

· 综 述 ·

快速眼动睡眠期的阻塞型呼吸暂停与高血压

刘霖, 钱小顺*

(解放军总医院南楼呼吸科, 北京 100853)

【摘 要】 快速眼动(REM)睡眠期阻塞型睡眠呼吸暂停(OSA)是指发生在REM期的阻塞型睡眠呼吸暂停综合征, 由于REM期交感神经活性异常增高, 因此发生在此期的OSA可以使交感神经活性更高, 心血管功能更不稳定。目前认为REM-OSA很可能是OSA相关高血压发生的主要原因, 并且也可能是目前OSA相关高血压用持续正压通气(CPAP)治疗效果不明显的重要原因。临床工作中应重视对REM-OSA的诊断和治疗, 这对OSA相关高血压的防治具有重要意义。

【关键词】 阻塞型睡眠呼吸暂停综合征; 快速眼动睡眠; 高血压

【中国分类号】 R56

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.06.105

Obstructive apnea during rapid eye movement sleep and hypertension

LIU Lin, QIAN Xiao-Shun*

(Department of Geriatric Respiratory Diseases, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Obstructive sleep apnea (OSA) during rapid eye movement (REM) sleep is defined as OSA occurring mainly in the REM sleep. Evidence shows that REM sleep is associated with abnormal higher sympathetic activity, so OSA in this period leads to even higher sympathetic activity, and thus cardiovascular instability. Recent studies have indicated that REM-OSA might be main reason for OSA induced hypertension, and this might also be the vital cause of negative or modest effect of continuous positive airway pressure (CPAP) therapy on such hypertension. In clinical practice, more attention should be paid to the diagnosis and treatment of REM-OSA, which is of great significance for the prevention and treatment of OSA related hypertension.

【Key words】 obstructive sleep apnea; rapid eye movement sleep; hypertension

This work was supported by the Special Healthcare Project of PLA Logistic Security (16BJZ25).

Corresponding author: QIAN Xiao-Shun, E-mail: qianxs@yahoo.com

人类睡眠是由快速眼动(rapid eye movement, REM)睡眠和非快速眼动(no-rapid eye movement, NREM)睡眠所组成的一个连续过程。NREM睡眠是人类睡眠的主要部分, 根据脑电活动和肌张力的动态变化, NREM睡眠又分为浅睡眠(I期和II期睡眠)和深睡眠(III期睡眠)。REM睡眠在整个睡眠时间内约占20%~30%, 一般出现在进入睡眠后的90 min, 其特征是在睡眠期间出现快速眼球运动、脑电活动活跃(类似I期睡眠)、交感神经活性增强, 而肌张力却在整个睡眠期最低, 故又称为异相睡眠, 且多数人在此期出现梦境, 发生机制和功能目前尚不明确^[1,2]。

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)是最常见的睡眠呼吸疾病,

因其在睡眠期间反复发生上气道完全或不完全阻塞, 造成反复的呼吸暂停和低通气, 造成睡眠低氧血症和微觉醒。阻塞型睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)与许多疾病的发生发展有关, 是心脑血管疾病发生和加重的重要因素, 且目前已经确认OSA是继发性高血压的重要原因之一^[3]。

1 REM-OSA的诊断和临床特征

OSA在REM和NREM睡眠期均可发生, 但是, 由于在REM睡眠期, 舌下神经的胆碱能作用被抑制, 其支配的颏舌肌张力大幅降低, 使得扩张上气道主要肌群的作用减弱, 导致在REM睡眠期更容易发生上气道的塌陷, OSA更易出现; 并且, 与NREM睡眠期相比, REM睡眠期间OSA的发生率、呼吸暂停

收稿日期: 2018-02-07; 修回日期: 2018-03-12

基金项目: 后勤保障保健专项课题(16BJZ25)

