

阻塞性睡眠呼吸暂停与呼吸系统疾病相关性的研究进展

张 柔 艾 丽 李永霞 *

昆明医科大学第二附属医院呼吸与危重症医学科 云南昆明 650000

摘 要: 阻塞性睡眠呼吸暂停 (OSA) 是常见的睡眠相关障碍, 其特征为睡眠期间上气道的周期性塌陷, 导致机体间歇性缺氧, 进而影响全身多个系统健康。近年来研究发现, OSA 与慢性阻塞性肺疾病、哮喘、肺动脉高压等多种呼吸系统疾病关系密切。然而, 临床上常不重视 OSA 带来的影响, 导致单一治疗策略效果不佳。本综述基于国内外的相关研究, 综合分析了 OSA 相关呼吸系统疾病的临床特征、相互作用机制, 旨在加强临床相关疾病的综合认识。

关键词: 睡眠呼吸暂停; 阻塞性; 呼吸系统疾病; 研究进展

阻塞性睡眠呼吸暂停 (Obstructive sleep apnea, OSA) 是一种常见的睡眠呼吸障碍, 其特点是在睡眠中反复出现上气道阻塞, 引发间歇性低氧、氧化应激反应等, 进而导致机体多器官功能损害^[1]。随着病情的进展, OSA 可导致高血压、冠心病、糖尿病等疾病的发生^[2]。目前 OSA 的全球患病率逐渐上升, 已影响全球约 10 亿人, 成为了严重的健康问题。目前越来越多的研究表明 OSA 可导致多种呼吸系统疾病进展, 但相关发病特点及机制尚不完全明确。当 OSA 合并其他急慢性呼吸疾病时, 临床医师容易忽视 OSA, 从而导致疾病治疗效果较差, 对患者健康造成了严重影响。因此, 本文就 OSA 及呼吸系统疾病相关的研究进展作一综述, 旨在提高临床医师对 OSA 相关呼吸系统疾病的认识, 并为临床诊断和系统治疗相关疾病提供参考。

1. OSA 和慢性阻塞性肺疾病

慢性阻塞性肺疾病 (Chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是最常见呼吸系统慢性疾病, 主要表现为慢性呼吸道症状。最新的调查研究^[3]显示我国 40 岁以上人群 COPD 的患病率高达 13.7%, 已经对社会和经济发展带来了严重负担。当 COPD 与 OSA 同时存在时, 被称为重叠综合征 (Overlap syndrome, OS)。OS 的病情更为严重, 常常表现出严重的低氧血症、高碳酸血症及肺动脉高压增加。相关研究显示^[4], OS 在两病中普遍存在, 共病率较高。目前研究认为 OSA 可能通过间歇性低氧 (Intermittent hypoxia, IH) 引发慢性气道炎症, 进而导致 COPD 进展, 而 COPD 引发的高碳酸血症、低氧血症及睡眠障碍可能会加重 OSA。由于 OS 在临床表现上不典型, 常导致单一治疗效果差或无效。此外,

OS 病人由于存在上、下气道的阻塞, 缺氧情况更为严重, 肺功能情况相对于单病患者是显著降低的。因此, 及时识别并治疗 OS 非常关键。目前对于 OS 的治疗主要依靠气道正压通气 (Positive airway pressure, PAP)。研究表明通过 PAP 治疗不仅可以缓解 OS 患者的低氧血症和改善其肺功能, 还可以降低危重患者的死亡率、减少 COPD 急性加重频率^[5]。然而, 目前对 PAP 使用形式及参数设置仍有争议^[6], 未来仍需大量的临床研究去探讨 OS 的 CPA 治疗方案。

2. OSA 和支气管哮喘

支气管哮喘 (Asthma, 简称哮喘) 是常见的慢性呼吸道疾病, 以可逆性呼吸道气流受限为主要特征。据估计, 2019 年全球约有 2.62 亿人患有哮喘^[7]; 在我国, 年龄满 20 岁的人群中, 哮喘的患病率高达 4.2%^[8], 已经严重影响人群健康。虽然 OSA 和哮喘病因不同, 但两者存在明显的相关性。相关研究已经表明 OSA 与哮喘在发病率上密切相关^[9], OSA 被认为是哮喘患者肺功能下降、病情急性加重的危险因素。研究认为 OSA 可能通过 IH 和炎症反应调节气道高反应性来影响哮喘; 而气道高反应性可能导致上气道机械阻力的增加和频繁觉醒, 从而促进 OSA 的发展。临床上, 由于 OSA 和哮喘存在相似症状, OSA 常被忽视, 因此对哮喘患者进行 OSA 筛查非常必要。目前大量报道证实 CPAP 对治疗 OSA 合并哮喘的有效性, 可以更好的控制病情并改善预后 [10-11]。因此, 一旦确诊哮喘患者伴有 OSA, 应立即开始治疗。

