

成人阻塞性睡眠呼吸暂停相关性心血管事件的研究进展

Research progress of cardiovascular events associated with obstructive sleep apnea in adults

黄通达¹, 植良娥¹, 税荣春¹, 王 轶^{2△}

HUANG Tong-da, ZHI Liang-e, SHUI Rong-chun, WANG Yi

1. 四川省邛崃市医疗中心医院耳鼻咽喉头颈外科, 四川 成都 611530; 2. 成都医学院第一附属医院耳鼻咽喉头颈外科, 四川 成都 610500

【摘要】 阻塞性睡眠呼吸暂停 (obstructive sleep apnea, OSA) 是一种常见的睡眠相关呼吸障碍, 特征为睡眠期间因上气道阻塞而反复发生呼吸暂停或吸气气流减少。OSA 是一个日益严重的健康问题, 影响着全球约 4% 的成年男性和 2% 的成年女性。既往流行病学和临床研究提示, OSA 可增高心血管事件的发生率和死亡率, 因此应及早诊断和治疗 OSA, 降低心血管事件的发生风险, 进而改善预后。

【关键词】 阻塞性睡眠呼吸暂停; 心血管事件; 间歇性缺氧; 持续气道正压通气

【中图分类号】 R54 **【文献标志码】** B **【文章编号】** 1672-6170(2025)01-0190-05

阻塞性睡眠呼吸暂停 (obstructive sleep apnea, OSA) 是一种常见的睡眠相关呼吸障碍, 全球超过十亿人受到 OSA 的健康威胁。以睡眠期间因上气道阻塞而反复发生呼吸暂停或吸气气流减少为特征表现。OSA 是一个独立的心血管事件危险因素, 与高血压、心肌梗塞、心力衰竭、冠状动脉疾病等的发生有关, 还与胰岛素抵抗、肥胖存在累加效应^[1]。研究数据表明, 心血管事件发生风险在 OSA 肥胖人群中增高了 9 倍。本综述聚焦于成人 OSA, 对成人 OSA 病理生理基础、OSA 相关心血管事件及持续正压通气疗效进行回顾总结。

1 睡眠时心血管系统生理及 OSA 病理生理基础

OSA 患者在睡眠期间因上气道阻塞, 导致上气道阻塞, 进而反复发生呼吸暂停, 患者被迫睡眠觉醒以恢复通气, 导致间歇性缺氧 (intermittent hypoxia) 和睡眠破碎^[2]。呼吸暂停和低通气常发生于肥胖或上气道解剖通道缩小的背景下, 睡眠活动开始时, 咽扩张活动减少触发呼吸暂停, 进一步刺激外周和中枢压力和化学感受器, 进而引起交感神经兴奋, 随之发生微觉醒。微觉醒可以避免窒息, 让肌肉活动恢复, 上呼吸道重新开放, 同时也进一步激活交感神经, 减弱迷走神经张力。以上异常的呼吸和觉醒模式可造成血流动力学、自主神经异常、影响免疫及代谢功能进而导致一系列心血管疾病的发生。

IH 是 OSA 的一个标志性特征, 有研究表明交感神经激活并不是 IH 导致心血管事件发生的唯一

机制^[3]。IH 还会导致机体出现局限或系统性炎症, 主要表现为促炎转录因子、核因子 kappa-B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B)、激活、促炎细胞因子、趋化因子表达增加、巨噬细胞募集及 M1 型促炎巨噬细胞的极化增加^[4]。以上细胞因子和粘附分子水平与夜间低氧血症严重程度相关^[2,3]。这些由 IH 引起的炎症反应与代谢障碍、血管重塑及动脉粥样硬化的发展有关^[4]。此外脂质代谢紊乱也出现在 OSA 患者中, 被认为是由 IH 诱发的主要代谢改变。以高胆固醇血症、高甘油三酯血症、高密度脂蛋白降低、脂质过氧化为特征。最低氧饱和度作为夜间缺氧严重程度的重要指标, 目前已被确定为高胆固醇血症和高甘油三酯血症的独立危险因素^[2]。进一步研究表明 OSA 也可能与血管重塑和内皮功能障碍有关^[5]。内皮功能障碍以内皮屏障改变^[6]和内皮依赖性舒张功能障碍^[7]为特征, 被认为在由 IH 诱发的高血压中发挥关键作用。在人体中, 血管内皮改变的严重程度被认为与呼吸暂停低通气指数 (apnea-hypopnea index, AHI) 相关^[8]。

