

睡眠呼吸暂停进程中自主神经功能活动的变化趋势

张娜娜¹,魏先梅¹,殷敏^{1*},程雷¹,Miyazaki S²

(¹南京医科大学第一附属医院耳鼻咽喉科,江苏南京 210029;²日本滋贺医科大学睡眠医学教研室,滋贺 天津 510-2192)

[摘要] **目的:**探讨阻塞性与中枢性呼吸暂停进程中自主神经功能活动的特点。**方法:**对30例阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者进行整夜标准多导睡眠监测,选取睡眠呼吸事件发生期间及其前后各15 s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其相关背景。分析比较阻塞性与中枢性呼吸事件进程中R-R间隔的变化趋势。**结果:**阻塞性呼吸暂停进程中RR间隔变异有明显差异,与呼吸暂停发生前相比较,RR的平均值、标准差和均方根在呼吸暂停期间最小,在呼吸暂停结束后增大。提示阻塞性呼吸暂停期RR间隔最短,心率变异最小,但整体波动较均一。而中枢性呼吸暂停进程中RR间隔无显著性变化。**结论:**阻塞性和中枢性呼吸暂停进程中自主神经功能活动的趋势不同。交感与副交感神经系统功能活动在阻塞性呼吸事件前后实现了2次交替,即交感活动在阻塞性呼吸事件发生过程中逐步增强而在其结束后逐步回复。而中枢性呼吸事件进程中则无此变化。

[关键词] 阻塞性呼吸暂停;中枢性呼吸暂停;心率变异性;自主神经功能活动

[中图分类号] R563.8

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2013)06-816-04

doi:10.7655/NYDXBNS20130620

The trend of autonomic nervous system activity in the process of sleep apnea

Zhang Nana¹, Wei Xianmei¹, Yin Min^{1*}, Cheng Lei¹, Miyazaki S²

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

[Abstract] **Objective:** To discuss the characteristic trends of autonomic nervous system (ANS) activity in the processes of obstructive sleep apnea (OA) and central sleep apnea (CA). **Methods:** Thirty patients who were diagnosed as obstructive sleep apnea syndrome by polysomnograph were enrolled in the study. The RR intervals and relative data were extracted during the apnea, as well as a 15-second period before and after the apnea. The different trends of heart rate variability (HRV) for OA and CA were analyzed and compared. **Results:** HRV parameters varied significantly in the process of OA. The mean value, SD and rMSSD of RR intervals shifted slower level during OA, but returned to high level after OA. It suggested that RR interval was short during OA and with less variability. The HRV parameters showed no obvious changing in the process of CA. **Conclusion:** Different trends of ANS activity could be suggested during the processed of OA and CA. In other words, the sympathetic activity shifted to higher level during OA, and returned to a much lower level after it. In comparison, CA presented no significant change of ANS activity.

[Key words] obstructive apnea; central apnea; heart rate variability; autonomic nervous system activity

[Acta Univ Med Nanjing, 2013, 33(6): 816-819]

[基金项目] 江苏高校优势学科建设工程(PAPD2010-2013);南京医科大学第一附属医院/江苏省人民医院创新团队工程(IRT-016);江苏省“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)的特征是睡眠过程中反复出现的呼吸暂停、低氧血症和睡眠紊乱^[1-3]。根据呼吸暂停时呼吸动力的有无,呼吸暂停可以分为阻塞性呼吸暂停(obstructive apnea, OA)和中枢性呼吸暂停(central apnea, CA)。

自主神经系统功能活动的紊乱是OSAS患者继发多个系统病理生理学改变的重要环节之一。自主

神经系统调控心率是通过交感与副交感神经的相互作用来实现的,因此心率的变异也可以用来反映交感与副交感神经之间的平衡与拮抗。通过心率变异性(heart rate variability, HRV)或心电图 RR 间隔的波动评价自主神经功能是主要方法^[4-6]。本研究通过呼吸暂停引发 RR 的变化来探讨睡眠呼吸暂停进程中交感和副交感神经系统功能活动的特点。

1 对象和方法

1.1 对象

选择 OSAS 患者 30 例,(均为男性,共 30 例,年龄 22~64 岁,平均(49.8 ± 10.8)岁。所有的研究对象均无心血管疾病、呼吸系统的疾病以及其他已知重大疾病,无正在服药记录,且在监测标准多导睡眠图(polysomnograph, PSG)之前 7 d 内无饮酒史。

