

文章编号 1006-8147(2022)06-0679-04

综述

中枢性睡眠呼吸暂停中环路增益的机制与治疗

陈政杰 综述,赵晓赞 审校

(天津医科大学胸科临床学院呼吸与危重症医学科,天津 300222)

摘要 近些年来,环路增益(LG)理论逐渐从工程学领域引入到医学领域中,在睡眠相关呼吸疾病方向,该理论可用于解释中枢性睡眠呼吸暂停(CSA)的发生机制。目前研究认为,LG理论可具体分为3个组成部分,包括控制器增益(CG)、机体增益(PG)以及循环时间(CT),本文阐述了CSA与高LG之间的潜在联系,深入探索LG理论在治疗手段中的体现,及其用于评估临床治疗方案的有效性。

关键词 中枢性睡眠呼吸暂停;陈施呼吸;环路增益

中图分类号 R56

文献标志码 A

中枢性睡眠呼吸暂停(central sleep apnea, CSA)是由中枢呼吸调控不稳定所引起的通气功能障碍,而环路增益(loop gain, LG)理论常用于量化负反馈环路系统的稳定性。国内外研究表明,高LG是引起CSA的潜在机制,CSA患者常合并陈施呼吸(Cheyne-Stokes respiration, CSR),而CSR的发生与高LG密切相关。本文旨在探讨CSA的发生与高LG的联系以及目前治疗手段对LG的影响。

1 CSA、LG概述

CSA主要以异常通气驱动引起的间歇性呼吸减弱或停止为特征,同时伴胸腹呼吸运动消失^[1]。患者可出现困倦、频繁气促觉醒、打鼾等症状,应用多导睡眠监测(PSG)可发现呼吸暂停低通气指数(AHI)≥5次/h^[2]。临床上伴CSR型CSA最为常见,CSR的主要特征是周期性出现呼吸暂停和过度通气^[3]。

睡眠时相可分为非快动眼(NREM)睡眠期、快动眼(REM)睡眠期以及清醒期,CSA常发生在NREM的I、II期,其机制与NREM期的高LG有关^[4-5]。LG是工程学中量化负反馈环路系统稳定性的术语,2005年Lorenzi Filho和Genta首次将LG的概念引入呼吸暂停领域。在睡眠呼吸生理学中,机体对通气紊乱的反应与通气紊乱本身的比值,决定了通气“干扰”(呼吸暂停或低通气引起的通气量下降)后的通气“响应”(呼吸驱动增加)的幅度。高LG表明通气控制系统不稳定^[5-6]。

机体将动脉血氧分压(PaO₂)和动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)维持在正常范围的过程可被概念化为

基金项目 国家重点研发计划项目(2019YFC0119400);天津市医学重点学科(专科)建设项目资助;天津市卫生健康科技项目(KJ20015);天津市津南区科技计划项目(20200116)

作者简介 陈政杰(1998-),男,硕士在读,研究方向:睡眠呼吸疾病;通信作者:赵晓赞, E-mail:zxdoctor@163.com。

一个负反馈系统,涉及化学感受器受体、肺内牵张受体和呼吸肌等^[7]。在睡眠阶段人体控制呼吸节律主要依赖于自主神经代谢系统,通过负反馈机制进行调节。该系统由感受器(外周颈动脉体、主动脉体化学感受器及中枢化学感受器)、传入神经纤维、控制器(脑干呼吸控制中枢,包括延髓和脑桥)、传出神经纤维以及效应器(肺、呼吸肌)组成。感受器感受到血PaO₂和(或)PaCO₂的变化时,发出信号通过传入神经纤维传至脑干呼吸控制中枢,即延髓和脑桥呼吸神经元,中枢下达指令,通过传出神经纤维传至肺和呼吸肌(膈肌、肋间肌等),产生呼吸运动,逐渐将PaO₂和(或)PaCO₂调控至正常范围。

