

心脏移植患者合并睡眠呼吸暂停综合征一例并文献复习

李兴旺, 谢进生, 钱效森, 王广发, 彭志平, 刘毅

【摘要】 目的 提高对心脏移植患者伴发睡眠呼吸暂停综合征 (SAS) 的认识。方法 报道 1 例心脏移植合并睡眠呼吸暂停综合征患者并进行相关文献复习。结果 患者男, 44 岁, 心脏移植术前诊断为中枢性睡眠呼吸暂停综合征 (CSAS)。心脏移植术后, 长期服用环孢菌素 A 和泼尼松, 近两年体质量明显增加并出现类库欣征样体征, 经多导睡眠监测图 (PSG) 检查, 为重度阻塞性睡眠呼吸暂停综合征 (OSAS), 移植前后呼吸暂停的类型发生转变, 国外也有类似报道。结论 睡眠呼吸暂停是心脏移植的潜在危险因素, 移植前后呼吸暂停的类型会发生转变, 可能与移植前后心功能状态改变有关。

【关键词】 心脏移植; 睡眠呼吸暂停, 阻塞性; 睡眠呼吸暂停, 中枢性; 心力衰竭

【中图分类号】 R 563.8 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-9572 (2011) -3982-03

Sleep Apnea Syndrome in Heart Transplant Patient: One Case Report and Literature Review Li Xing-wang, XIE Jin-sheng, QIAN Xiao-sen, et al. Department of Respiratory Medicine, Civil Aviation General Hospital, Beijing 100123, China

【Abstract】 Objective To improve our knowledge of heart transplantation with sleep apnea syndrome (SAS). **Methods** One case of SAS patient underwent heart transplantation was reported and pertinent literatures were reviewed. **Results** A 44-year-old male diagnosed as central sleep apnea syndrome (CSAS) underwent heart transplantation 4 years ago. The patient was on long-term Cyclosporin A and prednisone therapy, gained significant amount of weight during the past two years and developed Cushingoid features as well. The diagnosis of severe obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) was confirmed by polysomnography (PSG). Relevant literatures reported that SAS was common in congestive heart failure patients before heart transplantation and it was the potential danger for cardiac graft patients. Another point was that the apnea types were different before and after the surgery. **Conclusion** SAS is the potential danger of heart transplantation; the types of apnea may transfer after heart transplantation, which may be related to the improvement of heart function.

【Key words】 Heart transplantation; Sleep apnea, obstructive; Sleep apnea, central; Heart failure

睡眠呼吸暂停常见于心力衰竭患者, 包括阻塞性睡眠呼吸暂停 (OSA) 及中枢性睡眠呼吸暂停 (CSA), 二者可同时发生或相互转换^[1-2], 在心脏移植前的心衰患者中较常见, 移植前和移植后因心功能状态改变, 呼吸暂停的类型不同甚至同一患者移植前后呼吸暂停类型也可发生转换, 国内未见相关报道。本文报告一例心脏移植患者合并睡眠呼吸暂停低通气综合征病例。并结合文献资料进行临床分析, 以提高对该合并症的认识, 探讨移植前后

呼吸暂停类型的特点、对心脏移植的影响以及持续正压通气 (CPAP) 治疗的作用。

1 病例简介

患者, 男, 44 岁, 于 2005 年 1 月因睡眠打鼾、夜间经常有憋醒、伴白天嗜睡、晨起口干和记忆力减退等行多导睡眠监测诊断为中枢性睡眠呼吸暂停低通气综合征, 中枢性呼吸暂停占总呼吸事件的 54.0% (见表 1)。2005 年 3 月因重度心功能不全在安贞医院行心脏移植术, 此后定期复诊, 长期服用环孢菌素 A 和泼尼松, 近两年体质量加重约 16 kg 并出现类库欣征样体征, 于 2009 年 1 月来民航总医院睡眠鼾症门诊就诊。体格检查: 一般情况可, 血压 138/79 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa), 体质量 105 kg, 身高 176 cm, 体质量指数 33.90 kg/m², 颈围 42.5 cm, 腰围 110 cm, 咽腔狭窄, 舌体肥厚, 软腭肥厚, 悬雍垂较大。行多导睡眠监测 (监测系统: Compumedics-E57), 观察包

