

睡眠呼吸暂停与心力衰竭相关性及治疗手段的研究进展

孙焕坤 季亢挺

摘要 睡眠呼吸暂停主要可分为两型,它们与心力衰竭均有显著的相关性。阻塞性睡眠呼吸暂停可通过改变胸内压、兴奋交感神经、促进炎症和氧化应激导致血管内皮损伤等途径引发心力衰竭。中枢性睡眠呼吸暂停则主要由心力衰竭时呼吸信号在循环中传递时的衰减所引发的呼吸控制不稳定导致,也可造成心力衰竭恶化,同时又被认为是心力衰竭的代偿。针对睡眠呼吸暂停在心力衰竭中的发生主要存在几种治疗方法:气道持续正压通气可解除气道阻塞;自适应伺服通气维持了较低的气道内压,适用于充血性心力衰竭患者;膈神经刺激可显著改善睡眠呼吸暂停,不适感小,具有较大潜力。在治疗方面应根据心力衰竭与睡眠呼吸暂停的相互作用进行全面考虑,选择适合的治疗方案。

关键词 睡眠呼吸暂停 心力衰竭

中图分类号 R5

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.04.043

心力衰竭(heart failure)是指心脏舒缩功能障碍时,无法充分排出静脉回心血量导致静脉系统血液淤积及动脉系统灌流不足引发的循环障碍,为心功能不全的终末阶段。心力衰竭在全球的发生率呈现逐年上升的趋势,其诊断后 5 年内病死率约为 50%^[1],已经成为一项世界性的公共健康问题。在诸多危险因素中,睡眠呼吸暂停与心力衰竭的发生密切相关。睡眠呼吸暂停主要可分为阻塞性睡眠呼吸暂停(Obstructive sleep apnea, OSA)和中枢性睡眠呼吸暂停(Central sleep apnea, CSA)两型,它们与心力衰竭的相互作用机制也不尽相同。目前普遍认为 OSA 可引发心力衰竭,而 CSA 由心力衰竭引发又可加重心力衰竭。本文将分别就两型睡眠呼吸暂停与心力衰竭之间的相关性及其治疗手段的最新研究进展进行综述。

一、相关性

一项有 5804 个样本基线数据的横断面研究显示,有 51.2% 的心力衰竭患者同时患有睡眠呼吸暂停^[2]。在所有参与研究的患者中,47.6% (2762 例)患有 OSA, 2.7% (157 例)主要患 OSA 混合部分 CSA, 0.9% (55 例)患有 CSA, 0.4% (24 例)在患 CSA 的同时伴有陈施呼吸。当以年龄和性别分组时,可以观察到男性心力衰竭患者的睡眠呼吸暂停发生

率多于女性患者 1 倍以上;相比更为年轻的组别,65 岁以上女性患者睡眠呼吸暂停发生率翻倍,而男性患者的发生率与年龄增长之间的相关性不显著。Herrscher 等^[3]的研究显示,在 115 例心力衰竭患者中,睡眠呼吸暂停者占比 81%。即使是在射血分数正常的心力衰竭患者中,也有 80% 同时患有睡眠呼吸暂停,而其中的 62% 为 OSA。可见睡眠呼吸暂停与心力衰竭具有显著的相关性,受到性别、年龄等因素的影响,且不同型别睡眠呼吸暂停与心力衰竭发病之间的关联不尽相同。

1. 阻塞性睡眠呼吸暂停与心力衰竭:OSA 主要表现为睡眠时上呼吸道塌陷导致反复出现的呼吸暂停和呼吸表浅。解剖结构改变导致的呼吸道狭窄,如颅面结构的改变、扁桃体肿大、上呼吸道水肿、肺容量减少,尤其是肥胖均能诱发 OSA^[4]。1958 年,Sanen 注意到 Pickwickian 综合征中,肥胖、低通气、嗜睡、高碳酸血症与右心功能不全的关系^[5]。Pickwickian 综合征即肥胖低通气综合征,表现为阻塞性睡眠呼吸暂停,出现打鼾、间断而反复的呼吸暂停以及日间嗜睡症状。OSA 可导致血液 CO₂ 分压上升,氧含量下降,导致缺氧性肺血管收缩而使肺血流重新分布,这一改变增大了右心室压力负荷,久而引发右心功能不全。此后,OSA 引发心力衰竭的机制被不断阐明。OSA 可引发低氧血症和高碳酸血症,并通过兴奋交感神经、炎症、氧化应激、血管内皮功能障碍等途径引发心血管损伤并最终导致心力衰竭^[6]。OSA 影响心力衰

