

乳腺癌患者心房颤动发病 危险因素分析

汤怀广^{1,2}, 孙裕¹, 李宾公^{1,2*}

¹青岛大学医学部, 山东 青岛

²青岛市市立医院心内二科, 山东 青岛

收稿日期: 2024年2月27日; 录用日期: 2024年3月22日; 发布日期: 2024年3月29日

摘要

目的: 探讨乳腺癌患者心房颤动发病的危险因素。方法: 回顾性收集2022年1月至2022年12月确诊为乳腺癌的患者342例临床资料, 根据心电图诊断依据分为心房颤动组与窦性心律组, 采用卡方检验对分类变量危险因素进行分析, 采用logistic回归模型对连续变量危险因素进行分析。结果: 年龄、HER-2阳性、Ki-67阴性、低镁血症与乳腺癌患者房颤的发生存在密切关联。

关键词

心房颤动, 乳腺癌, 危险因素, 年龄, 血镁水平

Analysis of Risk Factors for Atrial Fibrillation Onset in Breast Cancer Patients

Huaiguang Tang^{1,2}, Yu Sun¹, Bingong Li^{1,2*}

¹Medical College of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Cardiology Department II, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao Shandong

Received: Feb. 27th, 2024; accepted: Mar. 22nd, 2024; published: Mar. 29th, 2024

Abstract

Objective: To explore the risk factors for atrial fibrillation onset in breast cancer patients. **Methods:** Clinical data of 342 patients diagnosed with breast cancer from January 2022 to December 2022 were retrospectively collected. Patients were divided into atrial fibrillation group and sinus

*通讯作者。

rhythm group based on electrocardiogram diagnosis. Chi-square test was used to analyze categorical variable risk factors, and logistic regression model was used to analyze continuous variable risk factors. Results: Age, HER-2 positivity, Ki-67 negativity and hypomagnesemia were closely associated with the occurrence of atrial fibrillation in breast cancer patients.

Keywords

Atrial Fibrillation, Breast Cancer, Risk Factors, Age, Blood Magnesium Level

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

乳腺癌是女性中最常见的恶性肿瘤，在全球范围内造成了严重的健康负担[1]。据世界卫生组织(WHO)统计，每年有数百万人被诊断出患有乳腺癌，而这一数字仍在不断增加，每八分之一到十分之一的女性会在一生中患上乳腺癌，现有乳腺癌的发病率正在逐年升高[2]。虽然乳腺癌的治疗方法和生存率已经显著改善，但乳腺癌患者在治疗过程中仍然可能遭受到一系列严重的并发症，其中心脏相关并发症尤其引人关注[3][4]。

心房纤颤(房颤)是临床上最常见的持续性心律失常，同时也是一种高发病率和高死亡率的疾病，在80岁以上的人群中房颤的发病率高达8%~10% [5]。现有研究表明乳腺癌患者中心房颤动发病率明显增高[6]。随着乳腺癌患者的存活时间延长，心房颤动及其相关并发症的发生可能会成为治疗过程中的重要问题。心房颤动不仅会降低生活质量，还会增加患者发生卒中、心力衰竭等心血管事件的风险，严重影响患者的预后。

对于乳腺癌患者发作房颤的原因，现有研究存在不同的观点。一方面有研究认为乳腺癌患者由于进行手术、放疗、化疗等治疗手段，这些治疗方式本身就是房颤发病的诱发因素。例如手术本身造成的体液损失[7]、恶性肿瘤恶病质造成的水电解质紊乱、化疗药物和靶向治疗药物的心肌毒反应[8]、放疗对心脏的损伤[9]以及激素治疗的影响[10]等，这些均可能导致房颤的发生。此外，炎症与免疫系统也可能是导致乳腺癌患者房颤发生的机制之一。在乳腺癌的发展过程中，肿瘤细胞可以触发局部和全身的炎症反应，激发抗肿瘤和促肿瘤免疫反应[11]。然而，过度的免疫反应或免疫失调还可能对心血管系统产生不利影响。炎症介质，如细胞因子、趋化因子和前列腺素等，可以直接或间接地影响心脏的电生理特性，损害心肌细胞和心脏传导系统，从而增加房颤的风险[12]。还有一些研究称房颤患者本身可能增加乳腺癌检出率、乳腺癌患者就医频率及体检次数增加了房颤的检出率[13][14]。

