文章编号:1000-5404(2010)08-0773-05

论著

低压缺氧建立阻塞性睡眠呼吸暂停综合征兔模型的研究

张 妮[1],刘 熙[1],刘 刚[1],王 健[2] (400038 重庆,第三军医大学西南医院:呼吸内科[1],放射科[2])

[摘要] 目的 研究在低压缺氧环境建立阻塞性睡眠呼吸暂停综合征兔模型的方法及模型病理生理的变化。**方法** 将成年日本大白兔12只用随机数字表法分为对照组和实验组(每组6只),实验组置于海拔5 000 m动物低压低氧舱内饲养,每天10 h,连续4周。对照组动物正常对照饲养。对2组动物分别进行上气道CT扫描、动脉血气分析及睡眠呼吸气流监测、咽壁组织及颏舌肌病理学检查。**结果** ①在舌骨水平CT扫描结果:实验组较对照组的咽后壁明显增厚($P<0.01$)、前后径明显减小($P<0.05$)、截面积明显减小($P<0.01$);在软腭中点水平CT扫描结果:实验组较对照组软腭明显增厚($P<0.05$),上下径明显减小($P<0.05$)。②实验组较对照组睡眠期间的呼吸暂停低通气指数(apnea hypopnea index,AHI)明显升高($P<0.01$)、呼吸频率明显加快($P<0.01$)、呼吸时比明显增加($P<0.01$)、平均呼吸深度明显增加($P<0.05$)。③实验组较对照组动脉血氧分压[$p(O_2)$]明显降低($P<0.01$)、二氧化碳分压[$p(CO_2)$]明显增高($P<0.01$)。④病理组织学显示:对照组咽后壁黏膜上皮组织为复层扁平上皮,黏膜下层腺体较少;颏舌肌肌纤维排列紧密。实验组咽壁黏膜上皮组织增厚并角化,黏膜下层组织腺体增生;颏舌肌肌纤维萎缩、有溶解断裂现象。**结论** 低压缺氧方法可以成功建立阻塞性睡眠呼吸暂停综合征兔模型,其病理生理改变与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者表现相似。

[关键词] 睡眠呼吸暂停综合征,阻塞性;动物模型;兔
[中图法分类号] R-332;R563.8;R364.4 **[文献标志码]** A

Establishment of rabbit model of obstructive sleep apnea syndrome and its pathophysiological changes

Zhang Ni[1], Liu Xi[1], Liu Gang[1], Wang Jian[2] ([1]Department of Respiratory Diseases, [2]Department of Radiology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[Abstract] Objective To investigate the establishment of rabbit model of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) through hypobaric hypoxia and their changes in pathophysiology. **Methods** Twelve adult rabbits were randomly assigned to 2 groups, control group and experimental group. The rabbits of experimental group were placed in hypobaric hypoxia cabin, in which the altitude was 5 000 m, 10 h daily, for 4 weeks. The rabbits of control group were raised normally. The airway were scanned by CT, arterial blood gas was analyzed and respiratory airflow was monitored. The rabbits were sacrificed after the experiment, and pharyngeal tissue and genioglossus were harvested for pathological examination. **Results** In hyoid bone plane of upper airway, the pharyngeal of experimental group showed significant thickened ($P<0.01$), the anteroposterior diameter ($P<0.01$) and cross-sectional area ($P<0.05$) had significant decreased compared with that of the control group. In middle of soft palate plane, the soft palate of experimental group were significant thickened, the anteroposterior diameter were significant decreased compared with that of the control group ($P<0.05$). While sleeping monitoring, apnea hypopnea index (AHI) of experimental group was more than control group ($P<0.01$). The breathing rate ($P<0.01$), expiratory/inspiratory ($P<0.01$) and mean respiratory depth ($P<0.05$) were significantly different in the groups. Arterial oxygen pressure [$p(O_2)$] of experimental group was degraded ($P<0.05$), and partial pressure of carbon dioxide in arterial blood [$p(CO_2)$] was significant elevated ($P<0.05$) compared with that of the control group. In pathological examination, control group had the mucosa of pharynx was covered by stratified squamous epithelium, glandular organ was thin, and the genioglossus was arranged closely. In experiment group, the pharyngeal epithelium was cornified and proliferated, with proliferation of glandular organ, but the genioglossus was collapsed. **Conclusion** The hypobaric hypoxia

[基金项目] 重庆市科技攻关项目(CSTC2005AC5060);第三军医大学西南医院临床研究专项基金(SW2004009)
[通信作者] 刘 刚,电话:(023)68754115,E-mail:liugang6399@sohu.com

condition can be used to produce rabbit model of OSAS. The physiology and the pathology of rabbit models were similar to the changes in OSAS patients.

