DOI: 10.14188/j.1671-8852.2022.0580
文章编号 1671-8852(2025)02-0262-05

肥胖低通气综合征的不同病理生理特征、合并症与治疗

郝玥影 胡 克
武汉大学人民医院呼吸与危重症医学二科 湖北 武汉 430060

摘要 随着人们生活水平的提高，肥胖人群及肥胖低通气综合征（OHS）患者也逐渐增多。研究表明，OHS有着不同的病理生理特征和并发症。本文介绍了OHS不同病理生理特征、对呼吸生理的影响、并发症，以及存在的慢性呼吸衰竭发生急性加重时的治疗。

关键词 肥胖低通气综合征；阻塞性睡眠呼吸暂停；合并症；病理生理学；治疗
中图分类号 R563
文献标识码 A
开放科学（资源服务）标识码（OSID）：

Difference of pathological and physiological characteristics, comorbidities and therapy of obesity hypoventilation syndrome

HAO Yueying, HU Ke
Second Dept. of Respiratory and Critical Care Medicine, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China

Abstract

With the improvement of living standards, the obesity population and the number of patients with obesity hypoventilation syndrome (OHS) are gradually increasing. It is reported that OHS has different pathogeneses and comorbidities. The article introduces the pathological and physiological characteristics, effects on respiratory physiology, comorbidities, and therapy for acute exacerbation of chronic respiratory failure in OHS patients.

Key Words Obesity Hypoventilation Syndrome; Obstructive Sleep Apnea; Comorbidities; Pathophysiology; Therapy

肥胖低通气综合征（obesity hypoventilation syndrome，OHS）是一种与肥胖密切相关的呼吸系统疾病，随着肥胖人群不断增多，其患病率也不断升高。研究[1]发现，普通成年人群OHS患病率为0.3%～0.4%，在体质量指数（body mass index，BMI）<35 kg/m²的人群中为4.1%，而在BMI≥50 kg/m²的人群中则高达39.1%[2]。另有资料[3]显示，未接受针对性治疗OHS患者5年病死率为23%～30%，明显高于单纯肥胖者。合并症是影响OHS预后的重要因素，不同OHS有着不同的病理生理特征和并发症，90%以上OHS患者存在阻塞性睡眠呼吸暂停（obstructive sleep apnea，OSA）。本文介绍OHS

课题来源：国家自然科学基金资助项目（编号：81970082）
作者简介：郝玥影，女，1997—，医学硕士，主要从事阻塞性睡眠呼吸暂停综合征研究，E-mail：2312136576@qq.com
通信作者：胡克，男，1965—，医学博士，教授，主任医师，博士生导师，主要从事慢性阻塞性肺疾病与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征研究，E-mail：hukejx@163.com

不同病理生理特征、对呼吸生理的影响、合并症，以及OHS慢性呼吸衰竭发生急性加重时的治疗。

1　OHS定义与不同病理生理特征

1.1　OHS定义与危险因素　OHS的诊断标准包括BMI≥30 kg/m^2，日间动脉血二氧化碳分压($PaCO_2$)≥45 mmHg，并排除其他能引起低通气的疾病例如严重阻塞性或限制性肺部疾病、胸壁疾病、神经肌肉疾病、严重甲状腺功能减退症、先天性中枢性低通气综合征等[4]。

由于检测有创，临床上常因多种原因无法获取动脉血气结果，以致对OHS的诊断率过低。一些研究探讨了OHS的预测因素，结果发现，在OSA中的Ⅱ型肥胖(BMI 30～34.9 kg/m^2)和Ⅲ型肥胖(BMI≥35 kg/m^2)人群，HCO_3^-≥27 mmol/L和最低SpO_2<80%是诊断OHS独立预测指标[5]。其中，HCO_3^-≥27 mmol/L的诊断敏感性为76.6%，特异性74.6%，阳性预测值54.5%，阴性预测值88.9%；最低SpO_2<80%的诊断敏感性为82.8%，特异性54.5%，阳性预测值56.9%，阴性预测值81.4%。

