

缺血性脑卒中患者发生呼吸睡眠紊乱的影响因素

乔薇薇 王洁 吕红叶 温昌明 陈笛 李祥欣

【摘要】 目的 探讨缺血性脑卒中(Cerebral ischemic stroke, CIS)患者发生睡眠呼吸紊乱(Sleep-disordered breathing, SDB)的影响因素。**方法** 纳入 2018 年 2 月-2019 年 4 月本院神经内科收治的 288 例首次发病的 CIS 患者,于发病后的第 7 d 左右采用 Apnea Link™ 睡眠测试装置整夜连续进行呼吸睡眠检测,发生 SDB 的患者[呼吸暂停-低通气指数(Apnoea-hypopnoea index, AHI)≥10]纳入研究组,未发生 SDB 的患者纳入对照组,考察 CIS 患者中 SDB 的发生率,采用单因素分析的方法比较发生 SDB 的可疑危险因素,对于单因素分析有意义的自变量,采用 Logistic 回归逐步向前法进一步识别 SDB 的独立影响因素。**结果** CIS 患者中 SDB 的发病率为 63.1%。多因素 Logistic 回归分析显示,年龄≥65 岁[OR(95%CI) = 2.078(1.317~3.28), $P=0.002$]、脑干病变[OR(95%CI) = 2.306(1.418~3.75), $P=0.001$]、NIHSS 得分[OR(95%CI) = 2.368(1.34~4.185), $P=0.003$]、mRS 得分[OR(95%CI) = 2.033(1.146~3.606), $P=0.015$]和发生吞咽困难[OR(95%CI) = 2.392(1.031~5.545), $P=0.042$]是脑卒中患者发生 SDB 的独立危险因素。**结论** 脑干损伤是脑卒中患者发生 SDB 的主要危险因素,而 SDB 加重了急性期缺血性脑卒中患者的神经系统症状,老年缺血性脑卒中患者是 SDB 的易感人群。对脑干损伤的老年患者,要重视早期监测呼吸睡眠功能,发生 SDB 迹象时要及时采取干预措施。

【关键词】 缺血性脑卒中 睡眠呼吸紊乱 病灶 影响因素

【中图分类号】 R743.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2020)02-0221-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2020.02.018

睡眠呼吸紊乱(Sleep-disordered breathing, SDB)患者睡眠中反复发生上气道塌陷,导致血氧饱和度下降和睡眠-觉醒状态紊乱,也会导致心血管、神经认知和代谢后遗症^[1]。普通人群的流行病学调查表明 SDB 在不同年龄和性别的人群中患病率为 3%~17%^[2]。而缺血性脑卒中(Cerebral ischemic stroke, CIS)患者中的发生率高达 44%~72%^[3-11],这说明 CIS 可能存在着某些因素促使 SDB 的发生。SDB 与卒中中相关联的机制较为复杂,包括解剖学、神经生物学、血流动力学、社会心理学、机体的整体状态等因素^[12]。目前对于 CIS 与 SDB 之间的因果关系尚存在争议^[13]。因此,研究并确定 CIS 患者发生 SDB 的影响因素对于在临床中及时预测 SDB 的发生并进行早期干预具有非常重要的意义。

1 对象与方法

1.1 研究对象

纳入 2018 年 2 月-2019 年 4 月本院神经内科收治的急性脑梗死患者 288 例。纳入标准:缺血性脑卒中的诊断符合中华医学会中华神经科学分会

1995 年全国第四届脑血管病学术会议制定的《各类脑血管疾病诊断要点》的诊断标准^[14-15];首次发作;年龄 40~90 岁;发生缺血性脑卒中时间≤7 d;经 CT 或 MRI 确诊。排除标准:TIA;睡眠<120 min 的患者;有意识障碍;血氧饱和度<90%;机械通气或其他正压通气;任何可能干扰肺功能急性或慢性心肺疾病;神经肌肉接头疾病(如重症肌无力)或神经退行性疾病(如帕金森氏病、脊髓小脑变性、阿尔茨海默病或运动神经元病)。所有患者均签署了知情同意书,本研究方案经本院伦理委员会批准。

1.2 呼吸睡眠检测和评估 NIHSS 和 mRS 得分及分组

患者发病后的第 7 d 左右采用 Apnea Link™ (澳大利亚, ResMed 公司)整夜连续进行呼吸睡眠检测,时间不少于 7 h;在测量呼吸睡眠结束的当天评估 NIHSS 和 mRS 得分。发生 SDB 的患者[呼吸暂停-低通气指数(Apnoea-hypopnoea index, AHI)≥10]^[16]纳入研究组,未发生 SDB 的患者纳入对照组。

