

重叠综合征研究进展

孙文娟, 杨发满, 李晓平

青海大学附属医院老年医学科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年4月28日; 录用日期: 2023年5月21日; 发布日期: 2023年5月29日

摘要

研究发现睡眠呼吸暂停综合征、慢性阻塞性肺疾病与炎症因子、维生素存在相关性, 然而, 关于OS患者维生素D状态及炎症因子的证据很少。近期研究发现睡眠呼吸暂停综合征导致的慢性间歇性缺氧、高碳酸血症、炎症因子释放、交感神经激活等机制与慢性阻塞性肺疾病的不可逆性气道阻塞有一定的共通性。本文就机制进一步阐述维生素D状态及炎症因子在其两种疾病中的共同特点。

关键词

重叠综合征, 慢性阻塞性肺疾病, 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征, 炎症因子, 维生素D, 研究进展, 综述

Advances in Research of Overlap Syndrome

Wenjuan Sun, Faman Yang, Xiaoping Li

Department of Geriatrics, Qinghai University Affiliated Hospital, Xining Qinghai

Received: Apr. 28th, 2023; accepted: May 21st, 2023; published: May 29th, 2023

Abstract

Studies have found that sleep apnea syndrome and chronic obstructive pulmonary disease are associated with inflammatory factors and vitamins. However, there is little evidence on vitamin D status and inflammatory factors in patients with OS. Recent studies have found that the mechanisms of chronic intermittent hypoxia, hypercapnia, inflammatory cytokine release, and sympathetic nerve activation caused by sleep apnea syndrome have certain commonness with irreversible airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. This article further elucidates the mechanism of vitamin D status and the common characteristics of inflammatory cytokines in both diseases.

Keywords

Overlap Syndrome, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Obstructive Sleep Apnea Syndrome, Inflammatory Cytokines, Vitamin D, Research Progress, Summary

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. OS 定义

OS 别名为重叠综合征, 是 1958 年的时候一位名为 Fenfley 的作者提出的概念, 此主要含义是指阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS)与慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)同时存在, 为了更容易让人们理解, 所以简称为 OS [1], 这是一种独特的综合征。

2. OSAHS 定义

OSAHS 是临床呼吸科、心内科及老年科的一种常见疾病, 疾病名字全称是指阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS), 是由各种病因如炎症、肥胖、年龄等多种因素引起的一种气道不可逆的阻塞性疾病。OSAHS 的症状包括大声打鼾、频繁从睡眠中醒来和白天过度嗜睡 [2], 其特征是睡眠期间上呼吸道的重复塌陷与低氧血症及高碳酸血症。在中国, 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAHS)患者的比例逐年增加, 这已成为一个重大的公共卫生问题。OSAHS 的自我管理和护理人员的多重支持是 OSAHS 患者低住院率 and 高质量生活的关键。社会支持和健康素养是自我管理行为的主要推动者[3]。

流行病学: 成人 OSAHS 的患病率随着年龄的增大而增大, 男性比女性表现增加的更明显。在美国成年人中, 30~49 岁男性的 OSAHS 患病率为 20%, 50~70 岁的患病率为 38.5%, 而 30~49 岁女性患病率为 6.6%, 50~70 岁的女性患病率为 24.4% [2]; 在年轻成年人中, 男性 OSAHS 的患病率是女性的两倍, 但此差距会在绝经后缩小。

3. COPD 定义

COPD 是慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)的一种简称, 其发病机制目前并不清楚, 其特征主要是持续性的呼吸受限, 考虑可能与炎症、环境、遗传有关。其发病因素包括氧化应激反应、炎症细胞、炎症介质细胞因子等相关因素。氧化应激是慢性阻塞性肺病发病的一个重要因素, 比如粘液分泌过多和中性粒细胞的积累会产生大量的活性氧(ROS) [4], 由于 ROS, 抗蛋白酶的氧化会失活, 肺组织结构被破坏, 中性粒细胞的聚集会产生氧化应激, 会进一步导致炎症细胞的聚集; 其中 TNF- α 可以调节内皮粘附因子, 使大量弹性蛋白酶和 ROS 释放, 进而破坏肺泡上皮。NF- κ B 在系统性炎症中也起重要作用[5], 其可以激活蛋白酶抑制剂, 进而暴露核定位结构域, 进而启动靶基因的表达, 如 TNF- α 、IL-1, 引起炎症反应, ROS 还可能根据暴露的数量和持续时间损害身体组织, 并可能进一步作为从呼吸道、免疫和炎症细胞释放的酶生成 ROS 的触发因素[6]。

