

选择性睡眠剥夺对健康志愿者睡眠呼吸事件相关指标的影响

王聪¹, 许亚慧², 曲斌斌², 徐德祥², 范超奎², 张春玲^{2*}

¹青岛大学医学部, 山东 青岛

²青岛大学附属青岛市中心医院呼吸与危重症医学科, 山东 青岛

收稿日期: 2022年11月21日; 录用日期: 2022年12月15日; 发布日期: 2022年12月27日

摘要

目的: 探讨选择性睡眠剥夺对健康志愿者再入睡呼吸事件的影响。方法: 根据制定的入选和排除标准招募30名健康志愿者(男:女 = 1:1, 平均年龄 26.27 ± 4.48 岁), 随机分为快速眼动睡眠(Rapid-eye-movement, REM)剥夺组和慢波睡眠(Slow-wave-sleep, SWS)剥夺组, 两组均接受连续三晚多导睡眠监测(Polysomnography, PSG), 包括基线夜、剥夺夜与睡眠恢复夜。剥夺夜在PSG监测下, 当两组出现REM睡眠或SWS睡眠的第一帧多导波形图时, 将健康志愿者唤醒, 维持3分钟, 以保证实现完全的快速眼动或慢波剥夺。记录剥夺前后鼻气流及指端血氧饱和度数据。应用配对t检验或Wilcoxon秩和检验分析探究睡眠剥夺对各指标的影响。结果: 在慢波睡眠剥夺前后, 呼吸暂停次数(number of apnea, A)差异具有统计学意义($Z = -3.06, P < 0.01$); 低通气次数(number of hypopnea, H)差异具有统计学意义($Z = -2.77, P < 0.01$); 呼吸暂停低通气次数(apnea hypopnea, A + H)差异具有统计学意义($Z = -3.12, P < 0.01$); 呼吸暂停指数(apnea index, AI)差异有统计学意义($t = -3.13, P < 0.01$); 呼吸暂停低通气指数(apnea-hypopnea index, AHI)差异有统计学意义($Z = -1.99, P < 0.05$); 低通气指数(hypopnea Index, HI), 夜间最低血氧饱和度(lowest SaO₂, LSaO₂)、夜间平均血氧饱和度(mean SaO₂, MSaO₂)无统计学差异($P > 0.05$)。快速眼动睡眠剥夺前后呼吸事件无统计学差异($P > 0.05$)。结论: 慢波睡眠剥夺增加呼吸暂停和低通气事件的发生次数及呼吸暂停低通气指数, 而快动眼睡眠剥夺未观察到类似变化。

关键词

选择性睡眠剥夺, 快速眼动睡眠, 慢波睡眠, 睡眠呼吸事件

Effects of Selective Sleep Deprivation on Related Indexes of Sleep Respiratory Events in Healthy Volunteers

Cong Wang¹, Yahui Xu², Binbin Qu², Dexiang Xu², Chaokui Fan², Chunling Zhang^{2*}

*通讯作者。

文章引用: 王聪, 许亚慧, 曲斌斌, 徐德祥, 范超奎, 张春玲. 选择性睡眠剥夺对健康志愿者睡眠呼吸事件相关指标的影响[J]. 临床医学进展, 2022, 12(12): 11649-11656. DOI: 10.12677/acm.2022.12121678

¹Medical Department of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Respiratory and Critical Diseases, Qingdao Central Hospital Affiliated to Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Nov. 21st, 2022; accepted: Dec. 15th, 2022; published: Dec. 27th, 2022

