

心脏电子装置植入术后新发心房高频事件相关因素的研究进展*

王鑫¹ 张展¹ 刘铎¹ 李燕玲² 闫恒瑜² 谢萍²

[摘要] 植入心脏植入式电子设备可以检测心房高频事件发生,也可以增加心房高频事件的发病率。心房高频事件与卒中的风险增加相关,但是关于早期识别心房高频事件的危险因素或预测因子的相关研究较少,使得我们不能尽早评估和干预卒中高风险人群,进而减少急性脑卒中事件的发生。本文从心房高频事件的定义、发病率 and 术后新发心房高频事件的相关因素等方面进行综述,以期为早期识别术后心房高频事件高危患者提供理论支持。

[关键词] 心房高频事件;心脏电子植入式设备;危险因素;预测因素

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2024.04.006

[中图分类号] R541.7 **[文献标志码]** A

Related factors of new atrial high frequency events after cardiac electronic device implantation

WANG Xin¹ ZHANG Zhan¹ LIU Duo¹ LI Yanling² YAN Hengyu² XIE Ping²

(¹The First Clinical Medical College of Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou, 730000, China;²Department of Cardiology, Gansu Provincial People's Hospital)

Corresponding author: XIE Ping, E-mail: pingxie66@163.com

Abstract Implantation of cardiac implantable electronic devices can detect the occurrence of atrial high rate events, and can also increase the incidence rate of atrial high rate events. Atrial high rate events are associated with an increased risk of stroke, but there is limited research on early identification of risk factors or predictive factors for atrial high rate events, making it difficult to assess and intervene in high-risk stroke populations as early as possible, thereby reducing the occurrence of acute stroke events. This article reviews the definition of atrial high rate events, incidence rate and related factors of new atrial high rate events after surgery, in order to provide theoretical support for early identification of high-risk patients with atrial high rate events after surgery.

Key words atrial high rate events; cardiac implantable electronic devices; risk factors; predictive factors

心房颤动(atrial fibrillation, AF)是临床上最常见的心律失常之一,其病死率在很大程度上与血栓栓塞并发症相关^[1]。研究表明,无症状 AF 比有症状 AF 更常见^[2]。由于缺乏症状,无症状 AF 的首发临床表现可能是致命的缺血性卒中^[3]。无症状 AF 可以被心脏植入电子装置(cardiac implantable electronic devices, CIEDs)进行检测,并被描述为心房高频事件(atrial high rate events, AHREs)^[4]。AHREs 是指通过植入体内的 CIEDs 记录到的心房频率超过 175 次/min,持续时间超过 5 min 的快速性心律失常。然而,CIEDs 植入后,由于心肌长期处于机械性起搏状态,进一步增加了 CIEDs 患者 AHREs 的发生概率。目前对于

AHREs 发生机制尚未完全了解。既往研究表明,AHREs 与临床记录的 AF 具有高度相关性,许多与 AF 相关的临床、生物学和副临床因素与 AHREs 的发生发展相关^[5]。因此,AF 的发生源于心房电重构和结构重构的共同作用,心房纤维化是 AF 的重要基础^[6]。AHREs 的发生可能是心房重构和纤维化过程的早期临床表现^[2,7]。

1 AHREs 概述

1.1 定义

文献中使用的 AHREs 定义尚未统一,模糊了 AHREs 和亚临床房性快速性心律失常之间的界限。亚临床房性快速性心律失常可以通过多种方法检测,包括外部监测方法(标准心电图、动态心电图和事件监测器)和 CIEDs(起搏器、植入式心律转复除颤器),而 AHREs 仅由 CIEDs 检测^[8]。2020 年欧洲心脏病学会(ESC)房颤指南,将 AHREs 定义为心房率超过 175 次/min,持续至少 5 min 的快

*基金项目:甘肃省人民医院内科研基金青年培育项目(No:23GSSYF-29)

¹甘肃中医药大学第一临床医学院(兰州,730000)

