

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.08.038

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.08.038>

肺气肿影响重叠综合征患者夜间睡眠机制的研究进展

夏茸¹, 王慧¹ 综述 万毅新² 审校

(1. 兰州大学第二临床医学院, 兰州 730030; 2. 兰州大学第二医院呼吸科, 兰州 730030)

[摘要] 慢性阻塞性肺疾病和阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征同时发生称为重叠综合征。重叠综合征患者可同时出现肺通气、换气功能障碍和睡眠呼吸暂停, 最终导致更严重的低氧血症及高碳酸血症, 使患者夜间反复觉醒, 破坏睡眠结构和夜间呼吸稳定性, 加重病情, 重叠综合征患者住院率、病死率均增加。慢性阻塞性肺疾病患者肺过度充气会导致觉醒阈值降低, 且慢性阻塞性肺疾病患者伴有低觉醒阈值是重叠综合征患者发病的主要因素之一。因此, 对肺气肿和觉醒阈值关系的研究以及肺气肿刺激重叠综合征患者夜间觉醒机制的探索, 可以从另一方面解释重叠综合征较单一疾病睡眠质量更差的原因, 并为筛查低觉醒阈值患者提供一定依据。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病; 阻塞性睡眠呼吸暂停; 肺气肿; 觉醒

Research progress of the mechanism of emphysema affecting nocturnal sleep in patients with overlap syndrome

XIA Rong¹, WANG Hui¹, WAN Yixin²

(1. Second School of Clinical Medicine, Lanzhou University, Lanzhou 730030; 2. Department of Respiratory Medicine, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, China)

Abstract The co-occurrence of chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea hypopnea syndrome is called "overlap syndrome". In patients with overlap syndrome, pulmonary ventilation, ventilation dysfunction and sleep apnea can occur simultaneously, which eventually leads to more severe hypoxemia and hypercapnia. As a result, patients are awakened repeatedly at night, with damaged sleep structure and nighttime respiratory stability, aggravated condition, and increased hospitalization rate and the mortality of overlap syndrome patients. Pulmonary hyperinflation in patients with chronic obstructive pulmonary disease will lead to the reduction of arousal threshold. And chronic obstructive pulmonary disease accompanied by low arousal threshold in patients is one of the main factors of the onset of overlap syndrome patients; therefore, the research about the relation between emphysema and arousal threshold and the exploration of nighttime awakening mechanism in patients with emphysema stimulus overlap syndrome can explain from another perspective, the reason why the overlap

收稿日期 (Date of reception): 2020-08-10

通信作者 (Corresponding author): 万毅新, Email: 1019374153@qq.com

基金项目 (Foundation item): 甘肃省教育厅高等学校科研项目 (2018B-014)。This work was supported by the Scientific Research Project of Colleges and Universities of Education Department of Gansu Province, China (2018B-014).

syndrome has worse sleep quality than the single disease, and provide some basis for screening patients with low arousal threshold.

Keywords chronic obstructive pulmonary disease; obstructive sleep apnea; pulmonary emphysema; arousal

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)和阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea, OSA)均为呼吸系统常见病。1985年, Flenley^[1]将这二者同时发生称为重叠综合征(overlap syndrome, OS)。根据国内一项流行病学调查^[2], 中国40岁以上人群中COPD、OSA、OS的患病率分别为13.7%、4.1%、1%。已经诊断为COPD或OSA的患者, 其OS的患病率要比未患COPD和OSA的人群高^[3], 这可能与COPD患者肺气肿可降低觉醒阈值有关^[4], 觉醒阈值是OSA发病的非解剖因素之一, 二者相互影响, 使得OS患病率升高, 并且轻微的呼吸道阻塞即可导致低觉醒阈值患者觉醒, 使患者睡眠片段化, 夜间呼吸稳定性降低, 患者病情加重, 住院次数增多, 病死率增高。因此, 本文就肺气肿与觉醒二者关系与其刺激觉醒的机制进行探讨研究, 为早期筛查低觉醒阈值患者提供依据。

1 COPD与OSA相互作用对通气的影响

COPD患者发生肺气肿可通过稳定上气道来改善通气, OSA上气道阻力增加与神经呼吸驱动力增加有关^[5], 通过补偿COPD患者夜间睡眠时神经驱动的减少来阻止通气的进一步减少。但同时肺气肿也可降低觉醒阈值, 低觉醒阈值使OSA发病, 进一步加重COPD患者下呼吸道炎症^[6], COPD也会加重OSA患者鼻咽炎^[7], 二者相互作用, 影响OS患者通气, 加重病情, 使OS患者的低氧血症、高碳酸血症较单一疾病时更严重, 睡眠质量更差。

