

肥厚型梗阻性心肌病合并阻塞型睡眠呼吸暂停的研究进展*

周锐飞¹ 陈硕¹ 张文超¹ 董一飞^{1,2}

[摘要] 肥厚型心肌病(HCM)患者阻塞型睡眠呼吸暂停(OSA)的发生率较高。肥厚型梗阻性心肌病(HOCM)在HCM患者中约占2/3。OSA可以通过多种机制来增加HCM患者左室肥厚及加重左室流出道梗阻。本文就HOCM合并OSA患者的临床特征和最新研究进展作一综述。

[关键词] 肥厚型梗阻性心肌病;阻塞型睡眠呼吸暂停;持续气道正压通气

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2020.11.003

[中图分类号] R542.2 [文献标志码] A

Progress of hypertrophic obstructive cardiomyopathy with obstructive sleep apnea

ZHOU Ruifei¹ CHEN Shuo¹ ZHANG Wenchao¹ DONG Yifei^{1,2}

(¹Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, 330006, China; ²Key Laboratory of Molecular Medicine of Jiangxi Province)

Corresponding author: DONG Yifei, E-mail: yf_dong66@126.com

Summary The incidence of obstructive sleep apnea(OSA) is higher in patients with hypertrophic cardiomyopathy(HCM). Hypertrophic obstructive cardiomyopathy(HOCM) accounts for about 2/3 of HCM patients. OSA can increase left ventricular hypertrophy and aggravate left ventricular outflow tract obstruction in HCM patients through a variety of mechanisms. This article reviews the clinical characteristics and recent research progress of in HOCM patients with OSA.

Key words hypertrophic obstructive cardiomyopathy; obstructive sleep apnea; continuous positive airway pressure

肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)是一种遗传性心肌病,高达60%的成人HCM是由心肌肌小节蛋白编码基因突变引起的,表现为常染色体显性遗传模式^[1]。其特征为明显的心肌肥厚(>15 mm),不能用压力负荷或心肌细胞紊乱来解释^[2]。根据超声心动图筛查发现,国外HCM的患病率为0.2%,但采用现代成像方式,包括相关基因的健康携带者,患病率则可能达0.6%^[3]。而中国成年人HCM患病率约为80/10万,粗略估算中国成人HCM患病超过100万^[4]。肥厚可发生于左室的任何节段,但最常见于室间隔,这常常导致通过左心室流出道的血流受阻。肥厚型梗阻性心肌病(HOCM)是指HCM患者同时合并左室流出道梗阻(left ventricular outflow tract obstruction, LVOTO)。LVOTO的诊断是根据左室流出道与主动脉峰值压力阶差(left ventricular outflow tract gradient, LVOTG)所决定的。LVOTO包括梗阻和隐匿梗阻,在HCM患者中各占1/3;安静时LVOTG \geq 30 mmHg(1 mm-

Hg=0.133 kPa)为梗阻性;隐匿梗阻定义为静止时LVOTG正常,而在生理刺激,如Valsalva动作、站立、运动时,LVOTG \geq 30 mmHg^[2]。在一项共纳入917例HCM患者的研究中发现,LVOTO是猝死/ICD植入的独立预测因子,可增加猝死/ICD植入的风险2.4倍^[5]。国内也有研究显示HOCM患者较非梗阻的HCM患者住院率明显更高^[6],而升主动脉搏管弹性更差^[7]。

阻塞型睡眠呼吸暂停(OSA)的特点是尽管努力呼吸,但由于上呼吸道结构塌陷,导致在睡眠期间部分(低通气)或完全(呼吸暂停)气道阻塞。OSA与心血管疾病之间密切相关,可以使难治性高血压、冠状动脉疾病、充血性心力衰竭、心律失常以及脑卒中等发病风险增加^[8]。而针对OSA的治疗,可以降低心房颤动患者导管消融术后复发的风险,减少致命性心血管事件^[9]。对OSA最重要的治疗方式为持续气道正压通气(continuous positive airway pressure, CPAP)。

