综述：

高血压伴心房颤动的研究概述

随着老龄化步伐的加快，高血压、房颤、心衰、冠心病等心血管疾病随着年龄的增长，发病率逐年上升。心血管疾病已成为我国的头号健康威胁。据世界卫生组织统计显示，2012年死于心脑血管疾病的人数为1700万，占慢性病死亡的46%，其中因为高血压并发症死亡的人数就有940万。房颤所导致的卒中引起的致死及致残事件严重威胁人类健康。国外研究发现房颤住院治疗费用占住院费用的总支出逐年增高。我国调查研究发现1999年房颤患者住院治疗占心血管住院率的7.65%，2000年为7.9%，到2001年上升到8.16%。中国多中心研究显示住院患者中房颤的脑卒中发生率达24.8%。在临床工作中常会遇到房颤伴高血压的病人，高血压是如何影响房颤患者临床不良事件的发生，血压与房颤患者不良事件之间的关系并不清楚，国内外相关研究也较少。本文通过流行病学、及有关病理机制、临床特点对高血压伴房颤进行综述。

一、高血压流行病学特征及危害：我国是一个人口大国，随着人口老年化步伐的加快，很快我国将步入老龄化社会，2013年的统计显示仅80岁以上人口超过2300万，每年以5%的速度递增，预计2020年将要达到3067万，老年患者多好发心脑血管疾病。国内外许多研究显示，高血压是心脑血管疾病的主要危险因素，对血压进行干预是目前预防和控制心脑血管疾病的主要策略。亚洲国家年龄调整后的高血压发病率为20-30%，与西方国家相似，但增长速度快于西方国家[1]。最新发布的《中国居民营养与漫病状况报告2015》[2]显示，2012年我国18岁以上居民高血压发布率为25.2%，男性比女性发病率高，城市居民比农村居民发病率高；与2002年比高血压发病率明显升高，农村落后地区增加更快；但我国高血压患病的知晓率、治疗率、控制率分别为46.5%、41.1%和13.8%；而美国2011-2012年高血压患病的知晓率、治疗率、控制率分别为82.7%、75.6%和51.8%。调查研究发现1959年至1979年20年间高血压患病率增加了50%，1979到1991年这10年间高血压又增加了25%。总体呈明显上升趋势，并以每年300万左右的速度递增[3]。国内研究[4]显示每年有200万人死于高血压，脑卒中导致的死亡71%与高血压有关，53%的冠心病导致的死亡与高血压相关。我国高血压呈现三高、三低的特征：三高指高患病率、高致残率、高死亡率，三低指低知晓率、低控制率、低治愈率。更令人担忧的是高血压导致心血管疾病年轻化的趋势越来越明显。与发达国家相比我国高血压的防控形势依然很严峻。长期的高血压可引起血管动脉粥样斑块的形成，导致冠脉的狭窄，引起心绞痛、胸闷等症状的出现，重者可引起心肌梗死。高血压还可导致后负荷的增加引起心脏代偿性的增厚及扩大，最终导致心衰的发生。长期的高血压可使脑动脉硬化，导致脑出血、脑梗塞死的发生。高血压还可导致肾小球内囊压升高，引起肾小球纤维化及萎缩，造成肾功能减退、蛋白尿及肾性高血压的发生。高血压也可引起视网膜动脉的痉挛、狭窄、压迫的发生，导致视网膜渗出、水钟、出血，病人出现视物模糊甚至失明的发生。近期的注册研究CN–HF显示住院心衰患者最常见的基础疾病为高血压病，61.4%的心衰患者合并有高血压，而China–HF研究发现54.6%心衰患者合并高血压。有研究[5]表明2003年中国35-74岁人群高血压、冠心病和脑卒中的直接经济负担分别为201.5、157.1和242.9亿元人民币，其中由高血压导致的冠心病和脑卒中的直接经济负担达190.8亿元人民币，占这两种疾病直接疾病负担的47.7％。高血压不仅仅是个医学问题同时是社会问题，因为高血压所带来的高致死及致残率，给患者及家庭带来生理及心理的损害，同时给家庭及社会造成沉重的经济负担。