1.1 COPD和OSA的相互作用可改善OS患者通气

COPD的肺气肿表型可以降低患OSA的可能性^[8]。肺过度充气可通过降低睡眠时上呼吸道的临界关闭压力, 改善OSA的发展^[9], 并且胸部CT显示的气体捕获程度与呼吸暂停低通气指数(apnea-hypopnea index, AHI)呈负相关^[10]。Zhu等^[11]对就诊于4所中国三甲医院且符合研究的纳入标准的766名受试者行肺功能检查和多导睡眠图(polysomnogram, PSG), 其中单纯COPD患者246例, OS患者520例, 采用多元回归分析了1秒用力呼气量(forced expiratory volume in 1 second,

FEV₁)和AHI之间的相关性, 发现FEV₁与AHI在OS患者中呈显著正相关($P < 0.01$); 同样, FEV₁/用力肺活量(forced volume vital capacity, FVC)%也与AHI呈显著正相关($P < 0.01$), 按照FEV₁占预计值的百分比(%pred)对OS患者的气流受限严重程度分级时, 轻、中度气流受限的患者AHI明显高于重度患者。上述结果表明, COPD患者的气流受限越严重, 肺过度充气致肺容量越大, OSA的严重程度越低。重度COPD患者由于肺容量增加, 对气管和上呼吸道的纵向牵引力增加, 使气道的结构更为稳固, 改善患者通气, 使OS患者在睡眠期间上气道阻塞较轻、中度气流受限的COPD患者及单纯OSA患者减轻^[12], 最终表现为重度COPD的OS患者的呼吸事件次数减少。

COPD患者的睡眠相关通气不足主要与神经呼吸驱动的减少有关^[13], 而OSA上气道阻力增加与神经呼吸驱动力增加有关^[5]。广州呼吸疾病研究所^[5]在白天对19例单纯COPD患者、16例OS患者、14例OSA患者和12位健康受试者行肺功能检查, 夜间行PSG, 在行睡眠监测期间同时记录膈肌肌电图(diaphragm electromyogram, EMG_{di}), 发现4组从清醒到睡眠的通气量均减少, 健康受试者组通气量差异无统计学意义, 单纯COPD患者的EMG_{di}降低, OSA患者从清醒到非快速眼动(non-rapid eye movement, NREM)睡眠的EMG_{di}升高, 而正常受试者和OS患者的EMG_{di}保持不变, 说明单纯COPD患者的神经呼吸驱动下降, OSA患者从清醒到第2阶段睡眠的神经呼吸驱动增加, OS患者NREM睡眠和清醒之间的神经呼吸驱动相似; 潮气量/EMG_{di}的比值可用来推断上气道阻力大小, OS患者和单纯OSA患者从清醒到NREM睡眠的潮气量/EMG_{di}减少, 但在正常受试者和仅患有COPD的患者中潮气量/EMG_{di}变化不大, 这意味着COPD患者夜间睡眠时神经呼吸驱动的减少可以通过OSA的上呼吸道阻力增加部分抵消, 从而阻止OS患者通气量进一步减少。

1.2 COPD和OSA共存加重气道炎症影响患者通气

COPD和OSA相互作用会加重气道炎症。COPD患者可因气道慢性炎症, 加重OSA患者鼻咽炎, 可出现咽部黏膜充血增厚; OSA可加重COPD

患者小气道炎症, 破坏肺泡结构; 二者共存, 从而影响OS患者通气功能, 加重病情。

Wang等^[6]对武汉大学人民医院和湖北医科大学襄阳医院的47名OS患者和28名中到重度稳定期COPD患者行纤维支气管镜检查, 收集肺中叶或舌段支气管的支气管肺泡灌洗(bronchoalveolar lavage, BAL)液, 测定其肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)和白介素-8(interleukin-8, IL-8)水平, 结果显示: OS患者BAL液中TNF- α 和IL-8水平明显高于单纯COPD患者, 中性粒细胞百分比也明显高于单纯COPD患者($P<0.001$), 且中性粒细胞百分比与TNF- α ($P<0.001$)、IL-8($P<0.001$)、AHI($P<0.001$)等线性相关; 多元线性回归分析显示: 中性粒细胞百分比与TNF- α 水平呈显著正相关($P=0.002$), 这说明OSA存在可加重COPD患者的下呼吸道炎症, 破坏肺泡及小支气管结构, 影响OS患者通气及换气功能, 使OS患者低氧及高碳酸血症较COPD患者更为严重。但该研究由于样本量较小, 也没有完全排除反流性食管炎导致的气道炎症, 且COPD患者多为中、重度, 具有一定局限性, 因此仍需更大样本量的研究来支持这一结论。

