

现代睡眠呼吸障碍学的基础与临床

张希龙 缪东生 殷凯生 黄茂 主编



科学出版社

www.sciencep.com

现代睡眠呼吸障碍学的基础与临床

主 编 张希龙 缪东生 殷凯生 黄 茂

副主编 李 翀 慈书平 黄晶晶 陆 甘

编 委 (以姓氏笔画为序)

苏士成 吴煜农 何海艳 宋晓萌

罗 伟 胡 玲 姚苏梅 黎燕群

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

本书总结了近年来睡眠呼吸障碍学的发展,从解剖学、病理生理学和临床的各个方面系统地介绍了睡眠呼吸障碍学领域的最新基础和临床知识,以满足广大专业读者对该领域知识更新的需要。本书除重点介绍了睡眠呼吸障碍疾病领域中最常见的疾病——睡眠呼吸暂停低通气综合征的相关知识外,还介绍了夜间哮喘、慢性阻塞性肺病患者的睡眠呼吸紊乱等有关新知识,适合内科、五官科、口腔科、老年病科的医务人员和医学院校的学生阅读。

图书在版编目(CIP)数据

现代睡眠呼吸障碍学的基础与临床 / 张希龙等主编. —北京:科学出版社,2007

ISBN 978-7-03-019014-7

I. 现… II. 张… III. 睡眠-呼吸困难综合征-诊疗 IV. R563.8

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 074413 号

责任编辑:向小峰 / 责任校对:张怡君

责任印制:刘士平 / 封面设计:黄 超

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

双 青 印 刷 厂 印 刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2007 年 6 月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2007 年 6 月第一次印刷 印张:18 3/4

印数:1—2 500

字数:440 000

定价:49.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈环伟〉)

主编简介

张希龙,男,1952年12月出生。现为南京医科大学第一附属医院呼吸科主任医师、医学博士(日本),江苏省呼吸病专业学会睡眠呼吸障碍学组组长,中国睡眠研究会理事兼睡眠呼吸障碍专业委员会委员,美国睡眠学会及欧洲呼吸病学会会员,2004年美国睡眠学会国际睡眠学者 Mini-fellowship 获得者,2005~2008年欧洲呼吸学会中国国家代表,《睡眠医学》杂志编委等。多年来从事睡眠呼吸障碍疾病,尤其是睡眠呼吸暂停综合征对心血管等靶器官损害的临床防治及科研工作。近5年来在该领域先后获得国内外临床及科研成果奖10余项,发表中英文专业论文40余篇。



缪东生,女,1948年8月出生,于解放军第二军医大学获得学士学位;于南京医科大学获得硕士研究生学位。任解放军81医院耳鼻咽喉科主任、主任医师;南京军区鼾症中心主任,南京军区医学科学委员会耳鼻咽喉科专业副主任委员,中华医学会江苏省分会委员,中华医学会南京分会委员,中国睡眠研究会会员。南京军区科技成果评审委员会委员和高级职称评审委员会委员,南京市科技成果评审委员会委员。兼任国家统计局核心期刊《中国耳鼻咽喉头颈外科杂志》编委,国家统计局核心期刊《中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志》编委。擅长耳鼻咽喉头颈外科以及睡眠医学呼吸紊乱疾病的诊治。享受军区一等特殊津贴。被军区表彰为“优秀中青年科技人才”、“医德医风先进个人”、“优秀党支部书记”等。荣立二等功一次,带领科室荣立集体三等功一次。



殷凯生,1946年4月出生,现为南京医科大学第一附属医院呼吸科教授、主任医师、博士生导师,呼吸科主任,呼吸病研究室主任,中华医学会呼吸病学会常委,中国哮喘联盟总负责人(之一),省呼吸病学会主任委员,省中西医结合学会呼吸病学会主任委员,《国际呼吸杂志》(即《国外医学·呼吸系统分册》)副总编辑和14本医学杂志的常务编委/编委。擅长支气管哮喘、肺部感染、睡眠呼吸障碍和各种呼吸系统疑难疾病的诊治。先后主持国家自然科学基金和部、省级课题十余项,发表医学论文341篇。主编专著12部,教材7部。获国家优秀图书奖特别奖1项、省科技进步二等奖1项、三等奖2项、全军科技进步三等奖1项、国家级实用新型专利1项、省优秀教材二等奖和三等奖各1项。2006年荣获“中国呼吸医师奖”,是我国著名的呼吸病学专家。



黄茂,男,1962年生,主任医师、教授、医学博士。现任江苏省中西医结合学会呼吸专业委员会副主任委员,江苏呼吸病学会秘书,南京市呼吸病学会副主任委员,《南京医科大学学报》等4本杂志编委。江苏省人民医院呼吸内科副主任、呼吸病研究室副主任。从事呼吸系统疾病基础研究和临床工作24年,主持和承担了国家及省部级研究课题多项,获中华医学科技进步及南京市科技进步三等奖各1项,发表相关论文50余篇,主编或参编20余部学术专著。曾荣获“首届中国医师奖”、“全国防治非典型肺炎工作优秀党员”、“全国职工职业道德建设先进个人”、“江苏省五一劳动奖章”、“全国五一劳动奖章”等奖励。



前 言

《现代睡眠呼吸障碍学的基础与临床》一书终于完稿,怀着激动的心情,我们将本书奉献给广大医务工作者和医学院校学生。睡眠呼吸障碍性疾病是一类潜在危害大、易于累及全身各系统的疾病,而且其发病率正逐年升高,对其危害性的认识也有待迅速提高。近年来,随着睡眠医学事业在全球的迅速发展,睡眠呼吸障碍性疾病正成为当今医学界关注的热点。

由于目前的医学院校教材中对该类常见病介绍的深度和广度均不够,本书除较系统地介绍了该专业领域的基础知识外,还尽量收集了近年的进展,以满足广大专业读者对该领域知识更新的需要。

由于编写人员水平有限,本书肯定存在不少缺点及错误,恳请读者们指出。参考或引用一些作者的论文和著作可能有遗漏,或限于篇幅、考虑不周等原因而未能列出,请予以理解和原谅。

