

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.05.034

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220121.1348.004.html>(2022-01-21)

OSAHS 对儿童心理行为发育影响的研究进展^{*}

海 洋, 魏 萍 综述, 寇 巍, 姚红兵[△] 审校

(重庆医科大学附属儿童医院耳鼻咽喉头颈外科/国家儿童健康与疾病临床医学研究中心/
儿童发育疾病研究教育部重点实验室/儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400016)

[摘要] 阻塞型睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)是一类因上呼吸道不完全性阻塞引起的以睡眠中打鼾、呼吸暂停及白天嗜睡为主要表现的疾病。OSAHS 使患儿在睡眠中反复发生低氧血症和高碳酸血症, 导致睡眠结构紊乱, 进而危害身心健康。近年研究表明, OSAHS 不仅会影响儿童体格和智力发育, 还会造成其心理行为异常。目前, 关于 OSAHS 对儿童体格和智力发育的影响已得到学者们的广泛关注和研究, 但对儿童心理行为发育的影响研究较少, 且罕有学者进行总结归纳。该文总结 OSAHS 对儿童心理行为发育造成的影响及相应的病理机制, 并分析了早期治疗的积极效果。

[关键词] 阻塞型睡眠呼吸暂停低通气综合征; 儿童; 注意缺陷多动障碍; 孤独症谱系障碍; 混合性焦虑与抑郁障碍; 综述

[中图法分类号] R729 [文献标识码] A [文章编号] 1671-8348(2022)05-0880-04

Advances in the effect of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome on children's psychological and behavioral development^{*}

HAI Yang, WEI Ping, KOU Wei, YAO Hongbing[△]

(Department of Otolaryngology, Children's Hospital of Chongqing Medical University/National Clinical Research Center for Child Health and Disorders/Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders/Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400016, China)

[Abstract] Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS) is a disease caused by incomplete obstruction of the upper airway. The main symptoms include snoring, apnea and daytime sleepiness. OSAHS causes the recurrent hypoxemia and hypercapnia during sleep in children, which leads to sleep structure disorder, and then harms physical and mental health. According to recent studies, OSAHS does not only affect children's physical and mental development but also could result in abnormal psychological behaviors. At present, the influence of OSAHS on children's physical and mental development has been widely concerned and studied, but there are few studies on the influence of children's psychological and behavioral development, and few scholars summarize it. This paper concludes the impact of OSAHS on children's psychology and behavior, the corresponding pathological mechanisms, and the effectiveness of preemptive treatment.

[Key words] obstructive sleep apnea hypopnea syndrome; child; attention deficit/hyperkinetic disorder; autism spectrum disorder; mixed anxiety and depressive disorder; reviews

阻塞型睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)是一种由上呼吸道不完全阻塞引起的气道低通气量甚至呼吸暂停的儿童最常见睡眠呼吸障碍疾病。很多OSAHS患儿不仅体格和智力发育较同龄正常儿童缓慢, 其心理行为发育也存在明显异常。目前已有较多

文献研究 OSAHS 对儿童体格和智力发育的影响, 但少有学者归纳总结 OSAHS 患儿的心理及行为问题。本文结合参考文献, 从 OSAHS 对儿童心理行为发育造成的影响、产生影响的病理机制及早期治疗的效果这 3 个方面进行归纳总结。

* 基金项目: 重庆市科卫联合医学科研项目(2021MSXM284)。 作者简介: 海洋(1995—), 在读硕士研究生, 主要从事儿童耳鼻咽喉科疾病研究。 △ 通信作者, E-mail: yaohongbing@163.net。

1 OSAHS 对儿童心理行为发育的影响

既往临床诊疗中,许多有 OSAHS 的儿童同时表现出异常的日间行为,如多动症、病态害羞、社交退缩、攻击性和反叛行为,提示心理行为异常可能在患有 OSAHS 的儿童中非常常见。笔者通过阅读大量文献后发现,OSAHS 导致的典型心理行为异常主要包括注意力缺陷与多动障碍、孤独症谱系障碍、焦虑抑郁等,下文将一一阐述。