近年来，尽管针对乳腺癌患者心房颤动的研究逐渐增多，但对其发病危险因素的认识仍不全面。不同治疗方案、患者个体差异以及伴随疾病等因素都可能对心房颤动的发生产生影响，这使得预防和治疗策略的制定变得复杂。因此，本研究旨在通过系统分析乳腺癌患者心房颤动的发病危险因素，为临床医生和研究人员提供更多有价值的信息，以期指导个体化治疗方案的制定，降低心房颤动的发生率，最终改善患者的生活质量和预后。

在本研究中，我们将通过回顾性分析方法，全面评估乳腺癌患者心房颤动的发病情况，并探讨各种潜在的危险因素。通过收集临床数据、分析治疗方案、评估患者生活方式和伴随疾病等信息，我们期望能够揭示乳腺癌患者心房颤动的发病机制，为未来的预防和治疗提供科学依据。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

回顾性收集 2022 年 1 月至 2022 年 12 月于青岛大学附属医院和青岛市市立医院就诊确诊为乳腺癌患者 426 例，纳入标准：年龄大于 18 岁，性别不限，临床及病理资料完整，完善的心电图档案；排除标准：瓣膜性心脏病患者，心脏外科手术史，感染性心内膜炎急性期，合并其他系统恶性肿瘤患者，合并其他非房颤心律失常的患者。根据纳排标准共纳入 343 名患者。本研究符合《赫尔辛基宣言》原则及相关伦理学要求，患者及家属均知情同意并签署知情同意书。

2.2. 方法

根据患者在院期间心电图报告，将至少 1 次心电图提示房颤的患者归类于房颤组，心电图均为窦性心律的患者归类于窦性心律组。统计入组的 343 名患者的临床信息，包括：是否进行外科手术治疗、是否进行化学治疗、是否进行靶向治疗、是否进行内分泌治疗、血液电解质水平、肿瘤病理类型、免疫组化分型，分析其与心房颤动发生之间的关系。

2.3. 统计学方法

基线患者特征表示为定量变量的均值、最小值和最大值。为比较房颤组患者与窦律组患者在基线水平是否存在差异，我们使用 student t 检验分析两组间差异显著性，使用 Pearson 列联系数分析二分类变量与房颤发生之间的关联性，使用单因素 Logistic 回归分析进行连续变量的单因素分析，对单因素的分析有统计学意义的变量作为自变量进行多因素的 Logistic 回归分析，并计算出各自的 OR 值和 95% CI，检验的显著性水平固定为 0.05。以上统计学计算由 IBM SPSS Statistics 26 软件完成。

3. 结果

3.1. 患者特征

在入组的 342 名患者中，共有 140 名患者至少发作 1 次心房颤动，发生率为 41.1%。患者的一般特征列于表 1。

Table 1. General characteristics of patients

表 1. 患者的一般特征

特征	全部队列	房颤组	窦律组	P 值
年龄平均值(岁) (最小, 最大)	72.1579 (41, 98)	72.5357 (41, 98)	71.8960 (49, 98)	0.591
BMI	23.3571	23.1969	23.4681	0.632
手术治疗	32.7%	14.9%	17.8%	/
化学治疗	28%	12.6%	15.2%	/
靶向治疗	3.8%	2.3%	1.5%	/
内分泌治疗	5.0%	1.8%	3.2%	/
姑息治疗	30.5%	14.3%	16.2%	/

3.2. 乳腺癌患者房颤发病与治疗及病理分型之间的关系

对乳腺癌患者房颤发病情况与治疗及病理分析之间的关系进行卡方检验：年龄 ≥ 60 岁、HER-2

阳性、Ki-67 阴性与乳腺癌患者发作房颤相关(见表 2)。

Table 2. Relationship between atrial fibrillation and treatment regimens and pathological subtypes in breast cancer patients
表 2. 乳腺癌患者房颤发病与治疗方案及病理分型之间的关系

