

·综述·

阻塞性睡眠呼吸暂停与心房颤动风险关系的现状研究

鄢章存 聂婷婷 余旻

【摘要】 阻塞性睡眠呼吸暂停 (OSA) 患者的心血管并发症发生率远远高于正常者, 近年来日益受到重视。OSA 可能在心房颤动的发生和恶化中起重要作用。已有大量报道试图探讨 OSA 与心房颤动的关系。然而, 确切的病理生理机制尚未完全确定。该研究从病理生理角度来探讨 OSA 与心房颤动风险关系的机制、OSA 治疗对心房颤动的影响、OSA 患者心房颤动的筛查及心房颤动患者 OSA 的筛查。

【关键词】 阻塞性睡眠呼吸暂停; 心房颤动; 病理生理机制

Correlation between obstructive sleep apnea and the risk of atrial fibrillation Yan Zhangcun, Nie Tingting, Yu Min. Department of Intensive Care Unit, the People's Hospital of China Three Gorges University, Yichang 443000, China

Corresponding author, Yu Min, E-mail: ycyiyucuyumin@163.com

【Abstract】 Obstructive sleep apnea (OSA) is a systemic disease with significant cardiovascular complications, which has captivated widespread attention in recent years. OSA may play a pivotal role in the incidence and progression of atrial fibrillation (AF). A large number of reports have attempted to explore the relationship between OSA and AF. Nevertheless, the exact pathophysiological mechanism remains elusive. In this study, the relationship between OSA and the risk of AF from the pathophysiological perspective, the effect of OSA treatment on AF, the screening of AF in OSA patients and the screening of OSA in AF patients were reviewed.

【Key words】 Obstructive sleep apnea; Atrial fibrillation; Pathophysiological mechanism

阻塞性睡眠呼吸暂停 (OSA) 是最常见的睡眠呼吸障碍, 其特点是咽腔塌陷, 导致睡眠期间反复通气中断。OSA 的诊断通常是当患者有呼吸暂停低通气指数 (AHI) ≥ 5 和过度白天嗜睡^[1]。未经治疗的严重 OSA 与任何原因的心血管病死率增加有关^[2]。心房颤动是最常见的心律失常, 具有较高的发病率、病死率和增加了医疗费用^[3]。流行病学显示 OSA 的患病率在人口基础研究中为 3%~49%, 在心房颤动患者中为 21%~74%^[4]。Marulanda-Londoño 等^[5]表明 OSA 和心房颤动有许多共同的危险因

素。OSA 和心房颤动的患病率都在上升, 这可能是由于心血管疾病和肥胖的增加。心血管疾病与 OSA、心血管疾病和心房颤动之间的密切联系可能掩盖了 OSA 与心房颤动之间的直接因果关系。这些慢性疾病是相关的, 其病理生理学的相互作用是复杂的, 可能是双向的。OSA 可以促进心房颤动, 心房颤动有助于 OSA 的发展。OSA 合并心房颤动的诊断和治疗需要电生理学家、心脏病专家和睡眠专家之间密切的跨学科协作。

Youssef 等^[6]在一篇荟萃分析中表明 OSA/睡眠呼

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2018.12.003

基金项目: 国家自然科学基金 (81501045); 湖北省自然科学基金 (2014CFA073)

作者单位: 443000 宜昌, 三峡大学人民医院 宜昌市第一人民医院重症医学科 (鄢章存, 余旻), 呼吸与危重症医学科 (聂婷婷)

通讯作者: 余旻, E-mail: ycyiyucuyumin@163.com

吸障碍 (SDB) 与心房颤动密切相关, 并发现 SDB 和心律失常之间存在独立和强大的关联。Iwasaki 等^[7]建立的动物试验模型显示在机械通气大鼠模型中, 重复诱导呼吸暂停可促进心房颤动的发生。Zhao 等^[4]于 2018 年发表的一篇荟萃分析表明, OSA 的严重程度越高, 心房颤动的风险越高。