2 肺气肿影响 OS 患者的睡眠质量

生理情况下, 快速眼动(rapid eye movement, REM)睡眠期间肌紧张减弱, 影响膈肌以外的其他呼吸肌收缩^[7], 呼吸加快, 使睡眠时通气量较白天降低^[14]。这种正常生理变化使COPD患者睡眠期间通气减少, 并由于肺气肿使膈肌下移, 影响膈肌收缩, 因此COPD患者睡眠期间的呼吸运动更依赖辅助呼吸肌, 而REM睡眠期间辅助呼吸肌收缩减弱, 其呼吸运动又依赖于受压的横膈^[14], 所以COPD患者REM睡眠期间通气减少更为显著, 导致夜间低氧血症, 影响患者睡眠。现有研究发现伴有肺气肿的OS患者夜间更容易唤醒, 睡眠效率较低, 肺容量与觉醒阈值呈负相关^[15]。Messineo等^[4]假设COPD患者伴有低觉醒阈值是OSA发病的主要因素, 对10例BMI <35 kg/m²且清醒时PCO₂ <45 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)的COPD患者行PSG, 在调整年龄($r^2=0.34$, $P=0.04$)、AHI($r^2=0.57$, $P=0.01$)和BMI($r^2=0.53$, $P<0.01$)后, 发现残气量(residual volume, RV)预测百分比与觉醒阈值呈负相关($r^2=0.48$, $P=0.03$), 单因素分析觉醒阈值与RV/肺总量(total lung capacity, TLC)($r^2=0.49$, $P=0.02$)显示二者呈负相关, 并发

现COPD患者低觉醒阈值主要取决于肺容量增加和环路增益升高; 表明OS患者中气流受限、肺过度充气可致觉醒阈值降低, 使患者反复夜间觉醒, 睡眠碎片化, 睡眠结构紊乱。但该实验由于受样本量及纳入条件的影响, 仅适用于轻-中度的重叠综合征患者。Yamaguchi等^[16]对就诊于日本东京3所医院的年龄 >60 岁、既往完善PSG和肺功能检查的患者行多中心回顾性研究, 发现中、重度气流受限的OS患者觉醒阈值较单纯OSA患者($P=0.016$)和轻度气流受限的OS患者($P=0.026$)低, 对OS患者行多因素logistic回归分析显示FEV1/FVC与低觉醒阈值相关, 这与Messineo等^[4]的研究结果相符。Yamaguchi等^[16]还发现重度气流受限的OS患者低觉醒阈值与肺容量相关, 中、重度气流受限的患者觉醒阈值比轻度气流受限的患者更低, 这说明OS患者气流受限越严重, 肺容量越大, 觉醒阈值越低, 患者越容易被唤醒, 睡眠质量更差。另外也有研究^[17]发现: 随着患者气流阻塞的加重, 患者的环路增益增加, 影响觉醒的通气反应, 导致CO₂过度清除^[18], 且OS患者中气流受限严重者睡眠效率低, 觉醒指数较高^[19], 这些发现都支持OS患者肺气肿的严重程度与睡眠质量降低相关。这意味着肺容量的增加虽然能稳固上呼吸道, 改善OS患者通气, 但也降低了觉醒阈值, 使患者睡眠期间更易觉醒, 影响睡眠质量。

3 肺气肿刺激 OS 患者夜间觉醒的机制

觉醒定义为脑电频率持续3 s以上的突变, 且此前有 ≥ 10 s的稳定睡眠, 临床表现为睡眠时对刺激的一系列不同程度的生理反应。虽然短暂的觉醒可以迅速减轻呼吸事件发生期间的呼吸负荷, 恢复正常呼吸并改善患者缺氧状态, 但高频率的觉醒可能因为觉醒后的通气反应而使患者夜间呼吸不稳定, 反复夜间觉醒也会导致睡眠片段化, 睡眠结构紊乱。

肺气肿可降低OS患者觉醒阈值, 增加夜间觉醒次数, 现已被证明是影响睡眠质量的客观指标^[20], 这可能与以下因素相关: 1) COPD肺气肿患者由于肺泡回缩力降低, 胸内压力增高, 压迫小气道, 使小气道阻塞, 并且肺气肿患者肺泡扩大, 数量减少, 对细支气管壁的牵拉力减小, 引起细支气管变形塌陷, 导致等压点上移至无软骨的小气道, 呼气可引起小气道闭塞; 同时肺过度充气导致横膈下移, 使膈肌的收缩能力下降^[7], 减弱膈肌在吸气中的作用; 这些因素共同作用,

