

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与肺栓塞的研究进展

曲 艺 杨春雪 刘亚欣

摘 要 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征 (obstructive sleep apnea syndrome, OSAS) 患者往往存在更高的肺栓塞风险,且预后更差。目前认为,OSAS 患者出现的间歇性低氧、胸腹腔负压增大可造成炎性反应及氧化应激反应增加、交感神经兴奋和血管内皮功能损伤,并导致血液高凝状态、血管内皮损伤和血流淤滞,使血栓风险大大提高。持续气道正压通气 (continuous positive airway pressure, CPAP) 作为 OSAS 的标准治疗能够有效改善低氧血症,但在减少血栓形成风险方面的作用仍有争议。本文将系统的对 OSAS 与肺栓塞血栓形成相关研究进行综述。

关键词 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征 肺栓塞 持续气道正压通气

中图分类号 R563

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.06.037

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征 (obstructive sleep apnea syndrome, OSAS) 是一种睡眠相关的呼吸障碍,目前已被证明与高血压、肺动脉高压、脑卒中等多种心脑血管疾病密切相关^[1,2]。17%~24% 的中年女性和 34%~50% 的男性罹患该病,其特征为睡眠期间反复发作的呼吸暂停及间歇性低氧血症、高碳酸血症及夜间觉醒^[3]。目前认为,各种原因导致的上气道反复塌陷是该病主要的病理生理学机制,而慢性间歇性缺氧则是造成患者交感神经过度活跃、内皮功能障碍、炎性反应、氧化应激以及凝血功能异常的原因之一^[4]。

肺栓塞 (pulmonary embolism, PE) 是一类由于体循环中栓子脱落堵塞肺动脉及其分支从而危及患者生命的严重疾病,血液高凝状态、内皮损伤和静脉血液淤滞是血栓形成的重要因素^[5]。预防血栓形成与脱落对于防治 PE 具有重要意义,因此,识别并纠正血栓形成的危险因素对于 PE 的防治起到决定性作用。

越来越多的研究发现,OSAS 患者存在更高的血栓风险,并可导致更严重的肺栓塞事件发生;而积极治疗 OSAS 则能够有效改善 PE 患者的预后^[6-9]。还有研究表明,OSAS 可通过影响凝血纤维蛋白酶溶解系统及血小板功能、造成血管内皮损伤及血液淤滞等方面促进血栓的形成,而应用持续气道正压通气 (continuous positive airway pressure, CPAP) 在改善

OSAS 患者夜间低通气情况的同时,能够显著降低心血管事件的发生^[10,11]。因此,探明 OSAS 在 PE 发病机制中的地位,了解 CPAP 治疗对于 OSAS 患者在 PE 防治方面的获益具有重要意义。本文将对 OSAS 在 PE 病理学机制方面的研究进展与 CPAP 治疗的相关研究进行总结。

一、OSAS 与 PE 的相关性

Arnulf 等^[12]于 2002 年研究报道了有关 OSAS 与 PE 的相关性。研究发现,72 例 PE 患者中有 63% 的患者同时合并有中重度 OSAS。随后更多研究证明,PE 患者中合并 OSAS 的比例远高于非 PE 组,而且呼吸暂停低通气指数 (apnea-hypopnea index, AHI) 也较非 PE 组更高^[13]。2021 年 Le Mao 等^[14]在一项纳入了 4153 例 PE 患者的临床研究中发现,合并 OSAS 的 PE 患者死亡风险显著高于非 OSAS 组 (OR = 3.0, 95% CI: 1.3 ~ 6.8, $P = 0.01$),但与 30 天后静脉血栓栓塞复发及出血风险无显著相关性。

此外还有研究发现,OSAS 患者发生静脉血栓栓塞性疾病 (venous thromboembolism, VTE) 的风险亦显著高于非 OSAS 人群;而随着 AHI 的升高,患者罹患 PE 的比例逐渐升高,住院期间的死亡风险也随之增高^[15]。Chou 等^[16]在一项研究中纳入 10185 例受试者,并根据有无 OSAS 分为 OSAS 组 ($n = 5680$) 与非 OSAS 组 ($n = 4505$),平均随访时间 3.56 年。研究发现,0.53% 的 OSAS 组患者与 0.22% 的非 OSAS 组患者在随访期间出现了 VTE,且 OSAS 组患者深静脉血栓形成 (deep venous thrombosis, DVT) 的发生率较对照组增加了 3.113 倍 (95% CI: 1.516 ~ 6.390, $P < 0.01$)。该研究还发现,在需要持续气道正压通

