

· 综 述 ·

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与哮喘

陈佳娣, 张希龙, 孙培莉*

(南京医科大学第一附属医院呼吸与危重症医学科, 南京 210029)

【摘要】 最近研究表明阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)是支气管哮喘急性加重的独立危险因素。OSAHS常涉及睡眠时上气道吸气流受限及气道塌陷,常与日间症状如嗜睡、抑郁、精力难以集中等相关。支气管哮喘常表现为气道慢性炎症、气道高反应、可逆性气道气流受限等。现已有大量学者对其相关性作出研究,但未达成统一共识。目前认为神经反射因素、胃食管反流、气道及全身炎症反应、睡眠结构紊乱、肥胖、心血管疾病、激素治疗及鼻部疾病等可能是OSAHS与哮喘相互影响及作用的机制。本文就OSAHS与哮喘的相关性及其机制作一综述。

【关键词】 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征;哮喘;机制

【中图分类号】 R562.2⁺5

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.04.071

Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome and asthma

CHEN Jia-Di, ZHANG Xi-Long, SUN Pei-Li*

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China)

【Abstract】 Recent studies have suggested that obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS) is an independent risk factor for acute exacerbation of bronchial asthma. OSAHS commonly involves inhaled airflow limitation and upper airway collapse during sleep, and is usually associated with some daytime symptoms such as sleepiness, depression, poor concentration, and so on. Bronchial asthma is usually manifested as chronic inflammation, hyperresponsiveness and reversible airflow limitation of airway. So far, many researchers have investigated this association, however, no consensus has been reached. It is generally regarded that following factors are involved in the interaction mechanisms of OSAHS and asthma, that is, neural reflection, gastroesophageal reflux, airway and general inflammatory response, sleep structure disturbance, obesity, cardiovascular diseases, oral steroid use, nasal disorders, and so on. This article reviewed the association between OSAHS and asthma and its mechanisms.

【Key words】 obstructive sleep apnea hypopnea syndrome; asthma; mechanism

This work was supported by the Project of Clinical Medical Research Center for Respiratory Diseases of Jiangsu Province (BL2012012).

Corresponding author: SUN Pei-Li, E-mail: 1418769991@qq.com

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS)与支气管哮喘都是呼吸内科常见疾病。目前全球至少有3亿哮喘患者,支气管哮喘全球防治倡议(Global Initiative for Asthma, GINA)指南中强调哮喘控制,重视改善哮喘患者的生活质量。目前哮喘控制现状并不乐观,亚太地区的调查结果显示我国哮喘的控制率仅达3%。而难治性哮喘占哮喘患者的5%~10%^[1]。近年已有许多相关性研究表明OSAHS是哮喘控制不佳的独立危险因素,哮喘患者易出现OSAHS,而

合并OSAHS的哮喘患者更易出现夜间哮喘症状,发作频率及药物使用增加。

1 OSAHS与哮喘的概念

OSAHS是指睡时上气道塌陷阻塞而引起的呼吸暂停和通气不足,其临床特点主要包括睡眠时打鼾、日间嗜睡,患者多伴发不同器官损害,生活质量受到严重影响。哮喘是最常见的慢性疾病之一,是由多种细胞和细胞组分参与的气道慢性炎症,临床表现为反复发作的喘息、气急、胸闷或咳嗽等。2006年

收稿日期: 2016-11-07; 修回日期: 2016-11-28

基金项目: 江苏省呼吸病临床医学研究中心项目(BL2012012)

通信作者: 孙培莉, E-mail: 1418769991@qq.com

GINA 指南中采用第4级治疗方案(≥ 2 种控制性药物)尚不能达到理想控制的哮喘患者则称为难治性哮喘。

2 哮喘和 OSAHS 的相关性

哮喘患者易出现打鼾、呼吸暂停、日间嗜睡等症状。瑞典的研究表明,经校正年龄、性别、吸烟习惯后,普通人群的打鼾发病率为10.7%,反复喘息者的发病率为21.3%,确诊哮喘者则为17.0%;呼吸暂停的发病率在普通人群中为6.8%,反复喘息者为17.1%,确诊哮喘者为14.3%^[2]。应用 Berlin 问卷对哮喘患者的调查结果表明,OSAHS 症状在哮喘患者中出现的概率明显高于普通人群^[3]。

哮喘患者易发展为 OSAHS。Wisconsin 睡眠研究中心一项始于1988年、为期8年的睡眠随访研究表明,205例哮喘患者中有84例出现 OSAHS (41%),1287例没有哮喘病史的随访者中只有369例出现 OSAHS (29%),两组差异有统计学意义($P < 0.001$),但 OSAHS 的严重程度无差异。该研究还提示有哮喘病史患者8年后出现 OSAHS 的风险较无哮喘病史患者增加76%,而且这种风险的增加在儿童患者中更明显^[4]。

