

- cagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and chronic kidney disease[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2018, 84(1):88-96.
- [31] Jeong KH, Cho JH, Woo JS, et al. Platelet reactivity after receiving clopidogrel compared with ticagrelor in patients with kidney failure treated with hemodialysis: a randomized crossover study[J]. *Am J Kidney Dis*, 2015, 65(6):916-924.
- [32] Desai RJ, Spoendlin J, Mogun H, et al. Contemporary time-trends in use of antiplatelet agents among patients with acute coronary syndrome and comorbid diabetes mellitus or chronic kidney disease[J]. *Pharmacotherapy*, 2017, 37(10):1322-1327.
- [33] Alexopoulos D, Xanthopoulos I, Plakomiti TE, et al. Ticagrelor in clopidogrel-resistant patients undergoing maintenance hemodialysis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2012, 60(2):332-333.
- [34] 张雁, 刘强, 左辉华, 等. 替格瑞洛用于行 PCI 术的慢性肾功能不全急性冠脉综合征患者的临床研究[J]. *中国医药导刊*, 2017, 19(11):1135-1138.
- [35] Cannon CP, Harrington RA, James S, et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study[J]. *Lancet*, 2010, 375(9711):283-293.

收稿日期:2018-12-23

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与高血压关系的研究进展

凌梦军¹ 陈明²

(1. 重庆医科大学研究生院, 重庆 400010; 2. 重庆医科大学附属第一医院心血管内科, 重庆 400010)

【摘要】阻塞性睡眠呼吸暂停与高血压的发病密切相关, 是高血压的独立危险因素, 呼吸暂停引起的低氧血症可导致氧化应激反应, 从而在体内形成包括交感神经兴奋、肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活、炎症因子释放等在内的一系列病理生理改变, 最终致使血压升高。睡眠呼吸紊乱的减少在与之相关难治性高血压综合管理中占有极其重要的地位。

【关键词】高血压; 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.05.015

Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome and Hypertension

LING Mengjun¹, CHEN Ming²(1. *Chongqing Medical University Graduate School, Chongqing 400010, China*; 2. *Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China*)

【Abstract】Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome is closely related to the incidence of hypertension and is an independent risk factor for hypertension. Hypoxemia caused by apnea can lead to oxidative stress, which results in a series of pathophysiological changes including sympathetic excitation, activation of renin-angiotensin-aldosterone system, release of inflammatory factors, and ultimately elevates blood pressure. The reduction of sleep-related respiratory disorders plays an important role on the comprehensive management of refractory hypertension.

【Key words】Hypertension; Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome

随着高血压研究的不断进步, 高血压的预防和控制备受关注。大量研究表明, 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructive sleep apnea hypopnea syndrome,

OSAHS) 是难治性高血压的常见病因。近年来, 针对 OSAHS 的诊断和治疗积累了大量新信息, 现主要回顾近年来 OSAHS 在高血压中的发病机制、诊断及治疗等

方面的研究进展。

1 概述

睡眠呼吸暂停/低通气综合征(sleep apnea hypopnea syndrome, SAHS)是指睡眠状态下反复出现呼吸暂停和/或低通气、睡眠中断、高碳酸血症,从而使机体产生一系列与氧化应激有关的病理生理变化的临床综合征。

OSAHS 是 SAHS 中最常见的一种类型,指因上呼吸道频繁部分或完全塌陷导致的睡眠期间打鼾、呼吸暂停、频繁觉醒及睡眠片段化、白天过度嗜睡等的综合征。解剖结构改变导致的呼吸道狭窄,如颅面结构改变、扁桃体肿大、上呼吸道水肿、肺容量减少,尤其是肥胖等均能诱发 OSAHS^[1-2]。

睡眠呼吸暂停/低通气指数(sleep apnea/hypopnea index, AHI)指每小时睡眠中平均呼吸暂停/低通气的次数。其中,呼吸暂停指口鼻气流停止 > 10 s;低通气指呼吸气流强度减少超过正常强度的 50%,伴血氧饱和度降低超过 4%。

