

中枢性睡眠呼吸暂停低通气综合征的研究进展

刘雅娟¹, 郝丽娟^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海红十字医院耳鼻喉科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年8月19日; 录用日期: 2023年9月14日; 发布日期: 2023年9月21日

摘要

中枢性睡眠呼吸暂停低通气(CSA)是睡眠呼吸障碍的一种, 主要以异常通气驱动引起的间歇性呼吸减弱或停止, 同时伴胸腹运动消失。患者可出现困倦、频繁的气促觉醒、打鼾等症状, 可导致全身多系统功能障碍及代谢的异常, 严重者可威胁生命。本文系统性地回顾了国内外相关文献, 主要对CSA的基本特征及治疗进展进行综述, 为将来CSA的诊断、治疗提供新思路。

关键词

中枢性睡眠呼吸暂停低通气综合征, 无创正压通气

Research Progress of Central Sleep Apnea Hypopnea Syndrome

Yajuan Liu¹, Lijuan Hao^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Otolaryngology, Qinghai Red Cross Hospital, Xining Qinghai

Received: Aug. 19th, 2023; accepted: Sep. 14th, 2023; published: Sep. 21st, 2023

Abstract

Central sleep apnea hypopnea (CSA) is a type of sleep breathing disorder, mainly caused by abnormal ventilatory drive, intermittent decreased or stopped breathing, accompanied by the loss of chest and abdominal movements. Patients may have drowsiness, frequent shortness of breath and awakening, snoring and other symptoms, which can lead to systemic multi-system dysfunction and metabolic abnormalities, and even threaten life in severe cases. By systematically reviewing the relevant literature at home and abroad, this article mainly reviews the basic characteristics

*通讯作者。

and treatment progress of CSA, so as to provide new ideas for the diagnosis and treatment of CSA in the future.

Keywords

Central Sleep Apnea Hypopnea Syndrome, Noninvasive Positive Pressure Ventilation

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

中枢性睡眠呼吸暂停低通气综合征(Central Sleep Apnea Hypopnea Syndrome, CSAHS)是由于呼吸中枢驱动缺乏或异常导致的通气功能障碍,夜间反复出现呼吸减弱或停止,口鼻气流和胸腹运动同时消失[1]。主要表现为日间嗜睡、注意力不集中、记忆力减退和其他脑功能受损等[2]。CSA 的患病率明显低于阻塞性睡眠呼吸暂停(OA),目前尚无精确的流行病学资料,国外绝大多数睡眠中心报道 CSA 患者约占总睡眠呼吸暂停的 5%~15% [3]。CSA 在普通人群中的发病率低,但在心衰患者中的发病率很高,在慢性心衰患者中睡眠呼吸障碍(sleep-disordered breathing, SDB)的发生率高达 50%~75%,其 CSA 的严重性与心功能受损程度呈线性相关[4]。越来越多的证据表明 CSA 可能是心衰患者发病率和死亡率较高的指标[5], CSA 的有效治疗可能会改善心衰患者的预后。因此,睡眠呼吸暂停的早发现、早诊治和干预极其重要。本文拟通过复习相关文献初步探索 CSA 患者的基本特征及临床诊治进展。

2. CSA 的分类

引起 CSA 的因素众多,因此分类也较复杂,大致可分为原发性和继发性,继发性 CSA 的发生与呼吸中枢调控及 PaCO₂ 水平相关,根据肺泡通气量的水平可进一步分为高碳酸血症型和非高碳酸血症型。高碳酸血症型主要是与低通气相关,如解剖结构改变(脑干和脊髓)、先天性 CSA 及阿片类药物相关 CSA 等。非高碳酸血症的特点是环路增益导致通气控制的不稳定,主要包括生理性 CSA、原发性 CSA、伴陈施呼吸的充血性心力衰竭所致 CSA、高海拔周期性呼吸所致 CSA、治疗后 CSA、内科疾病相关(如甲减、肥胖、慢性肾衰等) [6]。美国睡眠医学会发布的睡眠疾病国际分类第二版(ICSD-2)将 CSA 分为 5 种亚型:初级 CSA、Cheyne-Stokes 呼吸模式、高空周期性呼吸、药物或物质滥用导致 CSA、不伴有 Cheyne-Stokes 的 CSA。复杂的睡眠呼吸暂停综合征,也称 CPAP 后出现的中枢性睡眠呼吸暂停,其诊断尚未明确,也未归于 ICSD-2 分类中。在 2014 年睡眠疾病国际分类(第三版)将 CSA 细分为以下八种不同类型:伴陈施呼吸的 CSA、高原型周期性呼吸 CSA、药物或物质滥用导致 CSA、原发性 CSA、复杂性睡眠呼吸暂停或治疗相关 CSA、神经系统相关 CSA、婴儿原发性 CSA、早产儿原发性 CSA [7]。

