

剖析新冠肺炎与阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的相互作用

王耕桐¹, 赵玲莉^{2*}, 刘洪千³, 张 翔²

¹青海大学, 青海 西宁

²青海大学附属医院检验科, 青海 西宁

³青海大学附属医院呼吸与危重症医学科, 青海 西宁

Email: *zhaolingli640521@163.com

收稿日期: 2021年8月6日; 录用日期: 2021年8月31日; 发布日期: 2021年9月8日

摘 要

关于由严重急性呼吸综合征冠状病毒2型(SARS-CoV-2)引起的2019至今的大流行性冠状病毒疾病(新冠肺炎)的研究越来越多。年龄的增长、高血压、心血管疾病、肺部疾病和糖尿病是新冠肺炎死亡的主要危险因素。近期,阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS)、睡眠期间反复气道塌陷伴呼吸暂停/呼吸不足和缺氧与新冠肺炎之间的相关性得到广泛认同。数据显示,OSAHS与新冠肺炎发生机制存在共性且OSAHS和睡眠剥夺会增加新冠肺炎的严重性。因此我们深入探讨OSAHS与新冠肺炎存在的联系并强调新冠肺炎大流行期间OSAHS患者的预防与管理的重要性。

关键词

睡眠呼吸暂停, 阻塞性, 新冠肺炎, 潜在影响, 预防, 管理

The Interaction between Neo-Crown Pneumonia and Low Ventilation Syndrome of Obstructive Sleep Apnea Was Analyzed

Gengtong Wang¹, Lingli Zhao^{2*}, Hongqian Liu³, Xiang Zhang²

¹Qinghai University, Xining Qinghai

²Clinical Laboratory of Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

³Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Qinghai University Affiliated Hospital, Xining Qinghai

*通讯作者。

文章引用: 王耕桐, 赵玲莉, 刘洪千, 张翔. 剖析新冠肺炎与阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的相互作用[J]. 临床医学进展, 2021, 11(9): 3924-3929. DOI: 10.12677/acm.2021.119574

Email: *zhaolingli640521@163.com

Received: Aug. 6th, 2021; accepted: Aug. 31st, 2021; published: Sep. 8th, 2021

Abstract

There is a growing body of research on the 2019-present pandemic coronavirus disease (COVID-19) caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2 (SARS-COV-2). Increasing age, hypertension, cardiovascular disease, lung disease and diabetes are the major risk factors for death from COVID-19. Recently, the association between obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS), repeated airway collapse during sleep with apnea/apnea, and hypoxia, and COVID-19 has been widely recognized. Data show that OSAHS and COVID-19 have common mechanisms, and OSAHS and sleep deprivation can increase the severity of COVID-19. Therefore, we explored the links between OSAHS and COVID-19 in depth and emphasized the importance of prevention and management of OSAHS patients during the COVID-19 pandemic.

Keywords

Sleep Apnea, Obstructive, COVID-19, Potential Impact, Prevention, Management

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

冠状病毒病-19 (COVID-19), 由冠状病毒科病毒(又称冠状病毒)引起, 被记录为新型冠状病毒。根据以往的研究, 严重急性呼吸系统综合症(SARS)和中东呼吸系统综合症(MERS)等几种严重疾病均通过属于同一冠状病毒科的病毒影响人类。同样, 新型冠状病毒、SARS 和 MERS 病毒、HKU1 病毒、NL63 病毒和 OC43 病毒也属于冠状病毒科。据报道, 这种新型冠状病毒爆发的首要原因是人们食用具有与新冠病毒相同的基因组序列的蝙蝠[1]。新型冠状病毒具有高致病性, 可导致严重的肺炎、急性呼吸窘迫综合征和多器官衰竭[2]。此外, 自 2019 年 12 月以来, 新型冠状病毒的快速传播已造成超过 1.8 亿例病例和接近 400 万例死亡的全球大流行。

