

# 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征致中枢神经系统损害

赵翔翔 李雁鹏 赵忠新

**【摘要】** 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征主要源于反复慢性间歇性低氧和睡眠结构紊乱。越来越多的证据表明其作为一种全身性疾病,尤其与中枢神经系统损害密切相关。最常见的中枢神经系统并发症包括认知功能障碍、脑实质萎缩和脑卒中风险增加等。对阻塞性睡眠呼吸暂停综合征及其中枢神经系统并发症进行早期治疗具有积极意义,甚至可以完全逆转病损。

**【关键词】** 睡眠呼吸暂停,阻塞性; 认知障碍; 卒中; 综述

## Progress in study on central nervous system injuries caused by obstructive sleep apnea syndrome

ZHAO Xiang-xiang, LI Yan-peng, ZHAO Zhong-xin

Department of Neurology, Changzheng Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200003, China

Corresponding author: ZHAO Zhong-xin (Email: zhaozx@medmail.com.cn)

**【Abstract】** Chronic and repetitive intermittent hypoxia and dysfunction of sleep architecture mainly contribute to obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). More and more evidences demonstrate it is a systemic disease, which is common encountered in clinic and strongly related to the systemic lesion of central nervous system. The central nervous system complications comprise cognitive impairment, brain atrophy and the growing risk of stroke and so on. Early treatment for OSAS has a positive significance on complications of central nervous system, and even the damage can be completely reversed.

**【Key words】** Sleep apnea, obstructive; Cognition disorders; Stroke; Review

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81070070, 81171252, 81200061), "Twelfth Five-Year" Major Foundation by the Ministry of Science and Technology of China (No. 2011ZXJ09202-015) and Key Fund Project by Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (No. 11411950203).

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)是由于睡眠中上呼吸道完全或部分梗阻导致呼吸暂停,从而发生慢性间歇性低氧、二氧化碳潴留和睡眠结构异常。近年来,多项研究证据表明,阻塞性睡眠呼吸暂停综合征是全身性疾病,尤其与中枢神经系统损害密切相关<sup>[1]</sup>。本文重点结合国内外文献,阐述阻塞性睡眠呼吸暂停综合征致中枢神经系统损害的

可能机制和临床表现,并探讨治疗该综合征对中枢神经系统的改善作用。

一、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征致中枢神经系统损害的可能机制

1. 间歇性缺氧 Hayakawa等<sup>[2]</sup>采用近红外光谱(NIRS)和多导睡眠图(PSG),对中至重度阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者进行同步检测,发现睡眠中出现的呼吸暂停时段均表现为局部脑组织氧合血红蛋白减少、去氧血红蛋白和总血红蛋白增加,因此认为,阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者脑血流量增加不足以补偿动脉血氧饱和度(SaO<sub>2</sub>)的降低,从而导致脑组织缺氧。为明确阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者认知功能障碍是由低氧血症所致,还是因为受到操作者主观判断或统计学因素影响而表现出来的表象,Hoth等<sup>[3]</sup>对两组动脉血氧饱和度

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2013.05.006

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81070070);国家自然科学基金资助项目(项目编号:81171252);国家自然科学基金青年科学基金资助项目(项目编号:81200061);国家科技部“十二五”重大专项课题(项目编号:2011ZXJ09202-015);上海市科委科研计划重点项目(项目编号:11411950203)

作者单位:200003 上海,第二军医大学附属长征医院神经内科

通讯作者:赵忠新(Email:zhaozx@medmail.com.cn)

降低程度不同的新诊断的阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者的记忆力、注意力、执行能力和运动协调能力进行评价,发现一个意外的现象,即动脉血氧饱和度较低组患者瞬时和(或)短期记忆力明显优于动脉血氧饱和度较高组,进一步行相关分析显示,低氧血症与认知功能并不存在线性相关;两组患者注意力、执行能力和运动协调能力比较,差异均无统计学意义。与通常所认为的低氧血症可以造成记忆力损害不符<sup>[4]</sup>。笔者认为,可能是因为纳入的患者均为新诊断的阻塞性睡眠呼吸暂停综合征病例,动脉血氧饱和度降低程度不严重,而且经历缺氧时间尚短,短期低氧和高碳酸被机体所代偿,并引起中枢神经系统短暂性兴奋,所以动脉血氧饱和度较低组患者瞬时和(或)短期记忆力略优于动脉血氧饱和度较高组,但长期低氧必将进一步引起神经细胞损害,从而导致认知功能和运动协调能力等方面的损害。

