

阻塞性睡眠呼吸暂停与心房颤动相关性研究进展

吴少翔 周祁娜 汤宝鹏

【摘要】 阻塞性睡眠呼吸暂停是常见的呼吸相关睡眠障碍疾病,研究表明其与心房颤动(房颤)的发生、发展明显相关,而胸内压改变、自主神经功能紊乱、炎症反应、氧化应激及心房重构等机制可能参与其中。上述因素的存在对房颤的治疗提出了新的挑战,而持续正压通气治疗对于抑制房颤进展和改善长期预后有一定作用,但需要更多前瞻性、多中心、随机化的研究进一步验证。

【关键词】 阻塞性睡眠呼吸暂停;心房颤动;心房重构

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2016.01.004

阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)是最常见的睡眠呼吸障碍性疾病,它影响着所有年龄组的人群,尤其是中老年人,在美国 OSA 的患病率约为 10%~17%。其主要特点为夜间睡眠期间反复发生上气道完全或部分性阻塞,导致呼吸暂停及低通气,从而产生反复间歇性低氧、二氧化碳潴留,可能伴随有响亮的鼾声、血氧饱和度下降、频繁的觉醒及睡眠片段化等临床表现^[1-2]。OSA 与高血压、心力衰竭、缺血性心脏病、心律失常、卒中等心血管疾病密切相关,增加心血管疾病的发病率和死亡率^[3-4]。心房颤动(房颤)是最常见的持续性心律失常,约 270 万至 610 万的美国成年人患有房颤,且这一数据将在未来 25 年成倍增长,进一步增加医疗财政负担^[5-6]。

OSA 是房颤发生、发展的重要危险因素,OSA 增加了房颤药物治疗、电转复及肺静脉隔离术(pulmonary vein isolation, PVI)后房颤复发的风险,降低了房颤射频消融术的成功率^[5,7]。

1 OSA 与房颤相关流行病学研究

1.1 房颤在 OSA 患者中流行

1983 年,Guilleminault 等^[8]首次报到了 OSA 和房颤之间的关联性。研究发现,男性夜间阵发性心律失常者多见,多伴有严重 OSA,合并严重 OSA 的男性患者夜间阵发性房颤发生率为 3%,而普通人群仅为 0.4%~1.0%^[9]。1 项回顾性队列研究纳入了 3 542 例既往或现在无房颤发生的 OSA 患者,平

均随访了 4.7 年,评估新发房颤的情况。结果发现,133 例发生了房颤(累积概率 14%,95%CI:9%~19%),肥胖和夜间血氧饱和度下降程度是年龄<65 岁的 OSA 患者发生房颤的独立危险因素^[10]。

来自台湾地区的大规模队列研究为进一步阐明 OSA 与房颤发生的关联性提供了更可靠的证据。该研究纳入年龄 20~75 岁,既往无心律失常病史,且无高血压、糖尿病、心力衰竭、缺血性卒中等重要基础合并症的研究对象共 579 521 人,其中 OSA 患者 4 082 例,其余为对照,研究终点指标为出现新发房颤,平均随访(9.2±2.0)年。与对照组相比,OSA 组新发房颤发生率更高(1.3%对 0.7%, $P<0.001$)。OSA 组与对照组房颤年发病率分别为 1.38‰ 和 0.76‰。调整年龄、性别等因素后,OSA 是房颤发生的重要危险因素($HR=1.536$),且房颤发生风险随 OSA 严重程度的增加而增加^[6]。

1.2 OSA 在房颤患者中流行

在 30~60 岁的一般人群中,OSA 的男性和女性患病率分别约为 24%和 9%^[3],而 32%~49%的房颤患者合并 OSA,高于一般人群^[11]。Szymanski 等^[12]的研究得出了类似的结论,该研究共纳入 266 例拟行射频消融手术的房颤患者,其中合并 OSA 的患者 121 例(45.9%)。与非 OSA 患者相比,OSA 患者发生阵发性房颤的可能性更小(62.0%对 75.9%, $P=0.02$),即 OSA 患者更易合并持续性房颤,而无 OSA 患者更易发生阵发性房颤。然而,近期发表的 ORBIT-AF 研究表明,仅 18%的房颤患者合并 OSA,该研究纳入 10 132 例门诊的房颤患者,分析基线水平时 OSA 合并情况及 CPAP 治疗情况,随访 2 年。结果表明,与无 OSA 的房颤患者