²甘肃省人民医院心内科

通信作者:谢萍,E-mail:pingxie66@163.com

速性心律失常,包括无症状心房扑动、房性心动过速(房速)和 AF。而欧洲心律协会的共识声明, AHREs 指更高的心房率,为超过 190 次/min,持续至少 5 min^[9]。CIEDs 能够在 AHREs 发作期间记录心内电图,报告发作的持续时间。然而,被 CIEDs 记录的 AHREs 并非都是 AF 或房速的发生,如 ASSERT 试验,研究人员独立审查了近 6 000 例 AHREs (定义为 > 190 次/min, > 6 min),发现 17.3% 是假阳性^[4]。因此,需要强调对所有心内电图进行审查以排除假阳性,如噪声或远场检测^[10]。

1.2 发病率

CIEDs 植入患者是易患 AHREs 的独特人群。由于大多数患者在 AHREs 发作期间无症状,因此 AHREs 经常在起搏器常规随访中被发现。目前各研究报道的 AHREs 发生率略有不同,主要是研究人群样本量、随访时间和个体差异等多重因素影响的结果。据统计,在未经筛选的患者中,使用 CIEDs 的患者的 AHREs 的发生率为 30% ~ 70%^[11]。在 65 岁或 65 岁以上且无 AF 病史的患者中, AHREs 在植入 CIEDs 后 3 个月的发生率为 10%, 1 年的发生率为 24%, 2 年的发生率为 34%^[9]。需要强调的是,在 2.5 年的时间里, 16% ~ 20% 的患者的 AHREs 进展为临床 AF。因此,应对这些患者进行更密切的随访,最好是通过家庭监测^[9,11]。

2 相关因素

2.1 基本特征

2.1.1 年龄 老年患者通常合并大量并发症及心血管结构和电生理异常的退行性改变^[12]。而高龄与发生 AHREs 的有关的证据存在冲突。Chen 等^[13]发现年龄 > 65 岁与 AHREs 的显著相关,并且 AHREs 风险随着年龄的增加而增加。同时有研究发现高龄与 AHREs 的发生显著相关 ($OR = 0.95, 95\%CI 0.92 \sim 0.99, P < 0.05$),但其优势比从 92% 到 99% 不等,似乎不能有力地证实二者之间的关联性^[14]。因此,年龄是否与 AHREs 相关有待于更多的研究证实。

2.1.2 窦房结功能 窦房结功能障碍引起的心房广泛的低电压和缓慢的电传导速度会导致心房纤维化^[13]。与房室阻滞患者相比,有症状的病态窦房结综合征 (sick sinus syndrome, SSS) 患者具有更高的 AHREs 发病率^[13]。即使在射血分数 (EF) 保留的患者中,有症状的 SSS 仍然与 AHREs 风险增加显著相关^[15]。此外,较高的静息心率也是双腔起搏器植入患者 AHREs 发生的独立预测指标^[16]。最近的一项研究表明,成对同源域转录因子 2 是第 1 个常见的 AF 基因位点,与窦房结的发育和左右心房的不对称性有关^[17]。

2.1.3 高血压、糖尿病和 AF 病史 大约 30 年前,弗雷明汉心脏研究证实高血压、糖尿病是 AF 的独立危险因素^[18]。最近的研究发现,高血压和 2 型糖尿病与 AHREs 的发生独立相关^[14]。值得注意的是,代谢综合征是多种代谢成分异常聚集的病理状态,比如,高血压和血脂异常等。由代谢综合征导致的糖尿病患者 AHREs 风险增加,原因可能与该类患者线粒体功能障碍相关^[19]。此外,既往 AF 病史是 AHREs 发生、发展的危险因素 ($HR = 3.521$)^[7,20]。

2.2 左心房直径

左心房 (left atrium, LA) 增大伴有不同程度的心房纤维化,心房纤维化是 AF 的重要特征^[13]。研究表明,当 LA 直径以 34 mm 为临界值时,会以最佳的灵敏度和特异度来预测 AHREs 的发生概率,并且每当 LA 直径增加 1 mm 会使 AHREs 风险增加 59.6%^[21]。另外两项研究也确定了 LA 增大对 AHREs 的预测价值^[8,22]。

2.3 心房、心室舒缩同步性

Xu 等^[23]的研究表明,超声提示的 LA 非同步舒张和收缩,可以预测 AHREs 的发生。在心电图方面,心房间阻滞、增加的 P 波持续时间和 P 波离散度反映了心房内和心房间电传导时间的延长以及窦性冲动的不均匀心房传播,可作为新发 AHREs 预测因子^[24-26]。值得注意的是,心房和心室中的心肌结构变化同步,心室不同步可能促进 AHREs 的发作,如 QRSd 延长^[8]。这具有重要的临床意义,通过缩短 QRSd 不仅可以恢复心室同步并保留左心室功能,而且会降低 AHREs 的发生率^[8]。

