

脓毒症新发房颤的相关研究进展

Research Progress of New Atrial Fibrillation in Sepsis

郭宇^{1,2} 滑立伟^{1,2*}Yu Guo^{1,2} Liwei Hua^{1,2*}

1. 承德医学院 中国·河北 承德 067000

2. 承德医学院附属医院 中国·河北 承德 067000

1.Chengde Medical University, Chengde, Hebei, 067000, China

2.Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde, Hebei, 067000, China

摘要: 脓毒症是一种常见的临床危重症,是导致全球患者死亡的主要原因。依据2017年美国重症医学学会与欧洲重症医学学会颁布的脓毒症指南(sepsis-3.0),定义脓毒症为机体对感染反应失调,进而导致的危及生命的器官功能障碍。心房颤动属于室上性心动过速,常见的新发房颤的危险因素包括高龄、心血管并发症和脓毒症等。由于感染而新发生的心房颤动(NOAF)与患者的病情恶化以及患者的远期预后不良有关,因此脓毒症的新发房颤日渐受到国内外学术界的重视。论文旨在针对脓毒症新发房颤的近期研究进行回顾,对相关研究进展进行综述。

Abstract: Sepsis is a common clinical critical disease, which is the main cause of death of patients worldwide. According to the sepsis guidelines (sepsis-3.0) issued by the American Society of Critical Care Medicine and the European Society of Critical Care Medicine in 2017, sepsis is defined as a life threatening organ dysfunction caused by the imbalance of the body's response to infection. Atrial fibrillation belongs to supraventricular tachycardia. The common risk factors of new-onset atrial fibrillation include old age, cardiovascular complications and sepsis. The new onset of atrial fibrillation (NOAF) due to infection is related to the deterioration of the patient's condition and the poor long-term prognosis of the patient. Therefore, the new onset of atrial fibrillation due to sepsis has received increasing attention from the academic community at home and abroad. The purpose of this article is to review the recent studies on new atrial fibrillation in sepsis, and review the related research progress.

关键词: 脓毒症; 心律失常; 脓毒症新发房颤; 治疗; 不良预后

Keywords: sepsis; arrhythmia; new atrial fibrillation in sepsis; treatment; poor prognosis

DOI: 10.12346/pmr.v4i5.7475

1 流行病学调查

房颤(AF)不仅仅是全世界最常见的快速型心律失常,也是危重患者最常见的心律失常^[1]。现有研究估计有2%~4%的成年人罹患房颤。因其不协调心房的电活动、无效的心房收缩、心脏血栓栓塞症,导致患者缺血性卒中的风险增加例5倍,由于其亚临床性质,患者首次诊断多在卒中时。房颤的发生频率多于疾病的严重程度相关^[2],脓毒症患者新发房颤的临床重要性和其处理并没有很好的描述,危重症患者新发房颤的定义和发生率差异较大,并相应的确定了许多危险因素,其中包括高龄、白种人、脓毒症、男性、肥胖、器官功能衰竭、缺血性心力衰竭等^[3-6]。重症患者新发房颤的患者似乎与不良后果有关,但数据有限。根据现有研究提

示,在脓毒症情况下首诊房颤的患者约占急性诱发因素诱发房颤的20%。Walkey等研究报道^[7],脓毒症新发房颤的患者与未诊断脓毒症的患者相比,住院的脓毒症患者首次诊断为房颤的风险增加,发生房颤的风险比前者高6倍。该研究团队还发现,31%脓毒症病人伴有房颤,新发房颤的患者占比为23%。提示脓毒症是新发房颤的致病因素之一。统计表明,脓毒症驱动的房颤的患病率在2%~26%之间,如果患者诊断为脓毒症休克,这一比例将增加到40%以上,Guenañcia C等研究发现^[8],在接受住院7天Holter监测的脓毒症患者中,有44%可检测到房颤的发生,提示现有研究仍然存在相当一部分脓毒症房颤的患者未被确诊。Kuipers S等人报道^[9],来自呼吸道、尿道或腹部的感染似

