

短睡眠促进心血管疾病发病的可能机制

杨本钊 张艳达 赵健 袁帅 贺治青 丁茹 吴宗贵 梁春

【摘要】 短睡眠对人体健康具有显著影响,与心血管疾病的发病率和死亡率升高密切相关。短睡眠可通过影响血管内皮功能、炎症反应、凝血功能和神经系统功能等机制参与心血管疾病的发生、发展,睡眠干预可能是心血管疾病的重要预防策略和潜在治疗靶点。

【关键词】 短睡眠;心血管疾病;发病机制

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2019.05.009

美国睡眠医学和睡眠研究学会建议成人的适宜睡眠时间为每晚 7~9 h^[1]。短睡眠是指每晚睡眠时间<6 h^[2],生活行为方式可导致睡眠时间缩短。繁忙的工作或在睡觉前使用电子设备等生活习惯,均是导致睡眠时间缩短的原因。短睡眠会引起机体多种病理生理变化,与多种疾病的发生、发展密切相关^[3-10]。本文主要介绍短睡眠与心血管疾病的关系以及可能的机制。

1 短睡眠与心血管疾病

睡眠质量在疾病预防中有重要作用^[11]。一项纳入了 153 项研究的荟萃分析提示,短睡眠与疾病发病率和全因死亡率增加显著相关(RR = 1.12, 95%CI: 1.08~1.16)^[12]。短睡眠增加了糖尿病、高血压、肥胖和冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)的发病风险。此外,<6 h 的睡眠时间与死亡率的增加呈线性相关。

1.1 高血压

在调整混杂因素(吸烟、肥胖和社会经济状况)之后,短睡眠与高血压风险增加之间的关联与年龄和性别有关^[13]。短睡眠是高血压的重要危险因素^[14],短睡眠使高血压前期的风险增加 2.5 倍(95%CI: 0.9~6.9),而睡眠效率低则与收缩压增加相关。睡眠时间越短,高血压发病率越高。然而,大多数流行病学证据都是基于自我报告的睡眠

持续时间,只有少数研究评估了客观测量的睡眠持续时间与高血压之间的关系。通过延长睡眠时间和改善睡眠质量可能成为预防和治疗高血压的新靶点。

1.2 心功能和心律失常

人体研究表明,睡眠损失可引起亚临床左室舒张功能障碍,并且可在没有心功能障碍的情况下使左房舒张早期顺应率降低^[15]。睡眠剥夺可引起心脏电生理的改变,QT 间期延长。睡眠损失可能影响心房功能,并促进心房颤动等心律失常的发生^[16]。睡眠中断和随之而来的睡眠损失与住院患者室性早搏增加和心脏骤停增多有关^[17]。

1.3 冠心病

短睡眠与冠心病发病风险密切相关(RR = 1.26, 95%CI: 1.15~1.38)^[12]。一项纳入了 71 617 名 45~65 岁健康女性的队列研究,根据睡眠时间评估冠心病相关事件的发生率,在调整混杂因素(打鼾、吸烟等)后,与睡眠时间为 8 h 的女性相比,每晚睡眠时间<5 h 的女性患冠状动脉疾病的相对风险为 1.45(95%CI: 1.10~1.92)^[18]。睡眠时间短的人群患冠心病的风险高(RR = 1.55, 95%CI: 1.33~1.81),每晚睡眠时间<7 h,非致命性和致命性冠心病事件的发生率较高,相对疾病风险为 1.48(95%CI: 1.22~1.80)^[19]。大多数证据支持短睡眠与冠心病发病风险增加相关,睡眠质量越差,冠心病发病风险越高。

2 短睡眠促进心血管疾病发生的可能机制

2.1 炎症反应

炎症反应是参与心血管疾病发展的最重要的机制之一^[20]。个体部分睡眠剥夺后(睡眠限制为

基金项目:国家自然科学基金(81473445,91539118,81611130092);上海市科委优秀学术带头人计划(17XD1405000);上海市医学领军人才计划(LJRC2015-21);上海市中西医结合临床协作项目[Zy(20182020)-FWTX-1102]

作者单位:200003 上海,海军军医大学长征医院心内科

通信作者:梁春,Email: chunliang@smmu.edu.cn

4 h),单核细胞中白细胞介素(IL)-6 和肿瘤坏死因子生成增加。IL-6 的循环水平具有昼夜节律性,与前一晚的睡眠量呈负相关^[21],急性睡眠剥夺会影响 IL-6 分泌的昼夜节律模式,导致白天分泌过多和夜间分泌减少。在啮齿类动物中,IL-6 抑制血管松弛并增加全身血管的收缩。C 反应蛋白(CRP)是主要在 IL-6 调控下由肝脏合成的急性期反应物。在完全睡眠剥夺(88 h)和部分睡眠剥夺(每晚睡眠 4 h,持续 10 d)后,成人血浆 CRP 升高^[22]。另一项研究发现,部分睡眠剥夺后血浆 CRP 水平升高,即使在睡眠恢复 2 d 后 CRP 水平仍高^[23]。一些研究认为部分和完全睡眠剥夺后的促炎状态可促进氧化应激,引起内皮功能障碍,促进血栓形成因子的释放,从而增加动脉粥样硬化发生率。

