

- nanoparticles[J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2010, 10(12): 8482-8490.
- [5] Gohulkumar M, Gurushankar K, Rajendra Prasad N, et al. Enhanced cytotoxicity and apoptosis-induced anticancer effect of silibinin-loaded nanoparticles in oral carcinoma (KB) cells[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2014(41):274-282.
- [6] El-Sherbiny IM, Abdel-Mogib M, Dawidar AAM, et al. Biodegradable pH-responsive alginate-poly(lactic-co-glycolic acid) nano/microhydrogel matrices for oral delivery of silymarin[J]. *Carbohydr Polym*, 2011, 83(3): 1345-1354.
- [7] Cao X, Deng W, Fu M, et al. Seventy-two-hour release formulation of the poorly soluble drug silybin based on porous silica nanoparticles: in vitro release kinetics and in vitro/in vivo correlations in beagle dogs[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2013, 48(1/2): 64-71.
- [8] Cao X, Fu M, Wang L, et al. Oral bioavailability of silymarin formulated as a novel 3-day delivery system based on porous silica nanoparticles[J]. *Acta Biomater*, 2012, 8(6): 2104-2112.
- [9] Yang KY, Hwang du H, Yousaf AM, et al. Silymarin-loaded solid nanoparticles provide excellent hepatic protection: physicochemical characterization and in vivo evaluation[J]. *Int J Nanomedicine*, 2013(8): 3333-3343.
- [10] Pooja D, Babu Bikkina DJ, Kulhari H, et al. Fabrication, characterization and bioevaluation of silibinin loaded chitosan nanoparticles[J]. *Int J Biol Macromol*, 2014, 69(8): 267-273.
- [11] Snima KS, Arunkumar P, Jayakumar R, et al. Silymarin encapsulated poly(D,L-lactic-co-glycolic acid) nanoparticles: a prospective candidate for prostate cancer therapy[J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2014, 10(4): 559-570.
- [12] Kabir N, Ali H, Ateeq M, et al. Silymarin coated gold nanoparticles ameliorates CCl<sub>4</sub>-induced hepatic injury and cirrhosis through down regulation of hepatic stellate cells and attenuation of Kupffer cells[J]. *RSC*, 2014(4): 9012-9020.
- [13] Guhagarkar SA, Shah D, Patel MD, et al. Polyethylene sebacate-silymarin nanoparticles with enhanced hepatoprotective activity[J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2015, 15(6): 4090-4093.
- [14] Raffa V, Vittorio O, Riggio C, et al. Progress in nanotechnology for healthcare[J]. *Minim Invasive Ther Allied Technol*, 2010, 19(3): 127-135.
- [15] 于莲, 刘思佳, 杜妍, 等. 水飞蓟素固体脂质纳米粒的制备及体外释放研究[J]. *北方园艺*, 2012, 36(19): 175-178.
- [16] Jia L, Zhang D, Li Z, et al. Nanostructured lipid carriers for parenteral delivery of silybin: Biodistribution and pharmacokinetic studies[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2010, 80(2): 213-218.
- [17] Chu C, Tong SS, Xu Y, et al. Proliposomes for oral delivery of dehydrosilymarin: preparation and evaluation in vitro and in vivo[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2011, 32(7): 973-980.
- [18] 张勇, 李娟, 肖波, 等. PEG 修饰水飞蓟素脂质体的制备及体外释放研究[J]. *药学与临床研究*, 2010, 18(3): 239-242, 246.
- [19] 何军. 水飞蓟素固体脂质纳米粒的制备及其口服生物利用度、肝靶向性的研究[D]. 成都: 四川大学, 2005.
- [20] Elmowafy M, Viitala T, Ibrahim HM, et al. Silymarin loaded liposomes for hepatic targeting: in vitro evaluation and HepG2 drug uptake[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2013, 50(2): 161-171.