3. OSA 和肺动脉高压

肺动脉高压 (Pulmonary Hypertension, PH) 是由多种病因导致的肺动脉压力异常增高的疾病, 其特征为肺血管阻

力的增加,最终可迅速发展为右心衰竭^[12]。研究表明,PH 的患病率占全球人口的 1%,而在 65 岁以上患者中更高达 10%^[13],成为了全球性健康问题。近年来大量研究表明,OSA 是心血管疾病的高危因素,与 PH 密切相关^[14]。目前认为 OSA 主要通过 IH、睡眠片段化及交感神经激活等机制诱发 PH;而 PH 则通过影响右心功能促进 OSA 的进展,并形成恶性循环,促进病情不断加重^[15]。在临床上,由于 PH 在早期诊断较为困难,很多患者诊断时病情多进展,治疗效果极差。因此,应该积极对 OSA 及 PH 患者早期进行共病筛查。目前针对 OSA 合并 PH 的治疗主要通过 CPAP 治疗和氧疗,相关研究已经证明了 CPAP 治疗对肺血管的有益影响^[16]。但目前相关研究仍较少,仍需大规模临床研究去探讨两者的相关性及其治疗方案。

4. OSA 和肺癌

肺癌(Lung cancer)是目前全球最常见的恶性肿瘤,也是现今癌症致人死亡的首要原因。据最新的研究估计^[17],2022 年全球肺癌患者新增 248 万例,肺癌为全球第一大癌症。近年来越来越多的研究表明,OSA 可能会增加肺癌等恶性肿瘤的发生率和死亡率。虽然目前仍缺乏 OSA 与肺癌的相关流行病学研究,但已有许多大型前瞻性研究表明 OSA 人群的肿瘤发病率和病死率均高于普通人群,其中肺癌往往居第一位[18-19],提示了 OSA 与肺癌密切相关。目前研究认为 OSA 主要通过 IH 及其引发的一系列反应,包括氧化应激、炎症反应、睡眠碎片化、代谢障碍和肿瘤微环境改变等来促进肿瘤发生发展^[20]。但其两者的相互作用关系尚未明确,在未来仍需更多的研究去探讨。因为 OSA 可能会促进肺癌的发生发展,所以应该早期识别 OSA 患者并进行干预。一方面,可以降低单纯 OSA 患者患癌风险,另一方面,可以延缓共病患者病情进展。目前已有研究证明 CPAP 对 OSA 相关肿瘤治疗的有效性。如一项研究^[21]通过对重度 OSA 的患者予 CPAP 治疗,结果发现患者的肿瘤基因表达受到了明显抑制。然而,目前类似的研究是比较缺乏的,未来仍需更多的研究来填补这一空缺。

5. OSA 和间质性肺疾病

间质性肺疾病(Interstitial lung disease, ILD)是一组以肺间质弥漫性损伤为主要特点的疾病。基于全球疾病负担的研究显示,我国 ILD 和肺结节病患病例数约为 72 万例,占全球患病数的 15.34%^[22]。由于 ILD 病因复杂,目前药物疗效

较差,导致本病致残率及死亡率较高,带来了巨大的社会经济负担。目前已有诸多研究表明 OSA 与 ILD 是紧密联系的。相关研究发现 87% 的 ILD 患者存在 OSA,且合并 OSA 的患者病情更重^[23],表明 OSA 与 ILD 并存,并可能加重 ILD 病情。然而,目前 OSA 与 ILD 之间的作用机制尚无确切结论。目前研究认为 OSA 主要通过机械牵拉、氧化应激、胃食管反流等机制导致 ILD 发展;而 ILD 患者则因其肺功能受损,在睡眠中更容易发生呼吸暂停,从而促进了 OSA 进展。目前,ILD 和 OSA 共病很常见,在临床上应重视对 ILD 患者早期行 OSA 筛查,尤其对于病情进展快,药物疗效不佳的患者。目前已有研究表明 CPAP 在缓解 ILD 合并 OSA 患者的病情是有效的,可以明显改善症状并降低死亡率^[24]。但总体来说,目前对 ILD 合并 OSA 治疗的仍有很大空白,有待未来进一步探讨。

综上所述,OSA 与多种呼吸系统疾病关系密切,两者相互作用可促进疾病的进展。OSA 导致的 IH、氧化应激、促炎作用及睡眠碎片化可能是其促进呼吸系统疾病进展的关键机制,使用 CPAP 治疗可缓解共病患者的病情。但是目前对于 OSA 与呼吸系统疾病的研究仍有很大空白,这将是未来研究的重要方向。在具体实践中,临床医师应该加强对两者的认识并进行早期筛查,根据实际情况制订个体化的治疗方案,以达到减少疾病并发症和缓解病情的目标。

参考文献:

- [1]ABBASI A,GUOTA SS,SABHARWAL N, et al.A comprehensive review of obstructive sleep apnea[J].Sleep Sci,2021,14(2):142-154.
- [2]王晓娜,肖毅.2019 年阻塞性睡眠呼吸暂停领域年度进展[J].中华医学信息导报,2020,35(5):16.
- [3]WANG C,XU J,YANG L, et al.Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study[J].Lancet, 2018,391(10131):1706-1717.
- [4]SHAWON MS,PERRET JL,SENARATNA CV, et al.Current evidence on prevalence and clinical outcomes of co-morbid obstructive sleep apnea and chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review[J].Sleep Med Rev,2017,32:58-68.
- [5]VAN ZELLER M,MCNICHOLAS WT.Sleep disordered breathing: OSA-COPD overlap[J].Expert Rev Respir

Med,2024,18(6):369–379.

