

肥胖性低通气综合征的相关研究进展

李晓含¹, 李玉红²

¹青海大学, 青海 西宁

²青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年5月23日; 录用日期: 2022年6月15日; 发布日期: 2022年6月27日

摘要

肥胖性低通气综合征(OHS)是一组与肥胖密切相关的睡眠呼吸障碍性疾病, 常常伴有严重的低氧血症及高碳酸血症, 与同样有睡眠呼吸障碍的OSAHS相比, OHS有更多的并发症和更高的死亡率。但是由于临床医师对OHS的认识不足, 常常导致该疾病被误诊和漏诊, 严重影响患者的生存质量。本文阐述了OHS的临床表现、病理生理学机制及治疗进展, 为提高人们对OHS的认识、减少疾病的误诊和漏诊提供理论依据。

关键词

肥胖性低通气综合征, 临床表现, 诊断, 病理生理学, 治疗

Research Progress of Obesity Hypoventilation Syndrome

Xiaohan Li¹, Yuhong Li²

¹Qinghai University, Xining Qinghai

²Qinghai University Affiliated Hospital, Xining Qinghai

Received: May 23rd, 2022; accepted: Jun. 15th, 2022; published: Jun. 27th, 2022

Abstract

Obese hypopnea syndrome (OHS) is a group of sleep disordered breathing diseases closely related to obesity, often accompanied by severe hypoxemia and hypercapnia. Compared with OSAHS, OHS has more complications and higher mortality. However, due to insufficient understanding of OHS by clinicians, the disease is often misdiagnosed and missed, which seriously affects the quality of life of patients. In this paper, the clinical manifestations, pathophysiological mechanisms and treatment progress of OHS were reviewed to provide theoretical basis for improving people's un-

derstanding of OHS and reducing misdiagnosis and missed diagnosis of the disease.

Keywords

Obesity Hypoventilation Syndrome, Clinical Symptom, Diagnosis, Pathology, Treatment

Copyright © 2022 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

肥胖性低通气综合征(obesity hypoventilation syndrome, OHS)是指患有肥胖(体重指数 $\geq 30 \text{ kg/m}^2$)的个体在日间测得高碳酸血症($\text{PaCO}_2 \geq 45 \text{ mmHg}$), 且排除了其他引起肺泡低通气的疾病(阻塞性和/或限制性肺疾病、甲状腺疾病、神经肌肉疾病等)的情况下仍存在睡眠呼吸障碍的一组临床综合征[1]。OHS 常常伴有严重的合并症, 包括代谢综合征、心血管疾病及肺动脉高压等, 严重影响患者的生存质量。随着肥胖的流行, OHS 的患病率亦有所提高, 正逐渐成为一项重大的社会公共问题。

2. OHS 的介绍

早在上世纪 50 年代就有人提出肥胖相关嗜睡的定义, 即“Pickwickian syndrome (匹克威克综合征)”, 但是该定义并未将高碳酸血症纳入诊断标准, 无论是阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstruction sleep apnea syndrome, OSAHS)还是 OHS 均可被称为“Pickwickian syndrome”。直到 1999 年, 美国睡眠医学会发布了关于睡眠相关呼吸障碍的指南, 将高碳酸血症纳入肥胖相关嗜睡的诊断标准中, 并正式义为“肥胖性低通气综合征(OHS)”, 自此 OSAS 和 OHS 才得以区分[2]。

3. OHS 的流行病学研究

由于缺乏基于人群的研究, 且国内对于睡眠相关的研究起步较晚, 故目前国内外都无针对 OHS 患病率的大规模流行病学调查。然而, 以重要风险因素为特征的群体数据估计, 在 OSAS 患者中 OHS 的患病率约为 10%~20%, 住院的肥胖人群中患病率约为 31% [3]。近几十年来, 肥胖和严重肥胖的患病率在全球范围内都有所增加, 据美国的一项研究显示, 在世界范围内, 有近三分之一的成年人超重($\text{BMI} \geq 25 \text{ kg}\cdot\text{m}^2$), 近十分之一的成年人患有肥胖($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg}\cdot\text{m}^2$), 且未来还会有继续增加的趋势, 考虑到肥胖是导致 OHS 的重要致病因素, 那么 OHS 的患病率也会随着肥胖的流行而增加。此外, 对 OHS 的误诊及漏诊也是无法准确评估 OHS 患病率的另一个重要的原因, 可能是由于: 1) OHS 与 OSAHS 有着重叠的临床症状及特征, 临床医师缺乏对 OHS 的认识, 误将 OHS 诊断为 OSAHS, 造成 OHS 的误诊; 2) OHS 患者的临床表现并不十分典型, 据文献报道, 有 10%左右的 OHS 患者睡眠时并无明显的呼吸暂停, 而只表现为夜间持续的低通气[4], 且 OHS 疾病早期对患者的生活质量影响较小, 所以患者常常将其忽略, 直到病情加重并出现并发症时才到医院就诊, 造成了一部分 OHS 的漏诊。也正因为此, 延误了及时救治的时机, 从而导致住院风险及死亡风险增加, 大大加重了社会医疗负担。