Abstract

Objectives: To investigate the effect of selective sleep deprivation on respiratory events in healthy volunteers. **Methods:** According to the selection and exclusion criteria, 30 healthy volunteers (male:female = 1:1, mean age 26.27 ± 4.48 years) were randomly divided into rapid-eye-movement (REM) sleep deprivation group and slow-wave-sleep (SWS) deprivation group. Both groups received polysomnography (PSG) for three consecutive nights, including baseline night, deprivation night and sleep recovery night. With the deprivation night under PSG monitoring, when the healthy volunteers were awakened when the first frame of polysomnography of REM sleep or SWS sleep appeared in both groups and maintained for 3 minutes to ensure that complete rapid eye movement or slow wave deprivation was achieved. Nasal airflow and finger-end oxygen saturation data were recorded before and after sleep deprivation. Paired *t*-test or *Wilcoxon* rank sum test analysis was applied to explore the effect of sleep deprivation on each index. **Results:** Before and after slow-wave-sleep deprivation, the differences were statistically significant in the number of apnea (A) ($Z = -3.06, P < 0.01$); the number of hypopnea (H) ($Z = -2.77, P < 0.01$); the number of apnea hypopnea (A + H) was statistically significant ($Z = -3.12, P < 0.01$); apnea index (AI) was statistically significant ($t = -3.13, P < 0.01$); apnea-hypopnea Index (AHI) was statistically significant ($Z = -1.99, P < 0.05$), but there were no significant differences in hypopnea index (HI), the lowest SaO₂ (LSaO₂), and the mean SaO₂ (MSaO₂) ($P > 0.05$). The differences in respiratory events before and after rapid eye movement sleep deprivation were not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusions:** Slow-wave-sleep deprivation increased the number of apnea, hypopnea events and apnea-hypopnea index, whereas no similar changes were observed with REM sleep deprivation.

Keywords

Selective Sleep Deprivation, Rapid-Eye-Movement Sleep, Slow-Wave-Sleep, Sleep Respiratory Events

Copyright © 2022 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

睡眠不足在当今社会十分常见, 据《2022 中国国民健康睡眠白皮书》显示, 近 3/4 受访者曾有睡眠困扰, 19~35 岁青壮年是睡眠问题高发年龄段。轮班工作和时差会加剧睡眠剥夺。此外, 许多疾病状态会导致睡眠中断, 从而加重睡眠剥夺的程度, 例如慢性和急性呼吸系统疾病与原发性睡眠障碍(失眠和阻塞性睡眠呼吸暂停), 这种中断会干扰机体非快速眼动(non-rapid eye movement, NREM)和 REM 睡眠中的正常修复功能, 导致呼吸和心血管生理功能紊乱、情绪反应的变化以及注意力、记忆力和决策能力等认

知功能下降[1]。

睡眠状态与呼吸控制之间的密切联系具有生理重要性和临床相关性，包括对缺氧和高碳酸血症的通气反应、上呼吸道阻力、呼吸肌肌力、潮气量和分钟通气量等生理指标均在不同睡眠期发生变化，这些变化在某些疾病状态下会进一步放大，例如慢性阻塞性肺病、限制性通气障碍、神经肌肉疾病和心脏病[2]。研究发现严重慢性阻塞性气道疾病患者呼吸困难和夜间咳嗽会导致睡眠中断，而睡眠中断进一步损害患者的通气储备并导致呼吸衰竭的发展[3]。睡眠呼吸障碍会导致睡眠剥夺和间歇性缺氧，包括阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)、中枢性睡眠呼吸暂停以及与睡眠相关的通气不足和低氧血症。呼吸肌的相对张力减低、身体姿势的变化和通气控制的改变引起额外的生理变化并最终导致通气不足[4]。高碳酸血症、低氧血症和胸腔内负压波动导致交感神经反应增加，进而通过改善心肺功能以维持正常的气体交换。现有临床试验支持睡眠剥夺与呼吸功能障碍相互影响互为因果共同导致疾病恶化，但无法回答二者中的始动因子是谁以及单纯通过睡眠行为干预能否预防呼吸功能障碍的产生，而近年少数学者构建的健康志愿者选择性睡眠剥夺模型能较好回答始动因子问题，但研究总量偏少与数据缺乏，基于此，本研究针对健康志愿者进行不同睡眠期选择性剥夺的随机对照研究，观察单纯睡眠剥夺在系统性疾病中的始动因子效应，为后续主动应对睡眠呼吸障碍类疾病提供新的思路与有效的干预靶点。

2. 对象和方法

2.1. 研究对象

根据制定的纳入和排除标准招募 30 名青年健康志愿者[男女比例 1:1, 年龄(26.27 ± 4.48)岁], 体质指数(BMI)为(22.76 ± 3.28) kg/m^2 。纳入标准: 符合生活规律(日常每晚睡眠时间 6~8 小时), 近 3 个月无轮班工作。排除标准: BMI ≥ 30 kg/m^2 , 每日吸烟 ≥ 10 支, 长期酗酒, 神经系统疾病史、精神疾病, 急、慢性心肺病史, 妊娠及哺乳期妇女。试验程序按照《赫尔辛基宣言》(2000 年)执行。本研究获得了当地人类研究伦理委员会的批准, 所有参与研究者均已签署知情同意书。

