阻塞性睡眠呼吸暂停及合并慢性阻塞性肺疾病诊疗研究进展专题

·综 述·

关于美国胸科协会对慢性阻塞性肺疾病合并睡眠呼吸障碍的病理生理学主要问题的官方声明的解读

陈安书，汪柯馨，应珂璐，姚伊娜，励雯静，李善群*，吴晓丹*
（复旦大学附属中山医院呼吸科，上海 200032）

摘要：重叠综合征（overlap syndrome，OVS）是慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease，COPD）与睡眠呼吸障碍的共存患病，与预后不良及死亡率升高相关。2017 年，美国胸科协会官方对 OVS 的病理生理学研究的主要问题提出声明，旨在阐明 OVS 在病理生理学、流行病学、预后、诊断标准以及治疗等方面的相关进展，同时确定目前亟需解决的重要问题，并提出建议和指导。该文对此声明进行解读，为国内 OVS 的临床诊疗提供参考。

关键词：重叠综合征；慢性阻塞性肺疾病；睡眠呼吸障碍；阻塞性睡眠呼吸暂停；指南解读
中图分类号：R56　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2022）03-0226-07
DOI：10.13683/j.wph.2022.03.003

The interpretation of an official American Thoracic Society research statement: research priorities in pathophysiology for sleep-disordered breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease

CHEN Anshu, WANG Kexin, YING Kelu, YAO Yina, LI Wenjing, LI Shanqun*, WU Xiaodan*
（*Department of Respiratory, Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200032, China*）

Abstract: Overlap syndrome（OVS）is a coexisting disease of chronic obstructive pulmonary disease and sleep-disordered breathing, which is related to poor prognosis and increased mortality. In 2017, the American Thoracic Society issued an official statement on the main issues in the pathophysiology of OVS. The purpose of this statement is to clarify the progress of the pathophysiology, epidemiology, prognosis, diagnostic criteria, and treatment of OVS, and to identify important issues that need to be addressed, and to provide recommendations and guidance. This paper will interpret this statement and provide reference for the clinical diagnosis and treatment of OVS in China.

Key words: overlap syndrome; chronic obstructive pulmonary disease; sleep-disordered breathing; obstructive sleep apnea; interpretation of statement

慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease，COPD）是一种以持续性气流受限为主要临床特征的慢性呼吸系统疾病。近年来，因人口老龄化、空气污染、长期吸烟习惯等多种 COPD 致病因素的加剧，其患病率逐年攀升[1]。阻塞性睡眠呼吸暂停（obstructive sleep apnea，OSA）是以睡眠过程中反复发生上气道塌陷、阻塞为特征的慢性疾病，为临床常见的睡眠呼吸障碍之一，其发病率居高不下，易导致多器官损害[2-4]。重叠综合征（overlap syndrome，OVS）是 COPD 与睡眠呼吸障碍共存的

收稿日期：2021-04-13；**修回日期：**2021-11-24
作者简介：陈安书，博士研究生，研究方向：呼吸睡眠疾病诊治及认知功能的研究。
通信作者：李善群，主任医师，博士生导师，研究方向：慢性气道疾病的规范化诊治及睡眠呼吸疾患的治疗。
吴晓丹，副主任医师，硕士生导师，研究方向：慢性气道疾病的规范化诊治及睡眠呼吸疾患的治疗。
基金项目：国家科技部重大专项课题（2018YFC1313600）

状态，通常患者预后不良且死亡率较高[5-6]。

目前，OVS 的发病机制、诊断、治疗和预后仍存在诸多未阐明的重要问题。因此，美国胸科协会在 2017 年综合现有研究证据，就 OVS 相关问题提出声明，对 OVS 的流行病学特征及其合并 COPD 的多导睡眠监测特征，以及 OVS 病理生理学特点、临床预后和筛查等问题进行探讨[7-10]。本文基于原声明框架及主要内容进行解读，以供临床参考。