既往的研究表明, 与同样肥胖并患有 OSAHS 的患者相比, OHS 患者的死亡风险明显比 OSAHS 高[5]。Castro 等[6]随访了 110 名 OHS 和 220 名 OSAHS 患者, 结果表明在随访期间 OHS 患者的死亡率是 OSAHS 患者的 2 倍。因此, 尽早识别 OHS 并给予及时的治疗已经成为降低患者死亡率及改善预后、提高生存质

量的重要举措。

4. OHS 临床表现及诊断

4.1. 临床表现

绝大多数 OHS 患者的症状与 OSAHS 患者相似, 比如打鼾、睡眠呼吸暂停、白天过度嗜睡、疲劳和注意力难以集中等。但与 OSAHS 不同的是, OHS 患者还伴有日间高碳酸血症和严重的低氧血症, 晚期 OHS 患者还可有右心衰竭的表现: 呼吸困难、下肢水肿等。通过体格检查可发现 OHS 患者一般都具有颈围增大, 口咽部狭窄, 心脏听诊时还有 P2 亢进的表现[7]。

4.2. 诊断

我们根据 OHS 的定义可以看出, 要诊断 OHS 必须满足三个标准: 1) BMI ≥ 30 kg/m²; 2) 清醒时动脉血气分析测得 PaCO₂ ≥ 45 mmHg; 3) 排除其他可能导致通气不足的原因时, 例如: 阻塞性呼吸系统疾病、脊柱侧凸以及严重的甲状腺疾病等, 行多导睡眠监测(Polysomnography, PSG)提示有睡眠障碍。由于通过临床症状诊断 OHS 的误诊率较高, 所以辅助检查手段还是必需的, 例如: 动脉血气分析及 PSG, 但是 PSG 并不是诊断 OHS 的金标准, 仅仅是协助诊断肥胖患者是否存在睡眠障碍及夜间血氧饱和度降低, 主要依靠的还是动脉血气分析。但由于动脉血气分析是有创性检查, 且 PaCO₂ 具有波动性, 并不适用于门诊患者, 所以加大了普通人群中 OHS 的诊断难度。近年来越来越多的研究发现 OHS 高碳酸血症与碳酸氢盐水平的增加有关, 所以提议将血清碳酸氢盐水平作为 OHS 诊断标准的呼声越来越高。Mokhlesi 等[8]的研究首次证明了静脉血清碳酸氢盐阈值为 27 mmol/L 时可用于 OHS 的诊断。Macavei 及其同事根据 Henderson-Hasselbach 公式计算的碳酸氢盐值 ≥ 27 mmol/L 时诊断 OHS 的阳性预测值为 69%, 阴性预测值为 96%。这些研究显然表明血清碳酸氢盐与 OHS 的诊断相关, 但还有一部分学者认为血清碳酸氢盐目前仅可作为筛查手段, 不能直接作为诊断, 最近的美国胸科协会实践指南(ATS)也仅建议临床医生使用血清碳酸氢盐水平 < 27 mmol/L 来排除怀疑患有 OHS, 当血清碳酸氢盐阈值达到 27 mmol/L 时还必须做动脉血气分析[2]。

