

斜卧呼吸-直立性低氧血症综合征机制与诊疗研究进展

刘瑶¹ 张丽娟¹ 雍永宏² 孙海建³

(1. 南京医科大学第四附属医院超声医学科, 江苏 南京 210031; 2. 南京医科大学第一附属医院心内科, 江苏 南京 210029; 3. 江南大学无锡医学院, 江苏 无锡 214028)

【摘要】 斜卧呼吸-直立性低氧血症综合征的特征是站立位时引发呼吸困难和低氧血症, 仰卧位可缓解。目前该疾病的具体机制尚未明确, 但大多数已报道的病例都和心内分流或肺内分流相关, 前者主要包括房间隔解剖学缺损, 伴随其他解剖异常和右心压力升高, 后者主要包括通气/血流不匹配和血管畸形。诊断该疾病通常需充分的临床评估和完善的相关检查, 对于大多数心内分流和部分肺内分流患者, 手术治疗后效果尚可。现就该疾病的机制及诊疗相关研究进展进行综述。

【关键词】 斜卧呼吸-直立性低氧血症综合征; 分流; 卵圆孔未闭; 肺动静脉畸形

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.08.018

Mechanism, Diagnosis and Treatment of Platypnea-Orthodeoxia Syndrome

LIU Yao¹, ZHANG Lijuan¹, YONG Yonghong², SUN Haijian³

(1. Department of Ultrasound Medicine, The Fourth Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210031, Jiangsu, China; 2. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu, China; 3. Wuxi School of Medicine, Jiangnan University, Wuxi 214028, Jiangsu, China)

【Abstract】 Platypnea-orthodeoxia syndrome is characterized by dyspnea and hypoxemia in the standing position and resolved in the supine position. The mechanism of this disease is not clear, but most reported cases are associated with intracardiac shunts and intrapulmonary shunts. The former mainly includes gaps in the atrial septum, accompanying other anatomical abnormalities, and elevated right heart pressure. The latter mainly included ventilation/perfusion mismatch and vascular abnormalities. Adequate clinical evaluation and comprehensive related examinations are helpful for the diagnosis of this disease. Interventional and surgical treatments are beneficial for most patients with intracardiac shunts and some patients with intrapulmonary shunts. This article reviews the research progress in the pathophysiological mechanism, diagnosis and treatment of this disease.

【Key words】 Platypnea-orthodeoxia syndrome; Shunt; Patent foramen ovale; Pulmonary arterio-venous malformation

斜卧呼吸-直立性低氧血症综合征 (platypnea-orthodeoxia syndrome, POS) 是一种罕见的临床综合征, 通常认为仰卧位到直立位时动脉血氧分压下降 $> 4 \text{ mm Hg}$ ($1 \text{ mm Hg} = 0.133 \text{ kPa}$) 或动脉血氧饱和度下降 $> 5\%$, 出现体位性呼吸困难和动脉血氧饱和度下降即可考虑该病。十九世纪六七十年代, “斜卧呼吸” 和 “直立性低氧血症” 两个词最早产生于有肝脏或肺脏疾病的患者^[1-2], 1984 年, 这两个词首次用于有心内分流且出现体位性低氧血症的 POS 患者^[3]。目前相关研究大多以病例报道的形式发表, 具体的机制仍在研究中, 但大多数病例都和心内分流和心外分流相关。现综述 POS 的相关病理生理机制和诊断治疗的研究进展。

1 病理生理学

POS 的关键病理生理基础是未氧合的静脉血与动脉血直接混合后进入体循环, 从而出现缺氧。在心内机制中, 静脉血经过卵圆孔未闭 (patent foramen ovale, PFO)、房间隔缺损 (atrial septal defect, ASD)、有缺口的房间隔膨出瘤 (atrial septal aneurysm, ASA) 等路径从右心房分流至左心房。肺内机制包括血管异常和肺通气/血流 (ventilation/perfusion, V/Q) 不匹配, 常出现在肺动静脉畸形 (pulmonary arterio-venous malformation, PAVM)、肺实质疾病、肝肺综合征 (hepatopulmonary syndrome, HPS) 等疾病中。其他因素还包括胺碘酮肺毒性、帕金森病、糖尿病自主神经病变、有机磷中毒、放射性支气管狭窄、外伤性支气管

