

## 高原地区睡眠呼吸障碍特征及治疗的研究进展\*

谭璐, 唐向东<sup>△</sup>

四川大学华西医院 睡眠医学中心(成都 610041)

**【摘要】** 高原地区低压性低氧会增加睡眠呼吸障碍的发生风险。高原睡眠呼吸障碍主要是指高原人群和低海拔人群在高原地区出现的睡眠呼吸障碍,这两类人群也是目前高原睡眠呼吸障碍的研究重点。一方面,高原人群呼吸障碍的患病率和严重程度均高于低海拔人群,并且在转移到低海拔地区后会出现呼吸暂停时间的延长;另一方面,低海拔人群转移到高原地区后睡眠呼吸障碍的严重程度增加,主要以中枢型事件和低通气事件增加为主。在治疗方面,目前较多研究均发现,药物(包括乙酰唑胺和地塞米松)治疗和夜间氧疗均能改善低海拔地区人群在高原地区睡眠呼吸障碍的严重程度,但目前关于高原人群睡眠呼吸障碍治疗的研究较少,仅有研究发现夜间氧疗是可供选择的治疗措施。本文对高原睡眠呼吸障碍的研究进展进行综述,为未来进一步探讨高原人群睡眠呼吸障碍特征及治疗措施提供基础。

**【关键词】** 高原地区 阻塞性睡眠呼吸暂停 中枢型睡眠呼吸暂停 治疗

**Sleep-Disordered Breathing at High Altitude: Its Characteristics and Research Progress in Treatment** TAN Lu, TANG Xiang-dong<sup>△</sup>. Sleep Medicine Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

<sup>△</sup> Corresponding author, E-mail: 2372564613@qq.com

**【Abstract】** Hypobaric hypoxia in regions of high altitude may increase the risk of having sleep-disordered breathing (SDB). SDB at high altitude mainly refers to the SDB incurred in highlanders and lowlanders at a high altitude. At present, research on SDB at high altitude is mainly focused on these two groups of people. On the one hand, highlanders have SDB at a higher prevalence and greater severity than lowlanders do and highlanders have a prolonged duration of apnea when they travel to low-altitude regions. On the other hand, the severity of SDB increased in lowlanders when they travel to high altitude, represented mainly by an increase in central and hypopnea events. In terms of treatment, a substantial number of studies have shown that medication, including acetazolamide and dexamethasone, and nocturnal oxygen supplementation could improve SDB in lowlanders when they travel to high altitude. However, not much research has been done on the treatment of SDB in highlanders and it has only been reported that nocturnal oxygen supplementation was an available treatment option. Herein, we summarized the latest research findings on SDB at high altitude, providing the basis for further studies about the characteristics and treatments for highlanders with SDB.

**【Key words】** High altitude Obstructive sleep apnea Central sleep apnea Treatment

睡眠呼吸障碍(sleep-disordered breathing, SDB)是以睡眠期呼吸节律异常和(或)通气异常为特征性疾病,其中阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)和中枢型睡眠呼吸暂停(central sleep apnea, CSA)较为常见。OSA主要的临床表现为夜间打鼾及可见的呼吸暂停,以间歇性低氧和睡眠片段化为特征,可能会导致日间过度嗜睡,增加出现心血管代谢性疾病,如高血压、脑卒中、糖尿病等的发生风险<sup>[1-5]</sup>。CSA患病率远远低于OSA,仅有<5%的患者被诊断为原发性CSA<sup>[6]</sup>。高原地区低压性低氧所致的通气控制不稳定性,可能会增加人体出现SDB的风险。有研究就发现,低海拔地区人群急性转移到高原地区后可能会出现高原性周期性呼吸所致CSA<sup>[7]</sup>。

本文将目前关于高原常住居民和海拔转移人群

SDB的临床特征及治疗做一个简要的综述,提高临床医生对高原地区SDB的认识,并为未来的研究提供基础。

### 1 高原人群的睡眠呼吸障碍

#### 1.1 高原人群在高原地区的睡眠呼吸障碍

高原地区是指海拔大于1 500 m的地方,主要环境特征是低压性低氧、强紫外线和光照。根据海拔高度不同,可分成中等海拔(1 500~2 500 m)、高海拔(2 500~4 500 m)、超高海拔(4 500~5 500 m)和极高海拔(>5 500 m)<sup>[8]</sup>。位于南美洲的安第斯人、非洲的埃塞俄比亚人以及亚洲的藏族是对高原环境适应最好的三个种族,但是由于地理环境的差异,经过长时间的进化,三个种族对高原的适应机制各不相同<sup>[9-10]</sup>。目前有关高原人群睡眠呼吸障碍的研究较少,已有的一些小样本研究提示高原地区居民SDB的患病率和严重程度高于低海拔地区人群。一项在秘鲁低海拔地区和高原地区进行的问卷调查研究发现,在高原地区出现可见的睡眠呼吸暂停的风险是低海拔地