1.2 方法

1.2.1 PSG

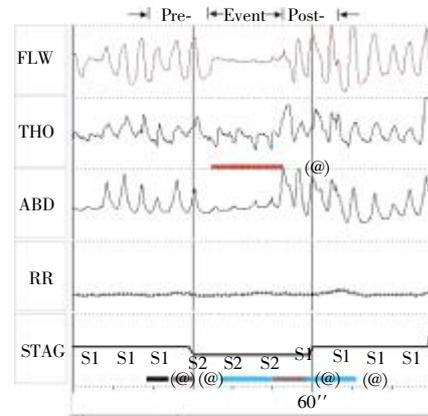
研究对象均行 PSG 检查。PSG 采用 Alice 4 (Resprognics 公司,美国),监测内容包括脑电图、眼动电图、颞下肌电图、口鼻气流(热敏电阻)、胸腔和腹腔运动(电感体积描记法)、心电图、脉搏波动,体位和血氧饱和度。PSG 检查结果按照本课题组既往标准进行人工分析^[7-9]。OA 判定标准为口鼻腔气流停止而胸腹呼吸动作存在,CA 判定标准为口鼻腔气流和胸腹呼吸动作同时停止^[9]。

1.2.2 HRV 指标的分析处理

在标准 PSG 上,选取睡眠呼吸事件发生期间及其前后各 15 s 3 个的连续区间,分别标记为 event, pre-, post-(图 1)。提取各区间相应的 RR 间期变化的时间序列资料及其相关背景。分析比较阻塞性与中枢性呼吸事件进程中 RR 间隔的变化。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(一个完整的 Pre-和 Post-区间)。

RR 间隔的分析指标包括: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(ΔRR-Mean)、标准差(ΔRR-SD)和均方根(ΔRR-rMSSD)。



浅睡眠背景下发生的一个阻塞性呼吸暂停事件。呼吸暂停区间标记为 Event,其前后 15s 的连区间分别标记为 Pre-和 Post-。

图 1 RR 间隔分析示意图

Figure 1 The schematic diagram for RR intervals

1.3 统计学方法

本研究使用统计学分析软件 Stata12.0。RR 序列数据经正态性检验,所有 RR 间隔资料均为非正态分布。因此 RR 数据采用中位数(最小值,最大值)表示。对 Pre-、Event 和 Post- 3 个区间之间的比较分析用 Kruskal-Wallis 检验法。继而两两之间的比较采用扩展的 *t* 检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 阻塞性呼吸暂停进程中 RR 活动趋势

选取 30 例患者 1 602 个 OA 事件进行分析,通过对 3 组数据间的 Kruskal-Wallis 检验和之后两两比较的扩展的 *t* 检验法发现,各组比较间差异均具有显著性(图 2,表 1)。

与 OA 发生前相比较,RR-Mean、RR-SD 和 RR-rMSSD 在 OA 期间最小,在 OA 结束后增大。提示

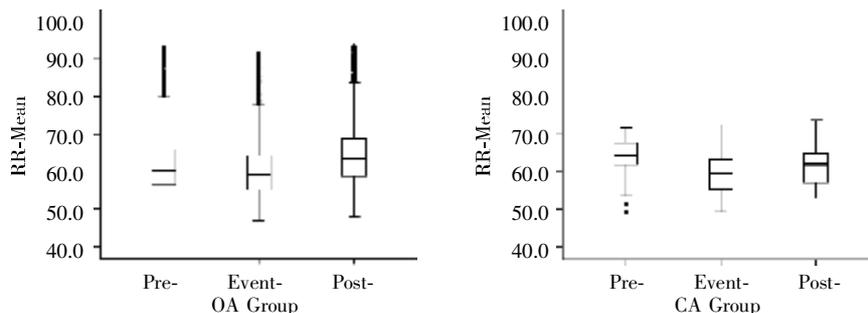


图 2 RR-Mean 在阻塞性和中枢性呼吸暂停进程中的变化趋势

Figure 2 General trend of RR-Mean during the process of obstructive apnea and central apnea