临床指标	例数	发生房颤	χ^2	P Value
年龄			31.671	1.82×10^{-8}
<60	152	22		
≥60	290	118		
手术治疗			1.458	0.227
是	112	51		
否	230	89		
化学治疗			0.827	0.35
是	95	43		
否	247	97		
靶向治疗			2.372	0.123
是	13	8		
否	329	132		
内分泌治疗			0.082	0.775
是	16	6		
否	326	134		
ER 阳性			0.701	0.402
是	146	56		
否	196	84		
HER-2 阳性			6.265	0.012
是	66	36		
否	276	104		
Ki-67 阳性			66.817	3×10^{-16}
是	146	23		
否	196	117		
PR 阳性			1.102	0.294
是	136	51		
否	206	89		

3.3. 电解质水平与乳腺癌患者发作房颤的单因素 Logistic 分析

根据单因素的 Logistic 分析：血镁水平过低是乳腺癌患者房颤发作的危险因素(见表 3)。

4. 讨论

心房颤动作为最常见的心律失常性疾病，45 岁以上人群终生发病率约为 1/3 至 1/5，2010 年至 2019

年间,全球 AF 患病率从 3350 万明显上升到 5900 万,给全球造成了极大的经济负担[15]。房颤的危害主要体现在于血栓风险的提高,血流动力学的变化。卒中造成的偏瘫以及心脏泵血能力的下降极大影响了患者的生活质量及预期寿命。预防卒中和全身性血栓是目前房颤治疗的基石[16]。然而,在临床中,存在很多抗凝治疗的禁忌,如手术、外伤等,这些禁忌的存在限制了对房颤血栓风险的有效干预[17]。

Table 3. Univariate logistic analysis of electrolyte levels and atrial fibrillation in breast cancer patients
表 3. 电解质水平与乳腺癌患者发作房颤的单因素 logistic 分析

变量	B 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
钾	0.152	0.320	0.227	0.634	1.165	0.622~2.181
氯	-0.059	0.053	1.266	0.261	0.943	0.850~1.045
镁	-3.468	1.360	6.506	0.011	0.031	0.002~0.448
钠	0.054	0.055	0.965	0.326	1.056	0.948~1.176

乳腺癌是女性中最常见的恶性肿瘤,约占癌症病例的 25%和癌症死亡人数的 15%,乳腺癌居高不下的死亡率已严重影响女性的健康[18]。在乳腺癌患者中,房颤的发病率一直居高不下,房颤所造成的血流动力学紊乱以及高血栓风险困扰着乳腺癌患者。房颤的首要治疗目标是抗凝避免血栓栓塞风险,而乳腺癌患者因手术、化疗等抗凝出血禁忌无法完成抗凝治疗,所以如何防止乳腺癌患者发作房颤成为目前临床研究的重点。

房颤的发病原因是多方面的,从机制方面来看,现有研究将房颤的发生归因于心房纤维化[19] [20] [21]、心脏结构改变、炎症因子影响[22]、局部炎症反应等多个方面。房颤的发生是较为复杂的物理、生物化学因素综合作用于心房产生的结果。从解剖结构来看,房颤的发生与肺静脉肌袖的特殊结构有关。从临床条件来看,乳腺癌治疗中常用的化疗药物,如多柔比星和曲妥珠单抗等,可能对心脏产生毒性影响,导致心脏功能受损,从而增加房颤的发生风险。另外放射治疗是乳腺癌治疗的常见方式之一。然而,放射治疗可能会损伤心脏组织,导致心脏电生理学和结构方面的改变,从而增加房颤的发生率[23] [24]。乳腺癌手术可能会导致心血管系统的应激反应,包括心律失常。术后康复期间的身体和情绪压力也可能增加房颤的发生风险。一些乳腺癌患者可能接受激素治疗,如雌激素受体阳性乳腺癌患者接受雌激素拮抗剂。激素的使用可能会影响心血管系统,增加房颤的发生风险。然而,关于乳腺癌患者房颤发生的具体原因仍不明确。在本研究中,我们通过对乳腺癌患者不同临床条件下房颤发病情况进行分析,根据本研究资料显示:乳腺癌患者房颤发病与年龄、HER-2 阳性、Ki-67 阴性存在密切关联(见表 2)。根据单因素 logistic 分析显示,低镁血症是乳腺癌患者发作房颤的直接危险因素(见表 3)。

5. 结论

综上所述:乳腺癌患者房颤发病率较高,研究显示:年龄、HER-2 阳性、Ki-67 阴性、低镁血症与房颤的发生存在密切关联。我们的研究提示在乳腺癌患者日常管理中,要着重关注高龄人群以及 HER-2 阳性、Ki-67 阴性人群,特别要关注患者血镁浓度,及时补充镁元素,避免房颤的发生。

