

# 肥胖与儿童阻塞性睡眠呼吸暂停综合征发病机制研究进展

牛俊涛 综述, 黄永望, 李超 审校

(天津医科大学第二医院耳鼻咽喉头颈外科, 天津 300211)

关键词 儿童; 肥胖; 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征; 发病机制

中图分类号 R25.6

文献标志码 A

儿童阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS) 在 1976 年首次被 Guilleminault 描述<sup>[1]</sup>。随着生活水平的提高, 近年来, 儿童 OSAHS 发病率逐年增高, 对儿童的身体健康造成严重影响, 应引起人们的充分重视。肥胖儿童世界范围内逐年递增, 已有不少文献就儿童 OSAHS 的发病率与儿童肥胖做过流行病学调查, 阐述了二者之间呈正相关关系, 但两者之间的发病机制尚罕见报道, 本文就儿童肥胖在儿童 OSAHS 发病机制中的作用进展情况进行综述。

## 1 儿童阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的定义

儿童 OSAHS 是指睡眠过程中频繁发生部分或全部上气道阻塞, 扰乱儿童正常通气和睡眠结构, 从而引起的一系列病理生理变化。包括夜间打鼾 (常伴有间断呼吸暂停、嗤鼻或喘息) 扰乱睡眠、日间神经行为问题, 伴随神经认知障碍、行为问题, 兴奋不良, 严重者出现肺心病<sup>[2]</sup>。2007 年中华医学会耳鼻咽喉科学分会制定我国儿童 OSAHS 诊断的标准<sup>[3]</sup>: 阻塞性呼吸暂停指数 (obstructive apnea index, AI) 大于 1 次/h 或呼吸暂停低通气指标 (apnea hypopnea index, AHI) 大于 5 次/h 并伴最低血氧饱和度 ( $LSaO_2$ ) < 92%, 即可诊断为儿童 OSAHS, 并将儿童 OSAHS 分为轻、中、重度 3 种类型: 轻度 AI 1~5 次/h 或 AHI 5~10 次/h,  $LSaO_2$  介于 85%~91%; 中度 AI 6~10 次/h 或 AHI 11~20 次/h,  $LSaO_2$  介于 75%~84%; 重度 AI > 10 次/h 或 AHI > 20 次/h,  $LSaO_2$  < 75%。将一次呼吸暂停事件定义为睡眠时口鼻气流停止, 但胸、腹式呼吸仍存在; 将低通气定义为口鼻气流信号峰值降低 50%, 并伴有 3% 以上血氧饱和度的下降和 (或) 觉醒。对于儿童 OSAHS, 美国胸科协会推荐的诊断标准则认为儿童 OSAHS 不论时间长短, 如果 AI > 1 应

认为是异常。OSAHS 严重影响了儿童的生理行为和生活的质量<sup>[4]</sup>。患儿可因长期低氧血症、高碳酸血症、酸中毒, 造成生长发育的滞后、高血压病、肺心病以及胃食管返流等并发症<sup>[5]</sup>, 应引起我们足够的重视。

## 2 流行病学

目前全球儿童 OSAHS 发病率究竟如何报道不一。北美地区流行病学调查显示发病率为 2%~3%, 并且和患儿性别没有关联<sup>[6]</sup>。近期一项香港的流行病学调查显示儿童 OSAHS 发病率为 1%~4%<sup>[7]</sup>, 大陆地区流行病学调查显示儿童 OSAHS 的发病率为 4.3%~5.4%, 2~5 岁年龄段最为普遍, 肥胖的男性儿童比较容易罹患<sup>[8]</sup>。报告显示儿童在 1 岁半到 2 岁半年龄段罹患习惯性打鼾的比率较其他年龄段明显增加<sup>[9]</sup>, 而且 3 岁以下年龄段儿童更容易发生重度的 OSAHS 病症<sup>[10]</sup>。