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81573185)

作者单位:325000 温州医科大学(孙焕坤);325000 温州医科大学附属第二医院心内科(季亢挺)

通讯作者:季亢挺,硕士生导师,电子信箱:jikt@wmu.edu.cn

竭发生发展机制综述如下:(1) 胸内负压增大:阻塞性睡眠呼吸暂停时,由于吸气时气道阻塞,胸内负压激增,可使心房、心室和主动脉壁的张力增加,使更多血液被吸入右心室^[7]。这种由 OSA 引发的胸内负压增大可加重心脏后负荷、促进心肌重塑。同时,右心室的扩张使室间隔偏位,阻碍了左心室的充盈,这一作用使心排出量减少^[8]。(2) 交感神经兴奋:心排出量减少引发的动脉血压下降可兴奋交感缩血管神经;呼吸暂停时肺牵张感受器对于中枢交感神经兴奋传出的抑制作用消失;睡眠呼吸暂停所引发的低氧及低碳酸血症可刺激外周和中枢化学感受器,反射性引起交感神经兴奋^[9,10]。而在睡眠呼吸暂停期间由于缺氧导致的唤醒也可引发交感兴奋。这将导致外周血管收缩,外周阻力增大,引发高血压和左心室后负荷增大,同时引起的心率增高,心肌耗氧量增大,在机体本身缺氧的状态下加重了心肌缺氧的程度。(3) 炎症、氧化应激造成血管内皮损伤:OSA 造成的缺氧、复氧循环使 NADPH 的氧化增加,导致一定程度的线粒体功能障碍,促进 ROS 的产生。氧化应激导致了一些转录因子的激活,如 NF- κ B、AP-1 等,进一步导致炎症相关细胞因子如 TNF- α 、IL-1 及一些趋化因子和黏附分子的表达。在 OSA 患者的单核细胞中,CD15、CD11c 的表达增加,使其更易黏附于血管内皮细胞,从而造成血管内皮损伤。血液中可溶性黏附分子(ICAM-1、VCAM-1、L-选择素、E-选择素)的表达也有所增加,也可促进白细胞和血管内皮细胞的黏附^[11,12]。这将导致局部血流动力学的不稳定,显著促进心血管事件的发生。

最近也有研究表明,在充血性心力衰竭时,体液向上呼吸道附近区域的转移导致的呼吸道狭窄可导致 OSA,可见心力衰竭导致的循环衰竭亦能促进 OSA 的发生^[13],改变了以往认为的仅有 OSA 单方面对心力衰竭产生影响的认知。体液积聚也将导致睡眠呼吸暂停型别及严重程度改变,在有更多的体液积聚时,同一晚中发生 OSA 的比例会逐渐下降,而发生 CSA 的比例增多。

2. 中枢性睡眠呼吸暂停与心力衰竭:在正常人群中与心力衰竭患者中,OSA 的发生率大致相同,而 CSA 则更多发生于心力衰竭患者,被认为是由心力衰竭导致,且能够作用于心力衰竭的进展。CSA 常发生于睡眠起始时,表现为呼吸暂停和过度的反复循环,开始时,对与低 PaCO₂ 的过度代偿引发呼吸暂停,导致呼吸中枢的高度敏感,发生过度通气,引发低碳酸

血症,循环往复,并形成环路增益^[14]。以上过程通常表现为陈施呼吸(CSR),即呼吸方式在浅慢呼吸和深快呼吸之间循环,呼吸暂停常在浅慢呼吸阶段发生。在 700 位射血分数下降以及纽约心脏协会(New York Heart Association, NYHA)分级 $\geq$ II 级的患者中,76% 的患者患有睡眠呼吸暂停,其中 CSA 占 40% 和 OSA 占 36%。可见 CSA 标志着更严重的心力衰竭,更差的 NYHA 功能分级以及更低的射血分数^[15]。

心力衰竭对 CSA 的影响:在健康人中,PaCO₂ 在一个较小的范围中波动,可保证稳定的呼吸;在心力衰竭患者中,中枢化学感受器的敏感度增加,对于 PaCO₂ 的反应也更加显著,由此导致的过度通气,在肺毛细血管楔压升高的情况下进一步恶化,使 CO₂ 含量降至呼吸暂停阈值以下,引发 CSA。充血性心力衰竭中循环减慢,能够促使 CSA 发生。呼吸调控以血液中的二氧化碳、氧及氢离子等的含量为主要调节信号,这些信号经过肺的气体交换后出现连续的周期性变化,通过心脏射血经由血液循环传递并刺激外周和中枢化学感受器。谢思欣等^[16]认为,心功能不全导致循环时间的增加将使呼吸调节信号在血液循环中传递时出现过多的衰减,造成呼吸控制的不稳定。将左心室功能不全对呼吸调控信号的衰减和肺通气快反应与中枢慢反应的时相错位结合起来可合理解释心力衰竭患者发生陈施呼吸的机制。

