

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20180578

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征合并高血压、高同型半胱氨酸血症的研究进展

许义新, 马天君, 庄建华, 赵忠新, 尹 又*

海军军医大学附属长征医院神经内科, 上海 200003

[摘要] 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS)、高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHcy)及高血压病均为脑血管病的危险因素。目前对于同时存在 OSAHS、HHcy 及高血压病的情况研究仍较少, 本文就 OSAHS 患者合并 HHcy、高血压病的研究现状进行综述。

[关键词] 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征; 高同型半胱氨酸血症; 高血压病

[中图分类号] R 544.1 **[文献标志码]** A

Research progress on obstructive sleep apnea hypopnea syndrome combined with hypertension or hyperhomocysteinemia

XU Yi-xin, MA Tian-jun, ZHUAN Jian-hua, ZHAO Zhong-xin, YIN You*

Department of Neurology, Changzheng Hospital, Navy Military Medical University, Shanghai 200003, China

[Abstract] Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS), hyperhomocysteinemia (HHcy), and hypertension are all risk factors for cerebrovascular disease. At present, there are still few studies focused on the three risk factors existed simultaneously. This article reviews the research progress of OSAHS combined with HHcy or hypertension.

[Key Words] obstructive sleep apnea hypopnea syndrome; hyperhomocysteinemia; hypertension

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS)是睡眠时上气道塌陷或阻塞引起呼吸暂停和通气不足,伴打鼾、睡眠结构紊乱、血氧饱和度下降以及白天嗜睡等一系列症状的综合征^[1],可伴有内分泌系统和神经系统等的慢性损害,是脑血管病的危险因素之一^[2]。同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是一种含硫氨基酸,是蛋氨酸和半胱氨酸代谢的重要中间产物。高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHcy, Hcy \geq 10 μ mol/L)与多种心脑血管疾病的发生密切相关。H型高血压是指合并 HHcy 的高血压病。我国大多数高血压病为 H 型高血压。目前对于同时存在 OSAHS、HHcy 及高血压病的情况研究仍较少。因此,本文就 OSAHS 患者合并 HHcy、高血压的研究现状进行综述。

1 流行病学特点

OSAHS 发病率为 2%~4%,男性发病率明显高于女性,是心脑血管疾病的独立危险因素^[2]。研究^[3]表明,50%以上的 OSAHS 患者合并高血压病。我国成年高血压病患者与其他国家高血压类型存在显著差异,我国 H 型高血压患病人数占总体高血压病的 75%(其中男性占 91%、女性占 60%)^[4],而欧美等国家 H 型高血压仅占 21%~24%。这提示我国至少有 37.5%的 OSAHS 患者合并 H 型高血压,其中可能约 50%的男性 OSAHS 患者合并 H 型高血压。因此,国内应更加重视 OSAHS 患者 H 型高血压合并情况的筛查及治疗,同时应加强 OSASH、高血压病及 Hcy 间相互关系及影响的研究。

[收稿日期] 2018-05-20

[接受日期] 2018-10-24

[基金项目] 国家科技支撑计划项目(2015BAI13 B01),上海市科委“科技创新行动计划”(17411950104),海军医大大学军事医学创新专项(2017JS07)。Supported by National Science and Technology Support Program of China (2015BAI13 B01), the Science and Technology Action Innovation Program by Science and Technology Commission of Shanghai (17411950104) and Military Medical Innovation of Navy Military Medical University (2017JS07)。

[作者简介] 许义新,硕士生,主治医师。E-mail: xuyixin241@aliyun.com

* 通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-81885463; E-mail: yinyou179@163.com

2 OSAHS、高血压病及 Hcy 的相互影响

2.1 OSAHS 与高血压病的相互影响 一项研究^[5]纳入 1 868 例研究对象,其中 OSAHS 组 598 例、健康对照组 1 270 例,随访结束时,OSAHS 组患高血压病 477 例(79.8%)、脑卒中 167 例(27.9%),均高于健康对照组 [323 例(25.4%)、95 例(7.5%)]. 该研究指出,OSAHS 患者发生多器官疾病的比例较一般人群高,其机制可能与 OSAHS 引起缺氧性损害、内分泌和代谢紊乱等有关。更早的研究^[6]则指出,炎症反应参与高血压的发生发展,OSAHS 可能通过炎症反应而促发高血压。另一项针对 30 岁以上 OSAHS 患者的大样本量研究^[7]指出,合并高血压病的 OSAHS 患者的睡眠呼吸暂停低通气指数(apnea hyponea index,AHI)、呼吸暂停指数均高于单纯 OSAHS 患者,最长呼吸暂停时间、平均呼吸暂停时间、血氧饱和度<90%时间也延长。