1.3 相关变量的定义或分类

(1)AHI:平均每小时呼吸暂停与低通气次数之和,用于评估呼吸暂停严重,由 Apnea Link™ 系统

自动计算;(2)高血压病:参照中国高血压防治指南修订委员会 2010 年颁布的《中国高血压防治指南》^[17];(3)糖尿病的诊断标准参见中华医学会糖尿病学分会《中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)》^[18];(4)高脂血症:参照《中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会、中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)》^[19]制定的标准;(5)吸烟:≥1 支/d,连续或累积达 1 年,并且现在吸烟者;(6)饮酒:指平均每月饮酒量≥50 g 白酒或相同酒精量的其他酒,并且现在饮酒者;(7)缺血性脑卒中的亚型:根据 TOAST 标准^[15,20]分为大动脉粥样硬化型、心源性栓塞型、小动脉闭塞型、其他明确病因型和不明原因型等五型;(8)体重指数[BMI = 体重(kg)/身高(m²)].根据中国肥胖问题工作组联合数据汇总分析协作组^[21]推荐的分类标准,分为体重过低、正常、超重、肥胖 4 类;(9)缺血性脑卒中病灶的位置:将 CT 或 MRI 资料反映出的病灶位置按解剖部位分为左侧、右侧、双侧、半球、皮质、皮质下、脑干和小脑。每份 CT 或 MRI 资料由 2 位有资质的影像科医师背靠背完成,遇到不同意见协商解决或请影像科主任判断;(10)NIHSS(美国国立卫生研究院卒中)量表:用于评判缺血性脑卒中患者的神经功能缺损程度;(11)改良 Rankin 量表(Modified Rankin Scale, mRS):用来衡量患者缺血性脑卒中后的神经功能恢复的效果。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 23.0 软件。符合正态分布的连续变量采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,使用独立 t 检验比较 2 组差异;计数资料采用频数(百分比)[$n(\%)$]表示,用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法比较组间差异;对于单因素分析有意义的自变量,采用 Logistic 回归逐步向前法进一步识别 SDB 独立影响因素。自变量纳入标准为 $\alpha = 0.05$,剔除标准为 $\alpha = 0.1$ 。

双侧检验,以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 受试者的一般情况

最终入选了 288 例患者,包括 149 例男性和 139 例女性,年龄 40~90(67.3 ± 10.4)岁。缺血性脑卒中的亚型为 110 例大动脉粥样硬化型,84 例小动脉闭塞型,22 例心源性栓塞型,6 例其他确定病因的脑卒中型,66 例病因未确定型。从发病到开始记录呼吸睡眠的时间为(6.6 ± 2.1)d。SDB 的总患病率为 63.2%(288 例中有 182 例,其中男 99 例,女 83 例)。中度至重度 SDB(AHI ≥ 20)的患病率为 31.8%。

2.2 单因素分析

单因素分析显示,年龄 ≥ 65 岁($\chi^2 = 11.52, P < 0.001$)、超重($\chi^2 = 13.04, P = 0.005$)、饮酒($\chi^2 = 4.91, P = 0.027$)、抽烟($\chi^2 = 6.66, P = 0.001$)、房颤($\chi^2 = 5.81, P = 0.016$)、NIHSS 得分($t = 6.20, P < 0.001$)、mRS 得分($t = 5.21, P < 0.001$)、脑干病变($\chi^2 = 7.87, P = 0.005$)是脑卒中患者发生 SDB 的可疑危险因素(表 1)。

2.3 多因素 Logistic 回归分析

以脑卒中患者是否发生 SDB 为因变量,以年龄、BMI、是否饮酒、是否抽烟、是否发生房颤、NIHSS 得分、mRS 得分和是否发生脑干病变为自变量进行 Logistic 回归分析显示,年龄 ≥ 65 岁[OR(95%CI) = 2.078(1.317~3.28), $P = 0.002$]、脑干病变[OR(95%CI) = 2.306(1.418~3.75), $P = 0.001$]、NIHSS 得分[OR(95%CI) = 2.368(1.34~4.185), $P = 0.003$]、mRS 得分[OR(95%CI) = 2.033(1.146~3.606), $P = 0.015$]和发生吞咽困难[OR(95%CI) = 2.392(1.031~5.545), $P = 0.042$]是脑卒中患者发生 SDB 的独立危险因素(图 1)。

