



文献综述

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与迷走型心房颤动的相关性分析

张懿, 沈琳

上海中医药大学附属龙华医院心病科

摘要: 心房颤动 (atrial fibrillation, AF) 作为临床上最多见的心律失常之一, 具有很高的致残率和致死率, 可能导致脑卒中、心脏猝死、心衰、认知障碍等多种并发症, 然目前尚缺乏有效防治 AF 的方法。阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS) 作为可能导致 AF 重要且可治疗的疾病之一, 具有极大的临床研究意义。本文将从西医发病机制和中医病因病机两方面分析 OSAHS 与迷走型 AF 的相关性, 以期 AF 的防治提供新思路。

关键词: 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征; 迷走神经; 心房颤动; 痰瘀; 营卫不和

通讯作者: 沈琳: cathylin927@126.com

Received: 30 March 2023

Revised: 30 May 2023

Accepted: 21 June 2023

前言

心房颤动 (atrial fibrillation, AF) 作为临床上最多见的心律失常之一, 具有很高的致残率和致死率。2017 年全球共有 304.6 万例房颤新病例在数据库中登记, 全球房颤的流行率为 375.74 亿例 (占全球人口的 0.51%), 发病率及流行率在过去 20 年中均有明显增长, 分别达到 31% 和 33%。预计未来 30 年这一数据还将继续攀升, 至 2050 年房颤所带来的医疗经济负担将增长超过 60%, 成为最大的流行病和公共卫生挑战之一。^[1] 且其危害性亦不容小觑, 可能导致脑卒中、心脏猝死、心衰、认知障碍等多种并发症。然目前尚缺乏有效防治 AF 的方法。近年来, 大量研究发现阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS) 与 AF, 尤其是与迷走型 AF 的关系密切。阻塞性睡眠呼吸暂停 (obstructive sleep apnea, OSA) 可促进 AF 的发生、发展, 且这种危险因素独立于高血压、

肥胖和 BMI。此外, OSAHS 还可能增加 AF 患者的栓塞风险。^[2] 因此 OSAHS 作为可能导致 AF 重要且可治疗的疾病之一, 具有极大的临床研究意义。本文将从西医发病机制和中医病因病机两方面分析 OSAHS 与迷走型 AF 的相关性, 以期 AF 的防治提供新思路。

1. 西医发病机制

1.1 胸内压改变

反复上气道塌陷阻塞是 OSAHS 的特征性表现, 为抵抗这一现象, 阻塞暂停期间的吸气力增大, 可引起胸腔内压反复而迅速的变化, 研究表明最高可达 -80cmH₂O。胸内压的反复波动可引起血流动力学和心脏结构的急性改变, 如左室跨壁压和后负荷明显增加, 左心室顺应性降低, 心房伸展致左房增大、电重构等。^[3] 胸腔负压增大可迅速增加心脏回心血量, 同时还可导致血压的升高和波动。高血压

和心脏重构已被证明是心房颤动的危险因素之一。另有研究表明回心血量增加,^[4] 心房过度舒张,可刺激心房钠尿肽 (atrial natriuretic peptide, ANP) 的释放。ANP 作为心脏重构的保护因子,其释放增加从侧面表明 OSAHS 参与了心脏重构和心肌损伤。