1.1 OSAHS 与注意力缺陷及多动障碍

注意力缺陷与多动障碍是儿童最常见的行为发育障碍之一,是以与年龄水平不相称的注意力缺陷、行为多动和情绪冲动为主要表现的疾病。

有研究发现 OSAHS 对患儿注意力造成了明显影响:OSAHS 患儿注意力测试失误分数较对照组明显增高,且随 OSAHS 病情越重,失误分数越高^[1]。另有学者通过比较 OSAHS+多动障碍组与单纯 OSAHS 组特异性生活质量调查(OSA-18)量表里 5 个领域的评分,发现 OSAHS+多动障碍组睡眠障碍情况比单纯 OSAHS 组更严重^[2],提示 OSAHS 与多动障碍可能为相互促进的关系,更有学者建议怀疑患有多动障碍的患儿早期进行 OSAHS 筛查^[3]。

1.2 OSAHS 与孤独症谱系障碍

孤独症谱系障碍患儿具有自我封闭的行为,常出现刻板与固执的表现倾向,其认知、语言、运动、社交等能力发展也存在不同程度的障碍。有学者对孤独症谱系障碍患儿及正常儿童进行儿童睡眠问卷调查,发现患有孤独症谱系障碍的儿童比正常儿童有更明显的睡眠问题^[4]。此外,马燕等^[5]研究显示孤独症谱系障碍患儿 I 期睡眠时间增加、非快动眼睡眠时间减少、慢波睡眠减少、夜间觉醒多及睡眠效率低的检出率均明显高于对照组。BANGERTER 等^[6]研究进一步发现,睡眠觉醒次数及睡眠效率与孤独症谱系障碍患儿的症状得分明显相关,这些研究结果提示睡眠异常为孤独症谱系障碍的危险因素。同样,怀疑孤独症谱系障碍的患儿也建议早期进行 OSAHS 筛查^[7]。

1.3 OSAHS 与焦虑抑郁

焦虑、抑郁是睡眠障碍儿童中较为常见的心理现象。有研究通过对 OSAHS 患者进行焦虑、抑郁量表评定,发现 OSAHS 组得分高于对照组,且重度 OSAHS 患者的焦虑抑郁得分较轻、中度 OSAHS 患者更高^[8],提示随着病情加重,患者焦虑、抑郁症状加重。韩冰等^[9]进一步的研究显示,OSAHS 患者焦虑、抑郁得分与呼吸暂停低通气指数、微觉醒指数、血氧饱和度<90% 的时间占睡眠总时间比值呈正相关,提示患儿焦虑、抑郁得分与夜间慢性缺氧、睡眠片段化及睡眠结构紊乱密切相关。

1.4 OSAHS 与其他心理行为发育

有学者对患有 OSAHS 的儿童和正常儿童进行行为功能评估,结果显示 OSAHS 患儿活动能力测评得分、交往能力得分、学习能力得分均低于正常儿童^[10],提示 OSAHS 可以影响儿童多个方面心理行为发育,应当予以重视并及时进行干预。

2 OSAHS 对儿童心理行为影响的病理机制分析

目前,关于 OSAHS 对儿童心理行为发育影响的机制尚未完全明了,大部分研究认为与睡眠时缺氧、睡眠结构紊乱及炎性反应等有关。

2.1 缺氧

现有研究表明,夜间睡眠时缺氧是 OSAHS 患儿心理行为发育障碍的重要原因之一。OSAHS 导致的低氧血症、高碳酸血症会诱发化学和结构中枢神经系统细胞损伤,进而导致大脑皮层前额叶区域功能障碍,明显影响认知及行为能力,造成白天行为异常。

多巴胺和去甲肾上腺素作为神经递质调控着中枢神经系统的多种生理功能,而多巴胺羟化酶能催化多巴胺转化为去甲肾上腺素,并保持二者平衡以维持机体的正常生理功能。有研究表明缺氧会导致多巴胺羟化酶活性降低,引起多巴胺与去甲肾上腺素比例失衡,进而对患者的心理和行为产生影响,造成多动及其他行为障碍^[11]。