流行病学: COPD 在成年人中的患病率约 5%, 据不完全统计, 截止 2030 年时, COPD 将成为全球第三死亡率最高的疾病。

4. 维生素 D 定义

维生素 D 在临床研究中常指的是 25-羟维生素，它是体内维生素的存在方式，其中维生素通常分为维生素 D3 和维生素 D2，其中 VD3 的利用率要远远大于 VD2⁵，我们日常生活中常提到的维生素主要有两个来源，其中 90% 来源于日光照射，仅有 10% 来源于肠道吸收；维生素常具有免疫调节、代谢调节等相关作用，在 OSAS 患者及 COPD 患者的发病过程中，炎症因子的激活及氧化应激反应可消耗大量的维生素 D，进而导致维生素的减少，最后会引起脂质代谢紊乱[7]；并且据研究发现，在参与睡眠调节的大脑区域发现了维生素 D 受体，维生素 D 似乎参与了调节睡眠 - 唤醒周期。所以 VD 在重叠综合征中参与了睡眠调节[8]。

5. 炎症因子定义

炎症因子常包括降钙素原(procalcitonin, PCT)、白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6)、高敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)、中性粒细胞淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α) TNF- α 等相关因子是我们的主要检测对象。

对上述两种疾病的研究过程中，发现 OSAS 患者及 COPD 患者均有炎症因子及维生素 D 的失衡。这受到广泛医疗人员的关注与研究，现在将目前关于二者研究现状及进展做一综述。

6. OSAS 的严重程度及并发 COPD 的预测因子

由于人们对此病认识不够充分，各研究其纳入的研究对象和诊断方法不同，因此 OS 的流行病学统计结果各不相同[9]。近几年由于对 OSAS 及 COPD 的重视及认知增强，关于 OSAS 及 COPD 相关性研究层出不穷，这些文献为 OS 的分级、并发症和预后等方面提供了新的思路。有文献指出，维生素 D 表达与 OS 的严重程度呈正相关[10]，而炎症因子与它们严重程度呈负相关。上述这些新发现的指标，可能在日后作为 OS 严重程度的潜在辅助指标。

7. 导致 OS 的可能机制

7.1. 炎症机制

在不同学者探索 OS 发病机制的过程中，不同炎症细胞因子成为不可忽视的一个重要发病机制，大量研究表明，肿瘤坏死因子、核因子、白细胞介素 6、白细胞介素 8、高敏 C 反应蛋白等均有不同程度的升高[10]。炎症因子是各种具有多种生物学活性的细胞因子，在体内激活并堆积时会破坏机体的氧化、免疫平衡，缺氧是刺激机体产生炎症因子的重要原因并且随着 OSAS 的严重程度增加而增加[10]。

有研究表明，肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)参与睡眠调节，它可促进非快速眼球运动睡眠，睡眠可被碎片化及被剥夺，TNF- α 在人体中的浓度表现出昼夜模式，Bozic 等人曾做过实验，实验表明携带 TNF- α 的 50 名患者的嗜睡症状明显高于未携带 TNF- α 的健康人[11]，同时，有研究支持已经确定，炎症细胞的类型，即巨噬细胞，在慢性阻塞性肺病病理生理学中起着至关重要的作用。巨噬细胞是各种细胞因子的重要来源，即 TNF- α 和 IL-6 [12]，巨噬细胞的激活可以调节多种炎症的开始和结束。对于 COPD 患者，Th1、CD8+细胞和 B 细胞与 IFN- γ 受体分泌的干扰素- γ (IFN- γ)的结合将触发一系列信号级联，导致 M1 巨噬细胞的激活和分化，然后根据组织部位产生大量细胞因子，如 TNF- α 、IL-1 β 、白细胞介素-6 (IL-6)。另一方面，M2 巨噬细胞由各种细胞因子(白细胞介素-4 (IL-4)、白细胞介素-10 (IL-10)和白细胞介素-13 (IL-13)等)激活，并通过重塑和修复受损组织来帮助重塑气道[12]。由中性粒细胞和巨噬细胞产生的炎症因子 IL-6 可以诱导弹性蛋白酶和氧自由基的产生，这将增加肺血管的通透性并加剧肺组织的破坏。TNF- α 可以调节内皮粘附分子，这将使多形核白细胞积累，然后释放大量的弹性蛋白和 ROS 被