(收稿日期: 2016-04-27 修回日期: 2016-07-15)

• 综述 • doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2016.30.042

## 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的治疗研究进展

黄斌, 杨增荣, 黄毅, 吕江华 综述, 何元兵<sup>△</sup> 审校  
(新疆医科大学第一附属医院呼吸一科, 乌鲁木齐 830054)

[关键词] 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征; 持续正压通气; 上气道刺激; N-乙酰半胱氨酸

[中图分类号] R563.9

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)30-4300-04

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS) 是临床常见的睡眠呼吸疾病, 以睡眠中间断通气量减低和呼吸暂停, 伴或不伴打鼾为主要特征, 这种间断呼吸暂停或通气量减低造成睡眠过程中反复发生的与缺血/再灌注损伤机制相似的间歇性低氧, 引发全身氧化应激反应、炎症反应及交感神经兴奋性持续增强, 导致多系统、多器官损伤, 出现诸多并发症, 如高血压、心脑血管病、肺动脉高压及肺心病、胰岛素抵抗及 2 型糖尿病、食管反流、性功能障碍、肾脏损伤、认知障碍等<sup>[1]</sup>。动物实验及临床流行病学研究证实该病还可促进肿瘤的发生与发展<sup>[2]</sup>。OSAHS 已成为引起全球广泛关注的重要公共卫生问题。近年来, 国内外

在 OSAHS 的治疗研究方面取得了一些进展, 现综述如下。

### 1 持续正压通气 (continuous positive airway pressure, CPAP)

现有的循证医学证据表明, CPAP 是治疗 OSAHS 的最佳选择和最有效措施。国内外的相关研究证实 CPAP 不仅能减轻或消除睡眠呼吸暂停, 更为重要的是长期 CPAP 治疗还可以降低与 OSAHS 相关的系统性损伤, 改善 OSAHS 患者的预后。这些作用主要体现在以下方面: (1) CPAP 可降低与心脑血管并发症相关的血压升高及代谢异常。Sharma 等<sup>[3]</sup>进行的一项随机、双盲、安慰剂对照临床研究, 把 86 例明确诊断为 OSAHS 的患者随机分为两组, 分别进行为期 3 个月的 CPAP 和虚拟 CPAP 治疗, 对比两组患者治疗前后的血压、空腹血

糖、胰岛素抵抗、糖化血红蛋白、血脂、颈动脉厚度和内脏脂肪等指标,结果发现 CPAP 能降低中重度 OSAHS 患者的血压并能部分逆转患者的代谢异常。近期一项研究发现,短期 CPAP 治疗即可降低 OSAHS 患者血清中升高的皮质醇,推测 CPAP 对 OSAHS 患者与高血压相关的慢性下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis,HPA axis)激活有保护作用<sup>[4]</sup>。(2)CPAP 能降低 OSAHS 者的氧化应激反应及炎症反应。Karamanli 等<sup>[5]</sup>对 35 例中重度 OSAHS 患者进行 CPAP,治疗过程中进行整夜多导睡眠图(polysomnography,PSG)监测并测定治疗前后呼出气冷凝物和血清中的炎症标记物如肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6(IL-6)、过氧亚硝酸盐(peroxynitrite)、8-异前列腺素(8-isoprostane)水平,结果发现治疗后不仅患者的 PSG 参数正常,而且呼出气中上述炎症标记物和血清中的 peroxynitrite、8-isoprostane 明显降低,说明 CPAP 既能降低 OSAHS 患者气道中的炎症和氧化应激反应,同时也能降低全身的系统性炎症反应和氧化应激水平。国内一项针对 CPAP 治疗重叠综合征的研究也证实,CPAP 对降低 OSAHS 合并慢性阻塞性肺疾病患者的全身炎症反应有效<sup>[6]</sup>。(3)内皮功能紊乱(endothelial dysfunction)与 OSAHS 患者动脉粥样硬化和心血管危险增加有关<sup>[7]</sup>。荟萃分析显示,CPAP 能增加 OSAHS 患者内皮依赖性舒张功能(flow-mediated dilatation,FMD),改善内皮功能紊乱,对减少 OSAHS 患者心脑血管并发症有所裨益<sup>[8]</sup>。(4)CPAP 可增加重度 OSAHS 患者脑血流量,有助于改善这些患者的神经认知功能。Shiota 等<sup>[9]</sup>使用<sup>99m</sup>锝半胱氨酸乙酯二聚体单光子发射电子计算机断层扫描技术,比较重度 OSAHS 患者 CPAP 治疗前后局部脑血流量的变化,结果发现重度 OSAHS 患者在清醒状态下即有局部脑血流量,尤其是额叶血流量减少,而恰当的 CPAP 治疗可增加重度 OSAHS 患者额叶的脑血流量。新近韩国的一项研究使用磁共振成像发现极重度 OSAHS 患者[呼吸暂停和低通气指数(apnea-hypopnea index,AHI)>64]存在前额叶萎缩,长期 CPAP(8~44 个月)治疗可使这些患者上述区域的体积增加,萎缩减轻<sup>[10]</sup>。(5)CPAP 在减轻 OSAHS 患者系统性损伤方面可能存在性别差异,接受 CPAP 治疗的男性患者在减轻体内氧化应激反应、内皮素功能紊乱等方面可能更有效<sup>[11]</sup>。导致这种差异的机制尚不清楚,仍需更多的研究加以证实。(6)对于合并肥胖的 OSAHS 患者,单独 CPAP 治疗对改善胰岛素抵抗、三酰甘油水平等代谢指标效果欠佳,并且可能会增加患者的体质量<sup>[12-13]</sup>。一项荟萃分析探讨 CPAP 对 OSAHS 患者体质量和体质量指数(body mass index,BMI)的影响,该荟萃分析共纳入 25 个随机临床对照试验的 3 181 例患者,分析结果显示 CPAP 明显增加 OSAHS 患者的体质量及 BMI<sup>[13]</sup>。因此,建议对超重的 OSAHS 患者进行 CPAP 治疗时必须采取有效措施控制体质量。

