

• 论著-临床研究 •
介入治疗

CPAP 治疗对阻塞性睡眠低通气综合征患者导管消融术后心房颤动复发率影响的 Meta 分析*

杜国栋¹ 吕云辉² 雷强¹ 马磊¹ 相艳¹ 孙睿² 邵党国¹ 苗志斌²

[摘要] **目的:**系统评价持续气道正压通气(CPAP)对阻塞性睡眠低通气综合征(OSA)患者经导管消融术后心房颤动(AF)复发率的影响。**方法:**计算机检索 PubMed、MEDLINE、EMBASE、Cochrane library、知网、万方等数据库,检索时限从建库到2016年10月。严格按照纳入和排除标准筛选文献并提取数据,评价纳入研究的质量后,采用 Stata 14 软件进行 Meta 分析。**结果:**共纳入 6 篇队列研究,共计 1 044 例 OSA 合并 AF 患者。Meta 分析结果显示:CPAP 治疗后 OSA 患者导管消融术后 AF 的复发率显著低于对照组(RR=0.68,95%CI:0.58~0.79,I²=0,P=0.911)。**结论:**CPAP 治疗可有效降低 OSA 患者导管消融术后 AF 的复发率,提示临床医生在诊治 OSA 合并 AF 患者过程中可以考虑使用 CPAP 进行治疗。

[关键词] 持续气道正压通气;阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征;心房颤动;导管消融术

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2017.05.005

[中图分类号] R541.7 **[文献标志码]** A

Effects of CPAP treatment on AF recurrence in patients with obstructive sleep hypopnea syndrome after catheter ablation: A Meta analysis

DU Guodong¹ LV Yunhui² LEI Qiang¹ MA Lei¹ XIANG Yan¹
SUN Rui² SHAO Dangguo¹ MIAO Zhibin²

(¹Faculty of Information Engineering and Automation, Kunming University of Science and Technology, Kunming, 650500, China;²Respiratory Medicine, First People's Hospital of Yunnan Province)

Abstract Objective: To systematically evaluate the effect of continuous positive airway pressure(CPAP) on atrial fibrillation (AF) recurrence rate in patients with obstructive sleep hypopnea syndrome (OSA) after catheter

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No:61163021)

¹昆明理工大学信息工程与自动化学院(昆明,650500)

²云南省第一人民医院呼吸科

通信作者:马磊,E-mail:roy_murray@qq.com

- [29] MUGNAI G, BENFARI G, FEDE A, et al. Tpeak-to-Tend/QT is an independent predictor of early ventricular arrhythmias and arrhythmic death in anterior ST elevation myocardial infarction patients [J]. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2016, 5: 473-480.
- [30] FUKUSHIMA N, TSURUMI Y, JUJO K, et al. Impact of myocardial reperfusion status on QT dispersion after successful recanalization of the infarct-related artery in acute myocardial infarction [J]. J Interv Cardiol, 2014, 27: 252-259.
- [31] SHENTHAR J, DEORA S, RAI M, et al. Prolonged Tpeak-end and Tpeak-end/QT ratio as predictors of malignant ventricular arrhythmias in the acute phase of ST-segment elevation myocardial infarction: a prospective case-control study [J]. Heart Rhythm, 2015, 12: 484-489.
- [32] ZHAO X, XIE Z, CHU Y, et al. Association between Tp-e/QT ratio and prognosis in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction [J]. Clin Cardiol, 2012, 35: 559-564.
- [33] HAARMARK C, HANSEN P R, VEDEL-LARSEN E, et al. The prognostic value of the Tpeak-Tend interval in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction [J]. J Electrocardiol, 2009, 42: 555-560.
- [34] TATLISU M A, OZCAN K S, GUNGOR B, et al. Can the T-peak to T-end interval be a predictor of mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction? [J]. Coron Artery Dis, 2014, 25: 399-404.

(收稿日期:2016-10-22)

ablation. **Method:** The database was retrieved from PubMed, Medline, EMBASE, Cochrane, library, CNKI and Wanfang from inception to October, 2016. The literature was screened in strict accordance with inclusion and exclusion criteria. Stata14 software was used for Meta analysis. **Result:** Six cohort studies involving 1 044 patients with OSA combined with AF were included. Meta analysis results showed that the recurrence rate of AF after CPAP treatment was significantly lower than that in control group ($RR=0.68$, $95\%CI:0.58-0.79$, $I^2=0$, $P=0.911$). **Conclusion:** CPAP can effectively reduce the recurrence rate of AF after catheter ablation in patients with OSA.