2 常见 OSA 相关性心血管事件

2.1 高血压 高血压和 OSA 常同时存在, 约 50% 的 OSA 患者合并有高血压。OSA 严重程度与发生高血压的可能性之间存在剂量-反应关系^[9]。一项纳入 709 例受试者的前瞻性队列研究表明相较于不发生 AHI 的患者, 轻度 OSA 患者 (AHI 为 5~15 次/小时) 中新发现体循环高血压的风险增至 2 倍; 而在 AHI \geq 15 (次/小时) 的 OSA 患者中, 该风险约为 3 倍^[10]。另有研究表明对于 BMI $<$ 27 kg/m² 且为严重 OSA 的患者, 其新发高血压的风险也增至近 3 倍^[10]。此外, 高血压患者群体中 OSA 的发病率也较高, 约为 30%~83%^[10]。OSA 也是独立于肥胖

【基金项目】 国家重点研发计划 (编号: 2021YFC270101, 2021YFC2700803)

△通讯作者

的高血压危险因素。同时 OSA 在难治性高血压患者中也很常见^[1]。而在治疗上,OSA 患者的高血压通常难以通过药物控制^[10]。

2.2 心力衰竭 睡眠呼吸障碍在心力衰竭患者中常见。睡眠呼吸障碍和心力衰竭的病理生理涉及多种机制,两者互为因果。一方面 OSA 导致的胸内负压增加,进而导致左心室透壁压力增加,使得左心室前负荷降低,后负荷增加进而导致心力衰竭。另一方面在心力衰竭患者中,体液向头侧转移则导致颈部水肿,进而造成 OSA。在心力衰竭患者中,OSA 患病率达 50%~75%,但该人群中 OSA 可能诊断不足^[10]。因为心力衰竭的典型症状中如夜间呼吸困难可能实际为 OSA 症状但最终仅被归因于心力衰竭。

2.3 冠状动脉性心脏病 越来越多证据表明重度 OSA 与发生冠心病相关心血管事件风险增加有关,且这种关联与高密度脂蛋白减少、C-反应蛋白增加、同型半胱氨酸增加、血糖升高/胰岛素抵抗/糖尿病有关,但与肥胖和其他共有危险因素无关^[10]。对有明确冠心病的患者合并 OSA 提示预后较差。研究表明高敏肌钙蛋白-I 浓度与 OSA 严重程度相关,提示 OSA 可增加心肌负担,甚至导致低级别心肌损伤^[11]。呼吸暂停和低氧血症会导致心肌氧气供求关系不匹配,从而在急性期导致心肌缺血并引发心律失常。而在慢性期,心肌缺血则是多因素造成的如反复发作的低氧血症、交感神经兴奋、跨壁压增加及可诱发冠脉病变的全身性炎症反应等功能障碍。有病例对照研究表明,合并 OSA 的冠心病患者患病率很高,同时在 OSA 患者中 OSA 患者与较高的死亡率、心肌梗死、冠状动脉扩张后的再狭窄增加相关。

2.4 心律失常 OSA 可能与多种类型心律失常相关,如心房颤动、心动过缓或过速及传导延迟性心律失常等。OSA 的一些病理生理特征如自主神经功能障碍和缺氧、高碳酸血症,以及胸腔内负压过大等为房性心律失常的发生提供了合理的机制解释^[1]。

流行病学数据显示,相较于不伴有 OSA 或轻度 OSA,严重 OSA 患者与传导延迟性心律失常如房室传导阻滞和窦性停搏等之间存在显著关联^[1]。缓慢性心律失常(包括房室传导阻滞、窦性停搏和心搏停止)可发生于多达 18% 诊断为重度 OSA(AHI>30 次/小时)且睡眠时最低氧饱和度值偏低的患者^[12]。而在极端病例中,心脏停搏甚至可以持续 10 秒以上。OSA 患者心动过缓考虑可能是迷走神经张力增加和/或传导系统结构性病变相关,这多