通信作者: 钱小顺, E-mail: qianxs@yahoo.com

的持续时间以及脉搏血氧饱和度的降低也更明显。对于一些OSA患者,呼吸暂停事件主要发生在REM睡眠期,此即为REM睡眠期OSA(REM-OSA)。目前,REM-OSA的诊断按照REM睡眠和NREM睡眠中呼吸暂停低通气指数(apnea hypoventilation index, AHI)的比值确定,即AHI-REM/AHI-NREM比值,若此比值大于2即可诊断,也意味着呼吸暂停或低通气主要发生在REM睡眠期^[4]。

目前还没有REM-OSA在整个OSA患者中的大样本发病率资料,有小样本的文献报道,REM-OSA的发病率为13%~36%^[5]。REM-OSA在年轻人、女性、非肥胖者中发生率较高,并且与睡眠时的体位关系不大;而NREM-OSA在老年人、男性、肥胖体型者中发病率较高,仰卧位睡眠时容易出现。REM-OSA多见于轻度或中度OSA患者,而NREM-OSA多见于重度OSA患者,且NREM-OSA的严重度与仰卧位的AHI指数相关。一般来说,NREM-OSA患者的平均血氧饱和度要低于REM-OSA患者,最低血氧饱和度往往在REM期最明显。因此,在观察OSA患者的严重程度和选择治疗方案时,应该考虑睡眠分期^[6]。

2 REM-OSA是OSA相关高血压的重要原因

OSA和高血压经常共同发生,研究发现30%~60%的高血压患者合并轻度到重度的OSA,而在难治性高血压中,高达70%的患者合并OSA,目前国内外一致认为OSA是继发性高血压的重要原因。一般认为OSA引起高血压的可能机制包括:间歇性低氧导致交感神经兴奋、血管内皮损伤以及全身系统性的炎症反应^[7]。实际上OSA引起高血压的机制可能还与OSA发生时所处的睡眠分期相关。

2.1 REM-OSA是OSA相关高血压发生的直接危险因素

研究发现,REM-OSA与普通型、暂时性以及夜间非杓型高血压高度相关,而NREM-OSA与高血压并无关联。Mokhlesi等^[8]对1451例患者进行了4年随访研究,无论是横断面研究还是队列研究结果均表明,REM-OSA与高血压相关,并且存在剂量效应关系,即REM-OSA的AHI越大,发生高血压的可能性也越高,尤其是在NREM的AHI ≤ 5 时,这种量效关系更明显、更纯粹,也就是说REM-OSA应该是OSA相关高血压的独立危险因素,而与NREM-OSA无关。REM-OSA的AHI增加2倍,高血压的发生危险增加24%。队列研究也显示,如果REM睡眠期的AHI ≥ 15 ,高血压的发生危险明显增加,与NREM

睡眠期的AHI无关,认为REM-OSA与高血压以及夜间心血管事件的发生密切相关。Appleton等^[9]随访了837例男性患者,发现重度REM-OSA(AHI > 30)是持续性、短暂性高血压的独立相关因素,对于男性,即使AHI < 10 ,但只要REM-OSA的AHI > 20 ,即可发现REM-OSA和持续性高血压显著相关。这也说明在男性患者中,有些未被诊断为OSA的患者(AHI < 10),他们的高血压实际上也是OSA相关高血压,只不过是发现其REM期AHI > 20 罢了,REM-OSA是其高血压发生的真正原因。

人类血压存在24h的节律改变,一般在每晚后半夜时血压降低至一天中的最低值,即所谓的夜间血压呈“杓型”改变,这种变化受下丘脑视上核的调控。血压失去节律性改变,如夜间血压呈“非杓型”改变,是发生心脑血管病的重要危险因素^[10]。过去已经证实OSA是夜间“非杓型”高血压的重要原因,而近期Mokhlesi等^[11]的研究结果发现REM-OSA与“非杓型”高血压存在剂量效应关系,尤其是当REM-OSA的AHI > 15 时更为明显,即REM-OSA很可能是夜间“非杓型”高血压的主要原因。

