

# 阻塞性睡眠呼吸暂停患者的前庭诱发肌源性 电位表现\*

宋露露<sup>1</sup> 许信达<sup>1</sup> 张明<sup>1</sup> 罗慧婷<sup>1</sup>

[关键词] 睡眠呼吸暂停,阻塞性;前庭诱发肌源性电位

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2021.10.021

[中图分类号] R766 [文献标志码] A

## The manifestation of vestibular evoked myogenic potentials in patients with obstructive sleep apnea

**Summary** Obstructive sleep apnea(OSA) is a syndrome characterized by repeated apneas and hypopneas, periodic intermittent hypoxemia accompanied by repeated drops in intrathoracic pressure(due to blockage of the airway during inhalation) and fragmentation of sleep. It can cause intermittent hypoxia and hypercapnia, and has adverse effects on many systems of human body, including the cardiovascular system, endocrine system, and the neuropsychiatric system, etc. The impact of OSA on vestibular function has also attracted the attention of researchers, and vestibular evoked myogenic potentials(VEMPs) are used to evaluate function of the otolithic apparatus and its conduction pathways in patients with OSA. The changes of VEMPs in OSA patients and the value of VEMPs in clinical work were summarized in this review.

**Key words** sleep apnea, obstructive; vestibular evoked myogenic potentials

阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)是以睡眠过程中反复出现呼吸暂停和低通气、周期性的间歇性低氧血症为特征,并伴有胸腔内压力的反复下降(由于吸气时气道堵塞)和睡眠过程碎片化的综合征<sup>[1]</sup>。OSA 有较高的患病率,美国威斯康星大学人口健康科学系对 1520 名参与者的睡眠状况进行分析,显示男性 OSA 患病率为 13%,女性为 6%<sup>[2]</sup>。一项对我国成人 OSA 患病率的 Meta 分析显示,成人 OSA 总患病率为 3.93%,男、女分别为 5.19% 和 2.17%<sup>[3]</sup>。

OSA 会对人体的心血管系统、内分泌系统、神经精神系统等造成影响<sup>[4]</sup>。具体影响机制:①OSA 患者因呼吸暂停导致缺氧,需要频繁觉醒以保证呼吸,造成注意力、记忆力、执行力等认知功能受损;②间歇性缺氧可导致活性氧增加、交感神经激活,以及血管内皮细胞炎症。上述机制进一步导致白天困倦、交通和工作事故发生率增加<sup>[5-8]</sup>,以及心血管疾病罹患率增加、代谢功能受损以及癌症风险升高<sup>[1,9]</sup>。除此之外,有研究者发现 OSA 患者会出现眩晕、姿势维持功能受损等前庭功能受损的症状<sup>[6-8]</sup>。前庭系统是人体重要的神经系统,在平衡控制、姿态控制、步态、空间方向和自我运动感知等方面有重要作用,因此 OSA 对前庭系统的影响引

起了中外学者的关注<sup>[10]</sup>。Tsai 等<sup>[11]</sup>发现 OSA 患者的眩晕累积发生率明显高于对照组( $P < 0.001$ )。Micarelli 等<sup>[10]</sup>发现与对照组相比,OSA 患者姿势维持功能受损,且受损程度与平均血氧浓度呈负相关。此外,Sowerby 等<sup>[12]</sup>对 46 例特发性头晕(idiopathic dizziness)患者进行 Epworth 嗜睡量表(ESS)<sup>[13]</sup>、柏林问卷<sup>[14]</sup>和多变量呼吸暂停风险指数(multivariable apnea risk index, MAP)<sup>[15]</sup>测试,结果显示,与对照组相比,以 ESS 12 分为界值的似然比为 7.8( $P = 0.021$ ),以 MAP 得分 0.5 分为界值的似然比为 5.46( $P = 0.019$ ),因此特发性头晕患者更容易出现白天嗜睡和睡眠呼吸暂停症状。这些研究结果提示 OSA 患者中存在前庭系统受损的情况。

### 1 前庭诱发肌源性电位及其临床应用

前庭诱发肌源性电位(vestibular evoked myogenic potentials, VEMPs)是前庭系统检测中一项重要的手段,它是前庭耳石器受到强大的机械波(如声音或震动)或在电流刺激下于头颈部浅表肌肉表面记录到的持续稳定的电位<sup>[16]</sup>。按照电位采集部位的不同,VEMPs 可分为从胸锁乳突肌记录到的颈肌前庭诱发肌源性电位(cervical VEMP, cVEMP)和从眼外肌记录到的眼肌前庭诱发肌源性电位(ocular VEMP, oVEMP)<sup>[17]</sup>。cVEMP 的传导通路为球囊斑→前庭下神经→前庭神经核(脑干)→内侧前庭脊髓束→颈部运动神经元→同侧胸锁乳突肌<sup>[18]</sup>;oVEMP 的传导通路为椭圆囊斑→前

