

- coated balloon for the treatment of femoropopliteal lesions; five-year outcomes from the IN. PACT SFA randomized trial[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2019, 12(6):e007702
- [19] 褚现明,李冰,安毅,等. 炎症与动脉粥样硬化关系研究进展[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2010, 10(3):184-188.
- [20] Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, et al. Clinical relevance of C-reactive protein during follow-up of patients with acute coronary syndromes in the Aggrastat-to-Zocor Trial[J]. *Circulation*, 2006, 114(4):281-288.
- [21] Antonopoulos AS, Papanikolaou E, Vogiatzi G, et al. Anti-inflammatory agents in peripheral arterial disease[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2018, 39:1-8.
- [22] Vucic E, Calcagno C, Dickson SD, et al. Regression of inflammation in atherosclerosis by the LXR agonist R21945: a noninvasive assessment and comparison with atorvastatin[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2012, 5(8):819-828.
- [23] Li Y, Zhou Q, Hu Z, et al. 5-Aminolevulinic acid-based sonodynamic therapy induces the apoptosis of osteosarcoma in mice [J]. *PLoS One*, 2015, 10(7):e0132074.
- [24] 王巍,程佳丽,孙鑫,等. 5-氨基酮戊酸介导的声动力疗法诱导巨噬细胞和泡沫细胞凋亡[J]. 中国动脉硬化杂志, 2016, 24(4):339-344.
- [25] Sun X, Guo S, Yao J, et al. Rapid inhibition of atherosclerotic plaque progression by sonodynamic therapy[J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(1):190-203.
- [26] 李贺,田野,田振. 声动力疗法引起的细胞自噬在肿瘤和动脉粥样硬化中的研究进展[J]. 基础医学与临床, 2018, 38(11):1620-1624.

收稿日期:2019-08-05

睡眠呼吸障碍与心力衰竭并发心房颤动的相关性研究现状

鲁星琴¹ 莫乔莹¹ 陈凤梅¹ 姚亚丽²

(1. 兰州大学第一临床医学院,甘肃 兰州 730000; 2. 兰州大学第一医院心脏中心,甘肃 兰州 730000)

【摘要】睡眠呼吸障碍与心律失常是心力衰竭常见的合并症,两者相互影响,相互作用,共同促进心力衰竭患者生活质量恶化,住院率和死亡率增加。研究已证实睡眠呼吸障碍与多种心血管疾病的发生及发展具有相关性,但睡眠呼吸障碍与心力衰竭患者心律失常的因果关系仍未明确。现阐述睡眠呼吸障碍与心力衰竭患者发生心房颤动的相关性研究的现状及持续正压通气治疗在这部分人群中的治疗价值。

【关键词】睡眠呼吸障碍;心力衰竭;心房颤动;心脏性猝死;持续正压通气治疗

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.02.021

Research Status of Association Between Sleep-disordered Breathing and Atrial Fibrillation in Patients with Heart Failure

LU Xingqin¹, MO Qiaoying¹, CHENG Fengmei¹, YAO Yali²

(1. The First School of Clinical Medicine of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China; 2. Heart Center of The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China)

【Abstract】Sleep-disordered breathing and arrhythmia are common complications of heart failure. They interact with each other and promote the deterioration of quality of life, the increase of hospitalization rate and mortality in patients with heart failure. Studies have confirmed that sleep-disordered breathing is related to the occurrence and development of various cardiovascular diseases, but the causal relationship between sleep-disordered breathing and arrhythmia in patients with heart failure is still unclear. The purpose of this article is to elaborate the research status of the correlation between sleep-disordered breathing and atrial fibrillation in patients with heart failure and the therapeutic value of continuous positive pressure ventilation in this part of the population.

【Key words】Sleep-disordered breathing; Heart failure; Atrial fibrillation; Sudden cardiac death; Continuous positive pressure ventilation therapy

睡眠呼吸障碍(sleep-disordered breathing, SDB)是由于上气道阻力增加或呼吸中枢驱动障碍等原因导致的低通气或呼吸暂停,并由此引发一系列的病理生理改变和临床症状的症候群。主要包括阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)和中枢性睡眠

呼吸暂停(central sleep apnea, CSA)两大类。临床常见的致病因素有上气道解剖异常(鼻咽部狭窄、鼻甲肥厚、鼻中隔偏曲)及肥胖、男性、高龄和内分泌紊乱等,多导睡眠图是目前诊断金标准。横断面及回顾性研究已证实 SDB 与心力衰竭患者并发心房颤动有