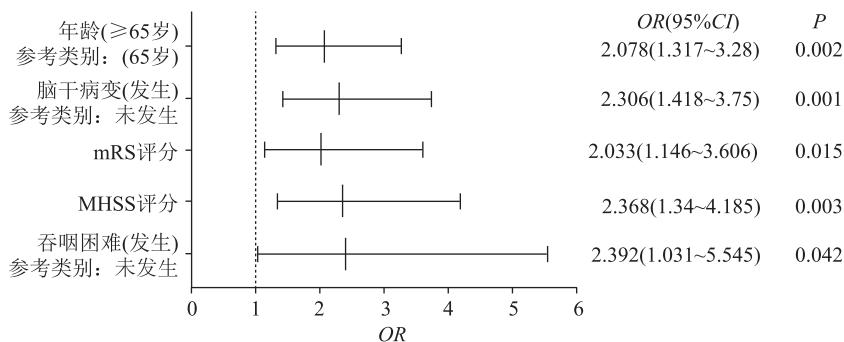


图 1 脑卒中患者发生 SDB 的危险因素

表 1 脑卒中患者发生 SDB 危险因素的单因素分析

危险因素	试验组 (n = 182)	对照组 (n = 106)	t/ χ^2	P
人口学[n(%)]				
年龄			11.52	<0.001
≥65 岁	138(75.8)	60(56.6)		
<65 岁	50(24.2)	46(43.4)		
性别			2.26	0.133
男	99(54.4)	46(45.1)		
女	83(45.6)	60(56.6)		
BMI			13.04	0.005
过低	0	2(1.9)		
正常	57(31.3)	50(47.2)		
超重	85(46.7)	31(29.3)		
肥胖	40(22.0)	23(21.7)		
不良习惯[n(%)]				
饮酒	60(33.0)	22(20.8)	4.91	0.027
抽烟	66(56.2)	23(21.7)	6.66	0.001
伴随疾病[n(%)]				
高血压病	164(90.1)	97/(91.5)	0.15	0.694
糖尿病	73(40.1)	35(33.0)	1.44	0.231
房颤	50(27.5)	16(15.1)	5.81	0.016
高脂血症	37(20.3)	20(18.9)	0.09	0.764
神经功能评分($\bar{x} \pm s$, 分)				
NIHSS	6.45 ± 2.12	4.89 ± 1.95	6.20	<0.001
mRS	2.34 ± 0.79	1.88 ± 0.59	5.21	<0.001
伴随症状[n(%)]				
吞咽困难	69(37.9)	23(21.7)	8.10	0.004
呛咳	60(33.0)	21(19.8)	5.74	0.017
失语	52(28.6)	25(23.6)	0.85	0.357
脑卒中亚型[n(%)]				
LAA	72(39.6)	38(35.8)	0.39	0.531
CE	12(6.6)	10(9.4)	0.770	0.381
SAA	48(26.4)	36(34.0)	1.870	0.172
SOE	3(1.6)	3(2.8)	0.060	0.803
SUE	47(25.8)	19(17.9)	2.370	0.124
病变部位[n(%)]				
右侧	40(22.0)	26(24.5)	0.25	0.619
左侧	40(22.0)	25(23.6)	0.10	0.753
双侧	6(3.3)	3(2.8)	0.05	0.826
皮质	46(29.1)	29(27.4)	0.15	0.698
皮质下	15(8.2)	12(11.3)	0.75	0.387
脑干	20(11.0)	2(1.9)	7.87	0.005
小脑	13(7.1)	6(5.6)	0.24	0.625
脑干 + 小脑	2(1.1)	3(2.8)	1.18	0.278

注: BMI 为体重指数; mRS 为改良 Rankin 量表; NIHSS 为美国国立卫生研究院卒中量表; LAA 为大动脉粥样硬化性脑梗死; CE 为心源性脑栓塞; SAA 为小动脉闭塞性脑卒中或腔隙性脑梗死; SOE 为其他原因所致的缺血性脑卒中; SUE 为不明原因的缺血性脑卒中

3 讨论

本研究首先证实了既往报道的缺血性脑卒中患者中 SDB 的高发生率。既往研究中尽管在患者的选择(年龄、性别、脑卒中亚型)、使用的方法(比如夜间多导睡眠图还是便携式装置)、脑卒中发作到睡眠记录之间的时间间隔等方面存在差异, 但仍有 44%~72% 的缺血性脑卒中患者发生 SDB(AHI≥10)^[3-11]。

