

· 临床报道 ·

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血清中血管内皮生长因子和肿瘤坏死因子- α 的变化及意义

李 阳, 李 智, 贾艳萍

(陕西省人民医院 耳鼻咽喉科, 陕西 西安 710068)

摘 要: 目的 探讨血管内皮生长因子(VEGF)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 在阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS) 中的意义。方法 检测阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血清中 VEGF、TNF- α 浓度及重度患者经鼻持续气道正压通气治疗前后的 VEGF、TNF- α 含量变化。结果 轻、中、重度 OSAHS 患者随病情加重, 夜间 SpO₂ < 0.9 时间占睡眠时间百分比显著减少($P < 0.05$)。中、重度组患者血清 VEGF、TNF- α 显著高于轻度组($P < 0.05$); 重度组患者经 nCPAP 治疗 1 周后, 患者睡眠质量显著改善, 血清 VEGF、TNF- α 水平显著降低, 与治疗前比较有统计学意义($P < 0.05$)。结论 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者随疾病严重程度血清 VEGF、TNF- α 水平明显升高, 血清 VEGF、TNF- α 水平检测可提示 OSAHS 病情程度。

关 键 词: 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征; 血管内皮生长因子; 肿瘤坏死因子- α

中图分类号: R766.4

文献标识码: B

文章编号: 1007-1520(2010)04-0287-04

近年的研究表明 OSAHS 病理生理表现主要是低氧血症, 当机体处于缺氧状态时可上调低氧诱导因子(HIF-1), 诱导多种与低氧相关的细胞因子表达, 其中与 OSAHS 的临床症状、发病机制及并发症相关的细胞因子主要有血管内皮生长因子(VEGF)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等。本文通过检测 OSAHS 患者血清中 VEGF、TNF- α 的变化, 探讨 OSAHS 和 VEGF、TNF- α 之间的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2008 年 6 月 ~ 2009 年 12 月我院收治的 72 例 OSAHS 患者, 经多导睡眠(polysomnogram, PSG) 监测, 诊断标准按照 2002 年中华医学会呼吸分会和结核分会制定的 OSAHS 诊治指南(草案)^[1], 根据呼吸暂停低通气指数(apnea hypopnea index, AHI)

分为轻度 26 例, 中、重度各 23 例, 其中男 63 例, 女 9 例; 年龄 16 ~ 72 岁, 平均 45.5 ± 14.5 岁。所选病例中排除恶性肿瘤、贫血、近 3 个月内有外科手术史、肝或肾疾病、自身免疫性疾病、合并肺部疾病、合并糖尿病等患者。

1.2 方法

1.2.1 PSG 检测 所有受试者测量身高、体重, 在睡眠呼吸监测实验室, 按平时生活习惯入睡, 均接受多导睡眠仪整晚 7 h PSG 检测(24 h 内禁服安眠药及吸烟、饮酒), 记录口鼻气流、胸腹运动、心电图、脑电图、眼动图、下颌肌电图、鼾声指数、体位、腿动和 SpO₂, 检测结果为计算机自动分析与人工校正相结合, 得到夜间最低 SpO₂、氧减指数、夜间 SpO₂ < 0.9 时间占总睡眠时间百分比、AHI、最长氧减时间、睡眠分期, 包括快动眼期(REM 期)、S1、S2、S3、S4 期等 PSG 参数。

1.2.2 指标测定 患者于次日 PSG 监测结束后(早晨 7 时), 空腹经肘静脉抽取静脉血 4 ml, 不加任何抗凝剂, 混匀, 立即

作者简介: 李 阳, 男, 主治医师。
通讯作者: 李 阳, Email: iamdawnxi@163.com.