2. 睡眠结构异常 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者呼吸事件结束时,由于缺氧和竭力呼吸导致大脑皮质形成一次唤醒,呼吸道重新开放,使呼吸恢复、缺氧缓解,并再次入睡,但入睡后又再次发生上呼吸道阻塞和呼吸暂停,如此形成反复的过程。频繁发生的唤醒形成睡眠片段化(SF),是阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者睡眠结构改变的最突出的特征。Ayalon等<sup>[5]</sup>对阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者的持续注意力进行观察,发现其扣带回和额顶叶皮质激活程度减弱,而且大脑皮质激活程度和反应时间均与微觉醒指数(AI)显著相关。表明睡眠结构异常可能是导致认知功能障碍的因素之一,其中睡眠结构异常主要表现为睡眠片段化。

二、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征致中枢神经系统损害的临床表现

1. 白天过度嗜睡 研究表明,未予治疗的阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者持续发生白天过度嗜睡(EDS)比例较高<sup>[6-7]</sup>。主要表现为白天疲劳感、社会功能损害、心理问题和执行能力减退。与不发生白天过度嗜睡的患者相比,其在快速眼动睡眠期(REM)睡眠呼吸暂停低通气指数(AHI)更高、动脉血氧分压(PaO<sub>2</sub>)更低,睡眠潜伏期(SL)和快速眼动睡眠潜伏期(RSL)明显缩短,非快速眼动睡眠期(NREM) I 期睡眠时间延长,并同时出现睡眠片段化<sup>[8]</sup>。最新的研究证据显示,阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者睡眠过程中出现的睡眠片段化<sup>[9]</sup>和低氧

血症<sup>[10]</sup>是导致其白天过度嗜睡的直接原因。因此,白天过度嗜睡最重要的治疗基础是减少睡眠片段化和低氧血症的发生。

2. 认知功能障碍 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征导致中枢神经系统的直接损害主要表现为认知功能障碍,特别是记忆力、注意力、判断力和警觉性降低。目前认为,其危险因素主要有增龄、男性、血清载脂蛋白 Eε4(ApoEε4)等位基因阳性、吸烟、酗酒、肥胖、高血压、糖尿病、代谢综合征、甲状腺功能减退、脑卒中及应用抗精神病药等<sup>[11]</sup>。阻塞性睡眠呼吸暂停综合征可于细胞水平通过间歇性低氧、内分泌失调、全身性炎症反应及其引起的内皮损伤直接或间接导致认知功能障碍<sup>[11]</sup>。Torelli等<sup>[1]</sup>对 16 例中度阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者和 14 例健康对照者的认知功能进行比较,发现阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者 Rey 听觉-词汇学习测验(RAVL)中瞬时记忆( $P = 0.026$ )和延时记忆( $P = 0.011$ )成绩,以及 Stroop 色词测验(CWT,  $P = 0.021$ )和逆序数字记忆广度测验(Digit Span Backward Test,  $P = 0.049$ )成绩均低于正常对照者,且差异具有统计学意义。Beebe等<sup>[12]</sup>研究发现,阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者视觉记忆和听觉记忆较正常对照者差,并且推理、理解、学习等方面的能力也有所减弱<sup>[13-14]</sup>。阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患儿可合并注意缺陷多动障碍(ADHD),在老年人群则合并痴呆的风险明显增加<sup>[15]</sup>,至疾病晚期,还将一定程度影响运动协调能力<sup>[16]</sup>。

3. 脑卒中风险增加 交感神经系统活跃可以增加脑静脉系统血容量。阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者动脉血氧饱和度降低和二氧化碳分压增加均可增加脑血流量,而颅内压升高、血氧水平不足和高碳酸血症又反过来使交感神经系统活跃。因此,交感神经系统活跃、低氧血症和高碳酸血症三者之间形成恶性循环。阻塞性睡眠呼吸暂停综合征对这一循环的任一环节产生作用都会影响脑血流量的调节<sup>[17]</sup>,增加脑卒中风险。Yaggi等<sup>[18]</sup>对 697 例阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者(睡眠呼吸暂停低通气指数  $\geq 5$ )和 325 例健康对照者进行长达 4 年的随访研究,采用比例风险模型检测导致临床事件的独立因素,结果显示,阻塞性睡眠呼吸暂停综合征是脑卒中的独立危险因素。Munoz等<sup>[19]</sup>的研究也同样证实,重度阻塞性睡眠呼吸暂停综合征可以作为独立影响因素增加老年人发生缺血性卒

