

- [6] Meslier N, Gagnadoux F, Giraud P, et al. Impaired glucose-insulin metabolism in males with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J*, 2003, 22: 156-160.
- [7] Ip MS, Lam B, Ng MM, et al. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 165: 670-676.
- [8] Punjabi NM, Sorkin JD, Katzel LI, et al. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 165: 677-682.
- [9] Sulit L, Storfer-Isser A, Kirchner HL, et al. Differences in polysomnography predictors for hypertension and impaired glucose tolerance. *Sleep*, 2006, 29: 777-783.
- [10] Punjabi NM, Shahar E, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol*, 2004, 160: 521-530.
- [11] Elmasry A, Janson C, Lindberg E, et al. The role of habitual snoring and obesity in the development of diabetes: a 10-year follow-up study in a male population. *J Intern Med*, 2000, 248: 13-20.
- [12] Shin C, Kim J, Kim J, et al. Association of habitual snoring with glucose and insulin metabolism in nonobese Korean adult men. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 171: 287-291.
- [13] Harsch IA, Schahin SP, Radespiel-Troger M, et al. Continuous positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 169: 156-162.
- [14] Schahin SP, Nechanitzky T, Dittel C, et al. Long-term improvement of insulin sensitivity during CPAP therapy in the obstructive sleep apnoea syndrome. *Med Sci Monit*, 2008, 14: R117-R121.
- [15] West SD, Nicoll DJ, Wallace TM, et al. Effect of CPAP on insulin resistance and HbA_{1c} in men with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes. *Thorax*, 2007, 62: 969-974.
- [16] Babu AR, Herdegen J, Fogelfeld L, et al. Type 2 diabetes, glycemic control, and continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med*, 2005, 165: 447-452.
- [17] Czupryniak L, Loba J, Pawlowski M, et al. Treatment with continuous positive airway pressure may affect blood glucose levels in nondiabetic patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*, 2005, 28: 601-603.
- [18] Polotsky VY, Patil SP, Savransky V, et al. Obstructive sleep apnea, insulin resistance, and steatohepatitis in severe obesity. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 179: 228-234.
- [19] Ohayon MM, Guilleminault C, Priest RG, et al. Is sleep-disordered breathing an independent risk factor for hypertension in the general population (13 057 subjects)? *J Psychosom Res*, 2000, 48: 593-601.
- [20] Li Y, Staessen JA, Lu L, et al. Is isolated nocturnal hypertension a novel clinical entity? Findings from a Chinese population study. *Hypertension*, 2007, 50: 333-339.

• 专题笔谈 •

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与冠心病的相关性

罗钰 张希龙

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征 (obstructive sleep apnea syndrome, OSAS) 是一种发病率高、具有潜在危险性的疾病。近年研究显示 OSAS 与冠心病 (coronary heart disease, CHD) 具有明显的相关性, 是 CHD 的独立危险因素, 充分认识 OSAS 引起和促进 CHD 的发病机制, 可以为 OSAS 相关 CHD

的防治提供重要的理论依据和新思路。

在过去 10~15 年里, 越来越多临床观察和研究显示, OSAS 可通过多种机制使心血管疾病的发病率和死亡率增高。OSAS 患者由于呼吸气流暂停或受限, 引起反复发作的低氧、高碳酸血症及睡眠结构紊乱等, 可导致心血管多种病理性改变, 使组织缺血

收稿日期: 2009-06-01

作者单位: 210029 南京, 南京医科大学第一附属医院呼吸科

通讯作者: 张希龙, Tel: 13951991311, E-mail: zhangxilong1952@yahoo.com.cn

缺氧、自主神经和内分泌功能紊乱,引起多器官系统的损伤。研究表明,OSAS与CHD有明显的相关性,是引起CHD患病率和死亡率增加的重要因素。现重点评述OSAS与CHD之间的相互关系和发病机制。