括脑电图 (C3/A2 和 C4A1)、心电图、眼电图、下颌及双侧胫前肌电图、口鼻气流、胸腹式呼吸、血氧饱和度 (SaO₂)、鼾声等监测项目。睡眠报告如下: 睡眠情况: 睡眠总时间 353.0 min, 睡眠效率 95.9%, 睡眠潜伏期 5.0 min, 睡眠结构紊乱。呼吸情况: 呼吸暂停总时间 198.4 min, 最长呼吸暂停时间 70.5 s, 平均呼吸暂停时间 38.6 s, 呼吸暂停总发生次数 308 次, 低通气总发生次数 35 次, 呼吸暂停指数 (AI) 52.4 次/h, 低通气指数 (HI) 5.9 次/h, 阻塞性呼吸暂停指数 (OAI) 33.7 次/h, 混合性呼吸暂停指数 (MAI) 16.5 次/h, 中枢性呼吸暂停指数 (CAI) 2.2 次/h, 呼吸暂停低通气指数 (AHI) 58.3 次/h。氧饱和度: SaO₂ < 90% 的时间 126.3 min, SaO₂ < 90% 的时间/睡眠总时间 35.8%, SaO₂ 下降 > 4% 次数 396 次, 觉醒时 SaO₂ 的平均值 92%, SaO₂ 最低值 70%。诊断: 重度阻

作者单位: 100123 北京市, 民航总医院呼吸科 (李兴旺, 钱效森, 刘毅); 首都医科大学安贞医院心外科 (谢进生); 北京大学第一医院呼吸科 (王广发); 北京公安局民警门诊部睡眠中心 (彭志平)

通讯作者: 李兴旺, 100123 北京市, 民航总医院呼吸科;

E-mail: lxwmh1010@sina.com

表2 心脏移植前后心功能各项指标 (超声心动)

Table 2 Heart function indices before and after heart transplantation

时间	左心收缩功能			左心舒张功能 (cm/s)		
	射血分数 (%)	缩短分数 (%)	主动脉最大流速 (cm/s)	E 波最大流速	A 波最大流速	肺动脉最大流速
2004 年 12 月	21	10	109	102	37	89
2005 年 11 月	67	37	110	88	44	105
2008 年 6 月	73	42	103	101	69	102
2009 年 5 月	59	31	132	112	37	80
2010 年 6 月	62	37	131	107	54	92

注: 心脏移植术后第一次复诊指标示心功能各项指标明显好转, 此后各项指标大致成好转趋势

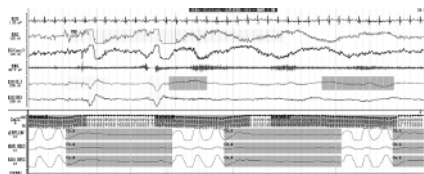
表1 移植前、移植后及 CPAP 治疗半年后 PSG 监测结果

Table 1 PSG results of pretransplant, posttransplant and after six months of CPAP treatment

时间	睡眠效率	OAI(次/h, %)	CAI(次/h, %)	MAI(次/h, %)	HI(次/h, %)	LSaO ₂	平均 HR(次/min)	BMI(kg/m ²)
术前	89.5%	12.2(17.4)	38.5(54.0)	12.5(17.8)	6.9(9.7)	72%	93	28.6
术后	95.9%	33.7(57.8)	2.2(3.8)	16.5(28.3)	5.9(1.0)	70%	82	33.9
CPAP 治疗 6 个月后	97.1%	18.2(36.4)	3.6(7.2)	9.7(19.4)	18.5(37.0)	86%	78	29.3

注: CPAP = 持续正压通气, PSG = 多导睡眠监测图; 睡眠效率 = 睡眠总时间/总监测时间; OAI = 阻塞性呼吸暂停指数; CAI = 中枢性呼吸暂停指数; MAI = 混合性呼吸暂停指数; HI = 低通气指数; LSaO₂ = 最低血氧饱和度; HR = 心率; BMI = 体质指数; (%) = 各类呼吸事件占总呼吸事件的百分比

