

常,说明睡眠呼吸紊乱致肾功能改变多系可逆性肾小管功能障碍。有人提出心钠素释放增加是睡眠呼吸紊乱致肾功能改变的主要机制。呼吸暂停造成的反复低氧可致肺小血管收缩,肺动脉压力升高,进而右心室压力负荷增加;呼吸暂停本身使胸腔负压增高,静脉回心血量增加,此两方面均可造成右心房扩张,心钠素分泌增加。一些研究直接测定患者夜间呼吸暂停时血浆心钠素水平,发现其明显升高,CPAP 治疗可使其下降,证实了上述机制。

6 睡眠呼吸紊乱与血液系统疾病

睡眠呼吸紊乱患者夜间反复低氧刺激红细胞增多,且患者的夜间及白天的促红细胞生成素水平均有升高,并与夜间血氧饱和度下降的严重程度相关。还有研究发现睡眠呼吸紊乱患者的氧与血红蛋白的亲合力下降,氧离曲线右移,这可能是机体对红细胞增多的一种保护性反应。

7 睡眠呼吸紊乱与神经精神疾病

7.1 睡眠呼吸紊乱与脑卒中 睡眠呼吸紊乱与脑卒中相互作用,互相影响。一方面,睡眠呼吸紊乱是脑卒中的危险因素,它对脑卒中危险性的影响大于吸烟和心脏病,小于高血压。

睡眠呼吸紊乱患者因脑动脉硬化、血液粘度和红细胞比容增高,低氧时血小板聚集性增强,加之脑血流缓慢,颅内血管自动调节受损,易在夜间发生缺血性卒中;也可因夜间睡眠浅、觉醒次数增多、睡眠

间断和夜间休息不好,容易使血压和颅内压增高而发生出血性卒中。另一方面,脑卒中患者的脑血管硬化影响了呼吸中枢等部位的供血,引起咽喉肌肉张力减低,诱发或加重睡眠呼吸紊乱。脑卒中后睡眠呼吸紊乱的发生为 32% ~ 71%,已证明它与 3 ~ 12 个月后的神经功能恶化有关,与死亡率的升高亦有关。睡眠呼吸紊乱可以使脑卒中患者的血压和血流动力学波动,低氧血症及高碳酸血症可导致脑水肿,影响脑血流循环,导致颅内压增高,从而形成恶性循环,因此,睡眠呼吸紊乱可以作为一项预测脑卒中预后不良的独立指标。

7.2 睡眠呼吸紊乱与痴呆 睡眠呼吸紊乱患者中有相当一部分人有不同程度的智力损害,老年睡眠呼吸紊乱患者这种情形更为严重。可能是因为呼吸紊乱所致长期、反复的严重低氧血症导致大脑半球特别是皮层和皮层下功能发生损害。在儿童可因长期睡眠呼吸暂停,大脑缺氧,影响智力发育,反应迟钝,记忆力下降而出现痴呆症。

7.3 睡眠呼吸紊乱与神经精神异常 多数研究认为,睡眠呼吸紊乱患者因低氧血症刺激大脑皮层,引起运动兴奋性增强,可出现睡眠中惊叫、躁动。此外长期的睡眠结构紊乱,缺乏慢波睡眠,睡眠剥夺和睡眠间断化使睡眠质量下降,睡眠不足,可引起行为改变和性格异常。另外睡眠呼吸紊乱患者的认知功能全面受损,以注意力、集中能力、解决复杂问题的能力和短期记忆力损害最为明显。

·专题笔谈·

老年睡眠呼吸暂停低通气综合征

郭英江 崔德健

睡眠呼吸暂停低通气综合征(sleep apnea hypoventilation syndrome, SAHS)对人类健康是一个严重的潜在威胁。根据目前的定义^[1],依多导睡眠图监测结果,呼吸事件包括呼吸暂停、低通气以及由于呼

