

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.03.046

儿童阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的病理生理及治疗进展

刘萌雅 综述,姚红兵[△] 审校

(重庆医科大学附属儿童医院耳鼻咽喉头颈外科,重庆 400014)

[关键词] 睡眠呼吸暂停,阻塞性;儿童;病理生理

[中图分类号] R762

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)03-0421-03

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS)患儿因为睡眠时上气道阻塞引起通气换气功能障碍,引起低氧血症、高碳酸血症,导致大脑皮层兴奋性改变,夜间反复觉醒^[1],常常有打鼾、张口呼吸、呼吸暂停、多动、多汗、睡觉姿势异常、注意力不集中、易激惹等表现。随着 OSAHS 发病率上升,医疗水平和保健意识的提高,人们已经意识到 OSAHS 不仅仅是一个简单的打鼾问题,而且会影响孩子的身体健康和发育进程。虽然 OSAHS 对儿童的危害较大,但其发病率并不明确,国内外文献报道发病率差异很大,大约在 1.0%~5.7%,2~8 岁是发病的高峰^[2-3]。

1 OSAHS 病因

成人 OSHAS 往往与肥胖、上气道负荷增加有关,儿童 OSAHS 病因之间相互关联,大致可以分为解剖异常、肥胖、气道萎限 3 个方面。

1.1 解剖异常 小颌畸形、舌根肥大后坠、咽部脂肪堆积、喉软化症、上气道淋巴组织增生等,都可以引起气道结构的改变。其中,上气道淋巴组织增生包括扁桃体肥大、腺样体肥大、颈深部淋巴结增生等,均可以引起相应部位的阻塞^[3]。扁桃体、腺样体肥大在 OSAHS 儿童中特别突出,在 2~8 岁的儿童中,这是上气道增生最快的器官,Nandalike 等^[4]通过气道容积 MRI 表明,OSAHS 扁桃体腺样体体积明显大于对照组,上气道容积明显减小。与健康儿童相比,OSAHS 患儿气道梗阻部位在扁桃体、腺样体区域,而不是软腭区域。但是并非所有解剖异常的患儿都会出现 OSAHS,表明解剖异常不是唯一的引起 OSAHS 的原因。

1.2 肥胖 肥胖的 OSAHS 患儿中,大约有 45% 的有扁桃体、腺样体肥大,提示肥胖也是 OSAHS 发病的高危因素。通常在大龄组,与成人 OSAHS 病因相似。在对患儿磁共振成像(MRI)测量中发现,肥胖的 OSAHS 患儿咽旁脂肪、腹部脂肪较对照组明显,在控制患儿年龄、性别、种族、睡眠呼吸暂停低通气指数(apnea hypoventilation index, AHI)之后,肥胖患儿的扁桃体腺样体体积小于非肥胖组^[4],但是气道软组织脂肪沉积,气流动力改变明显。胸壁脂肪增加,膈肌运动受限,特别是在肥胖患儿俯卧位睡觉时,肺顺应性下降,通气/血流不匹配,产生低氧血症、高碳酸血症。

1.3 气道萎限学说 1994 年 Marcus 最早提出“the Starling”模型,即气道萎限学说。气道萎限由周围压力共同决定,即所谓的临界压力。当上游压力小于临界时,气道完全萎限,当下游压力小于临界值时,气道开放。鼻咽部压力变化、纵隔压力

变化共同作用于气道,引起气道萎限。气道萎限性和 AHI 值相关,OSAHS 患儿夜间气道萎限的比例高于对照组。OSAHS 患儿在夜间睡眠时气道更容易萎限,而在白天由于活跃的神活动维持气道开放,不能明显感受到气道萎限的症状。在对 OSAHS 患儿进行有效的治疗之后,临界压力变小,气道萎限性降低^[5]。

2 OSAHS 对患儿病理生理的影响

2.1 OSAHS 与生长发育

2.1.1 肥胖 研究表明,肥胖是 OSAHS 的高危因素,与此同时,OSAHS 也会导致肥胖。OSAHS 会引起饥饿素分泌增加、瘦素抵抗,使饱腹感减少,促进更多食物的摄入^[6]。部分 OSAHS 患儿可以并发白天嗜睡现象,运动量降低,卡路里消耗减少,均可能导致肥胖的发生。

2.1.2 生长迟缓 OSAHS 患儿有夜间反复觉醒,睡眠片段化的过程,慢波睡眠产生的生长激素分泌因此减少。同时患儿睡觉时气道萎限性较大,需消耗更多的热卡克服呼吸阻力^[7]。有的患儿因为扁桃体过大,影响吞咽功能,进食减少。Nachalson 等^[8]研究表明,扁桃体腺样体切除后,体内炎性反应减轻,食欲、身高增长速度较术前明显提高。

