

· 综述 ·

## 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征和心房颤动

王蔚然<sup>1</sup>, 孙艳梅<sup>2\*</sup>

(<sup>1</sup> 中国人民解放军总医院第一医学中心心脏介入中心, 北京 100037; <sup>2</sup> 赤峰松山医院心血管内科, 内蒙古自治区 赤峰 024005)

**【摘要】** 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)作为一种广泛存在但诊断率较低的疾病,与高血压、心肌梗死及心功能不全等多种心血管疾病密切相关。近年来,OSAS与心房颤动(AF)之间的联系也越来越受到重视。多项研究认为,OSAS是影响AF负荷的重要因素。炎症及自主神经功能等多种因素被认为是两者之间的内在联系。本文就OSAS与AF的流行病学、病理生理及治疗等方面的相关研究现状进行综述。

**【关键词】** 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征;心房颤动;炎症;自主神经系统

**【中图分类号】** R541.7<sup>+</sup>5

**【文献标志码】** A

**【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2022.06.103

## Obstructive sleep apnea syndrome and atrial fibrillation

WANG Wei-Ran<sup>1</sup>, SUN Yan-Mei<sup>2\*</sup>

(<sup>1</sup>Cardiac Intervention Center, First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; <sup>2</sup>Department of Cardiology, Chifeng Songshan Hospital, Chifeng 024005, Inner Mongolia Autonomous region, China)

**【Abstract】** Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS), a widespread disease with a low diagnostic rate, is closely associated with a variety of cardiovascular diseases, such as hypertension, myocardial infarction and cardiac insufficiency. In recent years, more and more attention has been paid to the relationship between OSAS and atrial fibrillation (AF). Studies believe that OSAS is an important factor affecting AF load. Inflammation, autonomic nerve function and other factors are believed to be the intrinsic link between the two. This article reviews the current research on the epidemiology, pathophysiology and treatment of OSAS and AF.

**【Key words】** obstructive sleep apnea syndrome; atrial fibrillation; inflammation; autonomic nervous system

Corresponding author: SUN Yan-Mei, E-mail: sunxiaomei898@163.com

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)是以睡眠期间出现的由上呼吸道阻塞导致的反复呼吸暂停,伴间歇性氧饱和度降低等为主要临床表现的综合征。近年来,研究表明OSAS可以引起包括炎症、氧化应激、低氧血症和高碳酸血症等多种病理生理的改变,而这些改变被认为是导致心房颤动(atrial fibrillation, AF)发生的重要机制。因此,越来越多的研究关注OSAS与AF之间的关系,并证实OSAS是AF的重要危险因素,参与AF的发生及发展。《2020年欧洲心脏病学会心房颤动诊断和管理指南》建议OSAS患者应机会性筛查AF,同时将OSAS的管理作为预防AF发生及发展的重要手段。本文对OSAS与AF的相关研究现状作一综述,以为临床对疾病的预防、诊断与治疗提供参考。

### 1 OSAS和AF联系的临床证据

AF作为最常见的心律失常,据流行病学调查研

究显示,截止2017年全球约有AF患者3760万人,占总人口的0.51%<sup>[1]</sup>。AF可引起血栓栓塞(脑卒中、动脉栓塞)及心力衰竭等严重并发症,是死亡的独立预测因子。随着老龄化人口的增多和慢性病发病率的增高,AF的发生率和患病率持续增加。近年来,OSAS发病率也呈上升趋势。有研究发现,约20%的成年人至少患有轻度OSAS,约7%的成年人患有中重度OSAS<sup>[2]</sup>。男性、高龄以及肥胖人群更容易出现OSAS。进一步分析发现,AF患者中21%~74%合并有不同程度的OSAS<sup>[3]</sup>。大量的临床研究已经证实,OSAS会增加AF的发生概率。睡眠与心脏健康研究首次证实阻塞性睡眠呼吸暂停可使AF发病风险增加4倍<sup>[4]</sup>。相似的,Gami等<sup>[5]</sup>对3542例于心血管内科就诊的患者进行分析,发现OSAS是AF的独立危险因素,且OSAS的严重程度对AF的影响存在差异。呼吸暂停低通气指数每增加1分,AF风险增加1.3倍。最近一项涉及19837名

