

·临床研究·

酒精性心肌病合并心房颤动的临床特征及影响因素分析

刘可美, 陈泽锋, 税星, 张媛媛, 吴震
(中山大学附属第三医院心血管内科, 广东广州510630)

摘要:【目的】探讨酒精性心肌病(ACM)合并心房颤动(AF)的患者的临床特征,分析各特征与ACM患者发生AF的相关性。【方法】回顾性分析2013年1月至2020年4月期间于中山大学附属第三医院心血管内科住院的ACM患者42例及ACM合并AF(ACM-AF)患者17例为研究对象,收集患者的临床资料、实验室指标及超声心动图检查结果,比较其临床特征,并采用多因素Logistic回归分析研究ACM患者发生AF的相关影响因素。【结果】单因素分析显示,ACM-AF组与ACM组在年龄[(56.82±9.48)岁 vs. (50.55±10.60)岁, $P=0.038$]、左心房内径[(48.29±8.76)mm vs. (44.38±5.03)mm, $P=0.035$]和血肌酐值[80(73~95.45) $\mu\text{mol/L}$ vs. 98.5(84~108.25) $\mu\text{mol/L}$, $P=0.032$]方面的差异具有统计学意义($P<0.05$)。多因素Logistic回归分析发现,年龄和左心房内径与ACM患者发生AF相关,而血肌酐值不是影响ACM患者发生AF的相关因素。【结论】年龄和左心房内径是ACM患者发生AF的影响因素。

关键词:酒精性心肌病;心房颤动;年龄;左心房内径;影响因素

中图分类号:R541.9

文献标志码:A

文章编号:1672-3554(2021)04-0635-06

DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2021.0421

Atrial Fibrillation in Patients with Alcoholic Cardiomyopathy: Clinical Characteristics and Risk Factors

LIU Ke-mei, CHEN Ze-feng, SHUI Xing, ZHANG Yuan-yuan, WU Zhen

(Department of Cardiovascular Medicine, The Third Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China)

Correspondence to: WU Zhen; E-mail: wuzh@mail.sysu.edu.cn

Abstract:【Objective】To explore the clinical characteristics of alcoholic cardiomyopathy (ACM) combined with atrial fibrillation (AF) and risk factors for AF in ACM patients.【Methods】A retrospective analysis was performed on 42 cases of ACM (ACM group) and 17 cases of ACM combined with AF (ACM-AF group) hospitalized in our hospital from January 2013 to April 2020. The clinical data, laboratory findings and echocardiographic results were compared between ACM group and ACM-AF group. Multivariate Logistic regression analysis was used to detect the risk factors for AF in ACM patients.【Results】Univariate analysis showed significant difference in age [(56.82±9.48)years vs. (50.55±10.60)years, $P=0.038$], left atrial diameter [(48.29±8.76)mm vs. (44.38±5.03)mm, $P=0.035$] and serum creatinine [80(73~95.45) $\mu\text{mol/L}$ vs. 98.5(84~108.25) $\mu\text{mol/L}$, $P=0.032$] between ACM-AF group and ACM group ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis revealed that age and left atrial diameter were the influencing factors of AF in ACM patients ($P<0.05$), while serum creatinine has no effect on the incidence of AF in ACM patients ($P>0.05$).【Conclusion】The older age and enlarged left atrial diameter are the risk factors for AF in patients with ACM.

Key words: alcoholic cardiomyopathy (ACM); atrial fibrillation (AF); age; left atrial diameter; risk factors

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2021, 42(4): 635-640]

收稿日期:2021-03-17

作者简介:刘可美,博士,住院医师, E-mail: liukm5@mail.sysu.edu.cn; 吴震,通信作者,副主任医师,硕士生导师, E-mail: wuzh@mail.sysu.edu.cn

