

## 阻塞性睡眠呼吸暂停与心血管相关疾病的关系研究进展

文芳 王宏宇

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

**【摘要】** 阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)是一种慢性睡眠呼吸障碍性疾病,其间断缺氧的特征能够损伤血管内皮功能。内皮功能障碍是引起心血管疾病发生发展的早期病理过程。OSA与多种心血管相关疾病的发生密切相关,早期有效地筛查OSA及检测血管内皮功能可评估未来心血管事件的进展,显著减少OSA对心血管健康的损害。现就OSA与血管结构和功能、心血管相关疾病及心血管健康的研究进展进行综述。

**【关键词】** 阻塞性睡眠呼吸暂停;心血管相关疾病;心血管健康

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.04.004

### Relationship Between Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Related Diseases

WEN Fang, WANG Hongyu

(Department of Vascular Medicine, Peking University Shougang Hospital, Vascular Health Research Center of Peking University Health Science Center (VHRC-PKUHS), Sleep Medicine Center of Peking University Health Science Center, Key Laboratory of Molecular Cardiovascular Sciences (Peking University), Beijing 100144, China)

**【Abstract】** Obstructive sleep apnea (OSA) is a chronic sleep-disordered breathing disorder, which is characterized by intermittent hypoxia that can damage vascular endothelial function. Endothelial dysfunction is an early pathological process that causes the occurrence and development of cardiovascular diseases. OSA is closely related to the occurrence of a variety of cardiovascular-related diseases. Early and effective screening of OSA and detection of vascular endothelial function can assess the progress of future cardiovascular events and significantly reduce the damage of OSA to cardiovascular health. This article reviews the research progress of OSA and vascular structure and function, cardiovascular related diseases and cardiovascular health.

**【Key words】** Obstructive sleep apnea; Cardiovascular related diseases; Cardiovascular health

阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)是一种常见的睡眠呼吸紊乱疾病,睡眠过程中由于上气道阻塞导致呼吸暂停和间歇性低氧血症,引起睡眠结构紊乱。据统计,全球30~69岁的成年人中有9.36亿患有轻到重度OSA,其中4.25亿患有中到重度OSA,中国的数量位居第一<sup>[1]</sup>。OSA可通过内皮功能损害、氧化应激与炎症反应、血流动力学改变、心脏结构重塑、神经体液调节功能紊乱、肥胖及胰岛素抵抗和血液高凝状态等机制来介导多种心血管相关疾病的

发生。

#### 1 OSA与血管结构和功能

##### 1.1 OSA与内皮功能障碍

OSA缺氧后间歇性氧合与缺血再灌注损伤的过程相似,引起低氧和高碳酸血症。间歇性缺氧通过增加活性氧、激活核因子 $\kappa$ B介导的通路,促进炎症细胞释放炎症因子,促进炎症。缺氧加剧氧化应激,促使NO与超氧离子发生反应,形成强氧化剂过氧亚硝酸盐,降低NO的利用率。内皮依赖性血管舒张功能受

**基金项目:**教育部科技发展中心产学研创新基金“智融兴教”基金(2018A02004);国家重点研发计划(2017YFC0113005);国家重点研发计划(2017YFC0113003);2019年度临床重点项目(2019-Yuan-LC-01);2019年度北京大学首钢医院内科科研项目(SCYYQ201912);2020年首都卫生发展科研专项(2020-2-6042)

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

损,导致内皮功能障碍<sup>[2]</sup>。不对称二甲基精氨酸和对称二甲基精氨酸是 NO 合成的内源性抑制剂,Arlouskaya 等<sup>[3]</sup>研究发现与无 OSA 的肥胖患者相比,患有 OSA 的肥胖患者的不对称二甲基精氨酸和对称二甲基精氨酸的浓度更高。