同时,缺氧导致的单胺类神经递质 5-羟色胺合成、摄取和释放紊乱也是心理行为发育异常的原因之一。5-羟色胺是脑内存在的一种重要的神经递质,对情绪活动、记忆的调节及脑功能的维持有重要作用。赵雅宁等^[12]动物实验显示,睡眠呼吸暂停造成的反复缺氧后复氧,可引起神经细胞能量代谢障碍、氧自由基损伤,影响 5-羟色胺的合成、摄取和释放,导致脑实质神经细胞内 5-羟色胺异常。同时还发现,伴有焦虑的 OSAHS 患儿血浆 5-羟色胺水平高于健康儿童及不伴焦虑的 OSAHS 患儿,且 OSAHS 患儿的焦虑程度与 5-羟色胺水平呈正相关,提示 OSAHS 可通过引起 5-羟色胺水平增高进而导致患儿出现焦虑情绪障碍^[13]。

2.2 睡眠结构紊乱

睡眠结构紊乱可对大脑功能造成影响。人的睡眠一般包括快动眼睡眠和非快动眼睡眠两个时相。其中快动眼睡眠期与儿童神经系统的成熟密切相关。该期有利于建立突触联系,促进学习记忆活动。有研究表明,在 OSAHS 患者睡眠周期中,快动眼睡眠期最具有特殊性:OSAHS 儿童睡眠结构以明显的快动眼睡眠剥夺、浅睡眠增多、深睡眠减少为主要特点,重度 OSAHS 患者的快动眼睡眠和深睡眠甚至可以缺失,导致睡眠片断化明显,最终在临幊上表现为白天嗜睡、记忆力下降、注意力不集中等症狀^[14]。

张丰珍^[15]针对重度 OSAHS 患儿的睡眠分期进行研究显示,随着疾病程度增加,重度 OSAHS 患儿快动眼睡眠期比例明显减少;呼吸暂停低通气指数与非快动眼睡眠期和快动眼睡眠期的血氧饱和度下降指数呈正相关,且快动眼睡眠期血氧饱和度下降指数明显高于非快动眼睡眠,提示患儿快动眼睡眠期减少、快动眼睡眠期氧饱和度的明显下降对病情有较大影响。

2.3 炎性反应

OSAHS 的本质是一种慢性炎症过程,炎性因子是影响 OSAHS 患儿认知行为障碍因素中不可忽略的一环。微 RNA(miRNA, miR)是一类由 20~24 个核苷酸组成的内源性非编码单链 RNA,其中的 miR-181b 过表达可调节血管壁损伤信号通路进而降低炎性反应的程度。有研究发现,在缺血缺氧性脑损伤的发生机制中,存在 miRNA 表达异常的现象^[16],推测 miRNA 可作为标记物评估 OSAHS 的脑损伤程度。而宣妙燕等^[17]通过进一步研究发现,儿童 OSAHS 病情严重程度不仅与血清中 miR-181b 水平呈正相关,其神经元特异性烯醇化酶、S100 β 蛋白水平也均与血清 miR-181b 水平呈明显正相关,而神经元特异性烯醇化酶、S100 β 蛋白是目前公认的脑损伤外周血标记物,这都提示炎性反应可能是 OSAHS 患儿大脑发育、认知行为障碍的原因之一。

3 早期治疗对 OSAHS 患儿心理行为发育异常的积极作用

OSAHS 患儿的心理行为发育异常通常不如其生长发育落后更容易引起家长关注。有研究显示,学龄前儿童虽然有睡眠障碍的表现,但神经认知的障碍并不突出,7~12 岁的儿童才开始表现出神经认知能力的下降^[18-19]。BLECHNER 等^[20]就上述研究进行论证后指出:儿童早期是 OSAHS 治疗的一个特别重要的时期,否则 OSAHS 患儿后续可出现神经认知功能障碍。因此,早期诊治 OSAHS 对防治儿童神经认知功能障碍具有重要临床意义。

