

综述

咖啡因摄入与房颤发生关系的研究进展

周丹丹，洪江

上海交通大学附属第一人民医院心内科，上海 200080

[摘要] 心房颤动（简称房颤）是临床常见的心律失常之一。房颤的发生会使脑卒中和心力衰竭的发生风险大大增加，具有很高的致死、致残性。由于人口老龄化的加剧，冠心病、高血压等心血管疾病的高发，人们生活方式的改变，房颤的患病率也在逐年增加。咖啡作为世界上广泛饮用的饮品之一，已影响着现代人的日常生活。咖啡中主要成分咖啡因的摄入影响房颤的发生。但目前两者之间的关系尚存在争议。多数研究认为，咖啡因的摄入与房颤的发生呈负相关。该文就目前国内外对咖啡因的摄入与房颤发生的关系研究进行综述。

[关键词] 咖啡因；心房颤动；关系

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2017.03.027 **[中图分类号]** R541.75 **[文献标志码]** A

Recent research advances in the relationship between caffeine intake and atrial fibrillation

ZHOU Dan-dan, HONG Jiang

Department of Cardiology, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200080, China

[Abstract] Atrial fibrillation is one of common arrhythmias and can significantly increase risks of stroke and heart failure with high rates of mortality and disability. The incidence of atrial fibrillation increases year by year due to aging population, high incidences of coronary heart disease and hypertension, and lifestyle changes. As one of widely consumed drinks in the world, coffee affects the daily life of modern people. The intake of caffeine, which is the main ingredient of coffee, can influence the incidence of atrial fibrillation, but the relationship between them is still controversial. Most studies deem that the intake of caffeine is negatively correlated with the incidence of atrial fibrillation. This paper reviews current studies in China and abroad on the relationship between the intake of caffeine and the incidence of atrial fibrillation.

[Key words] caffeine; atrial fibrillation; relationship

心房颤动（简称房颤）是临床常见的心律失常之一，影响着约 1% 的总人口，在老年人中多发。欧洲目前约 500 万房颤患者，60 岁以上人群患病率高达 6%。房颤的发生会使脑卒中和心力衰竭的风险大大增加，具有很高的致死率和致残率^[1-3]。近年来，由于人口老龄化及冠心病、高血压等房颤传统危险因素的增加，房颤的患病率仍不断增加。欧洲一项研究显示，1998—2008 年间，20 岁以上人群房颤的患病率由 1.6% 升至 1.9%^[4]；预计到 2030 年，欧洲房颤患者人数将达到 14 万～17 万，而房颤的新发病例数将达到 12 万～21.5 万^[5]。研究^[6-7]显示，房颤常继发于各种器质性心脏病如高血压性心脏病、缺血性心脏病、心肌或心包炎、风湿性心脏病和非风湿性心瓣膜病等。房颤的危险因素有吸烟、肥胖和高糖等。有研究^[8-14]表明，咖啡因的摄入也能够影响房颤的发生，但尚存在争议。

咖啡是世界上广泛饮用的饮品之一，作为其主要成分的咖啡因日益受到学者的关注。有研究^[15-16]显示，一杯咖啡的咖啡因含量约 137 mg/ 杯，茶的咖啡因含量约 47 mg/ 杯，可乐的咖啡因含量约 46 mg/ 瓶，巧克力的咖啡因含量约 7 mg/ 块。

近些年，医学界许多学者研究有关咖啡因与房颤发生之间的关系。有研究^[8-11]认为，咖啡因的摄入对房颤没有保护作用，甚至会诱导房颤的发生。但是随着研究的样本量增加和研究的深入，更多学者支持咖啡因的摄入可降低房颤的发生率。同时，大量流行病学调查和 meta 分析研究^[12-14]表明，在校正了吸烟、饮酒等重要混杂因素后，摄入咖啡因可降低房颤的发生率，并且与咖啡因摄入量呈负相关。

