

· 临床研究 ·

老年住院患者血脂与非瓣膜性心房颤动的相关性研究

董红科, 马东超*, 李 静, 王 屹, 郭红梅, 熊亚晴

南京医科大学附属老年医院心内科, 江苏 南京 210024

[摘要] 目的: 研究血脂与老年住院患者非瓣膜性心房颤动(房颤)的相关性及其性别差异。方法: 分析南京医科大学附属老年医院心内科住院并符合纳入标准的758例老年患者, 其中非瓣膜性房颤患者223例为房颤组, 无房颤患者535例为对照, 分析总人群、男性和女性房颤与血脂的相关性。结果: 总人群房颤组的总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、甘油三酯(TG)均低于无房颤组($P < 0.05$); 按性别分组: 男性房颤组的TC、LDL-C、TG较男性无房颤组显著降低($P < 0.01$); 上述血脂成分在女性房颤组与女性无房颤组差异无统计学意义($P > 0.05$)。校正年龄等危险因素后行多因素Logistic回归分析, 在总人群中TC($P=0.012$)、LDL-C($P=0.017$)、TG($P=0.003$)和房颤呈显著负相关, 在男性组中TC($P=0.006$)、LDL-C($P=0.020$)和房颤呈显著负相关。根据TC、LDL-C数值进行分组比较房颤相对危险度(RR)的差异, 随着TC和LDL-C的升高, 男性房颤的发生风险呈现先高后低; TC ≥ 5.2 mmol/L时, RR仅为TC < 3.1 mmol/L时的0.094($P=0.027$); 当LDL-C ≥ 3.4 mmol/L时, RR仅为LDL-C < 1.8 mmol/L时的0.074($P=0.014$)。结论: 老年非瓣膜性房颤住院患者具有较低的TC、TG和LDL-C水平, 较高水平的TC、LDL-C与较低的男性房颤风险相关, 女性房颤的发生与血脂无显著相关性。

[关键词] 心房颤动; 危险因素; 总胆固醇; 低密度脂蛋白胆固醇; 性别

[中图分类号] R541.7

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2020)10-1484-08

doi: 10.7655/NYDXBNS20201015

Association between blood lipid profiles and non-valvular atrial fibrillation in elderly in-patients

DONG Hongke, MA Dongchao*, LI Jing, WANG Yi, GUO Hongmei, XIONG Yaqing

Department of Cardiology, Geriatric Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210024, China

[Abstract] **Objective:** To investigate the relationship between blood lipid profiles and non-valvular atrial fibrillation (AF) in elderly in-patients, and to definite whether there exist differences between males and females. **Methods:** A total of 758 elderly in-patients who met the inclusion criteria hospitalized in the Department of Cardiology, Geriatric Hospital of Nanjing Medical University were included in this study, 223 patients with non-valvular atrial fibrillation (AF group), the non-AF patients as control group ($n=535$), compare the correlation between AF and blood lipid profiles in general patients, male patients and female patients. **Results:** The general patients with AF had significantly lower levels of total cholesterol (TC), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), triglyceride (TG) than the non-AF patients ($P < 0.05$). Regrouping by gender, in male patients, the statistical results of blood lipid profiles were similar to those of the general patients, while in female patients, blood lipid profiles had no significant differences between the AF group and non-AF group. Multivariate logical regression analysis of the blood lipid profiles and AF was processed after constructing multiple models. In the general patients, TC ($P=0.012$), LDL-C ($P=0.017$), and TG ($P=0.003$) were negatively correlated with AF. In the male patients, TC ($P=0.006$), and LDL-C ($P=0.020$) were also negatively correlated with AF. According to the values of TC and LDL-C in atherosclerotic risk stratification, we compared the incidence of AF. With the increase of TC and LDL-C concentration, the prevalence of AF in men increased at first and then decreased. The prevalence of AF in the male patients with TC ≥ 5.2 mmol/L was only 0.094 ($P=0.027$) compared with the patients with TC < 3.1 mmol/L, and the prevalence with LDL-C ≥ 3.4 mmol/L was 0.074 ($P=0.014$) compared with the patients with LDL-C < 1.8 mmol/L. **Conclusion:** Elderly in-patients with non-valvular AF had lower levels of TC, TG and LDL-C. Higher levels of TC and LDL-C were associated with lower prevalence rate of AF only in males. There were no significant differences

[基金项目] 南京医科大学科技发展基金(NMUB2018184)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: mdc1974@163.com

between the prevalences of AF in women by TC and LDL-C risk stratification.