### 1.2 OSA 与动脉硬化

OSA 可使血管管壁平均剪应力和收缩期剪应力峰值均降低,有助于动脉硬化的形成。OSA 中睡眠剥夺引起的肠道菌群紊乱可引起胰岛素抵抗,促使血糖升高,长期的高血糖水平可引起血清甘油三酯升高,促进动脉硬化<sup>[4]</sup>。患有 OSA 综合征的糖尿病患者更有可能发生与动脉硬化和糖脂代谢紊乱加重有关的并发症<sup>[5]</sup>。一项肥胖孕妇 OSA 与代谢关系的前瞻性研究中,通过 Watch PAT 200™ 测量睡眠呼吸暂停低通气指数、氧饱和度指数,发现轻度 OSA 在肥胖的孕妇中常见,与血糖、游离脂肪酸和胰岛素抵抗均相关<sup>[6]</sup>。

### 1.3 OSA 与动脉粥样硬化

OSA 可刺激外周血红细胞生成增多,促进血小板聚集,血液黏稠度增高,促进动脉硬化,加速斑块形成<sup>[7]</sup>。Zeng 等<sup>[8]</sup>研究发现间歇性缺氧可能通过触发 Toll 样受体/核因子  $\kappa$ B 信号传导加速动脉粥样硬化斑块的生长和易损性。Ljunggren 等<sup>[9]</sup>在对 400 例妇女进行多导睡眠监测的队列研究中发现,快速眼动睡眠期间严重的 OSA 与动脉粥样硬化的早期迹象内膜增厚独立相关。OSA 也可通过肠道菌群扰乱胆汁酸和脂质的代谢来促进动脉粥样硬化<sup>[10]</sup>。

## 2 OSA 与心血管相关疾病

### 2.1 OSA 与高血压

OSA 反复缺氧会激活颈动脉体化学感受器,反射性地兴奋交感神经活动,儿茶酚胺水平升高,肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活,化学感受器敏感性改变和内皮功能受损,使血压升高<sup>[11]</sup>。Warchol-Celinska 等<sup>[12]</sup>研究表明经导管去肾交感神经疗法治疗可降低耐药高血压合并 OSA 患者的动态血压。由于频繁的异常呼吸及其对睡眠结构的影响导致 OSA 患者的慢波睡眠数量减少。一项社区研究表明慢波睡眠减少与高血压有关,尤其在中重度 OSA 中,慢波睡眠可能与 OSA 患者表现出的心血管疾病高发风险有关<sup>[13]</sup>。

### 2.2 OSA 与冠状动脉疾病

内皮细胞特异性分子-1 是一种新的内皮功能障碍标志物,Sun 等<sup>[14]</sup>研究发现循环内皮细胞特异性分子-1 水平是冠心病的独立危险因素,可作为监测 OSA 患者冠状动脉疾病发生发展的生物标志物。骨形态发生蛋白质 2 和骨形态发生蛋白质 4 均可促进动脉粥样硬化,神经母细胞瘤致瘤性抑制因子 1 (neuroblastoma suppressor of

tumorigenicity 1,NBL1) 是二者的特异性拮抗剂,能够抑制动脉粥样硬化,一项研究 NBL1 自身抗体 (circulating autoantibodies against neuroblastoma suppressor of tumorigenicity 1,NBL1-Abs) 的结果显示,具有冠状动脉疾病病史的 OSA 患者的血清中 NBL1-Ab 水平明显高于无冠状动脉疾病病史的患者,NBL1-Ab 可能与 OSA 患者的冠状动脉疾病的患病率相关<sup>[15]</sup>。