\*基金项目:上海市卫生健康委员会青年基金(No: 20194Y0190);上海市“医苑新星”青年医学人才培养资助计划

<sup>1</sup>复旦大学附属眼耳鼻喉科医院耳鼻咽喉科(上海,200031)  
通信作者:罗慧婷,E-mail:hluo13@fudan.edu.cn

庭上神经→前庭神经核(脑干)→交叉前庭眼束(内侧纵束)→对侧动眼神经核→对侧眼下斜肌<sup>[19]</sup>。这两种检测方法对判断前庭耳石器及其传导通路的疾病有重要的价值。病变累及球囊斑、下行内侧纵束或脊髓神经核时,可表现为 cVEMPs 异常;椭圆囊斑、多发性硬化症、脑干腹侧神经束交叉区、动眼肌核的病变可表现为 oVEMPs 异常<sup>[20]</sup>。

VEMPs 对外周前庭疾病具有重要的诊断价值,如良性阵发性位置性眩晕(BPPV)、前庭神经炎、梅尼埃病等<sup>[21]</sup>。有研究表明,VEMPs 是诊断 BPPV 的有效客观检查。对 50 例主诉眩晕的患者进行 cVEMP 测试,发现 15 例患者潜伏期和振幅异常,之后进行 Dix-Hallpike 试验,其中 13 例结果阳性并诊断为 BPPV<sup>[22]</sup>。Xu 等<sup>[16]</sup>对 31 例接受人工耳蜗植入术的儿童进行 VEMPs 测试,发现 oVEMP 引出率从术前约 70%降至术后 20%以下,cVEMP 引出率则从约 70%降至约 30%,说明 VEMPs 可以检测出人工耳蜗植入术中内耳操作对耳石器功能所造成的严重影响。此外,牛晓蓉等<sup>[23]</sup>发现不同临床分期的梅尼埃病患者 cVEMP 引出率的差异具有统计学意义,梅尼埃病患耳 cVEMP 和 oVEMP 的异常率分别为:一期 20.0%和 40.0%;二期 50.0%和 50.0%;三期 59.3%和 70.4%;四期 100.0%和 100.0%,因此可以用来评估梅尼埃病患者前庭受累的程度,为临床分期提供参考。

## 2 OSA 患者的 VEMPs 表现

作为耳石器及其传导通路的客观功能检测手段,VEMPs 兼备无创、易配合、易操作等优势,越来越广泛地用于前庭疾病诊断<sup>[21]</sup>。研究者们试图通过 VEMPs 评估 OSA 患者前庭功能的受损情况,并在 OSA 患者中观测到 VEMPs 的引出率、振幅等指标的异常表现。

多项研究结果显示:与对照组相比,OSA 患者的 VEMPs 结果存在异常。Ulusoy 等<sup>[24]</sup>选择诊断为轻、中、重度的 OSA 患者各 20 例进行 oVEMP 和 cVEMP 测试,cVEMP 结果显示,中、重度组的引出率显著低于对照组和轻度组( $P=0.008$ ),对照组与轻度组的波引出率差异无统计学意义( $P>0.05$ );中度组和重度组 p1n1 振幅和 n1p2 振幅值均显著低于轻度组( $P=0.007$ 和 $P=0.017$ )。oVEMP 结果显示,中、重度组 oVEMP 引出率显著低于轻度组( $P=0.041$ )。Mutlu 等<sup>[25]</sup>纳入 28 例 AHI>70 的患者和 26 例睡眠打鼾但 AHI<5 的对照组进行 cVEMP 测试,结果显示重度 OSA 患者的 cVEMP 引出率低于对照组( $P=0.034$ );p1n1、n2p2 振幅在两组之间的差异有统计学意义( $P=0.003$ , $P=0.04$ );两组在 p1、n1、n2、p2 的潜伏期以及 p1n1 和 n2p2 波间期的差异无统计学意义

