

• 综 述 •

神经电刺激治疗睡眠呼吸暂停的研究进展*

赵恩琪, 浦英 综述, 马德东[△] 审校

(山东大学齐鲁医院呼吸与危重症医学科, 山东 济南 250012)

[摘要] 睡眠呼吸障碍是一种发生在睡眠中的呼吸异常性疾病, 涵盖多种类型, 其中最常见的类型为阻塞性睡眠呼吸暂停及中枢性睡眠呼吸暂停, 传统治疗方法存在一定局限性。近年来, 神经电刺激治疗发展迅速, 成为睡眠呼吸暂停的新选择, 该文拟对神经电刺激疗法的发展及临床应用进行综述, 以期为临床实践提供参考。

[关键词] 睡眠呼吸暂停; 神经刺激; 舌下神经; 膈神经; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.05.026 **中图法分类号:**R459.9

文章编号:1009-5519(2023)05-0847-06 **文献标识码:**A

Research progress of nerve electrical stimulation in the treatment of sleep apnea*

ZHAO Enqi, PU Ying, MA Dedong[△]

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan, Shandong 250012, China)

[Abstract] Sleep apnea disorder is a kind of abnormal respiratory disease occurring during sleep, covering a variety of types, among which the most common types are obstructive sleep apnea and central sleep apnea. Traditional treatment methods have certain limitations. In recent years, the nerve electrical stimulation therapy has developed rapidly and become a new choice for sleep apnea. This article intends to review the development and clinical application of nerve electrical stimulation therapy, in order to provide reference for clinical practice.

[Key words] Sleep apnea; Nerve stimulation; Hypoglossal nerve; Phrenic nerve; Review

随着生活节奏的加快, 睡眠呼吸暂停的发病率越来越高。据统计, 世界 1/7 的成年人患有阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA), 在过去的 40 年里, 随着人口老龄化和肥胖率的增加, OSA 的易患性也增加^[1]。中枢性睡眠呼吸暂停(CSA)表现为呼吸中枢不稳定及间歇性通气抑制, 常见于患有心血管疾病的患者, 尤其是心力衰竭并与患者死亡率相关, 近年神经电刺激疗法逐渐发展, 其有效性及安全性得到证明并越来越多应用于睡眠呼吸障碍患者。

1 神经电刺激治疗 OSA

1.1 OSA 患者上气道解剖生理基础 OSA 患者的上气道阻塞经常是多平面的, 可分为上梗阻和下梗阻。前者主要包括上颌后部、鼻咽部和鼻腔, 后者主要包括舌后区及咽喉^[2]。梗阻平面影响患者治疗方式的选择, 神经电刺激治疗多用于下梗阻患者。上气道扩张肌至少有 20 块, 其中颏舌肌由舌下神经内侧支

支配, 可以防止舌后坠进入咽部阻塞气道, 对维持睡眠时的上气道通畅起着重要的作用^[3]。1978 年 REMMERS 等^[4]首次报道了睡眠期间颏舌肌活动性降低与 OSA 患者上气道塌陷之间的直接关系, 为经皮或植入电极电刺激咽旁肌肉来治疗 OSA 提供了可能。神经调节可通过刺激舌下神经来增强神经驱动, 又称为舌下神经刺激(HNS), 主要机制是保持舌头向前, 通过与软腭的机械耦合增大舌后和腭后气道。

1.2 植入式 HNS 治疗 OSA 早期 HNS 设备如 Inspire I 刺激系统存在许多技术故障, 有研究利用美敦力的 Inspire I 刺激系统进行了为期 6 个月的研究, 通过在清醒期间逐步增加刺激强度来确定肌肉收缩阈值和疼痛阈值, 受试者入睡后, 从收缩阈值开始增加刺激强度, 以确保在没有脑电图唤醒的情况下达到最佳治疗效果, 该设备选择性刺激单侧舌下神经, 引起同侧颏舌肌收缩, 但仅对舌后阻塞患者效果较