[Key words] sleep apnea; obstructive; animal model; rabbits

Supported by the Tackling Program of Science and Technology of Chongqing (CSTC2005AC5060) and the Special Foundation of Clinical Research of First Affiliated Hospital of Third Military Medical University (SW2004009). Corresponding author: Liu Gang, Tel: 86-23-68754115, E-mail: liugang6399@sohu.com

阻塞型睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome,OSAS)是在睡眠期间反复发生上气道阻塞并引起呼吸间歇性暂停和(或)低通气并伴打鼾的临床综合征。OSAS患者睡眠时上气道阻塞间断性,可引起反复性呼吸暂停、血氧饱和度下降、组织缺氧及二氧化碳潴留,是高血压、冠心病、心肌梗死、脑卒中等多种心脑血管疾病的独立危险因素,也是导致交通事故的重要原因[1]。为对OSAS进行更深入的研究,国内外学者根据OSAS病理生理特点,不断探索应用OSAS动物模型进行相关研究,目前主要使用的动物是猪、狗和鼠,尚少见家兔OSAS动物模型的报道。我们采用低压缺氧方法成功建立了OSAS兔模型,旨在对OSAS的相关研究提供一个新的模型建立方法。

1 材料与方法

1.1 动物与材料

1.1.1 实验动物 实验选用普通级成年日本大白兔12只,雌雄不拘,体质量(2.0±0.5)kg,由第三军医实验动物中心提供,用随机数字表法分为对照组(n=6)、实验组(n=6)。

1.1.2 实验器材 动物低压低氧舱(贵航集团风雷军械厂),SOMATOM DEFINITION双源CT机(德国西门子公司),RM6240系列多道生理信号采集处理系统(成都仪器厂),呼吸流量换能器HX200(成都仪器厂),小型动物面罩,血气分析仪(丹麦雷度公司ABL-5)。

1.2 方法

1.2.1 动物模型制备方法 参照李兵等[2]方法,将实验组动物适应性饲养1周后,间断置入低压低氧舱内饲养。舱内模拟海拔高度5 000 m(压力54.047 kPa,氧浓度10%~11%),上升时间约15 min,缺氧10 h后,以减压相同的速度下降达海平面高度。动物在间断低压低氧环境下持续饲养4周。舱内食物、饮水及活动范围与舱外相同。对照组动物舱外对照饲养。

1.2.2 检测方法

1.2.2.1 上气道CT扫描检测 使用SOMATOM DEFINITION双源CT机,分别对对照组、实验组实验动物进行上气道CT扫描。以3%戊巴比妥钠30 mg/kg沿耳缘静脉注入麻醉后,动物角膜反射减弱,对强刺激有反应(此状态模拟睡眠状态),侧卧位于CT检查床。扫描参数:层厚2 mm、80 kV、100 mAs、FOV 100 mm。自鼻尖部至胸部气管分叉进行扫描。利用图像分析软件将薄层的CT扫描图像进行三维重建。图像取软组织窗,窗宽120、床位45进行分析。以舌骨和软腭中点为解剖标志,舌骨水平取舌骨中点与枕骨大孔前缘连线平面,软腭水平取软腭中点平面。分别测量软腭区及舌骨区软组织厚度,上气道径线及横切面积大小。

1.2.2.2 睡眠呼吸气流检测 动物麻醉后(方法同1.2.2.1,模拟睡眠),安静环境下动物侧卧位。将小型动物面罩置于动物口鼻部,面罩贴合皮毛无漏气现象,动物无不适反应。小型动物面罩出口端连接呼吸流量换能器HX200,后者连接RM6240多道生理信号采集处理器。选择呼吸力学指标检测模式,调节增益0.02 s及流量1 ml/s监测呼吸流量信号,苏醒后停止。利用RM6240系列多道生理信号分析软件分析呼吸频率、呼吸时比、平均呼吸深度及呼吸暂停低通气指数(apnea hypopnea index,AHI)(睡眠时平均每小时呼吸暂停和低通气次数之和),并进行组间比较。AHI计算方法:平均每小时内动物腹部呼吸运动存在时,口鼻气流停止超过至少2个呼吸周期及口鼻气流小于基础状态的20%事件的总和次数。