基金项目:国家自然科学基金(81460742)

作者单位:830054 乌鲁木齐,新疆医科大学第一附属医院起搏电生理科

通信作者:汤宝鹏,Email:tangbaopeng@hotmail.com

相比,合并 OSA 的房颤患者伴有更多的临床症状,更加需要节律控制治疗,住院治疗风险更高,而在死亡率、主要不良心血管事件、房颤进展率方面未见明显差异^[13]。

2 OSA 介导房颤发生的可能机制

2.1 胸内压改变

OSA 患者夜间睡眠期间反复出现上气道部分性或完全性阻塞,为对抗阻塞的气道,胸内压发生了明显波动,甚至逐渐达到 -65 mmHg^[14]。动物研究证实 OSA 发作过程中存在明显胸内压改变。Gao 等^[15]通过测量食管内压力以了解兔 OSA 模型的胸内压改变情况,结果提示,OSA 自诱发至终止的 1 min 发作过程中,胸内负压逐渐增大,基线时为 (-6.7 ± 1.2) mmHg,终止时为 (-47.6 ± 1.8) mmHg ($P < 0.001$)。Zhao 等^[16]的研究得到了类似的结果。这种逐渐改变的胸内压从胸腔传导至薄弱的心房壁,所产生的跨壁压力促进了心腔增大和心肌纤维化的发生,此两者皆为房颤发生的危险因素。另外,跨壁压力对于肺静脉口组织牵张和重构至关重要,其为房颤发生的病灶来源之一^[17]。

同时,动物实验表明,胸腔内负压可导致心房有效不应期 (atrial effective refractory periods, AERP) 和动作电位时程缩短,这些心脏电生理的改变增加了房颤的易感性^[18]。

2.2 炎症反应

荟萃分析表明,OSA 患者血清炎症标志物 C 反应蛋白 (CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF α)、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-8 (IL-8)、细胞间黏附分子 (ICAM)、血管细胞黏附分子 (VCAM) 和选择蛋白 (selectins) 显著升高,其升高水平明显取决于 OSA 的严重程度,即呼吸暂停低通气指数 (apnea hypopnea index, AHI) 越高,炎症标志物升高越明显,CRP 水平增加与房颤复发风险明显相关^[19-20]。炎症反应在房颤的发生和复发过程中发挥着重要作用^[21]。OSA 诱导的机体炎症状态是心房纤维化的重要介导者,而心房纤维化是房颤发生的重要过程,其可能导致异常的心房电活动^[22]。然而,近期 Alegret 等^[23]的研究却认为,升高的血浆 CRP 本身并不增加房颤发生风险。