\* 国家自然科学基金(No. U21A200386, No. 82100107)资助

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: 2372564613@qq.com

区的1.82~1.91倍<sup>[11]</sup>。另外一项2017年的研究对秘鲁高原地区人群和低海拔地区人群进行整夜睡眠呼吸监测发现,高原地区人群轻度、中度和重度OSA的患病率均高于低海拔地区人群,同时高原地区人群清醒期和睡眠期的血氧饱和度更低,高海拔和清醒期血氧饱和度是睡眠呼吸障碍的预测因子<sup>[12]</sup>。此外,正常高原人群和慢性高原病(chronic mountain sickness, CMS)人群的睡眠呼吸特征也存在差异。慢性高原病常见于久居高原的人群,以红细胞增多和肺动脉高压为主要特征。研究发现,在海拔3 600 m, CMS患者的呼吸暂停低通气指数(AHI)和氧减指数更高,平均血氧饱和度更低<sup>[13]</sup>。另外一项研究也发现,与正常高原人群相比,存在高原肺动脉高压的患者AHI更高,缺氧时间更长。我们团队对高原藏族和汉族的睡眠呼吸障碍特征进行了研究,发现在海拔3 200 m,与汉族相比,藏族人群的AHI更高,平均呼吸暂停时间更长,氧减指数更高,平均血氧饱和度更低<sup>[14]</sup>。以上研究均说明慢性高原病和种族等可能是高原睡眠呼吸障碍的危险因素,未来还需要进一步的研究进行验证。

除了成人以外,也有部分研究探讨高原儿童睡眠呼吸障碍的特征。一项在玻利维亚的研究对低海拔地区和高海拔地区儿童的多导睡眠监测数据进行了比较,他们发现高原地区儿童血氧饱和度更低,阻塞性呼吸暂停和低通气指数更高,并且高原地区日间和夜间血氧饱和度的变化幅度较低海拔地区明显<sup>[15]</sup>。另外,在不同年龄高原儿童中的研究发现,随着年龄的增长,AHI减少,表现为中枢型和阻塞型事件减少,周期性呼吸比例减少,睡眠中血氧饱和度升高<sup>[16]</sup>。这也与低海拔地区儿童睡眠呼吸障碍研究结果一致,学龄期后随着年龄增长,OSA严重程度减轻。

目前有关高原睡眠呼吸障碍人群治疗的研究较少,与低海拔地区睡眠呼吸障碍治疗类似,持续气道正压通气治疗(continuous positive airway pressure, CPAP)也可作为高原睡眠呼吸障碍的一线治疗方式,但是由于高原环境的特殊性,CPAP可能不易获得,因此需要寻找更加简单并容易获得的方法。由于高原OSA患者同时存在间歇性低氧和持续性低氧,因此夜间氧疗是可供选择的一种方法。既往在低海拔地区OSA患者中的研究发现,夜间氧疗能有效的提高夜间睡眠的血氧饱和度,但是夜间氧疗对于AHI指数和呼吸暂停时间的作用还没有一致结论,一些研究发现,夜间氧疗能有效的降低AHI指数,主要以中枢型呼吸暂停和低通气下降为主<sup>[17-18]</sup>,但是也有研究发现短期和长期夜间氧疗均不能降低AHI指数<sup>[19-20]</sup>。我们团队在高原居民中开展吸氧对OSA的疗效研究发

现,夜间氧疗(2 L/min)能使AHI指数降低 $17.9\text{ h}^{-1}$ ,以阻塞型低通气减少为主,其中阻塞性AHI下降 $16.0\text{ h}^{-1}$ 。此外,夜间氧疗还能使高原OSA患者的血氧饱和度提高7.0%<sup>[21]</sup>。

