

· 综 述 ·

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与神经系统疾病的关系

万 靖*

(荆州市中心医院内分泌科, 荆州 434020)

【摘 要】阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)是一种常见的以间断性低氧、觉醒为特征的呼吸和睡眠紊乱,由呼吸道结构性或神经源性病变导致上呼吸道阻塞而引起,与神经系统疾病息息相关。本文主要探讨OSAS与神经系统疾病,如脑卒中、特发性颅内高压症、癫痫、认知功能障碍、前庭系统功能紊乱、脑静脉血栓形成、自主神经功能紊乱、抑郁焦虑、疼痛、白质病变的关系,以提高我国神经科临床医师对OSAS的重视。

【关键词】睡眠呼吸暂停;阻塞性;神经系统疾病;呼吸暂停;低通气指数

【中图分类号】 R563.8

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2014.000184

Relationship of obstructive sleep apnea syndrome with nervous system diseases

WAN Jing*

(Department of Endocrinology, Jingzhou Central Hospital, Jingzhou 434020, China)

【Abstract】 Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) refers to a common breathing and sleep disorder during sleep characterized by consequent decreases in oxygen saturation and arousals from sleep, with repetitive episodes of either complete (apnea) or partial (hypopnea) obstruction of the upper airway caused by structural abnormality of upper airway or nervous system disease, and is closely correlated to nervous system diseases. This article summarized the associations of OSAS with many nervous system diseases, including stroke, idiopathic intracranial hypertension, seizure, cognitive disorder, vestibular system dysfunction, cerebral venous thrombosis, autonomic nerve dysfunction, depression-anxiety, pain and cerebral white matter diseases, so as to arouse the clinical neurologists to concern and pay attention to OSAS.

【Key words】 sleep apnea; obstructive; nervous system diseases; apnea; hypopnea index

Corresponding author: WAN Jing, E-mail: 373198103@qq.com

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)是一种常见的以间断性低氧为特征的呼吸和睡眠紊乱,由上呼吸道结构性或神经源性病变导致上呼吸道阻塞而引起。在睡眠呼吸暂停发作时,患者的动脉血氧饱和度可能下降至50%~60%,引起睡眠剥夺、反复觉醒和睡眠模式改变。与OSAS相关的疾病包括心血管病变、高血压、肥胖、脂代谢紊乱、胰岛素抵抗和神经认知功能紊乱等^[1,2]。目前关于OSAS与神经科疾病的关系的研究报道逐渐增多^[2-4],为引起我国临床工作者对OSAS相关的神经系统疾病的重视,我们对国内外相关文献报道做总结,并对其致病机制进行探讨。

1 OSAS与神经系统疾病的关系

1.1 OSAS与脑卒中的关系

慈书平等^[2]研究发现,1868例老年患者中32%(598/1868)存在OSAS,男性占82.9%(496/598),女性17.1%(102/598);脑血管病发病率OSAS组为46.2%(276/598)、无OSAS组为11.8%(150/598),随访20年后,死亡率OSAS组为66.2%(396/598),而无OSAS组为33.1%(421/1270)。Koch等^[3]调查190例平均年龄为60岁的急性缺血性脑卒中患者,发现54%(103/190)的患者存在OSAS。Valham等^[4]对392例患者进行随访10年的研究显示,睡眠呼吸暂停低通气指数(apnea hypopnea index, AHI)≥5的患者占54%(211/392),12%(47/392)的患者发生卒

