

· 综 述 ·

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与眼部疾病

杨娇娇, 高晓玲*

(山西医科大学第二临床医学院呼吸与危重症医学科, 太原 030001)

【摘要】 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)作为一种常见的睡眠呼吸障碍性疾病,是多种原因引起的睡眠中反复发生呼吸暂停的病变。OSAS患者睡眠中反复发生上气道塌陷、阻塞,导致不同程度低通气(和)或呼吸中断,进而可导致多系统疾病。近年来,越来越多的证据表明OSAS的相关并发症中包括多种眼病。本文就OSAS与几种眼部疾病的相关性作一小结综述。

【关键词】 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征;眼病;并发症

【中图分类号】 R56

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.10.182

Obstructive sleep apnea syndrome and eye diseases

YANG Jiao-Jiao, GAO Xiao-Ling*

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

【Abstract】 Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS), a common sleep-disordered breathing disorder, is characterized by repeated episodes of sleep apnea resulting from a variety of causes. OSAS patients have repeated upper airway collapse and obstruction and experience hypopnea and/or apnea during sleep, and all these can further lead to multisystem diseases. In recent years, much evidence has shown that multiple eye diseases are included in the complications of OSAS. The article reviewed the association between OSAS and eye diseases as follows.

【Key words】 obstructive sleep apnea syndrome; eye disease; complications

Corresponding author: GAO Xiao-Ling, E-mail: 913572466@qq.com

近年来大量的临床资料显示,阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)患者可并发哮喘^[1]以及多种眼部病变,如青光眼、视乳头水肿、非动脉炎性前部缺血性视神经病变、视网膜静脉阻塞、中心性浆液性脉络膜视网膜病变和眼睑松弛综合征等。深入研究OSAS导致上述并发症的机制,将有助于更好地预防和控制相关并发症,提高患者的生活质量。本文就OSAS患者合并上述疾病的相关因素、机制、治疗等方面进行综述。

1 青光眼

青光眼是一种进行性视神经变性疾病,其病理特点由视神经头结构、视网膜内层变化以及相应的功能视野可逆改变决定^[2]。眼压升高是青光眼的主要危险因素之一。

1.1 OSAS与青光眼的相关因素

与OSAS相关的青光眼主要有开角性青光眼

(open angle glaucoma, OAG)和正常眼压性青光眼(normal tension glaucoma, NTG)。OSAS患者中青光眼的患病率明显增高。Lin等^[3]的研究发现,OSAS患者发生OAG的风险增加1.67倍。Hashim等^[4]研究发现,27例重度OSAS患者中患有7例(25.9%)青光眼,12例中度OSAS患者中1例(8.3%)患有青光眼。这表明OSAS的严重性是青光眼发病率增加的重要因素。青光眼患者中OSAS的患病率亦增高。Bilgin^[5]发现,NTG组中有41.7%的OSAS患者,对照组中有12.5%的OSAS患者。NTG组相对危险度为对照组的3.34倍。Ballbay等^[6]调查结果表明,OAG患者(21例)中OSAS的患病率为33.3%。

总而言之,OSAS患者中青光眼的患病率增高,并且发病率随OSAS的严重程度升高而增加。在青光眼患者中OSAS的患病率亦明显增高。因此推测,OSAS与青光眼可能互为对方的危险因素。

1.2 OSAS 诱发青光眼的可能机制

OSAS 合并青光眼的可能机制复杂^[2], 主要包括以下方面。(1) 反复呼吸暂停低通气导致的缺氧直接损伤视神经头、视网膜神经节细胞及其轴突。缺氧还将通过激活活性氧和炎症标志物导致青光眼^[7]。(2) OSAS 导致视网膜神经纤维层 (retinal nerve fiber layer, RNFL) 和视神经供血及营养不足, 从而导致 RNFL 变薄, 进一步影响视力及视野。

1.3 治疗

对于同时患有 OSAS 和青光眼的患者, 进行持续气道正压通气 (continuous positive airway pressure, CPAP) 治疗对 OSAS 及青光眼均有益处, 因此应在 CPAP 治疗的基础上兼顾其他青光眼的疗法。