2.2 氧化应激

氧化应激影响内皮细胞和平滑肌细胞的生长、增殖和迁移。过量的氧自由基(ROS)可通过直接和不可逆的氧化损伤引发血管疾病^[24]。实验性短期睡眠剥夺与髓过氧化物酶水平增加有关。胰岛素样生长因子 1(IGF1)的水平在睡眠剥夺后增加,与活化的中性粒细胞释放氧化剂有关^[4]。

2.3 内皮功能障碍

睡眠时间短(过去 7 d 内每晚睡眠时间<7 h)的成人血中内皮素 1 水平升高,表明短睡眠时间可能与较高的内皮素 1 介导的血管收缩相关^[7]。中度睡眠剥夺与肱动脉血管内皮功能障碍相关^[25]。在急性完全睡眠剥夺后,可观察到大鼠内皮依赖性血管反应性降低,与细胞间黏附分子 1 和 IL-6 的水平增加相关^[26]。

2.4 血栓前状态

D-二聚体、凝血因子Ⅷ、血管性血友病因子(vWF)和纤维蛋白原水平升高的患者冠状动脉疾病发病风险增加^[27]。Whitehall II 研究显示,与夜间睡眠时间为≥7 h 的男性相比,夜间睡眠时间<7 h 的男性血浆 vWF 水平较高^[28],血栓形成标志物水平升高可反映内皮功能障碍和动脉粥样硬化的炎性状态。

2.5 自主神经系统功能紊乱

部分、全部急性睡眠剥夺或睡眠片段化后交感神经活动增加。在整夜完全睡眠剥夺后,心血管系统对应激原的反应能力降低。在完全睡眠剥夺后,血压变异性的低频成分增加,压力感受反射敏感性降低。因此,急性睡眠剥夺对血流动力学和自主神

经参数具有重要影响。部分睡眠剥夺 5 d 后,总心率变异性降低,交感迷走神经平衡转向交感神经优势和副交感神经退化(表现为心率变异性低频成分增加,高频成分减少),血压变异性低频成分增加^[29]。部分睡眠剥夺也会使心率加快,与昼夜节律失调相关的部分睡眠剥夺会增加尿中去甲肾上腺素水平并减少夜间心率变异性。交感神经兴奋增加是独立的心血管危险因素,交感神经过度激活可导致心率增加,肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)激活,进而引起动脉收缩、动脉壁压力增加、心肌耗氧量增加、心肌储备下降和冠状动脉血流下降^[30]。急性或部分慢性睡眠剥夺后自主神经失调可能会减弱自主神经系统对炎性反应的调控,导致促炎状态^[31]。

睡眠时间短是全球性健康问题,短睡眠与体内稳态改变有关。短睡眠是心血管疾病可预防的危险因素,对睡眠的干预可能是心血管疾病的重要预防策略和潜在治疗靶点。当前仅有少量关于睡眠改善对心血管结局影响的小型研究,未来的研究应侧重于观察改善睡眠的治疗干预效果。

参 考 文 献

- [1] Consensus Conference Panel, Watson NF, Badr MS, et al. Joint consensus statement of the American academy of sleep medicine and sleep research society on the recommended amount of sleep for a healthy adult: methodology and discussion[J]. Sleep, 2015, 38(8):1161-1183.
- [2] Grandner MA, Patel NP, Gehrman PR, et al. Problems associated with short sleep: bridging the gap between laboratory and epidemiological studies[J]. Sleep Med Rev, 2010, 14(4):239-247.
- [3] Neufeld EV, Carney JJ, Dolezal BA, et al. Exploratory study of heart rate variability and sleep among emergency medical services shift workers[J]. Prehospital Emergency Care, 2017, 21(1):18-23.
- [4] Sauvet F, Drogou C, Bougard C, et al. Vascular response to 1 week of sleep restriction in healthy subjects. A metabolic response? [J]. Int J Cardiol, 2015, 190:246-255.
- [5] Irwin MR, Witaransa T, Caudill M, et al. Sleep loss activates cellular inflammation and signal transducer and activator of transcription (STAT) family proteins in humans [J]. Brain Behav Immun, 2015, 47(SD): 86-92.
- [6] Faraut B, Boudjeltia KZ, Vanhamme LA. Immune, inflammatory and cardiovascular consequences of sleep restriction and recovery[J]. Sleep Med Rev, 2012, 16(2): 137-149.
- [7] Weil BR, Mestek ML, Westby CM, et al. Short sleep duration is associated with enhanced endothelin-1 vasoconstrictor tone[J]. Can J Physiol Pharmacol, 2010, 88