中。多元因素相关分析显示, OSAS是独立于年龄、体质指数、性别、左心室功能、冠状动脉介入治疗、糖尿病、高血压、既往卒中/短暂缺血性发作、心房颤动和吸烟的卒中发病因素,可使患者卒中风险增加2.89倍,并且,睡眠AHI的大小与患者卒中风险呈线性增长趋势,睡眠AHI为5~15次、>15次的患者卒中发生率分别是无OSAS患者的2.44倍和3.56倍。Hsieh等^[5]对71例轻到重度缺血性卒中的患者进行前瞻性研究,其中36.6% (26/71)的患者为觉醒时卒中(wake-up stroke, WUS),他们的AHI[(23.1±19.4) vs (12.5±11.9), $P=0.016$]和阻塞性呼吸暂停指数[(7.8±9.7) vs (3.0±4.0), $P=0.021$]较对照组增高,平均血氧饱和度[(95.1±1.5) vs (95.8±1.3), $P=0.046$]降低。logistic回归分析显示, AHI≥30是WUS唯一独立的相关因素。Pontes-Neto等^[6]研究显示高血压性脑出血患者OSAS发生率为59.4% (19/32), AHI与脑血肿周围水肿的严重程度呈正相关。陈茂刚等^[7]对92例男性缺血性卒中研究显示,缺血性卒中伴OSAS患者组较对照组平均血清同型半胱氨酸明显增高,血清同型半胱氨酸水平与AHI严重性呈正相关,并且, AHI和血浆叶酸水平是血清同型半胱氨酸水平升高的独立预测因子。Drager等^[8]通过对文献总结发现, OSAS是动脉粥样硬化的独立危险因素,并且主要累及颈动脉,而持续正压通气(continuous positive airway pressure, CPAP)有助于减轻颈动脉粥样硬化形成。因此, OSAS是独立的脑卒中风险因子之一,睡眠AHI与患者卒中风险呈线性增减趋势,其致病机制可能与加重患者脑卒中病灶缺血缺氧导致夜间间歇性低氧血症、高碳酸血症、交感神经张力增高、血清同型半胱氨酸水平升高、动脉粥样硬化加重、血流动力学紊乱等相关。

1.2 OSAS与特发性颅内高压症的关系

Bruce等^[9]介绍721例特发性颅内高压征(idiopathic intracranial hypertension, IIH)患者中,男性9% (66/721),女性91% (655/721)。男性较女性更易发生OSAS (24% vs 4%, $P<0.001$)。Fraser等^[10]通过对24例男性IIH和48例正常对照组进行老年男性雄激素缺乏问卷(Androgen Deficiency in Aging Males, ADAM, 评估睾丸激素缺乏情况)和柏林阻塞性睡眠呼吸暂停问卷(Berlin Questionnaire on Occlusive Sleep Apnea, BOSA)调查, IIH组ADAM阳性率较对照组高17.4倍, BOSA阳性率较对照组高4.4倍,因此,性激素和OSAS可能参与了男

性IIH的病理机制。Lee等^[11]研究表明,男性IIH患者OSAS发病率为18.75% (6/32)。Thurtell等^[12]研究发现30例IIH患者中, 66.7%患者 (20/30) BOSA分数明显增高, 60% (18/30)患者存在OSAS, 而BOSA分数增高的患者中75%患者 (15/20)存在OSAS, 采用BOSA筛查IIH患者是否存在OSAS的敏感度和特异度分别为83%和58%, 阳性预测值为75%。因此,男性IIH患者更易存在OSAS, 而OSAS可能参与IIH的病理机制, BOSA分数有助于筛查IIH患者是否存在OSAS。

1.3 OSAS与癫痫

Shaheen等^[13]研究发现,癫痫患者OSAS发病率为42.3% (11/26), OSAS组患者癫痫发生频次较无OSAS组明显增多。Venturi等^[14]发现癫痫患者中55.1% (54/98)存在OSAS,但是OSAS与癫痫发作的次数、抗癫痫药的种类、患者年龄、抑郁情绪无相关性。Jain等^[15]发现32例癫痫患者重度组较52例轻度组OSAS发病率明显增高 (43.8% vs 30.7%, $P<0.05$),服用≥1种抗癫痫药患者较服用1种或未服药患者OSAS发病率明显增高 (45.8% vs 30.6%, $P<0.05$)。Vendrame等^[16]比较了CPAP对41例癫痫患者的治疗效果(CPAP治疗组28例,对照组13例),发现治疗组患者癫痫发作次数从1.8次/月降为1.0次/月 ($P=0.01$),发作率57.1% (16/28)。因此,癫痫的严重性可能与OSAS存在一定关系,合并有OSAS的癫痫患者接受CPAP治疗有助于减少癫痫发作的次数。