酒精性心肌病(alcoholic cardiomyopathy, ACM)是获得性扩张型心肌病的一种,是指长期大量饮酒后出现的以心室腔扩大和心肌收缩能力下降为特征的心肌病,既往无先天性心脏病、高血压心脏病、缺血性心肌病和瓣膜性心脏病等病史^[1-2]。ACM的主要临床表现为心室腔扩大、心肌收缩功能降低、心律失常、心力衰竭以及猝死。其中,心房颤动(atrial fibrillation, AF)是ACM患者最常见的心律失常^[3]。发生AF的患者的卒中、心力衰竭、痴呆以及全因死亡率都较非AF患者增加^[4]。本研究的目的是探讨ACM合并AF患者的临床特点以及ACM患者发生AF的影响因素,为临床评估ACM患者发生AF的风险提供理论依据。

1 材料与方 法

1.1 研究对象

纳入2013年1月至2020年4月期间于中山大学附属第三医院住院的ACM患者共59例,其中单纯ACM的患者42例,全为男性,平均年龄(50.55±10.60)岁;ACM合并AF组(ACM-AF)17例,全为男性,平均年龄(56.82±9.48)岁。ACM诊断标准为:①饮酒5年以上,摄入酒精量女性>40 g/d,男性>80 g/d;②具有心肌收缩功能下降和心室扩大的客观证据,Ⓐ左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)<45%,Ⓑ左心室舒张末期内径(left ventricular end diastolic diameter, LVEDD)>50 mm(女性)和LVEDD>55 mm(男性;或大于年龄和体表面积预测值的117%,即预测值的2倍标准差+5%);③除外高血压、缺血性心脏病、心脏瓣膜病和先天性心脏病等其他心脏病^[5-6]。AF诊断标准:24 h动态心电图或常规十二导联心电图记录到至少1次AF发生,或既往病历资料证明有明确的AF病史。排除标准:既往有风湿性心脏病、限制型心肌病、肥厚型心肌病、严重肝肾功能不全、起搏器置入和调查资料不全或缺失的病人。本研究已取得中山大学附属第三医院伦理委员会批准,患者均知情同意。

1.2 研究方法

收集患者的临床资料,包括年龄、性别、病程、NYHA(New York Heart Association)分级、高血压病史、吸烟史、冠心病病史、糖尿病病史、高尿酸血症病史、高脂血症病史和酒精性肝硬化病史等方面。

另外,收集患者的检验结果包括血常规、白蛋白、肌酐、甘油三酯(triglycerides, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)等检查结果。通过超声心动图检查测定左心房内径(left atrial diameter, LAD)、LVEF、LVEDD和右心室内径(right ventricular diameter, RVD)等指标。本研究经患者知情同意,已获本院伦理委员会批准实施。

1.3 统计学方法

采用SPSS 20.0软件进行数据分析。服从正态分布的连续计量资料以均数±标准差表示,两组间连续变量的数据差异的比较用独立样本 t 检验。非正态分布的连续变量以中位数(四分位数间距)表示,两组间数据比较则采用非参数检验(Mann-Whitney U 检验)。计数资料或分类变量以例数及百分率(%)表示,两组间数据比较采用 χ^2 检验。单因素分析有统计学意义($P<0.05$)的因素采用Logistic回归分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 临床资料特征比较

该研究共纳入59例患者,其中ACM组42例,ACM-AF组17例,均为男性。两组患者在年龄[(50.55±10.60)岁 vs. (56.82±9.48)岁, $P=0.038$]之间的差异有统计学意义($P<0.05$)。在病程(超过1年)、NYHA分级(NYHA II级及以上)、高血压病史、吸烟史、冠心病病史、糖尿病病史、高尿酸血症病史、高脂血症病史及酒精性肝硬化病史等各方面的差异没有统计学意义($P>0.05$;表1)。

2.2 实验室指标及超声心动图检查结果比较

对ACM和ACM-AF两组患者的实验室指标及超声心动图检查结果进行分析发现,两组患者在LAD[(44.38±5.03) mm vs. (48.29±8.76) mm, $P=0.035$]和肌酐值[98.5(84~108.25) $\mu\text{mol/L}$ vs. 80(73~95.45) $\mu\text{mol/L}$, $P=0.032$]方面的差异有统计学意义($P<0.05$)。ACM-AF患者的LAD明显大于ACM组患者,肌酐值在ACM-AF患者中低于ACM组患者($P<0.05$)。两组患者在血红蛋白、白蛋白、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、LVEF、LVEDD和RVD等方