2.2. 实验方案

30 名健康志愿者随机分为 REM 剥夺组和 SWS 剥夺组, 在睡眠实验室进行为期 3 晚(包括基线夜, 选择性睡眠剥夺夜, 恢复夜)的 PSG 监测, 所有志愿者于每晚 21:00 到达睡眠实验室, 连接多导睡眠仪等相关设备, 22:30~7:00 为夜间睡眠时间, 白天恢复正常工作和生活, 不允许小睡。在选择性睡眠剥夺夜, 在 PSG 监测下, REM 剥夺组在出现 REM 睡眠的第一帧多导睡眠图时, 将健康志愿者唤醒并维持清醒 3 分钟, 以保证完全地实现快速眼动剥夺, 每晚剥夺 3 次。同样, SWS 剥夺组在现 SWS 睡眠的第一帧 SWS 多导睡眠图时唤醒并维持 3 分钟以实现完全慢波睡眠剥夺。保持 3 分钟的清醒时间是因为较短的时间将允许立即重新进入快速眼动睡眠, 而较长的清醒时间有可能导致“快速眼动睡眠反弹”从而干扰慢波睡眠剥夺试验的进行。在这 3 分钟内, 受试者需要进行相关问答交流。两组共有 28 名志愿者完成了选择性睡眠剥夺试验, 未完成的 2 名志愿者均因剥夺后无法再次进入预期睡眠状态, 其中慢波剥夺组 1 名志愿者, 快速动眼剥夺组 1 名。

2.3. 观察指标

呼吸参数: 呼吸暂停次数(number of apnea, A)、低通气次数(number of hypopnea, H)、呼吸暂停低通气次数(number of apnea, A + H)、呼吸暂停指数(apnea index, AI), 低通气指数(hypopnea Index, HI)、呼吸暂停低通气指数(apnea-hypopnea index, AHI)、夜间最低血氧饱和度(lowest SaO_2 , LSaO_2)、夜间平均血氧饱和度(mean SaO_2 , MSaO_2)。

2.4. 统计分析

采用 SPSS 25.0 统计学软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以($\bar{X} \pm s$)表示,非正态分布的计量资料以 $M(QR)$ 表示,干预前后自身对比采用配对 t 检验或 *Wilcoxon* 秩和检验分析探究睡眠剥夺对各指标的影响,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,用 GraphPad Prism v8.0.2 绘制统计图。

3. 结果

3.1. 人口学及临床一般资料

所有受试者的年龄、身高、体重等人口学信息及一般临床资料见表 1,受试者年龄在 20~39 岁之间,满足所有纳入标准,不符合任一排除标注。

Table 1. Basic clinical data of healthy volunteers

表 1. 健康志愿者基本临床资料

项目	$\bar{x} \pm s$
年龄(岁)	26.27 \pm 4.48
身高(cm)	168.93 \pm 7.80
体重(kg)	65.53 \pm 13.57
BMI (kg/m ²)	22.76 \pm 3.28
心率(次/分)	72.53 \pm 8.56
收缩压(mmHg)	114.80 \pm 12.34
舒张压(mmHg)	70.73 \pm 9.38

3.2. 选择性睡眠剥夺对呼吸参数的影响

3.2.1. SWS 剥夺对呼吸的影响

通过鼻气流呼吸参数比较发现(表 2),在 SWS 剥夺当晚,与 SWS 剥夺前相比,SWS 剥夺后在 A 增加($Z = -3.06, P = 0.002$)、H 增加($Z = -2.77, P = 0.006$)、A + H 增加($Z = -3.12, P = 0.001$)、AI 增加($Z = -3.13, P = 0.008$),AHI 增加($Z = -1.99, P = 0.046$),HI、LSaO₂、MSaO₂ 无统计学差异。

