

· 临床研究 ·

老年男性阻塞性睡眠呼吸暂停患者不良心脑血管事件的发生风险

苏小凤¹, 韩继明¹, 刘霖^{2,3*}, 高莹卉⁴, 李建华⁵, 徐伟豪⁶, 赵力博^{3,5}, 王欢欢¹, 陈开兵⁷, 林俊岭⁸, 仲琳¹, 郭静静⁹, 王亚斌³, 钱小顺²

(¹ 延安大学医学院, 陕西 延安 716000; 中国人民解放军总医院第二医学中心;² 呼吸与危重症医学科,⁵ 心血管内科, 北京 100853;³ 解放军总医院国家老年疾病临床医学研究中心, 北京 100853;⁴ 北京大学国际医院睡眠中心, 北京 102206;⁶ 海南省军区海口离职干部休养所, 海口 570100;⁷ 甘肃中医药大学附属医院, 兰州 730000;⁸ 首都医科大学附属北京朝阳医院呼吸与危重症医学科, 北京 100020;⁹ 北京大学人民医院呼吸内科, 北京 100013)

【摘要】目的 探讨老年男性阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)患者主要不良心血管事件(MACE)和脑卒中的发生风险。**方法** 选择2015年1月至2017年10月解放军总医院、北京大学国际医院等多中心连续纳入的675例符合条件的老年男性OSA患者为研究对象。根据睡眠呼吸暂停低通气指数(AHI)将患者分为轻度OSA组(对照组)、中度OSA组和重度OSA组。对患者进行定期随访(每3个月),随访终点事件为MACE和脑卒中。采用SPSS 26.0统计软件进行数据分析。应用Kaplan-Meier生存分析描述终点事件的累积发生率,Log-rank检验比较组间累积发生率的差异,多因素Cox回归分析老年男性OSA患者MACE和脑卒中的发生风险。**结果** 3组患者年龄、体质量指数(BMI)、氧减指数(ODI)、平均氧饱和度(MSaO₂)、最低氧饱和度和SaO₂<90%时间占总监测时间比例(TS90%)及颈动脉粥样硬化发生情况比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。3组患者脑卒中累积发生率比较,重度OSA组最高,差异有统计学意义($P<0.05$);而组间MACE累积发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。Cox比例风险回归分析结果显示,在43(41~55)个月的中位随访时间中,与对照组相比,重度OSA组患者的脑卒中发生风险增加($HR=5.43, 95\%CI\ 1.56\sim18.82, P<0.05$);年龄($HR=1.04, 95\%CI\ 1.01\sim1.08$)和颈动脉粥样硬化史($HR=2.64, 95\%CI\ 1.51\sim4.63$)是老年男性OSA患者发生MACE风险的独立危险因素($P<0.05$),但OSA的严重程度与MACE发生风险的增加无关。**结论** 重度老年男性OSA患者的脑卒中发生风险增加,但OSA严重程度与MACE风险的增加无关。

【关键词】 老年人;睡眠呼吸暂停;阻塞性;男性;主要不良心脑血管事件;脑卒中

【中图分类号】 R56 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2022.03.040

Risk of adverse cardio-cerebrovascular events in elderly male patients with obstructive sleep apnea

SU Xiao-Feng¹, HAN Ji-Ming¹, LIU Lin^{2,3*}, GAO Ying-Hui⁴, LI Jian-Hua⁵, XU Wei-Hao⁶, ZHAO Li-Bo^{3,5}, WANG Huan-Huan¹, CHEN Kai-Bing⁷, LIN Jun-Ling⁸, ZHONG Lin¹, GUO Jing-Jing⁹, WANG Ya-Bin³, QIAN Xiao-Shun²