## 1.2 高原人群从高原地区转移到低海拔地区后的睡眠情况

由于高原环境恶劣,医疗环境差,如整夜睡眠呼吸监测在高原地区开展的比例较低,因此一些高原常住居民会为了寻求更好的医疗条件而转移到低海拔地区。对于高原人群来说,尽管低海拔地区的氧含量更充足,转移到低海拔地区后也可能会加重夜间睡眠呼吸紊乱,主要表现为呼吸事件持续时间延长。我们团队既往报告了一例长期居住在海拔2 200 m地区的OSA患者,在低海拔地区进行整夜睡眠呼吸监测的时候出现了长达6.3 min的呼吸暂停,整夜平均呼吸暂停时间长达1.2 min, AHI为 $28.6\text{ h}^{-1}$ 。这名患者回到居住地再次进行整夜睡眠呼吸监测时,最长的呼吸暂停时间缩短到3.5 min,平均呼吸暂停时间也缩短到0.8 min, AHI升高为 $59.6\text{ h}^{-1}$ 。这提示,从高原地区到低海拔地区后,虽然AHI降低,但阻塞性呼吸暂停的时间延长<sup>[22]</sup>。另一项研究也发现,将长期居住在海拔>2 400 m地区的高原OSA患者转移到低海拔地区后,其AHI指数降低,而呼吸暂停时间延长<sup>[23]</sup>。2017年的一项研究也提示,高原居民在低海拔地区进行睡眠监测,可能会低估OSA的严重程度<sup>[24]</sup>。我们团队一项比较不同种族的高原居民在低海拔地区的多导睡眠图特征研究发现,高原藏族出现最长呼吸暂停时间 $\geq 2\text{ min}$ 的比例可高达25%,而高原汉族仅为10%<sup>[22]</sup>。高原地区睡眠呼吸障碍人群在低海拔地区出现呼吸暂停时间延长的原因可能与更充足的氧气有关。机体在发生睡眠呼吸暂停的时候会引氧分压下降和二氧化碳分压升高,可刺激机体出现微觉醒从而终止呼吸暂停。在低海拔地区,由于氧气更加充足,达到触发微觉醒阈值所需要的氧分压和二氧化碳分压的时间延长,因此呼吸暂停的时间也相应延长了<sup>[25]</sup>。

目前有关高原人群的在低海拔地区治疗的研究非常少。目前仅有一篇研究探讨了高原居民在居住地海拔(2 255~3 080 m)和低海拔(0~853 m)地区采取CPAP治疗的情况<sup>[25]</sup>,该研究发现海拔高度的改变并不会影响CPAP的治疗压力。

## 2 低海拔地区人群在高原地区的睡眠情况

随着社会经济和交通工具的发展,越来越多人会到高原旅行和工作,高原低氧低气压环境不仅使海拔转移人群在高原出现头晕、头痛、食欲下降等急性高原反应

(acute mountain sickness, AMS), 还可能会影响这些人群夜间的睡眠呼吸。

## 2.1 低海拔地区人群在高原地区的睡眠呼吸障碍

低海拔地区人群转移到高原后, 由于高原低压性低氧导致的通气控制不稳定性会引起睡眠中出现较多的呼吸事件, 其中以高原相关的周期性呼吸最为常见, 表现为呼吸加强加快与减弱减慢交替出现。既往研究发现, 随着海拔高度的升高, 周期性呼吸的比例升高, 周期性呼吸的周期时间缩短, 此外, 在高原的时间与周期性呼吸的比例相关<sup>[26]</sup>。来自瑞士的团队将正常人群、OSA患者及慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)患者从低海拔地区转移到中等海拔, 研究睡眠呼吸障碍的发生情况, 研究发现这些人群从低海拔地区转移到高原地区后, 会出现AHI升高, 同时伴随血氧饱和度的下降。值得注意的是, AHI升高主要以中枢型事件(包括中枢型呼吸暂停和中枢型低通气)增加为主, 而阻塞型事件变化不大, 中枢型事件的增加也会增加出现周期性呼吸的比例<sup>[27-29]</sup>。年龄和肥胖作为睡眠呼吸障碍的重要危险因素, 也可能会影响低海拔地区人群转移到高原地区后睡眠呼吸障碍的严重程度, 但是目前尚缺乏不同年龄以及不同BMI对海拔转移人群睡眠呼吸障碍影响的研究。

与成人类似, 儿童从低海拔地区到高原地区后, 也会出现睡眠呼吸紊乱。一项在6~13岁儿童中进行的研究发现, 随着海拔升高, 夜间血氧饱和度下降, 周期性呼吸比例升高<sup>[30]</sup>。另外一项研究比较了同等海拔成人和儿童睡眠呼吸的差异, 研究发现在同等海拔, 儿童的AHI更低, 周期性呼吸比例更低, 周期性呼吸周期更短, 氧减指数更低<sup>[31]</sup>。这说明儿童可能是CSA的保护性因素。

