

睡眠障碍与血管功能的关系研究进展

杨占奇¹ 王宏宇^{1,2,3}

(1. 北京大学首钢医院血管医学中心, 北京 100144; 2. 北京大学医学部血管健康研究中心, 北京 100144; 3. 北京大学分子心血管学教育部重点实验室, 北京 100144)

【摘要】 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)可通过多种途径损伤血管内皮,造成血管功能障碍。临床上采用无创、简便和安全的方法及时筛查出 OSAHS 患者及运用合理方法检测其血管功能是预防和减少心脑血管疾病的重要举措。目前监测睡眠质量和检测血管结构与功能的方式方法多种多样,发展迅速。现就 OSAHS 的筛查与血管结构、功能的量化指标及二者之间的关系研究进展进行综述。

【关键词】 睡眠障碍;阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征;睡眠监测;血管功能;血管功能检测;血管结构

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2022.05.011

The Relationship Between Sleep Disorder and Vascular Function

YANG Zhanqi¹, WANG Hongyu^{1,2,3}

(1. Department of Vascular Medicine, Peking University Shougang Hospital, Beijing 100144, China; 2. Vascular Health Research Center of Peking University Health Science Center (VHRC-PKUHS), Beijing 100144, China; 3. Key Laboratory of Molecular Cardiovascular Sciences (Peking University), Ministry of Education, Beijing 100144, China)

【Abstract】 Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS) can damage vascular endothelium and cause vascular dysfunction in many ways. So, it is important and necessary to screen the OSAHS patient timely and to detect their vascular function in reasonable methods, which could prevent and reduce the amount of cardiovascular and cerebrovascular diseases. At present, there are many ways and methods to monitor sleep quality and detect vascular structure and function. This paper reviews the research progress on the screening of OSAHS, the quantitative indexes of vascular structure and function and the relationship between them.

【Key words】 Sleep disorder; Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome; Sleep detection; Vascular function; Vascular function detection; Vascular structure

近代临床医学之父,英国著名内科医生 Thomas Sydenham 曾说过,一个人的年龄取决于他血管的年龄^[1]。由此可知,血管状态几乎可代表一个人的健康状态,血管功能可近乎代表一个人的机体功能。睡眠是维持人体功能状态所必不可少的生理行为之一^[2]。临床实践中发现,由于某些睡眠障碍类疾病,如阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS) 等,患者血管功能可能降低^[3]。反过来,由于各种传统或非传统原因所导致的血管功能降低,往往引起患者睡眠时间减少或睡眠质量降低,形成睡眠障碍^[4]。随着各种监测手段的进步,睡眠障碍与血管功能之间的关系越来越清晰。

1 睡眠障碍与常用睡眠监测手段

1.1 睡眠障碍

睡眠障碍是一种以入睡难、睡眠浅、易惊醒为主要临床特征的一大类疾病的总称,第 3 版国际睡眠分类将睡眠障碍分为 7 大类,即失眠障碍、睡眠相关呼吸障碍、中枢性嗜睡障碍、昼夜节律睡眠-觉醒状态、睡眠异态、睡眠相关运动障碍和其他睡眠障碍。睡眠障碍实质上是大脑调节功能异常的一种表现^[5];由于各种原因所导致的上行唤醒系统处于激活状态,患者表现为虽无器质性的脑部结构改变,但仍有多个典型临床症状:入睡难、睡眠浅、易惊醒,更为严重者睡眠缺如。OSAHS 是典型的睡眠障碍类疾病。有些阻塞性睡眠呼吸暂停 (obstructive sleep apnea, OSA) 患者虽自觉对

基金项目:2019 年度北京市临床重点项目建设项目 (2019-Yuan-LC-01);首都卫生发展科研专项 (自主创新) (2020-2-6042)