参考文献

- [1] Siegel, R.L., Miller, K.D., Wagle, N.S. and Jemal, A. (2023) Cancer Statistics, 2023. *Ca-A Cancer Journal for Clinicians*, **73**, 17-48. <https://doi.org/10.3322/caac.21763>
- [2] Huang, J., Chan, P.S., Lok, V., Chen, X., Ding, H., Jin, Y., Yuan, J., Lao, X.Q., Zheng, Z.J. and Wong, M.C. (2021) Global Incidence and Mortality of Breast Cancer: A Trend Analysis. *Aging (Albany NY)*, **13**, 5748-5803.

- <https://doi.org/10.18632/aging.202502>
- [3] Galimzhanov, A., Istanbuly, S., Tun, H.N., Ozbay, B., Alasnag, M., Ky, B., Lyon, A.R., Kayikcioglu, M., Tenekecioglu, E., Panagioti, M., *et al.* (2023) Cardiovascular Outcomes in Breast Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Journal of Preventive Cardiology*, **30**, 2018-2031. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwad243>
 - [4] Yang, H., Bhoo-Pathy, N., Brand, J.S., Hedayati, E., Grassmann, F., Zeng, E., Bergh, J., Bian, W., Ludvigsson, J.F., Hall, P., *et al.* (2022) Risk of Heart Disease Following Treatment for Breast Cancer: Results from a Population-Based Cohort Study. *Elife*, **11**, e71562. <https://doi.org/10.7554/eLife.71562.sa2>
 - [5] Zimetbaum, P. (2017) Atrial Fibrillation. *Annals of Internal Medicine*, **166**, ITC33-ITC48. <https://doi.org/10.7326/AITC201703070>
 - [6] Jakobsen, C.B., Lamberts, M., Carlson, N., Lock-Hansen, M., Torp-Pedersen, C., Gislason, G.H. and Schou, M. (2019) Incidence of Atrial Fibrillation in Different Major Cancer Subtypes: A Nationwide Population-Based 12 Year Follow Up Study. *BMC Cancer*, **19**, 1105. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6314-9>
 - [7] Higuchi, S., Kabeya, Y., Matsushita, K., Arai, N., Tachibana, K., Tanaka, R., Kawachi, R., Takei, H., Suzuki, Y., Kogure, M., *et al.* (2019) Incidence and Complications of Perioperative Atrial Fibrillation after Non-Cardiac Surgery for Malignancy. *PLOS ONE*, **14**, E0216239. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216239>
 - [8] Abdel-Qadir, H., Thavendiranathan, P., Fung, K., Amir, E., Austin, P.C., Anderson, G.S. and Lee, D.S. (2019) Association of Early-Stage Breast Cancer and Subsequent Chemotherapy with Risk of Atrial Fibrillation. *JAMA Network Open*, **2**, E1911838. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.11838>
 - [9] Beck, R.E., Kim, L., Yue, N.J., Haffty, B.G., Khan, A.J. and Goyal, S. (2014) Treatment Techniques to Reduce Cardiac Irradiation for Breast Cancer Patients Treated with Breast-Conserving Surgery and Radiation Therapy: A Review. *Frontiers in Oncology*, **4**, 327. <https://doi.org/10.3389/fonc.2014.00327>
 - [10] Guha, A., Fradley, M.G., Dent, S.F., Weintraub, N.L., Lustberg, M.B., Alonso, A. and Addison, D. (2022) Incidence, Risk Factors, and Mortality of Atrial Fibrillation in Breast Cancer: A Seer-Medicare Analysis. *European Heart Journal*, **43**, 300-312. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab745>
 - [11] Shalpour, S. and Karin, M. (2019) Pas De Deux: Control of Anti-Tumor Immunity by Cancer-Associated Inflammation. *Immunity*, **51**, 15-26. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.06.021>
 - [12] Aviles, R.J., Martin, D.O., Apperson-Hansen, C., Houghtaling, P.L., Rautaharju, P., Kronmal, R.A., Tracy, R.P., Van Wagener, D.R., Psaty, B.M., Lauer, M.S., *et al.* (2003) Inflammation as a Risk Factor for Atrial Fibrillation. *Circulation*, **108**, 3006-3010. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000103131.70301.4F>
 - [13] Andersson, T.M., Rutherford, M.J. and Humphreys, K. (2017) Assessment of Lead-Time Bias in Estimates of Relative Survival for Breast Cancer. *Cancer Epidemiology*, **46**, 50-56. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2016.12.004>
 - [14] Moturi, S., Rao, S.N.T. and Vemuru, S. (2021) Grey Wolf Assisted Dragonfly-Based Weighted Rule Generation for Predicting Heart Disease and Breast Cancer. *Computerized Medical Imaging and Graphics*, **91**, Article ID 101936. <https://doi.org/10.1016/j.compmedimag.2021.101936>
 - [15] Linz, D., Gawalko, M., Betz, K., Hendriks, J.M., Lip, G.Y.H., Vinter, N., Guo, Y. and Johnsen, S. (2024) Atrial Fibrillation: Epidemiology, Screening and Digital Health. *The Lancet Regional Health - Europe*, **37**, Article ID 100786. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2023.100786>
 - [16] Jame, S. and Barnes, G. (2020) Stroke and Thromboembolism Prevention in Atrial Fibrillation. *Heart*, **106**, 10-17. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-314898>
 - [17] Joglar, J.A., Chung, M.K., Armbruster, A.L., Benjamin, E.J., Chyou, J.Y., Cronin, E.M., Deswal, A., Eckhardt, L.L., Goldberger, Z.D., Gopinathannair, R., *et al.* (2024) 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of The American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, **149**, E1-E156. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001193>
 - [18] Beral, V., Banks, E., Reeves, G. and Bull, D. (On Behalf of the Million Women Study Collaborator) (2003) Breast Cancer and Hormone-Replacement Therapy in the Million Women Study. *Lancet*, **362**, 419-427. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14596-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14596-5)
 - [19] January, C.T., Wann, L.S., Alpert, J.S., Calkins, H., Cigarroa, J.E., Cleveland Jr., J.C., Conti, J.B., Ellinor, P.T., Ezekowitz, M.D., Field, M.E., *et al.* (2014) 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: Executive Summary: A Report of The American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Heart Rhythm Society. *Circulation*, **130**, 2071-2104. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000040>
 - [20] Nalliah, C.J., Bell, J.R., Raaijmakers, A.J.A., Waddell, H.M., Wells, S.P., Bernasocchi, G.B., Montgomery, M.K., Binny, S., Watts, T., Joshi, S.B., *et al.* (2020) Epicardial Adipose Tissue Accumulation Confers Atrial Conduction Abnormality. *Journal of the American College of Cardiology*, **76**, 1197-1211. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.07.017>
 - [21] Venteclef, N., Guglielmi, V., Balse, E., Gaborit, B., Cotillard, A., Atassi, F., Amour, J., Leprince, P., Dutour, A., Cle-