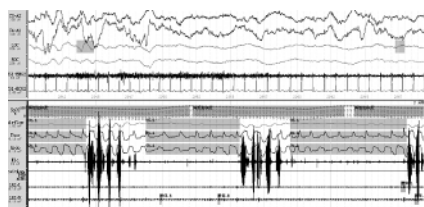
和肺动脉最大流速增大趋势) 均明显好转。具体见表 2。



注: 中枢性睡眠呼吸暂停为主

图1 心脏移植术前多导睡眠监测图

Figure 1 Pretransplant PSG



注: 阻塞性睡眠呼吸暂停为主

图2 术后多导睡眠监测图

Figure 2 Posttransplant PSG

2 讨论

2.1 心脏移植患者睡眠呼吸暂停综合征发病情况及对手术的影响 目前心脏移植患者 SAS 发病情况在我国未见报道, 国外文献报道心脏移植患者 SAS 发病率为 2.5%^[3], Klink 等^[3] 报告 5 例心脏移植术

后具有明显症状的阻塞性睡眠呼吸暂停综合征, 其中 4 例是在手术前就有 SAS 的症状, 但在术前均未做出诊断, 5 例均有白天过度嗜睡, 夜间打鼾, 但没有更特别的特征, 他们的研究发现接受心脏移植的患者 OSA 的发病率近似于普通人群。SAS 是心脏移植失败的潜在危险因素, 无论移植前和移植后 SAS 都可能是许多导致移植失败的危险因素中的重要原因。Udim 等^[4] 报道一例的肺心病心衰患者在成功心脏移植 54 个月后因继发的 SAS 导致移植失败。

2.2 心脏移植对睡眠呼吸暂停类型转换的影响 本文所报道的该例患者经过成功的心脏移植术后, 心功能状态的好转表现为左心收缩功能 (射血分数、缩短分数和主动脉最大流速) 和左心舒张功能 (E 波最大流速、A 波最大流速和肺动脉最大流速) 均有改善 (见表 2), PSG 检查结果发现, 夜间平均心率降低 (见表 1), 也是心功能改善的表现, 术前和术后睡眠呼吸事件的类型比率发生改变, 术前呼吸暂停类型以中枢性为主 (中枢性占总呼吸事件的 54.0%; 阻塞性占 17.4%, 见图 1)。术后呼吸暂停以阻塞性为主 (阻塞性占总呼吸事件的 57.8%; 中枢性占 3.8%, 见表 1、图 2)。移植前后呼吸暂停类型特点的不同, 国外也有一些相关的

报道, Collop^[5] 报道了一例心脏移植术后发生排异反应出现严重的陈 - 施氏呼吸 (CSV), 再次移植后转化为 OSA 的患者。Lofaso 等^[6] 调查了 20 例正在等待心脏移植手术的患者, 年龄均低于 60 岁, 均有重度心衰, 心脏指数小于 2.5 L/mm/m², 左室射血分数小于 25%, 9 例 AHI > 10 次/h, 除了 1 例外, 其他均为中枢性呼吸暂停和低通气并发生在 CSV 期间, 而 Klink 报告的 5 例心脏移植后的呼吸暂停患者均为阻塞性^[3]。

这种心衰患者心脏移植术前与术后呼吸暂停类型的特点变化可能是多因素的, 首先心功能状态的变化可能是导致呼吸暂停类型转化的主要因素, 心脏移植是心衰患者终末期的治疗手段, 心衰伴 OSA 或 CSA 的患者当其呼吸模式呈周期性变化时呼吸暂停的类型发生改变, 睡眠期的平均经皮二氧化碳分压 (PtcCO₂)、周期性呼吸循环时间 (periodic breathing cycle length, PBCL)、左心射血分数 (LVEF) 及肺 - 指循环时间 (LFCT) 均影响其变化, 成功的心脏移植术明显改善了心脏功能的状态, 从而导致了呼吸暂停模式的改变。当心衰患者 LVEF 降低、左心室舒张末期充盈压升高、心功能恶化时, PBCL 及 LFCT 明显延长, 睡眠呼吸暂停由 OSA 转化为 CSA; 反之当患者心输出量增加,

