

# 心房颤动的新危险因素

张羽中<sup>1</sup>, 林 阳<sup>1</sup>, 张建义<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>广西桂林医学院第二附属医院心内科, 广西 桂林

<sup>2</sup>广西桂林医学院附属医院心内科一病区, 广西 桂林

收稿日期: 2024年7月8日; 录用日期: 2024年8月22日; 发布日期: 2024年8月30日

## 摘 要

心房颤动(AF)的发病率和流行率均在快速上升, 已成为全球的流行病。50年来AF的患病率增加了3倍, 这其中与一些新的AF危险因素有关, 主要包括: 1) 肥胖, 体重指数每增加1 kg/m<sup>2</sup>, AF发生的风险增加5%, 腰围每增加9.4 cm、AF风险增加12%。与无肥胖者相比、肥胖者AF风险为18%。2) 老龄化、65岁后发生AF的风险将从2010年的12%增加到2040年的22%。3) 饮酒, 中等量饮酒使AF发生的风险增加8%。4) 社会心理因素, 工作压力、抑郁、愤怒、焦虑和睡眠障碍等均增高AF风险, 心理创伤者AF风险增加13%。5) 癌症、确诊癌症后AF发生率显著增加, 乳腺癌AF风险增加14%。化疗者AF发生率为15%~32%。6) 静脉血栓栓塞(VTE), VTE诊断后AF的发生率和AF诊断后VTE的发生率均≥70%。7) 慢性肾病肾小球滤过率降低者, AF风险增加32%~57%。8) 其他如吸烟、过度体育锻炼等也使AF风险显著增加。上述因素引发AF的机制包括心房扩大、神经内分泌系统的激活、电解剖重构、氧化应激、钾离子通道阻断、儿茶酚胺释放、内皮功能障碍、炎症以及心房纤维化等。

## 关键词

心房颤动, 肥胖, 社会心理因素, 癌症, 吸烟和饮酒

# New Risk Factors for Atrial Fibrillation

Yuzhong Zhang<sup>1</sup>, Yang Lin<sup>1</sup>, Jianyi Zhang<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Guilin Medical College, Guilin Guangxi

<sup>2</sup>Ward 1, Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Guilin Medical College, Guilin Guangxi

Received: Jul. 8<sup>th</sup>, 2024; accepted: Aug. 22<sup>nd</sup>, 2024; published: Aug. 30<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

Atrial fibrillation (AF) prevalence and incidence are both increasing rapidly, becoming a global epidemic. The AF prevalence has increased by three times in the past 50 years, which is related to some new AF risk factors, including: 1) for obesity, the risk of AF increases by 5% for every 1 kg/m<sup>2</sup>

\*通讯作者。

increase in body mass index (BMI), and the risk increases by 12% for every 9.4 cm increase in waist circumference. The AF risk for obese individuals is 18% higher than that for non-obese individuals. 2) for aging, the risk of AF will increase from 12% in 2010 to 22% in 2040 after the age of 65. 3) for alcohol consumption, moderate alcohol consumption increases the risk of AF by 8%. 4) for social and psychological factors, work pressure, depression, anger, anxiety, sleep disorders, etc. all increase the risk of AF, and the AF risk for those with psychological trauma is 13% higher. 5) for cancer, the incidence of AF significantly increases after a cancer diagnosis, and the AF risk for breast cancer is 14% higher. The AF incidence for cancer patients is 15%~30%. 6) for venous thromboembolism (VTE), the incidence of AF after a VTE diagnosis and the incidence of VTE after an AF diagnosis are both  $\geq 70\%$ . 7) for chronic kidney disease, the risk of AF increases by 32%~57% in patients with decreased glomerular filtration rate (GFR). 8) Other factors such as smoking and excessive physical exercise also significantly increase the risk of AF. The mechanisms by which these factors trigger AF include atrial enlargement, activation of the neuroendocrine system, electrical anatomical remodeling, oxidative stress, potassium channel blockade, release of catecholamines, endothelial dysfunction, inflammation, and atrial fibrosis.