这个由负反馈调节机制构成的闭合回路系统,存在不稳定性,LG理论可以很好地解释这种不稳定性^[8-9]。

2 高LG:CSA的潜在机制

LG由3部分组成:控制器增益(control gain, CG)、机体增益(plant gain, PG)以及循环时间(cycle time, CT)。CG指呼吸系统对PaCO₂变化的响应程度,PG的特征是呼吸系统响应通气降低CO₂的效率^[7],CT是指从血PaCO₂、PaO₂产生的变化被感受器接收至机体产生通气反应所需的反馈时间。高CG代表化学感受器对少量的PaCO₂变化即可产生剧烈反应,高PG表示轻度的通气反应即可引起PaCO₂显著变化^[4]。在高CG和高PG的共同作用下,机体的通气控制系统灵敏度会升高,仅此两点尚不能引发CSA的发生。CSA患者的CT较长,PaCO₂与化学感受器受体PCO₂会存在偏差,此为最终引发呼吸暂停的关键。在某些因素作用下,升高的PaCO₂将作用于外周化学感受器,引起通气反应,PaCO₂会降低,正常来说,PaCO₂会达到动态平衡状态。对CSA患者

而言,纠正波动的 PaCO_2 过程较为迅速,但由于 CT 时间延长引起循环延迟,驱动通气反应的始动因素可能已恢复正常,但此信息未及时由感受器反馈至效应器,效应器仍在执行通气指令,引起过度通气,当 PaCO_2 降至某一低值时,即会出现呼吸暂停^[10]。

LG 受诸多因素影响,如公式 1 所示^[11-12]:

$$\text{LG} = \text{CS} \times \frac{\text{P}_{\text{a}}\text{CO}_2}{\text{FRC}} \times \text{CT} \quad (\text{公式 1})$$

(CS: 化学敏感性; $\text{P}_{\text{a}}\text{CO}_2$: 肺泡气二氧化碳分压; FRC: 功能残气量; CT: 循环时间)

此公式表明了动态 LG 由以下 4 个因素决定:

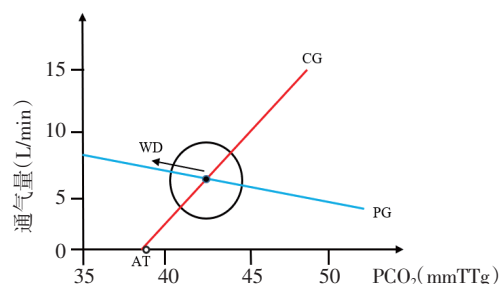
(1) 化学敏感性(CS),反映了呼吸中枢对增加的 PaCO_2 的通气反应性。(2) 肺泡气二氧化碳分压($\text{P}_{\text{a}}\text{CO}_2$)。(3) 功能残气量(FRC),包括残气量(RC)和补呼气量(ERV),在呼气过程中对肺泡内气体有缓冲作用,可使肺泡 PO_2 和 PCO_2 在一定范围内保持相对恒定, FRC 低者,表明 CO_2 储备较窄,机体缓冲 CO_2 变化的能力也较弱。(4) CT,即信息传递在肺和化学感受器之间所消耗的时间^[12]。CS 与 CG 呈正相关; PG 受 $\text{P}_{\text{a}}\text{CO}_2$ 、FRC 共同影响,它定义了通气量的波动如何有效和快速地转化为 PaCO_2 的变化。

3 CG、PG、CT 的内在联系

LG 的 3 个组成部分之间也存在相互联系,将 CG 和 PG 曲线绘制在一张图上,形成一张双曲线图,如图 1 所示。CG 曲线和 PG 曲线之间的交点即通气的动态平衡点,当患者觉醒时,由于觉醒驱动(wakefulness drive, WD),机体会暂时性增加通气量, PaCO_2 降低,交点会移至左侧。CG 曲线和 PCO_2 轴之间的交点对应被称为呼吸暂停阈值(apnea threshold, AT)的 PaCO_2 水平, AT 定义为消除 CSA 的最小呼气末 CO_2 水平,一旦机体的 PaCO_2 低于此值,就会发生呼吸暂停。CG 曲线的斜率对应为化学敏感性,斜率越大,单位 CO_2 呼吸驱动力的变化越大,引起 PaCO_2 的变化也越大。机体平静呼吸时, PCO_2 与对应为 AT 的 PCO_2 之间的差值称为 CO_2 储备, AT 高者 CO_2 储备较窄,更容易发生呼吸暂停,同时较高的 CS 也对应较窄的 CO_2 储备^[13]。呼吸控制系统的通气量/ PCO_2 平衡是动态的,任何时间都在双曲线交点附近动态变化,图中圆的半径对应为 CT, CT 延长则会引起更大的交点位移^[14]。