基金项目:国家自然科学基金资助项目(面上项目)(81974042)

作者单位:100037 中国医学科学院/北京协和医学院阜外医院

通信作者:刘亚欣,主任医师,电子信箱:yaxinliu1978@hotmail.com

气治疗的 OSAS 患者中, VTE 的风险更高 (OR = 9.575, 95% CI: 3.181 ~ 28.818, $P < 0.01$), 提示 OSAS 可能是 VTE 的独立危险因素。

二、OSAS 对血栓形成的影响

1. 血液高凝状态: 血液的高凝状态是血栓形成的重要因素之一, 而 OSAS 患者间歇性低氧可导致血液中凝血因子增加、纤维蛋白酶溶解功能紊乱、血小板功能异常并进一步促进血栓事件的发生, 增加患者 PE 的风险。许多研究发现, OSAS 患者血液中的凝血因子 VIIa、VIII、XIIIa、凝血酶-抗凝血酶复合物 (thrombin-antithrombin complex, TAT) 和血管性血友病因子 (von Willebrand factor, vWF) 水平升高, 凝血酶、纤维蛋白酶等活性也显著增加^[17]。研究发现, 间歇性缺氧可通过激活核因子 κ B (nuclear factor kappa - B, NF- κ B) 通路及缺氧诱导因子 1 (hypoxia-inducible factor - 1, HIF - 1) 激活机体炎症反应, 导致组织因子 (tissue factor, TF)、纤维蛋白酶溶解酶原激活剂抑制剂 (plasminogen activator inhibitor, PAI) - 1 及凝血因子 VIII 水平的上调^[18]。

间歇性低氧还可影响血小板形态与功能, 增加血小板活性, 并使平均血小板体积 (mean platelet volume, MPV) 和血小板分布宽度 (platelet distribution width, PDW) 增高。研究表明, MPV 的升高与血栓栓塞事件存在相关性。MPV 升高可使血小板失去其原有的盘状形状, 增加片状伪足和丝状伪足的表面积, 从而增加血小板聚集。目前许多研究在 OSAS 患者中均观察到了 MPV 的显著升高, 并发现其与 AHI、最低氧饱和度、觉醒次数等因素呈正相关^[19]。血小板衍生膜微粒 (platelet-derived microparticles, PMP) 是血小板活化后产生的微小囊泡颗粒, 其数量随着血小板活化而增加。PMP 可参与细胞间的通讯及止血过程, 其促凝作用被认为大约是活化血小板的 50 ~ 100 倍。研究发现, 即使在症状较轻的 OSAS 患者中, PMP 的水平也会显著升高; 而在重度 OSAS 病例中, PMP 的水平与 AHI 具有相关性 ($r = 0.39, P < 0.05$), 且 CPAP 治疗则能够降低 PMP 的水平^[20]。

2. 内皮损伤: 血管内皮是维持凝血与抗凝平衡的重要组织, 内皮功能受损可能为 OSAS 患者 PE 发生率高的原因之一。血管内皮依赖性舒张功能 (flow-mediated dilatation, FMD) 是评价血管内皮功能的一项指标, 临床中可通过超声测量肱动脉对于缺血或增加血流量后直径的变化来进行描述。Wang 等^[21] 研究发现, 在一项包括 18 篇研究 (736 例 OSAS 患者和

424 名健康人) 的 Meta 分析中发现, 中重度 OSAS 患者的 FMD 显著低于对照组 ($P < 0.01$), 而颈-股脉搏波传导速度 (carotid-femoral pulse wave velocity, C-PWV) 和高敏 C 反应蛋白则显著高于对照组 ($P < 0.01$), 提示 OSAS 可能导致患者内皮功能下降、动脉硬化加重并引起慢性炎症, 从而导致心血管疾病的发展。

目前研究普遍认为, 间歇性低氧、胸腔内压力变化导致的氧化应激及炎症反应以及交感神经兴奋与管壁应力增加是造成 OSAS 患者血管内皮损伤的主要病理生理学因素。研究发现, 间歇性低氧可激活氧化应激反应, 并促进氧自由基 (reactive oxygen species, ROS) 的生成, 激活炎症反应通路, 使血管发生类似缺血-再灌注损伤, 从而损伤血管内皮。这一病理生理过程已在 Lavie^[22] 的文献综述中详细总结。

