

阻塞性睡眠呼吸暂停与动脉粥样硬化关系的研究进展*

孙海丽^{1,2} 秦彦文² 魏永祥^{1,2}

[关键词] 睡眠呼吸暂停,阻塞性;动脉粥样硬化;间歇低氧;内皮功能

doi:10.13201/j.issn.2096-7993.2020.10.023

[中图分类号] R766 [文献标志码] A

Progress in obstructive sleep apnea and atherosclerosis

Summary Obstructive sleep apnea(OSA) is a common sleep-disordered disease which is characterized by repetitive narrowing or occlusion of the pharynx causing intermittent hypoxia, repetitive arousals, sleep deprivation, and excessive daytime sleepiness. OSA can contribute to atherosclerosis through direct and indirect mechanisms. Animal and clinical studies have shown a close relationship between OSA and atherosclerosis and its risk factors. However, current studies showed inconsistent results. In the future, further research both basic and clinical studies need to be fulfilled. Future studies are needed to investigate underlying mechanisms between OSA and atherosclerosis.

Key words sleep apnea, obstructive; atherosclerosis; intermittent hypoxia; endothelial function

阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)是一种常见的以睡眠时上气道反复塌陷为特征的睡眠呼吸疾病,主要表现为睡眠时呼吸暂停和低通气,反复发生夜间低氧血症、高碳酸血症和睡眠结构紊乱,导致白天嗜睡、乏力疲倦,从而出现高血压、冠心病、糖尿病等多器官损害^[1-4]。慢性间歇性缺氧(chronic intermittent hypoxia, CIH)是 OSA 最主要的病理生理机制,也是造成 OSA 患者动脉粥样硬化及其他心血管疾病损害的基础^[5]。大量研究发现 OSA 是动脉粥样硬化的独立危险因素^[6-7],常与动脉粥样硬化的多种危险因素共存。本文对 OSA 与动脉粥样硬化的关系的研究进展进行综述。

1 OSA 发生动脉粥样硬化的机制

OSA 与动脉粥样硬化之间存在密切关联,但其引起动脉粥样硬化的发病机制并不清楚,包括多个相互关联和相互作用方面。OSA 可通过神经、血管内皮功能障碍、炎症反应、氧化应激等直接促进动脉粥样硬化;还可通过继发性高血压、胰岛素抵抗、糖尿病和血脂异常等间接机制促进动脉粥样硬化。此外,OSA 可以直接触发导致动脉粥样硬化进展的中间机制。

1.1 OSA 促进动脉粥样硬化的直接机制

1.1.1 交感神经兴奋 长期 CIH 引起交感神经兴奋性增加,肾素-血管紧张素系统持续激活,外周血管收缩,醛固酮、儿茶酚胺分泌增加,引起血管内皮功能紊乱,加速动脉粥样硬化斑块形成过程^[8-9]。

Elmasry 等^[8]研究证明 OSA 患者尿液中儿茶酚胺显著高于非 OSA 患者,与 CIH 作用于外周化学感受器导致持续的交感神经兴奋,儿茶酚胺、醛固酮等物质在血浆和尿液中释放有关。另一方面,夜间上呼吸道间断性低氧、胸膜腔负压、CO₂ 潴留等一系列病理生理的变化,刺激颈动脉窦和主动脉体压力感受器,使之处于长期紧张状态,即使体内低氧状态被及时纠正,外周化学感受器功能已处于不可逆的受损状态,随着疾病进展进而造成动脉粥样硬化的发生^[10-11]。

1.1.2 血管内皮功能障碍和炎症 内皮功能障碍是动脉粥样硬化的一个关键机制之一。动物和临床研究证实 OSA 与内皮功能障碍有关,可通过多种途径触发内皮功能障碍^[6,12]。CIH 导致的自适应性反应主要由缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)调节^[13],HIF-1 α 促进促红细胞生成素、血管内皮生长因子等炎症因子表达^[14];CIH 还可以通过激活转录因子 NF- κ B(nuclear factor-kappa B)诱导机体产生细胞因子促进炎症反应,加剧血管内皮功能损伤。NF- κ B 依赖的炎症通路促进白细胞黏附到内皮细胞并释放一些炎症因子,如肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6(IL-6)、趋化因子如 IL-8、细胞间黏附分子-1、血管细胞黏附分子-1 和 C-反应蛋白等^[13-14]。目前认为 NF- κ B 依赖的炎症通路超过了自适应性途径 HIF-1 α 通路,炎症反应在内皮功能障碍形成的机制中起着至关重要的作用。