儿童肥胖在全世界范围内直线上升, 体质指数 (body mass index, BMI) 是衡量肥胖的通用指标, 我国以  $BMI \geq 28 \text{ kg/m}^2$  诊断为肥胖, 按此标准纳入综述。全世界 2013 年肥胖儿童较 1980 年增加了 47%<sup>[11]</sup>, 并在局部地区呈流行趋势, 美国肥胖儿童人数较 10 年前翻了 1 倍, 有 1/3 的儿童肥胖或超重, 并且在低收入家庭中尤其明显<sup>[12]</sup>。世界卫生与营养调查最近一项调查表明, 肥胖儿童在 2~5 岁年龄段从 5% 的比率增长到 12.4%, 在 6~11 岁年龄段的儿童由 6.5% 的比率上升为 17%<sup>[13]</sup>。大陆地区自 20 世纪 90 年代起, 北京、广州等城市都开展了关于儿童睡眠障碍的流行病学调查。我国儿童 (3~5 岁) 肥胖人数最近报道为 9.5%。流行病学调查显示儿童肥胖人数和儿童 OSAHS 的发病率同步增长。肥胖不仅仅对于个人而且对于整个社会都造成了实实在在的威胁, 因此有人把肥胖视作新世纪引起寿命减少的危险因素<sup>[14]</sup>。

### 3 肥胖在儿童 OSAHS 发病中的病理生理学机制

如今,肥胖儿童罹患 OSAHS 的比率逐年增高,肥胖作为危险因素不仅增加了儿童 OSAHS 的发病风险,而且严重影响了患儿的生活以及学习,越来越引起人们的重视。肥胖究竟是如何引起儿童 OSAHS,目前鲜有文献报道,作者认为肥胖主要通过以下几个方面影响了儿童 OSAHS 的发病。

**3.1 肥胖对患儿上气道解剖学的影响** 由于在解剖学上,咽部是一个肌肉管道,缺乏骨性支撑,在吸气时容易出现气道的塌陷<sup>[15]</sup>。在解剖学上咽部的特性是倾向于收缩和塌陷。肥胖患儿多伴有颈围的增加,颈部尤其是咽部脂肪堆积,口咽部腭帆间隙脂肪饱满,悬雍垂肥厚,鼻咽部脂肪及淋巴组织增生,喉咽部咽后壁及侧壁脂肪积聚体积增加,造成了上呼吸道的狭窄,吸气时气道闭塞的可能性增加,尤其是患儿仰卧位时,悬雍垂后垂,阻塞口咽部气道,影响患儿呼吸。赵彦惠等<sup>[16]</sup>利用影像学检查表明肥胖+超重组 OSAHS 患者与对照组(正常体质量组)相比,肥胖+超重组患者颅颌面硬组织下颌平面角更趋于平缓。肥胖+超重组影像学表现为上气道及周围组织的各平面矢状径均较对照组明显增大,尤其是在腭后区、腭尖平面及舌后区组织,两组病人差异显著。此外,肥胖+超重组相对于对照组舌骨的位置明显向后下移位。说明了肥胖患者在上气道解剖学的异常。

一些研究者发现在肥胖儿童 OSAHS 中同时伴有腺样体和扁桃体肥大,并认为二者在解剖学上限制了上气道的面积,是造成肥胖儿童 OSAHS 的首要原因。因此,美国儿科委员会曾经建议把腺样体、扁桃体切除术作为儿童 OSAHS 治疗的一线治疗手段,可是,术后仍有大约 50% 的 OSAHS 肥胖儿童症状无明显缓解,这提示在肥胖患儿中,除外腺样体和扁桃体肥大因素之外可能还有别的因素也在影响肥胖儿童 OSAHS 的发病。推测其可能原因主要与肥胖引起的局部解剖学上的阻塞和肥胖相关全身炎症反应等相关<sup>[17]</sup>。已有较多文献报道成人肥胖 OSAHS 病人,上气道周围的软组织像脂肪垫、软腭肥厚、咽侧壁隆起、脂肪堆积、舌体肥厚等限制了气道的尺寸以及气道的开放<sup>[15]</sup>。然而,在肥胖儿童 OSAHS 病人中,鼻咽气道和上气道周围的脂肪、软组织的作用却报道较少,仍需要进一步大样本,随机、对照研究。