此外, OSAS 患者胸腔内压力的变化则可通过增加心脏大血管壁的剪切力造成血管内皮的损伤。此前已在动物实验中证明, 通过阻塞狗的上呼吸道并诱导膈肌收缩模拟阻塞性呼吸暂停可使动物胸腔内压力下降 25mmHg, 且主动脉横截面积平均增加达 6.5%^[23]。部分临床研究也同样发现, OSAS 患者较无 OSAS 的患者主动脉直径更宽, 而 OSAS 的严重程度与主动脉根部直径呈正相关^[24]。同时, 反复觉醒及间歇低氧可导致交感神经的过度激活, 增加周围神经活动、血浆去甲肾上腺素和尿儿茶酚胺水平, 从而引起血压升高并进一步损伤血管内皮。

3. 血液淤滞: 肥胖是导致静脉血液淤滞的影响因素之一, 同时也是目前已经明确的 OSAS 的危险因素之一。有研究发现, OSAS 患者的 AHI 与 BMI、颈围、腰围、内脏脂肪面积呈显著的正相关, 其中腹部脂肪面积为 OSAS 的独立危险因素 (OR = 1.016, 95% CI: 1.005 ~ 1.026, $P < 0.01$)^[25]。另有研究表明, 肥胖人群 ($BMI \geq 30\text{kg/m}^2$) 发生 VTE 的风险远远高于非肥胖人群^[26]。这一现象不仅与肥胖导致的血液中促凝因子增加相关, 也与腹压升高造成的静脉血流速度下降有密切联系, 提示腹部肥胖可导致腹压升高, 而下肢较多的脂肪也削减了肌肉收缩对静脉支持的效果, 从而造成下肢静脉血液回流受阻, 血流淤滞, 并同时增加了远期静脉瓣功能受损的风险。因此, 肥胖患者更易出现的血液淤滞状态可能在一定程度上促进了 PE 的发生。

三、CPAP 治疗与预后

目前研究认为, OSAS 与血栓形成的主要机制为

气道反复塌陷导致的间歇性缺氧,而 CPAP 作为 OSAS 标准治疗,能够通过呼吸机持续正压通气从而避免患者睡眠时出现气道塌陷,减少低氧的发生,改善患者高凝状态并减少血管内皮功能的损伤。然而,CPAP 治疗是否能够降低血栓栓塞事件风险并改善患者预后,目前的研究结论各不相同。

CPAP 治疗可以降低 OSAS 患者凝血因子 VII 和纤维蛋白原浓度,但局限性在于样本量均较小。与此相反,在一项纳入了 220 例 OSAS 患者的随机对照试验中研究发现,虽然 OSAS 患者的凝血因子 XIIa 及 VIIa 基线水平高于非 OSAS 人群,但经过 1 个月的 CPAP 治疗,上述指标较前并无显著性下降。有研究报道,CPAP 治疗 1 个月可使老年 OSAS 患者的血氧饱和度明显改善,同时 D-二聚体显著降低^[27]。但 Phillips 等^[28] 研究报道,经过 2 个月的 CPAP 治疗,OSAS 患者清晨 vWF 水平以及夜间凝血因子 VIII 和 V 的水平较非治疗组显著降低,但 PAI-1、D-二聚体、纤维蛋白原和凝血因子 VII 的水平比较,差异无统计学意义。

此外,CPAP 治疗可减轻炎症反应和氧化应激,降低交感神经兴奋性,改善动脉僵硬度,逆转内皮功能障碍并增强内皮修复的能力。研究发现,CPAP 治疗能够显著降低 OSAS 患者 24h 尿去甲肾上腺素水平,并使患者的血压水平下降,减少血管内皮损伤;而停用 CPAP 治疗则可能会导致去甲肾上腺素水平的回升,由此进一步验证了 CPAP 治疗在降低交感神经兴奋性方面的作用。然而,也有研究发现,CPAP 治疗对于轻度 OSAS 患者并不能改善其内皮功能相关指标。

四、展 望

目前研究已基本确定了 OSAS 与 PE 之间在流行病学方面存在的相互关系,但仍缺少伴有 OSAS 的 PE 患者与不伴 OSAS 的 PE 患者在治疗效果与心血管疾病远期预后方面的系统比较。此外,部分研究证明 OSAS 患者的 PE 复发率高于非 OSAS 患者,但目前尚无充分证据能够指导伴有 OSAS 的 PE 患者的抗凝方案调整。至于 OSAS 对于血栓形成机制方面的影响,当前研究仍存在矛盾与争议,需要严谨规范的实验研究以进一步阐述。虽然 CPAP 已被视为 OSAS 的标准治疗,但其对于心血管复合终点事件的发生是否存在积极影响仍有争议。究其原因,考虑可能为各个研究的入排标准不尽相同。如部分研究未排除并存其他心血管疾病的患者,而此类患者在炎症反应、氧化应激等方面存在混杂因素,从而可能削弱了研究