一、OSA 促进心房颤动的机制

1. 低氧血症

低氧血症时释放的内皮素等血管活性物质可导致血管长期损害和高血压易感性^[1]。缺氧引起的化学反射性心动过速和高血压可增加心肌需氧量, 导致反复心房缺血和随后的心房颤动^[8]。Lammers 等 (1992 年) 的动物模型显示, 缺氧诱导短暂的延长和不应期异质性的增加, 抑制传导速度, 并增加异质性传导, 导致再发性心律失常的易损性。Iwasaki 等^[7]建立的动物试验模型显示, 与开放呼吸组 (无呼吸机组) 或假手术组 (无障碍组) 比较, 呼吸暂停组在侵入性电生理检查中心房颤动诱导能力明显增强, 光学检测心房传导速度减慢, 连接蛋白-43 (对电波传播有重要作用) 下调, 心房纤维化增加。

2. 心脏自主神经功能改变

OSA 持续的交感神经激活被认为是 OSA 心血管后果的一个重要途径, 有利于高血压病的发生和潜在的心律失常。呼吸暂停和低氧血症激活“潜水反射”。所谓“潜水反射”是从海洋哺乳动物在延长的水中浸没过程中的生理氧保护的观察中命名, 其特征是可增加迷走神经张力和所产生的心动过缓。心脏传导系统在心动过缓时的耐受性降低, 可能会导致肺静脉口局灶性放电, 从而导致心房颤动^[9]。Somers 等 (1995 年) 的研究表明在急性上气道阻塞期间, 交感神经活性急剧增强, 使得较大幅度和频率的快动眼睡眠出现, 这使得氧合血红蛋白重复的去氧和复氧, 以致激活心房儿茶酚胺敏感离子通道, 从而导致引发心房颤动的局灶性放电。Yu 等^[9]的研究采用犬模拟 OSA 模型, 系统地研究内源性和外源性心脏自主神经系统在 OSA 诱发心房颤动过程中的作用, 证明 OSA 可致心脏有效不应期显著缩短, 使心脏易损期明显增加, 在 OSA 诱导的心房颤动过程中起重要作用。

3. 神经递质与炎症因子

OSA 可以通过影响神经递质、炎症因子的改变促使心房颤动发生。Korantzopoulos 等 (2007 年) 的研究表明, 氧合血红蛋白去氧和复氧的重复循环也导致活性氧的形成, 氧化应激被认为是心房颤动起始和维持的底物。炎症标志物包括 CRP、IL-6 和 IL-8 在慢性 OSA 中也增加, 并且这些炎性介质与心房颤动的发生、冠状动脉旁路移植术 (CABG) 后心房颤动及射频消融后心房颤动的复发相关^[10]。Shamsuzzaman 等 (2002 年) 的研究表明 CRP 升高与新发心律失常和复发性心律失常相关。在交感神经激活后血管紧张素 II 和醛固酮水平升高, 结合活性氧, 可能有助于心房组织纤维化和心律失常^[11]。

4. 肥胖

长期以来被公认为 OSA 的关键决定因素的肥胖在心房颤动中已经引起了人们对其潜在的类似重要性的关注。Bajaj 等 (2005 年) 的研究表明, 每个单位的 BMI 增加了 4% 的事件心房颤动发展风险, 这一效应似乎是由左心房肥大介导的。UCG 测量的研究表明, OSA 的肥胖受试者的左心房体积指数高于 BMI 匹配的对照组 (无 OSA)。在心房颤动方面, 荟萃分析观察 5 个人群队列研究, 包括 78 602 名受试者, 发现肥胖者与非肥胖者相比, 患心房颤动的风险增加了 49%, 而心房颤动的风险随着 BMI 的增加而增加^[12]。OSA 可能是心房颤动和肥胖之间关系的重要中介。