儿童 OSAHS 患者上气道阻塞的主要原因多为腺样体和(或)扁桃体肥大^[21],针对存在腺样体肥大的 OSAHS 患儿,鼻用糖皮质激素联合白三烯受体拮抗剂是其治疗的主要药物^[22]。国外一项双盲对照试验表明,经过白三烯受体拮抗剂治疗 16 周后,OSAHS 患儿的呼吸暂停低通气指数较治疗前明显下降^[23]。而安迪^[24]深入研究发现,经上述药物治疗 1 个月后,OSAHS 患儿睡眠问题、身体不适、情绪问题和日间问题评分均明显降低。但目前临幊上药物治疗一般仅用于轻、中度的存在腺样体肥大的 OSAHS 患儿,针对重度患者,其疗效有限。

相较于药物治疗,腺样体和(或)扁桃体切除术对 OSAHS 患儿疗效更加明显,有研究表明,手术治疗 OSAHS 的有效率可达到 95.3%^[25]。另有学者发现,OSAHS 患儿术后的注意力缺陷和多动症状分数中位数会较手术前明显降低,同时,其记忆力、执行力也得到提升,为患儿学习、生活带来益处^[26-27]。

而对于无法进行手术的中、重度 OSAHS 患儿,持续气道正压通气系统无创通气是其较好的治疗方式^[28],其原理是通过向患者呼吸道输送一定的正压空气,从而消除阻塞,保持呼吸道通畅。ZHANG 等^[29]研究发现,经过持续气道正压通气系统治疗后,OSAHS 患者睡眠结构得到明显改善,其浅睡眠比例减少,快动眼睡眠比例明显增加。此外,应用持续气道正压通气系统后,非快动眼睡眠和快动眼睡眠期脑电图波动也明显降低,提示持续气道正压通气系统治疗可提高 OSAHS 患者夜间睡眠质量,有益于其日间行为得到改善。

4 总 结

近年来,OSAHS 的发病率呈逐年上升趋势,也因其对儿童体格生长、认知能力、心理行为发育的危害,受到越来越多医生、研究学者和家长的关注。大量研究已发现 OSAHS 患儿不仅体格生长、认知能力、学习能力方面较正常儿童落后,其心理行为发育也受到影响,具体表现为注意力缺陷与多动障碍、孤独症谱系障碍、焦虑抑郁、攻击性行为等。目前,基础研究普遍认为缺氧、睡眠结构紊乱、炎症是 OSAHS 引起儿童一系列心理行为发育异常的主要原因。

鉴于 OSAHS 可造成儿童心理行为发育的异常,在临幊工作中耳鼻咽喉科医师及儿科医师应提高对 OSAHS 患儿心理行为健康的重视程度,对心理行为问题应尽量做到早识别、早诊断、早干预和早治愈,从而全面促进儿童身心健康发展。

参考文献

- [1] 谢丹,陈强. 阻塞型睡眠呼吸暂停低通气综合征对儿童体格发育及心理行为的影响[J]. 中国当代医药,2016,23(25):108-110.
- [2] WU J, GU M, CHEN S, et al. Factors related to pediatric obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome in children with attention deficit hyperactivity disorder in different age groups [J]. Medicine, 2017, 96(42):e8281.
- [3] PUZINO K, BOURCHTEIN E, CALHOUN S L, et al. Behavioral, neurocognitive, polysomnographic and cardiometabolic profiles associated