[Key words] atrial fibrillation; risk factor; cholesterol; low-density lipoprotein cholesterol; gender

[J Nanjing Med Univ, 2020, 40(10): 1484-1490, 1503]

血脂是人体血液中的重要成分,发挥重要的生理作用。血脂中的总胆固醇(total cholesterol, TC)和低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)是导致动脉粥样硬化甚至发生心血管事件的重要危险因素^[1-2]。心房颤动(房颤)是老年人群最常见的心律失常,发病率约为0.77%^[3],然而目前国内外的临床研究结果提示血脂对于房颤可能存在“血脂悖论(cholesterol paradox)”,即高的TC、LDL-C与低的房颤发病率相关^[4];高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)和甘油三酯(triglyceride, TG)与房颤无显著相关性^[5]。目前国内血脂与房颤的相关性研究有限,以老年人群为研究对象的观察研究更为少见,同时房颤的危险因素可能存在性别差异^[6]。本研究旨在分析老年住院人群不同血脂成分和非瓣膜性房颤的相关性,以及该相关性是否存在性别差异。

1 对象和方法

1.1 对象

本研究的对象为2014年4月—2016年4月在南京医科大学附属老年医院心内科住院的所有年龄>60岁的老年患者,排除风湿性心脏瓣膜病引起的房颤、甲状腺功能亢进和甲状腺功能减退症、严重肝肾功能不全、重症肺炎、呼吸衰竭、急性脑血管事件、严重营养不良、进展期肿瘤、血液系统疾病、风湿免疫系统疾病以及数据不完善患者。最终共有758例纳入研究(男419例,女339例),其中非瓣膜性房颤患者223例(男115例,女108例),无房颤患者535例(男304例,女231例)。所有房颤患者均由常规12导联心电图或者24h动态心电图确诊。依据2016年欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)房颤管理指南中的分型标准,包括初发房颤、阵发性房颤(7d内自行终止或复律者)、持续性房颤(持续时间 ≥ 7 d,需用药物或电复律终止)、长程持续性房颤(时间>1年,拟予节律控制)、永久性房颤(已被患者及其主治医师接受,不再考虑节律治疗策略)。本研究通过我院伦理委员会审核批准,审批号:(2020)院伦审字第18号。

1.2 方法

病史采集包括高血压、缓慢型心律失常、冠心病、2型糖尿病、脑梗死、慢性肾脏病、心力衰竭、慢性阻塞性肺病等,其中缓慢型心律失常包括病态窦房结综合征、Ⅱ度和Ⅲ度房室传导阻滞,冠心病包括急性冠脉综合征、稳定型冠心病和缺血性心肌病,心力衰竭包括纽约心脏学会(New York Heart Association, NYHA)心功能分级Ⅲ级和Ⅳ级。恶性肿瘤史指既往有恶性肿瘤病史经过治疗现病情稳定,或已达到临床治愈的恶性肿瘤患者。反复多次住院患者,取第1次住院信息或数据最全面为入选标准。

体格检查(血压、心率);实验室检查:入院第2天采集清晨空腹静脉血10mL,分离血清,应用罗氏P800全自动生化分析仪检测TC、LDL-C、TG、HDL-C、脂蛋白(a)、白蛋白(albumin, ALB)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)、尿酸(uric acid, UA)、肌酐(creatinine, CR)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、超敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, Hs-CRP)等;留取小便检验尿微量白蛋白肌酐比值(urine microalbumin creatinine ratio, UACR);心电图和动态心电图检查。

1.3 统计学方法

数据分析采用SPSS 21.0统计软件。正态分布的连续变量数据用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较使用独立样本 t 检验;偏态分布的连续变量数据用中位数(四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,组间比较采用秩和检验;计数资料用百分率表示,组间比较行卡方检验。单因素分析中 $P < 0.05$ 的变量纳入到多因素Logistic逐步回归分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的一般临床资料

从表1可见,总人群房颤组的年龄明显高于无房颤组($P < 0.05$),其中女性房颤组的平均年龄在

组间最高。实验室检查结果中,总人群房颤组中的TC、TG、ALB、LDL-C水平均低于无房颤组,差异有统计学意义($P < 0.05$);而HDL-C、脂蛋白(a)、HCY、FBG、HbA1c、UACR、D-二聚体(D-dimer, DD)较无房颤组差异无统计学意义($P > 0.05$)。总人群房颤组的Cr、UA、Hs-CRP、FIB则高于无房颤组且差异有统计学意义($P < 0.05$)。

基础病史方面,总人群房颤组的高血压、频发室性早搏(frequent ventricular premature beat, FVP)患病率低于无房颤组且差异有统计学意义($P < 0.05$),而慢性肾脏病、心功能Ⅲ~Ⅳ级、缓慢型心律失常患病率高于无房颤组且差异有统计学意义($P < 0.05$)。其他疾病的患病率,包括冠心病、2型糖尿病、服用他汀比例等房颤组与无房颤组差异无统计学意义($P > 0.05$)。

按不同性别分组,男性房颤组的Cr、UA、HCY、FIB,以及慢性肾脏病、缓慢型心律失常的患病率和男性无房颤组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),脑梗死患病率高于男性无房颤组且差异有统计学意义($P < 0.05$),其余指标的统计结果和总体人群组相似。女性房颤组的TC、TG、LDL-C水平,及慢性肾脏病的患病率较女性无房颤组差异无统计学意义($P > 0.05$),UACR及DD显著高于女性无房颤组,差异有统计学意义($P < 0.05$),其余统计结果和总体人群组相似(表1)。