1 流行病学概况

资料显示,普通成年人群中OSAS的患病率为2%~4%。多项研究表明,CHD患者中OSAS的患病率明显增高,Mooe等^[1]通过多导睡眠监测发现142例CHD患者中37%存在OSAS。Peker等^[2,3]经过7年的随访研究发现,OSAS患者中CHD患病率明显高于正常人。日本的一项研究表明,在OSAS人群中,CHD的相对危险较一般人群高1.2~6.9倍^[4]。

大量研究数据表明,OSAS和CHD之间存在独立相关性。一项前瞻性群体研究^[5]对408例确诊的CHD患者随访5.1年,所有患者均做了多导睡眠检查,主要终点事件为死亡、脑血管病和心肌梗死。结果发现,CHD患者存在的睡眠呼吸紊乱可以升高死亡及心血管病发生相对危险60%~70%。在一项对62例合并及不合并OSAS的CHD患者5年随访研究中发现,合并OSAS的CHD患者有37.5%因心血管病死亡,不合并OSAS的患者中9.3%死亡。呼吸暂停低通气指数(apnea-hypopnea index, AHI)可以作为预测心血管疾病死亡的独立因素^[6]。美国睡眠心脏健康研究在对6424例研究对象进行的大规模群体研究中证实,除年龄、肥胖、高血压、高血脂及糖尿病外,OSAS是CHD的独立危险因素^[7]。Marin等^[8]公布了一项观察研究结果,研究对象分为单纯性鼾症患者、未经治疗的OSAS患者、使用持续气道正压通气(continuous positive airway pressure, CPAP)治疗的患者及健康成年人,经过10年的随访发现,与健康对照组相比,重度未经治疗的OSAS患者发生致死性和非致死性心肌梗死的风险均明显增加。张文莉等^[9]对178名已经冠状动脉造影证实CHD患者行多导睡眠监测,发现OSAS的发生率较高(33.6%),中度以上的(AHI≥20)OSAS是心肌梗死的独立危险因素。

2 发病机制

2.1 血流动力学改变 OSAS一个重要的生理学标志就是胸腔负压显著增加。正常人呼吸时胸腔负压波动在-3~-10cmH₂O,阻塞性呼吸暂停导致上气道关闭后反复用力吸气,胸腔负压可增加至-80cmH₂O。

这种胸腔负压一方面导致静脉回心血量明显增加,右心室的容量负荷增大,室间隔向左侧移位,左心室充盈受限,左心室前负荷增加;另一方面,使得心室跨壁压增高,左心室的后负荷增加,结果导致左心室顺应性下降,心输出量减少,组织灌注不足。

2.2 交感神经功能紊乱 交感活性增高被认为是导致OSAS和CHD之间存在相关性的关键机制。OSAS患者夜间睡眠期间气流受限时,肺牵张感受器对交感神经系统的抑制作用减弱;同时,缺氧和高碳酸血症刺激中枢和外周化学感受器,而且,与正常对照组相比,OSAS患者具有更高的外周化学反射敏感性,导致交感活性进一步增强,儿茶酚胺分泌增加。这种由于睡眠时反复发生呼吸暂停所引起的交感神经兴奋性增加具有记忆效应,可一直持续到白天清醒时。证据表明,OSAS患者血浆、尿液及骨骼肌系统中的去甲肾上腺素水平均明显增高^[10]。交感神经功能的失衡使得外周血管收缩,循环阻力增加,左心室后负荷加大,导致心输出量减少。交感活性增高还引起心率增快,血压增高,心肌耗氧量增加;反复交感兴奋诱发冠状动脉痉挛,冠脉供血量减少易诱发心肌缺血,如存在易损斑块,还易引发急性冠脉综合征。