3. 流行病学及特点

1) 复杂性睡眠呼吸暂停或治疗相关 CSA (TE-CSA):指治疗后基本消除阻塞性呼吸事件的同时,残余的 CSA 指数(CAI) ≥ 5 次/h。其发生机制主要与患者的呼吸控制环路增益以及动脉血二氧化碳平衡失调有关[8]。在一项回顾性分析进行压力滴定 OSAS 患者后出现的 TE-CSA,在高原地区的发生率为 10.6%~38.7% [9]。PSG 监测示经治疗消除阻塞性事件及部分中枢性事件后,NREM 期 AHI 高于 REM 期,

此类患者会残余更多的呼吸事件和觉醒事件, 导致睡眠中缺氧程度和缺氧事件增加、睡眠效率降低, 这可能会导致该类患者治疗后仍白天过度嗜睡和心血管疾病风险增加[10]。

2) 原发性中枢性睡眠呼吸暂停(PCSA): 也称为特发性中枢性睡眠呼吸暂停, 较少见, 病因未明。其特征是化学感受器对二氧化碳分压的敏感性增加, 表现为非快速眼动睡眠时过度换气伴呼吸暂停, 没有Cheyne-Stokes呼吸(CSB)形态或特定的已知相关风险因素[11]。目前认为, 原发性CSA由觉醒过渡至睡眠期呼吸调控系统不稳定所致, 因而常发生于NREM的I、II期, 其机制与NREM期的高环路增益有关。PCSA患者通常并不肥胖, 中老年男性的患病较高, 据报道, PCSA的发病率较低(约3.8%的CSA患者), 但其死亡率较高26% [12]。原发性CSA通常为排除性诊断, 应先明确排除其他潜在因素导致CSA。

3) 高原型周期性呼吸CSA: 通常在适应期、快速上升到高海拔期间或之后出现。在登高至海拔1500 m即可出现高原型周期性呼吸, 发生率随海拔上升而增加。此外, 在高原生活的时间与周期性呼吸的比例相关。高原型周期性呼吸致CSA的易患人群通常为低氧高碳酸反应性高者, 由于男性对缺氧的化学敏感期更高, 因此发生率较高于女性[13]。高原发生CSA的机制在于高原环境的持续低氧, 刺激外周化学感受器导致过度通气, 使呼吸加深、加快, 肺通气量显著增加, PaCO₂显著下降, 出现低通气反应, 导致呼吸性碱中毒和低碳酸血症, 使高原地区CSA患者在生理上、睡眠结构上发生的相应变化更复杂, 从而导致间歇性和持续性低氧, 使CSA患者更易发生不良事件。在一项对高原藏族和汉族睡眠呼吸障碍特征的研究中发现, 与汉族相比, 藏族人群的AHI更高, 平均呼吸暂停事件更长, 氧减指数更高, 平均血氧饱和度更低[14]。通过哥伦比亚高海拔与平原地区睡眠呼吸障碍的患病率及严重程度对比, 结论得出高海拔地区发生中重度睡眠呼吸暂停的概率增加了大约三倍[15][16]。

4. CSA 的诊断

根据ICD-3, CSA的诊断没有区分成人和儿童, CSA的诊断标准因其类型而异, 但必须同时满足下列条件[17] ① 患者至少存在以下一种表现: a) 困倦; b) 睡眠起始或维持困难, 频繁从睡眠中醒来或非恢复性睡眠; c) 因气短而唤醒; d) 打鼾; e) 呼吸暂停。② 标准多导睡眠图(PSG)诊断标准: a) 中枢性呼吸暂停和(或)中枢性低通气事件 ≥ 5 次/h; b) 中枢性呼吸暂停和(或)中枢性低通气事件的总数的50%; c) 无陈-施呼吸综合征。③ 无日间或夜间肺泡低通气的证据。④ 疾病不能以另一现患睡眠障碍、内科或神经系统疾病或药物或物质使用来解释。