2.2 多因素 Logistic 逐步回归分析

模型1在校正年龄、ALB、CR、UA、HCY、Hs-CRP、FBG、HbA1c、FIB、DD等指标后行多因素 Logistic 回归分析,以观察TC、LDL-C、HDL-C、TG及脂蛋白(a)分别在总体、男性、女性中与房颤的相关性。从表2可知,经校正年龄等危险因素后,TC、LDL-c、TG在总体和男性中仍和房颤呈独立负相关。女性组中TC、LDL-C、TG与房颤均无显著相关性。而HDL-C、脂蛋白(a)与各组患者均无明显相关性。

模型2在模型1基础上进一步校正高血压、冠心病、服用他汀比例、2型糖尿病、糖耐量异常、频发室性早搏、脑梗死、慢性肾脏病、心力衰竭、缓慢型心律失常等因素,行多因素 Logistic 回归分析评估血脂与房颤的相关性,统计结果见表3。TC和LDL-C在总人群和男性患者中仍呈独立的负相关。TG与房颤仅在总人群中呈独立负相关,在男性组中无显著相关性。TC、LDL-C、TG在模型2的女性患者中仍未见显著相关性。HDL-C与各组患者均无

显著相关性。

2.3 依据TC和LDL-C数值分层统计房颤患病率

根据《中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)》^[7]和《中国心血管病预防指南(2017)》^[8]对于动脉粥样硬化性心血管疾病发病风险评估中的TC和LDL-C的危险分层分值作为分层依据,按照由低至高分分为Q1~5共5个水平,分别统计总人群、男性、女性的房颤患病率(图1、2)。从图1可见,在TC的危险分层中,无论男性还是女性组,房颤患病率在Q2水平(3.1~<4.1 mmol/L)均最高。从图2可知在LDL-C的危险分层中,男性组在Q2水平(1.8~<2.6 mmol/L)房颤患病率最高,而女性组则在Q1水平(<1.8 mmol/L)最高。

根据房颤患病率,校正模型1和模型2的危险因素,以总人群、男性、女性的Q1水平房颤患病率为基础对照,分别比较与其他水平TC、LDL-C患病率的差异(因Q5水平人数极少纳入Q4一并分析),结果见表4。在男性组中,当TC \geq 5.2 mmol/L(Q4+Q5)时,房颤患病率仅为Q1水平(<3.1 mmol/L)的0.094($P=0.027$);当LDL-C \geq 3.4 mmol/L(Q4+Q5)时,房颤患病率仅为Q1水平(<1.8 mmol/L)的0.074($P=0.014$)。女性组无论在TC还是LDL-C分层中校正多种危险因素后各水平间房颤患病率均无显著统计学差异($P > 0.05$)。

3 讨论

房颤是老年人群中最常见的心律失常,可增加3倍心力衰竭和5倍脑卒中的发生率,增加住院率和病死率^[9],故对房颤的早期筛查和预防尤为重要。房颤有很多危险因素,如高血压、风湿性心脏病、甲状腺功能亢进、睡眠呼吸暂停、年龄、性别、种族等^[10]。目前血脂与房颤的关系尚不明确,可能存在“血脂悖论”的情况^[11]。本研究通过横断面调查老年住院患者发现,非瓣膜性房颤患者较无房颤患者存在更低水平的TC、LDL-C和TG。随着TC、LDL-C的升高,总人群和男性患者的房颤患病率显著降低,该趋势在女性患者也存在但无统计学差异。经多因素 Logistic 回归分析校正年龄、Cr、UA、Hs-CRP、FBG、FIB、高血压、冠心病、服用他汀药物、2型糖尿病、脑梗死、慢性阻塞性肺病、心力衰竭、缓慢型心律失常、慢性肾脏病等危险因素后进一步发现,较高水平的TC、LDL-C和较低的男性房颤患病率独立相关。在总人群中发现TG与房颤呈独立负相关,但在男女性患者中不明显,考虑原因可能为性别是