(¹Medical School of Yan'an University, Yan'an 716000, Shaanxi Province, China; ²Department of Respiratory and Critical Care Medicine, ⁵Department of Cardiology, Second Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; ³National Clinical Research Center for Geriatric Diseases, Chinese PLA General Hospital, iBeijing 100853, China; ⁴Sleep Center of Peking University International Hospital, Beijing 102206, China; ⁶Haikou Retired Cadres Sanatorium of Hainan Military Command, Haikou 570100, China; ⁷Affiliated Hospital of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; ⁸Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Beijing Chaoyang Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100020, China; ⁹Department of Respiratory Diseases, Peking University People's Hospital, Beijing 100013, China)

【Abstract】Objective To analyze the risks for major adverse cardiovascular events (MACE) and stroke in elderly male patients with obstructive sleep apnea (OSA). **Methods** A multicenter clinical trial was carried out in several hospitals including Chinese PLA General Hospital and Peking University International Hospital during January 2015 to October 2017. A total of 675 consecutive elderly male OSA patients were eligible for inclusion and divided into mild OSA group (control group), moderate OSA group and severe OSA

收稿日期: 2021-05-31; 接受日期: 2021-07-06

基金项目: 国家老年疾病临床研究中心 2018 开放课题(NCRCG-PLAGH-2018008);解放军总医院军事医学青年项目(QNC19054);军队保健专项科研基金(19BJZ34,16BJZ25);解放军总医院第二医学中心专项科研课题(ZXD2008)

通信作者: 刘霖, E-mail: liulin715@qq.com

group according to sleep apnea hypopnea index (AHI). All of them were followed up regularly (every 3 months). The end events of follow-up were MACE and stroke. SPSS statistics 26.0 was used for data analysis. Kaplan-Meier survival analysis was employed to describe the cumulative incidence of terminal events, Log-rank test was adopted to compare the cumulative incidence between groups, and multivariate Cox regression analysis was performed to analyze the risks of MACE and stroke in the patients. **Results** There were statistically significant differences in age, body mass index (BMI), oxygen desaturation index (ODI), mean oxygen saturation (MSaO_2), minimum oxygen saturation, percentage of the times for $\text{SaO}_2 < 90\%$ in total monitoring time during overnight sleep (TS90%) and occurrence of carotid atherosclerosis among three groups ($P < 0.05$). The cumulative incidence of stroke was the highest in severe OSA group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in cumulative incidence of MACE among three groups ($P > 0.05$). Cox proportional hazard regression analysis showed that during the median follow-up period of 43 (41–55) months, only the patients with severe OSA were associated with an increased risk of stroke when compared with the control group ($HR = 5.43$, 95% CI 1.56–18.82, $P < 0.05$); age ($HR = 1.04$, 95% CI 1.01–1.08, $P < 0.05$) and history of carotid atherosclerosis ($HR = 2.64$, 95% CI 1.51–4.63, $P < 0.05$) were independent risk factors for MACE in elderly male patients with OSA, but the severity of OSA was not related to the increased risk of MACE. **Conclusion** The elderly male patients with severe OSA are of high risk for stroke, but the severity is not related to the risk of MACE.

【Key words】 aged; sleep apnea obstructive; male; major adverse cardiovascular events; stroke

The work was supported by the 2018 Open Project of National Clinical Research Center for Geriatric Diseases (NCRCC-PLAGH-2018008), the Project for Military Medical Youth Program of PLA General Hospital (QNC19054); Special Scientific Research Project for Military Healthcare (19BJZ34, 16BJZ25); Special Scientific Research Project of the Second Medical Center of PLA General Hospital (ZXD2008). Corresponding author: HAN Ji-Ming, E-mail: yadxhj@163.com