### 2.3 OSA 与心力衰竭

OSA 与交感神经激活增强和血流动力学改变有关,可影响心室重塑,导致心脏肥大和衰竭。在心力衰竭合并 OSA 的患者中进行的随机对照研究表明,单独进行运动比持续气道正压通气 (continuous positive airway pressure,CPAP) 更能减轻 OSA 并改善生活质量。心力衰竭合并 OSA 的患者通过运动治疗可降低平均睡眠呼吸暂停低通气指数,改善峰值耗氧量、肌肉力量和耐力、主观的白天过度嗜睡情况及生活质量,改变明尼苏达州心力衰竭患者生活调查问卷得分。结果强调了运动治疗的重要益处,尤其是对 CPAP 的依从性较差的患者<sup>[16]</sup>。一项随机对照试验发现,在伴有 OSA 的急性失代偿性心力衰竭患者中采用护理标准治疗联合 48 h 气道正压通气治疗可显著降低肺动脉高压,从而改善左右心室功能,自动气道正压通气可能为同时患有肺动脉高压和 OSA 的慢性心力衰竭患者提供新的治疗选择<sup>[17]</sup>。

### 2.4 OSA 与糖尿病

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 与 OSA 之间的关联是双向的,越来越多的证据证明患有 OSA 的患者罹患 T2DM 的风险更高。OSA 患者中超敏 C 反应蛋白、胰岛素抵抗指数和血脂明显高于非 OSA 患者,肌内脂质与睡眠呼吸暂停低通气指数呈负相关。非肥胖的 OSA 患者中存在骨骼肌功能障碍和代谢异常<sup>[18]</sup>。T2DM 患者存在 OSA 的高风险,并且 OSA 的风险与血压控制不佳和肥胖密切相关。Adderley 等<sup>[19]</sup>对 T2DM 患者有/无 OSA 评估患心血管疾病、微血管并发症和死亡率的风险的队列研究结果显示,与未诊断出 OSA 的患者相比,发生 OSA 的 T2DM 患者的心血管疾病 (缺血性心脏病和心力衰竭)、周围神经病、糖尿病相关足部疾病、慢性肾脏疾病和全因死亡率增加,患有 OSA 的 T2DM 患者属于高危人群,科学检测 OSA 相关心血管疾病和微血管并发症,可降低心血管事件的致残率和致死率。

### 2.5 OSA 与心律失常

OSA 可使心肌细胞代谢紊乱,降低心肌和膈肌收缩力,胸腔内压力增加,心脏电生理改变,心脏结构重构,增加心律失常的风险<sup>[20]</sup>。Daugaard 等<sup>[21]</sup>研究发现心房颤动患者中,OSA 是重大不良心脏和神经系统事件,尤

其是卒中/非中枢神经系统栓塞的独立危险因素。OSA 诱导的交感神经激活在心房自主神经、结构和电重构中起着非常重要的作用,为心房颤动的维持和复发提供了基础。Huang 等<sup>[22]</sup>在对 OSA 相关心房颤动治疗的研究中发现,自主神经系统可能是 OSA 相关心房颤动的有希望的治疗靶点。Morand 等<sup>[23]</sup>对暴露在慢性间歇性缺氧时心肌缺血相关性室性心律失常的发生率及机制的动物实验研究发现,OSA 所处的慢性间歇性缺氧状态可增加缺血性心律不齐的发生率,尤其是心室颤动发生率,间歇性缺氧可改变心室复极、透壁动作电位持续时间梯度和心内膜钙通道表达,促进缺血引起的致死性室性心律失常的发生。一项关于 OSA 与心血管疾病关系的研究表明,OSA 患者在睡眠中较易发生窦性心动过缓、房室传导阻滞和窦性停顿,CPAP 疗法可显著减少窦性心动过缓和窦性停顿的发生<sup>[24]</sup>。

## 2.6 OSA 与心源性猝死

睡眠呼吸暂停和氧饱和度降低可被认为是睡眠呼吸障碍患者发生心源性猝死的危险因素<sup>[25]</sup>。Kerns 等<sup>[26]</sup>在 OSA 相关研究中发现,患有 OSA 的血液透析患者发生全因和心血管死亡及心源性猝死的风险增加。一项对先天性长 Q-T 间期综合征 (long Q-T syndrome, LQTS) 与 OSA 关系的研究显示,合并 LQTS 的 OSA 患者的存在和严重程度与经心率校正的 Q-T 间期延长增加有关,LQTS 患者 OSA 的诊断可作为突发性心源性猝死的重要生物标志。LQTS 患者的 OSA 治疗可改善自主神经功能障碍,减少 Q-T 间期延长,从而降低长 Q-T 间期触发心源性猝死的风险<sup>[27]</sup>。

