

## · 综述 ·

## 代谢性手术对阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的治疗作用

张君宜<sup>1</sup> 徐慧蔚<sup>2</sup> 孙航<sup>1</sup> 曲伸<sup>1</sup><sup>1</sup>同济大学附属上海市第十人民医院内分泌科 200072; <sup>2</sup>海门市人民医院内分泌科 226100

张君宜与徐慧蔚对本文有同等贡献

通信作者:曲伸, Email: qushencn@hotmail.com

**【摘要】** 近年来,阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)的发病率逐渐增多,已成为严重影响人们身心健康的公共问题,在肥胖患者中尤为严重。肥胖与 OSAS 经常相伴发生,互为因果。代谢性手术不仅可用于治疗肥胖,也可作为治疗 OSAS 的有效手段。代谢性手术给重度肥胖患者和肥胖 2 型糖尿病患者的治疗都带来了根本性转变,同时对 OSAS 患者也具有良好的治疗作用。其主要作用机制可能是通过体重依赖性效应、非体重依赖性的代谢效应、减少机体慢性炎性反应及调节增食欲素与瘦素水平等来实现的。

**【关键词】** 代谢性手术;阻塞性睡眠呼吸暂停综合征;肥胖

**基金项目:**国家重点研发计划(2018YFC1314100);上海市科委项目(17DZ1910603);上海市领军人才项目(049)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.04.007

**Effect of metabolic surgery in the treatment of obstructive sleep apnea syndrome** Zhang Junyi<sup>1</sup>, Xu Huiwei<sup>2</sup>, Sun Hang<sup>1</sup>, Qu Shen<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Department of Endocrinology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China; <sup>2</sup>Department of Endocrinology, Haimen People's Hospital, Haimen 226100, China

Zhang Junyi and Xu Huiwei are contributed equally to this article

Corresponding author: Qu Shen, Email: qushencn@hotmail.com

**【Abstract】** In recent years, the incidence of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) has gradually increased, which has become a public health problem and seriously affect people's physical and mental health, especially among obese patients. Obesity and OSAS often exist at the same time and become the reason for each other, and metabolic surgery can be used not only for obesity, but also as an effective means of OSAS. Besides, metabolic surgery has brought fundamental changes to patients with morbid obesity and obese patients with type 2 diabetes. At the same time, it also has a good impact on patients with OASA. The main mechanisms may include the weight-dependent and non-weight-dependent metabolic effects, the improvement of chronic inflammatory status and regulation of orexin and leptin levels.

**【Key words】** Obstructive sleep apnea syndrome; Metabolic surgery; Obesity

**Fund program:** National Key R&D Program of China(2018YFC1314100); Shanghai Committee of Science and Technology, China (17DZ1910603); Shanghai Municipality: Shanghai Outstanding Academic Leaders Plan(049)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.04.007

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)是一种常见的睡眠呼吸紊乱<sup>[1]</sup>。在成年人中的患病率高达3.2%~28.0%,而在体重指数 $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>的重度肥胖成人中,其患病率可高达64%~98%,且可显著增加人群多种疾病的发病率和死亡率<sup>[2]</sup>。同时

OSAS可能导致日间嗜睡、注意力不集中等,降低患者生活质量。其核心的病理机制包括夜间反复低氧、睡眠结构紊乱等导致机体内环境异常,进而引发心、脑、肾等重要脏器的渐进性损伤<sup>[3]</sup>。

代谢性手术旨在帮助患者持续性减重、最大程

度地改善机体代谢并降低相关疾病的发病风险及死亡率,是目前治疗肥胖最有效的方法之一,而肥胖又是 OSAS 的独立危险因素,因此,这种方法也被报道用于治疗 OSAS。相关研究表明,代谢性手术对 OSAS 的治疗作用主要是通过体重依赖性效应、非体重依赖性的代谢效应、减少机体慢性炎症反应及调节增食欲素与瘦素水平等来实现的。

## 1 代谢性手术对 OSAS 的作用

1.1 体重依赖性效应 代谢性手术帮助患者在较长时间内保持一个耐受良好的低热量摄入状态,术后机体的具体改变包括饥饿与饱腹感的变化、食物偏好的变化、代谢率的变化、代谢模式的变化及肠道微生物组成的改变等<sup>[4]</sup>。代谢性手术可有效降低患者体重,从而减少气道周围脂肪组织的堆积,改变相关的解剖结构(如气道大小、可折叠性及功能残留量的变化等),并减轻颈部、上呼吸道和呼吸器官的物理压力(包括可能从内脏脂肪中获得额外压力的横膈膜),进而缓解或消除 OSAS 症状<sup>[5]</sup>。

