较小,呈三角形,在胚胎发育过程中由原始心房发生形成,是右心房的解剖定位标志之一,因其内壁有错综交叉的梳状肌,易于血栓形成,但右心耳基底与右房连接处较宽,平均(39.68±7.10)mm,因此血流淤积程度较左心耳轻^[18]。

2.4 房间隔缺损

房间隔缺损是房颤常见的并发症,房间隔缺损造成房颤主要原因是心房左向右分流导致右房扩

张、左房心肌形态改变的几何重构以及电重构^[19]。有病例报道证实,房颤时左心房的血栓脱落后可以通过房间隔缺损流入右心房引起致肺血栓栓塞。故当存在房间隔缺损时,不仅要考虑从右心房到左心房的反常血栓栓塞,还要考虑从左心房到右心房的血栓栓塞引起的肺血栓栓塞^[20]。

除此之外,在20世纪60年代,有一项前瞻性研究发现:在进行长期以及规范的抗凝治疗之前,房颤患者肺血栓栓塞的发生率十分惊人。有研究者对405例房颤患者进行了8年的随访,结果发现其中发生栓塞事件的房颤患者占28.6%,在栓塞事件中体循环栓塞占56.9%,肺血栓栓塞占31%,同时发生体循环栓塞和肺血栓栓塞占12%^[21]。但近年来,随着抗凝治疗在房颤患者中的广泛应用,肺血栓栓塞的发生率也随之降低。

迄今为止,虽然有零星研究,但房颤导致肺血栓栓塞的证据尚且不足。

3 肺栓塞可引起房颤

目前,有关肺血栓栓塞后导致房颤发生的研究较少。有研究证实,肺血栓栓塞并发房颤的患者超过15%^[22]。另有研究多因素分析结果发现,急性肺血栓栓塞后发生房颤的危险因素包括:年龄、心衰病史、糖尿病、睡眠呼吸暂停综合征及肺栓塞当天血钠浓度,显示肺血栓栓塞使男性房颤发病率升高9.5倍,女性升高9.3倍^[23]。这一观察提示,肺血栓栓塞可能导致心功能不全,从而引发房颤。此外,在肺血栓栓塞事件发生后的6个月内,发生房颤的风险特别高^[24]。2016年,Ng等^[23]在纳入的1142例急性肺血栓栓塞患者中,对935例既往无房颤的患者进行了随访观察,其中126例患者在平均5年的随访时间内发生了房颤。理论上讲,肺血栓栓塞引起房颤的机制可能与血栓阻塞血管有关,肺血管被阻塞后,肺动脉压力升高以及右心压力增大,可引起右心衰竭及心肌电重构,从而导致房颤的发生^[3,23]。

4 房颤合并肺血栓栓塞的抗凝治疗

房颤会增加血栓栓塞风险,肺血栓栓塞是房颤常见的合并症之一,当房颤合并肺血栓栓塞时,合适的抗凝治疗可降低血栓栓塞风险^[25]。有研究表明,房颤患者行抗凝治疗后可使肺血栓栓塞的发生率降低33%,所以治疗房颤和预防肺血栓栓塞并不冲突^[26-27]。虽然抗凝治疗是降低房颤合并肺血栓栓塞患者早期死亡率的独立预测风险,但抗凝治疗也会增加致命性出血的风险。2020年ESC房颤的诊断和管理指南建议将男性和女性分开,男性CHA₂DS₂-VASc评分≥2分/女性≥3分的有强指征抗凝,如男性≥1分/女性≥2分,可以考虑抗凝^[1]。值得一提的是,有相关研究表明,用于房颤后卒中风险评估的CHA₂DS₂-VASc评分同样可用于房颤肺血栓栓塞风险的预测^[27]。目前,2018

年肺血栓栓塞症诊治与预防指南建议对于急性肺血栓栓塞,抗凝治疗的标准疗程至少3个月,初始抗凝推荐选用LMWH、UFH、磺达肝癸钠、负荷计量的利伐沙班或阿哌沙班^[28]。但对房颤合并肺血栓栓塞的抗凝治疗,各指南均未具体阐述。