2.4 心肌舒张功能

心室舒张功能障碍对心房功能和结构有害,是 AF 的重要易感基质^[16]。舒张期心电图参数,如 P-Q、T-P、T-Q 和由年龄、P-Q 间期和 T-P 组成的新型心电图指数 [$TP/(PQ \times \text{年龄})$] 在识别舒张功能障碍方面具有较高的特异性和敏感性^[16]。Tekkeşin 等^[16]在多因素分析中发现,舒张期心电图指数显著降低、P-Q 和 Q-T 间期延长与 AHREs 的发生相关。

2.5 生物学标记物

目前,已经有多个生物学标记物用于 AHREs 相关性的研究,如 C 反应蛋白 (CRP) 和氨基末端脑钠肽前体 (NT-proBNP) 等,多集中在炎症、氧化应激和神经内分泌活性方面。

2.5.1 炎症、氧化应激 Pastori 等^[7]是首位将炎症与发生 AHREs 的风险增加相关联的学者。结果表明,CRP 和白细胞计数与 AHREs 的发生独立相关。白细胞的激活以及随后释放的各种促炎、促氧化细胞因子和趋化因子导致 LA 的结构重塑和电重塑^[27]。随后,有研究将人群同质化 ($EF \geq$

50%)后发现,相比于CRP($HR = 1.039$),高敏CRP($HR = 1.122$)水平的预测能力更为显著^[15]。最近相关研究报道了同型半胱氨酸可能通过损失小血管内皮细胞、加重凝血,尿酸可能通过血小板聚集、激活RAAS、促进血管平滑肌的增殖来促进AHREs的发生^[28]。因此,对于植入CIEDs的患者早期筛查尿酸和同型半胱氨酸,并进行干预,可能有助于改善AHREs患者预后。此外,炎症及氧化应激标志物半乳糖凝集素-3^[29]和单核细胞/高密度胆固醇^[30]等指标与AHREs的发生也具有相关性。

2.5.2 神经内分泌活性 目前,利钠肽主要用于心力衰竭的辅助诊断。Wakula等^[31]的研究表明,利钠肽(NT-proBNP、NT-proANP)是AHREs发生的预测因子。神经内分泌激活可能是AHREs发病机制中一个重要环节,因此,对于无心力衰竭的植入CIEDs的患者,需积极纠正NT-proBNP和NT-proANP,以此来延缓AHREs的发生发展。此外,这项研究还证实了蛋白酶组织抑制剂(TIMP-1、2、4)与AHREs之间具有相关性^[31]。AHREs发作患者和窦性心律患者之间TIMP-4的差异反映了心房纤维化程度,因为心房纤维化可能促进血液中TIMP的升高^[32]。

2.6 风险评分系统

最近的研究报道了卒中风险评分CHA₂DS₂-VASc评分可预测AHREs的发生^[31]。Rovaris等^[33]的研究表明,既往无临床AF病史的CIEDs人群,AHREs发病率随着CHA₂DS₂-VASc评分的增加而增加,AHREs持续时间越长,这种关联性越强。而在心脏再同步化治疗患者中,CHA₂DS₂-VASc评分以3为临界值时灵敏度和特异度最佳,并且每增加1分会使AHREs风险增加32.5%^[21]。此外,AF消融后复发评分HAT₂CH₂评分也是AHREs的独立预测因子^[34]。

2.7 心房、心室起搏百分比

心室起搏会引起室间隔矛盾运动,从而改变心室间的舒缩同步性,再通过降低EF并增加胸腔充盈压,最终导致LA的电重塑^[2]。Wu等^[22]发现双室起搏器植入后,心室起搏累积百分比 $\geq 60\%$ 的SSS患者AHREs的发生率显著升高。众所周知,起搏心房的方式可能更接近生理性,提高心房起搏率可以保持均匀的心房率并抑制心房过早收缩,进而可防止心动过缓诱导的心房复极化弥散^[35]。因此,可以通过提高心房起搏比例来预防AHREs。但是最近的研究表明,累积心房起搏 $> 50\%$ 使发生AHREs的风险增加3倍^[2]。因此,高心房起搏比例作为AHREs的独立危险因素有待更多的证据支持。