破坏的肺泡上皮。在 COPD 的进展过程中, TNF- α 将与 IL-1 β 产生炎症级联。在慢性阻塞性肺病患者中, 巨噬细胞和中性粒细胞, 进入呼吸道并上调趋化因子, 如单核细胞趋化蛋白(MCP-1, CCL-2)和释放大炎症因素, 都表明它们对慢性阻塞性肺疾病的发展有着一定的推动作用。

7.2. 氧化应激

中性粒细胞的积累会产生大量的活性氧(ROS)。由于 ROS, 抗蛋白酶的氧化失活, 会使肺组织结构被破坏。同时, 中性粒细胞的聚集也会导致大量炎症因素的激活, 以产生更多的 ROS, 并加剧氧化应激反应。OSA 患者在睡眠期间因阻塞而反复出现气流干扰[13], 可导致呼吸暂停/呼吸暂停和血氧的连续波动, 伴有间歇性低氧血症和高碳酸血症, 从而间歇性低氧血症和随之而来的再加氧导致活性氧(ROS)的产生, 同样也会导致系统性氧化应激。关于蛋白酶 - 抗蛋白酶失衡引起的肺组织结构破坏, 由于 α 1-抗胰蛋白酶是最活跃的, 其失活是最关键的。比如吸烟时有毒气体释放的大量氧化剂, 氧化应激也使抗蛋白酶失活, 最后发生蛋白酶 - 抗蛋白酶失衡[14]。氧化应激还通过调节氧化还原敏感转录因子, 如核因子 kappa-B (NF- κ B)和激活蛋白 1 (AP-1), 释放大细胞因子, 如 IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)来增强肺部的炎症反应。

7.3. 维生素 D

OS 中的维生素 D 不足是多种不同原因综合而成的[15], 据研究表明, 其代表了 COPD 和 OSA 中单个条件相互作用的结果。尤其是由于衰老导致的皮肤合成改变, 或是吸烟导致的有毒烟雾效应从而减少阳光照射引起的皮肤合成进一步减少; 相反, OSA 可能是维生素 D 不足的风险因素, 由于肥胖和白天过度嗜睡而缺乏户外活动, 可能会导致由于阳光照射不足而导致维生素 D 合成减少[16]。通过研究发现, 将 OSA 与 25(OH)D 水平联系起来的潜在途径而言, 睡眠碎片可能是一个合理的解释[17]。当 OSA 患者夜间睡眠较差导致睡眠时间不足时, 相应的户外活动频率降低, 那么维生素 D 的合成就会相对减少。此外, OSA 患者长期患有睡眠障碍、间歇性缺氧、上呼吸道阻塞, 这些综合因素叠加都可能会损害维生素 D 的吸收; 除了上述机制外, 还有研究表明维生素 D 可以改善 COPD 患者的肺功能(FEV1, FEV1/FVC), 肺泡 II 型细胞中存在维生素 D 可以促进表面活性剂的合成, 并减少氧化应激和炎症反应[18]。

8. OS 的治疗研究

8.1. 非手术治疗

8.1.1. 持续正气道压力

OSA 的第一线治疗是鼻腔持续正气道压力(CPAP), 其中上呼吸道被夹板打开, 以改善睡眠期间的通畅性[19]。在中度至重度 OSA 中, 适当定期使用 CPAP 可有效减少嗜睡症状并提高生活质量[19]。CPAP 被认为是中度至重度 OSA 的首选治疗方案, 成功率约为 75%, CPAP 治疗将降低 OSAHS 患者的 TNF- α 水平[20]。但有些患者拒绝这种方式的时候可采取其他替代治疗方式。