[6]MACREA M,OCZKOWSKI S,ROCHWERGE B, et al.Long-Term Noninvasive Ventilation in Chronic Stable Hypercapnic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline[J].Am J Respir Crit Care Med,2020,202(4):e74–e87.

[7]GBD 2019 Chronic Respiratory Diseases Collaborators,. Global burden of chronic respiratory diseases and risk factors, 1990–2019: an update from the Global Burden of Disease Study 2019[J]. EClinicalMedicine, 2023,59:101936.

[8]HUANG K,YANG T,XU J, et al.Prevalence, risk factors, and management of asthma in China: a national cross-sectional study[J].Lancet,2019,394(10196):407–418.

[9] 中国医药教育协会慢性气道疾病专业委员会, 中国哮喘联盟. 重度哮喘诊断与处理中国专家共识 (2024)[J]. 中华医学杂志, 2024,104(20):1759–1789.

[10]WANG R,MIHAICUTA S,TIOTIU A, et al.Asthma and obstructive sleep apnoea in adults and children – an up-to-date review[J].Sleep Med Rev,2022,61:101564.

[11]CISNEROS C,ITURRICASTILLO G,MARTÍNEZ-BESTIERO E, et al.Obstructive sleep apnea: The key for a better asthma control?[J].Sleep Med,2023,101:135–137.

[12]REINDERS S,DIDDEN EM,ONG R.Survival, morbidity, and quality of life in pulmonary arterial hypertension patients: a systematic review of outcomes reported by population-based observational studies[J].Respir Res,2024,25(1):373.

[13]HOEPER MM,HUBERT M,SOUZA R, et al.A global view of pulmonary hypertension[J].Lancet Respir Med,2016,4(4):306–322.

[14]LI YE, Ren J.Association between obstructive sleep apnea and cardiovascular diseases[J].Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai),2022,54(7):882–892.

[15]BALCAN B,AKDENIZ B,PEKER Y, et al.Obstructive Sleep Apnea and Pulmonary Hypertension: A Chicken-and-Egg Relationship[J].J Clin Med,2024,13(10):2961.

[16]SAJKOV D,WANG T,SAUNDERS NA, et al.Continuous positive airway pressure treatment improves pulmonary

hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea[J].Am J Respir Crit Care Med,2002,165(2):152–158.

[17]BRAY F,LAVERSANNE M,SUNG H, et al.Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J].CA Cancer J Clin,2024,74(3):229–263.

[18]NIETO FJ,PEPPARD PE,YOUNG T, et al.Sleep-disordered breathing and cancer mortality: results from the Wisconsin Sleep Cohort Study[J].Am J Respir Crit Care Med,2012,186(2):190–194.

[19]MARSHALL NS,WONG KK,CULLEN SR, et al.Sleep apnea and 20-year follow-up for all-cause mortality, stroke, and cancer incidence and mortality in the Busselton Health Study cohort[J].J Clin Sleep Med,2014,10(4):355–362.

[20]YUAN F,HU Y,XU F, et al.A review of obstructive sleep apnea and lung cancer: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic options[J].Front Immunol,2024,15:1374236.

[21]GHARIB SA,SEIGER AN,HAYES AL, et al.Treatment of obstructive sleep apnea alters cancer-associated transcriptional signatures in circulating leukocytes[J].Sleep,2014,37(4):709–714, 714A–714T.

[22] 陈相, 李耀浙, 傅扬扬, 等. 1990–2019 年中国间质性肺疾病和肺结节病的疾病负担分析 [J]. 疾病监测, 2023,38(04):473–480.

[23] 张晓雷, 张慧, 高博, 等. 慢性阻塞性肺疾病与致纤维化型间质性肺疾病患者阻塞性睡眠呼吸暂停对比研究 [J]. 中国实用内科杂志, 2020,40(4):300–305.

[24]PAPADOGIANNIS G,BOULOUKAKI I,MERMIGKIS C, et al.Patients with idiopathic pulmonary fibrosis with and without obstructive sleep apnea: differences in clinical characteristics, clinical outcomes, and the effect of PAP treatment[J].J Clin Sleep Med,2021,17(3):533–544.

作者简介:

张柔, (1998.7), 男, 汉族, 云南昆明人, 硕士研究生在读, 昆明医科大学第二附属医院, 呼吸系统危重症

通讯作者: 李永霞, (1965.7), 女, 主任医师, 昆明医科大学第二附属医院