

- injuries in 204 countries and territories, 1990-2019 : a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. *Lancet*, 2020, 396 (10258) : 1204-1222. DOI: 10.1016/S0140-6736 (20) 30925-9.
- [11] TAN L, LATSHANG T D, AESCHBACHER S S, et al. Effect of nocturnal oxygen therapy on nocturnal hypoxemia and sleep apnea among patients with chronic obstructive pulmonary disease traveling to 2048 meters: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3 (6) : e207940. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.7940.
- [12] AGUSTÍ A, CELLI B R, CRINER G J, et al. Global initiative for chronic obstructive lung disease 2023 report: GOLD executive summary [J]. *Eur Respir J*, 2023, 61 (4) : 2300239. DOI: 10.1183/13993003.00239-2023.
- [13] RODRÍGUEZ GONZÁLEZ-MORO J M, IZQUIERDO ALONSO J L. Oral antibiotic treatment of exacerbation of COPD. beyond COVID-19 [J]. *Rev Esp Quimioter*, 2021, 34 (5) : 429-440. DOI: 10.37201/req/125.2021.
- [14] SAYERS I, JOHN C, CHEN J, et al. Genetics of chronic respiratory disease [J]. *Nat Rev Genet*, 2024, 25 (8) : 534-547. DOI: 10.1038/s41576-024-00695-0.
- [15] BUDHIRAJA R, ROTH T, HUDGEL D W, et al. Prevalence and polysomnographic correlates of insomnia comorbid with medical disorders [J]. *Sleep*, 2011, 34 (7) : 859-867. DOI: 10.5665/SLEEP.1114.
- [16] BALLAL T, HENEGHAN C, ZAFFARONI A, et al. A pilot study of the nocturnal respiration rates in COPD patients in the home environment using a non-contact biomotion sensor [J]. *Physiol Meas*, 2014, 35 (12) : 2513-2527. DOI: 10.1088/0967-3334/35/12/2513.
- [17] GUARDUCCI S, JAYOUSI S, CAPUTO S, et al. Key fundamentals and examples of sensors for human health: wearable, non-continuous, and non-contact monitoring devices [J]. *Sensors*, 2025, 25 (2) : 556. DOI: 10.3390/s25020556.
- [18] HAWTHORNE G, RICHARDSON M, GREENING N J, et al. A proof of concept for continuous, non-invasive, free-living vital signs monitoring to predict readmission following an acute exacerbation of COPD: a prospective cohort study [J]. *Respir Res*, 2022, 23 (1) : 102. DOI: 10.1186/s12931-022-02018-5.
- [19] HARRINGTON N, BUI Q M, WEI Z, et al. Passive longitudinal weight and cardiopulmonary monitoring in the home bed [J]. *Sci Rep*, 2021, 11 (1) : 24376. DOI: 10.1038/s41598-021-03105-1.
- [20] NARANJO-HERNÁNDEZ D, TALAMINOS-BARROSO A, REINA-TOSINA J, et al. Smart vest for respiratory rate monitoring of COPD patients based on non-contact capacitive sensing [J]. *Sensors*, 2018, 18 (7) : 2144. DOI: 10.3390/s18072144.
- [21] P A J, MOHIDEEN B, ASHRAF A R, et al. Heart rate variability and peripheral oxygen saturation levels in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Cureus*, 2025, 17 (1) : e77401. DOI: 10.7759/cureus.77401.
- [22] MATSUI T, YOSHIDA Y, KAGAWA M, et al. Development of a practicable non-contact bedside autonomic activation monitoring system using microwave radars and its clinical application in elderly people [J]. *J Clin Monit Comput*, 2013, 27 (3) : 351-356. DOI: 10.1007/s10877-013-9448-3.
- [23] BALLAL T, HENEGHAN C, ZAFFARONI A, et al. A pilot study of the nocturnal respiration rates in COPD patients in the home environment using a non-contact biomotion sensor [J]. *Physiol Meas*, 2014, 35 (12) : 2513-2527. DOI: 10.1088/0967-3334/35/12/2513.
- [24] SANTOS-DE-ARAÚJO A D, BASSI-DIBAI D, CAMARGO P F, et al. Inter- and intrarater reliability of short-term measurement of heart rate variability on rest in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [J]. *Heart Lung*, 2023, 62 : 64-71. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2023.06.004.
- [25] MAYÀ G, GAIG C, IRANZO À, et al. REM sleep latency changes after version 2.1 of the AASM manual for scoring sleep [J]. *Sleep Med*, 2022, 90 : 142-144. DOI: 10.1016/j.sleep.2022.01.019.
- [26] HU W, ZHAO Z, WU B, et al. Obstructive sleep apnea increases the prevalence of hypertension in patients with chronic obstructive disease [J]. *COPD*, 2020, 17 (5) : 523-532. DOI: 10.1080/15412555.2020.1815688.
- [27] FISK M, MCENIERY C M, GALE N, et al. Surrogate markers of cardiovascular risk and chronic obstructive pulmonary disease: a large case-controlled study [J]. *Hypertension*, 2018, 71 (3) : 499-506. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10151.
- [28] PARK S C, SAIPHOKLANG N, JUNG D, et al. Use of a wearable biosensor to study heart rate variability in chronic obstructive pulmonary disease and its relationship to disease severity [J]. *Sensors*, 2022, 22 (6) : 2264. DOI: 10.3390/s22062264.
- [29] TURCU A M, ILIE A C, \U0021TEFĂNIU R, et al. The impact of heart rate variability monitoring on preventing severe cardiovascular events [J]. *Diagnostics*, 2023, 13 (14) : 2382. DOI: 10.3390/diagnostics13142382.
- [30] BAE E, KWAK N, CHOI S M, et al. Mortality prediction in chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea [J]. *Sleep Med*, 2021, 87 : 143-150. DOI: 10.1016/j.sleep.2021.09.011.
- [31] MCNICHOLAS W T, HANSSON D, SCHIZA S, et al. Sleep in chronic respiratory disease: COPD and hypoventilation disorders [J]. *Eur Respir Rev*, 2019, 28 (153) : 190064. DOI: 10.1183/16000617.0064-2019.
- [32] LE B K, HOANG M. Prevalence of obstructive sleep apnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease in Vietnam [J]. *Sleep Breath*, 2024, 28 (4) : 1589-1595. DOI: 10.1007/s11325-024-03035-y.
- [33] FRIEDMAN M, HAMILTON C, SAMUELSON C G, et al. Diagnostic value of the Friedman tongue position and Mallampati classification for obstructive sleep apnea: a meta-analysis [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2013, 148 (4) : 540-547. DOI: 10.1177/0194599812473413.
- [34] 陈小平, 翁朝航, 池海燕, 等. 物联网医学技术在肺功能筛查中的应用研究 [J]. *中国卫生信息管理杂志*, 2020, 17 (4) :