## Keywords

Atrial Fibrillation, Obesity, Psychosocial Factors, Cancer, Smoking and Alcohol Consumption

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

心房颤动(房颤、AF)的发病率和流行率均在快速上升,已成为全球的流行病。在过去的 50 年里,AF 的患病率增加了 3 倍,2016 年 AF 的全球患病率为 4630 万人。40 岁以上的白人 AF 的终生风险为三分之一,黑人为五分之一。美国有 300 至 600 万 AF 患者,到 2050 年将达到 600 至 1600 万,此时亚洲至少有 7200 万 AF 患者,约 300 万人患有 AF 相关的脑中风[1]-[4]。AF 容易导致心力衰竭(HF)和死亡等[5]-[7]。引起 AF 的主要原因包括传统危险因素,如瓣膜性心脏病、高血压、冠心病、心肌病、以及 HF 等。近年的研究又发现了一些新的危险因素、如肥胖、饮酒、情绪激动等,本文主要介绍与 AF 发生相关的新危险因素,分以下几个问题进行讨论。

## 2. 肥胖与房颤的关系

超重和肥胖的流行率在世界范围内显著增加,到 2030 年全球约有 38%的成年人肥胖[8]。超重和肥胖与 AF 风险增加相关,特别是老年后肥胖、AF 的风险比年轻时肥胖更显著[9][10]。肥胖又分为普通性肥胖和腹型肥胖(中心性肥胖),两种肥胖均与 AF 发生的风险相关[11][12]。

### 2.1. 普通肥胖与房颤的关系

普通性肥胖是指全身性肥胖。国内外常用的衡量指标是体重指数(BMI),一般以 BMI 在 18.5~<25.0 为正常,25.0~<30.0 为超重, $\geq 30.0$  为肥胖。普通性肥胖与 AF 的发生有关。Perez 等[14]报道肥胖者 AF 风险为 12%。多项研究均显示体内脂肪堆积及 BMI 的增加与 AF 的发生显著相关[14]。韩国 Yong 等[15]研究了 501,690 名成人,平均随访 3.9 年,AF 的总发生率为 1.78/1000 人年,其中体重不足和体重正常组 AF 的发生率分别为 1.61 和 1.56/1000 人年,超重和肥胖者 AF 的发生率分别为 2.20 和 2.54/1000 人年(P

< 0.001), AF 发生的风险分别增加了 21% (95%CI: 1.01~1.45, P = 0.043)和 52% (95%CI: 1.30~1.78, P < 0.001)。在调整了年龄性别等多重危险因素后, BMI 每增加一个 SD(增加 3.7)、AF 发生的风险增加 8% (P < 0.001), BMI 每增加 1 kg/m<sup>2</sup>, AF 风险增加 5%。

## 2.2. 腹型肥胖与房颤的关系

腹型肥胖的衡量指标常用腰围(WC)或腰臀围比(WHR), 腹型肥胖的定义为男性 WC ≥ 90 cm, 女性 ≥ 80 cm, 或 WHR 男性 ≥ 0.9、女性 ≥ 0.85。几项随访了 13~15 年的队列研究示、WC 或 WHR 增加者 AF 发生的风险增加了 11%~13%, 体脂量或体内脂肪块(body fat mass)升高者 AF 的风险增加了 29%。Yong 等[15]的研究示腹型肥胖者 AF 发生的风险增加了 35%, 示亚洲人腹型肥胖与 AF 发生的风险更密切。在平均随访的 3.9 年中, AF 的发生率为 2.78/1000 人年, 无腹型肥胖者 AF 的发生率为 1.42/1000 人年(P < 0.001), WC 每增加 1 个 SD (+9.4 cm)、AF 发生的风险增加 12% (P < 0.001)。

Yong 等[15]的研究示 BMI 并不能完全捕捉腹型肥胖的信息, WC 测量可能与 AF 的风险有额外的关联, 特别是在亚洲人群中。亚洲人群的体重指数普遍低于西方人群, 腹型肥胖可能是亚洲人群 AF 的一个重要的、潜在的、可改变的危险因素。

## 2.3. 肥胖引起 AF 的机制

确切的机制尚不清楚, 几项研究均显示 BMI 和 WC 与左心房(LA)扩大显著相关。普通性肥胖和腹型肥胖者均引起 LA 扩大, LA 扩大与 AF 的发生密切相关。普通性肥胖可引起肥胖性心肌病, 心肌病可使心室扩张和心房功能障碍, 这些均为 AF 发生的组织学改变, 持续性 AF 又使 LA 进一步扩大。LA 扩大与神经激素激活增强和心肌电不稳定密切相关, 肥胖可引起电解剖重构(electroanatomic remodeling)。肥胖与低度炎症(low-grade inflammation)和心外膜脂肪厚度增加有关, 肥胖者 C 反应蛋白浓度增高是炎症反应的指标之一。肥胖还可通过增加氧化应激直接影响心肌结构, 从而促发 AF 的发生及发展[16]-[19]。