4℃,3000 r/min,离心 10 min,取血清分装 2 份,分别备测 VEGF、TNF-α,均置 -70℃ 冰箱保存待测。用定量酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清中 VEGF、TNF-α,试剂盒均购于深圳晶美生物工程有限公司,测定步骤及含量计算均按试剂盒说明书操作流程。采用酶标仪,492 nm 处读取 OD 值,以 OD 值为纵坐标,以标准品浓度为横坐标,绘制出标准曲线,根据血清样品的 OD 值,于各自标准曲线上分别测定 VEGF、TNF-α 浓度。

1.2.3 治疗 所有重度 OSAHS 患者接受 nCPAP 治疗,均经压力检测,选用自动调压 nCPAP 呼吸机,至少每天接受治疗 5 h,23 例重度 OSAHS 患者给予治疗 1 周后再次行 PSG 检查及 VEGF、TNF-α 检测,比较治疗前后其指标变化。

1.3 统计学处理

采用 SPSS13.0 统计软件对数据资料进

行统计分析。计量资料采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用单因素方差分析,治疗前后比较采用配对 *t* 检验,*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

轻、中、重度 OSAHS 组患者随病情加重,夜间 SpO₂ < 0.9 时间占睡眠时间百分比显著降低(*P* < 0.05)。中、重度 OSAHS 组患者血清 VEGF、TNF-α 显著高于轻度组(*P* < 0.05),见表 1。

经 nCPAP 治疗 1 周后,重度 OSAHS 组患者睡眠质量显著改善,AHI 显著降低,与治疗前比较有统计学意义(*P* < 0.05),夜间低氧明显改善,血清 VEGF、TNF-α 水平显著降低,血清 SpO₂ 均显著增加,与治疗前比较差异有统计学意义(*P* < 0.05),见表 2。

表 1 3 组患者 VEGF、TNF-α 水平、SpO₂ < 0.9 比例比较

组别	例数	VEGF(pg/mL)	TNF-α(pg/mL)	SpO ₂ < 0.9 时间(h)
OSAHS 轻度组	26	166.0 ± 36.0	37.4 ± 5.0	1.05 ± 0.21
OSAHS 中度组	23	199.9 ± 34.8	41.0.2 ± 5	3.15 ± 0.70
OSAHS 重度组	23	213.1 ± 38.7	45.9 ± 7.6	3.97 ± 0.84
<i>F</i> 值		10.895 ^①	12.527 ^②	129.997 ^③
<i>P</i> ₁ 值		0.002	0.037	0.00
<i>P</i> ₂ 值		0.00	0.00	0.00

注:组间差异采用单因素方差分析,①②③分别为 VEGF、TNF-α、SpO₂ < 0.9 时间的组间比较,均 *P* < 0.01, *P*₁ 为轻、中度组比较结果, *P*₂ 为轻、重度组比较结果

表 2 重度组患者治疗前后指标变化

组别	例数	AHI(次/h)	SpO2(%)	VEGF(pg/mL)	TNF-α(pg/mL)
治疗前	23	54.4 ± 10.5	58 ± 6	213.1 ± 38.7	45.9 ± 7.6
治疗后	23	25.3. ± 6.7	77 ± 8	133.4 ± 33.2	31.3 ± 5.8
<i>P</i> 值		0.042	0.003	0.0408	0.036

3 讨论

OSAHS 病理生理的表现主要是低氧血症,当机体处于缺氧状态时可上调低氧诱导因子(HIF-1),诱导多种与低氧相关的细胞因子表达,其中与 OSAHS 的临床症状、发病

机制及并发症相关的细胞因子主要有 VEGF、TNF-α。研究表明 VEGF 的升高是机体对持续缺氧的一种适应,可反映机体的缺氧状况。长期缺氧还可引起免疫系统活性改变,上调单核细胞对 TNF-α 的合成,使 TNF-α 产生增多。OSAHS 可由于反复出现呼吸暂停及低通气,而出现低氧状况,当呼吸

暂停及低通气未得到控制时,可出现波动性血氧饱和度下降,而诱导 VEGF、TNF- α 表达,在血管增加,改善缺氧的同时,可能增加心血管疾病的风险,并加重睡眠呼吸暂停。

