

• 老年人肺血管疾病 •

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与肺动脉高压

王 勇, 马晓蓉, 潘 磊

【关键词】 高血压, 肺性; 睡眠呼吸暂停, 阻塞性

【中图分类号】 R563

【文献标识码】 A

【文章编号】 1671-5403(2010)03-03

睡眠呼吸暂停综合征(sleep apnea syndrome)是一种常见的睡眠呼吸调节障碍性疾病,发病率高,且具有一定的潜在危险性。睡眠呼吸暂停综合征分阻塞性、中枢性和混合性三型。其中以阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)最为常见。在20世纪80年代,人们发现慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)患者由于睡眠异常可造成中枢神经系统呼吸驱动力下降和上气道阻力增加,在这一期间,OSAS开始被人们认识,并且发病率随着肥胖人群的增多逐渐上升。OSAS同多种疾病相关,如中风、心肌梗死、心律失常等。一个重要的临床问题是OSAS能否引起肺动脉高压,右心功能异常及右心衰竭等临床症状?随着右心导管、无创多普勒超声及多导睡眠监测技术的广泛应用,为临床提供了新的手段去认识睡眠呼吸紊乱对肺循环和右心的影响。

1 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征

OSAS是指患者在睡眠过程中因上气道完全或不完全闭合所致的呼吸暂停及低通气反复发作30次以上或者平均每小时的呼吸暂停低通气指数(apnea-hypopnea index, AHI) ≥ 5 。OSAS的病理生理基础特点是睡眠过程中频繁发生的短暂呼吸暂停,血氧饱和度降低和睡眠结构紊乱。由于低氧和高碳酸血症长期且反复发作,神经体液调节失衡,

儿茶酚胺、肾素-血管紧张素、内皮素分泌增加,微血管收缩、内分泌功能紊乱和血流动力学改变等变化,引起组织器官缺血缺氧,导致多器官功能损害。OSAS的发生是多种因素的综合作用,目前认为其发生机制主要由于上气道解剖上的狭窄和呼吸控制功能失调。OSAS常见于40岁以上的男性和绝经后的女性,患者多肥胖。临床表现为打鼾且鼾声不规律,反复呼吸暂停和憋醒,夜尿增多,晨

起后头痛,疲乏无力和嗜睡,严重者还可出现记忆力、智力下降,性格改变和性欲减低,甚至意识丧失,猝死。应用多导睡眠生理仪进行整夜睡眠监测,目前仍然是诊断OSAS的“金标准”。具体的诊断标准为典型的夜间睡眠时打鼾及呼吸不规律、白天过度嗜睡,多导睡眠生理仪检测每夜7h睡眠中呼吸暂停及低通气反复发作30次以上,或者AHI ≥ 5 次/h,老年患者大于10次/h。

2 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与肺动脉高压

肺循环高血压是由多种病因引起肺血管床受累而使肺循环阻力进行性增加,最终导致右心衰竭的一类病理生理综合征。目前肺循环血压增高的诊断标准是:在海平面状态下,静息时,右心导管检查肺动脉收缩压 > 30 mmHg (1 mmHg = 0.1333 kPa),和(或)肺动脉平均压 > 25 mmHg,或者运动时肺动脉平均压 > 30 mmHg。除了上述肺循环高血压标准之外,诊断肺动脉高压尚需包括肺毛细血管楔压(pulmonary capillary wedge pressure, PCWP) < 15 mmHg。需要强调,上述标准为右心导管数据,并非无创检查手段估测的数据。WHO肺动脉高压第四次会议(Dana Point, 2008)将肺循环高血压临床诊断分为5大类,其中睡眠呼吸障碍相关性肺动脉高压隶属于第3大类即与呼吸系统疾病或缺氧相关的肺循环高血压。而OSAS是最常见的睡眠呼吸障碍。

2.1 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者肺动脉高压的发病率 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的潜在并发症是肺动脉高压导致慢性肺源性心脏病。但是OSAS中肺动脉高压的确切流行病学仍不是很清楚。慢性肺源性心脏病是Pickwick综合征的典型特点,在40年前由Burwell描述,Tilkian等^[1]和Schroeder等^[2]分别于1976年和1978年调查OSAS患者存在肺动脉高压,其发生率为60%,但该数据的

作者单位:100038 北京市,北京世纪坛医院老年医学科

通讯作者:潘磊, Tel:13910223138, E-mail:leipan61@yahoo.com.cn

样本偏小(22例)。Bradley等^[3]于1985年评价了未经选择的OSAS患者临床肺动脉高压的发病率,观察到12%(6/50)有肺动脉高压。Fletcher等^[4]研究了24例男性合并COPD的OSAS病例,肺动脉高压的发病率为75%。此后有3个研究对象除外了合并COPD和其他心肺疾病的OSAS,Weber应用右心导管测定89例OSAS患者,发现有10%合并肺动脉高压;Sanner的结论是20%;Sajov的研究结果是41%。上述研究的OSAS患者合并肺动脉高压的发病率并不一致,原因在于病例选择的范围和肺高血压的标准及检测方法的不同。