1 OVS 的病理生理学、流行病学及临床预后特征

1.1 病理生理学

COPD 的诊断指标和重要特征之一是呼吸生理指标的异常[11]，而睡眠状态易使患者的呼吸生理指标异常进一步加重。

肺气肿的存在导致 COPD 患者的胸腔内气道狭窄及过度通气，故在睡眠状态下患者的呼吸道气流阻力和弹性负荷显著增加[12-14]。健康人群在睡眠期间可保证稳定的睡眠以及足够的肺泡通气，但 COPD 患者无法耐受日间呼吸生理异常的一系列变化，故在睡眠中会出现通气功能进一步恶化[13]。健康人群对持续呼吸阻力负荷的代偿反应包括增加呼吸频率和缩短呼气时间，而这些代偿反应会加剧 COPD 患者的动态过度通气，并导致呼气费力及做功增加，进一步影响睡眠状态下的通气水平，导致睡眠不佳[14]。

COPD 患者睡眠 - 觉醒周期可出现与 OSA、不宁腿综合征（restless legs syndrome）、周期性肢体运动以及精神疾病等相似的特点[15]，其发生机制尚不明确，存在睡眠 - 觉醒紊乱的可能，与肺功能受损、过度通气以及加剧疾病的睡眠相关行为发生改变有关。虽然 COPD 患者睡眠阶段的通气、睡眠结构以及氧合会有细微的波动，但并未到达低通气 4% 的检测阈[16]；而睡眠呼吸异常导致的慢性间歇性低氧 - 复氧产生的生理学效应，则可能对 COPD 患者产生不利影响。

1.2 流行病学

OSA 和 COPD 都是常见病。美国超过 5% 的人口（至少 1 370 万例）患有 COPD，而全球患病率则为 5% ～ 10%[2,4]。对欧美国家的调查发现，高吸烟率以及环境污染是导致 COPD 高患病率的主要原因[17]；中年（50 ～ 70 岁）男性中重度 OSA 的患病率约 17%，而中年女性的患病率约 9%[18]。新近流行病学研究显示，COPD 患者共患 OSA 的概率大约为 10%[19-20]。但由于上述研究是基于两种疾病各自的流行病学数据对 OVS 的发病率进行推测，且仅纳入轻度 COPD 患者，故难以判断重度 COPD 患者共患 OSA 的情况。

有研究显示，66% 的中重度 COPD 患者合并有 OSA，而如果将不同程度的 COPD 患者考虑在内，则 OVS 的患病率更高[4]。推测其相关机制可能与 COPD 急性发作、糖皮质激素的应用，以及合并肺心病等导致水肿液从下肢转移至颈部及上胸部引起的上气道狭窄有关[21]。也有不同的意见认为 OVS 患者的动态肺过度通气可能加剧气管牵拉，进而减轻上气道塌陷[22-23]。

1.3 OVS 的临床结局及预后

OVS 是一种危害性较大的疾病，但目前仍缺乏可靠的生存状态数据。有研究显示，与单独罹患 COPD 或接受呼吸机治疗的 OVS 患者相比，未经持续气道正压通气（continuous positive airway pressure，CPAP）治疗的 OVS 患者生存率更低，预后较差[6,24-27]。但由于研究数据并非来源于随机研究，以及 OVS 患者心血管高危因素尚未明确等原因，上述生存趋势及其相关数据可能存在偏差。

OSA 引起的间歇性低氧血症（hypoxemia）及伴随的肺血管收缩能导致多种不良后果。有学者应用心脏 MRI 联合新型钆增强技术测量心室细胞外基质，发现心肌纤维化增加与低氧血症的加重相关，推测低氧血症可诱发心肌纤维化[28]。此外，低氧血症诱导的血管收缩还会增加右心室负荷，进而导致右心室肥厚。