2 视乳头水肿

视神经乳头水肿是视乳头的非炎性阻塞性水肿。视乳头水肿是特发性颅内高压最可靠的临床症状。

2.1 OSAS 与视乳头水肿的相关因素

OSAS 与颅内压 (intracranial pressure, ICP) 增加有关, 而视乳头水肿是 ICP 增高的典型表现之一。Stein 等^[8]发现, 未经治疗的 OSAS 患者有 29% 患有视乳头水肿, 经 CPAP 治疗后的 OSAS 患者患视乳头水肿的危险性是无 OSAS 者的 2 倍。研究显示^[9], 对于体质质量匹配的人群, 特发性高颅压患者中 OSAS 的患病率高。然而最近一项前瞻性研究采集了 215 例 OSAS 患者的眼底照片, 发现没有患者发生视乳头水肿, 认为在 OSAS 患者中视乳头水肿的发病率并未增加^[10]。

2.2 OSAS 诱发视乳头水肿的可能机制

OSAS 合并视乳头水肿的可能机制包括以下几方面。(1) OSAS 导致脑血流灌注不稳定^[11], 呼吸暂停反复发作激活交感神经引起血流量变化, 从而对视神经头产生间接影响。(2) OSAS 引起的高碳酸血症损害软脑膜动脉对脑血流变化的反应, 从而导致神经头上自动调节功能受损, 出现视乳头水肿。(3) 一氧化氮/内皮素失衡引起的血管失调、血小板异常聚集也对视神经头血流量有间接影响。

2.3 治疗

CPAP 治疗能使乳头水肿改善, 然而, 乳头水肿的改善不仅仅归因于 CPAP 治疗。有报道显示, 上气道手术治疗能减轻视盘水肿。OSAS 合并视乳头水肿的患者需要综合治疗以达到更好的效果。

3 非动脉炎性前部缺血性视神经病变

非动脉炎性前部缺血性视神经病变 (non-

arteritic anterior ischemic optic neuropathy, NAION) 是由于视神经乳头供血不足, 引起眼睛急性缺氧而水肿的病变。患者通常表现为急性、无痛性的单侧视野和视力受损^[12]。

3.1 OSAS 与 NAION 的相关因素

大量研究发现, OSAS 与 NAION 有密切关系。Li 等^[13]发现 NAION 组 OSAS 的患病率是年龄和性别均匹配的无 NAION 组的 2.62 倍。Arda 等^[14]发现 NAION 患者 OSAS 的患病率较无 NAION 者高 20%。一项前瞻性研究发现 NAION 组 OSAS 的患病率比正常对照组高 30%^[15]。最近的一项病例对照研究发现^[16], NAION 患者中, 95.0% 诊断为 OSAS, 正常对照组中 41.9% 诊断为 OSAS; 与正常对照组相比, NAION 患者 OSAS 的发病率显著增高 ($P < 0.001$)。总之, 以上的研究都表明 OSAS 可能为 NAION 的重要危险因素。

3.2 OSAS 诱发 NAION 的可能机制

(1) 呼吸暂停反复发作导致视神经乳头血流自动调节功能受损^[17]。(2) OSAS 引起的动脉血流变化导致视神经血管异常。(3) 一氧化氮和内皮细胞之间的失衡导致动脉压升高。(4) 血小板活化可能导致视神经的微梗死。(5) 反复呼吸暂停、重复或长时间缺氧、ICP 增高均可能直接导致视神经损伤^[18]。

3.3 治疗

目前对 NAION 没有有效的治疗方法, 控制 NAION 的有效措施主要是控制包括 OSAS 在内的所有的潜在危险因素。

4 视网膜静脉阻塞

视网膜静脉阻塞 (retinal vein occlusion, RVO) 是以视网膜血液淤滞、静脉迂曲扩张、视网膜出血和水肿为特征的一种疾病。RVO 可以分为视网膜分支静脉阻塞 (branch retinal vein occlusion, BRVO) 和视网膜中央静脉阻塞 (central retinal vein occlusion, CRVO) 2 种主要类型。