编 者
2007 年 4 月

目 录

第一章	上呼吸道的解剖及病理生理	(1)
第二章	睡眠中上气道的生物力学	(11)
第三章	睡眠诱导的呼吸不稳定性	(21)
第四章	上气道低张力的机制	(29)
第五章	阻塞性睡眠呼吸暂停中的肌肉因素	(44)
第六章	睡眠呼吸监测技术	(55)
第七章	原发性鼾症	(65)
第八章	上气道阻力综合征	(108)
第九章	阻塞性睡眠呼吸暂停综合征	(117)
第十章	睡眠呼吸暂停低通气综合征与全身性疾病的相关性	(133)
第十一章	中枢性睡眠呼吸暂停综合征	(186)
第十二章	中枢性肺泡低通气综合征	(201)
第十三章	阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的口腔手术治疗	(209)
第十四章	睡眠呼吸疾患的口腔矫治器治疗	(220)
第十五章	阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的耳鼻咽喉科手术治疗	(234)
第十六章	低温等离子射频治疗阻塞性睡眠呼吸暂停	(242)
第十七章	夜间哮喘	(248)
第十八章	慢性阻塞性肺病的睡眠通气	(255)
第十九章	限制性肺通气障碍对睡眠呼吸的影响	(264)
第二十章	睡眠呼吸障碍的无创通气治疗	(271)

第一章 上呼吸道的解剖及病理生理

一、上气道概论

上气道包括胸腔外气管、喉、咽和鼻。目前研究最为关注咽腔气道,即上至鼻咽部、下至声门裂的组织部分,这是睡眠中上呼吸道闭塞或狭窄的部位。虽然对于阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)来说,这部分有着特别的意义,但也不能忽视鼻和鼻部抵抗的重要性。咽部一个极为重要的特征是它不仅仅是呼吸道,而且还是一个具有多功能的通道——运输空气、液体和固体食物。作为呼吸、消化和发音的共同通道,满足这些不同的功能需要相应解剖和神经调节的进化。比如,吞咽时要求相应的神经肌肉反应以关闭咽腔管道,使得口腔内容物进入食管而不反流入鼻腔或气管。与此相似,说话时要求咽腔管道通过中枢神经系统的调节完成开放/关闭的快速运动。此外,鼻腔和咽腔产生的大量分泌液在流经咽腔时必须能被清除。

气道的功能是协调吞咽、分泌和发音。咽部管道是连接鼻腔和喉部空气流通的管道,它的开放至关重要。在整个呼吸道中,除了气道的两端(即鼻孔和肺内小气道外),咽是整个呼吸道中惟一可萎陷的部分。除了暂时的关闭,咽腔在吞咽、反胃、嗝气、说话时一直保持开放状态。研究也发现,在一些无知觉的个体身上,咽腔可以是闭塞的。20世纪60年代,人们已注意到,有些人觉醒时咽部管腔的大小足以完成整个呼吸作用,而睡眠时则存在管腔明显狭窄。目前,我们已经认识到,觉醒时咽腔的开放很大程度上归因于高级神经系统的持续神经肌肉调节。高级神经系统通过调控咽部肌群的运动,确保咽腔处于开放状态。神经系统也以这种方式调控吞咽和发音时气道开放状态的需要,确保气道仅仅在适应由胸腔泵引起的呼吸运动时处于关闭状态。

显而易见,睡眠期间在一定程度上是通过高级神经系统对咽部气道的调控,维持气道处于开放状态。当存在咽部解剖异常的疾患时,睡眠相关的正常神经系统的改变可以引起更为严重的咽部狭窄及闭塞,这就是所谓的OSA状态。

二、咽部的解剖及病理生理

(一) 咽部的功能解剖

咽部气道从解剖上可分成四部分:鼻咽部、腭咽部、口咽部和咽下部。咽部气道周围的组织在发音时成为瓣膜性结构,有助于气道塑形,吞咽时气道关闭。平静呼吸状态下,吸气时咽部组织在气管内负压下向胸腔方向运动,呼气时又恢复到静息状态位置。舌和软腭的大小在保持上呼吸道开放中起着极为重要的作用,它们都是可以阻塞咽部气道的具有高度活动性的结构。当闭口用鼻呼吸时,表面黏着力有助于保持软腭和舌根部的相对位置以及

促进舌在固定位置和口腔黏膜的接触,与口腔大小密切相关的舌根部可能进入咽腔。张口可能对咽部气道开放有拮抗作用。张口时,舌和软腭黏膜失去接触且向背侧移动,舌黏附的下颌骨点可能使气道不稳定,而下颌骨向尾侧移动可能通过增加扁桃弓的牵引力而有助于腭咽的开放。由扁桃体弓组成的硬腭弓也对软腭有类似的作用。张口咬东西时,硬腭弓会将软腭向后下方牵拉。

咽部周围的 20 多块骨骼肌的收缩作用有助于气道扩张,同时也有助气道塑型。咽部肌肉解剖关系复杂,这些肌肉可分成四组,即调节软腭位置的肌群、舌部肌群、舌骨器肌群和后外侧咽壁肌群。这组肌群中某些特定肌肉的收缩可对咽部气道产生拮抗作用。例如,当腭帆提肌和上部的咽部缩肌一起收缩时,可使腭咽部气道关闭;然而,当腭咽肌和舌咽肌等其他腭部肌群收缩时,可使腭咽部开放。外侧舌部肌群包括舌部舒张肌、舌肌和舌骨肌以及收缩肌、舌骨舌肌和茎突舌肌。

许多咽部肌群包括内侧翼状肌、腭帆张肌、舌肌、舌骨肌和胸骨舌骨肌,它们在吸气时发生时相性活动,并有助于咽部管腔的开放。这些肌肉的收缩有助于软腭、下颌骨和舌骨的腹侧运动。但这些肌肉独自发挥什么作用尚未完全清楚,它们的协同作用则更难解释。目前公认的是,吸气的动力可传递到咽部肌群和相关结构,从而使咽腔变僵硬和管腔扩大。