VEGF 是一种多功能细胞生长因子,具有促进血管内皮细胞的分裂增生和增加血管通透性两大功能,其形成包括一个相互调节的网络系统,受许多正向与负向调节信号之间平衡的严密控制。机体在低氧或缺血条件下可以活化 VEGF 基因的转录和增加 VEGF mRNA 的稳定性,并上调低氧诱导因子 1(HIF-1)的表达,使 VEGF 表达增加,从而促进血管新生,增加氧输送能力^[2]。睡眠时缺氧及低氧血症的频繁发作是 OSAHS 的主要特点,组织对缺氧最突出的代偿反应是血管增生,以增加血供来缓解缺氧,OSAHS 患者缺氧引起 VEGF 生成增加已被试验所证实^[3]。研究表明,OSAHS 患者反复缺氧和促炎细胞因子的激活是导致 VEGF 表达和内皮细胞增殖增加的原因^[4]。睡眠呼吸暂停患者血浆或血清中均可检测出 VEGF,VEGF 在 OSAHS 患者体内升高具有促进血管增生,增加对组织的氧输送能力的作用,因而有研究者认为可能是机体对睡眠缺氧的一种反应^[5]。本研究中中、重度组患者血清 VEGF 显著高于轻度组($P < 0.05$),重度 OSAHS 患者经 nCPAP 治疗 1 周后血清 VEGF 水平显著降低,与治疗前比较,有统计学意义($P < 0.05$)。VEGF 具有诱导血管生成,以增加血供,缓解组织缺氧的作用,这是对机体有利的一面。但过量的 VEGF 可能导致血管中膜和内膜增厚,弹性下降,血管腔狭窄或闭塞,肺细小动脉肌性化引起低氧性肺动脉高压^[6],通过促进血管内皮细胞对低密度脂蛋白(LDL)的通透性引起动脉粥样硬化的发生^[7]。因此,VEGF 可以反映机体缺氧的状态,同时推测 VEGF 可能在缓解 OSAHS 患者缺氧的同时,增加了 OSAHS 患者发生心血管疾病的潜在风险,至于 VEGF 在增加到什么程度患心肺血管疾病的危险性会增加,还有待进一步的研究。

TNF- α 是有着广泛生物活性的细胞因子,是重要的促睡眠物质,对生理睡眠有调节作用,同时是免疫和炎症反应的重要调节

因子。高水平的 TNF- α 可直接损伤内皮细胞,造成内皮功能失调^[8],并通过促进炎症过程,如增加黏附分子的产生,参与动脉粥样硬化的形成。OSAHS 患者睡眠时反复缺氧可上调单核细胞对 TNF- α 的合成,使 TNF- α 产生增多,TNF- α 不仅在动脉粥样硬化和睡眠的调节中起重要作用,还在 OSAHS 的发病中起作用,循环中增加的 TNF- α 水平可导致呼吸肌张力减弱和收缩功能异常,而加重睡眠呼吸暂停,引起恶性循环^[9]。TNF- α 对 OSAHS 病理生理的影响主要表现在以下几个方面:① TNF- α 是重要的促睡眠物质,可引起白天嗜睡和疲劳症状。② 升高的 TNF- α 水平可引起呼吸肌功能异常,加重睡眠时呼吸暂停的发生。③ TNF- α 水平升高导致慢波睡眠增加。④ 直接损伤内皮细胞,造成内皮功能失调,通过促进炎症过程,如增加黏附分子的产生参与动脉粥样硬化的形成。本研究中中、重度组患者血清 TNF- α 水平均显著高于轻度组($P < 0.05$)。重度组经 nCPAP 治疗 1 周后,患者睡眠质量显著改善,血清 TNF- α 水平显著降低,与治疗前比较有显著性差异($P < 0.05$),这与文献报道一致。

总之,临床上主要是采用呼吸暂停低通气指数(AHI)、最低血氧饱和度(LSpO₂)及平均血氧饱和度(MSpO₂)来评价 OSAHS 的严重程度,这些评价指标均存在不足,AHI 是反映患者的呼吸暂停低通气频次,未能表达单个呼吸事件持续的时间;同样 LSpO₂ 和 MSpO₂ 亦是某个时间点和某次的血氧情况,并未真实反映机体持续、全面的血氧情况。VEGF、TNF- α 受低氧的诱导上调表达,可较为全面、真实的反映机体的缺氧状况。因此,对在临床上诊断有着重要意义。