最近发现REM-OSA与心血管事件也存在重要关联。Aurora等^[12]观察了REM-OSA与复合心血管事件之间的关系,共纳入3265例患者,平均随访9.5年,复合心血管事件定义为包括心肌梗死、冠状动脉血运重建、充血性心力衰竭和脑卒中在内的非致命或致命事件,研究发现,在REM期间心血管事件与重度OSA患者的关联最为显著,即重度REM-OSA与复合心血管事件的发病相关。

2.2 REM-OSA引起OSA相关高血压的机制

目前对于REM-OSA和高血压发生的机制尚不清楚。一般认为OSA患者发生心血管事件的风险增高,很大程度上与OSA患者交感神经兴奋性增高有关。目前一致认为,与NREM相比,无论是正常人还是OSA患者,REM期间交感神经兴奋性和心血管系统的不稳定性均增加。在REM睡眠期,交感神经活性增高不但使血压升高,而且也会引起心率和心肌代谢率增高;阻塞性呼吸事件的持续时间会更长,其相应的血氧饱和度降低也愈显著,因此,其加快心率和增加血压的作用也愈明显^[13]。这就意味着REM-OSA患者所面临的心血管事件的风险更大。REM期间血流动力学和交感神经的变化可引起血压和心率明显改变,这种改变可使已有心血管疾病的患者发生缺血性事件。REM还因呼吸驱动降低,可引起低氧和高碳酸血症。这种生理性的变化可以解释OSA患者在REM睡眠期低氧事件持续更长、

血氧饱和度降低更明显。另外一项研究发现,一些糖尿病患者的血糖控制不佳与 REM-OSA 有关^[14]。因此,REM-OSA 的作用机制还有待进一步研究。

3 识别 REM-OSA 对高血压诊治的临床意义

REM-OSA 与 NREM-OSA 相比,与高血压的关系更为直接,是形成 OSA 相关高血压的直接因素。因此,在临床诊疗工作中一定要注意识别 REM-OSA。

3.1 整夜多导睡眠监测对 REM-OSA 诊断非常重要

在临床多导睡眠监测中,常因患者因素出现“首夜效应”,或因检查需要进行分段睡眠监测,此时需要注意:REM 会因“首夜效应”而比例减少;而分段多导睡眠监测可使之消失。这些情况均可使 REM-AHI 被低估从而使 REM-OSA 发生漏诊^[15]。因此,在做出 REM-OSA 的排除性诊断时要非常小心,对一些疑难病例进行整夜或多次睡眠呼吸监测是必要的。

3.2 整夜多导睡眠监测中注意识别 REM-OSA

如果夜间患者的 OSA 主要是 REM-OSA,那么其整夜的 AHI 很可能正常,即虽然 REM-OSA 的 AHI ≥ 15 ,为中度 OSA,但其整夜的 AHI 仍 < 5 ,即属正常,这样会漏诊 OSA。研究显示,高达 70% 的睡眠患者,其 REM-OSA 的 AHI ≥ 15 ,但其在临床上却被诊断为正常,或诊断为轻度 OSA^[16]。由于 REM-OSA 患者一般以年轻人多见、症状轻、白天无嗜睡,而且多导睡眠监测检查往往显示整夜的 AHI 不高甚至正常,临床上经常会漏诊。在美国,约有 250 万未诊治的轻度到中度的 OSA 患者,其中 20% 为 REM-OSA,这部分人群通常是女性和年轻人,有些甚至是儿童,由于不能及时确诊为 REM-OSA,可能会终生存在心脑血管疾病的高风险^[17]。

