

# 睡眠呼吸障碍与神经肌肉疾病

王嵘峰 综述 徐文安 审校

安徽医科大学附属合肥市第二人民医院神经内科, 安徽省合肥市 230011

**摘要:**神经肌肉疾病(NMD)是一类以运动单位受损,运动耐力下降,肌力减退为主要表现的中枢及周围神经疾病,是睡眠呼吸障碍的潜在病因,以睡眠呼吸暂停和低通气为主要表现。呼吸肌无力、气道塌陷等多种机制参与睡眠呼吸障碍的形成。夜间多导睡眠描记(PSG)是诊断睡眠呼吸障碍的重要工具。通过无创正压通气(NPPV)可以缓解气道塌陷,改善通气,维持睡眠持续性,最终提高患者生活质量,改善预后。

**关键词:**睡眠呼吸障碍;神经肌肉疾病;多导睡眠监测;无创正压通气

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2017.02.017

神经肌肉疾病(neuromuscular disorders, NMD)是一类以运动单位受损,运动耐力下降,肌力减退为主要表现的中枢及周围神经疾病。主要累及下运动神经元,如脊髓前角、神经根、周围神经、神经肌肉接头及肌肉。睡眠呼吸障碍是NMD最重要的睡眠障碍形式<sup>[1]</sup>。国际睡眠疾病分类第三版(International Classification of Sleep Disorders-Third Edition, ICSD-3)将其分为阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS)、中枢性睡眠呼吸暂停综合征(central sleep apnea syndrome, CSAS)、睡眠相关的低通气和睡眠相关的低氧血症;并将NMD列为睡眠呼吸障碍不容忽视的病因之一<sup>[2]</sup>。因此,在临床工作中需要提高对NMD合并睡眠呼吸障碍的认识,针对性早期干预,改善其生活质量及预后。本文就其发病机制、诊断评估、治疗措施及合并睡眠呼吸障碍的常见神经肌肉疾病等方面综述如下。

## 1 发病机制

呼吸肌无力是NMD出现睡眠呼吸障碍的主要发病机制。多数NMD在疾病发展过程中对于神经肌肉的累及并非始终是选择性的,受累的上气道肌、肋间肌、膈肌及腹肌等在上气道的结构维持、胸壁顺应性、吸气的驱动力、残气量及肺活量调节等方面功能下降,从而对正常的呼吸过程造成影响。在正常睡眠过程中,除膈肌和眼外肌以外的全身骨骼肌肌张力在由非快速眼动(non-rapid eye

movement, NREM)睡眠期进入快速眼动(rapid eye movement, REM)睡眠期后均会显著减低,潮气量、每分钟通气量、平均吸气流速同时生理性下降。此时的膈肌生理性活动增强会对潮气量等指标的维持发挥代偿作用。而在NMD膈肌无力的患者中,即使日间呼吸功能正常,也会出现夜间肺通气量减少及氧饱和度下降。REM睡眠期相关性肺通气量减少是NMD最常见,也是最早出现的睡眠呼吸障碍<sup>[3]</sup>。REM睡眠期咽部肌肉无力、张力低下,以及NMD患者易于合并巨舌症、颌后缩、颅面骨发育不良等解剖学因素都会导致上气道阻力增加,也是OSAHS的重要致病因素。胸壁畸形、脊柱侧凸和激素治疗后体重增加,在NMD患者中较为常见,是诱发睡眠呼吸障碍的潜在风险。特别是在长期激素依赖的NMD,如重症肌无力(myasthenia gravis, MG)患者中需要关注<sup>[4]</sup>。位于延髓及颈动脉的化学感受器通过对动脉 $\text{PaCO}_2$ 、氢离子浓度的感知,在呼吸过程中发挥调节作用。成人睡眠期间动脉 $\text{PaCO}_2 \geq 55 \text{ mmHg}$ ,持续时间 $\geq 10 \text{ min}$ ;或对比仰卧位清醒状态下增加 $10 \text{ mmHg}$ 以上并超过 $50 \text{ mmHg}$ ,持续时间 $\geq 10 \text{ min}$ ,定义为夜间肺通气减少<sup>[5]</sup>。而长期夜间肺通气减少可降低呼吸相关化学感受器对于动脉 $\text{PaCO}_2$ 的敏感性,导致肺通气进一步恶化。中枢神经系统下丘脑参与睡眠、觉醒及自主神经功能的调节作用。研究显示,神经变性疾病(强直性肌营养不良)存在下丘脑食欲素神经元缺失,

