

## ·专题笔谈·

## 睡眠呼吸紊乱与多器官疾病

王士雯 张文莉

睡眠呼吸紊乱(sleep-disordered breathing, SDB)是一种常见、多发并具有潜在危险性的疾病。广义的睡眠呼吸紊乱包括习惯性打鼾(habitual snoring)、上气道阻力综合征(upper airway resistance syndrome)和睡眠呼吸暂停综合征(sleep apnea syndrome)，其中以睡眠呼吸暂停综合征为最常见。现将睡眠呼吸紊乱与多器官疾病的研究结果简要介绍如下。

**1 睡眠呼吸紊乱与心血管疾病**

**1.1 睡眠呼吸紊乱与心律失常** 心率的波动与睡眠时呼吸障碍的发生相关，呼吸暂停结束时心率可以变快，也可以变慢，是什么决定了暂停结束时心率的快慢变化还不确定。较严重的心率缓慢最常发生在与快速动眼睡眠期相关的呼吸暂停中，心率变慢的过程中常常伴随严重的血氧失饱和。

睡眠呼吸紊乱时心房和心室的节律均有变化。呼吸紊乱程度较轻时以房性心律失常为主，当血氧饱和度低于60%时室性心律失常增多。慢性心律失常较常见，反映了与血氧饱和度和肺容积的改变相关的迷走神经紧张度升高。电生理研究证实在清醒时其传导系统正常。

有研究表明，睡眠呼吸紊乱人群中发生过许多睡眠中猝死的事件，经鼻持续气道内正压通气治疗(nasal continuous positive airway pressure, nCPAP)对心脏节律紊乱强有力的效应支持了睡眠呼吸紊乱与心血管疾病死亡之间的因果关系。

**1.2 睡眠呼吸紊乱与高血压** 许多研究证实睡眠呼吸紊乱与系统性高血压之间有密切联系，但是关于睡眠呼吸紊乱与高血压的因果关系还很不确定。不确定的原因是因为许多与动脉血压和睡眠呼吸紊乱均相关的混淆因素很难控制。最近的动物实验和

流行病学研究结果表明，睡眠呼吸紊乱是引起个体高血压发展的一个重要原因。

睡眠呼吸紊乱患者高血压的发生依赖于交感神经系统活性。睡眠呼吸紊乱患者血液循环中儿茶酚胺水平升高，直接记录腓骨神经证实了交感神经活性的增强，nCPAP对睡眠呼吸紊乱的有效治疗，降低了交感神经紧张度，进一步地支持了上述观点。因此对于高血压患者，应考虑睡眠呼吸暂停的效应，对其进行睡眠监测是明智的。

**1.3 睡眠呼吸紊乱与心功能衰竭** 陈-施氏呼吸是一种特殊的中枢型呼吸暂停，是呼吸中枢控制不稳定的结果。许多充血性心力衰竭患者都有陈-施氏呼吸的发生，他们的预后通常不好。充血性心力衰竭患者的中枢性呼吸暂停和陈-施氏呼吸是被过度换气和随后的 $\text{PaCO}_2$ 恢复到低于呼吸暂停的阈值所触发和传导的，过度换气和周期性呼吸可能是肺淤血刺激肺迷走神经感受器的结果。

**1.4 睡眠呼吸紊乱与心肌缺血及心肌梗死** 睡眠呼吸暂停患者睡眠时血压和心率的剧烈波动是心肌缺血的潜在因素。经冠脉造影证实的睡眠呼吸紊乱患者中冠心病的发生明显升高。呼吸紊乱指数>20的睡眠呼吸暂停被确定为与心肌梗死独立相关。

作者的研究发现，睡眠呼吸紊乱更常发生在有夜间心绞痛病史的患者中，伴随心率变化而出现的呼吸障碍是心肌缺血的通常原因。也有人认为心肌梗死通过血管淤血、周期性呼吸等途径导致了睡眠呼吸紊乱的发展，这需要前瞻性的研究。

**1.5 睡眠呼吸紊乱与动脉粥样硬化** 根据动脉粥样硬化形成的病理基础，睡眠呼吸紊乱促使动脉粥样硬化的发生和发展在理论上是成立的。作者推测其机制如下：睡眠呼吸紊乱的病理生理特点是反复发生的低氧/再复氧过程，这与心肌梗死时的缺血/再灌注极其类似，它同时使交感神经活性增加，两者均导致氧自由基释放增多，根据自由基学说，这将导致一系列的功能紊乱，包括内皮功能失调，血管平滑肌细胞增殖，血小板聚集增加，氧化型低密度脂蛋白

收稿日期：2004-05-31

作者单位：100853 北京市，解放军总医院老年心血管病研究所

作者简介：王士雯，女，1933年1月生，山东省峰县人，医学博士，教授，中国工程院院士，解放军总医院老年心血管病研究所所长

通讯作者：张文莉，Tel:010-66936293

增多,粘附分子、纤维蛋白原及同型半胱氨酸均增加,所有这些因素均可参与动脉粥样硬化的形成过程,并进一步导致全身性的血管疾病,尤其是冠状动脉疾病。作者的动物实验已经初步证实了这一点。