5. OHS 病理生理学机制

肥胖: 肥胖是导致多种疾病的独立危险因素, 其中最危险的就是 OHS。Nowbar 等[9]研究表明, 在 29 名 BMI > 50 kg/m² 的肥胖住院患者中, 有 14 名(48%)被诊断为 OHS; 在另一项更大样本的研究中, 150 名肥胖住院患者中有 31%符合 OHS 的诊断。以上研究可见, 肥胖与 OHS 的发生密切相关, 可能的发病的机制为: 1) 脂肪堆积在颈部造成上气道, 造成了上呼吸道的狭窄, 在睡眠时, 随着神经肌肉张力的下降, 易发生上气道塌陷, 造成阻塞; 堆积在 OHS 患者胸腹部的脂肪限制了胸腹部的呼吸运动, 增加了呼吸相关肌肉做功消耗, 引起夜间低通气[10]; 2) 睡眠呼吸暂停。有研究发现 OHS 患者具有高的回路反馈通气控制系统, 即高环路增益, 环路增益通过负反馈调控通气控制系统, 当环路增益增强时, 通气控制系统出现不稳定, 出现睡眠呼吸暂停, 使夜间血氧饱和度降低以及二氧化碳分压持续升高, 诱发 OHS [11]。

瘦素抵抗: 瘦素(lepin)是由脂肪细胞衍生的蛋白质, 是一种饱腹激素。主要作用下丘脑, 不仅调控机体对食物摄入和身体能量平衡, 还是一种呼吸兴奋剂, 通常在正常体重人群的体内瘦素的浓度较高, 但近年来, 越来越多的研究发现, OHS 患者体内的瘦素浓度明显比正常体重受试者高。基于此, 多数研究者认为可能与 OHS 存在瘦素抵抗有关[12], 并且目前已有研究证实瘦素抵抗是参与 OHS 的发生发展的重要因素, 但目前瘦素抵抗导致 OHS 的发病机制尚未完全阐明, 有学者认为可能是通过中枢调节上气道通畅性来发挥作用, 具体机制有待进一步研究。

炎症反应: OHS 患者最重要的病理特征就是间歇性缺氧(IH), 因夜间睡眠呼吸暂停造成机体长期处于间歇性缺氧状态, 缺氧-再氧合的模式损伤了内皮细胞, 致使炎症因子如: 肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C 反应蛋白(CRP)、白介素-8 (IL-8 β)和白介素-6 (IL-6)等被活化[13], 这些炎症因子可集中作用于调节上气道神经肌肉, 抑制中枢神经系统活动, 并通过影响上气道神经肌肉的正常功能, 使睡眠呼吸暂停严重程度增加, 进一步加重 OHS; 同时睡眠呼吸暂停又可促使炎症因子进一步升高, 再次加重睡眠呼吸暂停, 两者互为因果, 恶性循环[14], 最终引起 OHS 患者出现全身炎症反应, 导致多系统功能障碍。

6. 治疗方案

减肥: 肥胖是目前导致 OHS 的重要危险因素, 所以 OHS 一经诊断, 需立即减肥, 不管通过什么方式, 比如: 饮食、锻炼、药物应用及减肥手术等。为了更好地解决 OHS, ATS 建议把减轻现有体重 $\geq 25\%$ ~ 30% 作为减肥的目标。对于患有极度肥胖的 OHS 患者, 或合并有高血压、高脂血症和 2 型糖尿病的患者, 减肥手术可能是其最佳选择[15]。但同样的, 减肥手术可能会增加术后肺栓塞及死亡风险, 这需要临床医师的慎重选择。

持续气道正压通气(CPAP): 上气道阻塞是 OHS 发病机制中的一个重要因素, 有研究表明逆转上气道阻塞的措施, 如持续气道正压通气(CPAP)对于治疗 OHS 是有效的, 已经成为 OHS 的首选治疗方法[1]。病例报告及前瞻性研究提示: CPAP 治疗可降低患者夜间及日间二氧化碳分压, 减轻呼吸肌负荷来改善肺泡低通气, 从而改善高碳酸血症。

药物治疗: 使用药物刺激呼吸目前也是治疗 OHS 的一个选择, 例如: 乙酰唑胺、孕激素疗法等。但目前 OHS 相关指南中并没有推荐针对 OHS 的药物治疗方案, 关于药物干预的数据也很少, 未来还需要进一步研发。

7. 结语与展望

总之, 由于全球肥胖患病率的增加, OHS 的患病率也会随之增加。OHS 不仅使人们的生活质量下降, 未来会逐渐成为严重的公共卫生问题, 大大增加社会负担。所以, 早期识别和及时的治疗干预可以更好地降低 OHS 的死亡率, 改善预后, 除气道正压通气、减肥等治疗方法外, 还需要进一步研究寻求更合适的治疗方法。