表1 ACM组与ACM-AF组患者一般临床资料比较
Table 1 Clinical characteristics of ACM and ACM-AF group of patients [($\bar{x} \pm s$), n(%)]

Clinical characteristics	Groups		$t/\chi^2/Z$	P
	ACM	ACM-AF		
Age/years	50.55±10.60	56.82±9.48	-2.121	0.038
Course of disease(≥ 1 year)/years	16(38.10)	10(58.82)	1.352	0.245
NYHA level(NYHA level II and worse)	38(90.47)	16(94.11)	0.207	0.649
Hypertension	15(35.71)	5(29.41)	0.215	0.643
Smoking	35(83.33)	10(58.82)	2.777	0.096
Coronary heart disease	2(4.76)	1(5.88)	0.031	0.860
Diabetics	11(26.19)	3(17.65)	0.130	0.718
Hyperlipidemia	10(23.81)	1(5.88)	1.518	0.109
Hyperuricemia	18(42.86)	4(23.53)	1.933	0.164
Alcoholic cirrhosis	10(23.81)	3(17.65)	0.029	0.865

ACM:alcoholic cardiomyopathy; AF:atrial fibrillation; NYHA:New York Heart Association.

面的差异无明显统计学意义($P > 0.05$;表2)。

2.3 ACM患者发生AF的多因素分析

纳入该研究的59例ACM患者中,合并AF的患者17例,未合并AF的患者42例,以是否发生AF(是="1",否="0")为因变量,以年龄、LAD、血肌酐值为自变量进行多因素Logistic回归分析,结果显示,患者年龄大和LAD增大是ACM患者合并AF的影响因素($P < 0.05$),而血肌酐值对ACM患者

发生AF的影响没有统计学意义($P > 0.05$)。见表3。

3 讨论

ACM是长期大量饮酒后出现的左心室射血分数降低、心室腔扩大,最终进展为充血性心力衰竭的获得性扩张型心肌病^[7]。ACM疾病早期没有特

表2 ACM与ACM-AF组患者的实验室指标及超声心动图检查结果比较
Table 2 Laboratory and echocardiography examinations of ACM and ACM-AF group of patients

Examinations	Groups		$t/\chi^2/Z$	P
	ACM	ACM-AF		
HGB/(g/L)	143.5(131.50~155.0)	145(138.50~159.50)	-1.005	0.315
Alb/(g/L)	37.65±4.80	38.18±4.54	-0.392	0.697
Cr/(μ mol/L)	98.5(84~108.25)	80(73~95.45)	-2.143	0.032
Trig/(mmol/L)	1.03(0.76~1.68)	0.88(0.72~1.14)	-1.247	0.212
TC/(mmol/L)	4.06(3.18~4.84)	3.57(3.20~4.49)	-0.495	0.620
LDL-C/(mmol/L)	2.68(2.04~3.19)	2.51(1.96~2.82)	-0.999	0.318
HDL-C/(mmol/L)	0.89±0.25	1.04±0.34	1.975	0.053
LAD/mm	44.38±5.03	48.29±8.76	-2.159	0.035
LVEF/mm	32(24~40.25)	40(30.5~42.5)	-1.768	0.077
LVEDD/mm	63.62±7.56	62.59±7.84	0.469	0.641
RVD/mm	25.95±5.57	25.29±4.62	0.429	0.670

ACM:alcoholic cardiomyopathy; AF:atrial fibrillation; HGB:hemoglobin; Alb:albumin; Cr:creatinine; Trig:triglyceride; TC:total cholesterol; LDL-C:low density lipoprotein cholesterol; HDL-C:high density lipoprotein cholesterol; LAD:left atrial diameter; LVEF:left ventricular ejection fraction; LVEDD:left ventricular end diastolic diameter; RVD:right ventricular diameter.