2.2 OSAHS 与心血管疾病 在确诊 OSAHS 的第 1 年,就可以有心血管系统的改变^[9],内皮功能损害、血压增高、心室重构,甚至肺动脉高压,如果没有及时发现、治疗,可能引起肺心病、心功能衰竭。因此早期发现,有效的治疗措施是必要的。

2.2.1 内皮系统损害 内皮系统损害是心血管疾病的早期标志,与动脉粥样硬化关系密切。对 OSAHS 患儿做血流动力学测定、动脉测压、多普勒血流再灌注检查评估缺血后再灌注水平,表明 OSAHS 的内皮损害较对照组高^[10]。部分 OSAHS 患儿因为基因表型变异,内皮修复功能增强,并没有出现严重的内皮功能损害。在 OSAHS 得到有效的治疗后,多数患儿的内皮功能可以恢复正常,但是在有明确心血管疾病家族史的患儿中,治疗后内皮功能没有达到预期的缓解水平^[10-11]。

2.2.2 高血压 OSAHS 患儿血压升高,通常发生在夜间快动眼睡眠时期呼吸事件终止之后,这种血压增高与 OSAHS 的严重程度相关^[12]。患儿白天血压持续处于高线水平,夜间下降不明显,这些异常与左心室重构有关,即使是轻症的 OSAHS 患儿,也有相同的表现^[13]。中重度 OSHS 患儿肝脏产生的 C 反应蛋白增加,通过诱导内皮黏附分子的表达、减少 NO 的释放,心肌细胞产生的心房利钠肽减少,在有效治疗之后均有明显改善^[14]。

2.3 OSAHS 与代谢 尽管成人已经明确 OSAHS 与胰岛素抵抗、糖尿病的关联性,儿童两者的相关性,还需要参考患儿的年龄、种族、肥胖程度等因素。通过对空腹胰岛素水平、血糖、激素稳态模型的评估,发现肥胖 OSAHS 患儿在青春期中,睡眠片段化和夜间低氧血症会降低胰岛素敏感性,而小年龄患儿只有在合并肥胖时才会出现上述情况^[15]。研究表明,OSAHS 按严重程度分级后,胰岛素抵抗水平与 AHI、觉醒次数呈正相关,与睡眠氧饱和度呈负相关。在使用更加敏感的监测手段之后^[16],轻微的睡眠结构改变就可以引起亚临床外周组织对胰岛素的敏感性降低。相关研究表明,OSAHS 患儿血脂代谢也存在异常^[17],低密度脂蛋白水平上升,高密度脂蛋白水平下降。严重的 OSAHS 患儿,尿酸水平也会相应的升高。值得注意的是上述情况在腺样体扁桃体切除、正压通气治疗之后,上述指标明显改善。早期干预可能降低成年时期代谢性疾病的危险。

2.4 认知行为问题 家长最先发现的行为问题可能是患儿学习障碍、注意力不集中、脾气急躁等。Gozal^[18]在对学习成绩落后的患儿行前瞻性研究表明,OSAHS 发病率约 18%,在治疗第 2 年患儿学习成绩显著提高,而未治疗者成绩无改善。OSAHS 可以影响患儿的动手能力,瞬时记忆、智商、数学成绩与 AHI 呈负相关,非语言功能影响与夜间低氧血症相关,在 OSAHS 患儿中,学习绘画和设计需要的时间较正常儿童要长。经过长期随访,未经治疗的 OSAHS 患儿主要认知行为问题包括多动、注意力缺失、有攻击行为、人际交往困难、社会适应力下降等^[19]。系统炎症反应、C 反应蛋白水平、氧自由基、胰岛素样生长因子受体-1、载脂蛋白 E 都有调节认知功能的作用^[20]。需要注意的是儿童多动症也有多动、注意力缺陷、学习困难等表现,需鉴别。白天嗜睡在儿童中并不常见,通常发生在肥胖和严重 OSAHS 患儿中,睡眠片段化使晨起 TNF- α 分泌增加,抑制自发觉醒,导致白天嗜睡^[21]。对 OSAHS 患儿及时治疗,学习、行为问题改善。但是长期未干预的 OSAHS 患儿,认知功能损害随着病程的延长,呈现不可逆改变。

3 门诊就诊率

反复发生上呼吸道症状,如化脓性扁桃体炎的 OSAHS 患儿,在就诊过程中容易被发现并治疗。因为反复上呼吸道感染,患儿父母迫切希望手术治疗,在术后 2 年,特别是术后 3 个月,手术患儿门诊就诊率较未手术组高,与患儿家属的高度紧张和过分关注有关。在术后 2 年,手术患儿的就诊率较对照组明显下降,生活质量提高,腺样体扁桃体切除术的益处得以体现。随着年龄增长,上呼吸道疾病的发病率呈下降趋势,但是 OSAHS 行手术治疗的患儿较未手术者下降明显,这是一个长期受益的过程^[22]。