CSA 对心力衰竭的影响:虽然两型睡眠呼吸暂停发生的机制有所不同,但均可通过缺氧、交感激活等途径引发心血管损伤。除此之外,CSA 的不同时相,对心力衰竭的影响存在不同机制:在深快呼吸时,过度通气可导致呼吸性碱中毒,继而造成低钾血症,增加心房颤动发生的可能性;而在呼吸驱动达到最低点时易发生咽阻塞,导致 OSA 的发生而促进心力衰竭进展^[17]。CSA 并非完全对心力衰竭有害,最近有研究表明,在特定的时相内,CSA 伴陈施呼吸可通过过度换气增加气道内压,增大心排出量,减轻交感神经激活,防止高碳酸血症中毒以及使呼吸肌得到周期性休息等途径,对心力衰竭有一定的代偿作用。

二、主要治疗手段

1. 持续气道正压通气:持续气道正压通气(Continuous positive airway pressure, CPAP)可通过一种向气道进气的辅助呼吸装置解除气道阻塞,是目前用于治疗中重度 OSA 的首要方法。在心力衰竭伴 OSA 患者中,彻夜使用 CPAP 可以增加肺通气量,改善全身缺氧和高碳酸血症,也可通过改善气道阻塞造成的胸

内负压增加来减少心脏后负荷。McEvoy 等^[18]的一项随机试验表明, CPAP 的使用可以改善在 OSA 患者的呼吸暂停低通气指数 (apnea - hypopnea index, AHI)。然而, 在平均 3.7 年的随访中, CPAP 组 (17.0%) 以及普通护理组 (15.4%) 的患者达到研究初级终点 (死于心血管疾病或因此入院) 的比例差异无统计学意义, 可见 CPAP 对于预防心血管风险的发生并无明显作用。这项研究还表明, 尽管未见长期预防作用, CPAP 的应用仍可明显改善日间嗜睡, 生活质量和心情, 这可能是由于 CPAP 缓解了 OSA。而 Abuzaid 等^[19]的研究则在分类上细化了 CPAP 使用的时间, 在每晚使用 CPAP > 4h 患者的中观察到了心血管事件的减少, 表明了 CPAP 对心血管疾病的预防作用在一定的使用条件下是存在的。但数据并不支持其在延长生存时间方面的作用, 也无法阻止在中重度 OSA 的患者中心血管事件的发生。以上研究结果表明了 CPAP 作用于 OSA 的改善, 而对于心血管事件发生的缓解作用有限。而在 CSA 伴心力衰竭患者中 CPAP 治疗可使夜间氧合、射血分数得到改善, 去甲肾上腺素分泌减少, 6min 步行实验距离延长^[20]。这种作用仅限于部分 CSA 患者, 而其对于非移植存活率、入院率和生存质量方面并无正面影响。且 CPAP 形式的通气具有一定的弊端, 尤其是在肺动脉楔压较低等较为严重的病例里, CPAP 的应用将减少心排出量。且患者对于 CPAP 的依从性不佳, 在最近的一项研究中, 52% 的患者拒绝了继续接受 CPAP 治疗或不符合规范治疗, 而在另一项研究中一年内也有 28% 的患者停止了治疗, 仅有 45% 的患者坚持每晚使用 3h 以上的 CPAP, 由此可见, CPAP 不宜作为长期治疗的选项。

2. 自适应伺服通气: 自适应伺服通气 (Adaptive servo ventilation, ASV) 是一种闭环机械通气形式, 可根据患者的自身状况而作出通气压力、流量的改变, 始终保持气道的通畅, 主要用于治疗伴有 CSA 及陈施呼吸的充血性心力衰竭。一项关于心力衰竭伴 CSA 患者中使用 ASV 的 Meta 分析^[21]显示, 与以往的治疗手段相比, ASV 在降低 AHI、提升运动能力和增加左心室射血分数方面更加有效。ASV 用于治疗充血性心力衰竭时, 即使在未观察到心功能指标明显改善的患者中, 也可有效地降低再入院的概率。这种作用对于经常入院的患者更为显著, 表明了 ASV 能改善充血性心力衰竭伴 CSA 的严重性。另有一项多中心随机对照试验表明, 充血性心力衰竭 (左心室射血