5. 胸腔内压力的改变

随着上气道狭窄和塌陷而持续的呼吸努力, 导致胸腔内压力的反复波动。这些压力传递到薄壁心房, 从而导致继发于跨壁力增大的心腔扩大。Iwasaki 等^[7]的研究表明, 在 OSA 发作期间, 针对阻塞咽的吸气力导致胸内负压降低, 左心室跨壁压力增加, 而左心室 (进而是左心房) 后负荷增加。OSA 还会导致左心室肥厚、扩张和舒张功能障碍, 并在急性 OSA 发作期间增强心房颤动的诱导能力, 达到 82.4%。后负荷和腔室容积的重复波动可能对心房颤动和心力衰竭的未来发展有影响。过度负的胸内压力传递到薄壁心房并导致心房伸展, 重复拉伸可能会导致心房室增大和纤维化, 这两者都是已

知的易发生心房颤动的因素^[8]。

鉴于这些阻塞性睡眠事件的重复性,可以合理地预期未经治疗的 OSA 的长期机械效应有助于心脏(包括心房)重塑,从而为心房颤动提供异常的结构基础^[8]。

二、OSA 对心房颤动治疗的影响

1. OSA 对抗心律失常药物治疗心房颤动的影响

有文献表明,OSA 可能会影响抗心律失常药物(AAD)的疗效。事实上,重度 OSA 患者对 AAD 治疗心房颤动的反应要比轻度 OSA 患者低。对 AAD 无反应的心房颤动患者患严重 OSA 的可能性较高;与非重度 OSA 患者相比,重度 OSA 患者对 AAD 的反应更小,即 OSA 降低了 AAD 的疗效^[8]。

2. OSA 对导管消融与电复律治疗心房颤动的影响

Kanagala 等(2003 年)报告,与未患有 OSA 的心房颤动患者相比,在接受电复律治疗的患者,OSA 患者 1 年内心房颤动复发的风险增加,尽管 OSA 组使用 AAD 的比例较高。导管消融仍是药物难治性心房颤动的主要治疗手段,Ng 等(2011 年)认为患有 OSA 的心房颤动患者行射频消融治疗 1 年后心房颤动复发率大概为 25%。

三、OSA 治疗对心房颤动的影响

非随机化的研究表明,对 OSA 患者行 CPAP,有助于保持心房颤动患者电复律和导管消融术后的窦性心律,故应在导管消融前筛查心房颤动患者的 OSA 并开始 CPAP^[5]。大多数 OSA 患者可能无法耐受最常见的治疗策略,即 CPAP。在这种情况下,体育锻炼是这些患者的一种治疗选择,因为它既简单又便宜,而且对全身有好处。运动相关的生理适应包括增加上呼吸道扩张肌张力、减少颈部积液、增加慢波睡眠(第 3 阶段慢速眼球运动睡眠)、减轻体质量和减轻全身炎症反应。降低 OSA 严重程度,减少白天嗜睡,提高睡眠效率,增加氧气消耗峰值,而不依赖于减肥。虽然这些结果令人鼓舞,但还需要进一步研究,以澄清体育锻炼在治疗 OSA 中的真正作用及其复杂性^[13]。在心房颤动治疗设想中,运动训练可作为一种预防策略。接受有氧间期

训练的患者在心房颤动症状、左房和心室功能、血脂水平和总体生活质量方面均有明显改善。运动训练后住院的人数也有减少的趋势^[7]。

四、OSA 患者心房颤动的筛查

鉴于 OSA 危险因素的增加,如肥胖,目前的 OSA 患病率可能被低估。因此,需要进一步研究亚临床 OSA 及其危险因素(男性、老年、绝经后状态、更高的 BMI、颅面部和上气道异常),以便选择最有可能受益于筛查和早期治疗的患者以预防或减少心房颤动的可能性及心房颤动的发展或进展^[14]。有研究表明夜间房室传导阻滞、夜间心率周期性变化、夜间房性早搏和夜间动态心房颤动等通常与睡眠呼吸紊乱有关,故可对 OSA 患者行常规动态心电图检测以识别心房颤动^[6]。