- ment, K., *et al.* (2015) Human Epicardial Adipose Tissue Induces Fibrosis of the Atrial Myocardium through the Secretion of Adipo-Fibrokinases. *European Heart Journal*, **36**, 795-805. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv099>
- [22] Mazurek, T., Zhang, L., Zalewski, A., Mannion, J.D., Diehl, J.T., Arafat, H., Sarov-Blat, L., O'Brien, S., Keiper, E.A., Johnson, A.G., *et al.* (2003) Human Epicardial Adipose Tissue Is a Source of Inflammatory Mediators. *Circulation*, **108**, 2460-2466. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000099542.57313.C5>
- [23] Darby, S.C., Ewertz, M., McGale, P., Bennet, A.M., Blom-Goldman, U., Brønnum, D., Correa, C., Cutter, D., Gagliardi, G., Gigante, B., *et al.* (2013) Risk of Ischemic Heart Disease in Women after Radiotherapy for Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **368**, 987-998. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209825>
- [24] Meattini, I., Poortmans, P.M., Aznar, M.C., Becherini, C., Bonzano, E., Cardinale, D., Lenihan, D.J., Marrazzo, L., Curigliano, G. and Livi, L. (2021) Association of Breast Cancer Irradiation with Cardiac Toxic Effects: A Narrative Review. *JAMA Oncology*, **7**, 924-932. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.7468>