

## 睡眠阶段对阻塞性睡眠呼吸暂停期间 RR 间期的影响

魏先梅<sup>1</sup>,张娜娜<sup>1</sup>,殷敏<sup>1\*</sup>,程雷<sup>1</sup>,Miyazaki S<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>南京医科大学第一附属医院耳鼻咽喉科,江苏 南京 210029;<sup>2</sup>日本滋贺医科大学睡眠医学教研室,滋贺 大津 5102192)

**[摘要]** 目的:探讨不同睡眠阶段下阻塞性睡眠呼吸暂停(OA)进程中自主神经功能活动的特点。方法:选择 30 例经标准多导睡眠图(PSG)监测诊断为阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)的男性患者。在 PSG 上选取 OA 发生期间(Event)及其前后各 15 s(Pre-,Post-)的 3 个连续区间,提取各区间相应的 RR 间期变化的时间序列资料及相关睡眠背景等资料。计算并整理出浅睡眠期(S1~2)及快动眼期(REM)OA 进程中 3 个连续区间的心率变异性(HRV)分析指标,分析不同睡眠阶段下 RR 间隔变动趋势,探讨睡眠阶段对 OSAS 患者自主神经功能活性的影响。结果:随着 OA 的发生,RR-平均值、标准差随着呼吸暂停逐步降低,相邻 RR 则逐步增大,而这一变化随着呼吸暂停的结束而回复。无论在 S1~2 期还是 REM 期该趋势相同。但在不同睡眠阶段下,REM 睡眠阶段 RR-平均值始终较小,但 OA 结束后差异消失。结论:OSAS 患者夜间自主神经功能因睡眠阶段和 OA 的影响发生反复的波动,在 REM 期和呼吸暂停期间交感活性占主导地位。这可能与伴发心血管疾病的病理机制有关。

**[关键词]** 睡眠阶段;阻塞性睡眠呼吸暂停综合征;心率变异性;自主神经功能

**[中图分类号]** R563.8

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2013)06-812-04

**doi:**10.7655/NYDXBNS20130619

## The influence of sleep stage to RR intervals of patients with obstructive sleep apnea syndrome

Wei Xianmei<sup>1</sup>,Zhang Nana<sup>1</sup>,Yin Min<sup>1\*</sup>,Cheng Lei<sup>1</sup>,Miyazaki S<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Department of Otolaryngology,the First Affiliated Hospital of NJMU,Nanjing 210029,China;<sup>2</sup>Department of Sleep Medicine,Shiga University of Medical Science,Otsu 520-2192,Japan)

**[Abstract]** **Objective:**To investigate the changes of the autonomic nervous system (ANS) activity induced by obstructive sleep apnea (OA) during different sleep stages. **Methods:**Thirty male patients who were diagnosed with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) by polysomnography(PSG) were enrolled in the study. The RR intervals,sleep stages and relative data were extracted during the OA (Event),as well as a 15-second period before and after the OA(Pre-,Post-). Heart rate variability (HRV) parameters were calculated and classified in light sleep stage (S1~2) and REM. Then the influence of sleep stages on HRV was analyzed and compared. **Results:**RR-Mean and RR-SD shifted to the lowest and ΔRR-Mean turned to the highest with in both stage 1~2 and REM with OA,while the trends shifted back again after OA. However,RR-Mean in REM was lower than that in S1~2 during the whole process. **Conclusion:**Sleep stages and respiratory events lead to repeated changes of autonomic nervous system activity in patients with OSAS during sleep. The sympathetic activity dominates during REM and OA. These might be associated with the development of cardiovascular diseases in patients with OSAS.

**[Key words]** sleep stage;obstructive sleep apnea syndrome;heart rate variability;autonomic nervous system

[Acta Univ Med Nanjing,2013,33(6):812-815]

**[基金项目]** 江苏高校优势学科建设工程;南京医科大学第一附属医院创新团队工程(IRT-016);江苏省卫生厅“科教兴卫工程”医学重点学科基金(XK200719)开放课题(XK19200901);教育部留学回国人员科研启动基金(20101174)