2.3 自主神经功能紊乱

自主神经调节异常可能是 OSA 和房颤之间的相互作用机制。呼吸暂停所产生的间歇性低氧和高碳酸血症与交感神经和化学感受器反射激活相

关,会进一步导致血管收缩及血压升高,而高血压是房颤发生的危险因素之一^[17]。另一方面,交感神经和副交感神经张力增加能够触发房颤。交感神经紧张可导致心房不应期缩短和心肌细胞钙超载,此两者皆可触发房颤^[24]。在正常睡眠的快速动眼期,肺组织牵张感受器的传入冲动能够抑制阵发性的副交感神经兴奋。肺牵张感受器的激活得益于正常通气时的肺扩张,然而在 OSA 患者这种反应由于呼吸暂停而减弱,不能抑制副交感神经兴奋,导致阵发性心动过缓,而心动过缓可以缩短 AERP,促进肺静脉口快速局部放电,导致房颤的产生^[7]。Cintra 等^[25]研究发现,气道阻塞事件引起的低氧可有效刺激交感神经系统,OSA 患者存在交感和副交感神经活性的异常波动,使其易于发生房性和室性心律失常。迷走神经激活被认为是气管内负压 (negative tracheal pressure, NTP) 诱发 AERP 缩短的主要机制。Linz 等^[18]发现,阿托品对于正常呼吸或没有实施气道阻塞的动物的 AEPR 没有明显作用,却可以阻止 NTP 诱导的 AERP 缩短的发生;而行迷走神经切断术后,通过期前收缩或短阵快速起搏,在有 NTP 存在的气道阻塞状况下皆不能诱发房颤,提示 OSA 诱导的房颤与自主神经系统关系密切。Gao 等^[15]发现对兔 OSA 模型给予低水平迷走交感干刺激 (low-level vagosympathetic trunk stimulation, LLVS),其后 2 h 内, AERP 有效延长,几乎消除了房颤的可诱导性,而在 LLVS 停止 1 h 后,其抗心律失常作用仍未消失。LLVS 能够抑制 OSA 诱导的房颤,可能是通过抗肾上腺能和抗胆碱能的作用得以实现,为合并 OSA 的房颤患者提供了一种可能的辅助治疗手段。

2.4 OSA 与心房重构

Dimitri 等^[26]的研究表明,OSA 与心房重构明显相关,OSA 可引起心房增大、电压减低、局部及广泛的传导异常、窦房结恢复时间延长。这些改变可能解释了房颤易在 OSA 患者中发生与维持的原因。Ramos 等^[27]应用 OSA 大鼠模型发现,慢性周期性的呼吸暂停可促进心房纤维化,间充质干细胞移植治疗可阻止心房纤维化发生。Iwasaki 等^[28]发现,长期 OSA 可明显增加房颤的易感性,其中包括房颤持续时间及可诱导性增加,且长期 OSA 导致心房纤维组织含量明显增加。Zhao 等^[16]用慢性犬 OSA 模型发现,OSA 能够促进心房重构的发生,并从分子生物学角度阐述了以下机制:OSA 缩短了心

房有效不应期,使编码内向整流钾通道、快速延迟整流钾通道、缓慢延迟整流钾通道、瞬时外向钾通道、超速激活的延迟整流性钾通道、乙酰胆碱依赖性钾通道的基因表达量增加,同时减少 L-型钙通道相关编码蛋白表达;通过上调半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-9、磷酸化细胞外信号调节激酶1/2(ERK1/2)、 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA),引起心房的肌细胞凋亡和纤维化的发生;通过上调 β_1 、 β_2 、M2 受体促进交感神经和副交感神经的超神经支配。

此外,OSA 可引起左室质量指数和左心房容积的增加。一项临床研究纳入了 47 例新诊断为 OSA (AHI>15 次/h)的患者,给予 CPAP 干预治疗,分别于治疗前、治疗后 6 个月、12 个月通过心脏核磁共振影像学评估患者心脏功能,结果表明 CPAP 治疗 OSA 可明显减少左室质量指数及左右房的容积指数^[29]。

3 OSA 对房颤治疗的影响

Kanagala 等^[30]的研究表明,对于房颤合并 OSA 的电转复患者,CPAP 有效干预 OSA 1 年后仅 42% 患者房颤复发,而未进行干预的患者 82% 复发房颤。

合并 OSA 的房颤患者不仅电转复治疗的成功率低,而且对药物治疗的反应较差。Monahan 等^[31]探讨了 OSA 对抗心律失常药物(anti-arrhythmic drug, AAD)治疗房颤有效性的影响,结果提示,与合并轻度 OSA 的房颤患者比较,合并重度 OSA 的房颤患者更容易对 AAD 治疗无反应(52% 对 23%, $P < 0.05$),且 AAD 治疗无效者比有效者 AHI 更高。Goyal 等^[32]研究表明,基因型对 AAD 治疗房颤的反应效果部分依赖于 OSA 的严重程度,OSA 越严重其无应答率越高。

