

慢性失眠共病OSAHS的研究进展

吕梦頔¹, 李 征¹, 万亚会², 薛 蓉^{1*}

¹天津医科大学总医院神经内科, 天津

²天津医科大学总医院空港医院神经内科, 天津

Email: 1329796507@qq.com, *xuerong1403@126.com

收稿日期: 2021年3月30日; 录用日期: 2021年4月30日; 发布日期: 2021年5月11日

摘 要

在睡眠领域慢性失眠和阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS)是最常见的两大类疾病, 近年来研究发现慢性失眠和OSAHS相互作用影响, 可引起更严重的睡眠结构紊乱、焦虑抑郁症状、认知功能下降和躯体化症状的发生, 严重者会导致心脑血管疾病甚至猝死的发生, 因此对慢性失眠共病OSAHS的及时筛查和诊治尤为必要, 但由于两者的共病关系对治疗方案的选择成为了新的挑战, 本综述对慢性失眠共病OSAHS的流行病学特点、共病影响机制、临床特征表现和治疗方案选择等方面进行阐述。

关键词

慢性失眠, OSAHS, 共病机制, 睡眠结构

Progress in Study of Chronic Insomnia Comorbid Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome

Mengdi Lv¹, Zheng Li¹, Yahui Wan², Rong Xue^{1*}

¹Department of Neurology, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin

²Department of Neurology, General Hospital Airport Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin

Email: 1329796507@qq.com, *xuerong1403@126.com

Received: Mar. 30th, 2021; accepted: Apr. 30th, 2021; published: May 11th, 2021

Abstract

Chronic insomnia and obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS) are the two most

*通讯作者。

common diseases in the field of sleep. In recent years, studies have found that the interaction between chronic insomnia and OSAHS can cause more serious sleep structure disorders, anxiety and depression symptoms, cognitive decline and somatization symptoms. In severe cases, it can lead to cardiovascular and cerebrovascular diseases and even sudden death. Therefore, it is necessary to screen, diagnose and treat OSAHS in time, but because of the relationship between the two diseases, the choice of treatment options has become a new challenge. This review describes the epidemiological characteristics, comorbidity mechanism, clinical features and treatment options of chronic insomnia comorbid OSAHS.

Keywords

Chronic Insomnia, OSAHS, Comorbidity Mechanism, Sleep Structure

Copyright © 2021 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

随着睡眠医学领域研究的不断发展,我们对睡眠障碍疾病的研究愈加深入,睡眠问题也不断被公众所重视,在睡眠障碍疾病中慢性失眠和是最常见的两大类疾病。失眠是指在合适的入睡时间和入睡环境中频繁存在难以入睡和(或)睡眠维持困难和(或)夜间醒后难以再次入睡等睡眠质量差导致一系列日间功能受损的症状,典型的患者可以出现劳累感、情绪障碍及认知功能水平下降,甚至引发心悸、胸闷、消化功能紊乱等一系列躯体化症状。失眠可分为短期失眠、慢性失眠和其他因素性失眠,其中慢性失眠定义为同时存在睡眠结构紊乱和日间功能障碍症状,每周至少发作3次且持续时间至少3月,而无法用不恰当的睡眠时间、地点和其他类型睡眠障碍所解释的一种睡眠障碍疾病[1]。最新的流行病学调查显示慢性失眠的发病率为15%~24% [2]。而OSAHS是以睡眠过程中出现反复发作的上呼吸道全部或部分阻塞(呼吸暂停或低通气)为主要机制,以反复阻塞导致睡眠唤醒甚至破碎、打鼾及日间过度思睡为特征性表现,据报道全世界OSAHS的发病率为7%~10% [3]。