OSAHS 影响 2%~4% 的成人, 其特征是白天过度嗜睡和阻塞性睡眠呼吸障碍并存。OSAHS 也是心血管疾病的重要因素, 是高血压、冠状动脉疾病、心律失常、心力衰竭、中风和整体心血管死亡的患病率和发病率的独立危险因素[3]。

在医学中, 共病主要定义为同时具有多种长期且需要复杂和持续治疗的健康问题。简而言之, 它定义了个体患者可能具有的除主要状况之外的所有其它情况的影响, 可以是生理的亦或是心理的。共病者的身体机能更容易减退, 生活质量更差, 所需的医疗开销更大, 且发生药物不良反应、伤残和死亡的风险更高。美国流行病学家 A.R. 费恩斯坦在 20 世纪 70 年代首次引入共病这个术语。像 OSAHS 这样的长期疾病和像新冠肺炎这样的严重病毒感染相结合, 给医疗行业拯救生命带来了严峻的挑战。OSAHS 是一种影响全球人类健康的慢性病。

2. OSAHS 和新冠肺炎的致病联系

阻塞性睡眠呼吸暂停导致的睡眠剥夺会在加重肺部炎症过程。睡眠剥夺本身除了增加肿瘤坏死因子- α 之外,产生炎性细胞因子,如白介素-6 和白介素-17,还会伴有明显的中性粒细胞,促进炎症活动[4] [5]。白介素-6 和肿瘤坏死因子- α 水平的升高与严重的新新冠肺炎病例有关,因此在 OSAHS 中的睡眠剥夺会加剧 COVID19 中的细胞因子风暴,从而导致急性呼吸窘迫综合征和多器官衰竭[6]。在 Nunes 等人进行的实验研究中[7],睡眠剥夺下的过敏小鼠在使用地塞米松时对皮质类固醇的抗炎作用表现出更强的抵抗力,且与未睡眠剥夺的小鼠相比,未能调节白介素-17 和肿瘤坏死因子- α 的产生。研究者还观察到,当睡眠剥夺时,过敏小鼠表现出肺部炎症过程的急剧恶化。按照这些思路,睡眠剥夺发生在 OSAHS 中,会加剧肺部炎症过程。因此,OSAHS 和睡眠剥夺会增加新冠肺炎过程的严重性。

OSAHS 患者睡眠期间经常观察到的气流或呼吸完全/部分停止的反复发作与肾素血管紧张素系统(RAS)通路的失调有关[8]。值得注意的是,由于慢性间歇性缺氧,未经治疗的 OSAHS 患者的血管紧张素转换酶表达增加,RAS 系统调节失调[9]。研究表明,在 OSAHS 患者中观察到较高水平的血管紧张素 II 和醛固酮,尤其是在先前患有高血压的患者中[10]。另一项研究也表明,未经治疗的 OSAHS 患者,无论是否存在高血压,都与血管紧张素转换酶活性增加有关[9]。

新冠肺炎的病原体 COVID-19 使用血管紧张素转换酶 2 (angiotensin converting enzyme 2, ACE2)作为它们进入宿主细胞的受体[10]。ACE2 是 RAS 的非经典途径,因此,RAS 本身参与了新冠肺炎病的发病机制。OSAHS 患者体内发生的 RAS 失调可促进新型冠状病毒进入宿主细胞,增加其病毒载量和传染性,最终导致疾病的严重后果和死亡。RAS 的失调也可能导致 OSAHS 患者心血管和脑血管疾病发病率的增加,所有这些疾病都与新冠肺炎病的严重程度和死亡率相关[8]。所以我们认为 OSAHS 患者存在的 RAS 系统失调,会对患有新冠肺炎的患者产生更加有害的影响。此外新冠肺炎手术后也可以看到纤维化改变[11],纤维化被明显证明是 OSAHS 的一个危险因素。

最后,OSAHS 中发生的反复气道塌陷不仅导致 OSAHS 的调节障碍,还导致睡眠期间的缺氧。睡眠呼吸暂停导致的缺氧可能会导致新冠肺炎缺氧的恶化,并增加新冠肺炎出现不良结局的可能性[12]。

