

· 综述 ·

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 与支气管哮喘关系的研究进展

郑志璇, 平 芬, 李 萍, 吴国飘
(河北省人民医院 老年呼吸内科, 河北 石家庄 050001)

摘 要: 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS)是一种在睡眠期间反复发作的呼吸暂停或低通气疾病,主要指每晚睡眠中反复发作的呼吸暂停在 30 次以上或睡眠呼吸暂停/低通气指数(apnea-hypopnea index, AHI)≥5 次/h,主要表现为夜间睡眠时打鼾并伴有呼吸暂停及嗜睡、注意力不集中、记忆力下降等日间症状。支气管哮喘(bronchial asthma, BA)是一种有多种表型的慢性炎症性疾病,特征是慢性炎症、可逆性气流阻塞和支气管高反应性。这 2 种呼吸系统常见疾病有相似病理生理和临床表现。近年,同时患有 2 种疾病的患者数量不断增加,可能引发心、脑、肺、血管疾病并发症,导致多器官功能损害,严重威胁生命和健康。本综述对 OSAHS 合并 BA 的重叠综合征(overlap syndrome, OS)流行病学、病理作用机制及治疗进行综述,以期进一步推进该病的研究方向。

关键词: 睡眠呼吸暂停, 阻塞性; 哮喘; 哮喘—慢性阻塞性肺疾病重叠综合征; 胃食管反流; 持续气道正压通气
中图分类号: R563 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-583X(2023)10-0940-04
doi:10.3969/j.issn.1004-583X.2023.10.015

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS)是上气道塌陷所致的反复呼吸暂停、低通气并伴有夜间血氧水平周期性下降的疾病^[1]。支气管哮喘(bronchial asthma, BA)是一种表现为气道高反应性的异质性疾病^[2]。全球约有超过 1 亿的 OSAHS 患者^[3],约有 3.5 亿 BA 患者^[4],我国 BA 发病率接近 2%^[5]。OSAHS 在 BA 患者中的患病率达 70%。在欧共体的一项健康呼吸调查^[6]中,自诉习惯性打鼾和呼吸暂停的 BA 患者比例明显高于对照组,说明 OSAHS 在严重 BA 患者中更为普遍。OSAHS 与 BA 密切相关。澳大利亚一项研究发现^[7],BA 患者打鼾发生率高于普通人群。同时,多项研究发现,OSAHS 是独立于其他已知因素外引起的 BA 控制欠佳的高危因素。导致 2 种疾病相互影响的原因可能是其存在某些共同病因及诱因,如吸烟、肥胖、胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)及血管生长因子的影响等^[8]。OSAHS 是 BA 反复发作的独立危险因素,BA 也是 OSAHS 病情加重的诱因^[9]。一种疾病可能使另一疾病恶化,且 2 种共存会导致病情进展迅速,不利于预后。

1 OSAHS 与 BA 的共同危险因素

1.1 吸烟 吸烟被认为是 BA 与 OSAHS 的独立危险因素。烟中化学物质可损伤气道上皮细胞和纤毛运动,并降低吞噬细胞功能,产生大量氧自由基,损

害气道黏膜引起气道炎症,同时炎症可增加气道阻力,导致气道塌陷,加重睡眠呼吸暂停;吸烟会导致白三烯等炎症介质产生增多,诱发或加重 BA。因此,吸烟是 OSAHS 合并 BA 的独立危险因素^[10-11]。

1.2 肥胖 肥胖是引起 OSAHS 的危险因素,肥胖患者上呼吸道结构和功能改变,氧需求量增加,功能残气量减少,以及呼吸驱动和负荷补偿关系改变都可能引起 OSAHS^[12];另外,肥胖与促炎介质,如瘦素、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白介素 6(interleukin 6, IL-6)和其他脂肪因子生成有关,这些炎症介质独立于共存的气道疾病而产生气道炎症^[11, 13];同时,肥胖也是 BA 的危险因素,超重/肥胖 BA 患病率更高。研究表明^[14],体重指数(body mass index, BMI)的增加与 BA 发生频率和发作程度呈正相关。