1973年Guilleminault第一次报道了慢性失眠共病OSAHS的病例并提出失眠共病OSAHS (co-occurring insomnia/obstructive sleep apnea, CIO)的新概念[4],起初人们仅仅认为是失眠继发于OSAHS,但研究发现OSAHS治疗明显好转后仍然存在失眠症状[5],由此人们认为两者共病是一种特殊的睡眠障碍类型,慢性失眠和OSAHS相互独立又互相影响,近年来有关两者共患病率、影响机制、临床表现及治疗预后的研究愈加广泛。

2. 慢性失眠共病OSAHS的流行病学研究

2001年Krakow首次提出了共病患者约占OSAHS患者总人数的50% [6],而随着睡眠医学的不断发展,我们对慢性失眠和OSAHS的诊断和评估方法更加先进和全面,Ong的研究报道OSAHS患者中共病人群的占比为22%到54.9%,而与此同时慢性失眠患者中共病人群的占比为29%到67% [7]。而最新的流行病学报道来自于Zhang的研究,在综合了37项研究的流行病学调查显示,OSAHS患者中共病失眠的占比为38%,而根据OSAHS的界定标准不同,以 $AHI \geq 5$ 界定时失眠患者中共病OSAHS的占比为35%,以 AHI 大于等于15界定时失眠患者中共病OSAHS的占比为29% [8],同时在一些军事人员、创伤患者

等特殊人群的调查中发现慢性失眠共病 OSAHS 的发病率更高[9]。由此我们认为慢性失眠共病 OSAHS 在慢性失眠和 OSAHS 人群中发病率很高, 因此对共病患者的筛查和诊断显得尤为必要。

3. 慢性失眠共病 OSAHS 的影响机制

慢性失眠和 OSAHS 作为睡眠障碍疾病中最为常见的两大类疾病, 尽管人们认为同时发生在一人身上可能是巧合, 但越来越多的研究显示, 两者的共病关系并非巧合而且具备双向的影响作用机制。OSAHS 的存在会引起和加重失眠症状, 增加觉醒次数[10]。另一方面慢性失眠的存在也会引起和加重 OSAHS 的病情[11]。OSAHS 患者反复的微觉醒和低氧血症的心理生理调节过程可能促进了失眠的发生发展, 而反过来失眠可能通过某些机制改变患者上呼吸道肌肉张力而引起 OSAHS 的加重, 下面我们对近年来的两者相互影响作用机制进行阐述和探讨。

3.1. 失眠引发 OSAHS 的机制分析

3.1.1. 睡眠减少引发颏舌肌功能障碍

Leiter 的一项研究对比了 11 名男性在睡眠剥夺前、睡眠剥夺一夜及恢复睡眠后三种情境下的颏舌肌肌电分析, 结果显示睡眠剥夺下颏舌肌的活动明显减少, 约有 60%肌肉功能受损[12], 考虑原因可能是失眠患者体内对上呼吸道运动神经元起兴奋作用的 5 羟色胺神经递质水平下降[13], 从而揭示了失眠通过颏舌肌活动的影响导致 OSAHS 的病生理过程。

3.1.2. 失眠降低唤醒阈值

研究认为呼吸唤醒阈值的降低在 OSAHS 的发病机制中具有一定作用, 约 20%的呼吸暂停事件不引起皮质兴奋睡眠唤醒, 也有 20%的睡眠暂停可自行重新开放气道恢复气流通畅, 而持续不必要的睡眠唤醒会通过血气紊乱、阻碍慢波睡眠发展进程而引起或加重 OSAHS 的发生[14], 已有证据表明唤醒本身也会促进气道再次塌陷的发生, 失眠过程便降低了睡眠中的低唤醒阈值引起患者对呼吸事件的过早觉醒促进 OSAHS 病程的发生和发展[15]。

3.1.3. 慢波睡眠减少

研究发现 OSAHS 患者在慢波睡眠中 AHI 指数明显下降, OSAHS 程度得到明显改善[16], 然而失眠患者的睡眠结构紊乱, 导致慢波睡眠明显减少, 从而使呼吸暂停或低通气事件发生更频繁, 从而加重 OSAHS 病情。