五、心房颤动患者 OSA 的筛查

为了维持窦性心律,减少症状性心房颤动复发和昂贵干预失败的风险,在开始侵入性或药物性心律控制管理前对心房颤动患者进行 OSA 筛查似乎是合理的。然而,目前还没有确切的研究表明何时在心房颤动患者中检测 OSA 及实施 OSA 的管理。2016 年欧洲心脏病学会关于心房颤动管理的指南建议考虑询问心房颤动患者 OSA 的症状,并在出现 OSA 的情况下治疗 OSA,以实现最佳的抗心律失常管理^[15]。然而,欧洲心脏病学会心房颤动指南没有提供医疗中心应该如何执行这些建议的指导。有几种策略和方法可以用来进行心房颤动患者 OSA 的识别。

1. 病史

仔细询问每例心房颤动患者有无典型的 OSA 相关症状,如睡眠中断、打鼾、夜间打鼾或喘息、目睹失眠症、夜视、疲劳、晨间头痛,尤其是白天过度嗜睡。也应询问睡眠相关的心脏症状,如夜间心绞痛,夜间呼吸困难,夜间心悸和夜间阵发性心房颤动发作^[6]。

2. 年龄和 BMI

Abumuamar 等^[16]在一项前瞻性队列研究中表明,心房颤动患者 OSA 的临床预测因素多因素回归分析显示,年龄和 BMI 是 AHI 的独立预测因素。采用 Logistic 回归分析对方法中描述的几个因素预测

OSA (AHI \geq 5) 的能力进行评估, 结果显示年龄作为一个连续变量, 即使在性别和 BMI 调整后, 也是 OSA 的独立预测因子。作为一个二元变量, 年龄 \geq 60 岁是 OSA 的独立预测因子。另外, 男性是 OSA 的预测因素, 在调整年龄和 BMI 后, 男性患 OSA 的风险比女性高 5 倍, 而在调整年龄和性别后, BMI 并不是 OSA 的预测因素。另外, BMI \geq 30~34 kg/m²、BMI $>$ 35 kg/m²、颈围和高血压病对 OSA 无预测作用。性别与 AHI 的相关性在调整年龄和 BMI 后消失, 表明男性和女性心房颤动患者的 BMI 无显著性差异, 在所有年龄组 OSA 的严重程度相同。无论肥胖与否, 对心房颤动患者 OSA 的存在进行评估是必要的。

3. 量表与多导睡眠图检测

通过量化睡眠呼吸暂停相关症状来筛选 OSA, 采用不同的问卷和量表, 根据睡眠呼吸暂停危险患者的症状、病史和拟人化特征对其进行 OSA 识别, 如柏林问卷、Stop-Bang 问卷、威斯康星州睡眠调查表、NOSAS 评分系统等。然而, 这些还没有被使用或验证在心房颤动人群中以筛选 OSA。OSA 诊断的金标准是在专门的睡眠实验室进行夜间多导睡眠图检测, 同时通过脑电图监测呼吸和睡眠阶段^[15]。

4. 植入式电子设备

植入式电子设备, 如起搏器, 通过根据呼吸同步经胸阻抗和分钟通气传感器的变化来定量地量化 OSA 的严重程度, 最近已经被开发出来^[6]。Mazza 等^[17]指出, 起搏器诊断的严重睡眠呼吸暂停对新发性心房颤动有预测作用, 并且它与更高的心房颤动负担密切相关。但这些检查是昂贵的、劳动密集的和耗时的, 目前尚不清楚这些算法和提供的参数是否可以用于心房颤动患者的广泛筛选方法。

六、展 望

虽然有证据表明 OAS 与心房颤动发生相关, 然而, 目前尚不清楚应使用何种睡眠呼吸暂停指标来确定心房颤动发生的机率及患者的严重程度并指导其治疗, 以及在心房颤动患者中实施 OSA 测试和管理是否能进一步帮助减少症状和维持窦性心律。需要进行前瞻性随机临床试验, 以确认 OSA 与心房颤动之间的联系, OSA 治疗的好处, 以及常规 OSA 筛