* 基金项目: 山东省重点研发计划(2015GSF118112); 山东大学交叉学科培育项目(2017JC014)。

[△] 通信作者, E-mail: ma@qiluhuxi.com。

好,且存在传感器或硬件故障、电极损坏等问题。后续出现的刺激系统例如,呼吸驱动舌下神经刺激系统 Inspire Medical Systems(USA)和连续舌下神经刺激系统 Aura6000(Fa, ImThera Medical Inc, San Diego/CA, USA; ImThera THN)都进行了实质的改进。

2014 年 Inspire Medical Systems (Inspire II UAS system)由美国食品和药物管理局批准用于临床。与 Inspire I 相比,该设备将电极从舌下神经的近端向远端移动,以避免刺激舌牵拉肌,并减少了许多技术故障^[5],这代表了 1996 年首次使用的植入式 HNS 的进一步发展。其组成主要包括神经刺激导线、神经刺激装置、感受装置,通常需要 3 个切口:(1)水平颌下切口,找到舌下神经主干,植入刺激导线;(2)锁骨下切口,在胸大肌中植入脉冲发生器,导线由皮下连接至此;(3)感受导线放置在右侧胸部的第 4 肋间隙的肋间内肌和肋间外肌之间。当 OSA 发生时,呼吸运动的变化导致胸膜腔内压变化,感受装置受到刺激,在每个呼吸周期的呼气末期到下一呼气开始阶段之前发出脉冲刺激单侧舌下神经,进而引起颏舌肌收缩。刺激与吸气同步,同时允许在呼气期间进行休息,可防止过度刺激和疲劳舌下神经。

Aura6000 系统的安放方法与 Inspire Medical Systems 相似,但它持续刺激舌下神经的不同分支,植入部分主要包括 1 个脉冲发生器(IPG) 和 1 个包含 6

个电极套的袖带刺激电极,单接触袖带电极虽然破坏性较小,但缺乏选择性靶向神经纤维的能力。而多触点、自定尺寸袖带电极可以在不压迫神经刺激神经干扰其中的神经纤维的情况下实现选择性。

多项研究证明了植入式神经刺激治疗 OSA 的有效性及安全性。一项纳入了 126 例 CPAP 不耐受的中度至重度 OSA 患者的多中心前瞻性队列研究^[6]评估了 Inspire Medical Systems 的有效性及安全性,在 12 个月的随访期内,单侧舌下神经刺激引起的颏舌肌收缩使得 AHI 和氧减指数(ODI)均下降($P < 0.0001$),分别从每小时 29.3 次下降到每小时 9 次和从每小时 25.4 次到每小时 7.4 次。Epworth 睡眠评价量表(ESS)和睡眠功能结果问卷(FOSQ)显示,多数患者的生活质量得到改善。但值得注意的是,126 例参与者中有 43 例(34%)无反应,这可能是由于患者对电刺激的反应存在差异,肌肉产生的机械位移不同。美国食品和药物管理局指出 3 个主要的评估神经刺激适用于 OSA 的标准是:中度至重度 OSA (AHI 介于每小时 15~65 次)、体重指数(BMI) < 32 kg/m²,并且在软腭水平没有完全同心塌陷。除此之外,近年来,有研究已发现多种方法可前瞻性预测舌下神经电刺激的治疗效果,可协助确定适合该治疗方式的人群并优化治疗反应^[7-13]。

表 1 舌下神经电刺激疗法治疗 OSA 效果的预测方法

年份	第一作者	评估方法	评估指标	结果
2021	LEE	颈部侧位 X 线片	上气道解剖与神经刺激治疗效果的关系	较薄的软腭与良好的治疗反应相关,软腭长度和面积对治疗反应性没有预测价值
2021	LEE	清醒内窥镜镜检查	舌根活动幅度	较大的活动幅度与良好的治疗反应相关
2021	HUYETT	药物诱导睡眠内窥镜镜检查	评估导致气道阻塞的主要结构(软膜、口咽侧壁、舌和会厌)	舌或软腭所致梗阻与良好的治疗反应相关,口咽侧壁塌陷所致梗阻与治疗反应欠佳相关
2021	KOROTUN	超声	神经刺激时舌骨偏移	舌骨偏移大于 0.85 cm 预测神经刺激良好治疗效果的敏感性为 83.3%,特异性为 80.0%
2021	BEECK	多导睡眠图	logistic 回归分析 HNS 治疗效果与 OSA 患者多导睡眠图之间的联系	较高的基线觉醒阈值与良好的治疗反应相关,高环路增益者治疗效果欠佳
2022	WIRTH	带有压力及气流传感器的导管	整夜上气道压力监测评估梗阻类型与神经刺激治疗效果之间关系	舌后部位梗阻与良好的治疗反应相关