- 528-532, 543. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5166.2020.04.025.
- CHEN X P, WENG (C /Z) H, CHI H Y, et al. Research on the application of Internet of Things medical technology in lung function test [J]. Chin J Health Inform Manag, 2020, 17 (4): 528-532, 543. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5166.2020.04.025.
- [35] 朱俞彤, 刘祚燕. 物联网云平台的肺康复护理对老年慢性阻塞性肺疾病稳定期患者肺功能的影响 [J]. 中国医药导报, 2021, 18 (1): 184-188.
- ZHU Y T, LIU Z Y. Influence of lung rehabilitation nursing based on cloud platform of inter-net of things on lung function of elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease in stable phase [J]. China Med Her, 2021, 18 (1): 184-188.
- [36] VELARDO C, SHAH S A, GIBSON O, et al. Digital health system for personalised COPD long-term management [J]. BMC Med Inform Decis Mak, 2017, 17 (1): 19. DOI: 10.1186/s12911-017-0414-8.
- [37] FERRERA M C, LABAKI W W, HAN M K. Advances in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Annu Rev Med, 2021, 72 : 119-134. DOI: 10.1146/annurev-med-080919-112707.
- [38] SAYERS I, JOHN C, CHEN J, et al. Genetics of chronic respiratory disease [J]. Nat Rev Genet, 2024, 25 (8): 534-547. DOI: 10.1038/s41576-024-00695-0.
- (责任编辑: 林燕薇)



