

诊断和治疗 OSA 任重道远*

Diagnosis and treatment of OSA——Still a long way to go

张孝文¹ 陈桂¹ 宋丽娟¹

[关键词] 睡眠呼吸暂停,阻塞性;诊断;治疗

Key words sleep apnea, obstructive; diagnosis; treatment

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2019.04.002

[中图分类号] R563.8 [文献标志码] C



专家简介:张孝文,博士,教授,博士生导师。广州医科大学附属第一医院耳鼻咽喉头颈外科主任,广东省上气道疾病创新与转化平台负责人。呼吸疾病国家重点实验室 PI。中国医师协会睡眠医学专业委员会常委、粤港澳大湾区睡眠医学专业医师联盟主任。睡眠疾病是重点研究方向之一。2007 年完成博士后报告“儿童多导睡眠监测分析”,相关研究分别被美国睡眠、儿科学会睡眠呼吸疾病诊断、治疗指南引用。国内率先应用并报道糠酸莫米松鼻腔喷雾剂有效缓解儿童睡眠呼吸疾病症状。首次提出局部过敏反应在扁桃体腺样体肥大中发挥了重要作用。提出咽腔狭窄是鼻阻力增加的原因新理念。主编参编《耳鼻咽喉头颈外科疾病的动物模型》、“十三五”研究生和英文《耳鼻咽喉头颈外科学》等教材及论著 9 部,发表国内外核心期刊论文 50 余篇,发明和实用新型专利 30 余项。

OSA 是一种临床常见的睡眠呼吸障碍性疾病。随着生活水平的提高以及肥胖人口的增加,OSA 的发病率呈现逐年上升趋势,成为全球关注的健康问题^[1]。基于大量文献检索、综述及 Meta 分析等制定的 OSA 诊疗指南和专家共识,为临床实践提供了依据。然而越来越多的研究表明,关于 OSA 诊断和管理的主要问题仍未得到解决,仍面临诸多挑战,主要表现在以下几个方面。

1 OSA 是高发病率、微症状疾病

OSA 被广泛接受的定义是与睡眠相关的呼吸暂停低通气指数(apnoea-hypopnoea index, AHI) >5 并且伴随白天过度嗜睡(excessive daytime sleepiness, EDS)等症。最近瑞士和冰岛的调查发现成年男性 AHI>15 的比例高达 50%^[2]。另一项研究证实 43.1% 的成人 AHI>5,但大多数患者既没有症状也没有困倦,也没有警惕性受损^[3]。有研究发现至少 53.4% 的重度 OSA 患者没有任何不适^[4]。AHI 与主观嗜睡及其他临床症状之间没有显著的相关性,几乎是不争事实^[5],这削弱了 OSA 定义的临床可靠性和基于这些变量的严重性分级。AHI 诊断 OSA 的界限值及 EDS 或患者感知的睡眠质量、抑郁或生活质量等主观指标需要新

的评估方法。

2 OSA 是低诊断率的疾病

至少 93% 的女性和 82% 的男性患有中度至重度 OSA 但是没有被临床诊断^[6],只有 20% 有睡眠相关症状的患者会定期就诊于初级保健医生并主动向医生报告他们的症状^[7]。在睡眠实验室中通过夜间 PSG 诊断 OSA 的金标准用于常规研究是不切实际的。对于并不复杂的有症状、体征且高度怀疑中-重度 OSA 的成人患者,可使用 PSG 或家庭睡眠呼吸暂停监测(home sleep apnea testing, HSAT)检查,嗜睡量表(epworth sleepiness scale, ESS)、STOP 问卷(snoring, tiredness, observed apnea, high blood pressure)、STOP-Bang 问卷(STOP questionnaire plus BMI, age, neck circumference, and gender)、柏林问卷(Berlin questionnaire)、威斯康星睡眠问卷(Wisconsin sleep questionnaire)和多变量呼吸暂停预测(multivariable apnea prediction, MVAP)等筛查工具的准确性及临床实用性仍不确定^[8]。新的信号记录技术,如外周动脉张力测量和非接触式传感器技术,除了能对血氧及二氧化碳测定、心电图和脉搏分析等现有变量进行评估外,还可能为门诊疑是 OSA 的患者的评估提供替代方法。与睡眠研究分离的变量,如生物标志物和非夜间血压模式,也可以提供有意义的临床信息。但这些诊断方法仍需要全面的评估。

*基金项目:国家自然科学基金面上项目(No:81570904);广东省上呼吸道疾病转化医学创新平台建设项目

¹广州医科大学附属第一医院耳鼻咽喉头颈外科 耳鼻咽喉头颈外科实验室(广州,510120)