表1 入组患者一般临床资料
Table 1 General clinical data of enrolled patients

临床资料	总人群				男性		女性		
	无房颤组 (n=535)	房颤组 (n=223)	P值	无房颤组 (n=304)	房颤组 (n=115)	P值	无房颤组 (n=231)	房颤组 (n=108)	P值
	年龄(岁)	74.25 ± 8.55	77.91 ± 7.79	<0.001	74.10 ± 8.66	76.70 ± 7.79	0.003	74.44 ± 8.42	79.20 ± 7.61
ALB(g/L)	40.77 ± 3.76	39.48 ± 3.73	<0.001	40.59 ± 3.69	39.52 ± 3.53	0.008	41.01 ± 3.84	39.45 ± 3.96	0.001
TC(mmol/L)	4.16 ± 1.02	3.95 ± 0.84	0.003	3.95 ± 0.98	3.65 ± 0.66	<0.001	4.44 ± 1.02	4.28 ± 0.90	0.168
TG(mmol/L)	1.50 ± 0.95	1.27 ± 0.72	0.001	1.46 ± 1.00	1.18 ± 0.72	0.007	1.55 ± 0.87	1.36 ± 0.71	0.050
LDL-C(mmol/L)	2.39 ± 0.80	2.25 ± 0.67	0.015	2.28 ± 0.77	2.09 ± 0.58	0.007	2.53 ± 0.80	2.43 ± 0.72	0.250
HDL-C(mmol/L)	1.12 ± 0.33	1.11 ± 0.31	0.786	1.05 ± 0.32	1.05 ± 0.25	0.837	1.21 ± 0.32	1.18 ± 0.34	0.570
脂蛋白(a)(g/L)	128.0(59.7, 304.7)	142.5(71.2, 259.0)	0.857	118.0(59.0, 296.0)	131.0(67.0, 257.0)	0.660	149.0(63.5, 364.0)	148.5(72.0, 259.5)	0.727
Cr(μmol/L)	79.56 ± 31.01	86.20 ± 31.41	0.008	88.20 ± 32.49	92.60 ± 27.62	0.200	68.20 ± 24.77	79.45 ± 33.79	0.001
UA(μmol/L)	345.55 ± 98.30	369.83 ± 111.44	0.003	368.05 ± 98.48	373.21 ± 88.65	0.625	315.72 ± 89.94	366.23 ± 133.80	<0.001
HCY(μmol/L)	13.15 ± 5.47	14.03 ± 5.38	0.070	13.92 ± 5.83	14.44 ± 5.12	0.460	12.13 ± 4.79	13.57 ± 5.65	0.032
Hs-CRP(mg/L)	1.57(0.86, 3.71)	2.50(1.09, 7.78)	<0.001	1.51(0.79, 3.43)	1.80(0.97, 7.28)	0.031	1.77(0.89, 4.00)	3.09(1.64, 8.04)	<0.001
FBG(mmol/L)	5.64 ± 1.38	5.72 ± 1.54	0.489	5.71 ± 1.55	5.60 ± 1.32	0.494	5.53 ± 1.11	5.84 ± 1.75	0.102
HbA1c(%)	6.31 ± 0.89	6.38 ± 0.95	0.285	6.32 ± 0.97	6.28 ± 0.76	0.730	6.29 ± 0.79	6.50 ± 1.11	0.057
UACR	17.9(10.2, 47.5)	24.7(10.4, 57.9)	0.118	16.7(9.7, 48.3)	16.8(7.4, 44.4)	0.727	22.0(11.1, 46.9)	35.3(15.9, 92.3)	0.004
FIB(g/L)	2.76 ± 0.64	2.92 ± 0.78	0.012	2.71 ± 0.66	2.76 ± 0.79	0.554	2.84 ± 0.60	3.10 ± 0.73	0.002
DD(mg/L)	0.88 ± 3.60	1.02 ± 1.29	0.607	0.99 ± 4.71	0.90 ± 1.28	0.849	0.73 ± 0.88	1.14 ± 1.30	0.007
高血压	477(89.16)	160(71.75)	<0.001	288(94.73)	85(73.91)	<0.001	191(82.68)	75(69.44)	0.007
2型糖尿病	182(34.02)	73(32.74)	0.800	102(33.55)	37(32.17)	0.817	80(34.63)	36(33.33)	0.902
频发室性早搏	60(11.21)	6(2.69)	<0.001	38(12.50)	5(4.35)	0.012	22(9.52)	3(2.78)	0.026
慢性阻塞性肺病	28(5.23)	18(8.07)	0.137	17(5.59)	9(7.82)	0.375	11(4.76)	9(8.33)	0.219
脑梗死	34(6.36)	23(10.31)	0.070	20(6.58)	18(15.65)	0.007	16(6.93)	9(8.33)	0.659
冠心病	183(34.21)	90(40.36)	0.115	121(39.80)	52(45.22)	0.319	62(26.84)	38(35.19)	0.126
慢性肾脏病2~4期	34(6.36)	24(10.76)	0.038	26(8.55)	16(13.91)	0.143	8(3.46)	8(7.41)	0.166
心功能III~IV级	28(5.23)	39(17.49)	0.001	20(6.58)	16(13.91)	0.030	8(3.46)	23(21.30)	<0.001
缓慢型心律失常	47(8.79)	34(15.25)	0.014	29(9.54)	16(13.91)	0.217	18(7.79)	18(16.67)	0.022
糖耐量异常	67(12.52)	22(9.87)	0.324	47(15.46)	12(10.43)	0.211	20(8.66)	10(9.26)	0.840
恶性肿瘤史	32(5.98)	15(6.73)	0.741	22(7.24)	10(8.70)	0.680	10(4.33)	5(4.63)	0.901
服用他汀	246(45.98)	99(44.39)	0.749	148(48.68)	55(47.83)	0.913	98(42.42)	44(40.74)	0.814

表2 模型1各项血脂与房颤的多因素Logistic回归分析
Table 2 Multiple logistic regression analysis of blood lipids and atrial fibrillation in model 1