3.2. OSAHS 引发失眠的机制分析

3.2.1. 气道反复塌陷导致的生理性高度觉醒状态

OSAHS 患者在睡眠过程中表现为咽部塌陷、呼吸暂停及长时间的低血氧, 并在睡眠唤醒后终止随后进入下一个睡眠周期, 患者在睡眠过程中反复经历此过程, 从而导致生理性的高度觉醒状态, 表现为静息心率增加、体温增加及基础耗氧量的增加, 自主神经功能明显失调, 从而引发失眠症状[17]。

3.2.2. 夜尿增多

一项对社区有明显夜尿症状的老年人调查研究显示, 66.7%确诊为 OSAHS, 且夜尿的严重程度与 AHI 呈正相关, 探究原因为 OSAHS 患者低血氧状态引起胸腔压力的剧烈变化, 从而增加左室后负荷, 心房牵张释放心房利钠肽, 导致肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统的抑制作用, 引起肾脏损伤, 导致肾小管重吸收障碍, 表现为夜间的排尿频率和尿量增加[18], 起夜次数增多从而引起睡眠中断导致失眠的发生。

3.3. 共同作用机制分析

下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴(hypothalamic pituitary adrenal, HPA 轴)的过度激活: HPA 轴控制皮质醇的分泌具有生物节律性, 以满足人体的正常规律生理活动, HPA 轴是人体内应激反应的重要神经内分泌介质, 同时受多种因素的影响。研究发现 OSAHS 患者低氧导致过度的频繁觉醒可引起 HPA 轴的过度激活刺激皮质醇的过度分泌通过增强交感神经活性从而引起失眠症状。另一方面慢性失眠患者的生理性高度觉醒状态也刺激 HPA 轴的过度激活, 兴奋交感神经张力增加, 导致频繁觉醒睡眠碎片化加重 OSAHS 病程, 因此目前普遍研究认为 HPA 轴的过度激活是慢性失眠和 OSAHS 相互作用的主要影响机制。同时研究也发现 HPA 轴的过度激活可以引发情绪障碍及认知障碍[19]。

4. 慢性失眠共病 OSAHS 的临床表现

慢性失眠共病 OSAHS 作为一种特殊类型的睡眠障碍, 研究认为其临床表现并不仅仅是失眠和 OSAHS 临床特点的简单叠加, 单纯 OSAHS 患者表现为明显的日间嗜睡[20], 但研究发现两者共病患者日间功能受损症状较单纯失眠或 OSAHS 患者明显增加, 且多表现为高度疲惫感, 但主观困倦感低, 因此常不表现为明显的日间嗜睡[21]。Chung 研究发现睡眠维持困难和早醒是 OSAHS 患者中最常见的失眠类型[22], 而一项对慢性失眠共病 OSAHS 的大型流行病学研究发现, 有 59%患者主诉睡眠维持困难, 28%主诉为早醒, 16%患者主诉入睡困难[23]。

由于失眠和 OSAHS 的相互作用和影响, 其对睡眠、情绪和认知等方面表现为更严重的损害。Krakow 的研究最早提出共病患者比单纯失眠或 OSAHS 患者更容易出现情绪障碍、认知下降及明显的躯体化症状[6]。Gooneratne 的研究也发现对比于健康人群或仅存在单一睡眠障碍(失眠或 OSAHS)的患者, 共病患者在日间的情绪方面、认知功能方面明显存在更严重的损害[24]。Smith 研究发现慢性失眠共病 OSAHS 患者比单纯失眠或 OSAHS 患者表现为更严重的抑郁、焦虑情绪[25]。