5. CSA 治疗进展

5.1. 病因治疗

基于CSA病因进行个体化治疗如心力衰竭导致的CSA应积极治疗心力衰竭、改善心功能; 神经系统病变导致的应积极治疗原发病; 高原地区所致的应积极脱离高原地区; 阿片类药物滥用所致的应减药或戒毒。常见类型的治疗如下:

1) 高原型周期性呼吸的CSA治疗: 常规的治疗有吸氧和药物治疗, 其中药物治疗以乙酰唑胺和地塞米松为主。传统观念认为OSA患者应避免使用镇静剂, 但在CSA患者中, 这些药物反而被证实可以诱导稳定的非快速动眼睡眠, 减少微觉醒, 从而减少微觉醒导致的过度通气及中枢性呼吸事件, 进一步改善睡眠结构[18]。近年来, 乙酰唑胺常被用于急性高原相关CSA的治疗, 能够显著降低高原地区的AHI, 主要以中枢性AHI下降为主, 通过减少周期性呼吸的比例, 提高血氧饱和度[19]。在一项系统评价中也发现, 乙酰唑胺能使睡眠呼吸障碍患者的AHI下降37.7%, 血氧饱和度提高4.4% [20]。既往研究发现, 地塞米松能够降低登山者出现急性高原反应的风险, 降低肺动脉压, 刺激既往出现过高原肺水肿患者的通气, 降低氧减指数, 有效提高血氧饱和度[21]。由于缺氧是高原型周期性呼吸的根本原因, 因此在允许

情况下, 给予氧气是首选的治疗方法, 并且较容易抑制 CSA。对于需要旅行到高海拔地区可能会出现 CSA 的人, 应该提前警告他们这种情况发生的可能性。在这些情况下, 建议使用乙酰唑胺或氧气的辅助治疗作为合适的预防措施。最近的一项研究表明[22], CPAP 可以改善高海拔引发 CSA 的影响, 但这一发现还有待进一步证实。目前针对高原型周期性呼吸的 CSA 研究较少, 未来还需要更大样本的研究, 进一步探索高原居民睡眠呼吸障碍的特征。

2) 原发性中枢性睡眠呼吸暂停: 由于原发性 CSA 的报道很少, 其患病率和长期预后的数据很少, 专门针对原发性 CSA 进行治疗干预的证据也有限, 有研究报道了乙酰唑胺可用于原发性 CSA, 研究发现乙酰唑胺和茶碱类药物虽然证实能够改善 CSA 患者日间症状和夜间缺氧状态, 降低 AHI 指数, 但尚缺乏大规模的研究支持, 因为此类药物可引起心律失常和电解质紊乱, 也增加了其临床应用的潜在风险[23]。

5.2. 无创正压通气(NPPV)

由于 CSA 的类型及发病机制不同, 因此治疗方案也各异。目前国内外被公认的治疗方法仍是 NPPV 治疗, 随着治疗有效性和舒适性不断提高, NPPV 已经成为 CSA 的首选和主要治疗手段[24]。NPPV 治疗可减轻患者睡眠中出现的呼吸暂停或低通气, 改善低氧血症, 缓解患者日间嗜睡及相关并发症的发生[25]。根据 CSA 的类型及严重程度在 PSG 监测下进行压力滴定, 滴定前先明确呼吸机类型和治疗模式[26]。压力滴定后拟定 NPPV 治疗方案(呼吸机类型、通气模式、治疗压力水平、是否需要备用频率及具体数值), 针对 CSA 的类型及严重程度, 选择合适的治疗模式。在美国发布的无创正压通气治疗指南中[27], 其主要推荐模式有: 持续气道正压通气(CPAP)、双水平正压通气(BiPAP)、适应性伺服通气(ASV)等。