心功能好转时, PVCL 及 LFCT 明显缩短, 呼吸暂停类型由 CSA 转化为 OSA^[7]。

另外这种转换也许可以从气道和呼吸驱动的稳定性的稳定性进行阐述, 在心衰患者许多因素会影响到呼吸驱动的不稳定性, 包括由于心功能不全导致的低氧血症和二氧化碳潴留致使化学感受器感受循环延迟或感受过度而使呼吸驱动不稳定^[8], 呼吸驱动的不稳定性导致中枢性呼吸暂停, 同时由于心衰的存在而合并 CSV^[9], 而气道的不稳定性导致呼吸暂停多数为阻塞性呼吸暂停, 移植前的心衰合并 SAS 的患者由于脑干的供血不足, 所以多存在中枢性呼吸暂停而且多合并 CSV, 而移植后由于心功能改善, 脑干的供血不足得到纠正, 呼吸驱动的稳定性的稳定性得到改善, 而气道的不稳定性仍然存在, 所以中枢性呼吸暂停转化为阻塞性呼吸暂停, 而且 CSV 消失。Collop^[5]报道一例患者在第一次心脏移植后由于排异反应的出现导致 CSA, 而第二次心脏移植术后, 转化为 OSA, 心脏移植后, 睡眠呼吸紊乱的发生说明气道的不稳定性以前就存在, 心衰发生后呼吸驱动的改变导致上气道的不稳定进一步引起严重的 CSV, 第二次心脏移植纠正心衰后, 呼吸驱动改善, 但气道不稳定仍然存在, 从而由 CSA 转化为 OSA。

体质量的变化和糖皮质激素的应用也许是该例患者 OSA 发生的重要因素, 该患者术后体质量明显增加 (14 kg), 躯干部位脂肪沉积尤其颈面部脂肪组织过多堆积从而加重了移植后的临床症状^[10-11]。另外这例患者长期服用环孢菌素, 环孢菌素能够影响胰岛素释放及遗传敏感型个体的外周胰岛素抵抗^[12], 这也许会使移植后的患者胰岛素释放和敏感性改变, 导致本来已经超重的情况下体质量过度增加, 使上气道软组织堆积, 从而导致 OSA 加重。

2.3 CPAP 的治疗作用 该例患者使用 CPAP 治疗 6 个月后, 停用呼吸机 3 d 后复查 PSG, 显示阻塞性呼吸事件减少, 最低血氧饱和度升高, 心率下降, 未见心律失常 (见表 1), 心功能也改善 (见表 2)。体质量减轻 (16 kg), CPAP 治疗有效。文献报道, CPAP 治疗对中枢性呼吸暂停以及 CSV 和阻塞性呼吸暂停都有效, CPAP 能够改善中枢性呼吸暂停和 CSV, 可能是由于气流对气道的支撑作用改善了上气道的稳定性^[13-14], 由于移植前多为严重的心衰患者, 低压力水平的经鼻

CPAP 不能起效, 试验证实中枢性呼吸暂停经常需要较高的压力 (9 ~ 16.5 H₂O), 对阻塞性呼吸暂停 CPAP 有较好的效果, 但一般患者不能耐受。Klink 等^[3]报道的 5 例患者都接受了 CPAP 治疗, 呼吸暂停均得到了很好的控制, 用呼吸机期间, AHI 都降到了 10 次/h 以下, 为了观察 CPAP 的疗效, 经过 3 周治疗后 5 例患者都复查 PSG, 经过滴定后发现, 较低的压力水平就能消除呼吸暂停。Peter 等^[15]用动态监测设备对患者进行研究, 发现射血分数低于 25% 的 20 个患者中 7 个存在每小时大于 100 次的呼吸暂停, 经确诊行 CPAP 治疗后心功能得到明显改善。Malone 等^[13]报告了 8 个男性患者充血性心衰并继发舒张期心肌病, 经确诊 OSA, 给予经鼻 CPAP 治疗能明显改善射血分数和心功能级别。然而, 如果没有 OSA, 充血性心衰患者用 CPAP 治疗对心功能的改善并非必要, 有人用 15 cm H₂O 的 CPAP 对 13 例充血性心衰患者治疗, 其中只有 7 例射血分数得到改善^[16]。

