

睡眠与心血管疾病相互关系的研究进展

隆雪原 综述 罗素新 审校

(重庆医科大学附属第一医院心血管内科, 重庆 400016)

Research Progress of the Relationship Between Sleep and Cardiovascular Disease

LONG Xueyuan, LUO Suxin

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

文章编号: 1004-3934(2015)06-0735-04

中图分类号: R54

文献标志码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1004-3934.2015.06.020

摘要: 人在睡眠阶段会出现独特的神经-体液活动及血流动力学的改变,然而睡眠障碍会引发和加重器质性或功能性心血管疾病,如高血压、心力衰竭和冠心病等。现对睡眠和心血管疾病相互关系进行阐述。

关键词: 睡眠障碍;神经-体液活动;心血管疾病

Abstract: The unique nerve-fluid activity and hemodynamic changes appear while people are in sleep stages. Sleep disorders can cause and aggravate the organic or functional cardiovascular diseases, such as hypertension, heart failure, coronary heart disease and much more. In this paper we will discuss the relationship between sleep and cardiovascular disease.

Key words: sleep disorder; nerve-fluid activity; cardiovascular disease

在医学和科学界中,行为和心理因素对于预防和治疗心血管疾病的重要性越来越得到认可。其中,睡眠或许是参与心血管疾病发生的一个最重要的行为因素。过去几十年间,在许多国家,尤其是发达国家,睡眠时间的减少成为了人们主要改变的一个睡眠习惯^[1]。在美国,每晚睡眠时间 < 6 h 的人有着更长的工作时间,在过去 30 多年中,全职工人的睡眠时间显著减少^[2]。根据 2009 年美国国家睡眠基金会调查报告,工作日每晚睡眠 < 6 h 的人群所占百分比,从 1998 年的 12% 增加到 2009 年的 20%。流行病学研究表明,长期暴露于睡眠不足可能会逐渐累积负面健康和增加心血管风险(肥胖、糖尿病、动脉粥样硬化和高血压),导致或加重心血管疾病。在全球,心血管疾病仍是发病率及病死率最高的原因。因此,了解睡眠状况与心血管疾病相关的诸多方面可以帮助我们制定新方法对心血管疾病进行预防和控制。

1 睡眠的生理机制

正常睡眠由非快速眼动时相和快速眼动时相组成,平均每夜交替出现非快速眼动时相、快速眼动时

相 4 ~ 5 个周期。随着睡眠加深,非快速眼动时相逐渐延长,平均占睡眠总时间的 70% ~ 80%,而快速眼动时相占 20% ~ 30%。正常人的夜间睡眠从非快速眼动时相开始,经历约 90 min 后进入快速眼动时相,这是因为大脑网状结构的神经活动增强,发生快速的动眼活动、骨骼肌松弛和自主神经活动增强。非快速眼动时相和快速眼动时相均可直接转为觉醒状态,然而觉醒状态只能进入非快速眼动时相却不能进入快速眼动时相。诸多研究证明,伴随着年龄的增长,睡眠结构会渐渐破碎,入睡时间延长,睡眠中清醒的次数增多,这或许是许多心血管疾病急性发病的诱因。Tofler 等^[3]发现,从非快速眼动时相到快速眼动时相的转变中,迷走神经活动或许会导致心脏停搏和无效收缩,会潜在地引发心律失常、心肌缺血及 QT 间期延长。此外,高速走神经张力可能会触发心脏停搏,激发早期后除极、晚期后除极和/或尖端扭转型室性心动过速。

2 睡眠障碍对心血管系统的影响

最常见的两类睡眠障碍是阻塞性睡眠呼吸暂停

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(2014CB542400);国家自然科学基金面上项目(81170112, 81270210);重庆市科委课题(CSTC2012JJA10143);国家临床重点专科建设项目经费资助[财社(2011)170号]

作者简介: 隆雪原(1989—),住院医师,硕士,主要从事高血压、心力衰竭、冠心病研究。Email: 809973094@qq.com

低通气综合征 (obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS) 和失眠,每一类都影响着大约 15% 的人群^[4]。阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征是一种睡眠时候呼吸浅慢或呼吸停止的睡眠障碍。由于呼吸暂停引起反复发作的夜间低氧及高碳酸血症导致一连串的生理反应,使脑卒中、糖尿病、高血压、心肌梗死等心血管疾病发病率增加,甚至出现夜间猝死。它与睡眠中断、打鼾和白天嗜睡有关,是一种有潜在致死性的睡眠呼吸疾病^[5]。据统计,睡眠呼吸障碍在 30~70 岁的男性和女性中的患病率分别为 24% 和 17%^[6]。而中国老年社区调查结果表明,老年人群 OSAHS 的发病率很高,男性为 70%,女性为 56%^[7]。而失眠的主要特点是慢性入睡困难,难以保持睡眠或频繁的凌晨醒来。