CPAP 是传统的一线治疗方法, 能够降低中枢性呼吸暂停的频率, 防止咽部狭窄, 改善过度激活的交感神经及周期性觉醒和二氧化碳水平波动激活的 RASS 系统。其特点是吸气相和呼气相为同一压力, 在整个呼吸周期内持续提供一定水平地生理性正压, 防止气道阻塞和塌陷, 维持上气道通畅。我国最早于 1987 年开始应用 CPAP 治疗 CSA 患者, 并发表相关研究成果。CSA 患者最常见的靶器官损伤是脑功能受损[28], 但经过有效的 CPAP 治疗, 患者日间过度嗜睡、记忆力下降等脑功能受损症状多可以得到改善[29], CPAP 可以降低原发性 CSA 患者 NREM 期脑电的复杂度, 通过增强脑电的稳定性, 改善睡眠质量; 同时增加了 REM 睡眠期脑电的复杂度, 从而改善脑功能[30], 从睡眠脑电的变化角度揭示了 CPAP 改善原发性 CSA 患者脑功能的机制。也有研究表明 CPAP 治疗可降低血浆去甲肾上腺素水平和 24 小时尿儿茶酚胺的排量, 从而防止或逆转心脏重塑, 消除睡眠期低氧, 纠正睡眠结构紊乱, 降低相关并发症的发生率和病死率[31][32]。一项来自加拿大的 CPAP 试验表明, 在平均 2 年的随访时间内, CPAP 降低了心力衰竭合并 CSA 患者的呼吸暂停事件, 但未能证明使患者远期生存获益[33]。

部分小型临床试验证实 BiPAP 治疗伴心力衰竭的 CSA 比 CPAP 更具有优势[34], 通过 IPAP/EPAP 的压力差, 增加潮气量进一步增加通气量来改善缺氧和高碳酸血症。工作模式可分为有或无备用频率(即 S/ST 模式)。S 模式主要适应于不能耐受 CPAP 治疗的患者; ST 模式主要适应于 CSA、治疗后相关 CSA。但由于目前 BiPAP 治疗 CSA 的临床证据不多, 所以只能作为个体化的治疗选择。对于低碳酸血症型 CSA 应谨慎使用, 美国睡眠医学会(AASM)建议只在 CPAP、ASV 和氧疗无效的情况下才会选择 BiPAP 治疗[35]。同时也有研究认为, 应用 BiPAP 做功比 CPAP 少, 尤其是呼气相给予压力支持呼吸机做功更少, 从而减轻患者呼吸机疲劳, 减轻心脏负担, 有利于心功能的改善[36]。

ASV 特点是低通气时增加吸气压, 高通气时降低吸气压, 根据需要调节通气量并在呼吸暂停时实施气道正压, 维持目标通气量恒定, 消除呼吸暂停及低氧。是过度换气相关 CSA 和射血分数保留性心衰患者的治疗选择[37], 还可用于 OSA 患者治疗后出现的复杂性睡眠呼吸暂停及药物相关性 CSA [38]。在一项长期临床试验比较 ASV 与 CPAP 两种正压通气模式中, 结果显示 ASV 改善心脏射血分数、降低呼吸

暂停事件方面比 CPAP 更有优势, 此外 ASV 治疗还可减少觉醒和睡眠片段化次数, 改善患者睡眠效率[39]。Chen 等[40]荟萃分析结果显示, 对于心力衰竭合并 CSA 患者而言, ASV 可能是降低呼吸暂停事件的最佳选择, 但具体治疗方法根据患者具体情况选择。对于 EF > 45% 的患者, 长期的 ASV 治疗可以改善心脏重塑, 降低交感神经张力[41]。Piccini 等发现对于 EF < 45% 的患者, 尽管可以改善 LVEF 和 AHI, 但基于增加心脏病死亡风险, 不鼓励使用 ASV [42]。虽然知道哪类患者应避免使用 ASV, 但其他患者是否应该使用 ASV, 使用何种参数、使用有效时长及使用时机均不清楚, 仍需进一步临床研究来阐明。

5.3. 气体治疗

CSA 患者在睡眠过程中处于缺氧状态时, 交感神经兴奋, 儿茶酚胺分泌增加, 夜间氧气治疗改善 CSA 症状可能是交感神经张力下降, 血氧饱和度增加以及化学感受器敏感性降低[43]。夜间氧疗能够消除低氧对呼吸控制通气的不良影响, 减少 CSA 的次数, 减轻日间嗜睡和晨起头痛。但是氧疗会削弱了低氧对呼吸的驱动作用, 可能会导致患者夜间出现更严重的呼吸暂停和低血氧[44]。对于单纯的患者其治疗效果较好, 当 CSA 患者合并有部分 OSA 事件时, 氧气治疗并不能消除因上气道解剖因素引起的呼吸暂停, 此类患者往往疗效欠佳。只能作为无创通气治疗无效或者患者不耐受时选择。