为保证 OSAHS 患者从 CPAP 治疗中获益,提高生活及生命质量,良好的治疗依从性至关重要。2012 年中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸障碍学组发布了《阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者持续气道正压通气临床应用专家共识(草案)》,共识指出理想的压力滴定、合理的参数设置、个体化解决方案是最终获得良好依从性的根本所在。研究发现在影响 CPAP 治疗依从性的因素中,除了传统上认为的设备和患者因素外,医生、家庭、医疗保健设施、政府决策等均可影响 OSAHS 患者 CPAP 治疗的依从性<sup>[14]</sup>。国外已有研究将基于互联网平台的远程医疗(telemedicine)系统应用于 OSAHS 患者的随访和健康教育,和传统的基于医院的面对面随访(face-to-face follow-up)相比,前者在提高依从性和症状改善方面更有

效。西班牙一项关于 CPAP 治疗依从性的随机临床对照试验把 210 例 OSAHS 患者随机分成两组,分别在社区初级保健机构(primary care,PC)和大学附属医院的睡眠疾病单元(sleep unit,SU)进行治疗、随访,6 个月后对比治疗依从性、Epworth 嗜睡评分(ESS)、生活质量(EuroQoL)等指标,结果发现在社区初级保健机构治疗、随访的患者上述指标并不比在专门的睡眠呼吸机构进行治疗、随访的患者差,且具有更好的成本-效益优势<sup>[15]</sup>。当前,我国正在实施分级诊疗制度,加大社区、基层医疗护理人员 OSAHS 专业知识尤其是 CPAP 的培训和教育,将有助于提高我国 OSAHS 患者 CPAP 治疗的依从性。

## 2 上气道刺激(upper-airway stimulation,UAS)疗法

颏舌肌是主要的上气道扩张肌,受舌下神经支配,其兴奋可以使舌体前移,扩大咽腔。刺激舌下神经,理论上可以减轻睡眠时上气道阻塞。早在 1995 年就有研究者通过动物实验证实了电刺激上气道扩张肌群可以减轻上气道的阻力。随后 Schwartz 等<sup>[16]</sup>进行了一项临床试验,对 8 例 OSAHS 患者植入舌下神经刺激电极,通过电刺激使患者的睡眠呼吸暂停得到了明显改善,初步验证了舌下神经刺激治疗 OSAHS 的可行性。此后,一些类似的研究相继发表,进一步证实了该方法的有效性及其安全性。2014 年 Strollo 等<sup>[17]</sup>在《新英格兰医学杂志》上发表了一项前瞻性、多中心队列研究,他们通过外科手术在不愿接受或不能耐受 CPAP 治疗的 126 例中重度 OSAHS 患者的上气道置入神经刺激装置,通过电刺激舌下神经增加咽腔部位扩张肌群的张力,从而减轻或避免睡眠时上气道闭合或塌陷。研究者通过 AHI、氧减指数(ODI)、ESS 等指标来评价该治疗的有效性和安全性。结果发现使用 UAS 疗法治疗 12 个月后患者的以上指标明显改善,其中,AHI 降低了 68%,ODI 降低了 70%,与治疗相关的不良反应不到 2%。近期,有关 UAS 治疗 OSAHS 的 STAR 试验(the STAR trial)已经发表,3 年的随访结果证实 UAS 能长期改善 OSAHS 患者的主观症状及客观量化指标,且不良反应较少,对于不能耐受 CPAP 的中重度 OSAHS 患者来说,UAS 是一种成功且可行的治疗方法<sup>[18]</sup>。