Table 2. Comparison of respiratory parameters before and after SWS deprivation

表 2. SWS 剥夺前和剥夺后的呼吸参数对比

呼吸气流	剥夺前	剥夺后	t 检验/(秩和检验)	
			$t(Z)$ 值	P 值
A (次)	0.00 (0.00, 1.00)	4.00 (1.75, 11.50)	-3.06	0.002*
H (次)	1.00 (0.00, 1.25)	2.50 (0.00, 10.75)	-2.77	0.006*
A + H (次)	0.65 (0.00, 2.25)	9.00 (4.075, 17.00)	-3.12	0.001*
AI (次/h)	0.37 \pm 0.54	1.02 \pm 1.05	-3.13	0.008*
HI (次/h)	0.45 (0.00, 1.00)	0.35 (0.20, 1.63)	-0.55	0.583
AHI (次/h)	0.85 (0.00, 2.00)	1.40 (0.25, 2.53)	-1.99	0.046*
LSaO ₂ (%)	94.00 \pm 2.93	92.57 \pm 2.50	1.61	0.132
MSaO ₂ (%)	97.50 \pm 0.74	97.38 \pm 0.78	1.82	0.092

注: * $P < 0.05$ 。

3.2.2. REM 剥夺对呼吸的影响

通过鼻气流呼吸参数比较发现(表 3), 在 REM 剥夺当晚, 与 REM 剥夺前相比, A、H、A + H、AI、HI、AHI、LSaO₂、MSaO₂ 无统计学差异。

Table 3. Comparison of respiratory parameters before and after REM deprivation
表 3. REM 剥夺前和剥夺后的呼吸参数对比

呼吸气流	剥夺前	剥夺后	<i>t</i> 检验/(秩和检验)	
			<i>t</i> (<i>Z</i>)值	<i>P</i> 值
A (次)	2.14 ± 2.68	3.86 ± 6.43	-1.10	0.292
H (次)	2.00 (0.75, 5.00)	1.00 (0.00, 3.25)	-1.54	0.123
A + H (次)	5.86 ± 8.48	6.00 ± 8.88	-0.10	0.923
AI (次/h)	0.50 ± 0.53	1.14 ± 1.46	-1.81	0.093
HI (次/h)	0.30 (0.23, 1.53)	0.35 (0.00, 1.30)	-0.95	0.345
AHI (次/h)	1.34 ± 1.83	1.76 ± 2.05	-1.22	0.246
LSaO ₂ (%)	91.85 ± 3.78	92.46 ± 3.26	-0.58	0.574
MSaO ₂ (%)	97.17 ± 1.43	97.25 ± 1.07	-0.43	0.677

4. 讨论

我国 OSA 防治是一项巨大挑战, 与心血管事件、代谢性疾病、肿瘤、神经认知等多系统疾病密切相关。OSA 的特征是睡眠期间反复出现气道塌陷, 导致间歇性缺氧和睡眠碎片化, 研究发现 OSA 全球罹患者约 9.36 亿, 我国约为 1.76 亿, 患病率约 8.8% [5]。由于轮班工作、社会压力增大和生活习惯的改变使睡眠剥夺成为当前日益严重的严重社会问题。据报道我国睡眠障碍者约占人群的 38%, 高于世界 27% 的比例。睡眠剥夺导致低通气加重或呼吸暂停发生, 可能与气道狭窄等解剖学因素及 Eckert 提出的 PALM 理论等非解剖学因素相关, 低通气或呼吸暂停引发觉醒, 觉醒可直接改善呼吸气流, 然而在再入睡时通过破坏通气控制和睡眠连续性以及睡眠结构中断后出现 RAM 反弹, RAM 相关呼吸肌肌力下降而导致呼吸事件发[6]。随着低通气及呼吸暂停事件的反复发生, 觉醒阈值适应性升高, 使得通气障碍加重, 从而在高觉醒阈值水平上产生新的觉醒, 形成通气障碍与觉醒相互加重闭环, 最终因严重睡眠障碍合并严重呼吸障碍出现多器官功能损害与呼吸衰竭甚至死亡。睡眠剥夺睡眠与上气道通畅度降低和呼吸阻力增加有关, 这种影响在打鼾者和 OSA 患者中显著增强, 在临床上及睡眠障碍人群并不显著[7] [8]。并不总是得到患者和医生的关注, 一旦出现症状, 干预可能为时已晚。因此早期睡眠干预可能对潜在 OSA 人群(睡眠障碍人群)提供临床益处, 并提供了更多证据表明疾病的早期预防和治疗可以减轻患者和社会的负担。