· 睡眠医学 · 综述 ·

DOI: 10.12464/j.issn.0253-9802.2024-0443

气道正压通气在妊娠期阻塞性睡眠呼吸暂停中的应用进展

刘欣然^{1,2}, 王晶玉², 韩芳², 刘国莉³✉

(1. 北京大学护理学院, 北京 100191; 2. 北京大学人民医院呼吸睡眠医学科, 北京 100044; 3. 北京大学人民医院妇产科, 北京 100044)

【摘要】 阻塞性睡眠呼吸暂停 (OSA) 在妊娠期患病率高, 是妊娠期高血压、子痫前期和妊娠期糖尿病的独立危险因素, 同时易导致新生儿早产、低出生体质量等多种不良妊娠结局。及时治疗对改善妊娠期 OSA 症状甚至逆转不良妊娠结局有着重要的作用。气道正压通气 (PAP) 是治疗 OSA 的首选方法, 其在妊娠期患者中的应用也日益受到关注。文章对 PAP 治疗妊娠期 OSA 的现状进行综述, 详细探讨了 PAP 对改善妊娠期 OSA 症状、控制妊娠期高血压、高血糖的进展及改善机体生物学标志物等的积极影响。以期提高临床工作者对妊娠期 OSA 诊治的重视程度, 为临床治疗提供参考。

【关键词】 气道正压通气; 阻塞性睡眠呼吸暂停; 妊娠期高血压疾病; 妊娠期糖尿病; 妊娠结局

Review of positive airway pressure in the treatment of pregnancy with obstructive sleep apnea syndrome

LIU Xinran^{1,2}, WANG Jingyu², HAN Fang², LIU Guoli³✉

(1. Nursing School of Peking University, Beijing 100191, China; 2. Department of Respiratory and Sleep Medicine, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China; 3. Department of Obstetrics and Gynecology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China)

Corresponding author: LIU Guoli, E-mail: guoleeliu@163.com

【Abstract】 Obstructive sleep apnea (OSA) exhibits a high prevalence during pregnancy and serves as an independent risk factor for hypertensive disorders during pregnancy, preeclampsia, and gestational diabetes mellitus. Moreover, it readily leads to various adverse pregnancy outcomes, such as preterm birth and low birth weight. Timely treatment plays a crucial role in improving OSA during pregnancy and may even reverse adverse pregnancy outcomes. Positive airway pressure (PAP) is the preferred treatment for OSA, and its application in pregnant patients is increasingly receiving attention. This review provides a comprehensive review of the current status of positive airway pressure (PAP) therapy for obstructive sleep apnea (OSA) during pregnancy, delving into the positive impacts of PAP on alleviating OSA symptoms during pregnancy, controlling the progression of gestational hypertension and hyperglycemia, and improving biomarkers in the body. The aim is to enhance the awareness of clinical practitioners towards the diagnosis and treatment of OSA during pregnancy and to provide reference for clinical treatment.

【Key words】 Positive airway pressure; Obstructive sleep apnea; Hypertensive disorders complicating pregnancy; Gestational diabetes mellitus; Pregnancy outcomes

阻塞性睡眠呼吸暂停 (obstructive sleep apnea, OSA) 是一种常见却容易被忽视的睡眠呼吸障碍疾病。由于孕期的体质量增加、激素水平变化引起水钠潴留导致上气道狭窄等生理变化^[1], 妊娠人群的患病率高于非妊娠人群^[2]。研究显示, 妊

娠人群中 OSA 患病率高达 15%^[3]。OSA 是妊娠期高血压 (gestational hypertension, GH)、子痫前期 (pre-eclampsia, PE) 和妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 的独立危险因素^[4], 同时还会导致早产、新生儿低出生体质量并增加新生

收稿日期: 2024-10-29

基金项目: 北京市自然科学基金 (京津冀基础研究合作专项) (22JCZJX00160)

作者简介: 刘欣然, 硕士研究生, 研究方向: 睡眠疾病管理, E-mail: kristyliu@stu.pku.edu.cn; 刘国莉, 通信作者, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向: 妊娠期高血压疾病, E-mail: guoleeliu@163.com

