

· 综 述 ·

睡眠呼吸障碍对射血分数保留性心力衰竭影响及治疗的研究进展

张文珺¹, 刘永铭²

1. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 兰州大学第一医院老年病一科, 甘肃 兰州 730000

摘要: 睡眠呼吸障碍表现为低通气或呼吸暂停, 是心力衰竭患者的常见合并症, 现有研究证实睡眠呼吸障碍与不良心血管事件发生有关。射血分数保留性心力衰竭患者常常合并睡眠呼吸障碍, 但两者间的影响机制尚不明确。本文将阐述睡眠呼吸障碍对射血分数保留性心力衰竭的影响及其治疗, 探索射血分数保留性心力衰竭诊疗新思路。

关键词: 睡眠呼吸障碍; 射血分数保留性心力衰竭; 气道正压通气; 适应性支持通气; 心脏再同步化治疗

中图分类号: R541.6⁺1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2022)04-0552-04

Impacts of sleep-disordered breathing on heart failure with preserved ejection fraction and its treatment

ZHANG Wen-jun^{*}, LIU Yong-ming^{*} The First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China

Corresponding author: LIU Yong-ming, E-mail: cardtonm@263.net

Abstract: Sleep-disordered breathing (SDB) is characterized by hypopnea or apnea, and is a common comorbidity in patients with heart failure. Existing studies have confirmed that SDB is associated with adverse cardiovascular events, but haven't determined the relationship between heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) and SDB. In this review, the association of SDB with HFpEF and the treatment will be discussed to explore the new ideas for the diagnosis and treatment of HFpEF.

Keywords: Sleep-disordered breathing; Heart failure with preserved ejection fraction; Continuous positive airway pressure; Adaptive support ventilation; Cardiac resynchronization therapy

Fund program: Gansu Province Health Industry Planning Project (GSWSKY-2019-08)

睡眠呼吸障碍 (sleep-disordered breathing, SDB) 是一种表现为低通气或呼吸暂停的综合征^[1], 是射血分数降低性心力衰竭的潜在危险因素。射血分数保留性心力衰竭 (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)^[2] 也常合并 SDB, 但两者之间的影响并不清楚, 本文对 SDB 对 HFpEF 的影响及其治疗相关的研究进展进行综述如下。

1 SDB

SDB 表现为睡眠过程中反复出现低通气或呼吸暂停, 导致夜间低氧血症和 (或) 高碳酸血症。SDB 主要包括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)。OSA 是最常见的 SDB 类型^[1]。OSA 是由于上呼吸道阻塞, 呼吸运动对抗气流阻塞导致缺氧和胸内压下降。CSA 则为脑干呼吸中枢调节功能异常

所致的呼吸运动停止。CSA 患者夸大对二氧化碳的反应, 导致过度通气, 二氧化碳分压低于呼吸兴奋阈值, 无法有效地激发吸气, 进而出现呼吸暂停 (呼吸完全停止) 或呼吸不足 (气流部分减少)^[1]。

2 HFpEF

HFpEF 为左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) $\geq 50\%$ 的心力衰竭 (heart failure, HF)。根据 2019 年中国 HF 中心数据显示, HFpEF 患者已经超过所有因 HF 住院人数的一半, 且发病率呈上升趋势。HFpEF 的发病机制主要为以下方面: (1) 左室舒张功能障碍及左心房功能障碍^[3]。(2) 左室收缩功能异常: 左心室收缩功能受损是 HFpEF 患者住院及心血管因素死亡增高的临床预测指标^[3]。(3) 肺动脉高压和右心功能不全^[4]。(4) 内皮功能障碍与炎症^[3]。

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2022.04.023

基金项目: 甘肃省卫生行业计划项目 (GSWSKY-2019-08)

通信作者: 刘永铭, E-mail: cardtonm@263.net

出版日期: 2022-04-20

(5)其他:心脏能量代谢异常、心肌细胞内/外结构异常、微血管密度改变、脂肪含量等都可恶化 HFpEF 患者的心功能。

3 SDB 对 HFpEF 影响的研究进展

3.1 疾病本身影响 SDB 在 HF 患者中患病率可超过 50%,而普通人群的患病率约为 10%^[5],其中男性患病率高于女性^[1,5]。HFpEF 中 SDB 的患病率为 47%~81%^[6]。目前认为,OSA 主要通过改变胸内压、诱发炎症介质产生、增强交感神经系统(sympathetic nervous system, SNS)活性,导致心脏功能的恶化。OSA 患者由于对抗气道阻塞,导致胸内压下降,静脉回流增加,右室扩张,室间隔左移,左室充盈减少,前负荷下降。增大的跨壁压导致后负荷增加,心搏出量减少^[1,5,7-11]。心脏负荷的改变促进了心室重构,损害心室功能,出现心室结构异常,右心结构异常是不良预后因素,可以预测 HFpEF 患者发生 HF 或死亡的可能性^[12]。