上述研究表明,OSAHS 是高血压病的危险因素,而血压的变化很可能与 OSAHS 患者睡眠呼吸暂停的严重程度相关。一项肥胖 OSAHS 患者 24 h 动态血压监控结果^[8]显示,中度至重度 OSAHS 肥胖患者 24 h 收缩压和舒张压高于轻度 OSAHS 受试者。高血压病可能加重 OSAHS 患者的病情,因此两者可能互为因果。当两者同时存在时,易导致病情加重,使预后更加不良。近期一项纳入 384 例研究对象的调查^[9]表明,早期 OSAHS 患者的 24 h 收缩压具有更明显的变异性,而这种变异性增加了这类患者冠心病的患病风险。一项纳入 188 例男性高血压患者的研究^[10]指出,中度和重度 OSAHS 可以升高夜间血压和 C 反应蛋白(CRP)含量。此外,在 OSAHS 合并高血压病时,还可增加其他疾病的风险。有研究^[11]通过对尿素、肌酐、尿微量白蛋白等指标分析后指出,OSAHS 是高血压患者肾脏早期损害的危险因素。

2.2 OSAHS 与 Hcy 的相互影响 有研究^[12]表明,Hcy 浓度和氧化应激随年龄增加而增加,而在老年 OSAHS 患者中会进一步增加;氧化应激可能导致老年 OSAHS 患者血清 Hcy 水平升高。Ozkan 等^[13]根据 OSAHS 不同严重程度分组后发现,严重 OSAHS 患者血 Hcy 水平升高,并指出 Hcy 升高和一氧化氮生成减少可能与 OSAHS 患者内皮功能障碍存在因果关系,进而导致 OSAHS 患者发生心血管疾病,建议对疑似 OSAHS 患者进行这些因子的

监测。2014 年的一项研究^[14]发现,急性脑梗死患者、OSAHS 患者、急性脑梗死合并 OSAHS 患者血清 Hcy 水平明显高于正常对照组,急性脑梗死合并 OSAHS 组患者 Hcy 水平明显高于单纯急性脑梗死及单纯 OSAHS 患者。该研究还发现,急性脑梗死合并 OSAHS 患者的 Hcy 水平随着 AHI 的增加而增加,且炎症反应和内皮功能损伤程度最高,而两者均参与动脉粥样硬化的形成发展过程。而研究^[15]指出,OSAHS 患者血浆 Hcy 水平明显高于对照组,且轻、中、重度 OASHS 患者血浆 Hcy 水平逐渐升高。上述研究表明,OSAHS 引起的代谢变化可能是导致 Hcy 升高的原因,但具体机制还不明确。国内一项纳入 174 例 OSAHS 患者和 90 例健康对照者的调查研究^[16]显示,OSAHS 患者血清 Hcy 表达水平高于健康人群,并与患者 AHI 正相关。血清 Hcy 水平可能成为辅助诊断及评估 OSAHS 病情的一项敏感指标。

2.3 高血压病与 Hcy 的相互影响 近年来对高血压病患者合并 HHcy 的研究较多,尤其是国内有大量相关研究,但多集中于疾病预后,而对血压与 Hcy 之间相互作用的研究较少。一项纳入 39 165 例中国农村 35 岁以上成年人的研究^[17]指出,高血压和 HHcy 是两个可独立增加脑卒中和脑卒中死亡事件的危险因素,而 H 型高血压是心血管疾病发生和相关死亡的主要危险因素;H 型高血压患者特别受益于降血压的同时进行降 Hcy 治疗。但该研究未指出 Hcy 与高血压间的内在的关系和影响。另一项研究^[18]指出,H 型高血压患者更容易出现颈动脉结构与功能损害,其机制可能与亚临床炎症、HHcy 对高血压的协同作用有关。目前 H 型高血压对心脑血管的危险性已被广泛认知,且对其他靶器官和系统的损伤也逐渐被了解。2016 年的一项研究^[19]表明,慢性肾脏病患者 H 型高血压的发病率较高,并与靶器官损伤有关。Hcy 与高血压的相互关系和影响还有待进一步研究。

2.4 OSAHS、高血压病与 HHcy 共存的研究 对于 OSAHS、高血压病与 HHcy 共存的情况,国外研究较少,近年来国内有部分研究。国内一项纳入 111 例样本量的研究^[20]发现,OSAHS 合并高血压病组患者血浆 Hcy 水平和颈动脉内膜中层厚度明显大于 OSAHS 组及高血压组,并且 OSAHS 合并高血压病组 Hcy 水平与颈动脉内膜中层厚度间存在较好的相关性。该研究指出,OSAHS 患者存在