HNS 可改变夜间睡眠结构,神经刺激的水平与夜间觉醒的次数相关,在不引起觉醒的前提下提供有效的刺激仍然是亟待解决的问题。STEFFEN 等^[14]

对比了舌下神经刺激不同脉冲宽度和频率(90 μ s, 33 Hz vs. 120 μ s, 40 Hz)的治疗差异,两者治疗效果无显著差异($P > 0.05$),但后者引起舌前突所需要的电

压幅度明显低于前者($P < 0.001$), 尝试不同脉冲宽度和频率的组合或可有助于确定最佳刺激参数。为进一步提高神经刺激的准确性及舒适度, 近年来, 神经电刺激系统进行不断的改进。神经内电极的束内刺激可以提供对目标神经的高度特异性刺激。然而, 神经内电极的植入不仅具有高度侵入性, 还需要频繁更换, 严重限制了其使用。相比之下, 神经外电极及平面界面神经电极具有较长的使用寿命和更简单的植入程序。刺激与吸气同步, 同时允许在呼气期间进行休息, 在舌下神经周围放置多个刺激电极以靶向特定的神经纤维, 都可防止过度刺激和疲劳舌下神经。

侵入性方法引起的不良事件通常和外科手术有关, 包括麻醉和镇痛、手术风险、伤口感染、血肿和神经麻痹、导线断裂或神经接触不完全。减少 HNS 植入相关的不良事件, 可进一步提高患者的依从性, 促进其临床应用。此外, 在评估手术的安全性时, 还必须考虑取出设备或再植入的可行性, 瘢痕组织形成必然导致并发症发生率显著升高。

GenioTM 系统通过简化植入组件进一步减少了手术创伤。其唯一的植入组件是包含电极和接收器的小型刺激单元, 该电极通过外部佩戴的激活单元激活双侧舌下神经, 进而使得双侧颏舌肌收缩^[15]。研究表明, 91% 的参与者每周使用该系统大于 5 d, 77% 的参与者报告每晚使用该系统大于 5 h, 6 个月时, 该系统可使平均 AHI 从每小时(23.7 ± 12.2)次下降到每小时(12.9 ± 10.1)次, ODI 从 19.1 ± 11.2 下降到 9.8 ± 6.9 , 日间嗜睡(Epworth 嗜睡量表, $P = 0.01$) 显著改善。

1.3 经皮舌下神经刺激治疗 OSA 相对于植入式舌下神经刺激, 经皮神经刺激不需手术操作, 经皮贴片放置在颏下区域, 可经皮刺激颏舌肌。由于不存在侵入性损伤, 患者的接受度相对较高。BYUN 等^[16] 开展了一项系统评价以评估经皮舌下神经电刺激对 OSA 患者的治疗效果, 共纳入 10 项研究 198 例 OSA 患者, 结果显示 AHI 每小时降低了 12.9 次($P = 0.008$), 但最低氧饱和度和觉醒指数无明显改善。STEIER 等^[17] 尝试增加电极面积并减小电流以避免患者觉醒, 可在不唤醒患者的情况下将呼吸紊乱指数(RDI)从平均每小时 28.1 次降低到每小时 10.2 次, AHI 也会降低。为进一步降低神经刺激对睡眠的影响, 一项随机、对照交叉试验^[18] 纳入 36 例 OSA 患者并进行随机分配, 首先接受经皮舌下神经电刺激(持续刺激)治疗 1 晚, 经洗脱期后接受假性电刺激治疗 1 晚, 或者接受相反的治疗顺序, 经皮电刺激使 ODI 平均值降低了每小时 4.1 次, 17 例患者的 ODI 较前降

