

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者认知障碍的研究进展

张 鹏,赵忠新*

(第二军医大学长征医院神经内科,上海 200003)

[摘要] 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)可引起患者认知障碍,其发生机制主要与睡眠结构紊乱以及慢性反复性可逆性低氧有关,而缺氧敏感区脑组织的病理改变则可能是认知障碍产生的病理基础。初步研究表明 OSAHS 认知障碍表现为全面认知功能缺损,且可能与阿尔茨海默病(AD)有一定的相关性。近年来,神经影像技术的应用拓展了认知功能的评估手段,但仍有待建立一套特异性高、操作性强的临床评价体系。早期积极治疗 OSAHS 可减缓认知障碍的发生,但仍缺乏认知障碍的针对性治疗。儿童 OSAHS 的发病并不少见且可能影响到儿童的认知行为发育,需引起足够的重视。

[关键词] 睡眠呼吸暂停,阻塞性;通气不足;认知障碍

[中图分类号] R 338.63 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2007)04-0434-04

Cognitive disorders in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome: a review of literature

ZHANG Peng, ZHAO Zhong-xin* (Department of Neurology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China)

[ABSTRACT] Patients possibly incur cognitive disorders when they suffer from obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS). The pathogenesis of OSAHS is mainly associated with turbulence of sleep structure and chronic episodic hypoxia during sleep, and the pathological changes in cerebral areas hypersensitive to hypopnea may be responsible for cognitive dysfunction. It has been preliminarily showed that cognitive disorder in OSAHS is a generalized cognitive impairment and is possibly associated with Alzheimer's disease (AD). Recently, measures for cognitive evaluation have been improved by the application of the neuroimage; however, to build a highly specific, maneuverable evaluation system still demands more exertion. Despite the fact that early remedies for OSAHS may slow down the cognitive dysfunction, there still lacks specialized treatment for cognitive disorders. OSAHS is not rare in children and it can affect their cognitive function, which demands more attention.

[KEY WORDS] sleep apnea, obstructive; hypoventilation; cognition disorders

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2007, 28(4): 434-437]

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS) 是睡眠期间反复出现短暂、可逆的上气道狭窄或阻塞,引起呼吸暂停或低通气,有时伴有鼾声,同时引起白天过度嗜睡表现的一组症候群。确立诊断通常需要在连续 7 h 的多导睡眠图 (polysomnogram, PSG) 描记中记录到每小时 5 次或 5 次以上、每次持续 10 s 或以上的呼吸暂停或低通气。OSAHS 在儿童及成年人中均有一定的患病率。Redline 等^[1] 进行的流行病学调查结果表明,社区中 18 岁以下儿童符合 OSAHS 诊断指标的达 2%。2002 年上海市医学会呼吸学分会睡眠呼吸疾病学组^[2] 利用问卷加便携式 PSG 设备筛查了 9 600 例 30 岁以上的上海地区居民,保守估计 OSAHS 患病率为 3.62%。另外 OSAHS 的发病也存在性别差异,男性患病比例高于女性^[3]。除了引起睡眠障碍,日间嗜睡,以及增加高血压、心脑血管疾病发生率,OSAHS 还对患者的认知功能有明显影响。过去常把 OSAHS 患者出现的认知障碍当作一种症状来看待,缺乏系统的认识。近年来随着对 OSAHS 认识的深入以及对 OSAHS 患者中认知障碍发生机制的研究,更多的学者开始把 OSAHS 认知障碍作为独立的研究对象。本文就近年 OSAHS 认知障碍的研究进展综述如下。

1 OSAHS 认知障碍的表现

1.1 OSAHS 认知障碍的一般表现 认知功能是人类高级神经活动的重要组成部分,涵盖的范围较广,包括定向、注意、集中、警觉、记忆、学习、计算、语言、理解、判断、逻辑推理、行为以及执行等多个方面。人们对 OSAHS 认知障碍的研究起步较晚,在初期的研究中,Findley 等^[4] 指出 OSAHS 患者存在全面的认知功能减退,以记忆、注意、集中、判断、警觉、执行等功能损害为主,其研究结果被较多的人接受和认同,但是也有不同观点。Beebe 等^[5] 回顾了 2001 年的资料并采用 Meta 分析后指出,OSAHS 主要表现为警觉、执行功能和运动协调方面的认知障碍,而智能、语言障碍则属于相对次要地位,因此建议医师们更应当关注 OSAHS 患者警觉、执行、协调等能力的减退。

[基金项目] 上海市科技发展基金(024119029);第二军医大学长征医院“三重三优”学科人才建设基金(2005312)。Supported by Shanghai Science and Technology Development Foundation(024119029) and the Key Superior Program of Changzheng Hospital(2005312).