2.3 血管内皮功能障碍 血管内皮功能障碍是动脉粥样硬化的始动环节。内皮细胞能合成和释放一氧化氮(nitric oxide, NO)和内皮素(endothelin, ET)。NO是一种内皮源性血管舒张因子,具有舒张血管、抑制血小板聚集以及抑制血管平滑肌细胞增生的作用,是内皮细胞功能的保护因子;而ET是一种强力缩血管物质,可促进血管内皮增生,缺氧及自由基作用可使其上调。生理情况下,内皮细胞释放的NO占优势,可抵消ET的缩血管作用。一些研究表明OSAS患者血浆NO及ET浓度发生变化。OSAS患者血浆中NO水平下降,ET-1浓度升高^[11],NO/ET比值下降,内皮的保护性机制被破坏,内皮介导的血管舒张活性减弱。NO水平下降引起血小板聚集,白细胞黏附,组织细胞抗氧化作用减弱,自由基生成增多,血管平滑肌细胞增殖、移行,血管通透性增加以及脂蛋白进入内皮,促使内膜斑块增厚,动脉粥样硬化形成等。ET-1升高可促进心肌收缩,血管收缩,冠状动脉痉挛,促进血管平滑肌细胞增殖等。而且动脉粥样硬化斑块上ET-1受体增多,ET-1升高可引起斑块的破坏,进一步引发白细胞黏附等,加快动脉粥样硬化及急性冠脉综合征的发生。近年的研究显示,OSAS患者不仅容量血管的内皮受损,而且出现内皮细胞凋亡,CPAP治疗可以改善内皮细胞功能^[12]。

2.4 间歇性缺氧和氧化应激 OSAS发作时最主要的特征是睡眠过程中间断发生的低氧,这种低氧与持续性低氧的表现形式是不同的,它表现为反复发生的低氧-复氧过程,与缺血再灌注过程极其相似。二者都被认为是一种氧化应激,即高活性反应分子——活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)和抗氧化机制之间的平衡被打破,产生大量氧自由基及超氧化代谢产物,触发动脉粥样硬化的一系列病理生理过程。Lavie等^[13]研究发现,OSAS患者体内脂质过氧化产物增多,抗氧化能力减弱,其程度与患者OSAS的严重程度相关,给予CPAP治疗后可以好转。Carpagnano等^[14]的研究结果显示,OSAS患者呼出气冷凝液中的8-异前列腺素水平高于正常对照组。异前列腺素是一种脂质过氧产物,与动脉粥样硬化的发病机制密切相关。近期的一项研究评估了OSAS患者体内氧硫还蛋白水平,该蛋白在氧化应激时从细胞内释放,与心肌损伤和动脉粥样硬化密切相关,研究发现OSAS患者体内氧硫还蛋白水平明显高于正常对照组^[15],并且与OSAS的严重程度相关。ROS的增加还可以上调血管黏附分子水平,引起血小板的聚集,清除NO这一有效的血管扩张剂,这些过程都参与了动脉粥样硬化的形成。此外,间歇缺氧的动物模型显示,ROS还是导致交感活性增高及其记忆效应的重要环节,内皮功能损伤、动脉粥样硬化、心肌损伤等可能都是氧化应激所导致的直接后果。

2.5 炎症反应 炎症反应在CHD发病过程中扮演了重要的角色,它启动了内皮不可逆的损伤,同时活化的单核-巨噬细胞进入粥样斑块,血小板释放炎性介质导致斑块破裂和内皮损伤。低氧血症和氧化应激是诱发炎症反应的重要机制,睡眠剥夺也可引起广泛性的炎症反应。与正常对照组相比,OSAS患者体内中性粒细胞趋化因子,白介素-8(interleukin-8, IL-8)和中性粒细胞趋化蛋白-2的水平均明显升高。核因子 κ B作为全身炎症反应的关键因子,其活化水平在阻塞性呼吸暂停(OSAS)患者中也明显增高,并且与AHI呈正相关,CPAP治疗可以有效的控制其活化水平。有研究通过动物阻塞性呼吸暂停(OSA)模型发现反复发生的气道阻塞会引起内皮细胞的快速活化,并观察了微环境中的内皮细胞活化和白细胞募集情况,发现缺氧组动物的白细胞活化明显强于对照组。P-选择素(P-selectin)是细胞黏附分子选择素家族的重要成员,主要在活化的血小板和内皮细胞上表达,其介导的细胞黏附在机体炎性反应初期起着主导作用。Nacher