## 2.7 OSA 与脑卒中

OSA 是脑卒中的危险因素,OSA 反复出现呼吸暂停,造成低氧血症和高碳酸血症,引起氧化应激,增加血小板的聚集,增强凝血因子的活性<sup>[28]</sup>,使血流动力学发生改变,引起脑灌注不足,促使脑卒中的发生。一项对小鼠建立新的实验性 OSA 模型监测其在短暂性脑缺血再灌注后加重行为和形态结果的能力的研究结果表明,在非侵入性和 OSA 强化脑卒中模型中,OSA 新模型改变了呼吸和心血管的生理功能,并与缺血再灌注介导的损伤增强有关<sup>[29]</sup>。OSA 是睡眠中缺血性脑卒中的重要危险因素,Gupta 等<sup>[30]</sup>的研究表明对首次脑卒中的患者通过 CPAP 治疗 OSA,可能对减少新的血管事件的发生有益,并且显著改善了 6 和 12 个月的脑卒中恢复情况。

## 3 OSA 与心血管健康

目前无创、简单、安全的血管检查方法受到临床的广泛关注,一些与血管健康相关的非侵入性技术测得的指标可改善心血管风险评估和指导治疗。北京血管

健康分级法 (Beijing vascular health stratification, BVHS) 将传统的血管病变评价分级转变为整体维护血管健康,对血管相关疾病的预防、高危人群的早期干预及治疗方面有重要意义<sup>[31]</sup>。近年对首都卫生发展科研专项项目“北京地区血管事件高危人群中血管病变早期检测系统的建立及其预测价值研究 (BEST 研究)”的数据进行分析,应用 BVHS 评价其在评估及预测心血管事件中的价值,对不同分级标准的人群进行个体化有效干预,BVHS 对早期检测血管病变和整体维护血管健康有重要价值<sup>[32]</sup>。

### 3.1 血流介导的血管舒张功能

血流介导的血管舒张功能 (flow-mediated vasodilation, FMD) 为动脉粥样硬化的早期临床标志。Ip 等<sup>[33]</sup>对 FMD 指标与 OSA 关系的研究表明 OSA 患者的 FMD 低于无 OSA 患者,FMD 是动脉粥样硬化和心血管疾病的预后标志,FMD 的主要决定因素是呼吸暂停低通气指数和年龄。一项探讨 OSA 与内皮功能障碍之间关系的荟萃分析显示,OSA 患者 FMD 降低可能有助于动脉粥样硬化的发展<sup>[34]</sup>。

### 3.2 内皮功能-外周动脉张力测定技术

通过内皮功能-外周动脉张力测定技术检测的反应性充血指数来评估血管内皮功能。反应性充血指数值可作为血管内皮功能障碍的一级预防,对患者进行风险再分层,对已经罹患心血管疾病的人群,能筛查出经过治疗仍然高危的个体以及预测其再次出现心血管事件的风险,还可反映治疗效果,以便调整治疗方案。一项观察性病例对照研究发现与非 OSA 组相比,中到重度 OSA 组的 FMD 显著降低,OSA 组的反应性充血指数也显著降低。相比非 OSA 组在无合并症的中到重度 OSA 患者中,大血管和微血管循环中的内皮功能显著受损<sup>[35]</sup>。

### 3.3 脉搏波传导速度

脉搏波传导速度是用来评估大动脉僵硬度的指标。一项评估 CPAP 治疗对 T2DM 合并 OSA 患者脉搏波传导速度和血压影响的随机对照试验研究提示,CPAP 治疗 12 周并不能显著降低 T2DM 合并 OSA 患者的脉搏波传导速度或血压<sup>[36]</sup>。