相关研究^[8]表明睡眠时间对心血管系统产生以下影响:睡眠时间过短会降低细胞抗氧化酶的活性,伴有细胞损伤标志物过度表达;内皮细胞分泌内皮素明显增加;交感神经活性亢进,心率变异性降低;依赖内皮功能的血管舒张功能发生障碍;一些炎症 C 反应蛋白、白介素-6 和肿瘤坏死因子等均升高。Jones 等^[9]研究表明 OSAHS 患者与对照组相比,动脉硬化和血管内皮功能受损明显增加。由 OSAHS 引起的氧化应激、高血脂、高血压及胰岛素抵抗等可使血管内皮功能障碍。血管内皮受损是动脉粥样硬化形成的重要病理机制,会加快动脉粥样硬化的发生发展,使心脑血管不良事件的发生率增高。

睡眠通过调节血压和心率的昼夜节律、胰岛素敏感性、自主神经系统的活动等旁路途经来影响心血管系统^[10]。睡眠障碍常常与异常的血压、血脂和血糖代谢有关,从而导致心血管疾病。因此,睡眠障碍与增加病死率有关也不足为奇。在 16 个研究中,短睡眠时间全因死亡率的相对危险度 (RR) 为 1.10 (95% CI 1.06~1.15)^[11]。

3 睡眠与高血压

近年来,高血压和短睡眠时间之间的关系越来越得到人们更多的关注。在美国 2011 年的一个全国调查显示,随着高科技设备的使用逐渐普及,90% 的美国人会在睡觉前 1 h 使用电子设备^[12],这无疑会影响睡眠时间。昼夜血压的波动情况与 24 h 睡眠-觉醒周期密切相关。

健康人群和单纯的轻度原发性高血压患者的血压在夜间睡眠时达最低水平,在早晨醒来时突然上升,在日间活动的第一个小时达到峰值^[13]。自主神经系统调节昼夜节律的功能众所周知,其中,交感神经兴奋主导白天的活动,而副交感神经兴奋主导夜间睡

眠周期的大部分时间。自主神经系统的昼夜变化与睡眠的生理节律密切相关。正常人血浆中的去甲肾上腺素和肾上腺素在早晨达到最高水平,而在白天活动的最初几个小时和夜间睡眠时最低^[14]。其他体液因素,如肾素-血管紧张素-醛固酮系统、垂体-肾上腺系统、下丘脑-垂体-甲状腺系统及各种血管活性肽均能影响血压的昼夜节律。睡眠的不同时相对心血管系统产生不同的影响和作用,非快速眼动时交感神经活性减低,迷走神经张力增高,表现为心率减慢、血压降低,而快速眼动时则表现为交感神经张力增加,出现心率增加和血压升高^[15]。

Fang 等^[16]采用 2007~2009 年美国健康访问调查 (NHISs) 的数据,以年龄和性别来分组评估自我报告的睡眠时间和高血压患病率之间的关系。在 71 455 名参与者中,成年人每日睡眠时间 <6 h、7 h、8 h、9 h 和 ≥10 h 的高血压患病率分别是 32.4%、25.5%、22.2%、23.2%、25.5% 和 32.5% ($P < 0.001$),即睡眠时间越短,高血压患病率越高。进一步以年龄和性别来分组,年龄 <45 岁的成年人中,短睡眠时间 (男性 <6 h,女性 <8 h) 和长睡眠时间 (男性 ≥10 h) 发生高血压的可能性更大。其他年龄/性别群体中,在中年男性和老年妇女中,短睡眠时间 (<6 h) 发生高血压的可能性更大,而在中年妇女中则是长睡眠时间 (≥10 h) 者高血压患病率较高。而 Faraut 等^[17]亦证明了在年龄 >40 岁的人群中,短时间睡眠 (<5 h) 会增加成人高血压的患病率。