1.2 非体重依赖性的代谢效应 在接受代谢性手术之后,OSAS 患者所获得非体重依赖性的有益影响主要是通过“BRAVE”效应来实现的,即胆汁流改变(B)、胃大小减小(R)、解剖重排(A)、迷走神经操纵(V)和肠道肠激素调节(E)<sup>[6]</sup>。“BRAVE”效应可帮助改善患者机体的胰岛素抵抗、脂肪因子水平、细胞因子水平和全身性炎症反应等。其中,就胰岛素抵抗而言,睡眠呼吸暂停可导致机体对葡萄糖耐受力的下降,由此可诱发患者糖代谢异常,且 OSAS 合并肥胖的患者,其胰岛素抵抗的可能性更大。进行代谢性手术可在有效减重的基础上帮助患者缓解胰岛素抵抗,调节全身代谢过程,进一步改善自主神经功能,以实现 OSAS 症状的改善甚至完全消失。

1.3 减少机体慢性炎症反应 OSAS 与低度的全身性炎症反应相关<sup>[6]</sup>。研究表明,OSAS 和肥胖患者的促炎细胞因子水平增加,如白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )等<sup>[5]</sup>。代谢性手术在减重的同时也可减少机体与肥胖相关的炎症反应,即术后患者机体出现保护性抗炎状态,各种炎症反应标志物减少,特别是 OSAS 的特异性标志物——可溶性 TNF- $\alpha$  受体 2 水平可出现显著降低<sup>[7-9]</sup>。并且 Chiappetta 等<sup>[7]</sup>发现,在胃代谢手术后,C 反应蛋白(CRP)减少而白细胞计数并未有明显变化,该结果在采用不同术式的试验组中无明显差异,所以胃代谢性手术减少机体的慢性炎症反应并不是由解剖

学上的改变引起的[如:袖状胃切除术(SG)彻底游离和切除胃底,改变 His 角结构,而胃旁路手术(RYGB)制作的小胃囊对正常的 His 角及贲门周围支撑结构影响小]。

1.4 调节增食欲素与瘦素水平 高瘦素血症与 OSAS 患者的睡眠呼吸暂停有关,较高的瘦素水平可影响 OSAS 的病理生理过程,加重症状,增加心脑血管疾病等的发病风险。Amin 等<sup>[2]</sup>研究发现,术后 11 d 内,患者机体即可出现较为明显的生理学改变,如增食欲素水平升高和血清瘦素水平显著降低等,但与 2 型糖尿病术后的迅速改善不同,呼吸暂停-低通气指数(AHI)的改善发生常发生在术后几个月内<sup>[10]</sup>。其中,增食欲素神经元参与感知机体内环境的变化,在刺激上呼吸道和中枢呼吸神经元方面扮演重要角色;瘦素是由脂肪组织分泌的一种蛋白质类激素,作用于下丘脑以抑制食欲,也是一种呼吸兴奋剂。术后瘦素水平降低可能与胰岛素抵抗改善或者体重减轻有关,也有学者认为,间歇性缺氧频率的变化是血清瘦素水平降低的重要机制之一。同时,麻醉、腔镜手术本身及术后所应用的特殊饮食等对于改变机体增食欲素水平及瘦素水平等也起到一定的作用,但是目前并没有研究证实这些原因所导致的激素变化会在术后持续数月。所以,代谢性手术引发的可作用于中枢神经系统增食欲素和瘦素水平的改变,可能是术后早期 OSAS 症状即可出现改善的原因。

## 2 不同术式胃代谢手术对 OSAS 的作用

胃代谢手术主要包括 SG、RYGB、胃束带术及胆胰转流术-十二指肠转位术等,其中 SG 与 RYGB 占总比例的 92%<sup>[11]</sup>。近年由于 SG 的创伤小、效果好、不良反应少而被广泛认可,逐渐成为目前代谢手术中的主要术式。