咽部肌肉具有协同和独立的作用。舌骨肌的作用就是这种现象的一个很好的例子。人类的舌骨并不与任何的骨性或软骨结构相连,和舌骨相连的肌肉包括舌肌和舌骨舌肌,这些肌肉的收缩推动着舌骨向嘴侧和腹侧方向运动。起源于胸骨的带状肌(胸骨舌骨肌)和起源于甲状软骨的带状肌(甲状舌骨肌)也和舌骨相连,推动它向尾侧运动。当这四块肌肉同时收缩时,最终的力量使舌骨向尾侧和腹侧运动。这种联合作用使得腹侧咽壁向外突出,促进了咽导气管的开放。任何一块咽部肌肉的效果不仅仅取决于是否与其他肌肉同时收缩,还和它解剖上的位置有关。例如,张口时咽舒张肌促进气道开放的作用就减弱。因为其腹侧的肌肉向背侧运动,这就减低了舌骨舌肌和舌肌的长度,使得相应神经传出纤维调控产生的力量减弱。同理,喉的屈曲改变了舌骨的位置,这就改变了作用于舌骨的一系列肌肉的解剖关系,使得它们的最终合力更多地向尾侧方向。

另一些证据表明,特定的咽部肌肉可能对气道有不同的作用机制,这取决于肌肉作用时气道的大小。上、中、下咽收缩肌形成了咽的侧壁和后壁,这些咽部收缩肌在咽部气流量相对较高时起收缩作用,而在气流量低时起舒张作用。上述肌肉能产生不同作用的机制归功于随着气道大小和形状而改变的肌纤维的变化。此外,肌肉作用的时相与呼吸时相对肌肉作用也起着重要作用。咽收缩肌在某些条件下在呼气时表现出时相性作用,而在另一些条件下却在吸气时表现出时相性的作用。

如果这些机制普遍地适用于其他咽部肌肉的话,那么可以帮助解释咽部肌肉怎样在呼吸、吞咽、发声中表现出不同功能的作用。这些功能并非取决于一些肌肉的某些特殊的机能,而是由多种肌肉同时作用以及当时解剖上的精确位置形成的结果。

尽管这些观点看上去比较完美,但是它们只能解释某些状况。例如,我们就缺少关于咽肌作用于咽导气管某一特定区域的机械效应改变的信息。咽是一个非均质结构,OSA 患者睡眠期间用纤维支气管镜可观察到咽的狭窄和关闭。特定位置的阻塞毫无疑问地取决于该区域气道的机械作用因素。如想很好地理解控制气道开放的神经肌肉因素,就需要了

解咽肌作用的局部机械作用知识。

自 20 世纪 70 年代末以来,有关睡眠呼吸暂停的病理过程已经引起了极大的关注。尽管如此,目前对于 OSA 患者上呼吸道闭塞的因素只有一些不完整的认识。不过已经明确了以下三个基本特征:①上呼吸道阻塞的部位位于咽部。②呼吸过程中咽腔的大小取决于以下两种力的平衡:一是咽腔内部由吸气产生的使咽腔缩小的压力,一是外部通常是由咽部肌群产生的使咽腔扩大的力。③在 OSA 患者中普遍存在咽部及相关结构的解剖学异常。

(二) 咽侧壁的重要性

业已知道,舌、软腭、下颌骨、咽旁脂肪垫及咽侧壁大小的变化均与 OSA 的发病机制有关,但其中哪个因素在上气道狭窄中最重要仍不是很清楚。这些组织结构可能在上气道狭窄中交互作用,相互影响。研究发现,睡眠呼吸暂停患者软腭和舌的体积增大。一些研究提示,无论是对正常人还是对 OSA 患者而言,咽侧壁均是控制上气道管径的最重要结构。上气道影像学研究也显示:口咽部解剖学上的异常,尤其是咽侧壁、扁桃体及舌引起的气道狭窄与 OSA 危险的增加有关,其中与 OSA 相关性最高的是咽侧壁,其后顺次为扁桃体增大、腭垂增大、舌增大。

上气道影像学研究结果强烈提示咽侧壁在调节上气道管径方面的重要性。如果软腭和舌体积的增加在睡眠呼吸暂停患者气道口径改变方面起主要作用,那么气道的主要狭窄部位就应该在前后(AP)方向,但呼吸暂停者气道狭窄部位在横向部位,即侧壁。研究发现,正常气道主轴为冠状轴,而睡眠呼吸暂停者气道的主轴为矢状轴(AP 方向)。睡眠呼吸暂停者气道的改变将反过来影响上气道肌的活化,进而使睡眠状态下的气道提前关闭。但什么因素使得咽侧壁狭窄呢?咽侧壁及咽旁脂肪垫是上气道侧壁两个基本的软组织结构。尽管这两个组织结构均在上气道管径的改变方面起了重要的作用,但通过影像学方法研究发现,咽侧壁肌肉层厚度的增加比咽旁脂肪垫的增大更能引起睡眠呼吸暂停者气道的狭窄。与正常人相比,睡眠呼吸暂停患者的软腭后气道的截面积和宽度较小,咽侧壁厚度增加。如果咽旁脂肪垫上的脂肪可改变气道,那么脂肪垫应该更靠近,与咽侧壁之间的距离将会更小,但研究没有发现这样的现象。无论对于正常人还是睡眠呼吸暂停患者,咽侧壁与气道管径的改变密切相关。

为什么睡眠呼吸暂停患者的咽侧壁会增厚呢?目前仍不是很清楚。然而,所有上述的机制均可以解释上气道软组织尺寸的增加在其中起了作用:①睡眠状态下上气道产生的负压引起的水肿;②肥胖;③原发性肌肉异常/损伤;④血流及毛细血管容积的改变;⑤遗传/性别因素。此外,咽侧壁的增厚可继发于支气管对其拉力的减少(受作用于支气管壁的胸腔负压的影响),因为肥胖可使得膈上抬,从而减少末端功能性毛细支气管的数量。作为选择,气道周围组织(舌骨、下颌骨、软腭和舌)可通过改变关键性上气道肌的作用机制来调节咽侧壁的大小。因此,理解控制咽侧壁尺寸的机制对进一步理解睡眠呼吸暂停的作用机制极其重要。在刺激咽侧壁时同时行影像学检查有助于更好地理解气道壁的调控机制。

