

## 肺动脉高压合并阻塞性睡眠呼吸暂停的研究进展

欧莉君 李欣源 郭莹宜

(深圳市中医院/广州中医药大学第四临床医学院, 广东 深圳 518033)

**【摘要】** 肺动脉高压(PH)合并阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)发病率很高,OSA会通过多种途径促进PH的进展,在PH患者中筛查OSA意义重大。持续气道正压通气治疗PH合并OSA可不同程度地降低PH及改善右心功能,但其治疗对PH是否能长期获益并不确定。现总结PH合并OSA的研究进展,以期对PH合并OSA的诊治提供理论依据。

**【关键词】** 肺动脉高压;阻塞性睡眠呼吸暂停;持续气道正压通气

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.01.006

## Pulmonary Hypertension with Obstructive Sleep Apnea

OU Lijun, LI Xinyuan, GUO Yingyi

(Shenzhen Hospital of Traditional Chinese Medicine/The Fourth Clinical College of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Shenzhen 518033, Guangdong, China)

**【Abstract】** The incidence of pulmonary hypertension (PH) with obstructive sleep apnea (OSA) is high, and OSA can promote the progression of PH through multiple pathways, so it is important to screen for OSA in patients with PH. Continuous positive airway pressure treatment of PH with OSA can reduce PH and improve right heart function in varying degrees, but whether the treatment has a long-term benefit on PH is uncertain. The purpose of this review is to summarize the research progress of PH with OSA in order to provide theoretical basis for the diagnosis and treatment of PH with OSA.

**【Keywords】** Pulmonary hypertension; Obstructive sleep apnea; Continuous positive airway pressure

肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)定义为海平面状态下,静息时由右心导管检查测量下平均肺动脉压 $>20$  mm Hg(1 mm Hg=0.133 3 kPa),分为毛细血管前性PH和毛细血管后性PH<sup>[1]</sup>,属于多种病因的一组疾病,临床上分为五大类。阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)属于睡眠相关呼吸障碍,是普通成年人中极为常见的疾病<sup>[2]</sup>,其特点是睡眠期间上气道反复出现完全阻塞(呼吸暂停)或部分阻塞(低通气),这些事件经常导致血氧饱和度下降,常随睡眠中短暂觉醒而结束。OSA定义为存在呼吸暂停症状,呼吸暂停低通气指数(apnoea hypopnea index, AHI) $\geq 5$ 次/h。OSA可通过各种途径参与PH的发生发展。现总结PH合并OSA的研究进展,以期对PH合并OSA的诊治提供理论依据。

### 1 流行病学

2019年,一项发表于*The Lancet Respiratory Medicine*杂志的研究<sup>[3]</sup>,首次评估了OSA的全球患病率,报告显示OSA的全球患病率由10年前的2%~

4%上升到24%以上,其中中国OSA患者为1.76亿,居全球首位;30~69岁成年人中,轻中度OSA患者为9.36亿,中重度OSA患者为4.25亿,OSA已影响全球超过10亿人的健康。Javaheri等<sup>[4]</sup>的研究指出,心血管病患者如高血压、心力衰竭、冠状动脉疾病以及PH的OSA患病率为40%~80%。

北京阜外医院柳志红、罗勤等<sup>[5]</sup>的研究发现,PH中OSA不少见,老年男性患者日间动脉血氧分压较低,OSA发生风险高。这项研究对140例经右心导管检查诊断的PH患者进行了分析,结果显示,其中35%的PH患者合并OSA,50%的慢性血栓栓塞性PH患者合并OSA,肺部疾病或低氧相关的PH患者OSA发病率为76%;合并OSA的患者多为男性,年龄较大,并且日间动脉血氧分压较低。一项由美国54个中心参与的REVEAL注册登记研究<sup>[6]</sup>提示第一大类PH(动脉型PH)患者中OSA患病率约21%。另有一项观察性前瞻性研究<sup>[7]</sup>纳入了46例经右心导管检查诊断为PH的患者,平均肺动脉压为 $(44 \pm 13)$  mm Hg,均接受夜

间多导睡眠检查,46 例患者中有 38 例(82.6%)发生夜间低氧血症,平均 AHI 为( $24.9 \pm 22.1$ )次/h,OSA 患者为 89.1%。