1 HOCM合并OSA的流行病学

HCM合并OSA的发生率为32%~71%^[10]。而针对HOCM患者有数项小型研究显示其合并OSA的患病率。2017年研究发现,在40例药物难治性HOCM患者中,行心肺多导记录仪检测后,有32例患者(80%)患有睡眠呼吸紊乱(sleep-dis-

*基金项目:江西省科学技术厅重点研发项目一般项目(No:20171BBG70088);江西省“5511”科技创新人才项目(No:20165BCB18020);国家自然科学基金(No:81960088)

¹南昌大学第二附属医院心血管内科(南昌,330006)

²江西省分子医学重点实验室

通信作者:董一飞, E-mail: yf_dong66@126.com

ordered breathing, SDB)。在此研究中, SDB 是以呼吸暂停低通气指数(AHI) ≥ 5 次/h 作为标准诊断的^[11]。2018 年研究在纳入 20 例伴有左室流出道梗阻的 HCM 患者中发现, 有 15 例(75%) 患者合并睡眠呼吸障碍(其中 11 例有 OSA, 4 例基于夜间脉氧异常有可能是 OSA)^[12]。2019 年, 一项来自中国阜外医院的研究显示, 纳入 130 例 HOCM 患者行夜间多导睡眠监测(polysomnography, PSG), 72 例患者(55.4%) 被诊断为 OSA, 其中轻度 OSA(5 次/h \leq AHI < 15 次/h) 38 例, 中度 OSA(15 次/h \leq AHI < 30 次/h) 21 例以及 13 例患者患有重度 OSA(AHI ≥ 30 次/h)^[13]。但这些均为小样本量研究, 可能存在选择偏倚; 另外, 诊断 OSA 的检测方法多样, 包括心肺多导记录检测、PSG、夜间脉氧监测, 而只有 PSG 是诊断 OSA 的金标准。为明确 HOCM 合并 OSA 的患病率, 尚需更大规模的研究数据支持。

2 HOCM 合并 OSA 患者的临床特征

在药物难治性 HOCM 患者中, 合并 SDB 的患者 BMI 高于未合并 SDB 的患者。在线性回归分析中, 使用 AHI 评估的 SDB 的严重程度与 SDB 患者的左房直径显著相关($R^2 = 0.149, P = 0.029$)^[11]。来自阜外医院的研究显示, 在 HOCM 患者中合并 OSA 者年龄较大, 患者的左侧、右侧和平均颈动脉内膜-中膜厚度(CIMT) 显著增加。在多元线性回归模型中, 发现年龄、AHI、空腹血糖与平均 CIMT 增加独立相关(调整 $R^2 = 0.458, P < 0.001$)。这提示 HOCM 患者合并 OSA 可使患者颈动脉损伤风险增加^[14]。以同一批人群做的另一项研究发现, 在 130 例 HOCM 患者中, 27 例(20.8%) 患者合并非持续性室性心动过速(NSVT), 且 NSVT 的患病率随着 OSA 的严重程度而增加。通过多因素 logistic 回归分析发现, HCM 或心源性猝死(SCD) 家族史和 AHI 是在调整年龄、性别和 BMI 后唯一与 NSVT 相关的因素^[13]。在 HCM 患者中已知 NSVT 是心血管死亡和 SCD 的较强预测因子^[15-16]。而 HOCM 患者 OSA 的存在和严重程度与 NSVT 独立相关, 故 NSVT 是该人群发生 SCD 和心血管死亡的危险因素。

3 OSA 加重 HOCM 患者的预后不良

OSA 可通过多种机制影响 HOCM: 包括胰岛素抵抗; 内皮功能障碍、内源性一氧化氮生成减少; 缺氧、高碳酸血症和呼吸性酸中毒(伴有夜间窒息) 会导致肺血管收缩, 从而导致肺动脉高压^[17]。OSA 患者由于频繁从睡眠中醒来而增加交感神经活动, 交感神经的损伤激活与左室肥大显著相关; OSA 期间由于吸气力增加而产生较大的胸内负压, 一方面增加了左室的透壁压力, 因此后负荷也随之增加^[18]; 另一方面, 静脉回流也增强, 导致右

