

睡眠障碍与心血管疾病研究新进展

梅宝菲 孔一慧 综述 李为民 审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院心内科, 黑龙江 哈尔滨 150001)

Relationship Between Somnopathy and Cardiovascular Disease

MEI Baofei, KONG Yihui, LI Weimin

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang, China)

文章编号:1004-3934(2015)05-0603-03

中图分类号:R54

文献标志码:A

DOI:10.3969/j.issn.1004-3934.2015.05.020

摘要: 现代社会睡眠障碍变得越来越普遍,有 30% ~ 64% 人群存在睡眠障碍,因此研究睡眠障碍对机体的影响越发重要。新近研究表明睡眠障碍通过自主神经功能调节失衡、降低葡萄糖耐量、增加皮质醇水平、升高血压、降低心率变异性、增加炎症因子分泌、血脂水平异常等参与冠心病、高血压、心律失常和心力衰竭等心血管疾病的发生、发展及预后。

关键词: 睡眠障碍;冠心病;高血压;心力衰竭;心律失常

Abstract: Somnopathy has become increasingly common in modern society and may affect 30% to 64 % of the general population, therefore research on the long-term consequences of sleep problems has become increasingly important. Recent studies suggest that somnopathy could change the balance of the autonomic nervous system, lower the glucose tolerance, increase cortisol levels and blood pressure, decrease variability in heart rate, generally increase inflammatory markers, make the lipid regulation abnormal and much more. As well, somnopathy may involve in the occurrence, development and prognosis of coronary atherosclerosis disease, hypertension, cardiac arrhythmia and heart failure.

Key words: somnopathy; coronary atherosclerosis disease; hypertension; cardiac arrhythmia; heart failure

睡眠障碍是睡眠和觉醒正常节律交替紊乱的表现,包括各种原因导致的失眠、过度嗜睡、睡眠呼吸障碍以及睡眠行为异常等,可由多种因素引起。伴随现代社会快速发展,生活节奏加快,睡眠障碍普遍影响 30% ~ 64% 人群,长期睡眠障碍常与躯体疾病有关^[1]。一项 2007 ~ 2008 年对美国公民以调查问卷方式进行的横断面研究显示睡眠障碍可能影响各种心血管事件发病率^[2]。心血管疾病患者睡眠障碍发生率较高,女性尤重,Alosco 等^[3]选取 53 例心力衰竭患者进行匹兹堡睡眠质量指数问卷调查发现,其中 75.5% 患者存在睡眠障碍;同时 Szyfman 等^[4]对 2011 ~ 2013 年入院 177 例心房颤动患者研究发现,49.7% 患有睡眠障碍。心血管疾病患者睡眠障碍发病率高及睡眠障碍对心血管疾病发病率和预后的影响引起临床医师的关注,睡眠障碍是否会增加心血管疾病风险,影响其预后? 有效干预睡眠障碍是否可降低

心血管事件发生? 现就目前睡眠障碍与心血管疾病研究新进展做一综述。

1 睡眠障碍的流行病学及病理生理机制

睡眠是维持人体生命极其重要的生理功能,对人体必不可少。人类在睡眠期间整个机体代谢率减低,心率减慢,身体生理机能和神经功能得以恢复,在夜间睡眠时,血压下降到最低水平,副交感神经活动兴奋性是最高的,存在睡眠时间短等睡眠障碍的人群对此机制获益减少。既往研究表明,睡眠障碍人群与睡眠正常人群相比其静息心率增加、心率变异性减低、代谢增快、体温升高、肾上腺素轴和 β 脑电波活动激活、脑代谢增加等,流行病学研究亦表明,睡眠障碍人群中超重、高血压、高总胆固醇、低高密度脂蛋白和高三酰甘油等发病率较高,这些机制都将加重心血管疾病进展^[5-6]。同时 Amagai 等^[7]对 11 367 例日本人通过调查问卷及健康检查方法进行前瞻性研究,平均随访 10.7

年,发生 481 例脑卒中和心肌梗死事件(其中 255 例男性和 226 例女性),在校正吸烟、血脂、身高、身体质量指数和饮酒等因素对睡眠的影响后,发现睡眠时间 <6 h 比睡眠 7 ~ 7.9 h 的人群有更高的心血管病风险。