CO₂ 也是睡眠呼吸的一个重要调控因素, 对于低碳酸血症型 CSA 患者, 吸入 CO₂ 不仅可以增加并维持血 PaCO₂ 浓度, 还能够使 CSA 患者肺泡内的 CO₂ 不易受到机体对 PaCO₂ 化学敏感性增加的影响, 但 CO₂ 浓度过高也可能诱发觉醒和交感神经兴奋, 引起睡眠片段化[45]。Xie 等[46]在患者过度呼吸时补充 CO₂, 研究表明此方法可以稳定呼吸中枢, 有效防止化学感受器超敏和气道塌陷。此治疗禁用于高碳酸血症型 CSA 患者, 此类患者本身 PaCO₂ 已经较高, 可能会引发更为严重的呼吸暂停事件, 因此目前 CO₂ 治疗并不推荐用于临床实践。

5.4. 药物治疗

常用的有镇静剂及乙酰唑胺。传统观念认为 OSA 患者应避免使用镇静剂, 但在 CSA 患者中, 这些药物反而被证实可以诱导稳定的非快速动眼睡眠, 减少微觉醒, 稳定呼吸中枢, 改善睡眠结构[47]。其次茶碱类作为呼吸兴奋剂, 可增加患者的呼吸驱动力, 降低肺泡 PaCO₂, 稳定呼吸过程, 减少 CSA 的发生。但临床上 CSA 患者常合并心力衰竭, 由于这种药物可能诱发心律失常, 目前 CSA 的常规临床治疗不推荐使用茶碱。

5.5. 膈神经刺激(Phrenic Nerve Stimulation, PNS)

PNS 是 FDA 批准的一种新疗法。通过电脉冲刺激膈神经, 引发膈肌收缩以恢复睡眠期间的正常呼吸来治疗 CSA, 1984 年 Sarnoff 提出刺激膈神经能够抑制睡眠状态下的中枢呼吸驱动, 但其临床意义未能引起足够重视。近年来, PNS 为治疗 CSA 患者的治疗开启了新模式。Zhang [48]等报道, 使用经静脉 PNS 可以改善心力衰竭合并 CSA 患者的 AHI、中枢性暂停指数等。在一项最新 meta 分析中[49], 筛选出的 37 篇文献均详细描述了该治疗可使中枢性呼吸暂停指数显著下降, CSA 患者睡眠和呼吸参数也都有明显的改善, 且并发症较少, 该装置可安全有效地治疗伴有心力衰竭的中重度 CSA 患者。

CSA 的治疗主要是根据患者病史、体征、PSG 监测结果及 CSA 类型, 针对不同的病人选择最适合的正压通气方式。并加强治疗过程中的长期随访, 改善无创通气患者的依从性, 减少并发症、改善患者远期预后。后期随访及依从性也是保证 NPPV 效果的关键因素。随访时间通常为治疗后的 1 周、1 个月和 3 个月, 以后每半年或 1 年随访一次[50]。随访时需记录患者的依从性, 使用中发生的不良事件及治疗效果。同时要对患者做好教育患者自我监测观察病情进展, 及时调整治疗方案。在 CSA 的治疗方法中,

CSA 的分类及呼吸机类型的适应症及疗效各异, 但针对每位患者, 其治疗应建立在对患者的临床表现、PSG 结果、血气分析及其它生化指标的综合判断基础之上, 选择其针对性及综合的治疗方法。

6. 小结与展望

相比 OSA 而言, CSA 的占比较小, 但在临床上不容忽视。目前发现低氧血症、睡眠呼吸障碍、慢性心肺疾病这三者相互影响, 加速患者病情发展, 我们需要更多的研究发现它们之间的联系, 并从中找到更加有效的治疗方法。尤其是在高寒、低氧的高海拔地区, CSA 的患病率更高, 并发症更重, 近年来虽已进行了大量的研究, 但是由于 CSA 病因和病理生理机制错综复杂, 对其认识尚存不足, 有待深入探讨和完善。