4.1 抗凝药物的选择

口服的抗凝药物包括维生素K拮抗剂(如华法林)和非维生素K拮抗剂(NOACs,如达比加群酯、利伐沙班、艾多沙班、阿哌沙班等),现均被广泛运用于各类血栓性疾病的抗凝治疗。华法林作为抗凝治疗的基石,本文不再赘述。作为抗凝界的新宠,不同的NOACs之间有所区别。达比加群是直接凝血酶抑制剂,其血药浓度受患者的生理、病理因素及其余药物联用的影响较大,但有研究表明联合胺碘酮可降低血栓、栓塞及出血等不良反应的发生率^[30]。利伐沙班、阿哌沙班均为X因子抑制剂,其中利伐沙班生物利用度高、不良反应小的特点,是静脉血栓栓塞症常用药物,且在治疗肺血栓栓塞中总有效率高达95%;阿哌沙班具有药代动力学稳定、出血事件少的优点^[29]。目前,相关指南均已推荐NOACs可用于肺血栓栓塞和房颤。若无禁忌,NOACs可直接替代维生素K拮抗剂进行抗凝治疗。但肺血栓栓塞与房颤抗凝不同之处在于,用于急性肺血栓栓塞时,若选择华法林长期抗凝,推荐在应用胃肠外抗凝药物的24h内重叠华法林,调节INR值为2.0~3.0,达标后停用胃肠外抗凝;若选用利伐沙班或阿哌沙班,在使用初期需给予负荷剂量;若选择达比加群酯或依度沙班,应先给予胃肠外抗凝至少5d^[29-32]。

4.2 抗凝药物的出血风险

对于房颤合并肺血栓栓塞患者来说,具有高血栓风险,同时也合并有高出血风险。故要在抗凝治疗时,需找到最优化的平衡方案,既要遵循指南,又要进行个体化分析,从而降低出血风险。根据指南及相关研究,可参考:①若应用华法林,需密切监测INR,尽量提高治疗窗内时间范围;②避免不恰当地合用非甾体抗炎药或抗血小板药物,若为必须则尽量缩短合用时间;③杜绝酗酒情况,改善肝肾功能;④纠正贫血级血小板异常;⑤个体化措施预防出血;⑥仔细评估不可纠正的出血风险,必要时改变抗凝策略,如药物的选择及剂量调整,随访问期需缩短等。

