心力衰竭相关中枢型睡眠呼吸暂停综合征的危险因素探讨

张真琪[1], 陈 鹏[2]

(四川省成都市第三人民医院, 1. 麻醉科, 2. 呼吸与危重症医学科, 四川 成都, 610000)

摘 要: 目的 分析心力衰竭(简称心衰)患者的中枢型睡眠呼吸暂停综合征(CSAS)发病率,探讨发病的相关因素及可能发病机制,并建立多指标预测模型。**方法** 选取在呼吸科和心内科住院的78例慢性心衰患者为研究对象,纳入患者按发病部位分为左心衰组39例和右心衰组39例。分析患者睡眠监测指数,测定左室射血分数(EF)、右室前壁厚度、三尖瓣环收缩期位移(TAPSE)和三尖瓣环收缩期峰值流速(S′),联合年龄、体质量指数、性别、吸烟史以及血二氧化碳分压[$p_a(CO_2)$]等进行关联分析,对回归分析结果中差异有统计学意义的指标绘制受试者工作特征(ROC)曲线。**结果** 右心衰组患者年龄高于左心衰组,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果表明,左心衰、年龄≥60岁、$p_a(CO_2)$基线水平<39 mmHg为CSAS的危险因素。ROC曲线分析结果表明,$p_a(CO_2)$基线水平及心衰部位、年龄联合构建的回归预测模型对心衰患者预测CSAS的灵敏度、特异度分别为77.8%和82.9%。左心衰组发生呼吸暂停患者占比较高,右心衰组呼吸暂停患者均发生轻度TAPSE和S′下降,而左心衰组呼吸暂停患者EF均较低。**结论** 相较于EF,临床医师应该更关注低水平$p_a(CO_2)$患者,此类患者存在更高的CSAS发生风险,右心衰患者中,呼吸暂停可能更倾向发生于轻度右心功能受损的患者,但需更大样本进行研究验证。

关键词: 心力衰竭; 睡眠呼吸暂停综合征; 危险因素

中图分类号: R 541.6; R 563.9; R 338.63 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2024)03-095-05 DOI: 10.7619/jcmp.20232514

Risk factors of central sleep apnea syndrome related to heart failure

ZHANG Zhenqi[1], CHEN Peng[2]

(1. *Anesthesiology Department*, 2. *Respiratory and Critical Care Medicine Department*, *the Third People's Hospital of Chengdu of Sichuan Province*, *Chengdu*, *Sichuan*, 610000)

Abstract: Objective To analyze the incidence of central sleep apnea syndrome (CSAS) in patients with heart failure, explore the related factors and possible pathogenesis, and establish a multi-index prediction model. **Methods** A total of 78 patients with chronic heart failure from the respiratory department and cardiology department were selected as study objects. The patients were divided into left heart failure group (39 cases) and right heart failure group (39 cases). Sleep monitoring index was analyzed, left ventricular ejection fraction (EF), right anterior ventricular wall thickness, tricuspid ring systolic displacement (TAPSE) and tricuspid ring systolic peak flow velocity (S′) were determined, and association analysis was performed combining with age, body mass index, gender, smoking history, and blood carbon dioxide partial pressure [$p_a(CO_2)$]. ROC curves were drawn for indicators with statistically significant differences in regression results. **Results** The age in the right heart failure group was higher than the left heart failure group ($P<0.05$). The results of multivariate Logistic regression showed that left heart failure, age ≥ 60 years old, and $p_a(CO_2)$ <39 mmHg were risk factors for CSAS. ROC analysis results showed that the sensitivity and specificity of regression prediction model constructed by combined application of $p_a(CO_2)$ baseline level, left and right heart failure location, and age for CSAS prediction in patients with heart failure were 77.8% and 82.9%, respectively. Patients with apnea in left heart failure group accounted for a higher proportion, those with apnea in right heart failure group had mild TAPSE and S′ decrease, while EF was lower in left

收稿日期: 2023 – 08 – 07 **修回日期:** 2023 – 10 – 09

基金项目: 四川省成都市卫健委2022年成都市医学科研课题立项项目(2022060)

通信作者: 陈鹏, E – mail: chenpengsimv@126.com

《实用临床医药杂志》版权所有 http://jcmp.yzu.edu.cn

heart failure group. **Conclusion** Compared with the EF, clinical physicians should pay more attention to patients with low $p_a(CO_2)$, because these patients have a higher risk of central sleep apnea. In the right heart failure patients, apnea may be more likely to occur in patients with mild right ventricular dysfunction, but it needs larger sample support for verification.