## 3. 人口老龄化与房颤的关系

增龄是 AF 最重要的危险因素, 65 岁后急剧增加, 65 岁后发生 AF 的风险将从 2010 年的 12% 增加到 2040 年的 22%。Abdelrhman 等[20]报道伴有 AF 的老年患者并发症亦显著增加。与年龄相关的许多 AF 危险因素在几十年内起作用, 包括: 慢性亚临床炎症、免疫反应的持续性激活等, 均为多器官生物衰老的标志; 炎症还与内皮功能障碍、胶原分解代谢、转化生长因子 $\beta$ 1 活性升高、以及细胞外基质的改变有关; 老年人的心肌和血管老化, 包括结构、功能、细胞和分子水平的变化等; 活性氧浓度升高等均与 AF 和老龄化有关。因此, 虽然是健康老龄化亦可被视为原发性 AF 的危险因素。控制已知的 AF 危险因素将减缓这些退行性过程并促进健康寿命[17]-[20]。

## 4. 房颤流行病学的种族/民族差异

美国 AF 的总体患病率为 1% 至 2%, 亚洲人和黑人的 AF 患病率低于欧洲血统者, 同时比非西班牙裔白人低 46% 至 65%, 这与遗传、社会经济和环境因素有关。白人 AF 患病率几乎是其他种族的 2 倍。与白人相比, 黑人的 LA 平均小 2 毫米。欧洲裔美国人 AF 风险增加的部分原因是单核苷酸多态性(single-nucleotide polymorphism), 此外还与祖先信息标记(ancestry informative markers)有关。南亚人、如印度、巴基斯坦、尼泊尔、斯里兰卡等国的少数民族 AF 的发生率也较低, 可能与身材及 LA 尺寸较小、心脏离子通道的差异等有关[21]-[23] (当然这些遗传因素不能称之为与本文题目相关的 AF 新危险因素, 只是研究新发现而已)。

## 5. 吸烟与房颤的关系

吸烟不仅是动脉粥样硬化的危险因素，同时也使 AF 的风险明显增加，AF 发生的风险与吸烟量有依赖关系[24]-[26]。吸烟引起 AF 的机制包括：烟草中的焦油、一氧化碳、尼古丁等、这些均激活促纤维化机制，阻断钾离子通道；直接参与 AF 的解剖底物(electroanatomic substrate)的形成；增加全身儿茶酚胺的释放、同时还与炎症、氧化应激、内皮功能障碍和血栓形成等有关；电子烟是否增加 AF 风险需进一步研究，但电子烟的使用可使心肌梗塞的风险增加 2 倍[27]。

## 6. 饮酒与房颤的关系

现代社会中酒精的消耗无处不在，成人一直是超量消耗，因此酒精消耗已确定为 AF 的危险因素，但是少量或中等量饮酒是否对 AF 的发生也有影响是一个值得研究的问题。AHA 建议男性每天最多 2 杯，女性最多 1 杯(2 drinks daily for men and 1 drink for women)，多喝一杯则会增加近 8% 的 AF 风险。酒精消耗与 AF 发生的风险呈剂量依赖关系，并与持续的时间相关。长期饮酒者每十年戒酒，AF 发生的风险可降低 20% ( $\approx 2\%/年$ ) [28] [29]。Alireza 等[30]报道少量及中度饮酒伴有 AF 者死亡率和 HF 住院率均显著高于滴酒不沾者。

Voskoboinik 等[31]对心房进行电生理标测、研究不同饮酒量对心房重构的影响。一个标准酒精量为 1~12 g、每周饮 2~7 个标准量者为少量饮酒组，每周 8~21 个标准量者为中度饮酒组，结果显示中度饮酒组心房肌瘢痕样损伤及异常电信号的检查率显著高于少量饮酒组，即中度饮酒量可引起心房肌的瘢痕组织形成、心房激动的电压降低、传导速度减慢、进而引发 AF，故中度饮酒已成为 AF 的危险因素之一。