1.4 OSAS与认知缺损

Landau等^[17]研究了45例[年龄(45.5±9.0)岁]OSAS患者的行为和认知功能,发现他们的执行功能、注意和词汇接受能力存在缺损,有更多的行为问题,而扁桃体切除术有助于改善OSAS患者的行为、认知缺损及生活质量。Bawden等^[18]比较了17例OSAS患者和20例健康者认知功能,发现OSAS患者较健康者注意力、记忆力及执行能力下降,信息处理速度减慢,学习、延迟记忆能力减退,语言连贯性受损。Shpirer等^[19]发现OSAS患者注意能力缺损程度与AHI、低氧血症参数(平均血氧饱和度、血氧饱和度<90%时间百分比)高低呈正相关。潘志杰等^[20]对30例OSAS和20例对照组患者研究发现,OSAS患者Wechsler记忆量表(Wechsler Memory Scale, WMS)分数较对照组明显降低,OSAS患者事件相关电位P(300)潜伏期较对照组明显延长,且潜伏期长短与WMS分数和夜间低氧血症高低呈

负相关,而与AHI呈正相关。Martins等^[21]介绍,54例OSAS患者听觉P300电位波幅下降,提示患者认知功能下降可能是由听觉记忆下降引起。因此,OSAS导致反复的夜间间断性低氧血症,局部脑组织进而出现损伤,引起行为认知功能缺损、学习能力及生活质量下降,P300、WMS可能有助于评估OSAS认知功能缺损的严重程度,而患者认知功能下降可能是由听觉记忆下降引起的。

1.5 OSAS与前庭系统的关系

Fischer等^[22]对27例突聋患者和33例正常听力患者进行睡眠监测研究显示,29.6%的突聋患者和21.2%的正常听力者存在OSAS。Sheu等^[23]对3192例突发性感觉神经性失聪(sudden sensorineural hearing loss, SSNHL)患者研究发现,他们合并OSAS发生率为1.7%,而正常人群为1.2%,男性患者较对照组发生OSAS的风险高1.48倍。Gallina等^[24]对45例OSAS患者前庭功能进行评估发现,OSAS可以引起周围前庭系统非对称性及低反射性低氧性损伤。因此,突聋患者OSAS发病率增高,而后者可能增加周围前庭系统疾病的发病率。

1.6 OSAS与静脉血栓形成

Kondo等^[25]报道了1例44岁男性患者,表现为发作性头痛、意识丧失、痫性发作。多导睡眠图显示,睡眠AHI为54.0,最长呼吸暂停时间为84s,最低血氧饱和度为43%,而脑静脉血管成像发现左侧皮质静脉血栓形成,予以非侵入性CPAP治疗后患者高血压、真性血红蛋白增多症、慢性头痛、皮质静脉血栓形成症状均得以良好控制。Cohen等^[26]报道了1例伴有发育迟缓和扁桃体严重增生,存在OSAS,以急性严重的呼吸窘迫、全身水肿起病的3岁患儿,病理检查发现心内血栓形成、肺动脉微栓塞、左侧脑乙状窦血栓形成,在扁桃体切除术后第5年,患儿发育正常,症状得以完全缓解。可见,OSAS可能是引起严重心脑血管凝血机制病变的原因之一,而CPAP有助于逆转OSAS的病理过程。

1.7 OSAS与自主神经功能紊乱

Santos等^[27]对62例OSAS患者研究发现,64.4%(40/62)的患者存在勃起功能障碍。Giner等^[28]的研究显示OSAS患者勃起功能障碍发生率为69%(10/142)。Hakim等^[29]通过文献总结研究认为,OSAS导致交感神经功能和儿茶酚胺能性神经递质水平改变与代谢性及血管病变病理机制密

