综 述

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.000911

肥厚型心肌病合并阻塞型睡眠呼吸暂停的研究现状

汪韶云，董一飞，程晓曙

（南昌大学第二附属医院心血管内科、江西省分子医学重点实验室，南昌 330006）

【摘 要】阻塞性睡眠呼吸暂停（obstructive sleep apnea，OSA）是一种常见但较少被发现的因上气道狭窄或阻塞引起反复睡眠中断、微觉醒及白天嗜睡的综合征。其中大部分同时伴有肥胖、高血压、代谢综合症及其他心血管疾病，包括肥厚型心肌病（hypertrophic cardiomyopathy，HCM）。HCM 是青少年猝死的最常见原因。近有研究发现 HCM 合并睡眠呼吸紊乱（sleep-disordered breathing，SDB）（包括阻塞性、中枢性及混合型睡眠呼吸暂停）的发生率在 40%~80%左右。交感神经兴奋性增加、迷走神经兴奋性下降、心脏后负荷增加、胰岛素抵抗和血管内皮功能受损被认为是二者潜在联系。本文主要呈现 HCM 合并 OSA 的临床特征及研究现状，为进一步的研究及治疗提供方向。

【关键词】肥厚型心肌病；睡眠呼吸紊乱；睡眠呼吸暂停；呼吸末正压通气

【中国分类号】R542.2 【文献标志码】A 【收稿日期】2015-11-02

Hypertrophic cardiomyopathy coexsiting with obstructive sleep apnea

Wang Shaoyun, Dong Yifei, Chen Xiaosu

(Department of Cardiovascular Medicine, Second Affiliated Hospital of Nanchang University Medical College, Key Laboratory of Molecular Biology in Jiangxi Province)

【Abstract】Obstructive sleep apnea(OSA) is a common but often unrecognized disorder caused by the upper airway narrow or empraxis during sleep and characterized by frequent awakenings, disrupted sleep and consequent excessive daytime sleepiness. OSA is often present in a large proportion of patients with hypertension/obese/metabolic syndrome and in those with other cardiovascular disorders, including hypertrophic cardiomyopathy (HCM). HCM is the most common cause of adolescent sudden death. Recent studies revealed that the incidence of HCM complicated with sleep-disordered breathing (SDB) including OSA, central sleep apnea, mixed sleep apnea ranged from 40% to

作者介绍：汪韶云，Email:ww_shaoyun@163.com，研究方向：原发性心肌病。

通信作者：董一飞，Email:770413703@qq.com。

基金项目：国家自然科学基金资助项目（编号：81460071）；江西省科技支撑计划资助项目（编号：20142BBG70066）。

优先出版：http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20160331.1520.016.html（2016-03-31）

sion with lobal longitudinal peak systolic strain derived from multiple right ventricular views[J]. J Am Soc Echocardiogr, 2014, 27(6): 657-665.

[15] 冉 红，张平洋. 超声三维斑点追踪技术应用研究的进展及前景[J]. 心血管病学进展，2013，2(14)：194-199.

[16] Crosby J, Amundsen BH, Hergum T, et al. 3-D speckle tracking to assessent of regional left ventricular function[J]. Ultrasound Med Biol, 2009, 35(3): 458-471.

[17] Maffessanti F, Nesser HJ, Weinert L, et al. Quantitative evaluation of regional left ventricular function using three-dimensional speckle tracking echocardiography in patients with and without heart disease [J]. Am J Cardiol, 2009, 104(12): 1755-1762.

[18] Tatsumi K, Tanaka H, Tsuji T, et al. Strain dyssynchrony index determined by three-dimensional speckle area tracking can predict response to cardiac resynchronization therapy[J]. Cardiovasc Ultrasound, 2011(9): 11.

[19] 潘翠珍，陈昶宇，舒先红，等. 实时三维超声心动图及组织多普勒评价心脏移植术后右心室功能的变化[J]. 中华临床医师杂志：电子版，2009，3(12)：1968-1977.

[20] Handke M, Jahnke C, Heinrichs G, et al. New three-dimensional echocardiographic system using digital radiofrequency data—visualization and quantitative analysis of aortic valve dynamics with high resolution: methods, feasibility, and initial clinical experience[J]. Circulation, 2003, 107(23): 2876-2879.

[21] Kidawa M, Chizynski K, Zielinska M, et al. Real-time 3D echocardiography and tissue Doppler echocardiography in the assessment of right ventricle systolic function in patients with right ventricular myocardial infarction. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2013, 14(10): 1002-1009.