如果咽侧壁是控制上气道的重要组织,那么可直接针对睡眠呼吸暂停患者的咽侧壁进行治疗。事实上,采用持续正压通气(CPAP)治疗睡眠呼吸暂停患者的机制,至少有部分是通过作用于咽侧壁起作用,即 CPAP 产生正压作用于气道,使得咽侧壁变薄。起初人们认

为,CPAP 是通过作用于舌和软腭的前部起作用。然而,通过 CT 扫描,证明 CPAP 主要改变咽侧壁,进而舒张上气道。最近一项研究通过磁共振成像(MRI)检查也发现,CPAP 的压力渐进性增加(达 $15 \text{ cmH}_2\text{O}$ ^①),可增加正常人的气道容积,减少软腭后和舌后区域咽侧壁的尺寸。CPAP 对咽侧壁体积的影响比对气道前后方向(AP 方向)的影响更大。CPAP 压力水平与咽侧壁的厚度呈负性相关。因此,CPAP 压力的增加可显著影响上气道咽侧壁结构而不是舌或软腭。这些研究数据也提示,咽侧壁的“顺应性”较舌或软腭的更大。

除了 CPAP 以外,其他治疗睡眠呼吸暂停的方法[减肥、口腔矫形器的使用和腭垂软腭咽成形术(UPPP)]也对咽侧壁的大小有影响。减肥,如上所述,可减小正常人及某些肥胖女性的咽侧壁及咽旁脂肪垫的尺寸。目前没有关于上气道手术对咽侧壁尺寸影响的研究数据,仅有一些 UPPP 术前及术后的影像学资料表明手术可使得咽侧壁变薄。一些研究表明,下颌骨移位重建也是治疗轻-中度睡眠呼吸暂停的一种方法,但气道因此所产生的特殊的生物力学改变目前尚不清楚。研究表明,下颌骨重建可将下颌骨向前迁移,作用于气道 AP 方向,从而增加后气道管径。然而,最近研究表明,口腔矫形器的应用主要使得气道横径增大,进一步证明咽侧壁在理解口腔矫形器增加上气道管径的作用机制方面的重要地位。最新研究表明:下颌骨重建不仅可增大气道管径,亦可使咽侧壁变薄。人们认为,这可能由于下颌骨前移可牵拉咽侧壁,进而导致咽侧壁变薄。上气道影像学研究将有助于我们理解下颌骨、舌、软腭及咽侧壁之间复杂的生物力学作用,这将使我们对睡眠呼吸暂停的发病机制有新的认识。

(三) 睡眠中咽的周期性和非周期性阻塞

咽管的狭窄可导致周期性的和非周期性的阻塞。周期性变化通常和周期性阻塞相关,非周期性变化通常和一稳定的新出现吸气量受限相关的呼吸不足有关。发生周期性睡眠呼吸暂停的患者的典型的多导睡眠图记录显示,无气流的呼吸暂停与有气流的呼吸暂停在某种程度上存在短暂的周期性间隔。在阻塞时,动脉血氧饱和度下降,而食管压中呼吸波的强度逐渐增强。在呼吸暂停结束时,颌下肌电图的兴奋也和气流量的恢复有关。这些阻塞发生在咽部,被认为是食管压力波传送到声门以上部位所致。在非周期性气道阻塞中,患者表现出与持续的动脉血氧饱和度降低相关的稳定的呼吸耐力增加以及与颈肌作用相关的口及咽作用力增加。非周期性阻塞导致低通气的位置可以通过测定咽气流和声门上压识别。声门上压可以显示出上呼吸道的阻力远远超过 $75 \text{ cmH}_2\text{O}$ 。这些记录也反映了咽管塌陷的后果——吸气量受限。尽管在吸气作用中“驱动”逐渐加大(通过异常的食管负压可反映出来),气流量仍然保持不变。这说明在吸气中阻力的增加是咽腔缩小的结果。

(四) 影响非应激状态下的咽气道因素

1. 静态因素

(1) 表面黏着力:临床研究及动物实验表明,相对的两个管腔之间的相互表面黏着力可能会导致气道的关闭,这些黏着力将会使得气道的再次开放变得更困难。随着咽气道的狭窄,气道表面的黏膜层增厚,进一步加剧气道狭窄。另外,气道管径的减小意味着表面黏着

① $1 \text{ cmH}_2\text{O} = 0.098 \text{ kPa}$

力将会产生更大的压力,进一步减小气道管径,产生恶性循环。气道表面黏着力将会使气道开放的压力增加。因此,使 OSA 患者气道开放的经鼻的正压将会比气道关闭压(P_{close} ,类似于跨闭压,为壁内压与组织压之差)大得多,在睡眠状态的儿童身上也有类似的发现。然而,其中仍有一些值得思索的地方,即气道关闭可能会使气道的力学位置发生改变,这也使气道的再次开放变得更困难。

(2) 颈和颌的位置:一系列研究表明,颈的俯屈会使气道关闭,而相对的颈的拉伸会使气道开放,这在儿童和肥胖者身上体现的尤为明显。虽然目前并没有证据表明颈运动的位点是位于咽下部、口咽部还是腭咽部,但随着颈的俯屈,这三段气道均会狭窄。人们认识到,颌的位置也是影响咽气道口径的重要因素。轻轻打开上下颌,会使得口腔内空间变大,更有利于舌的伸长,从而增加咽的口径,这对于舌相对较长的患者非常重要。然而,颌的进行性的打开也同时会导致下颌骨的颏隆突背向运动,相对于下颌头的位置而言颏隆突更接近于咽气道的背侧。

1) 气管拉力:肺容积的增加会增加咽气道的截面面积,同时减小咽的关闭压,使得咽的顺应性降低。这种结果可能是由于气管的轴向拉力即气管拉力所致。随着肺容积的增加,将会使胸腔内的气道末端产生位移,接着对咽的末端产生直接的作用。在肺容积咽的截面面积相对较小的情况下,这种被动作用于咽壁的轴向张力将会使得气道开放。

2) 重力:在某些情况下,重力将会对咽气道的压力-面积关系产生重要的影响。在同时存在下颌下脂肪堆积时,重力作用将会成为最主要的因素。随着口的关闭,颌下软组织向外移动,形成一个“横膈”,可以增加咽腔的容积。相反地,如果在颌下软组织区域施加一个向内的压力,口腔关闭,咽气道的容积减小。因此,仰卧位时,重力作用于颌下软组织,增加组织压,在管内压一定的情况下,跨壁压减少,即气道关闭压减少,从而使得咽腔狭窄。