随着多导睡眠监测不断应用, 对慢性失眠共病 OSAHS 的客观睡眠结构也有了更全面的研究。Li 对 860 名门诊就诊的慢性失眠患者进行的 PSG 筛查显示有 30%存在共病症状, 其睡眠结构研究显示 N1 期睡眠和唤醒指数随 OSAHS 的严重程度呈线性上升趋势, N3 及 REM 睡眠随严重程度呈下降趋势, 首次揭示了大样本慢性失眠患者数据中共病的筛查率及睡眠结构在共病不同程度 OSAHS 患者中的明显特征性变化[26]。一项对比了单纯慢性失眠患者和单纯 OSAHS 患者各 80 例及合并两种疾病的患者 50 例的 PSG 研究显示: 共病患者对于比单纯失眠患者睡眠效率明显减少, 但觉醒次数、AHI 指数及低氧程度不及单纯 OSAHS 患者严重, 且多表现为睡眠维持困难[27]。最新的一项研究发现共病组相比于单纯失眠及 OSAHS 组表现为实际总体睡眠时间、N3 睡眠时间减少和频繁觉醒, 主观睡眠质量下降和日间嗜睡程度增加, 但低氧严重程度不如 OSAHS 组, 夜间平均心率高于失眠组[28]。目前关于慢性失眠共病 OSAHS 的睡眠结构研究多集中于与单纯失眠及 OSAHS 人群的对比, 缺乏从健康对照人群对正常睡眠结构的横向对比和参照, 且对睡眠效率、睡眠各分期、AHI 及低氧程度等各指标与睡眠量表、情绪及认知量表的相关性研究甚少, 值得我们进一步探索发现。

5. 慢性失眠共病 OSAHS 的治疗

随着慢性失眠共病 OSAHS 这类疾病逐渐被公众所重视, 越来越多的患者得到诊断, 而治疗方案的选择成为了新的难题, 对于失眠症状使用催眠药物对 OSAHS 症状有造成恶化的风险, 对于 OSAHS 症状使用 CPAP 呼吸机治疗对失眠症状同样有加重的风险, 由此催生了新的研究热点。

5.1. 药物治疗

苯二氮卓类药物是失眠患者的常用处方, 但对合并 OSAHS 的患者而言具有很高风险, 一项回顾性

病例对照研究显示,苯二氮卓类药物可提高 OSAHS 患者发生急性呼吸衰竭的风险[29],同时苯二氮卓类药物会造成机体对低氧血症及呼吸暂停的重要防御损伤。其机制表现为:1) 抑制中枢呼吸系统;2) 减少上呼吸道肌肉张力从而增加 AHI;3) 提高觉醒阈值,延迟气道开放增加缺氧及高碳酸血症严重程度。已被研究证实并不适用于合并 OSAHS 的患者。而相较于苯二氮卓类药物而言,安全性更高的非苯二氮卓类药物具有相同的镇静作用但肌肉松弛作用及对呼吸的抑制作用却明显降低,然而不同药物对呼吸不良作用的影响并不同[30],目前临床推荐药物包括右佐匹克隆、唑吡坦等。

同时研究发现慢性失眠共病 OSAHS 患者相比于单纯失眠或单纯 OSAHS 患者更容易出现焦虑抑郁等情绪障碍,因此在使用助眠药物的同时根据患者的情绪评估可配合使用抗焦虑抑郁类药物联合治疗。研究发现使用非苯二氮卓类药物联合 SSRI/SNRI 的联合治疗可以有效缓解失眠和焦虑症状,同时研究发现阿戈美拉汀可作为治疗严重失眠和抑郁症状患者的有效方法,对褪黑素 M1 和 M2 有联合激动作用,对血清 5-HC 2c 受体具有拮抗作用,可有效缩短睡眠潜伏期增加睡眠连续性[31]。