儿重症监护室 (neonatal intensive care unit, NICU) 转入率等不良结局^[56]。尽管在妊娠结束后体质量减轻、激素水平回归正常,大部分患者的 OSA 严重程度会减轻^[7],但仍有部分研究表明,OSA 会增加患者远期心血管疾病的发病风险^[8],对患者的生活质量^[9]、患者分娩的新生儿儿童时期早期发育也可能存在影响^[10]。因此,及时治疗 OSA 对于改善孕期健康、逆转妊娠结局,甚至减少未来心血管代谢风险具有重要意义。气道正压通气 (positive airway pressure, PAP) 是妊娠期 OSA 的首选治疗方法^[11],但目前临床医师对妊娠期 OSA 的认识存在不足,PAP 治疗在妊娠人群中也尚未形成系统的、完整的诊治体系。本文通过对 PAP 治疗在妊娠期 OSA 患者中的应用现状进行综述,旨在提高临床工作者对妊娠期 OSA 诊治的认知,为规范化治疗提供证据支持。

1 妊娠期 OSA 患者 PAP 治疗指征

目前国内外尚无针对妊娠期 OSA 患者的治疗指南,妊娠期 OSA 的治疗大多遵循普通人群的治疗指南。国内仅有一篇专家共识指出以下妊娠期 OSA 患者存在 PAP 治疗指征^[11]: ①睡眠呼吸暂停低通气指数 (apnea hypopnea index, AHI) 5~30 次/小时,偶尔经皮动脉血氧饱和度 (percutaneous arterial oxygen saturation, SpO₂) <90%,并有临床症状; ② AHI>30 次/小时; ③经常性 SpO₂<90%。同时此共识也指出以下妊娠期 OSA 患者需慎用 PAP 治疗: ①存在肺大疱、气胸、纵隔气肿; ②血压低于 90/60 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 或休克; ③存在血流动力学指标不稳定的急性心肌梗死; ④存在脑脊液漏、颅脑外伤、颅内积气; ⑤存在急性中耳炎、鼻炎、鼻窦炎、存在未控制的感染; ⑥存在青光眼等。

在某些特殊人群中,诊断 OSA 的标准各不相同,具有特异性的诊断标准对治疗 OSA、减少其对机体的影响具有重要意义。如在儿童中,AHI>1 次/小时即可诊断 OSA^[12]。相比于普通人群,妊娠期间母体和胎儿对低氧状态更加敏感,OSA 引起的一系列病理生理反应所导致的后果更严峻。因此,对于妊娠期 OSA 的诊断标准和治疗指征还需进一步的研究和讨论。

2 妊娠期 OSA 患者 PAP 的治疗模式与策略

目前有 3 种常规 PAP 治疗模式:持续气道正压通气 (continuous positive airway pressure, CPAP)、双向气道正压通气 (bilevel positive airway pressure, BPAP) 和自动调节气道正压通气 (auto-continuous positive airway pressure, APAP)。CPAP 是治疗 OSA 的初始治疗模式,在呼气和吸气时都给予相同的持续性正压,防止咽喉部软组织塌陷,从而保持呼吸道通畅。APAP 根据患者实时呼吸监测的气道塌陷程度自动调整压力水平,适用于对 CPAP 治疗不耐受或治疗效果欠佳的患者。其优点在于可以提高患者的舒适度,进一步提高患者的依从性。BPAP 主要适用于不耐受 CPAP 和 APAP 呼吸功能不全以及通气不足的患者,其治疗费用昂贵,在临床中应用较少^[13]。目前妊娠人群在临床中最常用的治疗模式为 APAP 和 CPAP。

在临床中,妊娠早、中、晚期的治疗策略暂无差异,但共识中提出:应定期评估患者的症状和依从性、并及时调整 PAP 的治疗参数。在早期和中期确诊的患者需要定期随访,以监测 PAP 治疗数据及使用感受,确保患者能够充分适应孕期体质量增加等生理变化所带来的压力增加等情况^[11]。尽管部分由孕激素、水肿等原因导致的妊娠期 OSA 会在产后缓解,但有研究表明,部分妊娠期女性在产后仍存在 OSA 的症状^[7]。因此,建议在产后对患者再次进行多导睡眠监测 (polysomnography, PSG),以确定是否仍需要继续应用 PAP 治疗。

3 PAP 治疗妊娠期 OSA 的有效性

3.1 PAP 治疗可改善妊娠期患者呼吸暂停及相关症状

国内外研究均表明 PAP 治疗对妊娠期女性是安全有效的,PAP 治疗可以降低妊娠期 OSA 患者的呼吸暂停、纠正缺氧、提高血氧饱和度并改善患者的临床症状^[14]。国外学者 Rice 等^[15]纳入 23 例妊娠期 OSA 并存在 PAP 治疗指征的患者,所有患者均达到依从性好的标准;在使用 CPAP 治疗后,患者的 AHI 由 (17.5±9.5) 次/小时降为