\*通信作者(Corresponding author),E-mail:simisodo@hotmail.com

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征 (obstructive sleep apnea syndrome, OSAS) 由于睡眠过程中反复发生的呼吸暂停、低氧血症和睡眠片段化可引发多系统病变。心血管系统的并发症,如高血压、心律失常、心肌梗死及心衰等,是其中一个重要方面<sup>[1-2]</sup>。既往研究提示 OSAS 患者自主神经功能的紊乱可能是引发心血管并发症的一个重要环节<sup>[3]</sup>。睡眠过程中副交感活动占优势<sup>[4]</sup>,但在快动眼 (rapid eye movement, REM) 睡眠阶段交感占主导<sup>[5-6]</sup>。较多研究发现 OSAS 患者交感活动明显增加<sup>[7-8]</sup>。本课题组研究也进一步提示 OSAS 患者夜间副交感活动与睡眠呼吸暂停低通气指数 (apnea hypopnea index, AHI) 虽然呈负相关,但其较低的相关系数可能受睡眠阶段的影响<sup>[9]</sup>。本研究通过对多导睡眠监测 (polysomnograph, PSG) 过程中伴随阻塞性睡眠呼吸暂停 (obstructive sleep apnea, OA) 而发生的心率变异 (heart rate variability, HRV) 进行分析,进一步探讨在不同睡眠阶段下 OA 前后 HRV 的变化趋势及其特点。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

选取南京医科大学第一附属医院 30 例经 PSG 诊断为 OSAS 的男性患者,年龄为 22~64 岁 [平均 (49.6 ± 10.8) 岁]; AHI 为 5~57 平均 (22.6 ± 13.1)。研究对象的排除标准:①心血管疾病、呼吸系统疾病、糖尿病、其他睡眠障碍性疾病或其他重大疾病史;②目前正在服用抗高血压药物或者其他影响自主神经功能药物;③夜间 PSG 监测前 7 d 内有酗酒、滥用药物史。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 标准 PSG 监测

每位患者经标准 PSG (Alice 4, Respronic 公司, 美国) 监测诊断为 OSAS。PSG 监测的内容包括:脑电图、眼动电图、颏下肌电图、口鼻气流 (热敏电阻感应器)、胸腹部运动 (电感体积描记法)、心电图、脉搏、体位及血氧饱和度。

睡眠分期和呼吸暂停/低通气的判定是根据美国睡眠医学会 (the American Academy of Sleep Medicine, AASM) 的标准通过人工分析得到的<sup>[10-11]</sup>。睡眠阶段包括快动眼睡眠阶段 (REM) 和非快动眼睡眠阶段 (NREM), 后者又分为浅睡眠期 (S1 期和 S2 期) 和深睡眠期 (S3 期和 S4 期)。

#### 1.2.2 研究数据的处理

在标准 PSG 上选取 OA 区间 (Event) 及其前后 15 s 的区间 (Pre-, Post-), 通过 Alice 4 软件分别提取这 3 个连续区间的 RR 间期、呼吸事件、睡眠分期等相关时间序列资料。分析每个 OA 所对应各区间的 RR 间期的变动趋势, 以及睡眠阶段对各个区间内的 HRV 参数的影响。为减少呼吸事件对结果的影响, 相邻呼吸事件的间隔至少大于 30 s (即一个完整的 Pre- 和 Post- 区间)。

分析 RR 间期的 HRV 指标包括: RR 间隔的平均值 (RR-Mean)、标准差 (RR-SD) 和均方根 (RR-rMSSD), 以及相邻 RR 间隔差异的平均值 ( $\Delta$ RR-Mean)、标准差 ( $\Delta$ RR-SD) 和均方根 ( $\Delta$ RR-rMSSD)。针对每个呼吸事件的 3 个区间, 分别计算出每个区间的 6 组 HRV 分析指标。并整理出不同睡眠阶段每个区间的 HRV 指标。

### 1.3 统计学方法

应用 SPSS18.0 软件进行统计学分析。RR 时间序列数据经正态性检验发现均为非正态分布, 因此采用中位数 (最小值, 最大值) 表示, 并进行非参数检验。对 Pre-、Event 和 Post- 3 个区间之间的比较分析用 Kruskal-Wallis 检验法, 继而应用扩展的 *t* 检验对 3 个区间进行两两比较。不同睡眠阶段 (S1~2 期和 REM) 之间的比较采用 Mann-Whitney 检验法,  $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 相同睡眠阶段下 Pre-, Event 和 Post- 3 个区间 HRV 参数的总体趋势