【作者简介】郭宇(1997-),男,中国河北石家庄人,在读硕士,从事脓毒症研究。

【通讯作者】滑立伟(1966-),男,中国河北承德人,硕士,主任医师,从事脓毒症、重症肺炎研究。

乎与房颤的发生最为相关。Cheng CA 等人研究发现^[10]，新型冠状病毒肺炎（COVID-19）患者住院期间发生房颤有较高的卒中风险及病死率。目前学术界普遍认为，在脓毒症患病期间发生房颤的患者往往年龄较大，且合并其他心血管疾病可能性较高，通常发生在住院1~3天内，由此可以推断脓毒症新发房颤的患者CHA₂DS₂普遍评分较高。脓毒症患者伴有新发房颤，可以提高患者的住院时间、住院期间病死率，并且会导致患者的不良预后（再入院风险及远期卒中风险）。脓毒症新发房颤可作为预测脓症患者卒中风险及病死率增加的因素。

2 脓毒症新发房颤的发生机制

脓毒症患者的新发房颤被认为是脓毒症心肌损伤的表现形式，有报道认为，危重患者的NOAF的病理生理学和病因与非危重患者的房颤不同，这是因为存在潜在的可逆因素，包括炎症风暴、电解质紊乱和抗心律失常药物的使用。依据现有文献报道，我们将新发房颤定义为无持续性房颤病史或有永久房颤病史但满足其持续时间小于1周，患者在住院期间被诊断为房颤。关于脓毒症发病机制，被认为是一个两步过程，第一步是形成心律失常底物，第二步是触发因素。Nicholas 等人的Meta分析报道，确定了已知的和长期暴露的促成心房纤维化形成的慢性因素（如心脏衰竭），还有几个与脓毒症相关因素：可在脓毒症致病期间短时间内形成导致心律失常的底物（如肺炎球菌肺炎在动物模型中证明会导致心肌微脓肿，进展为纤维化病变，可能容易形成心律失常）。同时也发现了几个潜在的房颤触发因素，儿茶酚胺和肾上腺素能张力的增加被认为通过包括心肌细胞自律性增加在内的复杂机制导致房颤的启动。我们发现房颤的几个危险因素会增加循环中的儿茶酚胺：血管加压药物的使用，脓毒症休克时血压靶点较高，以及由器官功能障碍增加定义的脓毒症严重程度。我们的研究发现，入院前使用 β 受体阻滞剂会增加心律失常的风险，这也可能是儿茶酚胺相关的机制：在肾上腺素能升高的状态下去除 β 阻滞剂可以进一步加强儿茶酚胺对心肌受体的影响，从而更容易发生房颤。房颤的儿茶酚胺相关危险因素表明，与指南建议相反，多巴胺等高度致心律失常的升压药物可能在脓毒症的治疗中没有作用，因为任何需要血管升压药物治疗的患者也可能有儿茶酚胺的中介性房颤的风险增加。房颤的发生风险与心肌炎性细胞的渗透有关，Frustaci A 等人的研究确定了两个与脓毒症风险相关的影响因素，炎症反应的增加，C反应蛋白或者WBC计数水平升高（与房颤风险增加相关），以及糖皮质激素的应用（与房颤的风险降低有关）。糖皮质激素可以减少炎症细胞介导的对心肌的损害，或者可以通过减少休克的缓解时间以及对血管加压药物需求来降低循环中儿茶酚胺类药物的水平，其机制可能由于功能障碍的中性粒细胞造成的有限氧化损伤相关。研究中确定的儿茶酚胺和炎症介导的危险因素为未来检查房颤的研究提供了潜在的药物靶点（如