近年来,一系列关于 OSAHS 的基础和临床研究取得迅速发展。研究表明,OSAHS 的成人患病率为 3% ~ 7%,在一些特定人群,如中老年、肥胖及超重人群中患病更普遍^[3]。一些非解剖学因素,如低觉醒阈值、高环路增益、神经肌肉功能缺陷及肺容积减少对 OSAHS 发病的影响也日益受到重视^[4]。随着诊断技术的日益成熟,OSAHS 检出率逐年增加,已成为重要的全球性健康问题。

2 OSAHS 与高血压

流行病学研究已经表明,高血压患者中有 25% ~ 30% 合并不同程度的 OSAHS,40% ~ 60% 的 OSAHS 患者同时患有高血压^[5],OSAHS 一旦发生,将逐渐引起全身多器官、多系统病变。OSAHS 患者在睡眠中反复发作呼吸暂停事件,导致交感神经兴奋、血管收缩,致使血压升高、肺动脉压力升高,从而导致左心后负荷增加、心排血量减少,最终导致心血管事件。据报道,约有 41.2% 的 OSAHS 患者发生左心室肥厚,其中,重度 OSAHS 患者左心室肥厚发生率达 50%,OSAHS 严重程度是影响左心室肥厚程度的因素^[6],这可能是临床实际中部分患者左房左室增大的原因,证实了 OSAHS 与心血管疾病之间的相关性^[7]。

研究表明,AHI 是左心房内径和左心室后壁厚度的预测因子,与性别、年龄、吸烟、体重指数、高血压、糖尿病、既往心肌梗死及左室射血分数无关。近期研究表明,OSAHS 患者心电图提示不同程度的 QRS 波群改变及电轴左偏,其严重程度与睡眠呼吸暂停的严重程度有关^[8]。总之,临床上用 AHI 评估睡眠呼吸暂

停的严重程度,与 OSAHS 患者的血压水平及左心室肥厚程度密切相关^[9]。

3 OSAHS 与高血压的关联机制

目前,对 OSAHS 患者高血压的发病机制已积累了很多认识,但尚未完全清楚。一般认为 OSAHS 首先导致患者低氧血症,进而通过氧化应激、兴奋交感神经、激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)、释放炎症因子,以及通过肥胖、胰岛素抵抗与瘦素作用等引发心血管损伤并最终导致血压升高、心力衰竭^[10-11]。

3.1 氧化应激

睡眠呼吸暂停引起的间歇性低氧伴有或不伴有高碳酸血症,引发的氧化应激反应是 OSAHS 多系统损伤的核心机制,通过多种途径导致血压升高并且推动高血压的发展,进而导致心脏重构、心房颤动及心力衰竭。研究显示,OSAHS 患者在睡眠过程中频繁出现缺氧/复氧,与心肌梗死的缺血再灌注损伤相似,在机体内引起氧化应激,从而增加活性氧生成^[12]。活性氧物质的过度积累是全身性炎症反应的重要原因,一方面,它会导致大量的促炎因子和黏附分子形成,从而损伤血管内皮细胞,另一方面,它减少了血管扩张剂并增加了血管收缩剂的分泌,最终导致高血压。

3.2 交感神经兴奋

许多研究已经证实,OSAHS 引发的低氧血症及高碳酸血症通过刺激中枢和外周化学感受器,反射性引起交感神经兴奋,血压升高^[13-14]。随着 OSAHS 病情加重,患者间歇性缺氧频率加快,前次呼吸暂停事件结束时氧饱和度未及恢复正常,就又进入下一次呼吸暂停,导致患者缺氧情况逐渐加重^[15]。患者由瞬时呼吸暂停逐渐加重为长期性低氧,造成持续的中枢刺激及交感神经兴奋,儿茶酚胺大量释放,促进心肌收缩,增加心排血量及心肌耗氧量,最终诱发高血压^[16]。