1.2 反复发作的低氧血症和高碳酸血症

OSAHS 引起的间歇性缺氧 (intermittent hypoxia, IH) 是心脏重构的最有力诱因之一。反复缺氧-复氧可通过诱导氧化应激反应,致使心肌细胞的内质网钙离子失稳,导致间质胶原蛋白增多、心肌细胞肥大及内皮间质转分化,增加左室心肌细胞外基质的被动硬度及心肌纤维化。^[5] Peter Razeghi 等人通过动物实验发现低氧血症通过增加大鼠心肌泛素 b 的表达介导了心肌重塑过程。^[6] 低氧血症和高碳酸血症还可通过对中枢和外周化学感受器的刺激,从而影响交感神经活动,导致血管收缩,血压升高。另一方面 OSAHS 患者体内儿茶酚胺水平明显增加,过度激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS), 不仅可产生升压作用,其中血管紧张素及醛固酮是心室重构的促进因子,尤其是醛固酮,参与心肌细胞肥大,心室结构重塑的发生。Hang-Mee Yeung 等人通过对大鼠 OSA 模型的实验研究发现慢性间歇性缺氧 (CIH) 可增大大鼠收缩压水平,^[7] 显著提高炎症细胞因子 (TNF- α 、IL-6 和 COX-2) 和纤维标记 (PC1 和 TGF- β) 的表达水平,恶化 I/R 期间心肌细胞中的 SR-Ca²⁺ 稳态,从而介导心肌损伤和心脏纤维化。

1.3 炎症反应

细胞因子具有促进炎症和抑制炎症的双重作用。近年来免疫细胞群被认为参与了心房颤动的发生与发展,其中细胞因子可通过影响心脏的传导系统导致房颤的发生。^[8] IH 可通过介导 NF- κ B 信号通路,调节基质金属蛋白酶转录,上调 IL-6、TNF- α 等炎症因子及 TGF- β 的表达。研究证实 OSA 患者体内 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 水平与夜间反复缺氧明显相关,^[9] 而 CRP 和 IL-6 的升高与未来房颤的发展密切相关。黏附分子也是一类重要的促炎症介质,其水平可作为反映血管内皮

细胞功能紊乱的敏感指标。OSA 患者体内黏附分子表达明显上调,不仅可诱导动脉粥样硬化,还被认为是房颤的重要风险预测因素。^[10]

1.4 自主神经功能紊乱

迷走型 AF 相对于交感型 AF 而言,多发生于夜间或休息时,男性多见,25~65 岁多发,常为特发性、孤立性 AF,不伴有心脏器质性的改变。

大量研究发现,自主神经系统参与了 AF 的发生和维持,其机制可能是通过高水平迷走神经刺激诱发心肌膜上离子电流的变化,从而影响心房的有效不应期,同时缩短了动作电位时程、增加了动作电位时程的离散度,通过形成折返电路的方式,诱导 AF 的发生。^[11] 另一方面,迷走神经刺激作用于肺静脉可改变其电生理特征,大大缩短肺静脉各个部位,特别是肺静脉远端的有效不应期,从而降低 AF 的发生阈值。^[12]

越来越多的证据表明,心脏自主神经系统 (autonomic nervous system, ANS) 是联系 OSA 和 AF 的重要桥梁。OSA 导致的酸中毒、缺氧、高碳酸血症和肺动脉压升高,都可增加心脏 ANS 活动,从而导致血流动力学和电生理变化,增加 AF 的敏感性。^[13] 一项犬 OSA 模型的实验研究表明心脏 ANS 与呼吸暂停造成的 AF 之间存在密切联系,研究结果支持了心脏 ANS 介导心房心肌对呼吸暂停的电生理反应作用。^[14] Gao 等人通过对兔 OSA 模型的观察研究发现,^[15] 对其进行低水平迷走交感干的刺激,使得其心房有效不应期 (AERP) 有效延长,从而有效抑制房颤的诱发。OSA 导致的夜间低氧血症是引起迷走神经过度兴奋的重要原因之一,也是加重其心脏传导功能不良的重要诱因。

1.5 心房传导阻滞

OSAHS 患者心脏传导阻滞发生率增加。长期的间歇低氧以及低氧血症可直接损害心血管系统,影响窦房结功能,增加异位起搏点的兴奋性,从而诱发心律失常。夜间低氧血症引起迷走神经张力增加,从而加重 OSA 患者的心动过缓及传导节律障碍,缺氧还可延长心房不应期、降低传导速度并增加传导的异质性。研究表明,OSA 严重程度还与 p 波宽度明显相关,中重度患者的 p 波离散度增加,可能是因 OSA 患者肺动脉高压、心房负荷