等^[16]的动物实验也揭示,OSA组的动物体内P-选择素水平明显上调。促炎症反应因子IL-6和肿瘤坏死因子 α 的水平在OSAS患者中有显著增高,而影响这两者的主要因素分别是体重指数和睡眠紊乱的程度。新蝶呤(neopterin)是由巨噬细胞活化后产生的促炎症因子,研究发现血浆高新蝶呤水平是CHD的独立危险因素,近年一项新的研究结果显示,OSAS患者体内新蝶呤水平增高,并且与OSAS的严重程度密切相关^[17]。C-反应蛋白(C reactive protein, CRP)作为一个重要的炎症反应因子,也是引起动脉粥样硬化和CHD的危险因素,多元回归分析显示,OSAS患者的CRP水平比正常对照组偏高,且与OSAS的严重程度相关。近年很多文献提出,颈动脉内膜中层厚度(Carotid intima-media thickness, C-IMT)是早期动脉粥样硬化可靠的指标,它与CRP、IL-6、IL-18水平及OSA相关缺氧持续时间、OSA的严重程度相关,而影响C-IMT的重要因素是夜间睡眠时的低氧状态。

2.6 血液高黏、高凝状态和血栓形成 许多研究表明,OSAS患者处于血栓前状态,主要与血液高黏、高凝状态及血小板黏附和聚集功能增强有关。一方面,OSAS患者慢性缺氧状态刺激肾球旁细胞,产生过量的促红细胞生成素,使红细胞生成增多;另一方面,交感系统、肾素-血管紧张素-醛固酮系统兴奋性增强,导致排汗增多、夜尿增加;此外,打鼾、张口呼吸使呼吸道水分蒸发增多,以上因素均导致血浆容量减少,红细胞相对增多,使血液黏滞度增加。内皮细胞产生的前列环素(PGI₂),具有抑制血小板聚集及扩血管作用,血栓素A(TXA)是由血小板微粒体合成并释放的一种具有强烈促进血管收缩和血小板聚集的生物活性物质,生理状态下,PGI₂/TXA维持平衡。有研究证实,OSAS患者血浆TXA水平显著升高,PGI₂水平显著降低,PGI₂/TXA的平衡即被破坏,抗血小板聚集的能力下降,血管收缩,积极参与动脉粥样硬化的发生过程。纤维蛋白原与CHD关系密切,它是CHD的独立危险因素,有研究显示OSAS患者血浆中纤维蛋白原增多,CPAP治疗后有明显下降。这些因素相互作用,促进了血栓的形成和动脉粥样硬化的发展。

2.7 胰岛素抵抗 代谢综合征是OSAS与心血管疾病的最终通道,胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是代谢综合征的核心。OSAS患者易于产生IR可能与儿茶酚胺增加、睡眠剥夺等因素有关。IR常伴有多种代谢异常,包括糖耐量异常、高血压、脂质代谢紊乱、中心性肥胖等,这些因素使OSAS患者

发生 CHD 的几率明显增高。

3 临床表现

OSAS 与冠状动脉病变的严重程度没有明显的相关性,研究显示单支、双支及三支冠状动脉病变患者的 AHI 没有显著差异。对于 OSAS 合并 CHD 的患者,与心肌缺血相符的夜间 ST 段改变是非常常见的。一项研究对 21 例患者进行了重复的睡眠监测,发现 6 例患者发生 144 次的心肌缺血事件,其中 123 次缺血继发于呼吸暂停和血氧减饱和^[18]。有研究发现,ST 段下降的发生高峰时间是在 4:00~7:00,尤其是在 6:00,这个高峰时间是与睡眠后期交感神经活性和血小板聚集性升高相一致的。另外,睡眠后期 REM 睡眠期相对增多,在 REM 睡眠过程中呼吸暂停的发作时间更长,血氧饱和度下降程度更重,可能对 ST 段下降的影响更为明显。

