

阻塞性睡眠呼吸暂停的药物治疗研究进展

李胜男¹ 谢亮² 童嘉毅¹

(1. 东南大学附属中大医院心内科, 江苏 南京 210009; 2. 中国人民解放军东部战区总医院心内科, 江苏 南京 210009)

【摘要】 阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)是睡眠呼吸障碍中最常见的一种,其特征是睡眠期间上呼吸道部分或完全塌陷反复发作,可导致严重的神经认知和心血管损害。持续气道正压通气是 OSA 的一线治疗,可以改善大多数患者的嗜睡、生活质量和血压。但是其对心血管结局事件的预防作用尚存在争议,同时,患者接受持续气道正压通气治疗的依从性较差。因此,目前迫切需要探索新药物疗法来帮助许多不能或者不愿使用当前治疗方案的 OSA 患者。现对 OSA 治疗药物的类别、机制以及影响进行综述。

【关键词】 阻塞性睡眠呼吸暂停; 药物治疗; 乙酰唑胺; 螺内酯; 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂; 大麻素类; 托莫西汀

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.08.017

Drug Therapy in Obstructive Sleep Apnea Syndrome

LI Shengnan¹, XIE Liang², TONG Jiayi¹

(1. Department of Cardiology, Zhongda Hospital of Southeast University, Nanjing 210009, Jiangsu, China; 2. Department of Cardiology, General Hospital of the Eastern Theater of the Chinese People's Liberation Army, Nanjing 210009, Jiangsu, China)

【Abstract】 Obstructive sleep apnea (OSA) is the most common form of sleep breathing disorder, characterized by recurrent episodes of partial or complete collapse of the upper airway during sleep, which can lead to severe neurocognitive and cardiovascular impairment. Continuous positive airway pressure is generally considered the first-line treatment for OSA and improves drowsiness, quality of life, and blood pressure in most patients. However, the preventive role of continuous positive airway pressure in cardiovascular outcomes is still controversial, and patient compliance with continuous positive airway pressure therapy is poor. Therefore, there is an urgent need to explore new drug therapies to help the many patients with OSA who are unable or unwilling to use current treatment options. The classes, mechanisms and effects of therapeutic agents for OSA are reviewed.

【Key words】 Obstructive sleep apnea; Drug therapy; Acetazolamide; Spironolactone; Sodium-glucose linked transporter 2 inhibitor; Cannabinoids; Tomoxetine

阻塞性睡眠呼吸暂停 (obstructive sleep apnea, OSA) 是睡眠障碍常见的一种类型,其特点是睡眠中反复发作的上气道阻塞和缺氧。据估计,成人中度至重度 OSA 的患病率为 9% ~ 17%^[1]。OSA 不但对患者的生活质量产生严重影响,甚至会危害患者生命安全,未经治疗的重度 OSA 患者的病死率是普通人群的 3.8 倍,OSA 已经成为全球范围内的一项重大的公共卫生挑战^[2]。OSA 会导致间歇性低氧血症、睡眠碎片化和胸膜腔内压大幅波动,这些事件会导致交感神经系统活性升高,下丘脑-垂体-肾上腺轴的激活,以及活性氧物质的产生,从而导致血压升高、代谢失调、全身炎症和内皮功能障碍^[3]。这些异常可能是临床高血压、2 型糖尿病以及冠状动脉和脑血管疾病的前兆^[4]。

曾经 OSA 被认为是一个纯粹的解剖学问题,但是目前研究^[5]显示为 70% 的 OSA 患者存在非解剖特征异常,进一步探讨非解剖学因素对于 OSA 的发展是必要的。这种思维方式的转变为 OSA 药物治疗的研究奠定了基础,药物治疗的方法是许多不能或不愿使用当前治疗方案(如持续气道正压通气)的 OSA 患者所迫切需要的^[6]。现通过文献回顾,概述了 OSA 潜在的发病机制,对不同类型药物的治疗效果进行总结,以期作为 OSA 的治疗提供更多依据。