关。而交感神经功能失调被认为是导致这种风险增加的原因之一。通过总结现有的研究来阐述 SDB 与心力衰竭患者并发心房颤动的具体病理生理机制及持续正压通气治疗在这部分人群中的治疗价值。

1 心力衰竭的定义及流行病学现状

心力衰竭是一组临床综合征,是由各种疾病引起的心脏结构或功能改变,患者常以呼吸困难、体力活动明显下降或体液潴留就诊。《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》根据射血分数将心力衰竭划分为:射血分数降低性心力衰竭[左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) < 40%]、射血分数保留性心力衰竭(LVEF > 50%)和中间范围射血分数心力衰竭(LVEF 40% ~ 49%)^[1]。心力衰竭影响着全球约 2 300 万人,造成了巨大的医疗负担^[2]。美国每年有 30 万 ~ 40 万人猝死。大多数猝死是心脏性,主要与结构性心脏病或心脏原发性心律失常引起的心律失常有关^[3]。由于医疗水平的提高,心力衰竭患者的生存率有所提高,但死亡率仍居高不下,5 年内死亡率为 50%。

2 SDB 与心力衰竭

2.1 SDB 的类型

SDB 常见的类型为 OSA 和 CSA。每小时睡眠中呼吸暂停和低通气事件的平均数量称为:呼吸暂停-低通气指数(apnea-hypopnea index, AHI)。美国睡眠医学会利用 AHI 定义 CSA。AHI < 15/h 为无或轻度睡眠呼吸暂停,15/h ≤ AHI ≤ 30/h 为中度呼吸暂停,AHI > 30/h 为重度睡眠呼吸暂停^[4]。

2.2 SDB 在心力衰竭患者中的流行病学特点

睡眠心脏健康研究利用便携式心肺监测装置筛查健康人群发现,轻度和中度 OSA 的流行率范围分别为 3% ~ 28% 和 1% ~ 14%。使用多导睡眠监测仪, Lanfranchi 等^[5]发现 66% 的无症状左心室收缩功能不全患者合并中至重度睡眠呼吸暂停(55% 患有 CSA, 11% 患有 OSA)。而射血分数保留性心力衰竭患者中的患病率较低,约为 25% (4% 患有 CSA)。但是几项研究心力衰竭人群的结果显示 SDB 总体患病率各不相同(范围为 47% ~ 81%),可能与不同的人口统计学标准(年龄、性别、种族)风险有关,不同人群的因素(肥胖和合并症)、AHI 截止时间和心力衰竭的严重程度有关。

2.3 SDB 在心力衰竭患者中的发病机制

夜间睡眠中交感神经活性增强、胸腔压力变化和血流动力学紊乱目前被认为是 SDB 加速心力衰竭进展的主要病理生理机制^[6]。交感神经兴奋导致外周血管收缩、心动过速和肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活引起水钠潴留。夜间睡眠中吸气肌运动导致胸腔负压,静脉回心血量增加引起前负荷增加,室间隔左偏影响了左室功能。同时在胸内负压变化期间,跨

壁压力的增加进一步削弱了衰竭的左心室处理增加的前负荷的能力,继发后负荷增加。另外血压和心率的波动影响血管内皮细胞的切变应力,再加上反复低氧血症,可能导致内皮功能紊乱,随后的血管收缩、高血压以及心肌蛋白调节和纤维化可能对左心室舒张功能产生不利影响^[7]。

3 SDB 与心力衰竭患者心律失常的相关性研究进展

心力衰竭患者常合并各种心律失常,常见的为房性心律失常(心房颤动和心房扑动)及室性心律失常(非持续性室性心动过速、持续性心动过速和心室颤动)。心脏性猝死是心力衰竭最常见的死亡原因,约占射血分数降低性心力衰竭患者死亡的 50%,射血分数保留性心力衰竭患者死亡的 25% 左右^[8]。尽管新型血管紧张素受体脑啡肽酶双重抑制类药物(ARNI)的出现打破了传统治疗心力衰竭的“金三角”模式, PARADIGM-HF 研究也发现 ARNI 降低心血管死亡或心力衰竭住院风险 20%,降低全因死亡率 16%,欧美指南也同步对 ARNI 进行 I 类推荐,同时证据显示埋藏式心律转复除颤器的植入可以降低心力衰竭患者全因死亡率和心律失常性死亡,但没有研究证明上述治疗措施能够预防心力衰竭患者心律失常的发生^[9]。