以上分析可以看出, 无论移植前还是移植后的呼吸暂停都是导致移植失败的潜在危险因素, 心脏移植前后呼吸事件类型的变化可能与心功能状态的改变有关, 移植后阻塞性呼吸事件的增多与糖皮质激素所致的肥胖及排异药物导致的胰岛素敏感性降低及胰岛素抵抗有关。所以心脏移植前应对可疑 SAS 的患者进行筛查和 PSG 检查, CPAP 治疗是移植前和移植后呼吸暂停治疗的有效措施。这对改善预后、保证移植成功、改善排异反应的影响以及提高生活质量具有重要意义。

参考文献

- 1 Tkacova R, Wang H, Bradley TD. Night - to - night alteration in sleep apnea type in patients with heart failure [J]. *J Sleep Res*, 2006, 15: 321 - 328.
- 2 Lorenzi FG, Rankin FB. Effects of inhaled carbon dioxide and oxygen on Cheyne - Stokes respiration in patients with heart failure [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 159: 1490 - 1498.
- 3 Klink ME, Sethi GK, Copeland JG, et al. Obstructive sleep apnea in heart transplant patients. A report of five cases [J]. *Chest*, 1993, 104 (4): 1090 - 1092.
- 4 Udim U, Nkere MC, Hall S, et al. Sleep apnoea hypopnoea syndrome: a potential cause of graft failure following heart transplantation [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1998, 13:

203 - 205.

- 5 Collop NA. Cheyne - Stokes ventilation converting to obstructive sleep apnea following heart transplantation [J]. *Chest*, 1993, 104 (4): 1288 - 1289.
- 6 Lofaso F, Verschuere P, Rande JL, et al. Goldenberg F Prevalence of sleep - disordered breathing in patients on a heart transplant waiting list [J]. *Chest*, 1994, 106 (6): 1689 - 1694.
- 7 王菡桥, 陈刚, 李静, 等. 心力衰竭患者睡眠呼吸暂停类型的变化及其影响因素 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2009, 32 (8): 598 - 602.
- 8 Bradley T. Right and left ventricular functional impairment and sleep apnea [J]. *Clin chest med*, 1992, 13 (3): 459 - 479.
- 9 Alex C, Onal E, Lopata M. Upper airway occlusion during sleep in patients with Cheyne - Stokes respiration [J]. *Am Rev Respir Dis*, 1986, 133: 42 - 45.
- 10 Hudgel DA. Variable site of airway narrowing among obstructive sleep apnea patients [J]. *J Appl Physiol*, 1986, 61 (4): 1403 - 9.
- 11 Hoffstein V, Mateika S. Differences in abdominal and neck circumferences in patients with and without obstructive sleep apnoea [J]. *Eur Respir J*, 1992, 5: 377 - 381.
- 12 Mason J. The pathophysiology of Sandium - immune (cyclosporine) in man and animals [J]. *Pediatr Nephrol* 1990, 4: 684 - 704.
- 13 Malone S, Liu PP, Holloway R, et al. Obstructive sleep apnoea in patients with dilated cardiomyopathy: effects of continuous positive airway pressure [J]. *Lancet*, 1991, 338: 1480 - 1484.
- 14 张芳, 赵军, 郝芙蓉, 等. 消鼾操联合 nCPAP 辅助治疗睡眠呼吸暂停低通气综合征合并冠心病临床研究 [J]. *河北医药*, 2009, 31 (19): 2566.
- 15 Peter JH, Fuchs E, Kohler U, et al. Studies in the prevalence of sleep apnea activity (SAA): evaluation of ambulatory screening results [J]. *Eur J Respir Dis* 1986, 69 (suppl): 451 - 458.
- 16 Baratz DM, Westbrook PR, Shah PK, et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure on cardiac output and oxygen delivery in patients with congestive heart failure [J]. *Chest*, 1992, 102: 1397 - 1401.

(收稿日期: 2011 - 07 - 12;

修回日期: 2011 - 11 - 03)

(本文编辑: 邢煜)