中国的一项关于睡眠时间与高血压关系的荟萃分析结果显示:睡眠时间过短与患高血压的风险增加有关,睡眠时间 ≤5 h 或 ≤6 h 均与患高血压风险增高明显相关 (≤5 h: OR 1.19, 95% CI 1.04~1.36; ≤6 h: OR 1.28, 95% CI 1.11~1.47, $P < 0.05$),而并未发现睡眠时间 ≤7 h 与患高血压风险增加有关 (OR 1.12, 95% CI 0.88~1.42)。睡眠时间过长也与患高血压风险增加有关 (≥9 h: OR 1.13, 95% CI 1.04~1.23, $P < 0.05$)^[18]。然而,对睡眠时间过长导致高血压的机制少有研究,Patel 等^[19]认为长睡眠时间与病死率的关系可能与抑郁及低社会经济状况有关。

4 睡眠与冠心病

冠心病是严重危害人类健康的疾病之一,中国每年死于冠心病的人数超过 100 万,冠心病患者在睡眠之中猝死率达 30%,而心源性猝死中约 80% 的患者患有冠心病。因此,为了做好冠心病的防治,需了解睡眠与冠心病之间的关系,以进一步降低病死率。

睡眠在快速眼动时相时期会打乱正常的呼吸循环,进而导致血液中二氧化碳分压升高,血氧饱和度

降低,使机体对缺氧和高二氧化碳的反应下降,使心肌缺血加重。在快速眼动时相阶段,冠状动脉血流波动较非快速眼动时相高,反射性增加心肌耗氧量。当冠状动脉有严重病变时,其血流量呈阶梯性降低。8%~10%的心绞痛在快速眼动时相阶段内发生,期间交感神经兴奋,使心率加快、血压升高导致狭窄的冠状动脉供血减少,心肌远端灌注不足。急性心肌梗死与睡眠中迷走神经损害有关,迷走神经活性降低使心率变异和压力感受器敏感性降低,导致交感神经活动占优势而导致心肌电不稳定性增加,易发生心室颤动而猝死^[20]。有研究发现猝死更可能集中发生在快速眼动时相期间,大约是清醒时的 1.2 倍。特别应注意在凌晨到睡醒前的最后一个快速眼动时相期间,交感神经活动一过性增高,激活血小板聚集,触发冠状动脉痉挛,从而增加心率、血压和心肌收缩力,使冠状动脉内压力和张力增加。冠状动脉血管收缩作用于斑块,易使斑块破裂,导致急性冠状动脉综合征,引起不稳定型心绞痛或急性心肌梗死甚至猝死^[21]。

印度的一项研究^[22]显示:短时间睡眠和睡眠质量差是冠心病发病的独立危险因素,总睡眠时间 < 6 h 所患冠心病的 OR 值是 3.81 (95% CI 1.69 ~ 8.58),而睡眠质量差的患者(匹兹堡睡眠质量指数 > 5)患冠心病的 OR 值是 16.62 (95% CI 为 9.13 ~ 30.28)。Sands-Lincoln 等^[23]研究绝经后的妇女其睡眠时间和失眠与患冠心病风险的研究显示,相比于适当睡眠时间(7~8 h),短时间睡眠(≤5 h)和长睡眠时间(≥10 h)均会增加冠心病的发生率,其风险比分别为 1.25 (95% CI 1.13 ~ 1.37)和 1.43 (95% CI 1.03 ~ 1.99)。而睡眠质量差(健康倡议失眠量表 WHIIRS ≥ 9)的女性在调整年龄和种族后的风险比为 1.38 (95% CI 1.27 ~ 1.49)。以上研究均表明睡眠时间和睡眠质量是冠心病的重要危险因素。

5 睡眠与心力衰竭

心力衰竭是一个导致患者需要经常住院治疗并增加病死率的持久存在的因素。在美国,心力衰竭的患者有 500 万人,其患病率为 2.3%。而在欧洲,有超过 1 500 万人患有心力衰竭^[24]。《2013 年中国心血管病报告》公布了中国的心力衰竭患者也达 450 万。并且心力衰竭的发病率会随着年龄的增长而增加。心力衰竭患者比其他慢性病患者的生活质量更差。心力衰竭的患者需要忍受由于心功能受损而带来的诸多不适。

Zambroski 等^[25]发现心力衰竭患者主要的五个症状分别是呼吸困难(85.2%)、缺乏精力(84.9%)、口干(74.1%)、白天嗜睡(67.9%)和入睡困难(64.2%)。