3. OSAHS 是新冠肺炎的危险因素

根据我们对现有数据的汇总分析,在严重新冠肺炎的患者中,有 75% 的患者患有 OSAHS [13]。OSAHS 与严重新冠肺炎的风险增加、重症监护室入院、机械通气的需要以及新冠肺炎感染的死亡率有关。我们可以提出几个理由来解释这个结果。首先,大多数 OSAHS 患者超重或肥胖,OSAHS 本身与其他共病如高血压、心血管疾病和糖尿病密切相关[12]。

OSAHS (特别是并发肥胖)会导致低氧血症的恶化。肥胖可能会通过减少呼气末肺容量和呼气末胸膜正压来导致低氧血症。OSAHS 和肥胖性低通气均可导致严重的低氧血症,这会加重新冠肺炎的低氧血症[13]。

患有 OSAHS 的人通常会出现严重的日间嗜睡、疲劳、易怒、注意力难以集中,并可能有更高的工伤事故风险[6]。在新冠肺炎大流行期间,许多人经历了睡眠困难,由于高精神负担、日常生活的变化以及无助、被遗弃、孤独和恐惧的感觉,他们的睡眠质量明显受损[14],这是影响免疫系统的重要因素。由于在免疫反应减弱的人群中新冠肺炎的患病率增加[15],免疫系统功能是新冠肺炎预后中最重要的报道因素。

先前患有心血管疾病的患者可能易患新冠肺炎感染,并处于预后不佳的高风险之中[16] [17]。值得注意的因素是 OSAHS 与心律失常的关系。所有 OSAHS 患者中有 40% 出现夜间心律失常,重度 OSAHS 患者中有 92.3% 出现夜间心律失常[18] [19]。在 OSAHS 发作期间,较高的交感神经流出量促进儿茶酚胺的

释放及其对心肌组织的影响,此外还有全身血压升高和心动过速。这些对低氧血症和觉醒的反应导致需氧量增加和组织缺氧,导致心肌缺血,从而促进房性和室性心律失常的触发[20]。因此,我们应该请注意 OSAHS 患者特有的间歇性缺氧的潜在作用,这会进一步干的扰肺通气。缺氧的严重程度可能进一步与肺实质受累以及对 SARS-CoV-2 [21]的感染反应导致的肺血管内皮功能障碍相互作用,导致功能性心脏负荷过重。

考虑到这些因素,我们强调 OSAHS 是一种潜在的共病,值得作为新冠肺炎患者的负面结果(例如重症监护病房入院、辅助通气或死亡)的风险纳入。OSAHS 很可能是新型冠状病毒感染的促进因素,一旦发生感染,可能会引发更高的心血管疾病发生率,如心律失常、心脏缺血和高凝状态,导致不利的临床进展[22]。

4. 新型冠状病毒感染期间 OSAHS 患者的管理和预防

OSAHS 患者应该给予额外的护理和监测,以最大限度地减少暴露于病毒。医生可以使用基于远程医疗的实践为 OSAHS 患者提供护理和评估,以最大限度地减少他们的入院次数。医生和护理人员也应密切监测疑似新冠肺炎的 OSAHS 患者,以便早期诊断和治疗,避免严重感染。医生还必须考虑新冠肺炎患者 OSAHS 的诊断,可以使用简单的问卷,而不需要多导睡眠图研究。由四个主观因素(停止:打鼾、疲劳、观察到的呼吸暂停和高血压)组成的问卷为筛查疑似为 OSAHS,并可识别存在不良后果风险的患者[23] [24]。

我们发现接受治疗的 OSAHS 的患者中,新冠肺炎病的患病率较低,这凸显了 OSAHS 患者管理在解决新冠肺炎问题中的作用,以及在管理和预防策略以及新型冠状病毒研究中关注 OSAHS 的必要性 [15]。