1.2　OHS患者肥胖对呼吸生理的影响　OHS患者的特征是肥胖。患者上气道周围聚集的脂肪组织，可缩小咽腔横截面积和增加咽腔可塌陷性，以致在睡眠期间(尤其在仰卧位)更容易发生上气道狭窄和OSA[6]。此外，肥胖者普遍存在液体负荷过多和下肢水肿，当发生急性失代偿性心力衰竭或呼吸衰竭时，在夜间因体位改变，以致潴留在下肢的液体转移到颈部，加剧睡眠时上呼吸道狭窄和OSA发生[4]。OHS主要合并OSA，伴时间相对较长的呼吸暂停和低通气。由于呼吸中枢驱动减弱，机体在发生OSA后对通气的代偿不足，此时伴随阻塞性事件的二氧化碳潴留可促进发生日间低通气[7]。

OHS患者多呈中心性肥胖，聚集于腹部和胸壁过多的脂肪组织能限制肺扩张和减少肺容量，主要影响功能残气量；同时，膈肌活动受限，肺顺应性降低，下气道阻力增加。小气道过早闭合产生气体陷闭可形成内源性呼气末正压和通气/血流比失平衡，易导致下叶肺不张。与单纯肥胖者相比，OHS对呼吸力学的影响更大，患者的呼吸功增加，呼吸中枢对呼吸肌的驱动补偿性增强[4]。合并OSA的OHS患者存在限制性通气功能障碍，FEV_1、最大通气量、肺活量均明显低于年龄相匹配正常人；FEV_1和FVC也低于无OSA的OHS的人群[8]。

1.3　OHS中快眼动睡眠低通气和清醒期高碳酸血症的发病机制　OHS夜间低通气和清醒期高碳酸血症的发病机制可能与以下几个方面有关，见图1。

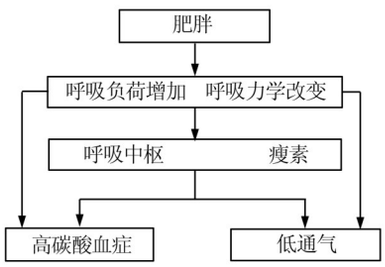


图1　肥胖低通气综合征的发病机制

当呼吸负荷增加时，大多数肥胖者可通过增强呼吸驱动进行代偿，以保持二氧化碳水平在正常范围；当增强的呼吸驱动不足以代偿时，则机体发生低通气，最初仅发生于快眼动(REM)睡眠期。在REM期，因骨骼肌张力下降，通气依赖于膈肌活性和中枢驱动；而肥胖机械性限制膈肌运动和中枢呼吸驱动降低是OHS发生REM低通气的主要原因。反复发生REM低通气又反过来抑制呼吸中枢，继而导致日间高碳酸血症和OHS[9]。REM睡眠中枢呼吸驱动减弱与瘦素轴功能障碍有关，瘦素是一种可以增强呼吸的物质，瘦素抵抗可以降低OHS患者的呼吸驱动。

OHS患者在清醒期存在高碳酸血症与多种因素有关。第一，OHS脂肪的分布限制胸廓运动和气道开放，导致限制性通气功能障碍、通气量下降并影响机体在清醒时二氧化碳的排出；第二，呼吸中枢驱动减弱。OHS患者所存在的通气量降低和二氧化碳潴留是一个缓慢过程，呼吸中枢化学感受器对这种慢性二氧化碳潴留可产生适应性变化，以致对缓慢潴留的二氧化碳不能及时进行调节；第三，瘦素抵抗。瘦素是由脂肪细胞分泌的一种特异性蛋白，具有增加通气、降低食欲、促进能量消耗等功能[10]。肥胖者外周血瘦素水平通常高于体质量正常者，因此不出现高碳酸血症。虽然OHS患者外周血瘦素水平是体质量相匹配非OHS者的3.18倍，但脑脊液瘦素水平仅高30%；进一步研究[11]发现，脑脊液/血清瘦素比与BMI呈负相关，显示这些患者存在中枢瘦素相对不足，并成为OHS的重要机制，后者与血脑屏障瘦素受体对瘦素的转运不足有关。