(1 ± 1.4) 次/小时, 治疗效果显著。Facco 等^[16]的研究共纳入 24 例使用 APAP 治疗的妊娠期患者和 24 例使用假 APAP 治疗的妊娠期患者进行对照, 治疗前 2 组间的平均 AHI 分别为 10 次/小时和 9.54 次/小时; 治疗 2 周后, 治疗组的平均 AHI 降至 3.29 次/小时, 而对照组平均 AHI 为 9.12 次/小时, 提示 PAP 治疗对妊娠期 OSA 的患者有效, 这与前述 Rice 等^[15]的研究结果相似。

PAP 治疗不仅可以改善患者的缺氧状况, 还能改善患者的睡眠质量和日间嗜睡症状。研究表明, 为期 1~2 个月 PAP 治疗可以将患者的平均睡眠效率从 71.29% 提升至 85.41%, 且 3 期、快眼动期的时长高于对照组; 除此之外, PAP 治疗后患者的 Epworth 嗜睡量表评分较治疗前明显下降, 匹兹堡睡眠质量指数评分较治疗前升高, 说明患者白天嗜睡症状和睡眠质量有所改善^[17-18]。

尽管以上研究结果一致显示 PAP 治疗在有效降低患者的 AHI、提高平均血氧饱和度的同时改善了患者的睡眠质量, 但目前缺少大样本、多中心、高质量的随机对照试验, 且各个研究的干预时长不一致, 这些因素均会导致 OSA 的改善程度存在一定差异。此外, 目前并无妊娠期 OSA 患者 PAP 最佳治疗周期和时长的研究, 临床也多以确诊 OSA 起至妊娠结束作为整个治疗周期。且由于妇产科医师普遍未重视睡眠疾病的诊治, 导致大部分患者筛查不及时, 确诊时间较晚。现有研究也缺少对于妊娠人群 PAP 治疗时长有效性的研究, 因此 PAP 治疗妊娠期 OSA 的最佳治疗时长还有待进一步深入讨论。

3.2 PAP 治疗可减少妊娠期高血压疾病的发生与发展

国内外已有研究提示妊娠期 OSA 与妊娠期高血压疾病 (hypertension disorders in pregnancy, HDP) 的发生发展有显著相关性。尽管目前针对 PAP 治疗对 HDP 患者影响的研究数量不多, 但绝大多数得到了较为积极的结果。Rice 等^[15]对 462 例接受 OSA 筛查的孕妇进行了回顾性研究, 23 例选择使用 PAP 治疗且依从性良好的患者与 77 例未治疗的 OSA 患者相比, 前者的总体患病率更低, 且差异有统计学意义。虽然 2 组发生的妊娠期高血压、子痫前期、子痫和 HELLP 综合征比较差异无统计学意义, 但选择使用 PAP 治疗并依从性良好的患者的几种 HDP 发生率均低于未治疗的 OSA 患者。另一项研究对 51 例使用 PAP 治疗的 OSA

患者、41 例保守治疗的 OSA 患者和 19 名健康对照者进行了比较, 结果显示保守治疗组子痫前期的发生概率更高^[19]。以上 2 项研究均表明, 通过 PAP 治疗 OSA 患者可以降低 HDP 的患病率。

此外, 使用 PAP 治疗后, OSA 合并 HDP 患者的血压较前下降。Edwards 等^[20]研究了 11 例重度子痫前期患者使用 CPAP 治疗一晚的血压状况, 结果显示, 患者治疗当晚的平均血压 ($129 \pm 4/73 \pm 3$) mmHg 相较于治疗前的 ($139 \pm 6/83 \pm 5$) mmHg 显著降低, 比较差异具有统计学意义。Blyton 等^[21]对 12 例重度子痫前期患者进行随访研究, 共有 7 例患者完成了基线数据收集和 2 次治疗后随访, 从妊娠第 3 个月至分娩期间, 这 7 例患者无加量使用降压药物且血压没有随孕周的增长而升高, 所有患者的血压均呈杓型曲线。Guilleminault 等^[22]在一项前瞻性、纵向、随机对照试验中随访了 16 例存在子痫前期风险因素的 OSA 患者, 其中 7 例患者接受 CPAP 治疗, 9 例患者作为对照组接受常规护理。孕 29 周后对照组的收缩压 (systolic blood pressure, SBP) 和舒张压 (diastolic blood pressure, DBP) 均呈进行性升高, 而治疗组呈持续性降低; 对照组的降压药使用剂量增加, 治疗组剂量保持不变或减少。一项多中心的随机对照试验表明, CPAP 治疗组的 SBP 和 DBP 显著低于常规治疗组, 且每使用 PAP 治疗 1 h, SBP 和 DBP 降低 0.60 mmHg 和 0.50 mmHg^[23]。