1.2.2.3 血气分析 用1%肝素充分浸润管腔的1 ml空针,取兔耳中央动脉血1 ml,取血后迅速排出可能有的气泡后,用小橡皮块封闭针头,将血样置于冰上送检。

1.2.2.4 组织病理检查 动物处死后取咽后壁黏膜组织及颏舌肌组织。黏膜组织取咽后壁中线附近组织,颏舌肌取肌肉中段组织,确保取材部位一致。常规制备石蜡切片,HE染色观察。

1.3 统计学方法

计量资料以$\bar{x}\pm s$表示,采用SPSS 13.0统计软件对数据进行方差齐性检验及两样本t检验。

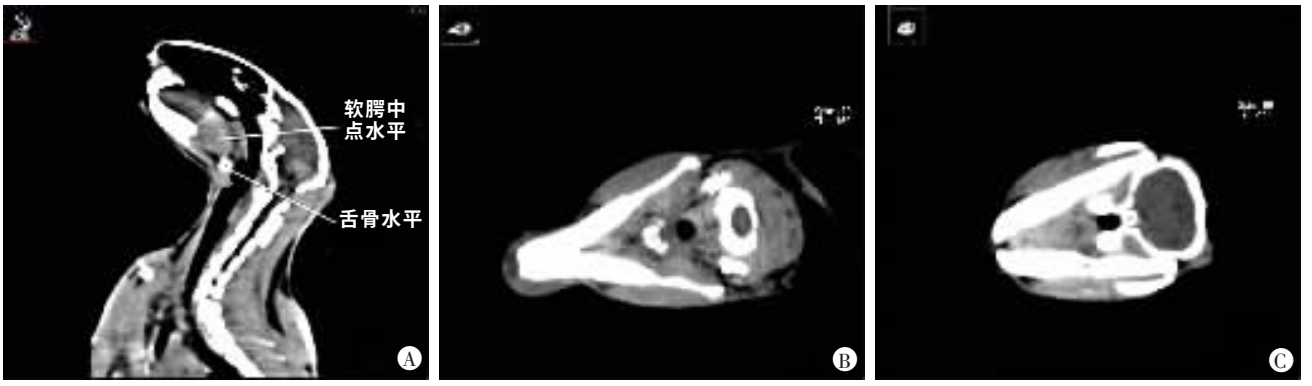
2 结果

2.1 上气道CT测量结果

CT气道测量的横截面为舌骨水平及软腭中点水平(图1)。实验组舌骨水平的咽后壁厚度明显增厚($P<0.01$)、气道前后径明显减小($P<0.05$)、横截面积明显减小($P<0.01$),而左右径与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。实验组软腭中点水平软腭厚度明显增厚($P<0.05$)、气道上下径明显减小($P<0.05$),而左右径及横截面积与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表2。以上结果显示,间断低压缺氧4周会导致家兔上气道狭窄,狭窄部位在舌骨水平最为明显。

表1 慢性间断低压缺氧对家兔上气道(舌骨水平)CT影像结构的影响(n=6, $\bar{x}\pm s$)

组别	前后径(mm)	左右径(mm)	后壁厚度(mm)	横截面积(mm^2)
对照组	7.00±0.26	7.05±0.40	5.80±0.42	4.17±0.16
实验组	6.11±0.46	6.44±0.69	6.98±0.26	3.58±0.23
P值	0.002	0.079	0.000	0.000



A：上气道正中矢状位 CT 重建图显示测量平面；B：模型组家兔上气道舌骨水平横断面；C：模型组家兔上气道软腭水平横断面

图 1　家兔上气道正中矢状位 CT 重建显示测量平面

表 2　慢性间断低压缺氧对家兔上气道（软腭中点水平）CT 影像结构的影响（$n=6$，$\bar{x}\pm s$）

组别	上下径（mm）	左右径（mm）	软腭厚度（mm）	横截面积（mm^2）
对照组	6.88 ±0.44	5.62 ±0.12	3.85 ±0.62	2.98 ±0.21
实验组	6.11 ±0.56	5.43 ±0.30	4.58 ±0.53	3.13 ±0.18
P 值	0.017	0.163	0.036	0.200