参考文献

- [1] Mokhlesi, B., Masa, J.F., Brozek, J.L., et al. (2019) Evaluation and Management of Obesity Hypoventilation Syndrome. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **200**, e6-e24. <https://doi.org/10.1164/rccm.v200erratum7>
- [2] Shah, N.M., Shrimanker, S. and Kaltsakas, G. (2021) Defining Obesity Hypoventilation Syndrome. *Breathe*, **17**, Article ID: 210089. <https://doi.org/10.1183/20734735.0089-2021>
- [3] Athayde, R.A.B., Oliveira Filho, J.R.B., Lorenzi Filho, G. and Genta, P.R. (2018) Obesity Hypoventilation Syndrome: A Current Review. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, **44**, 510-518. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000332>
- [4] Piper, A.J. and Grunstein, R.R. (2010) Big Breathing: The Complex Interaction of Obesity, Hypoventilation, Weight Loss, and Respiratory Function. *Journal of Applied Physiology*, **108**, 199-205. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00713.2009>
- [5] Berg, G., Delaive, K., Manfreda, J., Walld, R. and Kryger, M.H. (2001) The Use of Health-Care Resources in Obesity-Hypoventilation Syndrome. *Chest*, **120**, 377-383. <https://doi.org/10.1378/chest.120.2.377>
- [6] Castro-Añón, O., Pérez de Llano, L.A., De la Fuente Sánchez, S., et al. (2015) Obesity-Hypoventilation Syndrome: Increased Risk of Death over Sleep Apnea Syndrome. *PLOS ONE*, **10**, e0117808. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117808>
- [7] Mokhlesi, B., Kryger, M.H. and Grunstein, R.R. (2008) Assessment and Management of Patients with Obesity Hypo-

- ventilation Syndrome. *Proceedings of the American Thoracic Society*, **5**, 218-225.
<https://doi.org/10.1513/pats.200708-122MG>
- [8] Mokhlesi, B., Tulaimat, A., Faibussowitsch, I., Wang, Y. and Evans, A.T. (2007) Obesity Hypoventilation Syndrome: Prevalence and Predictors in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Sleep Breath*, **11**, 117-124.
<https://doi.org/10.1007/s11325-006-0092-8>
- [9] Nowbar, S., Burkart, K.M., Gonzales, R., *et al.* (2004) Obesity-Associated Hypoventilation in Hospitalized Patients: Prevalence, Effects, and Outcome. *The American Journal of Medicine*, **116**, 1-7.
<https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2003.08.022>
- [10] 姜珊, 王彦, 张静, 曹洁. OSAHS 合并肥胖低通气综合征患者的临床特征分析[J]. 天津医科大学学报, 2021, 27(1): 17-21.
- [11] Deacon-Diaz, N. and Malhotra, A. (2018) Inherent vs. Induced Loop Gain Abnormalities in Obstructive Sleep Apnea. *Frontiers in Neurology*, **9**, Article No. 896. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00896>
- [12] Berger, S. and Polotsky, V.Y. (2018) Leptin and Leptin Resistance in the Pathogenesis of Obstructive Sleep Apnea: A Possible Link to Oxidative Stress and Cardiovascular Complications. *OxiMed & Cellular Longevity*, **2018**, Article ID: 5137947. <https://doi.org/10.1155/2018/5137947>
- [13] Suša, R., Čupurdija, V., Novković, L., *et al.* (2021) Does the Severity of Obstructive Sleep Apnea Have an Independent Impact on Systemic Inflammation? *Medicina*, **57**, Article No. 292. <https://doi.org/10.3390/medicina57030292>
- [14] Schwartz, A.R., Patil, S.P., Laffan, A.M., Polotsky, V., Schneider, H. and Smith, P.L. (2008) Obesity and Obstructive Sleep Apnea: Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Approaches. *Proceedings of the American Thoracic Society*, **5**, 185-192. <https://doi.org/10.1513/pats.200708-137MG>
- [15] Sjöström, L., Lindroos, A.K., Peltonen, M., *et al.* (2004) Lifestyle, Diabetes, and Cardiovascular Risk Factors 10 Years after Bariatric Surgery. *The New England Journal of Medicine*, **351**, 2683-2693.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa035622>