项目	分组	B	SE	P值	OR	95%CI
TC	总体	-0.293	0.104	0.005	0.746	0.609~0.914
	男性	-0.374	0.161	0.020	0.688	0.502~0.943
	女性	-0.266	0.150	0.076	0.767	0.572~1.028
LDL-C	总体	-0.324	0.131	0.013	0.724	0.560~0.935
	男性	-0.412	0.190	0.030	0.662	0.456~0.961
	女性	-0.260	0.188	0.166	0.771	0.533~1.114
HDL-C	总体	0.182	0.293	0.536	1.199	0.675~2.130
	男性	0.269	0.411	0.522	1.308	0.575~2.976
	女性	0.072	0.440	0.869	1.075	0.454~2.547
TG	总体	-0.436	0.145	0.003	0.647	0.487~0.858
	男性	-0.443	0.205	0.030	0.642	0.445~0.956
	女性	-0.399	0.209	0.057	0.671	0.445~1.012
脂蛋白(a)	总体	0.000	0.000	0.912	1.000	0.999~1.001
	男性	0.000	0.001	0.646	1.000	0.999~1.001
	女性	0.000	0.000	0.646	1.000	0.999~1.001

校正年龄、白蛋白、肌酐、尿酸、同型半胱氨酸、超敏C反应蛋白、空腹血糖、糖化血红蛋白、纤维蛋白原、血浆D二聚体。

表3 模型2各项血脂与房颤的多因素Logistic回归分析
Table 3 Multiple logistic regression analysis of blood lipids and atrial fibrillation in model 2

项目	分组	B	SE	P值	OR	95%CI
TC	总体	-0.258	0.103	0.012	0.773	0.632~0.945
	男性	-0.438	0.160	0.006	0.645	0.471~0.883
	女性	-0.215	0.148	0.147	0.807	0.604~1.078
LDL-C	总体	-0.311	0.130	0.017	0.733	0.568~0.945
	男性	-0.445	0.191	0.020	0.641	0.441~0.932
	女性	-0.257	0.188	0.172	0.774	0.535~1.118
HDL-C	总体	0.205	0.293	0.485	1.227	0.691~2.178
	男性	0.141	0.426	0.740	1.152	0.500~2.652
	女性	-0.064	0.444	0.885	0.938	0.393~2.239
TG	总体	-0.362	0.141	0.010	0.696	0.528~0.918
	男性	-0.346	0.201	0.085	0.707	0.477~1.049
	女性	-0.337	0.205	0.100	0.714	0.477~1.067

在模型1校正年龄、白蛋白、肌酐、尿酸、同型半胱氨酸、超敏C反应蛋白、空腹血糖、糖化血红蛋白、纤维蛋白原、血浆D二聚体的基础上,进一步校正高血压、冠心病、糖尿病、频发室性早搏、脑梗死、慢性肾脏病、心力衰竭、缓慢心律失常、服用他汀类药物。

混杂因素,或因研究数量减少导致差异不显著,或因饮食或检验方法导致变异性大等,因此TG与房颤的相关性有待将来进一步验证。

TC和LDL-C是导致动脉粥样硬化的重要危险因素^[12-13]。血脂对房颤的影响,目前还没有定论。

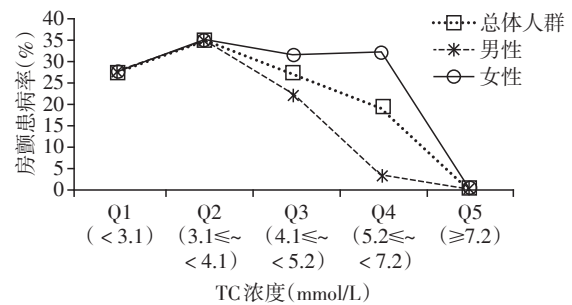


图1 TC在动脉粥样硬化性心血管疾病危险分层下的各组房颤患病率

Figure 1 Statistical chart of the prevalences of atrial fibrillation in TC groups under the risk stratification of ASCVD

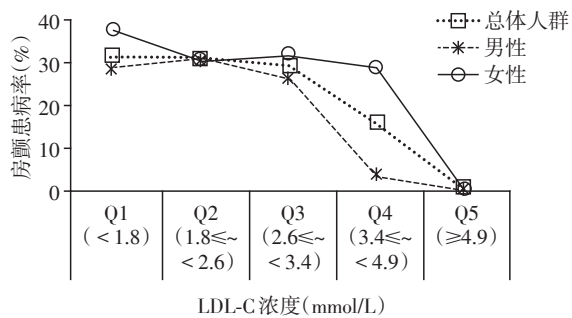


图2 LDL-C在动脉粥样硬化性心血管疾病危险分层下的各组房颤患病率

Figure 2 Statistical chart of the prevalences of atrial fibrillation in LDL-C groups under the ASCVD risk stratification

血脂的不同成分,对于不同性别、不同类型的房颤有不同的影响。有研究发现,房颤患者的TC、LDL-C水平显著低于无房颤者,HDL-C则无明显差异^[14]。社区动脉粥样硬化风险研究(ARIC研究)表明,高水平的LDL-C和TC与低房颤发病率相关;降脂药、HDL-C和TG与房颤发病无关^[3]。最新发表的一篇混合性别的荟萃分析显示^[15],TC(RR=0.81,95%CI:0.72~0.92)和LDL-C(RR=0.79,95%CI:0.70~0.88)均与房颤呈负相关;TG与房颤无明显相关性(RR=1.02,95%CI:0.90~1.17);前瞻性研究的荟萃分析提示HDL-C与房颤无显著相关性(RR=0.87,95%CI:0.73~1.03)。本研究发现升高的TC及LDL-C和降低的总体住院人群房颤患病率呈独立相关,结论与上述研究结果一致。此外,日本有研究认为较低水平的HDL-C和房颤的发病率有很强的相关性,TC和LDL-C含量和房颤发病呈负相关^[16]。国内研究发现,TC和TG水平与阵发性房颤发病呈负相关,TG、LDL-C、HDL-C水平和持续性房颤呈负相关^[17]。也有研究认为房颤的发生和血脂水平并无相关性^[18]。产