OVS 患者的血气分析指标异常程度往往较单纯 COPD 或 OSA 患者更加严重。OVS 患者肺功能尚可时即会在白天出现高碳酸血症（hypercapnia），而

COPD 患者仅在肺功能严重受损时才会如此。与单纯 OSA 患者相比，白天出现高碳酸血症的 OVS 患者的体质量指数和呼吸暂停低通气指数（apnea-hypopnea index，AHI）往往更低。OVS 患者的低氧血症比单纯 COPD 患者更为持久和严重，这可能导致 OVS 患者更易罹患肺动脉高压 [29-31]。

COPD 和 OSA 均存在氧化损伤和炎症反应，损害机体代谢功能。其病因分别为 OSA 引起的睡眠碎片化和慢性间歇性低氧，以及 COPD 患者气体交换受损及其进一步导致的肺外并发症。有数据表明，睡眠呼吸障碍伴氧饱和度降低≥ 2% 与空腹高血糖有关 [32]，这意味着轻度的慢性间歇性低氧也可能使脏器功能受损。

声明建议对 COPD、OSA 及 OVS 患者进行更多的观察性和随机对照研究，以了解患者的临床预后，以及 CPAP 治疗对 OVS 患者临床结局的影响。同时，声明还指出评价临床结局的指标应包括死亡率、心血管疾病相关死亡率、非致命性心血管事件、生活质量和日间过度嗜睡等。

2 OVS 的筛查及诊断

多导睡眠监测可用于 OVS 的诊断。OVS 患者睡眠期的典型特征是周期性发作的低通气 - 过度通气相交替、微觉醒以及不同程度的氧饱和度下降。虽然该模式也可见于典型的 OSA 患者，但导致 OVS 患者气道出现周期性不稳定改变的诱因通常为气流阻塞加剧、过度通气或低氧血症，诊断时需注意鉴别 [22,33]。对于轻中度的 COPD 患者，为保证充分睡眠，建议对患者采用便携式多导睡眠监测在家庭进行监测、筛查 [34]。

2.1 AHI 对 OVS 患者的评价效用

AHI 可用于评估 OSA 的严重程度 [35]。然而，采用 AHI 评估病情仍存在一定的局限性，尤其是对于 OVS 的诊断，并且其对 OVS 的低通气判断也存在不足。

鉴于 AHI 无法全面预测 OVS 患者的临床结局（包括症状、心血管事件以及代谢并发症等），声明建议采用 AHI 联合 OSA 其他严重程度评价指标（如低氧血症持续时间、低氧血症最低点、动脉张力测定法和氧饱和度曲线下面积）判断病情。同时，需要建立能够反映 OVS 严重程度的多种病情评判方法，根据不同的发病机制采取不同的治疗策略。

2.2 睡眠呼吸障碍的评估

非快速眼动睡眠期间，上呼吸道阻力增加、负荷代偿受损以及化学感受器敏感性减弱均会对呼吸功能造成损害，导致 COPD 患者睡眠期间出现氧饱和度降低 [36]。研究表明，仅有 38% 的中重度 COPD 患者在日间不发生低氧血症，会出现不伴 OSA 的夜间氧饱和度降低。因此，评估睡眠中的气体交换对 COPD 患者至关重要 [37]。

睡眠呼吸障碍包括气流阻塞加重、通气不足及氧饱和度降低等多种功能障碍。声明建议，对 COPD 患者的睡眠呼吸障碍评估应更全面，而非仅局限于 OSA，如此更有助于识别具体分型，从而进行合理干预。

