

# OSAHS 与心血管疾病的研究进展

张萍<sup>1</sup> 郭文佳<sup>1</sup>

[关键词] 睡眠呼吸暂停低通气综合征;阻塞性;低氧血症;发病机制;心血管疾病;持续正压通气治疗  
doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2016.06.005  
[中图分类号] R563.8 [文献标志码] A

## The research progress of OSAHS and cardiovascular disease

**Summary** Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome(OSAHS) is characterized by recurrent stenosis or occlusion of upper airway during sleep. Although the controversy is far from over, this syndrome could often lead to different cardiovascular diseases(CVD) with those complicated pathophysiologic mechanisms, including hypertension, coronary heart disease, heart failure and cardiac arrhythmia. The objective of this article is to elaborate these related pathogenesis, and further to investigate the relationship between OSAHS and CVD. Besides, as one kind of effective and economical treatment, continuous positive airway pressure(CPAP) should be attached enough importance in the therapy of CVD with OSAHS.

**Key words** sleep apnea hypopnea syndrome, obstructive; hypoxemia; pathogenesis; cardiovascular disease; continuous positive airway pressure

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS)是以夜间睡眠时上气道的反复狭窄或闭塞为主要特征进而引起间歇性缺氧(intermittent hypoxia, IH)的一类疾病,临床表现为白天嗜睡以及夜间打鼾伴呼吸暂停。据最新统计<sup>[1]</sup>,中重度 OSAHS 在女性发病率高达 15%~25%,男性则高达 30%~50%。而同时,中重度 OSAHS 患者发生心血管疾病的概率亦明显