β 受体阻滞剂、儿茶酚胺类药物、抗炎药物）。鉴于脓毒症期间新发房颤相关的血流动力学受损害风险较高，长期预后较差，Nicholas A 等人研究确立一些常见的可改变的危险因素、不可改变的危险因素，其有利于预防脓症患者预防新发心律失常或者加重脓毒症新发房颤的缓解，被认为是治疗新发房颤的重要步骤。研究结果表明，脓毒症新发房颤的风险强烈受到脓毒症的相关事件和脓毒症相关治疗的驱动，而不是由常见的社区相关房颤控制的，可以改变的。针对脓毒症期间可以通过临床干预而改变的房颤的危险因素，其被认为可能与预防房颤的发生或者加快房颤缓解并改善患者的结局相关。在脓毒症休克（或使用皮质类固醇）期间避免房颤的危险因素，如多巴胺、右心导管术和高平均动脉目标与改善患者预后相关。临床工作中可以通过识别房颤的不可改变的危险因素，如年龄增加、心力衰竭和感染风险，确定哪些患者有新发房颤的风险，减少这类患者治疗过程中引入额外的危险因素，以此作为预防策略，可能会减少危重病人新发房颤的发生并改善患者的预后。凝血功能障碍在脓症患者中非常普遍，并与死亡率增加有关。凝血功能障碍是由于凝血功能激活与凝血和纤溶抑制受损之间不平衡相关，凝血功能的相关程度与脓毒症病情发展相关，炎症反应和凝血系统存在广泛的相互影响，Iba 等人研究发现，感染性患者的抗凝血酶的活性会随着脓症患者器官功能障碍的进展而下降，当脓症患者进展至脓毒症休克时，与患者的死亡率的相关性非常强。凝血功能障碍导致机体发生弥散性血管内凝血（DIC），被证明与脓毒症全身炎症反应密切相关，共同导致心脏微循环障碍导致左室舒张压升高、心脏解剖结构改变、心肌的电活动紊乱，最终引发了心律失常。总之，脓毒症治疗期间新发房颤的风险相关的急性及慢性因素中大多数与脓毒症本身有关，特别是与儿茶酚胺以及炎症的影响有关。此外依据现有的研究，我们可以推断，脓毒症新发房颤的发病机制可能与炎症反应、儿茶酚胺类激素产生（内源性及外源性激素）、心脏的泵功能衰竭、机体容量负荷改变等有关。

3 脓毒症的新发房颤的危险因素

脓毒症的危重患者容易发生心脏心律失常，最常见的是心房颤动（AF）。在ICU住院的脓症患者中，新发房颤的发生率高于一般ICU的人群的发生率（4%~9%），低于心脏切开手术后30%到50%的发病率。在这种情况下，全身炎症反应、循环压力激素、自主功能障碍和体积变化都可能诱发房颤。现有研究报道，疾病严重的标志物（如器官衰竭和休克的存在）以及几种危重症护理干预与房颤的风险增加相关。这些发现支持了房颤可能由高水平的循环促炎细胞因子、儿茶酚胺能应激电解质失衡和脓毒症期间容量紊乱状态引发。目前已知的、被广泛认可的观点是，在一般人群中已知的慢性或突发房颤的危险因素包括年龄、性别、肥胖、共病。共病包括心血管系统疾病（如高血压、心肌梗死、心

力衰竭、心律失常)、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、糖尿病、慢性肾功能不全、睡眠呼吸暂停综合征。这些危险因素也与NOFA相关。周淑清等研究发现^[1],脓毒症新发心律失常的发病率高,是否机械通气、儿茶酚胺药物的应用、电解质代谢紊乱是脓毒症新发房颤强相关的独立危险因素。袁新等人研究表明^[12],患者的体温、国际标准化比值、肌酸激酶同工酶、N末端脑钠肽前体是脓毒症新发心律失常独立危险因素。目前有研究发现糖尿病与脓毒症发病风险降低有关,这与我们通常的认知不相符,考虑可能与该类患者急性疾病之前没有阵发性或慢性房颤病史,或者数据中的统计中对慢性疾病共病的数据不足有关,我们期待未来会有更多多中心的、前瞻性的队列研究来证实脓毒症新发房颤的保护性因素。目前已知的是,随着病情由轻到重,发展到脓毒症阶段,发病率不断上升。即使是单次房颤的发作也与住院时间的延长、卒中风险的增加、死亡率的增加有关,由此我们可以推断:脓毒症新发房颤与危重患者的不良预后相关。