OSA 患者存在间歇性缺氧,促进炎症因子产生,以多种方式损害心肌,促进心肌重塑^[1,7-9]。缺氧产生炎性物质聚集,降低一氧化氮的生物活性,诱导内皮细胞功能障碍^[12-13]。同时缺氧增加了活性氧产生,诱发氧化应激,导致缺血-再灌注损伤^[7]。活性氧可激活核因子 κ B,增加肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6、白细胞介素-8、C 反应蛋白,以及细胞内和血管细胞等黏附分子的产生。炎性细胞激活炎性转化生长因子- β ,导致细胞外基质沉积增加,促进心肌纤维化,导致左室舒张功能恶化^[11]。氧化应激被视为心血管系统损伤的潜在促进因素,它激活 SNS,产生血管紧张素 II,血管紧张素 II 是通过醛固酮或者血管内皮功能障碍介导心肌纤维化的强刺激因子^[7]。同时氧化应激也会使血液中的基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)(有调节细胞外基质作用)尤其是 MMP-9 升高^[7]。氧化应激也可加重血管内皮功能障碍,增加心脏负荷,损害心肌功能^[7]。

胸内压下降和缺氧都会导致 SNS 的兴奋^[1,5,7-11],且缺氧激活 SNS 的影响会随着发生次数而累积,苏醒后依然存在^[7]。研究证实,存在呼吸暂停和低通气的 HF 患者其血浆儿茶酚胺水平和 SNS 活性高于单纯 HF 组^[7]。SNS 激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统,加重 HFpEF 患者液体潴留,这种液体潴留与 HF 存在双向关系。液体潴留增加,患者咽部黏膜水肿加重,气道阻力加大,OSA 程度加重, SNS 系统持续激活,加重液体潴留。同时气道阻塞程度的加重,也会引起血流动力学紊乱,对心功能产生负面影响。

CSA 是 HF 患者死亡率升高的独立预测因子^[7]。与 OSA 相比,CSA 往往被认为是 HF 的结果。与 OSA 相比,CSA 没有明显的胸内压下降,但其交感神经活性也高于单纯 HF 组^[8]。与 OSA 相同,CSA 的发作与心率、血压、低氧血症以及内皮应激有关。已知与血管事件有关的 C 反应蛋白浓度在 CSA 患者中也升高^[8]。

任何形式的呼吸抑制都可导致 CSA 的发生,但在 HF 患者中,CSA 往往以一种独特的呼吸形式——Cheyne-Stokes 呼吸而发生。CSA 的发生往往与 HF 的病理机制交织在一起。

肺充血和水肿刺激肺部 J 受体,引发反射性换气过度^[8],心搏出量减少,诱发 SNS 兴奋,呼吸频率增加,都会导致二氧化碳分压降低,产生呼吸暂停,循环往复。SNS 兴奋又会导致心动过速,全身血管阻力增加,加重水钠潴留,进一步恶化心脏功能。研究发现,部分 OSA 患者夜间会出现由 OSA 发展为 CSA 的趋势,目前认为是由于肺充血和血流动力学紊乱导致^[8]。有研究发现,在 SDB 患者中,随着 CSA 比例增加,舒张功能障碍的程度也增加^[9,11,14-15],表明 CSA 可以作为 HFpEF 严重程度的标志。

3.2 合并因素之间的影响 高血压、心律失常、糖尿病等是 HFpEF 的常见合并症,也是影响其预后的预测因子。SDB 和这些常见合并因素的关联可能会加剧恶化 HFpEF 患者的心功能。

高血压:高血压是 HFpEF 的预后因子,呼吸暂停指数(apnea hypopnea index, AHI)与高血压有直接关系^[16]。SDB 患者 SNS 兴奋,激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统,导致血管紧张素 II 增加,全身血管阻力增加,加重了高血压^[7,9]。高血压在 OSA 中经常出现夜间低血压^[8],这种血压波动往往与白天血压控制无关。血压波动影响了血管内皮细胞的剪切力,导致血管内皮细胞损伤。同时高血压增加活性氧种类,使一氧化氮失活,损害血管内皮功能^[13]。