2.2　呼吸气流监测结果

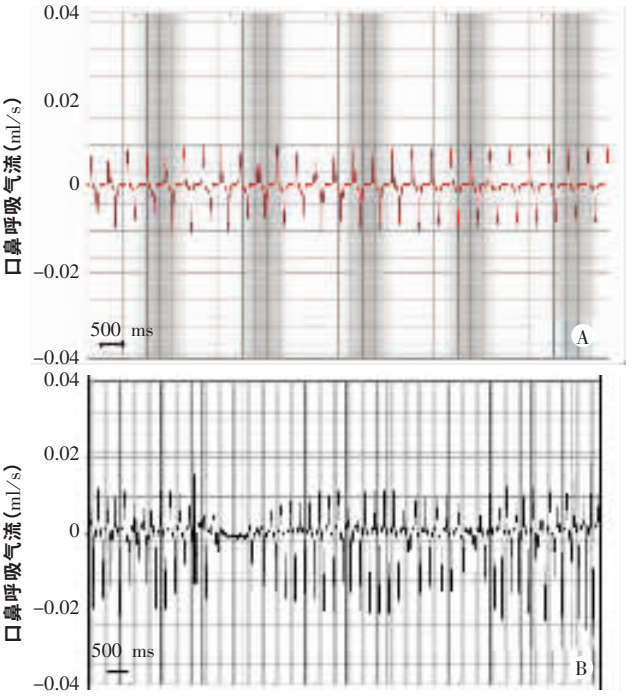
对照组睡眠呼吸气流监测示呼吸平稳，呼吸流量波形规则，无 OSAS 症状表现（图 2A）。实验组睡眠呼吸气流监测示呼吸频率加快，呼吸流量波形极不规则，呼吸时比增高，并且出现呼吸气流暂停及低通气现象（图 2B）。RM6240 系列多道生理信号分析软件分析，实验组较对照组睡眠期 AHI 明显增高（$P<0.01$）、呼吸频率明显加快（$P<0.01$）、呼吸时比明显增加（$P<0.01$）、平均呼吸深度明显增加（$P<0.01$）。见表 3。

表 3　慢性间断低压缺氧对家兔睡眠呼吸气流的影响（$n=6$，$\bar{x}\pm s$）

组别	呼吸频率（/min）	呼吸时比	呼吸深度（ml/s）	AHI（/h）
对照组	33.57 ±3.10	1.25 ±0.35	0.019 ±0.008	0.43 ±0.54
实验组	55.43 ±8.44	2.26 ±0.42	0.037 ±0.010	3.86 ±0.69
P 值	0.000	0.000	0.003	0.000

2.3　血气分析结果

实验组较对照组动脉血氧分压[$p(O_2)$]显著降低（$P<0.01$），二氧化碳分压[$p(CO_2)$]显著增高（$P<0.05$），而血氧饱和度（SaO_2）2 组比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。见表 4。

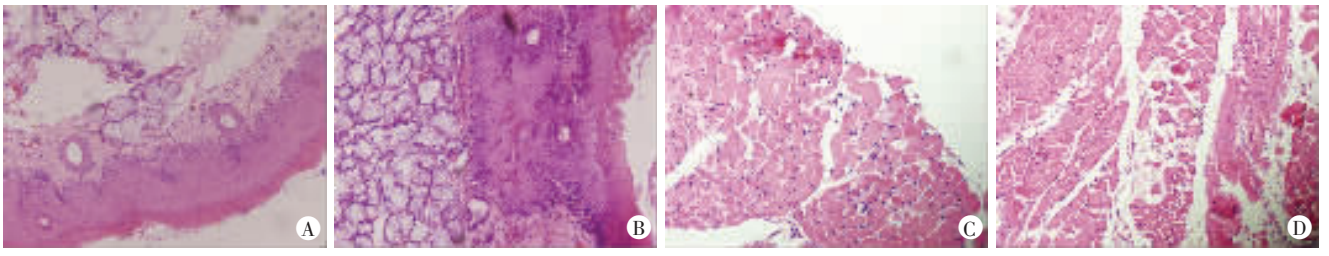


A：对照组；B：实验组

图 2　2 组家兔睡眠呼吸气流监测结果

2.4　病理学观察结果

对照组咽后壁黏膜为复层扁平上皮，厚度均匀，无角化等表现（图 3A）；实验组咽后壁黏膜上皮组织增厚，鳞状上皮增生并角化，黏膜下层组织腺体增生（图 3B）。对照组颏舌肌肌束排列致密，结构清晰（图 3C）；实验组颏舌肌肌束排列松散紊乱，肌纤维萎缩、溶解断裂现象（图 3D）。