通信作者:王宏宇, E-mail: dr.hongyuwang@foxmail.com

自己睡眠状态满意,但检测结果往往提示这类人入睡后血氧饱和度偏低、睡眠浅、易惊醒,拥有睡眠障碍的典型症状。除此之外,OSA 还可以严重干扰患者的正常生活节律,给患者的生活造成极大痛苦^[2]。患者醒来往往精神欠佳、头痛和疲乏。长期以往,记忆力与理解力下降^[6]。不仅如此,OSA 还会加剧患者原有的基础疾病,对患者的心脏、免疫和血管产生负面影响^[7]。可以说,OSA 是最具有危害性的睡眠障碍类疾病。OSA 全球发病率较高,30 ~ 69 岁的成年人中有 9.36 亿患有轻至重度 OSA,其中 4.25 亿患有中至重度 OSA,中国患病人数位居第一^[8]。OSA 对血管的损伤是多方面的,主要在血管结构和功能方面^[9]。Ljunggren 等^[10]对 400 例女性患者进行队列研究发现,OSA 在结构上造成动脉粥样斑块形成。其他学者^[11]的研究表明,OSA 也可造成功能上的血管硬化。

1.2 睡眠监测手段

临床上,过去由于缺乏客观的睡眠障碍诊断指标,故睡眠障碍的确诊多依靠患者的主诉和症状,但上述信息缺乏客观性和准确性^[12],不少 OSA 患者因无法提供病史而漏诊。直到 1986 年,美国人 Rechtschaffen 和 Kales 编制了《人类睡眠阶段标准化术语、技术及划分系统手册》,提出了新的睡眠学概念和原则,被大多数研究者所接受,睡眠质量才有了确切的、可监测的指标。在此基础上,多导睡眠图成了诊断和治疗 OSA 的最主要方法。多导睡眠图通过不同部位的生物电获得生物信号,经放大后输出为不同的图形以供研究者分析。多导睡眠图的问世对睡眠研究有决定意义,改变了睡眠研究的方式方法。但由于易受干扰且不便操作,虽然多导睡眠图诊断 OSA 的金标准地位无可争议,但多导睡眠图不便于在临床开展对 OSA 患者的筛查。目前睡眠障碍的诊断需观察和记录一段时间的患者睡眠状态^[13],全面评估患者的睡眠时间、血氧饱和度、呼吸指数、体位情况和鼾声指数。依据相关标准,遵循美国睡眠医学指南,完整客观地评价患者的睡眠质量^[14]。目前临床上使用最多的 WatchPAT 睡眠检测系统^[15]的原理和多导睡眠图类似。通过和同类型的产品相互比较,WatchPAT 睡眠检测系统具有无创、简单、便携和安全等特征,简单易行且效果可靠,是用于初筛 OSA 患者比较好的方法^[16]。

2 血管功能的评价与常用的血管功能监测手段

2.1 血管功能的评价

血管的健康,宏观上包括血管形态的完整和功能的正常,微观上是血管内皮细胞的完整和正常。健康

的血管内皮细胞可通过调节血管舒张或收缩,生长抑制或生长促进,抗炎或促炎,抗氧化或促氧化之间的平衡来维持血管的张力和结构。对于血管功能的评价,主要是对血管内皮细胞功能的评价。目前临床上虽然有很多血管评价分级,但大多都只重视形态上的狭窄程度和表现出的临床症状,如 Fontaine 分级和 Rutherford 分级等。这些分级对指导临床有帮助。但对于血管内皮细胞完整性丧失,且尚未出现形态学改变的高危人群,则缺乏指导依据。对此,北京大学首钢医院血管医学中心团队提出新的血管功能分级标准——北京血管健康分级 (Beijing Vascular Healthy System, BVHS)^[17],BVHS 综合了血管功能到结构、疾病早期到晚期不同的评价分级策略,对于不同分级人群,进行个体化干预管理。BVHS 分级标准及其以后的修订版补充和发展了反应性出血指数所反映的内皮功能,基于传统危险因素,将血管结构和功能指标进行组合,直接以血管为研究靶点,将人群按不同血管衰老状况进行全生命周期管理,经过队列研究,此项评估系统对冠心病等血管形态学改变疾病的预测较为可靠,对脑梗死等突发疾病的预测还有待研究^[18]。尽管如此,BVHS 作为一种监测血管功能的评价系统,对于临床上预防心脑血管疾病进行了初步探索,并取得了比较满意的效果。