增加所致。Deftereos 等通过前瞻性研究发现,心房传导阻滞(inter-atrial block, IAB)每延长1 ms, AF 的发生率即增加7%。而p波越宽,由阵发性房颤进展为慢性房颤的概率越大。且进展性IAB为新发房颤的最强预测因子。

2. 中医病因病机

OSAHS 虽为现代医学概念,但中医有关睡眠时鼾声呼吸的记载远早于现代医学,近年来随着研究的深入,中医学者正式将其命名为“鼾症”。鼾症亦为本虚标实之证,其中标实以痰浊、血瘀为主。丁元庆等人认为鼾症的基本病因乃各种因素导致的脏腑失调、营卫不和,^[16]以致痰结血瘀,壅阻气道,出现寐时呼吸不畅。中医学中也无“房颤”这一病名,但根据其临床特点可归属于中医“心悸”、“怔忡”、“短气”等范畴。历代医家对心悸的认识各有千秋,但总不离虚实二端,虚以气虚、血虚为主,实以痰火、血瘀为要。国医大师严世芸教授将心悸的病因病机归纳总结为“邪、情、痰、虚、瘀”,^[17]认为痰饮、水湿、瘀血等有形之邪可痹阻心脉,心神失养而致心悸。由此可见,鼾症与心悸存在共同的病理机制,一定条件下可相互转化。

2.1 鼾症因“痰瘀”而致“心悸”

“痰瘀”是鼾症和心悸共同的病理因素和病理产物。《诸病源候论》中首次提出了“肥人多鼾眠”的观点。巢元方认为肥人多病痰湿,久则郁热成瘀,痰瘀互结,阻隘气道,发为鼾眠。《石室秘录》对此也载有论述:“肥人多痰,乃气虚也”。指出肥胖之人脾胃气虚,水液不归正化,而致痰饮内生。肥胖之人多喜食肥甘厚腻,且缺少活动,喜坐喜卧。正如《内经》所言“久卧伤气”,损脾碍胃,脾胃虚损,日久则“多湿多痰”,气机升降不利,冲击咽喉而致鼾眠候。清代医家李用粹认为该病的病理因素在于痰湿,中痰升达于肺,阻塞清窍以致鼾眠有声。痰凝日久痹阻经脉,血行不畅则瘀血渐生,痰瘀互结可进一步阻隘气道,以致鼾声连连,甚则呼吸暂停。《丹溪心法》云“惊悸病本为心虚,在惊为痰,在悸为饮。”其人或外感六淫,或内伤脾胃,使脏腑气化失司,津液代谢障碍,停聚于体内而成痰饮。痰性粘滞,着而难去,气机因而阻滞;气机不畅,

则血行瘀阻,日久瘀血渐成。痰浊、血瘀痹阻心脉,扰动心神,以致心悸阵作。临床上,痰浊、血瘀往往相伴而见,互相转化。正如唐容川《血证论》云:“血积既久,也能化为痰水。”“痰水之壅,由瘀血使然。”痰瘀互为因果,相互滋生,在AF的病理演变过程中,具有病理产物和致病因素的双重特性,因此在AF的治疗中尤为重要。

鼾症因“痰瘀”加重而致“心悸”。脾胃为气机升降之枢纽、气血生化之源,脾宜升则健,胃宜降则和。鼾症患者体内痰湿素盛,湿浊困于脾胃,运化功能失司,水液不归正化,水气上逆停聚于胸膈,以致心阳不振、心神不宁;脾胃乃后天之本,鼾症患者脾胃虚弱,生化乏源,气血不足,不能濡养心脉,心失所养则见心悸,气虚无力推动血行,瘀血渐生,日久痰瘀互结闭阻心脉,亦可发为心悸;鼾症患者,痰湿之体,易从热化,痰火上扰心神,症见心悸怔忡。故鼾症患者若不及早干预,脾胃渐虚,痰瘀渐生,闭阻心脉,或失所养,或受其扰,则多致心悸。