A：对照组咽后壁；B：实验组咽后壁；C：对照组颏舌肌；D：实验组颏舌肌

图 3　光镜下 2 组咽后壁及颏舌肌组织病理观察（HE ×200）

表4 慢性间断低压缺氧对家兔血气的影响 ($n=6$, $\bar{x}\pm s$)

组别	$p(O_2)$(mmHg)	$p(CO_2)$(mmHg)	SaO_2(%)
对照组	87.00±3.46	28.33±2.42	95.33±1.21
实验组	67.33±2.80	33.50±2.67	94.00±0.89
P值	0.000	0.021	0.347

3 讨论

OSAS是临床常见病和多发病,发病率在逐年升高,欧洲人群中本病的患病率为3%~4%[3],我国成年人的患病率达2%~4%[4],且发病率随年龄而增高。患者睡眠中反复发生呼吸暂停,对健康危害很大。OSAS的发病机制尚不清楚,目前通过对患者的生理、病理及临床表现等多方面的研究与观察,发现上气道松弛、狭小引起的上气道阻力增高,是导致OSAS睡眠时上气道下陷、阻塞并呼吸暂停的始发因素[5],而缺氧及高碳酸血症是导致各系统疾病的共同病理生理基础。

3.1 OSAS动物模型的种类

建立合适的OSAS动物模型是研究疾病发病机制及其治疗的重要条件和基础。从不同的角度来说,OSAS的动物模型有不同的分类。从动物体型上可分为大动物模型(猴、猫、狗、猪等)和小动物模型(小鼠、大鼠等);从是否对动物进行人为干预的角度可分为自发性动物模型和诱发性动物模型。自发性动物模型是指由于动物先天发育畸形或本身固有的特点,造成的睡眠时呼吸紊乱,如广西陆川猪、英国牛头犬等。诱发性动物模型则有两类,一类是通过在上气道特定位置注射凝胶、胶原和安装计算机控制的活塞[6]等方法,人为造成上气道的狭窄或闭合,从而模拟人类OSAS患者的气道情况;另有一类是把动物放入特定密闭容器封闭的小空间内[7-9],通过人工持续性、间歇性或周期性的低氧、低通气,模拟人类的OSAS患者的血氧变化情况。这些方法基本都能在动物身上比较好的模拟出类似于OSAS患者的临床表现,并观察到相关临床表现及其病理和病理生理学变化,如呼吸频率加快,呼吸幅度变大,咽腔呼吸压力波动增强、吸气压力降低,低氧血症、高碳酸血症的出现,咽部组织学上的改变,以及AHI的升高等。

3.2 OSAS动物模型的标准

以上OSAS动物模型的建立方法都是因各研究者自身研究需要而创立的,各有其相应价值与不足。从众多文献结果分析,我们认为OSAS动物模型成功建立可从以下几个方面进行判断:①出现OSAS类似症状表现。对于像广西陆川猪、英国牛头犬等这样的大型动物,可以观察到白天嗜睡,睡眠时打鼾、憋醒以及胸腹部的反常运动。多导睡眠图(polysomnography,PSG)监测是确诊OSAS的金标准,PSG可监测到模型动物的呼吸气流、睡眠呼吸紊乱、脑电图、肌电图及血氧饱和度等。OSAS患者经PSG监测,在每夜7 h睡眠中,呼吸暂停及低通气反复发生30次以上,或AHI≥5/h则OSAS诊断成立[10]。但不同动物的OSAS低通气和呼吸暂停判断标准有所不同,总体来说,呼吸暂停依照口鼻气流停止最少2个呼吸周期、呼吸气流小于基础状态的20%可作为OSAS动物的呼吸气流特征[11]。②咽部解剖结构改变,上气道狭窄。通过咽部CT扫描等影像学检查,了解咽壁软组织厚度、咽腔径线大小的变化[12]。③出现组织学、病理学和病理生理学变化。低氧血症和高碳酸血症是OSAS的显著特征之一。McGuire等[7]在建立的OSAS鼠模型观察到其咽部肌肉结构和功能的改变,发现颏舌肌和胸舌肌肌纤维发生了类型和功能的改变。另外,OSAS是一个可累及全身多系统多器官的疾病,尤其与心血管系统疾病和代谢性疾病密切相关,因此也可根据各自实验目的的不同,选取相关的器官、组织的组织学或病理生理学指标,以辅助判断模型建立成功与否。