本研究发现慢波睡眠剥夺后 A、H、A + H、AI、AHI 均增加, 而快速眼动睡眠剥夺前后呼吸事件无相关变化。关于低通气发生机制中, 除了解剖学因素影响, Eckert [9]提出了著名的 PALM 理论。包括咽部临界压(Pcrit, P)、低觉醒阈值(arousal threshold, A)、高环路增益(loop gain, L)和上气道肌肉反应性(muscle responsiveness, M)。

第一, 觉醒的触发是一个多因素相关过程, 包括化学刺激、机械性刺激、鼾声刺激及其他刺激(胃食管反流、周期性肢体运动) [10]。研究报道睡眠剥夺与阻塞性睡眠呼吸暂停的发展和 TA 的显著增加有关, TA 在 REM 睡眠期增高[11], 而与 REM 睡眠期间阻塞性呼吸暂停频率呈正相关[12]。相反有一研究提出 SWS 反弹与听觉唤醒阈值存在平行关系, 由于受试者间的高变异性和少量观察, 需谨慎考虑唤醒阈值与

SWS 睡眠的个体相关性[13]。与 REM 睡眠相比,非快速眼动的 TA 高约 38%,TA 已被证明从第 2 阶段到慢波睡眠增加了 45%,这可能有助于增加颏舌肌活动和呼吸稳定性[14]。低觉醒阈值影响睡眠连续性,睡眠向更深阶段的进展。在深度睡眠中,发生 OSA 的趋势显著降低;过早的觉醒限制了咽部肌肉收缩进而开放气道恢复气流所需化学刺激的积累;觉醒后导致通气补偿致使大量 CO₂ 排出,进而降低呼吸驱动甚至发生呼吸暂停,引起呼吸中枢的不稳定[10]。Cori 等对低碳酸血症引起的上气道扩张肌张力减退,唤醒促进随后的阻塞性事件的流行理论提出质疑。在两项独立的研究报告尽管唤醒诱导的过度换气会产生显著的低碳酸血症,从而导致换气不足,但恢复睡眠后颏舌肌 EMG 活动并没有降低,而是升高了。这些发现归因于短期增强现象,这是一种先前报道的阻塞和过度换气后的神经记忆形式,但被认为会被唤醒特异性抑制[15]。觉醒是促进还是减轻不稳定取决于以下因素:1)与反射性开放气道相比,觉醒的发生是否与更大的通气过度相关,以及 2)觉醒是否促进或抑制记忆现象(神经可塑性)。目前没有关于唤醒对记忆现象的影响的信息。相比之下,有令人信服的理论原因和一些实验证据表明,觉醒会促进更大的通气过度。这与本实验研究结果相符,说明睡眠剥夺导致低通气事件发生可能与低觉醒阈值相关。

第二,上气道扩张肌抑制,Rault 发现睡眠剥夺通过改变其皮质成分而降低了呼吸运动输出及吸气耐力的降低了,从而导致呼吸衰竭[16]。研究发现 REM 睡眠中骨骼肌的运动抑制,膈肌和胸骨旁肌作为呼吸肌维持基本活动[17],且呼吸肌阶段性增强,与呼吸频率及呼吸幅度增加相关[18]。另外研究发现与 NREM 睡眠相比,REM 睡眠期间的上呼吸道更僵硬且顺应性更低,这种可能差异继发于 REM 和 NREM 之间的上气道血管灌注差异[19]。对不同睡眠阶段对正常人呼吸调节的影响的研究发现 NREM 和 REM 睡眠阶段的呼吸驱动均能对上气道阻力增加的有效补偿以维持清醒水平[20]。研究表明,颏舌肌的支配存在醒睡状态依赖性,在清醒期、SWS、直至 REM 期颏舌肌活性存在递减趋势。McSharry 等研究发现 REM 期颏舌肌活性较 N2 期明显下降,且在时相性 REM 期达最低水平[21]。睡眠阶段之间呼气末 CO₂ 并无明显差异提示该机制可能与 CO₂ 相关的刺激通路无关,与睡眠分期依赖的中枢控制可能有关。有研究表明,REM 期可探测到 γ -氨基丁酸及甘氨酸能神经元抑制舌下神经运动核,使得兴奋性输入钝化,也有动物实验认为 REM 期张力抑制主要来源于乙酰胆碱作用于 G 蛋白耦联内向整流钾离子所致[22]。支持本研究结果,剥夺后的低通气事件的发生可能与 SWS 睡眠剥夺降低上气道扩张肌肌力较 REM 睡眠剥夺效应大相关。