2.8 设备相关 AHREs

陈康玉等^[36]的研究表明,左心室四极导线较双极导线可降低CRT-D植入后AHREs的风险($HR = 0.351$),其机制可能与逆转LA重构有关。Zecchin等^[37]在随访期间发现,心房信号振幅高于1.5 mV的患者发生房性心律失常的风险明显更低^[37]。此外,心房阈值与心室心尖导联位置与AHREs有独立关联^[21,38]。值得注意的是,部分患者仅在植入后的前30 d内出现AHREs,这可能与导线插入相关的短暂性房性心律失常有关^[39]。因此,在较多研究中,研究员通常忽略仅在30 d内发生的AHREs,以减少研究偏倚。

2.9 遗传性因素

遗传性因素也是AHREs的风险因素之一。AHREs发作中存在明显的昼夜节律变异,可能与生物钟基因的表达有关。Chen等^[40]的研究显示,AF患者较高的AHREs负荷与BMAL1、CRY2、NR1D1、NR1D2、PER2、RORA、RORC和TIM等生物钟基因表达水平降低之间存在显著相关性^[40]。此外,这项研究还报道了生物钟基因CRY1、NR1D1和RORA的表达可以预测随访期间的AHREs负荷^[40]。生物钟基因的转录后调控和二级反馈环(NR1D1和RORA)可能在AHREs的发生中发挥重要作用,如调控离子通道、间隙连接和心房纤维化的基因等^[40]。

2.10 其他因素

双腔起搏器患者中,无论起搏模式如何,大血管的高动脉硬化和内皮功能障碍都可导致AHREs的发生^[41]。Huang等^[42]报道了LA附属物/升主动脉HU比值的降低与AHREs发生有关,发生机制可能与心房肌病相关,涉及衰老、心房牵拉和炎症,以及它们三者之间的相互作用^[42]。

3 小结

AHREs已成为一种重要的心血管疾病,随着心脏监测技术的快速发展,未来可能会报道越来越多的AHREs。AHREs可能是AF的前兆,因为与临床AF相比,AHREs的心房重塑程度更轻,预后更好。此外,AHREs与卒中风险密切相关,寻找AHREs发生的相关因素至关重要。如本文所述,AHREs与临床AF之间具有较多的相似的风险因素,但由于各研究中使用的定义、研究人群以及研究人群生活方式的差异,目前,对高质量证据的需求尚未得到满足。首先,在未来的研究中,应当对不同设备人群进行区分研究。多数研究未将起搏器、心脏再同步化治疗装置和除颤器人群进行分类,这可能增加了AHREs的发病率以及研究误差。因为与植入起搏器的患者相比,植入心脏在同步化治疗装置和除颤器的大多数人群,可能合并心脏功能的下降,这部分患者AHREs的风险可能更