1.3 GERD 夜间迷走神经兴奋性增加诱发支气管痉挛,迷走神经反射由食管远端胃酸触发后导致呼吸阻力增加引发支气管收缩^[12]。常用的 BA 药物,如肾上腺素激动剂和茶碱可能会降低食管下括约肌的张力^[15],导致夜间 GERD 发生。BA 或 OSAHS 引起上气道阻塞使胸腔内负压增加,导致胃内容物逆行运动^[16-17]。此外,GERD 可通过微呼吸直接诱发 BA,胃酸和胃蛋白酶或胆酸和胰蛋白酶内容物损伤呼吸黏膜,并通过迷走神经介导机制或反射性支气管痉挛间接诱发 BA^[18]。

1.4 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF) VEGF 是一种缺氧敏感的糖蛋白,有刺激内皮细胞增殖和新血管生成的作用。

VEGF参与支气管高反应性、气道重构和新血管的生成,是 OSAHS 和 BA 共同致病因素^[11, 19]。OSAHS 引起的低氧血症,在缺氧与复氧中可诱导低氧诱导因子- α (hypoxia inducible factor-1, HIF-1 α)高表达,而 HIF-1 α 是 VEGF 刺激血管生成的重要因素^[19]。HIF-1 α 高表达及气道塌陷会进一步加重气道重构,诱导 BA 发生^[17]。同时,BA 也可由于 VEGF 高表达出现血管重塑,上气道横截面缩小,鼻腔及咽喉部堵塞导致气道塌陷,促进 OSAHS 产生。

2 BA 对 OSAHS 的影响

2.1 直接作用 OSAHS 与 BA 的机械作用是双向的。BA 患者夜间睡眠期间气道阻力增加,功能残气量与呼气末肺容积减少又加重气道阻力,严重时诱导气道塌陷。OSAHS 患者常出现习惯性打鼾,呼吸道内湍流的空气导致软腭和上气道组织局部炎症和水肿,增加气流阻力引发或加重 BA^[11]。

2.2 间接作用

2.2.1 皮质类固醇的影响 皮质类固醇激素是治疗 BA 的主要手段,吸入糖皮质激素后导致支气管壁及其周围脂肪沉积,使气管横截面变窄,加重气道痉挛^[20];同时,糖皮质激素可诱导气道扩张^[8];另外,糖皮质激素明显的不良反应是中心性肥胖,而肥胖是 OSAHS 的危险因素^[11];接受长期、慢性或频繁类固醇激素治疗的 BA 患者 OSAHS 的致病率达 95%^[9]。

2.2.2 鼻部疾病 大多数 BA 患者鼻炎、鼻息肉和腺样体肥大发病率较高^[21],感染区域的细菌落入下呼吸道定植,随气管收缩细胞因子转移到体循环,引起并加重局部或全身炎症及气道阻塞^[22];鼻部炎症会引起黏膜充血、水肿、鼻狭窄和梗阻,鼻腔阻力增加时会导致吸气时口咽阻力升高,产生的高负压增加了上气道塌陷的风险^[23-24]。慢性炎症刺激还能通过副交感神经嗅-支气管反射引起反射性支气管痉挛。鼻塞时,口代替鼻呼吸会导致过多干燥空气进入下呼吸道,易引起 BA 发作^[11]。

3 OSAHS 对 BA 的影响

3.1 直接作用

3.1.1 神经反射 反复打鼾会造成呼吸道及鼻腔周围软组织损害,引起气道炎症;OSAHS 患者睡眠呼吸暂停发作期间迷走神经张力增加并激活中央气道的毒蕈碱受体,导致支气管收缩及夜间 BA 发作。