LG 值超过 1.0(通气响应大于通气干扰)的通气控制系统是不稳定的,呼吸周期性大幅度波动的出现不可避免,当 LG 值低于 1.0 时,这种周期性波动则较弱^[15]。LG 较高时,剧烈的代偿性通气反应可由较小的通气量改变引起,使患者呼出过量 CO_2 ,机

体 PaCO_2 降至一定范围时又会抑制呼吸,患者的呼吸常在过高和过低之间反复持续性波动,需要比正常人消耗更长时间才能恢复到原来的平衡状态^[16]。



注:CG:控制器增益;PG:机体增益;WD:觉醒驱动;AT:呼吸暂停阈值;LG:环路增益

图1 环路增益 LG 双曲线图^[13-14]

4 CSR:高 LG 的宏观体现

根据日间 PaCO_2 可将 CSA 分为高碳酸血症型和低碳酸血症型两类。高碳酸血症型 CSA 患者在清醒时即存在高碳酸血症或 PaCO_2 接近正常值上限,这类患者的 PaCO_2 升高主要原因是通气不足,并且这种通气不足在睡眠状态下会加剧,若患者在睡眠阶段出现觉醒,由于觉醒会增强呼吸驱动,通气量短暂性增加, PaCO_2 降低,当低于 AT 时,就会发生 CSA。低碳酸血症型 CSA 患者与上述相反,他们在清醒状态下 PaCO_2 处于正常值下限甚至低于正常值。高碳酸血症型 CSA 患者呼吸系统反应性减弱,通气不足,而低碳酸血症型 CSA 患者则是呼吸系统反应性增强,过度通气^[17]。

过度通气引起的低碳酸血症型 CSA 相比高碳酸血症型更为多见,这种患者在睡眠过程中会在过度通气和低通气或呼吸暂停之间反复发生波动,即通常所说的 CSR,故低碳酸血症通常被认为是伴 CSR 的 CSA 的中心环节。睡眠开始时的暂时性缺氧或呼吸波动可能触发第一次呼吸暂停,随之启动呼吸暂停-过度通气过程,并可引起呼吸状态持续性不稳定,逐渐表现为 CSR^[14]。

CSA 患者的 CSR 各阶段依次出现,包括以规则呼吸运动为特征的正常呼吸阶段,以呼吸暂停为特征的换气不足阶段,以及代偿性过度换气阶段^[18]。因此 CSR 可被视为高 LG 引起通气不稳定的宏观体现, CSR 发病机制包括过度通气致 PaCO_2 显著降低、CT 延长以及 FRC 降低等^[8,19],这与上述动态 LG 的影响因素相契合。

5 CSA 的治疗

5.1 原发病治疗 对于由基础疾病引起的 CSA,首

选治疗原发病,例如充血性心力衰竭(CHF)合并CSA患者,应积极治疗CHF,提高心脏射血分数,改善心功能,降低CT,从而减小LG,降低CSA发生的可能性。

5.2 无创正压通气治疗

5.2.1 持续性气道正压通气(CPAP) LG可以用来解释CPAP的治疗效应,它增加了用作缓冲 CO_2 的FRC,PG降低^[10,20],可以防止 PaCO_2 短时间内发生大幅度波动,稳定 PaCO_2 于AT之上;且该治疗措施也可改善机体的血氧饱和度,降低化学感受器的敏感性,降低CG^[14],因此降低LG。

来自加拿大的一项持续性气道正压通气(CANPAP)试验表明,在平均2年的随访时间内,CPAP降低了心力衰竭合并CSA患者的呼吸暂停事件,但未能证明使患者远期生存获益^[21]。试验后分析发现,与对照组相比,经CPAP治疗后,AHI降低至 <15 的CSA患者存活率有所提高,而AHI未降低至 <15 的CSA患者存活率并无改善^[22]。另一项试验研究了CPAP治疗反应的异质性,计算了CHF合并CSA患者的LG值,发现CPAP治疗反应差者常与高LG有关。相比之下,低LG者则表现出了更好的治疗反应^[23],表明LG高者并不适用于CPAP治疗。

综上,CPAP治疗可以降低CSA患者的LG,但本身LG高者CPAP治疗则难以达到预期效果。

5.2.2 适应性伺服通气(ASV) ASV可稳定通气过程,基于呼吸节律的变化,动态调整呼吸支持压力,在患者的低通气阶段增加吸气压,过度通气阶段降低吸气压,在呼吸暂停阶段则施加正压通气,模拟正常的呼吸过程,降低呼吸暂停事件的发生^[8,24]。