另外, 在低海拔地区, 睡眠呼吸障碍存在性别差异, 男性更容易罹患OSA和CSA。然而, 低海拔地区人群转移到高原地区后出现的睡眠呼吸障碍是否存在性别差异并没有系统研究。我们团队近期在低海拔地区健康人群中的研究发现, 急性从低海拔地区到高原地区后睡眠呼吸事件的发生存在性别差异, 表现为男性AHI、中枢性AHI和阻塞性AHI的升高幅度较女性大<sup>[32]</sup>。另外一项低海拔地区人群转移到海拔3 400 m和5 400 m的研究也发现, 海拔转移后, 男性的AHI和氧减指数均较女性高<sup>[33]</sup>。

此外, 还有研究比较了从低海拔地区到高原地区后, 伴有急性高原病人群和不伴急性高原病人群睡眠呼吸的差异。一项2004年的研究发现, 与不伴AMS患者相比, AMS患者的AHI指数更高、血氧饱和度更低, 并且AMS与夜间低氧相关, 而与周期性呼吸无关<sup>[34]</sup>。另外一项2012

年的研究发现, 在海拔4 559 m, 与不伴高原肺水肿的受试者相比, 高原肺水肿的患者出现周期性呼吸的比例、AHI以及氧减指数更高<sup>[35]</sup>。

## 2.2 低海拔地区人群在高原地区睡眠呼吸障碍的治疗

目前对于低海拔地区人群转移到高原地区后睡眠呼吸障碍的治疗方法主要包括药物治疗和夜间氧疗, 其中药物治疗以乙酰唑胺和地塞米松为主。

乙酰唑胺是一种碳酸酐酶抑制剂, 曾被用来治疗脑水肿和青光眼。近年来, 乙酰唑胺被较多地用于急性高山病及高原相关睡眠呼吸障碍的治疗。对于正常人群转移到高原地区后, 乙酰唑胺能够降低在高原地区的AHI、减少周期性呼吸的比例, 提高血氧饱和度<sup>[36]</sup>。瑞士BLOCH教授团队的研究发现, 乙酰唑胺能降低OSA患者在高原地区的AHI, 主要以中枢型AHI下降为主<sup>[37]</sup>。另外一项发表在JAMA上的文章指出, 低海拔地区OSA患者转移到高原地区后乙酰唑胺联合CPAP治疗能更有效的提高血氧饱和度和降低AHI<sup>[38]</sup>。SCHMICKL等<sup>[39]</sup>的一项系统评价发现, 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%。以上研究均提示, 乙酰唑胺可改善低压性低氧所致的夜间睡眠呼吸障碍并提高血氧饱和度。

此外, 乙酰唑胺可降低低海拔地区健康人群和OSA患者在高原地区的收缩压、舒张压和平均血压<sup>[40-41]</sup>。乙酰唑胺改善夜间睡眠呼吸障碍和血压的机制可能有两点: 第一, 乙酰唑胺通过抑制碳酸酐酶的合成从而减少CO<sub>2</sub>转化为HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, 使机体呈代谢性酸中毒而刺激通气量增加。通气反应增加可以使二氧化碳通气反应曲线左移而减轻周期性呼吸, 使通气控制更稳定<sup>[42]</sup>。第二, 乙酰唑胺等碳酸酐酶抑制剂可以通过抑制肾脏近曲小管碳酸酐酶的活性, 使H<sup>+</sup>产生和Na<sup>+</sup>重吸收减少, 增加Na<sup>+</sup>、水与碳酸盐的排出而发挥利尿作用。

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, 刺激既往曾出现过高原肺水肿患者的通气<sup>[43-44]</sup>。一项在COPD患者中的研究发现, 地塞米松可有效提高COPD患者在海拔3 100 m的血氧饱和度, 降低氧减指数, 同时也能降低AHI和周期性呼吸的时间<sup>[45]</sup>。另外一项在可疑高原肺水肿人群中进行的研究发现, 在海拔转移后24 h服用地塞米松能有效的提高这些人群转移到4 559 m后的血氧饱和度<sup>[46]</sup>。以上研究均提示, 地塞米松能提海拔转移人群在高原地区的血氧饱和度, 但对高原所致的睡眠呼吸紊乱的治疗作用还需要更大样本量的研究。