此外,OSAHS 患者存在 RAS 失调,并会增加 OSAHS 患者合并新冠肺炎的风险。因此,遵循 CPAP 疗法、适当的营养、适当的运动和体重控制等方案可以调节 OSAHS 的 RAS,以降低新冠肺炎风险[8]。

在国际标准指数中失眠得分较高的人更有可能患有新冠肺炎。因为我们知道睡眠中断可能与免疫反应中断有关[25]。大量的证据支持健康睡眠在增强免疫系统中的作用。所以 OSAHS 患者应当积极治疗,并获得足够的睡眠时间。这会使 OSAHS 患者感染新冠肺炎的风险大大降低。

5. 小结

始于 2019 年的新冠肺炎的大流行对世界卫生来说是灾难性的。一种医学流行病——新冠肺炎与另一种医学流行病——OSAHS 的结合似乎更加是对人类生命的严重威胁。治疗 OSAHS 并确保患者保持充足的睡眠,保持患者良好的免疫力,并遵循预防感染,对于阻止冠状病毒疾病在 OSAHS 等慢性疾病患者中的进一步传播至关重要。对于呼吸学家来说,同时处理两种或两种以上的疾病是一项艰巨的挑战,而且其中一种疾病是由一种新病毒引起的传染病。很少有文章报道 OSAHS 和新型冠状病毒感染之间的关系。

为了更好地了解 OSAHS 患者的炎症和免疫机制与新冠肺炎的联系,并有助于预防疾病和改善治疗效果。科学家迫切需要在这一特定领域进行研究,以更好地了解不同人群中易感性的可能变化,以及新冠肺炎病和 OSAHS 之间的基本病理生理学作用模式,便于随后的临床管理。

基金项目

青海大学附属医院中青年科研基金一般项目(AS RF-2017-YB-12)。

参考文献

- [1] Das, S., Anu, K.R., Birangal, S.R., *et al.* (2020) Role of Comorbidities Like Diabetes on Severe Acute Respiratory