3.1 SDB 在心力衰竭并发心房颤动患者中的病理生理机制

首先,夜间低氧血症时,交感和迷走神经同时激活,诱发心动过速,同时激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统引起水钠潴留;其次,在呼吸暂停期间,气道阻塞导致胸腔负压增加,引起跨壁压力梯度增加,从而导致心房钠尿肽水平增加,引起心房伸展和重构,最终通过机械电反馈机制诱发心房颤动^[10];另外,研究也发现氧化应激、炎症反应和凝血异常等机制也参与^[11]。在 OSA 合并心房颤动患者中,C 反应蛋白水平升高已被注意到^[12]。

3.2 SDB 与心力衰竭患者心房颤动的相关性研究

心房颤动是临床常见的持续性心律失常,常合并心力衰竭和脑卒中^[13]。其发病率与年龄的增加及伴发的疾病密切相关。目前心房颤动与心力衰竭的因果关系仍不明确,在 Framingham 研究中,41% 的心房颤动合并心力衰竭患者首先出现心力衰竭,38% 的患者首先出现心房颤动,其余 21% 的心房颤动和心力衰竭同时发生。但无论射血分数降低性心力衰竭还是射血分数保留性心力衰竭,伴有心力衰竭和心房颤动的患者预后都明显较差^[14]。Mehra 等^[15]分析了睡眠心脏健康研究的 2 个样本中的夜间心律失常,这两个样本分别为 228 例严重睡眠呼吸紊乱(AHI ≥ 30/h)的受试者和年龄、性别、种族相匹配的 338 例无睡眠呼吸暂停(AHI < 5/h)的受试者。结果显示严重 SDB 组心房颤动的发病率远远高于后者(4.8% vs 0.9%)。最近对 8 个队列研究的 meta 分析表明,OSA 的存在增加了

心房颤动发展的风险, RR 为 1.70 (95% CI 1.53 ~ 1.89)^[16]。在合并心力衰竭和冠心病的患者中,同时存在 OSA 的患者心房颤动的患病率甚至更高。一项前瞻性观察研究^[17]纳入了 267 例慢性稳定性心力衰竭患者,排除既往明确诊断过 SDB 的患者,使用心肺多导睡眠图筛查患者是否存在 SDB。研究起初就发现 26% 新发心房颤动患者,267 例患者中有 43% 的患者出现 $AHI \geq 15/h$ 的 CSA,25% 的患者出现 $AHI > 30/h$ 的严重 CSA。多变量分析显示在排除年龄、使用洋地黄和左心房大小等因素后,心房颤动与左心收缩功能不全患者出现严重 CSA 存在显著相关性,但与轻度 CSA 无关。一项为期 12 年的纵向研究^[18],主要涉及 OSA 诊断后转诊的中年男性患者,结果显示 $AHI > 5/h$,血氧饱和度 $< 90\%$ 是心房颤动的重要预测因素。在中老年男性的前瞻性研究中发现,发生心房颤动的患者比例与 OSA 严重程度增加相关,然而,调整混杂因素后,OSA 与心房颤动发生率之间没有显著相关性,相反,心房颤动的显著预测因子是 CSA,这与心房颤动发生率增加 2 ~ 3 倍有关。目前需要大量临床随机试验验证 OSA 与心房颤动的相关性。

4 持续正压通气的治疗在心力衰竭合并心律失常中的应用

4.1 持续正压通气在 SDB 合并心力衰竭患者中的研究现状

持续正压通气(continuous positive airway pressure, CPAP)在整个呼吸周期提供持续压力(通常为 5 ~ 10 cm H_2O),不仅能防止咽部塌陷,还可以防止肺水肿继发肺泡塌陷,增加肺泡复原,改善气体交换,从而减少呼吸暂停和低通气发生。CPAP 可以改善心力衰竭患者白天嗜睡、乏力及一些生活质量指标和体力评分。在 55 例心力衰竭和 OSA 患者的随机对照试验中,夜间 CPAP 持续 3 个月后患者 LVEF 增加[(5.0 ± 1.0)% vs (1.0 ± 1.4)%, $P = 0.04$]。Kaneko 等^[19]研究发现,即使是一个夜晚,CPAP 也能降低收缩压[从 (126 ± 6) mm Hg (1 mm Hg = 0.133 3 kPa) 降至 (116 ± 5) mm Hg, $P = 0.02$],降低心率[从 (68 ± 3) 次/min 降至 (64 ± 3) 次/min, $P = 0.007$],此外左室收缩末期内径与常规药物治疗比较有明显改善。2013 年 ACC/AHA 心力衰竭实践管理组指出 CPAP 可以提高心力衰竭合并睡眠呼吸暂停患者的射血分数,能有效地改善心功能,认为 CPAP 可以用于治疗心力衰竭。但是目前少有研究证实 CPAP 能改善心力衰竭患者全因死亡率及心血管终点事件的发生。