1.1.3 氧化应激 OSA 缺氧-再复氧的过程类似于缺血-再灌注损伤反应过程,可引起机体氧化应激损伤,血管壁中活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生增加,激活线粒体内 ROS 代谢,造成血

*基金项目:国家自然科学基金(No:81870355)

¹首都医科大学附属北京安贞医院耳鼻咽喉科(北京,100029)

²北京市心肺血管研究所上气道功能障碍相关心血管病重点实验室

通信作者:魏永祥,E-mail:weiyongxiang@vip.sina.com

管内皮功能损伤^[15-16];氧化应激还可增加巨噬细胞对脂质的摄取,升高血清中氧化 LDL 水平,为动脉粥样硬化斑块创造底物^[17]。CIH 产生大量 ROS,细胞与组织内核酸、蛋白质及脂质结构被大量损伤,引起蛋白酶和炎症因子释放,造成血管功能改变^[18]。然而,氧化应激在动脉粥样硬化发生中的作用尚有争议。一些临床研究发现抗氧化治疗对冠心病和脑血管疾病无有益作用^[19-20]。氧化应激可能是系统性血管炎症反应的结果,而不是动脉粥样硬化的原因。

1.1.4 机械途径 OSA 患者体内呼吸暂停或低通气、胸腔内负压的突然增加导致左心室透壁压、左心房壁张力和静脉回流到右心室的血液增加,从而减少室间隔向左移动,阻止左心室充盈,导致动脉血氧饱和度下降和 CO₂ 增加,心肌供氧和需求不匹配^[21-22]。此外,据推测打鼾是一种致动脉粥样硬化的可能因素^[23],原发性打鼾患者仅在颈动脉而非其他血管床中出现动脉粥样硬化迹象,可能是因为打鼾的振动通过周围组织传递到颈动脉壁,引发炎症级联反应,从而导致动脉粥样硬化的发生^[23-24]。上述证据表明二者之间虽然存在关联,但不能证明打鼾和动脉粥样硬化之间明确的因果关系,需要深入的临床及基础研究证实。

1.2 OSA 促进动脉粥样硬化的间接机制

1.2.1 高血压 OSA 被认为是继发性高血压的独立危险因素^[25]。OSA 患者即使没有明显的高血压,也非常有可能出现非勺型夜间血压。Wisconsin 睡眠队列 7 年的随访数据显示,睡眠呼吸障碍严重程度与高血压的发展呈剂量一致性增加;就诊于心血管疾病门诊的中重度 OSA 患者,每增加单位 AHI,非勺型血压曲线的概率增加 4%,REM 期睡眠呼吸障碍与非勺型夜间血压模式密切相关^[26]。持续气道正压通气(continuous positive airway pressure,CPAP)治疗对 OSA 伴高血压患者的血氧有明显的改善作用,从一定角度说明高血压是 OSA 促进动脉粥样硬化的间接机制之一^[27-28]。

1.2.2 胰岛素抵抗和 2 型糖尿病 OSA 与胰岛素抵抗和 2 型糖尿病有独立关联^[4,29],CIH 与胰岛素抵抗和胰腺 β 细胞功能障碍的发展有关。动物实验的相关结果也支持上述结论,CIH 加重了饮食诱导肥胖小鼠和遗传性肥胖小鼠的血糖不耐受和胰岛素抵抗^[30]。

1.2.3 高脂血症 CIH 和睡眠片段化是 OSA 主要病理生理机制。转录因子固醇调节元件结合蛋白-1 和硬脂酰辅酶 A 去饱和酶-1 是甘油三酯和胆固醇生物合成途径中的两种关键酶^[31]。动物实验表明,CIH 通过诱导的瘦小鼠和肥胖小鼠的空腹血脂异常转录因子固醇调节元件结合蛋白 1、甘油三酯和磷脂生物合成的重要下游酶硬脂酰辅酶 A 去饱和酶-1,激活固醇调节元件结合蛋白-1 途径而导