的观察指标变化;另有部分研究未匹配入组患者的体重情况,造成了选择偏倚。此外,大部分有关 CPAP 治疗效果的研究仅纳入了中重度 OSAS 患者,对于轻度患者是否存在治疗收益尚不可知,更无法明确启动 CPAP 治疗的具体时机。因此仍需开展更多研究以进一步探究 OSAS 与 PE 之间的关系。

综上所述,OSAS 患者发生 PE 的概率更高,可能与其存在更高的血栓栓塞风险相关。间断低氧可造成凝血因子水平的变化,并增强氧化应激及炎症反应,从而使机体处于高凝状态,同时造成血管内皮的损伤;而胸腔内负压增高导致的血管壁剪切力增大是影响内皮功能的另一原因。肥胖是 OSAS 的危险因素之一,腹型肥胖导致腹压增高,并使患者下肢静脉血流回流受阻,出现血液淤滞。以上因素共同导致了 OSAS 患者的高血栓栓塞风险,而 CPAP 作为标准治疗,能够减轻患者夜间缺氧的情况,降低 AHI。然而,CPAP 治疗是否能够改善 OSAS 患者远期预后尚存争议,未来需要更多的临床证据以阐明 OSAS 与 PE 之间相互作用的机制,并制定规范的 OSAS 患者在 PE 方面的治疗指南。

参 考 文 献

- 1 Baltzis D, Bakker JP, Patel SR, *et al.* Obstructive sleep apnea and vascular diseases [J]. *Compr Physiol*, 2016, 6(3): 1519-1528
- 2 Thomas SJ, Booth JN, Jaeger BC, *et al.* Association of sleep characteristics with nocturnal hypertension and nondipping blood pressure in the CARDIA study [J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(7): e015062
- 3 Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, *et al.* Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study [J]. *Lancet Respir Med*, 2015, 3(4): 310-318
- 4 Kohler M, Stradling JR. Mechanisms of vascular damage in obstructive sleep apnea [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2010, 7(12): 677-685
- 5 Esmon CT. Basic mechanisms and pathogenesis of venous thrombosis [J]. *Blood Rev*, 2009, 23(5): 225-229
- 6 Alonso-Fernández A, Suquia AG, de la Peña M, *et al.* OSA is a risk factor for recurrent VTE [J]. *Chest*, 2016, 150(6): 1291-1301
- 7 Konnerth D, Schwarz F, Probst M, *et al.* Is acute pulmonary embolism more severe in the presence of obstructive sleep apnea? Results from an observational cohort study [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2018, 46(2): 253-259
- 8 郑曙光, 郭香香, 姚丽琴. 急性肺栓塞合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血清 D-二聚体 N 末端脑钠肽前体肌钙蛋白水平研究 [J]. *中国药物与临床*, 2020, 20(8): 1325-1327
- 9 Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, *et al.* 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(4): 543-603