Key words continuous positive airway pressure; obstructive sleep apnea hypopnea syndrome; atrial fibrillation; catheter ablation

阻塞性睡眠呼吸暂停 (obstructive sleep apnea, OSA) 是以睡眠过程中上气道部分或完全阻塞导致的间歇性低氧和睡眠结构紊乱的呼吸系统疾病, OSA 患者病情严重更容易导致高碳酸血症、心脑血管等疾病的发生^[1]。目前多项研究表明, OSA 是房颤 (atrial fibrillation, AF) 的独立危险因素。同时合并 OSA 的患者消融术后 AF 复发的可能性比无睡眠呼吸障碍的患者高两倍以上^[2]。持续气道正压通气 (CPAP) 是目前治疗 OSA 最有效的方法, CPAP 治疗可以有效改善患者睡眠质量。目前关于接受 CPAP 治疗是否影响消融术后 AF 的复发风险结论不一致。本文旨在利用 Meta 分析对 CPAP 治疗能否降低 OSA 患者导管消融术后 AF 复发率的效果进行系统评价, 为 OSA 合并 AF 患者的治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

1.1.1 文献纳入标准 ①2016 年 10 月以前公开发表的 CPAP 治疗 OSA 合并 AF 患者的中英文文献; ②研究类型为队列研究; ③研究对象为: 患有 OSA 并进行射频消融的 AF 患者, 其中 OSA 经多导睡眠仪或柏林量表诊断; ④干预措施为: 试验组导管消融并进行 CPAP 治疗, 对照组只进行导管消融; ⑤文献语言限制为中英文。

1.1.2 文献排除标准 ①非队列研究; ②随访时间小于 6 个月; ③重复报道、质量较低或者无可用数据的文献; ④NOS 评分低于 6 分的文献; ⑤非中英文文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、MEDLINE、Embase、Cochrane Library、知网和万方数据库, 检索时间截止到 2016 年 10 月。中文检索词为: “持续气道正压通气”、“阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征”、“房颤”、“心房颤动”、“导管消融”、“射频消融”。英文检索词为: “continuous positive airway pressure”、“obstructive sleep apnea hypopnea syndrome”、“auricular fibrillation”、“catheter ablation”。

1.3 文献筛选和资料提取

1.3.1 文献筛查 由两位人员独立阅读所获得的

文献的题目和摘要, 排除明显不符合纳入标准的文献, 若有同一作者或者同一单位多次发表的文献, 则选择文章质量最高的纳入, 再进一步阅读全文确定是否符合纳入标准。如意见不一致, 咨询第 3 位人员, 由第 3 位确定是否纳入。

1.3.2 资料提取 使用统一的数据提取表进行提取, 提取的资料包括: 第 1 作者姓名、发表年份、患者来源、平均年龄、平均 BMI、男性占比、AF 复发患者所占比例、随访时间等资料。

1.4 纳入研究的方法学质量评价

纳入的研究均采用 NOS 提供的队列研究质量评价标准进行质量评分, 满分为 9 分。

1.5 统计学处理

对入选的文章均采用 Stata 14 进行数据整理和分析, 将 RR 值作为分析统计量, 计算 95% CI。异质性检验采用 χ^2 检验, 检验标准为 $\alpha=0.1$, 并用 I^2 量化异质性。 $I^2>50\%$, $P<0.1$ 时, 认为研究结果之间异质性较大, 差异有统计学意义。研究之间若异质性无统计学意义, 采用固定模型进行分析, 反之采用随机效应模型。采用漏斗图评判发表偏倚。 $P<0.05$ 认为差异具有统计学意义。将纳入的研究, 逐一剔除, 观察研究总效应值的变化, 以检验研究的稳定性。

2 结果

2.1 纳入研究的特点

通过计算机检索数据库, 共检索到中英文文献 256 篇, 阅读文献标题、摘要和全文后, 排除不符合纳入标准的文献, 最终 6 篇文章纳入本研究。纳入研究的基本特征和文献质量评价如表 1。研究对象总计 1 044 例, 其中 OSA 合并 AF 进行 CPAP 治疗的为 544 例, 对照组为 500 例。各项研究中研究对象的一般情况见表 1。

2.2 Meta 分析结果

对最终纳入的 6 篇研究进行异质性检验, 显示 $\chi^2=1.52$, $I^2=0\%$, $P=0.911$, 因此各项研究之间同质性较好, 选用固定效应模型计算 RR 并绘制森林图, 如图 1, 表明 CPAP 治疗 OSA 患者经导管消融后 AF 复发的风险降低 ($RR=0.68$, $95\%CI:0.58\sim0.79$, $P<0.01$)。