阻塞性睡眠呼吸暂停 (obstructive sleep apnea, OSA) 是心脑血管疾病的独立危险因素, 其病理生理机制, 包括胰岛素抵抗、氧化应激、交感神经激活、内皮功能障碍和炎症反应均与心脑血管疾病风险密切相关^[1]。老年人的缺氧耐受性较强, 适度的间歇性低氧反而可保护其心肌和脑血管的缺血性损伤^[2]。成年女性 OSA 患者心血管预后差且脑卒中风险增加 4 倍, 但老年女性心血管预后情况较好, 脑卒中发生风险较前也明显下降^[3]。OSA 与脑卒中发生风险有关, 却仅在青中年患者中表现明显, 在老年人群, 尤其是男性患者中其风险性仍未明确^[4]。

OSA 是老年患者最常见的睡眠呼吸障碍性疾病, 老年慢性合并症具有隐匿性, 易被临床忽视, 随着医学公众教育的科学普及和国民健康素养水平的提高, OSA 越来越受到社会的关注。因此, 明确老年男性 OSA 患者主要不良心血管事件 (major adverse cardiovascular events, MACE) 和脑卒中的发生风险, 积极预防和干预尤为重要。目前关于老年男性 OSA 患者 MACE 及脑卒中长期预后的数据较少, 且研究人群多为单中心样本, 难以综合反映总体 OSA 人群 MACE 和脑卒中的发生风险, 因此本研究基于对多中心研究样本的随访调查, 分析老年男性人群 OSA 的严重程度与 MACE 和脑卒中累积发生率的纵向关联。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2015 年 1 月至 2017 年 10 月在解放军总医院、北京大学国际医院、北京大学人民医院、北京朝阳医院、解放军第 960 医院和甘肃中医药大学附属医院经多导睡眠监测 (polysomnography, PSG) 首诊为

OSA 的 675 例老年男性患者为研究对象。纳入标准: (1) 年龄 ≥ 60 岁; (2) 符合 OSA 诊断, 诊断标准参考《成人阻塞性睡眠呼吸暂停多学科诊疗指南》^[5]; (3) 愿意参与本研究并签署知情同意书。排除标准: (1) 肾脏疾病、嗜铬细胞瘤等引起的继发性高血压; (2) 有心肌梗死史, 合并冠心病、不稳定型心绞痛、心力衰竭、脑卒中; (3) 恶性肿瘤。最终, 纳入 675 例 OSA 患者进行数据分析。本研究已获得解放军总医院伦理委员会批准 (伦理审批号: S2019-352-01)。

1.2 观察指标

记录患者的基线人口学特征、临床病史、睡眠参数及血液指标。采用澳大利亚 Compumedics 分析系统对患者进行整夜 PSG, 时间 > 7 h, 监测参数包括脑电图、眼电图、腿动、体位、口鼻气流、胸腹式呼吸、打鼾情况、指间脉搏血氧饱和度等。监测数据自动分析后由专业睡眠技术人员手动校对、评分, 并由睡眠医师进行审查, 记录患者的总睡眠时间 (total sleep time, TST)、呼吸暂停低通气指数 (apnea hypopnea index, AHI)、氧减指数 (oxygen desaturation index, ODI)、平均氧饱和度 (mean oxygen saturation, MSaO_2)、最低氧饱和度 (lowest oxygen saturation, LSaO_2)、 $\text{SaO}_2 < 90\%$ 时间占总监测时间比例 (percentage of the times for $\text{SaO}_2 < 90\%$ in total monitoring time during overnight sleep, T90%) 等。

本研究为多中心前瞻性队列研究, 根据 AHI 将纳入的 OSA 患者分为轻度 OSA 组 (对照组) ($5.0 \text{ times/h} \leq \text{AHI} < 15.0 \text{ times/h}$)、中度 OSA 组 ($15.0 \text{ times/h} \leq \text{AHI} < 30.0 \text{ times/h}$) 和重度 OSA 组 ($\text{AHI} \geq 30.0 \text{ times/h}$), 其中对照组 155 例, 年龄 67.0 (64.0, 73.0) 岁; 中度组 197 例, 年龄 65.5 (62.0, 72.0) 岁;