一项在转移到高原地区1~4年的智利矿工中进行的研究

研究发现,夜间氧疗能降低夜间周期性呼吸的比例和AHI,同时提高睡眠效率<sup>[47]</sup>。另外一项在海拔4 900 m和5 700 m进行的研究发现,夜间氧疗能使AHI从12.5 ~ 52.3 h<sup>-1</sup>下降到0 ~ 7.5 h<sup>-1</sup>(海拔4 900 m)<sup>[48]</sup>。既往在COPD患者中进行的研究也有类似的发现,低海拔地区COPD患者转移到高原地区后,在抵达高原地区的第一天晚上给予夜间氧疗能够使AHI下降19.7 h<sup>-1</sup>,血氧饱和度升高9%<sup>[49]</sup>。以上研究均证实,不管是对于正常人群还是存在慢性呼吸系统疾病的患者,转移到高原地区后都能从夜间氧疗中获益。

除了上述三种治疗方法之外,既往研究还发现,外源性亚硝酸盐能缩短血氧饱和度下降的时间,但是对AHI无明显影响<sup>[50]</sup>。另外一项发现,口服吡啶美辛后能降低脑血流量,从而引起AHI下降,主要以中枢性AHI下降为主<sup>[51]</sup>。以上的研究均来自小样本的临床试验,未来还需要更大样本量以及更严密的随机对照研究来证实。

### 3 展望与前景

目前针对高原常住居民的研究还较少,未来还需要更大样本量的研究,进一步探索高原居民睡眠呼吸障碍的特征。高原地区资源有限,高原居民从高原地区去到低海拔地区进行相关睡眠诊疗,而这种海拔转移可能会影响多导睡眠图的准确性,因此需要进一步加快高原地区睡眠相关硬件配套设施的研发配备以及睡眠医学人才培养。现今越来越多的低海拔地区居民从低海拔地区去到高原地区,无论是健康人群还是OSA患者,均会增加出现睡眠呼吸障碍的发生风险。目前仅有少量小样本的研究探索CPAP、夜间氧疗和乙酰唑胺等药物对这类睡眠呼吸障碍的影响。未来还需要更多的研究探索从低海拔地区转移到高原地区引起的高原睡眠呼吸障碍治疗方法及其疗效验证。

\* \* \*

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] VEASEY S C, ROSEN I M. Obstructive sleep apnea in adults. *N Engl J Med*, 2019, 380(15): 1442-1449. doi: 10.1056/NEJMc1816152.
- [2] LAVIE P, HERER P, HOFFSTEIN V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ*, 2000, 320(7233): 479-482. doi: 10.1136/bmj.320.7233.479.
- [3] HOU H, ZHAO Y, YU W, *et al.* Association of obstructive sleep apnea with hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*, 2018, 8(1): 010405. doi: 10.7189/jogh.08.010405.
- [4] SANCHEZ-De-La-TORRE M, CAMPOS-RODRIGUEZ F, BARBE F. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease. *Lancet Respir Med*, 2013, 1(1): 61-72. doi: 10.1016/S2213-2600(12)70051-6.
- [5] TORRES G, SANCHEZ-De-La-TORRE M, BARBE F. Relationship between OSA and hypertension. *Chest*, 2015, 148(3): 824-832. doi: 10.1378/chest.15-0136.
- [6] ECKERT D J, JORDAN A S, MERCHIA P, *et al.* Central sleep apnea: pathophysiology and treatment. *Chest*, 2007, 131(2): 595-607. doi: 10.1378/chest.06.2287.
- [7] BURGESS K R, JOHNSON P L, EDWARDS N. Central and obstructive sleep apnoea during ascent to high altitude. *Respirology*, 2004, 9(2): 222-229. doi: 10.1111/j.1440-1843.2004.00576.x.
- [8] SIMANCAS-RACINES D, AREVALO-RODRIGUEZ I, OSORIO D, *et al.* Interventions for treating acute high altitude illness. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 6: CD009567. doi: 10.1002/14651858.CD009567.pub2.
- [9] BEALL C M, DECKER M J, BRITTENHAM G M, *et al.* An Ethiopian pattern of human adaptation to high-altitude hypoxia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99(26): 17215-17218. doi: 10.1073/pnas.252649199.
- [10] BEALL C M, LASKOWSKI D, ERZURUM S C. Nitric oxide in adaptation to altitude. *Free Radic Biol Med*, 2012, 52(7): 1123-1134. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.12.028.
- [11] SCHWARTZ N G, RATTNER A, SCHWARTZ A R, *et al.* Sleep disordered breathing in four resource-limited settings in Peru: prevalence, risk factors, and association with chronic diseases. *Sleep*, 2015, 38(9): 1451-1459. doi: 10.5665/sleep.4988.
- [12] PHAM L V, MEINZEN C, ARIAS R S, *et al.* Cross-sectional comparison of sleep-disordered breathing in native Peruvian highlanders and lowlanders. *High Alt Med Biol*, 2017, 18(1): 11-19. doi: 10.1089/ham.2016.0102.
- [13] REXHAJ E, RIMOLDI S F, PRATALI L, *et al.* Sleep-disordered breathing and vascular function in patients with chronic mountain sickness and healthy high-altitude dwellers. *Chest*, 2016, 149(4): 991-998. doi: 10.1378/chest.15-1450.
- [14] TAN L, LI T, LUO L, *et al.* The characteristics of sleep apnea in Tibetans and Han long-term high altitude residents. *Nat Sci Sleep*, 2022, 14: 1533-1544. doi: 10.2147/NSS.S371388.
- [15] HILL C M, CARROLL A, DIMITRIOU D, *et al.* Polysomnography in Bolivian children native to high altitude compared to children native to low altitude. *Sleep*, 2016, 39(12): 2149-2155. doi: 10.5665/sleep.6316.
- [16] DUENAS-MEZA E, BAZURTO-ZAPATA M A, GOZAL D, *et al.* Overnight polysomnographic characteristics and oxygen saturation of healthy infants, 1 to 18 months of age, born and residing at high altitude (2,640 Meters). *Chest*, 2015, 148(1): 120-127. doi: 10.1378/chest.14-3207.
- [17] ALFORD N J, FLETCHER E C, NICKESON D. Acute oxygen in patients with sleep apnea and COPD. *Chest*, 1986, 89(1): 30-38. doi: 10.1378/chest.89.1.30.
- [18] ALI N J, DAVIES R J, FLEETHAM J A, *et al.* The acute effects of continuous positive airway pressure and oxygen administration on blood