2　OHS合并症

欧洲呼吸学会工作组强调心血管-代谢性疾病等合并症对诊断严重OHS的重要性[9]，因心血管-

代谢性疾病是最常见的合并症并且可恶化患者的预后[12-13]。其中,高血压患病率高(55%～88%)[4,7,14],且可早于OHS诊断[15]。值得注意的是,未早期对OHS做出诊断和治疗的患者常以合并症为主要表现而就诊,常见的合并症是慢性呼吸衰竭急性加重、心力衰竭、冠心病和肺动脉高压[13]。

2.1 OHS与心脑血管-代谢性疾病 OHS常与OSA重叠存在,70%～90%OHS患者存在OSA,10%～15%OSA患者合并OHS[16]。OHS的合并症包括慢性呼吸衰竭、肺动脉高压、右心室增大、高血压和内分泌疾病等;而OSA患者常合并心脑血管-代谢性疾病。两种疾病合并症有一定的区别。

研究显示,OHS患者发生心血管疾病概率、住院风险、住院费用和健康护理费用、病死率等均高于单纯OSA患者[8];前者发生高血压、心律失常、心力衰竭、肺动脉高压明显高于后者[3,14,16]。值得关注的是,肺动脉高压常与慢性低通气直接相关,有报道约一半OHS患者表现出肺动脉高压[17]。OHS患者的病死率也较高,未经治疗OHS患者在3年内的全因病死率可达24%[4,18]。

OHS患者中,糖尿病和代谢综合征的患病率明显高于OSA患者[16];同时,并发3种及3种以上疾病(如心血管疾病、糖尿病、代谢综合征等)的概率也高于单纯OSA[16]。此外,OHS是左房扩大的独立危险因素,无论左室功能正常与否,均可促进房颤的发生与发展[19]。

2.2 合并OSA的OHS对心血管疾病可能具有保护作用 一项研究[19]比较了OSA-OHS重叠患者与单纯OSA患者合并症的差异,结果发现,与单纯OSA患者相比,尽管OSA-OHS重叠患者有着更高比例的2型糖尿病和充血性心力衰竭患病率,但冠心病和中风的患病率均更低。另一研究[20]发现,与未出现夜间低通气的患者相比,存在夜间低通气的OHS患者发生缺血性心脏病的比例更低(分别为20.7%、3.2%,P=0.042)。还有研究[15]发现,除缺血性心脏病和慢性心衰外,合并重度OSA的OHS患者[氧减指数(96.0±15.0)次/h]发生肺动脉高压、中风、心律失常、下肢动脉疾病的概率均低于合并轻度OSA的OHS患者[氧减指数(18.0±8.2)次/h]且具有统计学差异(P=0.013)。合并重度OSA的OHS患者有男性更多、年龄更小、BMI更高、嗜睡程度更重、PaO_2更低,且有着更好的运动耐力和更短的住院时间的特征。研究者[21]认为,合并重度OSA的OHS患者合并症更少的原因可能与"缺血预处理"的保护作用有关,在机制上类似于慢性缺血再灌注。对于OHS夜间低通气对缺血性心脏病可能具有保护性作用这一观点尚有争议,有待今后进一步研究。

2.3 OHS与红细胞增多症 有关OHS与红细胞增多症相关性的研究并不多。一项OHS的回顾性队列研究[22]发现,与红细胞比容正常患者相比,红细胞比容过高的OHS患者更易发生血栓栓塞性疾病,但在住院率、发生心衰、$PaCO_2$水平、高血压等方面,差异均无统计学意义。分析红细胞比容与死亡风险,发现呈"U"型相关,即红细胞比容高和比容低的OHS患者,死亡风险均高于红细胞比容正常OHS患者。