中的风险。目前认为,对阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者施行经鼻持续气道正压通气可降低其脑卒中发作风险;而对脑卒中患者的睡眠呼吸暂停进行治疗,也有利于改善脑卒中预后。但对于其治疗时机尚待进一步探讨<sup>[20]</sup>。

4. 神经影像学改变 Gale 和 Hopkins<sup>[21]</sup>经研究发现,36%的阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者海马体积缩小。一项对 16 例中度阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者和 14 例健康对照者进行 MRI 检查的研究显示,阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者灰质、右侧海马和双侧尾状核体积均小于正常对照者,并伴有脑实质分数(BPF)改变和脑组织损害,而且在控制患者并发症后,这种差异仍然存在<sup>[1]</sup>。基于体素的形态学分析(VBM)也可见阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者的海马体积缩小<sup>[11]</sup>,更有研究精确定位了阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者左侧海马灰质病变<sup>[22]</sup>。相关分析显示,各脑区形态学结构变化与患者年龄、性别、吸烟史、心血管系统并发症均无相关性<sup>[1]</sup>。海马与学习、记忆等认知功能关系密切,动物实验证实,睡眠中慢性间歇性低氧可以引起海马 CA1 区神经元损伤<sup>[23]</sup>。阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者认知功能障碍是否与该区域损害有关,尚待进一步研究加以证实。

三、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的治疗对中枢神经系统并发症转归的影响

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征长期存在可以导致各种中枢神经系统并发症,影响患者正常工作、学习和社交能力,严重降低生活质量。因此,积极治疗阻塞性睡眠呼吸暂停综合征对中枢神经系统并发症的转归具有重要意义。经鼻持续气道正压通气(nCPAP)作为最易普及和接受的方法被广泛应用于临床,经实践证实,对阻塞性睡眠呼吸暂停综合征导致的白天过度嗜睡有确定疗效<sup>[24]</sup>。一项观察经鼻持续气道正压通气对阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者认知损害的疗效研究显示,经 6 个月的治疗,患者神经心理学测验成绩明显提高,甚至与健康对照者相比,差异无统计学意义。由此可见,经鼻持续气道正压通气对认知功能障碍具有确切疗效,这种认知损害可随着阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的治疗而得到逆转<sup>[25]</sup>。Canessa 等<sup>[26]</sup>的研究也证明了这一点。在基于体素的形态学分析中,采用经鼻持续气道正压通气治疗后,患者海马特定区域(左侧海马回、双侧嗅皮质、内侧额叶回和内侧眼窝

额叶皮质)的灰质容积增加,其中左侧海马容积增加与 Stroop 色词测验成绩提高直接相关。提示经鼻持续气道正压通气可以逆转阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者的认知损害。

有研究显示,睡眠期发生缺血性卒中与中至重度阻塞性睡眠呼吸暂停综合征密切相关<sup>[17]</sup>。阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者采用经鼻持续气道正压通气连续治疗 2 年,经颅多普勒超声(TCD)检查可显示脑血管反应性明显改善<sup>[27]</sup>。一项对伴阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的脑卒中患者进行的随机对照临床试验结果显示,采用经鼻持续气道正压通气连续治疗 1 个月后,治疗组患者美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分即明显高于对照组( $P=0.030$ )<sup>[28]</sup>,心血管事件发生率( $P=0.044$ )<sup>[29]</sup>、睡眠和情绪改善情况( $P=0.004$ )<sup>[30]</sup>均优于对照组。另一项研究对阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(尤其是睡眠呼吸暂停低通气指数 $>20$ )合并缺血性卒中患者采取经鼻持续气道正压通气治疗,结果显示,脑组织缺血半暗带区明显好转,认知功能改善,脑卒中复发率降低<sup>[31]</sup>。因此,对伴阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的脑卒中患者,早期施行经鼻持续气道正压通气治疗十分必要。

