·综 述·

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征上呼吸道肌肉治疗进展

应珂璐，刘子龙，李善群*，吴晓丹*
（复旦大学附属中山医院呼吸科，上海 200032）

摘要：阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征（obstructive sleep apnea hypopnea syndrome，OSAHS）是一种常见的睡眠呼吸障碍性疾病，其发病机制与上呼吸道解剖结果异常及睡眠相关的上呼吸道肌肉功能减弱等因素相关。近年来，随着医学技术的进步及对相关机制的深入研究，一些既往针对上呼吸道肌肉的二线治疗方法表现出非常乐观的应用前景，有可能会成为OSAHS治疗的重要方法，为未来OSAHS的治疗带来新的希望和重大突破。该文对上述疗法进行综述，以期OSAHS的治疗提供借鉴。

关键词：阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征；睡眠呼吸障碍；肌肉治疗
中图分类号：R56 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2022）03-0238-05
DOI：10.13683/j.wph.2022.03.005

Progress in muscle therapy of upper respiratory tract in obstructive sleep apnea hypopnea syndrome

YING Kelu, LIU Zilong, LI Shanqun*, WU Xiaodan*
(*Department of Respiratory, Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200032, China*)

Abstract: Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS) is a common sleep disordered breathing disease. Its pathogenesis is related to the abnormal anatomical results of the upper respiratory tract and sleep-related the weakening of the muscle function of the upper respiratory tract. In recent years, with the progress of medical science and technology and the in-depth study of relevant mechanisms, some previous clinical studies on the second-line treatment of upper respiratory muscles show the optimistic treatpeutic prospect, which may become an important method of OSAHS treatment and bring new hope and major breakthroughs for the treatment of OSAHS in the future. Therefore, this article reviewed treatments in the above fields.

Key words: obstructive sleep apnea hypopnea syndrome; sleep disordered breathing; muscle therapy

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征（obstructive sleep apnea hypoventilation syndrome，OSAHS）是指在睡眠过程中反复发生上呼吸道完全或部分塌陷，导致反复出现低氧血症（hypoxemia）、高碳酸血症（hypercapnic）和睡眠结构紊乱的疾病[1]，其主要临床表现为睡眠期间打鼾、呼吸暂停以及日间嗜睡等，严重影响患者的生活质量，并会引起全身多脏器损害，进而可能导致多种并发症，是心血管、神经、内分泌及代谢等多系统疾病的独立危险因素。OSAHS发病率较高，且近年呈现上升态势。2019年的一项流行病学调查显示，基于呼吸暂停低通气指数（apnea-hypopnea index，AHI）≥5次/h及美国

收稿日期：2021-12-21；**修回日期：**2022-02-12
作者简介：应珂璐，博士研究生，研究方向：慢性气道疾病的规范化诊治及睡眠呼吸疾患的治疗。
通信作者：李善群，主任医师，博士生导师，研究方向：慢性气道疾病的规范化诊治及睡眠呼吸疾患的治疗。
吴晓丹，副主任医师，研究方向：慢性气道疾病的规范化诊治及睡眠呼吸疾患的治疗。
基金项目：国家科技部重点研发课题（2018YFC1313600）；上海市科委行业技术标准项目（20DZ2202300）

睡眠医学会 2012 年的诊断标准，在全球 30 ～ 69 岁人群中，约 9.36 亿例患有 OSAHS；中国的 OSAHS 患病人数位居世界第一，中国 AHI ≥ 5 次 /h 的 OSAHS 患者约有 1.76 亿例，AHI ≥ 15 次 /h 的中重度 OSAHS 患者约有 6 552 万例 [2]。OSAHS 作为一种常见病逐渐受到医学界的重视，但由于患者对疾病的认识不足，导致其就诊率低、依从性差，需要高度重视，积极应对。

持续气道正压通气（continuous positive airway pressure，CPAP）治疗是目前中重度 OSAHS 患者的一线治疗方法，患者依从性对疗效影响较大，但目前大约三分之一的患者对 CPAP 治疗耐受性差 [3]，导致部分患者临床治疗效果欠佳，长期以此，易引发严重并发症，甚至危及生命。因此，亟需开拓有效的非 CPAP 疗法以满足临床治疗的需求，提高患者长期治疗依从性，减轻症状，降低并发症发生风险。