**3.2 肥胖对患儿上气道功能的影响** 肥胖除了影响患儿上气道开放的解剖学因素外,对患儿上气道功能机制的影响也是客观存在的,如神经肌肉张力

的改变,上气道阻力负荷的增加,通气的不稳定等。患儿在清醒状态下,神经肌肉张力增加,上气道通气尚可;在睡眠时,随着神经肌肉张力的下降,易发生上气道塌陷,造成阻塞,引起低通气的发生<sup>[18]</sup>。伴有扁桃体和腺样体肥大的肥胖儿童 OSAHS 患者清醒时由于神经肌肉张力较高,可以不发生低通气,而在睡眠时,由于神经肌肉张力下降,OSAHS 再度发生,即使是切除了扁桃体及腺样体,解除了解剖学上的阻塞之后,OSAHS 仍可发生<sup>[19]</sup>。笔者利用 Starling 阻力模型来模拟上气道以研究它的机械特征:通过人为给予上气道压力的变化,测量并记录吸气流峰值的改变,来进一步评估上气道可能发生塌陷的趋势。这种方法可以测量压力-气流曲线斜率和咽部临界闭合压。OSAHS 儿童中上气道塌陷明显,咽部临界闭合压增大,压力-气流曲线斜率加大,肥胖 OSAHS 儿童尤其明显<sup>[20]</sup>。研究提示儿童 OSAHS 患者具有高的回路反馈通气控制系统,这样患儿呼吸的不稳定性就会增加,严重者发生睡眠呼吸暂停。目前有一种工程概念的术语叫环路增益(loop gain, LG)来评估呼吸的不稳定性,它描述一个系统通过负反馈回路来控制其稳定性。如果  $LG > 1$ ,表示通气不稳定,容易发生周期性呼吸。由于 OSAHS 患儿片段化睡眠,觉醒阈值较正常儿童高,觉醒后呼吸频率及呼吸幅度都有明显改变,而且气道的动态通气反应改变,导致了呼吸的不稳定性,容易引起上气道的塌陷。气道的阻塞引起的血氧饱和度的降低以及二氧化碳浓度升高使患儿气道通气反应不稳定,患儿表现为通气阻塞、呼吸暂停、打鼾等 OSAHS 表现<sup>[21]</sup>。说明了肥胖加重了上呼吸道神经肌肉控制的缺陷以及呼吸的不稳定性,进而促进了儿童 OSAHS 的发生。

**3.3 肥胖对患儿肺功能的影响** 肥胖患儿尤其是中心性肥胖者由于过多的脂肪沉积在胸腔,胸壁的运动负担加重,胸壁运动的幅度受限,机械动力减小,肺的顺应性也相应降低,胸廓内向的压力降低,导致胸壁内向动力不足。并且,由于腹部内脏脂肪限制胸腔向下扩展,致使膈肌下沉受限,导致肺总量、肺活量、氧分压明显的降低,肺的功能残气量(functional residual capacity, FRC)减少,FRC 减少加重了气流限制,并导致气流分布异常。功能残气量以及肺顺应性的减少,严重影响了患儿的呼吸,患儿必须用力呼吸来抵抗肺顺应性的减少,并且患儿肺通气灌注比例失调,必须增加呼吸做功,这样就容易造成患儿的呼吸肌疲劳,呼吸的不稳定性相应增加,从而患儿睡眠呼吸紊乱的发生率也增加。



肥胖患儿肺泡、毛细血管有大量的脂肪积聚,呼吸膜的厚度相应增大,毛细血管开放度降低,从而肺的弥散功能也降低,气体交换受到限制,易引起低氧。低通气本身可能引起下气道对气管和上气道的牵拉降低,上气道的顺应性增加,进一步增加了上气道塌陷的风险和 OSAHS 的发生率。