第三,高 L。研究提出仅在 REM 睡眠阶段对低氧和高碳酸血症的反应均降低,有研究证实高碳酸血症通气反应和低氧通气反应在 NREM 睡眠期间均下降,并在 REM 时进一步下降[2]。增加的环路增益部分解释了通气不稳定性和周期性呼吸,尤其是在 NREM 睡眠期间[23]。脑血管对二氧化碳的反应性(Cerebrovascular reactivity, CVR)是人体呼吸通气和高碳酸血症通气反应的重要决定因素,主要通过其对中枢化学感受器的影响,脑血流量(cerebral blood flow, CBF)调节的变化会改变健康年轻人的呼吸稳定性[24];在年轻的健康成人中,CBF 和 CVR 导致低碳酸血症[25],导致唤醒阈值增加和二氧化碳储备减少,即通气不稳定性增加。研究发现 REM 睡眠期间平均毛细血管 CBF 大大增加,而在主动清醒期和非快速眼动睡眠期之间没有差异。REM 睡眠剥夺后,REM 睡眠期间的毛细血管 RBC 流量进一步升高[26]。本研究前期发现在 REM/SWS 剥夺前后经皮血 PCO₂ 无统计学差异,说明选择性睡眠剥夺导致的低通气事件早期可能不通过环路增益调节。

综上所述,本研究发现慢波睡眠剥夺增加呼吸暂停和低通气事件发生,可能通过觉醒阈值及上气道扩张肌肌力降低调节,而与环路增益无明显相关性。睡眠剥夺是导致低通气事件的独立危险因素,为 OSA 等睡眠呼吸障碍疾病提供早期防治靶点及预防相关并发症的发生具有重大意义。本试验是一项旨在急性选择性睡眠剥夺对呼吸事件影响的前瞻性研究,关于其确切机制及选择性睡眠剥夺对呼吸事件的影响是