1 咖啡的摄入与房颤发生关系的流行病学研究

2001 年 Wilhelmsen 等^[8]发表一项前瞻性研究，通过对 7 495 名 47～55 岁的瑞典男性进行为期 25.2 年的随访，发现在校正年龄等的混杂因素后，每日饮用咖啡 1～4 杯的人群房颤的相对危险度（relative risk, RR）为 1.24 [95% 可信区间（CI）：1.00～1.54]。每日饮用咖啡 >4 杯的人群房颤的 RR 为 1.09 (95% CI: 0.87～1.38)。这一发现首次提出了咖啡的摄入可能会诱导房颤的发生。为研究咖啡的摄入与房颤发生的关系拉开了序幕。然而，2005 年 Frost 等^[9]通过对平

[基金项目] 国家自然科学基金（81570293）（National Natural Science Foundation of China, 81570293）。

[作者简介] 周丹丹（1991—），女，硕士生；电子信箱：617564269@qq.com。

[通信作者] 洪江，电子信箱：jhong.pku@163.com。



均年龄在56岁的57 053名丹麦人进行为期平均5.7年随访发现,在校正多项混杂因素后,咖啡的摄入与房颤的发生并无相关关系。2009年,Mukamal等^[12]通过对45~70岁的1 369名瑞典人进行平均6.9~9.9年的随访发现,在校正多项混杂因素后,每日饮用咖啡1~3杯的人群房颤的RR为0.71(95%CI:0.42~1.20),每日饮用咖啡3~5杯的人群房颤的RR为0.61(95%CI:0.35~1.04)。这一发现提示饮用咖啡可能不但不会诱发房颤反而对房颤的发生具有保护作用。咖啡的摄入与房颤的发生风险存在负相关。从此,关于咖啡这一常见饮品与房颤发生相关性的研究逐渐增多。

目前,大量有关咖啡的摄入与房颤发生关系的流行病学调查和荟萃分析^[14,17-18]结果表明,规律性饮用咖啡可以降低房颤的发生率。这种负相关并不存在种族或者地区间的差异。Larsson等^[14]的最新一项荟萃分析系统地总结了前人的研究结果,认为与不饮用或及少量饮用咖啡的人相比,每日饮用咖啡2杯及以上的人群房颤的发生率的RR为0.96(95%CI:0.84~1.08)。另外,Cheng等^[18]一项包含美国人、瑞典人和丹麦人的多地区荟萃分析结果发现,每日低剂量饮用咖啡的人群房颤的发生率的RR为0.94(95%CI:0.83~1.07),每日高剂量饮用咖啡的人群房颤的发生率的RR为0.88(95%CI:0.78~0.99)。

除此之外,也有部分研究并未发现饮用咖啡对房颤有保护因素,甚至少部分结果显示咖啡的摄入可能会诱发房颤的发生^[8-10]。Mattioli等^[10]病例对照研究中发现,高浓度的咖啡摄入(每日饮用>3杯)会使心房自律性大大增加,从而诱发房颤的发生,但是习惯性饮用咖啡的人群这种心率自发性改变发生率较低。产生这一结果的原因一方面由于这些研究的样本量和人群的选择不同,另外一方面则可能归因于饮用的咖啡种类、泡制方法、摄入量和摄入时间等饮用习惯不同所造成的。

2 咖啡因与房颤发生的干预研究

Mehta等^[19]通过不同剂量的咖啡因对狗进行干预实验;结果显示,随着剂量的增加咖啡因诱发心律失常的发生率也增高,高剂量的咖啡因会诱发显著的窦性心律失常、心房异位、房性心动过速、预激综合征、单发室性早搏、多发性室性早搏、室性二联律、室性心动过速和房颤的发生,但具体的机制尚不清楚。Rashid等^[20]同样利用狗建立动物模型来研究咖啡因的摄入与房颤发生的关系,对成年的杂种狗静脉注射咖啡因使狗的血清中咖啡因的含量为2~4、5~7和8~10 μg/mL 3个水平;实验结果显示实验组与对照组相比,无论在正常组还是既往发生过