在这些症状中,入睡困难被评为是最常见和最严重的症状,而最恼人的症状是缺乏精力、入睡困难和夜间呼吸困难而醒来。心力衰竭的患者常常抱怨糟糕的睡眠质量,这些干扰通常对他们的生活质量产生负面的影响。Tamanna 等^[26]报道,在慢性心力衰竭患者中,女性睡眠障碍的问题更加突出。Erickson 等^[27]对于射血分数 ≤ 40% 的心力衰竭患者进行了 6 个月的调查研究显示,48 例患者中有 47 例经历过睡眠障碍,并且 1/3 的患者使用过睡眠药物。他们最常见的问题是不能平躺入睡,其次分别是无法得到充足的睡眠、入睡困难和早上起床太早。急性心力衰竭患者和很多稳定期的慢性心力衰竭患者常常伴有不同程度的睡眠呼吸暂停综合征。夜间反复发生的呼吸暂停和低通气会导致低氧血症,加重心脏及组织缺氧,破坏心肌氧气的供需平衡,加重心肌的损害及心力衰竭的发生。睡眠呼吸暂停会干扰神经-体液系统从而使交感神经兴奋,增加肾素-血管紧张素-醛固酮系统活动,交感神经活性增加会引起心肌肥厚、坏死,减少 β_1 肾上腺素受体的数量,使心肌收缩及舒张功能发生障碍。日本新近研究^[28]显示,通过 SD-101 (是一个用无限制性的新型片状装置来监控睡眠呼吸暂停综合征的筛选,和评估心率变异性的动态心电监测)来监测睡眠呼吸暂停综合征可能会更好地管理心力衰竭。

6 结语

睡眠对健康人具有解除疲劳及恢复体力的作用,但若睡眠时间过短或过长以及质量不好均是心血管事件的重要危险因素。而对于心血管疾病患者来说,在睡眠中也可能发生呼吸障碍、心肌缺血、心律失常甚至死亡的风险。虽然睡眠医学现在仅是一门边缘学科,但近几十年来越来越多的人都在重视睡眠,目前研究表明,睡眠与高血压、冠心病、心力衰竭等有着较强的关联性。随着现代都市的生活节奏加快,越来越多的人出现精神紧张、过度疲劳及睡眠不好,这些都是心血管疾病急性发病的诱因,因此,预防和治疗心血管疾病的同时应重视睡眠的影响和作用。

[参考文献]

- [1] di Milia L, Vandelanotte C, Duncan MJ. The association between short sleep and obesity after controlling for demographic, lifestyle, work and health related factors[J]. *Sleep Med*, 2013, 14(4): 319-323.
- [2] Knutson K, van Cauter E, Rathouz P, et al. Trends in the prevalence of short sleepers in the USA: 1975-2006[J]. *Sleep*, 2010, 33(1): 37-45.
- [3] Tofler GH, Stone PH, Maclure M, et al. Analysis of possible triggers of acute myocardial infarction (the MILIS study)[J]. *Am J Cardiol*, 1990, 66(1): 22-27.
- [4] Partinen M. Epidemiology of sleep disorders[J]. *Handb Clin Neurol*, 2011, 98: 275-314.