切相关,并且,OSAS导致睡眠易醒/睡眠剥夺、间歇性高碳酸血症、间歇性低氧血症、胸内压波动,通过反复觉醒,激活化学受体、压力感受器和肺张力受体进而激活交感神经系统,交感神经激活后减少迷走神经张力、增加儿茶酚胺类神经递质的释放、减少心率变异度、增加全身血管抵抗性。因此,勃起功能障碍可能是OSAS患者自主神经功能紊乱的表现之一,与OSAS相关的代谢性及血管病变病理机制密切相关。

1.8 OSAS与抑郁焦虑

EI-Sherbini等^[30]对37例OSAS患者研究表明,56%(21/37)的患者存在临床相关的抑郁(汉密尔顿抑郁评定量表,Hamilton Depression Rating Scale, HDRS分数>10分),并且,HDRS分数的高低与AHI、Epworth睡眠量表(Epworth Sleeping Scale, ESS)分数、夜间血氧饱和度的高低呈正相关。Pamidi等^[31]研究显示严重的抑郁症状和肥胖均是快动眼OSAS患者日间过度睡眠和生活质量评分[Quality of Life, (QoL) Scores]下降的独立预测指标。因此,HDRS与AHI、ESS、夜间血氧饱和度、QoL评分可能均有助于评价OSAS患者病情的严重程度。

1.9 OSAS与疼痛

Kristiansen等^[32]研究表明,OSAS患者晨间头痛发生率(11.8%,44/376)较无OSAS组(4.6%,7/157)明显增高,两组患者平均血氧饱和度和最低血氧饱和度无统计学差异,因此,晨间头痛可能与低氧血症无关。Khalid等^[33]研究了CPAP治疗对12例严重OSAS患者手指逃避潜伏期(finger withdrawal latency, FWL)的影响,发现CPAP治疗有助于缩短OSAS患者FWL。因此,晨间头痛、FWL可能对患者是否存在OSAS有提示价值,CPAP治疗可能对治疗晨间头痛、降低患者疼痛敏感性有一定作用。

1.10 OSAS与白质病变

Dias等^[34]研究表明,42%(43/103)年龄≥18岁的多发性硬化患者存在OSAS高发风险,但是OSAS是否增加多发性硬化人群发病率尚需进一步研究。Kiernan等^[35]对62例OSAS患者磁共振成像研究发现,约50%的患者存在白质病变(white matter disease, WMD),但是,目前尚未证明慢性小血管缺血导致的WMD与OSAS发作时出现的短暂低氧、高碳酸血症、血压升高的严重程度之间是否存在相关性。

2 OSAS导致神经系统疾病的可能机制

综上所述,OSAS与脑卒中、特发性颅内高压征、前庭系统疾病、脑静脉血栓形成、认知功能障碍、癫痫、自主神经功能紊乱、焦虑抑郁、疼痛、白质病变等关系密切,其致病机制主要有以下几个方面。

(1) 组织低氧和氧化应激反应。OSAS引起夜间间断性组织低氧和氧化应激反应,其严重性与AHI值呈正相关^[5]。(2) 炎症反应。研究发现^[1,2]炎症因子白介素1 β 、白介素6、肿瘤坏死因子 α 、高敏C反应蛋白的水平与AHI值呈正相关,说明炎症因子参与了OSAS的致病机制。(3) 脂代谢紊乱和凝血功能障碍。OSAS患者血清的低密度脂蛋白与高密度脂蛋白比值、氧化低密度脂蛋白、甘油三酯、胆固醇、同型半胱氨酸等水平明显与AHI相关,且OSAS患者更易并发糖代谢障碍(糖耐量异常、2型糖尿病)及凝血功能障碍^[7,8,26]。(4) 内皮功能紊乱。OSAS患者血清中细胞间黏附分子-1、内皮素-1、纤溶酶原激活物抑制剂-1与AHI值呈正相关,说明与OSAS患者血管内皮受损有关^[36]。(5) 自主神经功能紊乱。交感神经激活后降低迷走神经张力,增加儿茶酚胺类神经递质的释放和全身血管抵抗性^[29]、并合并性激素紊乱^[10],导致神经功能紊乱。

