

脑卒中合并阻塞性睡眠呼吸暂停患者的预后及治疗策略

伍琦¹ 张丽霞¹ 陆甘² 王彤^{1,3}

阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)是临床常见的一种疾病,它是由于上气道的阻塞,导致睡眠中反复发生的呼吸暂停和低通气而导致的低氧血症和高碳酸血症,即每晚6—8h睡眠过程中,发生呼吸暂停(睡眠中口鼻气流中止超过10s以上)及低通气(睡眠过程中呼吸气流强度或幅度较基础水平降低达50%以上,并伴有血氧饱和度较基础水平下降 $\geq 4\%$ 或微觉醒)反复发作达30次以上或睡眠呼吸暂停低通气指数(apnea hypopnea index, AHI) > 5 次/h。

OSA可以通过影响交感神经活化、下丘脑—垂体—肾上腺轴、氧化应激、炎症渠道活化以及脂肪因子变化等影响全身多系统、多器官,对其造成损害,同时OSA患者夜间睡眠质量欠佳,导致白天嗜睡、精神行为异常、头晕乏力,工作效率降低^[1-2]。

卒中患者中OSA的发病率相当高,相比于正常成年人中2%—11%^[3]的发病率,脑卒中患者中,OSA的患病率高达43%—72%^[4-14]。OSA与脑卒中谁是因,谁是果,目前尚不十分清楚。但目前已有大量研究证明OSA是脑卒中的一项独立危险因素^[4-5],它可以影响机体内环境代谢而引起血管内皮病变,导致脑血管疾病的发生。但脑卒中患者中,OSA的发病率相比于非卒中患者明显增高。这一比例增高的机制目前国内外认为可能是由于脑卒中后特定部位受损从而影响了上气道及其周围肌群,导致其功能失调^[6]。临床主要表现为吞咽困难、饮水呛咳、声音嘶哑及伸舌异常。Martínez-García^[7]与张维^[8]发现急性脑梗死患者中吞咽困难组中的OSA发病率高,并且中、重度睡眠呼吸紊乱的发生率显著高于非吞咽困难组。这在一定程度上证实脑卒中吞咽功能失调与OSA发生相关。

1 阻塞性睡眠呼吸暂停对脑卒中预后的影响

早在1996年Good等^[9]发现合并睡眠呼吸障碍(sleep disordered breathing, SDB)的患者较不合并在卒中发生3个月及12个月时改良Barthel指数评分更低,1年的死亡率增加。OSA患者反复的夜间呼吸暂停、低氧血症,致使患者的内环境更难以控制。

1.1 对功能预后的影响

陈小红等^[6]发现合并OSA的脑卒中组在3个月、6个月的改良Barthel指数、NHSS、改良Rankin评分明显低于非OSA组。Yan-Fang等^[10]对合并SDB的卒中患者进行研究发现,与非OSA组相比,合并OSA的卒中患者发病3个月后的功能会更差,且与卒中发病部位无相关。

Kaneko Y等^[11]对61例脑卒中患者研究发现,合并OSA的卒中患者功能独立性评分(functional independence measure, FIM)比不合并者低,平均住院时间延长14d(40%)或16d(30%),且这些患者在出院后神经功能预后较不合并者差。此外该研究发现:AHI每上升10个单位,FIM评分降低2.3分。这在一定程度上说明卒中患者OSA的严重程度与其病情恢复及功能预后是相关的。Turkington等^[12]通过对161例发病24h内的卒中患者行夜间PSG监测,并在6个月后进行改良Barthel指数评分,提出脑卒中患者AHI值的大小及卒中的严重程度是功能预后的独立预测因素。合并OSA的卒中患者功能预后较差的原因,一方面是OSA反复的低氧与高碳酸血症引起内环境的不稳定,不利于脑卒中疾病本身的恢复;另一方面是夜间反复微觉醒导致患者白天精神欠佳,不能集中于康复训练,不利于患者功能的康复。