升高<sup>[2]</sup>,并有可能成为某些心血管疾病发生发展的重要影响因素,因而,充分认识 OSAHS 影响心血管疾病发生的机制和作用十分重要。

### 1 OSAHS 与心血管疾病间的发病机制

OSAHS 与心血管疾病间的发生机制十分复杂,目前尚不明确。考虑其可能与低氧血症、交感神经系统激活、炎症因子释放、氧化应激等多种因素相关(图 1)。

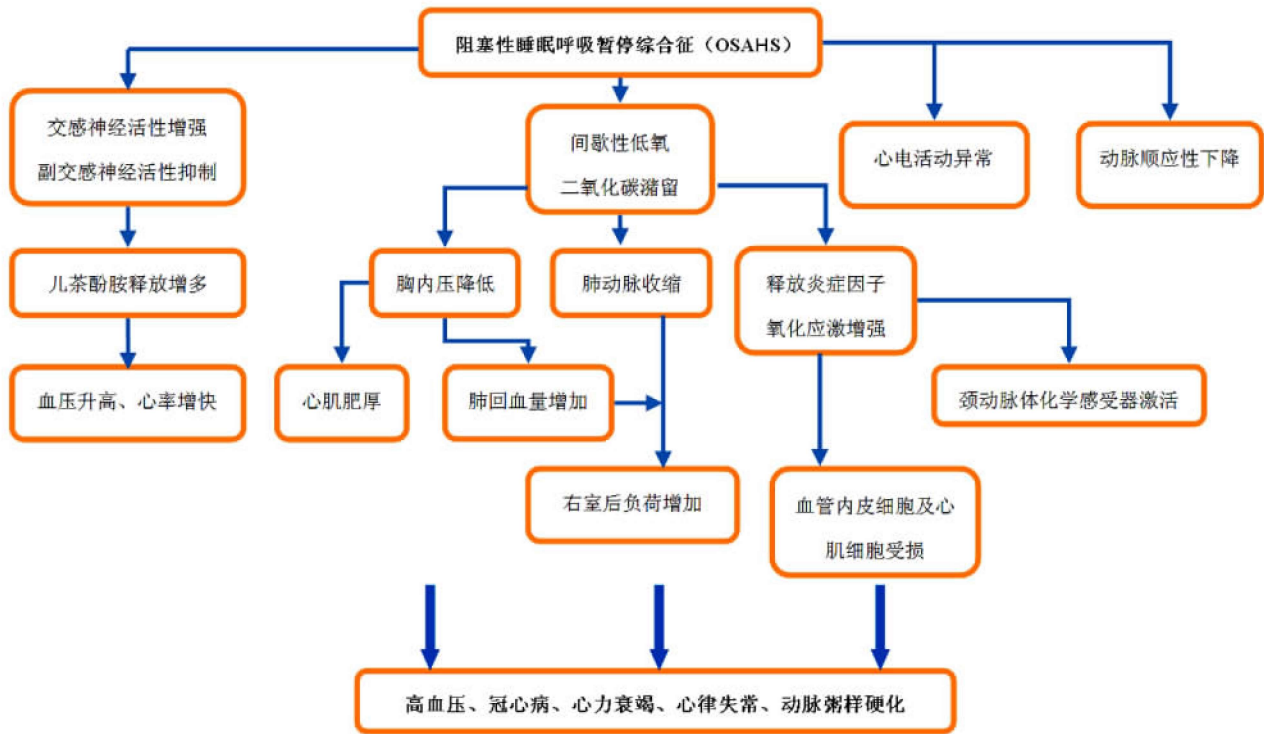


图 1 OSAHS 与心血管疾病间的发病机制

<sup>1</sup>北京清华长庚医院心内科(北京,102218)  
通信作者:张萍,E-mail:zhpdoc@126.com

反复的呼吸暂停会重新调节体内交感及副交感神经活性,激活交感神经并抑制迷走神经张力,导致儿茶酚胺释放增多,引起血压升高、心率增快,心肌泵血耗能增加,心肌需氧量增加。但呼吸暂停也会引起一过性冠状动脉灌注延迟,导致心肌缺血、心肌收缩力下降等<sup>[3]</sup>。

呼吸暂停所伴随的低氧及二氧化碳潴留,可降低胸内压力,引起心脏内外压力阶差明显增加,升高心脏后负荷,导致心肌肥厚;减低的胸内压亦导致肺脏的回流量增加,从而增加右室前负荷,而低氧血症诱发的肺动脉收缩又进一步加重右心室的后负荷,上述原因均促进心力衰竭的发展<sup>[4-5]</sup>。

间歇性低氧状态下,机体会释放大量炎症因子,引起氧化应激反应。Del Rio 等<sup>[6]</sup>发现,OSAHS 患者在低氧状态下,血清 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  水平一过性升高,同时刺激孤束核中的 c-fos(+) 神经元表达增多,导致体内活性氧增多,增多的活性氧一方面促进炎症因子的大量释放,引起血管内皮细胞及心肌细胞受损,影响心肌内兴奋传导,另一方面可激活颈动脉体化学感受器,引起血压升高。

Jones 等<sup>[7]</sup>近期指出,OSAHS 患者的动脉顺应性减低,也是 OSAHS 导致心血管疾病的原因之一。Bitter 等<sup>[8]</sup>在研究睡眠障碍与心律失常时亦指出,OSAHS 可导致 QT 间期延长、QT 离散度增大和 T 波电交替增多等心电活动异常,甚至心脏性猝死。

## 2 OSAHS 与心血管疾病的关系

### 2.1 OSAHS 与高血压

OSAHS 患者发生高血压的概率明显升高,据统计<sup>[9]</sup>,OSAHS 患者中发生高血压的比例占 30%~70%,其中年龄、肥胖和 AHI 是 OSAHS 患者发生高血压的常见危险因素,而高血压的发生率与 OSAHS 的严重程度(即 AHI)呈正相关<sup>[10]</sup>。OSAHS 患者伴随的高血压的临床特点主要<sup>[11]</sup>有:①发病晚;②多合并其他代谢类疾病,如糖尿病、高脂血症等;③难治性高血压的比例明显升高。

研究表明<sup>[11]</sup>,长期的持续正压通气治疗(continuous positive airway pressure, CPAP)多用于中重度 OSAHS 患者,可明显改善 OSAHS 患者的高血压状态,尤其对降低 24 h 平均压、舒张压以及夜间血压的疗效明显<sup>[12]</sup>。近期文献报道<sup>[13]</sup>,3 种血浆 miRNAs 水平,包括 miR-378a-3P, miR-486-5p 和 miR-100-5P,可用于预测伴有高血压的 OSAHS 患者对 CPAP 治疗的反应,从而为指导 OSAHS 伴高血压患者的精准医疗开辟了新领域。但目前研究尚少,后续还需要进一步验证。