#### 四、小结与展望

近年来,阻塞性睡眠呼吸暂停综合征对中枢神经系统的损害越来越受到关注。随着对其发病机制认识不断深入,以及经鼻持续气道正压通气对中枢神经系统其他并发症的改善作用,临床工作中有必要进一步加强对阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的辨别能力,并积极予以治疗。关于间歇性低氧的分子机制和睡眠结构紊乱的病理意义,尚待进一步的研究加以探讨。

#### 参 考 文 献

- [1] Torelli F, Moscufo N, Garreffa G, Placidi F, Romigi A, Zannino S, Bozzali M, Fasano F, Giuliotti G, Djonlagic I, Malhotra A, Marciani MG, Guttman CR. Cognitive profile and brain morphological changes in obstructive sleep apnea. *Neuroimage*, 2011, 54:787-793.
- [2] Hayakawa T, Terashima M, Kayukawa Y, Ohta T, Okada T. Changes in cerebral oxygenation and hemodynamics during obstructive sleep apneas. *Chest*, 1996, 109:916-921.
- [3] Hoth KF, Zimmerman ME, Meschede KA, Arnedt JT, Aloia MS. Obstructive sleep apnea: impact of hypoxemia on memory. *Sleep Breath*, 2012. [Epub ahead of print]
- [4] Twigg GL, Papaioannou I, Jackson M, Ghiassi R, Shaikh Z, Jaye J, Graham KS, Simonds AK, Morrell MJ. Obstructive sleep apnea syndrome is associated with deficits in verbal but not

visual memory. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 182:98-103.

[5] Ayalon L, Ancoli - Israel S, Drummond SP. Altered brain activation during response inhibition in obstructive sleep apnea. *J Slep Res*, 2009, 18:204-208.

[6] Antczak J, Popp R, Hajak G, Zullej J, Marienhagen J, Geisler P. Positron emission tomography findings in obstructive sleep apnea patients with residual sleepiness treated with continuous positive airway pressure. *J Physiol Pharmacol*, 2007, 58 Suppl 5 (Pt 1):25-35.

[7] Banerjee D, Vitiello MV, Grunstein RR. Pharmacotherapy for excessive daytime sleepiness. *Sleep Med Rev*, 2004, 8:339-354.

[8] Sun Y, Ning Y, Huang L, Lei F, Li Z, Zhou G, Tang X. Polysomnographic characteristics of daytime sleepiness in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath*, 2012, 16:375-381.

[9] Ciftci TU, Kokturk O, Ozkan S. Apnea - hypopnea indexes calculated using different hypopnea definitions and their relation to major symptoms. *Sleep Breath*, 2004, 8:141-146.

[10] Colt HG, Haas H, Rich GB. Hypoxemia vs sleep fragmentation as cause of excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea. *Chest*, 1991, 100:1542-1548.

[11] Lal C, Strange C, Bachman D. Neurocognitive impairment in obstructive sleep apnea. *Chest*, 2012, 141:1601-1610.

[12] Beebe DW, Goesz L, Wells C, Nichols A, McGee K. The neuropsychological effects of obstructive sleep apnea: a meta-analysis of norm - referenced and case - controlled data. *Sleep*, 2003, 26:298-307.

[13] Naismith S, Winter V, Gotsopoulos H, Hickie I, Cistulli P. Neurobehavioral functioning in obstructive sleep apnea: differential effects of sleep quality, hypoxemia and subjective sleepiness. *J Clin Exp Neuropsychol*, 2004, 26:43-54.

[14] Wong KK, Grunstein RR, Bartlett DJ, Gordon E. Brain function in obstructive sleep apnea: results from the Brain Resource International Database. *J Integr Neurosci*, 2006, 5:111-121.

[15] Kim SJ, Lee JH, Lee DY, Jhoo JH, Woo JI. Neurocognitive dysfunction associated with sleep quality and sleep apnea in patients with mild cognitive impairment. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2011, 19:374-381.

[16] Bédard MA, Montplaisir J, Richer F, Rouleau I, Malo J. Obstructive sleep apnea syndrome: pathogenesis of neuropsychological deficits. *J Clin Exp Neuropsychol*, 1991, 13: 950-964.

[17] Winklewski PJ, Frydrychowski AF. Cerebral blood flow, sympathetic nerve activity and stroke risk in obstructive sleep apnoea: is there a direct link? *Blood Pressure*, 2012, 22:27-33.