致高脂血症^[32]。Phillips 等(2001)发现 CPAP 治疗可显著改善 OSA 患者甘油三酯和胆固醇水平。目前没有明确的数据表明 OSA 是血脂异常的主要危险因素,需要进一步研究阐明 OSA 与代谢异常、特别是与血脂异常的关系。

2 OSA 与动脉粥样硬化的临床研究

大量研究表明,OSA 与动脉粥样硬化的发生发展密切相关。一项 Meta 分析发现,OSA 患者颈内动脉内膜中层厚度明显高于正常对照组,且与 OSA 严重程度呈正相关^[33],通过有效的 CPAP 治疗后,患者颈内动脉内膜中层厚度明显下降^[34]。另一项研究发现 UPPP 术后 6 个月可显著改善 OSA 患者与颈动脉粥样硬化相关的动脉僵硬指数和心脏功能^[35]。OSA 患者间断性缺氧可以导致机体血脂升高,上气道手术后血清总胆固醇和血清脂蛋白与术前相比差异显著,手术治疗可改善患者体内脂质代谢紊乱状态^[36]。总之,OSA 患者经长期有效治疗,心血管风险事件的发生率明显降低,建议对存在 OSA 高危风险的人群进行早期筛查、提前干预以降低其心血管不良事件的发生风险。

3 展望

OSA 可通过多种机制引起动脉粥样硬化,但目前将二者联系起来尚缺乏充分临床证据。大型前瞻性随机研究对于确定 OSA 治疗是否可以预防甚至逆转动脉粥样硬化进展并最终减少心血管事件是非常必要的,也是未来临床研究的方向。

参考文献

- [1] Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 165(9): 1217-1239.
- [2] Gonzaga C, Bertolami A, Bertolami M, et al. Obstructive sleep apnea, hypertension and cardiovascular diseases[J]. *J Hum Hypertens*, 2015, 29(12): 705-712.
- [3] 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.
- [4] Plihalová A, Westlake K, Polák J. Obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes mellitus[J]. *Vnitř Lek*, 2016, 66(11): 79-84.
- [5] Song D, Fang G, Greenberg H, et al. Chronic intermittent hypoxia exposure-induced atherosclerosis: a brief review[J]. *Immunol Res*, 2015, 63(1-3): 121-130.
- [6] Drager LF, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: an emerging risk factor for atherosclerosis[J]. *Chest*, 2011, 140(2): 534-542.
- [7] Amin Z, Amin HZ, Amin LZ. Obstructive sleep apnea and atherosclerosis[J]. *Acta Med Indones*, 2016, 48(1): 63-67.
- [8] Elmasry A, Lindberg E, Hedner J, et al. Obstructive sleep apnoea and urine catecholamines in hypertensive males: a population-based study[J]. *Eur Respir J*,