否具有线性关系，未来在剥夺的暴露强度及持续时间上仍需进一步研究。

基金项目

国家重点研发计划(2020YFC2003700)。

致谢

作者贡献：王聪负责数据的整理分析、论文撰写等工作；许亚慧、范超荃负责试验实施；曲斌斌负责统计学方法的校正；徐德祥、张春玲负责试验设计和论文审阅。

参考文献

- [1] Miletínová, E. and Bušková, J. (2021) Functions of Sleep. *Physiological Research*, **70**, 177-182. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934470>
- [2] Newton, K., Malik, V. and Lee-Chiong, T. (2014) Sleep and Breathing. *Clinics in Chest Medicine*, **35**, 451-456. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2014.06.001>
- [3] Hao, G., Qiu, Q., Hou, L., et al. (2021) The Effect of Symptom Clusters and Sleep Disorder on Quality of Life among Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of Healthcare Engineering*, **2021**, Article ID: 1692480. <https://doi.org/10.1155/2021/1692480>
- [4] Sowho, M., Amatory, J., Kirkness, J.P., et al. (2014) Sleep and Respiratory Physiology in Adults. *Clinics in Chest Medicine*, **35**, 469-481. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2014.06.002>
- [5] Benjafield, A.V., Ayas, N.T., Eastwood, P.R., et al. (2019) Estimation of the Global Prevalence and Burden of Obstructive Sleep Apnoea: A Literature-Based Analysis. *The Lancet Respiratory Medicine*, **7**, 687-698. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30198-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30198-5)
- [6] Amatory, J., Jordan, A.S., Toson, B., et al. (2018) New Insights into the Timing and Potential Mechanisms of Respiratory-Induced Cortical Arousals in Obstructive Sleep Apnea. *Sleep*, **41**, zsy160. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsy160>
- [7] Guilleminault, C. (1980) Sleep Apnea Syndromes: Impact of Sleep and Sleep States. *Sleep*, **3**, 227-234. <https://doi.org/10.1093/sleep/3.3-4.227>
- [8] Sullivan, C.J.S. (1984) Breathing. Pathophysiology of Sleep Apnea.
- [9] Eckert, D.J., White, D.P., Jordan, A.S., et al. (2013) Defining Phenotypic Causes of Obstructive Sleep Apnea. Identification of Novel Therapeutic Targets. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **188**, 996-1004. <https://doi.org/10.1164/rccm.201303-0448OC>
- [10] 李庆云, 李红鹏. 阻塞性睡眠呼吸暂停发病机制的探究和认识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(10): 864-866. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112147-20210623-00437>
- [11] Roehrs, T., Merlotti, L., Petrucelli, N., et al. (1994) Experimental Sleep Fragmentation. *Sleep*, **17**, 438-443. <https://doi.org/10.1093/sleep/17.5.438>
- [12] Franco, P., Seret, N., Van Hees, J.N., et al. (2004) Decreased Arousals among Healthy Infants after Short-Term Sleep Deprivation. *Pediatrics*, **114**, e192-e197. <https://doi.org/10.1542/peds.114.2.e192>
- [13] Ferrara, M., De Gennaro, L., Casagrande, M., et al. (1999) Auditory Arousal Thresholds after Selective Slow-Wave Sleep Deprivation. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, **110**, 2148-2152. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(99\)00171-6](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(99)00171-6)
- [14] Eckert, D.J. and Younes, M.K. (2014) Arousal from Sleep: Implications for Obstructive Sleep Apnea Pathogenesis and Treatment. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, **116**, 302-313. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00649.2013>
- [15] Deacon, N. and Malhotra, A. (2016) Potential Protective Mechanism of Arousal in Obstructive Sleep Apnea. *Journal of Thoracic Disease*, **8**, S545-S546. <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.07.43>
- [16] Rault, C., Sangaré, A., Diaz, V., et al. (2020) Impact of Sleep Deprivation on Respiratory Motor Output and Endurance. A Physiological Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **201**, 976-983. <https://doi.org/10.1164/rccm.201904-0819OC>
- [17] Yokoba, M., Hawes, H.G., Kieser, T.M., et al. (2016) Parasternal Intercostal and Diaphragm Function during Sleep. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, **121**, 59-65. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00508.2015>
- [18] Fraigne, J.J. and Orem, J.M.J.S. (2011) Phasic Motor Activity of Respiratory and Non-Respiratory Muscles in REM

- Sleep. *Sleep*, **34**, 425-434. <https://doi.org/10.1093/sleep/34.4.425>
- [19] Rowley, J.A., Zahn, B.R., Babcock, M.A., *et al.* (1998) The Effect of Rapid Eye Movement (REM) Sleep on Upper Airway Mechanics in Normal Human Subjects. *The Journal of Physiology*, **510**, 963-976. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.1998.00963.x>
- [20] Morrell, M.J., Browne, H.A. and Adams, L. (2000) The Respiratory Response to Inspiratory Resistive Loading during Rapid Eye Movement Sleep in Humans. *The Journal of Physiology*, **526**, 195-202. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.00195.x>
- [21] Mcsharry, D.G., Saboisky, J.P., Deyoung, P., *et al.* (2014) Physiological Mechanisms of Upper Airway Hypotonia during REM Sleep. *Sleep*, **37**, 561-569. <https://doi.org/10.5665/sleep.3498>
- [22] 周颖倩, 叶京英. 阻塞性睡眠呼吸暂停患者颏舌肌神经肌肉活性特点以及临床意义[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2021, 56(8): 881-884. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn115330-20200914-00745>
- [23] Jamil, S.M., Shafazand, S., Dudley, K.A., *et al.* (2021) ATS Core Curriculum 2021. Adult Sleep Medicine: Sleep Apnea. *ATS Scholar*, **2**, 484-496. <https://doi.org/10.34197/ats-scholar.2021-0027RE>
- [24] Carr, J., Caldwell, H.G. and Ainslie, P.N. (2021) Cerebral Blood Flow, Cerebrovascular Reactivity and Their Influence on Ventilatory Sensitivity. *Experimental Physiology*, **106**, 1425-1448. <https://doi.org/10.1113/EP089446>
- [25] Xie, A., Skatrud, J.B., Barczy, S.R., *et al.* (2009) Influence of Cerebral Blood Flow on Breathing Stability. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, **106**, 850-856. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.90914.2008>
- [26] Tsai, C.-J., Nagata, T., Liu, C.-Y., *et al.* (2021) Cerebral Capillary Blood Flow Upsurge during REM Sleep Is Mediated by A2a Receptors. *Cell Reports*, **36**, Article ID: 109558. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109558>