**3.4 肥胖对 OSAHS 患儿代谢综合征和炎症反应的影响** 在肥胖患儿中,代谢综合征是一个重要的表现,患儿罹患胰岛素抵抗、高血糖症、脂代谢紊乱、血压以及血凝状态的改变,诱发局部和全身的炎症反应状态等。最初,学者认为由于胰岛素抵抗引起了上述改变,如今证实胰岛素抵抗仅仅是代谢综合征的一个重要表现<sup>[21]</sup>。肥胖使胰岛素的敏感度下降,合成正常的维持代谢的激素不足,胰岛素的受体数量下降,并对受体亲和力降低,从而加重胰岛素抵抗。肥胖患儿多有脂代谢紊乱,表现为高甘油三酯血症,高密度脂蛋白降低,有研究表明代谢综合征发病率随着肥胖的严重程度而增加。肥胖、OSAHS 以及代谢综合征,三者之间存在着紧密的联系,三者可互为因果,相辅相成,形成一个循环,推测可能是 OSAHS 引起了肥胖和代谢综合征的发生。由于 OSAHS 患儿夜间睡眠结构紊乱,生长激素分泌减少,脂肪分解下降,白天嗜睡,活动量小,能量耗损减少,脂肪分解减少,造成脂肪堆积,肥胖又反过来加重 OSAHS,从而形成了恶性循环。近年来的研究提示 OSAHS 确实是胰岛素抵抗、血脂障碍、高血压和炎症反应的一个重要危险因素,并且疾病开始越早,病程越长,发病风险也越高<sup>[6]</sup>。

与肥胖有关的炎症反应引起咽部软组织的水肿与增生肥厚,直接引起气道狭窄,并通过神经损伤影响咽部肌群的舒缩功能,是导致儿童 OSAHS 发生的重要原因<sup>[23]</sup>。患儿血浆中的炎症介质如 IL-6, IL-18, 基质金属蛋白酶(MMP-9),单核细胞趋化因子(MCP-1)明显下降,并且和炎症反应相关的肠道微生物恢复正常,其产生的细菌性脂多糖(LPS)明显下降<sup>[24-26]</sup>。脂多糖结合蛋白是细胞功能代谢失调的独立危险因素,并和胰岛素抵抗密切相关<sup>[27]</sup>。李旭等<sup>[28]</sup>报道使用糖皮质激素鼻喷剂喷鼻或白三烯受体拮抗剂口服用药治疗 OSAHS 患儿 3 个月后,患儿的临床症状明显缓解,睡眠参数恢复正常,腺样体的体积较前明显缩小。以上均提示肥胖引起的代谢综合征和炎症反应参与了儿童 OSAHS 的进程,与儿童 OSAHS 互为因果,相互影响。