4 脓毒症新发房颤的抗凝治疗

心房颤动(AF)是最常见的心律失常,在美国影响220万人,Allan等研究发现,在住院成人中,所有新发AF的14%存在重度脓毒症。与无新发AF的严重脓毒症患者相比,严重脓毒症期间新发AF患者的院内卒中风险更高,死亡率更高。关于房颤和脓毒症的研究数据表明,新发房颤与重症监护病房(ICU)住院时间延长有关,阵发性的房颤与患者的死亡率相关,不能转复窦率增加患者的死亡率。目前学术界普遍认为华法林可减低房颤患者血栓栓塞性卒中的风险,并可能降低患者的死亡率,但目前尚不清楚华法林或者其他抗凝药物是否能在脓毒症患者共病房颤的情况下到达类似的效果,Omar S等人研究表明对于CHADS₂评分在2分或2分以上且有脓毒症的老年患者^[13],给予抗凝治疗可能与抗凝相关并发症(如出血、肝素诱导血小板减少)的风险增加,抗凝治疗在脓毒症患者的管理和靶向治疗目标中尚存争议和挑战,需要更多研究,进一步指导脓毒症新发房颤患者的抗凝治疗。

5 结语

随着诊疗水平的不断提高以及监护设备日益普及,脓毒症新发房颤越来越受到重视。目前对于脓毒症新发房颤的治疗尚不能令人满意,绝大多数脓毒症休克期间新发房颤的患者死亡。然而,脓毒症患者新发房颤的临床重要性以及其是否是疾病严重程度的标志或独立地与更差的预后是否相关,目前尚不清楚。此外,关于脓毒症患者新发房颤的管理策略的认识,包括药物节律控制心率以及抗凝治疗,现有研究较少,目前的管理策略也不是循证的。而脓毒症新发房颤的患者是否启用抗凝治疗问题存在争议。现行指南未针对重症脓毒症或者急性感染背景下可能发生的房颤,表明重度脓毒症期间发生的新发房颤是一个认识不足的公共卫生问题。有待

于大量前瞻性、多中心、随机研究来进一步明确对脓毒症新发房颤的认识和重要性,优化现有的治疗方案,以降低其病死率,改善患者的预后。

参考文献

- [1] Shaver CM, Chen W, Janz DR, et al. Atrial Fibrillation Is an Independent Predictor of Mortality in Critically Ill Patients[J]. *Critical care medicine*, 2015,43(10):2104-2111.
- [2] Wetterslev M, Haase N, Hassager C, et al. New-onset atrial fibrillation in adult critically ill patients: a scoping review[J]. *Intensive Care Med*, 2019;45(7):928-938.
- [3] Koyfman L, Brotfain E, Kutz R, et al. Epidemiology of new-onset paroxysmal atrial fibrillation in the General Intensive Care Unit population and after discharge from ICU[J]. *A retrospective epidemiological study, Anaesthesiology intensive therapy*, 2015,47(4):309-314.
- [4] Christian SA, Schorr C, Ferchau L, et al. Clinical characteristics and outcomes of septic patients with new-onset atrial fibrillation[J]. *J Crit Care*, 2008,23(4):532-536.
- [5] Schnabel RB, Sullivan LM, Levy D, et al. Development of a risk score for atrial fibrillation in the community (The Framingham Heart Study): a community-based cohort study[J]. *Lancet*, 2009,373:739-745.
- [6] Schnabel RB. Can we predict the occurrence of atrial fibrillation[J]. *Clin Cardiol*, 2012,35:5-9.
- [7] Walkey AJ, Greiner MA, Heckbert SR, et al. Atrial fibrillation among Medicare beneficiaries hospitalized with sepsis: incidence and risk factors[J]. *American heart journal*, 2013,165(6):949-955.
- [8] Guenancia C, Binquet C, Laurent G, et al. Incidence and Predictors of New-Onset Atrial Fibrillation in Septic Shock Patients in a Medical ICU: Data from 7-Day Holter ECG Monitoring[J]. *PLoS one*, 2015,10(5):e0127168.
- [9] Kuipers S, Klein Klouwenberg PM, Cremer OL. Incidence, risk factors and outcomes of new-onset atrial fibrillation in patients with sepsis: a systematic review[J]. *Crit Care*, 2014,18(6):688.
- [10] Cheng CA, Cheng CG, Lin HC, et al. New-onset atrial fibrillation-related ischemic stroke occurring after hospital discharge in septicemia survivors[J]. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians*. 2017;110(7):453-457.
- [11] 周淑清,沈涛.脓毒症新发心律失常的临床调查[J]. *内科急危重症杂志*, 2019(3):8-10.
- [12] 袁新,阿布力克木·阿布拉,程浩东,等.脓毒症新发心律失常的影响因素分析[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2021,29(3):5.
- [13] January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019,74(1):104-132.