2.2 鼾症因“营卫不和”而致“心悸”

鼾症的发生与饮食、运动息息相关,^[19]而饮食运动责之脾胃,关乎营卫。营卫之气,皆由脾胃运化的水谷精微所化生,与自然界吸入的清气共同化生为宗气,积于胸中贯心脉而行呼吸。营卫不和,则呼吸不利发为鼾症。反之呼吸受阻,亦可致营卫失和。迷走型AF多为功能性AF,无器质性改变,多以气血阴阳不足为本,渐而酿生痰湿、瘀血等有形实邪。众多医家指出营卫不和、气机升降失调是导致痰浊、瘀血等病理性产物不断累积的根本原因。^[18]《难经·十四难》首次提出:“损其心者,调其营卫”。正如《灵枢·营卫生会》载:“人受气于谷,谷入于胃,以传于肺,五脏六腑,皆以受气,其清者为营,浊者为卫。”营在脉中,化赤为血,以滋心阴;卫在脉外,温养脏腑,以充心阳;营卫和谐,阴平阳秘,心神得安。“卫气行于阴二十五度,行于阳二十五度,分为昼夜,故气至阳而起,至阴而止。”心为火脏,位居于胸中。胸为阳,火亦为阳,两阳相合,故《内经》称其为“阳中之太阳”。心阳亏虚,则心脏无法维持正常节律。迷走型AF常于夜间发作,夜间正值阴阳交汇之际,卫阳不足,营阴

涩滞，血行失常，则可见心悸、脉结代；营阴不足，不能引卫气入阴，卫气浮越于外，则夜不安眠、心神不宁。

鼾症因“营卫失和”而致心悸。夜间阳气入里，血运迟缓，鼾眠者多痰瘀，浊阴邪气客于脏腑，气机被扰，营卫之气运行异常，心血瘀阻更甚，故迷走型 AF 发生前多有窦性心动过缓。

讨论与总结

OSAHS 与迷走型 AF 关系密切，可通过影响 ANS 从而诱导 AF 的发生。从中医学角度分析，痰瘀是 OSAHS 和 AF 的共同病机及病理产物，营卫不和是二者的发病基础，提示其在疾病的发生、发展上密切相关、相辅相成。首份全球 OSAHS 的流行病学研究分析了来自 17 项研究覆盖 16 个国家的可靠流行数据，^[20] 估计全球约有 9.36 亿 30-69 岁的成年人患有不同程度的 OSAHS，其中近半数达到了中重度水平，并且研究发现中国是患病率最高的国家。然而无论是患者或者医务人员对 OSAHS 的知晓率及重视程度都严重不足。临床上或可通过早期识别 OSAHS，及早干预，从而达到防治 AF 的作用。

OSAHS 相关的迷走型 AF 应以预防为主。多项研究表明，早期干预 OSAHS，可有效提高 AF 的临床疗效、降低其复发率。正如《素问·四气调神大论》言：“是故圣人不治已病，治未病，不治已乱，治未乱，此之谓也。夫病已成而后药之，乱已成而后治之，譬犹渴而穿井，斗而铸锥，不亦晚乎。”对于未出现心悸的鼾症患者，应遵循中医治未病之既病防变的理念，临床症见鼾声呼吸者应及时干预，去除可能导致心悸的各种病理因素。

中医药治疗鼾症历史经验丰富、临床疗效显著、安全性高。鼾症总属本虚标实之证，痰浊、血瘀为其标，气血阴阳不足为其本，标实者痰瘀阻滞经络，气机受扰，营卫运行不畅而失和，本虚者化生乏源，营卫之气虚衰而失和。故笔者认为对于临证主诉有鼾声呼吸者，在活血化痰豁痰的同时，要注重调理脾胃，正所谓“中气立，则营卫流行而不失其和”，营卫之气化生于水谷精微，并依赖后天水谷精微的充养，故可佐以温阳健脾之品，以图标本同治。且无论是否有心悸之感，均可加入宁心安神之品，