## 2 睡眠呼吸紊乱与呼吸系统疾病

**2.1 睡眠呼吸紊乱与肺动脉高压、慢性阻塞性肺部疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)及肺心病** 睡眠呼吸紊乱中肺动脉高压的发病率为15%~25%,严重的睡眠呼吸紊乱患者中1/3有白天的肺动脉高压,有人认为睡眠呼吸紊乱是肺动脉高压发展的独立危险因素。肺动脉高压的发生可能与反复低氧后肺血管的重塑有关,经CPAP治疗后,肺动脉压、总肺血管阻力及肺血管对低氧的反应均下降,推测可能是CPAP治疗改善了肺血管的内皮功能。

睡眠呼吸紊乱与COPD合并发生称为“重叠综合征(overlap syndrome)”,10%的睡眠呼吸紊乱患者可并存COPD。重叠综合征患者白天心肺功能异常十分显著,表现为更为严重的肺功能损害和动脉血气异常,更易发生肺动脉高压、肺心病、右心衰竭,甚至夜间猝死。

**2.2 睡眠呼吸紊乱与呼吸衰竭** 重度的睡眠呼吸紊乱患者呼吸中枢和呼吸肌功能失调,肺换气不足,可出现严重的呼吸困难症状和体征,若呼吸暂停时间过长,可出现急性呼吸衰竭。一旦睡眠呼吸紊乱得到有效控制,呼吸衰竭就不再发生。

**2.3 睡眠呼吸紊乱与夜间哮喘** 睡眠呼吸紊乱患者可并发夜间哮喘,可能是由于呼吸暂停刺激喉、声门处的神经受体引起反射性支气管收缩,同时因胸腔负压增加,迷走张力升高,也可致支气管收缩。强烈的支气管收缩和高反应性可引起哮喘。

## 3 睡眠呼吸紊乱与消化系统疾病

资料证实,>50%的睡眠呼吸紊乱患者合并有明显的食道反流症状,表现为反酸、反食、打嗝、胃部烧灼感和吞咽胸痛等,推测其机制可能是胸内压下降、醒觉增加及身体的不自觉运动增多所致。

## 4 睡眠呼吸紊乱与内分泌、代谢系统疾病

### 4.1 睡眠呼吸紊乱与糖尿病

流行病学资料提示睡眠呼吸紊乱合并2型糖尿病的患病率为10%~18.6%。Sullivan发现X综合征(同时有肥胖、高血压、高血脂及糖代谢紊乱)患者中有15%合并有睡眠呼吸紊乱,并将之统称为“Z综合征”。对于两者之间的发病机制,目前的研究还存在矛盾。一些学者认为肥胖是睡眠呼吸紊乱与糖尿病共同发病的危险因素,肥胖使上气道的结构和功能之间发生改变,呼吸驱动和呼吸负荷之间平衡失调,导致睡眠呼吸紊乱的产生。另有学者认为睡眠呼吸紊乱是糖代谢异常的重要致病因子,而且其致病作用独立于肥胖、糖尿病家族史及年龄等混淆因素,机制可能是睡眠呼吸紊乱引起长期反复低氧,可使胰岛素对受体的亲和力下降,同时受体酶缺乏,降低了机体对胰岛素的敏感性,从而对胰岛素产生抵抗,同时长期缺氧可引起交感神经活性增强,进一步加重胰岛素抵抗,导致糖尿病发生。

**4.2 睡眠呼吸紊乱与甲状腺功能低下** 在确诊的睡眠呼吸紊乱患者中,甲状腺功能减退的发病率为2.9%~3.1%,几乎所有的甲状腺功能减退患者均为打鼾者,睡眠呼吸紊乱的发生率为40%左右。睡眠呼吸紊乱患者由于脑组织缺血、缺氧,丘脑、垂体和甲状腺轴调节功能紊乱,促甲状腺激素释放减少和甲状腺本身损害而引起功能减退。甲状腺功能减退患者发生睡眠呼吸紊乱的可能机制包括因粘液蛋白在舌及咽部组织的沉积造成上气道狭窄、低甲状腺素疾病造成上气道功能异常及上气道肌肉的中枢性呼吸驱动减少。

**4.3 睡眠呼吸紊乱与肢端肥大症** 睡眠呼吸紊乱与肢端肥大症之间存在一定联系,睡眠呼吸紊乱患者内分泌功能失调,生长激素释放增多,雄性激素相对增加,可造成舌体肥厚,颈粗及肢端肥大。肢端肥大症并发的睡眠呼吸紊乱可为阻塞型,也可为中枢型,后者的发病与生长素分泌过度有关。

## 5 睡眠呼吸紊乱与泌尿系统疾病

睡眠呼吸紊乱患者夜间尿量、尿钠排泄量增加,内生肌酐清除率无明显差异,近端、远端肾小管钠重吸收率降低,远端肾小管钠重吸收绝对值增加,尿渗透压下降,自由水清除率无明显改变,说明睡眠呼吸紊乱主要导致肾小管转运功能障碍,亦可导致夜间肾小管浓缩功能降低,但并不明显影响肾小球滤过功能。经CPAP治疗后,肾功能各项指标可恢复正常。

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和力下降,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液动力学波动,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 hypopnoea syndrome, SAHS)对人类健康是一个严重的潜在威胁。根据目前的定义<sup>[1]</sup>,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

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

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