室扩张和室间隔左移^[19]; 此外, OSA 患者中儿茶酚胺水平升高, 可以增加心肌肥厚和左室充盈压力、降低心输出量^[20]。这些机制均可加重 LVOTO 和二尖瓣反流。

4 HOCM 合并 OSA 患者的治疗

研究报道了用 CPAP 治疗 1 例患有严重 OSA 的肥胖 HOCM 患者, 可导致 AHI 减少(从 49.3 次/h 降至 6.4 次/h)^[21]。另一研究发现, 在 4 例 HOCM 合并 OSA 的患者进行 CPAP 治疗后, 所有患者都显示出运动呼吸困难的改善和静息 LVOTG 的减少, 两例最初患有高血压的患者出现了血压的下降, 1 例患者出现了左室肥厚的减轻。而且在所有患者中, 症状的明显改善和 LVOTG 的降低, 消除了室间隔手术的必要^[20]。一项纳入 40 例药物难治性 HOCM 患者的研究提示, 16 例 HOCM 患者在行经皮室间隔心肌消融术(PTSMA) 前后均完善了心肺多导记录仪检测, 结果显示 PTSMA 后 AHI 下降[术前 15.4(10.9~23.5) 次/h 与术后 13.1(8.3~17.8) 次/h, $P = 0.02$], 平均和最低动脉氧饱和度均升高。在药物难治性 HOCM 患者中, PTSMA 可降低 AHI, 改善动脉血氧饱和度。此研究提示在对左室梗阻的侵入性治疗除了改善心力衰竭外, 还可改善 SDB 的严重程度^[11]。而另一项针对 HOCM 患者室间隔肌切除术前后 PSG 参数的对比研究发现, 几乎所有 OSA 患者的 AHI、阻塞性呼吸暂停指数(OAI) 和低通气指数(HI) 均显著升高, 而中枢性呼吸暂停指数(CAI) 下降, 说明术后 OSA 严重程度明显加重。逐步多元线性回归显示, 平均氧饱和度和血氧饱和度(SpO_2) $< 90\%$ 时的时间百分比是与 AHI 变化相关的唯一变量(调整 $R^2 = 0.365$)^[22]。这一结果与前一项研究结论不一致, 可能解释为: 首先, 纳入患者年龄偏大, 大多数是老年人, 心功能更差; 其次, 该研究采用的是心肺多导记录仪检测 OSA 而不是标准 PSG; 第三, AHI 下降主要是由于 CAI 下降, 而后者研究中则表现为 OAI 升高, CAI 有所下降。

5 总结

几项小型研究表明 OSA 在 HOCM 患者中的发生率为 55.4%~80%, 当两者同时存在时可以出现包括 BMI 及左房内径增加、颈动脉损伤和 NSVT 增加等。而 OSA 可以通过多种机制影响 HOCM 患者的预后, 包括胰岛素抵抗、内皮功能障碍、缺氧、高碳酸血症、交感神经激活、胸内负压增加以及儿茶酚胺水平升高等。CPAP 对 HOCM 合并 OSA 的患者进行治疗后可以改善预后, 甚至消除了室间隔手术的需要。在对 HOCM 合并 OSA 的患者进行室间隔侵入性治疗后, AHI 的变化出现相反两种结局。以上几项研究提示对于

HOcm 合并 OSA 患者的治疗策略应首先关注睡眠呼吸暂停的检出,以及有室间隔肌切除术或消融术适应证的患者,术前可考虑进行 CPAP 治疗,这样可免于室间隔手术的必要。