3.3 RAAS 激活

近期研究表明,OSAHS 患者反复的夜间缺氧可通过激活交感神经系统引起 RAAS 过度激活,大量的肾素和血管紧张素 II 释放到血液中并刺激醛固酮分泌。其中,血管紧张素 II 是最强的血管收缩剂之一,通过使全身血管收缩致夜间反复一过性血压升高,最终导致高血压。血浆醛固酮水平升高导致机体内水钠潴留,致使血压升高。同时 RAAS 过度激活增强氧化应激和炎症反应,促进胰岛素抵抗,损害胰岛 B 细胞功能,导致血管内皮功能障碍和高血压^[17-18]。

3.4 炎症因子释放

OSAHS 患者周期性缺氧-复氧引起血管内皮细胞线粒体内活性氧族分泌增多,损伤内皮细胞,引起血

管张力增加^[19],同时产生大量的氧自由基,发生氧化应激,导致机体过度的炎症反应^[20],诱导患者炎症因子改变^[21],诱导肝细胞产生超敏 C 反应蛋白,导致血管内皮细胞呈炎症状态^[22]。超敏 C 反应蛋白以微量形式存在,是炎症的敏感标志物,同时也是组织器官氧化应激损伤最重要的启动因子,反映动脉内膜慢性炎症的活动程度。由 OSAHS 引起的这种炎症反应致血管内皮损伤及增生重塑,导致管腔狭窄,最终导致血压持续升高^[20]。

3.5 肥胖、胰岛素抵抗与瘦素

众所周知,肥胖是高血压的重要危险因素,而 OSAHS 患者在确诊前一年易出现肥胖倾向^[23]。有研究认为肥胖及 OSAHS 患者存在的高瘦素血症及瘦素抵抗与间歇性低氧有关,OSAHS 可以通过氧化应激和炎症反应诱导加重肥胖^[24-25]。瘦素参与机体的糖脂代谢,是由脂肪细胞分泌的脂肪因子,与 OSAHS 和胰岛素抵抗之间有一些内在联系。高瘦素血症是 OSAHS 的标志,血清瘦素水平越高,提示 OSAHS 病情越严重^[26]。

4 OSAHS 合并高血压的临床特点、诊断、监测与评估

OSAHS 合并高血压多为难治性高血压,以舒张压升高为主。OSAHS 发病率随年龄增长而升高,但其严重程度与血压水平的相关性随年龄增长而减弱。研究表明,OSAHS 合并高血压患者的临床特点因年龄而异:青年患者有较高的吸烟率、体重指数及 24 h 血压水平,血管紧张素活性较高;中老年患者高血压病程较长,OSAHS 程度较重,卧位醛固酮水平较高。

动态血压和多导睡眠监测 (polysomnography, PSG) 是诊断及监测 OSAHS 合并高血压的主要方法,对早期诊断和及时治疗有极为重要的意义^[27]。至少 7 h 的整夜 PSG 是诊断 OSAHS 的金标准^[28],完整的 PSG 检查包括心电图、双导联脑电图和眼电图、下颌及胫前肌肌电图、口鼻呼吸气流、胸腹呼吸运动、氧饱和度、体位、鼾声等。PSG 指征包括:疑似 OSAHS 相关高血压、中青年肥胖相关高血压、不明原因心律失常、夜间心绞痛、肺动脉高压及睡眠呼吸紊乱、白天低氧血症、红细胞增多症,也用于评估患者氧疗依据,随访 OSAHS 治疗效果。

5 OSAHS 合并高血压的治疗

针对 OSAHS 合并高血压患者,若不能控制夜间呼吸暂停所致的间歇性低氧而单纯予降压治疗,很难取得良好的临床疗效。因此,除了一般的抗高血压药物,持续气道正压通气 (continuous positive airway pressure, CPAP) 是针对解剖因素的有效治疗方法,作

为 OSAHS 的一线治疗方案。不仅能改善睡眠呼吸暂停,还能减少与 OSAHS 相关的系统损伤,包括降低心脑血管并发症发生率,逆转 OSAHS 患者的心脏重构,改善患者神经功能等^[29]。但由于治疗手段所限,CPAP 的患者耐受度较低^[30],50% 的患者在治疗 3 个月内不能坚持^[31-32]。对于肥胖的 OSAHS 患者,单独使用 CPAP 不能有效改善血脂和胰岛素抵抗等代谢指标,并可能增加患者体重。