- with obstructive sleep apnea in adolescents with ADHD[J/OL]. J Child Psychol Psychiatry. [2021-08-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34312875/>.
- [4] HIRATA I, MOHRI I, KATO-NISHIMURA K, et al. Sleep problems are more frequent and associated with problematic behaviors in preschoolers with autism spectrum disorder[J]. Res Dev Disabil, 2016, 49: 86-99.
- [5] 马燕,李中. 睡眠结构与儿童孤独症间的联系及潜在影响因素研究[J]. 中国妇幼保健,2019,34(7):1579-1582.
- [6] BANGERTER A, CHATTERJEE M, MANYAKOV N V, et al. Relationship between sleep and behavior in autism spectrum disorder: exploring the impact of sleep variability[J]. Front Neurosci, 2020, 14: 211.
- [7] HARRIS J, MALOW B, WERKHAVEN J. 0787 descriptive epidemiology of obstructive sleep apnea in children with autism spectrum disorder[J]. Sleep, 2018, 41(Suppl 1): A292-293.
- [8] 郭霞,赵雅宁,喻昌利,等. 不同严重程度 OS-AHS 对患者认知功能及情绪状况的影响[J]. 现代预防医学,2012,39(16):4287-4288.
- [9] 韩冰,朱建勇. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者心理状况研究[J]. 临床荟萃,2020,35(6):541-545.
- [10] 邹姣云,曹姝平,欧燕兰,等. 儿童阻塞性睡眠呼吸暂停综合征对儿童心理行为的影响[J]. 临床合理用药杂志,2019,12(32):162-163.
- [11] 朱小冰,沈振东,胡小苏,等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征合并注意缺陷多动障碍患儿临床特征分析[J]. 世界睡眠医学杂志,2020,7(1): 120-121.
- [12] 赵雅宁,王红阳,郭霞,等. 不同程度间歇性低氧大鼠海马区磷酸化 JNK 的表达及其意义[J]. 吉林大学学报(医学版),2012,38(6):1135-1140.
- [13] 赵雅宁,郭霞,王红阳,等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者情绪与血浆 5-羟色胺水平关系研究[J]. 中国全科医学,2014,17(33):3922-3925.
- [14] 刘大波. 重视儿童阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征睡眠结构紊乱[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报,2018,32(2):6-8.
- [15] 张丰珍. 儿童重度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征睡眠结构分析[C]//中国睡眠研究会第十一届全国学术年会论文汇编,2019:136.
- [16] SANTAMARIA-MARTOS F, BENÍTEZ I, ORTEGA F, et al. Circulating microRNA profile as a potential biomarker for obstructive sleep apnea diagnosis[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 13456.
- [17] 宣妙燕,郁峰,黄秋玲,等. 血清 miR-181b 在儿童阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征中的作用及意义[J]. 中国现代医生,2021,59(9):5-9.
- [18] BOURKE R, ANDERSON V, YANG J S, et al. Cognitive and academic functions are impaired in children with all severities of sleep-disordered breathing[J]. Sleep Med, 2011, 12(5): 489-496.
- [19] JACKMAN A R, BIGGS S N, WALTER L M, et al. Sleep-disordered breathing in preschool children is associated with behavioral, but not cognitive, impairments[J]. Sleep Med, 2012, 13(6): 621-631.
- [20] BLECHNER M, WILLIAMSON A A. Consequences of obstructive sleep apnea in children[J]. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care, 2016, 46(1): 19-26.
- [21] BLUHER A E, ISHMAN S L, BALDASSARI C M. Managing the child with persistent sleep apnea[J]. Otolaryngol Clin North Am, 2019, 52(5): 891-901.
- [22] 黄斌,杨增荣,黄毅,等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的治疗研究进展[J]. 重庆医学, 2016, 45(30): 4300-4303.
- [23] KHEIRANDISH-GOZAL L, BANDLA H P, GO ZAL D. Montelukast for children with obstructive sleep apnea: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial[J]. Ann Am Thorac Soc, 2016, 13(10): 1736-1741.
- [24] 安迪. 鼻喷激素联合白三烯受体拮抗剂治疗儿童 OSAS 的效果观察[J]. 中国现代药物应用, 2020, 14(7): 136-138.
- [25] 解飞,朱乘婧,张入元,等. 手术治疗 106 例儿童阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征临床疗效及预后分析[J]. 第二军医大学学报,2021,42(5): 568-572.
- [26] 陈培培,沈玲,陈艳,等. 儿童阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)手术治疗对儿童记忆的影响分析[J/CD]. 国际感染病学(电子版), 2019, 8(2): 36-37. (下转第 889 页)