房颤的组中,随着血清中咖啡因浓度的改变,房颤的发生率呈下降趋势。并且,实验还通过对狗是否有神经节刺激对照分析从而提出假设:咖啡因能降低房颤的发生机制可能是通过腺苷A1受体受抑制所致。

然而,咖啡的摄入与房颤发生的人群干预实验方面的研究目前较少。在Di Rocco等^[21]对2例青少年的病例报告中显示,快速大量的摄入咖啡因可能会导致房颤的发生。Lemery等^[22]最新的研究通过对80例有临床症状的室上性心动过速患者进行随机对照双盲试验,结果显示,适量的饮用咖啡会使血压升高,但是并不会使心率加快,也没有证据表明会诱发室上性心动过速和房颤。

3 咖啡因对房颤作用的可能机制

咖啡因是一种黄嘌呤生物碱化合物,是一种中枢神经兴奋剂,能够暂时驱走睡意并恢复精力,对心血管也有多种作用,包括对交感神经系统的刺激。据报道,在临床研究中不经常摄入咖啡因的成年人,摄入250 mg的咖啡因可提高血浆肾素57%、血浆去甲肾上腺素75%、血浆甲氧基去甲肾上腺素207%和血压14/10 mmHg^[23](1 mmHg=0.133 kPa)。咖啡因的半衰期为4~6 h,2~3杯咖啡即可使血浆咖啡因水平达到20~40 mol/L,当血浆的咖啡浓度达到此水平时就会作为腺苷受体的拮抗剂对机体产生各种作用。腺苷受体表达于大多数组织中如中枢神经系统、血管内皮、心脏、肝脏、脂肪组织和肌肉等,腺苷受体特定的与Gi蛋白或Gs蛋白相结合,从而通过减少腺苷A1受体和腺苷A3受体或增加腺苷A2A受体和腺苷A2B受体调节细胞内环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)水平。此外还可以与腺苷受体相关的其他细胞内的途径包括磷酸二酯酶的调节和动员细胞内钙离子来调节细胞内cAMP水平,但这种效应的产生需要很高的血清咖啡因浓度^[20,24]。

Rashid等^[20]通过建立动物模型来研究咖啡因的摄入与房颤发生的关系,结果表明,咖啡因能增加细胞内钙水平,提高肾素活性,增加血浆儿茶酚胺以及腺苷酸环化酶和cAMP的水平,并抑制腺苷A1、A2A、A2B、A3受体,增加在肌浆网阻断钙摄取的胞内钙离子浓度作用从而降低房颤发生率。这与之前Brandts等^[25]和Turagam等^[26]关于房颤发生机制的研究中结果相一致,选择性阻断A1受体可以降低房颤的发生率。

全球每日咖啡因的摄入在饮料中占很大比例(以咖啡、茶和可乐等形式),而且咖啡因是世界上最广泛饮用的血管活性物质。数十年间,关于咖啡因对心血管疾病的作用关系一直争论不休^[27]。由于咖啡因的兴奋剂作用,所



以一直被假定为会诱发心律失常。在人体最初的生理测量中显示, 在初试者中, 咖啡因的快速摄入会加快心率, 并且认为这种作用可能与血浆中肾素和儿茶酚胺的增加相关。20世纪80年代, 对咖啡因的快速摄入(包括口服和静脉)电生理研究^[28]表明, 咖啡因对心脏的作用主要表现为增加左心房的不应期同时降低右心房的不应期。这些实验都表明, 在增加咖啡因后心率加快。