- (8);777-781.
- [8] Nakazaki C, Noda A, Koike Y, et al. Association of insomnia and short sleep duration with atherosclerosis risk in the elderly[J]. *Am J Hypertens*, 2012, 25(11):1149-1155.
 - [9] De Bernardi RA, Da Silva CC, Vasques AC, et al. Association of sleep deprivation with reduction in insulin sensitivity as assessed by the hyperglycemic clamp technique in adolescents[J]. *JAMA Pediatr*, 2016, 170(5):487-494.
 - [10] Toraldo DM, Peverini F, De Benedetto M, et al. Obstructive sleep apnea syndrome; blood viscosity, blood coagulation abnormalities, and early atherosclerosis[J]. *Lung*, 2013, 191(1):1-7.
 - [11] Riggs DW, Yeager RA, Bhatnagar A. Defining the human envirome an omics approach for assessing the environmental risk of cardiovascular disease[J]. *Circ Res*, 2018, 122(9):1259-1275.
 - [12] Itani O, Jike M, Watanabe N, et al. Short sleep duration and health outcomes: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression[J]. *Sleep Med*, 2017, 32:246-256.
 - [13] Wu XM, Sun YE, Niu KJ, et al. Association of self-reported sleep duration and hypertension: results of a Chinese prospective cohort study[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2016, 38(6):514-519.
 - [14] Fang J, Wheaton AG, Keenan NL, et al. Association of sleep duration and hypertension among US adults varies by age and sex[J]. *Am J Hypertens*, 2012, 25(3):335-341.
 - [15] Cakici M, Dogan A, Cetin M, et al. Negative effects of acute sleep deprivation on left ventricular functions and cardiac repolarization in healthy young adults [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2015, 38(6):713-722.
 - [16] Acar G, Akcakoyun M, Sari I, et al. Acute sleep deprivation in healthy adults is associated with a reduction in left atrial early diastolic strain rate[J]. *Sleep Breath*, 2013, 17(3):975-983.
 - [17] Miner SE, Pahal D, Nichols LA, et al. Sleep disruption is associated with increased ventricular ectopy and cardiac arrest in hospitalized adults[J]. *Sleep*, 2016, 39(4):927-935.
 - [18] Ayas NT, White DP, Manson JE, et al. A prospective study of sleep duration and coronary heart disease in women[J]. *Sleep*, 2002, 25(S):A107-A108.
 - [19] Cappuccio FP, Cooper D, D'elia L, et al. Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies[J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(12):1484-1492.
 - [20] Zhang PY, Xu X, Li XC. Cardiovascular diseases; oxidative damage and antioxidant protection [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18(20):3091-3096.
 - [21] Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, et al. Circadian interleukin-6 secretion and quantity and depth of sleep[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84(8):2603-2607.
 - [22] Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, et al. Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43(4):678-683.
 - [23] van Leeuwen WM, Lehto M, Karisola P, et al. Sleep restriction increases the risk of developing cardiovascular diseases by augmenting proinflammatory responses through IL-17 and CRP[J]. *PLoS One*, 2009, 4(2):e4589.
 - [24] Muenzel T, Camici GG, Maack CA, et al. Impact of oxidative stress on the heart and vasculature part 2 of a 3-part series[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(2):212-229.
 - [25] Calvin AD, Covassin N, Kremers WK, et al. Experimental sleep restriction causes endothelial dysfunction in healthy humans[J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3(6):e001143.
 - [26] Orshal JM, Khalil RA. Interleukin-6 impairs endothelium-dependent NO-cGMP-mediated relaxation and enhances contraction in systemic vessels of pregnant rats[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2004, 286(6):R1013-R1023.
 - [27] Kim HC, Greenland P, Rossouw JE, et al. Multimarker prediction of coronary heart disease risk the women's health initiative[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(19):2080-2091.
 - [28] Miller MA, Kandala NB, Kumari MA, et al. Relationships between sleep duration and von willebrand factor, factor VIII, and fibrinogen Whitehall II study[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(10):2032-2038.
 - [29] Dettoni JL, Consolim-Colombo FM, Drager LF, et al. Cardiovascular effects of partial sleep deprivation in healthy volunteers[J]. *J Appl Physiol (1985)*, 2012, 113(2):232-236.
 - [30] Malliani A, Montano N. Emerging excitatory role of cardiovascular sympathetic afferents in pathophysiological conditions[J]. *Hypertension*, 2002, 39(1):63-68.
 - [31] Tracey KJ. The inflammatory reflex[J]. *Nature*, 2002, 420(6917):853-859.

(收稿:2019-04-16 修回:2019-05-27)

(本文编辑:丁媛媛)