Safiruddin 等<sup>[19]</sup>通过鼻内窥镜观察腭后、舌后区的横截面积、前后和侧向尺寸的变化来研究 UAS 的作用机制。研究发现在清醒和镇静两种状态下,治疗水平的 UAS 均能使上气道腭后及舌后区明显增大,且增大的程度与刺激强度相关。UAS 对腭后、舌后区的扩大效应可以解释其对 OSAHS 的治疗作用。UAS 需要通过手术置入电极,具有创伤性,选择合适的病例十分重要。Vanderveken 等<sup>[20]</sup>通过电子鼻咽镜观察药物诱导睡眠状态下咽部肌群塌陷的模式来预测 UAS 的疗效,研究发现那些睡眠状态下没有咽腔中心区域塌陷的患者(可有前后或侧方塌陷)植入 UAS 会获得更好的疗效。由此,Vanderveken 等<sup>[20]</sup>推荐把药物诱导睡眠鼻咽镜检查(drug-induced sleep endoscopy,DISE)作为筛选施行 UAS 病例的方法。

显然,UAS 无疑为 OSAHS 的治疗开辟了新途径,并有可能取代那些目前仍在施行的对 OSAHS 并无实质疗效的部分外科手术。对于不能耐受 CPAP 的中重度 OSAHS 患者来说,UAS 已经成为除 CPAP 外最有效的选择。但是,UAS 只能减轻却不能消除睡眠呼吸暂停,且 Strollo 等<sup>[17]</sup>的研究是在少部分选择性的病例中进行的,样本代表性较差,研究设计也是一种无对照、非盲的开放性研究,UAS 疗法的远期疗效及不良反应仍需要更大规模的随机临床对照试验加以评估和验证。

## 3 俯卧位睡眠

侧卧位睡眠有助于保持呼吸道通畅,减轻 OSAHS 患者睡眠呼吸暂停症状。近期,Afrashi 等<sup>[21]</sup>报道了采用单纯俯卧位

(pure prone positioning, PPP) 睡眠来治疗轻中度 OSAHS。Afrashi 等<sup>[21]</sup>使用一种 PPP 装置使患者在睡眠中保持俯卧位,该装置由一种特制的枕头组成,安装在中间带有小洞的桌子上,PPP 装置可以使患者俯卧位睡眠时头部在 180° 范围内自由伸展,有较好的舒适性。通过 PSG 监测发现 29 例接受 PPP 治疗的轻中度 OSAHS 患者的 AHI、睡眠血氧饱和度低于 90% 的时间等均有明显改善。PPP 可能是通过对抗重力对上气道的影响,减轻了睡眠时上气道的闭合和塌陷。相对于侧卧位,PPP 可能更有利于减轻睡眠呼吸暂停。但是,PPP 在一定程度上限制了呼吸时胸廓的扩张,对循环和呼吸可能产生不利影响,长期采用 PPP 睡眠有无其他不良反应尚不明确。PPP 治疗 OSAHS 只是一种初步尝试,其远期疗效仍需要更多的研究加以验证。