5.2. 呼吸机治疗

越来越多的研究证实,失眠合并 OSAHS 人群对 CPAP 呼吸机的治疗依从性不佳,若患者合并焦虑抑郁等情绪障碍,依从性更会明显降低。不良反应表现为出现鼻塞、口罩不适、噪音影响、面部压迫感等[32]。研究发现在 CPAP 治疗前给予 OSAHS 患者低剂量的助眠药物有利于提高患者佩戴的依从性,从而有效改善夜间低氧症状。Christopher 对 160 名初次诊断 OSAHS 的患者进行 CPAP 启动治疗,其中 CPAP 干预的前 14 晚使用 3 mg 佐匹克隆的患者对 CPAP 治疗依从性明显提高($p = 0.003$),24 周内使用时间明显增加($p = 0.005$),6 月随访 CPAP 的停用率也显著降低($p = 0.033$) [33]。同时,研究同时发现在 CPAP 治疗前给予共病患者 CBTI 治疗,也可明显提高患者的依从性[21]。可见对于慢性失眠共病 OSAHS 患者在 CPAP 治疗前使用助眠药物、CBTI 疗法或两者同时使用可提高患者依从性,增加 CPAP 的使用时间从而改善症状。Robert 的研究同时显示,对于失眠共病 OSAHS 的患者在单纯 CPAP 治疗后,失眠症状虽有所缓解但持续存在,提示对于共病患者单一的 CPAP 治疗效果不佳[5],应辅助药物及 CBTI 治疗。Ong 的随机对照研究也证实对于共病患者使用 CBTI 联合 CPAP 治疗对患者睡眠质量的改善效果显著优于单纯 CPAP 治疗[34]。

5.3. CBTI 行为治疗

主要包括睡眠限制疗法、刺激控制疗法、放松疗法、睡眠卫生教育和矛盾意向疗法等。从长远角度看,CBTI 疗法安全无副作用且收益明显超过治疗期,因此成为了人们更乐于接受普遍认可的一种治疗方法。通过行为的改变和习惯的建立帮助患者重新提高睡眠效率[35]。Lack 的研究显示应用 CBTI 疗法对单纯失眠患者和失眠共病 OSAHS 患者的睡眠紊乱和日间功能障碍的改善疗效是等同且有效的,且明显降低了共病患者的日间嗜睡症状。同样的研究结论也在 Fung 的临床试验中得以证实,在 134 名诊断为慢性失眠症状的老年退伍军人中筛查出共病 OSAHS 患者的 95 人,两组患者均对 CBTI 治疗有着明显的睡眠改善[36]。Sweetman 的研究对 141 名共病患者和 314 名单纯失眠患者的治疗随访研究同样显示,CBTI 治疗均明显改善患者的失眠症状及日间功能障碍,从而证实了 CBTI 治疗的有效性[11]。Sweetman 最新研究发现 CBTI 治疗也可以改善共病患者的 OSAHS 症状,发现经 CBTI 治疗的患者 AHI 指数下降了 20.5%,觉醒次数减少了 15%,N1 睡眠期减少了 15 分钟,从而证实了 CBTI 对共病患者治疗的有效性[37],由此也说明了失眠和 OSAHS 的相互影响关系。

5.4. 总结

综上,对于失眠共病 OSAHS 的患者临床上应针对性采取综合性、个体化的联合治疗方案。药物治

疗可以有效缓解失眠症状，同时提高共病患者的 CPAP 呼吸机依从性，但有加重 OSAHS 低氧程度的风险，因此用药选择上应该更加慎重，临床常用右佐匹克隆、唑吡坦等非苯二氮卓类药物；CPAP 呼吸机治疗是 OSAHS 治疗的首选，可有效减少低氧事件的发生，但存在加重失眠的风险，因此药物及 CBTI 的失眠治疗应先于 CPAP 呼吸机的 OSAHS 治疗；CBTI 行为治疗是目前临床倡导的安全长效、简单易行的睡眠治疗方法，可同时改善失眠及 OSAHS 症状，是共病患者的理想治疗选择。因此同时 CBTI、CPAP 呼吸机联合非苯二氮卓类催眠药物的综合治疗，在专业神经心理评估后若合并焦虑抑郁情绪障碍或躯体化症状，应加用 5-羟色胺再摄取抑制剂等药物如艾司西酞普兰、舍曲林等，或 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂如度洛西汀、文拉法辛等，起到了调节神经递质缓解患者不良情绪的作用。帮助慢性失眠共病 OSAHS 患者从失眠、低通气、改善不良情绪及建立良好睡眠习惯四管齐下改善睡眠结构紊乱、自主神经功能失调、低氧血症、情绪障碍等症状，从而预防认知下降和躯体化症状的发生。