大型前瞻性研究表明,OSA 是房颤肺静脉隔离术失败的独立预测因素。未治疗 OSA 的房颤患者射频消融术后复发率高,CPAP 治疗可以提高 PVI 术的成功率^[33-34]。Szymanski 等^[34]的长期、前瞻性队列研究表明,合并 OSA 的房颤患者比不合并者房颤消融术后的复发率更高(65.2% 对 45.6%, $P = 0.003$)。在 30 个月的随访期内,不同严重程度的 OSA 患者房颤的复发情况不同,不合并 OSA、合并轻、中、重度 OSA 的房颤复发率分别为 45.6%、66.2%、57.6%、81.8% ($P = 0.005$)。Fein 等^[35]研究发现,CPAP 是治疗合并 OSA 并实施房颤 PVI 术患者的重要手段,可改善患者无心律失常生存

期。与未治疗 OSA 的患者相比,CPAP 治疗可增加患者无房颤生存率(71.9% 对 36.7%),减少 AAD 的使用及降低 PVI 术后房颤复发率。

4 结语

OSA 不仅促进房颤的发生、发展,而且可降低 PVI 术的成功率,增加房颤管理难度。未来需要更多的前瞻性、多中心、随机化研究进一步阐明两者之间相互作用的机制。

参 考 文 献

- [1] Qaseem A, Dallas P, Owens DK, et al. Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians [J]. *Ann Intern Med*, 2014, 161(3): 210-220.
- [2] Qaseem A, Holty JE, Owens DK, et al. Management of obstructive sleep apnea in adults: A clinical practice guideline from the American College of Physicians [J]. *Ann Intern Med*, 2013, 159(7): 471-483.
- [3] Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences [J]. *Lancet*, 2009, 373 (9657): 82-93.
- [4] Pietzsch JB, Garner A, Cipriano LE, et al. An integrated health-economic analysis of diagnostic and therapeutic strategies in the treatment of moderate-to-severe obstructive sleep apnea [J]. *SLEEP*, 2011, 34(6): 695-709.
- [5] January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(21): 2305-2307.
- [6] Chao TF, Liu CJ, Chen SJ, et al. Incidence and risk of atrial fibrillation in sleep-disordered breathing without coexistent systemic disease [J]. *Circ J*, 2014, 78(9): 2182-2187.
- [7] Goyal SK, Sharma A. Atrial fibrillation in obstructive sleep apnea [J]. *World J Cardiol*, 2013, 5(6): 157-163.
- [8] Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome [J]. *Am J Cardiol*, 1983, 52(5): 490-494.
- [9] Caples SM, Somers VK. Sleep-disordered breathing and atrial fibrillation [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2009, 51 (5): 411-415.
- [10] Gami AS, Hodge DO, Herges RM, et al. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(5): 565-571.
- [11] Gami AS, Friedman PA, Chung MK, et al. Therapy insight: interactions between atrial fibrillation and obstructive sleep apnea [J]. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2005, 2(3): 145-149.
- [12] Szymanski FM, Platek AE, Karpinski G, et al. Obstructive sleep apnoea in patients with atrial fibrillation: prevalence, determinants and clinical characteristics of patients in Polish