另有一项对 29 个研究的系统性分析显示, 在脑卒中发生后的 7 d 内 60% 以上的患者患有 SDB(AHI>10)^[22]。53% 的患者在 4 周后仍表现为 AHI>10^[22]。本研究 SDB 的发生率为 63.1%。本研究是在缺血性脑卒中后的(6.3 ± 2.2)d 进行睡眠研究, 使用便携式睡眠测试诊断装置, 排除了 TIA 患者; 本研究没有在患者发病后立即进行睡眠监测, 主要是考虑发病后 7 d 左右患者病情相对稳定, 这时患者救治和临床研究之间互相产生的干扰较少。本研究的诊断标准是依据绝大多数研究采用的标准(AHI≥10)。蒋丽君等^[23]研究发现, 使用的 Apnea Link™ 装置与标准多导睡眠图相比, 其灵敏度和特异性均>80%。本研究中的发病率与文献报道基本一致, 说明采用便携式 Apnea Link™ 装置检测 SDB 是可行的, 适合在基层医疗单位推广使用。

在缺血性脑卒中患者中 SBD 与缺血性脑卒中的关系尚不明确。SRB 究竟是缺血性脑卒中的危险因素(因)还是缺血性脑卒中后的并发症(果), 目前尚存在争议^[13]。持病因观点的, 如 Lena 等^[24]的研究认为 SDB 是缺血性脑卒中发生的危险因素, 且年龄越大, SBD 发生率越高, 而具体的病变部位及其大小均与 SDB 的发生无明显关系。另外, 两项大型队列研究表明 SDB 是脑卒中的独立危险因素^[4,7], 为这种观点提供了支持。Stephanie 等^[11]的研究结论较为中性, 该研究同样未能发现脑卒中部位与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSA)患病率之间存在关联, 该作者认为脑卒中 SDB 发病率高的原因可能是 OSA 是一种先前存在但未被发现的病症, 脑卒中后的复杂的病理生理状态促使 SDB 表现出显著的临床症状。持并发症观点的学者认为脑卒中后的 SBD 是特定中枢神经系统结构损伤的直接后果^[25]。特别是脑干梗死认为与脑卒中后的 SDB 有关, 脑干损伤可以破坏呼吸的调节和上呼吸道的张力^[25], 从而诱发 SDB。在对急性腔隙性脑梗死患者的研究中位于内囊和桥脑的病变与 SBD 有关^[26]。本研究发现脑干损伤是缺血性脑卒中患者发生 SDB 的独立危险因素, 年龄和神经系统评分也与 SDB 的发病密切相关。

由于脑干缺血缺氧会影响咽喉部肌肉功能和上呼吸道平滑肌张力, 尤其脑桥和延髓梗死会累及呼吸中枢, 导致呼吸调节能力受损, 从而发生 SDB。SDB 患者睡眠时对二氧化碳潴留无法产生正常应答, SDB 程度会更严重; 另一方面, 本研究中 SDB 患者的神经系统评分较未发生 SDB 的患者更差, 可能的机制是

睡眠呼吸暂停引起的高碳酸—低氧血症促使缺血区域外的脑血管舒张和从缺血区“窃血”^[27],进一步导致早期神经系统评分和症状的恶化。有研究表明,与没有 SDB 的脑卒中患者相比,患有 SDB 的脑卒中患者更容易早期神经系统恶化^[28]。因此,一些学者认为早期发现和治疗 OSA 可以防止急性期脑卒中患者临床症状的恶化^[28-29]。急性缺血性脑卒中合并阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者持续气道正压治疗已被证明可以改善脑卒中后的某些方面的预后^[30]。

因此,本研究推断脑干损伤是脑卒中患者发生 SDB 的主要原因,而 SDB 导致急性期缺血性脑卒中患者的神经系统症状的恶化,老年缺血性脑卒中患者是 SDB 的易感人群。这提示在临床中对脑干损伤的老年患者,要提前重点监测呼吸睡眠功能,发生 SDB 迹象时要及时采取干预措施。

本研究排除了意识丧失的重症患者,因为对插管或呼吸困难患者进行 Apnea Link™测试是不可能的,这可能是一个潜在的偏倚来源。然而,这可能有一个优势,即病灶范围会相对局限,因此可以更好地研究与 SBD 相关的脑部特定区域。未来需要大样本、多中心的研究进一步证实本研究结果,同时应深入研究脑干缺血导致 SDB 的病理生理机制。