先安未受邪之地。冀以此文对 AF 的治疗提供新思路。

References

1. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: an increasing epidemic and public health challenge. *Int J Stroke*. 2021;16(2):217-21.
2. Pengo MF, Faini A, Grote L, Ludka O, Joppa P, Pataka A. Impact of sleep apnea on cardioembolic risk in patients with atrial fibrillation: data from the ESADA cohort. *Stroke*. 2021;52(2):712-5.
3. Liu J, Su XL, Yao FC. Obstructive sleep apnea and atrial fibrillation. *Advances in Cardiovascular Diseases*. 2019;40(4):630-3. (in Chinese)
4. Sun H, Shi JP, Li M, Chen X. Impact of continuous positive airway pressure treatment on left ventricular ejection fraction in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2013;8(5):e62298.
5. Zhou J, Li BG. Research progress on the relationship between obstructive sleep apnea hypopnea syndrome and cardiovascular disease. *Military Medical Journal of Southeast China*. 2020;22(5):505-9. (in Chinese)
6. Razaghi P, Baskin KK, Sharma S, Young ME, Stepkowski S, Essop MF, et al. Atrophy, hypertrophy, and hypoxemia induce transcriptional regulators of the ubiquitin proteasome system in the rat heart. *Biochem Biophys. Res Commun*. 2006;342(2):361-4.
7. Yeung HM, Hung MW, Lau CF, Fung ML. Cardioprotective effects of melatonin against myocardial injuries induced by chronic intermittent hypoxia in rats. *J Pineal Res*. 2015;58(1):12-25.
8. Wu SY, Lin L, Chen JY, Huang WQ. Research progress on the role in pathogenesis of

- T lymphocyte subsets and their cytokines in atrial fibrillation. *Geriatrics Research*. 2021;2(2):61-4. (in Chinese)
9. Zhang ZX, Zhang H, Wang BJ, Yan J, Pang JX. Review on the association between obstructive sleep apnea and inflammation response and vascular regulation. *Progress in Modern Biomedicine*. 2014;14(19):3779-83. (in Chinese)
 10. Mendez IJ, Manemann SM, Bell EJ, Larson NB, Decker PA, Guerrero MA, et al. Adhesion pathway proteins and risk of atrial fibrillation in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1):436.
 11. Zhu JW, Jiang JQ. Therapeutic effect of vagus nerve intervention in cardiovascular disease. *Advances in Cardiovascular Diseases*. 2020;41(3):301-5. (in Chinese)
 12. Jiao HC, Wei Z, Sun TT, Zheng SM. The mechanism of autonomic nervous system in the occurrence and maintenance of paroxysmal atrial fibrillation. *First Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio-Cerebrovascular Disease*. 2018;16(2):213-6. (in Chinese)
 13. Tavares L, Lador A, Valderrábano M. Sleep apnea and atrial fibrillation: role of the cardiac autonomic nervous system. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*. 2021;17(1):49-52.
 14. Tavares L, Rodríguez-Mañero M, Kreidieh B, Ibarra-Cortez SH, Chen JX, Wang SF, et al. Cardiac afferent denervation abolishes ganglionated plexi and sympathetic responses to apnea: implications for atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2019;12(6):e006942.
 15. Gao M, Zhang L, Scherlag BJ, Huang B, Stavrakis S, Hou YM, et al. Low-level vagosympathetic trunk stimulation inhibits atrial fibrillation in a rabbit model of obstructive sleep apnea. *Heart Rhythm*. 2015;12(4):818-24.
 16. Ding YQ, Wang J, Yu C. Research on the disease mechanism of snoring disease and the diagnosis and treatment. *Shandong Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2021;40(2):111-5. (in Chinese)
 17. Wang YQ, Zhang W, Shen L, Xu Y, Yang AD, Li Y, et al. Clinical experience by professor Yan Shiyun in the treatment of palpitations. *Shandong Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2020;39(3):273-6. (in Chinese)
 18. Zhang LL. Professor Yuan Haibo experience of treating Yang deficiency core water disease research [master]. Henan: Henan Traditional Chinese Medicine University; 2013. (in Chinese)
 19. Ding YQ. Review of nutrient and defense theory in canon of medicine. *Journal of Shandong University of Traditional Chinese Medicine*. 2017;41(1):3-7. (in Chinese)
 20. Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med*. 2019;7(8):687-98.