吸暂停或低通气诱发的觉醒。持续 10 s 以上,呼吸气流减少 75% 以上或气流降低 50% ~ 75% 时分别称为呼吸暂停或低通气。每晚 7 h 的睡眠时间内发生呼吸事件的次数 ≥ 30 次,或者每小时发生呼吸事件的次数(呼吸紊乱指数, respiratory disorder index, RDI) ≥ 5 作为诊断睡眠呼吸暂停低通气的主要指征。在既往文献中,多用呼吸暂停低通气指数

收稿日期:2003-01-06

作者单位:100037 北京市,解放军 304 医院

作者简介:郭英江,男,1963 年 6 月生,河北省宁晋县人,医学硕士,副主任医师。E-mail: guoyingjiang@hotmail.com

(apnea hypoventilation index, AHI),晚近普遍接受了RDI的概念。当 $RDI \geq 5$,就可能对机体造成损害。这种损害是全方位的,而不仅限于某一器官。根据睡眠呼吸暂停、低通气发生机制的不同,将其分为阻塞型(或外周型)睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea hypoventilation syndrome, OSAHS)、中枢型睡眠呼吸暂停低通气综合征(central sleep apnea hypoventilation syndrome, CSAHS)以及上述两型的混合型。阻塞型是指各种原因造成的上气道阻塞导致的呼吸暂停或低通气,绝大多数患者属于该型;中枢型是指由于神经肌肉疾病造成的呼吸驱动障碍导致的呼吸暂停或低通气,出现中枢型睡眠呼吸障碍者大多数为心脑血管病患者。据统计^[2],该病的发病率随增龄而增加,男性40岁以上发病率为4%。女性在60岁以上则和老年男性的发病率差别不大。一项纳入426名老年人(平均年龄72.5岁)随访5年的研究证实:与 $RDI < 30$ 的老年人相比, $RDI \geq 30$ 的老年人5年存活率明显降低($P = 0.0034$)^[3]。临床统计发现,未经治疗的OSAHS患者5年病死率高达11%~13%, $AHI > 20$ 者8年病死率高达37%,病死率与AHI成正相关^[4]。研究证实^[5],此类患者由于呼吸暂停而频繁觉醒,严重影响其睡眠质量。这种觉醒虽然对患者的睡眠造成影响,然而因促醒而阻断呼吸暂停又具有保护作用,但老年人因呼吸暂停导致的觉醒次数明显减少,这意味着该病对老年人的潜在威胁更为严重。本文拟对睡眠呼吸障碍对老年人各重要脏器的危害概述如下。

1 与心血管疾病的关系

心脑血管病是导致老年人死亡和残疾的主要罪魁。30%~50%的高血压患者合并OSAHS,而26%~48%的OSAHS合并高血压^[6]。近来发现,睡眠呼吸暂停低通气综合征是导致或加重高血压的重要原因之一。有报道证实,在OSAHS患者中,冠心病患病率是对照组的3.4倍,同时,50%的冠心病患者合并OSAHS^[7]。中重度OSAHS($AHI \geq 20$)与心肌梗死独立相关。对年龄、体重指数、高血压、高血脂、吸烟和糖尿病进行校正后,OSAHS是预测冠心病发病的一个重要因素^[8-10]。OSAHS患者脑血管疾病的发生率显著增高,脑血管病多在夜间发作,和OSAHS造成的大脑血液灌流量急剧减少以及缺氧引起的凝血物质活性增加有关。

2 OSAHS诱发或加重心血管疾病的机制

2.1 OSAHS的基本病理变化 患者发生OSAHS后,最直接的变化包括:胸腔负压增加;血氧含量降低。OSAHS在吸气时发生上气道阻塞,反馈性增强呼吸中枢的吸气驱动,吸气肌兴奋性和收缩力增强,导致胸腔负压增加。呼吸暂停或低通气导致通气量下降、血氧含量降低、血二氧化碳含量升高。但血氧含量的降低可能较血二氧化碳含量升高更具临床意义。由于气道阻塞导致的频繁觉醒或缺氧状态下的昏睡,都是睡眠质量低下的成因。首先,睡眠质量下降导致的劳累和胸腔负压增加所致的回心血量增加以及胃食管反流刺激咽部所引发的迷走性心动过缓,对高血压和心功能不全患者的影响都是显而易见的。更为广泛和严重的损害可能来自血氧含量的降低。