治疗非解剖因素所致的 OSAHS,目前的主要手段包括乙酰唑胺降低环路增益,即机体接受低氧和/或高碳酸血症的刺激后的通气变化,以及镇静类药物增加觉醒阈值^[33-35]。其中,乙酰唑胺属于碳酸酐酶抑制剂,通过刺激通气改善呼吸紊乱,提高睡眠质量。而抗癫痫药物唑尼沙胺中的磺胺酰基同样具有碳酸酐酶抑制作用,碳酸酐酶抑制剂可缓解 OSAHS 患者睡眠呼吸暂停症状,同时还能控制肥胖患者的体重。

此外,口咽运动是治疗轻中度 OSAHS 的一种新的无创、经济有效的治疗方法,起源于语言病理学,能够有效减少颈围,改善夜间打鼾、睡眠呼吸暂停及白天嗜睡,改善睡眠指标^[36]。基于导管的肾脏去神经支配术可降低顽固性高血压患者的血压并改善 OSAHS 的严重程度^[37]。

6 展望

大量研究表明,OSAHS 是高血压的独立危险因素,适当有效的 OSAHS 管理可以为高血压病患者带来早期及持续获益,目前 OSAHS 的检测及诊断方法主要依赖 PSG。在治疗方面,OSAHS 合并高血压病主要由降压药物联合 CPAP 以及必要时手术等治疗措施,但上述手段并不能完全根治,仍期待有新的研究提出更简单、更准确的检测手段,以及其他新的、更有效的治疗方法,帮助管理 OSAHS 合并高血压的患者,提高血压控制达标率,降低心血管事件发生率,最终减少心血管死亡。

参考文献

- [1] 何权瀛,王堯尔.阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(基层版)[J].中国呼吸与危重监护杂志,2015,14(4):398-405.
- [2] Taranto ML, Kasai T. The upper airway in sleep-disordered breathing: UA in SDB[J]. Minerva Med, 2014, 105(1):25-40.
- [3] Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea[J]. Proc Am Thorac Soc, 2011, 5(2):136-143.
- [4] Certal VF, Zaghi S, Riaz M, et al. Hypoglossal nerve stimulation in the treatment of obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis[J]. Laryngoscope, 2015, 125(5):1254-1264.
- [5] Somers VK, White DP, Amin R, et al. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: An American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Sci-