参 考 文 献

- [1] 王士雯,张文莉. 睡眠呼吸紊乱与多器官疾病[J]. 中华老年多器官疾病杂志,2004,3(2):84-86.
- [2] Peppard PE, Young T, Barnet JH, et al. Increased prevalence of Sleep-Disordered breathing in adults[J]. Am J Epidemiol, 2013,177(9):1006-1014.
- [3] Mohsenin V. Sleep-related breathing disorders and risk of stroke[J]. Stroke,2001,32(6):1271-1276.
- [4] Cereda CW, Petrini L, Azzola A, et al. Sleep-disordered breathing in acute ischemic stroke and transient ischemic attack: effects on short- and long-term outcome and efficacy of treatment with continuous positive airways pressure-rationale and design of the SAS CARE study[J]. Int J Stroke,2012,7(7):597-603.
- [5] Kim KT, Moon HJ, Yang JG, et al. The prevalence and clinical significance of sleep disorders in acute ischemic stroke patients-a questionnaire study[J]. Sleep Breath,2017,21(3):759-765.
- [6] Yaggi H, Mohsenin V. Obstructive sleep apnoea and stroke[J]. Respiriology,2004,3(6):333-342.
- [7] Yaggi HK, Concato J, Kernan WH, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death [J]. New England Journal of Medicine,2005,353(19):2034-2041.
- [8] 王东,张波,石进,等. 缺血性脑卒中患者夜间睡眠呼吸紊乱的初筛调查[J]. 中华结核和呼吸杂志,2005,28(9):36-38.
- [9] 饶丽芬,莫建伟,郑勤伟,等. 老年缺血性脑卒中恢复期睡眠呼吸紊乱的临床研究[J]. 中山大学学报(医学科学版),2006,27(22):78-79.
- [10] Wierzbicka A, Rola R, Wichniak A, et al. The incidence of sleep

apnea in patients with stroke or transient ischemic attack. [J]. Journal of Physiology & Pharmacology An Official Journal of the Polish Physiological Society,2006,57(Suppl 4):385.

- [11] Stahl SM, Yaggi HK, Taylor S, et al. Infarct location and sleep apnea: evaluating the potential association in acute ischemic stroke[J]. Sleep Med,2015,16(10):1198-1203.
- [12] 北京神经内科学会睡眠障碍专业委员会,北京神经内科学会神经精神医学与临床心理专业委员会. 中国老年学和老年医学学会睡眠科学分会. 卒中相关睡眠障碍评估与管理中国专家共识[J]. 中华内科杂志,2019,58(1):17-26.
- [13] Harbison JA, Gibson GJ. Snoring, sleep apnoea and stroke: chicken or scrambled egg? [J]. QJM,2000,93(10):647.
- [14] 王新德. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志,1996,21(6):60-61.
- [15] 中华医学会神经病学分会. 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014[J]. 中华神经科杂志,2015,48(4):246-257.
- [16] Epstein LJ, Kristo D, Strollo J, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults[J]. Journal of Clinical Sleep Medicine, 2009,5(3):263-276.
- [17] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010 [J]. 中国医学前沿杂志(电子版),2011,3(5):42-93.
- [18] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J]. 中国医学前沿杂志(电子版),2015,30(3):26-89.
- [19] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)[J]. 中华心血管病杂志,2016,44(10):833-853.
- [20] Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. classification of subtype of acute ischemic stroke - definitions for use in a multi-center clinical-trial[J]. Stroke,1993,24(1):35-41.
- [21] 陈春明,国际生命科学学会中国办事处中国肥胖问题工作组联合数据汇总分析协作组. 中国成人体质指数分类的推荐意见简介[J]. 中华预防医学杂志,2001,35(5):349-350.
- [22] Johnson KG, Johnson DC. Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: a meta-analysis[J]. J Clin Sleep Med,2010,6(2):131-137.
- [23] 蒋丽君,林英忠,刘建红,等. Apnealink 睡眠初筛监测仪的临床应用评价[J]. 中国临床新医学,2013,6(2):102-105.
- [24] Lena FA, Kemmling A, Anja T, et al. The association of lesion location and sleep related breathing disorder in patients with a acute ischemic stroke[J]. PLoS One,2017,12(1):e0171243.
- [25] Brown DL, Mcdermott M, Mowla A, et al. Brainstem infarction and sleep-disordered breathing in the BASIC sleep apnea study [J]. Sleep Med,2014,15(8):887-891.
- [26] Bonnin-Vilaplana M, Arboix A, Parra OA, et al. Sleep-related breathing disorders in acute lacunar stroke[J]. J Neurol,2009,256(12):2036-2042.
- [27] Minnerup J, Ritter MA, Wersching HA, et al. Continuous positive airway pressure ventilation for acute ischemic stroke a randomized feasibility study[J]. Stroke,2012,43(4):U388-1137.
- [28] Iranzo A, Santamaria J, Berenguer J, et al. Prevalence and clinical importance of sleep apnea in the first night after cerebral infarction[J]. Neurology,2002,58(6):911-916.
- [29] Bassetti C, Aldrich MS. Sleep apnea in acute cerebrovascular diseases:final report on 128 patients[J]. Sleep,1999,22(2):217-223.
- [30] 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.