2.2 激素分泌异常 (1)甲状腺激素分泌减少^[11]: OSAHS患者长期的夜间缺氧可使丘脑-垂体-甲状腺轴的调节功能紊乱,促甲状腺激素释放减少,造成甲状腺功能低减。出现甲减后,黏液性水肿进一步加重了上气道的狭窄,使得OSAHS更趋恶化,形成恶性循环。在甲状腺功能低减的患者中,约有50%合并有OSAHS,单纯由于甲减所致的OSAHS,可以通过对甲减的有效治疗而使OSAHS得到缓解。(2)肾上腺皮质激素^[12,13]:研究发现,OSAHS患者血皮质醇水平升高,应用nCPAP治疗后可降低。但短期停用nCPAP治疗后,血皮质醇水平并非立即升高,故认为OSAHS患者血皮质醇的升高是一种慢性累积的结果。据推测,OSAHS患者血皮质醇分泌增多的原因是低氧及高碳酸血症引起脑干5-HT受体上调或敏感性增强,从而导致机体对5-HT增强促皮质激素合成和释放的敏感性增强。(3)儿茶酚胺、胰高血糖素、胰岛素分泌增多^[12,14,15]:夜间缺氧和频繁地夜间觉醒导致患者肾上腺素、肾上腺皮质激素、胰高血糖素升高。血清及尿中儿茶酚胺水平与 SpO_2 水平呈显著负相关。其结果包括:心率加快,血糖升高等。心率猝然加快、尤其是在缺氧状态下的心率猝然增加,必然导致心脏急骤的严重缺氧,这或许是心源性猝死的一个主要诱因。血糖水平的升高必然导致继发性的胰岛素分泌增多,久而久之造成胰岛素抵抗,诱发2型糖尿病。(4)心钠素^[16]:OSAHS患者心钠素合成及释放较正常对照组明显增加,夜间最大心钠素浓度与AHI呈正相关。也有人发现OSAHS患

者 ADH 分泌减少,且 ADH 浓度与心钠素浓度呈负相关,认为 ADH 分泌减少是激发心钠素分泌增加引起血容量增加的代偿机制。ADH 分泌减少可能是 OSAHS 患者夜间多尿的原因。(5)促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)合成增多^[17];由于 OSAHS 病人长期的夜间反复低氧,促使 EPO 产生增多,进而使红细胞数量增加。当 SaO_2 降至 85% 以下即可刺激 EPO 合成及释放增加。红细胞数量的增加显然可使血液粘稠度增加,出现心脑血管血栓病的危险性大增。(6)内皮素(endothelin, ET)水平升高^[18];ET 家族包括 ET-1、ET-2、ET-3 三种同分异构肽。可产生于血管内皮、血管平滑肌、气道上皮、脑等多种组织。OSAHS 患者夜间周期性缺氧和神经内分泌异常使 ET-1 水平升高。ET-1 具有强烈的收缩血管的作用,并可促使平滑肌细胞增殖,这是 OSAHS 患者冠心病、脑卒中发生率增高的重要原因。