OSAHS 的发病机制目前尚未明确，已知上呼吸道解剖结构不良、睡眠相关的上呼吸道肌肉功能异常及上呼吸道肌肉神经调控异常与上呼吸道塌陷密切相关。OSAHS 患者上气道扩张肌对通气驱动和咽部压力波动的反应性不足，导致与睡眠相关的上气道扩张肌活动减少，进而引起 OSAHS 患者上呼吸道的重复塌陷 [4]。此外，患者长期打鼾引起的咽腭部反复震动会进一步损害上呼吸道肌肉，加重疾病。包括颏舌肌在内的上气道扩张肌是维持气道开放的重要肌群，故推测针对上呼吸道肌肉的治疗或能有效改善 OSAHS 患者相关症状，延缓疾病进展。

1 神经刺激疗法

1.1 舌下神经刺激（hypoglossal nerve stimulation，HNS）

HNS 是一种不改变上呼吸道解剖结构的外科手术，通过刺激舌下神经来增强神经驱动，进而激活舌肌 [5]。神经刺激是通过在体内或体外放置刺激器来完成的，并由该刺激器连接到舌下神经，以激活舌肌 [6]。现有舌下神经刺激器（hypoglossal nerve stimulator，HGNS）主要包括 Inspire Ⅱ、Aura6000 及 Genio 系统等。但目前获得美国 FDA 批准用于临床治疗的仅有 Inspire Ⅱ。其他新技术仍处于研发或临床研究阶段，包括针对上气道不同肌肉的神经刺激，以及不同强度、不同作用时间的神经刺激技术等。

Inspire Ⅱ是 Inspire Ⅰ的优化产品，仅在吸气过程中刺激一侧的舌下神经。该系统主要由 3 部分组成：袖带刺激电极、压力传感器及植入式脉冲发生器（implantable pulse generator，IPG）。袖带刺激电极位于舌下神经内侧分支，压力传感器被放置在第四或第五肋间隙内的肋间内外肌之间，植入式脉冲发生器位于同侧（右侧）的锁骨下方皮下袋中。在患者睡眠时，通过肋间的压力传感器感测胸内压力变化，在每个呼吸周期的呼气末期到下一呼气开始阶段之间产生刺激信号，并通过导线将信号发送到 IPG，IPG 产生稳定的电刺激，并通过袖带刺激电极传入舌下神经的内侧分支，引起颏舌肌收缩，舌向前移位，进而使气道扩张，吸气气流增加。一项对照队列研究显示，植入 Inspire Ⅱ后 1 个月，多导睡眠监测结果显示，患者 AHI 明显下降；此外，在后续 12 个月的随访中，患者主观症状也得到改善 [7]。

Aura6000 目前已获得美国 FDA 批准开展临床研究。该系统针对多个舌肌进行治疗，由 1 个植入式脉冲发生器、1 个刺激系统（包含电池）以及 1 根多电极导线组成，该导线带有柔软硅胶套囊，内有 6 个独立电极，通过皮下隧道连接到 IPG。IPG 同样被植入在上胸部的皮下袋中，而电极套在靠近二腹肌中间腱的舌下神经周围收拢，使得 6 个刺激电极与近端舌下神经的圆柱体径向接触。在睡眠期间以开环、连续的模式运行，不需要复杂的触发方法和传感器，在吸气和呼气阶段进行连续刺激 [8]。

Genio 系统于 2019 年获得欧盟认证，是一种双侧 HNS 疗法，其与 Inspire Ⅱ的主要区别在于电池被放置在身体外，而刺激器植入物被放置在下巴区域。Genio 系统不需要任何导线（传感器 / 袖带电极和脉冲发生器之间的连接线），只需要一个皮肤切口，无需要体内隧道。2020 年的一项临床研究表明，使用

Genio 系统的双侧 HNS 可减轻 OSAHS 的严重程度，提高患者生活质量，且未观察到与设备相关的严重并发症[9]。

HNS 虽然对特定的患者有较好的疗效及耐受性，但作为一种有创治疗，与其他疗法相比价格较高，且可能导致暂时的舌无力及舌疼痛等不良反应。目前，HNS 适用人群主要是难以耐受 CPAP 治疗的中重度 OSAHS 患者。