4.2 CPAP 治疗心房颤动合并 SDB

观察性研究数据显示 CPAP 治疗能显著降低心房颤动的复发率,即使是在电复律或消融治疗后。Rivas 等^[20]通过观察 153 例心房颤动术后合并 OSA 患者 CPAP 的疗效发现,OSA 患者的 CPAP 治疗使心房颤

动复发风险降低 60% (HR 0.41, 95% CI 0.22 ~ 0.76, $P < 0.01$)。在对 698 例接受 CPAP 治疗的患者和 549 例非 CPAP 患者的 meta 分析中,心房颤动调搏后的 OSA 患者接受 CPAP 治疗后复发风险降低 44%,而且对于更年轻、更肥胖的男性患者获益最多^[21]。近期有关心房颤动诊治的文献中也将 OSA 作为心房颤动手术及导管消融后复发的危险因素,并推荐对其进行相关治疗。

5 总结

心力衰竭是各种疾病的终末阶段,心力衰竭时由致命性心律失常引起的猝死是普通人的 6 ~ 9 倍,占心力衰竭患者死亡原因的 50%。尽管心力衰竭相关的生物标志物已有很多,但目前还没有任何生物标志物能够识别 SDB。此外,绝大多数心力衰竭患者缺乏典型的 SDB 症状,如白天嗜睡、注意力不集中、头痛、烦躁和夜间失眠等,导致 SDB 的诊断率不高,目前住院期间完善多导睡眠监测检查仍然是诊断金标准。现有的关于 SDB 与心房颤动关系的研究数据大多来自横断面和回顾性研究,但 SDB 各亚型与心房颤动的研究数据很多,未来需要进行大规模、前瞻性随机试验,以确定 SDB 与心力衰竭患者并发心房颤动的因果关系及确切机制,并评估相关治疗对心房颤动的发展、预后的意义。

参考文献

- [1] 张建军. 接轨国际指南,彰显中国特色—《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》解读[J]. 中国临床医生杂志, 2019, 47(4): 398-402.
- [2] 李慧,齐国先. 老年射血分数保留的心功能不全研究进展[J]. 心血管病学进展, 2016, 37(4): 354-357.
- [3] Kuriachan VP, Sumner GL, Mitchell LB. Sudden cardiac death[J]. West Virginia Medical J, 2015, 40(4): 133-200.
- [4] Grimm W, Koehler U. Cardiac arrhythmias and sleep-disordered breathing in patients with heart failure[J]. Int J Mol Sci, 2014, 15(10): 18693-18705.
- [5] Lanfranchi PA, Somers VK, Braghiroli A, et al. Central sleep apnea in left ventricular dysfunction: prevalence and implications for arrhythmic risk[J]. Circulation, 2003, 107(5): 727-732.
- [6] Spaak J, Egri ZJ, Kubo T, et al. Muscle sympathetic nerve activity during wakefulness in heart failure patients with and without sleep apnea[J]. Hypertension, 2005, 46(6): 1327-1332.
- [7] Kasai T, Floras JS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease: a bidirectional relationship[J]. Circulation, 2012, 126(12): 1495-1510.
- [8] Corrado D, Zorzi A, Vanoli E, et al. Current challenges in sudden cardiac death prevention[J]. Heart Fail Rev, 2020, 25(1): 99-106.
- [9] Lewis EF, Craggett BL, McMurray JJV, et al. Health-related quality of life outcomes in PARADIGM-HF[J]. Circ Heart Fail, 2017, 10(8): e003430.
- [10] Pearse SG, Cowie MR. Sleep-disordered breathing in heart failure[J]. Eur J Heart Fail, 2016, 18(4): 353-361.
- [11] Murata A, Kasai T. Treatment of central sleep apnea in patients with heart failure: now and future[J]. World J Respir, 2019, 9(1): 4-10.
- [12] Namtvedt SK, Randby A, Einvik G, et al. Cardiac arrhythmias in obstructive sleep apnea (from the akershus sleep apnea project)[J]. Am J Cardiol, 2011, 108(8): 1141-1146.
- [13] 苏春芳. 心房颤动最新抗凝治疗进展[J]. 心血管病学进展, 2012, 33(3): 424-428.
- [14] Kotecha D, Piccini JP. Atrial fibrillation in heart failure: what should we do?