对 OA 进程中, 先应用 Kruskal-Wallis 检验法比较 HRV 分析的所有参数在 Pre-, Event 和 Post- 3 个区间之间的差异均有显著性 (所有  $P < 0.001$ )。继而应用扩展的 *t* 检验对 3 个区间进行两两比较, 结果表明所有 HRV 参数在不同区间之间的差异也具有显著性 (表 1)。总体趋势显示, 随着 OA 的发生, RR-Mean 和 RR-SD 随着呼吸暂停逐步降低,  $\Delta$ RR-Mean 逐步增大。而随着 OA 的结束, RR-Mean 和 RR-SD 则逐步增大,  $\Delta$ RR-Mean 逐步缩小。该趋势提示, OA 的发展引发了心率活动增快、整体变异缩小, 而相邻 RR 波动幅度增大。在 OA 结束后则体现出代偿性的回复。不同睡眠阶段 (S1~2 期和 REM) 下, 该总体趋势相同 (表 1)。

### 2.2 睡眠阶段分别对 Pre-, Event 和 Post- 3 个区间内 HRV 参数的影响

因 OSAS 患者慢波睡眠 (S3~4 期) 以及发生在

此阶段的呼吸事件均很少,因此无法对发生在 S3~4 期的 OA 进程中的 RR 间隔探讨。

应用 Mann-Whitney 检验法检验不同睡眠阶段分别对 Pre-, Event 和 Post- 3 个区间内 HRV 参数进行比较(表 1);在 Pre-和 Event 区间,REM 期的 RR-Mean、RR-SD 及  $\Delta$ RR-rMSSD 显著低于 S1~2 期;而

在 Post-,上述 3 个指标在不同睡眠阶段间的差异均无显著统计学意义。与 S1~2 期相比,REM 期 OA 进程中 RR-Mean 始终较小,但 OA 结束后两者均回复到基本相同的水平;RR-SD 和  $\Delta$ RR-Mean 在呼吸暂停发生前 REM 较浅睡眠明显减小,但结束后两个睡眠阶段的差异消失。

表 1 不同睡眠阶段下 Pre-, Event 及 Post- 3 个区间 HRV 参数的比较

Table 1 The comparison of HRV parameters during Pre-, Event and Post- in different sleep stages

	S1~2 (n=29, Event'=1 200)			REM (n=29, Event'=376)		
	Pre-	Event	Post-	Pre-	Event	Post-
RR-Mean	60.80(46.52,91.95)	59.97(47.04,84.53)	63.58(47.91,98.35)	59.93(46.80,86.31)	58.62(47.14,81.02)	62.55(51.09,86.79)
RR-SD	2.15(0.38,11.78)	1.96(0.49,8.42)	2.75(0.33,12.30)	1.68(0.54,11.93)	1.84(0.55,9.97)	2.71(0.37,13.58)
RR-rMSSD	60.88(46.62,92.05)	59.99(47.06,84.84)	63.69(47.93,98.70)	59.99(46.84,86.92)	58.63(47.17,81.05)	62.62(51.11,87.11)
$\Delta$ RR-Mean	-0.07(-1.71,2.47)	0.05(-1.44,1.15)	-0.05(-1.31,1.65)	-0.07(-1.74,1.30)	0.06(-0.95,0.61)	0.00(-1.53,1.49)
$\Delta$ RR-SD	1.81(0.45,13.73)	1.69(0.52,9.85)	1.95(0.47,14.55)	1.54(0.45,10.10)	1.45(0.46,10.49)	1.90(0.58,11.22)
$\Delta$ RR-rMSSD	1.76(0.47,13.35)	1.65(0.51,9.65)	1.93(0.48,14.23)	1.51(0.50,9.71)	1.43(0.49,10.34)	1.86(0.55,10.92)

### 3 讨论

通过心电图 RR 间期进行的心率变异性(HRV)分析由于操作简单无创,并且为定量分析,可直观的反映心脏交感和迷走神经活动的紧张性和均衡性,同时可在睡眠时进行监测,不影响患者正常的睡眠过程,所以目前该方法已经成为评价 OSAS 患者自主神经活动的常用方法。