( $P>0.05$ )。此外,Gao 等<sup>[26]</sup>对 38 例 AHI>30 的患者和 42 例健康对照组的 VEMPs 结果进行比较,发现重度 OSA 患者 oVEMP 的引出率(85.5%)明显低于对照组(96.4%)( $P<0.05$ ),且 n1 波潜伏期明显长于对照组( $P=0.042$ );cVEMP 的 p1n1 振幅在组间的差异有统计学意义( $P=0.019$ );其他 VEMP 参数各组间无显著差异。岑瑞祥等<sup>[27]</sup>记录 33 例 OSA 患者和 33 例健康成年人的 cVEMP 结果,OSA 组与对照组的引出率分别为 66.67%和 100.00%,差异有统计学意义( $P<0.05$ );两组 p1 波及 n1 波潜伏期差异无统计学意义( $P>0.05$ ),p1n1 振幅差异有统计学意义( $P<0.05$ ),分别为 $(37.893 \pm 20.776) \mu V$ 和 $(76.882 \pm 16.956) \mu V$ 。上述 VEMPs 异常结果提示,OSA 患者中存在前庭系统受损的现象,且中重度患者受损情况更明显,轻度 OSA 患者的 VEMPs 异常尚不显著。

VEMPs 结果与 OSA 严重程度之间也存在联系。Ulusoy 等<sup>[24]</sup>观察到 cVEMP 的 n1p2 间期、p1n1 振幅与 AHI 呈负相关( $P=0.012$ 和 $P=0.021$ , $P=0.009$ 和 $P=0.040$ )。岑瑞祥等<sup>[27]</sup>的研究结果显示,中、重度 OSA 患者 cVEMP 的 P1-N1 振幅分别为 $(52.612 \pm 19.297) \mu V$ 和 $(32.373 \pm 22.251) \mu V$ ,差异有统计学意义( $\chi^2=25.342$ , $P<0.001$ )。已有多项研究表明,随着年龄的增长,周围前庭系统的功能降低,可能会对 VEMPs 的结果产生影响<sup>[28-29]</sup>。以上各项研究的人群特征除 Ulusoy 等<sup>[24]</sup>研究的中度 OSA 组和对照组之间的年龄差异有统计学意义外( $P<0.05$ ),其余各项研究人群间年龄分布均衡。因此除 Ulusoy 研究的中度 OSA 组和对照组外,以上各项研究均已排除年龄对 VEMPs 结果的影响,可认为患者出现 VEMPs 的异常结果与 OSA 相关。

但是 Birk 等<sup>[30]</sup>认为 OSA 患者夜间缺氧不会损伤前庭功能,该研究计算了 OSA 患者 VEMPs 引出率和多导睡眠检测参数的 Kendall's tau-b 相关系数,因 $P>0.05$ 而认为两者不具有显著相关关系。但是 $P$ 值不代表相关关系的强弱,只代表统计上相关系数是否等于 0,且该实验未纳入对照组,故其研究结论仅做参考。

## 3 VEMPs 异常的可能机制

目前关于 OSA 对前庭系统损伤的机制尚无定论,部分学者认为 OSA 所致的低氧血症、氧化应激、系统性炎症、睡眠不足等诸多因素是引起前庭神经通路损伤的原因。

### 3.1 耳石器官缺血

OSA 患者夜间存在脑缺血现象。有研究对 6 例 OSA 患者进行经颅多普勒检测,发现呼吸暂停期平均动脉压和脑血流速度下降,呼吸暂停结束后

这两项数据上升,并且平均动脉压与脑血流速度之间密切相关( $r=0.67, P<0.001$ ),表明大脑循环的自动调节不足以应对睡眠中压力的变化。因此,呼吸暂停引起的低氧血症和脑灌注减少可能会导致 OSA 患者夜间脑缺血<sup>[31]</sup>。此外,耳石器官的供血血管为迷路动脉的前庭支,为终末动脉,缺少侧支循环,对缺血缺氧敏感<sup>[32]</sup>。因此,OSA 患者夜间脑血流量下降和耳石器官本身血供的单一可导致耳石器官的缺血性损伤。

### 3.2 脑干前庭核团损伤及异常放电

有研究将成年豚鼠分为对照组(常氧组)和实验组(低氧组),对小鼠多次进行低通气后恢复正常通气,用针对单链 DNA(ssDNA)的小鼠单克隆抗体对脑切片进行免疫染色,低氧组脑干区出现了神经元和胶质细胞凋亡,因此反复出现的缺氧可能会对脑干的前庭核团造成损伤<sup>[33]</sup>;同时,低氧还会使钙激活的钾通道减少,进而导致内侧前庭核团异常放电<sup>[34]</sup>。