3 老年 SAHS 患者的治疗

一般来讲,SAHS 患者可以采取减肥、改变睡眠姿势、下颌矫正器、手术改善咽腔大小以及无创呼吸机或气管切开等治疗办法^[1]。但对老年患者而言,由于其牙齿和上下颌骨的情况,矫正器和矫形手术难以实施,咽部成形术因其有效率较低,易复发等缺点也不宜应用。故可以选择的余地很小。但随着无创呼吸机功能和舒适度的改善,这类患者的治疗也并非难事。无创呼吸机作为治疗睡眠呼吸暂停低通气综合征的首选治疗方法已得到普遍接受^[19,20]。选择、佩带合适的鼻罩、口鼻罩对于保证治疗的成功具有重要作用。选择鼻罩时首先应注意大小合适,其次要考虑密闭性好和软硬适宜。对于大多数患者来讲,都可以选择合适的鼻罩,即使其在应用呼吸机之前习惯于张口呼吸。因为这种张口呼吸在绝大多数情况下都是对上气道阻力增高的一种代偿性或反射性反应,一旦上气道阻力消失,即会闭口呼吸。但对于少数高龄或曾患脑血管意外的老年人来讲,由于不能闭口呼吸或闭口不严,不得已情况下只能选用口鼻罩。选用口鼻罩除有与鼻罩相同的注意点外,还要注意口鼻罩是否具有安全阀,这一点也是极为重要的。安全阀可以在机器发生故障而停止运转时,保证患者自主呼吸的通畅。调定合适的呼吸机压力是保证治疗成功的根本。首先,所用压力应当能够改善、不干扰至少是保证患者足够的睡眠,对患

者睡眠有负面影响的治疗压力是不妥当的;其次,调定压力时以较低压力开始,根据患者反应逐渐升压,能抑制 95% 以上的呼吸事件即可。再次,随着治疗的延续,所需治疗压力会有一定程度的下降,故一般 2~3 周后需要复测。最后,压力的大小、压力变化的速度都是影响治疗效果和患者舒适度的重要因素。尽可能小的有效压力以及有效因应呼吸道阻力变化的同时尽量平缓的压力变化才有可能尽量避免或减少对患者的不利影响。下面介绍两种无创呼吸机的适应证。

3.1 持续气道正压呼吸机(continuous positive airway pressure, CPAP) 适用于阻塞型睡眠呼吸暂停低通气综合征。其原理就是给患者呼吸道内提供一定的压力,将本来在睡眠时塌陷的咽部支撑起来,使患者在所给定的压力基础上进行自主呼吸。但如果患者需要压力高于 13~15 cmH_2O , 则呼气时阻力过高,造成患者呼气困难,不宜用本类型呼吸机。合适的治疗压力可以通过实地观察或滴定机进行滴定而获得。新近开发研制的自动调压式 CPAP(auto-CPAP)基本不需调定压力,应用较为方便。

3.2 双水平气道正压呼吸机(bi-level positive airway pressure, BIPAP) 通过该机可以设定不同的吸气压力和呼气压力。一般吸气压力大于呼气压力。该机内部设有传感器,可以使呼吸机的呼吸转换与患者的呼吸同步。适于所需压力较高(如 > 15 cmH_2O)的 OSAHS 患者。对于以中枢型睡眠呼吸障碍为主的患者则应选用带有控制模式的 BIPAP 呼吸机,以保证患者呼吸停止时呼吸机可以按照预先设定的呼吸频率维持患者的呼吸。

参考文献

- 1 中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸疾病学组. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(草案). 中华结核呼吸杂志, 2002, 25: 195.
- 2 Iugaresi E, Piazzi G. Heavy snorer disease: from snoring to the sleep apnea syndrome—an overview. *Respiration*, 1997, (Suppl 1): 64: 11-14.
- 3 Ancoli IS, Kripke DF, Klauber Mr, et al. Morbidity, mortality and sleep-disordered breathing in community dwelling elderly. *Sleep*, 1996, 19: 277-282.
- 4 He J, Kryger NH, Zorick FJ, et al. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea: experience in 385 male patients. *Chest*, 1988, 94: 9-14.