2.4 在不同性别和不同年龄中OHS患病率及合并症的差异 OHS患病率存在性别差异。在一项报道[2]中,OSA患者OHS患病率为17.3%,男性高于女性(22.8% *vs* 9.4%,P<0.001)。肥胖女性初诊OHS的年龄大于男性[(61.5±11.9)] *vs* (49.1±12.5)岁,P<0.001]。已知绝经后女性OHS患病率明显升高,这与雌激素水平降低有关[23],绝经后女性患病率(21%)明显高于绝经前女性(5.3%),也明显高于年龄相匹配男性OHS患病率(5.8%),均为P<0.001[23];同时绝经后OHS女性患者合并疾病也明显多于男性,包括糖尿病和高血压[23]。新近一项研究[24]报道,不同性别OHS患者在年龄、BMI、基线血气值、心血管合并症、吸烟史、呼吸机依从性、住院次数、多导睡眠监测结果等方面比较,差异均无显著性,仅女性患者合并血栓栓塞性疾病更多,这一结果与早期研究有差异,可能与该研究女性患者年龄偏低[(55.64±10.8)岁)和样本量小(仅44例女性)有关。此外,甲状腺机能减退症(简称"甲减")可以增加OHS和OSA的发生。在一项报道[25]中,虽然OHS患者与单纯OSA患者甲减患病率差异无显著性,但在校正BMI后,OHS亚临床甲减发生率高于OSA患者(6.2%、2.9%,P=0.03)。

3 OHS的治疗

3.1 OHS治疗的基本策略 未经治疗OHS患者发生严重疾病、需要入院、需要入住重症监护病房和使用呼吸支持治疗的概率明显增加[4]。目前对于OHS的一线治疗是气道正压通气,其中持续气道正压(CPAP)通气更适用于合并严重OSA的OHS患

者，而双水平正压较CPAP在改善OHS氧合和对呼吸机的依从性方面更有优势。OHS患者在接受CPAP治疗3周后，可以改善肺的气体交换，使用4周可有效增加肺容量，并且增强呼吸中枢对高碳酸血症的敏感性。OHS患者长期使用CPAP治疗，可以显著降低死亡风险，但需要注意的是，病死率仍高于相匹配单纯OSA患者。配合氧疗对OHS有益。此外，推荐所有OHS患者均应有效减重，但现阶段减重手术仅作为二线治疗选择。

3.2　OHS慢性呼吸衰竭急性加重的治疗　英国胸科协会有关指南推荐无创正压通气（NIV）作为肥胖相关急性失代偿性呼吸衰竭的标准治疗[26]，其近期及远期预后与NIV治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重继发呼吸衰竭患者的临床结局相似[4]。在治疗存在新发呼吸衰竭的OHS患者时，需要全面评估其诱因，例如肺炎或心力衰竭[27]；并在对呼吸衰竭进行NIV治疗的同时，应积极处理失代偿呼吸衰竭的诱因。如果失代偿呼吸衰竭是由未经治疗睡眠呼吸障碍所致而无其他的诱因时，此类患者的预后大多良好，NIV成功率高[27]。

需要入住重症监护病房肥胖患者的预后大多较好，但仍需对患者介绍具体的治疗手段以及潜在风险[28]。对于家庭气道正压通气治疗依从性差、超级肥胖（BMI＞50 kg/m^2）或有着多器官衰竭的患者，由于使用NIV的失败率极高，建议在有条件快速气管插管的医疗机构试用NIV[29]。因各种原因就诊于普通内科病房的肥胖患者，应系统地进行检查以评估是否存在慢性呼吸衰竭，以便及时做出诊断和治疗[4]。对于因肥胖相关急性失代偿性高碳酸血症性呼吸衰竭而急诊就诊的患者，应在1 h内使用NIV，由接受过专业培训且操作熟练的人员使用NIV，操作包括界面选择和面罩、压力滴定以及合适的呼吸机参数设定，以能够获得足够潮气量为标准，并根据病情需要给予氧疗。患者在入院第一个24 h内应尽可能耐受和多用NIV，一旦呼吸性酸中毒得到解除，则白天可以停用，改为夜间持续NIV。