บทความปริทัศน์

การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะหยุดหายใจขณะนอนหลับกับภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด สั้นพลั่วจากเส้นประสาทวากัส

จาง อี้, เลิ่น หลิน

แผนกโรคหลอดเลือดหัวใจ โรงพยาบาลหลงหัว สังกัดมหาวิทยาลัยการแพทย์แผนจีนเซี่ยงไฮ้

บทคัดย่อ: ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพลั่ว (atrial fibrillation, AF) เป็นความผิดปกติของการเต้นของหัวใจที่พบบ่อยในทางคลินิก มีอัตราการเสียชีวิต และการเกิดภาวะทุพพลภาพสูง อาจนำไปสู่โรคหลอดเลือดสมอง ภาวะหัวใจช็อค ภาวะหัวใจล้มเหลว ความบกพร่องทางการรับรู้ และอาการแทรกซ้อนที่เกี่ยวข้องอื่นๆ แต่ในปัจจุบันยังขาดวิธีการป้องกันและรักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพลั่วที่มีประสิทธิภาพ ส่วนภาวะหยุดหายใจขณะนอนหลับ (obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS) เป็นโรคที่สามารถทำให้เกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพลั่วได้และเป็นโรคที่สามารถรักษาได้ ซึ่งมีความสำคัญในการวิจัยทางคลินิกอย่างมาก บทความนี้จะวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของกลไกการเกิดโรคในทางแพทย์แผนปัจจุบันและสาเหตุกลไกการเกิดโรคในทางแพทย์แผนจีนระหว่างภาวะหยุดหายใจขณะนอนหลับกับภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพลั่วจากเส้นประสาทวากัส เพื่อนำไปสู่แนวคิดใหม่ในการป้องกันและรักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพลั่ว

คำสำคัญ: ภาวะหยุดหายใจขณะนอนหลับ; เส้นประสาทวากัส; ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นพลั่ว; เสมหะอุดกั้นร่วมกับเลือดคั่ง; หายใจเว้าเสียสมดุล

ผู้รับผิดชอบบทความ: เลิ่น หลิน: cathylin927@126.com

Review Article

Analysis of correlation between obstructive sleep apnea hypopnea syndrome and vagal atrial fibrillation

Zhang Yi, Shen Lin

Department of cardiology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, China

Abstract: Atrial fibrillation (AF), one of the most common arrhythmias in clinical practice, has a high disability rate and fatality rate; and may lead to stroke, sudden cardiac death, heart failure, cognitive impairment and other complications. However, at present, there is still a lack of effective prevention and treatment of AF. As one of the important and treatable diseases that may lead to AF, obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS) has great clinical significance. This paper analyzes the correlation between OSAHS and vagal AF from the pathogenesis of modern medicine and the etiology and pathogenesis of traditional Chinese medicine, in order to provide new ideas for the prevention and treatment of AF.

Keywords: obstructive sleep apnea hypopnea syndrome; vagus nerve; atrial fibrillation; phlegm and blood stasis; disharmony between Ying and Wei

Corresponding author: Shen Lin: cathylin927@126.com