2. 动态因素

(1) 鼻咽气道的上游阻力:由于膈和其余吸气肌收缩,使得鼻咽部的压力减小,从而使鼻孔与气道鼻咽部之间产生压力梯度,产生鼻气流。甚至在正常状态下,若鼻有相对高的阻力,也会产生紊乱的鼻气流。当然,在鼻气道狭窄和鼻黏膜充血的情况下,鼻气流将会更加紊乱。因此,吸气相鼻的阻力的增加与吸气相的气流之间有着线性关系,即较大的吸气相的气流将会产生不成比例的鼻内负压。在咽内阻力相对较小的情况下,鼻内压约等于咽内压。因此,人们发现鼻气道的阻力将会对管内压产生一个直接显著的影响。换句话说,在其他条件不变的情况下,鼻气道部阻力的增加,将会产生较大的咽内负压,同时咽的截面积减小。气道狭窄的程度取决于每段气道的相对顺应性。

(2) Bernoulli 效果:当气流经过气道时,有两种生理现象可以引起气道管内压的减小,一种是为克服气流阻力所消耗的能量;另一种为 Bernoulli 效果—即随着管径的减小,气流速度增加时使气道从静态转为动态时所需的能量。第一种现象与气流的上游阻力有关。当气流通过阻力部位时,为了克服阻力,会有潜在的能量消耗,从而会引起管内压的减小。第二种现象与气流流经管腔狭窄段时的加速运动有关。如前所述,潜在的气流动能的增加会导致潜在能量即管内压的减少。这两种现象在吸气过程中均可导致咽气道管内压的减小,从而导致咽腔的狭窄。

为了产生能够克服存在于气道内的高阻力的吸气相气流,咽腔内的压力必须低于鼻内压,因为鼻内阻力与气流的速度有着很大的关系,鼻内压下降幅度的增加与气流流速增加

呈线性关系。因此,在没有气流限制的情况下,鼻内压可以引起气管内负压的变化。然而,在吸气相气流限制存在的情况下,相对固定的鼻道不能使得通过气道陷闭段的压力进一步降低。相对地,无论有没有气流限制,咽上游段气道的进行性的狭窄将会产生气道狭窄部位负压的进行性降低,因为此时狭窄部位的能量丧失会增加。如果某些部位气道管腔的截面积减少,会导致流经这些部位气流流速增加,从而使得气流的动能增加,气道侧壁的压力减小,最后可进一步加重气道的狭窄。因此,气道管内压的减小是由气道狭窄段上游能量的丢失和流经最先狭窄部位的气流动能的增加共同决定。

(3) 动态顺应性:吸气相咽气道管内压的增加与咽段的动态顺应性有关。如果在吸气开始时气道的管内压是位于压力-气流曲线上上升段的一个值,那么吸气相管内压的减小,会引起咽气道狭窄,咽截面积减小的程度取决于咽气道动态顺应性,这种机制影响了气道的进一步陷闭。特别气道侧壁压力的减小,将会使得势能转变为动能,使管内压减小,引起吸气相气道的狭窄,进一步引起气道截面积的减小,同时使得经过此气道狭窄段气流流速的增加,这将最终导致管内压的进一步减小,引起恶性循环。人们已在咽部肌肉处于低张状态下的正常个体身上观察到了这种现象。

三、上气道解剖与 OSA 的关系

大部分 CT 及 MRI 检查提示醒觉状态下呼吸暂停者的上气道较常人更窄。一般来说,正常人和 OSA 患者的上气道腭后部位最狭窄。这些研究引申出一个基本的问题:为什么醒觉状态下 OSA 患者的上气道比常人的更窄呢?这可能与上气道周围的软组织结构和颅面结构的改变有关。事实上,对 OSA 患者行头部测量检查发现存在多发性的颅面部畸形,包括下颌体长度的减少(下颌短缩/下颌畸形)、舌骨位置下移及上颌骨后移等。一项荟萃分析证明下颌体长度或下颌骨凸面最后面与最下面两点之间的距离与 OSA 有关。除了这些引起睡眠呼吸暂停的颅面部异常的危险因素之外,上气道软组织结构尺寸的增加也与 OSA 有关。人们通过对睡眠呼吸暂停的患者行 CT 和 MRI 检查,发现他们的软腭、舌、咽旁脂肪垫和咽侧壁的截面积和体积均增加,提示 OSA 患者的软腭及舌体较正常人增大。

(一) 颅面结构

为了了解更多有关睡眠呼吸暂停的发病机制,我们必须知道为什么睡眠呼吸暂停患者上气道的相关解剖结构的尺寸会增大(软组织结构)或缩小(颅面结构)。颅面结构的异常(下颌体长度的减少、舌骨位置下移及上颌骨后移)主要由基因决定,性别与种族亦可能与此相关。研究者通过头部测量法发现颅面结构异常主要见于睡眠呼吸暂停的患者。Guilleminault 等研究睡眠呼吸暂停患者的直系亲属,发现家系成员均有典型的小 SNB[蝶鞍-鼻根-B 点(即下颌牙槽座点-下颌骨外面位于切牙与颏前点之间的最深点;颏前点为下颌骨最前点)之间的角度],长 MPH(下颌骨平面与舌骨之间的距离)及 PAS(后气道空间)的减小。这些发现提示,睡眠呼吸暂停患者的直系亲属有下颌骨短缩和舌骨位置的下移,他们的硬腭高度狭窄的危险性为正常人的 10.9 倍。Mathur 和 Douglas 也发现在匹配了年龄、性别、身高、体重等因素后,有睡眠呼吸暂停的非肥胖患者的直系亲属亦有着类似的发现,即下颌短缩,小下颌,长软腭,宽腭垂及上颌骨后移。另外,人们在对不同种族患者的研究中