内皮功能损害,合并高血压病时,内皮功能紊乱更严重、动脉硬化更明显。虽然该研究未明确指出 OSAHS 合并 H 型高血压的危险性,但也间接说明,OSAHS 合并 H 型高血压时的危害是更加明显。随后有研究^[21]发现,OSAHS 患者的血压与 Hcy 水平存在正相关,同时随着 OSAHS 的加重,血浆 Hcy 浓度升高,提示 HHcy 可能是高血压的独立危险因素,Hcy 水平可能作为预测 OSAHS 严重程度的指标。2017 年一项研究^[22]指出,OSAHS 合并高血压性脑出血患者血浆 Hcy 水平升高,与患者认知功能受损有关;血浆 Hcy 水平可在一定程度上反映该类患者认知功能障碍的情况。但也有研究^[23]未发现高血压患者血浆 Hcy 水平与 OSAHS 的相关性,而存在 OSAHS 时,其病情常较重。这些研究说明,OSAHS、高血压病与 HHcy 三者存在相互影响或联系,三者可能存在协同作用,当三者同时存在时,可能结局更为严重。

3 治疗

Noda 等^[24]研究指出,白天压力反射敏感性和一氧化氮产生与 OSAHS 的严重程度负相关;有效的持续性气管内正压通气治疗(CPAP)可改善中度至重度 OSAHS 患者的上述参数,提示该治疗降低心血管并发症的风险与改善内皮功能障碍或抑制交感神经活动有关。一项 meta 分析^[25]指出,CPAP 可显著降低 OSAHS 患者的 Hcy 水平,且 Hcy 水平可能作为临床上治疗 OSAHS 的有效参考指标,但这一结论对降低心血管风险的意义仍需进一步研究。另一项研究^[26]发现,在接受悬雍垂腭咽成形术后,OSAHS 患者的高血压逐渐下降。由此可见,OSAHS 治疗后,伴高血压病和(或)HHcy 者的血压和(或 Hcy 水平)可得到改善,不同治疗方法有不同的改善效果。因此,治疗 OSAHS 时,应考虑治疗方法对 Hcy 及血压的影响。

此外,有研究^[27]发现,H 型高血压患者在住院治疗期间是否接受降 Hcy 治疗对于其早期预后无明显影响。该研究样本量较大,参考价值高,但该研究未探讨脑梗死等疾病的再发情况及 HHcy 导致的进一步损伤,因此不能表明降低 Hcy 治疗对 H 型高血压患者是否有远期获益。国外一项 Meta 分析^[28]表明,血浆 Hcy 每升高 5 $\mu\text{mol/L}$,脑卒中风险增加 59%,而 Hcy 降低 3 $\mu\text{mol/L}$ 可降低脑卒中风险约 24%;Hcy 高低对卒中发生风险的影响大于冠

心病。

综上所述,由于 OSAHS 发病率高、患病人数多,合并 H 型高血压比例增高。对于 OSAHS 患者,应重视高血压、Hcy 的诊断和筛查,加强健康生活方式的宣教。对 OSAHS、Hcy 及高血压病相互影响机制的研究,有助于明确三者的内在联系,从而有助于更精确、有效的治疗。