1 发病机制

目前认为 OSA 的发病机制是多因素的,主要包括上气道结构因素的临界闭合压 (pcrit, P) 增高、低觉醒阈值 (arousal threshold, A)、通气不稳定影响的高环路

增益(loop gain, L)以及上气道肌肉反应性(muscle responsiveness, M),统称为 PALM 模型^[7]。另外,导致口腔空间减少的解剖学特征可能会导致 OSA 的发生^[8]。肥胖是 OSA 疾病的重要危险因素,上呼吸道和胸腔周围的脂肪沉积可能会促进 OSA 的发展^[9]。体液的重新分布也会影响 OSA 的严重程度,卧位睡眠期间体液重新分布到上半身可能会加剧上呼吸道的塌

陷,从而加重 OSA^[10]。血浆醛固酮水平升高也可能与 OSA 严重程度有关^[11]。全面了解其发病机制及危险因素可以为治疗和预防 OSA 带来更多新的可能。

2 OSA 的药物治疗

目前治疗药物主要包括抗高血压药、降血糖药、抗炎药/免疫抑制剂、抗抑郁药以及合成大麻素等(见表 1)。

表 1 OSA 常见药物及其作用机制

药物	作用机制	作者(年份)	循证医学等级	评价
乙酰唑胺	碳酸酐酶抑制剂,通过诱导肾脏代谢性酸中毒和其他复杂效应增加了通气量,抑制了二氧化碳的波动	Eskandari 等 ^[12] (2018)	随机对照研究	可以改善患者血压、睡眠呼吸障碍
螺内酯	醛固酮受体拮抗剂,抑制夜间体内液体转移和影响睡眠期间上气道肌肉的功能	Kasai 等 ^[13] (2014)	队列研究	单药或与其他利尿剂联合使用都可改善 OSA
恩格列净	SGLT2i,通过渗透性利尿作用,改善由于夜间液体转移而导致的上气道塌陷加重;减轻体重	Neeland 等 ^[14] (2020) Monda 等 ^[15] (2021)	随机对照研究 系统综述	可以改善患者的体重,降低并发症发生和 OSA 的新发风险
利拉鲁肽	GLP-1 受体激动剂,增加胰岛素分泌,减少胰高血糖素分泌,减缓胃排空,导致体重减轻	Blackman 等 ^[16] (2016)	随机对照研究	可以改善 OSA 患者的 AHI、体重、收缩压和 HbA1c
富马酸二甲酯	抗炎、免疫调节	Braley 等 ^[17] (2018)	随机对照研究	可以改善患者 OSA 严重程度
米氮平	增加 5-HT 或去甲肾上腺素的突触浓度	Carley 等 ^[18] (2007)	随机对照研究	部分试验显示出可以降低患者 AHI,但具体疗效仍有待评估
屈大麻酚	抑制呼吸暂停,并在睡眠期间增加上气道扩张肌活动	Prasad 等 ^[19] (2013) Carley 等 ^[20] (2018)	队列研究 随机对照研究	可以降低 OSA 患者的 AHI
托莫西汀联合奥昔布宁	托莫西汀:通过抑制再摄取增加去甲肾上腺素浓度 奥昔布宁:阻断平滑肌上的毒蕈碱受体	Taranto-Montemurro 等 ^[21] (2019) Bart Sangal 等 ^[22] (2008)	随机对照研究 队列研究	托莫西汀联合奥昔布宁发挥协同作用降低 OSA 患者的 AHI

注:SGLT2i,钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂;GLP-1,胰高血糖素样肽-1;AHI,呼吸暂停低通气指数;HbA1c,糖化血红蛋白;5-HT,5-羟色胺。