#### 4 药物治疗

近年来,一些学者尝试使用药物治疗 OSAHS。Nussbaumer-Ochsner 等<sup>[22]</sup>进行的一项随机、双盲、安慰剂对照的交叉临床试验发现,乙酰唑胺可以通过刺激通气改善那些在高海拔地区暂时停用 CPAP 的 OSAHS 患者的氧合、呼吸紊乱和睡眠质量。当患者在部分特殊情况下 CPAP 不可行时,乙酰唑胺治疗可能使 OSAHS 患者获益。抗癫痫药物唑尼沙胺化学结构中的磺胺酰基有碳酸酐酶抑制作用,碳酸酐酶抑制剂可以减轻睡眠呼吸紊乱患者的呼吸暂停,同时唑尼沙胺还能控制肥胖患者的体质量。Eskandari 等<sup>[23]</sup>进行的一项随机对照临床研究发现,在治疗的最初 4 周,唑尼沙胺与安慰剂比较确实可以改善 OSAHS 患者的 AHI。治疗 24 周后,唑尼沙胺降低 AHI 的程度要明显低于 CPAP,且碳酸氢盐潴留的不良反应比较常见。因此,和 CPAP 相比,唑尼沙胺治疗 OSAHS 并无优势。

间歇性低氧(intermittent hypoxia, IH)引发的氧化应激反应是 OSAHS 多系统损伤的核心机制,抗氧化治疗理论上可以发挥重要的治疗作用。目前,大多数抗氧化治疗 OSAHS 的研究仍处在动物实验阶段。有研究发现,N-乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine, NAC)和褪黑激素(melatonin, MEL)可以保护 IH 诱导的小鼠肝脏损伤和细胞凋亡<sup>[24]</sup>。动物实验还证实 NAC 对 IH 诱导的胰腺  $\beta$  细胞凋亡有保护作用。黏痰稀释药物 NAC 在临床使用已有数十年的历史,NAC 化学结构中的巯基有清除自由基的作用,其还可作为合成谷胱甘肽的前体增加组织细胞中谷胱甘肽的含量,从而发挥抗氧化作用。NAC 的临床应用时间长,安全可靠,其抗氧化、抗炎作用可以预防 COPD 的急性加重<sup>[25]</sup>;同样,NAC 的抗氧化作用也有可能 OSAHS 的治疗领域发挥作用。尤其对于不能耐受 CPAP 的中重度 OSAHS 患者,NAC 可能有更为重要的应用价值。在未来,笔者可以进一步开展 NAC 治疗 OSAHS 的随机对照研究,为 OSAHS 的抗氧化治疗提供更多的临床研究证据。

#### 参考文献

- [1] 王辰,陈荣昌.呼吸病学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2014:243-253.
- [2] Martinez-Garcia MA, Campos-Rodriguez F, Farre R. Sleep apnoea and cancer: current insights and future perspectives [J]. Eur Respir J, 2012, 40(6): 1315-1317.
- [3] Sharma SK, Agrawal S, Damodaran DA, et al. CPAP for the metabolic syndrome in patients with obstructive sleep apnea[J]. N Engl J Med, 2011, 365(24): 2277-2286.
- [4] Kritikou I, Basta M, Vgontzas AN, et al. Sleep apnoea and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in men and