Key words: heart failure; sleep apnea syndrome; risk factor

心血管疾病患者发生睡眠呼吸障碍会影响生活质量,其中睡眠呼吸障碍、睡眠时间缩短和睡眠质量降低在心力衰竭(简称心衰)患者中经常发生。研究[1]认为,睡眠呼吸障碍、睡眠时间缩短和睡眠质量降低等与心血管疾病导致的交感过度激活、血流动力学不稳定以及低氧血症等有关。大多数研究纳入的多数患者为左心衰患者,右心衰患者睡眠障碍的相关临床研究数据较少,尤其缺乏右心衰患者中枢型睡眠呼吸暂停综合征(CSAS)的真实发病率数据,中国心衰相关 CSAS 数据更加匮乏。心衰相关睡眠呼吸障碍的发生率在成年男性与女性中分别为 49.7% 和 23.4%,因此研究中国心衰相关 CSAS 的发病情况具有现实意义。本研究纳入不同类型心衰患者,筛查 CSAS 的阳性率,并分析潜在致病因素,探讨心衰相关 CSAS 可能的发病机制,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 6 月 1 日—2023 年 1 月 1 日在呼吸科和心内科住院的 78 例患者为研究对象,其中左心衰 39 例(扩张型心肌病 20 例,冠状动脉粥样硬化性心脏病 19 例),右心衰 39 例(均为慢性阻塞性肺疾病所致肺源性心脏病),按照收治时间顺序入组,直至采集到预定样本量。纳入标准:① 心脏彩超和胸科影像学检查结果符合心衰稳定期表现,其中右心衰患者需同时符合肺功能检查结果;② 右心衰患者符合《射血分数保留的心力衰竭诊断与治疗中国专家共识 2023》[2]中的诊断标准,且符合肺源性心脏病相关标准,且阶段为 C,即“出现心功能不全或结构性变化,伴有体液潴留、运动耐量下降、疲劳、心悸等右心衰症状和(或)体征”。排除标准:① 急性心衰发作未控制者;② 合并糖尿病、甲状腺功能异常等内分泌系统疾病者;③ 全心衰者;④ 有肺栓塞、哮喘、支气管扩张等呼吸系统疾病者;⑤ 严重肾功能不全者;⑥ 肥胖引起的低通气综合征者;⑦ 有神经肌肉疾病者;⑧ 近 3 个月内有急性心肺脑血管事件(包括急性心梗、脑血管意外)者;⑨ 超声证实存在右心受累的扩张型心肌病者。所有入选患者均签署了知情同意书,本研究通过医院伦理委员会审批。

1.2 方法

1.2.1 心脏彩超和血气分析:左心衰患者通过彩色超声测定左室射血分数(EF)以评估左心收缩功能。右心三维结构复杂,因此不适宜单纯测定右心室 EF。本研究分别从右心结构和右心功能 2 个维度来评价:通过右室前壁厚度以量化右心结构,通过三尖瓣环收缩期位移(TAPSE)和三尖瓣环收缩期峰值流速(S′)以间接量化右心收缩功能。白天清醒状态下抽取患者动脉血以测定血二氧化碳分压[$p_a(CO_2)$]基线水平。

1.2.2 睡眠监测及事件判定:采用瑞思迈 APL 系列和飞利浦 NightOne 系列睡眠仪(第 3 级睡眠监测设备)进行睡眠监测。呼吸暂停判读规则:① 满足气流传感器信号曲线峰值较事件前基线值下降≥90%,且气流下降≥90% 的信号持续事件≥10 s 判读为呼吸暂停;② 如果满足呼吸暂停标准,并且在整个气流缺失期间存在持续或逐渐增加的努力吸气则判读为 CSAS;③ 如果满足呼吸暂停标准,且整个气流缺失期间不存在努力吸气,判读为 CSAS。判定存在中枢事件的条件为发生 CSAS > 5 次/h。