导致肺气肿患者肺通气功能障碍。2) COPD肺气肿患者肺泡壁受损, 弥散面积减少, 且扩大的肺泡挤压肺泡周围毛细血管, 致使肺毛细血管大量减少, 肺泡通气与血流比例失调, 部分肺泡通气不足, 导致肺换气功能障碍。肺气肿患者胸内压力增高、小气道阻力增加及肺功能异常引起的低氧血症和高碳酸血症等均为觉醒的刺激因素。

3.1 肺气肿通过引起低氧、高碳酸血症刺激觉醒的机制

肺气肿患者肺通气及换气功能障碍最终导致 PaO_2 降低, PaCO_2 升高, 引起低氧血症和高碳酸血症, 通过刺激外周及中枢化学感受器引起觉醒。

人们在早期认为觉醒是由缺氧引起的, 甚至将觉醒阈值定为 PO_2 (或 SaO_2)的值。现在已经有证据^[21]表明低氧血症和高碳酸血症均可刺激觉醒发生。

低氧血症主要通过刺激颈动脉体引起觉醒, 缺氧使颈动脉体中一氧化碳水平降低, 导致依赖蛋白激酶G(protein kinase G, PKG)的胱硫醚- γ -裂解酶(cystathionine- γ -lyase, CSE)磷酸化减少, 硫化氢(H_2S)的生成增加^[22], 刺激颈动脉体化学感受器产生冲动, 冲动沿窦神经传入延髓孤束核, 传递至延髓头端腹外侧区, 经交感神经节和肾上腺交感神经投射到肾上腺髓质, 释放儿茶酚胺^[23], 从而引起觉醒。但Souza等^[24]认为缺氧不是只通过刺激颈动脉体来引起觉醒, 他将两组大鼠一组行颈动脉体消融术, 另一组只做切开, 未行颈动脉体消融术, 在不缺氧的情况下, 消融术后的大鼠与假术后大鼠睡眠概率无明显区别, 但在诱导缺氧的情况下, 与不缺氧情况相比, 消融术后大鼠睡眠概率明显下降; 这说明缺氧可通过刺激颈动脉体以外的感受器来产生通气效应, 缺氧可能会通过另一种或多种机制引起觉醒。

高碳酸血症可通过刺激外周及中枢化学感受器引起觉醒, 中枢化学感受器起主要作用; 还可通过加快NREM睡眠期间上呼吸道肌肉的活动^[25], 刺激机械感受器引起觉醒。Krachman等^[20]在对临床患者研究发现虽然夜间低氧血症时觉醒频率增加, 但是在补充氧气纠正夜间低氧血症后, 患者觉醒频率并没有减少。也有研究^[14]观察到OS患者血氧饱和度降低到70%时没有出现觉醒反应, 相反地, PCO_2 的轻微变化即可引起微量的通气增加, 表明高碳酸血症可能是一种比低氧更有效的觉醒刺激。

高碳酸血症刺激体内化学感受器和机械感受

器, 传入臂旁核(parabrachial nucleus, PB), 外侧PB(external lateral parabrachial nucleus, PBel)神经元中的谷氨酸神经递质可传递高碳酸血症信号, 引起觉醒反应, 其中PBel神经元表达的降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)在高碳酸血症引起的觉醒反应中起主要作用^[26], 当PB接收呼吸刺激后, PB的谷氨酸能神经元释放谷氨酸能信号, 作用于觉醒相关的前脑结构, 诱发觉醒。5-羟色胺耗竭也会使NREM睡眠期间对低氧和高碳酸血症的通气反应变慢^[27]。另外, 斜方体后核对 H^+ 和 CO_2 敏感, 短期高碳酸血症会使斜方体后核中的神经肽表达降低, 从而引起通气反应, 而长期高碳酸血症出现的双向通气反应可能与后期斜方体后核中的神经肽基因表达增加有关^[28]。

3.2 肺气肿患者胸内负压改变刺激觉醒的机制

呼吸运动过程中随着胸廓运动, 胸内负压也发生变化。肺气肿患者由于肺泡回缩力降低, 胸内压力的增高, 患者呼吸运动中胸内压力波动较大, 刺激觉醒, 出现睡眠结构紊乱。