3.1.2 间歇性缺氧 OSAHS 支气管高反应性触发因素之一是气流停止导致间歇性血氧饱和下降,睡眠期间出现部分或完全上气道阻塞导致慢性间歇性缺氧(chronic intermittent hypoxia, CIH)和复氧,间

歇性缺氧可导致活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生,ROS 可能通过转录因子、核因子- κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)和激活蛋白1.68的信号传导触发炎症通路^[25];另一种合理解释是胰岛素抵抗(insulin resistance, IR),其不仅与 CIH 相关,且还是携带全身炎症的代谢综合征的主要“桥梁”。另外,间歇性睡眠呼吸暂停期间胸腔内负压增高,毛细血管血容量增多,易引发 BA。

3.1.3 炎症 OSAHS 会导致局部和全身性炎症^[24],局部炎症可能是由于气道闭合的机械创伤、打鼾对黏膜的机械应力,以及局部氧化应激所致^[12]。全身炎症的核心特点是血清促炎性细胞因子和趋化因子,如 TNF- α 、C 反应蛋白(c-reactive protein, CRP)、IL-6、IL-8、VEGF 明显升高^[26],同时这些促炎细胞混合可能会促进内皮活化和气道常驻细胞(上皮细胞、肥大细胞和成纤维细胞)的活化,导致白细胞聚集^[11-12]。

3.1.4 瘦素 瘦素是由脂肪组织合成和分泌的蛋白质,已知 OSAHS 患者瘦素升高^[12]。瘦素参与各种呼吸系统疾病的发病,其作为 IL-6 细胞因子家族的成员具有促炎作用,并引起气道高反应性(bronchial hyperresponsiveness, BHR),与 OSAHS 患者 BA 恶化相关^[22]。

3.1.5 睡眠 睡眠结构紊乱可能导致 OSAHS 和 BA 交互作用,睡眠分裂和频繁觉醒是 OSAHS 的特征,可能会导致气道阻力增加并减弱支气管觉醒收缩反应。BA 夜间症状恶化的多种因素中,包括夜间 GER 和夜间 β 受体分布密度降低导致自身调节性改变,以及细胞因子和激素分泌昼夜变化。上述因素均可能导致慢性睡眠碎片化,从而引起上呼吸道塌陷。此外,BA 患者快动眼睡眠期间胆碱能流出增多更易出现低呼吸、高呼吸和睡眠呼吸暂停,同时又调节下气道的口径和反应性,加重睡眠呼吸暂停的症状。

3.2 间接作用 OSAHS 可诱发或加重心功能不全。在快动眼睡眠期间,机体代谢和交感神经活动降低,而迷走神经的活性增高,整个心脏呈放松状态。由于 OSAHS 患者睡眠结构发生变化,快动眼睡眠时间减少,心脏失去正常的放松功能,使做功增多、负荷增加;OSAHS 及 BA 引起的间歇性低氧引起内皮细胞功能障碍进一步导致心肌缺血和心肌重塑^[4],还能增强交感神经活性,主动脉收缩增加左心室后负荷,加重心室重构,进而加重心力衰竭过程^[11]。见图 1。