2.1 SG SG 主要通过限制胃容量来减少食物摄入,从而减少能量摄入,达到减重的目的,与之治疗原理相类似的还有胃束带术等。对 36 例患有 OSAS 并接受 SG 的患者进行 5 年随访,通过改良的 Epworth 嗜睡量表进行评估发现,有 91.6% (33/36) 的患者白日嗜睡程度出现了显著改善( $P < 0.001$ ),且术后 AHI 改善率为 80.6% (29/36) [从  $32.8 \pm 1.7$  降低到  $5.8 \pm 1.2$  ( $P < 0.001$ )],其余 19.4% (7/36) 的患者只有部分改善或者没有改善。因此可以认为,SG 很大程度上改善了 OSAS 患者的上呼吸道生理功能,且除了体重减轻等因素,改善情况不显著或者没有改善的患者都有相关的鼻阻塞性病理

生理基础<sup>[12]</sup>。因而,SG 可改善 OSAS 患者的病情,但当 OSAS 患者患有鼻阻塞性疾病时,收效甚微。也有研究表明,OSAS 合并有 2 型糖尿病的患者,在接受 SG 后,其糖化血红蛋白改善率为  $(7.1 \pm 0.8)\%$ ,在 2 年的随访中,SG 可为患者提供较为持久且有效的血糖控制<sup>[13]</sup>。

**2.2 RYGB** RYGB 是一种改变肠道结构、关闭大部分胃功能的手术,在限制容量的基础上通过改变食物经过消化道的途径,减缓胃排空速度,缩短小肠,降低吸收,从而达到减重的目的<sup>[3]</sup>。Zou 等<sup>[14]</sup>在 44 例并发肥胖与 2 型糖尿病的 OSAS 患者的随访研究中发现,与基线数据相比,术后患者人体测量学特征、血液测量和睡眠记录数据均有显著差异 ( $P < 0.001$ ),如体重、AHI 和胰岛素抵抗指数等。RYGB 后 OSAS 总治愈率和总体有效率分别为 63.6% 和 79.5%。这些结果表明,RYGB 可能是并发肥胖和 2 型糖尿病的 OSAS 患者的有效治疗方法。采用 RYGB 治疗后的患者 OSAS 症状改善,胰岛  $\beta$  细胞功能恢复,躯干脂肪减少,糖代谢改善<sup>[13]</sup>。同时 Sundbom 等<sup>[15]</sup>对接受 RYGB 治疗的肥胖患者进行了 5 年的随访研究,发现术后患者的 2 型糖尿病 ( $15.5\% \rightarrow 5.9\%$ )、高血压 ( $29.7\% \rightarrow 19.5\%$ )、血脂异常 ( $14.0\% \rightarrow 6.8\%$ ) 和睡眠呼吸暂停 ( $9.6\% \rightarrow 2.6\%$ ) 的患病率均降低,其术后生活质量得到大幅度提高。但是,RYGB 后,患者易在短时间内出现胃功能性变化,表现为恶心、呕吐等,同样,吻合口水肿、狭窄等也是一个不可忽视的问题。

综上所述,肥胖是 OSAS 的一个独立危险因素,OSAS 也会加重肥胖的发生、发展,二者相互作用,互为因果,而代谢性手术是目前治疗肥胖的有效方法,同时对 OSAS 也有良好的治疗效果<sup>[16]</sup>。目前应用最广的胃代谢性手术术式为 SG 及 RYGB,二者对于 OSAS 症状均有较好的缓解作用,部分患者甚至可以达到症状完全消失的状态。代谢性手术可以改善 OSAS 症状,还可以调整患者代谢模式,降低心血管风险及与肥胖相关的死亡率,可进一步提高患者生活质量<sup>[17]</sup>。

相较 RYGB 而言,SG 的总体治愈率更高,对患者生理解剖结构改变更少,为需再次手术的患者保留了更大的术式选择余地<sup>[18]</sup>。同时有手术操作简单、手术用时少、术后并发症少及术后不需要改变饮食类型等优点,故而 SG 虽然起初作为 RYGB 中第

一阶段手术,但却成为近年来发展最为热门的减重术式之一。

因此,对于 OSAS 患者,特别是合并肥胖的患者而言,选择 SG 可在较少机体损伤的基础上取得更多效果。但是,近年来的研究大部分是回顾性的病例分析,且所涉及的样本量较少,随访时间较短,若需要远期疗效的结果,更大样本量及更长时间的随访和多中心的合作研究势在必行。且目前大部分研究中应用的评估变量等存在许多潜在的偏差,因此,为确定代谢性手术对 OSAS 患者的有利影响,有必要进行大样本的随机对照试验。同时,如何治疗存在相关鼻阻塞病理基础的合并肥胖的 OSAS 患者也是一个亟待解决的问题,在 SG 术后进行鼻部相关手术对于此类 OSAS 患者的长期疗效仍需进一步研究。