8.1.2. 口腔用具

下颌推进矫形器(OAM)

当 CPAP 治疗依从性不够充分或者不方便携带及使用 CPAP 的时候, OA 是 OSA 的首选疗法[21], 大多数患者更喜欢使用 OA 而不是手术或 CPAP 治疗, OA 最常见的设计是舌头固定装置和正颌或下颌推进装置。OA 通过改变舌头和相关上呼吸道结构的位置来改善上呼吸道。根据 AASM 和美国牙科睡眠医学学会的指南, 首选的 OA 是一种定制的、可滴定的、牙齿携带的器具, 旨在促进下颌骨。OA 治疗的结果往往有利于具有某些颅面结构的患者, 如狭窄的最舌气道、下颌骨反流和短前脸高度。

8.1.3. 快速上颌扩张(RME)

快速上颌扩张是通过将膨胀螺钉焊接在第一前臼齿和第一臼齿上的带子上或类似应用来进行的。膨胀螺钉每天被激活[22], 最后使中腭缝合线打开, 上颌骨相互发散导致增加上颌骨和鼻腔的横向尺寸, 最后通过此方法来改善患者的呼吸。

8.1.4. 无创通气治疗

采用 BiPAP 呼吸机并调整至 S/T 工作模式、双水平气道正压通气并设置氧流量参数 3~6 L/min, 频率 14~20 次/min, 潮气量 8~10 mL/kg, 呼气压力 2~6 cmH₂O, 吸气压力 10~15 cmH₂O; 起始参数设置好后应根据患者实际情况进行压力调整, 使患者在舒适的状态下进行治疗, 进而改善患者的通气及呼吸限制情况[23]。

9. 总结

综上所述, OSAS 与 COPD 常同时存在, 两者可相互促进, 进而导致二者疾病进一步加重的可能。此综述目的在于治疗两种疾病兼有的重叠综合征时, 应努力考虑到大多临床医生未能顾及却很重要的地方, 从而保证为患者提供最优质的治疗方案, 期望达到改善患者疾病症状, 提高医生诊断疾病能力, 改善患者预后的可能。有关此研究的报告不够具体, 并且在临床研究中的病患例数可能不够充分, 限制了临床医生对此病的充分预测, 随着此病引起的严重后果及带给患者痛苦的不断提高, 我们可进一步加强研究, 为患者临床就诊中争取更多的时间。研究可发现维生素 D 和炎症因子在调节阻塞性睡眠呼吸暂停综合征方面具有直接和间接的作用, 但仍缺乏证据具体支持维生素 D 补充剂在预防或治疗重叠综合征方面的作用。

参考文献

- [1] 曾娟. 重叠综合征患者血清 TNF- α 、IL-6、IL-8 的表达及意义[D]: [硕士学位论文]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2015.
- [2] Ogilvie, R.P. and Patel, S.R. (2018) The Epidemiology of Sleep and Diabetes. *Current Diabetes Reports*, **18**, Article No. 82. <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1055-8>
- [3] Yu, H., et al. (2022) Self-Management Behavior, Associated Factors and Its Relationship with Social Support and Health Literacy in Patients with Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome. *BMC Pulmonary Medicine*, **22**, Article No. 352. <https://doi.org/10.1186/s12890-022-02153-1>
- [4] 白亚虎, 董延春, 宁康. 常见信号通路在慢性阻塞性肺疾病发病机制中的研究进展[J]. 中国医药, 2023, 18(1): 127-130. <https://doi.org/10.3760/j.issn.1673-4777.2023.01.030>
- [5] 周丽. 维生素 D 与 COPD 炎性指标相关性的临床研究[D]: [硕士学位论文]. 芜湖: 皖南医学院, 2022.
- [6] Domej, W., Oettl, K. and Renner, W. (2014) Oxidative Stress and Free Radicals in COPD—Implications and Relevance for Treatment. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **9**, 1207-1224. <https://doi.org/10.2147/COPD.S51226>
- [7] 谭晓纯, 尹凤先. OSAHS 患者 ADMA、25-羟维生素 D 和 BMI 变化及其与疾病严重程度相关性研究[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(10): 1341-1344.
- [8] Archontogeorgis, K., et al. (2022) Vitamin D Levels in Patients with Overlap Syndrome, Is It Associated with Disease Severity? *Journal of Personalized Medicine*, **12**, Article No. 1693. <https://doi.org/10.3390/jpm12101693>
- [9] 汪亚亚, 王小军, 杜延玲, 栾强强, 钱小顺. 慢性阻塞性肺疾病与阻塞型睡眠呼吸暂停综合征重叠综合征的临床特征及危险因素[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2021, 20(11): 812-816. <https://doi.org/10.11915/j.issn.1671-5403.2021.11.170>
- [10] 汪亚亚, 杜延玲. COPD-OSAHS 重叠综合征的研究进展[J]. 临床误诊误治, 2019, 32(7): 107-112.
- [11] Liu, X., et al. (2020) The Relationship between Inflammation and Neurocognitive Dysfunction in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Journal of Neuroinflammation*, **17**, 229. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01905-2>