通信作者:张孝文, E-mail: entxiaowen@163.com

3 OSA 是不被认识、关注的疾病

尽管人们普遍认为在过去的 30 年里公众对 OSA 的认识有所增长,然而最近新加坡的一项研究完成了 1 306 次电话采访(回复率为 62.8%),其中 281 名(21.5%)受访者知道 OSA,但只有 170 名(13.0%)受访者能正确定义 OSA,分别有 77 名(5.9%)、158 名(12.1%)、150 名(11.5%)及 110 名(8.4%)受访者能正确列出至少一项 OSA 的风险因素、症状、健康后果及治疗方案。传统媒体是人们获取 OSA 信息的最主要来源,如报纸(42.0%)、互联网(14.2%)和亲友(14.6%)。目前,普通人群对 OSA 的知晓率较低,重视程度不高,应通过加强对人群的健康教育提高其对 OSA 的认识和重视程度^[9]。

4 OSA 是缺乏强有力证据支持及有效治疗手段的疾病

减重、持续气道正压通气(continuous positive airway pressure, CPAP)及口腔矫治器等被推荐为 OSA 的一线治疗手段,其支持的证据等级分别为低质量、中等质量及低质量^[10]。迄今为止,除减重手术外,尚无通过行为疗法达到减重目的并维持减重效果从而达到治疗 OSA 的有效减重方法。哪些患者群体适合使用 CPAP 仍存在不确定性,鲜有 CPAP 治疗超过 4 年疗效评估的随访报道^[11]。目前手术被认为是 OSA 治疗的补救措施,一方面,因为招募试验人员困难,愿意参与试验的患者可能并不典型,因此缺乏有效循证医学文献来支持外科手术治疗的有效性,同时,手术治疗很难进行随机对照研究(randomized controlled trials, RCTs),以 RCTs 为指南制定依据,使指南制定者误以为没有足够的 RCTs 证据证明手术是有益的,这等于手术是无益甚至是有害的,这从整体上会误导读者^[12]。另一方面,大家对 OSA 外科治疗的认识仍停留在麻醉呼吸危象、出血、瘢痕狭窄、鼻咽关闭不全、开放性鼻音甚至死亡等早期关于手术风险的报道。最新的文献综述及 Meta 分析等多为 10 年前的文献,难以体现 OSA 手术治疗的现状。OSA 是一种慢性的甚至伴随终身的疾病,调整治疗方法是不可避免的。患者的病因、上气道阻塞部位及程度不同,不能一味强调手术或某种单一治疗方法和策略的重要性,而忽略了多种方法联合应用的实用性和可靠性。以 OSA 患者为中心,选择有效的、个体化治疗方案是目前睡眠领域的一大难题。

5 OSA 是大部分人不接受诊疗的疾病

大量 OSA 患者未诊断是客观存在的事实,然而澳大利亚的一项研究表明,只有 32.7% 的打鼾和 OSA 患者选择了至少 1 种治疗方案,仅有 10.67% 选择 CPAP 治疗,尽管 CPAP 产自这个国家^[12]。最近有研究显示,大约 2/3 的 OSA 患者选

择不治疗或在症状得到短暂控制后就退出治疗^[4]。既往研究显示,有 15%~30% 的患者在滴定前不愿意接受 CPAP 治疗,在 1 周~4 年的随访中,治疗依从性的评估范围为 28%~83%^[8]。已经明确诊断了 OSA,但是患者不接受治疗,这是睡眠领域遇到的一大尴尬。

6 OSA 是治疗结果评价标准不清的疾病

AHI 是 OSA 病情变化的有效衡量指标,它可以有效预测 OSA 的发展和评估临床治疗效果,但它缺乏严格的限制条件,被视为评估 OSA 的粗略和不精确指标。使用夜间血氧法来筛查睡眠呼吸障碍患者或者评估 OSA 治疗结果是一种存在已久的方法,这种检测方法优势在于:可以通过程序快捷得出数据,并且还可以对多个夜晚进行检测分析。氧减指数(oxygen desaturation index, ODI)是每小时睡眠氧含量较基线下降 3% 或 4% 或更多的次数。ODI 可以为 OSA 治疗结果评估提供一种替代的度量标准。基于 ODI 诊断 OSA 的敏感性和特异性分别为 31%~98% 和 41%~100%,诊断差异性较大,故 ODI 的临床有效性有待进一步明确。OSA 治疗的真正目的不应该仅仅是为了减轻症状,而是要控制症状并尽量减少持续的多系统损伤^[13]。OSA 治疗结果的评价是一项系统工程,有待建立包括主观的(嗜睡、疲劳、不稳定的睡眠)和其他客观的、临床相关的疾病负担等内容的评价标准。