表3 ACM患者发生AF的多因素Logistic回归分析
Table 3 Multivariate Logistic regression analysis of risk factors related with AF in ACM patients

Variables	<i>b</i>	<i>S_b</i>	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	95%CI
Age	0.060	0.030	4.030	0.045	1.062	(1.001, 1.126)
LAD	0.099	0.049	4.040	0.044	1.104	(1.002, 1.215)

LAD: left atrial diameter.

异的临床表现,当射血分数下降、左心室扩大,患者会出现气促、呼吸困难、端坐呼吸和水肿等一系列心力衰竭的表现^[8]。心律失常在ACM患者中非常常见,包括窦房结功能紊乱、房室传导阻滞、束支传导阻滞、心房扑动、心房颤动、室上性心动过速、室性心动过速和心室颤动等。其中,AF是ACM患者最常见的心律失常。长期摄入酒精可以直接作用于心肌细胞或通过心室重构、心肌肥厚、高血压和肥胖等因素间接引起心房重构,进而导致AF^[9]。AF患者的血流动力学发生改变,患者血栓栓塞风险增高,下肢静脉血栓、脑梗死和心肌梗死的发生率增加,进而引起患者的致残率和病死率增加^[10]。在ACM患者,发生AF是患者死亡或接受心脏移植的独立危险因素^[1]。因此,对ACM患者发生AF的影响因素进行早期预测并干预,有助于改善患者的临床预后及生存质量。

本研究通过回顾性分析纳入59例ACM患者,其中17例合并AF。通过单因素分析发现,ACM和ACM-AF两组患者的年龄、左心房内径和血肌酐值之间的差异具有统计学意义。利用多因素Logistic回归分析对ACM发生AF的影响因素进行分析后发现,患者年龄大和左心房内径大是ACM患者发生AF的影响因素,这与其他的关于AF的临床研究报道是相符的。年龄是普通人群AF发生的独立危险因素,年龄越大,人群发生AF的概率越大^[11]。近期研究发现,在长期饮酒的患者中,年龄、男性、白种人、甲状腺功能减退、睡眠呼吸暂停和肥胖都是患者发生AF的独立危险因素^[9]。本研究纳入的所有患者均为男性,可能与中国人群中长期饮酒或嗜酒的女性比例较男性低有关。由于部分患者入院时有急性心力衰竭发作,通过车床或轮椅入院,身高和体重数据部分缺失,关于肥胖的数据不全,因此我们未能比较肥胖与ACM患者发生AF的关系。在扩张型心肌病患者的研究中发现,左心房内径增大是AF发生的危险因素^[12]。有研究者通过超声心

动图检查发现,长期饮酒可引起左心房重构,使其收缩和舒张功能均受损^[13]。通过对长期摄入酒精的患者密切随访及多次测量左心房内径,美国心脏协会的一项临床研究发现^[14],饮酒可导致左心房内径逐渐增大,进而导致AF发生。酒精可以通过直接或间接作用引起左心房内径增大。在用酒精处理的心肌细胞实验中,酒精的代谢产物乙醛有直接的心脏毒性作用。另外,酒精还可以通过抑制心房兴奋-收缩耦联、抑制肌浆内质网的钙离子释放、导致氧化应激、蛋白损伤和脂质过氧化作用引起心肌细胞病变^[15]。在动物实验中,慢性酒精摄入可以直接作用于大鼠心房的兴奋-收缩耦联,这可能导致心房组织的纤维化,引起心房重构^[16]。本研究中ACM-AF组患者的左心房内径明显大于单纯ACM组,可能与患者的病程、饮酒时间和饮酒量相关。虽然两组患者之间病程超过1年的患者比例的差异没有统计学意义,但ACM-AF组患者病程时间较ACM组患者偏长,这可能是ACM-AF组左心房内径更大的原因之一。另外,饮酒时间和饮酒量决定了酒精对心脏毒性作用的持续时间和严重程度,也可以影响左心房内径大小。由于本研究是回顾性研究,未能对患者的饮酒时间和饮酒量进行定量记录,不能进行此方面的分析,这也是我们后续研究需要完善的地方。