2.2 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征对肺循环的影响 正常睡眠由非快动眼期(non-rapid eye movement, NREM)睡眠和快动眼期(rapid eye movement, REM)睡眠组成。睡眠期间肺动脉压(pulmonary artery pressure, PAP)可呈10~20s周期性波动,收缩压和舒张压可轻度升高4~5 mmHg,但也有少数文献报道PAP在睡眠期间与清醒时无显著差异。OSAS患者睡眠期间每一次呼吸暂停发作时,PAP都出现明显波动,并随呼吸暂停时间延长和低氧血症加重而波动幅度加大。使用经胸壁测定PAP的研究发现,OSAS患者夜间PAP比未调整胸膜腔压力变化的PAP稍有升高^[5~8]。Schafer等^[8]发现肺动脉收缩压从(28±12) mmHg(呼吸暂停开始时)上升到(39±16) mmHg(呼吸暂停结束)。在睡眠的NREM期的第一阶段:肺动脉收缩压及舒张压轻度增加,第二阶段继续增加,在经过呼吸暂停后的3~4个呼吸周期后达到最高,随着患者睡眠中反复发生血氧饱和度下降,PAP的增高在整夜被扩大,REM期较NREM期更明显,在醒后又恢复正常。PAP在REM期较NREM期升高明显的原因可能是:(1)REM期呼吸暂停时间长,血氧饱和度下降较明显,引起的低氧性肺血管收缩较强。(2)肺动脉血管张力在REM期较NREM期高,这可能与REM期交感神经活动性增强有关。

2.2.1 低氧对肺循环的影响 Marrone等^[6]和Schafer等^[8]发现OSAS的急性PAP改变与缺氧程度呈负相关,缺氧可以使小的肺动脉收缩,进一步引起肺血管重构。Bady等^[9]对24例不合并COPD的OSAS患者应用右心导管测定PAP,发现27%(12/44)有肺动脉高压,肺动脉高压患者日间最低PaO₂明显下降,随着SaO₂<80%时间的增加,夜间低氧血症越严重,同时伴有肺功能异常。另有研究发现,接近40%的OSAS患者在清醒时存在中度肺动脉高压。上述结论说明OSAS患者存在肺血管重构,其原因有:睡眠过程中的反复缺氧造成肺血管

对低氧的收缩反应增强,有利于肺血管重构;而肺血管重构又会使小气道功能异常,导致节段性肺缺氧,从而引起相应区域肺血管收缩,两种因素相互影响进一步加重肺血管重构而发展至持续性肺动脉高压^[10]。

2.2.2 胸腔内压力的变化 OSAS患者睡眠呼吸暂停时吸气努力增加→产生巨大的胸腔负压→左心机械性压力增加→静脉回流增加→右心室扩张→损害左室充盈,同时,胸腔负压可以增加左心室的后负荷,这些因素可以使PCWP升高,从而引起毛细血管后性的PAP增加。有研究表明,由胸腔负压改变触发的肺血管阻力增加可以引起NREM期的PAP升高。睡眠呼吸暂停对体循环的影响和对PAP的影响相似,可以推测自主神经反射在调节呼吸暂停时肺血流动力学中扮演一个重要角色^[5,11]。OSAS引起反复的缺氧-复氧,引起氧化应激,损害内皮细胞功能,使内皮细胞NO释放受损,引起血管平滑肌紧张性增加和血管重构。同时夜间反复氧减可使血细胞比容增加,并且血流速度增快,这些机制或许也参与了肺动脉高压的形成。

2.3 OSAS对右心功能的影响 研究表明OSAS可导致右心结构和功能异常。一项90例重度OSAS患者同轻度患者比较研究表明,重度OSAS患者有右室壁增厚,并且有超声证据表明其右心室收缩能力下降^[12]。

综上所述,多种因素参与了PAP的升高,这种变化是轻到中度,其中缺氧性肺血管收缩、胸腔负压的变化、自主神经反射等因素参与其中。OSAS可以引起中度肺动脉高压,重度OSAS可导致右心室功能失调。

3 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征相关肺动脉高压的治疗

由于OSAS患者肺动脉高压一般较轻,因此不需特异性治疗,只需针对OSAS进行治疗。目前OSAS治疗方法有两类:(1)非手术治疗:包括原发病治疗,如减肥、戒烟酒、改变睡眠体位,应用鼻咽气道、口腔矫治器、药物治疗,经鼻持续气道正压通气等^[13];(2)手术治疗。经鼻持续气道正压通气是治疗OSAS的首选方法^[14],有效率在90%以上,这种治疗对于改善OSAS患者夜间发生呼吸暂停和低通气导致的睡眠相关性低氧血症是有效的。对于一些日间仍存在低氧及高碳酸血症的OSAS患者,由于可能并存COPD或肥胖低通气,经鼻双水平气道正压通气可获得更好的依从性及治疗效果^[15,16]。经鼻持续气道正压通气呼吸机在治疗时,