2.2 血管功能监测手段

临床上,由于重视血管的形态改变,故血管功能的监测手段是常规的影像学检查。因为其为无创检查,且安全和简便而受到临床医师的青睐,目前其应用已呈指数增长^[19]。

(1)连续波多普勒装置:连续波多普勒装置(5 ~ 10 MHz)可对血管内血流频率(速度)进行精确测量,速度与狭窄程度相关,流速越高提示狭窄越严重,故多用于基础检查。(2)体积描记术:是最早的测量肢体血流的方法,利用器官或身体区域的体积改变原理。空气体积描记术和光体积描记术是在无创实验室里常用的技术。(3)双功超声:实时 B 型超声提供了血管的黑白影像,而脉冲多普勒用于检测采样区域中的血流速度,双功超声结合这两种技术来评价血管。最后频谱分析可提供对狭窄程度的分级观察,以及对层流和湍流进行对比。(4)磁共振血管造影(magnetic resonance angiography, MRA)和计算机断层扫描血管造影(computer tomography angiography, CTA):MRA 和 CTA 是需在放射科进行的无创检查。在行血管及血管内介入时,MRA 和 CTA 有时作为唯

一的影像学检查方法。和传统的血管造影相比, MRA 和 CTA 有自己的优势, 通过后期技术重建, 高质量 MRA 能鉴别动脉造影不可见的模糊远端靶血管。此外, 磁共振和 CT 在检查静脉血栓形成的闭塞中也表现出可靠性。(5) 其他检查: 除了上述检查方法外, 北京大学首钢医院血管医学中心还采用检测踝臂指数 (ankle brachial index, ABI) 和脉搏容积描记 (pulse volume recorder, PVR) 来检测无症状患者的血管功能^[20]。在应用中, ABI 和 PVR 互补, 当 ABI < 1.0, PVR 波形相应降低时, 提示近端外周动脉闭塞性疾病。当 ABI > 1.5 甚至 > 2.0 (正常值 0.9 ~ 1.3), PVR 正常时, 仅提示中膜钙化导致血管不可压缩而无严重外周动脉闭塞性疾病; 当 ABI > 1.0 且 PVR 明显降低时, 提示变化符合钙化及严重的外周动脉闭塞性疾病。

此外, 心踝指数和脉搏波传导速度等概念越来越被血管医学界所认可, 成为动脉疾病早发现和早治疗的有力指标^[21]。

3 睡眠障碍与血管功能

睡眠障碍, 尤其是 OSAHS, 由于睡眠时呼吸道梗阻伴呼吸暂停引起反复发作的夜间低氧和高碳酸血症。间歇性缺氧及低血氧饱和度可通过多种通路促进炎症细胞释放炎症因子, 导致炎症的发生, 使血管内皮受损, 导致血管内皮功能障碍。缺氧和高碳酸血症可加剧氧化应激, 降低一氧化氮使用率, 使内皮依赖性血管舒张功能受损, 同样也损伤血管内皮功能。缺氧也可导致外周红细胞增多, 血小板聚集, 血液黏稠度增加, 血流动力学改变, 加速血栓和斑块形成, 促使血管结构重塑, 最终导致动脉硬化和动脉粥样硬化, 引发一系列的心血管相关疾病^[22]。有研究^[23]发现, 严重睡眠障碍如失眠等也可引起肠道功能紊乱, 导致胰岛素抵抗, 促进血糖升高, 高血糖是引起动脉粥样硬化公认的危险因素之一。现已证实, OSA 与高血压^[24]、冠状动脉粥样硬化性疾病、心力衰竭、糖尿病、心律失常、心源性猝死和脑卒中都有关系。降低心脑血管意外的重要举措之一就是早期发现与早期干预, 因此甄选出早期病变患者至关重要。BVHS 作为一种非侵入性的整体维护血管健康的分级方法, 在未来的临床中对于血管相关疾病的预防和高危人群的早期干预将有重要意义^[25]。