也发现颅面结构的异常。研究认为:从统计学上来说,与高加索人及西班牙人相比较,美国印第安人有明显的双上颌前突畸形,而西班牙人比其他种族有着较明显的双上颌后缩畸形。另一项调查研究表明:通过头部测量法测量黑人与高加索人及西班牙人的蝶鞍-鼻根-上颌牙槽座点角(SNA),黑人与高加索人的蝶鞍-鼻根-下颌牙槽座点角(SNB),人们发现其间有不同。所有研究均表明睡眠呼吸暂停患者的颅面结构畸形是可以遗传且由种族决定的。颅面形态学的差异亦与性别相关,高加索男性与女性的后气道空间、后鼻根与软腭之间的距离及下颌骨平面与舌骨之间的距离之间的显著性差异说明了这一点。同时,人们也发现轻度睡眠呼吸暂停的女性患者有着特殊的颅面形态学特征,这些特征包括三角形下巴、地包牙、狭窄的硬腭及Ⅱ度咬合不正。必须进一步研究这些颅面形态学改变,因为这可能有助于阐明性别相关的睡眠呼吸暂停的发病机制。

(二) 软组织结构

如上所述,人们通过对睡眠呼吸暂停的患者行影像学检查发现他们的软腭、舌、咽旁脂肪垫和咽侧壁的截面积和体积均增加。这些软组织结构尺寸的增加将会使上气道变得狭窄,进而使患者睡眠时的气道提前关闭。为什么这些软组织结构在呼吸暂停情况下会增大呢?这在目前仍不清楚,但可能的发病机制包括:①睡眠状态下上气道产生的负压引起的水肿;②肥胖;③原发性肌肉异常/损伤;④遗传/性别因素等。

目前认为,上气道水肿是上气道周围软组织增大的主要原因,CPAP可减轻水肿。这对软腭来说尤为重要,因为在睡眠呼吸暂停事件中它的游离段可拉伸和缩短。最近一项研究表明,通过定量MRI法检测提示和正常人比较睡眠呼吸暂停患者舌肌组织水肿或脂肪成分增加。

肥胖是OSA患者上气道周围软组织结构增大的另一个重要原因。肥胖是成人OSA的主要危险因素。美国流行病学调研表明至少1/3的人群有轻微的肥胖。临床研究及流行病学调查均证明肥胖为OSA的危险因素。一项720人的流行病学调查提示,肥胖为睡眠呼吸紊乱最强烈预测因素。另外,15项以上的临床研究表明,减肥可减轻阻塞性呼吸暂停的严重程度,从而减轻气道的陷闭度(通过测量咽的临界压计算)。威斯康辛州睡眠分层研究表明体重指数增加一个标准差即可使睡眠呼吸暂停的患病率增加3倍。在分层的所有的危险因素中,颈围最能预测睡眠呼吸紊乱的发生,这也在其他的研究中得到证实,同时这也说明与全身肥胖相比较,上身肥胖(脂肪分布于上气道周围)对睡眠呼吸暂停的发展更为重要。

因此,有人推测增加的脂肪组织特别是堆积在咽旁侧壁脂肪垫上的脂肪组织将使气道受压,最终促使睡眠呼吸暂停事件的发生。上气道的影像学研究也证实,呼吸暂停的肥胖患者其咽旁侧壁的脂肪垫体积增大。此外,动物实验表明咽旁侧壁脂肪垫体积的增大会导致气道狭窄,而且发现呼吸紊乱指数与呼吸暂停相关上气道周围的脂肪组织体积有关。研究表明,上气道周围增加的脂肪组织不但可见于肥胖患者,亦可见于有睡眠呼吸暂停的非肥胖者。上气道的MRI检查证明,睡眠呼吸暂停患者的咽旁侧壁的脂肪垫体积比正常人增大的更明显。假设脂肪堆积在咽旁侧壁的脂肪垫上是引起睡眠呼吸暂停的一个基本的危险因素,在这个前提下,上气道还有其他脂肪易堆积位点可使颈围增加,从而导致OSA事件的发生。例如,脂肪堆积在下颌骨下面,舌和软腭之内的部位,这可能与睡眠呼吸暂停的发病机制有关。有人亦在睡眠呼吸暂停患者的腭垂上发现堆积的脂肪。在软腭远端切除的手

术过程中,发现睡眠呼吸暂停患者较常人有过多的脂肪浸润。一般认为,上气道周围的脂肪总量比某一特殊部位的脂肪量更重要。Shelton 等证明,堆积在下颌骨内区域的脂肪会使组织压增加,最终可导致气道受压。

肥胖也可直接使上气道软组织结构的生物力学成分发生改变。肥胖可直接影响上气道周围的肌肉组织而不是通过脂肪堆积来增加患睡眠呼吸暂停的危险。肥胖除了可增加脂肪组织外,也可增加肌群的含量。肥胖者增重中差不多接近 25%~30% 是非脂肪组织。有研究表明,与常人相比较,睡眠呼吸暂停患者腭垂的肌肉含量增加。这些研究可归结为一个假说,即肥胖主要通过增加上气道软组织结构(舌、软腭、咽旁侧壁)的尺寸而不是通过咽旁侧壁脂肪的直接堆积或脂肪垫压迫咽侧壁来增加睡眠呼吸暂停事件发生的危险。一项对正常女性的研究支持上述假说,证实减肥可使咽侧壁(包括咽旁脂肪垫)的尺寸减小,而舌和软腭的尺寸没有显著性改变。这可能与减肥对上气道肌性软组织结构有不同的影响,对咽侧壁的影响较舌或软腭大有关。此外,肥胖/减肥可能会改变上气道的顺应性和上气道肌的力学活性。然而,肥胖为睡眠呼吸暂停的易感因素的机制仍存有争论。但是,影像学研究可增强对肥胖与上气道结构之间关系的理解,比如:①确定上气道脂肪组织的三维重构;②肥胖/减肥时,检查上气道软组织结构(舌、软腭、咽侧壁、咽旁脂肪垫)解剖学上的体积改变;③肥胖/减肥时评估舌、软腭、咽侧壁及咽旁脂肪垫之间的三维生物力学内在关系。