参考文献:

- [1] 中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸疾病学组.阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(草案)[J].中华结核和呼吸杂志,2002,25(4):195-198.
- [2] 汪学群,张永兴.阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者肺动脉高压及对心脏结构和功能的影响[J].中国煤炭工业医学杂志,2007,7(9):887-889.

- [3] 吴波. 急性心肌梗死患者血清血管内皮生长因子与一氧化氮检测的意义[J]. 实用诊断与治疗杂志, 2008, 22(6): 440-442.
- [4] 牛刘辉国, 刘座, 熊盛道. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与白细胞介素-6和肿瘤坏死因子关系的研究[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2008, 23(1): 178-179.
- [5] Minoguchi K, Tazaki T, Yokoe T, et al. Elevated production of tumor necrosis factor- α by monocytes in patient S with obstructive sleep apnea syndrome [J]. Chest, 2004, 1(26): 1473-1479.
- [6] Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure [J]. Circulation, 2008, 107(8): 1129-1134.
- [7] 王东, 刘颖, 宋艳红, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者嗜睡程度与细胞因子水平的关系[J]. 国际呼吸杂志, 2007, 27(18): 1375-1376.
- [8] Alberti A, Sarchielli P, Gallinella E, et al. Plasma cytokine levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome: a preliminary study [J]. J Sleep Res, 2008, 12(4): 305-311.
- [9] Harly G, Xiaobing Ye, Wilson D, et al. Chronic intermittent hypoxia activates nuclear factor KB in cardiovascular tissues in vivo [J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2006, 343(11): 591-596.

(修回日期: 2010-05-24)

· 临床报道 ·

儿童阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 手术前后 24 h 动态心电图监测比较

徐 幼, 陆中友, 梁国庆

(自贡市第四人民医院耳鼻咽喉头颈外科, 四川 自贡 643000)

摘要: 目的 探讨儿童阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome, OSAHS) 对儿童心率的影响。方法 对 20 例住院的 OSAHS 患儿进行手术前和手术后的 24 h 动态心电图监测, 并进行对比。结果 20 例患儿手术前和手术后 24 h 动态心电图显示手术后心率较术前明显减慢, 术后心率下降。结论 儿童阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征有可能导致心律失常, 使心率增快。

关键词: 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征; 儿童; 动态心电图; 心率监测

中图分类号: R766.4

文献标识码: B

文章编号: 1007-1520(2010)04-0290-03

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (OSAHS) 是儿童的常见病, 肥胖、小下颌畸形、扁桃体肥大、腺样体肥大、肥大性鼻炎是其常见病因。OSAHS 导致反复发作的低氧血症或高碳酸血症, 睡眠结构紊乱, 成人患者常有睡眠打鼾、张口呼吸、呼吸暂停、晨起头昏、白天嗜睡、疲劳、记忆力下降等临床表现; 儿童患者有遗尿、夜间哭闹、易醒、睡眠不安、生长发育迟缓、智力低下等。OSAHS 对儿童的心率有何影响未见报道, 为

了探索儿童 OSAHS 对心率的影响, 我科对 20 例 OSAHS 患儿进行手术前和手术后 24 h 动态心电图监测, 现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本组 20 例病例中, 男 13 例, 女 7 例; 年龄 3 ~ 13 岁, 中位年龄 5.5 岁, 病程 0.5 ~ 10 年。其中双侧扁桃体 III° 肥大 20 例, 腺样体肿大 20 例。合并慢性鼻-鼻窦炎 15 例, 分泌性中耳炎 2 例, 腺样体面