低大于 25% 或小于每小时 5 次, 且患者的睡眠模式发现明显改变。与重新开放阻塞的气道相比, 维持气道的持续通畅或许更容易, 维持上气道神经肌肉张力所需的电流刺激更小, 对睡眠影响亦会降低。现有的临床数据并未完全证明该疗法的有效性, 仍需进行大规模临床研究; 此外, 如何进一步提高舒适度, 减轻对睡眠结构的干扰亦需进一步探索。

2 神经刺激治疗中枢性睡眠呼吸暂停

CSA 是由于呼吸驱动力不足所致的通气功能障碍, 主要表现为夜间反复出现的呼吸减弱或停止, 口鼻气流和胸腹运动同时消失。诊断标准包括睡眠期间呼吸暂停、睡眠片段化、白天嗜睡等症状或具有特征性基础疾病史; 其多导睡眠图(PSG)诊断标准: 中枢型呼吸睡眠暂停/低通气时间大于或等于每小时 5 次; 在所有呼吸暂停通气事件中, 中枢型事件占比大于或等于 50%。机体呼吸驱动严重依赖于化学刺激, 且主要受二氧化碳氧分压(PaCO_2)影响, CSA 常发生在 PaCO_2 低于呼吸暂停阈值时。持续气道正压通气治疗(CPAP)治疗提高了 CSA 患者夜间氧饱和度, AHI 事件减少且左室射血分数增加, 但未改变患者生存率, 且患者依从性欠佳, 影响依从性的主要原因是面罩不适感、幽闭恐惧症, 机器产生的噪声。自适应伺服通气(ASV)治疗给予持续气道正压以维持上气道通畅, 类似于 CPAP; 然而, ASV 在感知呼吸暂停和低通气并通过调整压力来维持目标潮气量的能力方面更为先进, 但研究发现 ASV 增加了 CSA 合并心衰患者的心血管事件发生率, 增加了患者的全因死亡率。

2.1 经静脉膈神经刺激治疗中枢性睡眠呼吸暂停

一种通过经静脉刺激膈神经来诱导正常呼吸的新型生理疗法已被开发, 并在临床试验中得到评估。remedē 系统是一种完全可植入的单侧经静脉膈神经刺激(TPNS)设备, 是美国食品和药物管理局批准的用于成人中度至重度 CSA 的治疗选择, 单侧神经刺激引起的膈肌收缩会产生与正常呼吸一样的胸内负压, 从而增加气流, 抑制即将发生的中枢性呼吸暂停, 避免 PaCO_2 升高和氧分压(PaO_2)降低, 以及随之而来的过度换气和 PaCO_2 低于呼吸暂停阈值, 减少睡眠期间的 CSA 发作。该系统包括神经刺激器(外观类似于标准起搏器)、刺激导线和传感导线组成刺激导线植入左心包或右头臂静脉, 该系统通常在植入后 1 个月被激活, 在患者睡眠时实现完全的膈肌收缩。脉冲刺激的范围通常为 0.1~10 mA, 持续时间为 60~300 μs , 频率为 10~40 Hz。在大约 12 周内, 刺激强度逐渐增加, 直到实现膈肌刺激而不干扰睡眠, 通过刺激单侧膈神经促进膈肌收缩并稳定呼吸模式

来消除周期性呼吸。近年来,多项研究对此疗法的短期及长期有效性、安全性进行了评估^[19-23](表 2)。研究表明,相对于 AHI,血氧饱和度低于 90%的时间可更好地评估缺氧引起的危害,改善患者缺氧状态及维持迷走-交感神经系统平衡至关重要,通过膈神经刺激缓解夜间低氧血症可能会使 CSA 患者免于缺氧带来的不利后果^[24]。

CSA 引起的 CO₂ 水平的波动、间歇性缺氧,可导致氧化应激及自主神经调节功能紊乱进而引起心血管疾病,是心力衰竭(HF)患者的常见合并症,与患者死亡率相关^[25]。HF 患者对 CO₂ 水平升高得更为敏感,由此引发的通气反应也更为剧烈,此外,HF 患者的心输出量减少延缓了机体对 O₂ 和 CO₂ 水平变化的感知,从而加剧呼吸暂停-过度换气^[26]。HF 患者和睡眠呼吸暂停之间存在密切联系,关于波动性呼吸