分数 $\leq 45\%$) 患者使用 ASV 能够有效降低中重度 CSA 的发生率和致死率, 然而, ASV 治疗组中的全因及心血管原因的病死率显著增加。研究者认为, 可能的原因是 CSA 为心力衰竭时机体代偿的一种策略, 以及正压通气可能会影响一些患者的心功能。

3. 膈神经刺激: 经静脉单侧膈神经刺激可使膈肌发生类似正常呼吸时的收缩, 产生呼吸时所需的胸内负压, 改善 CSA。膈神经刺激导联在清醒的状态下植入, 于腋静脉或锁骨下静脉打开静脉通路, 在引导下植入于左心包隔或右头臂静脉内的适宜位置, 通过血管壁刺激膈神经。Abraham 等^[22]的研究显示, 经 3 个月的膈神经刺激治疗 57 例 CSA 患者的平均 AHI 降低了 55% (49.5 ± 14.6 次/小时 vs 22.4 ± 13.6 次/小时, $P = 0.000$), 中枢性呼吸暂停指数平均改善 84% (23.4 ± 15.3 次/小时, $P = 0.000$), 氧合与睡眠时觉醒的情况得到显著改善, 生活质量提高, 日间嗜睡得到缓解。在心力衰竭患者中, 明尼苏达心力衰竭量表 (Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire) 评分也有所改善^[23]。可见单侧膈神经刺激的治疗手段对改善 CSA 与心力衰竭的效果显著。除此之外, Costanzo 等^[24]的研究显示, 在 151 例入选患者组成的研究中, 实验组的 73 例患者中有 37% 报告了因治疗手段带来的轻微不适感, 经系统重新编程后仅有 1 例未得到解决, 说明了该治疗手段带来较少不适感, 造成的不良反应便于调整解决, 患者或将具有良好的依从性。在 Zhang 等^[25]的研究中, 8 例植入膈神经刺激器的患者中仅有 1 例的刺激器发生移位, 与植入前相比, 左心室射血分数和 6min 步行距离也有显著的改善, 也证实了膈神经刺激治疗的安全性和有效性。相比前两项治疗手段, 这一全新的治疗手段具有极大潜力, 需要开展更大样本数量的随机对照试验进一步证实其有效性并发现不良反应。

三、展 望

心力衰竭具有高住院率、高病死率, 当其与睡眠呼吸暂停同时发生时将进一步加重患者的负担, 降低生存率。然而, 并无确切的大样本随机临床试验能表明 CPAP 或是 ASV 具有降低心血管事件发生率或延长生存时间的作用。因此, 在治疗方式的上存在着证据不足, 选择困难的情况。最近的研究表明, 在治疗时间得到一定控制的 CPAP 中心血管事件的发生率有所下降, 然而患者对于 CPAP 的依从性不高, 治疗效果或将不理想, 因此在减轻患者负担方面需要展开更多的研究。ASV 对于 CSA 虽有缓解作用, 在长期

可能增加致死的风险。然而这项研究并未阐明 ASV 长期运用出现弊端的确切机制,无法确定这一风险与部分还是全体患者相关,需要开展以可能机制为依据分类的更为细化的研究。膈神经刺激通过模拟自然呼吸,安全性及有效性均已得到证明,尚无重大不良反应的发生,可就其开展更多的临床试验。此外,体液头端转移可造成睡眠呼吸暂停的发生。目前已有研究表明,在患有冠心病和睡眠呼吸暂停的患者中,可通过运动训练减弱夜间的体液转移,增加呼吸道横截面积,从而减弱睡眠呼吸暂停的严重性^[26]。因此,改善心力衰竭引发的体液头端转移可作为新的治疗靶点,如可应用利尿剂减少体液积聚,改变睡眠时的体位等。在治疗时应明确心力衰竭和睡眠呼吸暂停的类型,确定在患者中两者的相互影响机制,开展更为个体化的治疗。在诊断时对各项可能存在的机制加以完整确认,合并使用具有针对性的疗法。如对于同时患有 CSA 和液体头端转移的患者,合并实施膈神经刺激、利尿和运动训练治疗,将有可能收获更好的治疗效果。