2 睡眠障碍对心血管系统的影响

2.1 自主神经功能紊乱

交感神经系统在维护心血管系统生理性自主调节中起基础性作用。急性睡眠不足导致过度激活交感神经,减少副交感神经对心脏调节,降低自主压力反射器的灵敏性^[8],交感神经过度激活后,会使心率加快、心肌收缩力增加、心肌功能受损,出现心律失常,激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统,使外周阻力血管收缩,这些机制都参与影响心血管疾病的预后。许多疾病如原发性高血压、充血性心力衰竭、心律失常、肥胖、代谢综合征、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征,慢性肾脏疾病等被证实是因为显著激活交感神经所致^[9]。

2.2 降低葡萄糖耐量

失眠将导致下丘脑-垂体-肾上腺轴激素的分泌功能异常,使血糖应激性升高,同时,胰高血糖素、生长激素、甲状腺素、性腺激素、瘦素以及神经递质去甲肾上腺素、多巴胺、5-羟色胺、乙酰胆碱也会受到睡眠障碍影响,发生系列神经生化改变,使糖代谢紊乱升级或产生胰岛素抵抗等作用而加重血糖调节受损^[10]。糖尿病是冠心病的独立危险因素,会加重冠状动脉血管动脉粥样硬化负荷,促进病情进展^[11]。

2.3 增加皮质醇

睡眠障碍会导致皮质醇分泌增加,皮质醇通过促进葡萄糖分解和利用使体质量增加,同时在葡萄糖用完,还会增加食欲并促进摄入更多热量,过多的脂肪堆积与心脏功能和形态学多种改变有关,包括增加一氧化碳含量、使左心室肥大、心室收缩和舒张功能障碍^[12]。

2.4 炎症和内皮功能

睡眠障碍与炎症和炎症相关疾病有关,包括心血管疾病。Michal 等^[6]研究发现睡眠障碍会增加血清 C 反应蛋白水平从而增加心血管疾病风险。Irwin 等将睡眠状态分成三种情况:不间断的基线睡眠,部分睡眠剥夺(睡眠时间从早晨 3 ~ 7 点)和恢复性睡眠,分别测定 24 例健康成年人在三种睡眠状态晨起血白介素-6、肿瘤坏死因子、信号传导和转录家庭蛋白(STAT)1、STAT3、STAT5,单核细胞和淋巴细胞数量,结果显示:相对于不间断的基线睡眠,部分睡眠剥夺和恢复性睡眠状态血白介素-6 和肿瘤坏死因子计数大大增加;恢复性睡眠较不间断的基线睡眠,可过度激活 STAT1 和 STAT5 表达。结果表明,睡眠不足会激活细胞自发免疫反应和信号传导 STAT,治疗睡眠障碍有可能抑制炎症和降低炎性相关疾病的风险^[13]。同

时睡眠障碍可能是内皮功能障碍的高度揭示指标,是心血管疾病风险的重要指标^[14]。

2.5 血小板激活和高凝状态

Tosur 等^[15]筛选 506 例 35 ~ 64 岁夜间呼吸暂停低通气指数 <15 的成年人,测定其空腹血凝血因子 VIII、血管性血友病因子、凝血酶抗凝血酶复合物和纤溶酶原激活物抑制剂-1 水平,在校正人口学特征、心血管疾病的风险因素等指标后得出睡眠持续时间与纤溶酶原激活物抑制剂-1 水平呈一定负相关性。研究亦发现,睡眠障碍会增加纤维蛋白原水平^[6],纤维蛋白原水平升高,会增加血浆和全血黏度,通过间接或直接途径激活凝血因子,使血液处于高凝状态。

3 睡眠障碍与心血管疾病的关系

3.1 睡眠障碍和冠心病

睡眠障碍不仅会影响我们日常活动和生活质量,同时会增加患心血管疾病风险,影响心血管疾病的预后,如心肌梗死。Clark 等^[16]对 2 246 例首次急性心肌梗死病例进行前瞻性群组研究,发现超过 20% 男性和至少 1/3 女性均存在睡眠障碍,在女性患者中存在睡眠障碍对增加长期的心血管事件风险如再发心肌梗死、脑卒中和心力衰竭有一致性影响,在男性患者中睡眠障碍将增加首次心肌梗死 28 d 内的病死率。心肌耗氧量增加可加重冠心病病情,良好的睡眠使心肌得以充分休息,利于缓解症状,如睡眠质量差,则会激活交感神经,使心肌耗氧量增加、心脏负荷加重,影响侧支循环建立及心肌供血。Hoevenaer-Blom 等^[17]选取 20 432 例没有心血管病 20 ~ 65 岁荷兰人,进行 15 ~ 20 年随访,发生 1 486 例心血管病事件,其中 1 148 例是冠心病,睡眠质量差及睡眠时间短人群较睡眠正常人群患心血管疾病的风险高 63%、患冠状动脉硬化性心脏病风险高 79%。