慢性酒精暴露可延长心电图的 HV 间期、QRS 时限和心房肌动作电位，饮酒对 LA 心肌有直接的毒性、炎症和氧化作用，酒精促进左室重塑，增加左室压力，引起舒张功能障碍，无限制的饮酒可致体重增加和血压升高，进一步促发 AF [32]。

## 7. 过度体育活动与房颤的关系

有规律、适度的体育活动(PA)与 AF 发病率及 AF 进展呈负相，亦即定期适当的 PA 对 AF 有预防作用，中度的 PA 可使 AF 风险降低 28%，但剧烈的 PA 则增加 AF 的风险，高强度的耐力运动发生 AF 的风险是对照组的 5 倍。剧烈 PA 增加 AF 风险的机制包括：迷走神经张力增加、静息心率降低、心搏出量增加、心室扩张和心肌肥厚，所有这些都诱发了 AF [17] [33]。

## 8. 社会心理因素与房颤的关系

社会心理因素与 AF 的发生显著相关。美国一项针对 100 万年轻退伍军人(中位年龄 27 岁)的全国性调查研究示，心理创伤者 AF 风险为 13% [34]。Hamza 等[35]报道伴有 AF 的女性患者年龄较大，有更多的社会心理疾病，症状比男性更明显。社会心理因素可致自主神经张力失调、激素失衡和儿茶酚胺分泌过量，导致 LA 电生理改变，促进心肌房纤维化。自主神经张力的改变可损害心房电生理模式、促进 AF 的发生。慢性心理压力，包括工作压力、抑郁、愤怒、焦虑和睡眠障碍等可导致下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴功能异常。睡眠剥夺会破坏昼夜皮质醇浓度的生理平衡，交感神经活动增强和迷走神经活动减弱，这些改变促进了 AF 的发生与发展[36] [37]。Rachel 等[38]的研究也证实心理压力促进了心房电生理的改变，从而触发 AF，亦可称之为应激性 AF (stress to AF)，这种类型的 AF 可用 B 阻断剂阻断。

## 9. 癌症与房颤的关系

虽然癌症和 AF 可同时发生，但它们之间的关系尚未得到充分研究。在新发 AF 后的头三个月内，新诊断出癌症的风险增加了 3 倍。同样，新诊断的癌症伴随 AF 发生的风险也显著增加[39]。Maria 等[40]



利用丹麦肿瘤注册研究的资料分析显示：小于 60 岁的患者在确诊乳腺癌半年后发生 AF 风险增加了两倍，大于 60 岁的患者在确诊乳腺癌半年至 3 年后发生 AF 的风险增加了 14%。多种机制可以解释癌症如何促发 AF：胸部癌症的手术可能通过心脏浸润、炎症或机械干扰诱发 AF；放疗、细胞毒性化疗、靶向治疗和大剂量皮质醇类药物与 AF 发生有关，如顺铂使用者 AF 的发生率为 15%至 32%，蒽环类药物使用者 AF 的发生率为 10%；肿瘤的靶向治疗，如伊鲁替尼(ibrutinib)，可引起 LA 重塑，AF 的发生率为 38%；引发 AF 的其他机制包括癌症的并发症，如静脉血栓栓塞、器官功能障碍、代谢紊乱、缺氧及全身性炎症等[41] [42]。

## 10. 静脉血栓栓塞与房颤的关系

静脉血栓栓塞(VTE)和 AF 虽为不同的疾病，但彼此密切相关，经常同时发生。与普通人群相比，VTE 诊断后 AF 的发生率和 AF 诊断后 VTE 的发生率均 $\geq 70\%$  [43]。VTE 的主要并发症是肺动脉栓塞(PE)，而 PE 又易引发 AF。这主要是 PE 患者右心压力增加及右心扩张导致心房结构重塑、活化血小板介导的 5-羟色胺释放、高凝状态介导的房纤维化、内皮功能障碍、以及全身炎症等有关[44]。Faris 等报道[45] AF 和 PE 有许多共同的危险因素，AF 可增加 PE 的风险，预后较差，AF 是 PE 患者全因死亡率增加的独立危险因素。