参考文献

- Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, *et al.* Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure [J]. *New Engl J Med*, 2002, 347(18): 1397-1402
- Donovan LM, Kapur VK. Prevalence and characteristics of central compared to obstructive sleep apnea: analyses from the Sleep Heart Health Study Cohort [J]. *Sleep*, 2016, 39(7): 1353-1359
- Herrscher TE, Akre H, Øverland B, *et al.* High prevalence of sleep apnea in heart failure outpatients; even in patients with preserved systolic function [J]. *J Card Fail*, 2011, 17(5): 420-425
- Taranto ML, Kasai T. The upper airway in sleep-disordered breathing: UA in SDB [J]. *Minerva Med*, 2014, 105(1): 25-40
- Sanen FJ. Pickwickian syndrome; obesity, hypoventilation, right heart insufficiency, somnolence and hypercapnia [J]. *Med Klin*, 1958, 53(32): 1360-1362
- Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, *et al.* Sleep apnea: types, mechanisms, and clinical cardiovascular consequences [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(7): 841-858
- Yumino D, Kasai T, Kimmerly D, *et al.* Differing effects of obstructive and central sleep apneas on stroke volume in patients with heart failure [J]. *AM J Resp Crit Care*, 2013, 187(4): 433-438
- Chen L, Einbinder E, Zhang Q, *et al.* Oxidative stress and left ventricular function with chronic intermittent hypoxia in rats [J]. *J Resp Crit Care*, 2005, 172(7): 915-920
- Jouett NP, Watenpugh DE, Dunlap ME, *et al.* Interactive effects of hypoxia, hypercapnia and lung volume on sympathetic nerve activity in humans [J]. *Exp Physiol*, 2015, 100(9): 1018-1029
- Toledo C, Andrade DC, Lucero C, *et al.* Contribution of peripheral and central chemoreceptors to sympatho-excitation in heart failure [J]. *J Physiol*, 2017, 595(1): 43-51
- Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome - an oxidative stress disorder [J]. *Sleep Med Rev*, 2003, 7(1): 35-51
- Atkeson A, Jelic S. Mechanisms of endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2008, 4(6): 1327
- Canto GDL, Pacheco-Pereira C, Aydinov S, *et al.* Diagnostic capability of biological markers in assessment of obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Clin Sleep M*, 2015, 11(1): 27
- Badr S. Central sleep apnea in patients with congestive heart failure [J]. *Heart Fail Rev*, 2009, 14(3): 135-141
- Oldenburg O, Lamp B, Faber L, *et al.* Sleep-disordered breathing in patients with symptomatic heart failure a contemporary study of prevalence in and characteristics of 700 patients [J]. *Eur J Heart Fail*, 2007, 9(3): 251-257
- 谢思欣, 孙兴国, 王芙蓉, 等. 心源性睡眠呼吸异常: 心衰患者睡眠期间陈-施呼吸机制探讨的初步报告 [J]. *中国应用生理学杂志*, 2015, 31(4): 329-331
- Costanzo MR, Khayat R, Ponikowski P, *et al.* State-of-the-art review: mechanisms and clinical consequences of untreated central sleep apnea in heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65: 72-84
- McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, *et al.* CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(10): 919-931
- Abuzaid AS, Al Ashry HS, Elbadawi A, *et al.* Meta-analysis of cardiovascular outcomes with continuous positive airway pressure therapy in patients with obstructive sleep apnea [J]. *Am J Cardiol*, 2017, 120(4): 693-699
- Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, *et al.* Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(19): 2025-2033
- Sharma BK, Bakker JP, McSharry DG, *et al.* Adaptive servoventilation for treatment of sleep-disordered breathing in heart failure: a systematic review and meta-analysis [J]. *Chest*, 2012, 142(5): 1211-1221
- Abraham WT, Jagielski D, Oldenburg O, *et al.* Phrenic nerve stimulation for the treatment of central sleep apnea [J]. *JACC Heart Fail*, 2015, 3(5): 360-369
- Joseph S, Costanzo MR. A novel therapeutic approach for central sleep apnea: Phrenic nerve stimulation by the remedē² System [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 206: S28-S34
- Costanzo MR, Ponikowski P, Javaheri S, *et al.* Transvenous neurostimulation for central sleep apnoea: a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2016, 388(10048): 974-982
- Zhang X, Ding N, Ni B, *et al.* Safety and feasibility of chronic transvenous phrenic nerve stimulation for treatment of central sleep apnea in heart failure patients [J]. *Clin Respir J*, 2017, 11(2): 176-184
- Mendelson M, Lyons OD, Yadollahi A, *et al.* Effects of exercise training on sleep apnoea in patients with coronary artery disease: a randomised trial [J]. *Eur Respir J*, 2016, 48(1): 142-150

(收稿日期:2017-08-02)

(修回日期:2017-08-30)