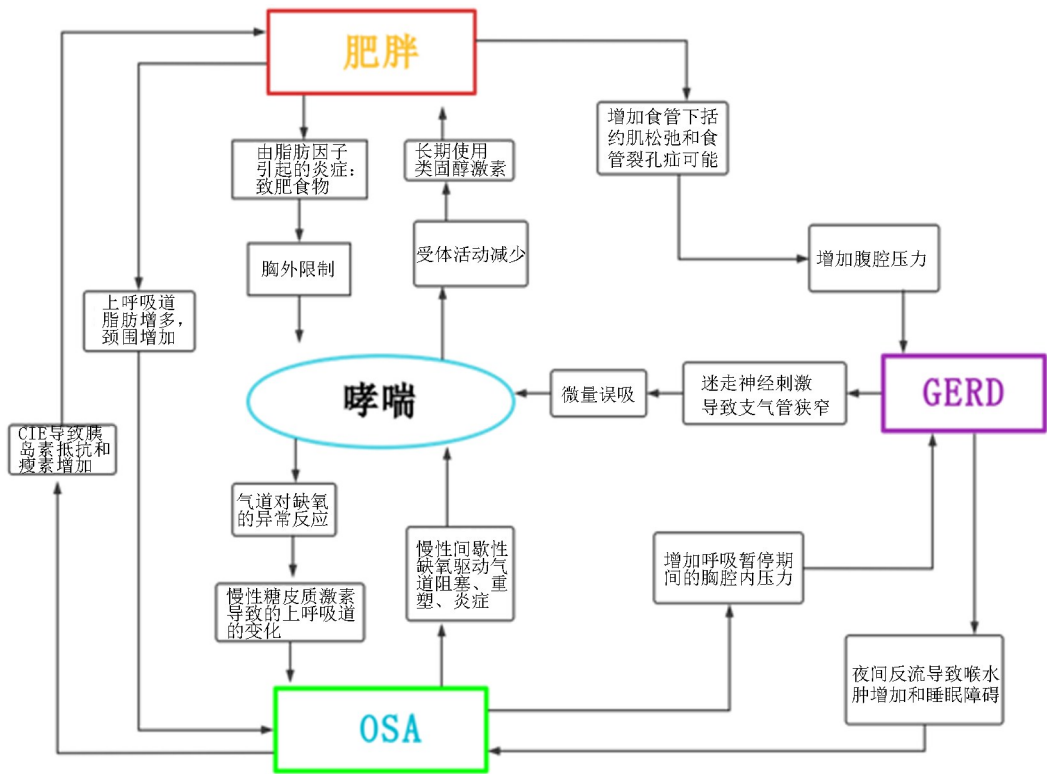


图 1 肥胖、BA、OSA、GERD 相关机制

4 治疗

4.1 持续气道正压通气 (continuous positive airway pressure, CPAP) CPAP 有利于改善 OSAHS 症状^[3],对 BA 的发作可能产生积极影响^[27]。CPAP 可通过增加气道平滑肌压力、补充通气不足的肺泡、增加每分通气量方面改善机械作用等方式缓解 BA 和 OSAHS 症状^[28];其次,BA 和 OSAHS 共存会加重炎症反应,CPAP 可减少 TNF- α 和 C-RP 等炎症介质释放,从而改善 BA 合并 OSAHS 的炎症反应^[3, 29];此外,应用 CPAP 可改善 GERD 患者睡眠期间发作的频率和持续时间^[12],而 GERD 症状会随 BA 发作频率下降而减少^[3];最后,CPAP 可改善充血性心力衰竭 (congestive heart failure, CHF) 发生风险,在改善心功能的同时降低 BHR,减少 OSAHS 与 BA 症状发生^[27]。

4.2 孟鲁司特 有研究^[30]表明,孟鲁司特可有效降低 BA 合并 OSAHS 患者炎症因子水平,其联用无创通气 (noninvasive ventilation, NIV) 可降低 BA 合并 OSAHS 患者临床症状和肺纤维化 (pulmonary fibrosis, PF)^[31]。

4.3 减肥手术 减肥手术可改善 BA 控制、肺功能、BHR 和生活质量^[32]。一项大型前瞻性研究^[33-34]结果显示,OSAHS 二线治疗中,如下颌前移装置

(mandibular advancing devices, MAD),耳鼻咽喉 (ear, nose and throat, ENT) 和横杆手术^[9],可明显改善 OSAHS 合并 BA 重叠综合征 (overlap syndrome, OS) 患者,术后 2 年 OSAHS 症状。