大动物模型虽能较好地模拟人OSAS上气道阻塞过程,易于进行睡眠呼吸监测,但其来源及饲养困难,维护费用高。鼠等小型动物易繁殖、易饲养,维护费用较低,但干预耐受性相对较差,且因为个体小而操作难度大,对后续研究造成一定困难。自发性动物模型更接近于人类OSAS自然过程,但来源及复制困难,费用较高,不能大量应用。诱发性动物模型制备技术中,被普遍采用的低氧混合气法虽能模拟与OSAS基本吻合的病理生理状态,但自然界中并不存在类似的高浓度N_2、CO_2混合气体的环境;通过对动物上气道局部实施手术造模,从技术层面看,其可操作性较差、不易于推广,从效果上看,对手术对动物损伤较大,同时也影响对咽部结构组织的观察研究。鉴于此,我们选择了体型适中、易于获得、便于管理且成本相对经济的家兔作为实验对象,采用改良的低压缺氧方法制备OSAS动物模型。

3.3 OSAS兔模型的评价和意义

本实验将家兔在慢性间断低压缺氧环境饲养4周后,综合评价了模型的可靠性。①缺氧及高碳酸血症是OSAS导致各系统疾病的共同病理生理基础,实验组兔在进舱4周后,动脉血氧分压显著降低($P<0.01$),二氧化碳分压增高($P<0.05$),血氧饱和度稍有降低。血氧分压和血氧饱和度是动态变化的,临床上诊断OSAS通常会参考PSG监测中的其他参数[13,14],如最低血氧饱和度(lowest oxygen saturation,$LSaO_2$)、平均血氧饱和度(mean oxygen saturation,$MSaO_2$)、氧减饱和度指数(oxygen desaturation index

four, ODI_4)等。实验组兔血氧饱和度无明显降低,可从呈S型的氧解离曲线得到解释。我们在实验中观察到,家兔出现耳廓色泽变浅、口唇轻度发绀等现象,说明其血氧饱和度在低压舱内是下降的。因此,我们认为低压缺氧方法能够较好地模拟OSAS患者的低氧状态,并且低压舱内气体组成比例与空气无异,减少了低氧混合气法造模中N_2、CO_2浓度升高可能对实验结果的影响。②我们观察到实验组兔呼吸频率增快,呼吸气流流速加大,即呼吸幅度加大吸气压力升高,这与OSAS患者吸气时腹压增大类似。这些改变可能是上气道狭窄后动物机体的代偿现象。呼吸气流监测则明显观察到呼吸节律不规则,呼气时间延长,并且有呼吸暂停及低通气事件发生,AHI组间比较出现明显差异,这一点说明从临床表现的角度考察,模型的制备是成功的。另外,在呼吸事件出现前后,有呼吸气流突然增快,吸气负压增大的现象出现。有报道OSAS患者呼吸暂停发作时咽腔呼吸压力不规则,吸气负压大,咽腔吸气负压最大可达-8 kPa[15]。上气道不同程度的软性狭窄使得呼吸时阻力增加,因而相应吸气负压增大,进而形成恶性循环,这也进一步证明了我们所选择的造模方法的可行性。③通过CT扫描分析,实验组动物口咽部气道出现狭窄表现,以舌骨水平咽后壁增厚的CT影像表现最为突出,在骨性组织较多的软腭中点水平部位改变则不明显。有文献报道,在OSAS患者中上气道狭窄普遍存在,狭窄部位多位于舌后区及软腭区[16],而我们实验组的改变与之相似,这从形态学方面对缺少骨性支撑的上气道易于塌陷作出了很好的解释。④研究[17,18]发现,OSAS患者的黏膜腺体扩张,深入肌肉束的间隙;腭咽肌肌纤维全部都有不同程度的变性,出现萎缩、溶解和断裂。本实验组咽后壁黏膜上皮鳞状上皮增生并角化,黏膜下层组织腺体增生;颏舌肌组织出现肌纤维排列松弛、溶解断裂变化。我们认为慢性缺氧低压作为启动因素首先使咽腔发生狭窄和易塌陷,而后由于上气道有效通气横截面积减小、气道阻塞引起通气不足和呼吸暂停,造成低氧血症和高碳酸血症,高碳酸血症出现是通气不足的表现。低氧和咽腔狭窄互为因果形成恶性循环,两者共同促进OSAS的形成和发展。