自主神经系统的功能性活动因环境、生理状态的变化而随时处于一个调控和动态平衡。睡眠以及 OA 等生理和病理现象对其的影响是 OSAS 患者交感/副交感神经功能分析中的要素。迄今较多的研究提示了 OSAS 患者交感活动的亢进和副交感活动的减弱<sup>[7-8]</sup>,而对交感亢进的具体表现方式尚且缺乏探讨。本课题组前期研究虽然也发现睡眠过程中整晚副交感活动与 AHI 成逆相关,但该相关较低,睡眠和呼吸暂停等交互影响无法排除<sup>[9]</sup>。

另一方面在不同睡眠阶段,交感/副交感神经活动的方式不同,因此探讨睡眠呼吸暂停进程中自主神经活动的趋势,必须要考虑睡眠的影响。PSG 是诊断 OSAS 的基本手段,本研究通过 PSG 监测中的 RR 变化来探讨自主神经活动的变化,除了通过 HRV 分析来评价自主神经活动特点,同时探讨睡眠阶段对其的影响。通常情况下时域分析以 5 min 为单位进行<sup>[7-8]</sup>,但是 OA 的过程相对很短,以 5 min 为分析单位比较不足以反映 OA 进程的具体变化。因此本研究选择了 OA 及其前后 15 s 的更为精确的分析单位。同时选择相邻 OA 间隔至少超过 30 s 的

事件进行分析,以保证 Pre-和 Post-两个区间与 Event-区间的相关更好。

既往研究提示 OSAS 患者交感活动较亢进,但这一结论大多从整个晚上的趋势中获得<sup>[7-8]</sup>。本研究结果表明,OSAS 患者交感兴奋并非一致性体现在整个睡眠过程。首先在 OA 进程中,RR-Mean 和 RR-SD 随着 OA 而逐步降低, $\Delta$ RR-Mean 逐步增大,这表明 OA 的发展引发了心率活动增快、整体变异缩小,而相邻 RR 波动幅度增大。而随着 OA 的结束,RR-Mean 和 RR-SD 则逐步增大, $\Delta$ RR-Mean 逐步缩小,提示在 OA 结束后则体现出代偿性的回复。因此 OSAS 患者交感活动的亢进是伴随着 OA 而出现的。本研究结果进一步阐明了在 S1~2 期和 REM 期上述趋势是一致的。Dingli 等<sup>[12]</sup>研究表明在呼吸事件发生周围 2 min 内的低频成分 (low frequency power, LF) 和总功率谱 (total frequency power, TF) 显著高于呼吸平稳期。Jilek 等<sup>[13]</sup>通过频谱分析的方法分析 NREM 期的交感活动,发现呼吸暂停及其前后的 LF 和低频/高频成分比值 (the ratio of the spectral power in the LF and HF band, LF/HF) 均较无呼吸紊乱时高。这从另一个角度说明了呼吸暂停本身引发了交感活动的亢进。

本研究结果还表明了在不同睡眠阶段下,REM 期存在较高的交感活动。以往研究表明了正常 REM 期交感活动占主导地位<sup>[5-6]</sup>。Scholz 等<sup>[5]</sup>发现,甚至在 REM 前 15 min, LF/HF 即开始增高。因此讨论睡眠过程中自主神经功能活动时,REM 期的影响不能忽视。此外,Gapelyuk 等<sup>[14]</sup>的研究也表明 OSAS 患者

REM 期的交感活动较浅睡眠期显著升高,本文的结果更加微观地阐述了这个结论。本课题组早期的研究对睡眠过程中累积副交感活动进行了评价,发现 AHI 与其呈逆相关程度较低,可能与未排除睡眠阶段的影响有关<sup>[9]</sup>。本研究中,在呼吸暂停及其开始前尽管 S1~2 和 REM 期交感活动水平不同,但在呼吸暂停结束后交感活动均降低到基本相同的水平,提示了呼吸暂停后的副交感活动的代偿。