4 治疗

OSAS 的一般治疗包括控制体重、戒烟限酒、体位治疗以及改善鼻塞等,特殊治疗包括使用口腔矫形器及外科手术治疗。近年来,心房超速起搏也已用于治疗 OSAS,但其疗效尚未得到肯定。目前提出治疗 OSAS 的最有效的方法是 CPAP,该方法能有效的防止气道塌陷,维持血氧饱和度,改善睡眠质量,减少白天嗜睡。CPAP 能够明显降低 OSAS 患者白天和夜间的交感神经张力,从而有效控制其心率和血压。此外,CPAP 还可以显著减低 OASA 患者的血脂水平,抑制血小板聚集和降低纤维蛋白原水平。Milleron 等^[19]首先报道了治疗 OSAS 对心血管事件发生率的长期影响。55 例 OSAS 合并 CHD 的患者中 24 例在接受常规治疗同时给予为期平均 87 个月的 CPAP 治疗,其余患者仅接受 CHD 常规治疗。研究结果显示,CPAP 治疗可以明显降低心血管复合终点事件(心血管死亡、急性冠脉综合征、因心衰住院、冠脉重建手术)的发生率。这一结果很快被 Doherty 等^[20]的研究证实,他们对 61 名不能耐受 CPAP 治疗的患者和 107 名使用 CPAP 治疗的患者进行平均为期 7.5 年的随访,比较了两组之间心血管疾病的预后,发现心血管死亡在未接受 CPAP 治疗的患者中更为多见。国内亦有类似研究报道,田卢峰等^[21]在研究 OSAS 和夜间心绞痛关系时发现,43 例重度 OSAS 合并夜间心绞痛患者当夜间心绞痛发作时,患者均存在呼吸暂停,同时血

氧饱和度在 49%~69%,经 CPAP 治疗后,患者 AHI 明显下降、血氧饱和度明显改善,同时,患者症状明显缓解,夜间无心绞痛发生,夜间 Holter 监测心肌缺血明显好转。

综上所述,OSAS 与 CHD 有明确的相关性,在临床上对肥胖者、打鼾者以及由睡眠呼吸紊乱引起而对常规治疗不能改善的 CHD 患者行多导睡眠监测,给予合理的 CPAP 治疗可以有效逆转 CHD 的临床过程,降低 OSAS 患者 CHD 发病率和死亡率。

参考文献

- [1] Moore T, Rabben T, Wiklund U, et al. Sleep-disordered breathing in men with coronary heart disease. *Chest*, 1996, 109: 659-663.
- [2] Peker Y, Carlson J, Hedner J. Increased incidence of coronary artery disease in sleep apnoea: a long-term follow-up. *Eur Respir J*, 2006, 28: 596-602.
- [3] Peker Y. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 166: 159-165.
- [4] Maekawa M, Shiomi T. Sleep apnea syndrome and ischemic heart disease. *Nippon Rinsho*, 2000, 58: 1702-1706.
- [5] Moore T, Franklin A, Karin H, et al. Sleep-disordered breathing and coronary artery disease long-term prognosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 164: 1910-1913.
- [6] Peker Y, Hedner J, Kraiczi K, et al. Respiratory disturbance index: an independent predictor of mortality in coronary artery disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 162: 81-86.
- [7] Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 163: 19-25.
- [8] 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. *Lancet*, 2005, 365: 1046-1053.
- [9] 张文莉,王士雯,卢才义,等. 冠心病的危险因素——睡眠呼吸暂停. *中国现代医学杂志*, 2003, 13: 4-6.
- [10] Fletcher EC. Sympathetic over activity in the etiology of hypertension of obstructive sleep apnea. *Sleep*, 2003, 26: 15-19.