### 2.2 OSAHS 与冠心病

根据 2010 年睡眠心脏健康研究<sup>[14]</sup>的结果,在 40~70 岁的重度 OSAHS(AHI $\geq$ 30)男性患者中,

高达 68% 有发生冠心病的潜在高风险,而 AHI $<$ 5 的 OSAHS 患者,其发生冠心病的概率并无明显增加。有研究<sup>[15]</sup>表明,中重度 OSAHS 是发生心肌梗死的独立风险因子,CPAP 可减低伴 OSAHS 的急性心肌梗死患者再发心肌梗死或者行血管重建的机率。但是,Nakashima 等<sup>[16]</sup>对 AHI $\geq$ 20 的伴随冠心病的 OSAHS 患者进行 CPAP 治疗,发现 CPAP 对于预防冠心病所导致的心脏性猝死并无显著意义。因此,尚待更大的研究以进一步探讨 OSAHS 以及 CPAP 与冠心病间的关系。值得庆幸的是,Esquinas 等<sup>[17]</sup>已开展的 ISAACC 大样本研究,进一步探究了 OSAHS 与急性冠脉综合征(包括不稳定性心绞痛及心肌梗死两方面)的关系,后续我们将持续关注该研究结果。

### 2.3 OSAHS 与心力衰竭

据统计<sup>[14]</sup>,11%~37% 的心衰患者伴随 OSAHS 疾病,而 56% 的 OSAHS 患者心脏超声提示存在心脏舒张功能减低。而在 Ljunggren 等<sup>[18]</sup>的大样本 SHE(sleep and health in women)队列研究中,影响女性心衰患者发生 OSAHS 的因素包括:高 BMI、吸烟、运动量少、伴随高血压、糖尿病、抑郁症等疾病,而饮酒对 OSAHS 无明显影响。OSAHS 女性患者若同时伴有夜间打鼾及白天嗜睡的症状,最终 5.3% 可发展为心力衰竭,而正常女性的发生概率仅为 0.9%。但女性 OSAHS 患者发生心衰的比例明显低于男性。同时,有研究发现<sup>[19]</sup>,重度 OSAHS 患者的平均年龄更高、血清中脑钠肽水平(brain natriuretic peptide, BNP)亦明显升高,证实了重度睡眠呼吸障碍是影响心衰患者预后的独立指标。心衰伴重度 OSAHS 患者较单纯心衰患者的预后更差。

研究证明<sup>[19]</sup>,CPAP 对于伴有 OSAHS 的心衰患者也有很好的疗效,原因如下:①CPAP 可明显缓解继发于肺水肿的肺泡塌陷,从而减少心衰患者的呼吸做功;②CPAP 可帮助肺泡恢复,增加气体交换,并减少肺脏由右向左的血液分流;③CPAP 可增加胸内压,减少静脉血回流心脏以及左心室跨膜压,进而减少心脏前后负荷,改善心功能;④Colish 等<sup>[20]</sup>研究指出,CPAP 治疗可促进心衰伴 OSAHS 患者的心脏重构,引起左右心室体积缩小、肺动脉压力降低,从而改善心脏的舒缩功能,但不明显影响心肌标志物如 NT-ProBNP 及 TnT 的水平。因此,较血清学指标,心脏彩超可能更有利于早期评估病情及 CPAP 疗效。

### 2.4 OSAHS 与心律失常

OSAHS 与多种心律失常密切相关。临床上包括室上性心律失常、室性心律失常、房性心律失常以及缓慢性心律失常。其中房性心律失常以房性早搏、心房扑动及心房颤动多见,而室性心律失

常则以室性早搏、室性异位节律及室性心动过速最为常见<sup>[21]</sup>,严重者可发生心脏性猝死。

**2.4.1 OSAHS 与缓慢性心律失常** 缓慢性心律失常常见于 OSAHS 患者,其发生与迷走神经张力增高有关。但关于 OSAHS 与缓慢性心律失常间的联系,目前仍存在争议。Baranchuk 等<sup>[22]</sup> 多项研究发现 OSAHS 患者发生缓慢性心律失常的概率增加,中重度 OSAHS 患者中 P 波离散度也明显增大,中重度 OSAHS 患者及高龄是 OSAHS 患者伴发房内阻滞的预测因素。同时,小样本研究<sup>[23]</sup> 显示,CPAP 治疗 OSAHS 患者后,发生窦性心动过缓( $P < 0.05$ )及窦性停搏( $P > 0.05$ )的次数显著减少,提示 OSAHS 与缓慢性心律失常存在相互联系。但是,目前尚无大样本研究证实二者间有明确的联系。