重度组 323 例,年龄 65.0(62.0,69.0)岁。2 名经过专业培训的人员每 3 个月对患者进行一次随访,随访形式包括电话随访和门诊随访,每次随访均对患者的临床症状、体征、心脑血管预后及其他疾病发生情况进行记录,随访终点事件为 MACE(包括心血管死亡、心肌梗死、需住院的不稳定型心绞痛和需住院的心力衰竭)和脑卒中的发生率。随访对象的基线资料及随访结局的录入均经第三方专业人员进行质量控制和校对。随访过程中失访 14 人,未超过总随访例数的 10%。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析。计量资料符合正态分布以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析;不符合正态分布用中位数(四分位数间距)[$M(Q_1, Q_3)$]表示,组间比较采用 Kruskal-Wallis H 非参数检验。计数资料以例数(百分率)表示,组间比较采用 χ^2 检验。3 组 MACE 累积发生率的比较采用 Kaplan-Meier 生存分析和 Log-rank 检验。使用 Cox 比例风险回归模型评估不同老年 OSA 组患者 MACE 和脑卒中发生风险。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义(双侧检验)。

2 结果

2.1 3 组患者临床特征比较

675 例患者,年龄 60~96 岁,中位年龄 66.0(62.0,71.0)岁。对照组中位 AHI 为 9.3(6.9,12.5)次/h,中度组为 21.6(18.5,26.5)次/h;重度组为

48.5(38.3,58.9)次/h。3 组患者的年龄、体质指数(body mass index, BMI)、ODI、MSaO₂、LSaO₂、T90%及颈动脉粥样硬化发生情况比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。3 组患者临床特征比较详见表 1。

2.2 3 组患者 MACE 和脑卒中发生率比较

Kaplan-Meier 法生存分析结果显示,3 组老年男性 OSA 患者脑卒中累积发生率比较,差异有统计学意义(Log rank test: $P=0.011$)。3 组间生存曲线图存在部分交叉,进一步分层分析发现,年龄、BMI、高脂血症(Log rank test: P 均 >0.05)是潜在混杂因素。3 组老年男性 OSA 患者组间 MACE 的累积发生率比较,差异无统计学意义(Log rank test: $P=0.635$;图 1,图 2)。

2.3 老年男性 OSA 严重程度与 MACE 和脑卒中的 Cox 回归分析

将老年男性 OSA 患者的 MACE 和脑卒中发生状况各自作为因变量,赋值 1=发生,0=未发生, t =生存期。将 OSA 患者的 AHI 分组作为主要自变量,调节其他次要的混杂协变量,建立 Cox 比例风险回归模型。结果显示,与对照组相比,仅重度 OSA 组的脑卒中发生风险增加($HR=5.43, 95\% CI 1.56\sim 18.82, P<0.05$)。年龄($HR=1.04, 95\% CI 1.01\sim 1.08, P<0.05$)、颈动脉粥样硬化($HR=2.64, 95\% CI 1.51\sim 4.63, P<0.05$)是老年男性 OSA 患者 MACE 发生风险的独立危险因素,但相比于对照组,中度和重度 OSA 组 MACE 的发生风险($HR=0.96, 95\% CI 0.45\sim 2.02; HR=1.07, 95\% CI 0.43\sim 2.65$)差异均无统计学意义($P>0.05$;表 2)。