2.1 抗高血压药

2.1.1 乙酰唑胺

乙酰唑胺是一种具有利尿特性的碳酸酐酶抑制剂,通过诱导肾脏代谢性酸中毒和其他复杂效应增加了通气量,抑制了二氧化碳的波动,从而抑制了呼吸驱动(即较低的环路增益)^[23],因此在 OSA 治疗中得到了应用。Eskandari 等^[12]开展的一项对 13 例中重度 OSA 男性患者的研究中,比较了仅使用乙酰唑胺、仅使用持续气道正压通气与乙酰唑胺联合持续气道正压通气三者的疗效。2 周后,所有患者的呼吸暂停低通气指数(apnea-hypopnea index, AHI)均有所降低,且乙酰唑胺联合持续气道正压通气疗法改善患者睡眠呼吸障碍症状最明显。因此,碳酸酐酶抑制剂很有可能成为 OSA 药物治疗的潜在靶点。

2.1.2 醛固酮拮抗剂

近年来有研究显示,在难治性高血压患者中,醛固酮水平与 OSA 严重程度独立相关。潜在的机制是醛固酮水平升高,通过增加夜间体内液体转移以及影响睡眠期间上气道肌肉的功能来加重 OSA^[11]。Kasai

等^[13]研究发现螺内酯与其他利尿剂如噻嗪类利尿剂美托拉宗、袢利尿剂呋塞米等联合使用可以一定程度上改善 OSA。目前螺内酯单独给药或与其他利尿剂联合使用都有可能成为 OSA 治疗的潜在药物。

2.2 降血糖药

2.2.1 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂

钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(sodium-glucose linked transporter 2 inhibitor, SGLT2i)是一类新型的口服降血糖药,有减轻体重的作用。它通过抑制近端小管中的钠-葡萄糖共转运蛋白 2 减少对葡萄糖的重吸收,从而降低血浆葡萄糖的浓度^[24]。越来越多的证据^[25-26]表明, SGLT2i 可以降低 OSA 的严重程度。Neeland 等^[14]研究发现恩格列净不仅能明显降低 OSA 患者的体重,减少心血管、肾脏并发症的发生,还可能降低新发 OSA 的风险。Monda 等^[15]还发现 SGLT2i 可以改善 OSA 患者睡眠期间的低氧血症和白天过度嗜睡症状,可能成为 OSA 的有效治疗方法。由此可见, SGLT2i 对 OSA 以及其并发症的治疗可能存在重要的临床价值。

然而, SGLT2i 改善 OSA 的机制尚不完全明确。一种可能的机制是通过渗透性利尿作用, 改善由于夜间体液转移而导致的上气道塌陷加重, 从而减轻患者的 OSA 严重程度。另外, 与袢利尿剂相比, SGLT2i 可减少血浆容量并减弱交感神经张力, 从而降低血压, 并使昼夜交感神经活动节律正常化^[27]。另一种可能的机制是 SGLT2i 通过减轻体重间接改善 OSA^[28]。Sato 等^[29] 研究发现使用 SGLT2i 可以减少心外膜脂肪。而心外膜脂肪是心血管风险的标志物, 且与 OSA 严重程度相关。因此, SGLT2i 可通过减重改善 OSA 严重程度以及降低心血管风险^[30]。

2.2.2 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂

利拉鲁肽是一种胰高血糖素样肽-1 受体激动剂, 可增加胰岛素分泌, 减少胰高血糖素的分泌, 从而减缓胃排空并减少食物摄入^[31]。与利拉鲁肽相关的体重减轻, 特别是内脏脂肪组织的减少, 可能会改善 OSA^[32]。Blackman 等^[16] 研究发现, 与安慰剂组相比, 利拉鲁肽组的体重减轻了 4.2%, AHI 下降了 12 次/h, 另外, 患者的糖化血红蛋白以及血压也得到了一定程度的改善。因此, 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂有潜力成为 OSA 的治疗用药。