本研究意在探讨睡眠对 OA 进程中自主神经活动趋势的影响,但 OSAS 患者因为 OA 而导致的睡眠片断化,因而进入慢波睡眠(S3~4 期)较少,S3~4 期间发生的呼吸事件数量也极少,所以无法进一步探讨在该期间内自主神经活动随呼吸暂停的变化。依据本研究的结果,推测在 S3~4 期间交感活动也应该符合这一趋势。Kesek 等<sup>[15]</sup>的研究结果表明 RR 间期的标准差、LF 及 LF/HF 在 S3~4 期较 REM 期显著减小,这与本文推测相一致。

本课题组采用粗视化频谱分析(coarse graining spectral analysis,CGSA)的分析方法,并通过累积副交感神经功能的分析模式,用于评估交感/副交感神经的相互作用与相互拮抗<sup>[9]</sup>。对于时程更短的呼吸暂停阶段进行评估分析,探讨睡眠和呼吸双重影响下交感/副交感活动的特点,然而关于年龄和体重等基本状态的影响尚且需要进一步的探讨。

综上所述,无论在 S1~2 期还是 REM 期,OA 引发交感活性升高,在 OA 结束后则出现代偿性的回复。不同睡眠背景下,REM 期的交感活性占主导地位。OSAS 患者夜间自主神经功能因睡眠阶段和呼吸事件的影响发生反复的波动,这可能与其伴发心血管疾病病理机制有关。

#### [参考文献]

[1] 黎燕群,张希龙.持续正压通气治疗对阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者难治性高血压的影响[J].南京医科大学学报:自然科学版,2008,28(2):210-214

[2] Arzt M,Young T,Finn L,et al. Sleepiness and sleep in patients with both systolic heart failure and obstructive sleep apnea[J]. Arch Intern Med,2006,166(16):1716-1722

[3] Park DH,Shin CJ,Hong SC,et al. Correlation between the severity of obstructive sleep apnea and heart rate variability indices[J]. J Korean Med Sci,2008,23(2):226-231

[4] 徐允良,陈建良,殷敏,等.睡眠过程中副交感神经功能粗视化频谱分析的初步探讨[J].中国中西医结合耳

鼻咽喉科杂志,2010,18(6):312-315

[5] Scholz UJ,Bianchi AM,Cerutti S,et al. Vegetative Background of Sleep:Spectral Analysis of the Heart Rate Variability[J]. Physiol Behav,1997,62(5):1037-1043

[6] Trinder J,Kleiman J,Carrington M,et al. Autonomic activity during human sleep as a function of time and sleep stage[J]. J Sleep Res,2001,10(4):253-264

[7] Zhu K,Chemla D,Roisman G,et al. Overnight heart rate variability in patients with obstructive sleep apnea:A time and frequency domain study [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol,2012,39(11):901-908

[8] Aydin M,Altin R,Ozeren A,et al. Cardiac Autonomic Activity in Obstructive Sleep Apnea Time-Dependent and Spectral Analysis of Heart Rate Variability Using 24-Hour Holter Electrocardiograms [J]. Tex Heart Inst J,2004,31(2):132-136

[9] Tabata R,Yin M,Nakayama M,at al. A preliminary study on the influence of obstructive sleep apnea upon cumulative parasympathetic system activity[J]. Auris Nasus Larynx,2008,35(2):242-246

[10] Hori T,Sugita Y,Koga,et al. Proposed supplements and amendments to 'A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects', the Rechtschaffen & Kales(1968)standard[J]. Psychiatry Clin Neurosci,2001,55(3):305-310

[11] The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research [J]. Sleep,1999,22(5):667-689

[12] Dingli K,Assimakopoulos T,Wraith PK,et al. Spectral oscillations of RR intervals in sleep apnoea/hypopnoea syndrome patients[J]. Eur Respir J,2003,22(6):943-950

[13] Jilek C,Gebauer J,Muders F,et al. Polysomnography understanding altered cardiac autonomic control in patients with obstructive sleep apnea [J]. Herzschrhythmikerther Elektrophysiol,2012,23(1):45-51

[14] Gapelyuk A,Riedl M,Suhrbier A, et al. Cardiovascular regulation in different sleep stages in the obstructive sleep apnea syndrome [J]. Biomed Tech(Berl),2011,56(4):207-213

[15] Kesek M,Franklin KA,Sahlin C,et al. Heart rate variability during sleep and sleep apnoea in a population based study of 387 women [J]. Clin Physiol Funct Imaging,2009,29(4):309-315

[收稿日期] 2013-04-23