破裂、支气管癌导致冠状动脉左主干梗阻、肠梗阻、脂肪栓塞等^[4]。见图 1。

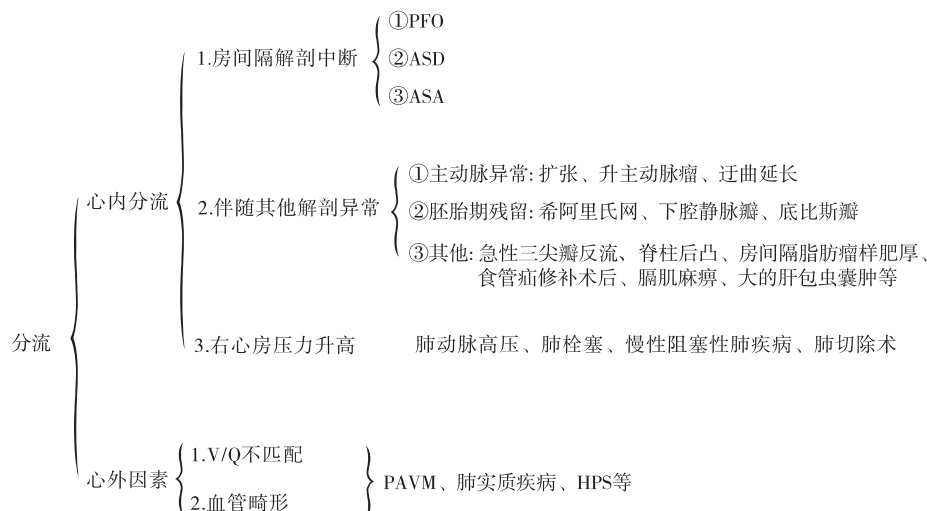


图1 斜卧呼吸-直立性低氧血症综合征相关病理生理学机制

正常人存在 5% 的生理性右向左分流,这些生理性分流导致了肺泡和动脉间氧分压相差约 10 mm Hg,这种分流通常不引起血流动力学改变。如部分静脉血可经支气管静脉和极少量肺内动-静脉交通支直接进入肺静脉后汇入左心房,这部分分流占心输出量的 2% ~ 3%;此外部分心最小静脉也可直接流入左心房。POS 患者的静脉血直接进入动脉系统后,产生的症状和低氧血症程度、分流量大小呈正相关,分流率指的就是血液不经过肺部的血氧交换直接进入动脉系统的比例,分流率为 20% ~ 25% 时,动脉血氧分压下降到 70 mm Hg;分流率为 50% 时,动脉血氧分压 < 40 mm Hg^[5]。

1.1 心内分流

有 80% 以上的 POS 存在心内分流,血液从右心房直接流向左心房,原理看似简单,但可能存在复杂的结构和生理改变的相互作用,所以,虽然 20% ~ 25% 的成年人有 PFO,但 POS 的患病率却很低^[6]。首先,房间隔要有解剖中断且产生右向左分流;其次,部分患者还会伴有其他解剖异常,例如,突出的下腔静脉瓣、升主动脉异常(根部扩张、动脉瘤、迂曲延长)^[7]、胸椎后凸^[8]、膈肌麻痹等^[9];最后,还要考虑右心房压力,尤其是存在肺动脉高压、肺切除术和某些心包疾病时。下面将叙述引起心内分流的主要疾病及相关结构变化。