2.3 抗炎药/免疫调节药物

Kasai 等^[13] 研究表明, 炎症性病因也是可能导致 OSA 发病的机制之一。OSA 患者的手术活检显示出上皮下水肿和过度炎症性细胞浸润, 促炎细胞因子、肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-1 β 和白细胞介素-6 的血清水平在 OSA 患者中显著升高, 这些分子的产生可能是由夜间间歇性缺氧所引发。这些发现^[33-34] 都表明, 炎症本身可能有助于 OSA 发病, 因此靶向炎症的免疫调节疗法对于治疗 OSA 有一定作用。富马酸二甲酯是一种富马酸酯, 被认为可以抑制与 OSA 相关的一些促炎因子的产生。Braley 等^[17] 研究提示接受富马酸二甲酯治疗的患者 OSA 的严重程度明显减轻。总之, 这提示抗炎药/免疫调节药物对改善 OSA 有一定作用, 而其具体机制仍需进一步探索研究。

2.4 抗抑郁药

OSA 的关键过程之一是睡眠期间咽肌张力降低。上气道肌肉组织兴奋性 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 能神经元和去甲肾上腺素能神经元活性降低与该病理生理机制有关^[5]。普罗替林、地昔帕明和文拉法辛等三环类抗抑郁药通过抑制突触前膜处的再摄取来增加 5-HT 或去甲肾上腺素的突触浓度。但是目前未能证实药物的有效作用^[35]。在治疗 OSA 中测试的最有趣的药物之一可能是米氮平。米氮平是一种四环类抗抑郁药, 具有有效的 5-HT₂

受体和 5-HT₃ 受体特异性拮抗剂特性, 此外还能发挥突触前 α_2 肾上腺素拮抗作用, 从而增加去甲肾上腺素和血清素的释放。Carley 等^[18] 在一项随机对照试验中比较了 12 例成人睡前分别服用 4.5 mg、15 mg 米氮平和安慰剂的情况。结果表明, 在一周的治疗后, 服用任一剂量米氮平的患者的 AHI 均降低了约 50%。然而, 在 Marshall 等^[36] 开展的一项较大的随机对照试验中, 却未显示出米氮平有可以改善睡眠呼吸暂停的效果。这可能由于米氮平引起的体重增加从而加重了 OSA。因此, 目前仍需要更多的研究来评估米氮平对 OSA 的治疗效果。

2.5 合成大麻素

最初的啮齿动物研究^[37] 表明, 在结状神经节中注射屈大麻酚可抑制 5-HT 诱导的反射性呼吸暂停, 并在睡眠期间增加上气道扩张肌肉活动。对中度至重度 OSA 患者的有限研究^[38] 表明, 使用屈大麻酚可显著降低 AHI。Prasad 等^[19] 在一项对 17 例中度至重度 OSA 参与者进行的研究中调查了递增剂量屈大麻酚的疗效。结果显示, 从基线到第 21 天, 平均 AHI 减少了 14.1 次/h。随后 Carley 等^[20] 开展的试验进一步研究了屈大麻酚对中度至重度 OSA 受试者的影响。参与者被随机分配至安慰剂 ($n = 25$) 或 2.5 mg/d 屈大麻酚组 ($n = 21$) 或 10 mg/d 屈大麻酚组 ($n = 21$) 为期 6 周。当屈大麻酚剂量为 2.5 mg 和 10 mg 时, AHI 分别降低了 10.7 ~ 12.9 次/h。并且接受 10 mg/d 屈大麻酚治疗的参与者在 Epworth 嗜睡量表评分中显示出了白天嗜睡的改善。以上研究均表明, 合成大麻素可能成为治疗 OSA 的潜在药物。

2.6 其他药物

2.6.1 肾上腺素能药物和抗毒蕈碱药联合治疗

颏舌肌是上呼吸道的主要扩张器, 其与睡眠相关的张力减退和 OSA 患者的气道塌陷有关。舌下神经刺激是目前唯一可以直接调节颏舌肌张力的治疗方法, 但其适用性有限^[39]。目前已经研究了几种药物在调节颏舌肌张力方面可能发挥作用, 有可能作为治疗 OSA 的潜在靶点^[40-41]。在 Taranto-Montemurro 等^[21] 进行的一项研究中发现托莫西汀 (选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂) 和奥昔布宁 (抗毒蕈碱药) 联合使用可以使 AHI 降低 63%。但在早期对这两种药物单独进行的一项研究^[22] 中, 与安慰剂相比, 未发现对 AHI 有任何显著影响, 这表明这些药物具有协同作用。但长期使用这些或类似药物是否保持疗效, 以及这些 AHI (替代结果) 的降低是否会转化为改善临床结果, 仍有待观察。另外, 尽管 OSA 有所改善, 但肾上腺素能药物可能会扰乱睡眠质量, 并可能通过增加交感神经张