表 1 纳入研究的基本特征

Table 1 Literatures characteristics

研究	国家	CPAP 治疗组				对照组				随访时间/月	质量评分
		年龄/岁	BMI	男性比例	复发人数/OSA 人数	年龄/岁	BMI	男性比例	复发人数/OSA 人数		
Jongnarangsin 2008 ^[3]	美国	59±7	NA	NA	9/18	59±7	NA	NA	10/14	7	7
Patel2010 ^[4]	英国	49±8	30±3	71%	105/315	53±12	31±2	77%	178/325	32	7
Fein2013 ^[5]	美国	56±4	29±1	77%	9/32	NA	NA	74%	19/30	12	8
Naruse2013 ^[2]	日本	60±8	NA	NA	25/82	60±9	NA	84%	18/34	18.8	7
Neilan2013 ^[6]	美国	57±10	33±6	81%	25/71	57±10	33±6	74%	48/71	42	8
朱小芳 2014 ^[7]	中国	55±6	NA	58%	4/26	55±2	NA	56%	12/26	12	6

2.3 敏感性分析

将纳入研究逐一剔除,对总的效应值并没有明显的影响,结果如图 2 所示。删除大样本研究 Patel 2010^[4]后,余下的研究合并 RR 值降低为 0.64 (95% CI:0.49~0.83)。

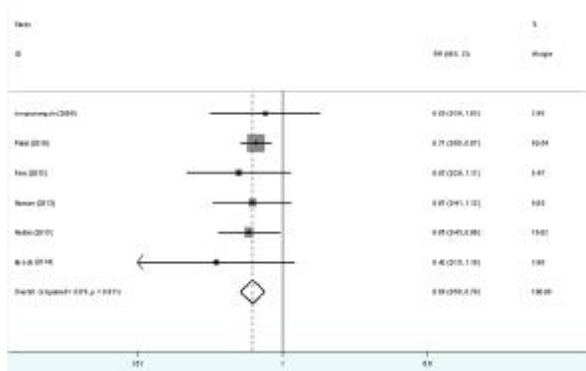


图 1 CPAP 治疗组与对照组导管消融术后 AF 复发风险的森林图

Figure 1 Forest plot of the risk of AF recurrence after catheter ablation in CPAP group and control group

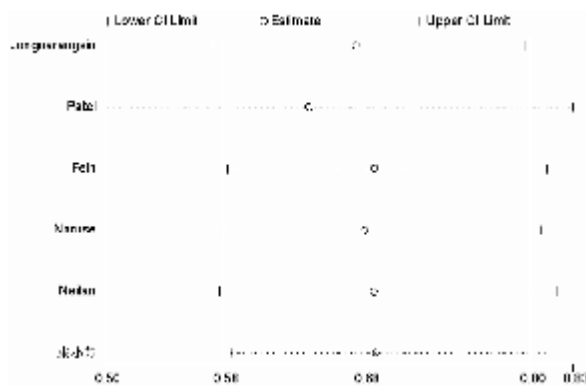


图 2 敏感性分析结果

Figure 2 Results of sensitivity analysis

2.4 发表偏倚

以纳入文献的 RR 值为横坐标,以 SE[log(RR)]为纵坐标绘制漏斗图,漏斗图基本对称,提示纳入文献的发表偏倚不大,见图 3。此外,Begg 和 Egger 检验结果均表明没有显著的发表

偏倚 (Begg 检验: P = 0.260; Egger 检验: P = 0.198)。

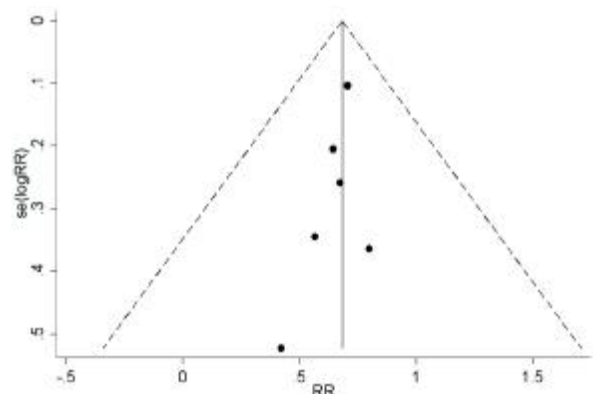


图 3 Meta 分析漏斗图

Figure 3 Funnel plot of Meta analysis

3 讨论

本研究共纳入文献 6 篇,1 044 例患者。Meta 分析结果提示,CPAP 治疗 OSA 可以有效降低导管消融后 AF 复发,同时各研究之间同质性较好。敏感性分析显示,无单个研究可对整体分析结果产生主导性影响。