但一些研究结果表明, PAP 治疗未能降低妊娠期高血压患者的血压。Reid 等^[24]在 11 例 HDP 患者中使用 APAP 治疗 1 晚, 治疗后第 1 天的晨起血压并未得到改善。提示治疗时长对 PAP 治疗的疗效存在影响。得出此结果可能是由于多种因素共同作用的: 首先, 此研究的纳入标准为 HDP 患者, HDP 合并 OSA 的患者仅有 4 例, 研究中存在过多不符合诊断标准的患者; 其次, 尽管患者 APAP 的平均使用时长达 6.5 h, 但 PAP 治疗时长为 1 d, 干预时间较短且无法验证治疗的有效性; 在血压测量的时间和技术方面也较为局限。故与上述研究结果存在差异。

由此可见, PAP 治疗可以在一定程度上减少 HDP 的患病率, 同时在控制妊娠期血压中发挥重要作用。但目前研究仍存在局限性, 如研究的样本量较小; 血压数据的测量均选用诊室血压, 而 OSA 引起的高血压多为夜间和晨起高血压, 形态多为“非杓型”血压, 诊室血压无法反映血压变化

的全貌,从而无法评估 PAP 治疗的真正价值。在未来需优化血压动态监测指标并进行长期随访,为 PAP 治疗 HDP 提供更多理论依据。

3.3 PAP 治疗可影响代谢相关指标

OSA 患者反复出现的呼吸暂停会导致炎症反应与氧化应激增加、血管内皮功能损伤等病理生理反应,这些应激性因素会影响机体相关代谢功能^[25]。

研究表明 OSA 与 GDM 存在相关性^[26],但目前治疗 OSA 对妊娠期患者的糖代谢的改善效果尚不明确。有研究者纳入诊断为 GDM A₁ 型合并 OSA 的患者,将其随机分为对照组和实验组^[27]。在使用 2 周 CPAP 治疗后,2 组患者的空腹血糖水平和血糖的组间比较差异无统计学意义,但 PAP 治疗改善了机体对胰岛素的敏感性并改善胰岛 B 细胞的功能。另一项研究选用空腹胰岛素水平、空腹血糖水平和胰岛素抵抗指数作为结局指标,治疗前后组间比较差异无统计学意义^[16]。导致 2 项研究结果组间比较差异不显著的原因可能在于 PAP 治疗的依从性低,治疗效果不理想。

3.4 PAP 治疗可改善机体生物学标志物水平

除糖代谢指标外,其他生物学标志物也可以通过治疗 OSA 得到改善。胎盘生长因子(placental growth factor, PLGF)是促血管舒张的血管生长蛋白,其表达水平低已经成为子痫前期强有力的预测因子^[28];可溶性 fms 样酪氨酸激酶-1(soluble fms-like tyrosine kinase-1, sFlt-1)会抑制 PLGF 的分泌,从而干扰血管的舒张。两者已被证实是诱发子痫前期的重要炎症介质。一项纵向随访研究显示在 PAP 治疗后的 2 次随访中,上述指标数值均较治疗前降低,但比较差异无统计学意义^[16]。

单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)是促进单核细胞黏附到内皮细胞介导血管炎症反应的重要因子;血清氧化蛋白产物(advanced oxidation protein products, AOPP)是反映蛋白氧化损伤程度的可靠指标;这 2 种蛋白在子痫前期的发病机制中起重要作用^[29]。卞海艳等^[29]的研究表明,经 PAP 治疗后妊娠期 OSA 患者 2 种生物学标志物水平显著低于对照组。