力而对心血管健康产生不利影响。

2.6.2 镇静剂和促觉醒类药物

在 OSA 的治疗中,延迟的觉醒会导致进一步的血气紊乱,因此镇静剂的使用并不常见。此外,许多这些药物具有肌弹性特性,可能会加重梗阻。然而,并非所有研究都显示镇静剂使 OSA 恶化,Wang 等^[42]指出在中度 OSA 患者中使用镇静剂也有一定的改善。因此,本文并不支持所有 OSA 患者禁用所有镇静剂的观点。

促觉醒类药物包括莫达非尼和阿莫达非尼,均为非苯丙胺类兴奋剂。Dinges 等^[43]发现使用莫达非尼治疗 3 周和 4 周后,OSA 患者的反应时间和注意力测试明显优于安慰剂组。但 Avellar 等^[44]认为目前多数关于 OSA 药物治疗对认知功能和生活质量影响的研究是通过对单个研究进行分析评估的,具有异质性并且缺乏标准化。因此,需要进一步研究证实促觉醒类药物对 OSA 的疗效,但仍不能忽视其作为治疗 OSA 药物的潜力。

3 结论

综上所述,药物治疗是 OSA 患者理想的潜在治疗选择。在过去的十年中,针对 OSA 病理生理学方面的不同药物疗法已经在试验中取得了一些成功。虽然现有 OSA 药物治疗的研究样本量小且缺乏多中心验证,尚不能说明药物治疗较持续气道正压通气疗效更佳,但是仍为相关药物进一步研究提供了新的思路。此外,针对更多特征的联合疗法有望成为一种成功的治疗策略。未来需要在不同患者群体中进行大规模随机对照试验和机制研究,进一步评估对 OSA 严重程度和心血管结局的潜在临床影响,巩固和开发更多药物为 OSA 提供新的治疗方案。

参考文献

[1] Peppard PE, Young T, Barnett JH, et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults[J]. *Am J Epidemiol*, 2013, 177(9):1006-1014.

[2] Lim DC, Pack AI. Obstructive sleep apnea: update and future[J]. *Annu Rev Med*, 2017, 68:99-112.

[3] Schutz SG, Dunn A, Braley TJ, et al. New frontiers in pharmacologic obstructive sleep apnea treatment: a narrative review [J]. *Sleep Med Rev*, 2021, 57:101473.

[4] Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, et al. Pathophysiology of sleep apnea[J]. *Physiol Rev*, 2010, 90(1):47-112.

[5] Subramani Y, Singh M, Wong J, et al. Understanding phenotypes of obstructive sleep apnea: applications in anesthesia, surgery, and perioperative medicine[J]. *Anesth Analg*, 2017, 124(1):179-191.

[6] Pépin JL, Bailly S, Rinder P, et al. CPAP therapy termination rates by OSA phenotype: a French nationwide database analysis [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(5):936.

[7] Randerath W, de Lange J, Hedner J, et al. Current and novel treatment options for obstructive sleep apnoea[J]. *ERJ Open Res*, 2022, 8(2):00126-2022.

[8] Neelapu BC, Kharbanda OP, Sardana HK, et al. Craniofacial and upper airway morphology in adult obstructive sleep apnea patients: a systematic review and

meta-analysis of cephalometric studies[J]. *Sleep Med Rev*, 2017, 31:79-90.

[9] Gottlieb DJ, Punjabi NM. Diagnosis and management of obstructive sleep apnea: a review[J]. *JAMA*, 2020, 323(14):1389-1400.