- population[J]. *Kardiol Pol*, 2014,72(8):716-724.
- [13] Holmqvist F, Guan N, Zhu Z, et al. Impact of obstructive sleep apnea and continuous positive airway pressure therapy on outcomes in patients with atrial fibrillation-Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF)[J]. *Am Heart J*, 2015,169(5):647-654.
- [14] Somers VK, White DP, Amin R, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease. An American Heart Association/American College of Cardiology Foundation scientific statement from the American Heart Association council for high blood pressure research professional education committee, council on clinical cardiology, stroke council, and council on cardiovascular nursing council [J]. *Circulation*, 2008,118(10):1080-1111.
- [15] Gao M, Zhang L, Scherlag BJ, et al. Low-level vagosympathetic trunk stimulation inhibits atrial fibrillation in a rabbit model of obstructive sleep apnea [J]. *Heart Rhythm*, 2015,12(4):818-824.
- [16] Zhao J, Xu W, Yun F, et al. Chronic obstructive sleep apnea causes atrial remodeling in canines: mechanisms and implications[J]. *Basic Res Cardiol*, 2014,109(5):427.
- [17] Goudis CA, Korantzopoulos P, Ntalas IV, et al. Obesity and atrial fibrillation: A comprehensive review of the pathophysiological mechanisms and links[J]. *J Cardiol*, 2015, 4(2):1016-1025.
- [18] Linz D, Schotten U, Neuberger HR, et al. Negative tracheal pressure during obstructive respiratory events promotes atrial fibrillation by vagal activation[J]. *Heart Rhythm*, 2011, 8(9):1436-1443.
- [19] Nadeem R, Molnar J, Madbouly EM, et al. Serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea: a meta-analysis[J]. *J Clin Sleep Med*, 2013,9(10):1003-1012.
- [20] Liu T, Li G, Li L, et al. Association between c-reactive protein and recurrence of atrial fibrillation after successful electrical cardioversion: a meta analysis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007,49(15):1642-1648.
- [21] 吴 辉,程海旭,丁家望,等. 心房颤动的炎症机制研究进展[J]. *国际心血管病杂志*, 2013,40(4):196-198.
- [22] Maan A, Mansour M, Anter E, et al. Obstructive sleep apnea and atrial fibrillation: Pathophysiology and implications for treatment[J]. *Crit Pathw Cardiol*, 2015,14(2):81-85.
- [23] Alegret JM, Aragones G, Elosua R, et al. The relevance of the association between inflammation and atrial fibrillation [J]. *Eur J Clin Invest*, 2013,43(4):324-331.
- [24] Sahadevan J, Srinivasan D. Treatment of obstructive sleep apnea in patients with cardiac arrhythmias[J]. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2012,14(5):520-528.
- [25] Cintra FD, Leite RP, Storti LJ, et al. Sleep Apnea and Nocturnal Cardiac Arrhythmia: A Populational Study[J]. *Arq Bras Cardiol*, 2014,103(5):368-374.
- [26] Dimitri H, Ng M, Brooks AG, et al. Atrial remodeling in obstructive sleep apnea; implications for atrial fibrillation[J]. *Heart Rhythm*, 2012,9(3):321-327.
- [27] Ramos P, Rubies C, Torres M, et al. Atrial fibrosis in a chronic murine model of obstructive sleep apnea: mechanisms and prevention by mesenchymal stem cells[J]. *Respir Res*, 2014,15(1):54-66.
- [28] Iwasaki YK, Kato T, Xiong F, et al. Atrial fibrillation promotion with long-term repetitive obstructive sleep apnea in a rat model[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014,64(19):2013-2023.
- [29] Colish J, Walker JR, Elmayergi N, et al. Obstructive sleep apnea: effects of continuous positive airway pressure on cardiac remodeling as assessed by cardiac biomarkers, echocardiography, and cardiac MRI[J]. *Chest*, 2012,141(3): 674-681.
- [30] Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 2003,107(20):2589-2594.
- [31] Monahan K, Brewster J, Wang L, et al. Relation of the severity of obstructive sleep apnea in response to anti-arrhythmic drugs in patients with atrial fibrillation or atrial flutter[J]. *Am J Cardiol*, 2012,110(3):369-372.
- [32] Goyal SK, Wang L, Upender R, et al. Severity of obstructive sleep apnea influences the effect of genotype on response to anti-arrhythmic drug therapy for atrial fibrillation [J]. *J Clin Sleep Med*, 2014,10(5):503-507.
- [33] Patel D, Mohanty P, Di BL, et al. Safety and efficacy of pulmonary vein antral isolation in patients with obstructive sleep apnea: the impact of continuous positive airway pressure[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2010, 3(5): 445-451.
- [34] Szymanski FM, Filipiak KJ, Platek AE, et al. Presence and severity of obstructive sleep apnea and remote outcomes of atrial fibrillation ablations—a long-term prospective, cross-sectional cohort study [J]. *Sleep Breath*, 2015, 19(3): 849-856.
- [35] Fein AS, Shvilkin A, Shah D, et al. Treatment of obstructive sleep apnea reduces the risk of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013,62(4):300-305.

(收稿;2015-09-29 修回;2015-12-03)

(本文编辑:梁英超)