表 1 3 组患者临床特征比较

Table 1 Comparison of clinical characteristics among three groups

Item	Control group($n=155$)	Moderate OSA group($n=197$)	Severe OSA group($n=323$)	P value
Age[years, $M(Q_1, Q_3)$]	67.0(64.0, 73.0)	65.5(62.0, 72.0)	65.0(62.0, 69.0) **	0.001
BMI[kg/m ² , $M(Q_1, Q_3)$]	25.4(23.2, 27.5)	25.8(23.7, 28.0)	27.7(25.2, 30.0) ** #	0.000
SBP[mmHg, $M(Q_1, Q_3)$]	130.0(123.0, 145.0)	131.0(124.0, 150.0)	132.0(125.0, 145.0)	0.503
DBP[mmHg, $M(Q_1, Q_3)$]	80.0(70.0, 86.0)	76.0(70.0, 85.0)	78.0(70.0, 84.0)	0.870
Smoking[$n(\%)$]	29(18.6)	32(16.3)	83(25.7)	0.062
Alcohol drinking[$n(\%)$]	21(13.5)	26(13.3)	42(13.0)	0.160
FPG[mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	6.0(5.1, 6.3)	6.2(5.4, 6.4)	6.2(5.5, 6.5)	0.524
TC[mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	4.2(3.3, 4.8)	3.9(3.4, 4.5)	4.0(3.4, 4.7)	0.321
TG[mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	1.3(1.0, 1.8)	1.2(0.8, 1.7)	1.3(1.0, 2.5)	0.162
TST[h, $M(Q_1, Q_3)$]	6.8(6.1, 7.4)	7.0(5.9, 7.4)	7.0(6.1, 7.5)	0.101
AHI[times/h, $M(Q_1, Q_3)$]	9.3(6.9, 12.5)	21.6(18.5, 26.5)	48.5(38.3, 58.9) ** #	0.000
ODI[times/h, $M(Q_1, Q_3)$]	8.0(4.4, 11.6)	17.0(11.8, 23.6)	40.0(28.1, 53.6) ** #	0.000
MSaO ₂ [%, $M(Q_1, Q_3)$]	94.0(92.0, 95.0)	94.0(93.0, 95.0)	93.0(91.0, 95.0) ** #	0.000
LSaO ₂ [%, $M(Q_1, Q_3)$]	85.0(78.0, 88.0)	82.0(77.0, 86.0)	75.0(67.0, 82.0) ** #	0.000
TS90%[min, $M(Q_1, Q_3)$]	3.2(0.7, 42.6)	6.9(1.8, 32.6)	32.5(8.8, 90.5) ** #	0.000
Hyperlipidemia[$n(\%)$]	44(28.2)	56(28.6)	84(26.1)	0.829
Hypertension[$n(\%)$]	108(69.2)	120(61.3)	219(67.8)	0.147
Carotid atherosclerosis[$n(\%)$]	52(33.3)	56(28.6)	72(22.3) #	0.029
COPD[$n(\%)$]	17(10.9)	21(10.7)	21(6.5)	0.142
Diabetes mellitus[$n(\%)$]	32(20.5)	51(26.0)	88(27.2)	0.274

OSA: obstructive sleep apnea; BMI: body mass index; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; FPG: fasting plasma glucose; TC: total cholesterol; TG: triglyceride; TST: total sleep time; AHI: apnea hypopnea index; ODI: oxygen desaturation index; MSaO₂: mean oxygen saturation; LSaO₂: lowest oxygen saturation; TS90%: percentage of the times for SaO₂<90% in total monitoring time during overnight sleep; COPD: chronic obstructive pulmonary disease. Compared with control group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$; compared with moderate group, # $P<0.05$, ## $P<0.01$.

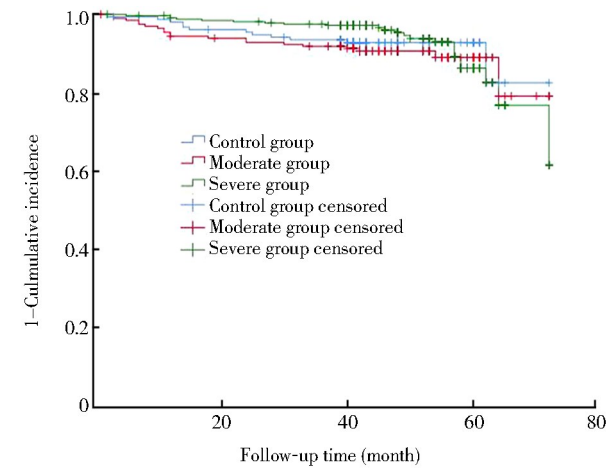


图1 Kaplan-Meier 生存曲线法评估 MACE 累计发生率
Figure 1 Kaplan-Meier survival curve for MACE
MACE: major adverse cardiovascular events.