高。其次,在未来的研究中,也必须考虑 AHREs 的标准化定义,进而增加各临床研究之间的可比性。最后,AHREs 的病理生理尚未完全确定,需要进一步的研究来了解 AHREs 背后的潜在致病机制,并指导这种心律失常及其并发症的管理。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 干琴静,邱原刚.心房颤动与肺血栓栓塞因果关系及抗凝治疗[J].临床心血管病杂志,2022,38(9):752-755.
- [2] Simu G,Rosu R,Cismaru G,et al. Atrial high-rate episodes:a comprehensive review[J]. Cardiovasc J Afr, 2021,32(2):102-107.
- [3] Kashou AH,Adedinsowo DA,Noseworthy PA. Sub-clinical atrial fibrillation;a silent threat with uncertain implications[J]. Annu Rev Med,2022,73:355-362.
- [4] Khan AA,Boriani G,Lip G. Are atrial high rate episodes(AHREs)a precursor to atrial fibrillation? [J]. Clin Res Cardiol,2020,109(4):409-416.
- [5] Doundoulakis I,Gavriilaki M,Tsiachris D,et al. Atrial high-rate episodes in patients with devices without a history of atrial fibrillation:a systematic review and meta-analysis[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2022, 36(5):951-958.
- [6] 邹仕英,王聪,严冲,等.心房颤动患者血清 NLRC4/Caspase-1 表达及临床意义[J].临床心血管病杂志,2022,38(12):988-993.
- [7] Pastori D,Miyazawa K,Li Y,et al. Inflammation and the risk of atrial high-rate episodes(AHREs) in patients with cardiac implantable electronic devices[J]. Clin Res Cardiol,2018,107(9):772-777.
- [8] Mathen PG,Chase D. Pacemaker detected prolonged atrial high rate episodes-Incidence,predictors and implications;a retrospective observational study [J]. J Saudi Heart Assoc,2020,32(2):157-165.
- [9] Mkoko P,Chin A. Atrial high-rates episodes: fact or fiction? [J]. Cardiovasc J Afr,2021,32(2):59-61.
- [10] Benezet-Mazuecos J,Rosado AL,Crosa J,et al. Atrial high-rate episodes,subclinical atrial fibrillation and short-duration clinical atrial fibrillation: different names for the same arrhythmia or a new player on the pitch? [J]. J Saudi Heart Assoc, 2020, 32(2): 295-297.
- [11] Hindricks G,Potpara T,Dagres N,et al. Corrigendum to:2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery(EACTS):The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology(ESC)Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association(EHRA) of the ESC[J]. Eur Heart J, 2021,42(40):4194.
- [12] 李嘉欣,鞠辉,冯艺,等.术后房颤危险因素的研究进展[J].临床麻醉学杂志,2022,38(4):432-435.
- [13] Chen JH,Chen GY,Zheng H,et al. Atrial high-rate event incidence and predictors in patients with permanent pacemaker implantation [J]. Front Cardiovasc Med,2021,8:728885.
- [14] Banerjee S,Majumdar S,Konar A. Prevalence of atrial high-rate episodes and the risk factors in Indian patients with cardiac implantable electronic devices:Real-world data[J]. J Arrhythm,2019,35(6):830-835.
- [15] Liao MT,Chen CK,Lin TT,et al. High-sensitivity C-reactive protein is a predictor of subsequent atrial high-rate episodes in patients with pacemakers and preserved ejection fraction [J]. J Clin Med, 2020, 9(11):3677.
- [16] Tekkeşin Aİ, Velibey Y, Türkkkan C, et al. Diastolic electrocardiographic parameters predict implantable device detected asymptomatic atrial fibrillation [J]. Balkan Med J,2017,34(5):417-424.
- [17] Hwang TH,Yu HT,Kim TH,et al. Permanent pacemaker implantations after catheter ablation in patients with atrial fibrillation associated with underlying sinus node dysfunction[J]. Korean Circ J,2020,50(4):346-357.
- [18] Patel K,Reddy RK,Sau A,et al. Obesity as a risk factor for cardiac arrhythmias[J]. BMJ Med,2022,1(1):e000308.
- [19] Fossier L,Panel M,Butruille L,et al. Enhanced mitochondrial calcium uptake suppresses atrial fibrillation associated with metabolic syndrome [J]. J Am Coll Cardiol,2022,80(23):2205-2219.
- [20] Miyazawa K,Pastori D,Martin DT,et al. Characteristics of patients with atrial high rate episodes detected by implanted defibrillator and resynchronization devices[J]. Europace,2022,24(3):375-383.
- [21] Ugurlu M,Kaypakli O,Şahin DY,et al. Subclinical atrial fibrillation frequency and associated parameters in patients with cardiac resynchronization therapy[J]. J Interv Card Electrophysiol,2018,52(2):217-223.
- [22] Wu Z,Chen X,Ge J,et al. The risk factors of new-onset atrial fibrillation after pacemaker implantation[J]. Herz,2021,46(Suppl 1):61-68.
- [23] Xu C,Chen K,Yu F,et al. Atrial Dyssynchrony:a new predictor for atrial high-rate episodes in patients with cardiac resynchronization therapy [J]. Cardiology, 2019,144(1-2):18-26.
- [24] Nishinarita R,Niwano S,Oikawa J,et al. Novel predictor for new-onset atrial high-rate episode in patients with a dual-chamber pacemaker[J]. Circ Rep, 2021,3(9):497-503.
- [25] Rubio Campal JM,Benezet-Mazuecos J,Iglesias Bravo JA,et al. P-wave and interatrial block:New predictor for atrial high rate episodes in patients with cardiac implantable electronic devices[J]. Pacing Clin Electrophysiol,2018,41(3):223-228.