1.1.1 房间隔解剖中断

房间隔水平出现右向左分流是 POS 心内机制的基础,通常出现在 PFO、ASD 和有缺口的 ASA。卵圆孔是胎儿时期的血流通路,一般出生后建立起正常的肺循环后卵圆孔就会关闭,若 3 岁后卵圆孔仍不闭合,则称 PFO,左心房压力通常高于右心房,所以大多数患

者无右向左分流^[10]。在胚胎发育过程中,如原始房间隔出现异常,导致左、右心房之间遗留孔隙,就是 ASD。ASA 是房间隔中部(卵圆窝处)菲薄,呈气球样向一侧心房膨出或摆动于两心房间,通常膨出度 > 10 mm,基底直径 > 15 mm^[11]。与 PFO 相比,ASD 和 ASA 的患病率较低。

1.1.2 伴随其他解剖异常

正常情况下,上腔静脉血液从右心房前部向下流动,下腔静脉血液从右心房后部向上流动。当心脏结构改变影响房间隔位置后,下腔静脉血液就会优先通过房间隔上孔隙引入左心房。

主动脉异常可引起心脏结构改变,主要机制包括,第一,主动脉根部扩张后,卵圆窝向右移位,房间隔与下腔静脉夹角变窄,静脉血流离缺损更近,更易直接通过缺损进入左心房。第二,升主动脉扩张缩短了主动脉根部到心房后壁的距离,主动脉根部压迫心房,右心房顺应性和室间隔张力降低,引起房间隔明显松弛且活动度增加,此时下腔静脉的血流可能发生“三角帆效应”,导致卵圆孔开放,出现持续的右向左分流^[12]。第三,主动脉弓瘤样增宽会拉长升主动脉,造成心脏逆时针旋转和房间隔扭曲后出现右向左分流^[7]。

心脏内胚胎发育期的部分残余也会影响血流方向,如希阿里氏网(Chiari 网)、下腔静脉瓣和底比斯瓣等。一例 ASD 伴有移动度较大的 Chiari 网的 POS 病例发现,患者仰卧时,Chiari 网和房间隔位置更利于下腔静脉的血优先流向右心房,而半卧位时,心房解剖位置随体位变化,Chiari 网和下段房间隔移向左心房,优先将下腔静脉血流引入左心房^[13]。下腔静脉瓣是胚胎时期将下腔静脉的血液通过房间隔直接流入

左心房的瓣膜,较大且未退化的下腔静脉瓣可改变右心房内血流方向,若房间隔处存在通道则很容易产生右向左分流^[14]。底比斯瓣位于冠状窦和右心房的交界处,它可覆盖超过 75% 的冠状窦口,从而引起血流动力学的改变^[15]。

此外,一些其他因素也可通过影响房间隔而改变血流方向,如严重的三尖瓣反流尤其是急性重度三尖瓣反流会导致房间隔活动幅度加大,引起右心房压区域性变化,导致卵圆孔重新开放或直接通过房间隔本身的缺损产生右向左分流,仰卧位时右心房压力较高,穿过三尖瓣的正向血流增加,反流减少,而直立时相反,因此产生 POS^[16]。此外,脊柱后凸、房间隔脂肪瘤样肥厚、食管癌修补术后、膈肌麻痹和大的肝包虫囊肿等疾病都被报道过通过改变房间隔解剖结构或位置,影响下腔静脉回流通路导致 POS^[8-9,17-19]。

1.1.3 右心房压力升高

上述疾病很少引起右心房压力改变,但也存在一些继发于肺动脉高压或外源性因素导致右心房压力升高的疾病,如肺栓塞、慢性阻塞性肺疾病等缺氧性肺部疾病,右心室壁缺血导致右心室心肌顺应性降低,心包积液导致右心室充盈压升高等,都有可能引起右心房压力升高后引起卵圆孔重新开放并产生右向左分流。肺切除术后,肺血管床面积减小并出现慢性低氧血症,导致肺血管阻力和右心室后负荷增加,右心室顺应性降低,这些改变可能导致产生右向左分流。直立位后,右心室前负荷和心输出量降低,V/Q 不匹配加重,随后便可出现 POS。此外,右肺切除后,横膈膜松弛导致肝脏脱入右侧胸腔对右心产生压迫,可能会产生瞬时压差和右向左的分流。纵隔逆时针旋转后拉伸和扭曲房间隔,且直立位时更加显著,导致房间隔直接指向下腔静脉,如有 ASD,下腔静脉血流就会分流入左心房^[20-21]。