表1 阻塞性睡眠呼吸事件进程中RR变化趋势

Table1 General trend for RR in the process of obstructive sleep apnea (n=30, OA=1 602)

	Pre-	Event-	Post-	P_1	P_2	P_3
RR-Mean	60.63(46.52, 93.07)	59.71(47.04, 91.66)	63.50(47.91, 98.35)	<0.001	<0.001	<0.001
RR-SD	2.015(0.381, 11.93)	1.954(0.485, 9.970)	2.715(0.333, 13.58)	NS	<0.001	<0.001
RR-rMSSD	60.67(46.62, 93.08)	59.73(47.06, 91.73)	63.57(47.93, 98.70)	<0.001	<0.001	<0.001
Δ RR-Mean	-0.061(-1.742, 2.470)	0.054(-1.440, 1.152)	-0.045(-1.526, 1.647)	<0.001	<0.001	<0.01
Δ RR-SD	1.730(0.445, 13.73)	1.632(0.465, 10.49)	1.920(0.471, 14.55)	<0.01	<0.001	<0.001
Δ RR-rMSSD	1.700(0.467, 13.35)	1.610(0.492, 10.34)	1.902(0.480, 14.23)	<0.01	<0.001	<0.001

NS = 无显著性差异; P_1 = Pre- vs Event; P_2 = Event vs Post-; P_3 = Pre- vs Post-。

OA期RR间隔最短,心率变异最小,但整体波动较均一。

2.2 中枢性呼吸暂停进程中RR活动趋势

中枢性呼吸暂停在3例患者中发现,共22个。3组间检验及两两比较均未发现显著性差异(表2)。

表2 中枢性睡眠呼吸暂停进程中RR变化趋势

Table2 General trend for RR in the process of central sleep apnea (n=3, CA=22)

	Pre-	CA	Post-
RR-Mean	64.39(49.30, 71.65)	59.66 (49.37, 72.56)	61.98(52.83, 73.78)
RR-SD	3.327(1.118, 4.530)	2.734 (0.732, 6.783)	2.852(1.274, 5.032)
RR-rMSSD	64.48(49.34, 71.73)	59.69 (49.40, 72.85)	62.05(52.86, 73.89)
Δ RR-Mean	-0.173(-0.850, 0.967)	-0.225 (-0.132, 0.830)	0.149(-0.676, 0.881)
Δ RR-SD	2.291(1.140, 4.153)	1.839 (0.800, 3.250)	2.221(0.935, 4.205)
Δ RR-rMSSD	2.230(1.262, 3.990)	1.897 (0.950, 3.207)	2.150(0.921, 4.063)

3 讨论

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^[10],而对交感亢进的具体表现方式尚且缺乏探讨。本课题组的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^[5,11],这首先提示了呼吸暂停引起了睡眠过程中交感亢进和副交感减弱的交替。另一方面,呼吸暂停有不同的类型,中枢性和阻塞性呼吸暂停时呼吸动力的不同,可以导致对心率不同的影响。因此分析不同类型的呼吸事件,主要是OA和CA的不同影响,是本次探讨OSAS患者自主神经活动紊乱的基本要素。

OA可以引发交感活动的亢进。Jilek等^[12]使用频域分析的方法发现OA及其前后时间段内相应的低频和低频/高频均较正常呼吸期间为高,这虽然提示了在非快动眼睡眠期间交感神经活性在OA及其前后的时间段内也会相应升高。但这仍然未能阐明OA进展过程中的变化趋势。本研究发现,阻塞性事件进程中交感/副交感的活动实现了一个交替。OA发生过程中,RR-Mean,RR-SD,RR-rMSSD和 Δ RR-rMSSD在OA期间最小,提示OA期RR间隔缩短,自主神经功能活动从副交感替换为交感活动为主。

OA发生后呼吸动力的递增可以导致胸腔负压增高,从而引发的心率加快。此时交感的亢奋既是对上呼吸道阻塞的主动调节,也是对呼吸暂停的被动反应。本课题组的相关研究也进一步表明,该变化趋势无论在快动眼睡眠期还是浅睡眠期都相同。特别是随着OA的结束,副交感活动再次升高。这与OA结束后上呼吸道阻力的消失、呼吸动力的降低亦密切相关。