- [5] Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea [J]. *Lancet*, 2014, 383(9918): 736-747.
- [6] Peppard PE, Young T, Barnet JH, et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults [J]. *Am J Epidemiol*, 2013, 177: 1006-1014.
- [7] 张倩, 张丙芳. 睡眠性睡眠呼吸暂停低通气综合征与高血压的相关分析 [J]. *心脏杂志*, 2015, 27(4): 486-489.
- [8] Wolk R, Gami AS, Garcia A, et al. Sleep and cardiovascular disease [J]. *Curr Probl Cardiol*, 2005, 30(12): 625-662.
- [9] Jones A, Vennelle M, Connell M, et al. Arterial stiffness and endothelial function in obstructive sleep apnoea /hypopnoea syndrome [J]. *Sleep Med*, 2013, 14(5): 428-432.
- [10] Benjamin JA, Lewis KE. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease [J]. *Postgrad Med J*, 2008, 84(987): 15-22.
- [11] Colten HR. Sleep disorders and sleep deprivation; an unmet public health problem [M]. Washington (DC): National Academies Press, 2006.
- [12] Gradisar M, Wolfson AR, Harvey AG, et al. The sleep and technology use of Americans: findings from the National Sleep Foundation's 2011 Sleep in America poll [J]. *J Clin Sleep Med*, 2013, 9(12): 1291-1299.
- [13] Hermida RC, Ayala DE, Fernandez JR, et al. Modeling the circadian variability of ambulatorily monitored blood pressure by multiple-component analysis [J]. *Chronobiol Int*, 2002, 19(2): 461-481.
- [14] Kawano Y, Tochikubo O, Minamisawa K, et al. Circadian variation of hemodynamics in patients with essential hypertension: comparison between early morning and evening [J]. *J Hypertens*, 1994, 12(12): 1405-1412.
- [15] Somes VK, Dyken ME, Mark AI, et al. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects [J]. *N Engl J Med*, 1993, 328(5): 303-307.
- [16] Fang J, Wheaton AG, Keenan NL, et al. Association of sleep duration and hypertension among US adults varies by age and sex [J]. *Am J Hypertens*, 2012, 25(3): 335-341.
- [17] Faraut B, Touchette E, Gamble H, et al. Short sleep duration and increased risk of hypertension: a primary care medicine investigation [J]. *J Hypertens*, 2012, 30(7): 1354-1363.
- [18] 郭潇繁, 张晓宇, 王军, 等. 睡眠时间与高血压关系的荟萃分析 [J]. *中华高血压杂志*, 2013, 21(9): 748-754.
- [19] Patel SR, Malhotra A, Gottlieb DJ, et al. Correlates of long sleep duration [J]. *Sleep*, 2006, 29(7): 881-889.
- [20] 都本洁. 实用心血管学 [M]. 北京: 科学出版社, 2000: 55-456.
- [21] 王银阁. 睡眠中自主神经活动与心源性猝死 [J]. *西部医学*, 2010, 22(2): 357-358.
- [22] Sharma M, Sawhney JP, Panda S. Sleep quality and duration-potentially modifiable risk factors for coronary artery disease? [J]. *Indian Heart J*, 2014, 66(6): 565-568.
- [23] Sands-Lincoln M, Loucks EB, Lu B, et al. Sleep duration, insomnia and coronary heart disease among postmenopausal women in the women's health initiative [J]. *J Womens Health (Larchmt)*, 2013, 22(6): 477-486.
- [24] Bahrami M, Etemadifar S, Shahriari M, et al. Caregiver burden among Iranian heart failure family caregivers: a descriptive, exploratory, qualitative study [J]. *Iran J Nurs Midwifery Res*, 2014, 19(1): 56-63.
- [25] Zambroski CH, Moser DK, Bhat G, et al. Impact of symptom prevalence and symptom burden on quality of life in patients with heart failure [J]. *Eur J Cardiovasc Nurs*, 2005, 4(3): 198-206.
- [26] Tamanna S, Geraci SA. Major sleep disorders among women: (women's health series) [J]. *South Med J*, 2013, 106(8): 470-478.
- [27] Erickson VS, Westlake CA, Dracup KA, et al. Sleep disturbance symptoms in patients with heart failure [J]. *AACN Clin Issues*, 2003, 14(4): 477-487.
- [28] Shimazu S, Kamimura Y, Nakano Y, et al. Assessment of respiratory disturbance index determined with a non-restrictive monitor and of autonomic nervous system parameters in heart failure patients: a pilot study [J]. *J Cardiol*, 2015, 65(3): 218-223.

收稿日期: 2015-05-07 修回日期: 2015-07-23

糖尿病心肌病的内质网病变机制及干预

朱月红¹ 综述 戴启明² 审校

(1. 东南大学, 江苏 南京 210096; 2. 东南大学附属中大医院, 江苏 南京 210009)

Advance of Mechanism and Intervention of Endoplasmic Reticulum in Diabetic Cardiomyopathy

ZHU Yuehong¹, DAI Qiming²

(1. *Southeast University, Nanjing 210096, Jiangsu, China*; 2. *Zhongda Hospital Affiliated to Southeast University, Nanjing 210009, Jiangsu, China*)

文章编号: 1004-3934(2015)06-0738-05

中图分类号: R587.2

文献标志码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1004-3934.2015.06.021

摘要: 糖尿病心肌病是糖尿病引起的一种特异性心肌病, 它的发病机制非常复杂, 其中内质网病变发挥了重要作用。内质网通过内质网应激及钙调蛋白维持心肌细胞功能的稳态, 内质网应激一定程度上可以维持蛋白质的正确折叠, 严重或长期的内质网

作者简介: 朱月红 (1984—), 住院医师, 在读硕士, 主要从事糖尿病心肌病内质网病变研究。Email: zhuyuehongedu@163.com

通信作者: 戴启明 (1969—), 副主任医师, 硕士研究生导师, 主要从事糖尿病心肌病研究。Email: dqming@medmail.com.cn