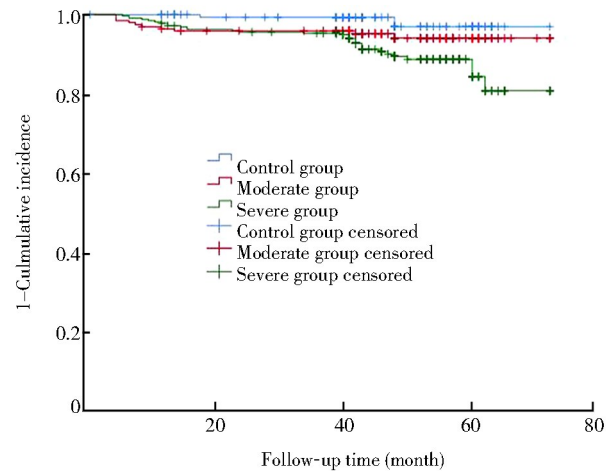


图2 Kaplan-Meier 生存曲线法评估脑卒中累计发生率
Figure 2 Kaplan-Meier survival curve for estimation of cumulative incidence of stroke

3 讨论

OSA 是老年男性患者最常见的一种临床诊断不足的睡眠呼吸障碍性疾病,其特征是睡眠期反复发作的上呼吸道阻塞,致夜间睡眠碎片化和机体间歇性缺氧。相关数据表明,大多数评估合并症对心脑血管疾病负担的临床研究未将 OSA 视为潜在的危险因素^[6]。本研究结果显示,与对照组相比,重度 OSA 组老年男性人群的脑卒中发生风险增加;年龄和颈动脉粥样硬化是老年男性 OSA 患者 MACE 风险的独立危险因素,但在老年男性人群中,OSA 的严重程度与 MACE 发生风险的增加无关。

OSA 的严重程度与 MACE 和脑卒中的发生风险均显著相关^[7]。夜间血压的加剧和动脉硬化引起的左心室后负荷增加及阻塞型呼吸暂停事件发作期间胸腔内压力的过大波动可间接导致心脏重塑和脑部血循环的中断。此外,OSA 还可引起自主神经系统波动,典型表现为阻塞型呼吸暂停事件发生期副交感神经的激活增强以及阻塞型呼吸暂停事件发生后交感神经的兴奋而导致 MACE 或脑卒中发生^[8]。年龄对大多数心脑血管结局预后(心力衰竭、缺血性心脏病、脑卒中和心律不齐)有影响,与年轻 OSA 患者相比,老年患者的气道更易塌陷但其呼吸困难程度却较低^[9]。

OSA 的严重程度还存在性别差异,男性体质量的增加往往比女性更集中,集中的脂肪分布影响肺容量。其次,男性的气道较女性长,女性的呼吸负荷反应却比男性好,因而男性更易发生咽部塌陷^[10]。此外,人群的心脑血管疾病负担也存在性别差异,老年女性更易患脑血管疾病,但 MACE 发生风险降低^[11]。

表2 Cox 回归分析模型中不同 OSA 组 MACE 和脑卒中发生率
Table 2 Cox regression analysis on incidence of MACE and stroke