容 1 例,反复上呼吸道感染 10 例。

所有患儿均有睡眠打鼾、张口呼吸、憋气、夜间睡眠不安、易哭闹、惊醒等,其中伴鼻阻、鼻流脓涕 15 例,咽部不适、异物感、咳痰 12 例,听力下降 2 例。电测听示中度传音性耳聋,骨气导差 30 dB。3 例患者两侧扁桃体在中线相触,患儿进食、吞咽、呼吸均感困难,患儿不愿进食,吞咽缓慢,身材瘦小,发育不良,行为幼稚。

1.2 检测方法

1.2.1 多导睡眠监测 20 例患儿术前均行多导睡眠监测(PSG),其中轻度 3 例,中度 14 例,重度 3 例。鼻咽侧位 X 片显示 20 例腺样体均肿大,鼻咽侧位 X 片上腺样体厚度(A)/鼻咽腔前后宽度(N), >0.61)。前鼻孔检查可见粉红色腺样体组织堵塞后鼻孔。OSAHS 的诊断参考 2007 年乌鲁木齐会议指南^[1]。

1.2.2 术前 24 h 动态心电图监测 术前最低心率 68 次/min,最高心率 176 次/min,平均心率 118 次/min。最高心率发生在午夜 12 点至凌晨 5 点 14 例(70%),发生在晚上 10~12 点 6 例(30%)。4 h 心律失常 16 例(80%);窦性心动过速伴窦性心率不齐 12 例;偶发早搏 4 例,其中房性早搏 2 例,室性早搏 2 例。

1.3 治疗方法

所有患儿均在全麻下经口腔插管静脉复合麻醉,行扁桃体切除+腺样体刮除术。其中单纯经 0°鼻内镜从前鼻孔采用切割器切除腺样体 3 例,用导尿管经口腔悬吊软腭暴露鼻咽腔腺样体刮除 14 例,两种方法联合径路 3 例。19 例一次性完成,1 例行两次完成。

2 结果

术后 1 个月随访,20 例患儿中 19 例睡眠打鼾、张口呼吸、憋气、夜间睡眠不安症状均消失,1 例因腺样体刮除不到位,术后鼻阻、张口呼吸、流脓涕症状无改善行第 2 次手术。鼻阻、流脓涕明显减轻 13 例;咽部不适、异物感、咳痰症状消失 10 例,好转 2 例。上呼吸道感染症状明显减轻,2 例

听力下降患儿听力明显提高,纯音测听骨气导基本恢复到正常水平。

术后 1 个月复查 24 h 动态心电图:术后最低心率 57 次/min,最高心率 153 次/min,平均心率 105 次/min。术后最低心率较术前平均下降 11 次/min,最高心率下降 23 次/min,平均心率下降 13 次/min。术后 24 h 心电监测心律失常由术前的 16 例下降为 2 例。

考虑患者经济原因本组病例术后未行多导睡眠监测。

3 讨论

3.1 儿童生理心率

小儿由于新陈代谢旺盛,身体组织需要更多的血液供应,心率较成人相对要高,而心脏每次搏出量有限,只有增加搏动次数以满足需要。同时,儿童期迷走神经兴奋性较低,交感神经占优势,故心搏易加速。随着年龄的增长心率逐渐减慢,新生儿平均 120~140 次/min,1 岁以内 110~130 次/min,2~3 岁 100~120 次/min,4~7 岁 80~100 次/min,8~10 岁 70~90 次/min,儿童脉搏数极不稳定,但睡眠时不减慢者,应怀疑有器质性病变^[2]。

3.2 OSAHS 对儿童心率的影响

部分 OSAHS 患儿在常规的体格检查中显示其心血管系统正常,而超声检查发现心脏射血分数明显下降,24 h 心电图发现夜间心律失常^[3]。本组资料中患儿的平均心率较正常同龄儿童快 10~15 次/min,术后心率下降 10~13 次/min。OSAHS 患儿由于长期缺氧导致肺血管收缩,最终可能发展为重度肺动脉高压、肺心病、呼吸困难^[4]。由于长期缺氧,为了缓解机体缺氧状况,以增加心输出量,从而致使心率增快,增加心脏负担,这可能是 OSAHS 患儿心率增快的原因。本组患儿因经济原因术前和术后未行心脏彩超检查对比,无法对心脏功能进行评估,成为本次实验的遗憾。