- Syndrome Coronavirus-2: A Review. *Life Sciences*, **258**, Article ID: 118202. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118202>
- [2] Chee, Y.J., Tan, S.K. and Yeoh, E. (2020) Dissecting the interaction between COVID-19 and Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes Investigation*, **11**, 1104-1114. <https://doi.org/10.1111/jdi.13326>
- [3] Timur, E., et al. (2020) Obstructive Sleep Apnea, Renin-Angiotensin System, and COVID-19: Possible Interactions. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, **16**, 1043-1044.
- [4] Salles, C. and Mascarenhas Barbosa, H. (2020) COVID-19 and Obstructive Sleep Apnea. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, **16**, 1647. <https://doi.org/10.5664/jcsm.8606>
- [5] Miyamoto, M., Prause, O., Sjostrand, M., et al. (2003) Endogenous IL-17 as a Mediator of Neutrophil Recruitment Caused by Endotoxin Exposure in Mouse Airways. *The Journal of Immunology*, **170**, 4665-4672. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.170.9.4665>
- [6] Hariyanto, T.I. and Kurniawan, A. (2021) Obstructive Sleep Apnea (OSA) and Outcomes from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sleep Medicine*, **82**, 47-53. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2021.03.029>
- [7] Nunes, J.O.F., Apostolico, J.S., Andrade, D.A.G., et al. (2018) Sleep Deprivation Predisposes Allergic Mice to Neutrophilic Lung Inflammation. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **141**, 1018-1027. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.06.025>
- [8] Ekiz, T., Inonu Koseoglu, H. and Pazarli, A.C. (2020) Obstructive Sleep Apnea, Renin-Angiotensin System, and COVID-19: Possible Interactions. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, **16**, 1403-1404. <https://doi.org/10.5664/jcsm.8576>
- [9] Barceló, A., Elorza, M.A., Barbé, F., et al. (2001) Angiotensin Converting Enzyme in Patients with Sleep Apnoea Syndrome: Plasma Activity and Gene Polymorphisms. *European Respiratory Journal*, **17**, 728-732. <https://doi.org/10.1183/09031936.01.17407280>
- [10] Jin, Z.N. and Wei, Y.X. (2016) Meta-Analysis of Effects of Obstructive Sleep Apnea on the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. *Journal of Geriatric Cardiology*, **13**, 333-343.
- [11] Ye, Z., Zhang, Y., Wang, Y., et al. (2020) Chest CT Manifestations of New Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Pictorial Review. *European Radiology*, **30**, 4381-4389. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06801-0>
- [12] Mcsharry, D. and Malhotra, A. (2020) Potential Influences of Obstructive Sleep Apnea and Obesity on COVID-19 Severity. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, **16**, Article No. 1645. <https://doi.org/10.5664/jcsm.8538>
- [13] Chowell, G., Abdirizak, F., Lee, S., et al. (2015) Transmission Characteristics of MERS and SARS in the Healthcare Setting: A Comparative Study. *BMC Medicine*, **13**, Article No. 210. <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0450-0>
- [14] Pinto, J., Van Zeller, M., Amorim, P., et al. (2020) Sleep Quality in Times of Covid-19 Pandemic. *Sleep Medicine*, **74**, 81-85. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.07.012>
- [15] Najafi, A., Sadeghniaat-Haghighi, K., Akbarpour, S., et al. (2021) The Effect of Apnea Management on Novel Coronavirus Infection: A Study on Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Sleep Health*, **7**, 14-18. <https://doi.org/10.1016/j.sleh.2020.09.003>
- [16] Zhou, F., Yu, T., Du, R., et al. (2020) Clinical Course and Risk Factors for Mortality of Adult Inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Cohort Study. *The Lancet*, **395**, 1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- [17] Li, B., Yang, J., Zhao, F., et al. (2020) Prevalence and Impact of Cardiovascular Metabolic Diseases on COVID-19 in China. *Clinical Research in Cardiology*, **109**, 531-538. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01626-9>
- [18] Cintra, F.D., Leite, R.P., Storti, L.J., et al. (2014) Sleep Apnea and Nocturnal Cardiac Arrhythmia: A Populational Study. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, **103**, 368-374. <https://doi.org/10.5935/abc.20140142>
- [19] Gami, A.S., Hodge, D.O., Herges, R.M., et al. (2007) Obstructive Sleep Apnea, Obesity, and the Risk of Incident Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, **49**, 565-71. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.08.060>
- [20] Di Fusco, S.A., Pignalberi, C., Santini, L., et al. (2020) Arrhythmias and Sleep Apnea: Physiopathologic Link and Clinical Implications. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*, **57**, 387-397. <https://doi.org/10.1007/s10840-020-00707-z>
- [21] Liu, P.P., Blet, A., Smyth, D., et al. (2020) The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System. *Circulation*, **142**, 68-78. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549>
- [22] Tufik, S., Gozal, D., Ishikura, I.A., et al. (2020) Does Obstructive Sleep Apnea Lead to Increased Risk of COVID-19 Infection and Severity? *Journal of Clinical Sleep Medicine*, **16**, 1425-1426. <https://doi.org/10.5664/jcsm.8596>
- [23] Amra, B., Rahmati, B., Soltaninejad, F., et al. (2018) Screening Questionnaires for Obstructive Sleep Apnea: An Updated Systematic Review. *Oman Medical Journal*, **33**, 184-192. <https://doi.org/10.5001/omj.2018.36>
- [24] Chung, F., Abdullah, H.R. and Liao, P. (2016) STOP-Bang Questionnaire: A Practical Approach to Screen for Ob-

- structive Sleep Apnea. *Chest*, **149**, 631-638. <https://doi.org/10.1378/chest.15-0903>
- [25] Besedovsky, L., Lange, T. and Born, J. (2012) Sleep and Immune Function. *Pflügers Archiv*, **463**, 121-137. <https://doi.org/10.1007/s00424-011-1044-0>