- pressure during obstructive sleep apnea. *Chest*, 1992, 101(6): 1526–1532. doi: [10.1378/chest.101.6.1526](https://doi.org/10.1378/chest.101.6.1526).
- [19] PHILLIPS B A, SCHMITT F A, BERRY D T, *et al.* Treatment of obstructive sleep apnea. A preliminary report comparing nasal CPAP to nasal oxygen in patients with mild OSA. *Chest*, 1990, 98(2): 325–330. doi: [10.1378/chest.98.2.325](https://doi.org/10.1378/chest.98.2.325).
- [20] MILLS P J, KENNEDY B P, LOREDO J S, *et al.* Effects of nasal continuous positive airway pressure and oxygen supplementation on norepinephrine kinetics and cardiovascular responses in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* (1985), 2006, 100(1): 343–348. doi: [10.1152/jappphysiol.00494.2005](https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00494.2005).
- [21] TAN L, LI T, ZHANG Y, *et al.* Effect of one night of nocturnal oxygen supplementation on highland patients with OSA: a randomized, crossover trial. *Chest*, 2021, 160(2): 690–700. doi: [10.1016/j.chest.2021.02.046](https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.02.046).
- [22] TAN L, LI T, LEI F, *et al.* Longer apnea duration at low altitude in Tibetan and Han highlanders compared with Han lowlanders: a retrospective study. *J Sleep Res*, 2019, 29(2): e12934. doi: [10.1111/jsr.12934](https://doi.org/10.1111/jsr.12934).
- [23] PATZ D, SPOON M, CORBIN R, *et al.* The effect of altitude descent on obstructive sleep apnea. *Chest*, 2006, 130(6): 1744–1750. doi: [10.1378/chest.130.6.1744](https://doi.org/10.1378/chest.130.6.1744).
- [24] BENJAMIN H H, JOHN T B, DAVID G I, *et al.* The impact of altitude on sleep-disordered breathing in children dwelling at high altitude. *Sleep*, 2017, 40(9): zsx120. doi: [10.1093/sleep/zsx120](https://doi.org/10.1093/sleep/zsx120).
- [25] PATZ D S, SWIHART B, WHITTE D P. CPAP pressure requirements for obstructive sleep apnea patients at varying altitudes. *Sleep*, 2010, 33(5): 715–718. doi: [10.1093/sleep/33.5.715](https://doi.org/10.1093/sleep/33.5.715).
- [26] BLOCH K E, LATSHANG T D, TURK A J, *et al.* Nocturnal periodic breathing during acclimatization at very high altitude at Mount Muztagh Ata (7,546 m). *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182(4): 562–568. doi: [10.1164/rccm.200911-1694OC](https://doi.org/10.1164/rccm.200911-1694OC).
- [27] LATSHANG T D, Lo CASCIO C M, STOWHAS A C, *et al.* Are nocturnal breathing, sleep, and cognitive performance impaired at moderate altitude (1,630–2,590 m)? *Sleep*, 2013, 36(12): 1969–1976. doi: [10.5665/sleep.3242](https://doi.org/10.5665/sleep.3242).
- [28] NUSSBAUMER-OCHSNER Y, SCHUEPFER N, ULRICH S, *et al.* Exacerbation of sleep apnoea by frequent central events in patients with the obstructive sleep apnoea syndrome at altitude: a randomised trial. *Thorax*, 2010, 65(5): 429–435. doi: [10.1136/thx.2009.125849](https://doi.org/10.1136/thx.2009.125849).
- [29] LATSHANG T D, TARDENT R P M, FURIAN M, *et al.* Sleep and breathing disturbances in patients with chronic obstructive pulmonary disease traveling to altitude: a randomized trial. *Sleep*, 2019, 42(1): zsy203. doi: [10.1093/sleep/zsy203](https://doi.org/10.1093/sleep/zsy203).
- [30] GAVLAK J C, STOCKS J, LAVERTY A, *et al.* The Young Everest Study: preliminary report of changes in sleep and cerebral blood flow velocity during slow ascent to altitude in unacclimatised children. *Arch Dis Child*, 2013, 98(5): 356–362. doi: [10.1136/archdischild-2012-302512](https://doi.org/10.1136/archdischild-2012-302512).
- [31] KOHLER M, KRIEMLER S, WILHELM E M, *et al.* Children at high altitude have less nocturnal periodic breathing than adults. *Eur Respir J*, 2008, 32(1): 189–197. doi: [10.1183/09031936.00119807](https://doi.org/10.1183/09031936.00119807).