2.3 二氧化碳测定值的诊断意义

监测气体交换对全面评估睡眠呼吸障碍至关重要。氧饱和度是气体交换的评价指标，其降低可能与通气不足、上气道塌陷、通气 - 灌注不匹配及分流形成等多种机制有关，故较易受影响。声明指出，二氧化碳检测对诊断具有一定价值。由于氧解离曲线的形状特点，显著的肺泡低通气可能仅伴随轻微的血氧饱和度变化。接受吸氧治疗的患者，其肺泡低通气往往由于氧饱和度下降不明显而被忽略，而二氧化碳测定可检出指脉氧无法检测的肺泡低通气。故二氧化碳测定结合指脉氧检测具有更高的敏感性。此外，二氧化碳测定结果还可为了解氧饱和度降低的具体机制提供参考信息。同时，声明还建议开展更多有关不同气体交换测量方法的比较研究，以进一步完善相关检查及诊断方案

3 OVS 治疗的探究

快速动眼（rapid eye movement，REM）睡眠状态会对人体大部分呼吸肌（除膈肌外）产生影响 [38]。

REM 睡眠期间的阶段性眼球运动与上气道运动张力的抑制和通气减少有关。OSA 患者在 REM 睡眠期间通常发生更多的呼吸事件，因而 OVS 患者在 REM 睡眠期间氧饱和度下降程度通常会加重。目前有关 COPD 患者 REM 睡眠期间的研究数据较少，临床发现一些重度 COPD 患者在 REM 期间会经历疑由低通气导致的氧饱和度降低，而双水平气道正压通气可有效治疗，但相关研究数据还有待完善。

声明指出，今后还需探究 COPD 患者 REM 睡眠期间氧饱和度降低的病理生理机制，比较不同的通气模式（如双水平气道正压通气、CPAP 及无正压气道通气等）对 COPD 患者 REM 睡眠期间氧饱和度降低的治疗效果。

许多 COPD 患者由于肺功能低下及低氧血症需长期接受吸氧治疗。然而，吸氧治疗在缓解由通气不足导致的氧饱和度降低的同时也会掩盖夜间多导睡眠监测中的低通气。因此，只要觉醒静息状态下的氧饱和度不低于 88%，通常在进行多导睡眠监测前应该停止吸氧治疗。在多导睡眠监测中，氧饱和度监测以及气道正压压力滴定较重要。单独给予气道正压可以缓解 OSA 患者的氧饱和度降低，但仅对 OSA 患者进行吸氧治疗则有欠合理，如此可能会加重高碳酸血症 [10,39-40]。声明建议，今后应开展相关研究，以比较吸氧治疗与 CPAP/ 双水平气道正压通气对伴有夜间低氧血症的 OVS 的治疗效果。

4 对睡眠呼吸障碍研究的再思考

4.1 COPD 患者睡眠呼吸障碍的多导睡眠监测特征

多导睡眠监测可能无法充分评估 OVS 的严重程度。这在夜间吸氧或合并 OSA 的患者中尤为明显，因为上述二者均会增加对 α 波的干扰，并影响对低通气的检测。

多导睡眠监测无法很好地从 COPD 患者中筛查出除 OSA 外的其他睡眠呼吸障碍，如呼气性打鼾伴相关气流受限或动态过度通气 [41-42]。许多可以量化通气或呼吸做功的检测方法已被用于睡眠呼吸障碍的筛查，例如呼吸速度描记器可以用于检测通气、吸气及呼气时气流受限的严重程度以及睡眠期间出现的过度通气。然而，传统的呼吸速度描记器较笨重，可能对呼吸系统造成额外死腔和阻力负荷，影响 COPD 患者睡眠期间的使用 [43]。因此，临床上可以选择高采样率（最好＞ 200 Hz）且阻力和死腔可忽略的的流量传感器，直接集成到传统的多导睡眠描记器中。食管导管法检查可量化呼吸负荷，但在临床鲜少使用。此外，感应容积描记、肋间肌电图可能是检测吸气及呼气做功变化的良好替代技术。