一项长期临床试验比较了ASV与CPAP两种正压通气模式,结果显示,ASV在改善心脏射血分数、降低呼吸暂停事件方面较CPAP更有优势,此外ASV治疗还减小了觉醒和睡眠片段化次数,患者睡眠效率显著提升^[25-26]。对低碳酸血症型CSA而言,ASV可稳定 PaCO_2 于AT以上,增加 CO_2 储备,降低PG,从而消除呼吸暂停事件的发生^[27]。

Chen等^[28]荟萃分析结果显示,对于CHF合并CSA患者而言,ASV可能是降低呼吸暂停事件的最佳选择,但具体治疗方案仍需临床工作者根据诊疗指南、最新研究以及实际状况拟定。

5.2.3 双水平气道正压通气(BiPAP) BiPAP治疗是在患者吸气相和呼气相施加两种不同的压力支持,即IPAP和EPAP。BiPAP对LG的影响较复杂,可通过增加FRC和降低肺泡 PCO_2 来降低PG。对高

碳酸血症型CSA患者,BiPAP可以通过基线通气支持将影响降至最小,从而有效降低CG^[10]。此外,它还可以通过提供额外的通气支持降低呼吸暂停事件发生的可能性。由于BiPAP可使潮气量增加,可能会进一步减少机体 PaCO_2 ,增加低碳酸血症型CSA患者的通气不稳定性,提高其LG^[10,29]。

综上,BiPAP适用于高碳酸血症型CSA。对于低碳酸血症型CSA而言,应谨慎使用,美国睡眠医学学会(AASM)建议只在CPAP、ASV和氧气治疗无效的情况下才会选择BiPAP治疗。

5.3 气体治疗

5.3.1 夜间吸氧 研究表明,CHF合并CSA患者经夜间氧气治疗后相关症状减轻,LG降低,呼吸暂停事件减少^[8]。CSA患者在睡眠过程中处于缺氧状态时,交感神经兴奋,儿茶酚胺分泌增加,夜间氧气治疗改善CSA症状可能得益于交感神经张力下降,血氧饱和度增加以及化学感受器敏感性降低^[10,18],进而降低了CG^[30]。

虽然夜间氧气治疗可消除低氧对呼吸的不良影响,减少呼吸暂停事件的发生,但同时也削弱了低氧对呼吸的驱动作用,可能导致更严重的呼吸暂停;且氧气治疗只能部分降低呼吸暂停事件,剩余的呼吸紊乱事件仍较为严重,比如CSA患者合并有部分OSA事件时,氧气治疗并不能消除因上气道解剖因素引起的呼吸暂停,此类患者往往疗效欠佳。在临床上,夜间氧气治疗并非CSA患者的一线治疗方案,只能作为无创通气治疗无效或患者不耐受时的选择^[24]。

5.3.2 吸入 CO_2 对于低碳酸血症型CSA患者,吸入 CO_2 不仅可以增加并维持血 PaCO_2 浓度于AT之上,还能够使CSA患者肺泡内的 CO_2 不易受到机体对 PaCO_2 化学敏感性增加的影响,从而增加 CO_2 储备,降低PG,但 CO_2 浓度过高也可能诱发觉醒和交感神经兴奋,引起睡眠片段化^[10,24]。此治疗禁用于高碳酸血症型CSA患者,此类患者本身 PaCO_2 已经较高,可能会引发更为严重的呼吸暂停事件。目前 CO_2 治疗并不推荐用于临床实践^[14]。

Gilmartin等^[31]研究了一种增强呼气再吸入空间(enhanced expiratory rebreathing space,EERS)装置,当CSA患者处于呼气阶段时,EERS装置在再吸入空间内收集一部分 CO_2 ,当处于吸气阶段时,之前呼出的部分 CO_2 被重新吸入,使得吸入的 CO_2 暂时性小幅度增加,有助于维持血 PaCO_2 浓度于AT以上,进而稳定呼吸中枢。这是一项创新,但临床普及应用仍需更多研究支持。