AF 是临床上最常见的快速性心律失常之一,有较高的发病率和病死率,并且发病率近年来呈现上升趋势^[8-9]。AF 最常见的独立危险因素为高血压性心脏病、急性心肌梗死、心功能不全、先天性心脏病、肺源性疾病等。目前多项研究表明,OSA 也是 AF 的独立危险因素。同时合并患有 OSA 的患者消融术后 AF 复发的可能性比无睡眠呼吸障碍的患者高两倍以上^[2]。OSA 患者导管消融后 AF 复发一直是医学界面临的难题^[5]。近期研究表明,OSA 与心血管事件的发生风险增加有关,CPAP 治疗是否可预防重大心血管事件的发生则尚未确定,CPAP 治疗可明显减轻打鼾和白天嗜睡症状,并改善健康相关的生活质量和情绪^[10]。但是,与常规治疗相比,CPAP 加常规护理治疗并不能防止心血管事件的发生。Fein 等^[5]研究发现,CPAP 可以降低 OSA 合并 AF 患者在肺静脉隔离(pulmonary vein

isolation, PVI)导管消融治疗后的心律失常复发,并且只有 PVI 与 CPAP 疗法相兼容时才对这些患者有效。同时,研究发现对于接受 PVI 术的 OSA 患者中,在不接受抗心律失常药物或反复消融治疗的情况下,CPAP 治疗的患者未发生心律失常的比例高于未治疗组。

Li 等^[11]的 Meta 分析结果显示,合并 OSA 比不合并的患者发生导管消融术后 AF 再发的风险高 31%;而在未接受 CPAP 治疗的 OSA 患者中这一风险增高了 57%。使用 CPAP 治疗导管消融术后 AF 复发的风险与无 OSA 者类似,排除了研究之间的异质性因素后这种相似性也依然存在。同时研究发现,导管消融术后 AF 复发明确与 OSA 相关,接受 CPAP 治疗的 OSA 患者与无 OSA 患者有着相似的导管消融术后 AF 再发率。Shukla 等^[12]Meta 分析结果显示,不论是否进行 PVI,应用 CPAP 均可使 AF 复发风险显著降低 42%。Kanagala 等^[13]研究表明,对于 AF 复发合并 OSA 复发患者,CPAP 有效干预 1 年后,仅 42% 的患者复发,而未进行干预的患者 82% 复发 AF。

本研究的局限性:①纳入文献除 Patel 2010^[4]外样本量均较小,缺少多中心、大样本协作研究;②部分文献均未描述 OSA 患者的病情程度,以及队列研究随访时间过长,使得纳入的研究存在选择偏倚、实施偏倚、测量偏倚的高度可能性;③对于 OSA 患者的诊断部分研究采用柏林量表,可能带来一定的主观臆断。

Meta 分析结果为 CPAP 治疗可以有效降低 OSA 患者导管消融术后 AF 复发提供了确凿证据,因此临床医生在诊治 OSA 合并 AF 患者过程中可以考虑使用 CPAP 进行治疗。

参考文献

- [1] LAM J C, MAK J C, IP M S. Obesity, obstructive sleep apnoea and metabolic syndrome[J]. *Respirology*, 2012, 17:223-236.
- [2] NARUSE Y, TADA H, SATOH M, et al. Concomitant obstructive sleep apnea increases the recurrence of atrial fibrillation following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: Clinical impact of continuous positive airway pressure therapy [J]. *Heart Rhythm*, 2013, 10:331-337.
- [3] JONGNARANGSIN K, CHUGH A, GOOD E, et al. Body mass index, obstructive sleep apnea, and outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2008, 19:668-672.
- [4] PATEL D, MOHANTY P, BIASE L D, 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, 3:445-451.
- [5] FEIN A S, 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, 62:300-305.
- [6] NEILAN T G, FARHAD H, DODSON J A, et al. Effect of sleep apnea and continuous positive airway pressure on cardiac structure and recurrence of atrial fibrillation[J]. *J Am Heart Assoc*, 2013, 2:e000421-e000421.
- [7] 朱小芳, 李良海. 持续正压通气联合导管消融术治疗阻塞性睡眠呼吸暂停综合征伴阵发性房颤患者的疗效观察[J]. *内科急危重症杂志*, 2014, 20(4):264-265.
- [8] 邓婷智, 尹微, 欧柏青. 血管紧张素 II 受体拮抗剂抗心房颤动的研究进展[J]. *临床心血管病杂志*, 2010, 26(1):4-6.
- [9] SCHNABEL R B, YIN X, GONA P, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study[J]. *Lancet*, 2015, 386:154-162.
- [10] MCEVOY R D, ANTIC N A, HEELEY E, et al. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. [J]. *New Engl J Med*, 2016, 375:919-931.
- [11] LI L, WANG Z, 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, 16:1309-1314.
- [12] SHUKLA A, AIZER A, HOLMES D, et al. Effect of obstructive sleep apnea treatment on atrial fibrillation recurrence: A Meta-analysis[J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2015, 1:41-51.
- [13] KANAGALA R, NARAYANA S M, FRIEDMAN P A. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation[J]. *Circulation*, 2003, 107:2589-2594.

(收稿日期:2016-11-24)