鉴于目前相关检测技术仍有限，声明建议还需开发更多可不借助脑电图对睡眠状态进行识别及分类的设备，并开展相关研究，以完善相关评估手段。

4.2 COPD 合并睡眠呼吸障碍的呼吸模式特征

COPD 患者存在呼吸力学和气体交换的异常改变，如动态过度通气和（或）低通气 [44]。在觉醒期间，患者通过代偿机制来弥补通气不足（如延长呼气时间或缩唇呼吸），维系适当的通气。睡眠阶段上述呼吸调控受到影响，干扰代偿机制（图 1），并导致一连串呼吸障碍的事件（图 2）。最显著的是，COPD 患者睡眠状态下的呼吸模式会以缩短呼气时间的方式加剧动态过度通气。此外，睡眠期间吸气流量受限，即使是轻微的吸气流量受限也会延长吸气时间，并进一步影响呼气时间。因此，睡眠引起的呼吸模式改变会对 COPD 患者产生不利影响。

4 结语

COPD 患者的睡眠呼吸状态改变是一系列由睡眠状态诱发的呼吸负荷增加的结果，患者在呼吸负荷增加后可出现明显的睡眠障碍以及呼吸模式的高度异常。声明对 OVS 病理生理学、流行病学、预后、诊断标准以及治疗等方面的相关进展及不足进行了详尽的阐述，为提高对 OVS 的认知水平，优化定义、治疗方案以及病情评估的流程和技术提供了研究及发展的方向。