[10] Brown DL, Yadollahi A, He K, et al. Overnight rostral fluid shifts exacerbate obstructive sleep apnea after stroke[J]. *Stroke*, 2021, 52(10):3176-3183.

[11] Wang Y, Li CX, Lin YN, et al. The role of aldosterone in OSA and OSA-related hypertension[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12:801689.

[12] Eskandari D, Zou D, Grote L, et al. Acetazolamide reduces blood pressure and sleep-disordered breathing in patients with hypertension and obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial [J]. *J Clin Sleep Med*, 2018, 14(3):309-317.

[13] Kasai T, Bradley TD, Friedman O, et al. Effect of intensified diuretic therapy on overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnoea in patients with uncontrolled hypertension[J]. *J Hypertens*, 2014, 32(3):673-680.

[14] Neeland IJ, Eliasson B, Kasai T, et al. The impact of empagliflozin on obstructive sleep apnea and cardiovascular and renal outcomes: an exploratory analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(12):3007-3015.

[15] Monda VM, Porcellati F, Strollo F, et al. Possible preventative/rehabilitative role of gliflozins in OSA and T2DM. A systematic literature review-based hypothesis [J]. *Adv Ther*, 2021, 38(8):4195-4214.

[16] Blackman A, Foster GD, Zammit G, et al. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE sleep apnea randomized clinical trial[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2016, 40(8):1310-1319.

[17] Braley TJ, Huber AK, Segal BM, et al. A randomized, subject and rater-blinded, placebo-controlled trial of dimethyl fumarate for obstructive sleep apnea [J]. *Sleep*, 2018, 41(8). doi:10.1093/sleep/zsy109.

[18] Carley DW, Olopade C, Ruigt GS, et al. Efficacy of mirtazapine in obstructive sleep apnea syndrome[J]. *Sleep*, 2007, 30(1):35-41.

[19] Prasad B, Radulovacki MG, Carley DW. Proof of concept trial of dronabinol in obstructive sleep apnea[J]. *Front Psychiatry*, 2013, 4:1.

[20] Carley DW, Prasad B, Reid KJ, et al. Pharmacotherapy of apnea by cannabimimetic enhancement, the PACE clinical trial: effects of dronabinol in obstructive sleep apnea [J]. *Sleep*, 2018, 41(1):zsx184.

[21] 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.

[22] Bart Sangal R, Sangal JM, Thorp K. Atomoxetine improves sleepiness and global severity of illness but not the respiratory disturbance index in mild to moderate obstructive sleep apnea with sleepiness [J]. *Sleep Med*, 2008, 9(5):506-510.

[23] Schmickl CN, Edwards BA, Malhotra A. Drug therapy for obstructive sleep apnea: are we there yet? [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2022, 205(12):1379-1381.

[24] Ferrannini E. Sodium-glucose co-transporters and their inhibition: clinical physiology [J]. *Cell Metab*, 2017, 26(1):27-38.

[25] Tanriover C, Ucku D, Akyol M, et al. Potential use of SGLT-2 inhibitors in obstructive sleep apnea: a new treatment on the horizon [J]. *Sleep Breath*, 2023, 27(1):77-89.

[26] Tang Y, Sun Q, Bai XY, et al. Effect of dapagliflozin on obstructive sleep apnea in patients with type 2 diabetes: a preliminary study [J]. *Nutr Diabetes*, 2019, 9(1):32.

[27] Wan N, Rahman A, Hitomi H, et al. The effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on sympathetic nervous activity [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9:421.

[28] Schütz SG, Dunn A, Braley TJ, et al. New frontiers in pharmacologic obstructive sleep apnea treatment: a narrative review [J]. *Sleep Med Rev*, 2021, 57:101473.

[29] Sato T, Aizawa Y, Yuasa S, et al. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1):6.