参考文献

- [1] Ishikawa, O. and Oks, M. (2021) Central Sleep Apnea. *Clinics in Geriatric Medicine*, **37**, 469-481. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2021.04.009>
- [2] Baillieux, S., Revol, B., Jullian-Desayes, I., Joyeux-Faure, M., Tamisier, R. and Pépin, J.L. (2019) Diagnosis and Management of Central Sleep Apnea Syndrome. *Expert Review of Respiratory Medicine*, **13**, 545-557. <https://doi.org/10.1080/17476348.2019.1604226>
- [3] Roberts, E.G., Raphelson, J.R., Orr, J.E., LaBuzetta, J.N. and Malhotra, A. (2022) The Pathogenesis of Central and Complex Sleep Apnea. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, **22**, 405-412. <https://doi.org/10.1007/s11910-022-01199-2>
- [4] Lévy, P., Naughton, M.T., Tamisier, R., Cowie, M.R. and Bradley, T.D. (2022) Sleep Apnoea and Heart Failure. *European Respiratory Journal*, **59**, Article 2101640. <https://doi.org/10.1183/13993003.01640-2021>
- [5] Nakamura, S., Asai, K., Kubota, Y., *et al.* (2015) Impact of Sleep-Disordered Breathing and Efficacy of Positive Airway Pressure on Mortality in Patients with Chronic Heart Failure and Sleep-Disordered Breathing: A Meta-Analysis. *Clinical Research in Cardiology*, **104**, 208-216. <https://doi.org/10.1007/s00392-014-0774-3>
- [6] Hernandez, A.B. and Patil, S.P. (2016) Pathophysiology of Central Sleep Apneas. *Sleep and Breathing*, **20**, 467-482. <https://doi.org/10.1007/s11325-015-1290-z>
- [7] Sateia, M.J. (2014) International Classification of Sleep Disorders-Third Edition: Highlights and Modifications. *CHEST*, **146**, 1387-1394. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0970>
- [8] Ginter, G. and Badr, M.S. (2022) Central Sleep Apnea. *Handbook of Clinical Neurology*, **189**, 93-103. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-91532-8.00011-2>
- [9] 苗志斌, 王耶盈, 孙睿, 雷红丽, 黄代金, 黄李华, 樊重阳, 吕云辉. 高原地区 OSAS 患者 CPAP 治疗后中枢性睡眠呼吸暂停的发生率及影响因素[J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(12): 915-919.
- [10] Watanabe, N., Levri, J.M., Peng, V.T., Scharf, S.M. and Diaz-Abad, M. (2022) Average Volume-Assured Pressure Support for Patients with Obstructive Sleep Apnea with Failed CPAP Titration. *Sleep Science*, **15**, 328-332. <https://doi.org/10.5935/1984-0063.20210015>
- [11] Muza, R.T. (2015) Central Sleep Apnoea—A Clinical Review. *Journal of Thoracic Disease*, **7**, 930-937.
- [12] Kouri, I., Kolla, B.P., Morgenthaler, T.I. and Mansukhani, M.P. (2020) Frequency and Outcomes of Primary Central Sleep Apnea in a Population-Based Study. *Sleep Medicine*, **68**, 177-183. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.12.008>
- [13] Lombardi, C., Meriggi, P., Agostoni, P., *et al.* (2013) High-Altitude Hypoxia and Periodic Breathing during Sleep: Gender-Related Differences. *Journal of Sleep Research*, **22**, 322-330. <https://doi.org/10.1111/jsr.12012>
- [14] Tan, L., Li, T., Luo, L., *et al.* (2022) The Characteristics of Sleep Apnea in Tibetans and Han Long-Term High Altitude Residents. *Nature and Science of Sleep*, **14**, 1533-1544. <https://doi.org/10.2147/NSS.S371388>
- [15] Bloch, K.E., Latshang, T.D. and Ulrich, S. (2015) Patients with Obstructive Sleep Apnea at Altitude. *High Altitude Medicine & Biology*, **16**, 110-116. <https://doi.org/10.1089/ham.2015.0016>
- [16] Pham, L.V., Meinzen, C., Arias, R.S., *et al.* (2017) Cross-Sectional Comparison of Sleep-Disordered Breathing in Native Peruvian Highlanders and Lowlanders. *High Altitude Medicine & Biology*, **18**, 11-19. <https://doi.org/10.1089/ham.2016.0102>
- [17] Randerath, W., Verbraecken, J., Andreas, S., *et al.* (2017) Definition, Discrimination, Diagnosis and Treatment of Central Breathing Disturbances during Sleep. *European Respiratory Journal*, **49**, Article ID: 1600959. <https://doi.org/10.1183/13993003.00959-2016>