3.2 睡眠障碍和心力衰竭

随着年龄增长,睡眠障碍和心力衰竭的患病率增加,女性尤重,睡眠障碍是心力衰竭患者常见症状,其机制并不十分清楚。心力衰竭和心脏功能障碍与睡眠障碍事实上是相互影响、互为因果的作用关系,一方面睡眠障碍可以明显增加心力衰竭患者恶性心血管事件的发生,另一方面心力衰竭的临床症状及导致脑灌注不足等又参与患者睡眠障碍的发生^[3-18]。Matura 等^[19]选取 191 例肺动脉高压患者进行社会统计学及临床数据研究显示 66% 存在睡眠障碍,且睡眠障碍程度与肺动脉高压临床症状成正比,肺动脉压力升高将导致右心衰竭和过早死亡,改善睡眠障碍,会提高患者的生活质量,降低病死率。Kent 等招募 159 例 50 ~ 85 岁心力衰竭(心功能纽约分级 II 或 III 级)患者,进行病史采集、调查问卷和 90 min 神经心理测试,其中最常见睡眠问题有:入睡困难(20.8%)、睡眠

持续障碍(49.6%)和夜尿等导致的睡眠中断,结果发现睡眠障碍与认知功能障碍正相关,同时睡眠质量差会降低生活质量,增加抑郁状态,睡眠障碍可能成为改善心力衰竭患者预后的治疗靶点^[20]。

3.3 睡眠障碍和高血压

睡眠障碍是高血压的重要危险因素之一^[5],可能通过兴奋大脑皮质、使血管中枢功能失调、引起多种激素或体液因子原有节律改变等机制参与高血压形成,影响血压节律性^[21]。Krietsch 等^[22]对 138 例存在睡眠障碍成年人研究发现,长期睡眠障碍(超过 10 个月)会很大程度增加高血压风险,血压升高也可通过神经体液调节等通路影响睡眠,加重睡眠障碍。在非眼球快速运动睡眠期,心血管系统通过自主调节使血压、心室率和外周血管阻力降低,睡眠时间减少及睡眠质量下降均可能导致夜间高血压或血压难以控制^[23],增加心血管病事件发生率和病死率。

3.4 睡眠障碍和心律失常

正常心脏节律是交感神经和副交感神经调节功能平衡的结果,睡眠障碍将过度激活交感神经,交感神经过度激活会导致期前收缩、室性心动过速、心室颤动、心房颤动等心律失常发生。实验证据支持肾上腺素能调节心脏节律的作用,交感神经因素引起心律失常机制的调查主要是基于对基础动物模型研究^[9]。目前对交感神经研究机制仍存在问题,需要进一步研究。研究发现,睡眠期间周期性肢体运动亦与夜间心脏节律有关^[24]。

4 展望

睡眠障碍作为可干预的危险因素影响冠状动脉粥样硬化、高血压、心力衰竭和心律失常等疾病的发生、发展和预后,但目前对睡眠障碍的诊断和管理仍存在欠缺,医生在临床工作中应加强对睡眠障碍的识别和管理,客观评价睡眠,更多的关注睡眠效率。相信伴随对睡眠障碍研究的深入,会为临床治疗提供新的思路。

[参 考 文 献]