- 5 Noda A, Okada T, Katsumata K, et al. Suppressed cardiac and electroencephalographic arousal on apnea/hypopnea termination in elderly patients with cerebral infarction. *J Clin Neurophysiol*, 1997, 14: 68-72.
- 6 Fletcher EC. The relationship between systemic hypertension and obstructive sleep apnea: facts and theory. *Am J Med*, 1995, 98:118-128.
- 7 Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *JAMA*, 2000, 283:1829-1836.
- 8 Peker Y, Hedner J, Kraiczi H, et al. Respiratory disturbance index: an independent predictor of mortality in coronary artery disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 162: 81-86.
- 9 Peker Y, Kraiczi H, Hedner J, et al. An independent association between obstructive sleep apnoea and coronary artery disease. *Eur Respir J*, 1999, 14: 179-184.
- 10 Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 163:19-25.
- 11 Mickelson SA. Thyroid testing and thyroid hormone replacement in patients with sleep disordered breathing. *Ear Nose Throat J*, 1999, 78:768-771.
- 12 Bratel T. Pituitary reactivity, androgens and catecholamines in obstructive sleep apnoea. Effects of continuous positive airway pressure treatment. *Respir Med*, 1999, 93:1-7.
- 13 Opp MR, Ineri H. Sleep as a behavioral model of neuro-immune interactions. *Acta Neuobiol Exp (Warsaw)*, 1999, 59:45-53.
- 14 Stoohs RA, Facchini F, Guillemi NC. Insulin resistance and sleep disordered breathing in healthy humans. *Am J Resp Crit Care Med*, 1996, 154:170-174.
- 15 Elmasry A, Lindberg E, Berne C, et al. Sleep-disordered breathing and glucose metabolism in hypertensive men: a population-based study. *J Intern Med*, 2001, 249 : 153-161.
- 16 Maillard D, Fineyre F, Dreyfuss D, et al. Pressure heart rate responses to alpha-adrenergic stimulation in normotensive patients with obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens*, 1997, 10:24-31.
- 17 Pokala P, Llanera M, Sherwood J, et al. Erythropoietin response in subjects with obstructive sleep apnea. *Am J Resp Crit Care Med*, 1995, 15:1862-1865.
- 18 White DP. Sleep-related breathing disorder. 2. Pathophysiology of obstructive sleep apnoea. *Thorax*, 1995, 50:797-804.
- 19 Jenkinson C, Davies RJ, Mullins R, et al. Long-term benefits in self-reported health status of nasal continuous positive airway pressure therapy for obstructive sleep apnoea. *Q J Med*, 2001, 94 : 95-99.
- 20 Flemons WW. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*, 2002, 347:498-504.

·专题笔谈·

现代呼吸支持技术治疗老年呼吸衰竭

刘又宁 解立新

呼吸衰竭作为老年患者临床常见甚至危及生命的急危重症,在研究疾病的发生发展规律的基础上寻找有效的呼吸支持治疗手段,一直是老年医学的热点问题。本文就此作一简要阐述。

1 常规呼吸支持技术

1.1 有创正压机械通气(invasive positive pressure mechanical ventilation) 现代有创机械通气技术是临床应用治疗各型老年呼吸衰竭的最主要呼吸支持方

式^[1]。但应注意的是,由于有创机械通气技术采用的是正压通气,有悖于人体生理条件下的负压呼吸,因此在保证患者氧合的基础上如何有效减轻正压通气所带来的并发症,如呼吸机所致肺损伤、气胸、回心血量减少,以及因开放气道导致的呼吸机相关肺炎(VAP)等问题愈来愈引起人们的重视^[2,3]。针对这些问题,国内外普遍认同的小潮气(6~8 ml/kg)的肺保护性通气策略(lung protective ventilatory strategies)在临床得到广泛应用,并为防止呼气末肺泡萎陷/复张对肺泡的损伤和有效促进氧合,应用一定水平的呼气末正压(PEEP)是20世纪危重病领域中最卓异的医学成就之一^[2]。在临床救治急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征(ALI/ARDS)、COPD急性加重、

收稿日期:2004-04-30

作者单位:100853 北京市,解放军总医院呼吸科

作者简介:刘又宁,男,1945年7月生,辽宁省锦州市人,医学博士,主任医师,教授,科主任。Tel:010-66939366