#### 4 肥胖是儿童 OSAHS 发病的重要危险因素

现有较多的文献报道,肥胖是儿童 OSAHS 发

病的重要危险因素,随机选择肥胖儿童进行多导睡眠监测,有 46% 的儿童被确诊为 OSAHS,在需要进行手术治疗肥胖的儿童中,有 55% 具有 OSAHS 症状<sup>[29-30]</sup>。有学者进行的一项社区调研指出,肥胖儿童 BMI 每增加 1 个数值,OSAHS 发病的危险因子则相应的增加 12%,而在体质量正常的儿童仅仅为 0.7%<sup>[14]</sup>。虽然以上研究是在小规模、选择性的人群中进行的,仍能提示肥胖对儿童 OSAHS 的发病具有一定的影响。也有研究指出,黑人肥胖儿童较白人肥胖儿童易发生 OSAHS,而且手术后缓解率较白人儿童低,这些提示考虑种族的因素对儿童 OSAHS 的影响<sup>[31]</sup>。当然,除了肥胖因素以外,也要考虑到儿童 OSAHS 和头面部颅骨的发育,以及患者年龄(<3 岁),扁桃体和腺样体的肥大,上呼吸道的感染,哮喘以及遗传等因素也密切相关,以上这些因素也会交叉影响<sup>[32]</sup>。也有研究证明,只有 36% 的肥胖儿童发生 OSAHS,有些儿童虽然严重肥胖,并没有 OSAHS 症状,分析认为主要是和脂肪的分布类型有关系,肥胖儿童腹部脂肪沉积(尤其是第四腰椎平面)和 OSAHS 的发生明显相关<sup>[33]</sup>,Juliana<sup>[34]</sup>报道 OSAHS 患儿腰围与身高的比值较正常儿童比值明显偏高,说明了脂肪分布沉积在腰腹部和 OSAHS 的发病呈正相关关系,而和颈围的长度呈微弱相关。围绕降低患儿体质量来治疗儿童 OSAHS 也有一定的效果,美国 2012 年新版指南就把控制体质量作为治疗方案之一(循证等级:B;推荐强度:推荐)<sup>[2]</sup>。

综上所述,儿童肥胖与儿童 OSAHS 的发生呈正相关关系,是儿童 OSAHS 的重要危险因素,但并不是唯一危险因素,并从发病机制上阐述了儿童肥胖对儿童 OSAHS 的影响。儿童肥胖在世界范围内流行,已经构成了严重的公共健康问题,对 OSAHS 儿童应该早期发现,早期治疗,尽早预防并发症的发生,提高他们今后的生活质量。由于现有文献尚未有对儿童肥胖程度是否与儿童 OSAHS 分级严重程度相关进行报道,而且仍缺少大样本的设计良好的随机、双盲、对照试验,我们尚需作进一步深入研究。

#### 参考文献:

- [1] Guilleminault C, Frederic L, Eldridge F, et al. Sleep apnea in eight children[J]. Pediatrics, 1976,58(1):23
- [2] 邓力,印根权. 美国新版《儿童睡眠呼吸暂停综合征诊治指南》与 2002 版指南的比较[J]. 临床儿科杂志,2013,31(2):101
- [3] 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
- [4] Jackman A R, Biggs S N, Walter L M, et al. Sleep disordered breathing in early childhood: quality of life for children and