- 10 Lu F, Jiang T, Wang W, *et al.* Circulating fibrinogen levels are elevated in patients with obstructive sleep apnea: a systemic review and Meta-analysis [J]. *Sleep Med*, 2020, 68: 115-123
- 11 Alonso-Fernández A, Toledo-Pons N, García-Río F. Obstructive sleep apnea and venous thromboembolism: overview of an emerging relationship [J]. *Sleep Med Rev*, 2020, 50: 101233
- 12 Arnulf I, Merino-Andreu M, Perrier A, *et al.* Obstructive sleep apnea and venous thromboembolism [J]. *JAMA*, 2002, 287(20): 2655-2656
- 13 Kosovalı D, Uyar M, Elbek O, *et al.* Obstructive sleep apnea is prevalent in patients with pulmonary embolism [J]. *Clin Invest Med*, 2013, 36(6): E277-E281
- 14 Le Mao R, Jiménez D, Bikdeli B, *et al.* Prognostic impact of obstructive sleep apnea in patients presenting with acute symptomatic pulmonary embolism [J]. *Thromb Haemost*, 2021, 121(6): 808-815
- 15 Berghaus TM, Witkowska A, Wagner T, *et al.* Obstructive sleep apnea might trigger acute pulmonary embolism: results from a cohort study [J]. *Clin Res Cardiol*, 2016, 105(11): 938-943
- 16 Chou KT, Huang CC, Chen YM, *et al.* Sleep apnea and risk of deep vein thrombosis: a non-randomized, pair-matched cohort study [J]. *Am J Med*, 2012, 125(4): 374-380
- 17 Qiu Y, Li X, Zhang X, *et al.* Prothrombotic factors in obstructive sleep apnea: a systematic review with Meta-analysis [J]. *Ear Nose Throat J*, 2020; 145561320965208
- 18 Gabrylska A, Szymid B, Szemraj J, *et al.* Patients with obstructive sleep apnea present with chronic upregulation of serum HIF-1 α protein [J]. *J Clin Sleep Med*, 2020, 16(10): 1761-1768
- 19 Saygin M, Ozturk O, Ozguner MF, *et al.* Hematological parameters as predictors of cardiovascular disease in obstructive sleep apnea syndrome patients [J]. *Angiology*, 2016, 67(5): 461-470
- 20 Ayers L, Turnbull C, Petousi N, *et al.* Withdrawal of continuous positive airway pressure therapy for 2 weeks in obstructive sleep apnoea patients results in increased circulating platelet and leucocyte-derived microvesicles [J]. *Respiration*, 2016, 91(5): 412-413
- 21 Wang J, Yu W, Gao M, *et al.* Impact of obstructive sleep apnea syndrome on endothelial function, arterial stiffening, and serum inflammatory markers: an updated Meta-analysis and metaregression of 18 studies [J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4(11): 1
- 22 Lavie L. Oxidative stress - a unifying paradigm in obstructive sleep apnea and comorbidities [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2009, 51(4): 303-312
- 23 Peters J, Kindred MK, Robotham JL. Transient analysis of cardiopulmonary interactions. I. Diastolic events [J]. *J Appl Physiol* (1985), 1988, 64(4): 1506-1517
- 24 Wang D, Xu JZ, Kang YY, *et al.* Aortic root diameter in hypertensive patients with various stages of obstructive sleep apnea [J]. *Am J Hypertens*, 2022, 35(2): 142-148
- 25 Ma B, Li Y, Wang X, *et al.* Association between abdominal adipose tissue distribution and obstructive sleep apnea in chinese obese patients [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 847324
- 26 Caiano LM, Costanzo S, Panzera T, *et al.* Association between body mass index, waist circumference, and relative fat mass with the risk of first unprovoked venous thromboembolism [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2021, 31(11): 3122-3130
- 27 李昕羽. 持续气道正压通气对老年 OSAHS 患者睡眠呼吸暂停低通气指数及凝血系统的影响 [J]. *吉林医学*, 2022, 43(2): 362-364
- 28 Phillips CL, McEwen BJ, Morel-Kopp MC, *et al.* Effects of continuous positive airway pressure on coagulability in obstructive sleep apnoea: a randomised, placebo-controlled crossover study [J]. *Thorax*, 2012, 67(7): 639-644

(收稿日期: 2022-06-20)

(修回日期: 2022-07-23)

铁过载在 β -地中海贫血无效造血中的机制研究进展

谢燕妮 刘容容 赖永榕

摘要 β -地中海贫血是一种单基因遗传性溶血性疾病,主要病理特征为无效造血。受贫血和缺氧的影响,无效造血抑制铁调素 hepcidin 的表达,促进肠道铁吸收增加导致铁过载。许多研究表明,过量的铁沉积可造成活性氧堆积,导致红系祖细胞凋亡增加和无效造血。无效造血和铁过载的相互作用加重溶血性贫血和无效红细胞生成,继而形成恶性循环。本文综述了铁过载目前在 β -地中海贫血无效造血中的机制研究进展,为后续去铁治疗改善无效造血的研究和治疗提供参考。

关键词 β -地中海贫血 无效造血 活性氧 去铁治疗

中图分类号 R552

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.06.038

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81960028);广西壮族自治区研究生教育创新计划项目(YCSW2022218)

作者单位:530000 南宁,广西医科大学(谢燕妮);530000 南宁,广西医科大学第一附属医院血液科(刘容容、赖永榕)

通信作者:赖永榕,主任医师,教授,电子信箱:Yongronglai@126.com;刘容容,主任医师,副教授,电子信箱:rong2liu@hotmail.com