尽管多项研究发现OSA可以导致卒中患者的功能预后更差,然而持相反观点的研究也大有存在。Parra等^[13]对161例患者进行为期2年的连续追踪发现,卒中患者的AHI > 10 或者AHI > 30 并不是卒中患者急性期、稳定期或者恢复期的神经功能预后差的影响因素。Bassetti等^[14]的研究发现卒中后6个月的功能预后(改良Rankin评分与改良Barthel指数)与AHI值的大小无关。卒中后发生的OSA可能是由于上气道及其周围肌肉功能失调导致,随着时间的推移,病情好转,上气道周围肌肉功能的逐渐恢复,AHI值较前下降,有利于卒中患者功能的恢复。

1.2 对脑卒中生存率的影响

Turkington等^[12]发现合并OSA的脑卒中患者与不合并者相比,病情平稳所需时间更长,6个月后的死亡率更高,平均寿命更短。Bassetti等^[14]发现卒中患者远期死亡率与最初

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2012.02.026

1 南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)康复医学科,南京,210029; 2 江苏省省级机关医院呼吸科; 3 通讯作者
作者简介:伍琦,女,硕士研究生; 收稿日期:2011-05-31

OSA 严重程度(AHI值)相关。SAhlin等^[15]对151例患者进行了为期10年连续的跟踪随访调查证实这一观点,并发现AHI>15的卒中患者相比于AHI<15的患者的死亡风险更高,比不合并OSA的患者死亡率增加了75%,且AHI这个因素是独立于年龄、性别、BMI、习惯性吸烟、高血压、糖尿病、房颤、微意识状态评分及ADL评分的。Mansukhani等^[16]则认为卒中之前就有OSA的患者急性脑梗后1个月内的死亡率是卒中之前不合并OSA的5倍,并且在校正年龄及卒中严重程度影响后,前者在同等时间出院后的生活能力较后者明显差;并认为卒中之前已合并的OSA是卒中患者死亡及较差功能预后的一项独立危险因素。OSA影响患者的生存率主要与OSA导致机体代谢紊乱相关。卒中前已患OSA的患者或是卒中急性期OSA较严重的患者,夜间反复低氧程度较重,可能导致卒中后可逆恢复区域出现不可逆的损害,同时反复夜间低氧,导致机体内环境难以稳定,致使卒中后病情较重且难以控制。

2 脑卒中患者合并阻塞性睡眠呼吸暂停的治疗策略

OSA在卒中患者的高发病率,以及它对卒中患者日常生活功能预后及生存率的影响导致人们寻求一种有效治疗OSA的手段。目前国内外对OSA的主要治疗有持续性正压通气(continuous positive airway pressure, CPAP)、口腔矫治器(oral appliances therapy, OAT)、体位疗法、手术、辅助疗法有减肥、戒烟、慎用镇静安眠药等。

2.1 持续性正压通气治疗

CPAP是目前国内外OSA患者最主要的治疗方法。CPAP可以使患者的AHI值降至0。在非卒中的OSA患者中,平均每晚3h的CPAP治疗,患者治疗4周后就可有明显的临床受益^[17]。

Marin等^[18]对2000例患者进行长达10.1年的跟踪研究发现长期CPAP治疗(每日至少4h)能降低合并严重OSA卒中患者的致死或非致死性心血管疾病的死亡率,Martínez-García^[19-20]与Buchner等^[21]证实这一观点,并且认为CPAP治疗也能降低轻度OSA患者心血管事件的发生率。Wessendorf等^[22]与马丽娜等^[23]认为与不接受CPAP治疗者相比,接受治疗OSA卒中患者的神经功能评分明显增高,并认为CPAP可以尽早改善患者的日常生活能力,减少神经功能缺损,提高回归社会的能力。Ryan等^[24]提出接受CPAP治疗的合并OSA的卒中患者在白天嗜睡程度,运动功能测试,肢体运动功能的恢复程度及抑郁程度都有显著改善;同时Ryan认为CPAP能降低患者的死亡率,但只有在卒中发生早期(卒中发生3—5天)开始接受CPAP治疗才可以降低死亡率。Parra O等^[25]也认为只有早期(卒中发生3—5天)接受CPAP治疗,才可提高神经功能的恢复;其认为CPAP治疗可

以完全纠正夜间低氧血症,增强患者血氧饱和度,改善卒中患者的功能预后,但是脑卒中急性期部分脑组织并未完全坏死,还处于可逆的可恢复状态,OSA的反复缺氧不利于卒中的恢复,反而加重患者的脑部损害,有可能致使半暗带成为坏死区,而CPAP能改善机体氧供,增加脑血流,促进半暗带的恢复。