1.2 心外分流

心外分流最常见的部位是肺,包括解剖性分流和功能性分流。正常肺组织的血流灌注分布存在生理性不均匀,由于重力作用,基底部血流量较肺尖部更多,且直立位更加明显,此外,直立位时右心室前负荷减少,对肺动脉输出也减少,因此肺底部肺灌注 > 通气,形成分流,肺尖肺通气 > 灌注,形成无效腔^[22]。肺内机制主要包括肺血管异常和 V/Q 不匹配,下面将阐述常见相关疾病的机制。

1.2.1 PFO

肺解剖分流基础是 PAVM,该疾病通常好发于两肺下叶,部分肺动脉血未经肺泡气体交换,直接进入肺静脉,回流至左心,并进入体循环。直立位时,肺底

部血流量增加,未经肺泡气体交换的分流也会随之加剧,如分流超过 20% 的心输出量,就会出现发绀、低氧血症和呼吸困难等。一般 PAVM 的最初阶段不会影响心脏血流动力学,患者心脏结构和功能无明显变化,但长期来看,部分未经治疗的患者出现严重的心脏重构和心力衰竭^[23]。

1.2.2 肺实质疾病

肺实质性病变也会出现 POS,尤其是中下肺病变,如特发性肺纤维化、慢性阻塞性肺疾病等^[24-25],均可累及肺下叶,巨细胞病毒和肺孢子虫引起的病毒性肺炎也可累及相似位置^[26]。尽管这些疾病的病因和结构改变各不相同,但引起 POS 的病理生理机制都是严重的 V/Q 不匹配。部分疾病在心内分流时也有所涉及,所以要仔细检查以排除心源性还是肺血管分流。目前,新型冠状病毒感染相关的 POS 病例也越来越多,除极个别因 PFO 导致^[27],主要因素还是因为新型冠状病毒感染患者的中后部和下部肺实质最常受累及引起实变,导致 V/Q 不匹配^[28]。

1.2.3 HPS

晚期 HPS 患者中也可观察到 POS,HPS 是以慢性肝病和/或门静脉高压为基础,以肺内血管异常扩张、气体交换障碍、动脉血氧合作用异常而产生缺氧的综合征。其中,肺血管扩张起着关键作用,肺毛细血管直径可增大到基线水平的 10 倍,红细胞扩散氧气到组织的距离随之增加,且肺血管扩张后导致管壁变薄,弹性变差,调整血流量的能力也变差,造成 V/Q 不匹配产生分流。此外,胸膜-肺静脉分流、门静脉-肺静脉吻合、静脉-腔静脉系统阻塞等的存在,也会进一步加重肺内分流^[29-31]。

1.2.4 其他少见疾病

还有一些少见的 POS 病例,糖尿病和严重有机磷中毒引起自主神经病变后也会出现 POS,可能因自主神经病变后,直立位时交感神经收缩血管作用减弱,导致 V/Q 不匹配引起 POS^[32]。胺碘酮的肺毒性、辐射和创伤性支气管断裂等引起的支气管狭窄后肺不张,肺癌导致左主干支气管阻塞和左肺完全性肺不张等都会导致 V/Q 不匹配,且于直立位时出现 POS^[33-36]。