一项纳入 65 例 PH 患者的研究<sup>[8]</sup>显示,40% 患者存在 OSA,高龄和男性是 PH 患者合并 OSA 的危险因素,合并 OSA 的 PH 患者血氧分压(尤其是夜间血氧分压)更低,心功能损害较无 OSA 患者更严重。因此,对于 PH 患者应进行睡眠呼吸监测,了解有无 OSA 以及低氧的存在。另外有研究<sup>[5]</sup>发现,吸氧、利尿剂和 PH 的靶向药物治疗均有助于缓解 OSA 的症状。因此,PH 患者的 OSA 发生率可能仍被低估,OSA 可能在一定程度上加重 PH,应尽早识别。

## 2 OSA 引起 PH 的病理生理机制

### 2.1 低氧血症

缺氧被认为是 OSA 引起 PH 的主要发病机制。夜间间歇性低氧情况下,刺激肺动脉内皮细胞和平滑肌细胞过度增殖和迁移,同时细胞外基质合成增加,导致肺动脉血管内中膜增厚、内径缩窄和肺动脉重构,致使肺血管阻力持续升高,最终形成 PH<sup>[9]</sup>。既往研究<sup>[10-11]</sup>通过记录 OSA 受试者睡眠期间呼吸气流、动脉血氧饱和度及肺动脉压发现,睡眠呼吸暂停期间可分为三个阶段:第一阶段无气流,动脉血氧饱和度正常且肺动脉压稳定;第二阶段无气流,出现进行性低氧血症伴肺动脉压升高;第三阶段恢复通气,在该阶段肺动脉压最高。当呼吸暂停持续并产生深度低氧血症时,肺动脉压增加 15~20 mm Hg,且在呼吸事件结束后不会恢复至基线水平。总之,随着夜间呼吸事件中动脉血氧饱和度降低程度加重,肺动脉压也相应升高<sup>[12]</sup>。

### 2.2 胸腔负压增大

OSA 会导致吸气努力,以防止上气道完全阻塞,该过程持续 10 s~2 min,在恢复通气前,胸腔负压逐渐增大至 60 mm Hg<sup>[13]</sup>。在阻塞期间,患者通过吸气努力,回心血量增大并产生巨大的胸腔负压,导致左心机械性压力增加、心脏前后负荷增加,肺静脉被动充盈后循环阻力升高进而引发肺动脉压的升高<sup>[14]</sup>。此外,这种情况可能导致血管紧张度及心输出量的变化,可能进一步产生低氧血症、高二氧化碳血症、胸腔内压力波动和交感神经激活等变化。呼吸暂停期间心输出量减少<sup>[15-16]</sup>,而通气恢复期间,每搏输出量和心率急剧增加,导致肺动脉压增加<sup>[17]</sup>。

### 2.3 自主神经功能失调

睡眠呼吸暂停导致的自主神经功能失调多由缺氧及频繁觉醒导致睡眠结构紊乱引起。OSA 患者在睡眠暂停和低通气、炎症系统激活和氧化应激下,导致交感-迷走神经兴奋性反复、交替增强,使二者调节失

衡<sup>[18]</sup>。研究<sup>[19]</sup>发现 OSA 严重程度和交感神经系统活化程度之间呈正相关,但尚需进一步研究证实睡眠呼吸障碍引起的自主神经功能改变是否在白天具有残余效应。自主神经功能失调可能导致血压、心率波动、肾素-血管紧张素系统活性升高、代谢紊乱、炎症反应、氧化应激以及肺动脉内皮功能障碍,这些因素都可能促进高血压和心脏病的发生。所有这些因素都可能与 PH 有关,但目前只在动物或体外模型中有相关的研究<sup>[20-21]</sup>。

## 2.4 其他原因

OSA 患者在呼吸暂停周期中可能会出现高二氧化碳血症和酸中毒,导致严重和长期的氧合血红蛋白去饱和。尽管酸中毒可能加剧低氧性肺血管收缩致肺动脉压升高<sup>[22]</sup>,但其不一定是主要原因。此外,OSA 可能引起体内高凝状态,进而导致血栓栓塞性 PH。这可能与缺氧引起血液黏稠度增加有关<sup>[23]</sup>,导致纤溶酶原激活物抑制物活性增加、血清纤维蛋白原水平升高和纤溶活性降低<sup>[24]</sup>,致使血小板激活并在受损内膜表面聚集<sup>[25]</sup>,并抑制一氧化氮的正常表达<sup>[26]</sup>。