- [32] LI T, TAN L, FURIAN M, *et al.* Sex-specific difference in the effect of altitude on sleep and nocturnal breathing in young healthy volunteers. *J Clin Med*, 2022, 11(10): 2869. doi: [10.3390/jcm11102869](https://doi.org/10.3390/jcm11102869).
- [33] LOMBARDI C, MERIGGI P, AGOSTONI P, *et al.* High-altitude hypoxia and periodic breathing during sleep: gender-related differences. *J Sleep Res*, 2013, 22(3): 322–330. doi: [10.1111/jsr.12012](https://doi.org/10.1111/jsr.12012).
- [34] ERBA P, ANASTASI S, SENN O, *et al.* Acute mountain sickness is related to nocturnal hypoxemia but not to hypoventilation. *Eur Respir J*, 2004, 24(2): 303–308. doi: [10.1183/09031936.04.00006504](https://doi.org/10.1183/09031936.04.00006504).
- [35] CLARENBACH C F, SENN O, CHRIST A L, *et al.* Lung function and breathing pattern in subjects developing high altitude pulmonary edema. *PLoS One*, 2012, 7(7): e41188. doi: [10.1371/journal.pone.0041188](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041188).
- [36] LIU H M, CHIANG I J, KUO K N, *et al.* The effect of acetazolamide on sleep apnea at high altitude: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*, 2017, 72(1): 20–29. doi: [10.1136/thorax-2016-025006](https://doi.org/10.1136/thorax-2016-025006).
- [37] NUSSBAUMER-OCHSNER Y, LATSHANG T D, ULRICH S, *et al.* Patients with obstructive sleep apnea syndrome benefit from acetazolamide during an altitude sojourn: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Chest*, 2012, 141(1): 131–138. doi: [10.1378/chest.11-0375](https://doi.org/10.1378/chest.11-0375).
- [38] LATSHANG T D, NUSSBAUMER-OCHSNER Y, HENN R M, *et al.* Effect of acetazolamide and autoCPAP therapy on breathing disturbances among patients with obstructive sleep apnea syndrome who travel to altitude: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2012, 308(22): 2390–2398. doi: [10.1001/jama.2012.94847](https://doi.org/10.1001/jama.2012.94847).
- [39] SCHMICKL C N, LANDRY S A, ORR J E, *et al.* Acetazolamide for OSA and central sleep apnea: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Chest*, 2020, 158(6): 2632–2645. doi: [10.1016/j.chest.2020.06.078](https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.06.078).
- [40] PARATI G, AGOSTONI P, BASNYAT B, *et al.* Clinical recommendations for high altitude exposure of individuals with pre-existing cardiovascular conditions: a joint statement by the European Society of Cardiology, the council on hypertension of the European Society of Cardiology, the European Society of Hypertension, the International Society of Mountain Medicine, the Italian Society of Hypertension and the Italian Society of Mountain Medicine. *Eur Heart J*, 2018, 39(17): 1546–1554. doi: [10.1093/eurheartj/ehx720](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx720).
- [41] ESKANDARI D, ZOU D, GROTE L, *et al.* Acetazolamide reduces blood pressure and sleep-disordered breathing in patients with hypertension and obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *J Clin Sleep Med*, 2018, 14(3): 309–317. doi: [10.5664/jcsm.6968](https://doi.org/10.5664/jcsm.6968).
- [42] CARAVITA S, FAINI A, LOMBARDI C, *et al.* Sex and acetazolamide effects on chemoreflex and periodic breathing during sleep at altitude. *Chest*, 2015, 147(1): 120–131. doi: [10.1378/chest.14-0317](https://doi.org/10.1378/chest.14-0317).
- [43] ZHENG C R, CHEN G Z, YU J, *et al.* Inhaled budesonide and oral dexamethasone prevent acute mountain sickness. *Am J Med*, 2014, 127(10): 1001–1009.e2. doi: [10.1016/j.amjmed.2014.04.012](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.04.012).
- [44] MAGGIORINI M, BRUNNER-LA ROCCA H P, PETH S, *et al.* Both tadalafil and dexamethasone may reduce the incidence of high-altitude