心律失常:HF 患者常常合并各种类型心律失常,心律失常是 HFpEF 死亡率增高的影响因素。SDB 患者 SNS 兴奋,诱发心动过速,增加心肌耗氧量,促进心肌重塑,导致缺血,最终通过机械电反馈的形式增加心律失常的风险^[6]。心房颤动是 SDB 常见的心律失常, HFpEF 患者合并心房颤动往往提示预后不良。研究发现, SDB 也可以通过氧化应激、炎症反应和凝血异常等机制参与心房颤动的发生^[6]。一项 meta 分析发现, OSA 的存在增加了心房颤动发生的风险,但另外一项研究结果与此相反,心房颤动的发生与 OSA 有关,然而,调整混杂因素后, OSA 与心房颤动发生率之间并无显著相关性,相反,心房颤动的显著预测因子是 CSA,它使心房颤动发生率增加 2~3 倍^[6]。OSA 与心房颤动的关系仍需要大量临床试验验证。同时 SDB 患者患恶性室性心律失常的风险也增高^[8]。

糖尿病:大量研究表明 OSA 与代谢综合征(又称胰岛素抵抗综合征)存在独立联系。缺氧和氧化应激均可以引起体内葡萄糖稳态障碍^[17]。缺氧降低了胰岛素敏感性和氧化肌纤维的葡萄糖利用率,低氧应激和高血糖症同时发生会增加胰腺 β 细胞的凋亡率。缺氧产生的炎症介质可能损害周围组织的胰岛素作用,产生胰岛素抵抗。许多炎症因子已被证明对肝脏和周围组织的胰岛素敏感性具有抑制作用,核因子 κ B 可参与调节胰岛素敏感性的炎症途径^[17]。

动脉僵硬:主动脉脉搏波速(pulse wave velocity, PWV)是影响心血管疾病的危险因素^[16,18]。主动脉僵硬程度可预测左室舒张功能不全^[19]。研究显示,较高的脉压与较高的二尖瓣环舒张早期血流速度峰值(E)与二尖瓣环舒张早期运动速度峰值(E')的比值(E/E')相关,E/E'是左心室充盈压力增加和更严重的舒张功能障碍的指标^[20]。在 HFpEF 患者中,

PWV 随着 SDB 的严重程度增加而显著增加,严重 SDB 是 HFpEF 患者高 PWV 的预测因子^[21]。SDB 还与脂肪组织沉积、肾脏疾病等有关,这些都是典型的 HFpEF 合并症,可进一步影响 HFpEF^[22]。

4 SDB 的治疗进展

鉴于 SDB 对 HFpEF 产生的多方面不良影响,SDB 的治疗对于 HFpEF 合并 SDB 患者是不可忽视的。目前针对 HFpEF 合并 SDB 的治疗,仍以气道通气为主。持续正压通气(continuous positive airway pressure, CPAP):CPAP 是 SDB 的一线治疗^[23]。CPAP 通过在呼吸周期持续提供正压,防止咽部塌陷,减少低通气和呼吸暂停;防止肺水肿继发肺泡塌陷,减少呼吸功;增加肺泡复张,改善气体交换,减少从右向左的肺内血液分流;气道塌陷的改善减少了缺氧发生和胸内压下降,一定程度上减轻心脏前后负荷,有益于患者心功能的改善。目前 OSA 的首选治疗以 CPAP 为主^[8,10]。多项研究探讨了 CPAP 对于无 HF 的 OSA 患者的心脏功能研究,结果各异。有研究发现 CPAP 治疗可减少左室后壁厚度、舒张期左心室损伤参数,改善 LVEF;严重 OSA 患者 CPAP 治疗 3 个月后左室整体纵向应变改善,这种收缩功能的改善与更好的舒张功能相关^[7]。对于 HF 合并 OSA 患者,CPAP 治疗 3 个月可改善 LVEF、右心功能、左心室重量和肺动脉高压,并减少尿去甲肾上腺素排泄量^[8],但改善 HF 死亡率的证据很差。CPAP 在 HFpEF 合并 OSA 中的作用研究不多。CPAP 可以改善 HFpEF 合并 OSA 患者的主动脉僵硬^[18]。有研究表明,首次使用 CPAP 即可降低 PWV,长期不间断使用 CPAP 不仅可改变动脉功能,也可改变其结构^[16]。然而也有研究表示,对于 CPAP 改善心脏舒张功能,相关的超声心动图指标没有变化^[11],这项研究持续时间短,且 CPAP 依从性差,因此可能有必要进行更进一步的探讨,且它对高血压、卒中和心肌梗死风险的影响一直备受争议。