胸内负压是一个被普遍提出的呼吸觉醒的机制, 认为其压力阈值可作为觉醒阈值^[29]。Gleeson等^[30]对8名健康男性使用不同的呼吸刺激(增加气道阻力、诱导低氧和高碳酸血症), 在NREM睡眠过程中诱导觉醒, 同时使用食管压力导管测量觉醒前的胸内负压, 发现无论呼吸刺激的来源如何, 觉醒前的最低食管压力都是相似的, 这表明NREM期间引起的觉醒与特定水平的胸内负压有关, 胸内负压似乎是呼吸觉醒的关键因素, 但这种觉醒反应是与机械刺激感受器有关, 还是与中枢呼吸驱动有关暂不清楚^[31]。

既往认为每个阻塞性事件都应该以皮层觉醒结束, 但现在有研究^[31]发现相当大比例的呼吸事件并不是随着皮层觉醒而终止, 相反地, 部分患者在皮层觉醒前就可以出现气道开放。根据对NREM睡眠期间呼吸诱发电位的研究^[32], 呼吸刺激传入信息到处理需约0.5 s, 即觉醒需在最大胸内负压后约0.5 s发生。Amatoury等^[29]对51例未服用过影响睡眠或呼吸的药物, 并且采用持续正压通气(continuous positive airway pressure, CPAP)治疗至少3月的OSA患者, 在稳定的NREM睡眠期间, CPAP降低 ≤ 3 min, 引起不同程度的上呼吸道塌陷, 发现呼吸诱导的皮质觉醒在整个呼吸周期内均可发生, 超过1/3发生在呼气期间, 且吸气期间发生的觉醒反应通常在胸内负压峰值之前出现, 这意味着吸气和呼气过程中可能有不同的机制触

发觉醒, 胸内负压并非引起觉醒的唯一因素, 吸气过程中或有其他因素参与引起觉醒。Amatoury等^[29]还发现: 虽然吸气和呼气觉醒时的胸内负压不同, 但是最低点会厌压力的大小相似, 这说明仍存在一定的觉醒阈值, 但该阈值不能简单地认为是胸内负压或会厌压力的压力阈值, 呼吸诱导皮质觉醒的机制要更为复杂。

总结肺气肿刺激觉醒的机制, 现认为主要包括化学及机械性刺激因素2个方面: 1) 肺通气及换气功能障碍引起的低氧血症和高碳酸血症主要刺激化学感受器来引起觉醒, 其中高碳酸血症对于觉醒的刺激明显高于低氧血症; 2) 胸内负压变化可能刺激机械感受器引起觉醒, 但其具体机制尚不明确。目前觉醒阈值的测量主要依赖呼吸事件发生时胸腔内压力、最低会厌压力的变化, 虽然现在已有研究表示胸内负压的压力阈值并不能等同于觉醒阈值, 但尚无更可靠的觉醒阈值测量方式, 胸内负压的测量仍然是目前觉醒阈值的主要测量方法。OS患者睡眠质量降低是多因素作用的结果, 常常并存多种化学及机械性刺激因素参与, 所以应将刺激觉醒的多种因素综合考虑, 探索更为准确的觉醒阈值测量方法。Edwards等^[33]评估了多种因素(年龄、性别、BMI、Epworth嗜睡量表、AHI、最低SpO₂、觉醒指数、呼吸不足事件占总呼吸事件比例和呼吸事件持续时间等)与觉醒阈值的相关性, 发现AHI、最低SpO₂和呼吸不足事件比例是NREM睡眠觉醒阈值的重要独立预测因子($r^2=0.57$, $P<0.001$), AHI和最低SpO₂是REM睡眠觉醒阈值的重要独立预测因子($r^2=0.62$, $P<0.001$)。Edwards等^[33]对这些独立预测因子行ROC曲线, 并通过多元Logistic回归分析创建了筛选低觉醒阈值患者的临床评分系统: 满足下列一项得1分: 1) AHI<30事件/h; 2) 低通气事件比例>58.3%; 3) 最低SpO₂>82.5%, 总分 ≥ 2 则为低觉醒阈值; 该评分系统敏感度为84%, 特异性为84%。虽然这项评分系统可以为筛查OSA低觉醒阈值患者提供一定依据, 但在OS患者中的有效性及实用性仍需临床验证及评估。

4 结语

OS患者具有COPD和OSA两种疾病的特点, COPD患者肺容量增加可以稳定上气道, 改善OS患者通气; COPD患者神经呼吸驱动降低导致通气减少, OSA上气道阻力增加, 神经呼吸驱动增加, 可部分补偿COPD患者的神经呼吸驱动, 从而改善