二、房颤的流行病特点及危害：房颤是临床上最为常见的一种心律失常。同高血压一样心房颤动也会增加患者的死亡、心衰、卒中的的发生。根据Framinghamy研究房颤在人群中的发病率为0.5%左右[6]，欧洲房颤指南提示在发达国家房颤的发病率为1.5-2.0%，随年龄增长其发病率越高，并预测50年内发病率增加至少2.5%[7]。国内周自强等人在2004年研究显示房颤总体发病率在0.77%，标准化后为0.61%，其中80岁以上人群发病率为7.5%；2010年周自强采用第五次全国人口普查结果抽样调查显示，房颤的发病率为0.65%[8]。房颤最为严重的并发症为血栓事件的发生。脑卒中是房颤引起的主要栓塞事件，同时也是房颤致残率最高的并发症。根据Framinghamy研究，非瓣膜病房颤引起脑栓塞发生的危险是对照组的5.6倍，瓣膜病合并房颤是对照组的17.6倍，非瓣膜性房颤栓塞事件占所有脑栓塞事件的15%-20%[9-10]，我国马长生对北京地区非瓣膜性房颤非抗凝状态下脑卒中发生率及影响的研究发现缺血性脑卒中发生率为5.3%[11]，胡大一对中国房颤住院病例多中心研究显示，住院患者中房颤的脑卒中发生率达24.8% [12]。房颤与心衰有共同的危险因素及复杂的内在联系，国外研究[13]显示房颤发生率与心衰严重程度成正相关，轻、中和重度心衰患者房颤发生率为5%、10%-26%和50%，心功能I级的患者房颤发病率为5%，心功能IV级的患者近一半患者发生房颤。

三、房颤的发生机制：心房颤动的机制较为复杂，其具体机制目前尚未完全阐明，但是研究显示心房的电重构和结构重构是心房颤动的发生和维持中心环节。电重构和结构重构共同构成了房颤的病理生理基质。心房及肺静脉内异常兴奋自律性增高的细胞快速发放电活动可导致房颤的发生。心大静脉在房颤中的作用，国内研究发现其异常自律细胞在某些特定情况下可自发的发生快速的的活动促发房颤的发生。房颤的维持包括多发子波折返、自旋波折返、局灶激动等学说

这是房颤维持的电生理基础。电重构引起钙、钠、钾等离子通道结构和通透性的改变，导致除极及复极过程中的电位变化，心房肌有效不应期缩短可兴奋时间增加，心肌不应期离散度增大及传导速度的改变，最终导致房颤的发生。而结构重构主要为长期心房颤动可引起心肌的增厚、心腔的扩大等结构异常，同时心肌细胞内结构也发生改变，这些变化包括为细胞凋亡、淀粉沉积、细胞的溶解、核周糖原堆积、心房连接蛋白的改变。最终导致心肌纤维化及心肌瘢痕的形成。心房肌纤维化是导致房颤发生重要的病理基础。Li等[14]在研究模型中发现，在不存在心房有效不应期、传导速率等变化情况下，仅有心房纤维化，房颤仍容易被诱发。心房肌间质的纤维化干扰了心房局部的冲动传导，导致了心房内传导不一致性，容易形成折返冲动，为房颤的发生和维持提供病理性基础[15]。所以心肌纤维化在心房结构重构中起到了至关重要的作用。