## 11. 睡眠障碍与房颤的关系

睡眠障碍是 AF 的重要危险因素之一，但睡眠障碍有多种类型。阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSA)是 AF 的危险因素之一；Matthew 等[46]研究显示经常在睡眠中醒来而又试图采用各种措施多睡一会的人们更容易发生 AF。他们对几百万人进行了 5 年的随访，在调整了各种潜在的混杂因素后，失眠仍然是预测和诊断 AF 的依据之一；睡眠中断也是 AF 的一个危险因素；失眠亦与 AF 的发生相关，而且这种关系独立于 OSA，这一点很重要，因为失眠和 OSA 是两种完全不同的临床病症(睡眠障碍引起 AF 的机制见本文第七节)。

## 12. 慢性肾病与房颤的关系

各种病因导致的慢性肾病(CKD)均会使 AF 的发生率显著增加。日本一项队列研究示，肾小球滤过率(GFR)为 30~59 mL/min 的患者与肾功能正常者相比，AF 的风险增加 32%，GFR < 30 mL/min 的患者，AF 的风险增加 57% [47]。这主要是引起 CKD 的病因同时也是 AF 的危险因素，如高血压和糖尿病等。CKD 和 AF 共同的病理生理途径是肾素 - 血管紧张素系统(RAS)的激活。RAS 激活可启动组织纤维化、氧化应激、肾功能下降、心房肌纤维化、心房压力增加和离子通道的调节异常，CKD 和 AF 也均受全身性炎症的影响。CKD 患者如发生 AF 时 4 年的死亡率为 81% [48]。

## 13. 结论

AF 患病率在快速上升，50 年来全球 AF 的患病率增加了 3 倍，严重威胁着人类的生命与健康。除传统的危险因素外，AF 的新危险因素主要包括：肥胖、老龄化、饮酒、吸烟、社会心理因素、工作压力增大、睡眠障碍、癌症及化疗、静脉血栓栓塞、肾功能降低、过度体育锻炼等，这些危险因素可引起心房扩大、神经内分泌系统的激活、电解剖重构、氧化应激、钾离子通道阻断、儿茶酚胺释放、内皮功能障碍、炎症以及心房纤维化等。积极修正一些可变危险因素是 AF 防治的重要策略之一。

## 参考文献

- [1] Schnabel, R.B., Yin, X., Gona, P., Larson, M.G., Beiser, A.S., McManus, D.D., *et al.* (2015) 50 Year Trends in Atrial Fibrillation Prevalence, Incidence, Risk Factors, and Mortality in the Framingham Heart Study: A Cohort Study. *The*