综上所述, 咖啡因的摄入日益影响着人们的日常健康。咖啡因对心血管疾病的作用关系仍然不是十分明确。作为咖啡因含量最高的咖啡, 目前大部分研究^[12-14,17-18]提示, 习惯性饮用咖啡的人群罹患房颤的风险显著下降。其确切的机制目前仍不得而知, 咖啡的这种保护作用不仅取决于其主要的成分为咖啡因, 可能还与咖啡中的生物碱、绿原酸、无机盐等多种成分有关, 或是各种成分间的联合作用有关。更进一步有效的研究应该用长时程心电遥测监护等测量仪器随时监测受试人群的心电变化, 以及在不同年龄段包括亚洲新兴咖啡饮用人群在内的更完善的人群中, 进行长期大型随机对照干预试验, 以此来验证流行病学调查的结果。其次, 可以用上述的试验设计再来验证, 与咖啡对比时, 不同咖啡成分对于心律失常的影响是否相同。另外, 有必要建立包含咖啡成分的

食物数据库, 以便于从总的饮食中评估其摄入量, 以此来进行关于这些成分与心律失常深入的流行病学调查。

目前, 将习惯性饮用咖啡纳入降低房颤发病风险的一项措施还为时过早。咖啡的摄入与房颤发生的关系还未能被确切的机制所解释。因此, 需要更完善的研究加以验证。基于目前我国的国情考虑, 首先, 在中国这一传统的茶文化国家, 我国居民饮用咖啡的历史较短, 饮用量比其他国家低得多, 并且饮用者以中青年人群为主; 其次, 作为新饮用咖啡的特殊人群, 中国人群咖啡的摄入对房颤的影响是否同于西方人尚不明确(中国大陆人群尚无上述2种关系的流行病学及随机对照干预试验的研究数据)。此外, 由于咖啡种类繁多, 咖啡的煮沸时间、泡制方法、添加牛奶、糖等食品饮用的量和种类以及饮用的习惯各有不同, 因此, 深入细致的流行病学调查仍待实施。最后, 还不能忽视咖啡因对睡眠和血压的急性影响等不良反应。因此, 很多混杂因素可能对研究结果造成影响。鉴于此, 为了防治心律失常而每日饮用咖啡至少在目前看来仍缺乏令人信服的科学依据。但是, 今后对作为新群体的国内人群的流行病学及临床干预研究可能会发现一些咖啡对疾病影响的新思路, 为咖啡影响疾病的机制探究提供新线索。