尽管CPAP在OSA治疗中起的作用很大,然而很多研究发现患者对CPAP治疗的依从性不高,这可能与CPAP使用时引起患者的不舒服感、对患者夜间睡觉的干扰,或是没有明显的神经及功能改变等因素相关。很多研究过程中发现很多合并睡眠呼吸功能障碍的卒中患者不能忍受CPAP治疗,依从性较差,不能长期坚持使用^[17-25]。

2.2 口腔矫治器的应用

口腔矫治器是除CPAP外首选的用于治疗OSA的无创治疗。它可以直接增大上气道开口的横截面积。2006年,美国睡眠医学学会推荐轻、中度的不愿意使用CPAP治疗的OSA患者可以将OAT作为首选治疗^[26]。三个月的OAT可降低轻、中、重度OSA患者的AHI值^[27]。且OAT可降低患者血压,以降低收缩压为主,降压效果与CPAP类似^[28],提高心脏的自律性^[29]。并且OAT的长期依从性较CPAP高^[26-29]。

但是OAT在合并OSA卒中患者中的应用目前国内外尚无研究报道。OAT是否能纠正合并OSA的卒中患者夜间的反复低氧及改善患者的血氧饱和度,改善其神经功能预后及生存率目前尚无此方面的报道。

2.3 体位疗法

仰卧位时悬雍垂及舌根后坠,堵塞气道开口,据报道由于体位原因诱导的OSA的发生率达50%^[30]。目前国内外推荐的体位疗法主要是针对轻中度OSA患者。体位疗法主要是保持侧卧位睡眠,且睡眠过程中下颌轻度上抬,以增大气道开口直径。约50%轻度及19%中度的OSA患者在侧卧位睡眠3个月后检查AHI<5^[31]。研究发现由于体位因素导致的轻、中度OSA患者在行体位治疗后与CPAP治疗效果是等价的,但是在重度OSA患者中治疗效果较CPAP差^[32]。Ok-senberg^[30]与Svatikova^[33]等发现使用体位疗法仅3个月的患者AHI值较对照组下降,轻中度OSA患者的血氧饱和度提高。且体位疗法停止后,约38%的患者仍然会保持正确的睡觉体位,诉睡眠质量及白天精神状况较前好转。

体位疗法主要针对轻、中度的OSA患者,且主要是针对由于体位因素诱导发生的OSA,但是卒中后OSA的发生常由于上气道周围肌肉功能失调所造成,因此体位疗法对合并OSA的卒中患者的疗效尚不明确,Svatikova^[33]等首次对合并OSA的卒中患者使用体位疗法,发现体位疗法能降低OSA患者的严重程度,但是对卒中患者的功能预后无影响。

2.4 手术疗法

可以解除上气道存在的结构性狭窄因素,是一种根治OSA的方法。目前主要的手术疗法有鼻中隔矫正术、鼻息肉摘除术、鼻甲切除术、悬雍软腭咽成形术、激光辅助咽成形术、低温射频消融术及正颌手术等。但是手术疗法有创,因此在卒中患者中一般不选择该方法。

2.5 药物治疗

国内外在动物及临床试验中有应用以下几类药物药物治疗OSA:单胺或5-羟色胺调节剂(米氮平、普罗替林、昂丹司琼)、胆碱酯酶抑制剂(毒扁豆碱、多奈哌齐)、茶碱(氨茶碱)、碳酸酐酶抑制剂(乙酰唑胺)以及其他神经传导物质。偶有动物或临床试验研究报道昂丹司琼、毒扁豆碱可降低OSA患者的AHI值,但是重复试验有时并不能达到类似结果^[34-35],且这几类药物不良反应较大,因此目前药物治疗在临床尚无广泛应用,而针对卒中合并OSA的药物治疗,尚无研究报道。但是临床上常通过选择能控制血糖、血压、血脂等的药物改善机体代谢从而间接治疗OSA。

3 小结

卒中患者中OSA呈高发状态,会不同程度地影响卒中后患者的预后,对卒中后患者神经功能、运动能力的恢复及其生存率产生极其不利的影响。目前认为卒中后OSA发生率增高的原因可能与偏瘫后导致口咽部肌群功能紊乱有关。