四、高血压对房颤的影响：房颤的危险因素很多，高血压是房颤的主要致病因素，在我国2006年的中国专家房颤诊疗共识[16]，房颤患者的发病率为0.61%，高血压因素占房颤患者所以致病因素的40.3%。在国外高血压患者的随访研究中发现，高血压人群房颤的发病率的0.46%[17]，在国内戚文航主持的中国部分地区房颤住院病历分析调查结果显示，房颤患者中高血压的发病率为40.3%[18] 。高血压患者，特别是长期血压较高未得到有效控制的患者，过高的后负荷导致左心室压力增加发生心室肌机构和功能的变化，左室的肥厚顺应性减低导致左房容积的增加，引起左房的扩大及纤维化最终导致心房结构重构的发生。大量病理活检显示，房颤病人与非房颤的患者比较，心房肌严重纤维化甚至部分部分心肌坏死导致心肌瘢痕的形成。这些结构的改变导致心肌电传导方向或速度的不均匀，容易在心房中形成折返，这是导致房颤的重要因素之一。有研究显示在高血压患者还没有左室增厚的时部分患者左房内经就已有明显扩大，这提示在高血压人群中左房的代偿能力比左室更差，高血压更容易引起左房的扩大。在Framingham研究[19]发现，左房内经每增加5mm发生房颤的风险增加39%。左房体积的扩大可反映高血压的严重程度，而左室舒张功能的减低及左房的扩大导致舒张期患者左房容积的增多。在Lim等[20]研究中发现，左房颤容积每增加30%，发生房颤的风险上升43%。不仅是高血压对心房的影响可发生房颤，高血压导致的左室肥厚也可导致房颤的发生。高血压患者左室的后负荷增加，可引起左室代偿性的增厚。Framingham研究显示左室厚度每增加4mm发生房颤的危险增加28%[19]，也是在Framingham研究发现[19]，伴有心电图左室肥厚改变的患者房颤的发生比没有心电图表现左室肥厚的患者增加3-3.8倍。高血压还可激活肾素-血管紧张素-醛固酮系系统，促进儿茶酚胺、肾上腺及去甲肾上腺素释放，导致心肌的肥厚及纤维化的形成，这些也高血压促进房颤发生的原因。LIFE研究[21]发现，收缩压是影响房颤发生的最要的预测危险因素，收缩压每上升10mmHg，房颤发生的风险就会增加6%。Framinghamy研究显示高血压心脏病患者发生房颤的几率比血压正常者高50%[22]，高血压人群者与非高血压人群相比，房颤的发生率是非高血压人群的1.9倍[23]，高血压患者中女性及男性房颤发生的危险比分别为1.7和1.8[23]。在国外研究[24]中不仅血压与房颤的发生密切相关，脉压的大小也影响到房颤的发生，脉压小于40 mmHg,随访患者中房颤在20年内的发病率的5.6%，脉压大于60 mmHg时房颤的发病率为23.3%，且脉压每上升20 mmHg,发生房颤的的风险上升1.26%。

五、降血压药物治疗对房颤的影响：高血压伴房颤的患者治疗时常会使用到降压药物，研究表明这些药物对房颤的治疗有巨大的影响。血管紧张素受体阻滞剂及血管紧张素转化酶抑制剂，有国外研究[25]显示可降低房颤复律失败53%，降低电复律后房颤复发61%。上述两大类药物还可通过不同作用机制防止心房的肥大、心房纤维化及减慢心电传导速度，某些研究认为上述药物有抗心律失常作用，可降低房颤发生的风险。房颤及慢性心力衰竭是β受体阻滞剂的使用的指征。国外系统性回顾性研究发现，应用β受体阻滞剂可使房颤高风险患者的发病率与安慰剂相比降低27%[26]。应用英国全科医学数据库分析服用β受体阻滞剂、血管紧张素受体阻滞剂及血管紧张素转化酶抑制剂与钙离子拮抗剂相比可降低房颤的发生率。我国高血压患者中应用最多的降压药物是如硝苯地平、非洛地平等降压药物，较少使用非二氢吡啶类药物如维拉帕米、地尔硫卓类等降压药物。但Demismone等[27]研究发现联用维拉帕米治疗3个月比单用普罗帕酮可减少房颤的复发，但国内外未见有其他研究有相同的结论。在美国一项回顾性研究分析中发现，应用血管紧张素受体阻滞剂与二氢吡啶类药物钙离子拮抗剂的患者比较，发现应用管紧张素受体阻滞剂的患者房颤发生的比例更少。利尿剂的应用在我国很是普遍，特别是应用的复方制剂如“珍菊降压片、复方罗布麻、复方地巴唑”这些药物都含有氢氯噻嗪利尿药。利尿剂在高血压的应用广泛，但其对房颤的影响，国内外研究就少。这里除螺内酯有明确的拮抗醛固酮抑制心肌重塑的作用外，其他利尿剂未发现有相似作用。在用螺内酯处理狗的模型中发现心房纤维化和房颤的发生可降低，其他利尿剂对房颤的预防作用几乎未见有报道。