- women: effects of continuous positive airway pressure[J]. Eur Respir J, 2016, 47(2): 531-540.
- [5] Karamanli H, Özol D, Ugur KS, et al. Influence of CPAP treatment on airway and systemic inflammation in OSAS patients[J]. Sleep and Breathing, 2014, 18(2): 251-256.
- [6] 王雁冰,苏梅,张希龙.持续气道正压通气对重叠综合征患者血清中相关炎症因子水平的影响[J].中华医学杂志, 2014, 94(6): 416-419.
- [7] Stiefel P, Sánchez-Armengol MA, Villar J, et al. Obstructive sleep apnea syndrome, vascular pathology, endothelial function and endothelial cells and circulating microparticles[J]. Arch Med Res, 2013, 44(6): 409-414.
- [8] Schwarz EI, Puhon MA, Schlatter C, et al. Effect of CPAP therapy on endothelial function in obstructive sleep apnoea: a systematic review and meta-analysis[J]. Respirology, 2015, 20(6): 889-895.
- [9] Shiota S, Inoue Y, Takekawa H, et al. Effect of continuous positive airway pressure on regional cerebral blood flow during wakefulness in obstructive sleep apnea[J]. Sleep Breath, 2014, 18(2): 289-295.
- [10] Kim H, Joo E, Suh S, et al. Effects of long-term treatment on brain volume in patients with obstructive sleep apnea syndrome[J]. Hum Brain Mapp, 2016, 37(1): 395-409.
- [11] Kallianos A, Panoutsopoulos A, Mermigkis C, et al. Sex differences of continuous positive airway pressure treatment on flow-mediated dilation in patients with obstructive sleep apnea syndrome[J]. Clin Interv Aging, 2015, 19(10): 1361-1367.
- [12] Chirinos JA, Gurubhagavatula I, Teff KA, et al. CPAP, weight loss, or both for obstructive sleep apnea[J]. N Engl J Med, 2014, 370(24): 2265-2275.
- [13] Drager LF, Brunoni AR, Jenner RA, et al. Effects of CPAP on body weight in patients with obstructive sleep apnoea: a meta-analysis of randomised trials[J]. Thorax, 2015, 70(3): 258-264.
- [14] Shapiro GK, Shapiro CM. Factors that influence CPAP adherence: an overview [J]. Sleep Breath, 2010, 14(4): 323-335.
- [15] Sánchez DM, Nadal N, Cortijo A, et al. Role of primary care in the follow-up of patients with obstructive sleep apnoea undergoing cpap treatment: A randomised controlled trial[J]. Thorax, 2015, 70(4): 346-352.
- [16] Schwartz AR, Bennett ML, Smith PL, et al. Therapeutic electrical stimulation of the hypoglossal nerve in obstructive sleep apnea[J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2001, 127(10): 1216-1223.
- [17] Strollo J, Soose RJ, Maurer JT, et al. Upper-Airway stimulation for obstructive sleep apnea [J]. N Engl J Med, 2014, 370(2): 139-149.
- [18] Woodson BT, Soose RJ, Gillespie MB, et al. Three-year outcomes of cranial nerve stimulation for obstructive sleep apnea: The star trial [J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2016, 154(1): 181-188.
- [19] Safiruddin F, Vanderveken OM, De Vries NA, et al. Effect of upper-airway stimulation for obstructive sleep apnoea on airway dimensions [J]. Eur Respir J, 2015, 45

- (1):129-138.
- [20] Vanderveken OM, Maurer JT, Hohenhorst W, et al. Evaluation of drug-induced sleep endoscopy as a patient selection tool for implanted upper airway stimulation for obstructive sleep apnea[J]. J Clin Sleep Med, 2013, 9(5): 433-438.
- [21] Afrashi A, Ucar ZZ. Effect of prone positioning in mild to moderate obstructive sleep apnea syndrome[J]. Sleep Breath, 2015, 19(3):1027-1034.
- [22] Nussbaumer-Ochsner Y, Latshang TD, Ulrich S, et al. Patients with obstructive sleep apnea syndrome benefit from acetazolamide during an altitude sojourn a randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind trial[J]. Chest, 2012, 141(1):131-138.
- [23] Eskandari D, Zou D, Karimi M, et al. Zonisamide reduces obstructive sleep apnoea; a randomised placebo-controlled study[J]. Eur Respir J, 2014, 44(1):140-149.
- [24] da Rosa DP, Forgiarini LF, E Silva MB, et al. Antioxidants inhibit the inflammatory and apoptotic processes in an intermittent hypoxia model of sleep apnea[J]. Inflamm Res, 2015, 64(1):21-29.
- [25] Criner GJ, Bourbeau J, Diekemper RL, et al. Prevention of acute exacerbations of COPD; American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline[J]. Chest, 2015, 147(4):894-942.

(收稿日期:2016-04-13 修回日期:2016-07-11)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.30.043

## 子宫内外同时妊娠的诊疗进展

黄雪竹<sup>1</sup>, 安民<sup>1</sup>, 聂春莲<sup>2</sup>, 赵娜<sup>1</sup>综述, 李有长<sup>1△</sup>审校  
(重庆市妇幼保健院:1. 麻醉科;2. 妇科 400013)