## 参 考 文 献

- [1] Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: a systematic review [J]. *Sleep Med Rev*, 2017, 34: 70-81. DOI: 10.1016/j.smrv.2016.07.002.
- [2] Amin R, Simakajornboon N, Szczesniak R, et al. Early improvement in obstructive sleep apnea and increase in orexin levels after bariatric surgery in adolescents and young adults [J]. *Surg Obes Relat Dis*, 2017, 13 (1): 95-100. DOI: 10.1016/j.soard.2016.05.023.
- [3] Ashrafian H, Toma T, Rowland SP, et al. Bariatric surgery or non-surgical weight loss for obstructive sleep apnoea: a systematic review and comparison of meta-analyses [J]. *Obes Surg*, 2015, 25 (7): 1239-1250. DOI: 10.1007/s11695-014-1533-2.
- [4] Liu S, Sun JY, Ren LP, et al. Propofol attenuates intermittent hypoxia induced up-regulation of proinflammatory cytokines in microglia through inhibiting the activation of NF- $\kappa$ B/p38 MAPK signaling [J]. *Folia Neuropathol*, 2017, 55 (2): 124-131. DOI: 10.5114/fn.2017.68579.
- [5] Priyadarshini P, Singh VP, Aggarwal S, et al. Impact of bariatric surgery on obstructive sleep apnoea-hypopnea syndrome in morbidly obese patients [J]. *J Minim Access Surg*, 2017, 13 (4): 291-295. DOI: 10.4103/jmas.JMAS\_5\_17.
- [6] Sarkhosh K, Switzer NJ, El-Hadi M, et al. The impact of bariatric surgery on obstructive sleep apnea: a systematic review [J]. *Obes Surg*, 2013, 23 (3): 414-423. DOI: 10.1007/s11695-012-0862-2.
- [7] Chiappetta S, Schaack HM, Wölnerhanssen B, et al. The impact of obesity and metabolic surgery on chronic inflammation [J]. *Obes Surg*, 2018, 28 (10): 3028-3040. DOI: 10.1007/s11695-018-3320-y.

(下转第 252 页)

- 0100.
- [18] Wei Y, Qian L, Liu JB, et al. Sonographic measurement of thyroid nodule changes after microwave ablation: relationship between multiple parameters [J]. *Int J Hyperthermia*, 2018, 34 ( 5 ) : 660-668. DOI:10.1080/02656736.2017.1418537.
- [19] Wu W, Gong X, Zhou Q, et al. US-guided percutaneous microwave ablation for the treatment of benign thyroid nodules [J]. *Endocr J*, 2017, 64 ( 11 ) : 1079-1085. DOI: 10.1507/endocrj. EJ17-0152.
- [20] Liu YJ, Qian LX, Liu D, et al. Ultrasound-guided microwave ablation in the treatment of benign thyroid nodules in 435 patients [J]. *Exp Biol Med ( Maywood )*, 2017, 242 ( 15 ) : 1515-1523. DOI:10.1177/1535370217727477.
- [21] Yue WW, Wang SR, Lu F, et al. Radiofrequency ablation vs. microwave ablation for patients with benign thyroid nodules: a propensity score matching study [J]. *Endocrine*, 2017, 55 ( 2 ) : 485-495. DOI:10.1007/s12020-016-1173-5.
- [22] Trimboli P, Bini F, Marinuzzi F, et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU) therapy for benign thyroid nodules without anesthesia or sedation [J]. *Endocrine*, 2018, 61 ( 2 ) : 210-215. DOI: 10.1007/s12020-018-1560-1.
- [23] Korkusuz Y, Gröner D, Raczyński N, et al. Thermal ablation of thyroid nodules: are radiofrequency ablation, microwave ablation and high intensity focused ultrasound equally safe and effective methods? [J]. *Eur Radiol*, 2018, 28 ( 3 ) : 929-935. DOI: 10.1007/s00330-017-5039-x.
- [24] Giovannella L, Piccardo A, Pezzoli C, et al. Comparison of high intensity focused ultrasound and radioiodine for treating toxic thyroid nodules [J]. *Clin Endocrinol ( Oxf )*, 2018, [ Epub ahead of print ]. DOI:10.1111/cen.13738.
- [25] Baek JH, Lee JH, Sung JY, et al. Complications encountered in the treatment of benign thyroid nodules with US-guided radiofrequency ablation: a multicenter study [J]. *Radiology*, 2012, 262 ( 1 ) : 335-342. DOI:10.1148/radiol.11110416.
- [26] Cesaro R, Pasqualini V, Simeoni C, et al. Prospective study of effectiveness of ultrasound-guided radiofrequency ablation versus control group in patients affected by benign thyroid nodules [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100 ( 2 ) : 460-466. DOI:10.1210/jc.2014-2186.
- [27] Bernardi S, Lanzilotti V, Papa G, et al. Full-thickness skin burn caused by radiofrequency ablation of a benign thyroid nodule [J]. *Thyroid*, 2016, 26 ( 1 ) : 183-184. DOI:10.1089/thy.2015.0453.
- ( 收稿日期:2018-10-06 )  
( 本文编辑:刘欣 )