收稿日期:2016-10-27;修回日期:2017-03-12

作者简介:王嵘峰(1979-),男,医学硕士、主治医师,主要从事脑血管病、神经免疫病、睡眠障碍的临床及基础研究。

通讯作者:徐文安(1955-),男,教授,主任医师,主要从事脑血管病、神经免疫病、睡眠障碍的临床和基础研究。E-mail: huawenxu550305@ sina.com。

而急性炎症性脱髓鞘性多发性神经病 (acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, AIDP) 患者也可出现脑脊液下丘脑食欲素浓度降低现象<sup>[6]</sup>。

总之, NMD 相关睡眠呼吸障碍的发病机制是多因素的, 呼吸肌无力, REM 期睡眠生理改变, 上气道阻力增加, 胸壁结构改变, 化学感受器和下丘脑调节功能障碍均参与其中。

## 2 诊断评估

鉴于 NMD 患者可能对早期睡眠呼吸障碍缺乏自我感知, 在病史采集过程中需要考虑到患者配偶、护理员等所提供的更客观的睡眠和日间行为信息。睡眠呼吸障碍早期, NMD 患者往往会把部分伴随的日间症状如晨起头痛、疲劳、记忆力下降和认知功能改变等归因于自身基础疾病。因此, 临床医师要对潜在的睡眠呼吸障碍患者提高警惕。对于已经合并呼吸功能障碍的 NMD 患者, 需要对本病早期的一些临床症状进行针对性筛查, 如打鼾、睡眠呼吸暂停和日间过度嗜睡等。夜间端坐呼吸也可能是呼吸肌无力, 肺通气减少的早期表现之一。目前常用的筛查工具包括爱泼沃斯嗜睡量表、STOP-BANG 问卷和匹兹堡睡眠质量指数量表等。

夜间多导睡眠描记 (polysomnography, PSG) 是确诊和量化睡眠呼吸障碍的重要手段, 在病情诊断、分级及治疗效果评价方面不可或缺。美国睡眠医学会 PSG 临床实践指南建议: 存在睡眠相关症状的 NMD 患者, 如不能完全通过采集的睡眠病史, 睡眠量表筛查及睡眠日记回顾明确诊断, 则需要完善常规 PSG 检查<sup>[7]</sup>。PSG 除可以客观记录睡眠分期、睡眠结构及睡眠效率外。还可明确分辨 OSAHS、CSAS 或潮式呼吸等异常呼吸类型; 结合呼气末  $\text{PaCO}_2$  测定, 为夜间肺通气变化提供评估参数和干预指征。

临床上常用的其他检查方式还包括坐位和仰卧位肺功能测试, 对于评估肺通气及膈肌功能有一定价值<sup>[8]</sup>。虽然在轻中度肺通气下降时, 血气分析通常在正常范围, 但随着 NMD 进展, 推荐进行整夜氧饱和度监测、日间血氧及  $\text{PaCO}_2$  检查。由于肋间神经及膈神经传导速度及肌电图检查有创且诊断价值有限, 一般不做常规推荐。