- pulmonary edema: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2006, 145(7): 497–506. doi: [10.7326/0003-4819-145-7-200610030-00007](https://doi.org/10.7326/0003-4819-145-7-200610030-00007).
- [45] FURIAN M, LICHTBLAU M, AESCHBACHER S S, *et al*. Effect of dexamethasone on nocturnal oxygenation in lowlanders with chronic obstructive pulmonary disease traveling to 3100 meters: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*, 2019, 2(2): e190067. doi: [10.1001/jamanetworkopen.2019.0067](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.0067).
- [46] NUSSBAUMER-OCHSNER Y, SCHUEPFER N, URSPRUNG J, *et al*. Sleep and breathing in high altitude pulmonary edema susceptible subjects at 4, 559 meters. *Sleep*, 2012, 35(10): 1413–1421. doi: [10.5665/sleep.2126](https://doi.org/10.5665/sleep.2126).
- [47] MORAGA F A, JIMENEZ D, RICHALET J P, *et al*. Periodic breathing and oxygen supplementation in Chilean miners at high altitude (4200 m). *Respir Physiol Neurobiol*, 2014, 203: 109–115. doi: [10.1016/j.resp.2014.09.001](https://doi.org/10.1016/j.resp.2014.09.001).
- [48] WINDSOR J S, RODWAY G W. Supplemental oxygen and sleep at altitude. *High Alt Med Biol*, 2006, 7(4): 307–311. doi: [10.1089/ham.2006.7.307](https://doi.org/10.1089/ham.2006.7.307).
- [49] TAN L, LATSHANG T D, AESCHBACHER S S, *et al*. Effect of Nocturnal oxygen therapy on nocturnal hypoxemia and sleep apnea among patients with chronic obstructive pulmonary disease traveling to 2048 meters: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(6): e207940. doi: [10.1001/jamanetworkopen.2020.7940](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.7940).
- [50] PATRICIAN A, ENGAN H, LUNDSTEN D, *et al*. The effect of dietary nitrate on nocturnal sleep-disordered breathing and arterial oxygen desaturation at high altitude. *High Alt Med Biol*, 2018, 19(1): 21–27. doi: [10.1089/ham.2017.0039](https://doi.org/10.1089/ham.2017.0039).
- [51] BURGESS K R, LUCAS S J, SHEPHERD K, *et al*. Worsening of central sleep apnea at high altitude—a role for cerebrovascular function. *J Appl Physiol (1985)*, 2013, 114(8): 1021–1028. doi: [10.1152/jappphysiol.01462.2012](https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01462.2012).

(2022 – 12 – 16收稿, 2023 – 02 – 17修回)

编辑 汤 洁