（责任编辑：冉明会）

80%. Increased sympathetic activity, impaired vagal activity, increased after load, insulin resistance and endothelial dysfunction have been proposed as potential mechanisms for the association between HCM and SDB. This review aims to highlight the current literature available on the association of OSA and HCM, to provide directions for future research and to summarize the key features related to this association based on the authors' best understanding and experience.

【Key words】hypertrophic cardiomyopathy; sleep-related breathing disorder; sleep apnea; continuous positive airways pressure(CPAP)

肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)是一种常染色体显性遗传性疾病，人群发病率为 1/500[1]，其临床表现轻重不等，如轻微胸闷不适、心悸、胸痛、心力衰竭、心律失常、猝死。很多 HCM 前期没有任何症状，甚至终生没有任何症状，但心脏超声表现为非对称性心肌肥厚。超声心动图是诊断 HCM 最重要及最常用的诊断方法。心脏二维超声中成年人最大左心室壁厚度≥15 mm 或儿童左心室壁厚度≥同年龄/性别/体重指数左心室壁厚度平均值+2 倍标准差，排外其他导致心室肥厚的心脏疾病或系统性疾病，即可诊断为 HCM[2]。25%HCM 因室间隔肥厚引起左室流出道梗阻(left ventricular outflow tract, LVOT)，70%非梗阻型 HCM 运动时亦可出现流出道梗阻[3]。LVOT 引起左室充盈压增加，左房用力收缩以增加心肌排血量，继而引起左房肥厚及扩大[4]。左房内径扩大与房颤发生率、心衰相关性死亡率增加相关[5]。LVOT 是疾病不良预后的重要预测因子[4]，其严重程度与临床症状相关，比如头晕、劳力性呼吸困难、晕厥、猝死。HCM 可引起多种合并症包括心衰、房颤、猝死等，其中猝死在青年人中最常见，虽然现在相继出现的植入型心律转复除颤器(implantable cardioverter-defibrillators, ICD)、心脏移植、室间隔心肌切除术、酒精消融介入手术等在改善患者症状及预防猝死方面带来了希望，但现有 HCM 危险分层模型仍存在缺陷。据报道，根据危险分层模型评分为中低危患者仍有猝死发生风险[6]。同时心脏移植、ICD 植入等给 HCM 带来了巨大的经济负担。

阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)是睡眠呼吸暂停低通气综合征中最常见类型，表现为睡眠时上呼吸道部分或完全阻塞引起呼吸及睡眠中断。OSA 被公认为是一个重要的公共健康问题，全球成年的患病率 32.9%左右[7]，国人 OSA 的患病率在 1.45%~4.81%之间[8]，而在心血管疾病的人群中其发病率更高，比如在高血压、房颤及代谢综合征中 OSA 的患病率在 30%~90%[9-10]。这可能与 OSA 和心血管疾病之间存在共同的危险因素有关，比如高龄、肥胖、男性、静坐的生活方式等。但现有越来越多的证据表明 OSA 在促进疾病的进展中发挥重要的作用。OSA 人群睡眠时反复呼吸中断、低氧、复氧引起一系列的生理机制的改变，比如交感神经兴奋性增加[11]、炎症氧化应激增加[12]、胰岛素抵抗[13]、内皮功能紊乱[13]，这些都可潜在损害心血管系统，且这种损害作用可持续存在。有研究发现 OSA 可促进动脉粥样硬化的形成。通过 OSA 组与正常对照组相比，颈动脉顺应性下降、内膜厚度增加证实上述的假设[14]。同时，有研究发现 OSA 与心脏结构及功能的改变密切相关。OSA 组左房容积增加[15]，也有人猜测 OSA 可能与右室扩大、右室及室间隔肥厚相关[16-17]。持续的心肌重构与 OSA 中房颤的发生率增加有关。房颤人群中 OSA 的患病率达 50%左右[15]。一个为期 12 年观察性研究发现呼吸末正压通气(continuous positive airway pressure, CPAP，一种治疗 OSA 的有效措施)可降低 OSA 全因死亡率及心血管死亡率[18]。同时行 CPAP 治疗后可降低房颤的复发风险。与未 OSA 治疗组相比，治疗组可降低心脏电复律后房颤复发率 2~3 倍[19]。