1.3 统计学分析

采用 EXCEL2016 输入研究数据,使用 SPSS 23.0 分析研究资料。符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)描述,组间比较行成组 t 检验或校正 t' 检验。计数资料以[n(%)]描述,组间比较采用卡方检验或校正卡方检验。采用单因素和多因素非条件 Logistic 回归分析筛选影响因素。利用多因素回归结果构建多指标联合应用的回归风险评估模型。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析预测指标及多指标评估模型的预测诊断价值。统计检验水准 $\alpha = 0.05$,均为双侧检验,$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

《实用临床医药杂志》版权所有 http://jcmp.yzu.edu.cn

2　结　果

2.1　2 组基线资料比较

右心衰组患者年龄高于左心衰组，差异有统计学意义（$P<0.05$）；2 组体质量指数（BMI）、$p_a(CO_2)$、性别以及吸烟史等一般资料比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），见表 1。

2.2　单因素 Logistic 回归分析

选取年龄、BMI、性别、吸烟史、陈-施呼吸、心衰部位、$p_a(CO_2)$、脑钠素前体（NT-proBNP）、总胆固醇（TC）、甘油三酯（TG）、高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）等 13 个指标为自变量，以发生 CSAS 为应变量，进行单因素非条件 Logistic 回归分析。各自变量的哑变量赋值见表 2，由于本研究样本量较少，为配合后续多因素 Logistic 回归稳健，各指标均为或转化为两分类变量。回归结果如表 3 所示。左心衰、年龄≥60 岁以及 $p_a(CO_2)$ 基线水平 < 39 mmHg 差异有统计学意义（$P<0.05$）。

表 1　2 组各项基线资料比较（$\bar{x}\pm s$）[n(%)]

基线资料	分类	左心衰组（$n=39$）	右心衰组（$n=39$）	χ^2/t	P
心衰	扩张型心肌病	20(51.3)	0	26.897	0.001
	冠状动脉粥样硬化性心脏病	19(48.7)	0		
	肺源性心脏病	0	39(100.0)		
性别	男	25(64.1)	22(56.4)	0.482	0.145
	女	14(35.9)	17(43.6)		
年龄/岁		54.86±6.83	60.82±3.42	4.873	0.001
体质量指数/(kg/m^2)		26.78±2.50	27.16±2.80	0.632	0.266
血二氧化碳分压/mmHg		39.16±2.82	38.43±1.73	1.378	0.088
吸烟史	有	25(64.1)	21(53.8)	0.848	0.120
	无	14(35.9)	18(46.2)		
发生呼吸暂停	是	20(51.3)	17(43.6)	0.463	0.143
	否	19(48.7)	22(56.4)		

表 2　Logistic 回归哑变量赋值

变量	指标	代码	赋值 1	赋值 0
应变量	CSAS 发病情况	*Y*	呼吸暂停	无呼吸暂停
自变量	心衰部位	*X*1	左心衰	右心衰
	年龄	*X*2	≥60 岁	<60 岁
	体质量指数	*X*3	≥27 kg/m^2	<27 kg/m^2
	性别	*X*4	男性	女性
	吸烟史	*X*5	有	无
	陈-施呼吸	*X*6	有	无
	NT-proBNP	*X*8	≥2 000 pg/mL	<2 000 pg/mL
	TC	*X*9	≥4.00 mmol/L	<4.00 mmol/L
	TG	*X*10	≥1.50 mmol/L	<1.50 mmol/L
	HDL-C	*X*11	≥1.20 mmol/L	<1.20 mmol/L
	LDL-C	*X*12	≥2.00 mmol/L	<2.00 mmol/L
	$p_a(CO_2)$ 基线水平	*X*13	≥39 mmHg	<39 mmHg