2 诊断

诊断 POS 的第一步是对患者进行充分的临床评估,从病史中获得线索。部分特征性临床表现也可帮助诊断,ASD 导致心内分流时肺动脉瓣流速增快,可在胸骨左缘第 2、3 肋间闻及 II ~ III 级收缩期吹风样杂音,并可伴有第二心音亢进和固定分裂,少数患者还能扪及收缩期震颤。PAVM 患者可见发绀、杵状指并

闻及肺部杂音。HPS 患者有明确肝病史,常出现肝掌、蜘蛛痣、黄疸等体征,且缺氧的症状是在肝病基础上逐渐出现。

POS 最常见的病因是心内因素,必须首先排除心内分流,所以第一步要完成经胸超声心动图,对大多数 ASD 患者可观察到解剖结构和血流的变化,并能直接观察分流方向。但对 PFO 和破口较小的 ASA 患者较难直接观察,右心声学造影更为合适,且该检查可帮助区分心内分流和心外分流,左心房在右心房完全显影后 3~6 个心动周期内出现气泡提示心内分流;6 个心动周期后则考虑其他分流,最常见的是 PAVM。需注意的是,在卧位和直立位都要进行该检查,且如果右心房充填不充分或左心房压力较高会导致假阴性。如经胸超声心动图结果不确定或阴性,但仍有较高的可疑度,建议行经食管超声心动图检查,更详细了解房间隔和邻近结构的解剖关系^[37]。此外,心脏磁共振也可用来寻找心内分流。

如确定无心内分流,下一步需探究有无肺内分流,98% 的 PAVM 患者可在胸片上看到改变,典型表现为孤立或多发的类圆形阴影,不典型者还需进一步检查。核素肺灌注显像不仅能确定病变部位和范围,量化分流分数($\geq 5\%$ 被认为异常),还能评估肺血流灌注随体位改变(直立位与平卧位)的变化情况。螺旋 CT 也可从各个角度显示血管结构,且准确性较高。目前肺动脉造影是诊断 PAVM 的金标准,可明确病变部位、形态、累及范围等,为治疗计划提供方向^[38]。

3 治疗

明确诊断心内分流的患者可通过介入或外科手术关闭房间隔上的缺口来治疗。多年来,外科手术一直是治疗 PFO 和 ASD 的主要手段,但因为介入治疗具有患者恢复快、死亡率较低和成本降低等优点,目前已得到广泛运用,已有研究表明经皮封堵术可矫正直立位与仰卧位之间的血氧差,且直立状态下的血氧饱和度显著升高^[39-41]。如果是介入无法完成的复杂病例或伴有解剖异常,如主动脉延长、主动脉瘤或心房黏液瘤等,则需手术干预^[42]。

PAVM 患者如需治疗,一般首先考虑经导管栓塞,严重出血或不能栓塞的患者建议采用外科切除,对于难治性和弥漫性双肺动静脉畸形患者,肺移植也是一种选择^[23,38]。至于晚期 HPS 患者,唯一有效的治疗方法是肝移植,移植后,80% 患者的氧合状态会有所改善,3 年死亡率为 5%~40%^[25-26]。

4 总结

POS 是一个复杂的临床综合征,患病率较低,目前随着认识的上升,发现率逐渐升高。其病理生理机制

尚未明确,可能涉及心内分流和肺内分流等多种机制,且伴有明显的解剖或生理改变。一旦怀疑 POS,需进行全面有序的检查。目前心内分流或肺静脉畸形导致的 POS 预后较好,而其他疾病引起的 POS,只能对症支持治疗。