适应性支持通气(adaptive support ventilation, ASV):ASV 仍是二线治疗,然而,最近研究表明,ASV 治疗效果和耐受性都优于 CPAP^[8,23]。对 ASV 对 CSA 和 HF 治疗试验分析表明,AHI^[8,24]、心功能 NYHA 分级总体上有改善^[25],LVEF、心脏舒张期内径和功能^[8,24,26]、6 分钟步行试验距离、血浆 B 型利钠肽浓度和交感神经活性也均有改善^[7-8]。应用 ASV 治疗急性 HFpEF 合并 SDB 患者,也可有效降低 B 型利钠肽水平,改善心脏舒张功能和右室功能^[22]。SERVE-HF 试验亚组分析结果示,在一部分 HFpEF 受试者中,ASV 治疗的综合结局有所下降^[10]。且 CATHF 研究的初步数据也表明,ASV 能有效和安全地治疗 SDB。分析显示,ASV 对 6 个月后的主要终点有积极影响^[24]。ASV 治疗是 HFpEF 和 SDB 心脏事件的独立预测因子^[26]。但 SERVE-HF 结果又显示,ASV 对于其主要终点没有改善^[1],且使用 ASV 治疗 CSA 与死亡率增加(主要由心源性猝死增加)相关^[8],其可能的影响因素有:(1) CSA 过度换气期间存在呼气末容量增加,增加了氧气贮存,可抵消部分低氧血症,这种效应类似于 CPAP。(2) 过度通气导致交

感神经兴奋减少,迷走神经张力增加。(3) 胸内压的波动、过度通气和低通气可能会对循环产生额外的泵样效应。(4) 过度换气也可以部分逆转由水肿引起的支气管收缩。(5) 高负荷和低负荷交替可能会减少呼吸肌疲劳和改善氧合^[8]。AVS 治疗对于心脏事件的影响暂无定论,需要进一步研究证实。

心脏再同步化治疗(cardiac resynchronization therapy, CRT)已被证明可以增加 HF 患者的 LVEF,目前 CRT 的益处仅限于 CSA,并未被证明适用于 OSA 患者^[10]。夜间低氧血症是慢性稳定期 HFpEF 患者预后较差和死亡率增加的预测因子^[10],夜间氧疗理论上也可以适用于 HFpEF 合并 SDB 患者,但氧疗是否能改善结果还是个未知数。针对 HFpEF 合并 SDB 患者,目前仍然需要更多的实验来指导治疗。

5 结 语

传统治疗射血分数减低型 HF 的药物往往对于 HFpEF 疗效欠佳,目前 HFpEF 的治疗仍以对症支持治疗为主,在其神经激素模型中,以 SNS 系统激活为主,抑制 SNS 反应被认为是改善预后的关键^[8]。SDB 以 SNS 系统激活为主,且 SDB 合并 HFpEF 患病率高,因此,除了 β -受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂和醛固酮拮抗剂等神经激素调节剂的作用外,SDB 可能成为治疗 HF 的新靶点。

参考文献

- [1] Gupta A, Quan SF, Oldenburg O, et al. Sleep-disordered breathing in hospitalized patients with congestive heart failure: a concise review and proposed algorithm[J]. Heart Fail Rev, 2018, 23(5): 701-709.
- [2] Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. Eur Heart J, 2019, 40(40): 3297-3317.
- [3] 李屹,董蔚.射血分数保留的心力衰竭的机制[J].临床内科杂志, 2020, 37(7):466-469.
Li Y, Dong W. Mechanism of heart failure with ejection fraction retention[J]. Clin Intern Med, 2020, 37(7): 466-469.
- [4] 周京敏,李福海射血分数保留心力衰竭的新认识[J].中国实用内科杂志,2020,40(12):986-989.
Zhou JM, Li FH. New understanding of heart failure with preserved ejection fraction [J]. Chin J Pract Int Med, 2020, 40(12): 986-989.
- [5] Ardelean CL, Lighezan DF, Pescariu S, et al. Sleep apnea syndrome and heart failure—mechanisms and consequences [J]. Pneumologia, 2019, 68(2):61-67.
- [6] 鲁星琴,莫乔莹,陈凤梅,等.睡眠呼吸障碍与心力衰竭并发心房颤动的相关性研究现状[J].心血管病学进展,2020,41(2): 182-185.
Lu XQ, Mo QY, Chen FM, et al. Research status of association between sleep-disordered breathing and atrial fibrillation in patients with heart failure [J]. Adv Cardiovasc Dis, 2020, 41(2):