- patients[J]. Neuro Oncol, 2014, 16 (7): 991-998.
- [34] CHOI D, RICCIARDI F, ARTS M, et al. Prediction accuracy of common prognostic scoring systems for metastatic spine disease: results of a prospective international multicentre study of 1 469 patients[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2018, 43(23):1678-1684.
- [35] GHORI A K, LEONARD D A, SCHOENFELD A J, et al. Modeling 1-year survival after surgery on the metastatic spine[J]. Spine J, 2015, 15 (11): 2345-2350.
- [36] PAULINO P N, MCLAUGHLIN L, JANSSEN S J, et al. The SORG nomogram accurately predicts 3- and 12-months survival for operable spine metastatic disease: external validation [J]. J Surg Oncol, 2017, 115(8):1019-1027.
- [37] KARHADE A V, AHMED A K, PENNINGTON Z, et al. External validation of the SORG 90-day and 1-year machine learning algorithms for survival in spinal metastatic disease [J]. Spine J, 2020, 20(1):14-21.
- [38] BONGERS M, KARHADE A V, VILLAVIEJA J, et al. Does the SORG algorithm generalize to a contemporary cohort of patients with spinal metastases on external validation? [J]. Spine J, 2020, 20 (10):1646-1652.
- [39] KARCHADE A V, THIO Q, OGINK P T, et al. Predicting 90-day and 1-year mortality in spinal metastatic disease: development and internal validation [J]. Neurosurgery, 2019, 85 (4): E671-681.
- [40] BILSKY M, SMITH M. Surgical approach to epidural spinal cord compression[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2006, 20(6):1307-1317.
- [41] LAUFER I, RUBIN D G, LIS E, et al. The NOMS framework: approach to the treatment of spinal metastatic tumors[J]. Oncologist, 2013, 18 (6): 744-751.
- [42] PATON G R, FRANGOU E, FOURNEY D R. Contemporary treatment strategy for spinal metastasis: the "LMNOP" system[J]. Can J Neurol Sci, 2011, 38(3):396-403.
- [43] SPRATT D E, BEELER W H, DE M F Y, et al. An integrated multidisciplinary algorithm for the management of spinal metastases: an international spine oncology consortium report [J]. Lancet Oncol, 2017, 18(12):e720-730.
- [44] ASYUR N, AVANZI O. Balloon kyphoplasty in the treatment of neoplastic spine lesions: a systematic review[J]. Global Spine J, 2019, 9 (3):348-356.
- [45] TEKIN S B, KARSLI B, BUYUKBEBECI O, et al. How do vertebroplasty and kyphoplasty affect the quality of life of patients with multiple myeloma spinal metastasis? [J]. Eur J Orthop Surg Traumatol, 2020, 30(8):1447-1451.
- [46] AFATHI M, MANSOURI N, FARAH K, et al. Use of cement-augmented percutaneous pedicular screws in the management of multifocal tumoral spinal fractures[J]. Asian Spine J, 2019, 13(2):305-312.

(收稿日期:2021-08-11 修回日期:2021-11-22)

(上接第 883 页)

- [27] GARETZ S L, MITCHELL R B, PARKER P D, et al. Quality of life and obstructive sleep apnea symptoms after pediatric adenotonsillectomy[J]. Pediatrics, 2015, 135(2):e477-486.
- [28] RANA M, AUGUST J, LEVI J, et al. Alternative approaches to adenotonsillectomy and continuous positive airway pressure (CPAP) for

the management of pediatric obstructive sleep apnea (OSA): a review[J]. Sleep Disord, 2020, 2020:7987208.

- [29] ZHANG C, LV J, ZHOU J, et al. The effect of CPAP treatment on EEG of OSAS patients[J]. Sleep Breath, 2015, 19(4):1121-1124.

(收稿日期:2021-09-02 修回日期:2021-11-28)