OSAHS 患者更易出现哮喘控制不佳。Turner-Warwick 调查了7729例哮喘患者,其中74%患者存在至少一周一次的夜间咳嗽和喘息,64%患者每周至少三次因夜间哮喘发作而反复觉醒,40%患者在夜间醒来^[5]。Teodorescu 等^[6]应用睡眠呼吸紊乱评分和哮喘控制问卷评估了472例哮喘患者,结果表明 OSAHS 是哮喘控制不佳的高危因素,且独立于肥胖和其他已知的急性加重因素(如胃食管反流、鼻部疾病等)。此外,对752例哮喘患者进行睡眠呼吸暂停问卷和哮喘控制问卷调查结果表明白日症状持续与夜间反复发作的哮喘患者均存在 OSAHS 高发。Yigla 等^[7]报道不稳定哮喘患者中 OSAHS 的发病率达95.5%。这些研究结果均提示 OSAHS 与哮喘控制不佳有关。

3 OSAHS 引起哮喘反复发作的可能机制

3.1 神经反射因素

哮喘患者气道敏感性增高,反复出现呼吸暂停可使睡眠中气道阻力升高、副交感神经张力增高,后者可刺激大气道黏膜受体,进而引起气道痉挛和夜间哮喘发作^[8]。严重打鼾和呼吸暂停会刺激声门和喉部的神经受体,导致哮喘发作。呼吸暂停时胸腔内负压增高使肺毛细血管容量增加,易引起哮喘

夜间发作^[9]。OSAHS 导致的缺氧常可刺激颈动脉体,引起支气管收缩,此外,缺氧可致气道高反应,出现哮喘发作。

3.2 胃食管反流

睡眠中发生的胃食管反流是夜间哮喘的发作诱因。食管暴露于酸性环境,一方面可增加气道阻力,另一方面可通过副交感神经反射诱发哮喘,治疗胃食管反流可降低夜间哮喘发作、减少哮喘急性加重、改善哮喘相关的生活质量。与肥胖者和酗酒者相比,OSAHS 患者容易出现胃食管反流,发生率为58%~62%^[10,11],两者并存可协同作用导致夜间哮喘加重。

3.3 炎症

OSAHS 患者存在气道炎症(如一氧化氮、白介素-6)^[12,13],后者不仅影响气道口径、气流速率,还会促进气道反应性增高,进而诱发哮喘。OSAHS 患者诱导痰检查结果中中性粒细胞数增多,后者将参与难治性哮喘患者非嗜酸性粒细胞介导的炎症^[14]。OSAHS 可导致全身炎症反应(如C反应蛋白、肿瘤坏死因子- α 水平升高),且与疾病严重程度相关,进而能促进气道炎症反应或直接引起气道平滑肌收缩^[15]。

3.4 睡眠结构紊乱

哮喘患者睡眠质量下降,尤其是夜间哮喘反复发作患者,其多导睡眠监测结果显示自发觉醒增多、睡眠效率下降、睡眠结构紊乱,睡眠结构紊乱进一步使哮喘患者出现 OSAHS。与睡眠剥夺相比,睡眠片段化更易引起上气道阻力增加,导致气道闭合。哮喘引起的睡眠片段化会通过增加气道塌陷性而掩盖或加重并存的 OSAHS,从而使哮喘难以控制^[16]。

3.5 肥胖

相关研究表明肥胖可诱发气道高反应,且肥胖可导致呼吸系统的机械特性改变,加重气道炎症^[17],引起睡眠呼吸暂停。脂肪组织可分泌相关炎症因子如白介素-6、肿瘤坏死因子- α 等,可诱发或加重哮喘症状。

3.6 血管内皮生长因子水平升高

血管内皮生长因子在哮喘的发生中起重要作用,它可诱发气道炎症和高反应,并参与血管重塑,哮喘患者的血管内皮生长因子水平与气道阻塞程度相关。近年研究表明,OSAHS 患者血管内皮生长因子水平升高,且与呼吸暂停低通气指数(apnea-hypopnea index, AHI)、夜间血氧下降相关,如果不治疗 OSAHS,通过这一途径也会促使哮喘反复发作^[18]。

3.7 心功能异常

OSAHS可引起充血性心力衰竭、缺血性心脏病等心脏并发症,是心血管疾病的独立危险因素^[19]。OSAHS患者出现的睡眠结构紊乱、间歇性缺氧及高碳酸血症可致血管内皮细胞损害,进而使心肌缺氧、心肌重塑及心力衰竭加重。研究表明心力衰竭可致气道平滑肌对乙酰胆碱刺激的反应性增高,引起支气管收缩及气道高反应,从而出现夜间哮喘发作^[20]。