1.2 经皮电刺激（transcutaneous electrical stimulation，TES）

TES 主要通过颏下区皮肤的经皮贴片完成电流输送，通过 HNS 包括颏舌肌在内的上气道扩张肌，其可通过超声进行定位选择合适的贴片位置，并观察上气道扩张肌的收缩情况，以评估刺激效果。TES 属无创治疗，与手术治疗相比，更易被患者接受。但受到新型冠状病毒肺炎流行的影响，TES 家庭治疗的可行性研究被中断，目前仅有小规模的临床研究可供参考[10]。TES 也可对其他肌肉进行刺激。研究显示，颈袢刺激可通过胸骨甲状腺肌收缩牵拉咽部，进而开放气道，是 OSAHS 潜在的治疗靶点[11]。

2 口咽肌训练

现有临床研究显示，OSAHS 常与口咽肌功能低下有关[12]，因此学者们期待通过口咽肌的训练和刺激达到临床治疗的效果。口咽肌训练是一种针对舌肌的治疗方式。不同于一般的全身锻炼，口咽肌训练能针对性地改善口咽肌功能，其目的是增强肌肉张力、耐力以及咽和咽周肌肉的协调性。肌功能训练包括口咽运动的组合，即口腔和喉咙运动。这些组合通常包括等张和等长练习，涉及口腔、咽和上呼吸道等区域。Guimarães 等[13] 纳入 31 例中度 OSAHS 患者开展研究，结果显示，口咽肌训练可减轻 OSAHS 的严重程度及症状，但与 CPAP 相比，口咽肌训练疗效较差，甚至有研究表明其可能导致 AHI 升高[14]。

目前口咽肌训练相关研究的证据等级不高，多为中弱级别，临床研究的规模也较小[15]，缺乏对主观结果评估者的盲法，结果数据的完整性和精确性较差。与呼吸机治疗类似，肌功能训练的主要难点在于个体依从性的评估及锻炼强度的判断，且在大多数临床研究中，口咽肌训练多与其他治疗方式联合应用于 OSAHS 的治疗，尚无法证明肌功能训练在治疗 OSAHS 方面完全有效。目前国内已有研究将 HNS 与口咽肌训练两种新技术结合，有效缓解脑卒中并发 OSAHS 患者的临床症状，改善呼吸功能和认知功能[16]。

将来需要进行更多更大规模的双盲研究以验证口咽肌训练的有效性，并延长治疗及随访时间。

3 药物治疗

目前，临床上尚无针对 OSAHS 的特效药物，基于现有的循证医学证据，国内外指南也并不推荐对单纯 OSAHS 患者采用药物治疗，药物治疗多用于存在合并症的患者。既往研究中某些药物可以缓解部分 OSAHS 患者的症状，包括选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂、烟碱受体激动剂、乙酰唑胺（acetazolamide）、普罗替林（protriptyline）、右旋莫达非尼（dextrorotation modafinil）、雌激素及麻黄碱（ephedrine）等[17]。

中枢舌下神经运动核（hypoglossal motor nucleus，HMN）可以通过调控舌下神经支配颏舌肌等呼吸肌肉运动。通过对 HMN 的作用可以引起颏舌肌收缩，相关药物主要有血清素能药物、胆碱能药物及去甲肾上腺素药物。

3.1 血清素能药物

血清素能药物即 5- 羟色胺相关药物，包括一些常用的抗抑郁药物及止吐药物，如氟西汀（fluoxetine）、帕罗西汀（paroxetine）、米氮平（mirtazapine）、丁螺环酮（buspirone）、曲唑酮（trazodone）和昂丹司琼（ondansetron）等。5- 羟色胺能通过调控 HMN 神经元活性直接影响肌肉活性。近年来，内源性血清素的减少被认为是睡眠期间颏舌肌电活动丧失的关键机制[18]。有研究显示，接受高剂量氟西汀联合昂丹司琼（氟西汀一日 10 mg，昂丹