4.1 OSAS 与 RVO 的相关因素

Glacet-Bernard 等^[19]报道 RVO 患者 OSAS 发生率显著高于无 RVO 患者 (77% vs 37%)。Kanai 等^[20]研究发现, RVO 患者 OSAS 的患病率较高。Govetto 等^[21]报道了 1 例患有 OSAS 的年轻患者, 其两侧眼同时患有 CRVO。最近的一项研究结果表明, OSAS 可能是 BRVO 发病机制中的另一个危险因素, 至少是可能起到触发作用的因素^[22]。

4.2 OSAS 诱发 RVO 的可能机制

(1) OSAS 引起的视网膜微循环变化与 RVO 的

发生有关,视网膜中央动脉缺氧引起血管扩张压迫相邻的视网膜中央静脉,并影响视网膜血流。(2)睡眠呼吸暂停患者的血栓形成是 OSAS 促进 RVO 的另一个可能机制。

4.3 治疗

CPAP 治疗能使 OSAS 合并 RVO 患者眼部症状改善,但仍然需要综合治疗以达到更好的效果。

5 中心性浆液性脉络膜视网膜病变

中心性浆液性脉络膜视网膜病变(central serous chorioretinopathy, CSCR)是一种以视网膜感觉神经浆液性脱离为特征的病症,通常为多灶性、双侧病变,很少伴有外周表现。

5.1 OSAS 与 CSCR 的相关因素

Kloos 等^[23]研究发现,CSCR 患者中 OSAS 患病率明显高于一般人群。Yavas 等^[24]研究发现,近 2/3 的 CSCR 患者患有 OSAS。然而最近的一项研究发现^[25],CSCR 患者 OSAS 患病风险与匹配对照组比较差异无统计学意义,与以前的研究结果相反。这可能是由于该研究对 OSAS 的重要危险因素(体质质量指数)进行了匹配控制。

5.2 OSAS 诱发 CSCR 的可能机制

OSAS 合并 CSCR 的可能机制^[25]如下。(1)2 种疾病均可使患者交感神经活性增加,引起血管内皮功能障碍。(2)呼吸暂停反复发作损害激素调节能力,从而导致皮质醇水平增加,潜在增加了 CSCR 发展的可能性。

5.3 治疗

Jain 等^[26]报道了双侧 CSCR 患者合并 OSAS 的病例,其在诊断后 2 周内开始行 CPAP 治疗,治疗 2 周后 CSCR 得到改善。提示 CPAP 治疗对于 CSCR 合并 OSAS 的患者是有利的,但在 CPAP 治疗的基础上仍需综合治疗以达到更好的疗效。

6 眼睑松弛综合征

眼睑松弛综合征(floppy eyelid syndrome, FES)是一种少见的眼睑疾病,以青少年反复发作性眼睑水肿为特征,有眼睑皮肤变薄、弹性消失、皱纹增多、色泽改变等临床表现。

6.1 OSAS 与 FES 的相关因素

目前关于 OSAS 与 FES 关系的报道比较少。McNab 等^[27]研究发现,27 例 FES 患者中有 26 例患者患有 OSAS。最近的一个 meta 分析结果表明^[28],OSAS 患者发生 FES 的风险是无 OSAS 者的 4.12 倍。另有研究发现,OSAS 患者中有 10% 患 FES^[29]。

McNab 等^[27]报道睡眠姿势和眼睛压力之间可能存在关联,许多 OSAS 患者都是明显的单侧眼患青光眼病,而患眼侧通常是习惯睡眠的一侧。当患者睡眠姿势改变时,症状和体征减轻^[30]。

6.2 OSAS 诱发 FES 的可能机制

(1)OSAS 患者眼睑和皮肤弹性纤维改变:眼睑睑板弹性纤维显著减少、超微结构明显异常;眼睑和皮肤弹性蛋白降解酶的表达增加。(2)肥胖可能是影响 FES 和 OSAHS 的一个混杂因素。