- 14(3):725-727.
- [20] Bohren Y, Lopez M, Santelmo N, et al. Diagnostic pitfall of platypnea-orthodeoxia syndrome caused by atrial septal defect after right pneumonectomy[J]. *Case Rep Crit Care*, 2020, 2020:4257185.
- [21] Aigner C, Lang G, Taghavi S, et al. Haemodynamic complications after pneumonectomy: atrial inflow obstruction and reopening of the foramen ovale [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2008, 33(2):268-271.
- [22] Anthonisen NR, Milic-Emil J. Distribution of pulmonary perfusion in erect man [J]. *J Appl Physiol*, 1966, 21(3):760-766.
- [23] Shovlin CL. Pulmonary arteriovenous malformations[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 190(11):1217-1228.
- [24] Takhar R, Biswas R, Arora A, et al. Platypnoea-orthodeoxia syndrome: novel cause for a known condition[J]. *BMJ Case Rep*, 2014, 2014:bcr2013201284.
- [25] Hussain SF, Mekan SF. Platypnea-orthodeoxia: report of two cases and review of the literature[J]. *South Med J*, 2004, 97(7):657-662.
- [26] Katsoulis K, Minasidis I, Vainas A, et al. Platypnea and orthodeoxia associated with *Pneumocystis jirovecii* and Cytomegalovirus pneumonia: a case report [J]. *J Med Case Rep*, 2009, 3:9319.
- [27] Dodson BK, Major CK, Grant M, et al. Platypnea orthodeoxia due to a patent foramen ovale and intrapulmonary shunting after severe COVID-19 pneumonia [J]. *Am J Case Rep*, 2021, 22:e933975.
- [28] Salvotti F, Poiatti F, Bressa S, et al. Platypnoea-orthodeoxia syndrome in COVID-19[J]. *Eur J Case Rep Intern Med*, 2021, 8(10):002849.
- [29] Raevens S, Boret M, Fallon MB. Hepatopulmonary syndrome[J]. *JHEP Rep*, 2022, 4(9):100527.
- [30] Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome—A liver-induced lung vascular disorder[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(22):2378-2387.
- [31] Kapur S, Paik E, Rezaei A, et al. Where there is blood, there is a way: unusual collateral vessels in superior and inferior vena cava obstruction [J]. *Radiographics*, 2010, 30(1):67-78.
- [32] Lopez Gaston OD. [Platypnea-orthodeoxia syndrome][J]. *Medicina (B Aires)*, 2005, 65(3):268-272.
- [33] Papis SA, Maniati MA, Manoussakis MN, et al. Orthodeoxia in amiodarone-induced acute reversible pulmonary damage[J]. *Chest*, 1994, 105(3):965-966.
- [34] Awan AN, Ashraf R, Meyerson MB, et al. Radiation-induced bronchial stenosis: a new cause of platypnea-orthodeoxia[J]. *South Med J*, 1999, 92(7):720-724.
- [35] Odell JA, Keller CA, Erasmus DB, et al. Traumatic bronchial rupture and platypnea-orthodeoxia[J]. *Ann Thorac Surg*, 2012, 93(2):662-664.
- [36] Gacad G, Akhtar N, Cohn JN. Orthostatic hypoxemia in a patient with bronchogenic carcinoma[J]. *Arch Intern Med*, 1974, 134(6):1113-1115.
- [37] 王浩, 吴伟春, 施怡声, 等. 卵圆孔未闭右心声学造影中国专家共识[J]. *中国循环杂志*, 2022, 37(5):449-458.
- [38] Tellapuri S, Park HS, Kalva SP. Pulmonary arteriovenous malformations[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2019, 35(8):1421-1428.
- [39] Hayek A, Rioufol G, Bochaton T, et al. Prognosis after percutaneous foramen ovale closure among patients with platypnea-orthodeoxia syndrome [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 78(18):1844-1846.
- [40] Shah AH, Osten M, Leventhal A, et al. Percutaneous intervention to treat platypnea-orthodeoxia syndrome: the Toronto experience [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2016, 9(18):1928-1938.
- [41] Latson L, Briston D. Atrial septal defect: transcatheter closure is not bad, but there is more to the story[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2021, 14(5):576-577.
- [42] 国家卫生健康委员会国家结构性心脏病介入质量控制中心, 国家心血管病中心结构性心脏病介入质量控制中心, 中华医学会心血管病学分会先心病经皮介入治疗指南工作组, 等. 常见先天性心脏病经皮介入治疗指南(2021版)[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(38):3054-3076.