六、目前的相关研究现状：国内外一致认为高血压是房颤的独立危险因素，但在中国的房颤及高血压指南也及近期欧美指南中未见有明确的高血压伴房颤的降压目标值。血压因素对房颤的影响不可忽视，在国内外高血压指南已证实规范的降压治疗可减少高血压患者的死亡及致残率，但高血压伴房颤病人该如何降压，这类患者降压的目标值是多少，各大国内外指南未见有指导性建议。然而高血压伴脑卒中、糖尿病、慢性肾病、蛋白尿等有较为明确的降压目标值。如我国指南建议高血压患者血压一般小于140/90mmHg，年龄大于65岁收缩压应小于150mmHg，伴有糖尿病、慢性肾脏病和冠心病的患者血压可进一步小于130/80mmHg，伴有大量蛋白尿的患者建议血压可以小于125/75mmHg。在我国2015专家共识与建议，就房颤的治疗主要还是预防血栓事件的发生和心室率的控制为主，甚至都未就高血压的控制有论述，更没有就房颤伴高血压的血压控制有过建议。但房颤治疗中使用如β受体阻滞剂、二氢吡啶类药物钙离子拮抗剂、洋地黄制剂都具有一定的降压作用，房颤患者往往合并有高血压也会使用到如利尿剂、血管紧张素受体阻滞剂及血管紧张素转化酶抑制剂、β受体阻滞剂等降压药物。高血压是房颤患者发生脑卒中的主要危险因素之一，高血压因素可影响抗凝方式的选择，因为在CHADS2 评分中为高血压计1分。血压因素几乎贯穿于房颤治疗始终，因此在其治疗中我们不能回避血压对其造成的影响。但国内外就不同血压水平对房颤的影响研究较少。

目前高血压伴房颤患者的降压目标血压值并不清楚，并未有相关国内外指南提供一个准确的血压目标值。在JNC-8[22]高血压指南针，也没有涉及房颤患者的血压控制。在某些人群如老人和急性冠脉综合征患者,观察到血压和心血管事件之间呈“j型曲线”关系。血压小于 110/70 mmHg，已被证明与不良事件的增加有关，血压在130-140/80-90 mmHg范围观察到死亡率最低[28]。但高血压伴房颤患者，血压水平与发生不良事件之间的关系并不清楚。在国外的研究[29]中发现，收缩压大于160 mmHg的患者与收缩压小于等于110 mmHg的患者相比，收缩压更高的患者发生脑卒中的风险增加1.9倍；舒张压大于90 mmHg与舒张压小于60 mmHg相比，脑卒中的风险增加1.8倍；舒张压小于60 mmHg的患者与舒张压80-90 mmHg的患者相比不良事件的发生的风险增加2.5倍，舒张压大于90 mmHg的患者不良事件的发生的风险增加1.5倍；收缩压小于110mg的患者与收缩压在130-140 mmHg的患者相比不良事件发生的风险增加2.4倍，收缩压大于160 mmHg的患者发生不良事件的风险增加1.5倍。在该研究中收缩压小于110 mmHg，舒张压小于60 mmHg，不良事件明显增加，这暗示更低的血压控制并不能带来临床获益。该研究是目前国内外所见的最大规模的研究，总计纳入3947位患者持续6年，观察到不同血压水平对房颤患者临床事件的发生有明显的差异。

七、展望：房颤及高血压都是最为常见的心血管系统疾病，2012年我国18岁以上居民高血压发布率为25.2%，据2010年周自强采用第五次全国人口普查结果抽样调查显示，房颤分辨率为0.65%[8] ，国内戚文航主持的中国部分地区房颤住院病历分析调查结果显示，房颤患者中高血压的发病率为40.3%[18]。我国总人口数超过14亿，罹患者高血压的数以亿计，罹患房颤的患者数以千万计，而同时患者高血压并房颤的患者也不在少数。国外研究发现不同血压水平对房颤临床事件的发生是有影响的。血压因素是房颤治疗中不可忽视的问题。但目前国内外相关指南并未对房颤患者的血压控制有明确的要求。高血压伴房颤的患者可能通过控制血压在某个合适的范围，将有助于降低高血压伴房颤患者的临床不良临床事件的发生，从而减少患者的致死、致残率，减轻家庭及社会的医疗负担。

参考文献

[1]Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data[J]. Lancet，2005，365(9455) ：217-223

[2]《中国居民营养与慢性病状况报告(2015年)》发布[J].上海医药，2015，30(13) ：79-95.

[3]陆再英, 钟南山.内科学，第7版.北京：人民卫生出版社，2008.

[4]高龄老年高血压患者血压管理中国专家共识[J].实用心脑肺血管病杂志，2016，20(01) ：104-110.

[5]翟屹,胡建平,孔灵芝,赵文华,陈春明.中国居民高血压造成冠心病和脑卒中的经济负担研究[J].中华流行病学杂志，2006，18(09) ：744-747.

[6] Prystowsky EN,Benson DW Jr,Fuster V,et a1.Management of patients with atrial fibrillation：a statement for heahhcare professionals from the subcommittee on electrocardiography and electrophysiology[J].American Heart Association，1996，93(06) ：1262-1277.