3.3 OSAHS 对儿童的危害

OSAHS 患儿由于夜间反复憋气、呼吸暂停,机体长期处于慢性缺氧状态,夜间的低

氧血症和高碳酸血症可引起多系统病变,如不及时治疗可对儿童的生长发育产生重要影响,导致颌面部畸型,严重者甚至可危及生命。

本组 3 例 OSAHS 儿童因扁桃体超Ⅲ°肿大,患儿口腔相对狭窄,扁桃体在中线相触,口咽腔拥堵,安静时患儿表现为呼吸困难,活动时加重,患儿不愿活动,吞咽困难,而不愿进食,或将食物含于口中不能吞下,而家长则认为系患儿脾胃弱,食欲不振,生长发育不良,多次就诊中医无效。术后 1 个月随访,患儿进食吞咽正常,食欲明显提高,由术前的不愿活动变得活泼好动,生长发育趋于良好。

儿童 OSAHS 的发病率较高,据文献报道发病率在 1% ~ 10%,发病的高峰年龄为 4 ~ 6 岁,本组资料与之相符^[5]。其常见原因是腭扁桃体肥大和腺样体肥大,部分患者合并鼻-鼻窦炎或变态反应性阻塞疾病,或患儿同时合并重度肥胖也是儿童 OSAHS 的发病的常见原因。其他较少见的病因有鼻腔狭窄、后鼻孔闭锁、下颌后缩、小颌畸型、舌体肥大等也成为儿童 OSAHS 的发病的因素。

3.4 儿童 OSAHS 的诊断

成人 OSAHS 已得到广泛的认识,但儿童 OSAHS 目前尚未引起足够的重视,临床上容易导致漏诊、误诊。目前对儿童 OSAHS 的诊断主要根据病史、临床表现、扁桃体肿大、多导睡眠监测、小儿纤维鼻咽喉镜、鼻咽侧位 X 片、声导抗检查等。由于 OSAHS 患儿的临床表现复杂多样,家长又缺乏对此疾病的正确认识,可能因其中某一症状而就诊于儿科、中医科。本组 20 例患儿入院前

均曾有就诊儿科,其中 3 例多次就医于中医科,2 例曾就医于神经内科。

目前对扁桃体腺样体肥大的儿童 OSAHS 手术治疗仍是一线的治疗方案,绝大多数患儿可获得满意的疗效。如果存在下鼻甲肥大可同时处理下鼻甲,减轻鼻腔阻力。合并慢性鼻-鼻窦炎,经手术切除扁桃体、腺样体后,再经正确的抗炎治疗,大部份患者可得到治愈。对合并有分泌性中耳炎患儿应积极处理中耳积液,必要时可行鼓室置管术。

儿童 OSAHS 是一种严重危害儿童身心健康、导致多种疾病、影响儿童生长发育的疾病,同时也是导致儿童心律紊乱的原因之一,应引起临床医生的高度重视。

参考文献:

- [1] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编委会,中华医学会耳鼻咽喉科分会. 儿童阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊疗指南草案(乌鲁木齐)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2007,42(2): 83-84.
- [2] 王慕狄主编. 面向 21 世纪教程教材,全国高等医药院校教材儿科学[M]. 第 5 版. 北京:人民卫生出版社,2002,287.
- [3] 林忠辉. 耳鼻咽喉科与阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2006,41(2): 154-157.
- [4] 刘大波,仇书要,钟建文,等. 伴高危因素儿童阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的手术治疗[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2008,43(12): 924-928.
- [5] Section on Pediatric, Pulmonology subcommittee on Obstructive Sleep Apnea Syndrome. American Academy Of Pediatrics. Clinical Practice guideline: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome[J]. Pediatrics, 2002, 109(4): 704-771.

(修回日期:2010-05-07)