收稿日期:2023-01-16

(上接第 751 页)

- [30] Hollander P, Hill J, Johnson J, et al. Results of VERTIS SU extension study: safety and efficacy of ertugliflozin treatment over 104 weeks compared to glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin[J]. *Curr Med Res Opin*, 2019, 35(8):1335-1343.
- [31] Drucker DJ. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1[J]. *Cell Metab*, 2018, 27(4):740-756.
- [32] Wu Y, Zhang A, Hamilton DJ, et al. Epicardial fat in the maintenance of cardiovascular health [J]. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*, 2017, 13(1):20-24.
- [33] Puig F, Rico F, Almedros I, et al. Vibration enhances interleukin-8 release in a cell model of snoring-induced airway inflammation [J]. *Sleep*, 2005, 28(10):1312-1316.
- [34] Kim M, Cho SW, Won TB, et al. Associations between systemic inflammatory markers based on blood cells and polysomnographic factors in obstructive sleep apnea[J]. *Clin Exp Otorhinolaryngol*, 2023, 16(2):159-164.
- [35] Schmickl CN, Li Y, Orr JE, et al. Effect of venlafaxine on apnea-hypopnea index in patients with sleep apnea: a randomized, double-blind crossover study [J]. *Chest*, 2020, 158(2):765-775.
- [36] Marshall NS, Yee BJ, Desai AV, et al. Two randomized placebo-controlled trials to evaluate the efficacy and tolerability of mirtazapine for the treatment of obstructive sleep apnea[J]. *Sleep*, 2008, 31(6):824-831.
- [37] Calik MW, Radulovacki M, Carley DW. Intranasal ganglion injections of dronabinol attenuate serotonin-induced apnea in Sprague-Dawley rat [J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2014, 190:20-24.
- [38] Taranto-Montemurro L, Sands SA, Edwards BA, et al. Desipramine improves upper airway collapsibility and reduces OSA severity in patients with minimal muscle compensation[J]. *Eur Respir J*, 2016, 48(5):1340-1350.
- [39] Arens P, Fischer T, Dommerich S, et al. Ultrasound shear wave elastography of the tongue during selective hypoglossal nerve stimulation in patients with obstructive sleep apnea syndrome [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2021, 47(10):2869-2879.
- [40] Niakani S, Liu H, Liu WY, et al. Differential pharmacological and sex-specific effects of antimuscarinic agents at the hypoglossal motor nucleus in vivo in rats [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):14896.
- [41] Lim R, Messineo L, Grunstein RR, et al. The noradrenergic agent reboxetine plus the antimuscarinic hyoscine butylbromide reduces sleep apnoea severity: a double-blind, placebo-controlled, randomised crossover trial [J]. *J Physiol*, 2021, 599(17):4183-4195.
- [42] Wang D, Marshall NS, Duffin J, et al. Phenotyping interindividual variability in obstructive sleep apnoea response to temazepam using ventilatory chemoreflexes during wakefulness [J]. *J Sleep Res*, 2011, 20(4):526-532.
- [43] Dinges DF, Weaver TE. Effects of modafinil on sustained attention performance and quality of life in OSA patients with residual sleepiness while being treated with nCPAP [J]. *Sleep Med*, 2003, 4(5):393-402.
- [44] Avellar AB, Carvalho LB, Prado GF, et al. Pharmacotherapy for residual excessive sleepiness and cognition in CPAP-treated patients with obstructive sleep apnea syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. *Sleep Med Rev*, 2016, 30:97-107.

收稿日期:2022-11-23