1 肥厚型心肌病和阻塞型睡眠呼吸暂停合并率

最早关于 HCM 与睡眠呼吸紊乱(sleep-disordered breathing, SDB)关系的研究是 2004 年 Banno 等[20]发表于 Circulation 上的睡眠呼吸暂停与特发性心肌病的关系。研究纳入 35 名特发性心肌病行多导睡眠监测(polysomnography, PSG)，其中包括 20 名扩张性心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)和 15 名 HCM，结果 16 名(80%)DCM 和 7(47%)名 HCM 伴有 SDB。2009 年 Eleid[21]纳入 100 名 HCM 行夜间血氧监测发现 71 名(71%)存在夜间血氧下降，与年龄及性别相似人群相比，HCM 伴有血氧下降更常见。这些人群通常年纪偏大(59.5±15.3 岁)和血压偏高。2010 年 Pedrosa[22]纳入 80 名 HCM，32 名患者被诊断为 OSA(apnea-hypopnea index, AHI>15 次/h)，2010 年 Konecny[23]纳入 91 名 HCM 患者行夜间血氧监测发现 33 名患者同时存在 SDB，2011 年 Prinz[24]和同事纳入 113 名住院患者行心肺生理监测，其中 63 名 HCM 和 50 名正常人群，52 名诊断为 SDB(AHI>5 次/h)，其中 HCV 组 VS 正常对照组为(82.5% vs. 72%)。在儿童原发性心肌病中，SDB 发病率增加，且该研究提示打鼾并不能精准预测 SDB[25]。另一个包含 126 名 HCM 的观察性研究发现 HCM 组匹兹堡睡眠质量问卷(反应睡眠质量)评分增加，生活质量下降[26]。但这些研究普遍存在一定的局限性，主要有如下几点：(1)OSA 检测方法多样化，包括夜间血氧监测、Ⅲ型便携式监护仪(PM)、PSG 等，只有 PSG 被认为是诊断 OSA 的金标准。(2)在这些研究中 OSA 的诊断标准不一致，包括 AHI 指数及血氧饱和度下降程度。虽然睡眠呼吸暂停包括中枢型、阻塞型及混合型，但 OSA 是临床中最常见的睡眠呼吸紊乱，故本文中陈述睡眠呼吸紊乱常指 OSA。(3)纳入研究人群数目有限，存在选择性偏倚，缺乏大型随机化对照研究。

HCM是一种遗传性疾病，多在青年时发病，缺乏心血管疾病或代谢性疾病的典型临床特征比如肥胖、高龄、男性等。因此，HCM 合并 OSA 常常被忽略。但近 5 年来有数个小型研究发现 HCM 和 OSA 的合并率高达 40%~80%左右。且合并 OSA 可加重心脏结构及功能的损伤，包括左房及升主动脉内径的扩大，房颤发病率增加，纽约心功能分级增加，生活治疗下降等。在 HCM 人群中，房颤是死亡率增加独立的危险因素。合并 OSA 时房颤的发病率增加 3~4 倍[22-23]。

2 肥厚型心肌病合并阻塞型睡眠呼吸暂停的发病机制

OSA 中反复的低氧复氧引起交感神经兴奋性增加、炎症及应激反应增加、胰岛素抵抗、血管内皮功能受损等，其中多条途径可能参与 HCM 疾病的发生及发展。呼吸暂停-低氧血症和二氧化碳潴留可引起自主神经功能紊乱，表现为交感神经兴奋性增加及迷走神经抑制。交感神经兴奋性增强可引起外周末梢血管收缩、心肌损伤及坏死、肾脏水钠潴留、肾素-血管紧张素-醛固酮系统（renin-angiotensin-aldosterone system，RAAS）激活，继而促进 HCM 心律失常发生及临床症状的出现。此外，肾上腺素能信号改变在单纯的 HCM 及 OSA中都同时存在，这也是临床上使用 β 肾上腺素受体阻滞剂能改善 HCM 症状的原因。HCM 合并 OSA 时肾上腺素能异常兴奋，恶化 HCM 血流动力学及临床结局。呼吸暂停-低氧血症可引起氧化应激增加及血小板激活，继而引起血管内皮功能紊乱及血液凝稠性增加。这些都可增加 HCM 对心肌缺血及恶性心律失常的敏感性。在植入 ICD 的研究中，HCM+OSA 组 ICD 适宜放电次数是单纯 HCM 组的 2~4 倍[27]。呼吸暂停-低氧血症可引起肺血管收缩，右室后负荷增加，室间隔向左偏移继而引起左室前负荷增加，心输出量下降。有人认为HCM 心功能不全导致全身液体潴留，夜间液体回流至上呼吸道亦可引发阻塞性睡眠呼吸暂停[28]。