综上所述,在无心血管或呼吸合并症的患者中,OSA 对肺动脉压的影响较低。相反,当伴有慢性阻塞性肺疾病<sup>[27]</sup>和肥胖低通气综合征<sup>[28]</sup>等相关慢性呼吸系统疾病时,OSA 是 PH 的加重因素。

## 3 PH 合并 OSA 的筛查

鉴于以上 OSA 可通过多种机制参与 PH 的发生发展,《2021 年美国心脏协会关于阻塞性睡眠呼吸暂停和心血管疾病的科学声明》<sup>[29]</sup>、《2022 年亚太地区心血管疾病合并 OSA 患者的管理共识》<sup>[30]</sup>及《成人阻塞性睡眠呼吸暂停基层诊疗指南(2018 年)》<sup>[31]</sup>均建议对 PH 患者须进行 OSA 的筛查。

《阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(2011 年修订版)》<sup>[32]</sup>指出,对于临床上怀疑 OSA 的患者,根据医院的条件及患者的具体情况,可选择多导睡眠图监测或便携式睡眠呼吸监测仪进行初步筛查,其中初步筛查还可用于评价疗效及随访。有研究<sup>[33]</sup>显示基层医院可应用 STOP-Bang 问卷对可疑的 OSA 患者进行筛查和分层。STOP-Bang 问卷评分 $\geq 3$  分为 OSA 高危,其敏感度为 84.7%,特异度为 52.6%。

北京阜外团队<sup>[34]</sup>回顾性分析纳入 258 例经右心导管检查诊断为动脉型 PH 的患者,结果显示 26.7% 的动脉型 PH 患者存在 OSA,男性(29.7%)和女性(24.3%)患者的患病率无显著差异。选取年龄、体重指数、高血压、尿酸、糖化血红蛋白和白细胞介素-6 六个变量构建 Nomogram 预测模型,结果提示通过建立一个全面实用的 Nomogram 预测模型能预测动脉型

PH 患者是否存在 OSA, 这可能有助于患者的早期识别。

#### 4 PH 合并 OSA 的治疗

持续气道正压通气 (continuous positive airway pressure, CPAP) 目前被认为是 OSA 的一线治疗方案<sup>[35]</sup>, 在接受 CPAP 治疗的 PH 患者中, 肺动脉压和肺血管阻力持续并适度地降低<sup>[36]</sup>。

CPAP 短期治疗 48 h 至数周后可改善肺动脉压<sup>[37]</sup>。在一项针对 29 例患者的病例对照研究<sup>[38]</sup>中, 在未合并任何心肺疾病的 OSA 患者中, 有相当比例的患者经过 6 个月 CPAP 的有效治疗后, 部分或完全逆转了轻度 PH (通过多普勒超声心动图评估)。Arias 等<sup>[39]</sup>在一项随机交叉、基于超声心动图的试验中报道, CPAP 治疗降低了肺动脉收缩压水平, 该试验纳入了 23 例仅患有 OSA 而无其他疾病的患者。在此研究中, 21 例 CPAP 治疗依从性良好的患者, 其肺动脉收缩压从  $(29 \pm 9)$  mm Hg 降至  $(24 \pm 6)$  mm Hg。尽管在这项随机试验中观察到肺动脉收缩压在 CPAP 治疗后下降, 但值得注意的是, 大多数患者的基线肺动脉压已处于正常范围, 因此这种肺动脉压下降的临床意义并不十分明确。与单纯 OSA 相比, 合并肥胖或其他心肺疾病的 OSA 会加剧 PH 的进程并增加死亡率。以日间高碳酸血症和肥胖为特征的 OSA 患者通常会出现中度至重度 PH, 并有较高的不良结局风险, 包括死亡<sup>[36]</sup>。此外, 两项 meta 分析显示, CPAP 治疗与 OSA 患者的肺动脉压降低有关。但这两种 meta 分析方法都存在一定的局限性, 比如存在纳入研究的两组患者基线水平差异较大、排除标准不统一、CPAP 治疗持续时间差异较大、患者依从性评估不一致等问题。