(下转第 306 页)

本研究显示,OSA 患者一旦发生高血压,同时存在血压变异性加大,这组人群的靶器官损害更为明显。因此,在临床工作中,对高血压患者尤其是年龄较大的合并 OSA 的高血压患者治疗时,不但要关注 OSA 是否存在,还要及时关注血压变异性及靶器官损害的情况。

参考文献

- [1] Young T, Peppard P, Palta M, et al. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Int Med*, 1997, 157: 1746-1752.
- [2] Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*, 2000, 342:1378-1384.
- [3] Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *Br Med*, 2000, 320:479-482.
- [4] Planes C, Leroy M, Fayet G, et al. Exacerbation of sleep-apnoea related nocturnal blood-pressure fluctuations in hypertensive subjects. *Eur Respir J*, 2001, 20: 151-157.
- [5] Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, et al. Obstructive sleep apnea, hypertension, and their interaction on arterial stiffness and heart remodeling. *Chest*, 2007, 131:1379-1386.
- [6] Parati G, Di Rienzo M, Bonsignore MR, et al. Autonomic cardiac regulation in obstructive sleep apnea syndrome: evidence from spontaneous baroreflex analysis during sleep. *J Hypertens*, 1997, 15:1621-1626.
- [7] Davy KP, Tanaka H, Andros EA, et al. Influence of age on arterial baroreflex inhibition of sympathetic nerve activity in healthy adult humans. *Am J Physiol*, 1998, 275:H1768-H1772.
- [11] Ip MSM, Lam B, Chan LY, et al. Circulating nitric oxide is suppressed in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 162: 2166-2171.
- [12] Elsolh AA, Akinnusi ME, Baddoura FH, et al. Endothelial cell apoptosis in obstructive sleep apnea: a link to endothelial dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 175:1186-1191.
- [13] Lavie L, Vishnevsky A, Lavie P. Evidence for lipid peroxidation in obstructive sleep apnea. *Sleep*, 2004, 27:123-128.
- [14] Carpagnano GE, Kharitonov SA, Resta O, et al. 8-Isoprostane, a marker of oxidative stress, is increased in exhaled breath condensate of patients with obstructive sleep apnea after night and is reduced by continuous positive airway pressure therapy. *Chest*, 2003, 124:1386-1392.
- [15] Takahashi K, Chin K, Nakamura H, et al. Plasma thioredoxin. A novel oxidative stress marker, in patients with obstructive sleep apnea before and after nasal continuous positive airway pressure. *Antioxid Redox Signal*, 2008, 10:715-726.
- [16] Nacher M, Serrano-Mollar A, Farre R, et al. Recurrent obstructive apneas trigger early systemic inflammation in a rat model of sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol*, 2007, 155:93-96.
- [17] Punjabi NM, Beamer BA, Jan A, et al. Elevated levels of neopterin in sleepdisordered breathing. *Chest*, 2007, 132:1124-1130.
- [18] Schafer H, Ehlenz K, Ewig S, et al. Atrial natriuretic peptide levels and pulmonary artery pressure awake, at exercise and asleep in obstructive sleep apnoea syndrome. *J Sleep Res*, 1999, 8: 205-210.
- [19] Milleron O, Pilliere R, Foucher A, et al. Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: a long-term followup study. *Eur Heart J*, 2004, 25: 728-734.
- [20] Doherty LS, Kiely JL, Swan V, et al. Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular outcomes in sleep apnea syndrome. *Chest*, 2005, 127:2076-2084.
- [21] 田卢峰,张醒,魏巍,等.经鼻持续正压通气治疗夜间心绞痛合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征. *国际呼吸杂志*, 2007, 27: 327-328.

(上接第 302 页)