人群的荟萃分析指出,OSAS患者发生AF的概率是正常人群的2倍<sup>[6]</sup>。此外,OSAS会导致射频消融术后AF的复发。一项纳入720例行AF射频消融术患者的前瞻性研究发现,在进行肺静脉隔离治疗后,OSAS组AF复发率为51%,无OSAS组为30%<sup>[7]</sup>。

## 2 OSAS和AF联系的可能机制

### 2.1 炎症反应

炎症被认为是AF的重要发病机制,而OSAS诱导的缺氧可激活巨噬细胞,导致单核细胞趋化蛋白-1和基质金属蛋白酶-9等炎症介质的产生,引发系统性炎症反应。有研究报道,OSAS患者白介素6(interleukin-6,IL-6)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ ,TNF- $\alpha$ )及C反应蛋白等炎症因子显著升高,且升高程度与OSAS严重程度分级呈正相关<sup>[8]</sup>。既往研究发现,IL-6和TNF- $\alpha$ 可通过抑制肌浆内质网钙-磷酸腺苷酶的转录,引起钙超载的发生,从而诱发延迟后除极。此外,钙超载还会造成心肌损伤,导致心肌间质纤维化的发生,从而诱发心房内和心房间的传导阻滞或折返,促使AF的发作<sup>[9]</sup>。有研究发现,在小鼠中过表达TNF- $\alpha$ 还会导致钾离子通道相关蛋白表达的下调,降低钾离子通道密度<sup>[10]</sup>。同时,TNF- $\alpha$ 的上调会引起缝隙连接蛋白40的缺乏<sup>[11]</sup>,从而共同导致动作电位延长及离散度的增加,为AF的发生提供电生理基础。

### 2.2 氧化应激

近年来,越来越多的研究发现氧化应激与OSAS和AF密切相关。Linz等<sup>[12]</sup>在OSAS动物模型的心房肌中发现磷酸腺苷降低和活性氧集聚,提示OSAS可导致氧化应激发生。而有研究表明,活性氧的集聚可通过影响Ryanodine受体引起钙火花的出现,诱发AF<sup>[13]</sup>。此外,活性氧还可直接作用于蛋白激酶C,从而增强晚Na电流<sup>[14]</sup>,提高AF的易感性。OSAS患者多伴有反复出现的低氧或高碳酸血症,也可能导致心脏结构改变,包括心房纤维化和心房扩大等。Stevenson等<sup>[15]</sup>研究发现,OSAS患者出现慢性低氧血症时,低氧诱导因子-1 $\alpha$ 、转化长因子- $\beta$ 1和基质金属蛋白酶-9的表达水平升高,且与心房纤维化程度呈正关。另有基础研究证实,缺氧或高碳酸环境可激活心肌细胞中核因子 $\kappa$ B的活性,导致其与钠离子编码基因SCN5A结合增加,引起Nav1.5表达下降,最终产生传导延迟及不应期离散度增加,为AF的发生提供结构基础<sup>[16]</sup>。

### 2.3 胸内压改变

OSAS患者阻塞暂停期间反复强迫吸气,从而

导致胸内负压反复和大幅度波动。有研究发现,OSAS患者阻塞暂停期间胸内压力可 $<-30$  cm水柱,较正常人群显著降低<sup>[17]</sup>,而这种病理性的胸腔压力改变可能在AF的发生与发展中发挥重要作用。一方面,胸腔压力的改变可引发心房机械牵拉、回心血流增加、心肌跨壁压力增大,引起心房舒张功能障碍,从而导致传导不均一性的增加及心房不应期的缩短,为AF的发生创造电生理基础<sup>[18]</sup>。另一方面,长期持续的胸腔压力改变,还可导致IL-6表达水平升高,基质金属蛋白酶-2及缝隙连接蛋白表达水平降低,从而促使心肌纤维化的发生,诱发AF<sup>[19]</sup>。