5 小结

房颤和肺血栓栓塞的关系似乎得到了证实,并且是互为因果的。房颤患者有发生肺血栓栓塞的可能,反之亦然,肺血栓栓塞的患者在随访期间也有发生房颤的风险。抗凝及预防血栓栓塞形成仍是房颤合并肺血栓栓塞患者治疗中的重要策略,需要在抗凝治疗中找到最优化的平衡方案,才能使患者获得最大的净收益。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio Thoracic Surgery (EACTS)[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(5):373-498.
- [2] Enga KF, Rye-Holmboe I, Hald EM, et al. Atrial fibrillation and future risk of venous thromboembolism: the Tromsø study [J]. *J Thromb Haemost*, 2015, 13(1):10-16.
- [3] 汪斌. 肺栓塞合并房颤的临床特点分析[D]. 郑州大学, 2019.
- [4] Yang Y, Liu B, Taylor J, et al. Prevalence and clinical impact of atrial fibrillation in patients with pulmonary embolism[J]. *South Med J*, 2020, 113(2):110.
- [5] Barra SN, Paiva LV, Providência R, et al. Atrial fibrillation in acute pulmonary embolism: prognostic considerations[J]. *Emerg Med J*, 2014, 31(4):308-312.
- [6] Keller K, Prochaska JH, Coldewey M, et al. History of deep vein thrombosis is a discriminator for concomitant atrial fibrillation in pulmonary embolism [J]. *Thromb Res*, 2015, 136(5):899-906.
- [7] Kukla P, McIntyre WF, Koracevic G, et al. Relation of atrial fibrillation and right-sided cardiac thrombus to outcomes in patients with acute pulmonary embolism [J]. *Am J Cardiol*, 2015, 115(6):825-830.
- [8] Krajewska A, Ptaszynska-Kopczynska K, Kiluk I, et al. Paroxysmal atrial fibrillation in the course of acute pulmonary embolism: clinical significance and impact on prognosis [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017(5049802):110.
- [9] 李延广, 时向民, 林琨, 等. 心房颤动血栓形成机制研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2015, 36(6):691-695.
- [10] Lim HS, Willoughby SR, Schultz C, et al. Effect of atrial fibrillation on atrial thrombogenesis in humans: impact of rate and rhythm [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(8):852-860.
- [11] Lohvinov YM, Mikhaliyev KO, Zharinov OJ. Contemporary echocardiographic assessment of atrial appendages in non-valvular atrial fibrillation[J]. *Kardiol Pol*, 2015, 73(9):701-710.
- [12] Kato Y, Fukuda Y, Miura S, et al. Right heart thrombosis with pulmonary embolism [J]. *Intern Med*, 2013, 52(15):1745-1746.
- [13] Aberg H. A study of atrial thrombosis and systemic embolism in a necropsy material [J]. *Acta Med Scand*, 1969, 185(5):373-379.
- [14] Waleed KB, Guan X, Li X, et al. Atrial fibrillation is related to lower incidence of deep venous thrombosis in patients with pulmonary embolism[J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(3):1476-1482.
- [15] Ozer O, Sari I, Davutoglu V. Right atrial appendage: forgotten part of the heart in atrial fibrillation[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2010, 16(2):218-220.
- [16] Cresti A, García-Fernández MA, Miracapillo G, et al. Frequency and significance of right atrial appendage thrombi in patients with persistent atrial fibrillation or atrial flutter[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2014, 27(11):1200-1207.
- [17] Bassand JP, Virdone S, Goldhaber SZ, et al. Early risks of death, stroke/systemic embolism, and major bleeding in patients with newly diagnosed atrial fibrillation[J]. *Circulation*, 2019, 139(6):787-798.
- [18] 陈胜华, 范松青. 中国人左、右心耳的形态学观察[J]. *南华大学学报(医学版)*, 2001, 10(3):239-240.
- [19] Contractor T, Mandapati R. Arrhythmias in patients with atrial defects[J]. *Card Electrophysiol Clin*, 2017, 9(2):235-244.
- [20] Topuz M, Kılınc Y, Can C, et al. Atrial septal defect can mimic pulmonary thromboembolism after a major surgery [J]. *Am J Emerg Med*, 2016, 34(1):121.e3-6.
- [21] Sawyer CG, Bolin LB, Stevens EL, et al. Atrial fibrillation: its etiology, treatment and association with embolization[J]. *South Med J*, 1958, 51(1):84-93.
- [22] Toplis E, Mortimore G. The diagnosis and management of pulmonary embolism[J]. *Br J Nurs*, 2020, 29(1):22-26.
- [23] Ng AC, Adikari D, Yuan D, et al. The prevalence and incidence of atrial fibrillation in patients with acute pulmonary embolism [J]. *PLoS One*, 2016, 11(3):e0150448.
- [24] Lutsey PL, Norby FL, Alonso A, et al. Atrial fibrillation and venous thromboembolism: evidence of bidirectionality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study[J]. *J Thromb Haemost*, 2018, 16(4):670-679.
- [25] 中华医学会心血管病学分会. 心律失常紧急处理专家共识[J]. *中华心血管病杂志*, 2013, 41(5):363-376.
- [26] Saliba W, Rennett G. CHA₂DS₂-VASc score is directly associated with the risk of pulmonary embolism in patients with atrial fibrillation[J]. *Am J Med*, 2014, 127(1):45-52.
- [27] 孙源君, Khalid Bin Waleed, 夏云龙. 心房颤动与肺栓塞的关系及治疗[J]. *中国循环杂志*, 2018, 33(3):307-309.
- [28] 刘苗苗, 郭涛. 骨髓增生性肿瘤血栓事件的治疗现状[J]. *临床血液学杂志*, 2021, 34(1):9-12.
- [29] 中国医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组. 肺血栓栓塞症诊治与预防指南[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(14):1060-1088.
- [30] 韩琼, 郝美玲. 非瓣膜性心房颤动合并肺栓塞患者抗凝药物的比较[J]. *北方医学*, 2020, 17(8):106-107.
- [31] 王子卿, 胡晓梅, 李芋锦, 等. 阿司匹林抵抗的真性红细胞增多症及原发性血小板增多症患者临床特征及凝血状态分析[J]. *临床血液学杂志*, 2021, 34(11):790-794.
- [32] 卢东赫, 刘风华. 血栓弹力图肝素酶对比试验在下肢深静脉血栓中的应用[J]. *临床血液学杂志*, 2019, 32(2):96-102.

(收稿日期:2022-01-03)