暂停和过度换气是否通过减少呼吸肌疲劳和实际上改善呼吸性酸中毒发作期间的氧气输送而具有保护作用,一直存在很多争论^[27]。

CSA 合并心脏疾病患者经常使用植入式心血管电子设备(CIED)。NAYAK 等^[28]纳入了 64 例 HF 合并 CSA 并有 CIED 的患者以评估 TPNS 在该类人群中的有效性和安全性,结果显示 6 个月时中枢性事件较前显著减少(每小时 22 次 vs. 每小时 2 次, $P < 0.01$),24 个月时有 6 例患者(9%)共经历了 8 起严重不良事件,其中包括 4 起 CIED 与 TPNS 设备相互干扰,但都通过重新编程 remedē 系统得到解决,其余不良事件包括植入手术的创伤及设备电池耗尽。膈神经刺激于 2017 年 10 月获得美国食品和药物管理局批准用于治疗睡眠呼吸障碍,但迄今为止,尚无关于在 HF 患者中使用膈神经刺激的建议。

表 2 近 5 年经静脉膈神经刺激治疗 CSA 相关研究

年份	第一作者	研究周期 (个月)	受试者 数量(n)	AHI(次/小时)		SPO ₂ <90%的时间(min)		不良事件发生率及 主要不良事件
				治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
2018 年	COSTANZO	18	78	49 ^[35,60]	15 ^[9,31]	—	—	3%(膈肌附近的不适感觉)(6 个月)
2019 年	FOX	24	109	49 ^[35,60]	16 ^[7,37]	33 ^[16,87]	15 ^[3,53]	10%(植入程序、装置)
2020 年	NAYAK	6	87	47 ^[31,63]	20 ^[10,31]	—	—	13%(植入程序、装置、植入部位感染)
2020 年	JAVAHERI	18	14	40 ^[30,63]	19 ^[8,25]	—	—	0
2021 年	COSTANZO	5	52	46 ^[34,60]	17 ^[9,3]	31 ^[9,67]	11 ^[2,49]	14%(植入程序、装置、与心脏相互作用)
2021 年	OLDENBUR	6	58	49 ^[35,60]	21 ^[11,35]	33 ^[16,87]	14 ^[2~44]	0

注:—表示无此项。

随着血管介入技术的不断发展,经静脉膈神经植入手术的成功率可达 93%^[29],虽然目前多项研究的数据是可观的,但神经刺激对 CSA 或者化学感受器及脑干活动影响尚不清楚,仍需进一步研究。

3 结语与展望

目前,神经刺激作为一种有效且新颖的方式,已作为二线治疗在国外应用,但在国内目前应用较少。OSA 患者存在解剖结构的差异或睡眠期间咽部和颈部肌肉活模式的不同,因而对神经刺激治疗的反应不同,提前筛选出适于接受神经刺激治疗的人群是至关重要的。近年来,研究表明,日间神经肌肉电训练以改善肌张力促进功能恢复,日间下肢肌肉的电刺激以

降低腿部毛细血管中的静水压力,减少夜间体液向颈部转移也可改善 OSA 患者的打鼾情况^[30],或可与夜间神经刺激治疗相配合。虽然诸多研究肯定了神经刺激疗法治疗 CSA 的有效性及安全性,但尚有多种病理生理机制不明确,仍需进一步研究探索。所有可用的治疗睡眠呼吸暂停的药物、手术或物理选择应该是互补的,而不是排他性的,联合应用多种治疗方式取长补短或可起到事半功倍的效果,成为睡眠呼吸暂停治疗新的发展方向。