参考文献

- [1] NOVAK M, KORNHUBER J, MEYRER R. Daytime impairment and neurodegeneration in OSAS[J]. *Sleep*, 2009, 29(12):1521-1530.
- [2] PACK A I. Advances in sleep-disordered breathing[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006,173(1):7-15.
- [3] SANDERS M H. Article reviewed: association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study[J]. *Sleep Med*, 2000, 1(4): 327-328.
- [4] 胡大一,徐希平.有效控制“H型”高血压—预防卒中的新思路[J].*中华内科杂志*,2008,47(12):976-977.
- [5] 曹永生,戴煌,倪竟全,等.老年人阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与多器官疾病关系的长期随访[J].*中华结核和呼吸杂志*,2014,37(2):95-98.
- [6] 刘志,华琦,李东宝,等.高血压患者阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的炎症因子[J].*中华高血压杂志*,2008,16(10): 899-902.
- [7] 莫晓云,刘建红,谢宇萍,等.阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征合并高血压的特点及危险因素[J].*中华医学杂志*, 2016,96(8):605-609.
- [8] CORREA C M, GISMONDI R A, CUNHA A R, et al. Twenty-four hour blood pressure in obese patients with moderate-to-severe obstructive sleep apnea[J]. *Arq Bras Cardiol*, 2017, 109(4):313-320.
- [9] KE X, SUN Y, YANG R, et al. Association of 24 h-systolic blood pressure variability and cardiovascular disease in patients with obstructive sleep apnea[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2017, 17(1):287.
- [10] LI F, HUANG H, SONG L, et al. Effects of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome on blood pressure and c-reactive protein in male[J]. *J Clin Med Res*, 2016, 8(3): 220-224.
- [11] 蒋倩倩,珠勒皮亚·司马义,陈玉岚,等.高血压伴阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者肾功能影响因素分析[J].*浙江大学学报(医学版)*,2016,45(3):261-267.
- [12] WANG L, LI J, XIE Y, et al. Association between serum homocysteine and oxidative stress in elderly patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome [J]. *Biomed Environ Sci*, 2010,23(1):42-47.
- [13] OZKAN Y, FIRAT H, SIMŞEK B, et al. Circulating nitric oxide (NO), asymmetric dimethylarginine (ADMA),

- homocysteine, and oxidative status in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS)[J]. *Sleep Breath*, 2008, 12(2):149-154.
- [14] 周蓉靖, 徐雄鹰, 蔡美琴, 等. 急性脑梗死合并 OSAHS 患者 hs-CRP 及 Hcy 水平的变化[J]. *中华全科医学*, 2014, 12(10):1577-1579, 1593.
- [15] 张秀芳, 吕淑娟, 张玉梅, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血浆同型半胱氨酸测定的临床意义[J]. *疑难病杂志*, 2010, 9(9):716-717.
- [16] 王善全, 刘成洲, 刘同祥. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者血清同型半胱氨酸、胱抑素 C 表达水平及临床价值[J]. *中国医药导报*, 2018, 15(4): 73-76.
- [17] LI J, JIANG S, ZHANG Y, et al. H-type hypertension and risk of stroke in chinese adults; a prospective, nested case-control study[J]. *J Transl Int Med*, 2015, 3(4):171-178.
- [18] 胡兆霆, 侯庆臻, 赵素玲, 等. H 型高血压患者颈动脉结构和功能变化及与亚临床炎症的相关性[J]. *南方医科大学学报*, 2012, 32(8) :1175-1178.
- [19] YE Z, WANG C, ZHANG Q, et al. Prevalence of homocysteine-related hypertension in patients with chronic kidney disease[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2017, 19(2):151-160.
- [20] 齐旭浩, 王春生. OSAHS 合并高血压患者血浆同型半胱氨酸与颈动脉厚度的相关性观察[J]. *心脑血管病防治*, 2012, 12(6): 469-471.
- [21] 方 雁, 郝青林, 李珊珊. OSAHS 合并高血压患者血浆同型半胱氨酸水平相关性研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2015, 17(8):12-14.
- [22] 董 彬, 薛承景, 赵雅宁, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征合并高血压性脑出血患者血浆内皮素 1 和同型半胱氨酸水平及其对认知功能的影响研究[J]. *中国全科医学*, 2017, 20(21):2578-2582.
- [23] 刘基文, 王 亮, 张晓刚, 等. H 型高血压合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的观察[J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15(30):5867-5870.
- [24] NODA A, NAKATA S, KOIKE Y, et al. Continuous positive airway pressure improves daytime baroreflex sensitivity and nitric oxide production in patients with moderate to severe obstructive sleep apnea syndrome[J]. *Hypertens Res*, 2007, 30(8):669-676.
- [25] CHEN X, NIU X, XIAO Y, et al. Effect of continuous positive airway pressure on homocysteine levels in patients with obstructive sleep apnea; a meta-analysis [J]. *Sleep Breath*, 2014, 18(4):687-694.
- [26] YU S, LIU F, WANG Q, et al. Effect of revised UPPP surgery on ambulatory BP in sleep apnea patients with hypertension and oropharyngeal obstruction[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2010, 32(1): 49-53.
- [27] HU S, REN L, WANG Y, et al. Homocysteine-lowering therapy and early functional outcomes of ischemic patients with H-type hypertension; a retrospective analysis of CNSR [J]. *Australas Phys Eng Sci Med*, 2015, 38(4):785-791.
- [28] WALD D S, LAW M, MOMS J K. Homocysteine and cardiovascular disease; evidence on causality from a meta-analysis[J]. *BMJ*, 2002, 325(7374):1202.

[本文编辑] 姬静芳