7 OSA 在并发症的发展中起到什么作用

OSA 与多种疾病,尤其是心血管和代谢疾病有关,但 OSA 作为一个独立危险因素的作用尚不清楚。虽然已经发现了多种与 OSA 相关的可能导致并发症的机制,包括交感神经兴奋、炎症和氧化应激以及代谢和内皮功能障碍,但 OSA 与其临床并发症的因果关系尚未完全确立^[14]。OSA 与一些心血管并发症如高血压和心房颤动关系的证据最强,但与癌症等其他并发症关系的证据则相对较弱。此外,最近关于 CPAP 未能改善心血管预后这一点非常令人失望^[15],学者们质疑 OSA 在并发症发展中的重要性。试想如果 CPAP 治疗能改善肿瘤预后或达到减重目的,其研究设计及实验结果的科学性同样难以令人信服。对于心血管和代谢等疾病的整体防控来讲,恐怕很难完全依靠 CPAP 来达到疾病治疗的效果。

2016 年 10 月欧洲呼吸学会睡眠呼吸紊乱小组和欧洲睡眠研究学会的 19 名 OSA 欧洲专家在意大利巴韦诺讨论了当前关于 OSA 的诊断和管理的问题。强调需要重新对 OSA 进行定义,要考虑不同的临床表型以及人群中睡眠呼吸紊乱的高发生率。与 OSA 密切相关的一些并发症也可以包括在严重程度分级中。需要采用新的诊断方法,将新

技术用于寻找睡眠分期替代物、呼吸评估(除 AHI 外)以及评估生物标志物在疾病分类中的作用^[14]。

在临床实践中,有一种误解是认为手术和非手术选择是对立的治疗手段。连续治疗的概念同样适合 OSA,应根据患者偏好、治疗依从性和疗效等参数,调整治疗方案。我们应该重视 OSA 的治疗前评估,掌握不同治疗方法的具体适应证以及不同治疗方法的综合应用,以维持治疗效果,使不良反应和并发症最小化。这需要专业人士长期的监测,需要 OSA 的各相关专业将治疗方案的选择与临床和病理生理学表型联系起来,希望通过大数据、人工智能计算手段支持诞生新方法,以更好解决 OSA 的诊断及治疗。

参考文献

- [1] LÉVY P, KOHLER M, MCNICHOLAS W T, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2015, 1: 1-20.
- [2] HEINZER R, VAT S, MARQUES-VIDAL P, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study[J]. *Lancet Respir Med*, 2015, 3: 310-318.
- [3] ARNARDOTTIR E S, BJORNSDOTTIR E, OLAFSDOTTIR K A, et al. Obstructive sleep apnoea in the general population: highly prevalent but minimal symptoms[J]. *Eur Respir J*, 2016, 47: 194-202.
- [4] LIAO W J, SONG L J, YI H L, et al. Treatment choice by patients with obstructive sleep apnea: data from two centers in China[J]. *J Thoracic Dis*, 2018, 10: 1941-1950.
- [5] PETERS T, GRÜNER C, DURST W, et al. Sleepiness in professional truck drivers measured with an objective alertness test during routine traffic controls[J]. *Int Arch Occup Environ Health*, 2014, 87: 881-888.
- [6] YOUNG T, EVANS L, FINN L, et al. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women[J]. *Sleep*, 1997, 20: 705-706.
- [7] MOLD J W, QUATTLEBAUM C, SCHINNERER E, et al. Identification by primary care clinicians of patients with obstructive sleep apnea: a Practice-Based Research Network(PBRN) study[J]. *J Am Board Fam Med*, 2011, 24: 138-145.
- [8] JONAS D E, AMICK H R, FELTNER C, et al. Screening for obstructive sleep apnea in adults: evidence report and systematic review for the us preventive services task force[J]. *JAMA*, 2017, 317: 415-433.
- [9] SIA C H, HONG Y, TAN L W L, et al. Awareness and knowledge of obstructive sleep apnea among the general population [J]. *Respirology*, 2017, 22: PA2322.
- [10] QASEEM A, HOLTY J E, OWENS D K, et al. Management of obstructive sleep apnea in adults: A clinical practice guideline from the American College of Physicians[J]. *Ann Int Med*, 2013, 159: 471-483.
- [11] BARBÉ F, DURÁN-CANTOLLA J, SÁNCHEZ-DE-LA-TORRE M, et al. Spanish Sleep and Breathing Network. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2012, 307: 2161-2168.
- [12] MARSHALL N S, BARTLETT D J, MATHARU K S, et al. Prevalence of treatment choices for snoring and sleep apnea in an Australian population[J]. *J Clin Sleep Med*, 2007, 3: 695-699.
- [13] CERTAL V, CAPASSO R. Updated concepts on treatment outcomes for obstructive sleep apnea[J]. *Adv Otorhinolaryngol*, 2017, 80: 37-40.
- [14] MCNICHOLAS W T, BASSETTI C L, FERINIS-TRAMBI L, et al. Challenges in obstructive sleep apnoea. [J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6: 170-173.
- [15] MCEVOY R D, ANTIC N A, HEELEY E, et al. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375: 919-931.

(收稿日期: 2018-11-12)