[作者简介] 张 鹏,硕士生。E-mail: campele@vip.sina.com

* Corresponding author. E-mail: zhaozx@medmail.com.cn

1.2 OSAHS 认知障碍与阿尔茨海默病 老年人的 OSAHS 认知障碍可能与阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD) 有关。Janssen 等^[6]发现 AD 患者睡眠呼吸紊乱的患病率较非 AD 老年人高,而且严重程度与认知障碍程度相关。Gehrman 等^[7]研究也发现睡眠呼吸紊乱与 AD 有关,特别是与 AD 晚期某些不安症状有一定的相关性。在 AD 的研究过程中,有人提出对于没有确诊为 AD 的早期认知障碍应诊断为轻度认知障碍 (mild cognitive impairment, MCI),后者包含了一套较强的临床诊断指标^[8],适用于 AD 早期临床前诊断和干预治疗使用。笔者认为,对于老年人 OSAHS 认知障碍采用 MCI 概念,有利于提高对 OSAHS 认知障碍的防范水平,并为进行 OSAHS 认知障碍的早期临床诊断和干预治疗提供依据。

2 OSAHS 认知障碍的可能机制

通常认为 OSAHS 患者睡眠结构紊乱和反复的血氧饱和度下降是认知障碍出现的重要原因。OSAHS 患者睡眠结构紊乱包括有效睡眠时间减少,觉醒次数增加,深度睡眠以及快动眼 (REM) 睡眠减少等,对认知功能都产生影响;而 OSAHS 患者反复发生的低氧血症会导致多器官的损害,尤其是氧需求量较大的中枢神经系统。研究^[4]发现有低氧血症的 OSAHS 患者比无低氧血症者的认知功能损害更加明显,损害程度与患者夜间血氧饱和度和白天氧分压呈明显相关。Morisson 等^[9]利用脑电图 (EEG) 对 OSAHS 患者进行监测发现在最易发生呼吸暂停的 REM 睡眠时期,OSAHS 患者额叶、中央和顶叶的 EEG 频率减慢,觉醒状态下整个皮质 EEG 频率均减慢且与夜间 SaO₂ 下降存在正相关,这一结果可以解释 OSAHS 患者神经心理功能的广泛缺陷。通过高灵敏的影像技术可以发现部分 OSAHS 患者脑部细微结构中的损害,这种检查发现的前额部的损害可能是 OSAHS 认知障碍患者认知障碍的病理基础^[10]。低氧对神经系统特别是对海马的损害是导致认知障碍的重要因素,尤其是记忆功能障碍的重要原因。在动物试验中,Gozal 等^[11]利用慢性反复缺氧的大鼠模型 (EHYP 模型) 进行水迷宫实验,发现 EHYP 模型在水迷宫中找到水下平台所需的时间和路径延长,而利用免疫组织化学技术在海马 CA1 区和皮质 Cx 区标记到的凋亡细胞数目增加,而海马 CA3 区没有相应变化。以上结果说明慢性反复缺氧主要损害学习、记忆功能,影响空间结构的认知能力,但不影响感觉运动系统。神经影像学的观察也证实了 OSAHS 患者海马萎缩,而且发现海马的体积与记忆功能的改变存在线性正相关^[12]。进一步利用磁共振频谱分析技术 (MRS) 观察 OSAHS 患者海马区的代谢变化,发现在反复低氧过程中海马的肌酸代谢水平增加^[13],这种改变与缺血预适应 (ischemic preconditioning) 相似,提示海马对低氧敏感性较高,在 OSAHS 患者中容易受累。