- [1] Westerlund A, Bellocco R, Sundström J, et al. Sleep characteristics and cardiovascular events in a large Swedish cohort[J]. *Eur J Epidemiol*, 2013, 28(6): 463-473.
- [2] Aggarwal S, Loomba RS, Arora RR, et al. Associations between sleep duration and prevalence of cardiovascular events[J]. *Clin Cardiol*, 2013, 36(11): 671-676.
- [3] Alosco ML, Brickman AM, Spitznagel MB, et al. Reduced cerebral blood flow and white matter hyperintensities predict poor sleep in heart failure[J]. *Behav Brain Funct*, 2013, 9:42.
- [4] Szymanski FM, Filipiak KJ, Karpinski G, et al. Occurrence of poor sleep quality in atrial fibrillation patients according to the EHRA score[J]. *Acta Cardiol*, 2014, 69(3): 291-296.
- [5] Li Y, Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J, et al. Insomnia with physiological hyperarousal is associated with hypertension[J]. *Hypertension*, 2015, 65(3): 644-650.
- [6] Michal M, Wiltink J, Kirschner Y, et al. Complaints of sleep disturbances are associated with cardiovascular disease: results from the Gutenberg Health Study[J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e104324.
- [7] Amagai Y, Ishikawa S, Gotoh T, et al. Sleep duration and incidence of cardiovascular events in a Japanese population: the Jichi Medical School cohort study[J]. *J Epidemiol*, 2010, 20(2): 106-110.
- [8] Zhong X, Hilton HJ, Gates GJ, et al. Increased sympathetic and decreased parasympathetic cardiovascular modulation in normal humans with acute sleep deprivation[J]. *J Appl Physiol*, 2005, 98(6): 2024-2032.
- [9] Seravalle G, Mancia G, Grassi G. Role of the sympathetic nervous system in hypertension and hypertension-related cardiovascular disease[J]. *High Blood Press Cardiovasc Prev*, 2014, 21(2): 89-105.
- [10] Kachi Y, Ohwaki K, Yano E. Association of sleep duration with untreated diabetes in Japanese men[J]. *Sleep Med*, 2012, 13(3): 307-309.
- [11] Yetkin E, Topal E, Erguzel N. Diabetes mellitus and female gender are the strongest predictors of poor collateral vessel development in patients with severe coronary artery stenosis[J]. *Angiogenesis*, 2015, 18(2): 201-207.
- [12] Alpert MA, Omran J, Mehra A, et al. Impact of obesity and weight loss on cardiac performance and morphology in adults[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2014, 56(4): 391-400.
- [13] Irwin MR, Witaranta T, Caudill M, et al. Sleep loss activates cellular inflammation and signal transducer and activator of transcription (STAT) family proteins in humans[J]. *Brain Behav Immun*, 2015, 47: 86-92.
- [14] Behl M, Bliwise D, Veledar E, et al. Vascular endothelial function and self-reported sleep[J]. *Am J Med Sci*, 2014, 347(6): 425-428.
- [15] Tosur Z, Green D, de Chavez PJ, et al. The association between sleep characteristics and prothrombotic markers in a population-based sample: Chicago Area Sleep Study[J]. *Sleep Med*, 2014, 15(8): 973-978.
- [16] Clark A, Lange T, Hallqvist J, et al. Sleep impairment and prognosis of acute myocardial infarction: a prospective cohort study[J]. *Sleep*, 2014, 37(5): 851-858.
- [17] Hoevenaer-Blom MP, Spijkerman AMW, Kromhout D, et al. Sleep duration and sleep quality in relation to 12-year cardiovascular disease incidence: the MORGEN study[J]. *Sleep*, 2011, 34(11): 1487-1492.
- [18] Zuurbier LA, Luik AI, Leening MJG, et al. Associations of heart failure with sleep quality: the Rotterdam Study[J]. *J Clin Sleep Med*, 2015, 11(7): 117-121.
- [19] Matura LA, McDonough A, Hanlon AL, et al. Sleep disturbance, symptoms, psychological distress, and health-related quality of life in pulmonary arterial hypertension[J]. *Eur J Cardiovasc Nurs*, 2014. pii: 1474515114537951[Epub ahead of print].
- [20] Garcia S, Alosco ML, Spitznagel MB, et al. Poor sleep quality and reduced cognitive function in persons with heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 2012, 156(2): 248-249.
- [21] 杨甫德,陈彦方,丁荣晶,等. 中国失眠防治指南[M]. 北京:北京人民卫生出版社, 2012: 152-153.
- [22] Krietsch KN, Mason AE, Sbarra DA. Sleep complaints predict increases in resting blood pressure following marital separation[J]. *Health Psychol*, 2014, 33(10): 1204-1213.
- [23] Pepin JL, Borel AL, Tamisier R, et al. Hypertension and sleep: overview of a tight relationship[J]. *Sleep Med Rev*, 2014, 18(6): 509-519.
- [24] Koo BB, Mehra R, Blackwell T, et al. Periodic limb movements during sleep and cardiac arrhythmia in older men (MrOS sleep) [J]. *J Clin Sleep Med*, 2014, 10(1): 7-11.