### 2.4 自主神经功能紊乱

自主神经功能紊乱在OSAS相关AF的发生发展中也发挥了重要作用。近年来有研究发现,OSAS可导致自主神经张力升高。该研究采用OSAS的动物模型,于主动脉、上腔静脉和右肺动脉交界处的神经节丛直接测定神经活动,可见明显增高的迷走及交感神经张力。其潜在机制可能为OSAS时强迫吸气产生的气管内负压,会激活胸腔内的迷走神经,从而导致低氧血症及炎症反应,直接诱发交感神经亢进<sup>[20]</sup>。而迷走神经激活会导致心房肌细胞不应期离散度的增加,交感神经激活会导致心房有效不应期的缩短<sup>[21]</sup>,二者均为AF发生及维持的必要条件。Tavares等<sup>[22]</sup>通过比较心脏自主神经节损毁前后OSAS动物模型的AF诱发率及电生理指标,发现干预心脏自主神经可有效抑制OSAS所导致的心房不应期的缩短及AF的发生。此外,OSAS所导致的交感神经的激活一方面可使内向整流钾通道激活,导致心房有效不应期的缩短;另一方面可通过刺激肾素-血管紧张素-醛固酮系统,引发心肌纤维化,为AF的发生提供结构及电学基础<sup>[23]</sup>。Shantha等<sup>[24]</sup>发现肾交感神经消融可减少心肌纤维化程度,降低OSAS患者AF的发病率。Gao等<sup>[25]</sup>研究证实,对兔OSAS模型给予低水平迷走交感干刺激,可有效降低OSAS导致的心房不应期的缩短,从而抑制AF的发生。

### 2.5 其他

近年来,肥胖对OSAS和AF的影响越来越受到重视。肥胖会引起高血压、胰岛素抵抗、胸内压升高、冠心病及炎症等全身病理性改变,导致OSAS和AF的发病率显著增加。Young等<sup>[26]</sup>发现,体质量指数(body mass index,BMI)与OSAS的发生呈正相关。一项包括16项研究共123429例患者的荟萃分析发现,BMI与AF风险之间线性相关,且肥胖者

AF 的风险较正常人群增加了近 50%<sup>[27]</sup>。OSAS 患者由于间歇性缺氧易出现胰岛素抵抗,导致糖尿病的患病率明显升高。有研究发现,糖尿病患者发生 AF 的风险明显高于非糖尿病患者,且糖尿病病程与 AF 风险增加呈线性相关<sup>[28]</sup>。此外,年龄增长、男性、饮酒、吸烟、高血压和心力衰竭等因素也是 OSAS 和 AF 的共同危险因素,这可能是 OSAS 和 AF 常合并出现的原因<sup>[26]</sup>。