- Lancet*, **386**, 154-162. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)61774-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61774-8)
- [2] Benjamin, E.J., Muntner, P. and Alonso, A. (2019) American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*, **139**, e56-e528.
- [3] Di Carlo, A., Bellino, L., Consoli, D., Mori, F., Zaninelli, A., Baldereschi, M., *et al.* (2019) Prevalence of Atrial Fibrillation in the Italian Elderly Population and Projections from 2020 to 2060 for Italy and the European Union: The FAI Project. *EP Europace*, **21**, 1468-1475. <https://doi.org/10.1093/europace/euz141>
- [4] Rivard, L., Friberg, L., Conen, D., Healey, J.S., Berge, T., Boriani, G., *et al.* (2022) Atrial Fibrillation and Dementia: A Report from the AF-SCREEN International Collaboration: The Framingham Heart Study. *Circulation*, **145**, 392-409. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.121.055018>
- [5] Benjamin, E.J., Wolf, P.A., D'Agostino, R.B., Silbershatz, H., Kannel, W.B. and Levy, D. (1998) Impact of Atrial Fibrillation on the Risk of Death. *Circulation*, **98**, 946-952. <https://doi.org/10.1161/01.cir.98.10.946>
- [6] Bosch, N.A., Cimini, J. and Walkey, A.J. (2018) Atrial Fibrillation in the ICU. *Chest*, **154**, 1424-1434. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.03.040>
- [7] Toennis, T., Bertaglia, E., Brandes, A., Dichtl, W., Fluschnik, N., de Groot, J.R., *et al.* (2023) The Influence of Atrial High-Rate Episodes on Stroke and Cardiovascular Death: An Update. *Europace*, **25**, eua4166. <https://doi.org/10.1093/europace/euad166>
- [8] Hruby, A. and Hu, F.B. (2014) The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. *Pharmacoeconomics*, **33**, 673-689. <https://doi.org/10.1007/s40273-014-0243-x>
- [9] Huxley, R.R., Misialek, J.R., Agarwal, S.K., Loehr, L.R., Soliman, E.Z., Chen, L.Y., *et al.* (2014) Physical Activity, Obesity, Weight Change, and Risk of Atrial Fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, **7**, 620-625. <https://doi.org/10.1161/circep.113.001244>
- [10] Pellegrini, C.N., Buzkova, P., Lichtenstein, A.H., Matthan, N.R., Ix, J.H., Siscovick, D.S., *et al.* (2021) Individual Non-Esterified Fatty Acids and Incident Atrial Fibrillation Late in Life. *Heart*, **107**, 1805-1812. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-317929>
- [11] Middeldorp, M.E., Sandhu, R.K., Mao, J., Gencer, B., Danik, J.S., Moorthy, V., *et al.* (2023) Risk Factors for the Development of New-Onset Persistent Atrial Fibrillation: Subanalysis of the VITAL Study. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, **16**, 651-662. <https://doi.org/10.1161/circep.123.012334>
- [12] Foy, A.J., Mandrola, J., Liu, G. and Naccarelli, G.V. (2018) Relation of Obesity to New-Onset Atrial Fibrillation and Atrial Flutter in Adults. *The American Journal of Cardiology*, **121**, 1072-1075. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.01.019>
- [13] Perez, M.V., Wang, P.J., Larson, J.C., Soliman, E.Z., Limacher, M., Rodriguez, B., *et al.* (2013) Risk Factors for Atrial Fibrillation and Their Population Burden in Postmenopausal Women: The Women's Health Initiative Observational Study. *Heart*, **99**, 1173-1178. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-303798>
- [14] Karasoy, D., Bo Jensen, T., Hansen, M.L., Schmiegelow, M., Lamberts, M., Gislason, G.H., *et al.* (2013) Obesity Is a Risk Factor for Atrial Fibrillation among Fertile Young Women: A Nationwide Cohort Study. *EP Europace*, **15**, 781-786. <https://doi.org/10.1093/europace/eus422>
- [15] Baek, Y., Yang, P., Kim, T., Uhm, J., Park, J., Pak, H., *et al.* (2017) Associations of Abdominal Obesity and New-Onset Atrial Fibrillation in the General Population. *Journal of the American Heart Association*, **6**, e004705. <https://doi.org/10.1161/jaha.116.004705>
- [16] Chatterjee, N.A., Giulianini, F., Geelhoed, B., Lunetta, K.L., Misialek, J.R., Niemeijer, M.N., *et al.* (2017) Genetic Obesity and the Risk of Atrial Fibrillation: Causal Estimates from Mendelian Randomization. *Circulation*, **135**, 741-754. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.116.024921>
- [17] Kornej, J., Börschel, C.S., Benjamin, E.J. and Schnabel, R.B. (2020) Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century. *Circulation Research*, **127**, 4-20. <https://doi.org/10.1161/circresaha.120.316340>
- [18] Bhat, A., Khanna, S., Chen, H.H.L., Gupta, A., Gan, G.C.H., Denniss, A.R., *et al.* (2021) Integrated Care in Atrial Fibrillation. A Road Map to the Future. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, **14**, e007411. <https://doi.org/10.1161/circoutcomes.120.007411>
- [19] Shen, M.J., Arora, R. and Jalife, J. (2019) Atrial Myopathy. *JACC: Basic to Translational Science*, **4**, 640-654. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2019.05.005>
- [20] Abumoawad, A., Mirza, J., Mark, J. and Lopez-Candales, A. (2022) Abstract 179: Impact of Age on Catheter Ablation for Atrial Fibrillation in Octogenarians. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, **15**, A179. [https://doi.org/10.1161/circoutcomes.15.suppl\\_1.179](https://doi.org/10.1161/circoutcomes.15.suppl_1.179)
- [21] Rodriguez, C.J., Soliman, E.Z., Alonso, A., Swett, K., Okin, P.M., Goff, D.C., *et al.* (2015) Atrial Fibrillation Incidence