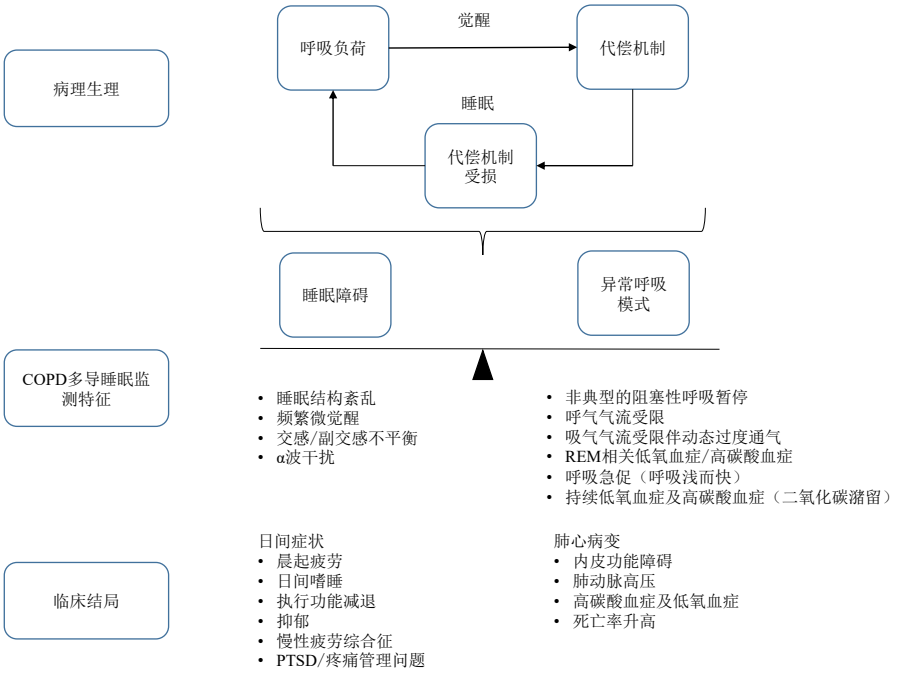


图 1 COPD 合并睡眠呼吸障碍相关机制

Figure 1 Related mechanisms of COPD complicated with sleep disordered breathing

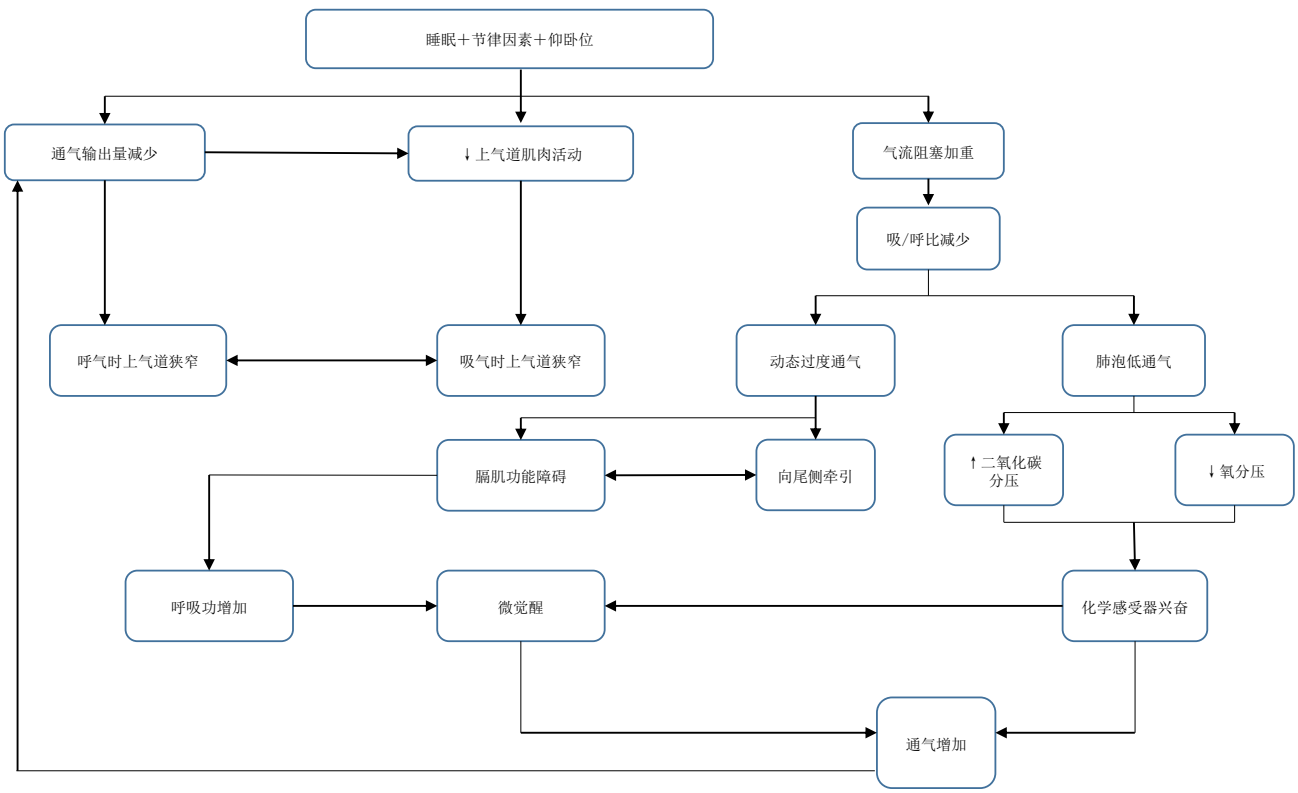


图 2 COPD 的睡眠周期改变

Figure 2 Sleep cycle instability in COPD

参考文献：

[1] Rice MB, Malhotra A. The air we breathe and lung disease[J]. J Thorac Dis, 2015, **7**(8): E245-E247.

[2] Ayas NT, Owens RL, Kheirandish-Gozal L. Update in sleep medicine 2014[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2015, 192(4): 415-420.

[3] Kohli P, Sarmiento K, Malhotra A. Update in sleep medicine 2012[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 187(10): 1056-1060.

[4] Soler X, Gaio E, Powell FL, *et al*. High prevalence of obstructive sleep apnea in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease[J]. Ann Am Thorac Soc, 2015, 12(8): 1219-1225.

[5] Jen R, Li Y, Owens RL, *et al*. Sleep in chronic obstructive pulmonary disease: evidence gaps and challenges[J]. Can Respir J, 2016, doi: 10.1155/2016/7947198.