OS患者通气; 但这2种疾病同时发生也可加重气道炎症, 破坏肺泡结构, 使肺气肿更加严重, 肺容量增加, 降低觉醒阈值, 进一步影响患者夜间睡眠。OS患者肺气肿和低觉醒阈值共存使患者低氧血症和高碳酸血症较单一疾病更为严重, 不但引起频繁夜间觉醒, 还可出现日间嗜睡等症状, 降低患者的生活质量。临床医生在诊断出其中一种疾病时, 鉴于2种疾病的相关性和二者共存的危险性, 应考虑合并另一种疾病的可能性: 临床上可以对COPD患者, 尤其是有肺气肿的患者常规行STOP-Bang问卷和Epworth嗜睡量表调查, 若问卷提示该患者有合并OSA可能性应行PSG明确是否存在OS, 对合并肺气肿的OS患者应加强睡眠管理; 若OSA患者有典型的COPD主诉, 并且存在COPD的危险因素, 例如吸烟等, 则应该进行肺功能筛查, 明确患者是否存在持续性气流受限。临床医生应该认识到OS患者的管理不仅要改善其夜间睡眠, 还要包括日常生活质量。

关于OS患者的不同治疗方式与疗效的文献有限, 目前研究发现镇静催眠药可能促进患者的呼吸稳定^[31], 在低唤醒阈值的OSA患者中已成功测试了多种药物, 例如曲唑酮^[34]、埃索匹克隆^[21]均可提高觉醒阈值, 同时降低患者的AHI, 减少夜间唤醒次数, 改善患者睡眠质量; 但在OS患者中是否有效并未证实。OS患者使用气道正压通气(positive airway pressure, PAP)治疗后可减少与COPD相关疾病的住院率^[35], 接受CPAP治疗可降低病死率, 并且CPAP治疗的时间增加, 死亡风险降低^[36]。但是并无相关文献表示PAP或CPAP治疗可改善OS患者夜间睡眠质量, 降低觉醒频率。OS患者治疗的目标既要改善客观临床指标, 如减少住院率和病死率, 也要改善患者的主观感受, 包括日间生活质量和夜间睡眠质量; 应该早期筛查低觉醒阈值的OS患者, 积极改善夜间睡眠, 提高患者生活质量; 应该将治疗重点放在对2种疾病都显示出优势的干预措施上, 予以个体化治疗。

参考文献

1. Flenley DC. Sleep in chronic obstructive lung disease[J]. Clin Chest Med, 1985, 6(4): 651-661.
2. Sun WL, Wang JL, Jia GH, et al. Impact of obstructive sleep apnea on pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Chin Med J (Engl), 2019, 132(11): 1272-1282.
3. Shawon MS, Perret JL, Senaratna CV, et al. Current evidence on