- [26] Campal J, Arjona AS, Talavera C, et al. Paced P-wave duration as a significant predictor for atrial high-rate episodes in patients with cardiac implantable electronic devices [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2022, 45(7):832-838.
- [27] Satilmis S. Role of the monocyte-to-high-density lipoprotein ratio in predicting atrial high-rate episodes detected by cardiac implantable electronic devices [J]. *North Clin Istanb*, 2018, 5(2):96-101.
- [28] Wang S, Wei Y, Hidru TH, et al. Combined effect of homocysteine and uric acid to identify patients with high risk for subclinical atrial fibrillation [J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11(1):e021997.
- [29] Aksan G, Yanik A, Yontar OC, et al. Galectin-3 levels and the prediction of atrial high-rate episodes in patients with cardiac resynchronization therapy [J]. *J Investig Med*, 2021, 69(1):20-27.
- [30] 宋雪城, 吉立双, 马芳芳, 等. 单核细胞计数与高密度脂蛋白胆固醇比值对患者双腔起搏器植入术后新发心房高频事件的预测价值 [J]. *第二军医大学学报*, 2021, 42(1):41-47.
- [31] Wakula P, Neumann B, Kienemund J, et al. CHA2DS2-VASc score and blood biomarkers to identify patients with atrial high-rate episodes and paroxysmal atrial fibrillation [J]. *Europace*, 2017, 19(4):544-551.
- [32] Wakula P, Heinzel FR. CHA2DS2-VASc score and blood biomarkers to identify patients with atrial high rate episodes and paroxysmal atrial fibrillation: the role of TIMP-4 regulation-Authors' reply [J]. *Europace*, 2018, 20(7):1229-1230.
- [33] Rovaris G, Solimene F, D'Onofrio A, et al. Does the CHA2DS2-VASc score reliably predict atrial arrhythmias? Analysis of a nationwide database of remote monitoring data transmitted daily from cardiac implantable electronic devices [J]. *Heart Rhythm*, 2018, 15(7):971-979.
- [34] Chen JY, Chen TW, Lu WD. The performance of five models compared with atrial high rate episodes predicts new atrial fibrillation after cardiac implantable electronic devices implantation [J]. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2022, 27(5):e12978.
- [35] El-Dosouky II, Ammar AS, El Sherbiny IA, et al. Can we explore AF-pacemakers' relationship using clinical and echocardiographic parameters in patients with permanent pacemaker? (Echocardiography and sub-clinical AF in permanent pacemaker) [J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2023, 39(2):287-293.
- [36] 陈康玉, 严激, 苏浩, 等. 左心室四极导线对心脏再同步化治疗后心房高频事件的影响 [J]. *中国循环杂志*, 2019, 34(8):777-782.
- [37] Zecchin M, Solimene F, D'Onofrio A, et al. Atrial signal amplitude predicts atrial high-rate episodes in implantable cardioverter defibrillator patients: Insights from a large database of remote monitoring transmissions [J]. *J Arrhythm*, 2020, 36(2):353-362.
- [38] Samuel J, Batta A, Barwad P, et al. Incidence of atrial high rate episodes after dual-chamber permanent pacemaker implantation and its clinical predictors [J]. *Indian Heart J*, 2022, 74(6):500-504.
- [39] Mittal S, Stein K, Gilliam FR 3rd, et al. Frequency, duration, and predictors of newly-diagnosed atrial fibrillation following dual-chamber pacemaker implantation in patients without a previous history of atrial fibrillation [J]. *Am J Cardiol*, 2008, 102(4):450-453.
- [40] Chen YL, Chuang JH, Wang HT, et al. Altered expression of circadian clock genes in patients with atrial fibrillation is associated with atrial high-rate episodes and left atrial remodeling [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11(1):90.
- [41] Krishnamoorthy S, Khoo CW, Lim HS, et al. Predictive value of atrial high-rate episodes for arterial stiffness and endothelial dysfunction in dual-chamber pacemaker patients [J]. *Eur J Clin Invest*, 2014, 44(1):13-21.
- [42] Huang SH, Liao CF, Chen ZY, et al. Distinct atrial remodeling in patients with subclinical atrial fibrillation: Lessons from computed tomographic images [J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2022, 10(2):e00927.

(收稿日期:2023-03-13)