[7] Camm AJ,Lip GY,De Caterina R,et al.2012 focused update of the ESC Guidelinesfor the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation Developed with the special contribution of the European Heart Rhyth Association[J]. Europace.2012，14(10) ：1385-1413.

[8] 周自强,胡大一,陈捷,等.中国心房颤动现状流行病学研究[J].中华内科杂志，2004，43(07) ：491-494 .

[9] Kannel WB,Abbott RD,Savage DD,et a1.Epidemiologie features of chronic atrial fibrillmion：the Framingham study.N Engl J Med，1982，306(05) ：1018-1022.

[10]Glegel KM,Shipleya MJ,Rose G.Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation.Lancet，1 987，12(06)：526-529．

[11]马长生,周玉杰,马煜,等.中国人非瓣膜病心房颤动患者脑卒中发生率及影响因素的回顾性前瞻研究(摘要)[J].中国循环杂志，1999，6(Z1) ：114.

[12]胡大一,孙艺红,周自强,李奎宝,倪永斌,杨光,孙淑红,李蕾. 中国人非瓣膜性心房颤动脑卒中危险因素的病例-对照研究[J]. 中华内科杂志，2003，3(03) ：16-20.

[13]Maisel WH,Stevenson LW.Atrial fibrillation in heart failure：idemiology.pathopghysiology and rationale for therapy.Am j Cardiol，2003，91(04)：2D-8D．

[14]Li D,Fareh S.Leung TK.et al.Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dongs:atrial remodelling of a different sort.Ciculation，1999，100(01) ：87-95.

[15]Xu J,Cui G,Esmailian F,et al.Atrial extracellular matrix remodelling remodeling and the maintenance of atrial fibrillation.Ciculation，2004，109(03) ：363-368.

[16]黄从新,马长生,杨延宗,等. 心房颤动：目前的认识和治疗建议(二)[J]. 中华心律失常学杂志，2006，(03) ：167-197.

[17]Verdecchi P,Reboldi G,Gattobigio R,et al. Atrial fibrillation in Hypertension:predictors and outcome[J].Hypertension，2003，41(07)：218-223.

[18]戚文航.中国部分地区心房颤动住院病例回顾性调查[J].岭南心血管病杂志，2004，(04) ：237.

[19]Benjamin EJ,Levy D,Vaziri SM,et al.Indepandent risk factors for atrial fibrillation in apopulation based cohort:The Framingham Heart Study.JAMA，1994，271(34) ：840-844.

[20Lim TK,Dwivedi G,HayatS,et al.Independent value of left afrial volume index for the prediction of mortality in patients with suspected heat failure referred from the community[J].Heart，2009，95(11)：117-120

[21]Hamilton MA ,Stevenson LW,Luu M,et.Altered thyriod hormone metabolism in advanced heart failure[J].J Am coll Cardiol，1990，16(13) ：91-95.

[22]Benjamin EJ,Levy D,Vaziri SM,et al.Indepandent risk factors for atrial fibrillation in a population based cohort:The Framingham Heart Study.JAMA，1994，271(34) ：520-525.

[23]Kannel WB,Abbott RD,Savage DD,et al.Epidemiologic features of atrial fibrillation:the Framingham Study.N Engl J Med，1982，306(07) ：1018-1022.

[24]Mitchell GF,Vasan RS,Keyes MJ,et al.Pulse pressure and risk of new-onset atrial fibrillation[J].JAMA，2007，297(07) ：709-715

[25]KalusJS,Colem a n CI,W hiteCM.The impact of suppressing the renin -an gioten sin system onatrialf ibrillation[J].J Clin Pharmacol，2006，46(03)：21

[26]NasrIA, Bouzamondo A, HulotJS,et al.P r evention ofatria lf ibrillation onsctbybeta-blocker treatmentin heart failure：a meat-analysis[J].Eur Heart J，2007，28 (12)：457

[27]DeSimoneA,Stabile G,Vita le D F,et a1.Pretreatment with verapamilin patientswith persistent or chronic atria l f ibrillation who underwentd electrical cardioveri on[J].J Am Coil Cardiol，1999，34 (12)：810

[28]刘力生.JNC8高血压指南给我们的借鉴[J].中华心脏与心律电子杂志，2014，(01) ：1-2.

[29]Apurva O. Badheka, MD,Nileshkumar J. Patel, MD, Peeyush M. Grover, MD,et.al.Optimal Blood Pressure in Patients With Atrial Fibrillation(from the AFFIRM Trial)[J].Am J Cardiol，2014，114(07) ：727-736.