[6] Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, *et al*. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 182(3): 325-331.

[7] Gay PC, Hubmayr RD, Stroetz RW. Efficacy of nocturnal nasal ventilation in stable, severe chronic obstructive pulmonary disease during a 3-month controlled trial[J]. Mayo Clin Proc, 1996, 71(6): 533-542.

[8] Jones DJM, Paul EA, Jones PW, *et al*. Nasal pressure support ventilation plus oxygen compared with oxygen-therapy alone in hypercapnic COPD[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1995, 152(2): 538-544.

[9] Struik FM, Sprooten RTM, Kerstjens HAM, *et al*. Nocturnal non-invasive ventilation in COPD patients with prolonged hypercapnia after ventilatory support for acute respiratory failure: a randomised, controlled, parallel-group study[J]. Thorax, 2014, 69(9): 826-834.

[10] Albert RK, Au DH, Blackford AL, *et al*. A randomized trial of long-term oxygen for COPD with moderate desaturation[J]. New Engl J Med, 2016, 375(17): 1617-1627.

[11] Loring SH, Garcia-Jacques M, Malhotra A. Pulmonary characteristics in COPD and mechanisms of increased work of breathing[J]. J Appl Physiol, 2009, 107(1): 309-314.

[12] Sands SA, Eckert DJ, Jordan AS, *et al*. Enhanced upper-airway muscle responsiveness is a distinct feature of overweight/obese individuals without sleep apnea[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2014, 190(8): 930-937.

[13] Skatrud JB, Dempsey JA, Badr S, *et al*. Effect of airway impedance on CO_2 retention and respiratory muscle-activity during NREM sleep[J]. J Appl Physiol, 1988, 65(4): 1676-1685.

[14] Smith PL, Gold AR, Meyers DA, *et al*. Weight-loss in mildly to moderately obese patients with obstructive sleep-apnea[J]. Ann Intern Med, 1985, 103(6): 850-855.

[15] Soler X, Diaz-Piedra C, Ries AL. Pulmonary rehabilitation improves sleep quality in chronic lung disease[J]. COPD, 2013, 10(2): 156-163.

[16] Ruehland WR, Rochford PD, O'Donoghue FJ, *et al*. The new AASM criteria for scoring hypopneas: impact on the apnea hypopnea index[J]. Sleep, 2009, 32(2): 150-157.

[17] Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, *et al*. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study[J]. Lancet Respir Med, 2015, 3(4): 310-318.

[18] Peppard PE, Young T, Barnet JH, *et al*. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults[J]. Am J Epidemiol, 2013, 177(9): 1006-1014.

[19] Budhiraja R, Siddiqi TA, Quan SF. Sleep disorders in chronic obstructive pulmonary disease: etiology, impact, and management[J]. J Clin Sleep Med, 2015, 11(3): 259-270.

[20] Mokhlesi B, Finn LA, Hagen EW, *et al*. Obstructive sleep apnea during REM sleep and hypertension results of the Wisconsin sleep cohort[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2014, 190(10): 1158-1167.

[21] Teodorescu M, Xie A, Sorkness CA, *et al*. Effects of inhaled fluticasone on upper airway during sleep and wakefulness in asthma: a pilot study[J]. J Clin Sleep Med, 2014, 10(2): 183-193.

[22] Biselli P, Grossman PR, Kirkness JP, *et al*. The effect of increased lung volume in chronic obstructive pulmonary disease on upper airway obstruction during sleep[J]. J Appl Physiol, 2015, 119(3): 266-271.

[23] Begle RL, Badr S, Skatrud JB, *et al*. Effect of lung-inflation on pulmonary resistance during NREM sleep[J]. Am Rev Respir Dis, 1990, 141(4 Pt 1): 854-860.

[24] Stanchina ML, Welicky LM, Donat W, *et al*. Impact of CPAP use and age on mortality in patients with combined COPD and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome[J]. J Clin Sleep Med, 2013, 9(8): 767-772.