- and Risk Factors in Relation to Race-Ethnicity and the Population Attributable Fraction of Atrial Fibrillation Risk Factors: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Annals of Epidemiology*, **25**, 71-76.e1. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2014.11.024>
- [22] Roberts, J.D., Hu, D., Heckbert, S.R., Alonso, A., Dewland, T.A., Vittinghoff, E., *et al.* (2016) Genetic Investigation into the Differential Risk of Atrial Fibrillation among Black and White Individuals. *JAMA Cardiology*, **1**, 442-450. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.1185>
- [23] Marcus, G.M., Alonso, A., Peralta, C.A., Lettre, G., Vittinghoff, E., Lubitz, S.A., *et al.* (2010) European Ancestry as a Risk Factor for Atrial Fibrillation in African Americans. *Circulation*, **122**, 2009-2015. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.110.958306>
- [24] Kondo, T., Nakano, Y., Adachi, S. and Murohara, T. (2019) Effects of Tobacco Smoking on Cardiovascular Disease. *Circulation Journal*, **83**, 1980-1985. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-19-0323>
- [25] O'Keefe, E.L., Sturges, J.E., O'Keefe, J.H., Gupta, S. and Lavie, C.J. (2021) Prevention and Treatment of Atrial Fibrillation via Risk Factor Modification. *The American Journal of Cardiology*, **160**, 46-52. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2021.08.042>
- [26] Aune, D., Schlesinger, S., Norat, T. and Riboli, E. (2018) Tobacco Smoking and the Risk of Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *European Journal of Preventive Cardiology*, **26**, 279-288. <https://doi.org/10.1177/2047487318806658>
- [27] Aune, D., Schlesinger, S., Norat, T. and Riboli, E. (2018) Tobacco Smoking and the Risk of Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *European Journal of Preventive Cardiology*, **25**, 1437-1451. <https://doi.org/10.1177/2047487318780435>
- [28] Gallagher, C., Hendriks, J.M.L., Elliott, A.D., Wong, C.X., Rangnekar, G., Middeldorp, M.E., *et al.* (2017) Alcohol and Incident Atrial Fibrillation—A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Cardiology*, **246**, 46-52. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.05.133>
- [29] Dixit, S., Alonso, A., Vittinghoff, E., Soliman, E., Chen, L.Y. and Marcus, G.M. (2017) Past Alcohol Consumption and Incident Atrial Fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *PLOS ONE*, **12**, e0185228. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185228>
- [30] Oraii, A., Kirabo, F., Balasubramanian, K., Benz, A.P., Wong, J.A., McIntyre, W.F., *et al.* (2022) Abstract 10284: Alcohol Consumption and Cardiovascular Outcomes in Patients with Atrial Fibrillation; A RE-LY AF Registry Analysis. *Circulation*, **146**, A10284. [https://doi.org/10.1161/circ.146.suppl\\_1.10284](https://doi.org/10.1161/circ.146.suppl_1.10284)
- [31] Voskoboinik, A., Kalman, J.M., De Silva, A., Nicholls, T., Costello, B., Nanayakkara, S., *et al.* (2020) Alcohol Abstinence in Drinkers with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*, **382**, 20-28. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1817591>
- [32] Voskoboinik, A., Geoffrey, W. and Geoff, L. (2019) How Much Is Too Much? Even Moderate Alcohol Consumption Is a Risk Factor for Atrial Fibrillation. *HeartRhythm*, **16**, 251-259. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.10.041>
- [33] Morseth, B., Graff-Iversen, S., Jacobsen, B.K., Jørgensen, L., Nyrnes, A., Thelle, D.S., *et al.* (2016) Physical Activity, Resting Heart Rate, and Atrial Fibrillation: The Tromsø Study. *European Heart Journal*, **37**, 2307-2313. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw059>
- [34] Rosman, L., Lampert, R., Ramsey, C.M., Dziura, J., Chui, P.W., Brandt, C., *et al.* (2019) Posttraumatic Stress Disorder and Risk for Early Incident Atrial Fibrillation: A Prospective Cohort Study of 1.1 Million Young Adults. *Journal of the American Heart Association*, **8**, e013741. <https://doi.org/10.1161/jaha.119.013741>
- [35] Awad, H.H., Lessard, D., Parish, D., Dhillon, N., Waring, M.E., Goldberg, R.J., *et al.* (2019) Abstract 209: Sex Differences in Characteristics, Symptoms, and Management of Geriatric Patients with Atrial Fibrillation: Insights from the SAGE-AF Study. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, **12**, A209. [https://doi.org/10.1161/hcq.12.suppl\\_1.209](https://doi.org/10.1161/hcq.12.suppl_1.209)
- [36] Christensen, M.A., Dixit, S., Dewland, T.A., Whitman, I.R., Nah, G., Vittinghoff, E., *et al.* (2018) Sleep Characteristics That Predict Atrial Fibrillation. *Heart Rhythm*, **15**, 1289-1295. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.05.008>
- [37] Marulanda-Londoño, E. and Chaturvedi, S. (2017) The Interplay between Obstructive Sleep Apnea and Atrial Fibrillation. *Frontiers in Neurology*, **8**, Article 668. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00668>
- [38] Rachel, L., Matthew, M. and Burg, P. (2019)  $\beta$ Blockers Can Block the Effects of Stress and Anger in Patients Prone to Emotion-Triggered Atrial Fibrillation. *HeartRhythm*, **16**, 1167-1173.
- [39] Conen, D., Wong, J.A., Sandhu, R.K., Cook, N.R., Lee, I., Buring, J.E., *et al.* (2016) Risk of Malignant Cancer among Women with New-Onset Atrial Fibrillation. *JAMA Cardiology*, **1**, 389-396. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.0280>
- [40] D'Souza, M., Smedegaard, L., Madelaire, C., Nielsen, D., Torp-Pedersen, C., Gislason, G., *et al.* (2019) Incidence of