Group	Model 1			Model 2			Model 3		
	HR	95%CI	P value	HR	95%CI	P value	HR	95%CI	P value
Moderate(15.0≤AHI<30.0 times/h)									
MACE	1.22	0.61-2.42	0.575	1.27	0.64-2.54	0.491	0.96	0.45-2.02	0.909
Stroke	2.58	0.84-7.83	0.096	2.65	0.87-8.10	0.087	2.70	0.85-8.56	0.092
Severe(AHI≥30 times/h)									
MACE	0.93	0.49-1.80	0.838	0.98	0.50-1.93	0.954	1.07	0.43-2.65	0.881
Stroke	2.84	0.99-8.16	0.052	3.88	1.34-11.23	0.012	5.43	1.56-18.82	0.008

MACE: major adverse cardiovascular events; AHI: apnea hypopnea index; OSA: obstructive sleep apnea; BMI: body mass index; ODI: oxygen desaturation index; MSPO₂: mean oxygen saturation; LSpO₂: lowest oxygen saturation; T90: percentage of the times for SaO₂<90% in total monitoring time during overnight sleep. Model 1: unadjusted for the OSA group; Model 2: adjusted for the OSA group, age and BMI; Model 3: adjusted for the OSA group, age, BMI, ODI, MSPO₂, LSpO₂, T90, carotid atherosclerosis. 5.0≤AHI<15.0 times/h was used as control group.

虽已证实,OSA 与中青年男性的 MACE 风险增加相关,并可使脑卒中风险增加 2 倍,但尚不清楚它是否也是老年男性 OSA 患者的危险因素,特别是在心血管预后方面^[4]。从生理学角度看,老年人对适度的间歇性缺氧具有较强的耐受性^[12];其次,机体的自我保护机制,过度的呼吸努力和(或)呼吸频率的加快,通过增加上呼吸道肌肉的活动而代偿气道狭窄,同时平衡机体的缺氧以减少 MACE 和脑卒中的发生风险。

当前,在冠心病或房颤患者中,关于 OSA 相关脑卒中发生风险的证据尚不足,现有研究表明,这些人群的脑卒中发生风险增加,但老年患者可能除外^[4]。本研究发现,重度 OSA 是老年男性患者发生脑卒中事件的独立危险因素,但在老年男性人群中,OSA 的严重程度与 MACE 发病率的增加没有任何关联。虽然 Gottlieb 等^[13]研究结果表明,在 40~70 岁的男性中,OSA 发生 MACE 的风险增加 10%。但也有研究^[14]证实,仅未经持续气道正压通气(continuous positive airway pressure,CPAP)治疗的严重 OSA 与老年人的心血管死亡相关,轻中度 OSA 组与非 OSA 对照组相比未显示出任何差异。荟萃分析还显示,男性 OSA 患者仅心血管死亡发生率增加,缺血性心脏病等其他心血管风险未见明显变化;但随着 AHI 的增加,发生心血管事件的可能性增大,因该研究的样本人群不仅包括老年 OSA 患者,还包括中青年 OSA^[15]。以上研究表明,中度 OSA 的老年患者具有显著的生存优势,而重度 OSA 的老年患者也没有显示出过高的 MACE 及全因死亡率,因此老年 OSA 患者整体的生存优势反映了与呼吸暂停相关的心脏保护适应性途径的激活^[2],但该适应性保护机制可能无法在脑血管系统中形成。

本研究存在一定局限性:(1)平均 43 个月的中位随访期较短,终点结局事件可能未完全发生;(2)虽选取的是同一时间段的全样本,但最终纳入的符合标准的研究人群以 60~75 岁的年轻老年人居多,未能完全排除可能的选择性偏倚。然而,这些局限并不能否定本研究的价值。

综上所述,仅经 PSG 确诊的重度老年男性 OSA 患者是脑卒中事件发生风险的高危人群,而 OSA 的严重程度与 MACE 的发生无相关性,但年龄和颈动脉粥样硬化是老年男性 OSA 患者 MACE 发生风险增加的潜在因素。因此,调节体内血脂水平,有效治疗老年男性 OSA 患者合并的颈动脉粥样硬化,可能更有益于患者整体心脑血管系统的健康。

【参考文献】

[1] 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. DOI: 10.1016/j.jacc.