CPAP被证明是最有效纠正此类患者的内环境,并能促进卒中患者功能恢复的治疗手段,但依从性差,一种改良口罩使得CPAP在治疗过程中可以被使用的时间更久^[36]。合并OSA的卒中患者在其康复训练方案中有必要加入这些治疗,以降低患者的死亡率及致残率,改善患者的远期预后。而口腔矫治器及体位疗法则针对轻中度OSA患者,二者是否对合并OSA卒中患者远期预后有效尚未得到临床证明。

有关OSA对脑卒中的影响及其治疗方法的应用研究尚处于初期阶段:①OSA对卒中后功能恢复及生存率影响的机制尚不十分明确,有待于进一步的研究;②明确卒中后增加OSA的原因,针对口咽部肌群功能紊乱进行干预和治疗是一个更有意义的研究课题。

参考文献

- [1] 区丽明,彭继海,李琳,等.睡眠行为干预对卒中住院康复患者神经功能恢复的影响[J].中国康复医学杂志,2010,25(8):802—803.
- [2] 王宁群,李宗信,黄小波,等.脑梗死后焦虑与睡眠障碍及卒中特异性生存质量的关系[J].中国康复医学杂志,2010,25(7):655—658.
- [3] Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea[J]. Proc Am Thorac Soc, 2008, 5(2):136—143.
- [4] Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death[J]. N Engl J Med, 2005, 353(19):2034—2041.
- [5] McNicholas WT, Bonsignore MR. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities[J]. Eur Respir J, 2007, 29(1):156—178.
- [6] 陆敏,孟玲,彭军.神经肌肉电刺激疗法与电针治疗卒中后吞咽障碍的疗效对比研究[J].中国康复医学杂志,2010,25(2):135—138.
- [7] Martínez-García MA, Galiano-Blancart R, Soler-Cataluña JJ, et al. Improvement in nocturnal disordered breathing after first-ever ischemic stroke: role of dysphagia[J]. Chest, 2006, 129(2):238—245.
- [8] 张维,张杰,柳开忠,等.脑梗死患者吞咽困难与睡眠呼吸紊乱的相关性研究[J].中国医师杂志,2010,12(5):633—634.
- [9] Good DC, Henkle JQ, Gelber D, et al. Sleep-disordered breathing and poor functional outcome after stroke[J]. Stroke, 1996, 27(2):252—259.
- [10] Yan-fang S, Yu-ping W. Sleep-disordered breathing: impact on functional outcome of ischemic stroke patients[J]. Sleep Med, 2009, 10(7):717—719.
- [11] Kaneko Y, Hajek VE, Zivanovic V, et al. Relationship of sleep apnea to functional capacity and length of hospitalization following stroke[J]. Sleep, 2003, 26(3):293—297.
- [12] Turkington PM, Allgar V, Bamford J, et al. Effect of upper airway obstruction in acute stroke on functional outcome at 6 months[J]. Thorax, 2004, 59(5):367—371.
- [13] Parra O, Arboix A, Bechich S, et al. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 161(2 Pt 1):375—280.
- [14] Bassetti CL, Milanova M, Gugger M. Sleep-disordered breathing and acute ischemic stroke: diagnosis, risk factors, treatment, evolution, and long-term clinical outcome[J]. Stroke, 2006, 37(4):967—972.
- [15] Sahlin C, Sandberg O, Gustafson Y, et al. Obstructive sleep apnea is a risk factor for death in patients with stroke: a 10-year follow-up[J]. Arch Intern Med, 2008, 168(3):297—301.
- [16] Mansukhani MP, Bellolio MF, Kolla BP, et al. Worse outcome after stroke in patients with obstructive sleep apnea: an observational cohort study[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2010, 28(10):979—984.
- [17] Engleman HM, Martin SE, Deary IJ, et al. Effect of CPAP therapy on daytime function in patients with mild sleep apnoea/hypopnoea syndrome[J]. Thorax, 1997, 52(2):114—119.
- [18] Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study[J]. Lancet, 2005, 365(9464):1046—1053.
- [19] Martínez-García MA, Galiano-Blancart R, Román-Sánchez P, et al. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea prevents new vascular events after ischemic stroke[J]. Chest, 2005, 128(4):2123—2129.
- [20] Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Ejarque-Martínez L, et al. Continuous positive airway pressure treatment reduces mortality in patients with ischemic stroke and obstructive sleep apnea: a 5-year follow-up study[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2009, 180(1):36—41.
- [21] Buchner NJ, Sanner BM, Borgel J, et al. Continuous positive airway pressure treatment of mild to moderate obstructive sleep apnea reduces cardiovascular risk[J]. Am J Respir Crit

Care Med, 2007, 176(12):1274—1280.