对于肥胖相关急性失代偿性呼吸衰竭的气道正压调节，呼气末气道正压/持续气道正压（EPAP/CPAP）旨在消除阻塞性事件、打鼾和夜间反复发作性SaO_2下降，吸气末气道正压（IPAP）旨在消除低通气和持续性低氧血症。逐渐增加IPAP和EPAP，直至达到目标（解除上气道阻塞性事件和睡眠低通气）或直至达到最大可耐受压力。在这种策略下，尽可能使用较低EPAP和获得更高水平压力支持，以改善低通气[26]。具体设定时，EPAP可从6 cmH_2O开始，IPAP可从16 cmH_2O开始，逐步调升压力（每次2 cmH_2O）。在调节压力过程中，要观察胸壁扩张情况，减少呼吸窘迫的发生。如使用适当的气道正压仍未达到足够的氧合水平，则需同时给予氧疗，以保证SaO_2＞88%、PaO_2＞8 kPa、pH在7.3以上。虽然患者在初始阶段常需氧疗，但一旦呼吸性酸中毒和高碳酸血症得到纠正（充分夜间PAP治疗），氧疗强度常可逐步降低直至停止[30]。一旦患者病情稳定且失代偿原因得到解决，则可考虑在住院期间或门诊对OHS进行评估。对于因急性失代偿呼吸衰竭的OHS患者，应根据患者是否持续存在呼吸衰竭、院内NIV治疗效果以及当地医疗条件等，评估患者在出院后进行家庭PAP治疗的可行性；对于那些未经NIV治疗而出院的患者，应在门诊进行快速评估；如果患者曾使用过PAP，则应重新进行压力滴定等评估、重新设定和做出调整；如果在出院时有证据表明此前治疗存在残余睡眠呼吸障碍，则应考虑将CPAP改为NIV。

总之，本文介绍了OSA-OHS重叠与单纯OSA在合并症方面的差异、不同病理生理特征，对呼吸生理的影响以及治疗，但有关研究需要进一步深入。

参考文献

[1] Kaw R, Wong J, Mokhlesi B. Obesity and obesity hypoventilation, sleep hypoventilation, and postoperative respiratory failure [J]. Anesth Analg, 2021, 132(5): 1265-1273.

[2] Chen W, Guo J, Liang Y, et al. Obesity hypoventilation syndrome in bariatric surgery patients: An underestimated disease [J]. Surg Obes Relat Dis, 2022, 18(7): 894-901.

[3] Zheng Y, Phillips CL, Sivam S, et al. Cardiovascular disease in obesity hypoventilation syndrome—A review of potential mechanisms and effects of therapy [J]. Sleep Med Rev, 2021, 60:101530.

[4] Masa J F, Pépin J L, Borel J C, et al. Obesity hypoventilation syndrome [J]. Eur Respir Rev, 2019, 28(151):180097.

[5] Bingol Z, Pıhtılı A, Cagatay P, et al. Clinical predictors of obesity hypoventilation syndrome in obese subjects with obstructive sleep apnea [J]. Respir Care, 2015, 60(5):666-672.

[6] Lévy P, Kohler M, Mcnicholas W T, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome [J]. Nat Rev Dis Primers, 2015, 1:15015.

[7] Masa J F, Corral J, Alonso M L, et al. Efficacy of different treatment alternatives for obesity hypoventilation syndrome. Pickwick study [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2015, 192(1):86-95.

[8] Liu C, Chen M S, Yu H. The relationship between obstructive sleep apnea and obesity hypoventilation syndrome: A systematic review and meta-analysis [J]. Oncotarget, 2017, 8(54):93168-93178.

[9] Randerath W, Verbraecken J, Andreas S, et al. Definition, discrimination, diagnosis and treatment of central breathing disturbances during sleep [J]. Eur Respir J, 2017, 49(1):1600959.

[10] 龚凤英, 吕枭锐. 瘦素的再认识[J]. 中华糖尿病杂志, 2022, 14(3):278-281.
Gong F Y, Lyu X R. Re-recognization of leptin [J]. Chin J Diabetes Mellitus, 2022, 14(3):278-281.

[11] Erichsen J M, Fadel J R, Reagan L P. Peripheral versus central insulin and leptin resistance: Role in metabolic disorders, cognition, and neuropsychiatric diseases [J]. Neuropharmacology, 2022, 203:108877.

[12] Borel J C, Burel B, Tamisier R, et al. Comorbidities and mortality in hypercapnic obese under domiciliary noninvasive ventilation [J]. PLoS One, 2013, 8(1):e52006.