- 182-185.
- [7] Sanderson JE, Fang F, Lu M, et al. Obstructive sleep apnoea, intermittent hypoxia and heart failure with a preserved ejection fraction [J]. *Heart*, 2021, 107(3): 190-194.
- [8] Pearse SG, Cowie MR. Sleep-disordered breathing in heart failure. [J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(4): 353-361.
- [9] Ogilvie RP, Genuardi MV, Magnani JW, et al. Association between sleep disordered breathing and left ventricular function: a cross-sectional analysis of the ECHO-SOL ancillary study [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2020, 13(5): e009074.
- [10] Oates CP, Ananthram M, Gottlieb SS. Management of sleep disordered breathing in patients with heart failure [J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2018, 15(3): 123-130.
- [11] Khattak HK, Hayat F, Pamboukian SV, et al. Obstructive sleep apnea in heart failure: review of prevalence, treatment with continuous positive airway pressure, and prognosis [J]. *Tex Heart Inst J*, 2018, 45(3): 151-161.
- [12] Kusunose K, Phelan D, Seicean S, et al. Relation of echocardiographic characteristics of the right-sided heart with incident heart failure and mortality in patients with sleep-disordered breathing and preserved left ventricular ejection fraction [J]. *Am J Cardiol*, 2016, 118(8): 1268-1273.
- [13] Sawatari H, Chishaki A, Nishizaka M, et al. Accumulated nocturnal hypoxemia predict arterial endothelial function in patients with sleep-disordered breathing with or without chronic heart failure [J]. *Heart Vessels*, 2020, 35(6): 800-807.
- [14] Bitter T, Faber L, Hering D, et al. Sleep-disordered breathing in heart failure with normal left ventricular ejection fraction [J]. *Eur J Heart Fail*, 2009, 11(6): 602-608.
- [15] Gupta N, Agrawal S, Goel AD, et al. Profile of sleep disordered breathing in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Monaldi Arch Chest Dis*, 2020, 90(4): 660-665.
- [16] Kartali N, Daskalopoulou E, Geleris P, et al. The effect of continuous positive airway pressure therapy on blood pressure and arterial stiffness in hypertensive patients with obstructive sleep apnea [J]. *Sleep Breath*, 2014, 18(3): 635-640.
- [17] Lam JC, Mak JC, Ip MS. Obesity, obstructive sleep apnoea and metabolic syndrome [J]. *Respirology*, 2012, 17(2): 223-236.
- [18] Stein JH, Stern R, Barnet JH, et al. Relationships between sleep apnea, cardiovascular disease risk factors, and aortic pulse wave velocity over 18 years: the Wisconsin Sleep Cohort [J]. *Sleep Breath*, 2016, 20(2): 813-817.
- [19] Chow B, Rabkin SW. The relationship between arterial stiffness and heart failure with preserved ejection fraction: a systemic meta-analysis [J]. *Heart Fail Rev*, 2015, 20(3): 291-303.
- [20] Jackson CE, Castagno D, Maggioni AP, et al. Differing prognostic value of pulse pressure in patients with heart failure with reduced or preserved ejection fraction: results from the MAGGIC individual patient meta-analysis [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(18): 1106-1114.
- [21] Suzuki S, Yoshihisa A, Sato Y, et al. Association between sleep-disordered breathing and arterial stiffness in heart failure patients with reduced or preserved ejection fraction [J]. *ESC Heart Fail*, 2018, 5(3): 284-291.
- [22] D'Elia E, Ferrero P, Vittori C, et al. Beneficial effects of adaptive servo-ventilation on natriuretic peptides and diastolic function in acute heart failure patients with preserved ejection fraction and sleep-disordered breathing [J]. *Sleep Breath*, 2019, 23(1): 287-291.
- [23] Hernandez AV, Jeon A, Denegri-Galvan J, et al. Use of adaptive servo ventilation therapy as treatment of sleep-disordered breathing and heart failure: a systematic review and meta-analysis [J]. *Sleep Breath*, 2020, 24(1): 49-63.
- [24] Daubert MA, Whellan DJ, Woehrle H, et al. Treatment of sleep-disordered breathing in heart failure impacts cardiac remodeling: insights from the CAT-HF Trial [J]. *Am Heart J*, 2018, 201: 40-48.
- [25] Baniak LM, Chasens ER. Sleep disordered breathing in older adults with heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Geriatr Nurs*, 2018, 39(1): 77-83.
- [26] Yoshihisa A, Suzuki S, Yamaki T, et al. Impact of adaptive servo-ventilation on cardiovascular function and prognosis in heart failure patients with preserved left ventricular ejection fraction and sleep-disordered breathing [J]. *Eur J Heart Fail*, 2013, 15(5): 543-550.

收稿日期:2021-08-16 修回日期:2021-10-02 编辑:石嘉莹