4 展望

对于睡眠障碍, 尤其是 OSA 的研究, 近些年得到了迅速的发展。对于 OSA 所引起的一系列严重心血管事件的评估和预测, 也取得了一定的进展。目前睡

眠障碍可引起血管结构和功能的改变已被大多数人所接受。血管内皮细胞作为一种具有较强潜在再生能力的稳定细胞, 本身有一定的自我修复能力。临床上积极筛查睡眠障碍尤其是 OSA 患者, 改善其睡眠障碍, 并且根据 BVHS 血管健康分级进行早期干预, 是否能改善心血管功能或逆转心血管的结构重塑有待进一步探索。相信在不久的将来, 随着研究的深入, 可更加深入地了解睡眠障碍与心血管疾病的关系, 改善睡眠质量的同时逆转心脑血管的器质性改变, 改善患者的预后, 助力“健康中国 2030”, 造福数千万亚临床 OSA 伴随心脑血管疾病患者。

参考文献

- [1] Miyata M. Basic research sheds light on the aspect of cardio-ankle vascular index (CAVI) including elastic and muscular arteries [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2021, 28(6): 588-589.
- [2] 卢启冉, 王利凯, 邓蕊. 睡眠障碍的发生机制及其治疗研究进展 [J]. *山西中医药大学学报*, 2021, 22(4): 291-297.
- [3] 文芳, 王宏宇. 阻塞性睡眠呼吸暂停与心血管相关疾病的关系研究进展 [J]. *心血管病学进展*, 2021, 42(4): 302-305.
- [4] Kheirandish-Gozal L, Bhattacharjee R, Gozal D. Autonomic alterations and endothelial dysfunction in pediatric obstructive sleep apnea [J]. *Sleep Med*, 2010, 11(7): 714-720.
- [5] Carreras A, Zhang SX, Peris E, et al. Chronic sleep fragmentation induces endothelial dysfunction and structural vascular changes in mice [J]. *Sleep*, 2014, 37(11): 1817-1824.
- [6] No authors listed. Endothelial dysfunction in adults with obstructive sleep apnea [J]. *Adv Cardiol*, 2011, 46: 139-170.
- [7] Trzepizur W, Martinez MC, Priou P, et al. Microparticles and vascular dysfunction in obstructive sleep apnoea [J]. *Eur Respir J*, 2014, 44(1): 207-216.
- [8] Lui MM, Lam DC, Ip MS. Significance of endothelial dysfunction in sleep-related breathing disorder [J]. *Respirology*, 2013, 18(1): 39-46.
- [9] Jelic S, le Jemtel TH. Inflammation, oxidative stress, and the vascular endothelium in obstructive sleep apnea [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2008, 18(7): 253-260.
- [10] Ljunggren M, Lindberg E, Franklin KA, et al. Obstructive sleep apnea during rapid eye movement sleep is associated with early signs of atherosclerosis in women [J]. *Sleep*, 2018, 41(7). DOI: 10.1093/sleep/zsy099.
- [11] Ioachimescu OC, Dholakia SA, Venkateshiah SB, et al. Improving the performance of peripheral arterial tonometry-based testing for the diagnosis of obstructive sleep apnea [J]. *J Investig Med*, 2020, 68(8): 1370-1378.
- [12] Bironneau V, Tamisier R, Trzepizur W, et al. Sleep apnoea and endothelial dysfunction: an individual patient data meta-analysis [J]. *Sleep Med Rev*, 2020, 52: 101309.
- [13] Wheeler NC, Wing JJ, O'Brien LM, et al. Expiratory positive airway pressure for sleep apnea after stroke: a randomized, crossover trial [J]. *J Clin Sleep Med*, 2016, 12(9): 1233-1238.
- [14] Jen R, Orr JE, Li Y, et al. Accuracy of WatchPAT for the diagnosis of obstructive sleep apnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *COPD*, 2020, 17(1): 34-39.