睡眠时上呼吸道塌陷引起无效的胸部努力呼吸可加重 HCM 的疾病进展。上呼吸道阻塞-胸部努力呼吸-胸内负压增加[29]，胸内负压增加可通过以下途径对 HCM 合并 OSA 产生影响：①左室后负荷增加，前负荷下降，继而左室血容量、心输出量下降，左室流出道梗阻增加。②左心室充盈压增加，左房用力收缩以增加心肌排血量，继而引起左房肥厚及扩大。左房内径扩大与房颤发生率、心衰相关性死亡率增加相关。③胸腔内主动脉壁应力增加，这被认为是 HCM 中主动脉瓣病发病机制。

3 肥厚型心肌病合并阻塞型睡眠呼吸暂停的临床特征

HCM 常缺乏典型的心血管疾病特征，因此，HCM 合并 OSA 常常被忽略。HCM 合并 OSA 与单纯 OSA 及单纯 HCM 相比的有何临床特征？研究发现：①HCM 合并 OSA 缺乏白天嗜睡、倦怠、打鼾等临床表现。②与普通健康人群相比，HCM 合并 OSA 年龄及腰围臀围偏大，BMI 偏高。与典型 OSA 相比，BMI 指数偏低。③柏林或爱伯沃斯问卷（用来初筛 OSA）在 HCM 合并 OSA 中并不适用。④在 logistic 回归分析模型中，只有年龄≥45 岁及合并存在房颤可用来预测 OSA 存在的可能。而其中年龄≥45 岁用来预测 OSA 敏感性较低，相反，房颤敏感性相比较高（0.72，95%的可信区间为 0.46~0.89）。总而言之，HCM 合并 OSA 缺乏明显的临床预测标志[30]。

4 肥厚型心肌病合并阻塞型睡眠呼吸暂停的治疗

Banno 研究发现对合并存在 OSA 的 LVOT 行 CPAP 治疗能降低 AHI，但因未对患者进一步随访，故未能确定 CPAP 治疗能否改善临床症状及降低 LVOT 压力梯度[20]。而对 4 名 LVOT 合并 OSA（药物难以控制症状准备行室间隔酒精消融术或室间隔肌切除术）患者行 CPAP 治疗后明显改善劳力性呼吸困难的症状及降低 LVOT 的压力梯度，从而避免了酒精消融及室间隔肌切除术[4]。其中 1 名合并原发性高血压患者血压也明显下降，3 名患者左房容积明显下降，1 名患者左室肥厚明显逆转。这提出一个新的视角，CPAP 治疗 OSA 后是否可扭转 LVOT 心肌肥厚的可能，但因纳入人群数量较少，不能排外其他混杂因素及偶然因素的存在。

5 展望

多个小型临床试验一致发现 HCM 常常同时合并 OSA，OSA 可增加交感神经兴奋性、促进心肌重构、增加心肌负担。同时合并 OSA 可能加速 HCM 疾病进展。既往研究发现对单纯的 OSA 人群行 CPAP 治疗可降低交感神经兴奋性，改善心血管致死性及非致死性疾病预后。Banno 研究发现行 CPAP 治疗后可提高纽约心功能分级、降低左房容量、降低 LVOT。这给 HCM 的治疗带来了希望，及早发现 HCM 合并存在 OSA，及时治疗可能改善 HCM 的不良临床结局，比如心衰、房颤、猝死。但对 HCM 合并 OSA 行 CPAP 治疗的安全性及有效性仍需大型随机对照研究的验证。

参 考 文 献

[1] Maron BJ，Gardin JM，Flack JM，et al. Assessment of the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults:echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study[J]. Circulation，1995，92(4)：785~789.

[2] Elliott PM，Anastasakis A，Borger MA. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomy-

opathy of the European Society of Cardiology(ESC)[J]. European Heart Journal,2014,35(39):2733-2779.

[3] Maron BJ. The 2009 international hypertrophic cardiomyopathy summit[J]. Am J Cardiol,2010,105(8):1164-1168.

[4] Sengupta PP,Sorajja D,Eleid MF,et al. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy and sleep-disordered breathing: an unfavorable combination[J]. Nature Clinical Practice,2009,6(1):14-15.

[5] Nistri S,Olivotto I,Betocchi S,et al. Prognosticsignificance of left atrial size in patients with hypertrophic cardiomyopathy(from the Italian Registry for Hypertrophic Cardiomyopathy)[J]. Am J Cardiol,2006,98(7):960-965.

[6] Spirito P,Autore C,Formisano F,et al. Risk of sudden death and outcome in patients with hypertrophic cardiomyopathy with benign clinicalpresentation and without risk factors[J]. Am J Cardiol,2014,113(9):1550-1555.

[7] Young T,Peppard PE,Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective[J]. Am J Respir Crit Care Med,2002,165(9):1217-1239.

[8] 别英晖. 广州市区阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征流行病学调查[D]. 广州:广州医学院,2011.