6. 小结与展望

随着睡眠医学研究的不断深入，基于慢性失眠和 OSAHS 的高发病率，慢性失眠共病 OSAHS 作为一种特殊类型的睡眠障碍逐渐被人们所重视，将近一半的失眠或 OSAHS 患者存在共病症状，共病患者经常表现为慢性失眠伴隐匿性 OSAHS 不易被医生察觉，共病患者的睡眠结构表现为更严重的紊乱，且共病患者的睡眠破碎和反复低氧血症释放大量炎症介质导致血管内皮损伤引起心脑血管疾病等躯体疾病，猝死率高，因此对慢性失眠患者的 OSAHS 应做到及时筛查、诊断和治疗，在治疗方面也应采取个体化的联合治疗方案从而提高患者睡眠质量。

随着睡眠医学监测设备的不断精进与发展，基于双源心肺耦合技术的便携式睡眠监测设备被越来越多的普及和应用，未来将广泛应用于对基层或门诊慢性失眠患者的 OSAHS 筛查及其睡眠结构的评估，因其高效、便捷的特点以便于睡眠专科医师可以更加及时的发现共病患者的存在，更好的做到及时筛查和诊断，避免不良药物影响，及时采用 CPAP 呼吸机及 CBTI 联合合理药物治疗的个体化方案，减少因两者相互影响导致的失眠和 OSAHS 病情的不断恶化，未来我们将进行针对共病患者的治疗随访研究，通过其睡眠结构、情绪症状及认知功能的变化合理评估治疗方案，从而更好的改善慢性失眠共病 OSAHS 患者的睡眠情况和日间功能，有效提高患者的生活质量。

参考文献

- [1] Ito, E. and Inoue, Y. (2015) The International Classification of Sleep Disorders, Third Edition. American Academy of Sleep Medicine. Includes Bibliographies and Index. *Nihon Rinsho*, **73**, 916-923.
- [2] Javaheri, S. and Redline, S. (2017) Insomnia and Risk of Cardiovascular Disease. *Chest*, **152**, 435-444. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.01.026>
- [3] Hong, S.O., Chen, Y.F., Jung, J., et al. (2017) Hypoglossal Nerve Stimulation for Treatment of Obstructive Sleep Apnea (OSA): A Primer for Oral and Maxillofacial Surgeons. *Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgery*, **39**, 27. <https://doi.org/10.1186/s40902-017-0126-0>
- [4] Guilleminault, C., Eldridge, F.L. and Dement, W.C. (1973) Insomnia with Sleep Apnea: A New Syndrome. *Science*, **181**, 856-858. <https://doi.org/10.1126/science.181.4102.856>
- [5] Glidewell, R.N., Renn, B.N., Roby, E., et al. (2014) Predictors and Patterns of Insomnia Symptoms in OSA before and after PAP Therapy. *Sleep Medicine*, **15**, 899-905. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.05.001>
- [6] Krakow, B., Melendrez, D., Ferreira, E., et al. (2001) Prevalence of Insomnia Symptoms in Patients with Sleep-Disordered Breathing. *Chest*, **120**, 1923-1929. <https://doi.org/10.1378/chest.120.6.1923>
- [7] Ong, J.C. and Crisostomo, M.I. (2013) The More the Merrier? Working towards Multidisciplinary Management of Obstructive Sleep Apnea and Comorbid Insomnia. *Journal of Clinical Psychology*, **69**, 1066-1077. <https://doi.org/10.1002/jclp.21958>
- [8] Zhang, Y., Ren, R., Lei, F., et al. (2019) Worldwide and Regional Prevalence Rates of Co-Occurrence of Insomnia and