在患有 PH 的 OSA 患者中, 超声心动图提示右心室射血分数较低和右心室非同步化异常, 且与 OSA 严重程度呈正相关。Vitarelli 等<sup>[40]</sup>用三维超声心动图及斑点追踪超声心动图对 37 例无合并症的 OSA 患者和 30 例对照受试者进行研究, 其中 15 例患者接受了 CPAP 治疗, 无论是否合并 PH, 中度和重度 OSA 患者与对照组相比, 右心室射血分数较低且右心室非同步化更严重, 经 CPAP 治疗的患者, 右心室收缩功能及右心室非同步化均有所改善。另一项研究<sup>[41]</sup>纳入了 56 例 OSA 患者和 50 例对照组受试者, 在经过 24 周 CPAP 有效治疗后, 观察到肺血管阻力显著降低  $[(2.2 \pm 0.3) \text{ Wood unit 降至 } (1.8 \pm 0.3) \text{ Wood unit, } P < 0.05]$ 、右心室收缩末期容积指数降低  $[(20.3 \pm 4.5) \text{ mL/m}^2 \text{ 降至 } (16.0 \pm 2.1) \text{ mL/m}^2, P < 0.05]$  和右心室射血分数升高  $(63.0\% \pm 7.2\% \text{ 升至 } 70.8\% \pm 0.9\%, P < 0.05)$ 。一项结合了 CPAP 治疗前后 OSA

患者生物标志物、超声心动图和心脏磁共振成像的研究<sup>[42]</sup>显示, 在 CPAP 治疗数月后, 通过超声心动图测得的肺动脉收缩压和右心腔扩张均呈现下降趋势。另有一项研究<sup>[43]</sup>发现长期生活在高海拔地区 (兰州, 海拔 1 500 ~ 3 000 m) 的 OSA 患者肺动脉收缩压、肺血管阻力和右心室体积增加, 以及右心室功能障碍, 这表明患者对 OSA 疾病的负荷有反应。此外, 肺动脉收缩压升高和右心室整体纵向应变损伤都与 OSA 的严重程度相关 (通过 AHI 及其分级表达), 长期 CPAP 治疗可逆转右心室结构和功能异常, 并可能改善临床结果。

CPAP 治疗 PH 合并 OSA 患者的作用并不确切, 原因有以下几点: (1) 其他 PH 相关危险因素难以排除。病例入选时很难完全筛除其他危险因素, 如肥胖、阻塞性通气障碍及弥散性通气障碍<sup>[44]</sup>。因此, 尽管许多患者同时患有 OSA 和 PH, 但 PH 可能不仅是由 OSA 引起, 还可能与其他多种因素相关。故仅改善通气可能无法完全解决根本问题, 从而导致治疗效果的偏差。(2) PH 诊断方式的限制。右心导管检查是 PH 诊断的金标准, 但由于其为有创检查, 许多研究并非依照右心导管检查进行诊断, 而是选择超声心动图作为 PH 的诊断及疗效评估标准。目前记录的所有 CPAP 对肺动脉压或右心室有改善作用的研究均未使用右心导管检查的诊断方法。此外, 目前尚不清楚肺血流动力学和右心室功能的改善, 是由全身高血压和左心室功能的改善引起, 还是直接影响肺血管的结果<sup>[45]</sup>。(3) CPAP 治疗依从性问题。目前认为 CPAP 治疗依从性良好的标准是 OSA 患者在 CPAP 治疗观察期内, 超过 70% 的患者夜晚使用 CPAP, 且使用时间在每晚 4 h 及以上<sup>[46]</sup>。然而, 研究显示至少有 40% 的患者在治疗开始 1 年内即停止使用 CPAP, 不到 50% 的患者能坚持长期治疗。因此, 较差的依从性也影响了 CPAP 治疗的效果。

#### 5 总结

PH 合并 OSA 的发病率很高, OSA 能通过多种途径促进 PH 的发生发展, 在 PH 患者中积极筛查 OSA 具有重要意义。CPAP 具有改善肺血流动力学的潜力, 是治疗 PH 合并 OSA 的主要手段, 尤其是对于在 CPAP 开始治疗前患有 PH 合并中度或重度 OSA 的患者, 其临床获益更大, 但 CPAP 治疗 PH 合并 OSA 的长期临床相关性存在不确定性。因此, 关于 CPAP 对 PH 合并 OSA 的治疗机制及远期效果, 还需进一步的研究和验证。

#### 参考文献

- [1] Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension[J]. *Eur Heart J*, 2023, 61