表4 校正危险因素后根据TC、LDL-C分层的各组间房颤患病率比较

Table 4 Comparison of the prevalences of atrial fibrillation stratified according to TC and LDL-C after adjusting risk factors

组别	TC 分层	RR 值	P 值	95%CI	LDL-C 分层	RR 值	P 值	95%CI
总人群	Q1 vs. Q2	1.651	0.058	0.983~2.772	Q1 vs. Q2	1.179	0.459	0.763~1.822
	Q1 vs. Q3	1.137	0.645	0.659~1.961	Q1 vs. Q3	0.974	0.912	0.605~1.566
	Q1 vs. Q4+Q5	0.627	0.228	0.293~1.340	Q1 vs. Q4+Q5	0.388	0.018	0.178~0.848
男性	Q1 vs. Q2	1.687	0.087	0.926~3.073	Q1 vs. Q2	1.489	0.153	0.863~2.571
	Q1 vs. Q3	0.852	0.658	0.420~1.731	Q1 vs. Q3	0.960	0.905	0.489~1.884
	Q1 vs. Q4+Q5	0.094	0.027	0.012~0.760	Q1 vs. Q4+Q5	0.074	0.014	0.009~0.589
女性	Q1 vs. Q2	1.506	0.464	0.504~4.502	Q1 vs. Q2	0.971	0.942	0.442~2.134
	Q1 vs. Q3	1.432	0.514	0.487~4.211	Q1 vs. Q3	0.948	0.894	0.431~2.085
	Q1 vs. Q4+Q5	0.846	0.793	0.244~2.936	Q1 vs. Q4+Q5	0.543	0.286	0.177~1.666

校正因素: 年龄、白蛋白、肌酐、尿酸、超敏C反应蛋白、同型半胱氨酸、纤维蛋白原、D-二聚体、高血压、冠心病、糖尿病、服用他汀比率、脑梗死、心力衰竭、慢性肾脏病、缓慢心律失常、频发室性早搏。

生上述研究结论差异的原因可能包括入选人群的年龄分层、人种差异、男女组成比例、绝经期女性的比例、阵发性房颤和持续性房颤组成比例等多种因素。

血脂与房颤的相关性可能存在性别差异。一项以高血压人群为对象的研究发现,不同性别TC的水平对新发房颤的影响不同。TC每升高1 mmol/L,新发房颤率男性降低21%,女性降低18%^[19]。另有研究表明这种负相关在女性人群(HR=0.86, 95%CI: 0.81~0.90, P < 0.001)要高于男性人群(HR=0.92, 95%CI: 0.88~0.97, P < 0.001)^[20]。本研究结果发现,仅在老年男性住院患者中高TC和LDL-C水平,与低的房颤患病率有独立相关性,血脂对老年女性患者房颤的影响未见统计学意义。

TC和LDL-C对房颤的负向作用并非呈线性。房颤患病率在TC为3.1~4.1 mmol/L、LDL-C为1.8~2.6 mmol/L的区间最高,随着两组血脂水平的递增或递减患病率均降低。这一现象在Li等^[5]对开滦社区前瞻性观察性研究中[入组人群平均年龄为(50.83±12.03)岁,男性比例为78.65%]也有发现:房颤患病率在TC为180~200 mg/dL(4.65~5.17 mmol/L)、LDL-C为80~90 mg/dL(2.07~2.33 mmol/L)时最高,并向两侧逐步递减。由于目前血脂对房颤的影响机制不是很清晰,这种先高后低的曲线说明TC和LDL-C对房颤的作用是较为复杂的,具体机制有待于大量试验深入研究。

本研究的局限性:因血脂水平影响因素众多,本研究为横断面研究,仅检测入院第2天的血脂水平。入组的老年住院患者绝大多数为高血压患者,故在基线水平可见无房颤组的高血压比例显著高于

房颤组。同时房颤组的年龄高于无房颤组且具有统计学差异,虽然校正了年龄及其他混杂因素,但仍可能存在一定的选择性偏倚。但经过多因素Logistic回归构建双重模型校正危险因素后该差异仍具有显著的统计学差异,因此仍可一定程度客观反映老年人群中血脂和非瓣膜性房颤的相互关系。此外,心脏功能可用多种指标来评估,如B型利钠肽(type B natriuretic peptide, BNP)和NYHA心功能分级^[21]。BNP可较为准确地反映心脏功能,但非所有入组患者的常规检测项目,存在数据不完整的情况。NYHA心功能分级可能会受到老年人群肌少症的影响,但在临床中易于判断,故本研究采用该指标来初步评估患者的心脏功能。