- [15] Cho SW, Wee JH, Yoo S, et al. Effect of lifestyle modification using a smartphone application on obesity with obstructive sleep apnea: a short-term, randomized controlled study [J]. *Clin Exp Otorhinolaryngol*, 2018, 11 (3): 192-198.
- [16] Pillar G, Berall M, Berry R, et al. Detecting central sleep apnea in adult patients using WatchPAT—A multicenter validation study [J]. *Sleep Breath*, 2020, 24 (1): 387-398.
- [17] Liu H, Liu J, Zhao H, et al. Relationship between serum uric acid and vascular function and structure markers and gender difference in a real-world population of China—From Beijing Vascular Disease Patients Evaluation Study (BEST) study [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2018, 25 (3): 254-261.
- [18] 刘欢, 何映东, 刘金波, 等. 血管健康指标对新发心脑血管事件的预测价值: 北京血管健康分级标准的初步验证 [J]. *北京大学学报(医学版)*, 2020, 52 (3): 514-520.
- [19] Moneta GL. Screening for mesenteric vascular insufficiency and follow-up of mesenteric artery bypass procedures [J]. *Semin Vasc Surg*, 2001, 14 (3): 186-192.
- [20] Shirai K. New world of vascular-function developed with CAVI, PWV and ABI [J]. *Rinsho Byori*, 2014, 62 (9): 851-861.
- [21] Hayashi K, Yamamoto T, Takahara A, et al. Clinical assessment of arterial stiffness with cardio-ankle vascular index: theory and applications [J]. *J Hypertens*, 2015, 33 (9): 1742-1757.
- [22] Marotta AM, Borel JC, Galerneau LM, et al. Cardiovascular events in moderately to severely obese obstructive sleep apnea patients on positive airway pressure therapy [J]. *Respiration*, 2017, 93 (3): 179-188.
- [23] Sawatari H, Chishaki A, Nishizaka M, et al. Cumulative hypoxemia during sleep predicts vascular endothelial dysfunction in patients with sleep-disordered breathing [J]. *Am J Hypertens*, 2016, 29 (4): 458-463.
- [24] Bischof F, Eggesits J, Schulz R, et al. Effects of continuous positive airway pressure therapy on daytime and nighttime arterial blood pressure in patients with severe obstructive sleep apnea and endothelial dysfunction [J]. *Sleep Breath*, 2020, 24 (3): 941-951.
- [25] D'Souza H, Kapoor KG. Retinal vascular manifestations of obstructive sleep apnea [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2020, 31 (6): 508-513.

收稿日期: 2021-11-30

投稿须知

1. 投稿请作者根据系统提示填写完整个人信息(基金项目及编号、单位、地址、邮编、手机号码、E-mail、研究方向等)。
2. 稿件请用 word 格式文件上传,格式参照系统首页 2022 格式示例。
3. 文责自负,编辑部可对文稿作文字修改、删减或退请作者修改。投稿刊登后其版权归《心血管病学进展》编辑部。
4. 收到本刊回执 2 个月后未接到本刊录用通知,则稿件仍在审阅研究中,作者如须另投他刊,请先与本刊联系。请勿一稿多投及多稿一投。
5. 本刊已加入中国学术期刊光盘版及网络版。凡在本刊发表的论文将自然转载其中,如作者有异议,请投稿时声明,否则本刊将视为作者同意。

本刊编辑部