3.3 尽量延长 CPAP 的有效治疗时间

一些 OSA 患者在进行持续正压通气(continuous positive airway pressure, CPAP)治疗时,由于某些原因使治疗仅仅是在前半夜进行^[18],而由于 REM 多数出现在后半夜,即在清晨清醒前几小时发生,因此,如果 CPAP 治疗只是在入睡后的前半夜进行,则不能对 REM-OSA 进行有效治疗,这也许是目前采用 CPAP 治疗 OSA 相关高血压效果不明显的重要原因^[19]。研究发现^[20],对于 OSA 相关高血压患者,每晚只接受 3~4 h CPAP 治疗,其 REM-OSA 往往得不到治疗,降压效果也差;每晚接受 7 h CPAP 治疗,则可取得良好的降压效果,提示每晚接受有效 CPAP 治疗的时间越长,降压效果越好。

总之,REM-OSA 很可能是 OSA 相关高血压发

生的主要原因,并且也可能是目前 OSA 相关高血压用 CPAP 治疗效果不明显的重要原因。临床工作中应重视对 REM-OSA 的识别、诊断和治疗,这对 OSA 相关高血压的防治具有重要意义。

【参考文献】

- [1] Fraigne JJ, Grace KP, Horner RL, *et al.* Mechanisms of REM sleep in health and disease [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2014, 20(6): 527–532. DOI: 10.1097/MCP.000000000000103.
- [2] Ackermann S, Rasch B. Differential effects of non-REM and REM sleep on memory consolidation? [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2014, 14(2): 430. DOI: 10.1007/s11910-013-0430-8.
- [3] O'Connor GT, Caffo B, Newman AB, *et al.* Prospective study of sleep-disordered breathing and hypertension: the Sleep Heart Health Study [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 179(12): 1159–1164. DOI: 10.1164/rccm.200712-1809OC.
- [4] Haba-Rubio J, Janssens JP, Rochat T, *et al.* Rapid eye movement-related disordered breathing: clinical and polysomnographic features [J]. *Chest*, 2005, 128(5): 3350–3357. DOI: 10.1378/chest.128.5.3350.
- [5] Conwell W, Patel B, Doering D, *et al.* Prevalence, clinical features, and CPAP adherence in REM-related sleep-disordered breathing: a cross-sectional analysis of a large clinical population [J]. *Sleep Breath*, 2012, 16(2): 519–526. DOI: 10.1007/s11325-011-0537-6.
- [6] Sunnetcioglu A, Sertogullarindan B, Ozhay B, *et al.* Obstructive sleep apnea related to rapid-eye-movement or non-rapid-eye-movement sleep: comparison of demographic, anthropometric, and polysomnographic features [J]. *J Bras Pneumol*, 2016, 42(1): 48–54. DOI: 10.1590/S1806-37562016000000012.
- [7] 钱小顺,黎晓辉,李天志,等.阻塞性睡眠呼吸暂停综合征伴高血压患者性激素和炎症因子水平的变化[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2013, 34(11): 814–817. DOI: 10.3724/SP.J.1264.2013.00207.
- [8] Qian XS, Li XH, Li TZ, *et al.* Alteration of inflammatory factors and sex hormones in obstructive sleep apnea syndrome patients with hypertension [J]. *Chin J Mult Organ Dis Elderly*, 2013, 34(11): 814–817. DOI: 10.3724/SP.J.1264.2013.00207.
- [9] Mokhlesi B, Finn LA, Hagen EW, *et al.* Obstructive sleep apnea during REM sleep and hypertension. Results of the Wisconsin Sleep Cohort [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 190(10): 1158–1167. DOI: 10.1164/rccm.201406-1136OC.
- [10] Appleton SL, Vakulin A, Martin SA, *et al.* Hypertension is associated with undiagnosed OSA during rapid eye movement sleep [J]. *Chest*, 2016, 150(3): 495–505. DOI: 10.1016/j.chest.2016.03.010.
- [11] Rahman A, Hasan AU, Nishiyama A, *et al.* Altered circadian timing system-mediated non-dipping pattern of blood pressure and associated cardiovascular disorders in metabolic and kidney diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(2): 400. DOI: 10.3390/ijms19020400.
- [12] Mokhlesi B, Hagen EW, Finn LA, *et al.* Obstructive sleep apnea during REM sleep and incident non-dipping of nocturnal blood pressure: a longitudinal analysis of the Wisconsin Sleep