4 诊 断

儿童 OSAHS 诊断尚没有国际统一的标准。整夜实验室多导睡眠监测 PSG 仍然是诊断 OSAHS 的重要手段^[23]。目前国际公认的标准:AHI<1 时 OSAHS 可能性小,AHI>5 时需要治疗^[23-24]。我国采用阻塞性呼吸暂停指数(obstructive apnea index,OAI)>1 或者 AHI>5,最低需氧饱和度小于 92%,满足 2 条即可诊断儿童 OSAHS^[25]。可以将症状的严重程度,有无高危因素、是否存在与 OSAHS 发病相关疾病都应该纳入

评估标准,使临床医生可以更客观的诊断。

5 治 疗

5.1 腺样体扁桃体切除术(AT) 腺样体扁桃体肥大是引起儿童 OSAHS 的主要原因,因此 AT 是腺样体扁桃体肥大患儿的首选方法^[23,25]。手术治疗能够快速提高睡眠质量,改善认知行为问题、减少远期并发症的发生。AT 术缺陷在于术后患儿有疼痛感,可能出现手术并发症等,家长期待更加完美的治疗方案。

5.2 正压通气治疗 (continuous positive airway pressure, CPAP) 尽管大多数患儿在 AT 术后能够获得 AHI 的显著改善,但是肥胖、术前 AHI>20、合并哮喘等疾病的患儿,在 AT 术后仍有 OSAHS 症状,可以考虑联用 CPAP^[26]。此方法同样适用于有手术禁忌或家属不愿意行手术治疗的 OSAHS 患儿。CPAP 疗效肯定,但是患儿依从性较差,限制了 CPAP 的使用。

5.3 抗炎药物治疗 OSAHS 有炎症反应参与,抗炎药物、白三烯受体调节剂、鼻喷激素等非侵入性治疗地位日益提升。白三烯受体拮抗剂,如孟鲁司特,在 Goldbart 等^[27]开放性研究中,轻症 OSAHS 患儿使用 16 周孟鲁司特之后,腺样体大小减小,呼吸道症状减轻。鼻喷类固醇激素^[28-29];如丙酸氟替卡松也有类似的作用,但是需要临床医生严格把握用药指征、时机、治疗时长。

5.4 其他治疗 轻症的 OSAHS 患儿,可以采取减肥、增加锻炼、改变睡觉姿势等处理。颌面畸形的患儿配合适当的正畸治疗也可以取得较好的疗效^[30]。

6 展 望

儿童 OSAHS 的发病率越来越高,已经成为一个威胁儿童健康的重大疾病,近期可能影响患儿的在校表现、出现认知行为问题,远期的可能对生长发育、心血管系统、代谢系统、生活质量造成影响。作为临床医生,不能忽视儿童 OSAHS 的早期诊断和干预,评估患儿病情的严重程度,针对每个患儿施行个性化的治疗方案,为患儿的健康成长保驾护航。

参考文献

- [1] Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Sleep disordered breathing in children. A comprehensive clinical guide to evaluation and treatment[M]. NY: Springer Science, 2012: 22-25.
- [2] Li AM, So HK, Au CT, et al. Epidemiology of obstructive sleep apnoea syndrome in Chinese children: a two-phase community study[J]. Thorax, 2010, 65(11): 991-997.
- [3] Parikh SR, Sadoughi B, Sin S, et al. Deep cervical lymph node hypertrophy: a new paradigm in the understanding of pediatric obstructive sleep apnea[J]. Laryngoscope, 2013, 123(8): 2043-2049.
- [4] Nandalike K, Shifteh K, Sin S, et al. Adenotonsillectomy in obese children with obstructive sleep apnea syndrome: magnetic resonance imaging findings and considerations [J]. Sleep, 2013, 36(6): 841-847.
- [5] Schwartz AR, Smith PL. CrossTalk proposal: the human upper airway does behave like a Starling resistor during sleep[J]. J Physiol, 2013, 591(Pt 9): 2229-2232.