[9] Drager LF,Genta PR,Pedrosa RP,et al. Characteristics and predictors of obstructive sleep apnea in patients with systemic hypertension[J]. Am J Cardiol,2010,105(8):1135-1139.

[10] Drager LF,Lopes HF,Maki-Nunes C,et al. The impact of obstructive sleep apnea on metabolic and inflammatory markers in consecutive patients with metabolic syndrome[J]. PLoS One,2010, 5(8): e12065.

[11] Somers VK,Dyken ME,Clary MP,et al. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea[J]. J Clin Invest,1995,96(4):1897-1904.

[12] Alonso-Fernandez A,Garcia-Rio F,Arias MA,et al. Effects of CPAP on oxidative stress and nitrate efficiency in sleep apnoea: a randomised trial[J]. Thorax,2009,64(7):581-586.

[13] Hamburg NM,Palmisano J,Larson MG,et al. Relation of Brachial and Digital Measures of Vascular Function in the Community The Framingham. Heart Study[J]. Hypertension,2011,57(3):390-396.

[14] Jones A,Vennelle M,Connell M,et al. The effect of continuous positive airway pressure therapy on arterial stiffness and endothelial function in obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial in patients without cardiovascular disease[J]. Sleep Medicine,2013,14(12):1260-1265.

[15] Drager LF,Bortolotto LA,Pedrosa RP,et al. Left atrial diameter is independently associated with arterial stiffiness in patients with obstructive sleep apnea: potential implications for atrial fibrilation[J]. Int J Cardiol,2010,144(2):257-259.

[16] Khan A,Latif F,Hawkins B,et al. Effects of obstructive sleep apnea treatment on left atrial volume and left atrial volume index[J]. Sleep Breath,2008,12(2):141-147.

[17] Shivalkar B,Van de Heyning C,Kerremans M,et al. Obstructive sleep apnea syndrome: more insights on structural and functional cardiac alterations,and the effects of treatment with continuous positive airway pressure[J]. J Am Coll Cardiol,2006,47(7):1433-1439.

[18] Kanagala R,Murali NS,Friedman PA,et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation[J]. Circulation,2003,107(20):2589-2594.

[19] Marin JM,Carrizo SJ,Vicente E,et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study[J]. Lancet,2005,365(9464):1046-1053.

[20] Banno K,Shiomi T,Sasanabe R,et al. Sleep-disordered breathing in patients with idiopathic cardiomyopathy[J]. Circ J,2004,68(4):338-342.

[21] Eleid MF,Konecny T,Orban M,et al. High Prevalence of Abnormal Nocturnal Oximetry in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy [J].J Am Coll Cardiol,2009,54(19):1805-1809.

[22] Pedrosa RP,Drager LF,Genta PR,et al. Obstructive sleep apnea is common and independently associated with atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. Chest,2010,137(5):1078-1084.

[23] Konecny T,Brady PA,Orban M,et al. Interactions between sleep disordered breathing and atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. Am J Cardiol,2010,105(11):1597-1602.

[24] Prinz C,Bitter T,Oldenburg O,et al. Incidence of Sleep-Disordered Breathing in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy[J]. Congest Heart Fail,2011,17(1):19-24.

[25] Al-Saleh S,Kantor PF,Chadha NK,et al. Sleep-disordered breathing in children with cardiomyopathy[J]. Ann Am Thorac Soc,2014,11(5):770-776.

[26] Pedrosa RP,Lima SG,Drager LF,et al. Sleep quality and quality of life in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. Cardiology,2010,117(3):200-206.

[27] Bitter T,Westerheide N,Prinz C,et al. Cheyne-Stokes respiration and obstructive sleep apnoea are independent risk factors for malignant ventricular arrhythmias requiring appropriate cardioverter-defibrillator therapies in patients with congestive heart failure[J]. Eur Heart J,2011,32(1):61-74.

[28] Chiu KL,Ryan CM,Shiota S,et al. Fluid shift by lower body positive pressure increases pharyngeal resistance in healthy subjects[J]. Am J Respir Crit Care Med,2006,174(12):1378-1383.

[29] Devulapally K,Pongonis R Jr,Khayat R,et al. OSA: the new cardiovascular disease: Part II: overview of cardiovascular diseases associated with obstructive sleep apnea[J]. Heart Fail Rev,2009,14(3):155-164.

[30] Nerbass FB,Pedrosa RP,Genta PR,et al. Lack of reliable clinical predictors to identify obstructive sleep apnea in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. Clinics,2013,68(7):992-996.

（责任编辑：冉明会）