### 3 持续性正压通气治疗对 OSAS 合并 AF 的影响

持续性正压通气(continuous positive airway pressure, CPAP)是临床中最常使用的 OSAS 治疗方式。部分的观察性临床研究发现,合理的 CPAP 能有效减少 OSAS 患者的 AF 负荷。虽然受限于较小的样本量及研究方法,但研究结果仍可提示,CPAP 治疗对 OSAS 患者 AF 负荷的影响,独立于心率控制、抗心律失常药物的使用及射频消融等传统干预因素<sup>[29]</sup>。此外,CPAP 对预防 AF 的进展也可能发挥积极作用。Holmqvist 等<sup>[30]</sup>对 1 841 例同时伴有 AF 及 OSAS 的患者进行分析,发现 CPAP 可预防阵发性 AF 进展为持续性 AF。Fein 等<sup>[31]</sup>对 62 例 OSAS 合并 AF 的患者进行射频消融术后的复发情况进行分析,发现 CPAP 可有效降低 OSAS 患者术后 AF 的发作(33%和 66%)。Li 等<sup>[32]</sup>研究发现,OSAS 可增加射频消融术后 30%的 AF 复发概率,而采取 CPAP 治疗则能降低 55%~77%的复发概率。然而,近年来亦有文章指出,CPAP 对 OSAS 患者发生 AF 的预防作用值得商榷。McEvoy 等<sup>[33]</sup>对重度 OSAS 患者进行 CPAP 治疗后的心血管事件发生情况进行分析,并未发现 CPAP 治疗对 AF 有预防作用。鉴于上述研究结果的差异,CPAP 对 AF 的预防及治疗作用仍需要更多的大样本随机对照实验进行验证。

### 4 总结

近年来,越来越多的临床研究提示 OSAS 与 AF 密切相关,针对 OSAS 的治疗可有效降低 AF 的发生率,阻止 AF 的发展。但这些研究多为小样本的观察性研究,相关结果的准确性仍需进一步的大样本、多中心对照研究进行验证。此外,关于 OSAS 导致 AF 的内在机制的研究仍较少,合适的动物模型的建立可能有利于进一步明确 OSAS 相关 AF 的发生机制。最后,进一步明确及控制 OSAS 合并 AF 人群的相关危险因素,对疾病诊治十分必要。

### 【参考文献】

- [1] Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: an increasing epidemic and public health challenge[J]. *Int J Stroke*, 2021, 16(2): 217-221. DOI: 10.1177/1747493019897870.
- [2] Lopez-Jimenez F, Sert Kuniyoshi FH, Gami A, et al. Obstructive sleep apnea; implications for cardiac and vascular disease[J]. *Chest*, 2008, 133(3): 793-804. DOI: 10.1378/chest.07-0800.
- [3] Linz D, McEvoy RD, Cowie MR, et al. Associations of obstructive sleep apnea with atrial fibrillation and continuous positive airway pressure treatment: a review[J]. *JAMA Cardiol*, 2018, 3(6): 532-540. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.0095.
- [4] Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease; cross-sectional results of the sleep heart health study[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 163(1): 19-25. DOI: 10.1164/ajrccm.163.1.2001008.
- [5] 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. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.08.060.
- [6] Youssef I, Kamran H, Yacoub M, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for atrial fibrillation: a meta-analysis[J]. *J Sleep Disord Ther*, 2018, 7(1): 282. DOI: 10.4172/2167-0277.1000282.
- [7] 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. DOI: 10.1007/s11325-014-1102-x.
- [8] Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, et al. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness; role of sleep disturbance and obesity[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82(5): 1313-1316. DOI: 10.1210/jcem.82.5.3950.
- [9] Zouaoui Boudjeltia K, Van Meerhaeghe A, Doumit S, et al. Sleep apnea hypopnea index is an independent predictor of high-sensitivity C-reactive protein elevation[J]. *Respiration*, 2006, 73(2): 243-246. DOI: 10.1159/000090201.
- [10] Jeong EM, Liu M, Sturdy M, et al. Metabolic stress, reactive oxygen species, and arrhythmia[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2012, 52(2): 454-463. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2011.09.018.
- [11] Rutledge C, Dudley S. Mitochondria and arrhythmias[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2013, 11(7): 799-801. DOI: 10.1586/14779072.2013.811969.
- [12] Linz D, Wirth K. Intrathoracic pressure oscillations during obstructive apneas disturb ventricular repolarisation[J]. *Eur J Appl Physiol*, 2012, 112(12): 4181. DOI: 10.1007/s00421-012-2485-7.
- [13] Köhler AC, Sag CM, Maier LS, et al. Reactive oxygen species and excitation contraction coupling in the context of cardiac pathology[J]. *J Cell Cardiol*, 2014, 73: 92-102. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2014.03.001.
- [14] Ma J, Luo A, Wu L, et al. Calmodulin kinase II and protein kinase C mediate the effect of increased intracellular calcium to