为睡眠期间气道阻塞引起的低通气、低氧血症、呼吸性酸中毒及胸腔内压力反复改变引起,而以上改变进一步导致心室异位起搏和快速性心律失常^[2]。

2.5 心源性猝死 目前关于重度或未经治疗的 OSA 是否增加致死性心律失常发生率进而导致心源性猝死(sudden cardiac death, SCD)的研究还比较有限^[13]。OSA 患者夜间发生 SCD 的风险约为健康人群的 3 倍^[14]。一项观察性研究发现夜间最低氧饱和度和 AHI>20(次/小时),与新发 SCD 风险增加相关,但风险强度明显低于已确立的危险因素如冠心病、心肌病和心力衰竭等^[14]。

2.6 肺动脉高压 对中至重度 OSA 患者肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)的患病率约为 20%^[15]。既往研究发现肺动脉高压的危险因素包括合并肺部疾病、日间低氧血症、AHI 增高以及合并肥胖通气不足综合征^[16]。一项观察性研究发现合并 PH 可影响 OSA 患者预后。PH 患者的 1 年生存率、4 年生存率和 8 年生存率(分别为 93%、75% 和 43%)均低于无 PH 患者(分别为 100%、90% 和 76%)^[1]。低氧血症及肺血管阻力增加后也可诱发反射性 PH,血氧饱和度(SaO₂)下降越大,肺动脉压越高^[2]。

2.7 静脉血栓栓塞症 OSA 可能是静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)的独立危险因素,OSA 患者发生 VTE 的风险约为非 OSA 患者的 2~3 倍^[17]。这可能与高凝标志物,包括纤维蛋白原和纤溶酶原激活物抑制因子-1 增加相关。即使在轻度 OSA 患者中,早晨纤维蛋白原和纤溶酶原激活物抑制因子-1 水平相较于夜间也明显增加,这可能与 OSA 发生的夜间生理应激有关。

3 持续气道正压(continuous positive airway pressure, CPAP)治疗对心血管事件的效果

CPAP 是 OSA 的一线治疗方案。有证据表明,CPAP 治疗可有效改善心血管事件结局^[10],在对重度 OSA 男性患者的观察性研究中,CPAP 能有效减少致命性和非致命性心血管事件^[10]。随机试验和 Meta 分析发现,无论患者基线血压有无增高,使用 CPAP 治疗都能有效降低体循环血压^[10]。探讨 CPAP 对心血管结局影响的多中心临床随机试验—睡眠呼吸暂停心血管终点事件(sleep apnea cardiovascular endpoint, SAVE)研究^[18]发现,接受 CPAP 治疗尽管对 OSA 病情有所控制(AHI 从每晚 29 次/小时降至 3.7 次/小时),但却并未显著减少心血管事件如心源性死亡、心肌梗死、心力衰竭和不稳定型心绞痛等的发生率^[18]。还有研究表明 CPAP 治疗能在 3~4 个月内降低 OSA 患者的肺动脉收缩压

和肺血管阻力^[10]。另有 Meta 分析发现,接受 CPAP 治疗能减少 42% 的导管消融术后心房颤动复发^[11]。但一项关于轻度 OSA 患者心脏导管消融术后心房颤动复发的小型随机试验发现接受 CPAP 治疗并未减少心房颤动的复发^[19]。另一项关于症状极少的中至重度 OSA 患者(AHI> 15 次/小时)接受 CPAP 治疗的试验也发现,接受 CPAP 治疗 3 个月对复律后心房颤动复发的影响无统计学差异^[20]。这也提示要充分阐明 CPAP 治疗能否给 OSA 患者带来心血管事件获益仍需进一步的大样本随机试验研究。

4 展望

成人 OSA 与心血管事件的关系是医学研究中的一个活跃领域。根据最新的研究进展,未来研究的几个主要展望包括:①重叠综合征的机制研究。例如,慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)和 OSA 的重叠综合征,高血压和 OSA 的重叠综合征等。②OSA 合并心血管事件的风险预测的血清生物标志物研究,及其相应的临床预测模型的构建。③多学科联合治疗方案对 OSA 及其合并心血管事件的干预效果的大规模临床研究。综上所述,未来的研究将更加深入地探讨多种疾病与 OSA 和心血管事件之间的关联,找寻临床预测血清生物标志物并建立预测模型,明确筛查方法实现早发现。进而联合多学科优势,寻求更有效的 OSA 治疗方法。