6.3 治疗

在合并 OSAS 的 FES 患者中,适当治疗 OSAS 后,患者伴随的全身和眼部症状可以得到改善。CPAP 治疗有助于缓解 FES 患者的症状。

综上,OSAS 患者易并发引起包括多种眼部疾病在内的多系统疾病,需要临床多个学科的共同关注。对于患有以上眼部疾病的患者应注意询问是否有 OSAS 病史或相关症状,对 OSAS 患者也应同时关注视力、视野及眼底等情况。

【参考文献】

- [1] 陈佳娣, 张希龙, 孙培莉. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与哮喘[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2017, 16(4): 304-307. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.04.071. Chen JD, Zhang XL, Sun PL. Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome and asthma[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2017, 16(4): 304-307. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.04.071.
- [2] Chaitanya A, Pai VH, Mohapatra AK, et al. Glaucoma and its association with obstructive sleep apnea: a narrative review[J]. Oman J Ophthalmol, 2016, 9(3): 125-134. DOI: 10.4103/0974-620X.192261.
- [3] Lin CC, Hu CC, Ho JD, et al. Obstructive sleep apnea and increased risk of glaucoma: a population-based matched-cohort study[J]. Ophthalmology, 2013, 120: 1559-1564. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.01.006.
- [4] Hashim SP, Al Mansouri FA, Farouk M, et al. Prevalence of glaucoma in patients with moderate to severe obstructive sleep apnea: ocular morbidity and outcomes in a 3-year follow-up study[J]. Eye, 2014, 28(11): 1304-1309. DOI: 10.1038/eye.2014.195.
- [5] Bilgin G. Normal-tension glaucoma and obstructive sleep apnea syndrome: a prospective study[J]. BMC Ophthalmol, 2014, 14: 27. DOI: 10.1186/1471-2415-14-27.
- [6] Balbay EG, Balbay O, Annakkaya AN, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome in patients with primary open-angle glaucoma[J]. Hong Kong Med J, 2014, 20(5): 379-385. DOI: 10.12809/hkmj134021.
- [7] Pérez-Rico C, Gutiérrez-Díaz E, Mencía-Gutiérrez E, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS) and glaucomatous optic neuropathy[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2014, 252(9): 1345-1357. DOI: 10.1007/s00417-014-2669-4.