- Cohort[J]. *Thorax*, 2015, 70(11): 1062 – 1069. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207231.
- [12] Aurora RN, Crainiceanu C, Gottlieb DJ, *et al.* Obstructive sleep apnea during rapid eye movement sleep and cardiovascular disease[J]. *Am J Resp Crit Care Med*, 2018, 197(5): 653 – 660. DOI: 10.1164/rccm.201706-11120C.
- [13] Goh DY, Galster P, Marcus CL. Sleep architecture and respiratory disturbances in children with obstructive sleep apnea[J]. *Am J Resp Crit Care Med*, 2000, 162(2Pt1): 682 – 686. DOI: 10.1164/ajrcm.162.2.9908058.
- [14] Chami HA, Gottlieb DJ, Redline S, *et al.* Association between glucose metabolism and sleep-disordered breathing during REM sleep[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 192(9): 1118 – 1126. DOI: 10.1164/rccm.201501-0046OC.
- [15] Conwell W, Patel B, Doering D, *et al.* Prevalence, clinical features, and CPAP adherence in REM-related sleep-disordered breathing: a cross-sectional analysis of a large clinical population[J]. *Sleep Breath*, 2012, 16(2): 519 – 526. DOI: 10.1007/s11325-011-0537-6.
- [16] Kuthay Özgelik H, Akkoyunlu ME, Bostanl P, *et al.* The frequency and properties of REM related obstructive sleep apnea among the patients with mild related obstructive sleep apnea [J]. *Tuberik Toraks*, 2013, 61(4): 283 – 287. DOI: 10.5578/tt.6208.
- [17] Martínez-García MA, Capote F, Campos-Rodríguez F, *et al.* Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension; the HIPARCO randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2013, 310(22): 2407 – 2415. DOI: 10.1001/jama.2013.281250.
- [18] Sawyer AM, Gooneratne NS, Marcus CL, *et al.* A systematic review of CPAP adherence across age groups: clinical and empiric insights for developing CPAP adherence interventions[J]. *Sleep Med Rev*, 2011, 15(6): 343 – 356. DOI: 10.1016/j.smrv.2011.01.003.
- [19] Barbe F, Duran-Cantolla J, Sanchez-de-la-Torre M, *et al.* Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in non-sleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2012, 307(20): 2161 – 2168. DOI: 10.1001/jama.2012.4366.
- [20] Mokhlesi B, Finn LA, Hagen EW, *et al.* Obstructive sleep apnea during REM sleep and hypertension. Results of the Wisconsin Sleep Cohort[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 190(10): 1158 – 1167. DOI: 10.1164/rccm.201406-1136OC.

(编辑: 吕青远)

· 消 息 ·

《中华老年多器官疾病杂志》调整文末参考文献著录格式

自2017年1月起,我刊调整录用稿件的文末参考文献著录格式:(1)中文参考文献采用中英文双语著录,中文在前,英文在后;(2)参考文献如有“数字对象唯一标识符(DOI)”编码,应著录,列于末尾。

示例:

- [1] Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, *et al.* Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥ 75 years: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2016, 315(24): 2673 – 2682. DOI: 10.1001/jama.2016.7050.
- [2] 李葳, 邓雅丽, 卓琳, 等. 阿司匹林对于心血管疾病一级预防的效果及安全性的系统综述及 meta 分析[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2016, 15(12): 896 – 901. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.12.215.
- Li W, Deng YL, Zhuo L, *et al.* Effect and safety of aspirin for primary prevention of cardiovascular diseases: a systematic review and meta analysis[J]. *Chin J Mult Organ Dis Elderly*, 2016, 15(12): 896 – 901. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.12.215.

地址: 100853 北京市复兴路28号,《中华老年多器官疾病杂志》编辑部

电话: 010-66936756

网址: www.mode301.cn

E-mail: zhldnqg@mode301.cn