表 3　单因素 Logistic 回归分析结果

指标/因素	β	*SE*	*Wald* χ^2	*P*	*OR*	95% *CI*
心衰部位	0.338	0.166	4.126	0.042	1.402	1.012 ~ 1.943
年龄	0.527	0.117	20.135	<0.001	1.693	1.346 ~ 2.132
BMI	0.129	0.075	2.927	0.087	1.138	0.981 ~ 1.319
性别	0.145	0.095	2.353	0.125	1.156	0.961 ~ 1.391
吸烟史	0.206	0.155	1.772	0.183	1.229	0.907 ~ 1.664
陈-施呼吸	0.153	0.103	2.207	0.183	1.044	0.936 ~ 1.104
NT-proBNP	0.137	0.143	1.904	0.071	1.335	1.201 ~ 1.502
TC	0.149	0.108	1.392	0.103	1.049	0.945 ~ 1.132
TG	0.193	0.105	1.825	0.093	1.405	1.392 ~ 1.505
HDL-C	0.189	0.117	3.058	0.068	1.603	1.436 ~ 1.703
$p_a(CO_2)$ 基线水平	−0.297	0.122	5.888	0.015	0.743	0.585 ~ 0.944

《实用临床医药杂志》版权所有 http://jcmp.yzu.edu.cn

2.3 多因素 Logistic 回归分析

自变量选取单因素分析结果中 $P<0.05$ 的指标，即左心衰、年龄≥60 岁、$p_a(CO_2)$ 基线水平 < 39 mmHg。采用逐步后退法回归，设定 $P_{剔除}=0.10$，$P_{入选}=0.05$。Logistic 回归结果显示，左心衰，年龄≥60 岁以及 $p_a(CO_2)$ 基线水平 <39 mmHg 3 个变量被纳入多因素 Logistic 回归方程，见表 4。

表 4 多因素 Logistic 回归分析结果

指标/因素	β	*SE*	*Wald* χ^2	*P*	*OR*	95% *CI*
常数	−0.137	0.066	4.304	0.038	0.872	0.766 ~ 0.992
左心衰	0.274	0.137	3.972	0.046	1.315	1.005 ~ 1.722
年龄≥60 岁	0.544	0.146	13.867	<0.001	1.723	1.294 ~ 2.294
$p_a(CO_2)$ <39 mmHg	−0.188	0.072	6.768	0.009	0.829	0.719 ~ 0.955

2.4 心衰部位、年龄及 $p_a(CO_2)$ 基线水平对心衰患者的 CSAS 的预测效能

以发生呼吸暂停者（$n=37$）为阳性样本，以未发生者（$n=41$）为阴性样本，建立 ROC 预测分析模型。绘制心衰部位、年龄及 $p_a(CO_2)$ 单独应用的 ROC 曲线图（折线 ROC 图），折点为约登指数点，按照实测样本计算灵敏度、特异度、准确度。联合应用（LogP 模式）：构建风险预测模型，以 Ln $(P/1-P)=-0.137+0.274\times$心衰部位 $+0.544\times$年龄 $+-0.188\times p_a(CO_2)$ 基线水平为联合应用的虚拟概率量指标，绘制 ROC 曲线。在 ROC 曲线中确定约登指数点，按实测样本计算灵敏度、特异度、准确度。结果显示，心衰部位、年龄及 $p_a(CO_2)$ 基线水平及联合应用预测心衰患者的 CSAS 发病的曲线下面积（*AUC*）分别为 0.677、0.705、0.705、0.815，其中联合应用预测模型有更好的预测价值，*AUC* 及灵敏度、特异度、准确度均高于单独指标检测，见表 5 和图 1。

表 5 心衰部位、年龄及 $p_a(CO_2)$ 基线水平及联合应用对心衰患者 CSAS 发病的预测效能

指标	*AUC*	阈值	灵敏度	特异度	约登指数	准确度
心衰部位	0.677	左心衰	0.667	0.686	0.353	0.682
年龄	0.705	60 岁	0.667	0.743	0.410	0.727
$p_a(CO_2)$ 基线水平	0.705	39 mmHg	0.667	0.714	0.381	0.705
联合应用	0.815	0.178	0.778	0.829	0.607	0.818