司琼一日 24 mg）治疗后，OSAHS 患者 AHI 较基线降低约 40%，且耐受性良好，但短期用药无法有效改善日间嗜睡症状 [19]。该研究还显示，单独使用昂丹司琼对 OSAHS 没有明显的改善作用，故推测发挥主要作用的是氟西汀。而有学者指出，高剂量的联合治疗可能仅对轻中度 OSAHS 患者产生较好的效果 [20]。

3.2 去甲肾上腺素能药物

HMN 运动神经元同时还受去甲肾上腺素的支配，通过抑制去甲肾上腺素可以增加颏舌肌的活动。去甲肾上腺素主要由交感节后神经元和脑内肾上腺素能神经末梢合成、分泌，是后者释放的主要递质。体外实验表明，去甲肾上腺素可通过 α_1- 肾上腺素受体去极化，并增加舌下运动神经元的兴奋性 [21]。目前开展相关研究的去甲肾上腺素能药物主要为三环类抗抑郁药。一项随机、双盲、安慰剂对照的交叉试验纳入 20 例 OSAHS 患者，患者在睡前 30 min 服用 80 mg 托莫西汀（tomoxetine）和 5 mg 奥昔布宁（oxybutynin），结果显示，联合用药可显著减轻 OSAHS 的严重程度，而与安慰剂相比，单用托莫西汀或奥昔布宁者 AHI 并未显著改善 [22]。

3.3 胆碱能药物

HMN 的绝大部分神经元是胆碱能神经元，乙酰胆碱酯酶抑制剂如毒扁豆碱（physostigmine）和多奈哌齐（donepezil）等，可以改善 OSAHS 相关症状。多项研究显示，多奈哌齐可有效降低 OSAHS 患者 AHI，且服药 3 个月后患者日间嗜睡的症状得到显著改善 [23-24]。

3.4 其他药物

谷氨酸、甘氨酸、食欲素、组胺及雌激素等也可调控颏舌肌的活动。组胺 H_3 受体拮抗剂 ciproxifan 可减轻慢性间歇性低氧引起的颏舌肌活性下降 [25]。雌激素作用于颏舌肌的雌激素受体，能增强颏舌肌的收缩力，使上气道通畅 [26]。

4 结语

舌下神经刺激、口咽肌训练及药物等治疗在一定程度上可以改善 OSAHS 患者的疾病严重程度。但 OSAHS 的病因复杂，发病机制尚未完全明确，患者的临床表型各不相同，对各种治疗的敏感性及耐受性亦不同，需要临床医生根据患者个体情况针对性地选择最佳的治疗方案或进行联合治疗，并及时评估疗效，调整治疗方式。更多 OSAHS 的治疗方法仍在不断探索中，期待未来有更多、更有效的治疗手段供临床选择。

参考文献：

[1] Patel SR. Obstructive sleep apnea[J]. Ann Intern Med, 2019, 171(11): ITC81-ITC96.

[2] Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, *et al*. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis[J]. Lancet Respir Med, 2019, 7(8): 687-698.

[3] Gottlieb DJ, Punjabi NM. Diagnosis and management of obstructive sleep apnea: a review[J]. J Am Med Assoc, 2020, 323(14): 1389-1400.

[4] Loewen AHS, Ostrowski M, Laprairie J, *et al*. Response of genioglossus muscle to increasing chemical drive in sleeping obstructive apnea patients[J]. Sleep, 2011, 34(8): 1061-1073.

[5] Whelan R, Soose RJ. Implantable neurostimulation for treatment of sleep apnea[J]. Otolaryngol Clin North Am, 2020, 53(3): 445-457.

[6] Lorenzi-Filho G, Almeida FR, Strollo PJ. Treating OSA: current and emerging therapies beyond CPAP[J]. Respirology, 2017, 22(8): 1500-1507.

[7] Jr Strollo PJ, Soose RJ, Maurer JT, *et al*. Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea[J]. N Engl J Med, 2014, 370(2): 139-149.

[8] Mwenge GB, Rombaux P, Dury M, *et al*. Targeted hypoglossal neurostimulation for obstructive sleep apnoea: a 1-year pilot study[J]. Eur Respir J, 2013, 41(2): 360-367.