现有研究表明 OSAHS 具有很强的遗传背景^[14-16],但是其认知障碍相关的遗传与分子生物学机制目前研究尚不充分。OSAHS 认知障碍与 APOE 基因携带者之间存在相关性^[17-18],而且 O'Hara 等^[19]推测 APOE 基因携带与 OSAHS 老年患者记忆功能存在负相关。此外,国内徐雁等^[20]发现

OSAHS 患者体内胰岛素样生长因子 I (IGF-I) 水平降低,并且可能是其认知功能障碍的分子机制之一。

3 OSAHS 认知障碍的早期诊断

OSAHS 诊断的客观指标仍依赖多导睡眠图 (PSG)。由于检查方式的限制,在大规模筛查中常常配合使用一些睡眠量表以提高 OSAHS 的诊断效率。常用的如爱泼沃斯嗜睡量表 (epworth sleepiness scale, ESS)、匹兹堡睡眠质量指数 (Pittsburgh sleep quality index, PSQI) 等。但是针对 OSAHS 设立的诊断指标并不能充分体现认知的缺损状况,还需要其他的方法评价 OSAHS 的认知障碍。

3.1 认知能力的神经心理评估 韦氏智能量表 (Wechsler adult intelligence scale, WAIS) 可以进行全面的智力水平及操作能力评价。简易智力状态检查 (mini mental state examination, MMSE) 可以评价受试者的方位定向、执行、短时记忆、视觉空间认知、结构模仿以及语言复述能力,由于简便易用适合较大范围的筛查,但是对轻度认知损害的灵敏度不高。其记忆、空间认知、模仿等项目得分尚不能完全反映相应的认知状况。对于执行功能的评价可以采用威斯康辛卡片分类测验 (Wisconsin Card Sorting Test),它能够反映受试者额叶执行功能。符号数字测验可检查学习联想能力、视觉运动的精细动作以及持久能力和操作速度。

记忆能力的检查方法众多,如韦氏记忆量表 (Wechsler Memory Scale, WMS),其结果还可以变换为记忆商 (memory quality)。国内龚耀先于 1980 年对 WMS 修订的中文版 (WMS-RC) 以及 1993 年修订的中国-韦氏儿童力量表 (WICS-CR) 可以对不同年龄阶段的 OSAHS 进行评价,目前较为常用。另外许淑莲等编制的临床记忆量表,对老年 OSAHS 患者应用表现出较好的信度和效度。对于老年人认知障碍的评价还可以辅以总体衰退量表 (global deterioration scale, GDS)、临床痴呆量表 (clinical dementia rating, CDR) 等。

3.2 神经电生理检测评价 早期有人利用 EEG 对 OSAHS 进行监测发现呼吸暂停与皮质 EEG 改变有关^[9],但是 EEG 改变与认知缺损的相关性仍然缺乏依据。

事件相关电位 (event related potential, ERP) 是目前较为公认的反映认知功能的指标。Sangal 等^[21-23]的一系列研究表明:OSAHS 低氧血症患者的视觉和听觉 P300 潜伏期较正常人延长,听觉 P300 波幅也有所下降,视觉 P300 潜伏期在不同类型和程度的睡眠呼吸紊乱中表现不同,因此认为事件相关电位 P300 异常可反映严重 OSAHS 认知功能损害;利用视觉和听觉 P300 检查还发现重度和极重度的 OSAHS 患者,即使缺乏日间嗜睡症状,其 P300 潜伏期仍比正常组明显延长。国内学者彭冰等^[24]的研究也证实 OSAHS 对皮质功能的影响也可以通过诱发电位的异常表现出来。

3.3 影像学对 OSAHS 认知障碍的评价 如前所述 MR 技术可以形象地了解海马部位的结构改变或者代谢变化,而这些变化与 OSAHS 认知障碍均有相关性。最近的研究发现功能磁共振 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) 可以在认知障碍的检测中发挥作用,并开始参与 MCI 和 AD 的