3.8 激素治疗

难治性哮喘患者会通过吸入糖皮质激素进行治疗,重症患者甚至会口服激素。Teodorescu等^[21]研究表明,相对于未使用吸入性激素哮喘患者,使用小剂量、中等剂量及大剂量吸入性糖皮质激素的哮喘患者,其发展为OSAHS的风险分别为2.29倍、3.67倍、5.43倍。其发生机制为长期应用激素可使患者出现向心性肥胖和颈围增粗,口服激素还会影响上气道肌肉功能进而增加上气道的可塌陷性,易诱发和加重OSAHS。

3.9 鼻部疾病

哮喘患者常并发慢性鼻窦炎和鼻炎,100%的重症哮喘和82.8%的轻中度哮喘患者CT检查发现有鼻窦炎^[22]。过敏或鼻窦炎引起的夜间鼻充血是一些患者打鼾的独立预测因子,易引起OSAHS,使哮喘恶化^[23],鼻炎及鼻塞可导致气道阻力及流速发生变化,在吸气时使上气道负压升高,进而使气道塌陷造成打鼾及呼吸暂停^[24]。OSAHS患者通过对鼻炎及鼻窦炎的治疗,可显著减小AHI,从而增加哮喘的控制率。

4 治疗

持续正压通气(continuous positive airway pressure, CPAP) 1981年由Sullivan首先提出,已作为OSAHS主要治疗方法,同时能够改善哮喘合并OSAHS患者的症状。CPAP治疗通过提供气道正压可减少外周气道塌陷,降低气道的高反应性及炎症,可改善缺氧,降低全身炎症指标水平。此外,CPAP可通过降低胸腹压力差而减少胃食管反流的发生,从而进一步改善哮喘症状。相关研究表明哮喘合并OSAHS患者使用CPAP治疗可改善夜间哮喘发作,减少支气管扩张剂的使用^[25],但由于人机配合等原因,CPAP并不推荐用于哮喘合并OSAHS的所有患者。

5 小结

哮喘患者常出现OSAHS症状,而OSAHS是难

治性哮喘反复加重的独立因素。由于OSAHS可使哮喘恶化,成为难治性哮喘,反之亦然。美国国家哮喘教育和预防指南已推荐筛查难治性哮喘患者是否存在OSAHS。GINA指南2010年提出5年内减少全球范围内50%因哮喘住院的患者。进一步的研究应着重探讨OSAHS和哮喘的因果关系和最佳治疗。对于难治性哮喘患者OSAHS的及时发现和有效治疗可望使难治性哮喘成为可控制的哮喘。

【参考文献】

- [1] Jang AS. The role of rhinosinusitis in severe asthma[J]. Korean J Intern Med, 2013, 28(6): 646-651. DOI: 10.3904/kjim.2013.28.6.646.
- [2] Larsson LG, Lindberg A, Franklin KA, et al. Symptoms related to obstructive sleep apnea are common in subjects with asthma, chronic bronchitis and rhinitis in a general population[J]. Respir Med, 2001, 95(5): 423-429. DOI: 10.1053/rmed.2001.054.
- [3] Auckley D, Moallem M, Shaman Z, et al. Findings of a Berlin Questionnaire survey: comparison between patients seen in an asthma clinic versus internal medicine clinic[J]. Sleep Med, 2008, 9(5): 494-499. DOI: 10.1016/j.sleep.2007.06.010.
- [4] Teodorescu M, Barnet J, Young T. Asthma predicts 8-year incidence of obstructive sleep apnea in the Wisconsin Sleep Cohort[C]. Sleep Med, 2013, 14: 26. DOI: 10.1016/j.sleep.2013.11.024.
- [5] Turner-Warwick M. Nocturnal asthma: a study in general practice[J]. J R Coll Gen Pract, 1989, 39(323): 239-243.
- [6] Teodorescu M, Polomis DA, Hall SV, et al. Association of obstructive sleep apnea risk with asthma control in adults[J]. Chest, 2010, 138(3): 543-550. DOI: 10.1378/chest.09-3066.
- [7] Yigla M, Tov N, Solomonov A, et al. Difficult-to-control asthma and obstructive sleep apnea[J]. J Asthma, 2003, 40(8): 865-871.
- [8] 万靖. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与神经系统疾病的关系[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2014, 13(10): 796-800. DOI: 10.3724/SP.J.1264.2014.000184.
- [9] Wan J. Relationship of obstructive sleep apnea syndrome with nervous system diseases[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2014, 13(10): 796-800. DOI: 10.3724/SP.J.1264.2014.000184.
- [10] Alkhalil M, Schulman E, Getsy J. Obstructive sleep apnea syndrome and asthma: what are the links[J]? J Clin Sleep Med, 2009, 5(1): 71-78.
- [11] Valipour A, Makker HK, Hardy R, et al. Symptomatic gastroesophageal reflux in subjects with a breathing sleep disorder[J]. Chest, 2002, 121(6): 1748-1753. DOI: 10.1378/chest.121.6.1748.
- [12] Green BT, Broughton WA, O'connor JB. Marked improvement in nocturnal gastroesophageal reflux in a large cohort of patients with obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure[J]. Arch Intern Med, 2003, 163(1): 41-45. DOI: 10.1001/archinte.163.1.41.
- [12] Duong-Quy S, Hua-Huy T, Tran-Mai-Thi HT, et al. Study of exhaled nitric oxide in subjects with suspected obstructive sleep