5.4 药物治疗

5.4.1 乙酰唑胺 乙酰唑胺属于碳酸酐酶抑制剂,可促进 HCO_3^- 的排泄,诱导轻度代谢性酸中毒,降低呼吸暂停事件发生的频率,改善血氧饱和度,引起 CG 曲线左移,有助于降低 AT,防止 PaCO_2 降至 AT 以下,有助于减少呼吸暂停事件的发生,并且可以降低 PG,但基本上不会对 CG 产生任何影响^[32]。另一项研究表明,乙酰唑胺治疗除降低 CSA 患者 PG 外,还可降低低碳酸血症型 CSA 的易感性,有助于削弱呼吸过程中的血 PaCO_2 持续性大幅度波动,稳定呼吸中枢,降低发生 CSA 的倾向^[33]。

5.4.2 茶碱 茶碱是一种呼吸兴奋剂,可增加患者呼吸驱动力,降低肺泡 PCO_2 ,减小 PG,稳定呼吸过程,减少 CSA 的发生。临床上 CHF 合并 CSA 患者较为常见,由于这种药物可能诱发心律失常,对心力衰竭的不良预后作用限制了其应用,目前 CSA 的常规临床治疗不推荐使用茶碱^[24]。

6 小结

截至目前,对与 CSA 相关的高 LG 机制的探索较为成熟,正压通气治疗也在临床工作中逐渐普及,然而在针对睡眠相关呼吸疾病治疗的同时,如何保证患者夜间睡眠质量,是当下临床工作者需要考虑的问题。本文仅对 LG 机制本身进行探讨,未深入发掘高 LG 形成背后的原因,以及 LG 增加是否是 CSA 的前驱因素,这些都有待后续进一步的临床研究。

参考文献:

- [1] ISHIKAWA O, OKS M. Central sleep apnea [J]. Clin Geriatr Med, 2021, 37(3): 469–481.
- [2] 张成, 马靖, 陈坤, 等. 持续正压通气对原发性中枢性睡眠呼吸暂停综合征患者睡眠脑电的影响 [J]. 中国医学前沿杂志 (电子版), 2018, 10(9): 75–79.
- [3] RUDRAPPA M, MODI P, BOLLU P C. Cheyne stokes respirations [M]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.
- [4] ROWLEYOWLEY J A, BADRADR M S. Central sleep apnea in patients with congestive heart failure [J]. Sleep Med Clin, 2017, 12(2): 221–227.
- [5] LANDRY S A, ANDARA C, TERRILL P I, et al. Ventilatory control sensitivity in patients with obstructive sleep apnea is sleep stage dependent [J]. Sleep, 2018, 41(5): zsy040.
- [6] TERRILL P I, EDWARDS B A, NEMATI S, et al. Quantifying the ventilatory control contribution to sleep apnoea using polysomnography [J]. Eur Respir J, 2015, 45(2): 408–418.
- [7] WATERS T, MEHRA R. Clinical neurophysiology of apnea [J]. Handb Clin Neurol, 2019, 161: 345–352.
- [8] 王茜侨. 慢性心功能不全与陈-施式呼吸 [J]. 内科理论与实践, 2019, 14(1): 17–21.
- [9] HERKENRATH S D, LACERDA C, TREML M, et al. Loop gain in heart failure with reduced ejection fraction and periodic breathing is associated with sleep stage and arousals [J]. Ann Am Thorac Soc, 2019, 16(12): 1591–1595.
- [10] ORR J E, MALHOTRA A, SANDS S A. Pathogenesis of central and complex sleep apnea [J]. Respirology, 2017, 22(1): 43–52.
- [11] JOOSTEN S A, LANDRY S A, SANDS S A, et al. Dynamic loop gain increases upon adopting the supine body position during sleep in patients with obstructive sleep apnoea [J]. Respirology, 2017, 22(8): 1662–1669.
- [12] DEMPSEY J A. Central sleep apnea: misunderstood and mis-treated! [J]. F1000 Res, 2019, 8: 981.
- [13] WANG D, YEE B J, GRUNSTEIN R R, et al. Chronic opioid use and central sleep apnea, where are we now and where to go? a state of the art review [J]. Anesth Analg, 2021, 132(5): 1244–1253.
- [14] TERZIYSKI K, DRAGANOVA A. Central sleep apnea with cheyne-stokes breathing in heart failure—from research to clinical practice and beyond [J]. Adv Exp Med Biol, 2018, 1067: 327–351.
- [15] SANDS S A, OWENS R L. Congestive heart failure and central sleep apnea [J]. Crit Care Clin, 2015, 31(3): 473–495.
- [16] 李彦如, 丁秀, 郜飞, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者呼吸调控稳定性对持续正压通气治疗效果的影响 [J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2018, 25(7): 375–379.
- [17] 蔡永芳, 胡克. 中枢性睡眠呼吸暂停的原因及临床基本特征 [J]. 国际呼吸杂志, 2017, 37(20): 1592–1596.
- [18] TORALDO D M, ARIGLIANI M, DEBENEDETTO M. Depressed ventilatory drive for respiratory muscle weakness and chemore-sponsiveness as a pathophysiological mechanism of CSA after surgery for obstructive sleep apnoea [J]. Acta Otorhinolaryngol Ital, 2020, 40(4): 311–312.
- [19] 李庆云, 王琼. 中枢性睡眠呼吸暂停综合征 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2015, 38(9): 645–647.
- [20] MESSINEO L, TARANTO-MONTEMURRO L, AZARBARZIN A, et al. Breath-holding as a means to estimate the loop gain contribution to obstructive sleep apnoea [J]. J Physiol, 2018, 596(17): 4043–4056.
- [21] BRADLEY T D, LOGAN A G, KIMOFF R J, et al. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure [J]. N Engl J Med, 2005, 353(19): 2025–2033.
- [22] ARZT M, FLORAS J S, LOGAN A G, et al. Suppression of central sleep apnea by continuous positive airway pressure and transplant-free survival in heart failure [J]. Circulation, 2007, 115(25): 3173–3180.
- [23] SANDS S A, EDWARDS B A, KEE K, et al. Loop gain as a means to predict a positive airway pressure suppression of Cheyne-Stokes respiration in patients with heart failure [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 184(9): 1067–1075.
- [24] 黄金莎, 王涛. 中枢性睡眠呼吸暂停治疗方法进展 [J]. 中华神经科杂志, 2017, 50(1): 74–78.
- [25] HETZENECKER A, ESCOURROU P, KUNA S T, et al. Treatment of sleep apnea in chronic heart failure patients with auto-servo ventilation improves sleep fragmentation: a randomized controlled trial [J]. Sleep Med, 2016, 17: 25–31.