- families[J]. *Sleep*, 2013,36(11):1639
- [5] Nisbet L C, Yiallourou S R, Walter L M, et al. Blood pressure regulation, autonomic control and sleep disordered breathing in children[J]. *Sleep Med Rev*, 2014,18(2):179
- [6] Tauman R, Gozal D. Obstructive sleep apnea in children[J]. *Exp Rev Respir Med*, 2011, 5(3):425
- [7] Lumeng J C, Chervin R D. Epidemiology of pediatric obstructive sleep apnea[J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2008,5(2):242
- [8] Li A M, So H K, Au C T, et al. Epidemiology of obstructive sleep apnea syndrome in Chinese children: a two-phase community study [J]. *Thorax*, 2010,65(11):991
- [9] Bonuck K A, Chervin R D, Cole T J, et al. Prevalence and persistence of sleep disordered breathing symptoms in young children: a 6-year population-based cohort study[J]. *Sleep*, 201,34(7):875
- [10] Don D M, Geller K A, Koempel J A, et al. Age specific differences in pediatric obstructive sleep apnea[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2009,73(7):1025
- [11] Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the global Burden of disease study 2013[J]. *Lancet*, 2014,384(9945): 766
- [12] Lobstein T, Jackson-Leach R, Moodie M L, et al. Child and adolescent obesity: Part of a bigger picture[J]. *Lancet*, 2015, 385(9986):2510
- [13] Flegal K M, Carroll M D, Kit B K, et al. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999–2010 [J]. *JAMA* 2012,307(5):491
- [14] Su M S, Zhang H L, Cai X H. Obesity in children with Different risk factors for obstructive sleep apnea: a community-based study [J]. *Eur J Pediatr*, 2016, 175(2):211
- [15] Isono S. Obesity and obstructive sleep apnoea: mechanisms for increased collapsibility of the passive pharyngeal airway [J]. *Respirology*, 2012,17(1):32
- [16] 赵彦惠, 裴萍, 陶丽, 等. 应用头影测量结合 Müller 试验评价肥胖对阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者上气道可塌陷性的影响[J]. *国际口腔医学杂志*, 2014,41(4):390
- [17] Kheirandish–Gozal L, Gozal D. The multiple challenges of obstructive sleep apnea in children: diagnosis[J]. *Curr Opin Pediatr*, 2008, 20(6): 650
- [18] Schwengel D A, Dalesio N M, Stierer T L. Pediatric obstructive sleep apnea[J]. *Anesthesiol Clin*, 2014,32(1):237
- [19] Thongyam A, Marcus C L, Lockman J L, et al. Predictors of perioperative complications in higher risk children after adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea: A prospective study [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2014, 151(6):1046
- [20] Katz S, Murto K, Barrowman N, et al. Neck circumference percentile: A screening tool for pediatric obstructive sleep apnea [J]. *Pediatr pulmonol*, 2015,50(2):196
- [21] Loewen A, Ostrowskim M, Laprairie J, et al. Determinants of ventilatory instability in obstructive sleep apnea: inherent or acquired[J]. *Sleep*, 2009, 32(10):1355
- [22] Spruyt K, Gozal D. Development of pediatric sleep questionnaires as diagnostic or epidemiological tools: a brief review of dos and don'ts[J]. *Sleep Med Rev*, 2011,15(1):7
- [23] Cox A J, West N P, Cripps A W. Obesity, inflammation, and the gut microbiota[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015,3(3):207
- [24] Hansen T H, Gobel R J, Hansen T, et al. The gut microbiome in cardio-metabolic health[J]. *Genome Med*, 2015,7(1):33
- [25] Maranduba C M, DeCastro S B, deSouza G T, et al. Intestinal microbiota as modulators of the immune system and neuroimmune system: Impact on the host health and homeostasis[J]. *J Immunol Res*, 2015,2015:931574
- [26] Moreno –Indias I, Torres M, Montserrat J M, et al. Intermittent hypoxia alters gut microbiota diversity in a mouse model of sleep apnea[J]. *Eur Respir*, 2015,45(4):1055
- [27] Kheirandish–Gozal L, Peris E, Wang Y, et al. Lipopolysaccharide-binding protein plasma levels in children: Effects of obstructive sleep apnea and obesity[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014,99(2):656
- [28] 李旭, 黄群, 殷敏, 等. 抗炎治疗儿童阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的临床探讨[J]. *中华临床医师杂志*, 2014, 8(22):4001
- [29] Marcus C L, Brooks L J, Draper K A, et al. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome: clinical practice guideline[J]. *Pediatrics*, 2012,130(3):576
- [30] Kalra M, Inge T, Garcia V, et al. Obstructive sleep apnea in extremely overweight adolescents undergoing bariatric surgery [J]. *Obes Res*, 2005,13(7):1175
- [31] Weinstock T G, Rosen C L, Marcus C L, et al. Predictors of obstructive sleep apnea severity in adenotonsillectomy candidates [J]. *Sleep*, 2014,37(2):261
- [32] Murto K. Obstructive sleep apnea syndrome in children[J]. *Curr Anesthesiol Rep*, 2015,5(2):125
- [33] Canapari C A, Hoppin A G, Kinane T B, et al. Relationship between sleep apnea, fat distribution, and insulin resistance in obese children [J]. *J Clin Sleep Med*, 2011,7(3):268
- [34] de Sousa Caixêta J A, Saramago A M, de Cécilia Pradella–Hallinan M L, et al. Waist-to-height ratio distinguish obstructive sleep apnea from primary snoring in obese children[J]. *Sleep Breath*, 2015,19(1): 237

(2016–03–03 收稿)