- apnea: a pilot study in Vietnam. [J]. Pulm Med, 2016, 2016(5): 1-7. DOI: 10.1155/2016/3050918.
- [13] Maeder MT, Strobel W, Christ M, *et al.* Comprehensive biomarker profiling in patients with obstructive sleep apnea [J]. Clin Biochem, 2015, 48(4-5): 340-346. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2014.09.005.
- [14] Teodorescu M, Broymann O, Curran-Everett D, *et al.* Obstructive sleep apnea risk, asthma burden and lower airway inflammation in adults in the severe asthma research program (SARP) II [J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2015, 3(4): 566-575. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.04.002.
- [15] De Luca Canto G, Pacheco-Pereira C, Aydinov S, *et al.* Biomarkers associated with obstructive sleep apnea and morbidities: a scoping review[J]. Sleep Med, 2015, 16(3): 347-357. DOI: 10.1016/j.sleep.2014.12.007.
- [16] Series F, Roy N, Marc I. Effects of sleep deprivation and sleep fragmentation on upper airway collapsibility in normal subjects[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1994, 150(2): 481-485.
- [17] Bhatt NA, Lazarus A. Obesity-related asthma in adults [J]. Postgrad Med, 2016, 128(6): 563-566. DOI: 10.1080/00325481.2016.1204211.
- [18] Zhang XB, Jiang XT, Cai FR, *et al.* Vascular endothelial growth factor levels in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis [J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2017, 274(2): 661-670. DOI: 10.1007/s00405-016-4102-6.
- [19] Maeder MT, Schoch OD, Rickli H. A clinical approach to obstructive sleep apnea as a risk factor for cardiovascular disease[J]. Vasc Health Risk Manag, 2016, 12: 85-103. DOI:10.2147/VHRM.S74703.
- [20] Petak F, Albu G, Lele E, *et al.* Prevention of airway hyper-responsiveness induced by left ventricular dysfunction in rats[J]. Respir Res, 2012, 13(1): 1-9. DOI:10.1186/1465-9921-13-114.
- [21] Teodorescu M, Consens FB, Bria WF, *et al.* Predictors of habitual snoring and obstructive sleep apnea risk in patients with asthma[J]. Chest, 2009, 135(5): 1125-1132. DOI: 10.1378/chest.08-1273.
- [22] Lin DC, Chandra RK, Tan BK, *et al.* Association between severity of asthma and degree of chronic rhinosinusitis[J]. Am J Rhinol Allergy, 2011, 25(4): 205-208. DOI: 10.2500/ajra.2011.25.3613.
- [23] Wilhelm CP, Deshazo RD, Tamanna S, *et al.* The nose, upper airway, and obstructive sleep apnea [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2015, 115(2): 96-102. DOI:10.1016/j.anai.2015.06.011.
- [24] Ferrando M, Bagnasco D, Roustan V, *et al.* Sleep complaints and sleep breathing disorders in upper and lower obstructive lung diseases[J]. J Thorac Dis, 2016, 8(8): 716-725. DOI: 10.21037/jtd.2016.07.82.
- [25] Serrano-Pariente J, Plaza V, Soriano JB, *et al.* Asthma outcomes improve with continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea[J]. Allergy, 2016. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1111/all.13070.

(编辑:王雪萍)

· 消 息 ·

《中华老年多器官疾病杂志》调整文末参考文献著录格式

自2017年1月起,本刊调整录用稿件的文末参考文献著录格式:(1)中文参考文献采用中英文双语著录,中文在前,英文在后;(2)参考文献如有“数字对象唯一标识符(DOI)”编码,应著录,列于末尾。

示例:

- [1] Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, *et al.* Intensive *vs* standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥ 75 years: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2016, 315(24): 2673-2682. DOI: 10.1001/jama.2016.7050.
- [2] 李 葳, 邓雅丽, 卓 琳, 等. 阿司匹林对于心血管疾病一级预防的效果及安全性的系统综述及 meta 分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2016, 15(12): 896-901. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.12.215.
- Li W, Deng YL, Zhuo L, *et al.* Effect and safety of aspirin for primary prevention of cardiovascular diseases: a systematic review and meta analysis[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2016, 15(12): 896-901. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.12.215.