评价。神经影像学对 OSAHS 认知障碍的评估证实了 OSAHS 患者认知损害相关的病理结构变化,但还不能作为一种系统的认知评估手段。

4 OSAHS 认知障碍的治疗及预后

OSAHS 认知障碍的治疗,最基本的治疗原则是解决睡眠时的气道阻塞。针对这一问题目前常用的手段主要是持续气道正压通气 (continuous positive airway pressure, CPAP) 和各种以扩大气道通径为目的的手术或器械治疗,如悬雍垂腭咽成形术 (uvulopalatopharyngoplasty, UPPP) 及其改良术式。考虑到手术治疗后有相当数量的患者存在复发问题,目前多数学者仍然倾向于使用 CPAP,而只是在 CPAP 抵抗或由明显的鼻咽病理改变引起的气道阻塞时才建议患者考虑手术治疗。

多项研究证实 CPAP 治疗可以恢复 OSAHS 认知障碍患者的认知异常^[10,25-26]。但对于有些患者而言,认知功能的缺损将会是永久的^[10],因此普遍认为早期应用 CPAP 干预治疗可以防止或延缓 OSAHS 认知障碍的出现。但是近来研究发现部分接受有效 CPAP 治疗的患者仍然出现持久性的认知障碍。Staats 等^[27]在对 OSAHS 患者接受 CPAP 处理的对照研究中发现,接受 CPAP 处理的患者和对照组之间脑源性神经营养因子 (BDNF) 的分泌水平之间没有显著差异,而 BDNF 则是参与认知和记忆的重要神经营养因子,这一现象似乎提示 OSAHS 认知障碍的出现不是单一的缺氧因素,因此单一的 CPAP 治疗也不能解决所有的问题。

对于轻、中度的 OSAHS 患者以及不能耐受 CPAP 和手术治疗的,药物治疗仍然是一种可以选择的手段,但是目前的研究还没有发现疗效确切的药物。Smith 等^[28]利用循证医学的手段对 2005 年 7 月以前的资料进行分析,结果显示依色林 (physostigmine) 和米氮平 (mirtazapine) 较安慰剂可以降低异常的呼吸紊乱指数 (AHI) 水平,但是缺乏症状改变的数据来佐证治疗效果。而帕罗西丁 (paroxetine) 和乙酰唑胺 (acetazolamide) 可以减少 AHI,但不能有效改善日间症状,且使用者存在对药物耐受的问题。普罗替林 (proprityline) 可以使 2/3 的患者出现症状改善,但并没有改变呼吸暂停的出现频率。而黄体酮 (progesterone)、可乐定 (clonidine)、咪拉地尔 (mibefradil)、西拉普利 (cilazapril)、丁螺环酮 (buspirone)、氨茶碱 (aminophylline)、胆茶碱 (theophylline)、多沙普仑 (doxapram)、枢复宁 (ondansetron) 以及沙贝鲁唑 (sabeluzole) 均无肯定疗效。近年来,中枢神经兴奋药物莫达非尼 (modafinil) 因能够改善睡眠剥夺对象的执行能力和警觉水平而逐步受到重视^[29],并被美国 FDA 批准用于 OSAHS 的辅助治疗^[30]。在欧美的一些研究中,莫达非尼配合 CPAP 治疗有良好的耐受性^[31-32],但是疗效尚需长期试验评定。此外,一些新型的 5-羟色胺受体激动剂^[33-34]正在进一步的试验之中,如果能够进一步减少其副作用将是一种具有治疗前景的药物。

5 儿童 OSAHS 的认知障碍

儿童的 OSAHS 及其引起的认知障碍近来逐步受到关

注。儿童由于处于发育阶段,各年龄段认知和智力水平发育并不均衡,因此患 OSAHS 后认知障碍的发生和预后也有所不同。受 OSAHS 困扰的儿童较正常儿童容易出现认知障碍,而呼吸障碍的程度、所处的年级以及学校的干预等因素均易对认知产生影响^[35]。Bass 等^[36]在对 1966~2000 年间 (部分资料扩展到 2003 年) 的资料进行回顾研究后指出,睡眠呼吸紊乱以及先天性心脏病两者引起的慢性反复的可逆的低氧会对儿童的认知行为发展以及学业产生影响,这种情况的出现甚至在中度水平的缺氧就可以出现。但是另一项类似的研究^[37]却认为儿童睡眠呼吸紊乱和认知以及行为异常之间的相关性仍缺乏证据,因此对于儿童 OSAHS 认知障碍的研究仍需要进一步深入。