4.4 其他 其他辅助治疗包括超重患者减重、睡前避免使用镇静剂和饮酒等^[9]。

5 小结

BA 和 OSAHS 相互影响,BA 患者易患 OSAHS,OSAHS 会加重 BA 的发作,以及不良结局,因此,明确其相互关系的机制将有助于有效治疗合并症,改善患者预后。目前,OSAHS 的诊断主要依赖于多导睡眠监测 (polysomnography, PSG) 检查,该项检查费时,费用相对较高且多数患者较难适应监测环境。目前,BA 合并 OSAHS 尚未引起足够重视^[13]。积极治疗 OSAHS 可能会减少 BA 发作频率,从而更好地控制 BA,以改善患者生活质量。目前,基于研究资料受限,尚无关于 OSA 和 BA 联合治疗的相关指南,BA 和 OSAHS 的治疗仅限于每种特定疾病的指南,2 种疾病联合有效的治疗方案仍需大量的研究和证实。

参考文献:

[1] 赵冲,刘中洋,徐峰.阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与血脂水平相关性的 Meta 分析[J].临床荟萃,2021,36(3):197-202.

- [2] 吴允萍, 王彩云, 刘巍. 炎症因子在支气管哮喘急性发作患者血清中的表达及意义[J]. 临床荟萃, 2018, 33(3): 221-223, 227.
- [3] Serrano-Pariente J, Plaza V, Soriano JB, et al. Asthma outcomes improve with continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea[J]. Allergy, 2017, 72(5): 802-812.
- [4] 崔小川, 张希龙. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与支气管哮喘[J]. 内科理论与实践, 2021, 16(2): 93-96.
- [5] 付群, 郭迪, 赵文飞. 哮喘—慢阻肺重叠、哮喘和慢性阻塞性肺病患者诱导痰 VEGF、ICAM-1、IL-13、呼出气一氧化氮水平的变化及临床意义[J]. 临床荟萃, 2021, 36(6): 513-516.
- [6] Owens RL, Macrea MM, Teodorescu M. The overlaps of asthma or COPD with OSA: A focused review [J]. Respirology (Carlton, Vic), 2017, 22(6): 1073-1083.
- [7] Byun MK, Park SC, Chang YS, et al. Associations of moderate to severe asthma with obstructive sleep apnea[J]. Yonsei Med J, 2013, 54(4): 942-948.
- [8] Damianaki A, Vagiakis E, Sigala I, et al. The co-existence of obstructive sleep apnea and bronchial asthma: Revelation of a new asthma phenotype? [J]. J Clin Med, 2019, 8(9): 1476.
- [9] Ragnoli B, Pochetti P, Raie A, et al. Interrelationship between obstructive sleep apnea syndrome and severe asthma: From endo-phenotype to clinical aspects [J]. Front Med (Lausanne), 2021, 30(8): 640636.
- [10] 申海霁, 张杰, 陈艳艳. 支气管哮喘合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者的临床特点分析[J]. 临床内科杂志, 2021, 38(1): 44-46.
- [11] Qiao YX, Xiao Y. Asthma and obstructive sleep apnea[J]. Chin Med J (Engl), 2015, 128(20): 2798-2804.
- [12] Prasad B, Nyenhuis SM, Weaver TE. Obstructive sleep apnea and asthma: Associations and treatment implications[J]. Sleep Med Rev, 2014, 18(2): 165-171.
- [13] 杜晶, 李林蔚, 祖萍. 支气管哮喘与阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的相关研究[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2015, 14(4): 372-375.
- [14] Madama D, Silva A, Matos MJ. Overlap syndrome—asthma and obstructive sleep apnea[J]. Rev Port Pneumol (2006), 2016, 22(1): 6-10.
- [15] 赵爽, 张月寒, 胡宵月. 唾液胃蛋白酶对胃食管反流病诊断的研究进展[J]. 临床荟萃, 2022, 37(6): 560-563.
- [16] Cristina S, Regina TR, Adelmir SM, et al. Obstructive sleep apnea and asthma[J]. J Bras Pneumol, 2013, 39(5): 604-612.
- [17] 王金凤, 谢宇平, 马薇. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与支气管哮喘关系的研究进展[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2015, 29(4): 381-384.
- [18] Rogers L. Role of sleep apnea and gastroesophageal reflux in severe asthma[J]. Immunol Allergy Clin North Am, 2016, 36(3): 461-471.