- entific Statement From the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Cardiovascular Nursing[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(8): 686-717.
- [6] Noda A, Okada T, Yasuma F, et al. Cardiac hypertrophy in obstructive sleep apnea syndrome[J]. *Chest*, 1995, 107(2): 1538-1544.
- [7] Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study[J]. *Lancet*, 2005, 365(9464): 1046-1053.
- [8] Bacharova L, Triantafyllou E, Vazaios C, et al. The effect of obstructive sleep apnea on QRS complex morphology[J]. *J Electrocardiol*, 2015, 48(2): 164-170.
- [9] 曾勇, 张稳, 刘丹, 等. 高血压病左心室肥厚形成影响因素的研究进展[J]. *中国循环杂志*, 2013, 28(6): 477-479.
- [10] Song YJ, Kwon JH, Kim JY, et al. The platelet-to-lymphocyte ratio reflects the severity of obstructive sleep apnea syndrome and on current hypertension[J]. *Clin Hypertens*, 2015, 22(1): 1-8.
- [11] 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.
- [12] Lavie L, Vishnevsky A, Lavie P. Evidence for lipid peroxidation in obstructive sleep apnea[J]. *Sleep*, 2004, 27(1): 123-128.
- [13] Jouett NP, Watenpugh DE, Dunlap ME, et al. Interactive effects of hypoxia, hypercapnia and lung volume on sympathetic nerve activity in humans[J]. *Exp Physiol*, 2015, 100(9): 1018-1029.
- [14] Toledo C, Andrade DC, Lucero C, et al. Contribution of peripheral and central chemoreceptors to sympatho-excitation in heart failure[J]. *J Physiol*, 2017, 595(1): 43-51.
- [15] Kasiakogias A, Tsioufis C, Thomopoulos C, et al. A hypertensive response to exercise is prominent in patients with obstructive sleep apnea and hypertension; a controlled study[J]. *Clin Hypertens*, 2013, 15(7): 497-502.
- [16] Corlateanu A, Botnaru V, Sircu V, et al. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes; dual interaction[J]. *Curr Respir Med Rev*, 2015, 11(4): 292-298.
- [17] Yvan-Charvet L, Quignard-Boulangue A. Role of adipose tissue renin-angiotensin system in metabolic and inflammatory diseases associated with obesity[J]. *Kidney Int*, 2011, 79(2): 162-168.
- [18] Kloet AD, Krause E. The renin angiotensin system and the metabolic syndrome[J]. *Open Hypertens J*, 2010, 99(5): 525-534.
- [19] Sanchezdela-Torre M, Campos-Rodriguez F, Barbe F. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease[J]. *Lancet Respir Med*, 2013, 1(1): 61-72.
- [20] Feres MC, Cintra FD, Rizzi CF, et al. Evaluation and validation of a method for determining platelet catecholamine in patients with obstructive sleep apnea and arterial hypertension[J]. *PLoS One*, 2013, 9(6): 398-407.
- [21] Zhang W, Sun Y, Li T, et al. The effect of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome on acute myocardial infarction[J]. *Bratisl Lek Listy*, 2012, 113(9): 565-568.
- [22] Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, et al. Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory markers of cardiovascular risk[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43(4): 678-83.
- [23] Phillips BG, Hisel TM, Kato M, et al. Recent weight gain in patients with newly diagnosed obstructive sleep apnea[J]. *J Hypertens*, 1999, 17(9): 1297-1300.
- [24] Tentolouris N, Liatris S, Katsilambros N. Sympathetic system activity in obesity and metabolic syndrome[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, 1083: 129-152.
- [25] Tatsumi K, Kasahara Y, Kurosu K, et al. Sleep oxygen desaturation and circulating leptin in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome[J]. *Chest*, 2005, 127(3): 716-721.
- [26] Ip MSM, Lam KSL, Ho CM, et al. Serum leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea[J]. *Chest*, 2000, 118(3): 580-586.
- [27] 林婧, 吴佳慧, 桂鸣. 高血压合并阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者的临床特点及动态血压分析[J]. *江苏医药*, 2016, 42(18): 2036-2038.
- [28] Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures; an update for 2005[J]. *Sleep*, 2005, 28(4): 499-523.
- [29] Colish J, Walker J, 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.
- [30] Metta RV, Zaka A, Lee VC, et al. Continuous positive airway pressure adherence in patients with obstructive sleep apnea & symptomatic BPH[J]. *Lung*, 2017, 195(2): 255-261.
- [31] Gagnadoux F, Jouvenot M, Meslier N, et al. Therapeutic alternatives to continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome[J]. *Presse Med*, 2017, 46(4): 432-437.
- [32] Camposrodriguez F, Martinezalonso M, Sanchezdelatorre M, et al. Long-term adherence to continuous positive airway pressure therapy in non-sleepy sleep apnea patients[J]. *Sleep Med*, 2016, 17(1): 1-6.
- [33] 周颖倩, 叶京英. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的发病机制及相应的个体化治疗策略[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016, 51(11): 877-880.
- [34] Galicia-Castillo MC. In reply: opioid therapy and sleep apnea[J]. *Cleve Clin J Med*, 2017, 84(2): 94.
- [35] Heiser C, Maurer JT, Hofauer B, et al. Outcomes of upper airway stimulation for obstructive sleep apnea in a multicenter German postmarket study[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2017, 156(2): 378-384.
- [36] Verma RK, Jai RJ, Goyal M, et al. Oropharyngeal exercises in the treatment of obstructive sleep apnoea; our experience [J]. *Sleep And Breathing*, 2016, 20(4): 1193-1201.
- [37] Warchol-Celinska E, Prejbisz A, Kadziela J, et al. Renal denervation in resistant hypertension and obstructive sleep apnea randomized proof-of-concept phase II trial[J]. *Hypertension*, 2018, 72(2): 381-390.

收稿日期: 2018-12-24