血脂对房颤的影响目前认为可能通过以下机制:①甲状腺激素对血脂代谢和房颤发病的影响。甲状腺激素可引起血脂的降低并诱发房颤的发生。但即便校正甲状腺激素水平,也并不能很好地解释血脂和房颤的关系。②胆固醇可以提高心肌细胞的膜稳定性。心肌细胞膜上的脂质双分子层动态移动,其上有离子通道,例如钾通道Kv1.5^[22]。心肌细胞膜脂质结构的稳定性变化后理论上会增加心律失常的风险^[23]。低密度脂蛋白胆固醇可以降低房颤的发病率,可能是由于该成分影响了心肌细胞膜的结构,后者对细胞膜上的离子通道的密度和功能均有影响^[24]。另有研究表明增长的年龄和降低的血脂水平可以导致房颤,原因可能由于左心房的扩大、窦房结功能的异常以及心肌细胞的退化^[25],同时降脂药物并不减少房颤的发生^[26-27]。

由于TC、LDL-C的增高是动脉粥样硬化发生、发展的主要危险因素^[28],在诸多心血管指南中均强

调降脂尤其降低LDL-C的重要性^[29]。2019年最新ESC/EAS指南中对于极高危的心血管病患者其LDL-C水平控制在1.4 mmol/L以下^[30]。根据《中国心血管病预防指南(2017)》动脉粥样硬化危险因素中TC和LDL-C的分层数值分组,同时校正年龄、高血压、服用他汀比例等多种危险因素进行房颤患病率比较发现,随着TC和LDL-C升高,男性房颤患病率呈现先高后低趋势;患病率在TC \geq 5.2 mmol/L时仅为在TC $<$ 3.1 mmol/L时的0.094($P=0.027$);患病率在LDL-C \geq 3.4 mmol/L时仅为LDL-C $<$ 1.8 mmol/L时的0.074($P=0.014$)。这和随着LDL-C升高而显著增高的动脉粥样硬化风险背道而驰,提示在老年男性中可能存在“血脂悖论”。女性的房颤患病率在TC、LDL-C动脉粥样硬化危险分层下仍无显著性差异。因此,房颤和血脂间相关作用和机制仍需多中心大样本前瞻性临床研究和基础实验进一步论证与阐述。

参考文献

- [1] KIM M K, HAN K, PARK Y M, et al. Associations of variability in blood pressure, glucose and cholesterol concentrations, and body mass index with mortality and cardiovascular outcomes in the general population [J]. *Circulation*, 2018, 138(23): 2627-2637
- [2] KIM M K, HAN K, KIM H S, et al. Cholesterol variability and the risk of mortality, myocardial infarction, and stroke: a nationwide population-based study [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(48): 3560-3566
- [3] 陈志坚, 易桂文. 2016年ESC心房颤动管理指南更新解读[J]. *临床心血管病杂志*, 2016, 32(11): 1076-1078
- [4] LOPEZ F L, AGARWAL S K, MACLEHOSE R F, et al. Blood lipid levels, lipid lowering medications, and the incidence of atrial fibrillation: the atherosclerosis risk in communities study [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2012, 5(1): 155-162
- [5] LI X, GAO L, WANG Z, et al. Lipid profile and incidence of atrial fibrillation: a prospective cohort study in China [J]. *Clin Cardiol*, 2018, 41(3): 314-320
- [6] 董红科, 王屹. 血清尿酸水平和非瓣膜性心房颤动的关系[J]. *江苏医药*, 2016, 42(17): 1895-1898
- [7] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)[J]. *中国循环杂志*, 2016, 31(10): 937-953
- [8] 中国心血管病预防指南(2017)写作组. 中国心血管病预防指南(2017)[J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(1): 10-25
- [9] STEWART S, HART C L, HOLE D J, et al. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study [J]. *Am J Med*, 2002, 113(5): 359-364
- [10] 周俊, 李志明, 李双, 等. 上海市社区老年人群心房颤动的流行病学调查[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2018, 38(9): 1314-1318
- [11] LEE H J, LEE S R, CHOI E K, et al. Low lipid levels and high variability are associated with the risk of new-onset atrial fibrillation [J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(23): e012771
- [12] EMERGING RISK FACTORS COLLABORATION, ANGELANTONIO E D, SARWAR N, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease [J]. *JAMA*, 2009, 302(18): 1993-2000
- [13] 朱敖, 吕荣, 沈昊, 等. 血清氧化型低密度脂蛋白水平对颈动脉粥样硬化斑块稳定性的诊断价值[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2015, 35(10): 1397-1400
- [14] LGUCHI Y, KIMURA K, AOKI J, et al. Prevalence of atrial fibrillation in community-dwelling Japanese aged 40 years or older in Japan [J]. *Circ J*, 2008, 72(6): 909-913
- [15] GUAN B, LI X, XUE W, et al. Blood lipid profiles and risk of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of cohort studies [J]. *J Clin Lipidol*, 2020, 14(1): 133-142
- [16] WATANABE H, TANABE N, YAGIHARA N, et al. Association between lipid profile and risk of atrial fibrillation [J]. *Circ J*, 2011, 75(12): 2767-2774
- [17] LI Z Z, DU X, GUO X Y, et al. Association Between blood lipid profiles and atrial fibrillation: a case-control study [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 3903-3908
- [18] DIAZ-PEROMINGO J A, ALBAN-SALGADO A, GARCIA-SUAREZ F, et al. Lipoprotein(a) and lipid profile in patients with atrial fibrillation [J]. *Med Sci Monit*, 2006, 12(3): 122-125
- [19] MOURTZINIS G, KAHAN T, BOSTRÖM K B, et al. Relation between lipid profile and new-onset atrial fibrillation in patients with systemic hypertension (from the Swedish Primary Care Cardiovascular Database [SPCCD]) [J]. *Am J Cardiol*, 2018, 122(1): 102-107
- [20] MAGNUSSEN C, NIIRANEN T J, OJEDA F M, et al. Sex differences and similarities in atrial fibrillation epidemiology, risk factors and mortality in community cohorts: results from the BiomarCaRE Consortium [J]. *Circulation*, 2017, 136(17): 1588-1597
- [21] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南2018[J]. *中华心力衰竭和心肌病杂志*, 2018, 2(4): 196-225