- [6] Spruyt K, Sans Capdevila O, Serpero LD, et al. Dietary and physical activity patterns in children with obstructive sleep apnea[J]. *J Pediatr*, 2010, 156(5): 724-730.
- [7] Urquhart D. Investigation and management of childhood sleep apnoea[J]. *Hippokratia*, 2013, 17(3): 196-202.
- [8] Nachalon Y, Lowenthal N, Greenberg-Dotan S, et al. Inflammation and growth in young children with obstructive sleep apnea syndrome before and after adenotonsillectomy [J]. *Mediators Inflamm*, 2014(7): 146893.
- [9] Adegunsoye A, Ramachandran S. Etiopathogenetic mechanisms of pulmonary hypertension in sleep-related breathing disorders [J]. *Pulm Med*, 2012; 273591.
- [10] Kheirandish-Gozal L, Bhattacharjee R, Kim J, et al. Endothelial progenitor cells and vascular dysfunction in children with obstructive sleep apnea [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182(1): 92-97.
- [11] Kheirandish-Gozal L, Etzioni T, Bhattacharjee R, et al. Obstructive sleep apnea in children is associated with severity-dependent deterioration in overnight endothelial function[J]. *Sleep Med*, 2013, 14(6): 526-531.
- [12] Horne RS, Yang JS, Walter LM, et al. Elevated blood pressure during sleep and wake in children with sleep-disordered breathing [J]. *Pediatrics*, 2011, 128(1): e85-92.
- [13] Amin RS, Carroll JL, Jeffries JL, et al. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure in children with sleep-disordered breathing [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 169(8): 950-956.
- [14] Kaditis AG, Gozal D, et al. Variants in C-reactive protein and IL-6 genes and susceptibility to obstructive sleep apnea in children; a candidate-gene association study in European American and Southeast European populations [J]. *Sleep*, 2013(8): 795.
- [15] Lesser DJ, Bhatia R, Tran WH, et al. Sleep fragmentation and intermittent hypoxemia are associated with decreased insulin sensitivity in obese adolescent Latino males [J]. *Pediatr Res*, 2012, 72(3): 293-298.
- [16] Khalyfa A, Gharib SA, Kim J, et al. Peripheral blood leukocyte gene expression patterns and metabolic parameters in habitually snoring and non-snoring children with normal polysomnographic findings [J]. *Sleep*, 2011, 34(2): 153-160.
- [17] Zong J, Liu YY, Huang YB, et al. Serum lipids alterations in adenoid hypertrophy or adenotonsillar hypertrophy children with sleep disordered breathing [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2013, 77(5): 717-720.
- [18] Gozal D. Sleep-disordered breathing and school performance in children [J]. *Pediatrics*, 1998, 102(3): 616-620.
- [19] Perfect MM, Archbold K, Goodwin JL, et al. Risk of behavioral and adaptive functioning difficulties in youth with previous and current sleep disordered breathing [J]. *Sleep*, 2013, 36(4): 517-525.
- [20] Gozal D, Khalyfa A, Capdevila OS, et al. Cognitive function in prepubertal children with obstructive sleep apnea; a modifying role for NADPH oxidase p22 subunit gene polymorphisms? [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2012, 16(2): 171-177.
- [21] Gozal D, Serpero LD, Kheirandish-Gozal L, et al. Sleep measures and morning plasma TNF-alpha levels in children with sleep-disordered breathing [J]. *Sleep*, 2010, 33(3): 319-325.
- [22] Tsou YA, Lin CC, Lai CH, et al. Does adenotonsillectomy really reduced clinic visits for pediatric upper respiratory tract infections? A national database study in Taiwan [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2013, 77(5): 677-681.
- [23] Berry RB, Budhiraja R. Rules for scoring respiratory events in sleep; update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events [J]. *J Clin Sleep Med*, 2012, 8(5): 597-619.
- [24] Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, et al. American academy of pediatrics. diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome [J]. *Pediatrics*, 2012, 130(3): e714-755.
- [25] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编委会, 中华医学会耳鼻咽喉科学分会. 儿童阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊疗指南草案(乌鲁木齐) [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2007, 42(2): 83-84.
- [26] Sawyer AM, Gooneratne NS, Marcus CL, et al. A systematic review of CPAP adherence across age groups; clinical and empiric insights for developing CPAP adherence interventions [J]. *Sleep Med Rev*, 2011, 15(6): 343-356.
- [27] Goldbart AD, Greenberg-Dotan S, Tal A. Montelukast for children with obstructive sleep apnea; a double-blind, placebo-controlled study [J]. *Pediatrics*, 2012, 130(3): e575-580.
- [28] Kheirandish L, Goldbart AD, Gozal D. Intranasal steroids and oral leukotriene modifier therapy in residual sleep-disordered breathing after tonsillectomy and adenoidectomy in children [J]. *Pediatrics*, 2006, 117(1): e61-66.
- [29] Friedman BC, Goldman RD. Anti-inflammatory therapy for obstructive sleep apnea in children [J]. *Can Fam Physician*, 2011, 57(8): 891-893.
- [30] Ruoff CM, Guilleminault C. Orthodontics and sleep-disordered breathing [J]. *Sleep Breath*, 2012, 16(2): 271-273.