- prevalence and clinical outcomes of co-morbid obstructive sleep apnea and chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review[J]. *Sleep Med Rev*, 2017, 32: 58-68.
4. Messineo L, Lonni S, Magri R, et al. Lung air trapping lowers respiratory arousal threshold and contributes to sleep apnea pathogenesis in COPD patients with overlap syndrome[J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2020, 271: 103315.
 5. He BT, Lu G, Xiao SC, et al. Coexistence of OSA may compensate for sleep related reduction in neural respiratory drive in patients with COPD[J]. *Thorax*, 2017, 72(3): 256-262.
 6. Wang Y, Hu K, Liu K, et al. Obstructive sleep apnea exacerbates airway inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Sleep Med*, 2015, 16(9): 1123-1130.
 7. McNicholas WT, Hansson D, Schiza S, et al. Sleep in chronic respiratory disease: COPD and hypoventilation disorders[J]. *Eur Respir Rev*, 2019, 28(153): 190064.
 8. McNicholas WT. Does associated chronic obstructive pulmonary disease increase morbidity and mortality in obstructive sleep apnea?[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2019, 16(1): 50-53.
 9. Wells JM, Washko GR, Han MK, et al. Pulmonary arterial enlargement and acute exacerbations of COPD[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(10): 913-921.
 10. Krachman SL, Tiwari R, Vega ME, et al. Effect of emphysema severity on the Apnea-hypopnea index in smokers with obstructive sleep apnea[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2016, 13(7): 1129-1135.
 11. Zhu J, Zhao Z, Nie Q, et al. Effect of lung function on the apnea-hypopnea index in patients with overlap syndrome: a multicenter cross-sectional study[J]. *Sleep Breath*, 2020;24(3): 1059-1066.
 12. Laghi F, Owens RL. COPD+ OSA: can two bad things be good for you?[J]. *Thorax*, 2017, 72(3): 204-205.
 13. Luo YM, He BT, Wu YX, et al. Neural respiratory drive and ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease during sleep[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 190(2): 227-229.
 14. Mieczkowski B, Ezzie ME. Update on obstructive sleep apnea and its relation to COPD[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2014, 9: 349-362.
 15. Lonni S, Messineo L, Magri R, et al. Lung air trapping lowers respiratory arousal threshold and contributes to sleep apnea pathogenesis in patients with overlap syndrome[J]. *Chest*, 2019, 155(4): 317A.
 16. Yamaguchi Y, Shiota S, Kusunoki Y, et al. Polysomnographic features of low arousal threshold in overlap syndrome involving obstructive sleep apnea and chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Sleep Breath*, 2019, 23(4): 1095-1100.
 17. Orr JE, Schmickl CN, Edwards BA, et al. Pathogenesis of obstructive sleep apnea in individuals with the COPD+ OSA Overlap syndrome versus OSA alone[J]. *Physiol Rep*, 2020, 8(3): e14371.
 18. Bosi M, De Vito A, Gobbi R, et al. The importance of obstructive sleep apnoea and hypopnea pathophysiology for customized therapy[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2017, 274(3): 1251-1261.
 19. Kaur A, Criner G J, Zhao H, et al. Comparison of sleep indices between COPD patients with and without exacerbations[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 191: A2405.
 20. Krachman SL, Chatila W, Martin UJ, et al. Physiologic correlates of sleep quality in severe emphysema[J]. *COPD*, 2011, 8(3): 182-188.
 21. Li Y, Orr J, Jen R, et al. Is there a threshold that triggers cortical arousals in obstructive sleep apnea[J]. *Sleep*, 2019, 42(6): zsz047.
 22. Prabhakar NR, Peng YJ. Oxygen sensing by the carotid body: past and present[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 977: 3-8.
 23. Semenza GL, Prabhakar NR. The role of hypoxia-inducible factors in carotid body (patho) physiology[J]. *J Physiol*, 2018, 596(15): 2977-2983.
 24. Souza GMPR, Stornetta RL, Stornetta DS, et al. Contribution of the retrotrapezoid nucleus and carotid bodies to hypercapnia- and hypoxia-induced arousal from sleep[J]. *J Neurosci*, 2019, 39(49): 9725-9737.
 25. Lo YL, Jordan AS, Malhotra A, et al. Genioglossal muscle response to CO2 stimulation during NREM sleep[J]. *Sleep*, 2006, 29(4): 470-477.
 26. Kaur S, Saper CB. Neural circuitry underlying waking up to hypercapnia[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 401.
 27. Mateika JH, Komnenov D, Pop A, et al. Genetic depletion of 5-HT increases central apnea frequency and duration and dampens arousal but does not impact the circadian modulation of these variables[J]. *J Appl Physiol (1985)*, 2019, 126(1): 1-10.
 28. Dereli AS, Yaseen Z, Carrive P, et al. Adaptation of respiratory-related brain regions to long-term hypercapnia: focus on neuropeptides in the RTN[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 1343.
 29. Amatoury J, Jordan AS, Toson B, et al. New insights into the timing and potential mechanisms of respiratory-induced cortical arousals in obstructive sleep apnea[J]. *Sleep*, 2018, 41(11): zsy160.
 30. Gleeson K, Zwillich CW, White DP. The influence of increasing ventilatory effort on arousal from sleep[J]. *Am Rev Respir Dis*, 1990, 142(2): 295-300.
 31. Eckert DJ, Younes MK. Arousal from sleep: implications for obstructive sleep apnea pathogenesis and treatment[J]. *J Appl Physiol (1985)*, 2014, 116(3): 302-313.
 32. Webster KE, Colrain IM. Multichannel EEG analysis of respiratory evoked-potential components during wakefulness and NREM sleep[J]. *J Appl Physiol (1985)*, 1998, 85(5): 1727-1735.
 33. Edwards BA, Eckert DJ, McSharry DG, et al. Clinical predictors of the respiratory arousal threshold in patients with obstructive sleep apnea[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 190(11): 1293-1300.
 34. Eckert DJ, Malhotra A, Wellman A, et al. Trazodone increases the respiratory arousal threshold in patients with obstructive sleep apnea

- and a low arousal threshold[J]. Sleep, 2014, 37(4): 811-819.
35. Singh G, Agarwal A, Zhang W, et al. Impact of PAP therapy on hospitalization rates in Medicare beneficiaries with COPD and coexisting OSA[J]. Sleep Breath, 2019, 23(1): 193-200.
36. Stanchina ML, Welicky LM, Donat W, et al. Impact of CPAP use and age on mortality in patients with combined COPD and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome[J]. J Clin Sleep Med, 2013, 9(8): 767-772.