## 3 治疗措施

睡眠呼吸障碍的治疗目标是缓解日间过度嗜睡, 改善认知损害, 恢复正常夜间肺通气和睡眠结构。在控制体重, 避免仰卧位睡眠及针对病因的治

疗基础之上, 对于存在夜间上气道阻力增加或中枢性呼吸驱动能力减弱的患者 (OSAHS 和 CSAS), 可通过无创正压通气 (noninvasive positive pressure ventilation, NPPV) 增加上气道压力, 从而改善通气, 是本病的基本治疗措施。持续气道正压通气 (continuous positive airway pressure, CPAP) 作为无创通气最常用的方式, 通过在呼气相和吸气相维持一个恒定的正压来克服增加的上气道阻力, 减轻气道塌陷、阻塞状况, 提高氧饱和度, 最终保证睡眠的持续性, 改善睡眠质量。CPAP 治疗前需要 PSG 监护下行压力滴定至最适参数。鉴于 NMD 发病率低且病种多样, 目前尚缺乏高质量的循证医学证据, 但现有研究提示 NPPV 在 NMD 合并睡眠呼吸障碍患者中的收益是明确的。延髓麻痹较轻的肌萎缩侧索硬化 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 患者可通过 NPPV 治疗降低肺活量衰减速率, 患者生存率也可得到改善并与每晚超过 4 h 的 NPPV 治疗时间正相关<sup>[9]</sup>。ALS 的 NPPV 治疗收益是持续的, 即使 ALS 病情进展, 治疗一年后的血气分析、各种生活质量指数仍高于未接受 NPPV 的患者<sup>[10]</sup>。关于合并睡眠呼吸障碍的 NMD 患者何时启动 NPPV 治疗, 最初研究者推荐参照慢性限制性肺疾病标准<sup>[11]</sup>, 即 ①存在睡眠呼吸障碍相关临床症状和体征。②符合以下标准中的任意一条: a.  $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$ ; b. 夜间血氧饱和度  $< 88\%$ , 且持续 5 min 以上; c. 肺功能受损, 最大肺活量  $<$  正常预期值 50%; d. 最大吸气压力  $< 60 \text{ cmH}_2\text{O}$ 。近年来, 基于更高质量的研究结果, 美国神经病学学会在以上基础上补充了二点更为积极的 NPPV 启动标准: e. 经鼻吸气压力  $< 40 \text{ cmH}_2\text{O}$ ; f. 坐位夜间血氧饱和度  $< 90\%$ , 且累计时间超过 1 min 以上即可启动 NPPV 治疗<sup>[12]</sup>。值得注意的是, NPPV 作为改善症状的手段, 并不延缓 NMD 原发病进展, 随着呼吸肌肌力下降, 须动态调整治疗压力, 确保有效的压力输出, 避免呼吸衰竭等不良事件发生。

## 4 合并睡眠呼吸障碍的神经肌肉疾病

### 4.1 运动神经元病

肌萎缩侧索硬化 (ALS) 是最常见的运动神经元病类型, 是以上、下运动神经元病变为突出表现的进行性神经系统变性疾病, 临床表现为进展性肌肉无力、萎缩, 明确诊断后中位数生存期 3 ~ 5 年, 大约 10% 患者可生存 10 年以上。研究发现 ALS 患者睡眠期间呼吸功能受损在其疾病早期, 日间呼吸功能

正常时即可发生<sup>[13]</sup>。常见的夜间主诉包括失眠、端坐呼吸、睡眠片段化、梦魇、打鼾和憋闷等。一项纳入 59 例 ALS 的睡眠状况调查研究发现,最常见的夜间症状包括夜尿症(59%)、睡眠片段化(48%)和夜间痛性痉挛(45%)<sup>[14]</sup>。日间症状则包括过度嗜睡、晨起头痛、疲劳、注意力下降和记忆问题<sup>[13]</sup>。夜间通气不足、低氧血症、反复睡眠呼吸暂停及睡眠片段化可能是日间过度嗜睡的主要原因。

17%~76% 的 ALS 患者可出现 OSAHS 及 CSAS<sup>[13]</sup>。其中呼吸肌(膈肌和肋间肌等)无力导致的夜间通气不足最为常见。随着膈肌无力进展,ALS 患者的正常肺通气需要更多依赖于肋间肌等附属呼吸肌。但附属呼吸肌肌张力在 REM 期生理性减低,夜间通气不足通常会更加严重。ALS 睡眠呼吸暂停涉及中枢性及阻塞性混合机制,呼吸肌无力,上气道张力减低后的气道塌陷均参与其中。

脉氧监测可以作为 ALS 夜间通气不足的初步筛查工具,诊断和评估 ALS 睡眠障碍需要行整夜 PSG 监测。前文所述,针对 ALS 合并睡眠呼吸障碍最有效的治疗措施是 NPPV。研究显示,NPPV 可以改善 ALS 患者生活质量,甚至延长生存期<sup>[15]</sup>。