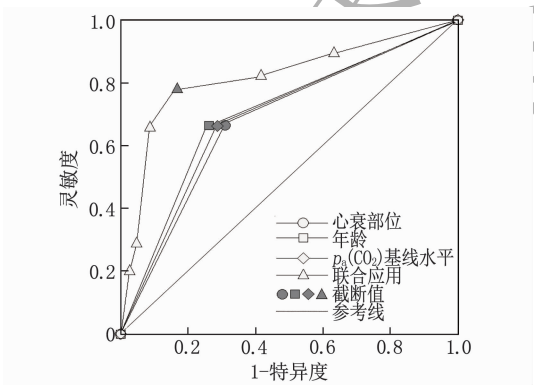

图 1 心衰部位、年龄及 $p_a(CO_2)$ 基线水平单独及联合应用预测心衰患者的 CSAS 发病的 ROC 曲线

2.5 左心衰组和右心衰组部分特征指标

右心衰组呼吸暂停 3 例，均发生于轻度 TAPSE 和 S′下降的患者，右室前壁厚度（6.05 ± 0.65）mm，TAPSE（12.23 ± 1.23）mm，S′为（10.19 ± 0.86）cm/s。左心衰组呼吸暂停 18 例，左室 EF 为（44.86 ± 5.10）%。

3 讨 论

睡眠呼吸暂停综合征是睡眠呼吸障碍中最为常见的疾病，包括阻塞性睡眠呼吸暂停和 CSAS。中重度慢性阻塞性肺疾病患者的睡眠呼吸暂停低通气综合征患病率高达 65.9%，而住院的慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的睡眠呼吸暂停筛查阳性率高达 51.4%[3-5]。CSAS 与心衰高度相关，在心衰患者中 CSAS 的发生至少具备 3 个条件，即信号延迟、环路增益大于 1 和临界的 $p_a(CO_2)$ 驱动阈值。左心衰患者左心室 EF 的下降，导致循环效率的下降，呼吸中枢化学感受器接受到 $p_a(CO_2)$ 和 H^+ 水平变化的信号存在延迟；心衰患者呼吸中枢反馈处于高敏感状态，极易发生过度反馈，即符合环路增益大于 1 的条件；部分患者长期基线 $p_a(CO_2)$ 水平正常偏低，接近呼吸中枢驱动阈值的下限，因此一旦发生过度反馈，将导致 $p_a(CO_2)$ 水平低于阈值，从而发生呼吸暂

停,即符合临界的驱动阈值条件。研究[6-7]认为左心衰患者更容易发生 CSAS,而右心衰则并不直接导致信号延迟,所以倾向认为右心衰不容易发生睡眠呼吸暂停。然而,正常 EF 的心衰患者中仍可发现大量 CSAS[8],因此上述观点被质疑,但本研究左心衰患者发生呼吸暂停的占比为 46.15%,右心衰患者为 7.69%,且 CSAS 倾向发生于 EF 下降的患者。同样,BOKOV P 等[9]发现,不存在心衰相关循环效率下降的阻塞性睡眠呼吸暂停患者中也存在高环路增益,可见上述问题与过多地关注 Loop Gain 理论对信号延迟的依赖性有关,但心脏射血到达颈动脉窦和主动脉弓化学感受器的路径很短[10],信号传递的延迟造成的影响可能有限[11],且肺源性心脏病右心衰的患者由于肺气肿的存在,肺泡牵张同样激活 J 受体和迷走神经 C 纤维感受器以及本病慢性缺氧儿茶酚胺的释放继发交感兴奋[12],同样导致环路增益大于 1。本研究提出 CSAS 发生的核心条件应为患者基线 $p_a(CO_2)$ 水平偏低,接近呼吸中枢驱动阈值的下限,据此推测,右心衰患者同样存在 CSAS 的发生风险。由于 CO_2 的弥散能力为 O_2 的 21 倍,故疾病早期肺血管收缩并不影响 CO_2 排出,反而由于继发的肺血管压力上升导致 CO_2 弥散入肺泡排出的效率提高[13]。因此,一定程度的右心阻力负荷增加反而可能诱发 $p_a(CO_2)$ 水平偏低,一旦低于呼吸中枢驱动阈值的下限则发生 CSAS[14]。