- [18] Bird, J.D., Kalker, A., Rimke, A.N., *et al.* (2021) Severity of Central Sleep Apnea Does Not Affect Sleeping Oxygen Saturation during Ascent to High Altitude. *Journal of Applied Physiology*, **131**, 1432-1443. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00363.2021>
- [19] Liu, H.-M., Chiang, I.-J., Kuo, K.-N., Liou, C.-M. and Chen, C. (2017) The Effect of Acetazolamide on Sleep Apnea at High Altitude: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, **11**, 20-29. <https://doi.org/10.1177/1753465816677006>
- [20] Freire, C., Sennes, L.U. and Polotsky, V.Y. (2022) Opioids and Obstructive Sleep Apnea. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, **18**, 647-652. <https://doi.org/10.5664/jcsm.9730>
- [21] Zheng, C.R., Chen, G.Z., Yu, J., *et al.* (2014) Inhaled Budesonide and Oral Dexamethasone Prevent Acute Mountain Sickness. *The American Journal of Medicine*, **127**, 1001-1009. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.04.012>
- [22] Rocha, A., Pinto, A.C.P.N., Pachito, D.V., Drager, L.F., Lorenzi-Filho, G. and Atallah, Á.N. (2023) Pharmacological Treatment for Central Sleep Apnoea in Adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **2**, CD012922. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012922.pub2>
- [23] Schmickl, C.N., Landry, S.A., Orr, J.E., *et al.* (2020) Acetazolamide for OSA and Central Sleep Apnea: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest*, **158**, 2632-2645. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.06.078>
- [24] 中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸障碍学组. 睡眠呼吸疾病无创正压通气临床应用专家共识(草案) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2017, 40(9): 667-677. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2017.09.011>
- [25] Nicolini, A., Banfi, P., Grecchi, B., *et al.* (2014) Non-Invasive Ventilation in the Treatment of Sleep-Related Breathing Disorders: A Review and Update. *Revista Portuguesa de Pneumologia*, **20**, 324-335. <https://doi.org/10.1016/j.rppneu.2014.03.009>
- [26] Liao, W.-J., Song, L.-J., Yi, H.-L., *et al.* (2018) Treatment Choice by Patients with Obstructive Sleep Apnea: Data from Two Centers in China. *Journal of Thoracic Disease*, **10**, 1941-1950. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.03.135>
- [27] Johnson, K.G. and Johnson, D.C. (2015) Treatment of Sleep-Disordered Breathing with Positive Airway Pressure Devices: Technology Update. *Medical Devices: Evidence and Research*, **8**, 425-437. <https://doi.org/10.2147/MDER.S70062>
- [28] Harper, R.M., Kumar, R., Ogren, J.A. and Macey, P.M. (2013) Sleep-Disordered Breathing: Effects on Brain Structure and Function. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, **188**, 383-391. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2013.04.021>
- [29] Dalmasas, M., Solé-Padullés, C., Torres, M., *et al.* (2015) Effect of CPAP on Cognition, Brain Function, and Structure among Elderly Patients with OSA: A Randomized Pilot Study. *CHEST*, **148**, 1214-1223. <https://doi.org/10.1378/chest.15-0171>
- [30] 张成, 马靖, 陈坤, 陈雪, 王广发, 张珏. 持续正压通气对原发性中枢性睡眠呼吸暂停综合征患者睡眠脑电的影响[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2018, 10(9): 75-79.
- [31] Montesi, S.B., Edwards, B.A., Malhotra, A. and Bakker, J.P. (2012) The Effect of Continuous Positive Airway Pressure Treatment on Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, **8**, 587-596. <https://doi.org/10.5664/jcsm.2170>
- [32] Goudis, C.A. and Ketikoglou, D.G. (2017) Obstructive Sleep and Atrial Fibrillation: Pathophysiological Mechanisms and Therapeutic Implications. *International Journal of Cardiology*, **230**, 293-300. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.12.120>
- [33] Bradley, T.D., Logan, A.G., Kimoff, R.J., *et al.* (2005) Continuous Positive Airway Pressure for Central Sleep Apnea and Heart Failure. *The New England Journal of Medicine*, **353**, 2025-2033. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa051001>
- [34] Stoltzfus, S. (2006) The Role of Noninvasive Ventilation: CPAP and BiPAP in the Treatment of Congestive Heart Failure. *Dimensions of Critical Care Nursing*, **25**, 66-70. <https://doi.org/10.1097/00003465-200603000-00006>
- [35] Arzt, M., Wensel, R., Montalvan, S., *et al.* (2008) Effects of Dynamic Bilevel Positive Airway Pressure Support on Central Sleep Apnea in Men with Heart Failure. *CHEST*, **134**, 61-66. <https://doi.org/10.1378/chest.07-1620>
- [36] Khattak, H.K., Hayat, F., Pamboukian, S.V., Hahn, H.S., Schwartz, B.P. and Stein, P.K. (2018) Obstructive Sleep Apnea in Heart Failure: Review of Prevalence, Treatment with Continuous Positive Airway Pressure, and Prognosis. *Texas Heart Institute Journal*, **45**, 151-161. <https://doi.org/10.14503/THIJ-15-5678>
- [37] 李庆云. 国外睡眠呼吸疾病家庭无创正压通气治疗指南及专家共识概述[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2017, 40(9): 660-662.
- [38] 韩芳. 加强无创正压通气技术在中国睡眠呼吸障碍患者治疗中的应用[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(16): 1201-1202.
- [39] Wu, X., Fu, C., Zhang, S., Liu, Z., Li, S. and Jiang, L. (2017) Adaptive Servoventilation Improves Cardiac Dysfunction and Prognosis in Heart Failure Patients with Sleep-Disordered Breathing: A Meta-Analysis. *The Clinical Respiratory*