( 上接第 247 页 )

- [8] Pallayova M, Steele KE, Magnuson TH, et al. Sleep apnea determines soluble TNF- $\alpha$  receptor 2 response to massive weight loss [J]. *Obes Surg*, 2011, 21 ( 9 ) : 1413-1423. DOI: 10.1007/s11695-011-0359-4.
- [9] Quintas-Neves M, Preto J, Drummond M. Assessment of bariatric surgery efficacy on Obstructive Sleep Apnea (OSA) [J]. *Rev Port Pneumol ( 2006 )*, 2016, 22 ( 6 ) : 331-336. DOI:10.1016/j.rppnen.2016.05.006.
- [10] Sillo TO, Lloyd-Owen S, White E, et al. The impact of bariatric surgery on the resolution of obstructive sleep apnoea [J]. *BMC Res Notes*, 2018, 11 ( 1 ) : 385. DOI:10.1186/s13104-018-3484-5.
- [11] Schauer PR, Nor Hanipah Z, Rubino F. Metabolic surgery for treating type 2 diabetes mellitus: now supported by the world's leading diabetes organizations [J]. *Cleve Clin J Med*, 2017, 84 ( 7 Suppl 1 ) : S47-S56. DOI:10.3949/ccjm.84.s1.06.
- [12] Del Genio G, Limongelli P, Del Genio F, et al. Sleeve gastrectomy improves obstructive sleep apnea syndrome (OSAS): 5 year longitudinal study [J]. *Surg Obes Relat Dis*, 2016, 12 ( 1 ) : 70-74. DOI:10.1016/j.soard.2015.02.020.
- [13] Kashyap SR, Bhatt DL, Wolski K, et al. Metabolic effects of bariatric surgery in patients with moderate obesity and type 2 diabetes: analysis of a randomized control trial comparing surgery with intensive medical treatment [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36 ( 8 ) : 2175-2182. DOI:10.2337/dc12-1596.
- [14] Zou J, Zhang P, Yu H, et al. Effect of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery on obstructive sleep apnea in a Chinese population with obesity and T2DM [J]. *Obes Surg*, 2015, 25 ( 8 ) : 1446-1453. DOI:10.1007/s11695-014-1510-9.
- [15] Sundbom M, Hedberg J, Marsk R, et al. Substantial decrease in comorbidity 5 years after gastric bypass: a population-based study from the scandinavian obesity surgery registry [J]. *Ann Surg*, 2017, 265 ( 6 ) : 1166-1171. DOI:10.1097/SLA.0000000000001920.
- [16] Chiappetta S, Schaack HM, Wölnerhanssen B, et al. The impact of obesity and metabolic surgery on chronic inflammation [J]. *Obes Surg*, 2018, 28 ( 10 ) : 3028-3040. DOI: 10.1007/s11695-018-3320-y.
- [17] Billeter AT, de la Garza Herrera JR, Scheurlen KM, et al. Management of endocrine disease: which metabolic procedure comparing outcomes in sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass [J]. *Eur J Endocrinol*, 2018, 179 ( 2 ) : R77-R93. DOI:10.1530/EJE-18-0009.
- [18] Gallo AS, DuCoin CG, Berducci MA, et al. Endoscopic revision of gastric bypass: holy grail or epic fail? [J]. *Surg Endosc*, 2016, 30 ( 9 ) : 3922-3927. DOI:10.1007/s00464-015-4699-3.
- ( 收稿日期:2018-11-21 )  
( 本文编辑:刘欣 )