## 4 展望

睡眠呼吸障碍领域近些年迅速发展,OSA 可导致血管内皮功能障碍,并且与心血管相关疾病密切相关,在确定疾病的临床亚型,在评估疾病和预测心血管事件风险方面取得了一定的进展。当临床上怀疑 OSA 时提倡积极筛查,积极进行早期血管检测,评估心血管健康,并根据 BVHS 血管分级进行干预,延缓心脏及血管疾病的发生和发展,减轻疾病带来的家庭和社会经济负担。而 BVHS 血管分级标准对血管相关疾病的预

测及血管分级后的个体化干预及效果的相关研究较少,仍需大规模、大样本的前瞻性临床研究进一步证实,相信随着科学研究的进一步发展,BVHS 血管分级在 OSA 与心血管相关疾病中的应用前景会更加广阔。

### 参考文献

- [1] 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.
- [2] Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2004, 109(23 suppl 1): III27-III32.
- [3] Arlouskaya Y, Sawicka A, Glowala M, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and symmetric dimethylarginine (SDMA) concentrations in patients with obesity and the risk of obstructive sleep apnea (OSA) [J]. *J Clin Med*, 2019, 8(6): 897.
- [4] Poroyko VA, Carreras A, Khalyfa A, et al. Chronic sleep disruption alters gut microbiota, induces systemic and adipose tissue inflammation and insulin resistance in mice [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 35405.
- [5] Wang J, Hu L, Wang Z, et al. Effect of obstructive sleep apnea syndrome on glycolipid metabolism and early atherosclerosis in diabetics [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2020, 159: 107999.
- [6] Farabi SS, Barbour LA, Heiss K, et al. Obstructive sleep apnea is associated with altered glycemic patterns in pregnant women with obesity [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(7): 2569-2579.
- [7] Drager LF, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: an emerging risk factor for atherosclerosis [J]. *Chest*, 2011, 140(2): 534-542.
- [8] Zeng X, Guo R, Dong M, et al. Contribution of TLR4 signaling in intermittent hypoxia-mediated atherosclerosis progression [J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1): 106.
- [9] 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): zsy099.
- [10] Tripathi A, Melnik AV, Xue J, et al. Intermittent hypoxia and hypercapnia, a hallmark of obstructive sleep apnea, alters the gut microbiome and metabolome [J]. *mSystems*, 2018, 3(3): e00020-18.
- [11] Saxena T, Ali AO, Saxena M. Pathophysiology of essential hypertension: an update [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2018, 16(12): 879-887.
- [12] 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.
- [13] Ren R, Covassin N, Zhang Y, et al. Interaction between slow wave sleep and obstructive sleep apnea in prevalent hypertension [J]. *Hypertension*, 2020, 75(2): 516-523.
- [14] Sun H, Fang F, Li K, et al. Circulating ESM-1 levels are correlated with the presence of coronary artery disease in patients with obstructive sleep apnea [J]. *Respir Res*, 2019, 20(1): 188.
- [15] Matsumura T, Terada J, Kinoshita T, et al. Circulating autoantibodies against neuroblastoma suppressor of tumorigenicity 1 (NBL1): a potential biomarker for coronary artery disease in patients with obstructive sleep apnea [J]. *PLoS One*, 2018, 13(3): e0195015.
- [16] Servantes DM, Javaheri S, Kravchychyn ACP, et al. Effects of exercise training and CPAP in patients with heart failure and OSA: a preliminary study [J]. *Chest*, 2018, 154(4): 808-817.
- [17] Sharma S, Fox H, Aguilar F, et al. Auto positive airway pressure therapy reduces pulmonary pressures in adults admitted for acute heart failure with pulmonary hypertension and obstructive sleep apnea. The ASAP-HF Pilot Trial [J]. *Sleep*, 2019, 42(7): zsz100.
- [18] Chien MY, Lee PL, Yu CW, et al. Intramyocellular lipids, insulin resistance, and functional performance in patients with severe obstructive sleep apnea [J]. *Nat Sci Sleep*, 2020, 12: 69-78.