查和治疗的必要性和成本效益。

参 考 文 献

- [1] 段雯, 潘莹, 曾宪钦, 张志远. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与冠状动脉狭窄病变严重程度的关系. 新医学, 2015, 46 (3): 168-171.
- [2] Molnar MZ, Mucsi I, Novak M, Szabo Z, Freire AX, Huch KM, Arah OA, Ma JZ, Lu JL, Sim JJ, Streja E, Kalantar-Zadeh K, Koversdy CP. Association of incident obstructive sleep apnea with outcomes in a large cohort of US veterans. *Thorax*, 2015, 70 (9): 888-895.
- [3] January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, Conti JB, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Murray KT, Sacco RL, Stevenson WG, Tchou PJ, Tracy CM, Yancy CW, ACC/ AHA Task Force Members. 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*, 2014, 130 (23): 2071-2104.
- [4] Zhao E, Chen S, Du Y, Zhang Y. Association between sleep apnea hypopnea syndrome and the risk of atrial fibrillation: a meta-analysis of cohort study. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 5215868.
- [5] Marulanda-Londoño E, Chaturvedi S. The interplay between obstructive sleep apnea and atrial fibrillation. *Front Neurol*, 2017, 8: 668.
- [6] Youssef I, Kamran H, Yacoub M, Patel N, Goulbourne C, Kumar S, Kane J, Hoffner H, Salifu M, McFarlane SI. Obstructive Sleep Apnea as a Risk Factor for Atrial Fibrillation: a meta-analysis. *J Sleep Disord Ther*, 2018, 7 (1): 282.
- [7] Iwasaki YK, Kato T, Xiong F, Shi YF, Naud P, Maguy A, Mizuno K, Tardif JC, Comtois P, Nattel S. Atrial fibrillation promotion with long-term repetitive obstructive sleep apnea in a rat model. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64 (19): 2013-2023.
- [8] Creuza M, Goes, Paola Pretti & Luciano F. Drager. Strategies to manage obstructive sleep apnea to decrease the burden of atrial fibrillation. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2018, 3: 1-7.
- [9] Yu L, Li X, Huang B, Zhou X, Wang M, Zhou L, Meng G, Wang Y, Wang Z, Deng J, Jiang H. Atrial fibrillation in acute obstructive sleep apnea: autonomic nervous mechanism and modulation. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6 (9). pii: e006264.
- [10] Wu N, Xu B, Xiang Y, Wu L, Zhang Y, Ma X, Tong Z, Shu M, Song Z, Li Y, Zhong L. Association of inflammatory

- factors with occurrence and recurrence of atrial fibrillation: meta-analysis. *Int J Cardiol*, 2013, 169 (1): 62-72.
- [11] Goudis CA, Ketikoglou DG. Obstructive sleep and atrial fibrillation: pathophysiological mechanisms and therapeutic implications. *Int J Cardiol*, 2017, 230: 293-300.
- [12] Magnani JW, Hylek EM, Apovian CM. Obesity begets atrial fibrillation: a contemporary summary. *Circulation*, 2013, 128 (4): 401-405.
- [13] Andrade FM, Pedrosa RP. The role of physical exercise in obstructive sleep apnea. *J Bras Pneumol*, 2016, 42 (6): 457-464.
- [14] Desteghe L, Hendriks JML, Meevov RD, Chai-Coetzer C L, Dandle P, Sanders P, Heidbuchel H, Linz D. The why, when and how to test for obstructive sleep apnea in patients with atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol*, 2018, 107 (8): 617-631.
- [15] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castellá M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Alexandru Popescu B, Schotten U, Van Putte B, Vardas P. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2017, 70 (1): 50.
- [16] Abumuamar AM, Dorian P, Newman D, Shapiro CM. The prevalence of obstructive sleep apnea in patients with atrial fibrillation. *Clin Cardiol*, 2018, 41 (5): 601-607.
- [17] Mazza A, Bendini MG, De Cristofaro R, Lovecchio M, Valsecchi S, Boriani G. Pacemaker-detected severe sleepapnea predicts new-onset atrial fibrillation. *Europace*, 2017, 19 (12): 1937-1943.

(收稿日期: 2018-07-10)

(本文编辑: 杨江瑜)