- 2002,19(3):511-517.
- [9] Ahmad M, Makati D, Akbar S. Review of and Updates on Hypertension in Obstructive Sleep Apnea[J]. *Int J Hypertens*, 2017, 2017:1848375.
- [10] Sunderram J, Androulakis IP. Molecular Mechanisms of Chronic Intermittent Hypoxia and Hypertension [J]. *Crit Rev Biomed Eng*, 2012, 40(4):265-278.
- [11] Lombardi C, Parati G, Cortelli P, et al. Daytime sleepiness and neural cardiac modulation in sleep-related breathing disorders [J]. *J Sleep Res*, 2008, 17(3):263-270.
- [12] 程敏菊, 程敏静, 魏庆民, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与冠状动脉病变程度及预后的临床研究[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2017, 31(10):765-769.
- [13] Ryan S, McNicholas WT. Intermittent hypoxia and activation of inflammatory molecular pathways in OSAS[J]. *Arch Physiol Biochem*, 2008, 114(4):261-266.
- [14] 蒋光峰, 张金慧, 李薇. OSAHS 患者血清 NO、VEGF、HIF-1 α 水平的变化及临床意义[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2012, 26(18):807-810.
- [15] Yamauchi M, Kimura H. Oxidative stress in obstructive sleep apnea; putative pathways to the cardiovascular complications[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2008, 10(4):755-768.
- [16] Lavie L. Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia—revisited—the bad ugly and good: implications to the heart and brain [J]. *Sleep Med Rev*, 2015, 20:27-45.
- [17] Tuleta I, Stockigt F, Juergens UR, et al. Intermittent Hypoxia Contributes to the Lung Damage by Increased Oxidative Stress, Inflammation, and Disbalance in Protease/Antiprotease System [J]. *Lung*, 2016, 194(6):1015-1020.
- [18] Simiakakis M, Kapsimalis F, Chaligiannis E, et al. Lack of Effect of Sleep Apnea on Oxidative Stress in Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) Patients [J]. *PLoS One*, 2012, 7(6):e39172.
- [19] Lonn E, Bosch J, Yusuf S, et al. HOPE and HOPE-TOO Trial Investigators. Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2005, 293(11):1338-1347.
- [20] Vivekananthan DP, Penn MS, Sapp SK, et al. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials [J]. *Lancet*, 2003, 361(9374):2017-2023.
- [21] Niiranen TJ, Kronholm E, Rissanen H, et al. Self-reported obstructive sleep apnea, simple snoring, and various markers of sleep-disordered breathing as predictors of cardiovascular risk [J]. *Sleep Breath*, 2016, 20(2):589-596.
- [22] Wang J, Yu W, Gao M, et al. Impact of Obstructive Sleep Apnea Syndrome on Endothelial Function, Arterial Stiffening, and Serum Inflammatory Markers: An Updated Meta-analysis and Metaregression of 18 Studies [J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4(11):e002454.
- [23] Lee SA, Amis TC, Byth K, et al. Heavy snoring as a cause of carotid artery atherosclerosis [J]. *Sleep*, 2008, 31(9):1207-1213.
- [24] Cho JG, Witting PK, Verma M, et al. Tissue vibration induces carotid artery endothelial dysfunction: a mechanism linking snoring and carotid atherosclerosis? [J]. *Sleep*, 2011, 34(6):751-757.
- [25] Marin JM, Agusti A, Villar I, et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension [J]. *JAMA*, 2012, 307(20):2169-2176.
- [26] Hla KM, Young T, Finn L, et al. Longitudinal association of sleep-disordered breathing and nondipping of nocturnal blood pressure in the Wisconsin Sleep Cohort Study [J]. *Sleep*, 2008, 31(6):795-800.
- [27] 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.
- [28] Lin X, Chen G, Qi J, et al. Effect of continuous positive airway pressure on arterial stiffness in patients with obstructive sleep apnea and hypertension: a meta-analysis [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2016, 273(12):4081-4088.
- [29] Kent BD, McNicholas WT, Ryan S. Insulin resistance, glucose intolerance and diabetes mellitus in obstructive sleep apnoea [J]. *J Thorac Dis*, 2015, 7(8):1343-1357.
- [30] Drager LF, Li J, Reinke C, et al. Intermittent hypoxia exacerbates metabolic effects of diet-induced obesity [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2011, 19(11):2167-2174.
- [31] 李娟, 秦彦文. 阻塞性睡眠呼吸暂停与血脂异常的研究进展 [J]. *心肺血管病杂志*, 2018, 37(8):725-728.
- [32] Li J, Thorne LN, Punjabi NM, et al. Intermittent hypoxia induces hyperlipidemia in lean mice [J]. *Circ Res*, 2005, 97(7):698-706.
- [33] Sarioglu N, Demirpolat G, Erel F, et al. Which Is the Ideal Marker for Early Atherosclerosis in Obstructive Sleep Apnea (OSA)-Carotid Intima-Media Thickness or Mean Platelet Volume? [J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23:1674-1681.
- [34] Jiang YQ, Xue JS, Xu J, et al. Efficacy of continuous positive airway pressure treatment in treating obstructive sleep apnea hypopnea syndrome associated with carotid arteriosclerosis [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(6):6176-6182.
- [35] Zhan XJ, Li L, WU C, et al. Effect of uvulopalatopharyngoplasty (UPPP) on atherosclerosis and cardiac functioning in obstructive sleep apnea patients [J]. *Acta Otolaryngol*, 2019, 139(9):793-797.
- [36] 葛晓辉, 王宁宇, 占小俊, 等. 手术对阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血脂代谢变化的临床观察 [J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2017, 31(1):27-30.

(收稿日期:2019-08-20)