- Atrial Fibrillation in Conjunction with Breast Cancer. *Heart Rhythm*, **16**, 343-348.  
<https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.10.017>
- [41] Koene, R.J., Prizment, A.E., Blaes, A. and Konety, S.H. (2016) Shared Risk Factors in Cardiovascular Disease and Cancer. *Circulation*, **133**, 1104-1114. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.115.020406>
- [42] Baptiste, F., Cautela, J., Ancedy, Y., Resseguier, N., Aurran, T., Farnault, L., *et al.* (2019) High Incidence of Atrial Fibrillation in Patients Treated with Ibrutinib. *Open Heart*, **6**, e001049. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2019-001049>
- [43] Lutsey, P.L., Norby, F.L., Alonso, A., Cushman, M., Chen, L.Y., Michos, E.D., *et al.* (2018) Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism: Evidence of Bidirectionality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **16**, 670-679. <https://doi.org/10.1111/jth.13974>
- [44] Spronk, H.M.H., De Jong, A.M., Verheule, S., De Boer, H.C., Maass, A.H., Lau, D.H., *et al.* (2016) Hypercoagulability Causes Atrial Fibrosis and Promotes Atrial Fibrillation. *European Heart Journal*, **38**, 38-50.  
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw119>
- [45] Haddadin, F.I., Haddadin, S., Munoz Estrella, A., Bandyopadhyay, D., Haddadin, S.I. and Beidoun, H. (2019) Abstract 131: The Effect of Atrial Fibrillation on the Outcomes and Prognosis of Pulmonary Embolism, a Report from the National Inpatient Sample of 2016. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, **12**, A131.  
[https://doi.org/10.1161/hcq.12.suppl\\_1.131](https://doi.org/10.1161/hcq.12.suppl_1.131)
- [46] Christensen, M.A., Dixit, S., Dewland, T.A., Whitman, I.R., Nah, G., Vittinghoff, E., *et al.* (2018) Sleep Characteristics That Predict Atrial Fibrillation. *Heart Rhythm*, **15**, 1289-1295. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.05.008>
- [47] Bansal, N., Zelnick, L.R., Alonso, A., Benjamin, E.J., de Boer, I.H., Deo, R., *et al.* (2017) Egfr and Albuminuria in Relation to Risk of Incident Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of the Jackson Heart Study, the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, and the Cardiovascular Health Study. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **12**, 1386-1398. <https://doi.org/10.2215/cjn.01860217>
- [48] Massicotte-Azarniouch, D., Kuwornu, J.P., Carrero, J., Lam, N.N., Molnar, A.O., Zimmerman, D., *et al.* (2018) Incident Atrial Fibrillation and the Risk of Congestive Heart Failure, Myocardial Infarction, End-Stage Kidney Disease, and Mortality among Patients with a Decreased Estimated GFR. *American Journal of Kidney Diseases*, **71**, 191-199.  
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.08.016>