本研究采用右心室前壁厚度小于 6 mm 量化右心结构受损程度,采用 TAPSE ≥ 14 mm 以及 S′ > 11 cm/s 量化右心收缩功能受损程度[15]。结果表明,右心衰阳性病例均出现在右心结构和功能轻度受损的患者,与上述推测相符。本研究创新性在于在检测右心结构的基础上,同时检测更加敏感的反映右心功能的指标 TAPSE 和 S′,但本研究中 TAPSE 和 S′只提示了发病率差异存在,尚不能直接获取 ROC 曲线,提示需要注意样本量偏倚,需要更大样本量再次进行评估,才有可能获取 ROC。

综上所述,低左心室 EF 相关的信号延迟可能并非心衰患者发生 CSAS 的核心因素,呼吸暂停的发生与因各种原因导致的低 $p_a(CO_2)$ 基线水平相关。对呼吸类型及相对低 $p_a(CO_2)$ 基线水平的心衰患者需及时进行睡眠监测,早期干预呼吸暂停,防止呼吸暂停进一步恶化心衰状况。本研究结果有待于进行更大样本量的多中心研究进一步验证和发现右心衰睡眠呼吸暂停的相关因素。

参考文献

[1] YEGHIAZARIANS Y, JNEID H, TIETJENS J R, *et al*. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: a scientific statement from the American heart association[J]. Circulation, 2021, 144(3): e56 - e67.

[2] 周京敏, 王华, 黎励文. 射血分数保留的心力衰竭诊断与治疗中国专家共识 2023[J]. 中国循环杂志, 2023, 38(4): 375 - 393.

[3] COWIE M R, LINZ D, REDLINE S, *et al*. Sleep disordered breathing and cardiovascular disease: JACC state-of-the-art review[J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 78(6): 608 - 624.

[4] GUPTA A K, TOMASONI D, SIDHU K, *et al*. Evidence-based management of acute heart failure[J]. Can J Cardiol, 2021, 37(4): 621 - 631.

[5] SANDERSON J E, FANG F, LU M, *et al*. Obstructive sleep apnoea, intermittent hypoxia and heart failure with a preserved ejection fraction[J]. Heart, 2021, 107(3): 190 - 194.

[6] MONDA V M, GENTILE S, PORCELLATI F, *et al*. Heart failure with preserved ejection fraction and obstructive sleep apnea: a novel paradigm for additional cardiovascular benefit of SGLT2 inhibitors in subjects with or without Type2 diabetes[J]. Adv Ther, 2022, 39(11): 4837 - 4846.

[7] KATO M, YAMAMOTO K. Sleep disorder and heart failure with preserved ejection fraction[J]. Heart Fail Clin, 2021, 17(3): 369 - 376.

[8] REDEKER N S, CONLEY S, ANDERSON G, *et al*. Effects of cognitive behavioral therapy for insomnia on sleep, symptoms, stress, and autonomic function among patients with heart failure[J]. Behav Sleep Med, 2020, 18(2): 190 - 202.

[9] BOKOV P, MATROT B, MEDJAHDI N, *et al*. Cross-sectional study of loop gain abnormalities in childhood obstructive sleep apnea syndrome[J]. Sleep Med, 2020, 69: 172 - 178.

[10] ARNAUD C, BOCHATON T, PÉPIN J L, *et al*. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular consequences: Pathophysiological mechanisms[J]. Arch Cardiovasc Dis, 2020, 113(5): 350 - 358.

[11] JAVAHERI S, JAVAHERI S. Obstructive sleep apnea in heart failure: current knowledge and future directions[J]. J Clin Med, 2022, 11(12): 3458.

[12] MITRA A K, BHUIYAN A R, JONES E A. Association and risk factors for obstructive sleep apnea and cardiovascular diseases: a systematic review[J]. Diseases, 2021, 9(4): 88.

[13] DIAMOND J A, ISMAIL H. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease[J]. Clin Geriatr Med, 2021, 37(3): 445 - 456.

[14] ADIR Y, HUMBERT M, CHAOUAT A. Sleep-related breathing disorders and pulmonary hypertension[J]. Eur Respir J, 2021, 57(1): 2002258.

[15] LI Y, MIAO Y Y, ZHANG Q. Causal associations of obstructive sleep apnea with cardiovascular disease: a Mendelian randomization study[J]. Sleep, 2023, 46(3): zsac298.

（本文编辑：周冬梅　钱锋）

《实用临床医药杂志》版权所有 http://jcmp.yzu.edu.cn