#### 4.2 周围神经病

多发性周围神经病多以对称方式累及周围神经,引起感觉异常,反射减弱及肌肉无力。腓骨肌萎缩症(Charcot-Marie-Tooth, CMT)是最常见的遗传性周围神经病之一,临床主要特征是四肢远端进行性的肌无力和萎缩伴感觉障碍。根据临床和电生理特征,分为脱髓鞘型(CMT1 型)和轴突型(CMT2 型)。一个纳入 12 例 CMT1 患者的小型病例对照研究在采取 PSG 监测后发现,其呼吸暂停低通气指数(apnea hypopnea index, AHI)(平均值 10.5/h)显著高于正常对照(平均值 1.5/h),并与神经功能缺损程度正相关<sup>[16]</sup>。一项网络调查研究发现,疲劳及日间嗜睡在不同亚型 CMT 患者中普遍存在。相比于对照组的 17.2%,79.3% 的 CMT 患者认为自身睡眠质量欠佳;18.1% 的 CMT 患者存在不宁腿综合征,而对照组仅为 5.6%<sup>[17]</sup>。

#### 4.3 神经肌肉接头病

重症肌无力(MG)是由乙酰胆碱受体抗体介导,细胞免疫依赖,累及突触后膜乙酰胆碱受体的自身免疫病,骨骼肌波动性无力,晨轻暮重为其临床特点。延髓肌及呼吸肌受累的 MG 患者可能会由于上气道阻力增加及肺通气下降而出现睡眠呼

吸障碍。年龄、限制性肺病、膈肌无力、日间通气不足和体重指数增加是 MG 患者出现睡眠呼吸障碍的高危因素<sup>[18]</sup>。研究显示,即使病情缓解期,日间呼吸功能正常的 MG 患者,可能已经发生夜间通气下降现象。另一方面,也有报道指出,缓解期 MG 不会增加 OSAHS 及 CSAS 风险,睡眠呼吸障碍与缓解期 MG 患者肺功能状况也无明显相关性<sup>[19]</sup>。类似矛盾的研究结果可能与 MG 易于波动的临床症状,入组的研究对象样本较少有关。尽管如此,临床工作中对 MG 患者的睡眠相关主诉(日间过度嗜睡和夜间频繁觉醒)仍要重视,推荐使用匹兹堡睡眠质量指数量表进行初步筛查<sup>[20]</sup>。

#### 4.4 肌病

肌病通常进展缓慢,当呼吸肌(膈肌和肋间肌)受累出现呼吸功能障碍时,多已处于病程晚期,易合并睡眠呼吸障碍。呼吸功能障碍早期,睡眠呼吸障碍可仅表现为 REM 期肺通气不足,随着病情进展,逐渐发展至 NREM 期甚至清醒状态下。此外,缺乏骨性支架的咽部肌肉受累可能会引起上气道塌陷,导致 OSAHS。Duchenne 型肌营养不良(Duchenne muscular dystrophy, DMD)是最常见的遗传性肌病类型。一项以近 5 年来,纳入 34 例 DMD 患儿的睡眠障碍门诊回顾性分析发现,22 例(64%)患儿存在睡眠障碍主诉。34 例 DMD 患儿中 32 例患儿完善 PSG 监测,10 例(31%)存在呼吸暂停(中位年龄 8 岁),11 例(32%)存在肺通气不足(中位年龄 13 岁)。在进行无创通气治疗后,其 AHI 均有显著改善<sup>[21]</sup>。在中晚期 DMD 患者中,还可出现睡眠结构紊乱,如夜间睡眠片段化,睡眠时程改变,REM 睡眠期减少等。肺功能检查对于预测 DMD 患者夜间高碳酸血症有一定价值,当患者血气分析 PaCO<sub>2</sub> 超过 45 mmHg,特别是剩余碱升高时,推荐完善 PSG 监测,评估睡眠呼吸障碍程度,做到及时干预,改善预后。此外,第一秒用力呼气量<肺活量 40%,碱剩余>4 mmol/L 也是 DMD 睡眠低通气的重要预测因子<sup>[22]</sup>。

#### 5 总结

NMD 可因病变选择性累及运动单位的不同区域而表现出不同临床特征,但睡眠呼吸障碍是所有 NMD 最为常见的睡眠障碍表现。由于常被 NMD 基础疾病所掩盖,睡眠呼吸障碍易被忽视或漏诊。PSG 监测是诊断睡眠呼吸障碍和评估治疗收益的金标准,NPPV 是目前针对 NMD 合并睡眠呼吸障碍