[18] Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med*, 2005, 353:2034-2041.

[19] Munoz R, Duran - Cantolla J, Martínez - Vila E, Gallego J, Rubio R, Aizpuru F, De La Torre G. Severe sleep apnea and risk of ischemic stroke in the elderly. *Stroke*, 2006, 37:2317-2321.

[20] Fei YJ, Zhao ZX. Clinical features, pathogenesis and treatment of sleep disorders after stroke. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2008, 8:200-202.[ 费英俊, 赵忠新. 脑卒中后睡眠障碍的临床特点、发病机制和治疗. *中国现代神经疾病杂志*, 2008, 8:200-202.]

[21] Gale SD, Hopkins RO. Effects of hypoxia on the brain: neuroimaging and neuropsychological findings following carbon monoxide poisoning and obstructive sleep apnea. *J Int Neuropsychol Soc*, 2004, 10:60-71.

[22] Morrell MJ, McRobbie DW, Quest RA, Cummin AR, Ghiassi R, Corfield DR. Changes in brain morphology associated with obstructive sleep apnea. *Sleep Med*, 2003, 4:451-454.

[23] Gozal D, Daniel JM, Dohanieh GP. Behavioral and anatomical correlates of chronic episodic hypoxia during sleep in the rat. *J Neurosci*, 2001, 21:2442-2450.

[24] Santamaria J, Iranzo A, Ma Montserrat J, de Pablo J. Persistent sleepiness in CPAP treated obstructive sleep apnea patients: evaluation and treatment. *Sleep Med Rev*, 2007, 11:195-207.

[25] O'Donoghue FJ, Wellard RM, Rochford PD, Dawson A, Barnes M, Ruehland WR, Jackson ML, Howard ME, Pierce RJ, Jackson GD. Magnetic resonance spectroscopy and neurocognitive dysfunction in obstructive sleep apnea before and after CPAP treatment. *Sleep*, 2012, 35:41-48.

[26] Canessa N, Castronovo V, Cappa SF, Aloia MS, Marelli S, Falini A, Alemanno F, Ferini - Strambi L. Obstructive sleep apnea: brain structural changes and neurocognitive function before and after treatment. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183:1419-1426.

[27] Jiménez Caballero PE, Coloma Navarro R, Ayo Martín O, Segura Martín T. Cerebral hemodynamic changes at basilar artery in obstructive sleep apnea syndrome after continuous positive airway pressure treatment. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2012.[Epub ahead of print]

[28] Bravata DM, Concato J, Fried T, Ranjbar N, Sadarangani T, McClain V, Struve F, Zygmunt L, Knight HJ, Lo A, Richerson GB, Gorman M, Williams LS, Brass LM, Agostini J, Mohsenin V, Roux F, Yaggi HK. Continuous positive airway pressure: evaluation of a novel therapy for patients with acute ischemic stroke. *Sleep*, 2011, 34:1271-1277.

[29] Parra O, Sánchez - Armengol A, Bonnin M, Arboix A, Campos - Rodríguez F, Pérez - Ronchel J, Durán - Cantolla J, de la Torre G, González Marcos JR, de la Peña M, Carmen Jiménez M, Masa F, Casado I, Luz Alonso M, Macarrón JL. Early treatment of obstructive apnoea and stroke outcome: a randomised controlled trial. *Eur Respir J*, 2011, 37:1128-1136.

[30] Sandberg O, Franklin KA, Bucht G, Eriksson S, Gustafson Y. Nasal continuous positive airway pressure in stroke patients with sleep apnoea: a randomized treatment study. *Eur Respir J*, 2001, 18:630-634.

[31] Martínez - García MA, Galiano - Blancart R, Román - Sánchez P, Soler - Cataluña JJ, Cabero - Salt L, Salcedo - Maiques E. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea prevents new vascular events after ischemic stroke. *Chest*, 2005, 128:2123-2129.

(收稿日期:2013-03-27)

### 本期广告目次

卡迪克(上海迈普瑞生物科技 有限公司) .....	封二
波立维[赛诺菲(杭州)制药 有限公司] .....	对封三
凯时(北京泰德制药股份有限公司) .....	封三
赛捷康(珠海赛隆药业有限公司) .....	封四