[9] Eastwood PR, Barnes M, MacKay SG, *et al*. Bilateral hypoglossal nerve stimulation for treatment of adult obstructive sleep apnoea[J]. Eur Respir J, 2020, 55(1): 1901320.

[10] He B, Al-Sherif M, Nido M, *et al*. Domiciliary use of transcutaneous electrical stimulation for patients with obstructive sleep apnoea: a conceptual framework for the TESLA home programme[J]. J Thorac Dis, 2019, 11(5): 2153-2164.

[11] Kent DT, Zealear D, Schwartz AR. Ansa cervicalis stimulation: a new direction in neurostimulation for OSAHS[J]. Chest, 2021, 159(3): 1212-1221.

[12] Cori JM, O'Donoghue FJ, Jordan AS. Sleeping tongue: current perspectives of genioglossus control in healthy individuals and patients with obstructive sleep apnea[J]. Nat Sci Sleep, 2018, 10: 169-179.

[13] Guimarães KC, Drager LF, Genta PR, *et al*. Effects of oropharyngeal exercises on patients with moderate obstructive sleep apnea syndrome[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2009, 179(10): 962-966.

[14] Vranish JR, Bailey EF. Inspiratory muscle training improves sleep and mitigates cardiovascular dysfunction in obstructive sleep apnea[J]. Sleep, 2016, 39(6):1179-1185.

[15] Rueda JR, Mugueta-Aguinaga I, Vilaró J, *et al*. Myofunctional therapy (oropharyngeal exercises) for obstructive sleep apnoea[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2020, 11(11): CD013449.

[16] 王碧蕾, 夏扬, 马明, 等. 电刺激结合咽部肌群训练对脑卒中后阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的疗效[J]. 中国康复理论与实践, 2018, 24(11): 1324-1328.

[17] Edwards BA, Connolly JG, Campana LM, *et al*. Acetazolamide attenuates the ventilatory response to arousal in patients with obstructive sleep apnea[J]. Sleep, 2013, 36(2): 281-285.

[18] Gaisl T, Haile SR, Thiel S, *et al*. Efficacy of pharmacotherapy for OSAHS in adults: a systematic review and network meta-analysis[J]. Sleep Med Rev, 2019, 46: 74-86.

[19] Prasad B, Radulovacki M, Olopade C, *et al*. Prospective trial of efficacy and safety of ondansetron and fluoxetine in patients with obstructive sleep apnea syndrome[J]. Sleep, 2010, 33(7): 982-989.

[20] Arredondo E, DeLeon M, Masozera I, *et al*. Overview of the role of pharmacological management of obstructive sleep apnea[J]. Medicina (Kaunas), 2022, 58(2): 225.

[21] Al-Zubaidy ZA, Erickson RL, Greer JJ. Serotonergic and noradrenergic effects on respiratory neural discharge in the medullary slice preparation of neonatal rats[J]. Pflugers Arch, 1996, 431(6): 942-949.

[22] Taranto-Montemurro L, Messineo L, Sands SA, *et al*. The combination of atomoxetine and oxybutynin greatly reduces obstructive sleep apnea severity. A randomized, placebo-controlled, double-blind crossover trial[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 199(10): 1267-1276.

[23] Sukys-Claudino L, Moraes W, Guilleminault C, *et al*. Beneficial effect of donepezil on obstructive sleep apnea: a double-blind, placebo-controlled clinical trial[J]. Sleep Med, 2012, 13(3): 290-296.

[24] Moraes W, Poyares D, Sukys-Claudino L, *et al*. Donepezil improves obstructive sleep apnea in Alzheimer disease: a double-blind, placebo-controlled study[J]. Chest, 2008, 133(3): 677-683.

[25] Xie L, Wu Q, Hu W, *et al*. Impact of histaminergic H_3 receptor antagonist on hypoglossal nucleus in chronic intermittent hypoxia conditions[J]. Psychopharmacology (Berl), 2021, 238(1): 121-131.

[26] Hou Y, Jia S, Liu Y. 17β-Estradiol accentuates contractility of rat genioglossal muscle via regulation of estrogen receptor α[J]. Arch Oral Bio, 2010, 55(4): 309-317.

（编辑：王 佳）