由此可见,神经科临床医师应该重视OSAS对神经系统疾病的影响,积极治疗OSAS,以提高患者生活质量。

【参考文献】

- [1] Cheng L, Khoo MC. Modeling the autonomic and metabolic effects of obstructive sleep apnea: a simulation study[J]. *Front Physiol*, 2011, 2: 111.
- [2] Ci SP, Gao Y, Zhang XL, *et al*. Twenty years follow-up: the correlation between sleep apnea syndrome and cerebrovascular disease[J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2011, 34(1): 13-16. [慈书平, 高义, 张希龙, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与脑血管病关系20年随访研究[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2011, 34(1): 13-16.]
- [3] Koch S, Zuniga S, Rabinstein AA, *et al*. Signs and symptoms of sleep apnea and acute stroke severity: is sleep apnea neuroprotective[J]? *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2007, 16(3): 114-118.
- [4] Valham F, Moos T, Rabben T, *et al*. Increased risk of stroke in patients with coronary artery disease and sleep apnea: a 10-year follow-up[J]. *Circulation*, 2008, 118(9): 955-960.
- [5] Hsieh SW, Lai CL, Liu CK, *et al*. Obstructive sleep apnea linked to wake-up strokes[J]. *J Neurol*, 2012, 259(7): 1433-1439.
- [6] Pontes-Neto OM, Fernandes RM, Sander HH, *et al*. Obstructive sleep apnea is frequent in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage and is related to perihematoma edema[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2010, 29(1): 36-42.
- [7] Chen MG, Zhu WS, Yin Q, *et al*. Plasma homocysteine levels in ischemic stroke patients with obstructive sleep apnea[J]. *Natl Med J China*, 2011, 91(25): 1753-1756. [陈茂刚, 朱武生, 殷勤, 等. 伴有阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的脑梗死患者血同型半胱氨酸的变化[J]. *中华医学杂志*, 2011, 91(25): 1753-1756.]
- [8] Drager LF, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: an emerging risk factor for atherosclerosis[J]. *Chest*, 2011, 140(2): 534-542.
- [9] Bruce BB, Kedar S, Van-Stavern GP, *et al*. Idiopathic intracranial hypertension in men[J]. *Neurology*, 2009, 72(4): 304-309.
- [10] 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.
- [11] Lee AG, Golnik K, Kardon R, *et al*. Sleep apnea and intracranial hypertension in men[J]. *Ophthalmology*, 2002, 109(3): 482-485.
- [12] Thurtell MJ, Bruce BB, Rye DB, *et al*. The Berlin Questionnaire screens for obstructive sleep apnea in idiopathic intracranial hypertension[J]. *J Neuroophthalmol*, 2011, 31(4): 316-319.
- [13] Shaheen HA, Abd El-Kader AA, El Gohary AM, *et al*. Obstructive sleep apnea in epilepsy: a preliminary Egyptian study[J]. *Sleep Breath*, 2012, 16(3): 765-771.
- [14] Venturi M, Neves GS, Pontes IM, *et al*. Risk and determinant factors for obstructive sleep apnea in patients with epilepsy[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2011, 69(6): 924-927.
- [15] Jain SV, Simakajornboon S, Shapiro SM, *et al*. Obstructive sleep apnea in children with epilepsy: prospective pilot trial[J]. *Acta Neurol Scand*, 2012, 125(1): e3-e6.
- [16] Vendrame M, Auerbach S, Loddenkemper T, *et al*. Effect of continuous positive airway pressure treatment on seizure control in patients with obstructive sleep apnea and epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2011, 52(11): e168-e171.
- [17] Landau YE, Bar-Yishay O, Greenberg-Dotan S, *et al*. Impaired behavioral and neurocognitive function in preschool children with obstructive sleep apnea[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2012, 47(2): 180-188.
- [18] Bawden FC, Oliveira CA, Caramelli P. Impact of obstructive sleep apnea on cognitive performance[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2011, 69(4): 585-589.
- [19] Shpirer I, Elizur A, Shorer R, *et al*. Hypoxemia correlates