- [8] Stein JD, Kim DS, Mundy KM, *et al.* The association between glaucomatous and other causes of optic neuropathy and sleep apnea[J]. *Am J Ophthalmol*, 2011, 152(6): 989 – 998. DOI: 10.1016/j.ajo.2011.04.030.
- [9] Fraser JA, Bruce BB, Rucker J, *et al.* Risk factors for idiopathic intracranial hypertension in men: a case-control study [J]. *J Neurol Sci*, 2010, 290(1–2): 86 – 89. DOI: 10.1016/j.jns.2009.11.001.
- [10] Fraser CL, Bliwise DL, Newman NJ, *et al.* A prospective photographic study of the ocular fundus in obstructive sleep apnea[J]. *J Neuroophthalmol*, 2013, 33(3): 241 – 246. DOI: 10.1097/WNO.0b013e318290194f.
- [11] Winklewski PJ, Frydrychowski AF. Cerebral blood flow, sympathetic nerve activity and stroke risk in obstructive sleep apnoea. Is there a direct link? [J]. *Blood Press*, 2013, 22(1): 27 – 33. DOI: 10.3109/08037051.2012.701407.
- [12] Miller NR, Arnold AC. Current concepts in the diagnosis, pathogenesis and management of nonarteritic anterior ischaemic optic neuropathy[J]. *Eye*, 2015, 29(1): 65 – 79. DOI: 10.1038/eye.2014.144.
- [13] Li J, McGwin G, Vaphiades MS, *et al.* Non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy and presumed sleep apnoea syndrome screened by the Sleep Apnea scale of the Sleep Disorders Questionnaire (SA-SDQ) [J]. *Br J Ophthalmol*, 2007, 91(11): 1524 – 1527. DOI: 10.1136/bjo.2006.113803.
- [14] Arda H, Birc S, Aksu M, *et al.* Obstructive sleep apnoea prevalence in non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy[J]. *Br J Ophthalmol*, 2013, 97(2): 206 – 209. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2012-302598.
- [15] Archer EL, Pepin S. Obstructive sleep apnea and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: evidence for an association[J]. *J Clin Sleep Med*, 2013, 9(6): 613 – 618. DOI: 10.5664/jcsm.2766.
- [16] Ghaleh Bandi MF, Naserbakht M, Tabasi A, *et al.* Obstructive sleep apnea syndrome and non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy: a case control study[J]. *Med J Islam Repub Iran*, 2015, 29: 300.
- [17] 王业亚, 韩芳. 阻塞性睡眠呼吸暂停与眼部疾病[J]. *临床内科学杂志*, 2015, 32(5): 353 – 355. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2015.05.025.
Wang YY, Han F. Obstructive sleep apnea and eye diseases[J]. *J Clin Intern Med*, 2015, 32(5): 353 – 355. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2015.05.025.
- [18] Santos M, Hofmann RJ. Ocular manifestations of obstructive sleep apnea[J]. *J Clin Sleep Med*, 2017, 13(11): 1345 – 1348. DOI: 10.5664/jcsm.6812.
- [19] Glaet-Bernard A, Leroux les Jardins G, Lasry S, *et al.* Obstructive sleep apnea among patients with retinal vein occlusion [J]. *Arch Ophthalmol*, 2010, 128(12): 1533 – 1538. DOI: 10.1001/archophthalmol.2010.272.
- [20] Kanai H, Shiba T, Hori Y, *et al.* Prevalence of sleep-disordered breathing in patients with retinal vein occlusion [J]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, 2012, 116(2): 81 – 85.
- [21] Govetto A, Domínguez R, Rojas L, *et al.* Bilateral and simultaneous central retinal vein occlusion in a patient with obstructive sleep apnea syndrome[J]. *Case Rep Ophthalmol*, 2014, 5(2): 150 – 156. DOI: 10.1159/000363132.
- [22] Kwon HJ, Kang EC, Lee J, *et al.* Obstructive sleep apnea in patients with branch retinal vein occlusion: a preliminary study[J]. *Korean J Ophthalmol*, 2016, 30(2): 121 – 126. DOI: 10.3341/kjo.2016.30.2.121.
- [23] Kloos P, Laube I, Thoelen A. Obstructive sleep apnea in patients with central serous chorioretinopathy[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2008, 246(9): 1225 – 1228. DOI: 10.1007/s00417-008-0837-0.
- [24] Yavaş GF, Kütübeci T, Kaşıkci M, *et al.* Obstructive sleep apnea in patients with central serous chorioretinopathy [J]. *Curr Eye Res*, 2014, 39(1): 88 – 92. DOI: 10.3109/02713683.2013.824986.
- [25] Brodie FL, Charlson ES, Aleman TS, *et al.* Obstructive sleep apnea and central serous chorioretinopathy [J]. *Retina*, 2015, 35(2): 238 – 243. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000326.
- [26] Jain A, Kaines A, Schwartz S. Bilateral central serous chorioretinopathy resolving rapidly with treatment for obstructive sleep apnea[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2010, 248(7): 1037 – 1039. DOI: 10.1007/s00417-009-1257-5.
- [27] McNab AA. The eye and sleep[J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2005, 33(2): 117 – 125. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2005.00969.x.
- [28] Wang P, Yu DJ, Feng G, *et al.* Is floppy eyelid syndrome more prevalent in obstructive sleep apnea syndrome patients? [J]. *J Ophthalmol*, 2016, 2016: 6980281. DOI: 10.1155/2016/6980281.
- [29] McNab AA. The eye and sleep apnea[J]. *Sleep Med Rev*, 2007, 11(4): 269 – 276. DOI: 10.1016/j.smr.2007.03.006.
- [30] Muniesa M, Sánchez-de-la-Torre M, Huerva V, *et al.* Floppy eyelid syndrome as an indicator of the presence of glaucoma in patients with obstructive sleep apnea [J]. *J Glaucoma*, 2014, 23(1): e81 – e85. DOI: 10.1097/IJC.0b013e31829da19f.

(编辑: 吕青远)