参考文献

- [1] Altman M, Robin ED. Platypnea (diffuse zone I phenomenon?) [J]. *N Engl J Med*, 1969, 281(24):1347-1348.
- [2] Robin ED, Laman D, Horn BR, et al. platypnea related to orthodeoxia caused by true vascular lung shunts [J]. *N Engl J Med*, 1976, 294(17):941-943.
- [3] Seward JB, Hayes DL, Smith HC, et al. Platypnea-orthodeoxia: clinical profile, diagnostic workup, management, and report of seven cases [J]. *Mayo Clin Proc*, 1984, 59(4):221-231.
- [4] Agrawal A, Palkar A, Talwar A. The multiple dimensions of platypnea-orthodeoxia syndrome: a review [J]. *Respir Med*, 2017, 129:31-38.
- [5] Glenn RW. Teaching ventilation/perfusion relationships in the lung [J]. *Adv Physiol Educ*, 2008, 32(3):192-195.
- [6] Othman F, Bailey B, Collins N, et al. Platypnea-orthodeoxia syndrome in the setting of patent foramen ovale without pulmonary hypertension or major lung disease [J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11(15):e024609.
- [7] Naganuma M, Itagaki K, Suzuki N, et al. Severe hypoxia caused by ascending aorta elongation due to aortic arch aneurysm [J]. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2020, 28(3):172-174.
- [8] Teupe CH, Groenefeld GC. Platypnea-orthodeoxia due to osteoporosis and severe kyphosis: a rare cause for dyspnea and hypoxemia [J]. *Heart Int*, 2011, 6(2):e13.
- [9] Sakagianni K, Evrenoglou D, Mytas D, et al. Platypnea-orthodeoxia syndrome related to right hemidiaphragmatic elevation and a 'stretched' patent foramen ovale [J]. *BMJ Case Rep*, 2012, 2012:ber-2012-007735.
- [10] Mojaddi MK, Ruiz JC, Chertoff J, et al. Patent foramen ovale and hypoxemia [J]. *Cardiol Rev*, 2019, 27(1):34-40.
- [11] Mas JL. Patent foramen ovale, atrial septal aneurysm and ischaemic stroke in young adults [J]. *Eur Heart J*, 1994, 15(4):446-449.
- [12] Eicher JC, Bonniaud P, Baudouin N, et al. Hypoxaemia associated with an enlarged aortic root: a new syndrome? [J]. *Heart*, 2005, 91(8):1030-1035.
- [13] Shakur R, Ryding A, Timperley J, et al. Late emergence of platypnea orthodeoxia: Chiari network and atrial septal hypertrophy demonstrated with transoesophageal echocardiography [J]. *Eur J Echocardiogr*, 2008, 9(5):694-696.
- [14] Larsen JH, Poulsen MK, Oevrehus KA, et al. Platypnea-orthodeoxia syndrome in patient with patent foramen ovale, dilated ascending aorta and persisting eustachian valve: a case report [J]. *J Cardiol Case Rep*, 2021, 4:1-3.
- [15] Hill AJ, Ahlberg SE, Wilkoff BL, et al. Dynamic obstruction to coronary sinus access: the Thebesian valve [J]. *Heart Rhythm*, 2006, 3(10):1240-1241.
- [16] Hsu PF, Leu HB, Lu TM, et al. Platypnea-orthodeoxia syndrome occurring after a blunt chest trauma with acute tricuspid regurgitation [J]. *Am J Med*, 2004, 117(11):890-891.
- [17] Bokhari SSI, Willens HJ, Lowery MH, et al. Orthodeoxia platypnea syndrome in a patient with lipomatous hypertrophy of the interatrial septum due to long-term steroid use [J]. *Chest*, 2011, 139(2):443-445.
- [18] Vallurupalli S, Lodha A, Kupfer Y, et al. Platypnea-orthodeoxia syndrome after repair of a paraesophageal hernia [J]. *BMJ Case Rep*, 2013, 2013:ber2012007444.
- [19] Patakas D, Pitsiou G, Philippou D, et al. Reversible platypnoea and orthodeoxia after surgical removal of an hydatid cyst from the liver [J]. *Eur Respir J*, 1999,

- 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] Papiris 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 Debakey Cardiovasc J*, 2017, 13(1):20-24.
- [33] Puig F, Rico F, Almendros 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