【参考文献】

- [1] Yeghiazarians Y, Jneid H, et al. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2011, 124(1): e56-e67.
- [2] Lv R, Liu X, Zhang Y, et al. Pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches in obstructive sleep apnea syndrome[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 12(1): 218.
- [3] Murphy AM, Thomas A, Crinion SJ, et al. Intermittent hypoxia in obstructive sleep apnoea mediates insulin resistance through adipose tissue inflammation[J]. *Eur Respir J*, 2017, 49(4): 1601731.
- [4] Arnaud C, Bochaton T, Pépin JL, et al. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular consequences: Pathophysiological mechanisms[J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2020, 113(5): 350-358.
- [5] Bironneau V, Tamisier R, Trzepizur W, et al. Sleep apnoea and endothelial dysfunction: an individual patient data meta-analysis[J]. *Sleep Med Rev*, 2020, 52: 101309.
- [6] Arnaud C, Bouyon S, Recoquillon S, et al. Nonmuscle myosin light chain kinase: a key player in intermittent hypoxia-induced vascular alterations[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(3): e007893.
- [7] Wu H, Lv Q, Zhang H, et al. The reduction of apnea-hypopnea duration ameliorates endothelial dysfunction, vascular inflammation, and systemic hypertension in a rat model of obstructive sleep apnea[J]. *Sleep Breath Schlaf Atm*, 2019, 23(4): 1187-1196.
- [8] Díaz-García E, Sanz-Rubio D, García-Tovar S, et al. Inflammasome activation mediated by oxidised low-density lipoprotein in patients with sleep apnoea and early subclinical atherosclerosis[J]. *Eur Respir J*, 2023, 61(3): 2201401.
- [9] Bathgate CJ, Fernandez-Mendoza J. Insomnia, short sleep duration, and high blood pressure: recent evidence and future directions for the prevention and management of hypertension[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2018, 20(6): 52.
- [10] Gottlieb DJ, Punjabi NM. Diagnosis and management of obstructive sleep apnea: a review[J]. *JAMA*, 2020, 323(14): 1389-1400.
- [11] Wang X, Fan J, Guo R, et al. Association of obstructive sleep apnoea with cardiovascular events in women and men with acute coronary syndrome[J]. *Eur Respir J*, 2023, 61(1): 2201110.
- [12] Chen W, Cai Y, Yan H, et al. Causal effect of obstructive sleep apnea on atrial fibrillation: a mendelian randomization study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(23): e022560.
- [13] Peker Y, Akdemir B, Altay S, et al. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: where do we stand? [J]. *Anatol J Cardiol*, 2023, 27(7): 375-389.
- [14] Oliviani G, Buja L M. Pathology of unexpected sudden cardiac death: obstructive sleep apnea is part of the challenge[J]. *Cardiovasc Pathol Off J Soc Cardiovasc Pathol*, 2020, 47: 107221.
- [15] Adir Y, Humbert M, Chaouat A. Sleep-related breathing disorders and pulmonary hypertension [J]. *Eur Respir J*, 2021, 57(1): 2002258.
- [16] Ruopp NF, Cockrill BA. Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension: A Review [J]. *JAMA*, 2022, 327(14): 1379-1391.
- [17] Alonso-Fernández A, Toledo-Pons N, García-Río F. Obstructive sleep apnea and venous thromboembolism: Overview of an emerging relationship[J]. *Sleep Med Rev*, 2020, 50: 101233.
- [18] McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, et al. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(10): 919-931.
- [19] Caples SM, Mansukhani MP, Friedman PA, et al. The impact of continuous positive airway pressure treatment on the recurrence of atrial fibrillation post cardioversion: a randomized controlled trial[J]. *Int J Cardiol*, 2019, 278: 133-136.
- [20] Traaen GM, Aakerøy L, Hunt TE, et al. Effect of continuous positive airway pressure on arrhythmia in atrial fibrillation and sleep apnea: a randomized controlled trial[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 204(5): 573-582.

(收稿日期:2024-07-15;修回日期:2024-11-02)

(本文编辑:侯晓林)