[13] Castro-Añón O, Pérez De Llano L A, De La Fuente Sánchez S, et al. Obesity-hypoventilation syndrome: Increased risk of death over sleep apnea syndrome [J]. PLoS One, 2015, 10(2):e0117808.

[14] Masa J F, Corral J, Caballero C, et al. Non-invasive ventilation in obesity hypoventilation syndrome without severe obstructive sleep apnoea [J]. Thorax, 2016, 71(10):899-906.

[15] Masa J F, Corral J, Romero A, et al. Protective cardiovascular effect of sleep apnea severity in obesity hypoventilation syndrome [J]. Chest, 2016, 150(1):68-79.

[16] Lacedonia D, Carpagnano G E, Patricelli G, et al. Prevalence of comorbidities in patients with obstructive sleep apnea syndrome, overlap syndrome and obesity hypoventilation syndrome [J]. Clin Respir J, 2018, 12(5):1905-1911.

[17] Corral J, Mogollon M V, Sánchez-Quiroga M, et al. Echocardiographic changes with non-invasive ventilation and CPAP in obesity hypoventilation syndrome [J]. Thorax, 2018, 73(4):361-368.

[18] Marik P E, Chen C. The clinical characteristics and hospital and post-hospital survival of patients with the obesity hypoventilation syndrome: Analysis of a large cohort [J]. Obes Sci Pract, 2016, 2(1):40-47.

[19] Al-Khadra Y, Darmoch F, Alkhatib M, et al. Risk of left atrial enlargement in obese patients with obesity-induced hypoventilation syndrome *vs* obstructive sleep apnea [J]. Ochsner J, 2018, 18(2):136-140.

[20] Castellana G, Dragonieri S, Marra L, et al. Nocturnal hypoventilation may have a protective effect on ischemic heart disease in patients with obesity hypoventilation syndrome [J]. Rejuvenation Res, 2019, 22(1):13-19.

[21] Lavie L, Lavie P. Reduced cardiovascular morbidity in obesity-hypoventilation syndrome: An ischemic preconditioning protective effect? [J]. Chest, 2016, 150(1):5-6.

[22] Arish N, Mackay T, Frangulyan R, et al. Haematocrit level in obesity hypoventilation syndrome: A predictor of mortality? [J]. Sleep Breath, 2022, 26(1):355-358.

[23] Bahammam A S, Pandi-Perumal S R, Piper A, et al. Gender differences in patients with obesity hypoventilation syndrome [J]. J Sleep Res, 2016, 25(4):445-453.

[24] Arish N, Mackay T, Frangulyan R, et al. Sex differences in patients with obesity hypoventilation syndrome: Do they really exist? [J]. Health Sci Rep, 2022, 5(1):e456.

[25] Bahammam A S, Aleissi S, Olaish A H, et al. Prevalence of hypothyroidism in a large sample of patients with obesity hypoventilation syndrome [J]. Nat Sci Sleep, 2020, 12:649-659.

[26] Davidson A C, Banham S, Elliott M, et al. BTS/ICS guideline for the ventilatory management of acute hypercapnic respiratory failure in adults [J]. Thorax, 2016, 71(S2):ii1-ii135.

[27] Lemyze M, Taufour P, Duhamel A, et al. Determinants of noninvasive ventilation success or failure in morbidly obese patients in acute respiratory failure [J]. PLoS One, 2014, 9(5):e97563.

[28] Sakr Y, Alhussami I, Nanchal R, et al. Being overweight is associated with greater survival in ICU patients: Results from the intensive care over nations audit [J]. Crit Care Med, 2015, 43(12):2623-2632.

[29] Mokhlesi B, Masa J F, Brozek J L, et al. Evaluation and management of obesity hypoventilation syndrome. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 200(3):e6-e24.

[30] Bouloukaki I, Mermigkis C, Michelakis S, et al. The association between adherence to positive airway pressure therapy and long-term outcomes in patients with obesity hypoventilation syndrome: A prospective observational study [J]. J Clin Sleep Med, 2018, 14(9):1539-1550.

(2022-07-25收稿)
编辑 孙孝云