- Insomnia Symptoms with Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sleep Medicine Reviews*, **45**, 1-17. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2019.01.004>
- [9] Mysliwiec, V., Matsangas, P., Baxter, T., *et al.* (2014) Comorbid Insomnia and Obstructive Sleep Apnea in Military Personnel: Correlation with Polysomnographic Variables. *Military Medicine*, **179**, 294-300. <https://doi.org/10.7205/MILMED-D-13-00396>
- [10] Philip, P., Bioulac, S., Altena, E., *et al.* (2018) Specific Insomnia Symptoms and Self-Efficacy Explain CPAP Compliance in a Sample of OSAS Patients. *PLoS ONE*, **13**, e0195343. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195343>
- [11] Sweetman, A., Lack, L., Lambert, S., *et al.* (2017) Does Comorbid Obstructive Sleep Apnea Impair the Effectiveness of Cognitive and Behavioral Therapy for Insomnia? *Sleep Medicine*, **39**, 38-46. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2017.09.003>
- [12] Leiter, J.C., Knuth, S.L. and Bartlett, D.J. (1985) The Effect of Sleep Deprivation on Activity of the Genioglossus Muscle. *The American Review of Respiratory Disease*, **132**, 1242-1245.
- [13] Bayliss, D.A., Viana, F., Talley, E.M., *et al.* (1997) Neuromodulation of Hypoglossal Motoneurons: Cellular and Developmental Mechanisms. *Respiration Physiology*, **110**, 139-150. [https://doi.org/10.1016/S0034-5687\(97\)00079-0](https://doi.org/10.1016/S0034-5687(97)00079-0)
- [14] Osman, A.M., Carter, S.G., Carberry, J.C., *et al.* (2018) Obstructive Sleep Apnea: Current Perspectives. *Nature and Science of Sleep*, **10**, 21-34. <https://doi.org/10.2147/NSS.S124657>
- [15] Sweetman, A., Lack, L. and Bastien, C. (2019) Co-Morbid Insomnia and Sleep Apnea (COMISA): Prevalence, Consequences, Methodological Considerations, and Recent Randomized Controlled Trials. *Brain Sciences*, **9**, 371. <https://doi.org/10.3390/brainsci9120371>
- [16] Ratnavadivel, R., Chau, N., Stadler, D., *et al.* (2009) Marked Reduction in Obstructive Sleep Apnea Severity in Slow Wave Sleep. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, **5**, 519-524. <https://doi.org/10.5664/jcsm.27651>
- [17] Gold, A.R., Gold, M.S., Harris, K.W., *et al.* (2008) Hypersomnolence, Insomnia and the Pathophysiology of Upper Airway Resistance Syndrome. *Sleep Medicine*, **9**, 675-683. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2007.08.013>
- [18] Umlauf, M.G., Chasens, E.R., Greevy, R.A., *et al.* (2004) Obstructive Sleep Apnea, Nocturia and Polyuria in Older Adults. *Sleep*, **27**, 139-144. <https://doi.org/10.1093/sleep/27.1.139>
- [19] Balbo, M., Leproult, R. and Van Cauter, E. (2010) Impact of Sleep and Its Disturbances on Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis Activity. *International Journal of Endocrinology*, **2010**, Article ID: 759234. <https://doi.org/10.1155/2010/759234>
- [20] Chotinaiwattarakul, W., O'Brien, L.M., Fan, L., *et al.* (2009) Fatigue, Tiredness, and Lack of Energy Improve with Treatment for OSA. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, **5**, 222-227. <https://doi.org/10.5664/jcsm.27490>
- [21] Luyster, F.S., Buysse, D.J. and Strollo, P.J. (2010) Comorbid Insomnia and Obstructive Sleep Apnea: Challenges for Clinical Practice and Research. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, **6**, 196-204. <https://doi.org/10.5664/jcsm.27772>
- [22] Chung, K.F. (2005) Insomnia Subtypes and Their Relationships to Daytime Sleepiness in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Respiration*, **72**, 460-465. <https://doi.org/10.1159/000087668>
- [23] Bjornsdottir, E., Janson, C., Sigurdsson, J.F., *et al.* (2013) Symptoms of Insomnia among Patients with Obstructive Sleep Apnea before and after Two Years of Positive Airway Pressure Treatment. *Sleep*, **36**, 1901-1909. <https://doi.org/10.5665/sleep.3226>
- [24] Gooneratne, N.S., Gehrman, P.R., Nkwuo, J.E., *et al.* (2006) Consequences of Comorbid Insomnia Symptoms and Sleep-Related Breathing Disorder in Elderly Subjects. *Archives of Internal Medicine*, **166**, 1732-1738. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.16.1732>
- [25] Smith, S., Sullivan, K., Hopkins, W., *et al.* (2004) Frequency of Insomnia Report in Patients with Obstructive Sleep Apnoea Hypopnea Syndrome (OSAHS). *Sleep Medicine*, **5**, 449-456. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2004.03.005>
- [26] Li, Z., Li, Y., Yang, L., *et al.* (2015) Characterization of Obstructive Sleep Apnea in Patients with Insomnia across Gender and Age. *Sleep and Breathing*, **19**, 723-727. <https://doi.org/10.1007/s11325-015-1121-2>
- [27] 雷飞, 任蓉, 杜丽娜, 等. 失眠合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者的夜间睡眠图结构特征[J]. 华西医学, 2016, 31(8): 1321-1324.
- [28] 叶静怡, 王彦婷, 毛丹丹, 等. 失眠伴阻塞性睡眠呼吸暂停患者睡眠特征结构分析[J]. 国际精神病学杂志, 2020, 47(5): 960-963.
- [29] Wang, S.H., Chen, W.S., Tang, S.E., *et al.* (2018) Benzodiazepines Associated with Acute Respiratory Failure in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Frontiers in Pharmacology*, **9**, 1513. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01513>
- [30] Drab, D.L. (2003) The Relationship between Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Insomnia: Implications for Treatment.
- [31] Wichniak, A., Wierzbicka, A., Walecka, M., *et al.* (2017) Effects of Antidepressants on Sleep. *Current Psychiatry Reports*, **19**, 63. <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0816-4>