- [19] Adderley NJ, Subramanian A, Toulis K, et al. Obstructive sleep apnea, a risk factor for cardiovascular and microvascular disease in patients with type 2 diabetes: findings from a population-based cohort study [J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(8): 1868-1877.
- [20] May AM, van Wagener DR, Mehra R. OSA and cardiac arrhythmogenesis: mechanistic insights [J]. *Chest*, 2017, 151(1): 225-241.
- [21] Dalggaard F, North R, Pieper K, et al. Risk of major cardiovascular and neurologic events with obstructive sleep apnea among patients with atrial fibrillation [J]. *Am Heart J*, 2020, 223: 65-71.
- [22] Huang B, Liu H, Scherlag BJ, et al. Atrial fibrillation in obstructive sleep apnea: neural mechanisms and emerging therapies [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2021, 31(2): 127-132.
- [23] Morand J, Arnaud C, Pepin JL, et al. Chronic intermittent hypoxia promotes myocardial ischemia-related ventricular arrhythmias and sudden cardiac death [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 2997.
- [24] Abe H, Takahashi M, Yaegashi H, et al. Efficacy of continuous positive airway pressure on arrhythmias in obstructive sleep apnea patients [J]. *Heart Vessels*, 2010, 25(1): 63-69.
- [25] Brodovskaya TO, Grishina IF, Peretolchina TF, et al. Clues to the pathophysiology of sudden cardiac death in obstructive sleep apnea [J]. *Cardiology*, 2018, 140(4): 247-253.
- [26] Kerns ES, Kim ED, Meoni LA, et al. Obstructive sleep apnea increases sudden cardiac death in incident hemodialysis patients [J]. *Am J Nephrol*, 2018, 48(2): 147-156.
- [27] Shamsuzzaman AS, Somers VK, Knilans TK, et al. Obstructive sleep apnea in patients with congenital long QT syndrome: implications for increased risk of sudden cardiac death [J]. *Sleep*, 2015, 38(7): 1113-1119.
- [28] Vizzardi E, Sciatti E, Bonadei I, et al. Obstructive sleep apnoea-hypopnoea and arrhythmias: new updates [J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2017, 18(7): 490-500.
- [29] Cananzi SG, White LA, Barzegar M, et al. Obstructive sleep apnea intensifies stroke severity following middle cerebral artery occlusion [J]. *Sleep Med*, 2020, 67: 278-285.
- [30] Gupta A, Shukla G, Afsar M, et al. Role of positive airway pressure therapy for obstructive sleep apnea in patients with stroke: a randomized controlled trial [J]. *J Clin Sleep Med*, 2018, 14(4): 511-521.
- [31] 蒋娜彤, 王宏宇. 基于北京血管健康分级指导的智能化全生命周期心脏和血管健康管理 [J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2019, 13(11): 868-871.
- [32] Liu H, Xie W, Liu J, et al. Comparison of vascular-related diseases in their associations with carotid femoral pulse wave velocity: from the Beijing Vascular Disease Patients Evaluation Study (BEST Study) [J]. *Int J Clin Pract*, 2019, 73(11): e13400.
- [33] Ip MS, Tse HF, Lam B, et al. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 169(3): 348-353.
- [34] Wang Y, Xu H, Qian Y, et al. Patients with obstructive sleep apnea display decreased flow-mediated dilatation: evidence from a meta-analysis [J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 1069-1082.
- [35] Farooqui FA, Sharma SK, Kumar A, et al. Endothelial function and carotid intima media thickness in obstructive sleep apnea without comorbidity [J]. *Sleep Breath*, 2017, 21(1): 69-76.
- [36] Krogager C, Banghøj AM, Poulsen PL, et al. Effect of 12 weeks continuous positive airway pressure on day and night arterial stiffness and blood pressure in patients with type 2 diabetes and obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial [J]. *J Sleep Res*, 2020, 29(4): e12978.