虽然酒精主要通过肝脏进行代谢,但肾脏对酒精的代谢和排泄也起着重要作用。关于饮酒对肾功能的影响,目前仍存在争议。一些研究认为饮酒可以降低慢性肾脏病的发病率,减轻肾功能受损^[17-18],而某些研究却发现酒精可以通过氧化应激、炎症介质和异常的免疫反应导致肾小球和肾小管功能受损,引起慢性肾脏病的发生和进展^[19-20]。肾功能不全的患者更容易引起高血压,同时,慢性肾脏病患者的肾素血管紧张素醛固酮系统、氧化应激和炎症反应激活,导致心房纤维化和电重构,最终引起心房颤动的发生增加^[21]。本研究中ACM-

AF组患者的血肌酐水平低于ACM组,但血肌酐水平并不是ACM患者发生AF的影响因素。本研究结果不同于既往研究的原因可能有以下几个方面。首先,既往关于肾功能不全增加AF发生率的研究纳入的一般都是慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD) 3~5期(肾小球滤过率 ≤ 60 mL/min/ 1.73 m²)的患者,而本研究中大部分患者的肾功能都是正常水平或轻度受损,未达到CKD3期,这可能是两组患者肾功能之间的差异不足以影响AF发生的原因之一。其次,酒精通过增加交感神经活性,引起 β 肾上腺素敏感性增高和儿茶酚胺水平升高,同时饮酒后呕吐或腹泻、营养不良等也可以引起电解质紊乱。饮酒导致的电解质紊乱主要表现为低钾血症和低镁血症,此时心肌细胞膜离子通道活性发生改变,膜电位的稳定性受到影响,引起QT间期延长、心率变异性减低和压力感受器敏感性降低,最终导致心律失常的发生^[22-23]。肾功能不全通过影响肾素血管紧张素醛固酮系统和交感神经活

性等方式影响电解质的分泌、排泄和重吸收,常常导致高钾血症的发生,进而影响心律失常的发生^[24]。当酒精同时对心脏和肾脏产生影响,引起ACM和肾功能不全时,患者的电解质调节受到不同机制的综合影响,进而对AF的影响也因人而异,这可能是导致本研究中血肌酐值不影响ACM发生AF的另一原因。目前尚没有分析酒精性心肌病合并肾功能不全患者发生AF的影响因素的相关研究报道。此外,由于本研究的样本量较少,也可能对研究结果产生影响。

由于酒精性心肌病是排他性诊断,在符合饮酒史、心室腔扩大和射血分数降低的基础上,排除其他可能导致心肌疾患的疾病后方可诊断,因此,本研究中纳入的患者病例数较少,样本量偏少可能影响研究结果。此外,本研究为回顾性研究,纳入的病例时间跨度较大,可能存在信息偏倚、回忆偏倚等情况,存在统计学上的差异,可能影响研究结果。