[25] Chowdhuri S, Crook D, Jr Taylor HA, *et al*. Cardiovascular complications of respiratory diseases[J]. Am J Med Sci, 2007,

334(5): 361-380.

[26] Seemungal TAR, Hurst JR, Wedzicha JA. Exacerbation rate, health status and mortality in COPD−a review of potential interventions[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2009, 4: 203-223.

[27] Sin DD, Man SFP. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Circulation, 2003, 107(11): 1514-1519.

[28] Neilan TG, Bakker JP, Sharma B, *et al*. T1 measurements for detection of expansion of the myocardial extracellular volume in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Can J Cardiol, 2014, 30(12): 1668-1675.

[29] Resta O, Barbaro MPF, Brindicci C, *et al*. Hypercapnia in overlap syndrome: possible determinant factors[J]. Sleep Breath, 2002, 6(1): 11-18.

[30] Sajkov D, Wang T, Saunders NA, *et al*. Daytime pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea without lung disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1999, 159(5 Pt 1): 1518-1526.

[31] Sharma B, Neilan TG, Kwong RY, *et al*. Evaluation of right ventricular remodeling using cardiac magnetic resonance imaging in co-existent chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea[J]. COPD, 2013, 10(1): 4-10.

[32] Stamatakis K, Sanders MH, Caffo B, *et al*. Fasting glycemia in sleep disordered breathing: lowering the threshold on oxyhemoglobin desaturation[J]. Sleep, 2008, 31(7): 1018-1024.

[33] Gleeson K, Zwillich CW, White DP. The influence of increasing ventilatory effort on arousal from sleep[J]. Am Rev Respir Dis, 1990, 142(2): 295-300.

[34] Chowdhuri S, Quan SF, Almeida F, *et al*. An official american thoracic society research statement: impact of mild obstructive sleep apnea in adults[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 193(9): E37-E54.

[35] Patrick L. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research[J]. Sleep, 1999, 22(5): 667-689.

[36] Orem J. Central respiratory activity in rapid eye-movement sleep - augmenting and latin inspiratory cells[J]. Sleep, 1994, 17(8): 665-673.

[37] Lacasse Y, Sériès F, Vujovic-Zotovic N, *et al*. Evaluating nocturnal oxygen desaturation in COPD - revised[J]. Respir Med, 2011, 105(9): 1331-1337.

[38] Wiegand L, Zwillich CW, Wiegand D, *et al*. Changes in upper airway muscle activation and ventilation during phasic REM-sleep in normal men[J]. J Appl Physiol, 1991, 71(2): 488-497.

[39] Gottlieb DJ, Punjabi NM, Mehra R, *et al*. CPAP versus oxygen in obstructive sleep apnea[J]. New Engl J Med, 2014, 370(24): 2276-2285.

[40] Malhotra A, Schwartz DR, Ayas N, *et al*. Treatment of oxygen-induced hypercapnia[J]. Lancet, 2001, 357(9259): 884-885.

[41] Alchakaki A, Riehani A, Shikh-Hamdon M, *et al*. Expiratory snoring predicts obstructive pulmonary disease in patients with sleep-disordered breathing[J]. Ann Am Thorac Soc, 2016, 13(1): 86-92.

[42] Owens RL, Edwards BA, Malhotra A, *et al*. Expiratory resistance increases end-expiratory lung volume during sleep[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 185(8): e10-e11.

[43] Johnson PL, Edwards N, Burgess KR, *et al*. Detection of increased upper airway resistance during overnight polysomnography[J]. Sleep, 2005, 28(1): 85-90.

[44] Verbraecken J, McNicholas WT. Respiratory mechanics and ventilatory control in overlap syndrome and obesity hypoventilation[J]. Respir Res, 2013, 14(1): 132.

（编辑：王 佳）