- [12] Aslani, M.R., Amani, M., Moghadas, F. and Ghobadi, H. (2022) Adipolin and IL-6 Serum Levels in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Advances in Respiratory Medicine*, **90**, 391-398. <https://doi.org/10.3390/arm90050049>
- [13] Stanek, A., Brozyna-Tkaczyk, K. and Myslinski, W. (2021) Oxidative Stress Markers among Obstructive Sleep Apnea Patients. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2021**, Article ID: 9681595. <https://doi.org/10.1155/2021/9681595>
- [14] Guo, P., et al. (2022) Pathological Mechanism and Targeted Drugs of COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **17**, 1565-1575. <https://doi.org/10.2147/COPD.S366126>
- [15] Salepci, B., et al. (2017) Vitamin D Deficiency in Patients Referred for Evaluation of Obstructive Sleep Apnea. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, **13**, 607-612. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6554>
- [16] 王丽峰, 张春芳. 哮喘和慢性阻塞性肺疾病重叠综合征患者血清维生素 D 水平改变及其临床意义[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(18): 2619-2621.
- [17] Luo, X., Chang, R., Zhang, J., Jiang, P. and Xu, S. (2022) Bi-Directional and Multivariate Mendelian Randomization Analysis of the Relationship Between Circulating 25-Hydroxyvitamin D Concentration and Obstructive Sleep Apnea. *BMC Pulmonary Medicine*, **22**, Article No. 380. <https://doi.org/10.1186/s12890-022-02172-y>
- [18] Li, X., He, J., Yu, M. and Sun, J. (2020) The Efficacy of Vitamin D Therapy for Patients with COPD: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Annals of Palliative Medicine*, **9**, 286-297. <https://doi.org/10.21037/apm.2020.02.26>
- [19] Chang, H.-P., Chen, Y.-F. and Du, J.-K. (2020) Obstructive Sleep Apnea Treatment in Adults. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, **36**, 7-12. <https://doi.org/10.1002/kjm2.12130>
- [20] Luo, Y., Zhang, F.R., Wu, J.L. and Jiang, X.J. (2023) Efficacy of Continuous Positive Airway Pressure on TNF- α in Obstructive Sleep Apnea Patients: A Meta-Analysis. *PLOS ONE*, **18**, e0282172. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0282172>
- [21] Sutherland, K., Vanderveken, O.M., Tsuda, H., Marklund, M., Gagnadoux, F., Kushida, C.A. and Cistulli, P.A. (2014) Oral Appliance Treatment for Obstructive Sleep Apnea: An Update. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, **10**, 215-227. <https://doi.org/10.5664/jcsm.3460>
- [22] Cerritelli, L., Hatzopoulos, S., Catalano, A., Bianchini, C., Cammaroto, G., Meccariello, G., Iannella, G., Vicini, C., Pelucchi, S., Skarzynski, P.H. and Ciorba, A. (2022). Rapid Maxillary Expansion (RME): An Otolaryngologic Perspective. *Journal of Clinical Medicine*, **11**, Article No. 5243. <https://doi.org/10.3390/jcm11175243>
- [23] 杨蓉. 无创正压通气治疗慢阻肺合并阻塞性睡眠呼吸暂停重叠综合征的临床效果观察[J]. 当代医学, 2021, 27(19): 34-36.