- with attentional dysfunction in patients with obstructive sleep apnea[J]. *Sleep Breath*, 2011, 16(3): 821–827.
- [20] Pan ZJ, Liu WB, Zhang LJ, *et al.* Event-related potentials P300 with memory function in obstructive sleep apnea syndrome[J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2011, 34(10): 749–752. [潘志杰, 刘微波, 张玲菊, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征事件相关电位和记忆功能的相关性[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2011, 34(10): 749–752.]
- [21] Martins CH, Castro Júnior Nd, Costa Filho OA, *et al.* Obstructive sleep apnea and P300 evoked auditory potential[J]. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2011, 77(6): 700–705.
- [22] Fischer Y, Yakinthou A, Mann WJ. Prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in patients with sudden hearing loss. A pilot study[J]. *HNO*, 2003, 51(6): 462–466.
- [23] Sheu JJ, Wu CS, Lin HC. Association between obstructive sleep apnea and sudden sensorineural hearing loss: a population-based case-control study[J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2012, 138(1): 55–59.
- [24] Gallina S, Dispenza F, Kulamarva G, *et al.* Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS): effects on the vestibular system[J]. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 2010, 30(6): 281–284.
- [25] Kondo Y, Kuwahira I, Shimizu M, *et al.* Significant relationship between platelet activation and apnea-hypopnea index in patients with obstructive sleep apnea syndrome[J]. *Tokai J Exp Clin Med*, 2011, 36(3): 79–83.
- [26] Cohen S, Springer C, Perles Z, *et al.* Cardiac, lung, and brain thrombosis in a child with obstructive sleep apnea[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2010, 45(8): 836–839.
- [27] Santos T, Drummond M, Botelho F. Erectile dysfunction in obstructive sleep apnea syndrome—prevalence and determinants[J]. *Rev Port Pneumol*, 2012, 18(2): 64–71.
- [28] Giner MA, Rovira E, Julve R, *et al.* Factors related with the presence of erectile dysfunction in patients with obstructive sleep apnea[J]. *Med Clin (Barc)*, 2011, 139(6): 243–248.
- [29] Hakim F, Gozal D, Kheirandish-Gozal L. Sympathetic and catecholaminergic alterations in sleep apnea with particular emphasis on children[J]. *Front Neurol*, 2012, 3: 7.
- [30] El-Sherbini AM, Bediwy AS, El-Mitwalli A. Association between obstructive sleep apnea (OSA) and depression and the effect of continuous positive airway pressure (CPAP) treatment[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2011, 7: 715–721.
- [31] Pamidi S, Knutson KL, Ghods F, *et al.* Depressive symptoms and obesity as predictors of sleepiness and quality of life in patients with REM-related obstructive sleep apnea: cross-sectional analysis of a large clinical population[J]. *Sleep Med*, 2011, 12(9): 827–831.
- [32] Kristiansen HA, Kværner KJ, Akre H, *et al.* Sleep apnea headache in the general population[J]. *Cephalalgia*, 2011, 32(6): 451–458.
- [33] Khalid I, Roehrs TA, Hudgel DW, *et al.* Continuous positive airway pressure in severe obstructive sleep apnea reduces pain sensitivity[J]. *Sleep*, 2011, 34(12): 1687–1691.
- [34] Dias RA, Hardin KA, Rose H, *et al.* Sleepiness, fatigue, and risk of obstructive sleep apnea using the STOP-BANG Questionnaire in multiple sclerosis: a pilot study[J]. *Sleep Breath*, 2012, 16(4): 1255–1265.
- [35] Kiernan TE, Capampangan DJ, Hickey MG, *et al.* Sleep apnea and white matter disease in hypertensive patients: a case series[J]. *Neurologist*, 2011, 17(5): 289–291.
- [36] Zamarrón C, Riveiro A, Gude F. Circulating levels of vascular endothelial markers in obstructive sleep apnea syndrome: effects of nasal continuous positive airway pressure[J]. *Arch Med Sci*, 2011, 7(6): 1023–1028.

(编辑: 李菁竹)