6 结 语

OSAHS 认知障碍的研究只有近 20 年的时间,很多领域的研究尚不完善。进一步确定遗传因素在 OSAHS 认知障碍中的作用以及是否存在除缺氧之外的致病机制将是研究的重点方向之一。而探索出一套健全且具有临床可操作性的评价体系必然对认知障碍的诊断和干预产生积极影响。在针对 OSAHS 治疗的同时,应当考虑到认知障碍存在的可能性并进行统筹治疗,莫达非尼等药物的研发向我们展示了药物治疗在这一领域似乎又出现了新的契机。

[参 考 文 献]

- [1] Redline S, Tishler P, Aylor J, et al. Prevalence and risk factors for sleep disordered breathing in children[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997, 155: A843.
- [2] 上海市医学会呼吸病学分会睡眠呼吸疾病学组. 上海市 30 岁以上人群阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征流行病学调查[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2003, 26: 268-272.
- [3] Jordan A S, McEvoy R D. Gender differences in sleep apnea: epidemiology, clinical presentation and pathogenic mechanisms[J]. *Sleep Med Rev*, 2003, 7: 377-389.
- [4] Findley L J, Barth J T, Powers D C, et al. Cognitive impairment in patients with obstructive sleep apnea and associated hypoxemia[J]. *Chest*, 1986, 90: 686-690.
- [5] Beebe D W, Groesz L, Wells C, et al. The neuropsychological effects of obstructive sleep apnea: a meta-analysis of norm-referenced and case-controlled data[J]. *Sleep*, 2003, 26: 298-307.
- [6] Janssen J P, Pautex S, Hilleret H, et al. Sleep disordered breathing in the elderly[J]. *Aging (Milano)*, 2000, 12: 417-429.
- [7] Gehrman P R, Martin J L, Shochat T, et al. Sleep-disordered breathing and agitation in institutionalized adults with Alzheimer disease[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2003, 11: 426-433.
- [8] Petersen R C, Smith G E, Waring S C, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome[J]. *Arch Neurol*, 1999, 56: 303-308.
- [9] Morisson F, Lavigne G, Petit D, et al. Spectral analysis of wakefulness and REM sleep EEG in patients with sleep apnoea syndrome[J]. *Eur Respir J*, 1998, 11: 1135-1140.
- [10] El-Ad B, Lavie P. Effect of sleep apnea on cognition and mood