- (1):2200879.
- [2] Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 165(9): 1217-1239.
- [3] Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis[J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(8): 687-698.
- [4] Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, et al. Sleep apnea: types, mechanisms, and clinical cardiovascular consequences[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(7): 841-858.
- [5] Yan L, Zhao Z, Zhao O, et al. The clinical characteristics of patients with pulmonary hypertension combined with obstructive sleep apnoea[J]. *BMC Pulm Med*, 2021, 21(1): 378.
- [6] Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry[J]. *Chest*, 2010, 137(2): 376-387.
- [7] Jilwan FN, Escourrou P, Garcia G, et al. High occurrence of hypoxemic sleep respiratory disorders in precapillary pulmonary hypertension and mechanisms[J]. *Chest*, 2013, 143(1): 47-55.
- [8] 高柳, 柳志红, 赵智慧, 等. 肺动脉高压合并阻塞性睡眠呼吸暂停患者的临床特点[J]. *中国循环杂志*, 2017, 32(11): 1107-1111.
- [9] Ball MK, Waypa GB, Mungai PT, et al. Regulation of hypoxia-induced pulmonary hypertension by vascular smooth muscle hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 189(3): 314-324.
- [10] Marrone O, Bellia V, Ferrara G, et al. Transmural pressure measurements. Importance in the assessment of pulmonary hypertension in obstructive sleep apneas[J]. *Chest*, 1989, 95(2): 338-342.
- [11] Schäfer H, Hasper E, Ewig S, et al. Pulmonary haemodynamics in obstructive sleep apnoea: time course and associated factors[J]. *Eur Respir J*, 1998, 12(3): 679-684.
- [12] Adir Y, Humbert M, Chaouat A. Sleep-related breathing disorders and pulmonary hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2020, 57(1): 2002258.
- [13] Marrone O, Bonsignore MR. Pulmonary haemodynamics in obstructive sleep apnoea[J]. *Sleep Med Rev*, 2002, 6(3): 175-193.
- [14] Ruocco G, Gavazzi A, Gonnelli S, et al. Pulmonary arterial hypertension and heart failure with preserved ejection fraction: are they so discordant? [J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2020, 10(3): 534-545.
- [15] André S, Andreozzi F, van Overstraeten C, et al. Cardiometabolic comorbidities in obstructive sleep apnea patients are related to disease severity, nocturnal hypoxemia, and decreased sleep quality[J]. *Respir Res*, 2020, 21(1): 35.
- [16] Bouzera A. Cardiovascular risk and obstructive sleep apnea[J]. *Pan Afr Med J*, 2018, 29: 47.
- [17] Shiomi T, Guilleminault C, Stoohs R, et al. Leftward shift of the interventricular septum and pulsus paradoxus in obstructive sleep apnea syndrome[J]. *Chest*, 1991, 100(4): 894-902.
- [18] 陈凤, 冷玉芳, 石亚静, 等. 自主神经功能失调在阻塞型睡眠呼吸暂停综合征中的作用[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2021, 42(6): 642-646.
- [19] Elmasry A, Lindberg E, Hedner J, et al. Obstructive sleep apnoea and urine catecholamines in hypertensive males: a population-based study[J]. *Eur Respir J*, 2002, 19(3): 511-517.
- [20] Ding X, Yu C, Liu Y, et al. Chronic obstructive sleep apnea accelerates pulmonary remodeling via TGF- $\beta$ /miR-185/ColA1 signaling in a canine model[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(36): 57545-57555.
- [21] Letsiou E, Bauer N. Endothelial extracellular vesicles in pulmonary function and disease[J]. *Curr Top Membr*, 2018, 82: 197-256.
- [22] Podszus T, Mayer J, Penzel T, et al. Nocturnal hemodynamics in patients with sleep apnea[J]. *Eur J Respir Dis Suppl*, 1986, 146: 435-442.
- [23] Winnicki M, Shamsuzzaman A, Lanfranchi P, et al. Erythropoietin and obstructive sleep apnea[J]. *Am J Hypertens*, 2004, 17(9): 783-786.
- [24] Lu F, Jiang T, Wang W, et al. Circulating fibrinogen levels are elevated in patients with obstructive sleep apnea: a systemic review and meta-analysis[J]. *Sleep Med*, 2020, 68: 115-123.
- [25] Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(24): 2482-2494.
- [26] Costa D, Benincasa G, Lucchese R, et al. Effect of nitric oxide reduction on arterial thrombosis[J]. *Scand Cardiovasc J*, 2019, 53(1): 1-8.