的主要治疗方式。即使很多类型 NMD 表现为不可逆的进展性病程,积极干预其睡眠呼吸障碍仍可提高患者生活质量,延长生存期,改善预后。

# 参 考 文 献

- [1] Chokroverty S. Sleep and breathing in neuromuscular disorders [J]. *Handb Clin Neurol*, 2011, 99(99): 1087-1108.
- [2] American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3rd ed [M]. Darien IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014, 128-133.
- [3] Perrin C, Unterborn JN, Ambrosio CD, et al. Pulmonary complications of chronic neuromuscular diseases and their management [J]. *Muscle Nerve*, 2004, 29(1): 5-27.
- [4] Nicolle MW, Rask S, Koopman WJ, et al. Sleep apnea in patients with myasthenia gravis [J]. *Neurology*, 2006, 67(1): 140-142.
- [5] Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, et al. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.3 [M]. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2016, 59.
- [6] Fronczek R, Baumann CR, Lammers GJ, et al. Hypocretin/orexin disturbances in neurological disorders [J]. *Sleep Med Rev*, 2008, 13(1): 9-22.
- [7] Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005 [J]. *Sleep*, 2005, 28(4): 499-521.
- [8] Mehta S. Neuromuscular disease causing acute respiratory failure [J]. *Respir Care*, 2006, 51(9): 1021-1023.
- [9] Lo Coco D, Marchese S, Pesco MC, et al. Noninvasive positive-pressure ventilation in ALS: predictors of tolerance and survival [J]. *Neurology*, 2006, 67(5): 761-765.
- [10] Mustafa N, Walsh E, Bryant V, et al. The effect of noninvasive ventilation on ALS patients and their caregivers [J]. *Neurology*, 2006, 66(8): 1211-1217.
- [11] Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation-a consensus conference report. *Chest*, 1999, 116(2): 521-534.
- [12] Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, et al. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology [J]. *Neurology*, 2009, 73(15): 1218-1226.
- [13] Gaig C, Iranzo A. Sleep-disordered breathing in neurodegenerative diseases [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2012, 12(2): 205-217.
- [14] Lo Coco D, Mattaliano P, Spataro R, et al. Sleep-wake disturbances in patients with amyotrophic lateral sclerosis [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, 82(8): 839-842.
- [15] 姚晓黎,李伟,李志平,等.早期无创正压通气治疗肌萎缩侧索硬化患者疗效的临床评估[J].*中国神经精神疾病杂志*, 2011, 37(6): 337-340.
- [16] Dziejewski R, Waldmann N, Böntert M, et al. Increased prevalence of obstructive sleep apnoea in patients with Charcot-Marie-Tooth disease: a case control study [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, 79(7): 829-831.
- [17] Boentert M, Dziejewski R, Heidbreder A, et al. Fatigue, reduced sleep quality and restless legs syndrome in Charcot-Marie-Tooth disease: a web-based survey [J]. *J Neurol*, 2010, 257(4): 646-652.
- [18] Quera-Salva MA, Guilleminault C, Chevret S, et al. Breathing disorders during sleep in myasthenia gravis [J]. *Ann Neurol*, 1992, 31(1): 86-92.
- [19] Prudlo J, Koenig J, Ermert S, et al. Sleep disordered breathing in medically stable patients with myasthenia gravis [J]. *Eur J Neurol*, 2007, 14(3): 321-326.
- [20] Martínez-Lapiscina EH, Erro ME, Ayuso T, et al. Myasthenia gravis: sleep quality, quality of life, and disease severity [J]. *Muscle Nerve*, 2012, 46(2): 174-180.
- [21] Suresh S, Wales P, Dakin C, et al. Sleep-related breathing disorder in Duchenne muscular dystrophy: Disease spectrum in the paediatric population [J]. *J Paediatr Child Health*, 2005, 41(9-10): 500-503.
- [22] Hukins CA, Hillman DR. Daytime predictors of sleep hypoventilation in Duchenne muscular dystrophy [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 161(1): 166-170.