除了肥胖对上气道软组织结构的影响之外,人们经组织学研究发现 OSA 患者上气道的肌肉成分发生改变。一些研究已证明,OSA 患者的颏舌肌较常人的 II 型快收缩纤维增加。有人在英国牧羊犬的胸骨舌骨肌上亦有相似的发现。II 型纤维比 I 型纤维的抗疲劳性差,研究者认为睡眠呼吸暂停患者的上气道肌的重塑是继发性的改变,而不是睡眠呼吸暂停的病因。Friberg 等通过对 21 例打鼾/呼吸暂停者及 10 例非打鼾者行腭咽部肌肉活检,同样发现腭咽部肌肉中 II 型肌纤维数量及其形态学异型性的增加,包括典型的神经源性损伤。这些研究者推测局部的神经源性损伤(如局部切除神经)是继发于打鼾引起的组织振荡伤。Carrera 等研究了 16 例呼吸暂停者及 11 例正常人的颏舌肌的结构和功能,亦有相似的发现,即颏舌肌中 II 型纤维增加,且 II 型纤维极易疲劳,而这些结构和功能的改变可以通过 CPAP 逆转,这也同时表明颏舌肌的结构和功能的改变是睡眠呼吸暂停的结果而不是病因。虽然如此,研究者认为睡眠呼吸暂停患者有着明显的肌肉改变,包括肌肉损伤,这可能会改变上气道肌的构型。

以下证据说明遗传因素在调节上气道软组织结构中发挥重要作用:①一些有单基因或染色体缺陷的个体如特雷歇·柯林斯综合征、唐氏综合征、阿佩尔综合征有高的睡眠呼吸暂停发病率;②OSA 有家族聚集性;③有人通过对睡眠呼吸暂停患者的亲属及随机选择的邻居进行研究,发现患者的直系亲属有接近两倍的患病危险,且患此病家族成员越多,其患病的危险就越大。同时,一些研究也进一步证实,睡眠呼吸暂停患者颅面结构畸形的家族聚集性,从而为睡眠呼吸暂停骨骼的危险因素提供遗传学证据。因此,睡眠呼吸暂停有基因易感性。然而,上气道软组织结构的遗传学特性并未得到很好的研究。众所周知,巨舌症是唐氏综合征患儿患睡眠呼吸暂停的危险因素,但除此以外就没有其他证据了。虽然如此,舌、软腭及咽侧壁的体积大小可能由基因决定。关于上气道软组织结构的增大是否有家族聚集性需进一步研究,这可通过 MRI 检查进行,因为它可以定量分析 OSA 患者的组织

结构的危险度, MRI 同时还可以重建颅面的三维结构, 检查上气道软组织的形态学以及颈部的脂肪分布及所有可能的重要危险因素。

性别可能在上气道软组织结构的大小方面起重要作用。为了证明上气道管径及周围软组织结构与性别的关系, Whittle 等选择正常男性与女性组, 在匹配了年龄和体重后, 运用 MRI 进行检查, 发现两组气道最小截面积的大小没有显著性差异。尽管男女在软腭部位的气道平均截面积相似, 但男性软腭下部位的气道截面积明显较女性的大。这些数据提示, 至少男女的气道在某些部位很相似, 然而, 没有进行更为重要的上气道软组织体积学方面的检查, 尚需要进一步研究。

除此之外, Whittle 等亦研究了上气道周围软组织结构的性别差异, 发现女性的颈围较男性小, 因此可假设女性的上气道软组织(舌、软腭、咽侧壁、咽旁脂肪垫)临界尺寸较男性小。另外, 我们知道男女的脂肪分布不同, 女性脂肪主要分布于下身及四肢, 而男性脂肪主要分布于上身及躯干。因此, 我们可假设男性的上气道周围的脂肪组织特别是分布于咽旁侧壁脂肪垫上的脂肪较女性多。然而, Whittle 等的研究没能证明这一假说, 他们发现正常男女的上气道周围脂肪分布没有显著性差异, 但他们发现男性总的颈部软组织体积较女性大, 这增加的组织可能与其他上气道软组织的增大有关。男性的平均舌及软腭的截面积较女性大。遗憾的是, 他们没有研究咽侧壁, 如果研究了咽侧壁, 他们可能会发现男性的上气道组织增加。为确定性别与上气道软组织的关系, 仍需进一步的探讨。

(姚苏梅 黎燕群 胡 玲)

参 考 文 献

- Arens R, Marcus CL. 2004. Pathophysiology of upper airway obstruction: a developmental perspective. *Sleep*, 27: 997 ~ 1019
- Berry RB, Randall M. 2005. Abnormal upper airway sensation in OSA—cause or effect? *Sleep*, 28: 542 ~ 544
- Bradford A, McGuire M, O'Halloran KD. 2005. Does episodic hypoxia affect upper airway dilator muscle function? Implications for the pathophysiology of obstructive sleep apnoea. *Respir Physiol Neurobiol*, 147: 223 ~ 234
- Carrera M, Barbe F, Sauleda G et al. 1999. Patients with obstructive sleep apnea exhibit genioglossus dysfunction that is normalized after treatment with continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med*, 159: 1960 ~ 1966
- Carrera M, Barbe F, Sauleda J et al. 2004. Effects of obesity upon genioglossus structure and function in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*, 23: 425 ~ 429
- Friberg D, Ansved T, Borg K et al. 1998. Histological indications of a progressive snorers disease in an upper airway muscle. *Am J Respir Crit Care Med*, 157: 586 ~ 593
- Goldberg AN, Schwab RJ. 1998. Identifying the patient with sleep apnea: upper airway assessment and physical examination. *Otolaryngol Clin North Am*, 31: 919 ~ 930
- Guilleminault C, Partinen M, Hollman K et al. 1995. Familial aggregates in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*, 107: 589 ~ 595
- Gumery PY, Roux-Buisson H, Meignen S et al. 2005. An adaptive detector of genioglossus EMG reflex using Berkner transform for time latency measurement in OSA pathophysiological studies. *IEEE Trans Biomed Eng*, 52: 1382 ~ 1389
- Huang Y, White DP, Malhotra A. 2005. The impact of anatomic manipulations on pharyngeal collapse: results from a computational model of the normal human upper airway. *Chest*, 128: 1324 ~ 1330
- Jordan AS, Wellman A, Edwards JK et al. 2005. Respiratory control stability and upper airway collapsibility in men and women with obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol*, 99: 2020 ~ 2027
- Jordan AS, White DP, Fogel RB. 2003. Recent advances in understanding the pathogenesis of obstructive sleep apnea. *Curr Opin*