参考文献

- [1] Gonzalo GM, Javier S, Fernando D, et al. Natural history and prognostic factors in alcoholic cardiomyopathy [J]. *Jacc Heart Fail*, 2015, 3(1): 78-86.
- [2] Fernandez-Sola J. The effects of ethanol on the heart: Alcoholic cardiomyopathy [J]. *Nutrients*, 2020, 12(2): 572-589.
- [3] Mirijello A, Tarli C, Vassallo GA, et al. Alcoholic cardiomyopathy: What is known and what is not known [J]. *Eur J Intern Med*, 2017, 43: 1-5.
- [4] Benjamin EJ, Chen PS, Bild DE, et al. Prevention of atrial fibrillation: Report from an NHLBI Workshop [J]. *Circulation*, 2009, 119(4): 606-618.
- [5] 杨杰孚, 廖玉华, 袁璟, 等. 中国扩张型心肌病诊断和治疗指南[J]. *临床心血管病杂志*, 2018, 34(5): 421-434.
Yang JF, Liao YH, Yuan J, et al. The diagnosis and treatment guidelines of Dilated Cardiomyopathy in China [J]. *J Clin Cardiol*, 2018, 34(5): 421-434.
- [6] Japp AG, Gulati A, Cook SA, et al. The diagnosis and evaluation of dilated cardiomyopathy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(25): 2996-3010.
- [7] Piano MR, Phillips SA. Alcoholic cardiomyopathy: pathophysiologic insights [J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2014, 14(4): 291-308.
- [8] McKenna WJ, Maron BJ, Thiene G. Classification, epidemiology, and global burden of cardiomyopathies [J]. *Circ Res*, 2017, 121(7): 722-730.
- [9] Sulaiman S, Yousef N, Mehanni MM, et al. Burden of arrhythmia and electrophysiologic procedures in alcoholic cardiomyopathy hospitalizations - ScienceDirect [J]. *Int J Cardiol*, 2020, 304: 61-68.
- [10] Members ATF, Kirchhof P, Benussi S, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the 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 Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO) [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(18): 1609-1678.
- [11] Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study [J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(8): 949-953.
- [12] Tuomainen PO, Magga J, Fedacko J, et al. Idiopathic

- dilated cardiomyopathy and chronic atrial fibrillation [J]. *Clin Physiol Funct I*, 2014, 34(2): 133-137.
- [13] Kocabay G, Karabay CY, Kalayci A, et al. Left atrial function by speckle-tracking echocardiography in chronic asymptomatic alcoholic patients [J]. *Cardio-vase Toxicol*, 2015, 15(2): 189-196.
- [14] McManus DD, Yin X, Gladstone R, et al. Alcohol consumption, left atrial diameter, and atrial fibrillation [J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(9): e004060.
- [15] Aberle NS, Larry B, Zhao BH, et al. Acetaldehyde-Induced cardiac contractile dysfunction may be alleviated by vitamin B1 but not by vitamins B6 or B12 [J]. *Alcohol Alcoholism*, 2004, 39(5): 450-454.
- [16] Piano MR, Rosenblum C, Solaro RJ, et al. Calcium sensitivity and the effect of the calcium sensitizing drug pimobendan in the alcoholic isolated rat atrium [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1999, 33 (2) : 237-242.
- [17] Hu EA, Lazo M, Rosenberg SD, et al. Alcohol consumption and incident kidney disease: results from the atherosclerosis risk in communities study [J]. *J Ren Nutr*, 2020, 30(1): 22-30.
- [18] Umesawa M, Sairenchi T, Haruyama Y, et al. Validity of a risk prediction equation for CKD after 10 years of follow-up in a Japanese population: The Ibaraki prefectural health study [J]. *Am J Kidney Dis*, 2018, 71(6): 842-850.
- [19] Fan Z, Yun J, Yu S, et al. Alcohol consumption can be a "double-edged sword" for chronic kidney disease patients [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 7059-7072.
- [20] Pan CS, Ju TR, Lee CC, et al. Alcohol use disorder tied to development of chronic kidney disease: A nationwide database analysis [J]. *PLoS One*, 2018, 13: e0203410.
- [21] Laukkanen JA, Zaccardi F, Karppi J, et al. Reduced kidney function is a risk factor for atrial fibrillation [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2016, 21: 717-720.
- [22] George A, Figueredo VM. Alcohol and arrhythmias: a comprehensive review [J]. *J Cardiovasc Med*, 2010, 11(4): 221-228.
- [23] Voskoboinik A, Prabhu S, Ling LH, et al. Alcohol and atrial fibrillation: a sobering review [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(23): 2567-2576.
- [24] Nakhoul GN, Huang H, Arrigain S, et al. Serum potassium, end-stage renal disease and mortality in chronic kidney disease [J]. *Am J Nephrol*, 2015, 41 (6): 456-463.

(编辑 孙慧兰)