CA进程中,自主神经活动趋势未发现有明显变化。Spicuzza等^[13]发现通过频域分析发现CA进程中交感活动无改变,而副交感活动增强,与本文的结果基本相似。然而并未发现心率加快变异增强,这可能来自于不同的分析方法。CA过程中呼吸动力的消失来源于中枢性影响,因此可以解释并未引起自主神经系统活动的改变。

本研究针对呼吸暂停对脉冲传导时间(pulse transit time, PTT)的研究发现,CA期间PTT的变化明显低于正常呼吸,而OA期间则明显增高^[14]。PTT的活动与心率以及自主神经活动密切相关。本研究结果和既往结果也体现出一致。

本研究未对阻塞性与中枢性呼吸暂停进程中RR趋势做出比较,理由是大部分患者均只监测到OA,CA仅仅在3例患者中发现22个事件。考虑到

OA 和 CA 较大的个体差异和样本量的差异,没有进行 OA 和 CA 间的比较。希望在今后的工作中,能积累更多的资料。

本课题组的研究从微观的角度对呼吸暂停引发的自主神经功能活动的变化趋势进行了研究。但从另外一个角度看,虽然认识到 OA 对自主神经功能活动影响的基本模式,但对整晚较多的呼吸暂停事件引发该变化如何进行累积统计,尚且缺乏较好的思路。既往的研究多从整晚的角度开展,这是一个基本方法。但是整晚的资料包括了不同睡眠阶段和不同呼吸事件,使得笼统的分析不足以表明呼吸暂停所带来的累积影响。

通常情况下时域分析以 5 min 为单位进行,但是呼吸暂停的过程相对很短,以 5 min 为分析单位比较不足以反映呼吸暂停进程的具体变化。因此在研究设计上,选择了呼吸暂停及其前后 15 s 的更为精确的分析单位。同时选择相邻呼吸暂停间隔至少超过 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。

综上所述,OA 与 CA 引发了不同的自主神经功能活动。OA 期 RR 间隔最短,心率变异最小,但整体波动较均一,但 OA 结束后回复到较发生前更高的水平。这提示了交感与副交感神经系统功能活动在阻塞性呼吸事件前后实现了 2 次交替。而中枢性呼吸事件进程中则无此变化。

[参考文献]

[1] 白金梅,姜秀峰,惠复新,等. OSAHA 合并高血压患者脉搏波速度改变及其影响因素 [J]. 南京医科大学学报:自然科学版,2013,33(3):372-377

[2] 吴睿,张希龙. 经鼻持续气道正压通气对阻塞性睡眠呼吸暂停低通气患者血清脂联素和血压的影响[J]. 南京医科大学学报:自然科学版,2007,27(1):36-38

[3] 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症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

[4] Smith RP, Veale D, Pépin JL, et al. Obstructive sleep apnea and the autonomic nervous system[J]. Sleep Medicine Re-

views, 1998, 2(2):69-92

[5] Tabata R, Yin M, Nakayama M, et 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

[6] Roche F, Gaspoz JM, Court-Fortune I, et al. Screening of obstructive sleep apnea syndrome by heart rate variability analysis [J]. Circulation, 1999, 100(13):1411-1415

[7] Hori T, Sugita Y, Koga E, 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

[8] Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. EEG arousal: scoring rules and examples [J]. Sleep, 1992, 15(2):173-184

[9] 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

[10] Gula LJ, Krahn AD, Skanes A, et al. Heart rate variability in obstructive sleep apnea: a prospective study and frequency domain analysis [J]. Ann Noninvasive Electrocardial, 2003, 8(2):144-149

[11] 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喉科杂志, 2010, 18(6):312-315

[12] Jilek C, Gebauer J, Muder F, et al. Polysomnography underestimates altered cardiac autonomic control in patients with obstructive sleep apnea [J]. Herzschr Elektrophys, 2012, 23(1):45-51

[13] Spicuzza L, Bernardi L, Calciati A, et al. Autonomic modulation of heart rate during obstructive versus central apneas in patients with sleep-disordered breathing [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2003, 167(6):902-910

[14] Yin M, Nakayama M, Miyazaki S, et al. Evaluation of type 3 portable monitoring in unattended home setting for suspected sleep apnea: factors that may affect its accuracy [J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2006, 134(5):204-209

[收稿日期] 2013-03-17