参·考·文·献

- [1] Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study[J]. Circulation, 2014, 129(8): 837-847.
- [2] McManus DD, Rienstra M, Benjamin EJ. An update on the prognosis of patients with atrial fibrillation[J]. Circulation, 2012, 126(10): e143-e146.
- [3] Haegeli LM, Calkins H. Catheter ablation of atrial fibrillation: an update[J]. Eur Heart J, 2014, 35(36): 2454-2459.
- [4] Stefansdottir H, Aspelund T, Gudnason V, et al. Trends in the incidence and prevalence of atrial fibrillation in Iceland and future projections[J]. Europace, 2011, 13(8): 1110-1117.
- [5] Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, et al. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective[J]. Clin Epidemiol, 2014, 6: 213-220.
- [6] Schnabel RB, Yin X, Gona P, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study[J]. Lancet, 2015, 386(9989): 154-162.
- [7] Bekwelem W, Connolly SJ, Halperin JL, et al. Extracranial systemic embolic events in patients with nonvalvular atrial fibrillation: incidence, risk factors, and outcomes[J]. Circulation, 2015, 132(9): 796-803.
- [8] Wilhelmse L, Rosengren A, Lappas G. Hospitalizations for atrial fibrillation in the general male population: morbidity and risk factors[J]. J Intern Med, 2001, 250(5): 382-389.
- [9] Frost L, Vestergaard P. Caffeine and risk of atrial fibrillation or flutter: the danish diet, cancer, and health study[J]. Am J Clin Nutr, 2005, 81(3): 578-582.
- [10] Mattioli AV, Bonatti S, Zennaro M, et al. Effect of coffee consumption, lifestyle and acute life stress in the development of acute lone atrial fibrillation[J]. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2008, 9(8): 794-798.
- [11] Thyagarajan B, Alagusundaramoorthy SS, Agrawal A. Atrial fibrillation due to over the counter stimulant drugs in a young adult[J]. J Clin Diagn Res, 2015, 9(8): D5-D7.
- [12] Mukamal KJ, Hallqvist J, Hammar N, et al. Coffee consumption and mortality after acute myocardial infarction: the stockholm heart epidemiology program[J]. Am Heart J, 2009, 157(3): 495-501.
- [13] Klatsky AL, Hasan AS, Armstrong MA, et al. Coffee, caffeine, and risk of hospitalization for arrhythmias[J]. Perm J, 2011, 15(3): 19-25.
- [14] Larsson SC, Drca N, Jensen-Urstad M, et al. Coffee consumption is not associated with increased risk of atrial fibrillation: results from two prospective cohorts and a meta-analysis[J]. BMC Med, 2015, 13: 207.
- [15] Gonzalez de Mejia E, Ramirez-Mares MV. Impact of caffeine and coffee on our health[J]. Trends Endocrinol Metab, 2014, 25(10): 489-492.
- [16] Mostofsky E, Johansen MB, Lundbye-Christensen S, et al. Risk of atrial fibrillation associated with coffee intake: findings from the danish diet, cancer, and health study[J]. Eur J Prev Cardiol, 2016, 23(9): 922-930.
- [17] Caldeira D, Martins C, Alves LB, et al. Caffeine does not increase the risk of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. Heart, 2013, 99(19): 1383-1389.
- [18] Cheng M, Hu Z, Lu X, et al. Caffeine intake and atrial fibrillation incidence: dose response meta-analysis of prospective cohort studies[J]. Can J Cardiol, 2014, 30(4): 448-454.
- [19] Mehta A, Jain AC, Mehta MC, et al. Caffeine and cardiac arrhythmias. An experimental study in dogs with review of literature[J]. Acta Cardiol, 1997, 52(3): 273-283.
- [20] Rashid A, Hines M, Scherlag BJ, et al. The effects of caffeine on the inducibility of atrial fibrillation[J]. J Electrocardiol, 2006, 39(4): 421-425.
- [21] Di Rocco JR, During A, Morelli PJ, et al. Atrial fibrillation in healthy adolescents after highly caffeinated beverage consumption: two case reports[J]. J Med Case Rep, 2011, 5: 18.
- [22] Lemery R, Pecarskie A, Bernick J, et al. A prospective placebo controlled randomized study of caffeine in patients with supraventricular tachycardia undergoing electrophysiologic testing[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2015, 26(1): 1-6.
- [23] Wilson PW, Bloom HL. Caffeine consumption and cardiovascular risks: little cause for concern[J]. J Am Heart Assoc, 2016, 5(1): e003089.
- [24] Cano-Marquina A, Tarin JJ, Cano A. The impact of coffee on health[J]. Maturitas, 2013, 75(1): 7-21.
- [25] Brandts B, Borchard R, Dirkmann D, et al. Diadenosine-5'-phosphate exerts A1-receptor-mediated proarrhythmic effects in rabbit atrial myocardium[J]. Br J Pharmacol, 2003, 139(7): 1265-1272.
- [26] Turagam MK, Velagapudi P, Kocheril AG, et al. Commonly consumed beverages in daily life: do they cause atrial fibrillation?[J]. Clin Cardiol, 2015, 38(5): 317-322.
- [27] Bhave PD, Hoffmayer K. Caffeine and atrial fibrillation: friends or foes?[J]. Heart, 2013, 99(19): 1377-1378.
- [28] Wang Y, Tuomilehto J, Jousilahti P, et al. Coffee consumption and the risk of heart failure in Finnish men and women[J]. Heart, 2011, 97(1): 44-48.

[收稿日期] 2016-09-07

[本文编辑] 朱宝渊