白介素-1(interleukin-1, IL-1)、IL-6、IL-18 是炎症反应中的关键作用因子,它们通过多种机制参与 HDP 的发生发展,同时与 OSA 的发病显著相关^[30-31]。研究表明,在有效的 PAP 治疗后,妊娠期 OSA 患者以上炎症因子水平显著降低^[32-33]。

生物学标志物可为疾病的发生发展机制、诊断、治疗和判断预后提供重要证据。目前对于 PAP 治疗改变妊娠期 OSA 相关生物学标志物的研究仍在初步探索阶段。在未来还应寻找理想的生物学标志物,探索 PAP 治疗妊娠期 OSA 的潜在机制,为精准医疗提供更多有力证据。

3.5 PAP 治疗可改善妊娠结局

多项研究已证实妊娠期 OSA 可导致多种不良妊娠结局,而 OSA 治疗成为改善甚至逆转不良结局的关键措施。在妊娠期糖尿病合并 OSA 的患者中,与未使用 PAP 治疗组相比,PAP 治疗组发生早产、计划外剖宫产和 NICU 转诊率更低,但 2 组新生儿的出生体质量和 Apgar 评分无差异^[27]。在子痫前期患者的研究报告中,接受 PAP 治疗患者的新生儿 Apgar 评分较高^[22]。另一项研究对象为普通 OSA 妊娠期患者的研究表明,母亲使用 PAP 治疗的新生儿出生体质量比未使用组高。国内的一项研究表明,中重度妊娠期 OSA 患者经过 PAP 治疗后产后出血、胎儿生长受限、胎儿宫内窘迫的发生率更低^[34]。

此外,PAP 治疗可以通过改善异常的血流动力学进而促进胎儿的生长、纠正胎儿生长受限^[35];同时有研究表明,子痫前期的患者与正常妊娠妇女相比,前者的快动眼期睡眠胎动减少,而这种情况可以通过 CPAP 治疗改善,从而促进胎儿健康成长^[36]。

由于研究对象的纳入与排除标准、PAP 治疗时长、患者依从性和结局指标的不同,目前针对妊娠结局研究的结果存在差异性,未来还需要优化研究设计,进一步探究 PAP 治疗对妊娠结局的影响。

4 妊娠期患者 PAP 治疗的依从性

治疗依从性是 PAP 治疗成功与否的关键,同样也是改善妊娠结局、提高患者生活质量的重要因素。谷亮等^[37]探究了 PAP 治疗依从性对妊娠结局的影响,以平均每月使用 PAP 的治疗时长是否大于 120 h 为界,分别比较了中度、重度 OSA 患者使用 PAP 高依从性、低依从性和拒绝使用 PAP 治疗者的妊娠结局。结果显示,中度 OSA 患者 PAP 依从性对妊娠结局无影响;在重度 OSA 患者中,高依从性患者 HDP、GDM、宫内窘迫、早产和低出生体质量儿的发生率降低。

在普通人群中, PAP 治疗依从性好的定义为: 1 周内 $\geq 70\%$ 的晚上应用呼吸机且治疗时间 ≥ 4 h^[38]。在一项纳入 15 例使用 CPAP 的妊娠期患者中, 依从性好的患者共 7 例, 依从率为 46.7%, 依从性好的患者在基线调查时 Epworth 嗜睡量表评分较高, 其余指标无显著差异。使用 CPAP 超过 2 周直至生产和使用 ≤ 2 周的患者相比, 早产 ($P = 0.002$)、非计划性剖宫产 ($P = 0.005$) 和 NICU 转诊率 ($P < 0.001$) 更低^[27]。Rice 等^[15] 的随机对照研究显示, 仅 38% 的患者达到依从性好的标准。以上 2 项研究与普通人群的数据较为相似。一项研究表明 PAP 在第一阶段的使用率仅为 (0.4 ± 0.6) 小时/晚, 且仅有 4% 的患者使用了 ≥ 4 h 的 PAP 治疗; 使用的第二阶段仅为 (1.3 ± 2.3) 小时/晚, 18% 的患者使用了 ≥ 4 h 的 PAP 治疗, 总体依从性较低, 认为可能是没有进行行为干预和激励所导致的。但有研究显示, 分析 PAP 治疗依从性对妊娠结局的影响, 随着使用 PAP 时间的增加, 空腹血糖值降低, 且 GDM A₂ 型的患病率更低^[16]。