- [27] Gredic M, Blanco I, Kovacs G, et al. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Br J Pharmacol*, 2021, 178(1): 132-151.
- [28] Masa JF, Mokhlesi B, Benítez I, et al. Echocardiographic changes with positive airway pressure therapy in obesity hypoventilation syndrome. Long-term Pickwick randomized controlled clinical trial[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 201(5): 586-597.
- [29] Mehra R, Chung MK, Olshansky B, et al. Sleep-disordered breathing and cardiac arrhythmias in adults: mechanistic insights and clinical implications: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2022, 146(9): e119-e136.
- [30] Tan JWC, Leow LC, Wong S, et al. Asian Pacific Society of Cardiology consensus statements on the diagnosis and management of obstructive sleep apnoea in patients with cardiovascular disease[J]. *Eur Cardiol*, 2022, 17: e16.
- [31] 中华医学会, 中华医学学会杂志社, 中华医学学会全科医学分会, 等. 成人阻塞性睡眠呼吸暂停基层诊疗指南(2018 年)[J]. *中华全科医师杂志*, 2019, 18(1): 21-29.
- [32] 中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸障碍学组. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(2011 年修订版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2012, 35(1): 9-12.
- [33] 罗金梅, 肖毅. 一种简便易行的筛查阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的问卷: STOP-Bang 问卷[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2013, 36(11): 868-870.
- [34] Hu M, Duan A, Huang Z, et al. Development and validation of a nomogram for predicting obstructive sleep apnea in patients with pulmonary arterial hypertension[J]. *Nat Sci Sleep*, 2022, 14: 1375-1386.
- [35] Sugiyama A, Shiota S, Yanagihara M, et al. The role of long-term continuous positive airway pressure in the progression of obstructive sleep apnoea: a longitudinal cohort study[J]. *J Sleep Res*, 2021, 30(6): e13374.
- [36] Masa JF, Pépin JL, Borel JC, et al. Obesity hypoventilation syndrome[J]. *Eur Respir Rev*, 2019, 28(151): 180097.
- [37] Sharma S, Stansbury R, Hackett B, et al. Sleep apnea and pulmonary hypertension: a riddle waiting to be solved [J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 227: 107935.
- [38] Alchanatis M, Tourkohoriti G, Kakouris S, et al. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea: the effect of continuous positive airway pressure on pulmonary hemodynamics[J]. *Respiration*, 2001, 68(6): 566-572.
- [39] Arias MA, García-Río F, Alonso-Fernández A, et al. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnoea: effects of continuous positive airway pressure: a randomized, controlled cross-over study [J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(9): 1106-1113.
- [40] Vitarelli A, Terzano C, Saponara M, et al. Assessment of right ventricular function in obstructive sleep apnea syndrome and effects of continuous positive airway pressure therapy: a pilot study [J]. *Can J Cardiol*, 2015, 31(7): 823-831.
- [41] Oliveira W, Poyares D, Cintra F, et al. Impact of continuous positive airway pressure treatment on right ventricle performance in patients with obstructive sleep apnoea, assessed by three-dimensional echocardiography[J]. *Sleep Med*, 2012, 13(5): 510-516.
- [42] Colish J, Walker JR, Elmayergi N, et al. Obstructive sleep apnea: effects of continuous positive airway pressure on cardiac remodeling as assessed by cardiac biomarkers, echocardiography, and cardiac MRI [J]. *Chest*, 2012, 141(3): 674-681.
- [43] Chu AA, Yu HM, Yang H, et al. Evaluation of right ventricular performance and impact of continuous positive airway pressure therapy in patients with obstructive sleep apnea living at high altitude[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 20186.
- [44] 王宇鑫, 肖毅. 单纯阻塞性睡眠呼吸暂停能否导致肺动脉高压[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2021, 44(10): 914-921.
- [45] Vachiéry JL, Tedford RJ, Rosenkranz S, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease[J]. *Eur Respir J*, 2019, 53(1): 1801897.
- [46] Antic NA, Catcheside P, Buchan C, et al. The effect of CPAP in normalizing daytime sleepiness, quality of life, and neurocognitive function in patients with moderate to severe OSA[J]. *Sleep*, 2011, 34(1): 111-119.