- Journal*, **11**, 547-557. <https://doi.org/10.1111/crj.12390>
- [40] Chen, C., Wen, T. and Liao, W. (2019) Nocturnal Supports for Patients with Central Sleep Apnea and Heart Failure: A Systemic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Annals of Translational Medicine*, **7**, 337. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.06.72>
- [41] 虎盘林, 赵海平, 董剑宏. 适应性支持通气模式在颈髓损伤后呼吸衰竭患者中的应用[J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(12): 1312-1314.
- [42] Piccini, J.P., Pokorney, S.D., Anstrom, K.J., *et al.* (2019) Adaptive Servo-Ventilation Reduces Atrial Fibrillation Burden in Patients with Heart Failure and Sleep Apnea. *Heart Rhythm*, **16**, 91-97. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.07.027>
- [43] Bordier, P., Orazio, S., Hofmann, P., Robert, F. and Bourenane, G. (2015) Short- and Long-Term Effects of Nocturnal Oxygen Therapy on Sleep Apnea in Chronic Heart Failure. *Sleep and Breathing*, **19**, 159-168. <https://doi.org/10.1007/s11325-014-0982-0>
- [44] 黄金莎, 王涛. 中枢性睡眠呼吸暂停治疗方法进展[J]. 中华神经科杂志, 2017, 50(1): 74-78.
- [45] Mulchrone, A., Shokouejad, M. and Webster, J. (2016) A Review of Preventing Central Sleep Apnea by Inspired CO₂. *Physiological Measurement*, **37**, R36-R45. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/37/5/R36>
- [46] Xie, A., Teodorescu, M., Pegelow, D.F., *et al.* (2013) Effects of Stabilizing or Increasing Respiratory Motor Outputs on Obstructive Sleep Apnea. *Journal of Applied Physiology*, **115**, 22-33. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00064.2013>
- [47] Pinto, A.C.P.N., Rocha, A., Pachito, D.V., Drager, L.F. and Lorenzi-Filho, G. (2022) Non-Invasive Positive Pressure Ventilation for Central Sleep Apnoea in Adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **10**, CD012889. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012889.pub2>
- [48] Zhang, X., Ding, N., Ni, B., Yang, B., Wang, H. and Zhang, S.-J. (2017) Safety and Feasibility of Chronic Transvenous Phrenic Nerve Stimulation for Treatment of Central Sleep Apnea in Heart Failure Patients. *The Clinical Respiratory Journal*, **11**, 176-184. <https://doi.org/10.1111/crj.12320>
- [49] Sagalow, E.S., Ananth, A., Alapati, R., Fares, E. and Fast, Z. (2022) Transvenous Phrenic Nerve Stimulation for Central Sleep Apnea. *The American Journal of Cardiology*, **180**, 155-162. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2022.06.038>
- [50] Berbenetz, N., Wang, Y., Brown, J., *et al.* (2019) Non-Invasive Positive Pressure Ventilation (CPAP or Bilevel NPPV) for Cardiogenic Pulmonary Oedema. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 4, CD005351. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005351.pub4>