- [J]. *Int Rev Psychiatry*, 2005, 17: 277-282.
- [11] Gozal D, Daniel J M, Dohanich G P. Behavioral and anatomical correlates of chronic episodic hypoxia during sleep in the rat [J]. *J Neurosci*, 2001, 21: 2442-2450.
- [12] Gale S D, Hopkins R O. Effects of hypoxia on the brain; neuroimaging and neuropsychological findings following carbon monoxide poisoning and obstructive sleep apnea [J]. *J Int Neuropsychol Soc*, 2004, 10: 60-71.
- [13] Bartlett D J, Rae C, Thompson C H, et al. Hippocampal area metabolites relate to severity and cognitive function in obstructive sleep apnea [J]. *Sleep Med*, 2004, 5: 593-596.
- [14] Taheri S, Mignot E. The genetics of sleep disorders [J]. *Lancet Neurol*, 2002, 1: 242-250.
- [15] Gaultier C. Obstructive sleep apnea syndrome and genetics [J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2003, 159(11 Suppl): 6S98-6S 101.
- [16] Palmer L J, Redline S. Genomic approaches to understanding obstructive sleep apnea [J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2003, 135(2-3): 187-205.
- [17] Kadotani H, Kadotani T, Young T, et al. Association between apolipoprotein E epsilon4 and sleep-disordered breathing in adults [J]. *JAMA*, 2001, 285: 2888-2890.
- [18] Gottlieb D J, DeStefano A L, Foley D J, et al. APOE epsilon4 is associated with obstructive sleep apnea/hypopnea: the Sleep Heart Health Study [J]. *Neurology*, 2004, 63: 664-668.
- [19] O'Hara R, Schroder C M, Kraemer H C, et al. Nocturnal sleep apnea/hypopnea is associated with lower memory performance in APOE epsilon4 carriers [J]. *Neurology*, 2005, 65: 642-644.
- [20] 徐雁, 李舜伟, 黄席珍, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者的认知障碍与胰岛素样生长因子- I 间的关系 [J]. *中华医学杂志*, 2002, 82: 1388-1390.
- [21] Sangal R B, Sangal J M. P300 latency: abnormal in sleep apnea with somnolence and idiopathic hypersomnia, but normal in narcolepsy [J]. *Clin Electroencephalogr*, 1995, 26: 146-153.
- [22] Sangal R B, Sangal J M, Belisle C. Longer auditory and visual P300 latencies in patients with narcolepsy [J]. *Clin Electroencephalogr*, 1999, 30: 28-32.
- [23] Sangal R B, Sangal J M. Obstructive sleep apnea and abnormal P300 latency topography [J]. *Clin Electroencephalogr*, 1997, 28: 16-25.
- [24] Peng B, Li S W, Kang H, et al. Cognitive and emotional impairment in obstructive sleep apnea syndrome [J]. *Chin Med Sci J*, 2004, 19: 262-265.
- [25] Ferini-Strambi L, Baietto C, Di Gioia M R, et al. Cognitive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea (OSA): partial reversibility after continuous positive airway pressure (CPAP) [J]. *Brain Res Bull*, 2003, 63: 87-92.
- [26] Aloia M S, Ilniczyk N, Di Dio P, et al. Neuropsychological changes and treatment compliance in older adults with sleep apnea [J]. *J Psychosom Res*, 2003, 54: 71-76.
- [27] Staats R, Stoll P, Zingler D, et al. Regulation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) during sleep apnoea treatment [J]. *Thorax*, 2005, 60: 688-692.
- [28] Smith I, Lasserson T J, Wright J. Drug therapy for obstructive sleep apnoea in adults [DB]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, (2): CD003002.
- [29] Wesensten N J. Effects of modafinil on cognitive performance and alertness during sleep deprivation [J]. *Curr Pharm Des*, 2006, 12: 2457-2471.
- [30] Ballon J S, Feifel D. A systematic review of modafinil: potential clinical uses and mechanisms of action [J]. *J Clin Psychiatry*, 2006, 67: 554-566.
- [31] Schwartz J R, Hirshkowitz M, Erman M K, et al. Modafinil as adjunct therapy for daytime sleepiness in obstructive sleep apnea: a 12-week, open-label study [J]. *Chest*, 2003, 124: 2192-2199.
- [32] Keating G M, Raffin M J. Modafinil: a review of its use in excessive sleepiness associated with obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome and shift work sleep disorder [J]. *CNS Drugs*, 2005, 19: 785-803.
- [33] Veasey S C. Serotonin agonists and antagonists in obstructive sleep apnea: therapeutic potential [J]. *Am J Respir Med*, 2003, 2: 21-29.
- [34] Ogasa T, Ray A D, Michlin C P, et al. Systemic administration of serotonin 2A/2C agonist improves upper airway stability in Zucker rats [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 170: 804-810.
- [35] Carvalho L B, Prado L F, Silva L, et al. Cognitive dysfunction in children with sleep-disordered breathing [J]. *J Child Neurol*, 2005, 20: 400-404.
- [36] Bass J L, Corwin M, Gozal D, et al. The effect of chronic or intermittent hypoxia on cognition in childhood: a review of the evidence [J]. *Pediatrics*, 2004, 114: 805-816.
- [37] Ebert C S Jr, Drake A F. The impact of sleep-disordered breathing on cognition and behavior in children: a review and meta-synthesis of the literature [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2004, 131: 814-826.
- [收稿日期] 2006-08-24 [修回日期] 2007-02-02
[本文编辑] 贾泽军