### 3.3 氧化应激和系统性炎症

夜间间歇性低氧血症致血氧浓度下降,在呼吸恢复时血氧浓度上升,这个过程中会产生大量活性氧,导致氧化应激<sup>[35]</sup>。过量活性氧可促进炎症细胞因子、黏附分子等表达,介导血管损伤<sup>[36]</sup>。还可降解血管保护分子 NO,导致血管内皮功能障碍<sup>[37]</sup>。而且,系统性炎症也可介导血管损害。Altintas 等<sup>[35]</sup>发现重度 OSA 患者的血液中,中性粒细胞与淋巴细胞比值明显高于轻、中度 OSA 组和健康对照组( $P<0.001$ )。中性粒细胞可释放大量有毒物质(如活性氧代谢产物、炎症细胞因子、脂质介质、抗菌肽和组织损伤酶),增强炎症反应,导致血管内皮损伤<sup>[38]</sup>。因此,OSA 患者体内存在的氧化应激和系统性炎症可损伤血管内皮,导致血流供应减少,对耳石器、前庭神经等造成损伤。

### 3.4 睡眠不足

OSA 患者因睡眠过程中频繁出现微觉醒、睡眠碎片化致睡眠结构出现异常。有研究表明,前庭性眩晕与睡眠时间也存在关联。一项有 20 950 名美国成人参加的健康调查显示,约 30% 的前庭性眩晕患者睡眠时间存在异常(15.5% 睡眠时间缩短,14.8% 睡眠时间延长),且睡眠时间缩短患者出现前庭性眩晕的相对危险度更高<sup>[39]</sup>。因此,OSA 患者睡眠结构异常也可能是导致其 VEMPs 异常的原因。

综上所述,OSA 可能通过多种机制影响前庭耳石器功能及其传导通路,并且在 VEMPs 中表现出有规律的特征性变化,因此 VEMPs 可用于及早发现 OSA 患者前庭耳石器功能异常,从而尽早干预,避免或延缓前庭功能损伤。但是目前还缺少患者在采取干预措施治疗后的 VEMPs 相关研究,而

这些研究将有助于确定治疗后前庭耳石器功能障碍是否得到逆转。

### 参考文献

- [1] Dewan NA, Nieto FJ, Somers VK. Intermittent hypoxemia and OSA: implications for comorbidities[J]. Chest, 2015, 147(1): 266-274.
- [2] 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.
- [3] 潘悦达,王东博,韩德民.我国成人阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患病率的 Meta 分析[J]. 医学信息, 2019, 32(7): 73-77, 81.
- [4] Kayabasi S, Hizli O, Yildirim G. The association between obstructive sleep apnea and hearing loss: a cross-sectional analysis[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2019, 276(8): 2215-2221.
- [5] Olaithe M, Bucks RS, Hillman DR, et al. Cognitive deficits in obstructive sleep apnea: Insights from a meta-review and comparison with deficits observed in COPD, insomnia, and sleep deprivation[J]. Sleep Med Rev, 2018, 38: 39-49.
- [6] Kapur VK, Donovan LM. Taking Care of Persistent Sleepiness in Patients with Sleep Apnea[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 199(11): 1310-1311.
- [7] Philip P, Bailly S, Benmerad M, et al. Self-reported sleepiness and not the apnoea hypopnoea index is the best predictor of sleepiness-related accidents in obstructive sleep apnoea [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 16267.
- [8] Garbarino S, Guglielmi O, Sanna A, et al. Risk of Occupational Accidents in Workers with Obstructive Sleep Apnea: Systematic Review and Meta-analysis [J]. Sleep, 2016, 39(6): 1211-1218.
- [9] 章哪哪,李艳妮,李本农,等.外周血 Th17 细胞与 OSA 患者颈动脉内-中膜厚度的相关性[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2020, 34(8): 747-751.
- [10] Micarelli A, Liguori C, Viziano A, et al. Integrating postural and vestibular dimensions to depict impairment in moderate-to-severe obstructive sleep apnea syndrome patients[J]. J Sleep Res, 2017, 26(4): 487-494.
- [11] Tsai MS, Lee LA, Tsai YT, et al. Sleep apnea and risk of vertigo: A nationwide population-based cohort study[J]. Laryngoscope, 2018, 128(3): 763-768.
- [12] Sowerby LJ, Rotenberg B, Brine M, et al. Sleep apnea, daytime somnolence, and idiopathic dizziness—a novel association[J]. Laryngoscope, 2010, 120(6): 1274-1278.
- [13] Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale [J]. Sleep, 1991, 14(6): 540-545.
- [14] Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, et al. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome[J]. Ann Intern Med, 1999, 131