以往低氧动物模型常用于低氧性肺动脉高压的研究[19],而慢性间断低压缺氧环境建立OSAS动物模型正受到关注。我们的研究资料表明,采用改进的慢性间断低压缺氧兔模型能较好地模拟阻塞睡眠呼吸暂停综合征,模型稳定、重复性好,设施相对简单,可操作性强,并且动物易于获取,体型适中,成本经济,便于OSAS的进一步研究。

参考文献:

[1] 史玉凤, 刘进. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的认识进展[J]. 国际呼吸杂志, 2006, 26(11): 866-867, 870.
[2] 李兵, 赵黎明, 修清玉, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征小型猪模型实验研究[J]. 生物医学工程学杂志, 2005, 22(3): 565-569.
[3] Garrigue S, Pepin J L, Defaye P, *et al*. High prevalence of sleep apnea syndrome in patients with long-term pacing: the European Multicenter Polysomnographic Study[J]. Circulation, 2007, 115(13): 1703-1709.
[4] 黄绍光, 李庆云. 睡眠呼吸暂停低通气综合征的流行病学研究现状[J]. 中华全科医师杂志, 2005, 4(4): 197-198.
[5] 李树华, 石洪金, 赵海涛, 等. 上呼吸道形态功能与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征关系的病例对照研究[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2002, 25(7): 417-420.
[6] Farre R, Rotger M, Montserrat J M, *et al*. Collapsible upper airway segment to study the obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome in rats[J]. Respir Physiol Neurobiol, 2003, 136(2/3): 199-209.
[7] McGuire M, MacDermott M, Bradford A. The effects of chronic episodic hypercapnic hypoxia on rat upper airway muscle contractile properties and fiber-type distribution[J]. Chest, 2002, 122(4): 1400-1406.
[8] 王璋, 司良毅, 廖友斌. 大鼠睡眠呼吸暂停综合征动物模型的建立[J]. 中国实验动物学报, 2006, 14(1): 40-43.
[9] Nelson L M, Boucher R P, Stevens S S. Magnetic airway implants for the treatment of obstructive sleep apnea syndrome[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2005, 133(6): 954-960.
[10] 中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸疾病学组. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(草案)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2002, 25(4): 195-198.
[11] Brooks D, Horner R L, Kimoff R J, *et al*. Effect of obstructive sleep apnea versus sleep fragmentation on responses to airway occlusion[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1997, 155(5): 1609-1617.
[12] 田建立, 张蕴, 陈宝元. 睡眠呼吸暂停低通气综合征动物模型的研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2006, 26(6): 447-449.
[13] 胡芳, 杨宇, 罗荧荃. 氧减饱和度指数对睡眠呼吸暂停低通气综合征的诊断价值[J]. 实用预防医学, 2007, 14(2): 491-492.
[14] 张希龙, 缪东生, 殷凯生, 等. 现代睡眠呼吸障碍学的基础与临床[M]. 北京: 科学出版社, 2007: 55-64.
[15] 刘永义, 包亚军, 刘文华, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征模型鼠软腭的力学重建[J]. 医学生物力学, 2004, 19(1): 27-30.
[16] 周玫, 江满杰, 程友, 等. 螺旋CT在诊断阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者咽部阻塞平面中的应用[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2008, 22(13): 600-602.
[17] Friberg D, Ansved T, Borg K, *et al*. Histological indications of a progressive snorers disease in an upper airway muscle[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1998, 157(2): 586-593.
[18] 何春燕, 张盛忠, 叶京英, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者腭咽肌组织病理学观察[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2008, 15(5): 301-303.
[19] 王关嵩, 钱频, 李琦, 等. 低氧肺动脉高压时血红素氧合酶基因表达状况的研究[J]. 第三军医大学学报, 2009, 31(15): 1428-1431.

(**收稿**:2009-11-20;**修回**:2009-12-14)
(编辑 张 维)