- [3] CAMUZARD O, SANTUCCI-DARMANIN S, CARLE G F, et al. Autophagy in the crosstalk between tumor and microenvironment[J]. *Cancer Lett*, 2020, 490: 143–153.
- [4] XIA H, GREEN D R, ZOU W. Autophagy in tumour immunity and therapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(5): 281–297.
- [5] ANDERSON N R, MINUTOLO NG, GILL S, et al. Macrophage – based approaches for cancer immunotherapy[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(5): 1201–1208.
- [6] CHEN D, ZHANG X, LI Z, et al. Metabolic regulatory crosstalk between tumor microenvironment and tumor-associated macrophages[J]. *Theranostics*, 2021, 11(3): 1016–1030.
- [7] DONG S, WANG Q, KAO Y R, et al. Chaperone – mediated autophagy sustains haematopoietic stem – cell function[J]. *Nature*, 2021, 591(7848): 117–123.
- [8] WEI Q, PINHO S, DONG S, et al. MAEA is an E3 ubiquitin ligase promoting autophagy and maintenance of haematopoietic stem cells[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 2522.
- [9] DAI E, HAN L, LIU J, et al. Autophagy – dependent ferroptosis drives tumor – associated macrophage polarization via release and uptake of oncogenic KRAS protein[J]. *Autophagy*, 2020, 16(11): 2069–2083.
- [10] SANJURJO L, ARAN G, TÉLLEZ É, et al. CD5L promotes M2 macrophage polarization through autophagy – mediated upregulation of ID3[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 480.
- [11] JIANG H, COURAU T, BORISON J, et al. Activating immune recognition in pancreatic ductal adenocarcinoma via autophagy inhibition, MEK blockade, and CD40 agonism[J]. *Gastroenterology*, 2022, 162(2): 590–603.
- [12] ZHANG M, LIU F, ZHOU P, et al. The MTOR signaling pathway regulates macrophage differentiation from mouse myeloid progenitors by inhibiting autophagy[J]. *Autophagy*, 2019, 15(7): 1150–1162.
- [13] CHANG C P, SU Y C, LEE P H, et al. Targeting NF κ B by autophagy to polarize hepatoma – associated macrophage differentiation[J]. *Autophagy*, 2013, 9(4): 619–621.
- [14] OH D S, LEE H K. Autophagy protein ATG5 regulates CD36 expression and anti – tumor MHC class II antigen presentation in dendritic cells[J]. *Autophagy*, 2019, 15(12): 2091–2106.
- [15] XIONG H, CHEN Z, LIN B, et al. Naringenin regulates FKBP4/ NR3C1/NRF2 axis in autophagy and proliferation of breast cancer and differentiation and maturation of dendritic cell[J]. *Front Immunol*, 2022, 12: 745111.
- [16] DE SOUZA ASC, GONÇALVES L B, LEPIQUE A P, et al. The role of autophagy in tumor immunology – complex mechanisms that may be explored therapeutically[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 603661.
- [17] PIETROCOLA F, BRAVO – SAN PEDRO J M, GALLUZZI L, et al. Autophagy in natural and therapy – driven anticancer immunosurveillance[J]. *Autophagy*, 2017, 13(12): 2163–2170.
- [18] LI Z L, ZHANG H L, HUANG Y, et al. Autophagy deficiency promotes triple – negative breast cancer resistance to T cell – mediated cytotoxicity by blocking tenascin – C degradation[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 3806.
- [19] YAMAMOTO K, VENIDA A, YANO J, et al. Autophagy promotes immune evasion of pancreatic cancer by degrading MHC – I [J]. *Nature*, 2020, 581(7806): 100–105.
- [20] DOWLING S D, MACIAN F. Autophagy and T cell metabolism[J]. *Cancer Lett*, 2018, 419: 20–26.
- [21] CARLETON G, LUM J J. Autophagy metabolically suppresses CD8⁺ T cell antitumor immunity[J]. *Autophagy*, 2019, 15(9): 1648–1649.
- [22] WEI J, LONG L, YANG K, et al. Autophagy enforces functional integrity of regulatory T cells by coupling environmental cues and metabolic homeostasis[J]. *Nat Immunol*, 2016, 17(3): 277–285.
- [23] JACQUIN E, APETO L. Cell – intrinsic roles for autophagy in modulating CD4 T cell functions[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1023.
- [24] AMARAVADI R K, KIMMELMAN A C, DEBNATH J. Targeting autophagy in cancer: recent advances and future directions[J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(9): 1167–1181.
- [25] WHITE E, MEHNERT J M, CHAN C S. Autophagy, metabolism, and cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(22): 5037–5046.