**2.4.2 OSAHS 与房性心律失常** OSAHS 与房性心律失常关系密切<sup>[24]</sup>。OSAHS 伴随的低氧血症可诱发大量炎症因子释放并促进氧化应激反应,使心肌细胞受损,心肌细胞的慢性炎症可诱导心房细胞纤维化;同时胸内压增加可引起左房膨胀,长期作用会引起左房体积增加、进一步加重心房纤维化,影响心房细胞正常传导,导致房性心律失常的发生。而房性心律失常中又以心房颤动最为常见。一项荟萃分析<sup>[25]</sup> 显示,OSAHS 患者在房颤射频消融术后复发的风险较非 OSAHS 者增加 25% (risk ratio 1.25, 95% confidence interval 1.08~1.45,  $P < 0.01$ ),OSAHS 是心房颤动复发的预测因子。另外,ORBIT-AF (Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation) 注册研究<sup>[26]</sup> 显示,房颤患者伴发 OSAHS 的比例约 20%,而伴随 OSAHS 的房颤患者相应症状明显重于非 OSAHS 患者,控制心率的药物治疗亦较非 OSAHS 患者明显增加(33% vs 28%,  $P < 0.01$ ),但 OSAHS 并未影响两组间的死亡率、心梗及卒中/TIA 发病率。目前关于 CPAP 用于房颤患者的研究较少,但此项注册研究<sup>[26]</sup> 显示,CPAP 治疗可延缓阵发性房颤进展为持续性房颤。而且,有文献<sup>[27]</sup> 报道,CPAP 治疗可减少 OSAHS 患者再发房颤的概率及抗心律失常药物的使用率,显著提高房颤患者的生存期。

**2.4.3 OSAHS 与室性心律失常** 不同情况下发生室性心律失常有所不同。根据 2006 年睡眠心脏健康研究报告<sup>[21]</sup>,在年龄  $\leq 65$  岁的重度 OSAHS 患者中,室性复杂节律(如室性二联律、室性三联律)及非持续性室性心动过速现象非常常见。而对于年龄  $\geq 65$  岁的重度 OSAHS 患者,室性异位搏动更常见。同时,其室性心律失常发生率与 OSAHS 严重程度和间歇性低氧状态呈正相关。

大样本研究<sup>[28]</sup> 提示,约 0.27% 的 OSAHS 患

者可能发生心脏性猝死(sudden cardiac death, SCD),而夜间低氧状态、室性异位搏动或 NVST 均是 SCD 的独立预测指标。OSAHS 患者发生 SCD 的时段主要集中在午夜至凌晨 6 时。重度 OSAHS(AHI  $\geq 40$ )可致 SCD 发生率增加 40%。Rossi 等<sup>[29]</sup> 发现,CPAP 治疗可减小 QT 间期以及 TpTec 间期,从而预防 SCD 的发生。

### 3 结语

综上所述,OSAHS 与心血管疾病间存在密切联系。近年来,临床医生开始注意到 OSAHS 作为心血管疾病的重要因素,影响心血管疾病的发生、进展及预后。因此,积极深入地研究 OSAHS 与心血管疾病间的关系,进而及时有效的干预治疗,显得尤其重要。

### 参考文献

- [1] HEINZER R, VAT S, MARQUES-VIDAL P, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study[J]. *Lancet Respir Med*, 2015, 3: 310-318.
- [2] HLA K M, YOUNG T, HAGEN E W, et al. Coronary heart disease incidence in sleep disordered breathing: the Wisconsin Sleep Cohort Study[J]. *Sleep*, 2015, 38: 677-684.
- [3] HAMILTON G S, MEREDITH I T, WALKER A M, et al. Obstructive sleep apnea leads to transient uncoupling of coronary blood flow and myocardial work in humans[J]. *Sleep*, 2009, 32:263-270.
- [4] TKACOVA R, RANKIN F, FITZGERALD F S, et al. Effects of continuous positive airway pressure on obstructive sleep apnea and left ventricular afterload in patients with heart failure[J]. *Circulation*, 1998, 98: 2269-2275.
- [5] ORBAN M, BRUCE C G, LEINVEBER P, et al. Dynamic changes of left ventricular performance and left atrial volume induced by the mueller maneuver in healthy young adults and implications for obstructive sleep apnea, atrial fibrillation, and heart failure[J]. *Am J Cardiol*, 2008, 102:1557-1561.
- [6] DEL RIO R, MOYA E A, PARGA M J, et al. Carotid body inflammation and cardiorespiratory alterations in intermittent hypoxia[J]. *Eur Respir J*, 2012, 39: 1492-1500.
- [7] JONES A, VENNELLE M, CONNELL M, et al. Arterial stiffness and endothelial function in obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome [J]. *Sleep Med*, 2013, 14:428-432.
- [8] BITTER T, FOX H, GADDAM S P, et al. Sleep-disordered breathing and cardiac arrhythmias[J]. *Can J Cardiol*, 2015, 31: 928-934.
- [9] MOHSENIN V. Obstructive sleep apnea and hypertension: a critical review[J]. *Current Hypertension Reports*, 2014, 16:1-6.