-
- [32] Aloia, M.S. (2011) Understanding the Problem of Poor CPAP Adherence. *Sleep Medicine Reviews*, **15**, 341-342. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2011.04.002>
- [33] Lettieri, C.J., Shah, A.A., Holley, A.B., *et al.* (2009) Effects of a Short Course of Eszopiclone on Continuous Positive Airway Pressure Adherence: A Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine*, **151**, 696-702. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-151-10-200911170-00006>
- [34] Ong, J.C., Crawford, M.R., Dawson, S.C., *et al.* (2020) A Randomized Controlled Trial of CBT-I and PAP for Obstructive Sleep Apnea and Comorbid Insomnia: Main Outcomes from the MATRICS Study. *Sleep*, **43**, zsa041. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsaa041>
- [35] Lack, L. and Sweetman, A. (2016) Diagnosis and Treatment of Insomnia Comorbid with Obstructive Sleep Apnea. *Sleep Medicine Clinics*, **11**, 379-388. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2016.05.006>
- [36] Fung, C.H., Martin, J.L., Josephson, K., *et al.* (2016) Efficacy of Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia in Older Adults with Occult Sleep-Disordered Breathing. *Psychosomatic Medicine*, **78**, 629-639. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000314>
- [37] Sweetman, A., Lack, L., McEvoy, R.D., *et al.* (2020) Cognitive Behavioural Therapy for Insomnia Reduces Sleep Apnoea Severity: A Randomised Controlled Trial. *ERJ Open Research*, **6**, 00161-2020. <https://doi.org/10.1183/23120541.00161-2020>