- augment late sodium current in rabbit ventricular myocytes[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2012, 302(8): C1141-C1151. DOI: 10.1152/ajpcell.00374.2011.
- [15] Stevenson IH, Roberts-Thomson KC, Kistler PM, *et al.* Atrial electrophysiology is altered by acute hypercapnia but not hypoxemia; implications for promotion of atrial fibrillation in pulmonary disease and sleep apnea[J]. *Heart Rhythm*, 2010, 7(9): 1263-1270. DOI: 10.1016/j.hrthm.2010.03.020.
- [16] Van Wagoner DR. Oxidative stress and inflammation in atrial fibrillation: role in pathogenesis and potential as a therapeutic target[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2008, 52(4): 306-313. DOI: 10.1097/FJC.0b013e31817f9398.
- [17] 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. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.05.077.
- [18] Somers VK, Abboud FM. Chemoreflexes — responses, interactions and implications for sleep apnea[J]. *Sleep*, 1993, 16(8 Suppl): S30-S33.
- [19] 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. DOI: 10.1007/s00395-014-0427-8.
- [20] Di Fusco SA, Pignalberi C, Santini L, *et al.* Arrhythmias and sleep apnea; physiopathologic link and clinical implications[J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2020, 57(3): 387-397. DOI: 10.1007/s10840-020-00707-z.
- [21] Sharifov OF, Fedorov VV, Beloshapko GG, *et al.* Roles of adrenergic and cholinergic stimulation in spontaneous atrial fibrillation in dogs[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43(3): 483-490. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.09.030.
- [22] Tavares L, Rodríguez-Mañero M, Kreidieh B, *et al.* Cardiac afferent denervation abolishes ganglionated plexi and sympathetic responses to apnea: implications for atrial fibrillation[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2019, 12(6): e006942. DOI: 10.1161/CIRCEP.118.006942.
- [23] Arias MA, García-Río F, Alonso-Fernández A, *et al.* Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function; effects of nasal continuous positive airway pressure in men[J]. *Circulation*, 2005, 112(3): 375-383. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.501841.
- [24] Shantha GP, Pancholy SB. Effect of renal sympathetic denervation on apnea-hypopnea index in patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and meta analysis[J]. *Sleep Breath*, 2015, 19(1): 29-34. DOI: 10.1007/s11325-014-0991-z.
- [25] 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. DOI: 10.1016/j.hrthm.2014.12.024.
- [26] Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults[J]. *JAMA*, 2004, 291(16): 2013-2016. DOI: 10.1001/jama.291.16.2013.
- [27] Wanahita N, Messerli FH, Bangalore S, *et al.* Atrial fibrillation and obesity results of a meta-analysis[J]. *Am Heart J*, 2008, 155(2): 310-315. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.10.004.
- [28] Romero-Corral A, Caples SM, Lopez-Jimenez F, *et al.* Interactions between obesity and obstructive sleep apnea; implications for treatment[J]. *Chest*, 2010, 137(3): 711-719. DOI: 10.1378/chest.09-0360.
- [29] 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. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.03.037.
- [30] Holmqvist F, Guan N, Zhu Z, *et al.* Impact of obstructive sleepapnea 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. DOI: 10.1016/j.ahj.2014.12.024.
- [31] 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. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.03.052.
- [32] Li L, Wang ZW, Li J, *et al.* Efficacy of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with obstructive sleep apnoea with and without continuous positive airway pressure treatment: a meta-analysis of observational studies[J]. *Europace*, 2014, 16(9): 1309-1314. DOI: 10.1093/europace/euu066.
- [33] McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, *et al.* CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(10): 919-931. DOI: 10.1056/NEJMoa1606599.

(编辑: 和雨璇)