(下转第1503页)

- 国医学影像技术,2009,25(8):1415-1418
- [13] WANG J, KHOURY D S, YUE Y, et al. Preserved left ventricular twist and circumferential deformation, but depressed longitudinal and radial deformation in patients with diastolic heart failure [J]. *Eur Heart J*, 2008, 29(10):1283-1289
- [14] SAWAYA H, SEBAG I A, PLANA J C, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients [J]. *Am J Cardiol*, 2011, 107(9):1375-1380
- [15] HO E, BROWN A, BARRETT P, et al. Subclinical anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity in the long-term follow-up of asymptomatic breast cancer survivors: a speckle tracking echocardiographic study [J]. *Heart*, 2010, 96(9):701-707
- [16] HUI L, PEMBERTON J, HICKEY E, et al. The contribution of left ventricular muscle bands to left ventricular rotation: assessment by a 2-dimensional speckle tracking method [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2007, 20(5):486-491
- [17] D'ASCENZI F, CASELLI S, SOLARI M, et al. Novel echocardiographic techniques for the evaluation of athletes' heart: A focus on speckle tracking echocardiography [J]. *Eur J Prevent Cardiol*, 2016, 23(4):437-446
- [18] CHEUNG Y F, HONG W J, CHAN G C, et al. Left ventricular myocardial deformation and mechanical dyssynchrony in children with normal ventricular shortening fraction after anthracycline therapy [J]. *Heart*, 2010, 96(14):1137-1141
- [19] 房芳,李治安,杨娅,等.心室短轴斑点追踪成像评价心肌梗死[J]. *中华超声影像学杂志*, 2007, 16(5):436-439
- [20] GOLDBERG M A, ANTIN J H, GUINAN E C, et al. The prevention and management of cardiovascular complications of chemotherapy in patients with cancer [J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2005, 5(4):233-243
- [21] CARDINALE D, COLOMBO A, LAMANTIA G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(3):213-220
- [22] PLANA J C, GALDERISI M, BARAC A, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2014, 15(10):1063-1093
- [23] GOLDBERG M A, ANTIN J H, GUINAN E C, et al. Cyclophosphamide cardiotoxicity: an analysis of dosing as a risk factor [J]. *Blood*, 1986, 68(5):1114-1118
- [24] SENKUS E, JASSEM J. Cardiovascular effects of systemic cancer treatment [J]. *Cancer Treat Rev*, 2011, 37(4):300-311

[收稿日期] 2019-09-03

(上接第1490页)

- [22] BALSE E, EL-HAOU S, DILLANIAN G, et al. Cholesterol modulates the recruitment of Kv1.5 channels from Rab11-associated recycling endosome in native atrial myocytes [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(34):14681-14686
- [23] MAGUY A, HEBERT T E, NATTEL S. Involvement of lipid rafts and caveolae in cardiac ion channel function [J]. *Cardiovasc Res*, 2006, 69(4):798-807
- [24] ABI-CHAR J, MAGUY A, COULOMBE A, et al. Membrane cholesterol modulates Kv1.5 potassium channel distribution and function in rat cardiomyocytes [J]. *J Physiol*, 2007, 582(Pt3):1205-1217
- [25] SUZUKI S. "Cholesterol paradox" in atrial fibrillation [J]. *Circ J*, 2011, 75(12):2749-2750
- [26] RAHIMI K, EMBERSON J, MCGALE P, et al. Effect of statins on atrial fibrillation: collaborative meta-analysis of published and unpublished evidence from randomised controlled trials [J]. *BMJ*, 2011, 342:d1250
- [27] YANG Q, QI X, LI Y. The preventive effect of atorvastatin on atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2014, 14:99
- [28] STONE N J, ROBINSON J G, LICHTENSTEIN A H, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(25):2889-2934
- [29] 葛均波. 内科学(第9版) [M]. 北京:人民卫生出版社, 2018:226
- [30] MACH F, BAIGENT C, CATAPANO A L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(1):111-188

[收稿日期] 2019-12-31