参考文献

[1] AL-QATTAN H, AL-OMAIRAH H, AL-HA

- SHASH K, et al. Prevalence, risk factors, and comorbidities of obstructive sleep apnea risk among a working population in kuwait: A cross-sectional study[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 620799.
- [2] 冀永进, 李强, 张艳廷, 等. H-UPPP 联合内镜下低温等离子舌根切除术治疗重度 OSA 的对照研究[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2020, 34(4): 324-328.
- [3] RODRÍGUEZ HERMOSA J L, CALLE M, GUERASSIMOVA I, et al. Noninvasive electrical stimulation of oropharyngeal muscles in obstructive sleep apnea[J]. *Expert review of respiratory medicine*, 2021, 15(11): 1447-1460.
- [4] REMMERS J E, DEGROOT W J, SAUERLAND E K, et al. Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep[J]. *J Apply Physiol*, 1978, 44(6): 931-938.
- [5] OLIVEN A, DOTAN Y, GOLIBRODA T, et al. Electrical stimulation of the whole hypoglossal nerve in patients with obstructive sleep apnea[J]. *Sleep Breath*, 2020, 24(4): 1473-1480.
- [6] STROLLO P J, SOOSE R J, MAURER J T, et al. Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea[J]. *New England J Med*, 2014, 370(2): 139-149.
- [7] KOROTUN M, QUINTERO L, SHIKOWITZ M, et al. Optimization of hypoglossal nerve stimulation for obstructive sleep apnea with ultrasound assessment of tongue movement[J]. *Am J therap*, 2021, 29(2): e205-211.
- [8] OP DE BEECK S, WELLMAN A, DIELTJENS M, et al. Endotypic mechanisms of successful hypoglossal nerve stimulation for obstructive sleep apnea[J]. *Am J Res Critical Care Med*, 2021, 203(6): 746-755.
- [9] MULHOLLAND G B, DEDHIA R C. Success of hypoglossal nerve stimulation using mandibular advancement during sleep endoscopy[J]. *Laryngoscope*, 2020, 130(12): 2917-21.
- [10] WIRTH M, BAUTZ M, VON MEYER F, et al. Obstruction level associated with outcome in hypoglossal nerve stimulation [J]. *Sleep breathing*, 2022, 26(1): 419-427.
- [11] LEE C H, MULHOLLAND G B, DEDHIA R C. Transoral versus endoscopic examination in predicting outcomes of hypoglossal nerve stimulation for obstructive sleep apnea[J]. *Laryngoscope*, 2021, 131(3): 675-679.
- [12] LEE C H, SEAY E G, REESE J W, et al. Clinical radiographic predictors of response to hypoglossal nerve stimulation for obstructive sleep apnea[J]. *Otolaryngology*, 2021, 164(5): 1122-1127.
- [13] HUYETT P, KENT D T, D'AGOSTINO M A, et al. Drug-Induced sleep endoscopy and hypoglossal nerve stimulation outcomes: A multicenter cohort study[J]. *Laryngoscope*, 2021, 131(7): 1676-1682.
- [14] STEFFEN A, JESCHKE S, SOOSE R J, et al. Impulse configuration in hypoglossal nerve stimulation in obstructive sleep apnea: The effect of modifying pulse width and frequency[J]. *Neuromodulation*, 2021, 2021: 112-116.
- [15] EASTWOOD P R, BARNES M, MACKAY S G, et al. Bilateral hypoglossal nerve stimulation for treatment of adult obstructive sleep apnoea [J]. *Eur Resp J*, 2020, 55(1): 235-247.
- [16] BYUN Y J, YAN F, NGUYEN S A, et al. Transcutaneous electrical stimulation therapy in obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis [J]. *Otolaryngology*, 2020, 163(4): 645-653.
- [17] STEIER J, SEYMOUR J, RAFFERTY G F, et al. Continuous transcutaneous submental electrical stimulation in obstructive sleep apnea: A feasibility study[J]. *Chest*, 2011, 140(4): 998-1007.
- [18] PENG M F, XIAO S, RATNESWARAN C, et al. Randomised sham-controlled trial of transcutaneous electrical stimulation in obstructive sleep apnoea [J]. *Thorax*, 2016, 71(10): 923-931.
- [19] COSTANZO M R, JAVAHERI S, PONIKOWSKI P, et al. Transvenous phrenic nerve stimulation for treatment of central sleep apnea: five-year safety and efficacy outcomes [J]. *Nature Sci Sleep*, 2021, 13: 515-526.
- [20] COSTANZO M R, PONIKOWSKI P, JAVAHERI S, et al. Sustained 12 month benefit of phrenic nerve stimulation for central sleep ap-