(2022-03-01 收稿)

+++++

(上接第 682 页)

- [26] HETZENECKER A, ROTH T, BIRNERC, et al. Adaptive servo-ventilation therapy of central sleep apnoea and its effect on sleep quality[J]. *Clin Res Cardiol*, 2016, 105(3): 189–195.
- [27] HAN X, ZHAO D, WANG J, et al. The level of carbon dioxide is the determinant of successful noninvasive ventilation pressure titration in patients with nonhypercapnic primary central sleep apnea: a case report[J]. *J Clin Sleep Med*, 2022, 18(1): 319–324.
- [28] CHEN C, WEN T, LIAO W. Nocturnal supports for patients with central sleep apnea and heart failure: a systemic review and network meta – analysis of randomized controlled trials[J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(14): 337.
- [29] 汪亚坤, 王茜, 王茜. 中枢型及复杂性睡眠呼吸暂停患者无创辅助通气的应用[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2015, 38(3): 219–221.
- [30] SANDS S A, EDWARDS B A, TERRILL P I, et al. Identifying obstructive sleep apnoea patients responsive to supplemental oxygen therapy[J]. *Eur Respir J*, 2018, 52(3): 1800674.
- [31] GILMARTIN G, MCGEEHAN B, VIGNEAULT K, et al. Treatment of positive airway pressure treatment – associated respiratory instability with enhanced expiratory rebreathing space (EERS)[J]. *J Clin Sleep Med*, 2010, 6(6): 529–538.
- [32] SCHMICKL C N, LANDRY S, ORR J E, et al. Effects of acetazolamide on control of breathing in sleep apnea patients: mechanistic insights using meta – analyses and physiological model simulations[J]. *Physiol Rep*, 2021, 9(20): e15071.
- [33] GINTER G, SANKARI A, ESHRAGHI M, et al. Effect of acetazolamide on susceptibility to central sleep apnea in chronic spinal cord injury[J]. *J Appl Physiol (1985)*, 2020, 128(4): 960–966.

(2022-01-14 收稿)