- [10] MARIN J M, AGUSTI A, VILLAR I, et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension[J]. *JAMA*, 2012, 307: 2169–2176.
- [11] DRAGER L F, GENTA P R, PEDROSA R P, et al. Characteristics and predictors of obstructive sleep apnea in patients with systemic hypertension[J]. *Am J Cardiol*, 2010, 105: 1135–1139.
- [12] MARTÍNEZ-GARCÍA M A, 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: 2407–2415.
- [13] SÁNCHEZ-DE-LA-TORRE M, KHALYFA A, SÁNCHEZ-DE-LA-TORRE A, et al. Precision medicine in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea: blood pressure response to continuous positive airway pressure treatment[J]. *J Am College Cardiol*, 2015, 66: 1023–1032.
- [14] GOTTLIEB DJ, YENOKYAN G, NEWMAN A B, 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: 352–360.
- [15] GARCIA-RIO F, ALONSO-FERNÁNDEZ A, ARMADA E, et al. CPAP effect on recurrent episodes in patients with sleep apnea and myocardial infarction[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168: 1328–1335.
- [16] NAKASHIMA H, KUROBE M, MINAMI K, et al. Effects of moderate-to-severe obstructive sleep apnea on the clinical manifestations of plaque vulnerability and the progression of coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome[J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2015, 4: 75–84.
- [17] ESQUINAS C, SÁNCHEZ - DE - LA TORRE M, ALDOMÁ A, et al. Rationale and methodology of the impact of continuous positive airway pressure on patients with ACS and nonsleepy OSA: the ISAACC Trial[J]. *Clin Cardiol*, 2013, 36: 495–501.
- [18] LJUNGGREN M, BYBERG L, THEORELL-HAGLÖW J, et al. Increased risk of heart failure in women with symptoms of sleep-disordered breathing[J]. *Sleep Med*, 2016, 17: 32–37.
- [19] PEARSE S G, COWIE M R. Sleep - disordered breathing in heart failure[J]. *Eur J Heart Failure*, 2016, 11: 492–492.
- [20] COLISH J, WALKER J R, ELMAYERGI N, et al. Obstructive sleep apnea; effects of continuous positive airway pressure on cardiac remodeling as assessed by cardiac biomarkers, echocardiography, and cardiac MRI[J]. *CHEST J*, 2012, 141: 674–681.
- [21] MEHRA R, BENJAMIN E J, SHAHAR E, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: the sleep heart health study[J]. *Am J Respir Critical Care Med*, 2006, 173: 910–916.
- [22] BARANCHUK A, PARFREY B, LIM L, et al. Interatrial block in patients with obstructive sleep apnea[J]. *Cardiol J*, 2011, 18: 171–177.
- [23] SIMANTIRAKIS E N, SCHIZA S I, MARKETOU M E, et al. Severe bradyarrhythmias in patients with sleep apnoea: the effect of continuous positive airway pressure treatment[J]. *Eur Heart J*, 2004, 25: 1070–1076.
- [24] DREW D, QADDOURA A, BARANCHUK A. The relationship between obstructive sleep apnea and atrial fibrillation in special patient populations[J]. *Expert Review Cardiovasc Therapy*, 2014, 12: 1337–1348.
- [25] NG C Y, LIU T, SHEHATA M, et al. Meta-analysis of obstructive sleep apnea as predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation[J]. *Am J Cardiol*, 2011, 108: 47–51.
- [26] HOLMQVIST F, GUAN N, ZHU Z, et al. Impact of obstructive sleep apnea and continuous positive airway pressure therapy on outcomes in patients with atrial fibrillation—results from the outcomes registry for better informed treatment of atrial fibrillation (ORBIT-AF)[J]. *Am Heart J*, 2015, 169: 647–654.
- [27] FEIN A S, SHVILKIN A, SHAH D, et al. Treatment of obstructive sleep apnea reduces the risk of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation[J]. *J Am College Cardiol*, 2013, 62: 300–305.
- [28] GAMI A S, OLSON E J, SHEN W K, et al. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults[J]. *J Am College Cardiol*, 2013, 62: 610–616.
- [29] ROSSI V A, STOEWHAS A C, CAMEN G, et al. The effects of continuous positive airway pressure therapy withdrawal on cardiac repolarization: data from a randomized controlled trial[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33: 2206–2212.

(收稿日期: 2016-02-26)