[22] Wessendorf TE, Wang YM, Thilmann AF, et al. Treatment of obstructive sleep apnoea with nasal continuous positive airway pressure in stroke[J]. Eur Respir J, 2001, 18(4):623—629.

[23] 马丽娜,邓丽影,李兴,等.Auto-CPAP干预队脑梗死合并OSAHS患者预后的影响[J].实用临床医学,2008,9(5):39—40.

[24] Ryan CM, Bayley M, Green R, et al. Influence of continuous positive airway pressure on outcomes of rehabilitation in stroke patients with obstructive sleep apnea[J]. Stroke, 2011, 42(4):1062—1067.

[25] Parra O, Sánchez-Armengol A, Bonnin M, et al. Early treatment of obstructive apnoea and stroke outcome: a randomised controlled trial[J]. Eur Respir J, 2011, 37(5):1128—1136.

[26] Kushida CA, Morgenthaler TI, Littner MR, et al. Practice parameters for the treatment of snoring and Obstructive Sleep Apnea with oral appliances: an update for 2005[J]. Sleep, 2006, 29(2):240—243.

[27] Deane SA, Cistulli PA, Ng AT, et al. Comparison of mandibular advancement splint and tongue stabilizing device in obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial[J]. Sleep, 2009, 32(5):648—653.

[28] Lam B, Sam K, Lam JC, et al. The efficacy of oral appliances in the treatment of severe obstructive sleep apnea[J]. Sleep Breath, 2011, 15(2):195—201.

[29] Coruzzi P, Gualerzi M, Bernkopf E, et al. Autonomic cardiac modulation in obstructive sleep apnea: effect of an oral jaw-positioning appliance[J]. Chest, 2006, 130(5):1362—1368.

[30] Oksenberg A, Silverberg D, Offenbach D, et al. Positional therapy for obstructive sleep apnea patients: A 6-month follow-up study[J]. Laryngoscope, 2006, 116(11):1995—2000.

[31] Permut I, Diaz-Abad M, Chatila W, et al. Comparison of positional therapy to CPAP in patients with positional obstructive sleep apnea[J]. J Clin Sleep Med, 2010, 6(3):238—243.

[32] Skinner MA, Kingshott RN, Filsell S, et al. Efficacy of the 'tennis ball technique' versus nCPAP in the management of position-dependent obstructive sleep apnoea syndrome[J]. Respirology, 2008, 13(5):708—715.

[33] Svatikova A, Chervin RD, Wing JJ, et al. Positional therapy in ischemic stroke patients with obstructive sleep apnea[J]. Sleep Med, 2011, 12(3):262—266.

[34] Prasad B, Radulovacki M, Olopade C, et al. Prospective trial of efficacy and safety of ondansetron and fluoxetine in patients with obstructive sleep apnea syndrome[J]. Sleep, 2010, 33(7):982—989.

[35] Hedner J, Kraiczi H, Peker Y, et al. Reduction of sleep-disordered breathing after physostigmine[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2003, 168(10):1246—1251.

[36] Brown DL, Concannon M, Kaye AB, et al. Comparison of two headgear systems for sleep apnea treatment of stroke patients[J]. Cerebrovasc Dis, 2009, 27(2):183—186.

• 编者-作者-读者 •

关于本刊稿件处理流程的解释

编辑部日常接到作者电话中最多的是关于询问稿件处理情况的,比如说,询问稿件何时才可以审回? 稿件修回后还要多久才可以发表?

下图是本刊稿件处理流程的简单示意。目前审稿的平均周期在1个半月左右,发稿的平均周期(投稿日期—发表日期)在6—10个月。

本刊稿件处理流程示意图