- [19] 李超芬, 丁志兰, 钱萍. VEGF 在 BA 合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者中的表达变化及临床意义[J]. 现代实用医学, 2019, 31(7): 883-884, 925.
- [20] Teodorescu M, Barnet JH, Hagen EW, et al. Association between asthma and risk of developing obstructive sleep apnea [J]. JAMA, 2015, 313(2): 156-164.
- [21] Prasad B, Nyenhuis SM, Imayama I, et al. Asthma and obstructive sleep apnea overlap: What has the evidence taught us? [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2020, 201(11): 1345-1357.
- [22] 魏进萍, 赵国厚, 袁开芬. 阻塞性睡眠呼吸低通气障碍综合征与支气管哮喘的相关性[J]. 中国老年保健医学, 2017, 15(4): 75-77.
- [23] Braido F, Baiardini I, Lacedonia D, et al. Sleep apnea risk in subjects with asthma with or without comorbid rhinitis [J]. Respir Care, 2014, 59(12): 1851-1856.
- [24] Min YZ, Subbarao P, Narang I. The Bidirectional Relationship Between Asthma and Obstructive Sleep Apnea: Which Came First? [J]. J Pediatr, 2016, 176: 10-16.
- [25] Kavanagh J, Jackson DJ, Kent BD. Sleep and asthma [J]. Curr Opin Pulm Med, 2018, 24(6): 569-573.
- [26] 刘洪千, 冯喜英, 久太. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与呼吸系统疾病相关发病机制的研究进展[J]. 中华肺部疾病杂志: 电子版, 2019, 12(3): 368-371.
- [27] Kauppi P, Bachour P, Maasilta P, et al. Long-term CPAP treatment improves asthma control in patients with asthma and obstructive sleep apnoea [J]. Sleep Breath, 2016, 20(4): 1217-1224.
- [28] Pawelec-Winiarz M, Brzecka A. Coexistence of asthma and obstructive sleep apnea syndrome - review of the literature [J]. Wiad Lek, 2018, 71(2 pt 2): 417-420.
- [29] Alkhalil M, Schulman ES, Getsy J. Obstructive sleep apnea syndrome and asthma: The role of continuous positive airway pressure treatment [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2008, 101(4): 350-357.
- [30] 聂莉, 陈济明, 李一禄. 支气管哮喘伴阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征老年患者采用孟鲁司特临床效果及对炎症因子的影响[J]. 中国医学工程, 2018, 26(11): 73-75.
- [31] Lin JL, Pei J, Feng XK, et al. The impact of non-invasive ventilation combined with montelukast on clinical efficiency and pulmonary function in patients with bronchial asthma complicated by obstructive sleep apnea hypopnea syndrome [J]. Altern Ther Health Med, 2022, 28(2): 124-128.
- [32] Trzepizur W, Mansour Y, Gagnadoux F. Obstructive sleep apnea and asthma: Clinical implications [J]. Rev Mal Respir, 2021, 38(5): 506-513.
- [33] Uniken Venema JAM, Knol-de Vries GE, van Goor H, et al. Cardiovascular and metabolic effects of a mandibular advancement device and continuous positive airway pressure in moderate obstructive sleep apnea: A randomized controlled trial [J]. J Clin Sleep Med, 2022, 18(6): 1547-1555.
- [34] de Vries GE, Hoekema A, Vermeulen KM, et al. Clinical-and cost-effectiveness of a mandibular advancement device versus continuous positive airway pressure in moderate obstructive sleep apnea [J]. J Clin Sleep Med, 2019, 15(10): 1477-1485.