2016.11.069.
[2] Castro-Grattoni AL, Suarez-Giron M, Benitez I, *et al.* Effect of age on the cardiovascular remodelling induced by chronic intermittent hypoxia as a murine model of sleep apnoea[J]. Respirology, 2020, 25(3):312-320. DOI: 10.1111/resp.13610.
[3] Campos-Rodriguez F, Martinez-Garcia MA, Reyes-Nuñez N, *et al.* Role of sleep apnea and continuous positive airway pressure therapy in the incidence of stroke or coronary heart disease in women[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2014, 189(12): 1544-1550. DOI: 10.1164/rccm.201311-20120C.
[4] Bassetti CLA, Randerath W, Vignatelli L, *et al.* EAN/ERS/ESO/ESRS statement on the impact of sleep disorders on risk and outcome of stroke[J]. Eur Respir J, 2020, 55(4): 1901104. DOI: 10.1183/13993003.01104-2019.
[5] 中国医师协会睡眠医学专业委员会. 成人阻塞性睡眠呼吸暂停多学科诊疗指南[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(24): 1902-1914. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.24.003.
Professional Committee of Sleep Medicine of Chinese Medical Doctor Association. Multidisciplinary diagnosis and treatment guide of obstructive sleep apnea in adults[J]. Natl Med J China, 2018, 98(24): 1902-1914. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.24.003.
[6] André S, Andreozzi F, Van Overstraeten C, *et al.* Cardiometabolic comorbidities in obstructive sleep apnea patients are related to disease severity, nocturnal hypoxemia, and decreased sleep quality[J]. Respir Res, 2020, 21(1): 35-42. DOI: 10.1186/s12931-020-1284-7.
[7] Staerk L, Sherer JA, Ko D, *et al.* Atrial fibrillation:epidemiology, pathophysiology, and clinical outcomes[J]. Circ Res, 2017, 120(9): 1501-1517. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309732.
[8] May AM, Van Wagoner DR, Mehra R. OSA and cardiac arrhythmogenesis:mechanistic insights[J]. Chest, 2017, 151(1): 225-241. DOI: 10.1016/j.chest.2016.09.014.
[9] Mokhlesi B, Ham SA, Gozal D. The effect of sex and age on the comorbidity burden of OSA: an observational analysis from a large nationwide US health claims database[J]. Eur Respir J, 2016, 47(4): 1162-1169. DOI: 10.1183/13993003.01618-2015.
[10] Molnar MZ, Mucsi I, Novak M, *et al.* Association of incident obstructive sleep apnoea with outcomes in a large cohort of US veterans[J]. Thorax, 2015, 70(9): 888-895. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-206970.
[11] Alfredsson J, Green JB, Stevens SR, *et al.* Sex differences in management and outcomes of patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: a report from TECOS[J]. Diabetes Obes Metab, 2018, 20(10): 2379-2388. DOI: 10.1111/dom.13377.
[12] Mohananeey D, Villablanca PA, Gupta T, *et al.* Recognized obstructive sleep apnea is associated with improved in-hospital outcomes after ST elevation myocardial infarction[J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(7): e006133. DOI: 10.1161/JAHA.117.006133.
[13] Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, *et al.* Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure:the sleep heart health study[J]. Circulation, 2010, 122(4): 352-360. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901801.
[14] Fu Y, Xia Y, Yi H, *et al.* Meta-analysis of all-cause and cardiovascular mortality in obstructive sleep apnea with or without continuous positive airway pressure treatment[J]. Sleep Breath, 2017, 21(1): 181-189. DOI: 10.1007/s11325-016-1393-1.
[15] Loke YK, Brown JW, Kwok CS, *et al.* Association of obstructive sleep apnea with risk of serious cardiovascular events:a systematic review and meta-analysis[J]. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2012, 5(5): 720-728. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.111.9647803.