- [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(46): 3250-3257.
- [15] Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, et al. Sleep Heart Health Study Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 173(8):910-916.
- [16] Zhao E, Chen S, Du Y, et al. Association between sleep apnea hypopnea syndrome and the risk of atrial fibrillation: a meta-analysis of cohort study[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018:521586.
- [17] Grimm W, Sass J, Sibai E, et al. Severe central sleep apnea is associated with atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction[J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2015, 38(6):706-712.
- [18] May AM, Blackwell T, Stone PH, et al. Central sleep disordered breathing predicts incident atrial fibrillation in older males[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193(7):783-791.
- [19] Kaneko Y, Floras JS, Usui K, et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(13):1233-1241.
- [20] Rivas M, Ratra A, Nugent K. Obstructive sleep apnea and its effects on cardiovascular diseases: a narrative review[J]. *Anatol J Cardiol*, 2016, 15(11):944-950.
- [21] Qureshi WT, Nasir UB, Alqalyoobi S, et al. Meta-analysis of continuous positive airway pressure as a therapy of atrial fibrillation in obstructive sleep apnea[J]. *Am J Cardiol*, 2015, 116(11):1767-1773.

收稿日期:2019-08-15

心房颤动合并冠心病患者 经皮冠脉介入术后抗栓治疗的研究进展

张金晶 吕建峰 周敬群 代文静 黄迪 孙培媛
(三峡大学附属仁和医院心血管内科, 湖北 宜昌 443000)

【摘要】 心房颤动合并冠心病患者经皮冠脉介入术后的抗栓治疗是临床工作者所面临的一个困境。传统的三联疗法即口服抗凝药 + 阿司匹林 + P2Y₁₂ 抑制剂出血率较高, 现多项随机对照试验表明, 新型口服抗凝药 + P2Y₁₂ 抑制剂疗法较传统三联疗法在不明显增加心血管不良事件的基础上能减少出血事件, 但三联疗法较三联疗法孰优孰劣还不能下定论。未来的研究或许会为这类患者的治疗提供一个最优的疗法。现介绍这类患者抗栓疗法的最新进展, 为临床实践提供参考。

【关键词】 三联治疗; 心房颤动; 经皮冠脉介入术; 抗栓治疗

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.02.022

Antithrombotic Therapy in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention

ZHANG Jinjing, LYU Jianfeng, ZHOU Jingqun, DAI Wenjing, HUANG Di, SUN Peiyuan
(Department of Cardiology, Affiliated Renhe Hospital of Three Gorges University, Yichang 443000, Hubei, China)

【Abstract】 Antithrombotic treatment for patients with atrial fibrillation complicated with coronary artery disease after percutaneous coronary intervention poses a treatment dilemma to clinical workers. Traditional triple antithrombotic therapy comprising of aspirin, a P2Y₁₂ inhibitor and an oral anticoagulant is associated with high bleeding rates, now some randomized controlled trials have shown that dual antithrombotic therapy comprising of NOACs and P2Y₁₂ inhibitor can reduce bleeding events without significantly increasing ischemic events than triple antithrombotic therapy. Nevertheless, it may be too early to declare dual or triple therapy as a winner. Future research may provide an optimal treatment for these patients. This review will introduce the latest researches on antithrombotic therapy about these patients, and provide reference for clinical practice.

【Key words】 Dual antithrombotic therapy; Atrial fibrillation; Percutaneous coronary intervention; Antithrombotic therapy

心房颤动是临床上常见的心律失常, 常导致卒中及主要心血管不良事件(major adverse cardiovascular events, MACE), 且患病率随着年龄的增加而增加^[1]。约 1/3 的

心房颤动患者合并冠心病, 其中 15% 以上的患者有必要行经皮冠脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)^[2]。目前心房颤动行 PCI 后患者最佳的抗栓疗法尚