可设置较大的吸气压,增加潮气量,改善V/Q失调,缓解呼吸肌疲劳,克服呼吸肌乏力现象。在清醒状态下以较低的呼气压,可抵抗下气道内源性呼气末正压,避免小气道陷闭。睡眠时以较高的呼气压抵抗上气道阻塞。许多研究表明正压通气治疗明显改善OSAS患者的症状及预后。近期一些研究表明CPAP治疗可降低OSAS肺动脉高压患者的PAP,长期治疗可能会预防OSAS肺动脉高压的发生^[17]。虽然近几年肺动脉高压靶向治疗药物如内皮素受体拮抗剂波生坦、磷酸二酯酶5型抑制剂西地那非等已在临床得到应用,并且已有靶向治疗药物应用于COPD的报道^[18~20],但尚未有靶向治疗药物治疗OSAS相关肺动脉高压的报道。

【参考文献】

- [1] Tilkian AG, Guilleminault C, Schroeder JS, *et al.* Hemodynamics in sleep-induced apnea. Studies during wakefulness and sleep[J]. *Ann Intern Med*, 1976, 85(6):714-719.
- [2] Schroeder JS, Motta J, Guilleminault C. Hemodynamic studies in sleep apnea. In: Guilleminault C, Dement WC, eds. *Sleep Apnea Syndromes* [M]. New York: Alan Liss, 1978. 177-196.
- [3] Bradley TD, Rutherford R, Grossman RF, *et al.* Role of daytime hypoxemia in the pathogenesis of right heart failure in the obstructive sleep apnea syndrome [J]. *Am Rev Respir Dis*, 1985, 131(6):835-839.
- [4] Fletcher EC, Schaaf JW, Miller J, *et al.* Long-term cardiopulmonary sequelae in patients with sleep apnea and chronic lung disease [J]. *Am Rev Respir Dis*, 1987, 135(3):525-533.
- [5] Podszus T, Bauer W, Mayer J, *et al.* Sleep apnea and pulmonary hypertension [J]. *Klin Wochenschr*, 1986, 64(3):131-134.
- [6] Marrone O, Bellia V, Ferrara G, *et al.* Transmural pressure measurements. Importance in the assessment of pulmonary hypertension in obstructive sleep apneas [J]. *Chest*, 1989, 95(2):338-342.
- [7] Marrone O, Bonsignore MR, Romano S, *et al.* Slow and fast changes in transmural pulmonary artery pressure in obstructive sleep apnoea [J]. *Eur Respir J*, 1994, 7(12): 2192-2198.
- [8] Schafer H, Hasper E, Ewig S, *et al.* Pulmonary haemodynamics in obstructive sleep apnoea: time course and associated factors [J]. *Eur Respir J*, 1998, 12(3): 679-684.
- [9] Bady E, Achkar A, Pascal S, *et al.* Pulmonary arterial hypertension in patients with sleep apnoea syndrome [J]. *Thorax*, 2000, 55(11): 934-939.
- [10] Sajkov D, Wang T, Saunders NA, *et al.* Daytime pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea without lung disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 159(5 Pt 1): 1518-1526.
- [11] Podszus T, Greenberg H, Scharf S. Influence of sleep state and sleep disordered breathing on cardiovascular function. In: Saunders NA, Sullivan CE, eds. *Sleep and Breathing* [M]. New York: Marcel Dekker, 1994. 257-310.
- [12] Guidry UC, Mendes LA, Evans JC, *et al.* Echocardiographic features of the right heart in sleep-disordered breathing: the Framingham Heart Study [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 164(6): 933-938.
- [13] Duchna HW, Hauptmeier B, Orth M, *et al.* Daytime ventilatory efficiency in obstructive sleep apnea syndrome—influence of CPAP-therapy [J]. *Pneumologie*, 2007, 61(8): 509-516.
- [14] Steiropoulos P, Tsara V, Nena E, *et al.* Effect of continuous positive airway pressure treatment on serum cardiovascular risk factors in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome [J]. *Chest*, 2007, 132(3): 843-851.
- [15] Boysen PG, Block AJ, Wynne JW, *et al.* Nocturnal pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Chest*, 1979, 76(5):536-542.
- [16] Mehta S, Hill NS. Noninvasive ventilation [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 163(2): 540-577.
- [17] Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, *et al.* Five-year effects of nasal continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnoea syndrome [J]. *Eur Respir J*, 1997, 10(11): 2578-2582.
- [18] Dernaika TA, Beavin M, Kinasevitz GT. Iloprost improves gas exchange and exercise tolerance in patients with pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Respiration*, 2010, 79(5):377-382.
- [19] Stolz D, Rasch H, Linka A, *et al.* A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD [J]. *Eur Respir J*, 2008, 32(3): 619-628.
- [20] Blanco I, Gimeno E, Munoz PA, *et al.* Hemodynamic and gas exchange effects of sildenafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 181(3):270-278.

(收稿日期:2010-05-07)