[关键词] 宫内妊娠; 宫外妊娠; 诊断; 治疗

[中图分类号] R713.8

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)30-4303-03

子宫内外同时妊娠(heterotopic pregnancy, HP)指同时存在宫腔内妊娠与异位妊娠的现象,该病较为罕见。第1例报道于1708年在尸检中发现<sup>[1]</sup>。HP在自然妊娠妇女中的发生率约1/30 000<sup>[2]</sup>。然而随着不孕不育发病率增高,辅助生殖技术(assisted reproductive techniques, ART)应用随之增多,HP发生率也显著增加,在接受ART治疗的妇女中其发生率为0.09%~1.00%<sup>[3]</sup>。HP的危险因素包括输卵管炎症、输卵管机械性损伤、多次流产史、盆腔手术史及ART技术中移植胚胎数量较多等<sup>[4]</sup>。若诊疗不当,异位妊娠破裂可引起严重出血,造成孕妇血流动力学紊乱,危及孕妇及宫内正常胚胎的安全。因此,对于具有危险因素妊娠期妇女,特别是接受ART治疗的妇女,应及早发现HP,积极处理异位妊娠,避免异位妊娠带来的不良后果,有助于宫内正常妊娠的继续。

### 1 HP的发病机制

HP的发病机制尚不明确,按照发生时间可分为异期复孕及同期复孕。着床后受精卵内的滋养细胞可产生大量人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG),促进卵泡继续发育并排卵,精子通过宫腔包蜕膜与壁蜕膜进入输卵管与卵细胞结合形成另一枚受精卵,输卵管在妊娠期减少正常蠕动,无法将受精卵输送至宫腔而致其着床于输卵管,此种为异期复孕;卵巢同时排出两个卵细胞分别受精或1个受精卵分裂为两个独立的分裂球,于宫腔内及宫腔外分别着床,此种为同期复孕。炎症、损伤等使输卵管蠕动异常,ART过程中,若移植胚胎个数多、容量大,易引起宫腔内压力增大,致部分胚胎游离致宫腔外,而失去正常蠕动功能的输卵管不能将胚胎送回宫腔,造成HP,多属于同期复孕。

### 2 HP的诊断

HP发病隐匿,为早期诊断带来很大困难。大多数患者会经历诊疗延误,其中33.4%患者在入院前已发生异位妊娠破

裂所致低血容量性休克需要输血治疗。异位妊娠的典型症状为:腹痛、附件包块、腹膜刺激征及子宫增大。HP患者中约有36.6%~83.0%出现腹痛,13.0%~36.6%出现腹膜刺激征,46.3%~50.0%出现阴道流血<sup>[5]</sup>。Liu等<sup>[5]</sup>的回顾性分析研究指出,接受体外授精-胚胎移植术(in vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET)后,HP患者与宫内双胎妊娠比较,术后14 d时血清HCG及黄体酮水平较低,提示可作为预测HP的独立危险因素。部分患者因异位妊娠出血行急诊手术后,仍出现妊娠反应,HCG下降较慢或不降反升,才发现同时存在宫内妊娠。因此,妊娠早期妇女,特别是孕前存在盆腔炎、多次人流史及接受ART治疗等具有高危因素的患者,若出现腹痛、阴道流血、盆腔积液、附件包块等症状时,应警惕HP可能。不少报告指出,即使接受双侧输卵管切除的患者,行IVF-ET术后仍出现宫内合并宫角、输卵管间质部妊娠<sup>[6]</sup>,提示即使行双侧输卵管切除也不能排除HP可能。

HP若诊断不及时,造成异位妊娠破裂大出血,将严重危及孕妇及宫内正常胚胎的安全。所以,HP诊疗的关键是在孕妇生命体征平稳时及早发现以便于早期治疗。经阴道超声检查是目前诊断HP的主要手段,其特异度为73.7%~100.0%,准确度达到89.8%~99.9%<sup>[7-8]</sup>,且检测到异位妊娠的时期可提早到妊娠第35天,已逐渐取代腹腔镜检查而成为诊断异位妊娠的金指标<sup>[9]</sup>。接受ART的患者,若存在形成异位妊娠的危险因素或具有相应临床表现,应在ET术后4~6周行经阴道超声检查<sup>[10]</sup>。超声科医师应意识到IVF-ET术后HP的可能性,即使宫腔内发现与移植胚胎数量相符的影像也不能排除HP,应仔细反复检查<sup>[6]</sup>。

### 3 HP的治疗

HP的治疗目前缺乏统一的指南及规范,国内外多为个案报道。HP多为接受ART治疗的不孕不育患者,生育愿望强