- nea[J]. *Am J Cardiol*, 2018, 121(11): 1400-1408.
- [21] COSTANZO M R, PONIKOWSKI P, COATS A, et al. Phrenic nerve stimulation to treat patients with central sleep apnoea and heart failure[J]. *European journal of heart failure*, 2018, 20(12):1746-1754.
- [22] FOX H, OLDENBURG O, JAVAHERI S, et al. Long-term efficacy and safety of phrenic nerve stimulation for the treatment of central sleep apnea[J]. *Sleep*, 2019, 42(11):223-229.
- [23] JAVAHERI S, MCKANE S. Transvenous phrenic nerve stimulation to treat idiopathic central sleep apnea [J]. *J Clin Sleep Med*, 2020, 16(12):2099-2107.
- [24] OLDENBURG O, COSTANZO M R, GERMANNY R, et al. Improving nocturnal hypoxemic burden with transvenous phrenic nerve stimulation for the treatment of central sleep apnea [J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2021, 14(2):377-385.
- [25] TECKCHANDANI P H, TRUONG K K, ZEZOFF D, et al. Transvenous phrenic nerve stimulation for central sleep apnea; Clinical and billing review[J]. *Chest*, 2022, 161(5):1330-1337.
- [26] COSTANZO M R. Central sleep apnea in patients with heart failure-how to screen, how to treat[J]. *Curr Heart Fail Reports*, 2020, 17(5): 277-287.
- [27] CONIGLIO A C, MENTZ R J. Sleep breathing disorders in heart failure[J]. *Heart Fail Clin*, 2020, 16(1):45-51.
- [28] NAYAK H M, PATEL R, MCKANE S, et al. Transvenous phrenic nerve stimulation for central sleep apnea is safe and effective in patients with concomitant cardiac devices [J]. *Heart Rhythm*, 2020, 17(12):2029-2036.
- [29] GUTLEBEN K J, FOX H, SOMMER P, et al. Interventional techniques to increase implantation success of transvenous phrenic nerve stimulation for central sleep apnea treatment [J]. *Sleep Breath*, 2020, 24(3):905-912.
- [30] BAPTISTA P M, MARTINEZ RUIZ DE APODACA P, CARRASCO M, et al. Daytime neuromuscular electrical therapy of tongue muscles in improving snoring in individuals with primary snoring and mild obstructive sleep apnea [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(9):231-238.
- (收稿日期:2022-06-21 修回日期:2022-10-21)
-
- (上接第 846 页)
- [30] RANA I, BADOER E, ALAHMADI E, et al. Microglia are selectively activated in endocrine and cardiovascular control centres in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *J Neuroendocrinol*, 2014, 26(7):413-425.
- [31] ELMORE M R P, HOHSFIELD L A, KRAMAR E A, et al. Replacement of microglia in the aged brain reverses cognitive, synaptic, and neuronal deficits in mice[J]. *Aging Cell*, 2018, 17(6):e12832.
- [32] DE CANDIA P, PRATTICHIZZO F, GARAVELLI S, et al. Type 2 diabetes; How much of an autoimmune disease? [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10:451.
- [33] MACHHI J, KEVADIYA B D, MUHAMMAD I K, et al. Harnessing regulatory T cell neuroprotective activities for treatment of neurodegenerative disorders [J]. *Mol Neurodegener*, 2020, 15(1):32.
- [34] HUI Y, XU Z, LI J, et al. Nonenzymatic function of DPP4 promotes diabetes-associated cognitive dysfunction through IGF-2R/PKA/SP1/ERp29/IP3R2 pathway-mediated impairment of Treg function and M1 microglia polarization [J]. *Metabolism*, 2023, 138:155340.
- (收稿日期:2022-08-24 修回日期:2023-01-11)