- Pulm Med,9;459 ~ 464
- Katz ES, Marcus CL, White DP. 2006. Influence of airway pressure on genioglossus activity during sleep in normal children. *Am J Respir Crit Care Med*,173;902 ~ 909
- Li HY, Chen NH, Lee LA et al. 2004. Use of morphological indicators to predict outcomes of palatopharyngeal surgery in patients with obstructive sleep apnea. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*,66;119 ~ 123
- Lowe AA, Fleetham JA, Adachi S et al. 1995. *Am J Orthod Dentofac Orthoped*,107;589 ~ 595
- Mathur R, Douglas NJ. 1995. Family studies in patients with sleep apnea-hypopnea syndrome. *Ann Intern Med*,122;174 ~ 178
- Prachartam N, Hans MG, Strol KP et al. 1994. Upright and supine cephalometric evaluation of obstructive sleep apnea syndrome and snoring subjects. *Angle Orthod*,64;63 ~ 73
- Ryan CM, Bradley TD. 2005. Pathogenesis of obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol*,99;2440 ~ 2450
- Schwab RJ, Gupta KB, Drouot G et al. 1996. Upper airway soft tissue structural changes with a dental appliance in apneics. *Am J Respir Crit Care Med*,153;A719
- Schwab RJ, Pack AI, Gupta KB et al. 1996. Upper airway and soft tissue structural changes induced by CPAP in normal subjects. *Am J Respir Crit Care Med*,154;1106 ~ 1116
- Schwab RJ, Pasirstein M, Kaplan L et al. 2006. Family aggregation of upper airway soft tissue structures in normal subjects and patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*,173;453 ~ 463
- Schwab RJ. 2005. Genetic determinants of upper airway structures that predispose to obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol*,147;289 ~ 298
- Shelton KE, Gay SB, Hollowell DE et al. 1993. Mandible enclosure of the upper airway and weight in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*,148;195 ~ 200
- Svanborg E. 2005. Impact of obstructive apnea syndrome on upper airway respiratory muscles. *Respir Physiol Neurobiol*,147;263 ~ 272
- Tsuiki S, Almeida FR, Lowe AA et al. 2005. The interaction between changes in upright mandibular position and supine airway size in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*,128;504 ~ 512
- Wellman A, Jordan AS, Malhotra A et al. 2004. Ventilatory control and airway anatomy in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*,170;1225 ~ 1232
- White DP. Pathogenesis of obstructive and central sleep apnea. 2005. *Am J Respir Crit Care Med*,172;1363 ~ 1370
- Whittle AT, Marshall I, Mortimore IL et al. 1999. Neck soft tissue and fat distribution; comparison between normal men and women by magnetic resonance imaging. *Thorax*,54;323 ~ 328
- Wittels EH, Thompson S. 1990. Obstructive sleep apnea and obesity. *Otolaryngol Clin North Am*,23;751 ~ 760
- Yang C, Woodson BT. 2003. Upper airway physiology and obstructive sleep-disordered breathing. *Otolaryngol Clin North Am*,36;409 ~ 421
- Yucel A, Unlu M, Haktanir A et al. 2005. Evaluation of the upper airway cross-sectional area changes in different degrees of severity of obstructive sleep apnea syndrome; cephalometric and dynamic CT study. *AJNR Am J Neuroradiol*,26;2624 ~ 2629

第二章 睡眠中上气道的生物力学

一、引言

迄今为止,通过利用声反射技术、CT 扫描或 MRI 等技术,人们已经认识到,睡眠呼吸暂停患者和正常人的上气道直径及组织形态学有所不同。但是,醒觉状态下的上气道呼吸气流流量曲线及咽阻力测量值在两组中并没有特殊的生理学差别。同样,神经生理学的研究表明,睡眠状态下各种不同程度气道阻塞观察组患者中并没有上气道神经调控的紊乱。

我们可以研究睡眠发生前上气道的病理生理,因为其最终可能解释引起气道陷闭的睡眠相关机制。一个恰当的类比就是运动生理学研究表明,通过比较运动和静息状态可知,最大通气量相当于静息状态下第一秒用力呼气量($FEV_{1.0}$);另一方面,仍有某些生理改变,如气体交换,只在运动时发生,而不是睡眠学可以预示的,因此,运动学的研究是十分必要。

本章目的如下:①通过已经建立的睡眠呼吸理论来复习气道的机械学。②重点研究睡眠或类睡眠(麻醉)状态下上气道的生物力学机制。③建立一个特殊的模型来研究上气道陷闭的机制及相关的神经因素。

二、上气道陷闭的位点

最初,Remmers 研究表明:OSA 患者睡眠中上气道陷闭主要在软腭至声门入口之间。Hudgel 及 Shepard 和 Thawley 进一步研究证明,无论是腭后还是舌后在气道陷闭中均占主导地位,这可与特殊的介入治疗相联系。这些研究表明,不同患者之间气道的陷闭不同,同一患者气道陷闭的位点也非单一的。Launois 等利用光电鼻咽镜技术观察睡眠状态下的患者,发现近半数患者有鼻咽部的狭窄,另半数患者在口和咽下部狭窄。进一步研究表明,上气道陷闭始于口咽部,并逐渐向咽下部位进展。近来动态观察结果强力提示,无论气道陷闭的起始位点如何,上气道的整个咽段均参与其中。

三、解剖相关知识

众所周知,气道咽段以及鼻后孔至声门上区的解剖是很复杂的。尽管其周围有许多骨组织,气道的口径及功能主要通过骨骼肌(包括气道壁内肌、舌肌、舌骨上肌及舌骨下肌)的神经肌肉激活形式的改变来调节。从机能上看,气道可分为鼻咽段和口咽段、咽下段,前者的陷闭受软腭的限制,而后的陷闭可下延至杓状会厌襞。

如前所述,醒觉状态下,睡眠呼吸障碍患者的气道口径明显的比正常人的小。此外,利