治疗依从性低一直是 OSA 治疗的最大挑战, 为了有针对性地提高妊娠期患者的治疗依从性, 需进一步探索影响治疗依从性的原因并完善相关流程及措施, 以期提高治疗成功率, 逆转患者的妊娠结局。

5 结语与展望

综上所述, 妊娠人群因为其独特的病理生理表现导致 OSA 的患病率远高于普通人群, 且其重要性未被充分认识。治疗妊娠期 OSA 对提高患者生活质量、改善妊娠结局具有重要意义。PAP 治疗妊娠期 OSA 患者的治疗效果显著, 通过现有研究发现, PAP 治疗不仅能够有效缓解患者的呼吸暂停症状、改善其睡眠质量, 还能降低妊娠期高血压疾病的发病率, 并对妊娠期患者的代谢指标和生物学标志物水平产生积极影响, 从而有助于改善妊娠结局。

尽管 PAP 治疗在妊娠期 OSA 患者中具有诸多优势, 但仍存在一些问题亟待解决。首先, 既往多数研究的样本量较小、质量参差不齐, 从而限制了 PAP 治疗妊娠期 OSA 疗效的全面评估。因此, 未来有必要开展更大规模、更高质量的随机对照研究以进一步验证 PAP 治疗的有效性和安全性。其次, PAP 治疗妊娠期 OSA 的最佳治疗时长、治

疗介入时机尚不明确, 治疗模式也未成体系, 不同类型的患者对于 PAP 治疗的反应存在一定差异, 未来应深入探讨这些因素对 PAP 治疗效果的影响, 以优化治疗方案。此外, 治疗依从性也并未得到系统性管理, 还需进一步探索影响妊娠期患者 PAP 治疗依从性的因素, 并制定相应的干预措施以提高患者的治疗依从性。最后, 随着对妊娠期 OSA 认识的不断深入, 未来还需对妊娠期 OSA 相关炎症、氧化应激等生物学标志物进行探索, 开展大型前瞻性队列研究进行临床表型分析, 探究 PAP 治疗改善妊娠期 OSA 的潜在机制, 以更好指导妊娠期 OSA 的治疗。

利益冲突声明: 本研究未受到企业、公司等第三方资助, 不存在潜在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] LOUIS J M, KOCH M A, REDDY U M, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in pregnancy [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2018, 218 (5): 521.e1-521.e12. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.01.031.
- [2] BOURJEILY G, DANILACK V A, BUBLITZ M H, et al. Obstructive sleep apnea in pregnancy is associated with adverse maternal outcomes: a national cohort [J]. *Sleep Med*, 2017, 38: 50-57. DOI: 10.1016/j.sleep.2017.06.035.
- [3] MEERS J M, NOWAKOWSKI S. Sleep during pregnancy [J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2022, 24 (8): 353-357. DOI: 10.1007/s11920-022-01343-2.
- [4] LU Q, ZHANG X, WANG Y, et al. Sleep disturbances during pregnancy and adverse maternal and fetal outcomes: a systematic review and meta-analysis [J]. *Sleep Med Rev*, 2021, 58: 101436. DOI: 10.1016/j.smrv.2021.101436.
- [5] ALEX R M, MANN D L, AZARBARZIN A, et al. Adverse pregnancy outcomes and pharyngeal flow limitation during sleep: Nulliparous Pregnancy Outcomes Study Monitoring Mothers-to-be (nuMoM2b) [J]. *Eur Respir J*, 2024, 64 (1): 2301707. DOI: 10.1183/13993003.01707-2023.
- [6] BROWN N T, TURNER J M, KUMAR S. The intrapartum and perinatal risks of sleep-disordered breathing in pregnancy: a systematic review and metaanalysis [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2018, 219 (2): 147-161.e1. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.02.004.
- [7] LUI K T, JOHN KIMOFF R, PANYARATH P, et al. Persistence and prevalence of sleep-disordered breathing after delivery: a scoping review of longitudinal and cross-sectional studies [J]. *Sleep Med Rev*, 2022, 65: 101674. DOI: 10.1016/j.smrv.2022.101674.
- [8] FACCO F L, REDLINE S, HUNTER S M, et al. Sleep-disordered breathing in pregnancy and after delivery: associations