本文引用: 夏茸, 王慧, 万毅新. 肺气肿影响重叠综合征患者夜间睡眠机制的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(8): 1964-1970. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.08.038

Cite this article as: XIA Rong, WANG Hui, WAN Yixin. Research progress of the mechanism of emphysema affecting nocturnal sleep in patients with overlap syndrome[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2021, 41(8): 1964-1970. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.08.038

本刊常用词汇英文缩写表 (按英文字母排序)

从 2012 年第 1 期开始, 本刊对大家较熟悉的以下常用词汇, 允许直接使用缩写, 即首次出现时可不标注中文。

ABC 法	抗生物素蛋白-生物素酶复合物法	FN	纤连蛋白	NF-κB	核因子-κB
ACh	乙酰胆碱	GFP	绿色荧光蛋白	NK 细胞	自然杀伤细胞
AIDS	获得性免疫缺陷综合征	GSH	谷胱甘肽	NO	一氧化氮
ALT	丙氨酸转氨酶	HAV	甲型肝炎病毒	NOS	一氧化氮合酶
AngII	血管紧张素 II	Hb	血红蛋白	NS	生理氯化钠溶液
APTT	活化部分凝血活酶时间	HBcAb	乙型肝炎病毒核心抗体	PaCO ₂	动脉血二氧化碳分压
AST	天冬氨酸氨基转移酶	HBcAg	乙型肝炎病毒核心抗原	PaO ₂	动脉血氧分压
ATP	三磷酸腺苷	HBeAb	乙型肝炎病毒 e 抗体	PBS	磷酸盐缓冲液
bFGF	碱性成纤维细胞转化生长因子	HBeAg	乙型肝炎病毒 e 抗原	PCR	聚合酶链反应
BMI	体质指数	HBsAb	乙型肝炎病毒表面抗体	PI3K	磷脂酰肌醇 3 激酶
BP	血压	HBsAg	乙型肝炎病毒表面抗原	PLT	血小板
BSA	牛血清白蛋白	HBV	乙型肝炎病毒	PT	凝血酶原时间
BUN	尿素氮	HCG	人绒毛膜促性腺激素	RBC	红细胞
BUN	血尿素氮	HCV	丙型肝炎病毒	RNA	核糖核酸
CCr	内生肌酐清除率	HDL-C	高密度脂蛋白胆固醇	ROS	活性氧
CCU	心脏监护病房	HE	苏木精-伊红染色	RT-PCR	反转录-聚合酶链反应
COX-2	环氧合酶-2	HGF	肝细胞生长因子	SABC 法	链霉抗生物素蛋白-生物素酶复合物法
Cr	肌酐	HIV	人类免疫缺陷病毒	SARS	严重急性呼吸综合征
CRP	C 反应蛋白	HRP	辣根过氧化物酶	SCr	血肌酐
CT	计算机 X 线断层照相技术	HSP	热休克蛋白	SO ₂	血氧饱和度
CV	变异系数	IC ₅₀	半数抑制浓度	SOD	超氧化物歧化酶
ddH ₂ O	双蒸水	ICAM	细胞间黏附分子	SP 法	标记的链霉抗生物素蛋白-生物素法
DMSO	二甲基亚砷	ICU	加强监护病房	STAT3	信号转导和转录激活因子 3
DNA	脱氧核糖核酸	IFN	干扰素	Tbil	总胆红素
ECG	心电图	IL	白细胞介素	TC	总胆固醇
ECL	增强化学发光法	iNOS	诱导型一氧化氮合酶	TG	三酰甘油
ECM	细胞外基质	IPG	固相 pH 梯度	TGF	转化生长因子
EDTA	乙二胺四乙酸	JNK	氨基末端激酶	Th	辅助性 T 细胞
EEG	脑电图	LDL-C	低密度脂蛋白胆固醇	TLRs	Toll 样受体
EGF	表皮生长因子	LOH	杂合性缺失	TNF	肿瘤坏死因子
ELISA	酶联免疫吸附测定	LPS	内毒素/脂多糖	TT	凝血酶时间
eNOS	内皮型一氧化氮合酶	MAPK	丝裂原活化蛋白激酶	TUNEL	原位末端标记法
ERK	细胞外调节蛋白激酶	MDA	丙二醛	VEGF	血管内皮生长因子
ESR	红细胞沉降率	MMP	基质金属蛋白酶	VLDL-C	极低密度脂蛋白胆固醇
FBS	胎牛血清	MRI	磁共振成像	vWF	血管性血友病因子
FDA	美国食品药品监督管理局	MIT	四甲基偶氮唑盐微量酶反应	WBC	白细胞
FITC	异硫氰酸荧光素	NADPH	烟酰胺腺嘌呤二核苷酸	WHO	世界卫生组织