参考文献

- [1] Van Driest SL, Ommen SR, Tajik AJ, et al. Yield of genetic testing in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Mayo Clin Proc*, 2005, 80(6): 739-744.
- [2] Authors/Task Force members, Elliott PM, Anastakis A, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology(ESC)[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(39): 2733-2779.
- [3] Semsarian C, Ingles J, Maron MS, et al. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(12): 1249-1254.
- [4] 邹玉宝,宋雷. 2017 中国成人肥厚型心肌病诊断与治疗指南精要解读[J]. *中国分子心脏病学杂志*, 2018, 18(2): 2396-2400.
- [5] Elliott PM, Gimeno JR, Tomé MT, et al. Left ventricular outflow tract obstruction and sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(16): 1933-1941.
- [6] 邓婷智,欧柏青,朱天刚,等. 合并与未合并高血压的肥厚型心肌病的临床特点[J]. *临床心血管病杂志*, 2018, 34(7): 703-708.
- [7] 范一宁,姜克新. 超声心动图评价肥厚型心肌病患者升主动脉弹性的价值[J]. *临床心血管病杂志*, 2019, 35(2): 141-144.
- [8] Budhiraja R, Budhiraja P, Quan SF. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disorders [J]. *Respir Care*, 2010, 55(10): 1322-1332.
- [9] 杜国栋,吕云辉,雷强,等. CPAP 治疗对阻塞性睡眠低通气综合征患者导管消融术后心房颤动复发率影响的 Meta 分析[J]. *临床心血管病杂志*, 2017, 33(5): 415-418.
- [10] Nerbass FB, Pedrosa RP, Danzi-Soares NJ, et al. Obstructive sleep apnea and hypertrophic cardiomyopathy: a common and potential harmful combination[J]. *Sleep Med Rev*, 2013, 17(3): 201-206.
- [11] Akita K, Maekawa Y, Kohno T, et al. Ameliorating the severity of sleep-disordered breathing concomitant with heart failure status after percutaneous transluminal septal myocardial ablation for drug-refractory hypertrophic obstructive cardiomyopathy [J]. *Heart Vessels*, 2017, 32(11): 1320-1326.
- [12] Jain R, Osranek M, Jan MF, et al. Marked respiratory-related fluctuations in left ventricular outflow tract gradients in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: an observational study[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2018, 19(10): 1126-1133.
- [13] Wang S, Cui H, Song C, et al. Obstructive sleep apnea is associated with nonsustained ventricular tachycardia in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy[J]. *Heart Rhythm*, 2019, 16(5): 694-701.
- [14] Wang S, Cui H, Zhu C, et al. Obstructive sleep apnea causes impairment of the carotid artery in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy[J]. *Respir Med*, 2019, 150: 107-112.
- [15] Jalanko M, Tarkiainen M, Sipola P, et al. Left ventricular mechanical dispersion is associated with nonsustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Ann Med*, 2016, 48(6): 417-427.
- [16] Dimitrow PP, Chojnowska L, Rudzinski T, et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: old risk factors re-assessed in a new model of maximalized follow-up[J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(24): 3084-3093.
- [17] Lopez-Jimenez F, Sert Kuniyoshi FH, Gami A, et al. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease[J]. *Chest*, 2008, 133(3): 793-804.
- [18] Bradley TD, Hall MJ, Ando S, et al. Hemodynamic effects of simulated obstructive apneas in humans with and without heart failure[J]. *Chest*, 2001, 119(6): 1827-1835.
- [19] Brinker JA, Weiss JL, Lappé DL, et al. Leftward septal displacement during right ventricular loading in man[J]. *Circulation*, 1980, 61(3): 626-633.
- [20] Sengupta PP, Sorajja D, Eleid MF, et al. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy and sleep-disordered breathing: an unfavorable combination[J]. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2009, 6(1): 14-15.
- [21] Banno K, Shiomi T, Sasanabe R, et al. Sleep-disordered breathing in patients with idiopathic cardiomyopathy[J]. *Circ J*, 2004, 68(4): 338-342.
- [22] Wang S, Cui H, Meng L, et al. Effect of septal myectomy on obstructive sleep apnoea syndrome in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy [J]. *Heart Lung Circ*, 2020, 29(9): 1366-1374.

(收稿日期:2020-05-28)