- (7):485-491.
- [15] Maislin G, Pack AI, Kribbs NB, et al. A survey screen for prediction of apnea[J]. *Sleep*, 1995, 18(3):158-166.
- [16] Xu XD, Zhang XT, Zhang Q, et al. Ocular and cervical vestibular-evoked myogenic potentials in children with cochlear implant[J]. *Clin Neurophysiol*, 2015, 126(8):1624-1631.
- [17] Xu XD, Ding CR, Yu J, et al. The hidden dysfunction of otolithic organs in patients with profound sensorineural hearing loss[J]. *Hear Res*, 2016, 331:41-46.
- [18] 许信达, 张晓彤, 张青, 等. 人工耳蜗植入对颈肌前庭诱发肌源性电位的影响[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2014, 28(16):1268-1271.
- [19] 胡娟, 张青. 眼肌前庭诱发肌源性电位的研究现状及展望[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2013, 27(7):388-392.
- [20] Oh SY, Kim HJ, Kim JS. Vestibular-evoked myogenic potentials in central vestibular disorders[J]. *J Neurol*, 2016, 263(2):210-220.
- [21] Scarpa A, Giocchini FM, Cassandro E, et al. Clinical application of cVEMPs and oVEMPs in patients affected by Ménière's disease, vestibular neuritis and benign paroxysmal positional vertigo: a systematic review[J]. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 2019, 39(5):298-307.
- [22] Godha S, Upadhyay Mundra A, Mundra RK, et al. VEMP: An Objective Test for Diagnosing the Cases of BPPV[J]. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2020, 72(2):251-256.
- [23] 牛晓蓉, 韩鹏, 陈籽辰, 等. 前庭耳石器通路功能评价在梅尼埃病分期中的初步研究[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2017, 52(3):195-199.
- [24] Ulusoy B, Gül O, Elsürer Ç, et al. The relationship between the findings of vestibular evoked myogenic potentials and severity of obstructive sleep apnea syndrome[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2020, 277(1):37-46.
- [25] Mutlu M, Bayır Ö, Yücege MB, et al. Vestibular evoked myogenic potential responses in obstructive sleep apnea syndrome[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2015, 272(11):3137-3141.
- [26] Gao T, Zhang Q, Hou J, et al. Vestibular-evoked myogenic potentials in patients with severe obstructive sleep apnea [J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(3):300060520909717.
- [27] 岑瑞祥, 赵凯, 万浪, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征导致脑干损伤的颈性前庭诱发肌源性电位评估[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2018, 25(12):683-686.
- [28] 张青, 陈籽辰, 赵欢娣, 等. 年龄因素对直流电刺激诱发的前庭诱发肌源性电位的影响[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2020, 34(5):7-13.
- [29] 李斐, 庄建华, 陈璞, 等. 年龄因素对前庭诱发肌源性电位的影响[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2015, 29(22):1992-1994.
- [30] Birk R, Dietz M, Sommer JU, et al. Nightly Hypoxia Does Not Seem to Lead to Otolith Dysfunction in Patients With Obstructive Sleep Apnea[J]. *Ear Nose Throat J*, 2020:145561320922126.
- [31] Reichmuth KJ, Dopp JM, Barci SR, et al. Impaired vascular regulation in patients with obstructive sleep apnea: effects of continuous positive airway pressure treatment[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 180(11):1143-1150.
- [32] 李可亮. OSAHS 对中耳和内耳功能的影响研究进展[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016, 30(10):841-844.
- [33] Zhang JH, Fung SJ, Xi M, et al. Apnea produces neuronal degeneration in the pons and medulla of guinea pigs[J]. *Neurobiol Dis*, 2010, 40(1):251-264.
- [34] Xie H, Zhang YQ, Pan XL, et al. Decreased calcium-activated potassium channels by hypoxia causes abnormal firing in the spontaneous firing medial vestibular nuclei neurons[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2015, 272(10):2703-2711.
- [35] Altintas N, Çetinoğlu E, Yucege M, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in obstructive sleep apnea: a multicenter, retrospective study[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19(17):3234-3240.
- [36] Puca AA, Carrizzo A, Villa F, et al. Vascular ageing: the role of oxidative stress[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2013, 45(3):556-559.
- [37] Förstermann U, Xia N, Li H. Roles of Vascular Oxidative Stress and Nitric Oxide in the Pathogenesis of Atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2017, 120(4):713-735.
- [38] Dyugovskaya L, Polyakov A, Lavie P, et al. Delayed neutrophil apoptosis in patients with sleep apnea[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 177(5):544-554.
- [39] Albathi M, Agrawal Y. Vestibular vertigo is associated with abnormal sleep duration[J]. *J Vestib Res*, 2017, 27(2/3):127-135.

(收稿日期:2020-12-19)